

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-532231

(P2010-532231A)

(43) 公表日 平成22年10月7日(2010.10.7)

(51) Int.Cl.

A61N 1/365 (2006.01)
A61N 1/37 (2006.01)

F 1

A 6 1 N 1/365
A 6 1 N 1/37

テーマコード(参考)

4 C 0 5 3

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁)

(21) 出願番号 特願2010-515198 (P2010-515198)
 (86) (22) 出願日 平成20年6月27日 (2008.6.27)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年12月28日 (2009.12.28)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2008/068654
 (87) 國際公開番号 WO2009/006339
 (87) 國際公開日 平成21年1月8日 (2009.1.8)
 (31) 優先権主張番号 60/947,308
 (32) 優先日 平成19年6月29日 (2007.6.29)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/947,342
 (32) 優先日 平成19年6月29日 (2007.6.29)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 12/147,369
 (32) 優先日 平成20年6月26日 (2008.6.26)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

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

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】電極構成を用いた心臓リズム管理方法、管理装置、および管理システム

(57) 【要約】

本発明の様々な実施形態は、心臓用途のシステム、方法および装置に関する。1つのそのような装置は、心臓の特定位置にペーシング信号を送達することによって心臓の心筋を捕捉するためのカテーテルと、その使用とに関する。特定位置は心臓のヒス束近傍である。このカテーテルは、電気的なペーシング信号源とのインターフェースを行うための基端と、先端とを有する。先端は、心臓組織にカテーテルを取付ける固定機構を備える。先端には、第1電極と第2電極も配置される。各電極は、心臓組織にペーシング信号を提供するように各々個別にアドレス可能であるとともに、固定機構が心臓組織に取付けられているときに物理的に心臓組織に接触するように構成されている。

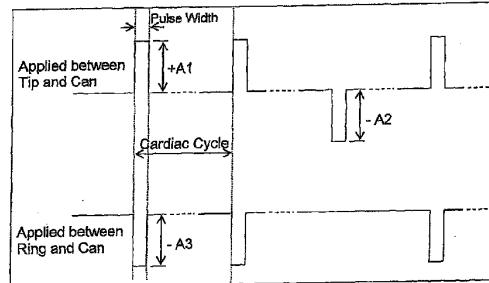


FIG. 24D

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

心臓の右心室に位置するペーシングリード線から、前記心臓の左心室の心室ペーシングに関連する使用のための方法であって、前記方法は：

前記心臓の心室機能を感知する感知ステップと；

感知した前記心室機能を評価することによって、伝導異常が存在するか否か判定する伝導異常判定ステップと；

前記伝導異常が存在するという判定に応じて、前記心室ペーシングを提供する心室ペーシング提供ステップと；

前記伝導異常が存在しないという判定に応じて、前記心室ペーシングを禁止する心室ペーシング禁止ステップと

を備えることを特徴とする、方法。

【請求項 2】

前記心室ペーシング提供ステップは、それぞれの電極に互いに反対の極性である2つのパルスを用いて実行される、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

前記心室ペーシング提供ステップは、前記心臓のヒス束付近にペーシング信号を印可することによって実行される、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

前記伝導異常判定ステップは、QRS幅を判定するステップを含む、請求項1記載の方法。

【請求項 5】

前記伝導異常判定ステップは、前記左心室の遅い活性化部位の活性化と、QRS群の一部との間のタイミングを判定するステップを含む、請求項1記載の方法。

【請求項 6】

前記伝導異常判定ステップは、前記左心室の心室圧の変化の最大レートを判定するステップを含む、請求項1記載の方法。

【請求項 7】

心臓の右心室に位置するペーシングリード線から、前記心臓の左心室の心室ペーシングに関連する使用のためのシステムであって、前記システムは：

前記心臓の心室機能を感知するセンサと；

感知した前記心室機能を評価することによって、伝導異常が存在するか否か判定する処理構成と；

前記伝導異常が存在するという判定に応じて前記心室ペーシングを提供し、前記伝導異常が存在しないという判定に応じて前記心室ペーシングを禁止するペーシング回路とを備えることを特徴とするシステム。

【請求項 8】

前記システムは、移植用に構成される、請求項7記載のシステム。

【請求項 9】

前記ペーシング回路は、それぞれの電極に対し互いに反対の極性である2つのパルスを提供する、請求項7記載のシステム。

【請求項 10】

前記ペーシング回路は、前記心臓のヒス束付近にペーシング信号を印可すべく構成される、請求項7記載のシステム。

【請求項 11】

前記センサは、QRS幅を判定すべく使用されるデータを提供する、請求項7記載のシステム。

【請求項 12】

前記センサは、前記左心室の遅い活性化部位の活性化と、QRS群の一部との間のタイミングを判定すべく使用されるデータを提供する、請求項7記載のシステム。

10

20

30

40

50

【請求項 1 3】

前記センサは、前記左心室の心室圧の変化の最大レートを判定すべく使用されるデータを提供する、請求項 7 記載のシステム。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、心臓モニタリングと心室ペーシングの処置に関するシステム、装置、および方法に関する。本発明のより具体的な態様は、特に、患者の右心室に位置する 1 以上の電極によるペーシング中、または患者の左右心室のペーシングを禁止中に、機械的および/または電気的な同期収縮を達成するシステム、構成、および使用方法に関する。

10

【背景技術】**【0 0 0 2】**

ペースメーカーは、心臓リズムの管理など長期の電気的刺激を提供する、恐らく最もよく知られた装置である。ペースメーカーは、医学的な治療のために移植されている。他の心臓の刺激器の例には、移植型心臓除細動器（ I C D ）や、ペーシング機能および除細動機能を実行可能な移植型装置が含まれる。こうした移植型装置は、心臓リズムの障害を治療するために、心臓の選択された部分に電気的刺激を提供する。埋込型ペースメーカーは、決まった時間のペーシングパルスによって心臓のペーシングを行う。ペーシングパルスの時間は、他のペーシングパルスまたは感知される電気活動に基づき決定可能である。適切に機能する場合、ペースメーカーは、最小心拍数を高めることによって代謝的な要求を満たすために、心臓が適切なリズムで自身のペーシングを行えないことを埋め合わせる。ペーシング装置には、収縮を調整するために、心臓の互いに異なる領域に送達された複数のペーシングパルスを同期させるものもある。調整された収縮によって、心臓をポンプとして有効に機能させるとともに、充分な心拍出量を提供可能となる。臨床データは、同期した両心室ペーシングによって得られる心臓の再同期によって、心機能が有意に改良されることを示している。心臓再同期療法によって、心不全患者の心機能は向上する。心不全患者では自律神経の平衡が低下するが、これは L V (左心室) の機能不全および死亡率の増加に関連する。

20

【0 0 0 3】

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

30

【0 0 0 4】

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

40

【先行技術文献】**【特許文献】****【0 0 0 5】**

【特許文献 1】米国特許第 6,230,061 号明細書

【特許文献 2】米国特許出願公開 2005/0125041 号明細書

50

【特許文献3】米国特許第6,643,546号明細書

【特許文献4】米国特許第6,907,285号明細書

【特許文献5】米国特許出願公開第2004/0153127号明細書

【特許文献6】米国特許第5,299,569号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

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

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、上述のおよび他の問題を克服するための装置および方法の使用に関する。本発明を様々な実施および用途の例によって示すが、その多くには、右心室中のリードからの左右心室の心室ペーシングによって例示されるような、また特には再同期のための機械的および/または電気的な同期収縮を行うために用いられるような、心室ペーシングによる利点を有する特定の心疾患に有用な(または特に適切な)用具および方法が伴う。

【0008】

本発明の幾つかの態様は、限定されることのない単なる例として本明細書に提示されるものであるが、心臓の部位にパルスを送達することによってペーシングおよび/またはマッピングを行い心機能を向上させるのに有用である。本発明の一定の態様では、電極構成は、心臓の右心室の中隔に沿って1つ以上の電極を配置するように適合されている。

20

【0009】

一定の態様には、測定される(たとえばQRS幅、断片化(fractionation)、遅い左心室活性化タイミング、自由壁および中隔壁の機械的同時性、有効スループット/圧力、またはそれらの組合せによって測定される)心機能を向上させるのに有用な心臓の部位にパルスを送達することによるペーシングおよび/またはマッピングが含まれる。

【0010】

様々な実施形態は、心室ペーシングと、伝導異常に関する判定に応じた心室ペーシングの禁止とを対象にする。

30

一実施形態は、右心室に位置するペーシングリード線から、心臓の左心室の心室ペーシングに関連する使用方法に関する。心臓の心室機能が感知される。感知された心室機能は、伝導異常が存在するか否か判定すべく使用される。心室ペーシングは、伝導異常が存在するという判定に応じて提供され、心室ペーシングは、伝導異常が存在しないという判定に応じて禁止される。

【0011】

他の実施形態は、右心室に位置するペーシングリード線から、心臓の左心室の心室ペーシングに関連する使用システムに関する。センサは、心臓の心室機能を感知する。処理構成は、感知された心室機能を評価することによって、伝導異常が存在するか否か判定する。ペーシング回路は、伝導異常が存在するという判定に応じて、心室ペーシングを提供する。さらにペーシング回路は、伝導異常が存在しないという判定に応じて、心室ペーシングを禁止する。

40

【0012】

本発明の態様は、心臓の右心室に位置し、かつヒス束付近に位置するペーシング位置を対象とする。ペーシング信号は、右心室に伝達される。ペーシング信号は、左心室を捕捉(capture)する。捕捉された特性はモニタされる。モニタされた捕捉特性は、心臓機能の関数として、伝達されたペーシング信号の有効性を評価する。心臓機能は、たとえばQRS(生体共鳴測定法。Quantum Resonance Spectrom

50

e t e r) 幅と、断片化と、Q R S に比較して遅い左心室活性化部位の電気的刺激のタイミングとのうち、少なくとも 1 つでありうる。

【 0 0 1 3 】

本発明の他の態様は、患者の心臓の右心室のペーシング位置を判定するシステムを対象とする。リード線は、ペーシング信号を、右心室のペーシング位置に伝達し、右心室を捕捉する。モニタ構成は、心臓の左心室の捕捉結果を監視する。処理構成は、監視された捕捉結果を用いて、伝達されたペーシング信号の有効性を評価する。特定の例において、有効性は、Q R S 幅と、断片化と、心臓によって生成された圧力と、Q R S に比較して遅い左心室活性化部位の電気的刺激のタイミングとのうち、少なくとも 1 つの関数として見積もられる。

