



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0044941
(43) 공개일자 2018년05월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61N 1/36 (2006.01) *A61B 5/04* (2006.01)

(71) 출원인
갈바니 바이오일렉트로닉스 리미티드

A61B 5/08 (2006.01)

영국, 미들섹스 티더블유8 9지에스, 브렌트퍼드,
그레이트 웨스트 로드 980

(52) CPC특허분류

A61N 1/36053 (2013.01)

(72) 발명자

A61B 5/04001 (2013.01)

카르, 미카엘 존

(21) 출원번호 10-2018-7007903

미국 19406-0939 펜실베이니아 킹 오브 프러시아
스웨덴란드 로드 709

(22) 출원일자(국제) 2016년08월18일

훈스버거, 제랄드 이.

심사청구일자 없음

미국 19406 펜실베이니아 킹 오브 프러시아 스웨
덴란드 709

(85) 번역문제출일자 2018년03월20일

쾅, 케빈 케이.

(86) 국제출원번호 PCT/IB2016/054957

미국 19406 펜실베이니아 킹 오브 프러시아 스웨
덴란드 709

(87) 국제공개번호 WO 2017/033101

국제공개일자 2017년03월02일

(74) 대리인

(30) 우선권주장

62/208,057 2015년08월21일 미국(US)

특허법인 남앤드남

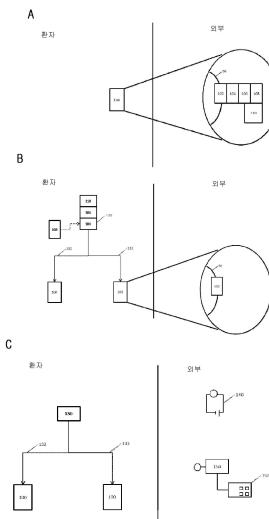
전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 신경조절 디바이스

(57) 요 약

본 발명은 신경 활동의 탈신경, 절제 또는 차단을 기반으로 하는 이러한 기법과는 달리, 신경 활동을 자극함으로써 기관지수축을 예방하거나 개선할 수 있는 디바이스 및 방법을 제공한다. 본 발명에 따른 방법 및 디바이스는 반응적으로 또는 요구에 따라 작용할 수 있으며, 신경 구조 및 기능을 보존할 수 있으며, 최소의 부수적 부작용과 관련될 것이다. 특히, 본 발명은 미주 신경에서 신경 활동을 자극하기 위해 신호를 미주 신경 예를 들어, 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지로 전달시키는 디바이스 및 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61B 5/08 (2013.01)
A61N 1/36057 (2013.01)
A61N 1/3611 (2013.01)
A61N 1/36135 (2013.01)
A61N 1/36171 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

환자의 미주 신경에서 신경 활동을 자극하기 위한 장치로서,

각각 환자의 상기 미주 신경에 신호를 적용하도록 구성된 하나 이상의 트랜스듀서; 및

하나 이상의 트랜스듀서에 연결된 제어기로서, 신호가 상기 신경의 신경 활동을 자극하여 환자에서 생리학적 반응을 생성하도록 하나 이상의 트랜스듀서 각각에 의해 적용되는 신호를 조정하는 제어기를 포함하는 장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 신호가 신경의 구심성 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극하는 장치.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 신호가 신경의 구심성 A 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극하는 장치.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 트랜스듀서 각각에 의해 적용된 신호가 전기 신호, 광 신호, 초음파 신호 및 열 신호로부터 독립적으로 선택되는 장치.

청구항 5

제4항에 있어서, 신호 또는 신호들이 전기 신호이며, 신호를 적용하도록 구성된 하나 이상의 트랜스듀서는 전극인 장치.

청구항 6

제5항에 있어서, 신호가 1 Hz - 1 kHz, 임의로 1-500 Hz, 임의로 1-200 Hz, 임의로 50-150 Hz, 임의로 100 Hz 범위의 주파수를 갖는 직류(DC) 파형을 포함하는 장치.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 신호가 0.005-0.1 ms, 임의로 0.01-0.05, 임의로 0.01-0.04 ms, 임의로 0.01-0.03 ms, 임의로 0.01-0.02 ms, 임의로 0.01 ms, 0.02 ms, 또는 0.04 ms의 펄스 지속시간을 갖는 하나 이상의 DC 파형을 포함하는 전기 신호인 장치.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 신호가 1-8000 μ A, 임의로 1-6000 μ A, 임의로 1-4000 μ A, 임의로 10-4000 μ A, 임의로 10-3000 μ A, 임의로 10-2000 μ A, 임의로 20-1000 μ A, 임의로 20-500 μ A, 임의로 50-250 μ A의 전류를 갖는 장치.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 생리학적 반응이 기관지수축의 치료; 부교감신경 긴장 감소, 교감신경 긴장 증가, 기도 평활근 긴장 감소, 혈중 산소 포화 증가, 혈중 이산화탄소 농도 감소, 일회 중간-호기량 증가, 호흡율 감소, 총 폐활량 증가, 강제 호기 부피 증가, 호기 시간 증가, 및 신호 적용 전보다 건강한 개체가 나타내는 것과 더욱 근접하게 유사한 미주 신경의 활동 전위 또는 활동 전위의 패턴 중 하나 이상인 장치.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, 장치가 환자에서 하나 이상의 생리학적 파라미터를 검출하기 위해 제어기에 결합된 검출기 요소를 추가로 포함하는 장치.

청구항 11

제10항에 있어서, 생리학적 파라미터가 소정의 역치 값을 충족하거나 초과하는 것으로 검출되는 경우 검출기가 상기 하나 이상의 트랜스듀서 각각이 상기 신호를 적용하게 하는 장치.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 검출된 생리학적 파라미터 중 하나 이상이 부교감신경 긴장, 교감신경 긴장, ASM 긴장, 흉막내압, 혈중 산소 포화, 혈중 이산화탄소 농도, 중간-호기량, 호기 시간, 호흡률, 총 폐활량, 및 강제 호기 부피로부터 선택되는 장치.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 검출된 생리학적 파라미터가 환자의 신경에서 활동 전위 또는 활동 전위의 패턴을 포함하며, 활동 전위 또는 활동 전위의 패턴은 기관지수축과 관련된 장치.

청구항 14

제13항에 있어서, 활동 전위가 환자의 미주 신경, 임의로 환자의 경부 미주 신경 또는 환자의 미주 신경의 허파 가지의 활동 정위인 장치.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, 신호가 적용되는 미주 신경이 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지인 장치.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 있어서, 신호를 적용하는 하나 이상의 트랜스듀서의 결과로서 신경 활동의 자극이 실질적으로 지속적인 장치.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 있어서, 신경 활동의 자극이 일시적인 장치.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 있어서, 신경 활동의 조절이 교정성인 장치.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서, 장치가 환자 내로의 적어도 부분적인 이식, 임의로 환자 내로의 완전한 이식에 적합한 장치.

청구항 20

환자에서 기관지수축을 치료하는 방법으로서,

- i. 제1항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 따른 장치를 환자에 이식하는 단계;
- ii. 장치의 적어도 하나의 트랜스듀서를 환자의 미주 신경과 신호전달 접촉되도록 위치시키는 단계;
- iii. 장치를 작동시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 단계 (ii)가 제1 트랜스듀서를 상기 환자의 왼쪽 미주 신경과 신호전달 접촉되도록 위치시키고, 제2 트랜스듀서를 상기 환자의 오른쪽 미주 신경과 신호전달 접촉되도록 위치시키고, 제1 신호는 제1 트랜스듀서에 의해 상기 환자의 왼쪽 미주 신경에 적용되고, 제2 신호는 제2 트랜스듀서에 의해 상기 환자의 오른쪽 미주 신경에 적용되는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 제1 및 제2 트랜스듀서가 제1항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 따른 동일한 장치의 일부인 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 제1 신호 및 제2 신호가 독립적으로 선택되는 방법.

청구항 24

제21항 또는 제22항에 있어서, 제1 신호 및 제2 신호가 동일한 신호인 방법.

청구항 25

제20항 내지 제24항 중의 어느 한 항에 있어서, 미주 신경 또는 신경들이 각각 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지인 방법.

청구항 26

제20항 내지 제25항 중의 어느 한 항에 있어서, 기관지수축을 치료하는 방법이 COPD 또는 천식을 치료하는 방법인 방법.

청구항 27

환자에서 기관지수축을 치료하는 방법으로서, 상기 환자의 미주 신경에 신호를 적용하여 환자의 상기 신경에서 신경 활동을 자극하는 것을 포함하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 신호가 적용되는 신경의 구심성 섬유에서 신호가 신경 활동을 선택적으로 자극하는 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 신호가 적용되는 신경의 구심성 A 섬유에서 신호가 신경 활동을 선택적으로 자극하는 방법.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, 신호가 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지에 적용되는 방법.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중의 어느 한 항에 있어서, 신호가 신호를 적용하도록 구성된 하나 이상의 트랜스듀서를 포함하는 신경조절 디바이스에 의해 적용되는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 신경조절 디바이스가 환자에 적어도 부분적으로 이식되고, 임의로 환자에 완전히 이식되는 방법.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중의 어느 한 항에 있어서, 질환의 치료가 측정가능한 생리학적 파라미터의 개선에 의해 표시되며, 상기 측정가능한 생리학적 파라미터는 부교감신경 긴장, 교감신경 긴장, ASM 긴장, 혈중 산소 포화, 혈중 이산화탄소 농도, 1회 중간-호기량, 호기 시간, 호흡률, 총 폐활량, 강제 호기 부피, 신호가 적용되는 신경에서 신경 활동의 프로파일 중 적어도 하나인 방법.

청구항 34

제27항 내지 제33항 중의 어느 한 항에 있어서, 신경 활동의 조절이 실질적으로 지속적인 방법.

청구항 35

제27항 내지 제33항 중의 어느 한 항에 있어서, 신경 활동의 조절이 일시적인 방법.

청구항 36

제27항 내지 제33항 중의 어느 한 항에 있어서, 신경 활동의 조절이 교정성인 방법.

청구항 37

제27항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, 적용된 신호가 전기 신호, 광 신호, 또는 초음파 신호인 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 신호가 전기 신호이고, 신호가 신경조절 디바이스에 의해 적용되는 경우, 신호를 적용하도록 구성된 하나 이상의 트랜스듀서가 전극인 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 전기 신호가 1 Hz - 1 kHz, 임의로 1-500 Hz, 임의로 1-200 Hz, 임의로 50-150 Hz, 임의로, 100 Hz 범위의 주파수를 갖는 직류(DC) 파형을 포함하는 방법.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 신호가 0.005-0.1 ms, 임의로 0.01-0.05, 임의로 0.01-0.04 ms, 임의로 0.01-0.03 ms, 임의로 0.01-0.02 ms, 임의로 0.01 또는 0.02 ms, 또는 0.04 ms의 펄스 지속시간을 갖는 하나 이상의 DC 파형을 포함하는 방법.

청구항 41

제38항 내지 제40항 중의 어느 한 항에 있어서, 신호가 1-8000 μ A, 임의로 1-6000 μ A, 임의로 1-4000 μ A, 임의로 10-4000 μ A, 임의로 10-3000 μ A, 임의로 10-2000 μ A, 임의로 20-1000 μ A, 임의로 20-500 μ A, 임의로 50-250 μ A의 전류를 갖는 방법.

청구항 42

제27항 내지 제41항 중의 어느 한 항에 있어서, 환자의 하나 이상의 생리학적 파라미터를 검출하는 단계를 추가로 포함하며, 여기에서 검출된 생리학적 파라미터가 소정의 역치 값을 충족시키거나 초과하는 경우에만 신호가 적용되는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 하나 이상의 검출된 생리학적 파라미터가 부교감신경 긴장, 교감신경 긴장, ASM 긴장, 흉막내압, 혈중 산소 포화, 혈중 이산화탄소 농도, 중간-호기량, 호기 시간, 호흡률, 총 폐활량, 및 강제 호기 부피로부터 선택되는 방법.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 하나 이상의 검출된 생리학적 파라미터가 환자의 신경에서 활동 전위 또는 활동 전위의 패턴을 포함하며, 활동 전위 또는 활동 전위의 패턴은 기관지수축과 관련된 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 검출된 활동 전위가 환자의 미주 신경, 임의로 환자의 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 하파 가지의 활동 전위인 방법.

청구항 46

제42항 또는 제45항 중의 어느 한 항에 있어서, 신호가 신경조절 디바이스에 의해 적용되며, 신경조절 디바이스

는 하나 이상의 생리학적 파라미터를 검출하도록 구성된 하나 이상의 검출기를 추가로 포함하는 방법.

청구항 47

제27항 내지 제46항 중의 어느 한 항에 있어서, 제1 신호가 상기 환자의 왼쪽 미주 신경에 적용되며, 제2 신호는 상기 환자의 오른쪽 미주 신경에 적용되는 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 제1 신호 및 제2 신호가 독립적으로 선택되는 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 제1 신호 및 제2 신호가 동일한 신호인 방법.

청구항 50

제47항 내지 제49항 중의 어느 한 항에 있어서, 신호가 신경조절 디바이스에 의해 적용되는 경우, 각각의 신호는 동일한 신경조절 디바이스에 의해 적용되는 방법.

청구항 51

제47항 내지 제49항 중의 어느 한 항에 있어서, 신호가 신경조절 디바이스에 의해 적용되는 경우, 각각의 신호는 상이한 신경조절 디바이스에 의해 적용되는 방법.

청구항 52

제27항 내지 제46항 중의 어느 한 항에 있어서, 신호가 일측으로(unilaterally) 적용되는 방법.

청구항 53

제27항 내지 제52항 중의 어느 한 항에 있어서, 기관지수축을 치료하는 방법이 천식 또는 COPD를 치료하는 방법인 방법.

청구항 54

제27항 내지 제53항 중의 어느 한 항에 있어서, 환자에 기관지확장제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 55

환자에서 기관지수축을 치료하는 방법에 사용하기 위한 기관지확장제로서, 방법은

- i. 상기 환자의 미주 신경에 신호를 적용하여 상기 미주 신경에서 신경 활동을 자극하는 단계; 및
- ii. 환자에 기관지확장제를 투여하는 단계를 포함하는 기관지확장제.

청구항 56

제55항에 있어서, 기관지확장제가 할콜린성 화합물 또는 베타-아드레날린수용체 작용제인 기관지확장제.

청구항 57

제55항 또는 제56항에 있어서, 신호가 신호를 적용하도록 구성된 하나 이상의 트랜스듀서를 포함하는 신경조절 디바이스에 의해 적용되며, 임의로 신경조절 디바이스는 환자에 적어도 부분적으로 이식되고, 임의로 환자에 완전히 이식되는, 기관지확장제.

청구항 58

제55항 내지 제57항 중의 어느 한 항에 있어서, 신호가 적용되는 신경의 구심성 섬유에서 신호가 신경 활동을 선택적으로 자극하는 기관지확장제.

청구항 59

제55항 내지 제58항 중의 어느 한 항에 있어서, 신호가 적용되는 신경의 구심성 A 섬유에서 신호가 신경 활동을 선택적으로 자극하는 기관지확장제.

청구항 60

제55항 내지 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 신호가 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지에 적용되는 기관지확장제.

청구항 61

제55항 내지 제60항 중의 어느 한 항에 있어서, 신호가 전기 신호이고, 신호가 신경조절 디바이스에 의해 적용되는 경우, 신호를 적용하도록 구성된 하나 이상의 트랜스듀서가 전극인 기관지확장제.

청구항 62

제61항에 있어서, 전기 신호가 1 Hz - 1 kHz, 임의로 1-500 Hz, 임의로 1-200 Hz, 임의로 50-150 Hz, 임의로 100 Hz 범위의 주파수를 갖는 직류(DC) 파형을 포함하는 기관지확장제.

청구항 63

제61항 또는 제62항에 있어서, 전기 신호가 0.005-0.1 ms, 임의로 0.01-0.05, 임의로 0.01-0.04 ms, 임의로 0.01-0.03 ms, 임의로 0.01-0.02 ms, 임의로 0.01ms 또는 0.02 ms 또는 0.04 ms의 펄스 지속시간을 갖는 하나 이상의 DC 파형을 포함하는 기관지확장제.

청구항 64

제61항 내지 제63항 중의 어느 한 항에 있어서, 전기 신호가 1-8000 μ A, 임의로 1-6000 μ A, 임의로 1-4000 μ A, 임의로 10-4000 μ A, 임의로 10-3000 μ A, 임의로 10-2000 μ A, 임의로 20-1000 μ A, 임의로 20-500 μ A, 임의로 50-250 μ A의 전류를 갖는 기관지확장제.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중의 어느 한 항에 있어서, 환자가 포유동물 환자, 임의로 인간 환자인 장치, 방법 또는 기관지확장제.

청구항 66

환자에서 기관지수축 예를 들어, COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축을 치료하는데 사용하기 위한 신경조절 전기 파형으로서, 파형은 1-1000 Hz의 주파수를 갖는 직류(DC) 파형이어서 환자의 미주 신경에 적용될 경우, 파형이 신경에서 신경 신호전달을 자극하고, 임의로 신경의 구심성 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극하고, 더욱 바람직하게는, 구심성 A 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극하는 신경조절 전기 파형.

청구항 67

환자의 미주 신경에서 신경 활동을 자극함으로써, 임의로 미주 신경의 구심성 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극함으로써, 임의로 미주 신경의 구심성 A 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극함으로써 환자에서 기관지수축, 예를 들어, COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축을 치료하기 위한 신경조절 디바이스의 용도.

청구항 68

환자에서 기관지수축을 치료하는데 사용하기 위한 기관지확장제로서, 환자가 이식된 제1항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 따른 장치를 갖는 기관지확장제.

청구항 69

제1항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 따른 복수의 장치를 포함하는 면역조절 시스템.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

- [0001] 폐로의 공기 통과는 직경이 일정하지는 않으나 전도 기도의 벽에 위치한 기도 평활근(ASM)의 긴장 변화에 의해 조절될 수 있는 전도 기도를 통해 발생한다. 긴장 정도는 주로 아세틸콜린을 방출하여 수축을 초래하는 부교감 신경의 조정하에 있다. 긴장 정도는 기도 평활근 상에서 아세틸콜린의 상호작용을 차단하는 약물이 근육의 이완을 초래하고 이에 따라 기도의 직경을 증가시켜 기류에 대한 내성이 저하되게 하는 휴지 상태하에 존재한다. 이러한 기관지확장은 기도 질환 예컨대, 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)을 갖는 환자에게 유익하다.
- [0002] 소분자 "기관지확장제"는 교감 신경전달물질(예를 들어, 카테콜아민 예컨대, 노르-에피네프린 및 에피네프린)에 대한 효능제로서 작용함으로써, 또는 부교감 신경전달물질에 대한 길항제로서 작용함으로써 기도 평활근의 수축을 역전시킨다. 예를 들어, 베타-아드레날린 수용체 작용제(예를 들어, 살부타몰)는 기도 평활근에서 베타 2 아드레날린 수용체를 활성화시킴으로써 기관지확장제로서 작용하며, 상기 수용체는 활성화되는 경우 기도 평활근의 이완을 일으킨다. 항무스카린성 기관지확장제(또한, 항콜린제로서 공지됨)는 아세틸콜린-매개된 부교감 신호 전달을 통해 활성화되는 경우 기관지수축을 달리 초래하는 기도 평활근에서 무스카린성 수용체를 차단함으로써 작용한다.
- [0003] 기관지확장성 신호전달과 기관지수축성 신호전달 사이의 균형 조절은 천식 및 COPD와 같은 기관지수축을 특징으로 하는 많은 질병 치료의 기초를 형성하였다. 20세기 초반에, 탈신경 - 폐를 자극하는 신경을 절단 - 은 이들 질환에 대한 치료학적 접근법으로서 조사되었다. 그러나, 이러한 방법은 조잡하고 상당한 부작용을 초래하였는데, 아마도 그 이유는 미주 신경이 폐 및 호흡 이외에 많은 기관 및 신체 기능을 조절하기 때문일 수 있다. 신경의 부분적 또는 전체적인 절제와 같은 파괴성 과정을 통해 신경 신호전달의 균형에 영향을 미치는 최선 시도는 유사한 단점을 가질 수 있다.
- [0004] 기도를 자극하는 부교감 신경의 활동 수준은 감각신경 말단이 전도 기도 및 폐에 위치하는 미주 신경에서 운반된 감각 신경의 3개의 별개의 서브셋으로부터의 입력에 의해 증가되거나 감소될 수 있다 (Coleridge HM, Coleridge JC. Annu Rev Physiol. 1994; 56: 69-91, 본원에 참고로 통합됨). 활성화가 부교감 신경에서 증가된 활동과 관련이 있는 2개의 감각 신경 서브타입은 자극물질에 의해 선택적으로 활성화되며 급속 적응 수용체 (RAR:Rapidly Adapting Receptor) 및 C-섬유로서 공지되어 있다. RAR 및/또는 C-섬유 활성화는 기관지수축과 관련이 있다. 이에 반해, 느린 적응 수용체(SAR:Slowly Adapting Receptor)는 자극물질에 의해 활성화되지 않으나 폐 팽창 동안 기도의 스트레칭에 의해 활성화된다. 흡기를 동반한 SAR로부터의 활동 증가는 흡기를 종료하고 호기를 촉진함으로써 호흡에 대한 흡기-억제 영향을 빌휘한다는 것이 일반적으로 받아들여진다. 이는 헤링-브로이어(Hering-Breuer) 반사로서 알려져 있다. 이러한 반사는 의식이 있고 마취된 동물에 존재하며, 인간 영아에서 입증될 수 있으며 (Hassan A, Gossage J, Ingram D, Lee S, Milner AD. J Appl Physiol. 2001; 90:763-769, 참조로 본원에 통합됨); 그러나, SAR 활동의 명백한 증거에도 불구하고 이는 성인 인간에서 호흡 조절에 역할을 하지 못한다(Guz A, Trenchard DW. J Physiol. 1971 Mar;213(2):329-43, 본원에 참조로 통합됨). 폐 스트레치는 또한 기관지확장과 관련이 있으며, 헤링-브로이어 반사를 담당하는 SAR에 의해 매개된다(Widdicombe JG, Nadel JA. J Appl Physiol. 1963 Jul;18:681-6, 본원에 참조로 통합됨). 헤링 브로이어 반사와 달리, 폐 스트레치-유도된 기관지확장은 건강한 인간에서 존재하지만 천식(Kapsali T, Permutt S, Laube B, Scichilone N, Togias A. J Appl Physiol (2000).;89(2):711-20, 본원에 참조로 통합됨) 및 COPD (Scichilone N, La Sala A, Bellia M, Fallano K, Togias A, Brown RH, Midiri M, Bellia V. J Appl Physiol (2008).;105(3):832-8, 본원에 참조로 통합됨)와 같은 폐질환에서는 많이 감소되며, 이는 임상적으로 유익할 수 있는 SAR-관련 활성을 증가시킴으로써 이러한 반사 기관지확장의 회복을 시사한다.
- [0005] 폐 C-섬유 및 RAR과 극히 대조적으로 SAR은 화학적 또는 약물학적 자극에 대해 선택적으로 민감하지 않은 것으로 알려져 있다. SAR-관련 섬유는 또한, RAR-관련 섬유 및 C-섬유로부터의 이들의 전기생리학적 특성과 상이하며; 특히 SAR은 C-섬유보다 훨씬 빠르게 전도하는 미주 신경으로부터 발생하는 경향이 있으며, - SAR 전도 속도 범위의 더 느린 말단과 RAR 전도 속도의 더 빠른 말단 사이에 겹침이 있다 하더라도, 집단으로서 RAR보다 빠르게 전도하는 경향이 있다. 가장 빠른 SAR과 대부분의 RAR 및 C-섬유 사이의 전도 속도의 이러한 차이는 중요하다. 이러한 구심성 신경 서브타입 세 개 모두는 미주 신경에서 움직인다; 그러나, SAR-관련 섬유는 가장 빠른 전도 섬유에 속한다.

[0006] US2015/0202437은 후두 신경에서 "고갈 블록"을 일으키는 전기 신호의 용도를 기술하고 있다. US2015/0202437에 따르면, "고갈 블록"은 신경이 시냅스 후 막에 더 이상 효율적으로 신호를 전달할 수 없도록 시냅스 전 신경에서 활동 전위의 수를 증가시킴으로써 유도된다. 따라서, 전기 신호의 기능적 효과는 효과적인 신경 활동의 억제(차단)이다.

발명의 내용

[0007] 발명의 개요

[0008] 본 발명은 신경 활동의 탈신경, 절제 또는 차단을 기반으로 하는 이러한 기법과는 달리, 신경 활동을 자극함으로써 기관지수축을 예방하거나 개선할 수 있는 디바이스 및 방법을 제공한다. 본 발명에 따른 방법 및 디바이스는 반응적으로 또는 요구에 따라 작용할 수 있으며, 신경 구조 및 기능을 보존할 수 있으며, 최소의 부수적 부작용과 관련될 것이다. 특히, 본 발명은 미주 신경에서 신경 활동을 자극하기 위해 신호를 미주 신경 예를 들어, 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지로 전달하는 디바이스 및 방법을 제공한다.

[0009] 본 발명의 디바이스 및 방법의 특정 이점은, 미주 신경에 적용된 신호가 미주 원심성 섬유보다 미주 신경의 구심성 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극할 수 있다는 점이다. 원심성 미주 섬유의 원치 않는 교차-자극은 아마도 의도치 않은 하류 부작용으로 이어질 것이다. 따라서, 선택적 자극은 의도된 치료학적 효과는 유도되게 하지만 원심성 섬유의 교차-자극에 의해 초래될 수 있는 원치 않는 부작용은 감소시키는데 유리하다.

[0010] 본 발명의 디바이스 및 방법의 추가의 이점은 미주 신경에 적용된 신호가 A_δ 및 C 섬유보다 미주 신경의 A 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극할 수 있다는 점이다. 도 1에 도시된 바와 같이, 미주 신경의 복합 활동 전위는 3개의 파를 포함한다: 첫 번째 파는 A 섬유에 의해 운반된 활동 전위 성분을 나타낸다. A-섬유는 상대적으로 두껍고 유수화되었기 때문에 높은 전도 속도를 갖는다. 두 번째 파는 A_δ 섬유에 의해 운반된 활동 전위 성분을 나타낸다. A_δ 섬유는 유수화되거나 A_δ 섬유가 더 얇기 때문에 A 섬유에 비해 더 낮은 전도 속도를 갖는다. 세 번째 파는 C 섬유에 의해 운반된 활동 전위 성분을 나타낸다. C 섬유는 얇고 무수화되기(unmyelinated) 때문에 A_δ 섬유보다 더 낮은 전도 속도를 갖는다 (Carr MJ and Undem BJ, Respirology (2003); 8, 291-301, 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 상기 논의된 바와 같이, SAR-관련 신호전달은 주로 높은 전도 속도 섬유와 관련되며 (주로 A 섬유 신경 활동), RAR-관련 섬유는 더 낮은 전도 속도를 갖는다 (주로 A_δ 섬유 신경 활동).

[0011] 미주 구심성 섬유 특히, A 섬유에서의 신경 활동을 자극함으로써, 본 발명은 기관지수축을 감소시킬 수 있다(실시예 참조). 이론에 구속되기를 회망하지 않으면서, 이러한 효과는 폐의 느린 활성화 수용체(SAR)-관련 신호전달 증가로 인한 것으로 가정된다. 특히, 미주 구심성 A 섬유에서 구심성 미주 신경 활동을 자극함으로써, 본 발명은 SAR-관련 신호전달을 증가시켜 기도 평활근(ASM)의 이완을 야기시키고, 이에 의해 기관지수축을 완화 또는 예방하는 것으로 가정된다. 원심성 섬유보다 구심성 섬유의 선택적 자극은 원치 않는 수축유도(pro-constrictive) 원심성 신호전달 및 하류 부작용의 감소 이점을 갖는다. 구심성 A_δ 섬유보다 구심성 A 섬유를 선택적으로 자극하는 것이 더욱 유리한데, 더 높은 전도 속도 섬유를 선택적으로 자극하는 것이, 기관지 수축과 관련되는 RAR-관련 구심성 신호전달의 임의의 기여를 감소시키거나 회피하기 때문이다. 따라서, 구심성 A 섬유에서의 신경 활동 대비 A_δ 섬유에서의 신경 활동의 임의의 증가 감소는 SAR-관련 기관지확장 효과를 추가로 증가시킬 것이다.

[0012] 따라서, 제1 양태에서, 본 발명은 환자의 미주 신경에서 신경 활동을 자극하기 위한 장치로서, 환자의 상기 미주 신경에 신호를 적용하도록 구성된 하나 이상의 각각의 트랜스듀서, 및 하나 이상의 트랜스듀서에 연결된 제어기로서, 신호가 상기 신경의 신경 활동을 자극하여 환자에서 생리학적 반응을 생성하도록 하나 이상의 트랜스듀서 각각에 의해 적용되는 신호를 조정하는 제어기를 포함하는 장치를 제공한다. 특정 구체예에서, 신호는 신호가 적용되는 신경의 구심성 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극하고, 임의로 신경의 구심성 A 섬유의 신경 활동을 선택적으로 자극한다.

[0013] 제2 양태에서, 본 발명은 환자에서 기관지 수축, 임의로 COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축을 치료하는 방법으로서, (i) 제1 양태에 따른 장치를 환자에 이식하는 단계; (ii) 환자의 미주 신경과 신호전달 접촉하도록 장치의 적어도 하나의 트랜스듀서를 위치시키는 단계; 및 (iii) 장치를 작동시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0014] 제3 양태에서, 본 발명은 환자에서 기관지수축, 임의로 COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축을 치료하는 방법으로서, 상기 환자의 미주 신경에 신호를 적용하여 환자의 상기 신경에서 신경 활동을 자극하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 신호는 신호가 적용되는 신경의 구심성 섬유에서 신경 활동을 선택적으로

자극하고, 임의로 신경의 구심성 A 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극한다.

[0015] 제4 양태에서, 본 발명은 환자에서 기관지수축을 치료하는 방법에 사용하기 위한 기관지확장제를 제공하며, 상기 방법은 (i) 상기 환자의 미주 신경에 신호를 적용하여 상기 미주 신경에서 신경 활동을 자극하는 단계; 및 (ii) 기관지확장제를 환자에 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구체예에서, 기관지확장제는 할콜린성 화합물 또는 베타-아드레날린수용체 작용제이다. 특정 구체예에서, 신호가 적용되는 신경의 구심성 섬유에서 신호는 신경 활동을 선택적으로 자극하고, 임의로 신경의 구심성 A 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극한다.

[0016] 제5 양태에서, 본 발명은 환자에서 기관지수축 예를 들어, COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축을 치료하는데 사용하기 위한 신경조절 전기 파형으로서, 상기 파형은 1-1000 Hz의 주파수를 갖는 직류(DC) 파형이어서, 환자의 미주 신경에 적용될 경우, 파형이 신경의 신호전달을 자극하고, 임의로 신경의 구심성 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극하고, 더욱 바람직하게는, 구심성 A 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극하는, 신경조절 전기 파형을 제공한다.

[0017] 제6 양태에서, 본 발명은 환자의 미주 신경에서 신경 활동을 자극함으로써, 임의로 미주 신경의 구심성 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극함으로써, 임의로, 미주 신경의 구심성 A 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극함으로써 환자에서 기관지수축 예를 들어, COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축을 치료하기 위한 신경조절 디바이스의 용도를 제공한다.

[0018] 제7 양태에서, 본 발명은 환자에서 기관지수축을 치료하는데 사용하기 위한 기관지확장제를 제공하며, 상기 환자는 이식된 제1 양태에 따른 장치를 갖는다.

[0019] 제8 양태에서, 본 발명은 신경조절 시스템을 제공하며, 상기 시스템은 제1 양태에 따른 복수의 장치를 포함한다. 상기 시스템에서, 각각의 장치는 적어도 하나의 다른 장치, 임의로 시스템 내의 모든 장치와 통신하도록 배열될 수 있다. 특정 구체예에서, 시스템은 사용시 장치가 환자의 미주 신경의 구심성 섬유의 신경 활동을 양측으로 조절할 수 있게 위치되도록 배열된다.

[0020] 본 발명의 모든 양태의 바람직한 구체예에서, 환자는 인간이다.

도면의 간단한 설명

도면

도 1: Sprague Dawley 래트 왼쪽 미주신경의 예시적인 화합물 활동 전위(CAP) 추적. 자극은 300 μ m 커프 (CorTec)로 수행되었으며, 배쓰는 35°C로 가온되었으며, 캐소드와 초기 기록 전극 사이의 전도 간격은 대략 20mm이다. A, A δ 및 C1 및 C2 과를 라벨링시켰다.

도 2: 본 발명에 따른 장치, 디바이스 및 방법이 어떻게 실행될 수 있는지를 나타내는 개략도.

도 3: Sprague Dawley 래트 왼쪽 미주신경의 강도/기간 플롯, n=3. 자극은 300 μ m 커프 (CorTec)로 수행되었으며, 배쓰는 35°C로 가온시켰다. A) 전체 스케일. B) 축소된 스케일. C) 대수 세로 좌표/가로 좌표 스케일. A-섬유 (원형), A δ -섬유 (사각형), C-섬유 (삼각형).

도 4: A) 0.01 msec 및 B) 0.02 msec의 펄스 지속시간을 갖는 Sprague Dawley 래트 왼쪽 미주 A-섬유(원형) 및 A δ -섬유 (사각형)의 대수 전류 반응 곡선 (n=5). 자극은 300 μ m 커프 (CorTec)로 수행되었으며, 배쓰는 35°C로 가온시켰다.

도 5: (A) 0.01 msec 및 (B) 0.2 msec의 펄스 지속시간을 갖는 Sprague Dawley 오른쪽 미주 A-섬유(원형), A δ -섬유 (정사각형), C-섬유 (마름모)의 페어드(paired) 대수 전류 반응 곡선, 및 원심성 부교감 수축 (삼각형, 0.8 Hz에서 100 Hz, 350 msec 트레이) (n=3). 자극은 300 μ m 커프 (CorTec)로 수행되었으며, 배쓰는 35°C에서 관류시켰다.

도 6: (A) 총 폐 부피(V_T , ml), 및 (B) 기류(ml/sec) 변화를 보여주는 대표적인 추적. 수직선은 EF₅₀이 결정되는 중간-호기 시점을 나타낸다.

도 7: A: 래트에서 오른쪽 미주 신경의 전기 자극에 반응하여 중간-호기 유량(EF50) 변화를 예시하는 대표적인 실험 기록. 막대는 100 Hz의 주파수에서 0.01 ms 펄스 폭을 갖는 60 μ A 전기 자극의 적용을 나타낸다; B: 래트의 오른쪽 미주 신경의 전기 자극에 반응하여 호기 시간(T_E) 변화를 예시하는 대표적인 실험 기록. 막대는 100

Hz의 주파수에서 0.01 ms 펄스 폭을 갖는 60 μ A 전기 자극의 적용을 나타낸다.

도 8: 래트에서 T_E 의 50% 변화를 유발하는 전류 용량에 대한 자극 주파수의 효과를 보여주는 그룹 데이터. 자극은 오른쪽 경부 미주 신경에 가해진다 (0.01 ms 펄스 폭, 전류 진폭 80-480 μ A). 데이터는 평균 \pm SEM ($n = 3$)이다.

도 9: A: 오른쪽 미주 신경의 전기 자극이 기준선 대비 중간-호기 유량(EF50)을 증가시킴을 보여주는 그룹 데이터; B: 오른쪽 미주 신경의 전기 자극이 기준선 대비 호기 시간(T_E)을 증가시킴을 보여주는 그룹 데이터. 데이터는 평균 \pm SD이다. 통계적 비교는 패어드 t-테스트를 사용하여 이루어졌다. *, $P < 0.05$; $n = 6$.

도 10: 1회 호흡량에 대한 더 높은 자극 강도의 효과를 예시하는 실험 기록. 11회 증가된 호흡(한숨)이 유발되었음을 주목하라. 기록은 도 7에서와 같은 동일한 래트에서 이루어졌다. 막대는 100 Hz의 주파수에서 0.01 ms 펄스 폭을 갖는 90 μ A 전기 자극의 적용을 나타낸다.

도 11: 짧은 펄스 폭의 전기 펄스를 사용한 경부 미주 신경의 자극은 아트로핀의 것과 유사한 기관의 이완을 초래한다. A: 흉부의 기관근으로 이식된 소노마이크로메트리 결정(sonomicrometry crystal)을 사용하여 측정된, 기도 치수에 대한 양측 미주 신경 자극의 효과를 예시하는 급성 개(24.8kg) 예비실험에서 대표적인 추적. 기관의 이완을 시사하는, 결정 쌍 사이의 증가된 간격을 나타내는 초기의 일시적 상향 편향을 주목하라. 막대는 전기 자극의 지속시간을 나타낸다 (0.01 ms 펄스 폭, 20 Hz, 8 mA). B: 기관근의 이완에 대한 아트로핀의 효과를 예시하는 동일한 개 예비실험의 대표적인 추적. 화살표는 아트로핀 (300 μ g/kg i.v.)으로 사전 충전된 카테터의 염수 플러시를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 본원에서 사용되는 용어는 하기에 달리 정의되지 않는 한 당업자가 이해하는 당 분야의 통상적인 정의를 갖는다. 임의의 불일치 또는 의심스러운 경우, 본원에 제공된 정의가 우선되어야 한다.
- [0023] 본원에서 사용되는 바와 같이, 신호의 적용은 신호의 의도된 효과를 수행하기 위한 적절한 형태의 에너지의 전달과 동일할 수 있다. 즉, 신경 또는 신경들로의 신호의 적용은 의도된 효과를 수행하기 위해 신경(들)로의(또는 신경(들)로부터의) 에너지의 전달과 동일할 수 있다. 예를 들어, 전달되는 에너지는 전기, 기계(초음파와 같은 음향을 포함함), 전자기(예를 들어, 광), 자기 또는 열 에너지일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 신호의 적용은 약학적 개입을 포함하지 않는 것이 주지된다.
- [0024] 본원에서 사용되는 "트랜스듀서"는 신경 또는 얼기로 신호를 적용시키는 임의의 요소, 예를 들어, 전극, 다이오드, 펠티에(Peltier) 요소 또는 초음파 트랜스듀서를 의미하는 것으로 간주된다.
- [0025] 본원에서 사용되는 "비파괴 신호"는 적용되는 경우 기초 신경 신호 전도 능력을 비가역적으로 손상시키지 않는 상기 정의된 바와 같은 신호이다. 즉, 비파괴 신호의 적용은 신호의 적용이 중단되는 경우 비록 비파괴 신호의 적용의 결과로서 전도가 실제로 억제되거나 차단된다 할지라도 활동 전위를 전도하는 신경 또는 신경들(또는 이의 섬유)의 능력을 유지한다. 신경의 적어도 일부의 절제 및 소작은 파괴성 신호의 예이다.
- [0026] 본원에서 사용되는 신경의 "신경 활동"은 신경의 신호전달 활동, 예를 들어, 신경에서의 활동 전위의 증폭, 주파수 및/또는 패턴을 의미하는 것으로 간주된다.
- [0027] 본원에서 사용되는 신경 활동의 조절은 신경의 신호전달 활동이 기저 신경 활동, 즉, 임의의 개입 전의 환자에서 신경의 신호전달 활동으로부터 변경되는 것을 의미하는 것으로 간주된다. 상기 조절은 기저 활동에 비해 신경 활동을 증가시키거나, 억제(예를 들어, 차단)하거나 다르게 변화시킬 수 있다.
- [0028] 신경 활동의 조절이 신경 활동의 자극인 경우, 이는 전체 신경의 전체 신호전달 활동에서의 증가일 수 있거나, 신경의 신경 섬유의 서브셋의 전체 신호전달 활동이 신경의 상기 부분에서의 기저 신경 활동에 비해 증가되는 것일 수 있다. 의심의 여지를 피하기 위해, 본원에 사용되는 신경 활동의 자극은 신호전달 활동의 기능적 증가를 유도하는 기능성 자극을 의미하는 것으로 간주된다. 즉, 자극된 신경에서 신호전달 활동의 증가는 시냅스-연결된 세포(예를 들어, 신경)에 효과적으로 전달되어 시냅스-연결된 세포에서 상응하는 활동 증가를 유도할 수 있다. 본원에 사용되는 신경 활동의 자극은 억제 조절이 활동 전위 주파수의 정상 초과 수준으로의 증가의 결과일지도라도, 효과적인 시냅스 신호전달을 억제(예를 들어, 차단)하기 위해 의도된 신경 활동의 조절을 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

- [0029] 따라서, 본 명세서의 언어에서, US2015/0202437은 기관지 확장을 초래하는 미주 신경의 자극을 기술하지 않음이 주지된다.
- [0030] 신경 활동의 조절은 또한, 활동 전위 패턴의 변경일 수 있다. 활동 전위의 패턴은 전체 주파수 또는 진폭을 반드시 변화시키지 않고도 조절될 수 있음이 인지될 것이다. 예를 들어, 신경 활동의 조절은 활동 전위의 패턴이 질병 상태가 아닌 건강한 상태에 더 근접하게 유사하도록 변경되는 것일 수 있다.
- [0031] 신경 활동의 조절은 신경 활동을 다양한 다른 방식으로 변경시키고, 예를 들어, 신경 활동의 특정 부분을 증가시키거나 억제하고/하거나, 활동의 새로운 요소, 예를 들어, 특히 시간 간격, 특히 주파수 밴드를 특정 패턴 등에 따라 자극하는 것을 포함할 수 있다. 신경 활동의 상기 변경은, 예를 들어, 기저 활동과 관련하여 증가 및/또는 감소 둘 모두를 나타낼 수 있다.
- [0032] 신경 활동의 조절은 특정 신경 섬유에 대해 선택적일 수 있다. 본원에 사용되는 "선택적 조절" 예를 들어, "선택적 자극"은 신호가 다른 부류의 신경 섬유와 비교하여 표적 부류의 신경 섬유의 신경 활동을 우선적으로 증가시키는 것을 의미하는데 사용된다. 이러한 선택적 조절은 신경 활동의 조절을 보여주는 다른 부류의 신경 섬유의 비율과 비교하여 신경 활동의 조절을 보여주는 표적 신경 섬유의 비율의 증가를 특징으로 한다. 예를 들어, 원심성 신경 섬유 대비 구심성 신경 섬유의 선택적 자극은 원심성 신경 섬유보다 구심성 신경 섬유의 신경 활동의 더 큰 비율로의 증가를 유도할 것이다. 실질적으로 선택적 자극은, 비-표적 신경 섬유의 신경 활동이 10% 이하로 증가될 경우 표적 신경 섬유의 신경 활동은 적어도 70% 증가됨을 특징으로 한다.
- [0033] 신경 활동의 조절은 일시적일 수 있다. 본원에서 사용되는 "일시적"은 조절되는 신경 활동(조절이 기저 활동 대비 신경 활동의 증가, 억제, 차단 또는 다른 조절이거나 패턴에서의 변화이건 간에)이 영구적이지 않음을 의미하는 것으로 간주된다. 즉, 신호의 중단 후의 신경 활동은 신호가 적용되기 전, 즉, 조절 전의 신경 활동과 실질적으로 동일하다.
- [0034] 신경 활동의 조절은 지속적일 수 있다. 본원에서 사용되는 "지속적"은 조절되는 신경 활동(조절이 기저 활동 대비 신경 활동의 증가, 억제, 차단 또는 다른 조절이거나 패턴에서의 변화이건 간에)이 연장된 효과를 가짐을 의미하는 것으로 간주된다. 즉, 신호의 중단시, 신경에서의 신경 활동은 신호가 적용되는 경우와 실질적으로 동일하게 유지되고, 즉, 조절 동안 및 후의 신경 활동은 실질적으로 동일하다.
- [0035] 신경 활동의 조절은 교정성일 수 있다. 본원에서 사용되는 "교정성"은 조절되는 신경 활동(조절이 기저 활동 대비 신경 활동의 증가, 억제, 차단 또는 다른 조절이거나 패턴에서의 변화이건 간에)이 건강한 개체에서의 신경 활동의 패턴으로 신경 활동을 변경시키는 것을 의미하는 것으로 간주된다. 즉, 신호의 중단시, 신경에서의 신경 활동은 조절 전보다 건강한 대상체에서 관찰되는 신경에서의 활동 전위의 패턴과 더 근접하게 유사하며, 바람직하게는 건강한 대상체에서 관찰되는 신경에서의 활동 전위의 패턴과 실질적으로 완전히 유사하다.
- [0036] 신호에 의해 야기되는 상기 교정성 조절은 본원에 정의된 바와 같은 임의의 조절일 수 있다. 예를 들어, 신호의 적용은 신경 활동에 대한 차단을 발생시킬 수 있고, 신호의 중단시, 신경에서의 활동 전위의 패턴은 건강한 대상체에서 관찰되는 활동 전위의 패턴과 유사하다. 추가 예로서, 신호의 적용은 신경 활동이 건강한 대상체에서 관찰되는 활동 전위의 패턴과 유사하도록 하는 조절을 발생시킬 수 있으며, 신호의 중단시, 신경에서의 활동 전위의 패턴은 건강한 개체에서 관찰되는 활동 전위의 패턴과 유사하다.
- [0037] 본원에 사용되는 "미주 신경"은 궁극적으로 열 번째 뇌 신경(CN X) 및 이의 분지로부터 유래된 신경 또는 신경 섬유를 나타내는 것으로 간주된다. 미주 신경은 미주 신경 분지 예를 들어, 경부 미주 신경 또는 폐 미주 신경일 수 있다. 당업자가 알고 있는 바와 같이, 미주 신경을 왼쪽 및 오른쪽 구성요소를 갖는다. 따라서, "미주 신경"은 특정되지 않는 한 왼쪽 또는 오른쪽 미주 신경 중 어느 하나를 나타낼 수 있다.
- [0038] 본원에 사용되는 미주 신경의 "A 섬유", "A δ 섬유" 및 "C 섬유"는 특히, A 섬유 (또한, A β 섬유로서 언급됨), A δ 섬유 및 C 섬유의 정의와 관련하여 그 전체가 본원에 참조로 통합된 문헌 [Carr MJ and Undem BJ, *Respirology* (2003); 8, 291-301]에 규정된 바와 같이 화합물 활동 전위의 3개의 파 중 각각을 운반하는 그러한 부류의 섬유를 나타내는 것으로 간주된다. A 섬유는 화합물 활동 전위의 첫 번째 파를 운반하는 것이며, A δ 섬유는 화합물 활동 전위의 두 번째 파를 운반하는 것이며, C 섬유는 화합물 활동 전위의 세 번째 파를 수반하는 것이다 (도 1). 복잡한 혼합 신경에서 화합물 활동 전위의 상대적 전도 속도는 A 섬유로부터 A δ 섬유, C 섬유로 감소된다. 전형적으로, C 섬유는 얇은 무수화된 섬유이며, A δ 섬유는 얇은 무수화된 섬유이며, A 섬유는 더 두꺼운 무수화된 섬유이다.