10

【 0 0 1 4 】

別の特定の実施形態では、この電極は、互いに反対の極性を有する第 1 信号成分と第 2 信号成分をそれぞれの電極上に提供することによって、左右心室の再同期において心筋を捕捉するために用いられる。電極の配置は、電極配置を調整し、配置の有効性の試験および監視を行い、監視の結果に応じて電極配置を選択することによって行われる。

【 0 0 1 5 】

本発明の複数の態様は、心臓組織へのペーシング信号の送達を改良するための特別な電極および他の機構にも関する。特定の一例では、電極は、電極と心臓組織の間の接触面積を改良するように構成される。たとえば電極は、有孔である、突起状である、ナノ構造である、またはそれらの妥当な組合せである 1 つ以上の導体部分を含むことが可能である。

20

【 0 0 1 6 】

より詳細な一実施形態では、操縦可能なシースが、1 つ以上の電極の現在の位置に対応する心筋の捕捉の有効性に関するフィードバックと組合せて用いられる。

一実施形態では、先端に 1 つ以上の電極を備えた中空のシースを用いて、心臓内部でマッピングおよびペーシングを行うことが可能である。シースの内径は、ペーシングリードの直径よりも大きく、シースは、アクティブな固定機構を有してもよい。ペーシングリードの容易な通過を可能としつつ、血液流出を停止するために、恒常性バルブがシースに組込まれる。一定の湾曲が先端に組込まれ、特に右心室中隔領域において、心内膜との容易かつ安定な接触を可能とする。

30

【 0 0 1 7 】

別の実施形態では、中空シースは、方向決定可能なガイドワイヤを含んでおり、このガイドワイヤは、シース湾曲を変化させるように機械的なサムホイール装置を通じて操作可能である。

【 0 0 1 8 】

さらに別の実施形態では、内部シースは、外部シース内に移動可能に配置される。内部シースの少なくとも先端部分の強度は、外部シースの少なくとも先端部分の強度よりも大きい。外部シースの先端部分は、偏向可能先端と、偏向可能先端における 1 つ以上の電極とを含む。方法は、外部シースを通じて外部シースの偏向可能先端に向かって内部シースを進行させることと、外部シースの偏向可能先端に対して内部シースの先端部分を長手方向に変位させることによって偏向可能先端の形状を変更することとをさらに含む。

40

【 0 0 1 9 】

他の実施形態では、先端電極シースは、左心室を再同期させるために適切な刺激部位を特定すべく設計された外部刺激器に接続可能である。特定されると、アクティブ固定ペーシングリードをシースの内部に挿入し、中隔の心筋に取付けることが可能である。

【 0 0 2 0 】

特定の用途および実施形態では、この心機能は、Q R S 幅、断片化、遅い左心室活性化タイミング、自由壁および中隔壁の機械的同时性、有効スループット / 圧力、およびそれらの組合せによって測定される。

【 0 0 2 1 】

他の特定の用途および態様（単独で、または組合せて実施可能である）には、次のもの

50

が含まれる。すなわち捕捉閾値を越えて、ペーシング（電圧）閾値を決定し、心機能を向上させること；そうした心機能向上を達成するために互いに反対の極性のパルスを送達すること；こうした向上した心機能のために、右心室中のリードから、両心室ペーシングを行うこと；ヒス束近傍の部位で互いに反対の極性の複数のパルスを送達すること；心筋を貫くことなく、電極ベースのヒスペーシングを行うこと；複数のペーシングプロファイルを生成および／または送達すること（たとえば互いに反対の極性のパルスを送達するペーシングプロファイルおよび別のペーシングプロファイルを含む、互いに異なるペーシングプロファイルを反復することによって）；R V（右心室）ペーシング位置から、左心室の中隔壁および自由壁の同期収縮を生成するようにペーシングプロファイルを送達すること；および、ヒス束近傍の部位でのペーシングによって1つ以上の先端側L B B B（左脚ブロック。Left Bundle Branch Block）および／または広汎性の左脚ブロックを治療すること、が含まれる。

10

【0022】

当業者には、ヒス束が房室（A V）束としても知られており、以前には、A V結節（心房と心室の間に位置する）近傍の領域から、電気的インパルスを送るための電気伝導を提供する心臓筋細胞の領域であると同定されていたことが認識される。本発明の実施に関連して、ヒス束の、およびヒス束の周囲の一定の細胞を、一定の電気的刺激に予期しない手法によって応答するように操作可能であることを発見した。本発明の幾つかの態様および実施例では、予期しない手法によって心臓の症状を向上させるように、ヒス束の調整を行う。

20

【0023】

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

【0024】

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

30

【0025】

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

40

【0026】

そのようなX s t i mペーシングプロファイルの1つは、参照電極に関して互いに反対

50

に荷電された 2 つの電極の使用を含む。様々な実施において、2 つの電極は空間的に互いに離れている。パルスは互いに、同相であるか、異相であるか、弱め合いかつ重なり合うか、パルス間において遅延無しで重なり合うことなく弱め合うか、パルス間において遅延有りで重なり合うことなく弱め合うか、またはヒス束付近において単一電極とともに二相でありうる。

【 0 0 2 7 】

他の特定の例においてさらに、実施は、右心室におけるヒス束付近の位置でのペーシングおよびマッピングの少なくとも一つのための装置と方法を含む。上記に指摘したように、位置は、Q R S 幅、断片化における改善、またはQ R S の前方の遅い活性化左心室位置の動きによって特徴付けられる。1 例において、ペーシングは、単一のペーシングリード線とともに伝達され、両心室が捕捉される。いくつかの例において、ペーシングは、X s t i m ペーシングプロファイルを使用しうる。

10

【 0 0 2 8 】

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

20

【 0 0 2 9 】

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

20

【 0 0 3 0 】

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

30

【 0 0 3 1 】

別の実施形態では、カテーテルは、右心室の中隔壁に沿って位置の調整を行うように適合されており、またそのように用いられる。このカテーテルは、ペーシングプロファイルを送達するように、また続いてペーシングプロファイルの送達部位を調整するように設計されている。この実施形態は、ペーシング - 感知 - 調整の手順(一部の例では、向上した心機能の得られる位置が決定されるまで反復される)に有用である。

40

【 0 0 3 2 】

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

【 0 0 3 3 】

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

本発明は様々な修飾形態および代替形態に適用可能であるが、様々な実施形態を図面に

50

例として示すとともに、詳細に説明する。しかしながら、記載の特定の実施形態に本発明を限定する意図ではないことが理解される。むしろ、全ての修飾形態、均等物、および代替形態が本発明の精神および範囲の内にあることが意図される。

【0034】

本発明は様々な互いに異なる種類の装置および手法に適用可能であると考えられ、本発明は特に右心室中のリードから、左右心室のペーシングを行う手法に適切であることが見出されている。一定の実施では、本発明は、（恐らくは、左脚ブロックなどの伝導異常にによる）再同期のための機械的および／または電気的な同期収縮を行うために用いられ、左心室の急速に収縮する能力、および／または中隔壁およびそれぞれの自由壁の心筋の収縮を同期させる能力が回復する。本発明は必ずしもそうした用途に限定されるものではないが、この文脈を用いて様々な実施例について説明することによって、本発明の様々な態様が認識される。

【0035】

本発明に関連して理解される特定の実施形態および様々な発見では、心機能は、心臓の部位にパルスを送達することによってペーシングおよび／またはマッピングを行うことによって向上される。ここで、心機能は、たとえばQRS幅によって、断片化、遅い左心室活性化タイミング、自由壁および中隔壁の機械的同时性、有効スループット／圧力、および／またはそれらの組合せによって、指示または測定される。本発明のこうした実施形態に沿った一定の方法および特定の態様は、心臓の部位にパルスを送達するようにカテーテル型装置の方向を決定することに関する。ここで、向上した心機能には次のものが含まれる。すなわち捕捉閾値を越えて、ペーシング（電圧）閾値を決定し、心機能を向上させること；こうした心機能向上を達成するために互いに反対の極性のパルスを送達すること；こうした向上した心機能のために、右心室中のリードから、両心室ペーシングを行うこと；ヒス束近傍の部位で互いに反対の極性の複数のパルスを送達すること；心筋を貫くことなく、電極ベースのヒスペーシングを行うこと；複数のペーシングプロファイルを生成および／または送達すること（たとえば互いに反対の極性のパルスを送達するペーシングプロファイルおよび別のペーシングプロファイルを含む、互いに異なるペーシングプロファイルを反復することによって）；RV（右心室）ペーシング位置から、左心室の中隔壁および自由壁の同期収縮を生成するようにペーシングプロファイルを送達すること；および、ヒス束近傍の部位でのペーシングによって1つ以上の先端側LBBB（左脚ブロック）および／または広汎性の左脚ブロックを治療すること、が含まれる。

【0036】

予期しない結果の具体例として、ヒス束ペーシングと傍ヒス束ペーシングのうち少なくとも1つは、ヒス束ペーシング（たとえば遠位の左脚ブロック、または広汎性左脚ブロックによる大きなQRS群）に不適切と過去に思われていた様々な心臓異常を示す患者を治療すべく使用される。埋込の複雑さ（たとえば持続時間および／または侵襲性）は、具体的な装置、システム、および構成方法の使用によって、有益に影響しうる。

【0037】

本発明の態様は、様々な実施形態に一致して、ペーシングを監視し、かつペーシングを評価し、さもなければペーシングを容易にする、システム、装置、および方法を対象とする。より詳細には、様々な態様は、長期のペーシングを証明すべく使用される、ペーシング位置またはペーシングプロファイルの有効性の監視を含む。様々な処理システムと様々なアルゴリズムは、心臓機能と現在のペーシングの試みに関連するフィードバックを提供すべく使用される。詳細な態様は、長期のペーシングのペーシング装置を埋込し、構成することに関連する手順を容易にする。他の態様は、すでに埋込されたペーシング装置の評価を可能にする。

【0038】

本発明の一例の実施形態では、特殊な刺激プロファイルを用いて、左右心室の同期収縮を捕捉する。この刺激プロファイルは右心室中のリードに提供される。このリード配置および刺激プロファイルは、ペーシング中の感知される心機能に応じて選択される。詳細に

は、リード配置および刺激プロファイルは、その配置／プロファイルによって捕捉が得られるか否か（たとえばQRS幅または遅い活性化部位タイミング）に基づき決定される。一定の例では、これによって、他の場合には望ましいと考えられないペーシング電圧／プロファイルが生じることがある（たとえば捕捉閾値以外の基準に由來した電圧、および／またはペーシングリードが周囲の（纖維）組織を貫くことのないヒス束ペーシング）。