- [0039] 본원에 사용되는 기관지수축 및 기관지경련은 기도 평활근(ASM)의 비정상 수축을 의미하는 것으로 교환가능하게 사용된다. 당업자는 건강한 개체에서 진행중인 배경 수준의 ASM 수축이 존재함을 알 것이다. ASM의 비정상 수축은 이러한 배경 수준을 초과하는 수축 수준이다. 기관지수축은 급성 또는 만성, 일시적 또는 영구적일 수 있다. 기도 평활근(ASM)의 비정상적 수축은 예를 들어, 호흡 곤란 또는 천명을 특징으로 할 수 있다. 평활근(ASM)의 비정상적 수축의 원인은 (비제한적으로) 폐 염증, 폐 감염, 스트레스, 갑각 자극 및 알레르겐을 포함한다. 기관지수축은 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 천식 둘 모두의 증상 중 하나이다.
- [0040] 본원에 사용되는 건강한 개체의 미주 신경에서의 신경 활동은 기관지수축을 겪지 않는 환자에 의해 나타나는 신경 활동이다.
- [0041] 본원에서 사용되는 "측정 가능한 생리학적 파라미터에서의 개선"은 임의의 제공된 생리학적 파라미터에 대해 개선이 정상 값 또는 상기 값에 대한 정상 범위로, 즉, 건강한 개체에서의 예상되는 값으로 환자에서의 상기 파라미터의 값에서의 변화를 의미하는 것으로 간주된다.
- [0042] 예를 들어, 기관지수축으로 고통받는 환자에서, 측정 가능한 파라미터의 개선은 부교감신경 긴장 감소, 기도 평활근 긴장 감소, 혈중 산소 포화 증가, 혈중 이산화탄소 농도 감소, 1회 중간-호기량 증가, 호흡율 감소, 총 폐활량 증가, 강제 호기 부피 증가일 수 있다.
- [0043] 생리학적 파라미터는 환자의 신경에서 활동 전위 또는 활동 전위의 패턴을 포함할 수 있다. 이러한 파라미터의 개선은 개입 전보다 건강한 대상체가 나타내는 것과 더욱 근접하게 유사한 신경에서의 활동 전위 또는 활동 전위의 패턴을 특징으로 한다.
- [0044] 본원에서 사용되는 생리학적 파라미터는 개입이 수행되지 않은 경우 대상체 또는 환자가 나타내는 파라미터의 평균 값으로부터 조절의 결과로서 파라미터가 변화하지 않은 경우, 즉, 상기 파라미터에 대한 기저 값으로부터 벗어나지 않는 경우 생리학적 파라미터는 신경 활동의 조절에 의해 영향을 받지 않는다.
- [0045] 당업자는, 개체에서의 임의의 신경 활동 또는 생리학적 파라미터에 대한 기저가 고정된 값 또는 특정된 값일 필요는 없으며, 오히려 정상 범위 내에서 변동될 수 있거나, 관련된 오차 및 신뢰 구간을 갖는 평균 값일 수 있음을 인지할 것이다. 기저 값을 결정하기 위한 적합한 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다.
- [0046] 본원에서 사용되는 측정 가능한 생리학적 파라미터는 검출시 환자가 나타내는 상기 파라미터에 대한 값이 결정되는 경우에 환자에서 검출된다. 검출기는 상기 결정을 내릴 수 있게 하는 임의의 요소이다.
- [0047] 본원에 사용되는 기관지확장제 치료(예를 들어, 항콜린성 또는 베타-아드레날린수용체 효능제 치료)가 환자의 기관지수축 증상을 효과적으로 관리하지 못하는 경우, 환자는 기관지확장제 치료에 불응한다. 이러한 불응성은 급성(예를 들어, 중증의 천식 발작 동안) 또는 만성(예를 들어, 장기 비-반응성)일 수 있다.
- [0048] 생리학적 파라미터에 대한 "소정의 역치 값"은 해당 파라미터에 대한 값으로서, 개입이 적용되기 전 대상체 또는 환자는 그 값 또는 그 이상을 나타낼 것이다. 임의의 제공된 파라미터에 있어서, 역치 값은 임박한 또는 진행중인 기관지 경련을 나타내는 값일 수 있다. 상기 소정의 역치 값의 예는 건강한 개체에서의 부교감신경 긴장보다 큰 또는 역치 부교감신경 긴장보다 큰 부교감신경 긴장 (신경, 혈류역학(예를 들어, 심박수, 혈압, 심박수 변동성) 또는 순환 혈장/소변 바이오마커); 건강한 개체에서의 ASM 긴장보다 큰 또는 역치 ASM 긴장보다 큰 ASM 긴장; 건강한 개체의 해당 특징보다 더 낮은 혈중 산소 포화; 건강한 개체의 해당 특징보다 더 큰 혈중 이산화탄소 농도; 건강한 개체의 해당 특징보다 더 낮은 중간-호기량; 건강한 개체의 해당 특징보다 더 낮은 총 폐활량; 건강한 개체의 해당 특징보다 더 낮은 강제 호기 부피를 포함한다. 임의의 제공된 파라미터에 대한 적절한 값은 당업자에 의해 간단히 결정될 것이다.
- [0049] 제공된 생리학적 파라미터에 대한 상기 역치 값은, 환자가 나타낸 값이 역치 값을 넘어서는 경우, 즉, 나타낸 값이 소정의 역치 값보다 해당 파라미터에 대해 정상 또는 건강한 값으로부터 크게 벗어나는 경우에 초과된다.
- [0050] 본원에 사용되는 기관지수축의 치료는 예방적 또는 치료적일 수 있다. 예방적 치료는 환자가 치료 전보다 기관지수축 사건의 빈도가 적거나 덜 중증임을 특징으로 할 수 있다. 치료학적 치료는 진행중인 기관지경련의 개선을 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 치료학적 치료는 환자가 기관지수축을 겪는 중인 경우 적용되어 기관지수축의 적어도 부분적인 경감 바람직하게는, 기관지수축의 완전한 경감 (즉, 건강한 표현형으로의 복귀)를 유도한다. 본원에 사용되는 COPD의 치료 및 천식의 치료는 적어도 상기 병태와 관련된 기관지수축의 치료를 특징으로 한다.
- [0051] 본원에 사용되는 "신경조절 디바이스" 또는 "신경조절 장치"는 신경의 신경 활동을 조절하도록 구성된 디바이스

이다. "디바이스" 및 "장치"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 본원에 기재된 바와 같은 신경조절 디바이스는 신경으로 신호를 효과적으로 적용할 수 있는 적어도 하나의 트랜스듀서를 포함한다. 신경조절 디바이스가 환자에게 적어도 부분적으로 이식되는 구체예에서, 환자에 이식되는 디바이스의 요소는 이들이 상기 이식에 적합하도록 구성된다. 상기 적합한 구성은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 실제로, 류마티스 관절염 치료를 위한 임상 개발에서 SetPoint Medical의 미주 신경 자극인자(Arthritis & Rheumatism, Volume 64, No. 10 (Supplement), page S195 (Abstract No. 451), October 2012. "Pilot Study of Stimulation of the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway with an Implantable Vagus Nerve Stimulation Device in Patients with Rheumatoid Arthritis", Frieda A. Koopman et al), 및 INTERSTIM™ 디바이스 (Medtronic, Inc)로서 과민성 방광 치료에서 천추 신경 조절에 사용되는 완전히 이식가능한 디바이스와 같은 다양한 완전하게 이식가능한 신경조절 디바이스가 현재 이용가능하다.

[0052]

본원에서 사용되는 "이식된"은 환자의 신체 내에 적어도 부분적으로 위치됨을 의미하는 것으로 간주된다. 부분적 이식은 디바이스의 단지 일부가 이식되고, 즉, 디바이스의 단지 일부는 환자의 신체 내에 위치되고, 디바이스의 다른 요소는 환자의 신체 외부에 위치됨을 의미한다. 완전히 이식된은 디바이스 전체가 환자의 신체 내에 위치됨을 의미한다. 의심의 여지를 피하기 위해, "완전히 이식되는" 디바이스는 디바이스에 독립적이지만, 기능에 있어서 실제로 유용하고, 환자의 신체 외부에 독립적으로 형성되는 추가 요소(예를 들어, 원격 무선 충전 유닛 또는 원격 무선 수동 오버라이드 유닛)를 배제하지 않는다.

[0053]

본원에 제시된 바와 같이 기관지수축 예컨대, COPD-관련 및 천식-관련 기관지수축은 미주 신경 - 즉, 열 번째 뇌 신경(CN X) 및 이의 분지로부터 궁극적으로 유래된 신경 또는 신경 섬유 -에서 신경 활동의 자극에 의해 완화되고/거나 예방될 수 있음이 확인되었다. 다양한 미주 신경 섬유 부류는 임의의 해당 펄스 기간 동안 전기 신호의 전류에 기초하여 선택적으로 자극될 수 있음이 추가로 입증된다. 구심성 신경 섬유는 원심성 신경 섬유보다 선택적으로 자극될 수 있는데, 구심성 섬유가 더 낮은 자극 역치를 갖기 때문이다. 유사하게는, 구심성 섬유 중 A 섬유가 A δ 섬유 및 C 섬유보다 선택적으로 자극될 수 있는데, A 섬유가 A δ 섬유 및 C 섬유보다 더 낮은 자극 역치를 갖기 때문이다(실시예 및 도 3 참조). 미주 A 섬유 또는 구심성 미주 섬유의 의도된 선택적 자극을 달성하는데 필요한 정확한 신호 파라미터(예를 들어, 전류/전압)는 신경 크기의 고유 변화 및 트랜스듀서(들)의 상대적 위치로 인해 환자마다 다양할 것임이 이해될 것이다. 그러나, 본원에 제공된 정보에 비추어, 당업자는 의도된 선택 자극을 달성하기 위해 적절한 신호 파라미터(예를 들어, 전류/전압)을 선택할 수 있을 것이다. 예를 들어, 당업자는 신경 자극에 의해 유도된 신경 활동 프로파일을 모니터링하는데 적합한 방법을 알고 있다. 추가의 예로서, 선택적인 구심성 섬유 자극을 달성하는 파라미터는 대상체가 나타내는 기관지확장에 의해 예를 들어, 이들의 EF50의 증가 및/또는 호기 시간의 증가에 의해 나타낼 것이다. A δ 섬유보다 구심성 A 섬유의 선택적 자극은 더욱 효과적인 기관지확장 및/또는 RAR 활성-관련 증가된 호흡의 부재에 의해 추가로 나타낼 수 있다.

[0054]

선택적 자극 목적에 있어서 A δ 및 C 신경 섬유로부터 구심성 A 섬유의 차이는 낮은 펄스 지속시간에서 향상됨이 본원에서 추가로 입증된다. 특히, A 섬유에 대한 자극 역치와 A δ 신경 섬유에 대한 자극 역치 사이의 절대차(모든 펄스 지속시간에서 관찰됨)는 0.06 ms 또는 그 미만의 펄스 지속시간에서 넓어진다(도 3 참조). A δ 섬유의 자극 역치와 비교하여 A 섬유의 자극 역치 사이의 간격 확장은 펄스 지속시간이 낮을 수록 더욱 두드러지는데, 0.01 ms에서 가장 넓은 캡이 관찰되었다(도 3). 환자에 신경조절 디바이스를 장착할 때, 자극 역치 사이의 이러한 넓어진 캡은 신호 파라미터의 더욱 용이한 조정을 허용하여 요망되는 선택 자극을 얻을 수 있다. 예를 들어, 더 낮은 펄스 지속시간에서, 디바이스에 의해 정확하게 적용될 수 있는 전류의 해상도는 상이하고 선택적인 자극을 달성하기 위해 높을 필요는 없다.

[0055]

놀랍게도, 상기 기관지수축을 치료하기 위해 미주 신경의 구심성 섬유에서 신경 활동을 자극하는 것이 특히 유리하다. 이렇게 하면 미주 신경에 의해 제어된 다른 신체 시스템에 원치않는 부작용의 가능성이 제한된다. A δ 및 C 섬유보다 미주 신경의 구심성 A 섬유를 선택적으로 자극하는 것이 더욱 유리한데, 왜냐하면 이러한 선택적 자극은 RAR-관련 신호전달의 교차-자극을 회피하기 때문임이 본원에서 추가로 확인된다. 따라서, 구심성 A 섬유를 표적으로 함으로써, 기관지수축의 더욱 효과적인 치료를 달성할 뿐만 아니라 신경조절과 관련된 부작용 및 교차-반응성을 추가로 제한하고자 한다.

[0056]

따라서, 미주 신경에서 신경 활동을 자극하는 신경조절 디바이스는 기관지수축 예를 들어, COPD- 또는 천식-관련 기관지수축의 효과적인 치료를 제공할 것이다.

[0057]

이러한 디바이스는 유리하게는, 기관지확장제 예를 들어, 항콜린성(예를 들어, 아트로핀, 암페부타몬) 또는 β

2-수용체 효능제(예를 들어, 살부타몰)과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 디바이스 및 방법은 진행중인 천식 또는 COPD를 치료하기 위해 기관지확장제를 만성적으로 복용하는 환자에 의해 사용될 수 있다. 본 발명의 디바이스 또는 방법을 사용함으로써, 기관지확장제의 투여량 및/또는 투여 빈도가 감소될 수 있어 환자 순응도가 개선될 것으로 예상된다.

[0058] 본 발명에 따른 디바이스 및 방법은 또한, 기관지확장제를 투여하기가 힘들거나 투여할 수 없는 환자에 의해 유리하게 사용될 수 있다. 이러한 환자 그룹의 예는 난치성 또는 불안정성 천식 환자이다. 천식의 중증 발작을 겪고 있는 상기 환자는 종종 흡입된 기관지확장제에 부적절하게 반응한다. 본 발명에 따른 디바이스 및 방법은 약학적 요법을 보충, 보강 또는 대체하기 위해 이러한 난치성 환자에 사용될 수 있다.

[0059] 따라서, 본 발명의 제1 양태에 따르면, 환자의 미주 신경에서 신경 활동을 자극하기 위한 장치로서, 환자의 상기 미주 신경에 신호를 적용하도록 구성된 하나 이상의 각각의 트랜스듀서, 및 하나 이상의 트랜스듀서에 연결된 제어기로서, 신호가 상기 신경의 신경 활동을 자극하여 환자에서 생리학적 반응을 생성하도록 하나 이상의 트랜스듀서 각각에 의해 적용되는 신호를 조정하는 제어기를 포함하는 장치가 제공된다.

[0060] 특정 구체예에서, 하나 이상의 트랜스듀서에 의해 적용된 신호는 비파괴성 신호이다.

[0061] 이러한 특정 구체예에서, 하나 이상의 트랜스듀서에 의해 적용된 신호는 전기 신호, 광 신호, 초음파 신호, 또는 열 신호이다. 장치가 적어도 2개의 트랜스듀서를 갖는 구체예에서, 트랜스듀서 각각이 적용하도록 구성된 신호는 전기 신호, 광 신호, 초음파 신호, 및 열 신호로부터 독립적으로 선택된다. 즉, 각각의 트랜스듀서는 상이한 신호를 적용하도록 구성될 수 있다. 대안적으로, 특정 구체예에서, 각각의 트랜스듀서는 동일한 신호를 적용하도록 구성된다.

[0062] 특정 구체예에서, 하나 이상의 트랜스듀서 각각은 하나 이상의 전극, 하나 이상의 광자원, 하나 이상의 초음파 트랜스듀서, 하나 이상의 열원, 또는 신호가 작용하도록 배열된 하나 이상의 다른 유형의 트랜스듀서로 구성될 수 있다.

[0063] 특정 구체예에서, 하나 이상의 트랜스듀서에 의해 적용된 신호 또는 신호들은 전기 신호 예를 들어, 전압 또는 전류이다. 상기 구체예에서, 전기 신호를 적용하도록 구성된 하나 이상의 트랜스듀서는 전극 예를 들어, 와이어 전극 또는 커프 전극이다. 상기 특정 구체예에서, 적용된 신호는 직류(DC) 파형, 예를 들어, 전하 평형 직류 파형, 또는 교류(AC) 파형, 또는 DC 및 AC 파형 둘 모두를 포함한다. 특정 구체예에서, 신호는 서브-킬로헤르츠 주파수의 DC 파형을 포함한다.

[0064] 특정 구체예에서, DC 파형 또는 AC 파형은 정사각형, 사인곡선형, 삼각형 또는 복합 파형일 수 있다. DC 파형은 대안적으로 일정한 진폭 파형일 수 있다. 특정 구체예에서, 전기 신호는 다양한 전압의 DC 정사각형 파형이다.

[0065] 신호가 전기 신호인 특정 구체예에서, 전기 신호는 0.005-0.1 ms, 임의로 0.01-0.06 ms, 임의로 0.01-0.05 ms, 임의로 0.01-0.04 ms의 펄스 지속시간을 갖는다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 0.01-0.03 ms, 더욱 바람직하게는, 0.01-0.02 ms의 펄스 지속시간을 갖는다.

[0066] 신호가 전기 신호인 특정 구체예에서, 신호는 0.1 ms 또는 그 미만, 임의로 0.06 ms 또는 그 미만, 임의로 0.05 ms 또는 그 미만, 임의로 0.04 ms 또는 그 미만, 임의로 0.03 ms 또는 그 미만, 임의로 0.02 ms 또는 그 미만, 임의로 0.01 ms 또는 그 미만의 펄스 지속시간을 갖는다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 0.01 ms 또는 0.02 ms 또는 0.04 ms의 펄스 지속시간을 갖는다.

[0067] 특정 구체예에서, 신호는 100 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.01 ms, 또는 100 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.02 ms를 포함한다. 기타 특정 구체예에서, 신호는 적어도 200 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.01ms를 포함한다. 특정 구체예에서, 신호는 50-500 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.01 ms를 포함한다. 특정 구체예에서, 신호는 20 내지 200 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.01 ms를 포함한다.

[0068] 신호가 하나 이상의 DC 파형을 포함하는 바람직한 특정 구체예에서, 각 DC 파형은 1 Hz - 1 kHz, 임의로 1-500 Hz, 임의로 1-200 Hz 범위의 주파수를 갖는 DC 파형으로부터 독립적으로 선택된다. 바람직한 특정 구체예에서, 신호는 50-150 Hz의 주파수를 갖는 DC 파형을 포함한다. 바람직한 특정 구체예에서, 신호는 100 Hz의 주파수를 갖는 DC 파형을 포함한다.

[0069] 당업자는 의도된 자극을 달성하는데 필요한 적용된 전기 신호의 전류 진폭이 전극의 위치 및 관련된 전기생리학적 특징(예를 들어, 임피던스)에 좌우될 것임을 이해할 것이다. 해당 대상체에서 의도된 자극을 달성하기 위한

적절한 전류 진폭을 결정하는 것은 당업자의 능력 내에 있다. 예를 들어, 당업자는 신경 자극에 의해 유도된 신경 활동 프로파일을 모니터링하는데 적합한 방법을 알고 있다.

[0070] 특정 구체예에서, 전기 신호는 1-8000 μ A, 1-7000 μ A, 1-6000 μ A, 1-5000 μ A, 1-4000 μ A, 10-4000 μ A, 10-3000 μ A, 10-2000 μ A, 임의로 20-1000 μ A, 임의로 20-500 μ A, 임의로 50-250 μ A의 전류를 갖는 DC 파형 및/또는 AC 파형을 포함한다. 특정 구체예에서, 전기 신호는 적어도 10 μ A, 20 μ A, 적어도 50 μ A, 적어도 60 μ A, 적어도 70 μ A, 적어도 80 μ A, 적어도 90 μ A, 적어도 100 μ A, 적어도 110 μ A, 적어도 150 μ A, 적어도 180 μ A, 적어도 200 μ A, 적어도 220 μ A, 적어도 250 μ A, 적어도 300 μ A, 적어도 400 μ A, 적어도 500 μ A, 적어도 600 μ A, 적어도 700 μ A, 적어도 800 μ A, 적어도 900 μ A, 적어도 1000 μ A, 적어도 1200 μ A, 적어도 1500 μ A, 적어도 2000 μ A, 적어도 3000 μ A, 적어도 4000 μ A, 적어도 5000 μ A, 적어도 6000 μ A, 적어도 7000 μ A, 적어도 8000 μ A의 전류를 갖는다. 특정 구체예에서, 전기 신호는 80 내지 480 μ A의 전류를 갖는 DC 파형 및/또는 AC 파형을 포함한다. 대안적인 특정 구체예에서, 전기 신호는 8 mA의 전류를 갖는 DC 파형 및/또는 AC 파형을 포함한다.

[0071] 상기 특정 구체예에서, 모든 트랜스듀서는 전기 신호, 임의로 동일한 전기 신호를 적용하도록 구성된 전극이다.

[0072] 하나 이상의 트랜스듀서에 의해 적용된 신호가 열 신호인 특정 구체예에서, 신호는 신경의 온도를 감소시킨다(즉, 신경을 냉각시킨다). 대안적 특정 구체예에서, 신호는 신경의 온도를 증가시킨다(즉, 신경을 가열한다). 특정 구체예에서, 신호는 신경을 가열시키기도 하고 냉각시키기도 한다.

[0073] 하나 이상의 트랜스듀서에 의해 적용된 신호가 열 신호인 구체예에서, 하나 이상의 트랜스듀서 중 적어도 하나는 열 신호를 적용하도록 구성된 트랜스듀서이다. 상기 특정 구체예에서, 모든 트랜스듀서는 열 신호, 임의로 동일한 열 신호를 적용하도록 구성된다.

[0074] 특정 구체예에서, 하나 이상의 트랜스듀서 중 하나 이상은 열 신호를 적용하도록 구성된 펠티에 요소를 포함하며, 임의로 하나 이상의 트랜스듀서 모두는 펠티에 요소를 포함한다. 특정 구체예에서, 하나 이상의 트랜스듀서 중 하나 이상은 열 신호를 적용하도록 구성된 레이저 다이오드를 포함하며, 임의로 하나 이상의 트랜스듀서 모두는 열 신호를 적용하도록 구성된 레이저 다이오드를 포함한다. 특정 구체예에서, 하나 이상의 트랜스듀서 중 하나 이상은 열 신호를 적용하도록 구성된 전기 저항성 요소를 포함하며, 임의로 하나 이상의 트랜스듀서 모두는 열 신호를 적용하도록 구성된 전기 저항성 요소를 포함한다.

[0075] 특정 구체예에서, 하나 이상의 트랜스듀서에 의해 적용된 신호는 기계 신호, 임의로 초음파 신호이다. 대안적인 특정 구체예에서, 하나 이상의 트랜스듀서에 의해 적용되는 기계 신호는 압력 신호이다.

[0076] 특정 구체예에서, 하나 이상의 트랜스듀서에 의해 적용된 신호는 전자기 신호, 임의로 광 신호이다. 상기 특정 구체예에서, 하나 이상의 트랜스듀서는 광 신호를 적용하도록 구성된 레이저 및/또는 발광 다이오드를 포함한다.

[0077] 특정 구체예에서, 환자에서 생성된 생리학적 반응은 기관지수축의 경감 또는 예방, 부교감신경 긴장 감소, 교감 신경 긴장 증가, 기도 평활근(ASM) 긴장 감소, 혈중 산소 포화 증가, 혈중 이산화탄소 농도 감소, 호흡률 감소, 총 폐활량 증가, 중간-호기량 증가, 호기 시간 증가, 강제 호기 부피 증가, 및 개입 전보다 건강한 개체가 나타내는 것과 더욱 근접하게 유사한 미주 신경에서 활동 전위 패턴 중 하나 이상이다.

[0078] 특정 구체예에서, 장치는 환자에서 하나 이상의 생리학적 파라미터를 검출하기 위한 검출기 요소를 추가로 포함한다. 상기 검출기 요소는 하나 이상의 생리학적 파라미터를 검출하도록 구성될 수 있다. 즉, 상기 구체예에서, 각각의 검출기는 하나 초과의 생리학적 파라미터, 예를 들어, 2, 3, 4 또는 모든 검출되는 생리학적 파라미터를 검출할 수 있다. 대안적으로, 상기 구체예에서, 하나 이상의 검출기 요소 각각은 검출되는 하나 이상의 생리학적 파라미터 중 별도의 파라미터를 검출하도록 구성된다.

[0079] 상기 특정 구체예에서, 제어기는 하나 이상의 생리학적 파라미터를 검출하도록 구성된 검출기 요소에 결합되고, 생리학적 파라미터가 소정의 역치값을 충족하거나 초과하는 것으로 검출되는 경우에 트랜스듀서 또는 트랜스듀서들이 신호를 적용하게 한다.

[0080] 특정 구체예에서, 하나 이상의 검출된 생리학적 파라미터는 부교감신경 긴장, 교감신경 긴장, ASM 긴장, 혈중 산소 포화, 혈중 이산화탄소 농도, 중간-호기량, 호기 시간, 호흡률, 총 폐활량, 및 강제 호기 부피로부터 선택된다.