【0039】

本発明の様々な実施は、既存のペーシング、移植、ならびに関連する手順および装置の説明によって理解される。本発明の様々な実施形態とそうした既存のペーシングとの間に 10
は相当数の差が存在しているが、本発明は既存のペーシングの態様を含む実施を除外するものではない。むしろ、本発明の態様は、既存のペーシング方法および装置と共に実施するのに特に有用である。したがって、本発明の複数の実施形態では、既存の実施と組合せられるときに有用である柔軟性が提供される。それらのうちの一部について以下に説明する。

【0040】

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

【0041】

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

【0042】

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

【0043】

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

【0044】

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

【0045】

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

【0046】

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

【0047】

鬱血性心不全患者は、劇的に生活様式を変更する衰弱症状の進行に直面し、心臓移植を

10

20

30

40

50

欠く場合には最終的に死に至る。残念なことに、多くの患者はこうした移植の適格を有しておらず、また利用可能なドナー心臓の数は適格を有する人を治療するのに十分でない。

【0048】

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

【0049】

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

【0050】

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

【0051】

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

【0052】

幾人かの患者では、プルキンエ線維を通る伝導経路がブロックされる場合がある。ブロックの位置は極めて局所的な場合もあり（いわゆる「左脚ブロック」、すなわち左脚ブロックの場合のように）、拡大した機能障害組織（梗塞によることがある）の領域を含む場合もある。そのような場合、中隔の収縮中、または左心室および/または右心室の自由壁のうちの一部または全部が柔らかくなっている。非同期収縮に対する寄与に加え、自由壁の収縮力が弱められている。

【0053】

非同期収縮に対処するために、鬱血性心不全患者が左心室の心臓ペーシングによって治療されることがある。そのようなペーシングには、中隔の複数の筋肉に同時に刺激を印加することが含まれ、刺激は左心室の自由壁の筋肉に印加される。梗塞組織はこうした刺激に反応しないが、梗塞のない組織は収縮し、それによって収縮の再同期を行うことによって左心室の出力を高める。したがって、鬱血性心不全の治療は心筋の再同期に関する場合が多いのに対し、頻脈および徐脈など、他の心室ペーシングの解決策では心拍数の問題が扱われる。

【0054】

従来技術では、左心室を刺激するための様々な技術が開発されている。様々な理由のため、これらの技術は理想的でない場合がある。たとえばこうしたペーシングによって広いQ R S群または塞栓形成が生じる場合がある。したがって、左心室における心臓内配置電極は忌避される。しかしながら、外科的な配置によって心臓の心外膜表面上に電極を配置可能である。心外膜の電極は左心室の自由壁上に配置され、右心室中の中隔近傍に配置された電極によって同時にペーシングが行われる。

【0055】

心外膜の電極には外科的な配置が必要であるので、患者は2つの手順にさらされる。すなわち右心室電極の経皮的配置（通常、カテーテル研究所において電気生理学者によって実行される）と、左心室上的心外膜電極の外科的配置（通常、手術室において心臓外科医

10

20

30

40

50

によって配置される)とである。こうした二重の手順は、医療資源に対する負担である。

【0056】

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

【0057】

残念なことに、多くの場合、冠状洞電極は最適でない。最も直接的に電極による影響を受ける自由壁の部分は、電極の位置にて冠状静脈の直下に位置する組織である。多くの患者の場合、これは刺激療法から最大の利益を得る自由壁の位置ではない。したがって、得られる療法は最適以下である。また、一部の患者の冠状洞の直径は極めて小さい場合があり、あるいは、冠状洞の形状が屈曲しており、冠状洞内の電極の経皮的配置が不可能であるか、または非常に困難である場合もある。右心房から冠状洞にリードを進行させることに非常に時間を要することも、稀ではない。成功した場合にも、こうした手順では、相当なヘルスケア資源(貴重なカテーテル研究所の時間を含む)が消費される。最後に、今日では、3つまでのリードが上大静脈の空間を通過し、占有している(すなわち右心室、右心房および冠状洞の電極に対するリード)。2005年6月9日公開の特許文献2には、上大静脈を通過する3つのリード、すなわち右心房中に存在する1つと、右心室中の1つと、冠状洞を通じて左心室に到る1つとが示されている(図1)。

10

20

30

【0058】

右心室におけるペーシング刺激によって左心室のペーシングを行う試みが示唆されている。Mathisらによる2003年11月4日付けの特許文献3には、その長さ方向に沿った複数の電極のアレイを備えたリードについて記載されている。リードは右心房中に配置され、右心室を通じ、中隔壁に沿って、肺動脈にと伸びている。この概念には、左心室中隔を刺激するのに適切な電界を生成するように、アレイの複数の電極が相当高い電圧で同時にパルス化されることが必要である。パルス発生器およびバッテリから出力される電流は、電極が多数あることと、ペーシング電圧が高いことによって、非常に大きくなる。こうした大きな出力によって、製品寿命は臨床的に許容不能なものとなり、電極の腐食および/または融解の問題が生じる場合もある。こうした治療送達機構を実施するには多数の電極や支持電子機器が必要であるので、実際に実行可能であるか否かについてはまだ分かっていない。装置設計/製造および臨床実践の両方の点から非常に複雑になることは、述べるまでもない。今日知られている公開された報告には、右心室におけるこの多電極刺激手法の機能的および臨床的な利益を実証したものは存在しない。

30

【0059】

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

40

【0060】

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

50

る患者を再同期させることが可能である。

【0061】

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

【0062】

本発明の複数の実施形態および用途では、電極は、電極を束自体の中に、または束の側にネジ込むことによって、または、束が心内膜表面（ENとして上述した）に到る部位に電極を配置することによって、ヒス束部位に入念に配置される（「ヒスペーシング」）。従来のヒスペーシングにおける（レート支持用の従来の右心室ペーシングのため失われる場合のある同期収縮を維持するための）労力は、右心室においてこの極めて小さな領域を見出すことが非常に困難であったため、概して非常に厄介であった。また、その労力は一般に時間を消費するものであり、高価であるとともに、最新の用具およびイメージング技術を用いても極めて複雑である。さらに、こうした手順が複雑であるので、この位置にリードを配置することの長期間安定性に関する知識が欠如している。また、ヒス束の末節のペーシングも、束の基端側に病変のある患者では、左束ブロック（LBBB）を除去するように示されていた。ヒスペーシングは、しかしながら、現在、ヒス束の先端側に病変のある患者もしくは心室内伝導欠損（IVCD）のある患者、広汎性の周辺ブロック（先端側のヒスまたはプルキンエ纖維における広汎性）のある患者、進行性HF（NYHAクラスII~IV）および伝導欠損を有する患者では禁忌されている。したがって、ヒスペーシングは、洞不全症候群、AVブロックまたは極めて小さな医師集団による他の徐脈性不整脈指示のいずれかのために心室ペーシングを必要とする患者のうちの、非常に小さな部分集合（<0.01%）にしか用いられていない。

【0063】

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

【0064】

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

【0065】

一実施形態では、各電極は、同期収縮を刺激するために選択的かつ独立に用いられてもよい。各電極の電圧を変化させて、心室捕捉を生成するのに必要な電圧閾値が決定される。様々な実施では、より詳細に以下に説明するように、心室捕捉が生成されるか否かに代えて（または加えて）ある基準（たとえば向上した心機能）を用いて、電圧閾値を決定可

10

20

30

40

50

能である。低い平均刺激電圧および電流は、最低の効果閾値を有する電極を選択することによって得られる（効果とは、再同期効果を、またはペーシング効果中の収縮の同時性を維持することを指す）。

【0066】

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

10

【図面の簡単な説明】

【0067】

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

20

【図2】図1において中隔壁に接触している電極を示す図。

【図2A】中隔壁に電極を取付けるための機構を示す、電極リードの断面図。

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

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

20

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

【図6】図5において、中隔壁内に埋込まれた電極を示す図。

【図7】図4において、中隔壁に複数の電極が付勢された図4のリードを示す図。

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

【図7B】図1において、ショック電極を示す図。

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

30

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

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

【図11】図9において、左心室内に参照電極が配置された図。

【図12】図14において心臓の心外膜表面上に外部電極が配置された図。

【図13】冠状洞内に外部電極が配置された図。

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

40

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

【図16】図15において、参照電極が第2位置に切り替えられた図。

【図17】図15において、参照電極が2つの分極電極で置換された図。

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

【図18A】交互の波形を示す図18と同様の図。

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

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

【図20】迷走神経にペーシング信号を印可することへの本発明の適用を示す、患者の頭

50

部および頸部の側面図。

【図21】電極の最適な配置を決定するためのシステムの図。

【図22】2つの電極の間隔を示す図。

【図23A】様々な実施形態の電極によって印可されるパルスのグラフ。

【図23B】様々な実施形態の電極によって印可されるパルスのグラフ。

【図23C】様々な実施形態の電極によって印可されるパルスのグラフ。

【図23D】様々な実施形態の電極によって印可されるパルスのグラフ。

【図24】一定のパルス波形を送達するのに有用である方向決定可能/調整可能なカテーテル型装置の図。

【図24A】様々な実施形態の電極によって印加されるパルス波形のグラフ。

10

【図24B】様々な実施形態の電極によって印加されるパルス波形のグラフ。

【図24C】様々な実施形態の電極によって印加されるパルス波形のグラフ。

【図24D】様々な実施形態の電極によって印加されるパルス波形のグラフ。

【図25A】様々な実施形態に関連して実行されたペーシング装置のペーシング方法。

【図25B】ここで議論された様々な実施形態に関連して、ペーシングとモニタリングをする使用システム。

【図26A】ペーシングリード配置を決定するための手順の例を示す図。

【図26B】ペーシングリード配置を決定するための手順の例を示す図。

【図26C】ペーシングリード配置を決定するための手順の例を示す図。

【図26D】ペーシングリード配置を決定するための手順の例を示す図。

20

【図27】本発明の一実施形態における心臓ならびにヒス領域および傍ヒス領域の断面図。

【図28】ペーシング部位の印の付けられた心臓の断面図。

【図29】AV結節、傍ヒス領域およびヒス領域の連合部の三次元描写上にペーシング部位の位置を示す図。

【図30】心臓の断面上にペーシング部位の位置を示す図。

【図31】様々な刺激プロファイルを提供するための回路の一例を示す図。

【発明を実施するための形態】

【0068】

本発明の態様は、幾つかの測定可能な特性のうちの1つ以上によって指示されるような心機能を向上させることに関する。図21以降に示す説明および例示では、本発明のこれらおよび他の態様のうちの1つ以上に関する実施例および関連する結果を提供する。これらの態様を様々な組合せて実施可能である。これらの態様および関連する発見のうちの一部の完全な認識のために、図1～図20に関する以下の説明によって、関連する説明や、図21以降に説明および例示されるものなど他の実施形態に随意で存在する様々な機構を提供する。