[0081] 특정 구체예에서, 하나 이상의 검출된 생리학적 파라미터는 환자의 신경에서 활동 전위 또는 활동 전위의 패턴

을 포함하며, 활동 전위 또는 활동 전위의 패턴은 기관지수축과 관련된다. 상기 특정 구체예에서, 신경은 미주 신경이다. 상기 특정 구체예에서, 신경의 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지이다. 특정 구체예에서, 활동 전위 또는 활동 전위 패턴은 미주 신경의 원심성 섬유, 바람직하게는, 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지의 원심성 섬유에서 검출된다. 대안적으로, 특정 구체예에서, 활동 전위 또는 활동 전위 패턴은 미주 신경의 구심성 섬유, 바람직하게는, 경부 미주 신경 또는 미주 섬유의 허파 가지의 구심성 섬유에서 검출된다.

[0082] 지정된 생리학적 파라미터 중 임의의 2개 이상이 동시에 또는 연속적으로 검출될 수 있음이 인지될 것이다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 제어기는 경부 미주 신경에서 활동 전위 패턴 및 또한 환자의 혈중 산소 포화를 검출하도록 구성된 검출기 또는 검출기들에 결합된다.

[0083] 본 발명자들은 기관지수축이 미주 신경에서 신경 활동을 자극함으로써 - 즉, 열 번째 뇌 신경(CN X) 및 이의 분지로부터 궁극적으로 유래된 신경에서 신경 활동을 자극함으로써 - 경감되고/거나 예방될 수 있음을 확인하였다. 특정 구체예에서, 신호가 적용되는 신경은 경부 미주 신경 또는 대안적으로, 폐 미주 신경이다.

[0084] 놀랍게도, 기관지수축 예를 들어, COPD 또는 천식과 관련된 기관지수축을 치료하기 위해 미주 신경의 구심성 섬유의 신경 활동을 자극하는 것이 특히 유리하다. 기관지수축을 치료하기 위해 미주 신경의 구심성 A 섬유의 신경 활동을 선택적으로 자극하는 것이 추가로 유리하다.

[0085] 미주 신경의 이러한 자극, 특히 구심성 섬유의 선택적 자극, 및 추가로 선택적으로, A 섬유는 미주 신경에 의해 제어된 다른 신체 시스템에 대해 원치않는 부작용 가능성을 제한할 것이다. 따라서, 이러한 신경 섬유를 표적으로 함으로써, 신경조절과 관련된 부작용 및 교차-반응성을 추가로 제한하고자 하는 것이다.

[0086] 신호의 적용 결과로서 신경 활동의 자극은 신호가 적용되는 신경 또는 신경들에서 신경 활동 증가이다. 즉, 이러한 구체예에서, 신호의 적용은, 신호가 적용되는 신경 또는 신경들의 적어도 일부 (예를 들어, 신경 또는 신경들에서 특정 부류의 신경 섬유)에서의 신경 활동이 해당 부분에서의 기저 신경 활동과 비교하여 증가되게 한다. 신경 활동의 이러한 자극은 전체 신경에 걸쳐 동일할 수 있으며, 이러한 경우 신경 활동은 전체 신경 또는 신경들에 걸쳐 증가될 것이다. 의심의 여지를 피하기 위해, 본원에 사용된 바와 같은 신경 활동의 자극은 지정된 신경 또는 신경 섬유에서 신호전달 활동의 기능적 증가를 의미하는 것으로 간주된다.

[0087] 따라서, 특정 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 섬유의 신경 활동을 자극하며, 바람직하게는, 선택적으로 자극한다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 A 섬유에서 신경 활동을 자극하며, 바람직하게는, 신경 활동을 선택적으로 자극한다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 섬유에서 신경 활동을 실질적으로 선택적으로 자극한다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 A 섬유에서 신경 활동을 실질적으로 선택적으로 자극한다.

[0088] 특정 구체예에서, 신호는 환자의 좌측 상의 특정된 신경, 환자의 우측 상의 특정된 신경, 또는 이 둘 모두에 적용된다. 즉, 특정 구체예에서, 신호는 일측으로 또는 대안적으로 양측으로 적용된다.

[0089] 특정 구체예에서, 신경 또는 신경으로의 신호 적용은 신경 또는 신경들의 전부 또는 일부에서 활동 전위의 패턴에 대한 변경인 신경 활동의 조절을 유도한다. 상기 특정 구체예에서, 신경 활동은, 신경 또는 신경들에서의 활동 전위의 생성 패턴이 건강한 대상체에서 관찰된 신경 또는 신경들에서의 활동 전위 패턴과 유사하게 되도록 조절된다.

[0090] 신경 활동의 조절은 신경 활동을 다양한 다른 방식으로 변경시키고, 예를 들어, 활동의 특정 부분을 증가시키거나 억제하고, 활동의 새로운 요소, 예를 들어, 특히 시간 간격, 특히 주파수 밴드를 특정 패턴 등에 따라 자극하는 것을 포함할 수 있다. 신경 활동의 상기 변경은, 예를 들어, 기저 활동과 관련하여 증가 및/또는 감소 둘 모두일 수 있다.

[0091] 특정 구체예에서, 제어기는 신호가 간헐적으로 적용되게 한다. 특정한 상기 구체예에서, 제어기는 신호가 제1 기간 동안 적용된 후, 제2 기간 동안 중지된 후, 제3 기간 동안 재적용된 후, 제4 기간 동안 중지되게 한다. 상기 구체예에서, 제1, 제2, 제3 및 제4 기간은 순차적 및 연속적으로 진행된다. 제1, 제2, 제3 및 제4 기간의 시리즈가 1회의 적용 주기에 해당한다. 특정한 상기 구체예에서, 신호가 단계들에 적용되고, 상기 단계들 사이에 신호가 적용되지 않도록 다수의 적용 주기가 연속적으로 진행될 수 있다.

[0092] 상기 구체예에서, 제1, 제2, 제3 및 제4 기간의 지속시간은 독립적으로 선택된다. 즉, 각각의 기간의 지속시간은 임의의 다른 기간과 동일하거나 상이할 수 있다. 특정한 상기 구체예에서, 제1, 제2, 제3 및 제4 기간 각각의 지속시간은 5초(5s) 내지 24시간(24h), 30초 내지 12시간, 1분 내지 12시간, 5분 내지 8시간, 5분 내지 6시

간, 10분 내지 6시간, 10분 내지 4시간, 30분 내지 4시간, 1시간 내지 4시간 중 임의의 시간이다. 특정 구체예에서, 제1, 제2, 제3 및 제4 기간 각각의 지속시간은 5초, 10초, 30초, 60초, 2분, 5분, 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분, 90분, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간 동안 적용된다. 특정한 상기 구체예에서, 신호는 하루에 특정 시간 동안 적용된다. 특정한 상기 구체예에서, 신호는 하루에 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분, 90분, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간 동안 적용된다. 특정한 상기 구체예에서, 신호는 특정 시간 동안 지속적으로 적용된다. 특정한 대안적 상기 구체예에서, 신호는 하루에 걸쳐 불연속적으로 적용될 수 있으며, 단 전체 적용 시간은 특정된 시간에 해당한다.

[0093] 제어기가 신호를 간헐적으로 적용되게 하는 특정 구체예에서, 신호는 하루에 특정 시간 동안 적용된다. 특정한 상기 구체예에서, 신호는 하루에 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분, 90분, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간 동안 적용된다. 특정한 상기 구체예에서, 신호는 특정 시간 동안 지속적으로 적용된다. 특정한 대안적 상기 구체예에서, 신호는 하루에 걸쳐 불연속적으로 적용될 수 있으며, 단 전체 적용 시간은 특정된 시간에 해당한다.

[0094] 제어기가 신호를 간헐적으로 적용시키는 특정 구체예에서, 환자가 특정 생리학적 상태인 경우에만 신호가 적용된다. 특정한 상기 구체예에서, 환자가 기관지경련 상태에 있는 경우에만 신호가 적용된다.

[0095] 특정한 상기 구체예에서, 장치는 환자의 상태(예를 들어, 이들이 기관지경련을 겪고 있는 상태)를 환자 또는 의사에게 나타낼 수 있는 통신 또는 입력 요소를 추가로 포함한다. 대안적 구체예에서, 장치는 환자의 상태를 검출하도록 구성된 검출기를 추가로 포함하며, 검출기가 환자가 특정 상태임을 검출하는 경우에만 신호가 적용된다.

[0096] 특정 대안적 구체예에서, 제어기는 신호가 영구적으로 적용되게 한다. 즉, 일단 시작되면, 신호는 신경 또는 신경들에 연속적으로 적용된다. 신호가 일련의 펄스인 구체예에서, 펄스 사이의 갭은 신호가 연속적으로 적용되지 않음을 의미하지는 않음을 이해될 것이다.

[0097] 장치의 특정 구체예에서, 신호의 적용에 의해 야기된 신경 활동에서의 조절은 일시적이다 즉, 신호의 중단시, 신경 또는 신경들에서의 신경 활동은 1-60초, 또는 1-60분, 또는 1-24시간, 임의로 1-12시간, 임의로 1-6시간, 임의로 1-4시간, 임의로 1-2시간 이내에 실질적으로 기저 신경 활동으로 복귀한다. 특정한 상기 구체예에서, 신경 활동은 기저 신경 활동으로 실질적으로 완전히 복귀한다. 즉, 신호의 중단 후의 신경 활동은 신호가 적용되기 전, 즉, 조절 전의 신경 활동과 실질적으로 동일하다.

[0098] 특정한 대안적 구체예에서, 신호 또는 신호들의 적용에 의해 야기된 신경 활동에서의 조절은 실질적으로 지속적이다. 즉, 신호의 중단시, 신경 또는 신경들에서의 신경 활동은 신호가 적용되는 경우와 실질적으로 동일하게 유지되고, 즉, 조절 동안 및 후의 신경 활동은 실질적으로 동일하다.

[0099] 특정 구체예에서, 신호의 적용에 의해 야기된 신경 활동에서의 조절은 부분적으로 교정성이고, 바람직하게는 실질적으로 교정성이다. 즉, 신호의 중단시, 신경 또는 신경들에서의 신경 활동은 조절 전보다 건강한 대상체에서 관찰되는 신경(들)에서의 활동 전위의 패턴과 더 근접하게 유사하며, 바람직하게는 건강한 대상체에서 관찰되는 신경(들)에서의 활동 전위의 패턴과 실질적으로 완전히 유사하다. 상기 구체예에서, 신호에 의해 야기되는 조절은 본원에 정의된 바와 같은 임의의 조절일 수 있다. 예를 들어, 신호의 적용은 신경 활동의 자극을 발생시킬 수 있으며, 신호의 중단시, 신경 또는 신경들에서의 활동 전위의 패턴은 건강한 개체에서 관찰된 활동 전위의 패턴과 유사하다. 그러한 교정 효과는 긍정적 피드백 루프의 결과인 것으로 가정된다 - 즉, 예를 들어, 천식 또는 COPD의 결과로서 기관지수축의 근본 원인 또는 기관지수축에 대한 성향이 디바이스 및 청구된 방법의 결과로서 치료된다.

[0100] 특정 구체예에서, 장치는 환자 내로의 적어도 부분적인 이식에 적합하다. 상기 특정 구체예에서, 장치는 환자에 완전히 이식하기에 적합하다.

[0101] 특정 구체예에서, 장치는 하나 이상의 전력 공급 요소 예를 들어, 배터리 및/또는 하나 이상의 통신 요소를 추가로 포함한다.

[0102] 특정 구체예에서, 환자는 기관지확장제 치료에 대해 불응한다. 즉, 기관지확장제 치료는 그 자체로는 환자에서 기관지수축을 완전히 치료하기에 충분하지 않다. 따라서, 본 발명에 따른 디바이스에 의한 환자의 미주 신경에서의 신경 활동의 자극은 기관지확장제 요법에 대한 부가물로서 또는 대안으로서 사용될 수 있는 추가적인 치료 옵션을 제공한다. 특정 구체예에서, 환자는 "난치성 천식" 또는 불안정성 천식으로부터 고통받는 환자이다. 이러한 환자는 예를 들어, 중증 천식 발작을 겪는 경우 기관지확장제 요법에 대해 불응한다. 따라서, 기관지확장제 요법에 대한 부가물 또는 대안을 제공하는 본 발명에 따른 디바이스는 상기 환자에서 특히 유리할 것으로 기

대된다.

[0103] 제2 양태에서, 본 발명은 환자의 기관지수축 특허, COPD 또는 천식 관련 기관지수축을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 제1 양태에 따른 장치를 이식하는 단계, 장치의 적어도 하나의 트랜스듀서를 환자의 미주 신경과 신호전달 접촉하도록 위치시키는 단계, 및 장치를 작동시키는 단계를 포함한다. 상기 구체예에서, 트랜스듀서는 신호가 신경에 효과적으로 적용될 수 있도록 위치하는 경우에 신경과 신호전달 접촉된다. 신호가 제어기에 의해 결정되는 바와 같이 적용되도록 장치가 작동 상태인 경우에 장치가 작동된다.

[0104] 상기 특정 구체예에서, 제1 트랜스듀서는 환자에서 상기 왼쪽 미주 신경에서 신경 활동을 자극하기 위해 상기 환자의 왼쪽 미주 신경과 신호전달 접촉하게 위치하며, 제2 트랜스듀서는 환자에서 상기 오른쪽 미주 신경에서 신경 활동을 자극하도록 상기 환자의 오른쪽 미주 신경과 신호전달 접촉하게 위치한다. 상기 특정 구체예에서, 제1 및 제2 트랜스듀서는 제1 양태에 따른 하나의 장치의 일부이다. 상기 대안적 구체예에서, 제1 및 제2 트랜스듀서는 제1 양태에 따른 별도 장치의 일부이다.

[0105] 특정 구체예에서, 미주 신경 또는 신경들은 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지이다. 특정 구체예에서, 장치는 미주 신경의 구심성 섬유, 임의로 미주 신경의 구심성 A 섬유와 신호전달 접촉된다.

[0106] 특정 구체예에서, 방법은 환자에 기관지확장제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 특정 구체예에서, 기관지확장제는 항콜린성 화합물(예를 들어, 아트로핀 또는 암페부타몬) 또는 베타-아드레날린수용체 효능제(예를 들어, 살부타몰)이다.

[0107] 특정 구체예에서, 환자는 기관지확장제 치료에 대해 불응한다. 즉, 기관지확장제 치료는 그 자체로는 환자에서 기관지수축을 완전히 치료하기에 충분하지 않다. 따라서, 본 발명에 따른 환자의 미주 신경에서 신경 활동의 자극은 기관지확장제 요법에 대한 부가물로서 또는 대안으로서 사용될 수 있는 추가적인 치료 옵션을 제공한다. 상기 특정 구체예에서, 본 발명의 방법은 환자에 기관지확장제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 특정 구체예에서, 기관지확장제는 항콜린성 화합물(예를 들어, 아트로핀 또는 암페부타몬) 또는 베타-아드레날린수용체 효능제(예를 들어, 살부타몰)이다. 상기 구체예에서, 본 발명의 방법은 조합 효과로 인해 효과적인 치료인 것으로 기대된다. 특정 구체예에서, 환자는 "난치성 천식" 또는 불안정성 천식으로부터 고통받는 환자이다. 이러한 환자는 예를 들어, 중증 천식 발작을 겪는 경우 기관지확장제 요법에 대해 불응한다. 따라서, 기관지확장제 요법에 대한 부가물 또는 대안을 제공하는 본 발명에 따른 방법은 상기 환자에서 특히 유리할 것으로 기대된다.

[0108] 본 발명의 모든 양태(상기 및 하기 모두에 논의되는 바와 같음)의 이행은 도 2a-2c를 참조로 하여 추가로 이해될 것이다.

[0109] 도 2a-2c는 본원에 기재된 다양한 방법 중 임의의 방법을 수행하기 위해 환자에게 이식되거나, 환자에 위치하거나, 환자와 관련하여 달리 배치되는 하나 이상의 신경조절 디바이스를 이용하여 본 발명이 실시될 수 있는 방법을 제시한다. 이러한 방식으로, 하나 이상의 신경조절 디바이스는 적어도 하나의 미주 신경 예를 들어, 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지에서 신경 활동을 자극함으로써, 임의로 미주 신경의 구심성 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극함으로써, 임의로 미주 신경의 구심성 A 섬유에서 신경 활동을 선택적으로 자극함으로써, 임의로 미주 신경의 구심성 A 섬유에서 신경 활동을 실질적으로 선택적으로 자극함으로써 환자에서 기관지수축 예를 들어, COPD 또는 천식과 관련된 기관지수축을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0110] 도 2b-2c 각각에서, 분리된 신경조절 디바이스(100)가 왼쪽 및 오른쪽 미주 신경 각각에 대해 제공되며, 그러나, 본원에서 논의되는 바와 같이 디바이스는 왼쪽 및 오른쪽 미주 신경 중 단지 하나와 관련하여 제공되거나 사용될 수 있다. 각각의 상기 신경조절 디바이스는 각각의 신경 또는 신경들의 신경조절을 제공하기 위해 환자에게 완전히 또는 부분적으로 이식될 수 있거나, 달리 위치될 수 있다. 왼쪽 및 오른쪽 신경조절 디바이스(100) 각각은 독립적으로 작동될 수 있거나, 서로 통신하여 작동될 수 있다.

[0111] 도 2a는 또한 이식된 신경조절 디바이스(100)의 구성요소를 개략적으로 보여주며, 여기에서 디바이스는 단일 유닛 내에 함께 그룹화되어, 환자에게 이식된 여러 요소, 구성요소 또는 기능부를 포함한다. 제1 상기 요소는 환자의 미주 신경(90)에 근접하게 제시된 트랜스듀서(102)이다. 트랜스듀서(102)는 제어기 요소(104)에 의해 작동될 수 있다. 디바이스는 하나 이상의 추가 요소, 예를 들어, 통신 요소(106), 검출기 요소(108), 전원 공급 요소(110) 등을 포함할 수 있다.

[0112] 각각의 신경조절 디바이스(100)는 독립적으로 또는 하나 이상의 제어 신호에 반응하여 필요한 신경조절(즉, 자

극)을 수행할 수 있다. 상기 제어 신호는 하나 이상의 검출기 요소(108)의 출력에 반응하고/하거나, 통신 요소를 이용하여 수신된 하나 이상의 외부 소스로부터의 통신에 반응하여 알고리즘에 따라 제어기(104)에 의해 제공될 수 있다. 본원에 논의된 바와 같이, 검출기 요소(들)는 다양한 상이한 생리학적 파라미터에 반응할 수 있다.

[0113] 도 2b는 도 2a의 장치가 상이하게 분포될 수 있는 일부 방식을 예시한다. 예를 들어, 도 2b에서, 신경조절 디바이스(100)는 미주 신경(90)에 근접하게 이식된 트랜스듀서(102)를 포함하나, 다른 요소, 예를 들어, 제어기(104), 통신 요소(106) 및 전원 공급장치(110)는 환자에 또한 이식될 수 있거나 환자에 의해 운반될 수 있는 별도의 제어 유닛(130)에서 이행될 수 있다. 이후, 제어 유닛(130)은, 예를 들어, 트랜스듀서에 신호 및/또는 전원을 전달하기 위한 전선 및/또는 광섬유를 포함할 수 있는 연결부(132)를 통해 두 신경조절 디바이스 모두에서 트랜스듀서를 제어한다.

[0114] 도 2b의 배열에서, 하나 이상의 검출기(108)가 제어 유닛과 별도로 위치되나, 하나 이상의 상기 검출기는 제어 유닛(130) 내 및/또는 신경조절 디바이스(100) 중 하나 또는 둘 모두 내에 또한 위치되거나 대신 위치될 수 있다. 검출기는 환자의 하나 이상의 생리학적 파라미터를 검출하기 위해 사용될 수 있으며, 제어기 요소 또는 제어 유닛은 이후 트랜스듀서가, 예를 들어, 검출되는 생리학적 파라미터가 소정의 역치 값을 충족하거나 초과하는 경우에만 검출된 파라미터(들)에 반응하여 신호를 적용하게 한다. 상기 목적을 위해 검출될 수 있는 생리학적 파라미터는 부교감신경 긴장, 교감신경 긴장, ASM 긴장, 혈중 산소 포화, 혈중 이산화탄소 농도, 중간-호기량, 호기 시간, 호흡률, 총 폐활량, 및 강제 호기 부피를 포함한다. 유사하게는, 검출된 생리학적 파라미터는 환자의 신경 예를 들어, 미주 신경, 임의로, 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지에서 활동 전위 또는 활동 전위 패턴일 수 있으며, 활동 전위 또는 활동 전위의 패턴은 기관지경련과 관련이 있다.

[0115] 다양한 기능 요소가 신경조절 디바이스, 제어 유닛(130) 및 다른 곳에 위치되고 그룹화될 수 있는 다양한 다른 방식이 물론 가능하다. 예를 들어, 도 2b의 하나 이상의 센서가 도 2a 또는 2c의 배열 또는 다른 배열에서 사용될 수 있다.

[0116] 도 2c는 도 2a 또는 2b의 장치의 일부 기능이 환자에게 이식되지 않은 채로 제공되는 일부 방식을 예시한다. 예를 들어, 도 2c에서, 당업자에게 친숙한 방식으로 장치의 이식된 요소에 전원을 제공할 수 있는 외부 전원 공급장치(140)가 제공되며, 외부 제어기(150)가 제어기(104)의 기능의 일부 또는 전부를 제공하고/하거나, 장치의 제어의 다른 양태를 제공하고/하거나, 장치로부터의 데이터 판독을 제공하고/하거나, 데이터 입력 설비(152)를 제공한다. 데이터 입력 설비는 다양한 방식으로, 예를 들어, 환자의 호흡 상태에 관한 데이터(예를 들어, 이들이 기관지경련을 겪는 경우, 이들의 강제 호기 부피)를 입력하기 위해 환자 또는 다른 작동자에 의해 사용될 수 있다.

[0117] 각각의 신경조절 디바이스는 미주 신경, 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지, 또는 이들의 구심성 섬유에 신호를 적용하는 것을 통상적으로 포함하는 하나 이상의 물리적 작동 방식을 이용하여 요구되는 신경조절(즉, 자극 예를 들어, 선택적 자극)을 수행하도록 적합화될 수 있으며, 상기 신호는 통상적으로 신경(들)으로의(또는 신경(들)로부터의) 에너지의 전달을 수반한다. 이미 논의된 바와 같이, 상기 방식은 전기 신호, 광 신호, 초음파 또는 다른 기계 신호, 열 신호, 자기 또는 전자기 신호, 또는 일부 다른 용도에 에너지를 이용하여 요구되는 조절을 수행하기 위해 신경 또는 신경들을 자극하는 것을 포함할 수 있다. 상기 신호는 비파괴 신호일 수 있다. 이를 위해, 도 2a에 예시된 트랜스듀서(102)는 하나 이상의 전극, 하나 이상의 광자원, 하나 이상의 초음파 트랜스듀서, 하나 이상의 열원, 또는 필요한 신경조절(즉, 신경 활동의 자극)이 실행되도록 배열된 하나 이상의 다른 유형의 트랜스듀서로 구성될 수 있다. 바람직하게는, 디바이스는 전기 신호 예를 들어, 전선 전극 또는 커프 전극을 적용하도록 구성된 하나 이상의 전극으로 구성된다.

[0118] 신경 조절 디바이스(들) 또는 장치는 전압 또는 전류 예를 들어, 직류(DC) 파형 예컨대, 전하 평형 직류, 또는 AC 파형, 또는 둘 모두를 적용하기 위해 트랜스듀서(들)를 사용함으로써 미주 신경, 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지, 이의 구심성 섬유 또는 이의 A 섬유에서 신경 활동을 자극하도록 배열될 수 있다. 의심의 여지를 피하기 위해, 본원에 사용된 바와 같은 신경 활동의 자극은 지정된 신경 또는 신경 섬유에서 신호전달 활동의 기능성 증가를 의미하는 것으로 간주된다.