30

【0069】

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

40

【0070】

図1には、本発明の様々な実施形態に関連して、上述の態様に一致するように右心室中のリードから、左右心室のペーシングを行うための手法を示す。そうした一例では、Xstimペーシングプロファイルが電極E₁, E₂上に送達され、心機能は、心臓の部位にそうしたパルスを送達することにペーシングおよび/またはマッピングを行うことによって向上される。また、そうしたペーシング/マッピングを用いて、捕捉閾値を越えて、ペーシング(電圧)閾値を決定し、心臓の機能を向上させることが可能である。また、そう

50

した一手法を用いて、そうした向上した心機能のために、右心室中のリードから、両心室ペーペーシングを行うことも可能である。

【0071】

図1では、患者の心臓Hを断面によって概略的に示す。心臓Hは、右心房RAおよび左心房LAである上側の心腔を含む。下側の心腔は右心室RVおよび左心室LVである。右心房RAに開いている様々な静脈管のうち、上大静脈SVCのみを示している。また、様々な心臓弁のうち、僧帽弁MV（左心室LVから左心房LAを分離している）および三尖弁TV（右心室RVから右心房RAを分離している）のみを示す。中隔Sは右心室RVと左心室LVを隔ててあり、左心室LVの自由壁FWには別にラベルを付す。心腔に対向する心臓壁組織の表面は、心内膜ENとラベルを付す。心臓の外面は、心外膜EPとラベルを付す。心臓Hを取囲む心臓の冠動脈管または心膜は、図示していない。

10

【0072】

特定の実施形態として、図1には、信号が二重（内部および外部）シースカーテルを介して送達され、リード本体LB₁および露出した電極E₁、E₂を有するように示す一実施形態の電極リードが含まれる。第1電極E₁は、リード本体LB₁の先端チップ近傍に配置されている。第2電極E₂は、リード本体LB₁上の、より基端側に配置されている。先端には、第1電極E₁を心臓Hの筋肉組織に固定するための取付機構AM（歯部を備えたパッシブ固定設計または金属性の螺旋部を備えたアクティブ固定設計など）を示す。電極E₁、E₂の間隔は、従来のペーペーシング電極よりも大きくても小さくてもよく、右心室RVの心尖に第1電極E₁を配置し、三尖弁TVの近傍の右心室RV中に第2電極E₂を配置することを可能とする。なお、従来の間隔を有する従来のリードが、中隔に取付けられた第1（すなわち先端側の）電極と共に用いられている（たとえば図7Aに示すような螺旋取付部HAによって）。

20

【0073】

本発明の様々な実施形態では、電極E₁、E₂の位置は、ペーペーシングの有効性の監視および解析を行うことによって決定される。一例では、心電図（ECG）を用いて心臓の波形が監視される。電極位置は漸増的に調整されてもよく、心電図からのフィードバックは各位置について比較可能である。特定の一例では、そうした比較にQRS幅が用いられる。考慮され得る別のパラメータには、ベクトル心電図の角度が含まれる。たとえばベクトル心電図の解析結果は、ベクトル心電図の正規化の点から考察され得る。ベクトル心電図の測定および正規化についてのさらなる情報については、ソトバタ・I、オクムラ・M、イシカワ・H、ヤマウチ・Kによる、「健康な日本人男性のフランク（Frank）法ベクトル心電図測定結果の人口分布」、Jpn Circ J.、1975年8月、39(8):895-903、に参照される。この文献を引用によって本明細書に完全に援用する。別の例では、断層心エコー法を用いて収縮の同時性を監視することによって、収縮の効率を確認可能である。さらに別の例では、冠状洞電位図を監視して、左心室の活性化が冠状洞または左心室の他の（遅い活性化）構造において検出されるまでのペーペーシング刺激（または生じたQRS群）間において活性化波面が有する時間遅延を決定することによって、収縮の効率を確認可能である。これは、電気生理学式カーテルまたはそのチップ近くに1つ以上の電極を備えた他のカーテルを用いて、行うことができる。一例では、目標は時間遅延を最小化することである。

30

【0074】

一実施形態では、リード本体LB₁は可撓性であり、第1電極E₁と第2電極E₂に個別に接続された第1導体C₁と第2導体C₂を包囲する、生体適合性の電気絶縁性コーティングを備える。様々な図では、移植型パルス発生器IPGに延びている内部の導体C₁、C₂を明らかにるように、リード本体は上大静脈SVCの線で分解されている。実際には、導体C₁、C₂は、それらの長さに沿ってリード本体LB₁の材料内に含まれている。用語「移植型パルス発生器IPG」は、ペースメーカー、移植型除細動器（ICD）、および心臓再同期療法（CRT）を含むことが意図される（いずれも当技術分野において知られている）。

40

50

【0075】

リード本体の基端は、通例の通り、ピンコネクタ（図示せず）にて終端する。ピンコネクタは、導体C₁、C₂の各々にユニークに接続されている露出した電気接点を有する。このピンコネクタは解放可能であるようにパルス発生器IPGに接続されてもよく、パルス発生器IPGの回路のユニークな接点に電気的に接続される露出した接点を備えてよい。

【0076】

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

10

【0077】

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

20

【0078】

パルス発生器には、リードがパルス発生器に接続された後に電極に印加される電気インパルスを形成するための内部回路が含まれる。また、こうした回路には、電極E₁、E₂を感知電極として用いて患者の電気生理学を感知し、それについての移植型パルス発生器報告を得るために、感知および増幅回路が含まれてよい。

20

【0079】

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

30

【0080】

パルス発生器には、電源としてバッテリが含まれる。皮下配置では、バッテリの交換が可能である。しかしながら、バッテリ設計の向上によって、バッテリ交換の頻度を低下させる利益を有する、より長寿命の永続的なバッテリが得られている。これに代えて、こうしたバッテリはシステム中で再充電可能であってもよい。

40

【0081】

パルス発生器回路は、電極E₁、E₂に接続された信号のパラメータを制御する。これらのパラメータには、例として、パルス振幅、タイミングおよびパルス持続時間が含まれる。内部回路には、さらに、パルス発生器の再プログラミングを可能として、特定の患者の必要に適切であるように医師がペーシングパラメータを変更することを可能とする、回路ロジックが含まれる。こうしたプログラミングには、外部のプログラマから無線伝送を介してパルス発生器にプログラム命令を入力することによって、影響を与えることが可能である。パルス発生器は、一般に、その発生器の筐体の外部上に、露出した接点を備える。また、こうしたパルス発生器は、部分的に絶縁体（シリコーンなど）で覆われており、いわゆる単極性ペーシングにおけるリターン電極として機能する金属属性の筐体の一部を露出するようにその絶縁体に形成された窓を有してもよい。双極性ペーシングでは、この窓は不要である。最も一般的には、電極は筐体の回路によって電気的なグランドに接地されている。

【0082】

一実施形態では移植型パルス発生器について記載しているが、パルス発生器が外部にあ

50

り、経皮的なリードまたは無線伝送によって電極に接続されてもよい。たとえば横隔神経刺激については、移植された電極の制御が知られており、「ATROSTIM PHRENIC NERVE STIMULATOR」(2004年6月、AtroTech Oy、P.O. Box 28、FIN-33721、Tampere、Finland)の製品パンフレットにおいて、より完全に記載されている。Atrostim装置は、外部のコントローラから、移植されたアンテナに信号を送る。

【0083】

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

10

【0084】

図2には、右心室RV中のリード本体LB₂を示す。電極E₁、E₂は中隔壁S上に直接配置されており、任意の適切な手段によって中隔壁Sに対して適所に保持されている。たとえば図2Aには、中隔壁Sに対する電極の取付についての一実施形態を示す。リード本体LB₂は、電極(たとえば電極E₂)近傍にポートPOを備えた内管LUを有するように示されている。任意の適切な取付機構(ピッグテイルガイドワイヤまたは注入された生体接着剤など)を内管LUおよびポートPOに通し、電極E₂を中隔壁Sに接合するように固定可能である。さらに、中隔の最適位置のマッピングを補助するように移植型リードを移動させる際、案内カーテルを用いることもできる。

20

【0085】

図3には、中隔壁Sに対する電極E₁、E₂(取付機構は必要でない)を示す。代りに、リード本体LB₃の中間領域(IR)は形状記憶材料(ニチノールなど)から形成されており、S字形の構成を仮定して中隔壁Sに対し電極E₁、E₂を付勢する。

20

【0086】

図4では、リード本体LB₄は、任意のエラストマー材料(形状記憶材料など)から形成されてよい中間部ISによって結合された、2つの構成要素LB_a、LB_bを有する。この中間部(IS)は、2つの構成要素LB_a、LB_bが同一直線上に整合するように付勢すべく、偏向されている。中間部ISが右心室(RV)の心尖に配置されている場合、中間部ISの偏向によって、電極E₁、E₂は中隔壁Sに付勢される。

30

【0087】

図5には、中隔壁S上に個別に配置されており、リード本体上には保持されていない電極E₁、E₂を示す。こうした一実施形態では、電極E₁、E₂は、移植型パルス発生器(IPG)からの無線伝送信号T₁、T₂によるペーシング波形によって、エネルギーを与えられてよい。コントローラから電極への無線伝送については、Denkerらによる2004年6月14日付けの特許文献4に示されている。これに代えて、電極E₁、E₂は、図6に示すように、中隔壁Sの組織中に微小刺激器として直接埋込まれてもよい。人体組織への移植用の微小刺激器については、2004年8月5日公開の特許文献5に示されている。

40

【0088】

上述と同様の文脈において、図1～図20には、図1に関連して上述において説明したのと同様の本発明の態様を示しており、それらのうちの一定の図には共通の特徴が示されている。図1、図7B、図8には、リードの例および関連する電界を示す。両電極は右心室内に存在し、先端側の電極は右心室の心尖に固定されている。図8には、心室RV、LV、およびリード本体LB₁の一部を示す。こうした双極性のリードは本発明と共に使用可能であり、電極E₁、E₂間の間隔をより広くすると、場は増大するものの一部の感知性能が犠牲となることがある。このトレードオフは、右心室RV中に3つの電極リードを使用することによって軽減され得る。こうした1つのリードはチップ電極および2つのリ