[0119] 특정 구체예에서, DC 파형 또는 AC 파형은 정사각형, 사인곡선형, 삼각형 또는 복합 파형일 수 있다. DC 파형은 대안적으로 일정한 진폭 파형일 수 있다. 특정 구체예에서, 전기 신호는 다양한 전압의 DC 정사각형 파형이다.

[0120] 특정 구체예에서, 전기 신호는 1 Hz - 1 kHz, 임의로 1-500 Hz, 임의로 1-200 Hz, 임의로 50-150 Hz, 임의로 100 Hz 범위의 주파수를 갖는 DC 파형이다.

- [0121] 신호가 전기 신호인 특정 구체예에서, 전기 신호는 0.005-0.1 ms, 임의로 0.01-0.06 ms, 임의로 0.01-0.05 ms, 임의로 0.01-0.04 ms의 펄스 지속시간을 갖는다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 0.01-0.03 ms, 더욱 바람직하게는, 0.01-0.02 ms의 펄스 지속시간을 갖는다.
- [0122] 신호가 전기 신호인 특정 구체예에서, 신호는 0.1ms 또는 그 미만, 임의로 0.06 ms 또는 그 미만, 임의로 0.05 ms 또는 그 미만, 임의로 0.04 ms 또는 그 미만, 임의로 0.03 ms 또는 그 미만, 임의로 0.02 ms 또는 그 미만, 임의로 0.01 ms 또는 그 미만의 펄스 지속시간을 갖는다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 0.01 ms 또는 0.02 ms 또는 0.04 ms의 펄스 지속시간을 갖는다.
- [0123] 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 100 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.01 ms, 또는 100 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.02 ms를 포함한다. 기타 특정 구체예에서, 신호는 적어도 200 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.01 ms를 포함한다. 특정 구체예에서, 신호는 50-500 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.01 ms를 포함한다. 특정 구체예에서, 신호는 20 내지 200 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.01 ms를 포함한다.
- [0124] 당업자는 의도된 자극을 달성하는데 필요한 적용된 전기 신호의 전류 진폭이 전극의 위치 및 관련된 전기생리학적 특징(예를 들어, 임피던스)에 좌우될 것임을 이해할 것이다. 해당 대상체에서 의도된 자극을 달성하기 위한 적절한 전류 진폭을 결정하는 것은 당업자의 능력 내에 있다. 예를 들어, 당업자는 신경 자극에 의해 유도된 신경 활동 프로파일을 모니터링하는데 적합한 방법을 알고 있다. 추가의 예로서, 선택적인 구심성 센유 자극을 달성하는 파라미터는 대상체가 나타내는 기관지확장에 의해 예를 들어, 이들의 EF50의 증가, 및/또는 호기 시간의 증가, 및/또는 호흡률의 감소, 및/또는 강제 호기 부피(FEV)의 증가, 및/또는 기관 근육의 이완에 의해 나타낼 것이다. A δ 센유보다 구심성 A 센유의 선택적 자극은 더욱 효과적인 기관지확장 및/또는 RAR 활성-관련 증가된 호흡의 부재에 의해 추가로 나타낼 수 있다.
- [0125] A δ 센유보다 구심성 A 센유의 선택적 자극은 더욱 효과적인 기관지확장 및/또는 RAR 활성-관련 증가된 호흡의 부재에 의해 추가로 나타낼 수 있다.
- [0126] 특정 구체예에서, 전기 신호는 1-8000 μ A, 1-7000 μ A, 1-6000 μ A, 1-5000 μ A, 1-4000 μ A, 10-4000 μ A, 10-3000 μ A, 10-2000 μ A, 임의로 20-1000 μ A, 임의로 20-500 μ A, 임의로 50-250 μ A의 전류를 갖는 DC 파형 및/또는 AC 파형을 포함한다. 특정 구체예에서, 전기 신호는 적어도 10 μ A, 20 μ A, 적어도 50 μ A, 적어도 60 μ A, 적어도 70 μ A, 적어도 80 μ A, 적어도 90 μ A, 적어도 100 μ A, 적어도 110 μ , 적어도 150 μ A, 적어도 180 μ A, 적어도 200 μ A, 적어도 220 μ A, 적어도 250 μ A, 적어도 300 μ A, 적어도 400 μ A, 적어도 500 μ A, 적어도 600 μ A, 적어도 700 μ A, 적어도 800 μ A, 적어도 900 μ A, 적어도 1000 μ A, 적어도 1200 μ A, 적어도 1500 μ A, 적어도 2000 μ A, 적어도 3000 μ A, 적어도 4000 μ A, 적어도 5000 μ A, 적어도 6000 μ A, 적어도 7000 μ A, 적어도 8000 μ A의 전류를 갖는다. 특정 구체예에서, 전기 신호는 80 내지 480 μ A의 전류를 갖는 DC 파형 및/또는 AC 파형을 포함한다. 대안적인 특정 구체예에서, 전기 신호는 8 mA의 전류를 갖는 DC 파형 및/또는 AC 파형을 포함한다.
- [0127] 광유전학은 이후에 세포 기능을 조절하도록 광으로 활성화될 수 있는 감광성 특징을 발현하도록 세포를 유전학적으로 변형시키는 기술이다. 신경 발화를 조절하기 위해 사용될 수 있는 많은 다양한 광유전학 도구가 개발되었다. 신경조절의 기계적 형태는 이식된 초음파 트랜스듀서 대신 외부에서 이용하여 편리하게 수행될 수 있는 초음파의 사용을 포함할 수 있다. 기계적 신경조절의 다른 형태는 압력의 이용을 포함한다(예를 들어, 참조로서 본원에 통합되는 문헌["The effects of compression upon conduction in myelinated axons of the isolated frog sciatic nerve" by Robert Fern and P. J. Harrison Br.j. Anaesth. (1975), 47, 1123] 참조).
- [0128] 상기 논의된 기술은 주로 신경 활동의 자극에 관한 것이다. 다양한 방식으로 신경 활동을 억제하거나 차단하거나 활동을 달리 변형시킴에 의한 조절이 필요한 경우, 신경 또는 신경의 특정 부분에 인접하거나 이와 접촉하고, 예를 들어, 특정 신경 센유에 접촉한 전극이 당업자에 의해 인지된 바와 같이 다양한 방식으로 활동을 억제하기 위한 전기 신호를 제공하기 위해 사용될 수 있다.
- [0129] 제3 양태에서, 본 발명은 환자에서 기관지수축 예를 들어, COPD 또는 천식 관련 기관지수축을 치료하는 방법으로서, 상기 환자의 미주 신경의 일부 또는 전부에 신호를 적용하여 환자의 상기 신경에서 신경 활동을 자극하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 신호는 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지에 적용된다.
- [0130] 특정 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 센유에서 신경 활동을 자극하며, 바람직하게는, 선택적으로 자극

한다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 A 섬유에서 신경 활동을 자극하며, 바람직하게는, 신경 활동을 선택적으로 자극한다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 섬유에서 신경 활동을 실질적으로 선택적으로 자극한다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 A 섬유의 신경 활동을 실질적으로 선택적으로 자극한다.

[0131] 특정 구체예에서, 신호는 신호를 적용하도록 구성된 하나 이상의 트랜스듀서를 포함하는 신경조절 디바이스에 의해 적용된다. 바람직한 특정 구체예에서, 신경조절 디바이스는 환자에 적어도 부분적으로 이식된다. 바람직한 특정 구체예에서, 신경조절 디바이스는 환자에 완전히 이식된다.

[0132] 특정 구체예에서, 기관지수축 예를 들어, COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축의 치료는 예방적 치료이다. 즉, 본 발명의 방법은 기관지수축 사건의 빈도를 감소시킨다. 상기 바람직한 특정 구체예에서, 방법은 기관지수축의 발생을 예방한다.

[0133] 특정 구체예에서, 기관지수축 예를 들어, COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축의 치료는 치료학적 치료이다. 즉, 본 발명의 방법은 기관지수축 사건의 중증도를 적어도 부분적으로 경감시키거나 완화시킨다. 상기 특정 구체예에서, 본 발명의 방법은 기관지수축 사건을 완전히 경감시킨다 - 즉, 사건은 상기 방법의 사용에 의해 중단되며 환자는 정상적으로 호흡할 수 있다.

[0134] 특정 구체예에서, 기관지수축 예를 들어, COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축의 치료는 측정가능한 생리학적 파라미터의 개선 예를 들어, 부교감신경 긴장의 감소, 교감신경 긴장의 증가, 기도 평활근 긴장의 감소, 혈중 산소 포화 증가, 혈중 이산화탄소 농도 감소, 중간-호기량 증가, 호기 시간 증가, 호흡률 감소, 전체 폐활량 증가, 강제 호기 부피 증가에 의해 나타낸다.

[0135] 임의의 해당 파라미터에 대한 값을 결정하기에 적합한 방법은 당업자에 의해 인지될 것이다.

[0136] 특정 구체예에서, 병태의 치료는 신호가 적용되는 신경 또는 신경들에서의 신경 활동의 프로파일에서의 개선으로 나타난다. 즉, 병태의 치료는 건강한 개체에서의 신경 활동에 근접한 신경(들)에서의 신경 활동으로 나타낸다 - 즉, 개입 전보다 건강한 개체가 나타내는 것과 더욱 근접하게 유사한 신경에서의 활동 전위 패턴.

[0137] 신호의 적용 결과로서 신경 활동의 자극은 신호가 적용되는 신경 또는 신경들에서 신경 활동 증가이다. 즉, 이러한 구체예에서, 신호의 적용은, 신호가 적용되는 신경 또는 신경들의 적어도 일부 (예를 들어, 신경 또는 신경들에서 특정 부류의 신경 섬유)에서의 신경 활동이 해당 부분에서의 기저 신경 활동과 비교하여 증가되게 한다. 신경 활동의 이러한 자극은 전체 신경에 걸쳐 동일할 수 있으며, 이러한 경우 신경 활동은 전체 신경 또는 신경들에 걸쳐 증가될 것이다. 의심의 여지를 피하기 위해, 본원에 사용된 바와 같은 신경 활동의 자극은 지정된 신경 또는 신경 섬유에서 신호전달 활성의 기능적 증가를 의미하는 것으로 간주된다.

[0138] 따라서, 특정 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 섬유에서 신경 활동을 자극하며, 바람직하게는, 선택적으로 자극한다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 A 섬유에서 신경 활동을 자극하며, 바람직하게는, 신경 활동을 선택적으로 자극한다.

[0139] 특정 구체예에서, 신호는 환자의 좌측 상의 특정된 신경, 환자의 우측 상의 특정된 신경, 또는 이 둘 모두에 적용된다. 즉, 특정 구체예에서, 신호는 일측으로 또는 대안적으로 양측으로 적용된다.

[0140] 특정 구체예에서, 신호는 간헐적으로 적용된다. 특정한 상기 구체예에서, 신호는 제1 기간 동안 적용된 후, 제2 기간 동안 중지된 후, 제3 기간 동안 재적용된 후, 제4 기간 동안 중지된다. 상기 구체예에서, 제1, 제2, 제3 및 제4 기간은 순차적 및 연속적으로 수행된다. 제1, 제2, 제3 및 제4 기간의 시리즈가 1회의 적용 주기에 해당한다. 특정한 상기 구체예에서, 신호가 단계들에 적용되고, 상기 단계들 사이에 신호가 적용되지 않도록 다수의 적용 주기가 연속적으로 수행될 수 있다.

[0141] 상기 구체예에서, 제1, 제2, 제3 및 제4 기간의 지속시간은 독립적으로 선택된다. 즉, 각각의 기간의 지속시간은 임의의 다른 기간과 동일하거나 상이할 수 있다. 특정한 상기 구체예에서, 제1, 제2, 제3 및 제4 기간 각각의 지속시간은 5초(5s) 내지 24시간(24h), 30초 내지 12시간, 1분 내지 12시간, 5분 내지 8시간, 5분 내지 6시간, 10분 내지 6시간, 10분 내지 4시간, 30분 내지 4시간, 1시간 내지 4시간 중 임의의 시간이다. 특정 구체예에서, 제1, 제2, 제3 및 제4 기간 각각의 지속시간은 5초, 10초, 30초, 60초, 2분, 5분, 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분, 90분, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간이다.

[0142] 신호가 간헐적으로 적용되는 특정 구체예에서, 신호는 하루에 특정 시간 동안 적용된다. 특정한 상기 구체예에

서, 신호는 하루에 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분, 90분, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간 동안 적용된다. 특정한 상기 구체예에서, 신호는 특정 시간 동안 지속적으로 적용된다. 특정한 대안적 상기 구체예에서, 신호는 하루에 걸쳐 불연속적으로 적용될 수 있으며, 단 전체 적용 시간은 특정된 시간에 해당된다.

- [0143] 신호가 간헐적으로 적용되는 특정 구체예에서, 환자가 특정 상태인 경우에만 신호가 적용된다. 특정한 상기 구체예에서, 환자가 기관지경련 상태에 있는 경우에만 신호가 적용된다. 상기 구체예에서, 환자의 상태 (예를 들어, 기관지경련을 겪는 상태)는 환자에 의해 나타낼 수 있다. 대안적인 상기 구체예에서, 환자의 상태는 환자로부터의 임의의 입력으로부터 독립적으로 검출될 수 있다. 신호가 신경조절 디바이스에 의해 적용되는 특정 구체예에서, 디바이스는 환자의 상태를 검출하도록 구성된 검출기를 추가로 포함하며, 검출기가 환자가 특정 상태임을 검출하는 경우에만 신호가 적용된다.
- [0144] 본 발명에 따른 방법의 특정 구체예에서, 방법은 환자의 하나 이상의 생리학적 파라미터를 검출하는 단계를 추가로 포함하며, 여기에서 검출된 생리학적 파라미터가 소정의 역치 값을 충족시키거나 초과하는 경우에만 신호가 적용된다. 하나 초과의 생리학적 파라미터가 검출되는 상기 구체예에서, 신호는 검출된 파라미터 중 임의의 하나가 이의 역치 값을 충족하거나 초과하는 경우, 대안적으로 검출된 파라미터 모두가 이들의 역치 값을 충족하거나 초과하는 경우에만 적용될 수 있다. 신호가 신경조절 디바이스에 의해 적용되는 특정 구체예에서, 디바이스는 하나 이상의 생리학적 파라미터를 검출하도록 구성된 적어도 하나의 검출기 요소를 추가로 포함한다.
- [0145] 특정 구체예에서, 하나 이상의 검출된 생리학적 파라미터는 부교감신경 긴장, 교감신경 긴장, ASM 긴장, 혈중 산소 포화, 혈중 이산화탄소 농도, 중간-호기량, 호기 시간, 호흡률, 총 폐활량, 및 강제 호기 부피로부터 선택된다.
- [0146] 유사하게는, 특정 구체예에서, 검출된 생리학적 파라미터는 환자의 신경 예를 들어, 미주 신경, 임의로 경부 미주 신경, 또는 미주 신경의 허파 가지 또는 이들의 구심성 섬유에서 활동 전위 또는 활동 전위 패턴일 수 있으며, 활동 전위 또는 활동 전위의 패턴은 기관지경련과 관련이 있다.
- [0147] 지정된 생리학적 파라미터 중 임의의 2개 이상이 동시에 또는 연속적으로 검출될 수 있음이 인지될 것이다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 미주 신경의 허파 가지의 원심성 섬유에서 활동 전위의 패턴은 혈중 산소 포화와 동시에 검출될 수 있다.
- [0148] 특정 구체예에서, 신호는 영구적으로 적용된다. 즉, 일단 시작되면, 신호는 신경 또는 신경들에 연속적으로 적용된다. 신호가 일련의 펠스인 구체예에서, 펠스 사이의 갭은 신호가 연속적으로 적용되지 않음을 의미하지는 않음이 이해될 것이다.
- [0149] 방법의 특정 구체예에서, 신호의 적용에 의해 야기된 신경 활동에서의 자극은 일시적이다 즉, 신호의 중단시, 신경 또는 신경들에서의 신경 활동은 1-60초, 또는 1-60분, 또는 1-24시간, 임의로 1-12시간, 임의로 1-6시간, 임의로 1-4시간, 임의로 1-2시간 이내에 실질적으로 기저 신경 활동으로 복귀한다. 특정한 상기 구체예에서, 신경 활동은 기저 신경 활동으로 실질적으로 완전히 복귀한다. 즉, 신호의 중단 후의 신경 활동은 신호가 적용되기 전, 즉, 조절 전의 신경 활동과 실질적으로 동일하다.
- [0150] 특정한 대안적 구체예에서, 신호의 적용에 의해 야기된 신경 활동에서의 자극은 실질적으로 지속적이다. 즉, 신호의 중단시, 신경 또는 신경들에서의 신경 활동은 신호가 적용되는 경우와 실질적으로 동일하게 유지되고, 즉, 자극 동안 및 후의 신경 활동은 실질적으로 동일하다.
- [0151] 특정 구체예에서, 신호의 적용에 의해 야기된 신경 활동에서의 자극은 부분적으로 교정성이고, 바람직하게는 실질적으로 교정성이다. 즉, 신호의 중단시, 신경 또는 신경들에서의 신경 활동은 자극 전보다 건강한 대상체에서 관찰되는 활동 전위의 패턴과 더 근접하게 유사하며, 바람직하게는 건강한 대상체에서 관찰되는 활동 전위의 패턴과 실질적으로 완전히 유사하다. 예를 들어, 신호의 적용은 신경 활동을 자극하고, 신호의 중단시, 신경 또는 신경들에서의 활동 전위의 패턴은 건강한 대상체에서 관찰된 활동 전위의 패턴과 유사하다. 이러한 교정 효과는 긍정적인 피드백 루프의 결과라고 가정된다.
- [0152] 상기 특정 구체예에서, 처음 적용되면, 신호는 상기 구체예에 기술된 바와 같이 간헐적으로 또는 영구적으로 적용될 수 있다.
- [0153] 특정 구체예에서, 신호는 상기 환자의 하나 이상의 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지에 적용된다. 특

정 구체예에서, 신호는 구심성 섬유 바람직하게는, 구심성 A 섬유를 선택적으로 자극한다.

[0154] 특정 구체예에서, 신호는 양측으로 적용된다. 즉, 상기 구체예에서, 신호가 적용되는 신경에서 신경 활동이 자극되도록 신호는 환자의 좌측 및 우측 둘 모두에서 미주 신경에 적용된다 - 즉, 자극은 양측성이다. 상기 구체예에서, 각 신경에 적용된 신호, 및 따라서, 자극의 정도는 다른 신경 또는 신경들에 적용된 것으로부터 독립적으로 선택된다. 특정 구체예에서, 우측 신경 또는 신경들에 적용된 신호는 좌측 신경 또는 신경들에 적용된 신호와 동일하다. 대안적인 특정 구체예에서, 우측 신경 또는 신경들에 적용된 신호는 좌측 신경 또는 신경들에 적용된 신호와 상이하다.

[0155] 조절이 양측성인 특정 구체예에서, 각 신호는 신호를 적용하기 위한 하나 이상의 트랜스듀서를 포함하는 신경조절 디바이스에 의해 적용된다. 상기 특정 구체예에서, 모든 신호는 동일한 신경조절 디바이스에 의해 적용되며, 상기 디바이스는 적어도 2개의 트랜스듀서를 갖는데, 하나는 좌측 신경(들)에 신호를 적용하기 위한 것이며, 하나는 우측 신경(들)에 신호를 적용하기 위한 것이다. 대안적 특정 구체예에서, 각 신호는 별도의 신경조절 디바이스에 의해 적용된다.

[0156] 특정 구체예에서, 적용된 신호는 비-파괴성 신호이다.

[0157] 본 발명에 따른 방법의 특정 구체예에서, 적용된 신호는 전기 신호, 전자기 신호 (임의로, 광 신호), 기계적 (임의로, 초음파) 신호, 열 신호, 자기 신호 또는 임의의 다른 유형의 신호이다.

[0158] 하나 초파의 신호가 적용될 수 있는 상기 특정 구체예에서, 예를 들어, 조절이 양측성인 경우, 각 신호는 전기 신호, 광 신호, 초음파 신호 및 열 신호로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 2개의 신호가 하나의 조절 디바이스에 의해 적용되는 상기 구체예에서, 두 신호는 동일한 유형의 신호일 수 있거나 전기 신호, 광 신호, 초음파 신호 및 열 신호로부터 독립적으로 선택된 상이한 유형의 신호일 수 있다. 2개의 신호가 별도의 신경조절 디바이스에 의해 각각 적용되는 상기 구체예에서, 두 신호는 동일한 유형의 신호일 수 있거나 전기 신호, 광 신호, 초음파 신호 및 열 신호로부터 독립적으로 선택된 상이한 유형의 신호일 수 있다.

[0159] 신호가 적어도 하나의 트랜스듀서를 포함하는 신경조절 디바이스에 의해 적용된 특정 구체예에서, 트랜스듀서는 하나 이상의 전극, 하나 이상의 광자원, 하나 이상의 초음파 트랜스듀서, 하나 이상의 열원, 또는 신호가 작용하도록 배열된 하나 이상의 다른 유형의 트랜스듀서로 구성될 수 있다.

[0160] 특정 구체예에서, 신호는 전기 신호 예를 들어, 전압 및 전류이며, 트랜스듀서는 전극 예를 들어, 와이어 전극 또는 커프 전극이다. 상기 특정 구체예에서, 신호는 직류(DC) 파형, 예를 들어, 전하 평형 DC 파형, 또는 교류 (AC) 파형, 또는 DC 및 AC 파형 둘 모두를 포함한다.

[0161] 특정 구체예에서, DC 파형 또는 AC 파형은 정사각형, 사인곡선형, 삼각형 또는 복합 파형일 수 있다. DC 파형은 대안적으로 일정한 진폭 파형일 수 있다. 특정 구체예에서, 전기 신호는 다양한 전압의 DC 정사각형 파형이다.

[0162] 특정 구체예에서, 전기 신호는 1 Hz - 1 kHz, 임의로 1-500 Hz, 임의로 1-200 Hz, 임의로 50-150 Hz, 임의로 100 Hz 범위의 주파수를 갖는 DC 파형이다.

[0163] 신호가 전기 신호인 특정 구체예에서, 전기 신호는 0.005-0.1 ms, 임의로 0.01-0.06 ms, 임의로 0.01-0.05 ms, 임의로 0.01-0.04 ms의 펄스 지속시간을 갖는다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 0.01-0.03 ms, 더욱 바람직하게는, 0.01-0.02 ms의 펄스 지속시간을 갖는다.

[0164] 신호가 전기 신호인 특정 구체예에서, 신호는 0.1 ms 또는 그 미만, 임의로 0.06 ms 또는 그 미만, 임의로 0.05 ms 또는 그 미만, 임의로 0.04 ms 또는 그 미만, 임의로 0.03 ms 또는 그 미만, 임의로 0.02 ms 또는 그 미만, 임의로 0.01 ms 또는 그 미만의 펄스 지속시간을 갖는다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 0.01 ms 또는 0.02 ms 또는 0.04 ms의 펄스 지속시간을 갖는다.

[0165] 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 100 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.01 ms, 또는 100 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.02 ms를 포함한다. 기타 특정 구체예에서, 신호는 적어도 200 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.01 ms를 포함한다. 특정 구체예에서, 신호는 50-500 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.01 ms를 포함한다. 특정 구체예에서, 신호는 20 내지 200 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.01 ms를 포함한다.

[0166] 당업자는 의도된 자극을 달성하는데 필요한 적용된 전기 신호의 전류 진폭이 전극의 위치 및 관련된 전기생리학적 특징(예를 들어, 임피던스)에 좌우될 것임을 이해할 것이다. 해당 대상체에서 의도된 자극을 달성하기 위한

적절한 전류 진폭을 결정하는 것은 당업자의 능력 내에 있다. 예를 들어, 당업자는 신경 자극에 의해 유도된 신경 활동 프로파일을 모니터링하는데 적합한 방법을 알고 있다. 추가의 예로서, 선택적인 구심성 섬유 자극을 달성하는 파라미터는 대상체가 나타내는 기관지확장에 의해 예를 들어, 이들의 EF50의 증가, 및/또는 호기 시간의 증가, 및/또는 호흡률의 감소, 및/또는 강제 호기 부피(FEV)의 증가, 및/또는 기관 근육의 이완에 의해 나타낼 것이다. A6 섬유보다 구심성 A 섬유의 선택적 자극은 더욱 효과적인 기관지확장 및/또는 RAR 활성-관련 증가된 호흡의 부재에 의해 추가로 나타낼 수 있다.

[0167] 특정 구체예에서, 전기 신호는 1-8000 μ A, 1-7000 μ A, 1-6000 μ A, 1-5000 μ A, 1-4000 μ A, 10-4000 μ A, 10-3000 μ A, 10-2000 μ A, 임의로 20-1000 μ A, 임의로 20-500 μ A, 임의로 50-250 μ A의 전류를 갖는 DC 파형 및/또는 AC 파형을 포함한다. 특정 구체예에서, 전기 신호는 적어도 10 μ A, 20 μ A, 적어도 50 μ A, 적어도 60 μ A, 적어도 70 μ A, 적어도 80 μ A, 적어도 90 μ A, 적어도 100 μ A, 적어도 110 μ A, 적어도 150 μ A, 적어도 180 μ A, 적어도 200 μ A, 적어도 220 μ A, 적어도 250 μ A, 적어도 300 μ A, 적어도 400 μ A, 적어도 500 μ A, 적어도 600 μ A, 적어도 700 μ A, 적어도 800 μ A, 적어도 900 μ A, 적어도 1000 μ A, 적어도 1200 μ A, 적어도 1500 μ A, 적어도 2000 μ A, 적어도 3000 μ A, 적어도 4000 μ A, 적어도 5000 μ A, 적어도 6000 μ A, 적어도 7000 μ A, 적어도 8000 μ A의 전류를 갖는다. 특정 구체예에서, 전기 신호는 80 내지 480 μ A의 전류를 갖는 DC 파형 및/또는 AC 파형을 포함한다. 대안적인 특정 구체예에서, 전기 신호는 8 mA의 전류를 갖는 DC 파형 및/또는 AC 파형을 포함한다.

[0168] 신호가 열 신호인 특정 구체예에서, 신호는 신경의 온도를 감소시킨다(즉, 신경을 냉각시킨다). 대안적 특정 구체예에서, 신호는 신경의 온도를 증가시킨다(즉, 신경을 가열한다). 특정 구체예에서, 신호는 신경을 가열시키기도 하고 냉각시키기도 한다.

[0169] 신호가 기계적 신호인 특정 구체예에서, 신호는 초음파 신호이다. 대안적 특정 구체예에서, 기계적 신호는 압력 신호이다.

[0170] 특정 구체예에서, 방법은 환자에 기관지확장제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 특정 구체예에서, 기관지확장제는 항콜린성 화합물(예를 들어, 아트로핀 또는 암페부타몬) 또는 베타-아드레날린수용체 효능제(예를 들어, 살부타몰)이다.

[0171] 특정 구체예에서, 환자는 기관지확장제 치료에 대해 불응한다. 즉, 기관지확장제 치료는 그 자체로는 환자에서 기관지수축을 완전히 치료하기에 충분하지 않다. 따라서, 본 발명에 따른 환자의 미주 신경에서 신경 활동의 자극은 기관지확장제 요법에 대한 부가물로서 또는 대안으로서 사용될 수 있는 추가적인 치료 옵션을 제공한다. 상기 특정 구체예에서, 본 발명의 방법은 환자에 기관지확장제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 특정 구체예에서, 기관지확장제는 항콜린성 화합물(예를 들어, 아트로핀 또는 암페부타몬) 또는 베타-아드레날린수용체 효능제(예를 들어, 살부타몰)이다. 상기 구체예에서, 본 발명의 방법은 조합 효과로 인해 효과적인 치료인 것으로 기대된다. 특정 구체예에서, 환자는 "난치성 천식" 또는 불안정성 천식으로부터 고통받는 환자이다. 이러한 환자는 예를 들어, 중증 천식 발작을 겪는 경우 기관지확장제 요법에 대해 불응할 수 있다. 따라서, 기관지확장제 요법에 대한 부가물 또는 대안을 제공하는 본 발명에 따른 방법은 상기 환자에서 특히 유리할 것으로 기대된다.

[0172] 제4 양태에서, 본 발명은 환자에서 기관지수축을 치료하는 방법에 사용하기 위한 기관지확장제를 제공하며, 상기 방법은

[0173] i. 상기 환자의 미주 신경에 신호를 적용하여 상기 미주 신경에서 신경 활동을 자극하는 단계; 및

[0174] ii. 환자에 기관지확장제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0175] 특정 구체예에서, 본 방법에 사용하기 위한 기관지확장제는 항콜린성 화합물(예를 들어, 아트로핀 또는 암페부타몬) 또는 베타-아드레날린수용체 효능제(예를 들어, 살부타몰)이다.

[0176] 특정 구체예에서, 단계 (i) 및 단계 (ii)는 실질적으로 연속적으로 적용되거나, 대안적으로, 단계는 동시에 적용된다. 특정 구체예에서, 단계 (i)은 단계 (ii) 전에 수행된다. 특정 구체예에서, 단계 (ii)은 단계 (i) 전에 수행된다.

[0177] 특정 구체예에서, 신호는 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지에 적용된다. 특정 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 섬유에 적용된다.

[0178] 특정 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 섬유에서 신경 활동을 자극하며, 바람직하게는, 선택적으로 자극

한다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 A 섬유에서 신경 활동을 자극하며, 바람직하게는, 신경 활동을 선택적으로 자극한다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 섬유에서 신경 활동을 실질적으로 선택적으로 자극한다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 A 섬유에서 신경 활동을 실질적으로 선택적으로 자극한다.

[0179] 특정 구체예에서, 신호는 신호를 적용하도록 구성된 하나 이상의 트랜스듀서를 포함하는 신경조절 디바이스에 의해 적용된다. 바람직한 특정 구체예에서, 신경조절 디바이스는 환자에 적어도 부분적으로 이식된다. 바람직한 특정 구체예에서, 신경조절 디바이스는 환자에 완전히 이식된다.

[0180] 특정 구체예에서, 기관지수축 예를 들어, COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축의 치료 방법은 예방적 치료이다. 즉, 치료 방법은 기관지수축 사건의 빈도를 감소시킨다. 상기 바람직한 특정 구체예에서, 방법은 기관지수축의 발생을 예방한다.

[0181] 특정 구체예에서, 기관지수축 예를 들어, COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축의 치료는 치료학적 치료이다. 즉, 치료 방법은 기관지수축 사건의 중증도를 적어도 부분적으로 경감시키거나 완화시킨다. 상기 특정 구체예에서, 방법은 기관지수축 사건을 완전히 경감시킨다 - 즉, 사건은 중단되며 환자는 정상적으로 호흡할 수 있다.

[0182] 특정 구체예에서, 기관지수축 예를 들어, COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축의 치료는 측정가능한 생리학적 파라미터의 개선 예를 들어, 부교감신경 긴장의 감소, 교감신경 긴장의 증가, 기도 평활근 긴장의 감소, 혈중 산소 포화 증가, 혈중 이산화탄소 농도 감소, 중간-호기량 증가, 호기 시간 증가, 호흡률 감소, 전체 폐활량 증가, 강제 호기 부피 증가에 의해 나타낸다.

[0183] 임의의 해당 파라미터에 대한 값을 결정하기에 적합한 방법은 당업자에 의해 인지될 것이다.

[0184] 특정 구체예에서, 병태의 치료는 신호가 적용되는 신경 또는 신경들에서의 신경 활동 프로파일에서의 개선으로 나타난다. 즉, 병태의 치료는 건강한 개체에서의 신경 활동에 근접한 신경(들)에서의 신경 활동으로 나타낸다 - 즉, 개입 전보다 건강한 개체에 의해 나타내는 것과 더욱 근접하게 유사한 신경에서의 활동 전위 패턴.

[0185] 신호의 적용 결과로서 신경 활동의 자극은 신호가 적용되는 신경 또는 신경들에서 신경 활동 증가이다. 즉, 이러한 구체예에서, 신호의 적용은, 신호가 적용되는 신경 또는 신경들의 적어도 일부 (예를 들어, 신경 또는 신경들에서 특정 부류의 신경 섬유)에서의 신경 활동이 해당 부분에서의 기저 신경 활동과 비교하여 증가되게 한다. 신경 활동의 이러한 자극은 전체 신경에 걸쳐 동일할 수 있으며, 이러한 경우 신경 활동은 전체 신경 또는 신경들에 걸쳐 증가될 것이다. 의심의 여지를 피하기 위해, 본원에 사용된 바와 같은 신경 활동의 자극은 지정된 신경 또는 신경 섬유에서 신호전달 활동의 기능적 증가를 의미하는 것으로 간주된다.

[0186] 따라서, 특정 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 섬유에서 신경 활동을 자극하며, 바람직하게는, 선택적으로 자극한다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 미주 신경의 구심성 A 섬유에서 신경 활동을 자극하며, 바람직하게는, 신경 활동을 선택적으로 자극한다.

[0187] 특정 구체예에서, 신호는 환자의 좌측 상의 특정된 신경, 환자의 우측 상의 특정된 신경, 또는 이 둘 모두에 적용된다. 즉, 특정 구체예에서, 신호는 일측으로 또는 대안적으로 양측으로 적용된다.

[0188] 특정 구체예에서, 신호는 간헐적으로 적용된다. 특정한 상기 구체예에서, 신호는 제1 기간 동안 적용된 후, 제2 기간 동안 중지된 후, 제3 기간 동안 재적용된 후, 제4 기간 동안 중지된다. 상기 구체예에서, 제1, 제2, 제3 및 제4 기간은 순차적 및 연속적으로 수행된다. 제1, 제2, 제3 및 제4 기간의 시리즈가 1회의 적용 주기에 해당한다. 특정한 상기 구체예에서, 신호가 단계들에 적용되고, 상기 단계들 사이에 신호가 적용되지 않도록 다수의 적용 주기가 연속적으로 수행될 수 있다.

[0189] 상기 구체예에서, 제1, 제2, 제3 및 제4 기간의 지속시간은 독립적으로 선택된다. 즉, 각각의 기간의 지속시간은 임의의 다른 기간과 동일하거나 상이할 수 있다. 특정한 상기 구체예에서, 제1, 제2, 제3 및 제4 기간 각각의 지속시간은 5초(5s) 내지 24시간(24h), 30초 내지 12시간, 1분 내지 12시간, 5분 내지 8시간, 5분 내지 6시간, 10분 내지 6시간, 10분 내지 4시간, 30분 내지 4시간, 1시간 내지 4시간 중 임의의 시간이다. 특정 구체예에서, 제1, 제2, 제3 및 제4 기간 각각의 지속시간은 5초, 10초, 30초, 60초, 2분, 5분, 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분, 90분, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간이다.

[0190] 신호가 간헐적으로 적용되는 특정 구체예에서, 신호는 하루에 특정 시간 동안 적용된다. 특정한 상기 구체예에서, 신호는 하루에 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분, 90분, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간

시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간 동안 적용된다. 특정한 상기 구체예에서, 신호는 특정 시간 동안 지속적으로 적용된다. 특정한 대안적 상기 구체예에서, 신호는 하루에 걸쳐 불연속적으로 적용될 수 있으며, 단 전체 적용 시간은 특정된 시간에 해당한다.

[0191] 신호가 간헐적으로 적용되는 특정 구체예에서, 환자가 특정 상태인 경우에만 신호가 적용된다. 특정한 상기 구체예에서, 환자가 기관지경련 상태에 있는 경우에만 신호가 적용된다. 상기 구체예에서, 환자의 상태 (예를 들어, 기관지경련을 겪는 상태)는 환자에 의해 나타낼 수 있다. 대안적인 상기 구체예에서, 환자의 상태는 환자로부터의 임의의 입력으로부터 독립적으로 검출될 수 있다. 신호가 신경조절 디바이스에 의해 적용되는 특정 구체예에서, 디바이스는 환자의 상태를 검출하도록 구성된 검출기를 추가로 포함하며, 검출기가 환자가 특정 상태임을 검출하는 경우에만 신호가 적용된다.

[0192] 제4 양태의 특정 구체예에서, 기관지화장제는, 환자의 하나 이상의 생리학적 파라미터를 검출하는 단계로서, 검출된 생리학적 파라미터가 소정의 역치 값을 충족시키거나 초과하는 경우에만 신호가 적용되는 단계를 추가로 포함하는 치료 방법에 사용하기 위한 것이다. 하나 초과의 생리학적 파라미터가 검출되는 상기 구체예에서, 신호는 검출된 파라미터 중 임의의 하나가 이의 역치 값을 충족하거나 초과하는 경우, 대안적으로 검출된 파라미터 모두가 이들의 역치 값을 충족하거나 초과하는 경우에만 적용될 수 있다. 신호가 신경조절 디바이스에 의해 적용되는 특정 구체예에서, 디바이스는 하나 이상의 생리학적 파라미터를 검출하도록 구성된 적어도 하나의 검출기 요소를 추가로 포함한다.

[0193] 특정 구체예에서, 하나 이상의 검출된 생리학적 파라미터는 부교감신경 긴장, 교감신경 긴장, ASM 긴장, 혈중 산소 포화, 혈중 이산화탄소 농도, 중간-호기량, 호기 시간, 호흡률, 총 폐활량, 및 강제 호기 부피로부터 선택된다.

[0194] 유사하게는, 특정 구체예에서, 검출된 생리학적 파라미터는 환자의 신경 예를 들어, 미주 신경, 임의로 경부 미주 신경, 또는 미주 신경의 허파 가지 또는 이들의 구심성 섬유에서 활동 전위 또는 활동 전위 패턴일 수 있으며, 활동 전위 또는 활동 전위의 패턴은 기관지경련과 관련이 있다.

[0195] 지정된 생리학적 파라미터 중 임의의 2개 이상이 동시에 또는 연속적으로 검출될 수 있음이 인지될 것이다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 미주 신경의 허파 가지의 원심성 섬유에서 활동 전위의 패턴은 혈중 산소 포화와 동시에 검출될 수 있다.

[0196] 특정 구체예에서, 신호는 영구적으로 적용된다. 즉, 일단 시작되면, 신호는 신경 또는 신경들에 연속적으로 적용된다. 신호가 일련의 펠스인 구체예에서, 펠스 사이의 갭은 신호가 연속적으로 적용되지 않음을 의미하지는 않음이 이해될 것이다.

[0197] 특정 구체예에서, 신호의 적용에 의해 야기된 신경 활동에서의 자극은 일시적이다 즉, 신호의 중단시, 신경 또는 신경들에서의 신경 활동은 1-60초, 또는 1-60분, 또는 1-24시간, 임의로 1-12시간, 임의로 1-6시간, 임의로 1-4시간, 임의로 1-2시간 이내에 실질적으로 기저 신경 활동으로 복귀한다. 특정한 상기 구체예에서, 신경 활동은 기저 신경 활동으로 실질적으로 완전히 복귀한다. 즉, 신호의 중단 후의 신경 활동은 신호가 적용되기 전, 즉, 조절 전의 신경 활동과 실질적으로 동일하다.

[0198] 특정한 대안적 구체예에서, 신호의 적용에 의해 야기된 신경 활동에서의 자극은 실질적으로 지속적이다. 즉, 신호의 중단시, 신경 또는 신경들에서의 신경 활동은 신호가 적용되는 경우와 실질적으로 동일하게 유지되고, 즉, 자극 동안 및 후의 신경 활동은 실질적으로 동일하다.

[0199] 특정 구체예에서, 신호의 적용에 의해 야기된 신경 활동에서의 자극은 부분적으로 교정성이고, 바람직하게는 실질적으로 교정성이다. 즉, 신호의 중단시, 신경 또는 신경들에서의 신경 활동은 자극 전보다 건강한 대상체에서 관찰되는 활동 전위의 패턴과 더 근접하게 유사하며, 바람직하게는 건강한 대상체에서 관찰되는 활동 전위의 패턴과 실질적으로 완전히 유사하다. 예를 들어, 신호의 적용은 신경 활동을 자극하고, 신호의 중단시, 신경 또는 신경들에서의 활동 전위의 패턴은 건강한 대상체에서 관찰된 활동 전위의 패턴과 유사하다. 이러한 교정 효과는 긍정적인 피드백 루프의 결과라고 가정된다.

[0200] 상기 특정 구체예에서, 처음 적용되면, 신호는 상기 구체예에 기술된 바와 같이 간헐적으로 또는 영구적으로 적용될 수 있다.

[0201] 특정 구체예에서, 신호는 상기 환자의 하나 이상의 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지에 적용된다. 특

정 구체예에서, 신호는 신경의 구심성 섬유 바람직하게는, 신경의 구심성 A 섬유를 선택적으로 자극한다.

[0202] 특정 구체예에서, 신호는 양측으로 적용된다. 즉, 상기 구체예에서, 신호는 신호가 적용되는 신경에서 신경 활동이 자극되도록 환자의 좌측 및 우측 둘 모두에서 미주 신경에 적용된다 - 즉, 자극은 양측성이다. 상기 구체예에서, 각 신경에 적용된 신호, 및 따라서, 자극의 정도는 다른 신경 또는 신경들에 적용된 것으로부터 독립적으로 선택된다. 특정 구체예에서, 우측 신경 또는 신경들에 적용된 신호는 좌측 신경 또는 신경들에 적용된 신호와 동일하다. 대안적인 특정 구체예에서, 우측 신경 또는 신경들에 적용된 신호는 좌측 신경 또는 신경들에 적용된 신호와 상이하다.

[0203] 조절이 양측성인 특정 구체예에서, 각 신호는 신호를 적용하기 위한 하나 이상의 트랜스듀서를 포함하는 신경조절 디바이스에 의해 적용된다. 상기 특정 구체예에서, 모든 신호는 동일한 신경조절 디바이스에 의해 적용되며, 상기 디바이스는 적어도 2개의 트랜스듀서를 갖는데, 하나는 좌측 신경(들)에 신호를 적용하기 위한 것이며, 하나는 우측 신경(들)에 신호를 적용하기 위한 것이다. 대안적 특정 구체예에서, 각 신호는 별도의 신경조절 디바이스에 의해 적용된다.

[0204] 특정 구체예에서, 적용된 신호는 비-파괴성 신호이다.

[0205] 특정 구체예에서, 적용된 신호는 전기 신호, 전자기 신호 (임의로, 광 신호), 기계적 (임의로, 초음파) 신호, 열 신호, 자기 신호 또는 임의의 다른 유형의 신호이다.

[0206] 하나 초파의 신호가 적용될 수 있는 상기 특정 구체예에서, 예를 들어, 조절이 양측성인 경우, 각 신호는 전기 신호, 광 신호, 초음파 신호 및 열 신호로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 2개의 신호가 하나의 조절 디바이스에 의해 적용되는 상기 구체예에서, 두 신호는 동일한 유형의 신호일 수 있거나 전기 신호, 광 신호, 초음파 신호 및 열 신호로부터 독립적으로 선택된 상이한 유형의 신호일 수 있다. 2개의 신호가 별도의 신경조절 디바이스에 의해 각각 적용되는 상기 구체예에서, 두 신호는 동일한 유형의 신호일 수 있거나 전기 신호, 광 신호, 초음파 신호 및 열 신호로부터 독립적으로 선택된 상이한 유형의 신호일 수 있다.

[0207] 신호가 적어도 하나의 트랜스듀서를 포함하는 신경조절 디바이스에 의해 적용된 특정 구체예에서, 트랜스듀서는 하나 이상의 전극, 하나 이상의 광자원, 하나 이상의 초음파 트랜스듀서, 하나 이상의 열원, 또는 신호가 작용하도록 배열된 하나 이상의 다른 유형의 트랜스듀서로 구성될 수 있다.

[0208] 특정 구체예에서, 신호는 전기 신호 예를 들어, 전압 및 전류이며, 트랜스듀서는 전극 예를 들어, 와이어 전극 또는 커프 전극이다. 상기 특정 구체예에서, 신호는 직류(DC) 파형, 예를 들어, 전하 평형 DC 파형, 또는 교류(AC) 파형, 또는 DC 및 AC 파형 둘 모두를 포함한다.

[0209] 특정 구체예에서, DC 파형 또는 AC 파형은 정사각형, 사인곡선형, 삼각형 또는 복합 파형일 수 있다. DC 파형은 대안적으로 일정한 진폭 파형일 수 있다. 특정 구체예에서, 전기 신호는 다양한 전압의 DC 정사각형 파형이다.

[0210] 특정 구체예에서, 전기 신호는 1 Hz - 1 kHz, 임의로 1-500 Hz, 임의로 1-200 Hz, 임의로 50-150 Hz, 임의로 100 Hz 범위의 주파수를 갖는 DC 파형이다.

[0211] 신호가 전기 신호인 특정 구체예에서, 전기 신호는 0.005-0.1 ms, 임의로 0.01-0.06 ms, 임의로 0.01-0.05 ms, 임의로 0.01-0.04 ms의 펄스 지속시간을 갖는다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 0.01-0.03 ms, 더욱 바람직하게는, 0.01-0.02 ms의 펄스 지속시간을 갖는다.

[0212] 신호가 전기 신호인 특정 구체예에서, 신호는 0.1 ms 또는 그 미만, 임의로 0.06 ms 또는 그 미만, 임의로 0.05 ms 또는 그 미만, 임의로 0.04 ms 또는 그 미만, 임의로 0.03 ms 또는 그 미만, 임의로 0.02 ms 또는 그 미만, 임의로 0.01ms 또는 그 미만의 펄스 지속시간을 갖는다. 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 0.01 ms 또는 0.02 ms 또는 0.04 ms의 펄스 지속시간을 갖는다.

[0213] 특정 바람직한 구체예에서, 신호는 100 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.01 ms, 또는 100 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.02 ms를 포함한다. 기타 특정 구체예에서, 신호는 적어도 200 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.01 ms를 포함한다. 특정 구체예에서, 신호는 50-500 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.01 ms를 포함한다. 특정 구체예에서, 신호는 20 내지 200 Hz의 DC 정사각형 파형, 펄스 지속시간 0.01 ms를 포함한다.

[0214] 당업자는 의도된 자극을 달성하는데 필요한 적용된 전기 신호의 전류 진폭이 전극의 위치 및 관련된 전기생리학적 특징(예를 들어, 임피던스)에 좌우될 것임을 이해할 것이다. 해당 대상체에서 의도된 자극을 달성하기 위한

적절한 전류 진폭을 결정하는 것은 당업자의 능력 내에 있다. 예를 들어, 당업자는 신경 자극에 의해 유도된 신경 활동 프로파일을 모니터링하는데 적합한 방법을 알고 있다. 추가의 예로서, 선택적인 구심성 센유 자극을 달성하는 파라미터는 대상체가 나타내는 기관지확장에 의해 예를 들어, 이들의 EF50의 증가, 및/또는 호기 시간의 증가, 및/또는 호흡률의 감소, 및/또는 강제 호기 부피(FEV)의 증가, 및/또는 기관 근육의 이완에 의해 나타낼 것이다. A6 센유보다 구심성 A 센유의 선택적 자극은 더욱 효과적인 기관지확장 및/또는 RAR 활성-관련 증가된 호흡의 부재에 의해 추가로 나타낼 수 있다.