50

ング電極を有する。リング電極の1つは右心室心尖のチップ近傍に位置し、また1つは三尖弁近傍の心房の高い部分に位置する。感知は、チップおよびより近くの電極との間で実行される。これによって、良好ないわゆる「近接場（near field）」感知が提供され、心房または骨格筋の活性のいわゆる「遠方場（far field）」感知が回避される。ペーシングは、心臓に対して先端側に配置されるリターン電極に対し、リング電極間で生じ得る（記載するように）。リターン電極に対する一方の電極としてチップおよび最も近いリングを結合させ、リターン電極に対する他方のリング電極は反対の極性にあってもよい。特定の一実施形態では、幅4mmのリングは、幅4mmのチップから、4mmの距離だけ分離される。

【0089】

10

別の特徴は、図1～図7Bに共通しているパルス発生器IPGである。パルス発生器IPGは、第1電極E₁と第2電極E₂にそれぞれ適用される第1パルス波形W₁と第2パルス波形W₂を生成する。図18には、この示した移植型パルス発生器によって生成される信号を示す、こうした波形W₁, W₂を示す。例として、また限定することを意図するものではなく、パルス持続時間（PD）は約0.1ミリ秒～2.0ミリ秒であり、振幅Aは0.1ボルト～10または20ボルトであり、パルス間の時間遅延TDは目標とする心拍数（たとえば50～200拍毎分）である。

【0090】

20

図1～図18Bに示した構成は、中隔に沿ったまたは中隔近傍の様々な位置における電極配置（たとえば電極E₁）の例を示している。図7Aでは、たとえば第1電極E₁は中隔の中部または上部に取付けられている。

【0091】

参照電極RE（本発明のこうした実施形態の全部ではなく一部において用いられる）は、移植型パルス発生器の筐体上にあり、右または左の肩の近傍に皮下的に配置されている。場（電場）の再配向は、図7Bに示すのと同様の構成において除細動閾値を低下させる際に有用な場合がある。図7Bには、右心房RA近傍の上大静脈SVCにおいて、および右心室において、患者の除細動を行うショック電極として働く、大きく区分された（柔軟性のため）電極E₂, E₃を示す。

【0092】

30

向上した心機能についての上述の態様に關係する別の特徴は、中隔壁Sを有効に刺激するための電極配置に関する。こうした配置を示す一例として、図9には、こうした刺激に有用であり、電極E₁, E₂を右心室RVの内部から中隔壁Sに移動させること（図1および図8）によって得られる場の線（電磁力戦）を示す。こうした移動によって、中隔壁Sおよび左心室LVの自由壁FWの両方に向かう場の線を変位させる。

【0093】

40

参照電極REを右心室中の電極E₁, E₂と組合せて用いる一定の実施形態では、左右心室LVの有効なペーシングが提供される。作用機序の物理学および生理学が完全に理解されている訳ではないが、参照電極REは、他の場合に右心室の電極E₁, E₂の間に形成される電磁場を歪めて、左心室LVの中隔壁Sのより深くへとある強度の電磁場を付勢することが考えられる。これは、空間および時間を同じくして電極E₁と参照電極REとの間および電極E₂と参照電極REとの間に電流が流れる点において、壁の2つの電極から離れて参照電極REに向かう第3の高電流密度の1つ以上のスポットが生成されるためであることが考えられる。これを、たとえば図10に示す。こうした現象が発生すると仮定すると、ヒスの左脚および右脚ならびにプルキンエ線維における残存する伝導纖維の活性化が起こり、左右心室のより急速かつ一様な活性化が生じ、伝導欠陥のない患者に存在する正常な活性化と同様のパターンが続く。

【0094】

50

参照電極REは、移植型パルス発生器IPGの筐体に物理的に取付けられて（それによって電荷が中性となって）もよい。こうした電極REを図1～図7Bに示す。参照電極REは導体によって移植型パルス発生器IPGに接続可能であることが認識される。参照電

極 R E は、心房中の電極、または上大静脈 S V C、右心房もしくは右心室中に配置される除細動コイル電極など、従来のペーシングまたは移植型心臓除細動器システムに存在する別の一般的な電極であってもよい。

【0095】

図 10 に示すように、参照電極 R E には、第 1 電極 E₁ と第 2 電極 E₂ の間に生成される電磁場に対する変形の効果が存在し得る。これを図 10 に示す。図 10 では、中隔壁 S および左心室 L V の自由壁 F W の方に向かう左の場の線 L F L が歪められている。また、右の場の線 (R F L) は軸 F A の方に向けて圧縮され、図 8, 図 9 の対称的な表現から図 10 の非対称な表現へと場が変化し、中隔壁 S および左心室 L V の自由壁 F W の方に向かう場が偏向する。

10

【0096】

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

【0097】

アノード電極を用いる長期のペーシングでは出口（アノード）プロックが生じると考えられ、これは、心臓組織の捕捉閾値が、パルス発生器の電圧範囲を越える可能性があることを意味する。これが起こると、刺激の有益な効果は失われる。捕捉が度々失われるので、患者の生命は、こうしたイベントによって危険な状態にある場合がある。

20

【0098】

本発明の一実施形態では、電極 E₁, E₂ に見られる荷電パルスの極性が交代されてもよい。これは、アノード性プロック（心筋の捕捉および再同期を行うのに必要な閾値電圧の緩やかな上昇）の回避に特に有用なことがある。そのような極性の交換は、適切な周期性を用いて実施されてよい。特定の一例では、電極の極性は動作の数時間後に切り替られる。別の例では、この極性は拍毎に交代されるので、2 拍を通じて組織に送達される正味の電荷は 0 である。交代の頻度は非常に広い範囲で変化することができるが、依然として送達される電荷を均衡させるという目標を達成し、送達された正味の電荷を平均してほぼ 0 とする。これは、アノード性プロックの問題を回避し、電極の融解および／または腐食のリスクを最小とするのに有用である。

30

【0099】

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

【0100】

参照電極 R E は、上述の通り、移植型パルス発生器 I P G の筐体上に直接配置されてもよく、内部的なパルス発生器から分離して配置されてもよい。一例では、参照電極 R E は左心室中（図 11）（または図 11 に想像線で示すように自由壁 F W の組織中）、心外膜表面 E P 上（図 12）、または冠状洞 C S 中（図 13）に配置される。

40

【0101】

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

【0102】

また、場の歪みの方向によって、ペーシングの対象となる左心室 L V の領域が変化する場合がある。たとえば図 15 には、心臓に対して参照電極 R E₁ を高く配置した場合を示す。この場合、左心室の中隔および自由壁 F W の上端部に向かう場の歪みが生じる。図 16 には、心臓に対して低く参照電極 R E₂ を配置した場合を示す。この場合、左心室の中隔および自由壁 F W の下端部に向かう場の強度が偏向する。

50

【0103】

参照電極 R E は単一の電極であることもあるが、図 15 および図 16 に示すように、皮下配置用に複数の電極を提供し、移植型パルス発生器のスイッチ回路 SW によって各電極を接続することもできる。患者の反応は、グランドまたは移植型パルス発生器の筐体に別個に接続された幾つかの参照電極 R E₁, R E₂ の各々によって記録される。患者は、次いで、特定の患者に対して最大の有効性を示す電極を用いて治療される。さらに、時間を通じて、患者の反応が変化する場合があるので、移植型パルス発生器の再プログラミングを行って、他の参照電極 R E のうちの 1 つを、切り替えられた電極として選択することも可能である。

【0104】

10

加えて、右心室内のカテーテル L B₅ は、その長さに沿って複数の電極を有することが可能である（図 7 に示すように）。これらの電極の個々の対（E₁ ~ E₄）は時間を通じてオンまたはオフに切り替えることが可能であるので、右心室内の電極対のうち最適化された左心室ペーシングに適切な対が選択される。

【0105】

図 14 には、中隔壁 S に対向する電極 E₁, E₂ の一側面上に配置された誘電体材料 D M によっても場が歪められることを示す。誘電体材料 D M によって、中隔壁 S および自由壁 F W の方に左の場の線 L F L を偏向させる電場の歪みが生じる。当然のことながら、この構成は、利益を強化する参照電極 R E によって、さらによく機能する。

【0106】

20

電極 E₁, E₂ を参照電極 R E と組合せて右心室 R V の容積内に配置することは有効であるが（図 10）、電極 E₁, E₂ を中隔壁 S に対して直接的に移動させることによって、上述の理由によって、本発明の治療の利益がさらに向上する場合がある。電極 E₁, E₂ を中隔壁 S に対して移動させるための様々な技術を開示する。

【0107】

様々な実施形態では、参照電極 R E は移植型パルス発生器の筐体に接地される。図 17 には、参照電極 R E が心臓外の 2 つの活性電極 A E₁, A E₂ を備える、代替の実施形態を示す。活性電極 A E₁, A E₂ では、電極 E₁, E₂ 上の波形とは反対の極性のパルス波形でペーシングが行われる。これによって、上述の左の場の線 L F L に加えて二重の単極性場が形成される。

30

【0108】

図 18 の波形（または記載の他の波形）の振幅を、図 19 の左側の 4 つの極に対し印加されて 2 つのペーシングキャパシタ C₁, C₂ に電荷を与えるバッテリ電圧として想像線によって示す。ペーシングおよび感知用のチャージ回路ならびに制御回路の詳細については、図示を簡単にするために省略する。一例では、キャパシタ C₁ のみがペーシング出力用の電荷を与えられ、C₂ には電荷が与えられない。キャパシタ C₃, C₄ は、ペーシング出力を患者まで接続するために随意で実装される。図示および説明を簡単にするために、図 19 の設計概略について、図 18 の出力波形は振幅が同じでタイミングが同時であると仮定する。スイッチ S₁ は、単極性のペーシングおよびペーシング X stim もしくは同様のペーシング（スイッチ極 A₁ との接触による）または両極性のペーシング（スイッチ極 A₂ との接触による）の間の選択を可能とする。両極性ペーシングと X stim ペーシングとの間の選択は、図 18 に示すようなタイミング情報を有するデジタル信号を T₁ に、または T₁ および T₂ に対し印加すること、すなわちスイッチ S₅ を、または同時に S₂, S₅ をトグルすることによって、行われる。AND ゲートを用いて、X stim によるペーシングについてのみスイッチ S₂ を閉とすることが可能である。スイッチ S₃, S₄ によって、患者 - 電極間インターフェースにおいて、ペーシング電荷を再中性化可能となる。