[0215] 특정 구체예에서, 전기 신호는 1-8000 μ A, 1-7000 μ A, 1-6000 μ A, 1-5000 μ A, 1-4000 μ A, 10-4000 μ A, 10-3000 μ A, 10-2000 μ A, 임의로 20-1000 μ A, 임의로 20-500 μ A, 임의로 50-250 μ A의 전류를 갖는 DC 파형 및/또는 AC 파형을 포함한다. 특정 구체예에서, 전기 신호는 적어도 10 μ A, 20 μ A, 적어도 50 μ A, 적어도 60 μ A, 적어도 70 μ A, 적어도 80 μ A, 적어도 90 μ A, 적어도 100 μ A, 적어도 110 μ A, 적어도 150 μ A, 적어도 180 μ A, 적어도 200 μ A, 적어도 220 μ A, 적어도 250 μ A, 적어도 300 μ A, 적어도 400 μ A, 적어도 500 μ A, 적어도 600 μ A, 적어도 700 μ A, 적어도 800 μ A, 적어도 900 μ A, 적어도 1000 μ A, 적어도 1200 μ A, 적어도 1500 μ A, 적어도 2000 μ A, 적어도 3000 μ A, 적어도 4000 μ A, 적어도 5000 μ A, 적어도 6000 μ A, 적어도 7000 μ A, 적어도 8000 μ A의 전류를 갖는다. 특정 구체예에서, 전기 신호는 80 내지 480 μ A의 전류를 갖는 DC 파형 및/또는 AC 파형을 포함한다. 대안적인 특정 구체예에서, 전기 신호는 8 mA의 전류를 갖는 DC 파형 및/또는 AC 파형을 포함한다.

[0216] 특정 구체예에서, 환자는 기관지확장제 치료에 대해 불응한다. 즉, 기관지확장제 치료는 그 자체로는 기관지수축을 치료하기에 충분하지 않다. 따라서, 환자의 미주 신경에서 신경 활동의 자극과 함께 기관지확장제의 사용은 조합 효과로 인해 효과적인 치료일 것으로 예상된다. 특정 구체예에서, 환자는 "난치성 천식" 또는 불안정성 천식으로부터 고통받는 환자이다.

[0217] 제5 양태에서, 본 발명은 환자에서 기관지수축 예를 들어, COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축을 치료하는데 사용하기 위한 신경조절 전기 파형으로서, 상기 파형은 1-1000 Hz의 주파수를 갖는 직류(DC) 파형이어서, 환자의 미주 신경에 적용될 경우, 파형이 신경의 신경 신호전달을 자극하고, 바람직하게는, 신경의 구심성 센유의 신경 활동을 선택적으로 자극하고, 더욱 바람직하게는, 구심성 A 센유에서 신경 활동을 선택적으로 자극하는, 신경조절 전기 파형을 제공한다. 특정 구체예에서, 신경에 적용될 경우 파형은 기관지수축을 경감시키거나 예방한다. 의심의 여지를 피하기 위해, 본원에 사용된 바와 같은 신경 활동의 자극은 지정된 신경 또는 신경 센유에서 신호전달 활동의 기능적 증가를 의미하는 것으로 간주된다.

[0218] 제6 양태에서, 본 발명은 환자의 미주 신경, 바람직하게는 경부 미주 신경 또는 미주 신경의 허파 가지, 더욱 바람직하게는, 상기 미주 신경의 구심성 센유, 더욱 바람직하게는, 상기 미주 신경의 구심성 A 센유에서 신경 활동을 자극함으로써 환자에서 기관지수축 특히, COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축을 치료하기 위한 신경조절 디바이스의 용도를 제공한다. 의심의 여지를 피하기 위해, 본원에 사용된 바와 같은 신경 활동의 자극은 지정된 신경 또는 신경 센유에서 신호전달 활동의 기능적 증가를 의미하는 것으로 간주된다.

[0219] 제7 양태에서, 본 발명은 환자에서 기관지수축을 치료하는데 사용하기 위한 기관지확장제를 제공하며, 상기 환자는 이식된 제1 양태에 따른 디바이스를 갖는다.

[0220] 특정 구체예에서, 기관지수축을 치료하는데 사용하기 위한 기관지확장제는 항콜린성 화합물(예를 들어, 아트로핀 또는 암페부타몬) 또는 베타-아드레날린수용체 효능제(예를 들어, 살부타몰)이다.

[0221] 특정 구체예에서, 기관지수축 예를 들어, COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축의 치료는 예방적 치료이다. 즉, 치료는 기관지수축 사건의 빈도를 감소시킨다. 상기 바람직한 특정 구체예에서, 치료는 기관지수축의 발생을 예방한다.

[0222] 특정 구체예에서, 기관지수축 예를 들어, COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축의 치료는 치료학적 치료이다. 즉, 치료는 기관지수축 사건의 중증도를 적어도 부분적으로 경감시키거나 완화시킨다. 상기 특정 구체예에서, 치료는 기관지수축 사건을 완전히 경감시킨다 - 즉, 사건은 중단되며 환자는 정상적으로 호흡할 수 있다.

[0223] 특정 구체예에서, 기관지수축 예를 들어, COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축의 치료는 측정가능한 생리학적 파라미터의 개선 예를 들어, 부교감신경 긴장의 감소, 교감신경 긴장의 증가, 기도 평활근 긴장의 감소, 혈중 산소 포화 증가, 혈중 이산화탄소 농도 감소, 중간-호기량 증가, 호기 시간 증가, 호흡률 감소, 전체 폐활량 증가, 강제 호기 부피 증가에 의해 나타낸다.

- [0224] 임의의 해당 파라미터에 대한 값을 결정하기에 적합한 방법은 당업자에 의해 인지될 것이다.
- [0225] 특정 구체예에서, 병태의 치료는 신호가 적용되는 신경 또는 신경들에서의 신경 활동 프로파일에서의 개선으로 나타난다. 즉, 병태의 치료는 건강한 개체에서의 신경 활동에 근접한 신경(들)- 즉, 개입 전보다 건강한 개체에 의해 나타내는 것과 더욱 밀접하게 유사한 신경에서의 활동 전위 패턴-에서의 신경 활동으로 나타낸다 .
- [0226] 특정 구체예에서, 환자는 기관지확장제 치료에 대해 불응한다. 즉, 기관지확장제 치료는 그 자체로는 기관지수축을 치료하기에 충분하지 않다. 따라서, 제1 양태에 따른 디바이스와 함께 기관지확장제의 사용은 조합 효과로 인해 효과적인 치료일 것으로 예상된다. 특정 구체예에서, 환자는 "난치성 천식" 또는 불안정성 천식으로부터 고통받는 환자이다.
- [0227] 제8 양태는 신경조절 시스템이며, 상기 시스템은 제1 양태에 따른 복수의 디바이스를 포함한다. 상기 시스템에서, 각각의 디바이스는 적어도 하나의 다른 디바이스, 임의로 시스템 내의 모든 디바이스와 통신하도록 배열될 수 있다. 특정 구체예에서, 시스템은 사용시 디바이스가 환자의 미주 신경의 구심성 섬유의 신경 활동을 양측으로 조절할 수 있게 위치되도록 배열된다.
- [0228] 이러한 구체예에서, 시스템은 시스템의 장치와 통신되도록 배열된 추가의 구성요소 예를 들어, 프로세서, 데이터 입력 설비, 및/또는 데이터 디스플레이 모듈을 추가로 포함할 수 있다. 상기 특정 구체예에서, 시스템은 프로세서를 추가로 포함한다. 상기 특정 구체예에서, 프로세서는 모바일 디아비스(예를 들어, 스마트 폰) 또는 컴퓨터 내부에 포함된다.
- [0229] 본 발명의 모든 양태의 바람직한 구체예에서, 대상체 또는 환자는 포유동물, 더욱 바람직하게는, 인간이다.
- [0230] 본 발명의 모든 양태의 바람직한 구체예에서, 신호 또는 신호들은 실질적으로 배타적으로 특정 신경에만 적용되고 다른 신경에는 적용되지 않는다.
- [0231] 전술된 상세한 설명은 설명 및 예시를 위해 제공되었으며, 첨부된 청구 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 본원에 예시된 현재 바람직한 구체예에서 많은 변형이 당업자에게 자명할 것이며, 첨부된 청구범위 및 이의 등 가물 범위내에 있다.
- [0232] 실시예
- [0233] 시험관내 방법:
- [0234] 화합물 활동 전위 기록:
- [0235] 나이브 수컷 Sprague-Dawley 래트를 IACUC 승인 프로토콜에 따라 CO₂ 질식을 통해 안락사시켰다. 결절 및 목 신경절로부터 빗장밑 동맥까지 30-40mm에 걸친 좌측 또는 우측 미주 신경을 경동맥과 함께 처리를 분리하였다. 조직을 검정하고 크렙스-헬렐라이트 완충액(mM) (NaCl (113.0), KCl (4.8), CaCl₂ (2.5), KH₂PO₄ (1.2), MgSO₄ (1.2), NaHCO₃ (25.0), 텍스트로스 (5.55))에서 처리하고, 95% O₂: 5% CO₂로 평형화시켰다. 실체 현미경 하에서, 미주 신경을 경동맥, 연결 조직, 및 지방으로부터 분리하고, 부분적으로 껍질을 제거하였다. 조직을 외과용 실크(5.0)를 사용하여 사전-기름칠된 워터-자켓식 습식 신경절 배쓰 (타입 858, Harvard Apparatus, Holliston, MA, U.S.A.)에 옮겨 탑재시켰다. 모든 챔버를 신선한 검정 완충액으로 채우고 기록전에 30-60분 동안 35-37°C에서 평형이 되게 하였다.
- [0236] 백금 후크 전극 또는 300 μ m 백금/이리듐 실리콘 커프 전극(CorTec GmbH, Freiberg, Germany)을 사용하여 경부 미주 신경에서 자극을 수행하였다. 변화하는 주파수, 펄스 지속시간(PD), 및 전압의 자극을 정사각형-펄스 자극기(Grass model S48; Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A.)를 사용하여 발생시키고, 트랜스포머 자극 분리 유닛(Grass model SIU5; Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A.)을 사용하여 배경으로부터 분리하였다. 애노드를 원심으로 배향시켰다. 전압은 100 Ω 레지스터에 걸쳐 전극과 직렬로 측정하여 전류 출력을 계산하였다. Ag/AgCl 후크 전극을 사용하는 미세전극 AC 증폭기 (A-M 시스템 모델 1800, Carlsborg, WA, U.S.A.)를 사용하여 근위의 미주 신경에 대한 화합물 활동 전위를 기록하였다. 차동 신호를 10 Hz의 낮은 차단(cut-off) 주파수 및 1 kHz의 높은 차단 주파수로 필터링하였다. 자극 캐소드와 기록 전극 사이의 중간에 Ag/AgCl 후크 전극을 통해 조직을 분쇄하였다. 조직의 생존력을 확인한 후, 배쓰를 배수시키고 사전 가온된 미네랄 오일로 신속하게 채우고 기록을 시작하였다.
- [0237] 아날로그 신호는 아날로그에서 디지털로의 변환기(Power1401 625 kHz; Cambridge Electronic Design Ltd.,

Cambridge, England, UK) 및 Spike 2 소프트웨어 (v5.21, Cambridge Electronic Design Ltd)를 사용하여 10 kHz에서 디지털화시켰다. 비선형 회귀는 Graphpad Prism (v5.03, GraphPad Software, San Diego California USA)에서 수행하였다.

[0238] 역치 전류 강도/지속시간 플롯을 하기에 맞추었다:

$$I_{\text{역치}} = I_{\text{기전류}} / (1 - e^{-PD/\tau})$$

$$\text{여기서 크로낙시} = \ln 2^* \tau$$

[0241] 선택 펄스 지속시간에서 개별 섬유 그룹에 대한 전류 응답 곡선을 표준화시키고 대수 변환 전류에 대해 플로팅 하였다. 결과는 상단 및 바닥이 각각 100 및 0으로 제한되고 비교기 데이터 세트에 대한 공유 슬로프를 사용하여 4-파라미터 S자형 곡선에 맞춰졌다. 10% Aδ 섬유 동원(recruitment)에서 활성화된 A 섬유의 백분율은 물론 50% 반응을 동원하는데 필요한 전류(I50)를 기록하였다.

[0242] 기관 수축 연구

[0243] 나이브 수컷 Sprague-Dawley 래트를 IACUC 승인 프로토콜에 따라 CO₂ 질식을 통해 안락사시켰다. 조직을 검정하고 크렙스-핸셀라이트 완충액(mM) (NaCl (113.0), KCl (4.8), CaCl₂ (2.5), KH₂PO₄ (1.2), MgSO₄ (1.2), NaHCO₃ (25.0), 텍스트로스 (5.55))에서 처리하고, 95% O₂: 5% CO₂로 평형화시켰다.

[0244] 우측 경동맥, 기관(일부 후두를 지님), 식도, 심장, 및 폐를 따라 미주 신경절을 갖는 우측 미주 신경을 일괄적으로 분리하였다. 현미경 하에서, 기관(후두에서 첫 번째 분기까지)을 갖는 온전한 미주 신경만 유지시키고, 연결 조직 및 지방은 벗기고 부분적으로 껍질 제거되도록 처리하였다. 미주 신경 및 기관 둘 모두를 지닌 온전한 되돌이후드 신경은 남긴 채 쇄골하 동맥 및 식도를 조심스럽게 제거하였다. 기관으로의 미주 신경 분포를 손상시키지 않도록 폐, 심장 및 대동맥을 조심스럽게 제거하였다. 그 후, 기관을 평활근의 반대쪽에서 절단 개방하여 KREBS 완충액으로 풀려싱하였다.

[0245] 조직을 맞춤형 2-챔버 관류 조직 배쓰로 옮겨 탑재시켰다. 결절성 신경절을 상호-배쓰 개방을 통해 더 작은 챔버 내로 공급하고, 더 큰 배쓰에서 원위 미주 신경 및 기관과 함께 기름으로 밀봉하였다. 기관의 왼쪽 편에서 작은 스트립(2개의 연골 고리)을 평활근으로 자르고, 외과용 실크(5.0)를 사용하여 스트레이인 케이지 증폭기 (Grass AC/DC 스트레이인 케이지 증폭기 Model P122, Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A)에 연결된 사전-교정된 장력 변환기(Grass Force-변위 트랜스듀서 FT03, Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A)에 묶었다. 기본 장력은 1.5-2g으로 설정하였다. 모든 챔버를 신선한 검정 완충액으로 채우고 기록전에 30-60분 동안 35-37°C에서 평형이 되게 하였다.

[0246] 근위 경부 미주 신경에 대한 패어드 화합물(paried compound) 활동 전위를 "Compound Action Potential Recordings"에 기술된 바와 같이 수행하였다. 수축 자극을 350 msec의 0.8 Hz 트레인으로 적용하여 래트의 호흡을 모사하였다. 펄스 주파수는 10-100 Hz의 범위였다.

[0247] 선택 펄스 지속시간에서 개별 섬유 그룹 및 수축에 대한 전류 응답 곡선을 표준화시키고 대수 변환 전류에 대해 플로팅하였다. 결과는 4-파라미터 S자형 곡선에 맞추었다.

[0248] 시험관내 결과

[0249] 과 특징

[0250] CorTec 마이크로 커프를 사용한 래트 왼쪽 미주 신경의 전기 여기(35°C)는 문헌에 보고된 것과 일관된 3개의 구별되는 화합물 활동 전위 과의 생성을 발생시켰다 (Woodbury D. and Woodbury J., Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. Epilepsia 31 (1990)7-19; Erlanger J, Gasser HS. The action potential in fibers of slow conduction in spinal roots and somatic nerves. Am J Physiol 1930; 92:43-82; Mollet L, et al. Electrophysiological responses from vagus nerve stimulation in rats. Int J Neural Syst. 2013 Dec;23(6):1350027; Carr MJ, Undem BJ. Bronchopulmonary afferent nerves. Respirology. 2003 Sep;8(3):291-301, 이들 문헌 각각은 그 전체가 본원에 참조로 통합됨).

[0251] 과를 표준 구심성 감각 섬유 명명법에 따라 A, Aδ 및 C로 지정하였으며, Aδ 섬유는 일부 문헌 자료에서 언급된 B 섬유에 상응/중첩된다 (Mollet L, et al. and ; Carr MJ, Undem BJ., op. cit.). 관찰된 유수화된 A-섬유

전도 속도는 66.7 내지 8.8 m/s의 범위이며, 평균 피크 속도는 30.6 m/s인 반면, A δ -섬유 전도 속도는 13.7 내지 4.1 m/s의 범위이며, 평균 피크 속도는 6.6 m/s이다. 무수화된 C-섬유의 활성화는 단일 파 내에서 2개의 별개의 피크를 생성하였으며, 전도 속도는 1.3 내지 0.5 m/s의 범위이며, 평균 피크 속도는 1.0 및 0.7 m/s이다. 래트에서 이중 피크 C-파는 우드버리(Woodbury) 및 우드버리에 의해 이미 기술되어 있다 (1990). 예시적인 추적은 도 1에 도시되어 있다.

[0252] 강도/지속시간 곡선

[0253] 전류 역치 강도/지속시간 플롯을 도 3a에 나타내었다. 구심성 A-섬유 및 A δ -섬유는 각각 0.044 msec(95% CI: 0.025 내지 0.062) 및 0.047 msec (95% CI: 0.028 내지 0.067)에서 유사한 크로낙시를 갖는다. 역치 A δ /A 비율은 모든 펄스 지속시간에 걸쳐 대략 3배이다. 시험한 가장 작은 PD(0.01 msec)에서, A δ /A 비율은 3.04인 반면 (A δ -섬유 역치: 164 μ A, A-섬유 역치: 54 μ A), 스펙트럼의 다른 말단에서 A- 및 A δ -섬유에 대한 기전류는 2.75의 A δ /A 비율로 각각 8.2 μ A (95% CI: 5.3 내지 11.1) 및 22.6 μ A (95% CI: 14.7 내지 30.4)로서 계산되었다. 이는 도 3c에서 그래프로 입증되었으며, 세로 좌표는 로그 척도로 전환시켜 A- 및 A δ -섬유 역치에 대한 평행한 옵셋 곡선 맞춤을 유도하였다. C-섬유 크로낙시 및 기전류를 각각 0.088 msec (95% CI: 0.011 내지 0.166) 및 139 μ A (95% CI: 30.0 내지 248.6)로서 계산하였다. C-파 내에 2개의 피크가 동시에 나타났다; 따라서, 단일 역치를 보고하였다. 모든 경우에, 역치는 최대 반응의 약 5-10%로 잡음으로부터 식별 가능하였다.

[0254] CorTec 커프 300 μ m를 이용한 전류 응답 곡선(IRC)

[0255] IRC(도 4)는 0.01 및 0.02 msec 펄스 지속시간(PD) 동안 최대 자극 아래부터 최대 자극 위까지 걸쳐있다. 0.01 msec 펄스 지속시간을 갖는 A- 및 A δ -섬유는 각각 82 μ A (95% CI: 72.5 - 91.8 μ A) 및 238 μ A (95% CI: 215 - 264 μ A)의 I₅₀을 가졌다. 평균적으로, 0.01 msec PD를 사용하여, A-섬유의 79% (95% CI: 72 - 86 %)가 A δ -섬유의 10%의 결합 전에 활성화되었다. PD를 0.02 msec로 증가시킬 경우, A- (47 μ A (95% CI: 43 - 52 μ A)) 및 A δ -섬유 (136 μ A (95% CI: 123 - 151 μ A)) 둘 모두에 대한 I₅₀에서 좌측으로의 이동에도 불구하고 선택성 원도우가 유지되었다 (10% A δ -섬유에서 A-의 88% (95% CI: 82 - 95 %)).

[0256] 기관 수축 연구

[0257] 패어드 연구, 도 5, 기관의 미주 신경 유도된 부교감신경 원심성 수축 (0.01 msec I₅₀: 1.62mA (95% CI: 1.32-1.99 mA), 0.2 msec I₅₀: 169 μ A (95% CI: 139 - 205 μ A)은 0.01 및 0.2 msec PD 둘 모두에 있어서, A δ -섬유 활성화에 요구된 것(0.01 msec I₅₀: 437 μ A (95% CI: 364-524 μ A), 0.2 msec I₅₀: 94 μ A (95% CI: 78.4 - 113 μ A) 초과 그러나, C-섬유에 요구된 것 (0.2 msec I₅₀: 364 μ A (95% CI: 314 - 421 μ A) 미만의 전류에서 축적된다. 부교감신경 원심성 수축 축적 전에 A-섬유는 완전히 활성화된다 (0.01 msec I₅₀: 124 μ A (95% CI: 108 - 142 μ A), 0.2 msec I₅₀: 23.3 μ A (95% CI: 20.3 - 26.8 μ A).

[0258] 시험관내 방법

[0259] 래트에서 기관 삽관 및 전극 배치

[0260] 어린 수컷 Sprague-Dawley 래트(360-422 g)를 우레탄(1.2 g/kg i.p.)으로 마취시키고, 보조 투여량을 제공하여 도피 반사를 제거하였다. 동물을 가열 패드 위에 두어 정상적인 체온 유지를 도왔다. 기관 캐뉼라를 기관절개술을 통해 배치하고 가열된 호흡유량계(모델 8420B; Hans Rudolph Inc., Shawnee, KS, U.S.A.)에 부착하고, 이를 통해 동물은 자연스럽게 호흡하였다. 차동 압력 트랜스듀서(MP45-14; Validyne Engineering Corp.; Northridge, CA, U.S.A.)를 사용하여 호흡유량계에 걸쳐 압력 차이를 측정하여 호흡 흐름 신호를 생성하였다. 아날로그 신호는 아날로그에서 디지털로의 변환기(Power1401; Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, England, UK)를 사용하여 100 Hz에서 디지털화시키고 Spike 2 소프트웨어 (Cambridge Electronic Design Ltd.)를 사용하여 통합하여 1회 호흡량을 생성하였다. Spike2 소프트웨어를 사용하여 유량 및 부피 신호를 이용하여 기관지 긴장 지수인 중간-호기량(EF₅₀)을 포함하는 호흡 파라미터를 한 호흡씩 유도하였다. 호흡 유량 신호를 각 실험일에 교정하였다.

[0261] 경부 미주 신경에 접근하기 위해 외과적 접근이 이루어졌다. 맞춤형 양극성 커프 전극 (CorTec GmbH, Freiberg, Germany)을 오른쪽 미주 신경에 두었다. 자극 분리 유닛(Model 2200; A-M Systems, Carlsborg, WA, U.S.A.)에 부착된 정사각형-펄스 자극기(Grass model S48; Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A.)를 사용하여 신경

을 전기 자극하여 일정한 전류를 전달하였다.

[0262] 개에서 소노마이크로미터 결정 이식 및 전극 배치

[0263] 잡종 개(24.8-28.5 kg)에 디아제팜을 사전 처방하였다. 케타민 및 텍스메데토미딘을 사용하여 마취를 유도하고 유지시켰다. 순환하는 물 블랭켓의 도움으로 온도를 유지하였다. 기관은 경구로 삽관되었다. 개는 자연적으로 호흡하거나 인공적으로 호흡시켰다 (10-20 mL/kg, 8-30 호흡/분). 경부 및 서혜부 부위의 수술 부위를 자르고, 준비하고 덮었다. 정맥 카테터를 약물 투여를 위한 대퇴 정맥에 위치시켰다. 동맥 카테터를 혈액 가스 분석을 위한 직접 혈류역학적 및 심장 측정 및 혈액 샘플링을 위한 대퇴부 및/또는 경동맥에 위치시켰다.

[0264] ~12 cm 절개가 내측 또는 우측 옆 경부 영역에서 이루어졌다. 대략 6 cm의 경동맥초를 절개에 의해 개방하여 미주 신경을 분리하였다. 3개 이하의 커프 전극(CorTec GmbH, Freiberg, Germany)을 각 미주 신경에 위치시켰다. 기관을 구부려서 기관근을 노출렸다. 기관으로의 반회후두 신경 분포를 방해하지 않도록 주의를 기울였다. 기관근을 덮고 있는 근막에 2개의 작은 1-2mm 절개를 만들었으며, 기관 연골로의 각 삽입부에 하나씩 근접하게 중간 흉곽의 기관 또는 원위 수준으로 만들었다. 기관에서 약 2mm 포켓을 절개에 의해 형성시켰다. 1-mm 직경의 소노마이크로메트리 결정(Sonometrics Corp., London, Ontario, Canada)을 각 포켓에 위치시키고, 결정이 완전히 매립되도록 봉합하였다. 최대 2쌍의 소니마이크로메트리 결정을 위치시켰다.

[0265] 자극 분리 유닛(Model 2200; A-M Systems, Carlsborg, WA, U.S.A.)에 부착된 사각형-펄스 자극기(Grass model S48; Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A.)를 사용하여 신경을 전기 자극하여 일정한 전류를 전달하였다. 소니마이크로메트리 결정 리드를 증폭기에 부착시키고 (Universal Dimension Gauge, Sonometrics Corp., London, Ontario, Canada), 신호를 오실로스코프에 나타내었다 (Tektronix, Inc., Beaverton, OR, U. S. A.). Spike2 소프트웨어 (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, England)를 진행시키는 Power 1401 증폭기 (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, England)를 사용하여 데이터를 디지털화시키고 분석하였다.

[0266] 전기 자극 파라미터

[0267] 래트에 있어서, 펄스 폭은 0.01 ms로 설정하였다. 자극 래트는 50-500 Hz로 설정하고, 전류 진폭은 80 내지 480 μ A로 설정하였다. 개에 있어서, 펄스 폭은 0.01 ms에서 설정하고, 자극 래트는 20 내지 200 Hz로 설정하고, 전류 증폭을 100 μ A 내지 16 mA 사이에 설정하였다. 자극의 지속시간은 2분 이하이다.

[0268] 데이터 분석

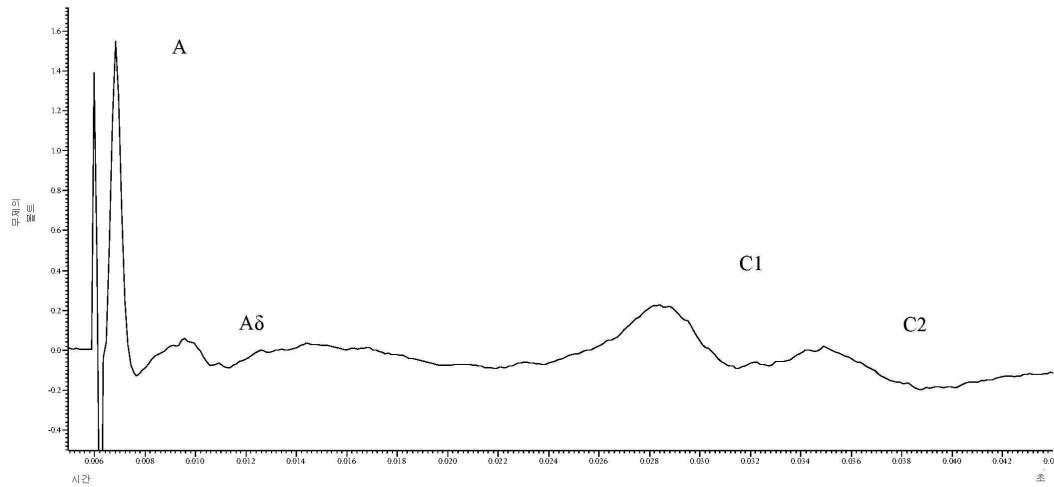
[0269] 전기 자극을 초과하는 40회 연속 호흡의 중간-호기량(EF50, 예를 들어, 도 6) 값을 평균화시키고 자극 개시 후 60s 획득한 40회 연속 호흡의 평균과 비교하였다. 호기 시간(TE) 값은 자극 시작 후 평균 5회 호흡이었다. 통계적 비교는 패어드 t-테스트를 사용하여 이루어졌다. P-값 <0.05는 유의한 것으로 간주되었다.

[0270] 결과

[0271] 경부 우측 미주 신경에 대한 전기 자극은 자극 개시 후 대략 1분에 정체기에 도달하는 EF50 증가를 유도하고, 자극 동안 지속되었다 (도 7a). 전기 자극은 또한 호기 시간(T_E)을 연장시키고, 자극 개시 직후 가장 길었으며, 다음 30s에 걸쳐 짧아졌으며 자극 기간 동안 정체기에 도달하였다 (도 7b). 래트로부터의 데이터는 호기 시간의 50% 변화를 유도하는 유효이온 우측 미주 신경 자극을 이용하여 평가된 바와 같이 주파수에 의존적이며, 200 Hz 및 그 초과에서 최대 변화가 관찰되었음을 드러냈다 (도 8; n=3). 그룹 데이터는 지속된 EF50(31.5 ± 20.6 mL/s)이 기저선보다 현저하게 큼을 드러냈다(24.4 ± 14.9 mL/s; 도 9a; P < 0.05, n = 6). 동일한 기간에 걸친 T_E (0.57 ± 0.09 s) 또한 기저선에서보다 현저하게 더 컸다 (0.39 ± 0.08 s; 도 9b; P < 0.01; n = 6). 더 높은 전류 증폭 자극에서 증가된 호흡이 유도되었으며, 이는 구심성 A_δ 섬유의 활성화와 일관된다 (도 10). 기관 치수를 직접적으로 측정하기 위해 소노마이크로메트리를 사용하여, 개에서 미주 신경의 양측성 자극은 아트로핀의 것(도 11b)과 유사한 방식으로 기관의 이완을 유도하였다(도 11a).

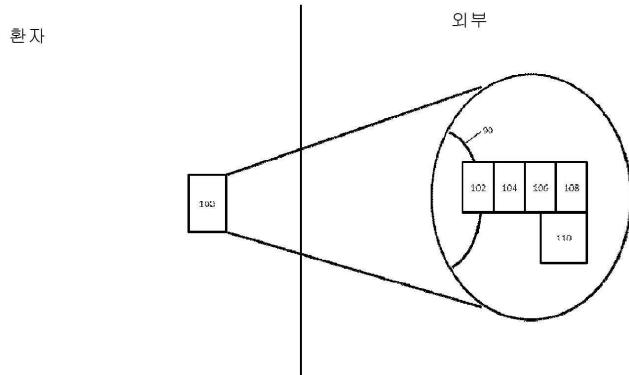
도면

도면1

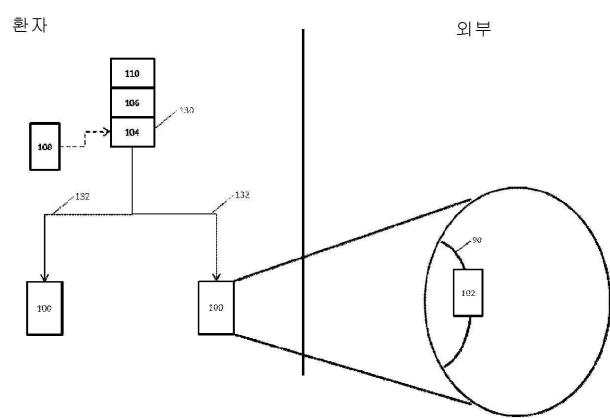


도면2

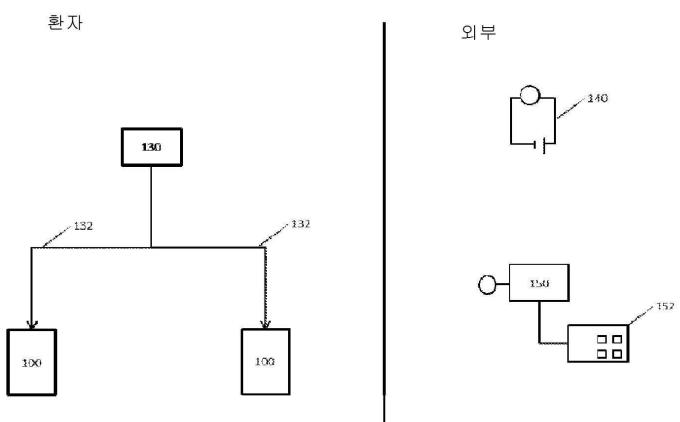
A



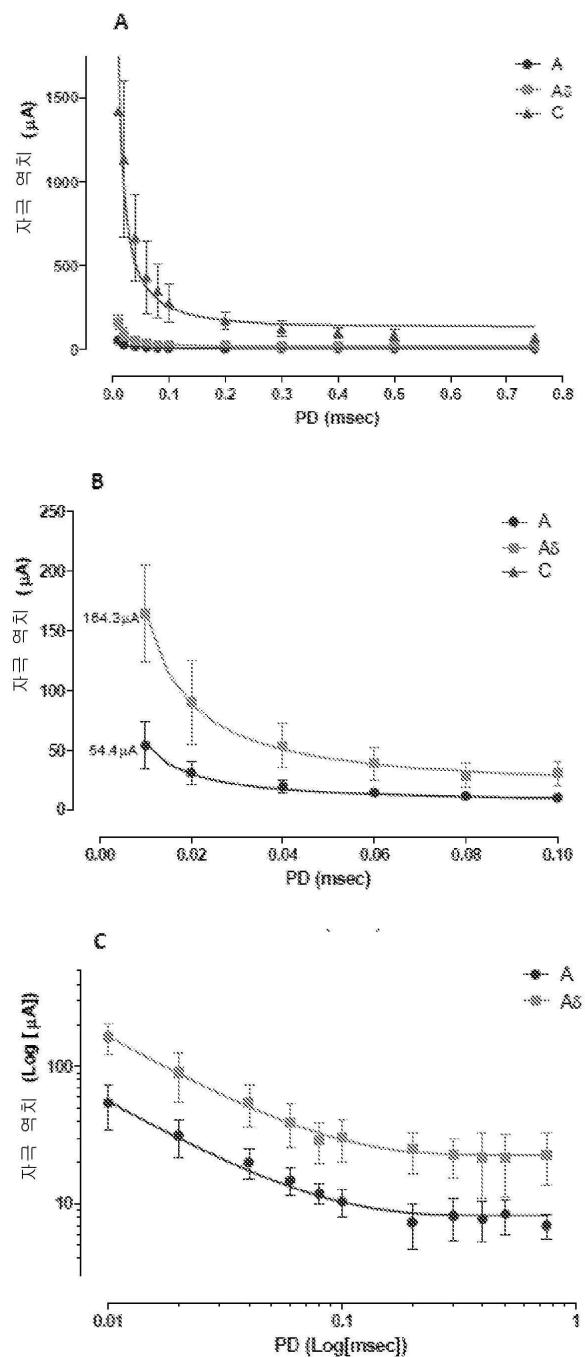
B



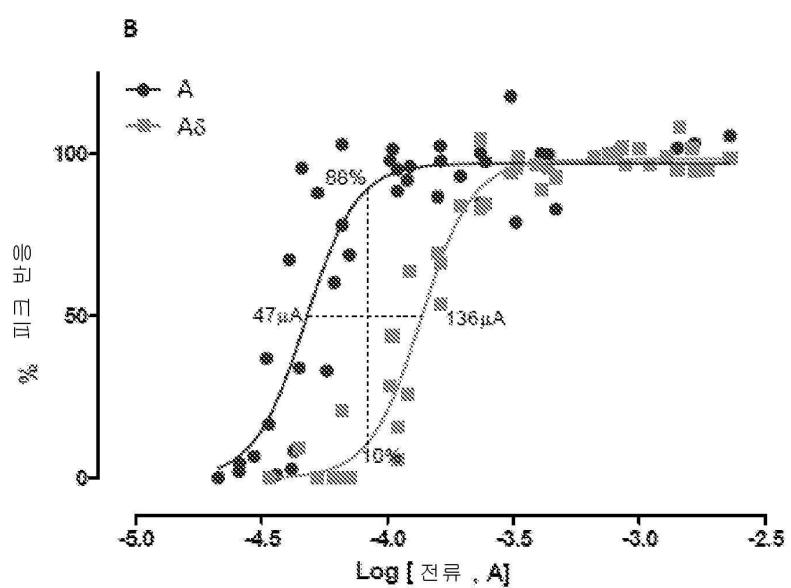
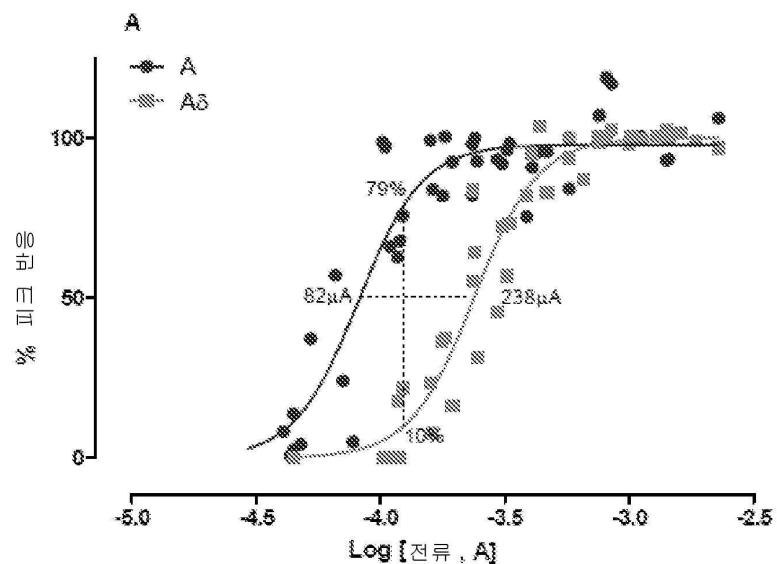
C



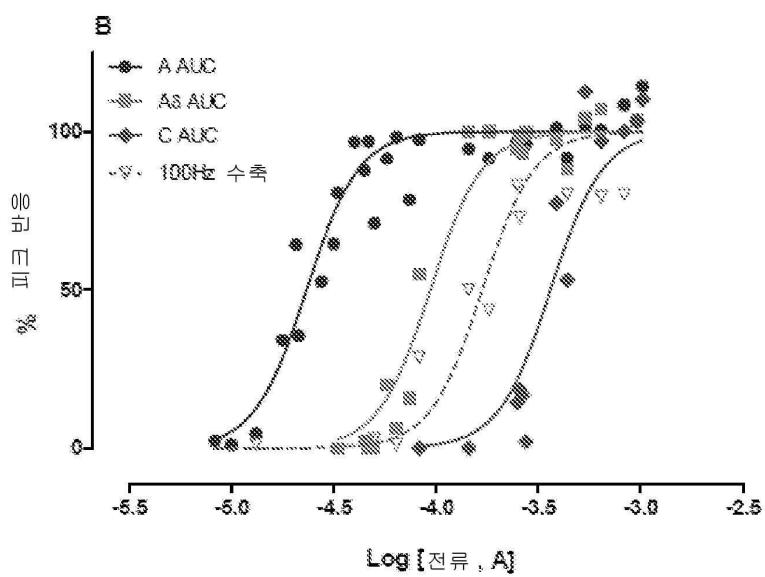
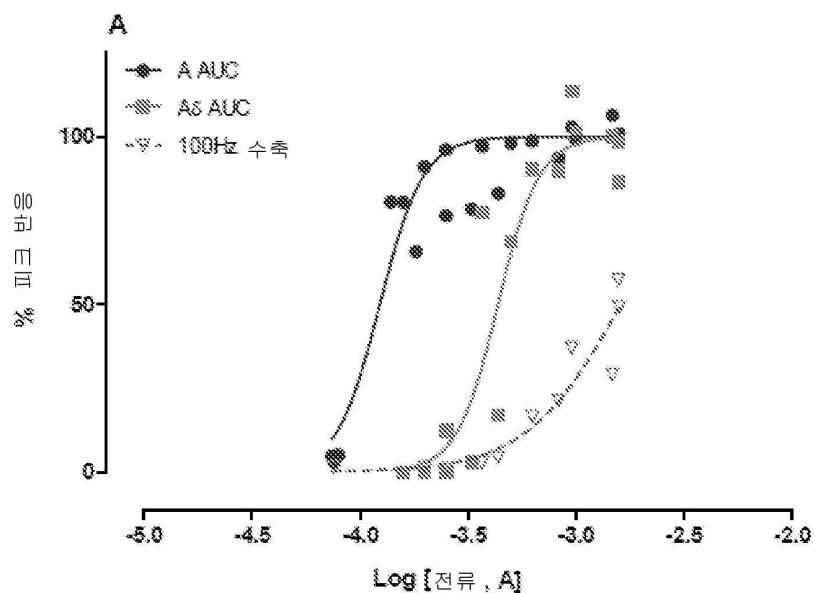
도면3



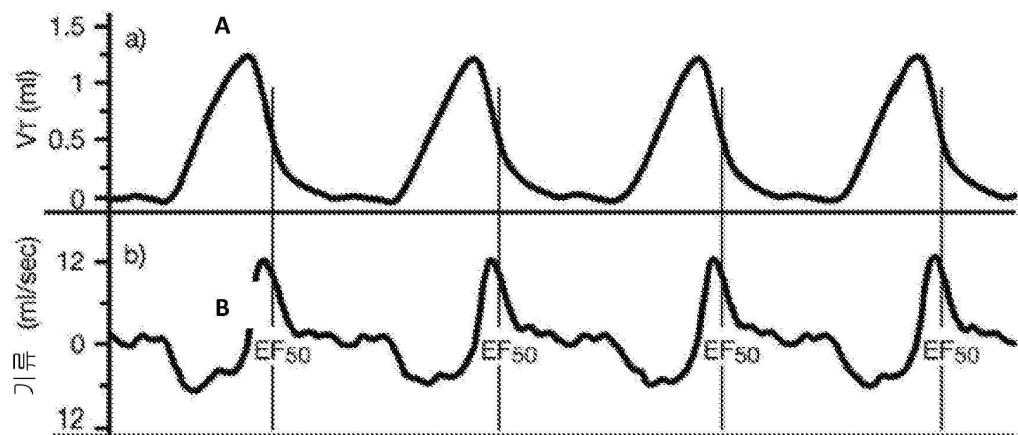
도면4



도면5

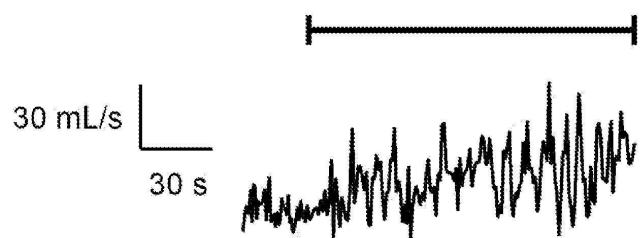


도면6

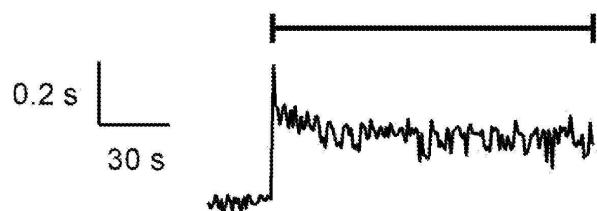


도면7

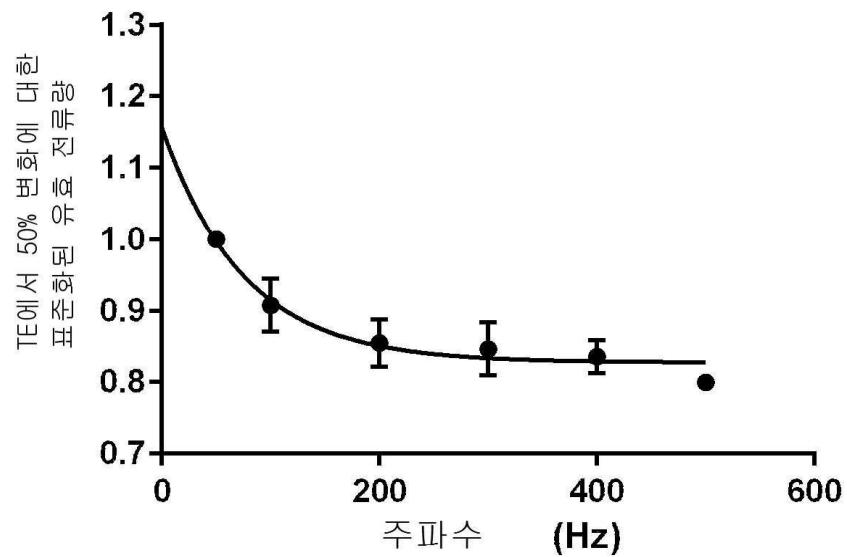
A



B

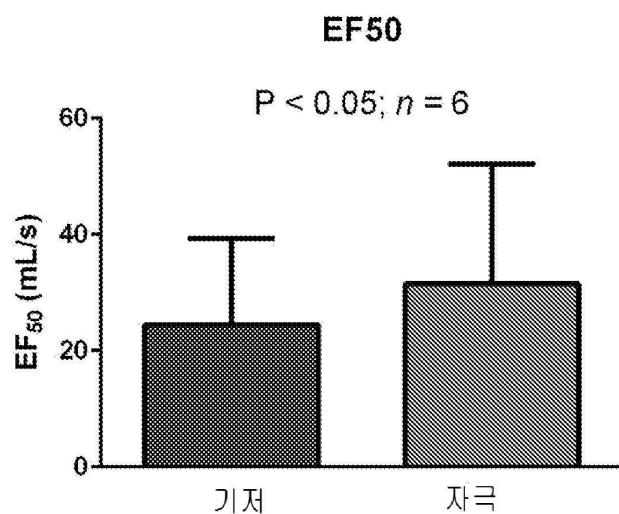


도면8

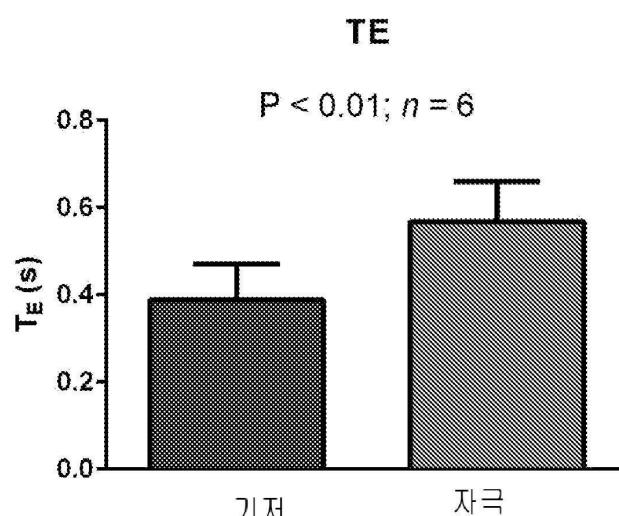


도면9

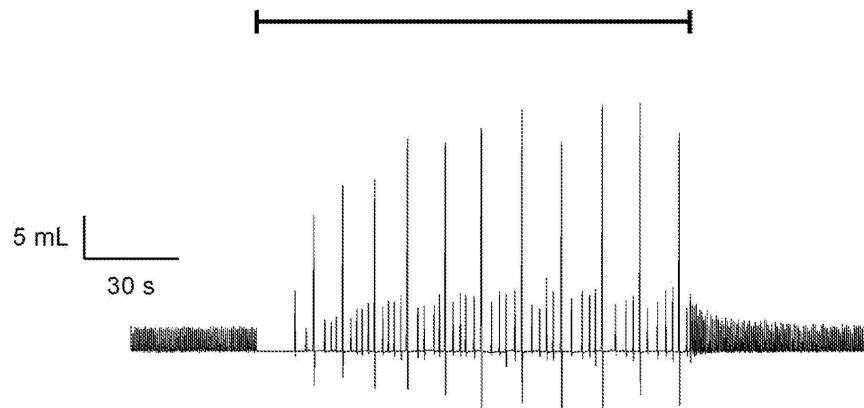
A



B

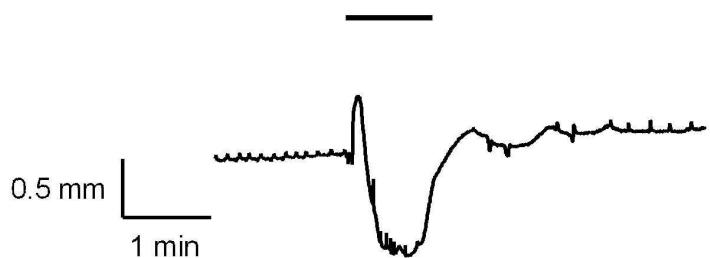


도면10



도면11

A



B