40

【0109】

移植型パルス発生器には通例であるように、この装置は、外部のプログラマによって従来の双極性刺激および単極性刺激のいずれかを達成するように、または X stim 刺激を

50

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

【0110】

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

【0111】

本発明の別の実施形態では、図23Bに示すように、刺激電圧は、2組の連続した2つのキャパシタの放電と矛盾しない。これは、充電された第1キャパシタの、次いで充電された第2キャパシタのアノード（および／またはカソード）に電極を接続することによって行うことができる。この実施形態は、パルスの電圧振動を減少させることによって、活性な刺激期間のエネルギーの送達を変化させ、場合によっては所望の効果を達成するに必要な電圧を最小化することに有用な場合がある。特定の一例では、キャパシタの第1組は電極E₁に接続され、第2組は電極E₂に接続される。電極に対して提供される電圧は、標準的なXstim波形におけるように反対の極性であってもよく、上述のように、電極に対し送達される正味の電荷を0に等しくするように交代されてもよい。

【0112】

他の実施形態では、図23Cに示すような3つ以上のキャパシタの使用が可能であってもよい。さらに、図23Dに示すように、様々な電圧制御技術を用いて、一定な電圧（すなわち方形の波形）を提供してもよい。これは、活性な刺激期間において、より一定な電圧を提供するのに有用な場合がある。一部の例では、そのような波形によって、所望の効果を達成するに必要な電圧閾値を低下させることができる。本発明の一実施形態では、これらの3つ以上のキャパシタのグループのうちの1つが電極E₁に接続され、他方が電極E₂に接続されてよい。2つのグループは、標準的なXstim波形におけるように、反対の極性に充電されてよい。これに代えて、これらのグループは、電極によって刺激点に送達される正味の電荷を0に等しくするように、電極E₁、E₂の間で交代されてもよい。

【0113】

さらに、単一のキャパシタ要素（または並列配置された複数のキャパシタ）、独立にアドレス可能な2つのキャパシタの1つの組、または各々独立にアドレス可能な3つ以上のキャパシタの組を用いるそれほど高価でない装置では、1、2、3、または4以上のキャパシタの容量性放電を通じ、より大きな振幅電圧を有する電極のうちの1つに送達されるアノード性パルスを用いることによって、同じ効果が得られることがある。このアノード性パルスは、1つの拍において刺激電極のうちの1つにと、次の拍では次の電極にと、交代に接続される。さらに別の装置では、交代の頻度が低下し得る。たとえばアノード性の容量性放電が、2拍～10000拍毎に、電極E₁に、次いでE₂にと交代に接続されてよい。交互の充電が等しく分散される場合、送達される正味の電荷は、0に極めて近く保持される。そのような装置の移植中、医師は、電極のいずれかがアノード電極であるとき（上述の方法のうちの1つを用いて、各電極を交代にアノードとして）効果を維持する好

適な位置（ローカス）に、心室内ペーシンググリードを配置することができる。

【0114】

様々な実施形態のパルス幅は、所望の処置にしたがって、および／または特定の患者の反応にしたがって変化する。パルス幅の例は、0.05ミリ秒～5.0ミリ秒の範囲である。

【0115】

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

10

【0116】

以下に説明するように、ペーシング装置の電力消費を考慮することが重要な場合がある。理論によって拘束されるものではないが、ペーシング出力の制御には互いに異なる複数のペーシングプロファイルが特に有利であると考えられる。たとえば各電極に対し印可されるパルスが重なっている時間には、それらの電極間に見られる実効電圧はそれらの振幅の和に等しいと考えられる。

20

【0117】

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

20

【0118】

図18に戻って参考すると、そのようなパルスは、方形波形として示したが、実際には、任意の様々な形状であり得る。図18以前の図を参考すると、第1電極E₁は正に帯電したパルスのみを有する。第2電極E₂は、正の電極E₁の正に帯電したパルスに一致するように時間の設定された、負に帯電したパルスを有する。直流（DC）パルスが好適であるが、電極E₁、E₂には、第1電極E₁の正のパルスが第2電極E₂の負のパルスに一致し、第1電極E₁の負のパルスが第2電極E₂の正のパルスに一致するように、電極E₁、E₂の異相の信号の交流パルスによってエネルギーを与えることも可能である。

30

【0119】

電極E₁、E₂が互いに反対のパルスによって電荷を与えられる場合、出願人らの現在の理解では、電極E₁、E₂の間には、電極E₁、E₂の間に線状に延びる場の軸FA（図8）を有する電場が形成される。歪みの影響（外部磁場、外部の電極、または血液、組織骨などの伝導率の変化による一様でない伝導率など）が存在しない場合、場は、場の軸FAの周りに対称であり、軸FAの左側（患者の観点から左）の左の場の線LFLおよび右の場の線RFLとして図面に示すような場の線によって表現される。この場の線が電場の強度を表す。強度は、場の軸FAからの距離の関数として急速に減少する。

40

【0120】

上述において電極E₁、E₂を含む様々な実施形態に関連して説明したように、電極E₁、E₂によって生じる場が中隔壁と左心室LVの自由壁FWとの両方に対し有意な影響を有するように、これらの電極間の電位は相当高いレベルに設定される。しかしながら、そのような高い電圧はペーシング電極においては実用的でなく、より標準的には除細動治療に関連している。また、そのような電圧は横隔神経および／または横隔膜の刺激を生じる場合や、バッテリを相当消耗させて実用的でない頻度でのバッテリ交換が必要となる場合がある。

50

【0121】

図18には、電極 E_1 、 E_2 が互いに反対の極性によって同時にパルス化されている、一例の波形を示す。図18Aには、図18の波形と同様の構造であるが互いに位相が異なる波形 W_1' 、 W_2' を示す。波形 W_1' 、 W_2' によって示す第1組のパルスは、部分的に重なった持続時間ODを与える（重なり持続時間ODは正の値である）。第2組のパルスは、1つのパルスの開始部分が別のパルスの終了部分に一致するように（重なり持続時間OD=0）、さらに位相が異なっている。第3組のパルスは、第1パルスの組の終了部分の後に1つのパルスの立ち上がり区間が生じるように、位相の異なるパルスを含む（重なり持続時間ODは負の値を有する）。図18Aでは、少なくとも一部の時間には、電極 E_1 、 E_2 のうちのそれから参照電極REへの単極性ペーシングが含まれる。このペーシングによって、図18Bに示す異相の単極性場 F_1 、 F_2 が形成される。重なり持続時間ODの値としては、全パルス長（たとえば約2ミリ秒）からマイナス数ミリ秒の値（たとえば約マイナス2ミリ秒）までの範囲が可能である。図18Aには明示的に示していないが、正負のいずれかのパルスがそれぞれ他方のパルスを導くことが可能である。また、2つの波形の振幅が等しいように示しているが、それらは実際には等しい必要はなく、厳密な方形波として実施される必要もない。非方形波パルスまたは比較的立ち上がりまたは立ち下がりの遅いパルスでは、それにしたがって重なり持続時間ODを算出することができる。一例では、重なり持続時間ODは、各パルスの立ち上がり/立ち下がりの開始部分または終了部分からそれぞれ算出される。別の例では、各パルスがそれぞれ一定の電圧レベルに達する時間から、またはパルスが一定の期間、一定の電圧レベルを維持した時間から、重なり持続時間ODが算出される。

10

20

30

【0122】

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

【0123】

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

30

【0124】

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

40

【0125】

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

【0126】

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

50

【0127】

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

【0128】

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

10

【0129】

特定の一例では、監視ブロック106は、心電図測定値を用いて心筋捕捉および再同期を監視する。解析ブロック102は、次に限定されないが、QRS幅（たとえばベクトル心電図から決定される）を含む遠方場測定の様々な因子を解析してよい。心電図測定値は、次に限定されないが、除細動コイル、移植型装置の容器、ペーシングもしくは感知リードの電極、または外部の心電図（または同様の）装置を含む、複数の互いに異なる入力から供給されてよい。

20

【0130】

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

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

30

【0131】

特定の一実施形態では、リードは、左心室またはヒス束に到達するために用いられるネジに比べて、短いネジを有する。これによって、リードの固定が容易に可能となり、そのような取付に関連する機械的な問題の低減が補助される。一例では、このネジは非導電性の材料から製造され、それによって、取付点を電気的に絶縁することができる。別の例では、このネジは、導体材料からネジが製造される場合であっても、ペーシング電圧を送達するための電極から電気的に絶縁されてよい。

40

【0132】

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

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

【0133】

電極を選択的に配置することによって数々の予想外の利点が提供され得ることが発見さ

50

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

【0134】

10

図24には、心臓の右心室166内で使用するためのシースの一例を示す。外部シース156は、僧帽弁158を通じて右心室166に挿入されるように設計されている。外部シース156は、図に示すようにJ字型の屈曲を含むことができる。様々な用途では、これによって、有利には、隔膜および/または三尖弁162の近傍における、電極160, 164の配置が容易となる。一実施形態では、外部シース156と内部シース154とのうちの1つ以上は、シース位置の方向制御を可能とするように構成されている（たとえばその湾曲の調整を可能とすることによって）。

【0135】

20

詳細な実施形態において、内部シース154は、外部シース156の内部に位置する。内部シース154は、外部シース156に関連して調整機構152を用いて、調整されうる。1例において、調整機構152は、調整可能なトラックホイールまたは他の同様な機構を含む。加えて、内部シース154は、安定性の追加のために、ペーシングリード線とガイドワイヤのうち少なくとも1つを含んでもよい。内部シース154の調整は、いくつもの互いに異なる技術を通じて達成されうる。そのような技術の1つによると、内部シース154は、外部シース156を通じて前進し、かつ隔壁に沿って動く自由を許可される。他の例示技術において、内部シース154は、（たとえばその曲率を調整可能にすることによって）リード線配置を管理すべく構成されてもよい。内部シース154と外部シース156のうち少なくとも1つは、（ここに議論された手順にしたがう）X stimのローカスをペースマッピングするために使用するチップに、電極を有してもよい。このことは、長期のペーシングのペーシングリード線の挿入を容易にする。内部シース154と外部シース156は、剥離可能であり、シースが除去されてもペースメーカーのリード線が適切に維持される。

30

【0136】

外部ペーシング装置150は、電極160, 164に電気パルスを提供する。電極160, 164の配置が調整され、各々の位置の有効性が監視されてよい。適切な監視技術の様々な例について、より詳細に本明細書において説明する。一部の変形形態では、調整機構は再生可能な複数の固定設定を含む。これによって、各々の位置の有効性と相関付けられるように、容易に回復可能な電極160, 164の配置が可能となる。たとえば内部シースが位置設定1~10に沿って進行され、対応する監視入力を用いて、いずれの設定が好適であるかが決定されてもよい。内部シース154は、次いで、試験済みの設定の各々に対応する結果の間での比較の後、好適な設定へと設定されてよい。

40

【0137】

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

【0138】

50

一実施形態では、次いで、外部および内部シースが除去される。数々の技術を、そのような除去のために用いることができる。1つのそのような技術を用いて、ガイドワイヤは

シースを通じて進行され、シースが除去されても、ペーシングリードを適所に保持するために用いられる。別の技術では、シースは、有意な力をそのペーシングリードに印加することなくペーシングリードから除去されることを可能とするスリットによって構築される。

【0139】

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

10

【0140】

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

20

【0141】

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

【0142】

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

30

【0143】

本発明のこれらのおよび他の例の実施形態によって、図24A～図24Dに、電子回路によって提供され得る追加の波形パターンを示す。たとえば図24Aには、第1電極に印加された電圧（たとえばチップと容器の間の電位差）を表すパルスA₁、A₂、A₅と、第2電極に印加された電圧（たとえばリングと容器の間の電位差）を表すパルスA₃、A₄とを示す。ペースメーカー装置における制御論理は、様々なパルスの電圧振幅を個別に調整することと、パルス幅または持続時間を調整することとを可能とする。特定のパラメータは、反復的に波形を変化させ、パルスの有効性を監視することによって実装される。たとえば理想的な波形の選択は、心電図による測定において最小QRS幅を生成する波形を選択することによって行われる。図24Aには拍毎に交代するパルス極性を示しているが、本明細書における説明および図24B～図24Cから、これが可能なパルス変調方式の一例に過ぎないことは明らかである。

40

【0144】

特定の一実施形態では、チップ上のパルスA₅に相当するリング電極上のパルスの次如によって示すように、1つ以上のパルスが差し控えられる。この意味において、リング電

50

極のパルスが有効に差し控えられる、すなわち省略される。一定の実施形態では、一方または両方のパルスが差し控えられてよい。そのようにパルスを差し控えることが定期的に行われてもよい（たとえば内因性の心拍数が一定の許容可能なレート（50拍/分など）を越える場合、心臓がそれ自身の内因性収縮によって調整されることを可能とするよう、Nパルス毎に1回、24時間毎に20分間）。別の例では、パルスを差し控えることは、感知電極または心電図の入力からのフィードバックに応答してもよい。

【0145】

文献では、従来の右心室心尖ペーシングは、心機能に有害であることが示されているが、その小さな割合では、右心室ペーシングに関連する散発性の心臓のストレスによって導かれる健全な交感神経・副交感神経の運動のために、全体的な患者の健康に対し利益が与えられることが報告されている。本明細書に開示の（Xstimペーシングを含む）ペーシングでは、左心室を再同期させ、病気の心臓のストレスレベルを低下させることができるので、定期的または散発的に（Xstimの）ペーシング信号を差し控えることは、全体的な患者の健康を向上させるのに有用である。

10

【0146】

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

20

【0147】

所望のリード配置が選択されると、様々な手法によってペーシングを実施可能である。たとえばDDD（両心腔）ペーシングを、低心房レート（たとえば約50拍毎分）や、ベースラインまたは内因性AV間隔の約半分のAV遅延を用いて、または用いずに、実施可能である。両心腔ペーシングは、様々な互いに異なるXstimペーシングプロファイル、Xstim以外のペーシングプロファイル、およびそれらの組合せを用いるように変更可能である。

30

【0148】

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

40

【0149】

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

50

【 0 1 5 0 】

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

【 0 1 5 1 】

図25Aは、例示の実施形態に関連して実行されるペーシング装置のペーシング方法を示す。入力は、ブロック201において受信され、ブロック203において使用中の伝導異常の状態を判定すべく使用される。1例において、QRS形態認識の特徴（たとえばQRS幅、断片化、遅い活性化タイミング）は、患者の心室伝導システムが正常であるか異常であるかを自動的に判定すべく使用される。

10

【 0 1 5 2 】

ブロック 203において心臓動作が正常であると判定されると、ブロック 205において禁止モードが実行され、心室ペーシングを禁止する。この禁止は、たとえば右側CRM（心調律管理）デバイスの禁止と同様である。このようなモードにおいて、内因性の活性化（たとえば心室ペーシング電極によっては生成されない電気的パルス）は、心調律管理の捕捉が好ましく、したがって、心調律管理ペーシングは、内因性の活性化の感知に応じて禁止されうる。

〔 0 1 5 3 〕

ブロック 203において心臓動作が異常であると判定されると、ブロック 207においてペーシング装置は心室ペーシングプリファレンス（VPP）モードで動作する。心室ペーシングプリファレンスマードにおいて、心房室の遅延は、患者の二重チャンバ装置において、正常な心房活動とともに短縮化される。単一チャンバ心室装置では、ペーシングレートは、心室ペーシングプリファレンスマードにおいて増加され、心室ペーシングを促進する。このことは、1以上の心室（たとえば左脚ブロック、右脚ブロック、ワイドQRS、および他の伝導異常）の理想的な内因性の活性化を有しない患者にとって特に有益である。詳細な実施例において、刺激電極の丁寧な配置と、Xstimまたは同様のペーシング信号の使用とのうち少なくとも1つは、心室ペーシングプリファレンスマードを提供すべく使用されうる。ある場合において、ステップ 203の判定は、（たとえばQRS幅を比較することによって）心室ペーシングプリファレンスマードによる心室収縮と、内因性活性化による収縮とを比較することを含む。

20

【 0 1 5 4 】

1つの実施において、受信された入力201は、埋込可能なペースメーカーといった長期のペーシング装置に提供されうる。たとえば埋込装置は、心室機能と伝導異常を評価する感知能力を含みうる。埋込可能装置は、評価結果が好ましいものである限りは、心室ペーシングを禁止する（提供しない）。しかしながら、心室ペーシングは、評価結果が伝導異常を示す場合に、開始されうる。たとえば埋込可能装置が伝導異常を相殺する以外の機能を提供する場合に、そのような装置が実行されうる。

【 0 1 5 5 】

他の可能性は、患者と処置の周期的な評価を含む。禁止するかペーシングするかの評価と選択は、設定された時間インターバルにおいて、または健康管理の専門家 (health professionals) によって提供されるような外部刺激に応じて、実行されうる。

40

【 0 1 5 6 】

【 0 1 5 7 】

他の実施において、外部ペーシングシステムは、ペーシングを禁止するか否かを評価するにあたって、有用でありうる。ここおよび他の文脈において、本発明の実施例によると

50

、本発明の態様は、長期のペーシング装置の実行に有用でありうる外部ペーシングシステムに関する。そのような外部ペーシングシステムは、選択的に制御され $X\text{st}\text{im}$ または他のペーシング波形を生成するペーシング出力回路を有してもよい。詳細な実施において、ペーシング位置は、ヒス束付近に位置し、ペーシングプロファイルは、 $X\text{st}\text{im}$ プロファイルである。

【0158】

ある応用において、この回路は、複数のペーシングの目的のために変調ペーシング波形を生成すべく使用される。システムの1実施は、体表面心電図モジュールと、他の心電図機器からの心電図信号入力を受信するコネクタとのうち少なくとも1つを含みうる。本発明の態様はまた、ユーザインタフェースディスプレイを対象とする。ユーザインタフェースディスプレイは、ペーシング波形とリード線配置のうち少なくとも1つに関連する心臓機能パラメータにおける変化を示すデータを表示する。たとえばユーザインタフェースディスプレイはまた、少なくとも1つのリード線からの心電図信号を、または心臓機能を監視すべく構成された他のセンサからのデータを表示してもよい。

10

【0159】

ここで議論したように、心臓機能は、多数の互いに異なるパラメータを用いて評価されうる。これらのパラメータは、ペーシングが適切な位置に伝達されることと、ペーシングが適切なペーシングプロファイルとともに伝達されることとの少なくとも1つの表示を提供するのに有用でありうる。つまり、本発明の態様は、捕捉が成功したか否かに加えて、データを用いてペーシング位置 / プロファイルを評価するのに特に有用でありうる。このことは、それぞれは左心室と右心室の捕捉の結果である複数のペーシング位置間の心臓機能を評価することを可能にする。

20

【0160】

配置手順を容易にすべく、1実施は、システムに埋込まれた自動心臓機能検出 / 評価アルゴリズム（たとえば QRS 幅と、遅い活性化タイミングと、断片化と、圧力とのうち少なくとも1つ）を含む。心臓機能が QRS 幅によって示される場合、たとえば検出機能は QRS 幅（たとえばミリ秒において）を判定しうる。QRS 幅は、数値で表示されることができるし、または様々な色のダイオードや、ビープ音や、ビープのインターバルに変換され、直接的な視覚的フィードバックまたは音響的なフィードバックをシステムのユーザに許可することができる。同様のフィードバック装置は、様々な他の心臓機能の兆候（たとえば圧力変化の最大 / 最小レート、または遅い活性化タイミング）のために、実行されうる。

30

【0161】

図 25B は、配置とペーシングパラメータを判定すべく使用されうる、システム 200 を示す。システム 200 は、図 25A のフロー図に関連して、使用されうる。この図は、心電図入力 206 と、ベクトル心電図入力 204 とを示す。しかしながら、本発明は、それに限定されず、異なる心臓機能測定のための様々な入力を使用してもよい。ペーシング信号は、埋込電極 216（これはまた、埋込可能パルス生成器 I PG を含みうる）に提供され、右心室中の位置においてペーシングする。ペーシング位置の判定中に、ペーシング信号は、外部ソースから提供されうる。代替的には、ペーシング信号は、埋込されたパルス生成器 216 によって提供されうる。いずれの実施においても、ペーシング信号は、任意に制御されてもよいし、ユーザ設定 214 または他のユーザ入力から修正されてもよいし、その両方でもよい。たとえばユーザ設定 214 は、ペーシングリード線 216 が異なる位置間ににおいて移動するにつれて実行されうる、1以上のペーシングプロファイルを含みうる。他の例において、埋込可能パルス生成器 216 は、心臓に伝達する1以上のペーシングプロファイルを格納しうる。埋込可能パルス生成器 216 は、外部制御信号によって指示され、ペーシングプロファイルの1つを実行しうる。

40

【0162】

心電図とベクトル心電図のうち少なくとも1つのようなモニタリング装置 212 は、様々なペーシングパラメータを監視すべく使用される。モニタリング装置 212 からのデー

50

タは、システム 200 の様々な入力 204、206 に提供される。プロセッサ 210 は、モニタリング装置 212 からの入力を評価し、フィードバックはディスプレイ 208 を通じて提供されうる。適切なディスプレイの例は、他に電極を配置することに関連するであろう医者によって容易に理解される単純なフィードバックを含む。この単純なフィードバックは、カラーコード LED (たとえば赤、黄色、緑)、有効性レート (たとえば QRS モフォロジに基づく 1~10 のレート)、または音響信号といったものである。追加情報は、電気的波形のグラフィックディスプレイの形式において、または様々なモニタリング装置 (たとえば体表面心電図、心電図、またはベクトル心電図) からの他のデータの形式において、提供されてもよい。

【0163】

ディスプレイ 208 に応じて、システムのユーザは、ユーザ設定インターフェース 214 を通じてペーシングの設定を調整しうる。たとえばユーザは、徐々にペーシング電圧を下げるこことによって、最適な閾値電圧または最小閾値電圧を決定しうる。

【0164】

すでに議論したように、本発明の態様は、捕捉閾値電圧から離れた心臓機能に基づき、または捕捉閾値電圧に加えて、ペーシング閾値設定の使用を対象とする。このことは、捕捉閾値よりも著しく高く設定された閾値をもたらしうる。

【0165】

心臓の心電図の処理と表示では、システムはまた、アンプと、それに関連するシグナルプロセッサとを含んでもよい。アンプとシグナルプロセッサは、様々な心電図から心電図に、または体表面 QRS の組合せから心電図に、自動的に所望のインターバルを決定し、そのインターバルを感知された時間インターバルに関連づけるようプログラムされる。この情報は、1 以上のプロセッサ 210 を用いて解析されうる。たとえば感知された時間インターバルは、インジケータを提供することができ、上述のように、所望のペーシング部位を判定するのに有用である。そのような解析結果は、それから、患者の治療に最適なパラメータを決定すべく使用されうる。

【0166】

ペーシング位置が決定されると、従来のペーシングと、Xstim ペーシングとを含む様々なペーシング波形は、監視され、かつ評価されうる。1 以上のペーシング波形が、それから選択されうる。選択は、長期のペーシングの埋込可能パルス生成器 216 を構成すべく、使用されうる。

【0167】

システム 200 は、リード線配置方法とプロファイル選択方法のうち少なくとも 1 つを実行するのに、特に有用でありうる。そのような方法のいくつかの例は、図 26A、図 26B、図 26C、図 26D に関連して、以下に議論される。

【0168】

図 26A には、本発明の一実施形態によるペーシング用のリードの配置を決定するための一例の手順を示す。この手順を実施して、以下に提供する実験結果に関連するペーシングリードを配置した。

【0169】

ステップ 4526 では、心臓のペーシングは、右心室中およびヒス束近傍に配置されたリードを用いて行われる。特定の一例では、リードは、Xstim ペーシングの場合のように、互いに反対に帶電したパルスを送達するために用いられる 2 つの電極を含む。ステップ 4528 では、ペーシングに関連する心臓機能が監視される。監視には、次の非限定的な例、すなわち心電図読取 (たとえば QRS 幅または断片化)、左心室における遅い活性化部位の電気活動、心臓の機械的収縮、または血流の測定値 (たとえば左心室圧力の最大変化率) のうちの 1 つ以上が含まれてよい。一実施形態では、向上した心機能は、ペーシングのない心機能の比較に基づく。上述のように、捕捉閾値よりも充分に高い電圧は、捕捉閾値に近い電圧に対して向上した心機能を導くことが発見されている。したがって、ペーシングの 1 つの実施では、リードの場所を決定するためにペーシングを行うとき、比

10

20

30

40

50

較的高い電圧（たとえば±5V）が用いられる。これは、向上した心機能が見られることを保証するのに有用であることがある。リードがまだ適切に配置されていないとき、心機能の有意な向上を示すことなく、依然としてペーシング捕捉が得られることがある。したがって、この向上した心機能は、ベースラインおよび／またはペーシングの行われていない心機能に代えて（または加えて）ペーシングリードおよびペーシングプロファイルの使用から得られる心機能に対する向上であることがある。

【0170】

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

10

【0171】

別の実施では、ステップ4530, 4532が入れ替えられ、リードの再配置は監視ステップ4528の結果の評価後に行われる。このようにして、満足な結果が検出されるまで、リードの再配置を行うことが可能である。これは、以前にペーシングを行ったリード位置を記録し休養させる必要がない場合に特に有用となる。代わりに、満足な監視結果が見出されると、その時点のリード配置を用いることが可能である。

20

【0172】

図26Bには、本発明の一実施形態によるペーシング用のリードの配置を決定するための一例の手順を示す。ステップ4502では、ベースライン心機能が記録される（たとえばXstimペーシングなし）。ステップ4504では、Xstimペーシングを送達可能リードが、ヒス束近傍（すなわち右心室中の三尖弁の中隔尖の付け根の近傍）に配置される。ステップ4506では、配置されたリードにXstimペーシングが送達される。特定の一実施形態では、Xstimペーシングは、図18に関連して図示および説明した波形に一致する。ステップ4508では、Xstimペーシングに関連する心機能が記録される。ステップ4510にて、Xstimペーシングが心機能を向上させる（たとえばQRSの狭化、QRSの断片化の減少、遅い活性化部位のタイミングの向上、機械的機能の向上、または圧力機能の向上）と判定される場合、ステップ4512にて、リードの配置を選択（および固定）可能である。他の場合には、ステップ4514にて、配置されたリードの位置を調整可能であり、必要に応じてステップ4506～4510を反復可能である。

30

【0173】

特定の一実施形態では、決定ステップ4510は、多リード心電図読取値と、左心室の遅い活性化部位時に配置されたプローブとを用いて実施される（たとえば冠状洞を通じて挿入されたカテーテルを介して左心室の後部側面壁近傍にリードを配置する）。

【0174】

所望のリード配置が選択されると、両心腔（DDD）ペーシングはステップ4516に示すように実施可能である。特定の一実施では、両心腔ペーシングは、（完全な捕捉および心房トラッキングならびに心室ペーシングを可能とするように）低心房レート（たとえば約50拍毎分）や、ベースラインまたは内因性AV間隔の約半分のAV遅延を用いて、実施可能である。許容可能な（または最適化）ペーシング手法を見出すため、ステップ4518に示すように、両心腔ペーシングは様々な異なるXstimペーシングプロファイルを用いるように変更される。ステップ4520に例示するように、これらのプロファイルのうちの1つ以上を次の非限定的な例、すなわちチップに正電圧が印可されリングに負電圧が印加される同相パルス、またはチップに負電圧が印可されリングに正電圧が印加される同相パルス、あるいはチップとリング電極にそれぞれ互いに反対の極性が印加される異相パルス、から選択可能である（簡単のため、チップおよびリング電極を備えたリード

40

50

に関して説明する)。

【0175】

一部の例では、決定ステップ4522によって示すように、ペーシングプロファイルを調整することが有益な場合がある。そのように決定される場合、ステップ4524においてペーシングプロファイルが調整可能である。たとえば長期の刺激によるポケット刺激効果、ドライポケット効果、または他の効果によって、閾値電圧の上昇が生じることがある。パルスの重なり持続時間(OD)を変化させることによって、そのような問題の補償が補助されることが、発見されている。別の例では、ドライポケットまたは他の原因が存在しない場合であっても、重なり持続時間ODを変化させ、ペーシング電圧を低下させることができる。

10

【0176】

図26Cには、本発明の一実施形態による、左心室における遅い活性化部位の感知用のリードの配置を決定するための一例の手順を示す。本明細書に記載の通り、左心室の遅い活性化部位を監視することは、ペーシングリードの配置および/またはペーシングの有効性の評価に有用なことがある。この方法には、近くの心臓組織における電気活動を感知可能なリードの使用が含まれる。リードは、リードから得られる監視結果が遅い活性化する領域の活性化を表すまで、冠状洞を通じて進行される。一実施形態では、リードは冠状洞内の所望の空間位置まで進行可能である。リード配置は、リードの進行距離の蛍光透視法による測定または物理的測定など、複数の互いに異なる機構を用いて決定可能である。各患者が、しかしながら、互いに異なる組織形態および/または電気伝導/活性化を示す場合がある。伝導異常を有する患者は、伝導の正常な患者と異なる部位において、遅い活性化を示す場合がある。したがって、図26Cによって示した方法では、進行するリードから得られる電気的な測定値を用いて、所望の感知位置を決定する。

20

【0177】

ステップ4542は、リード線が複数の感知電極を有することを示す。これらの感知電極は、リード線の長さ方向に沿って空間的に互いに離れている。このように、最も先端の電極は、最も遠くに進んだ電極を示す。そして、残りの電極が続く。図26Dにおいて、単純化されたリード線の1例が、リード線4500によって示される。先端の感知電極4550に、感知電極4552、4554、4556が続く。

30

【0178】

ステップ4542にて感知読取値が得られると、ステップ4544では、感知電極において感知された活性化時間の間の関係について判定が行われる。詳細には、先端側の電極4550の活性化が他の電極の活性化の後に生じる場合、ステップ4546によって示すように、リードをさらに進行可能である。リードは、もはや先端側の電極4550の活性化が他の電極の全てよりも前に生じなくなるまで、連続的に進行可能である。そこでステップ4548に示すように、その時点のリード位置が維持されるか、リードをわずかに後退させることができる。

【0179】

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

40

【0180】

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

【0181】

ペーシング装置の電力消費を考慮することが重要な場合がある。理論によって拘束されるものではないが、ペーシング出力の制御には互いに異なる複数のペーシングプロファイルが特に有利であると考えられる。たとえば各電極に対し印可されるパルスが重なってい

50

る時間には、それらの電極間に見られる実効電圧はそれらの振幅の和に等しいと考えられる。パルスが重ならない時間では、実効電圧は活性電極の振幅にほぼ等しいと考えられる。互いに反対の極性のパルスの電圧の絶対値 (A) は等しいと仮定すると、重なったパルスの瞬間消費電力は、 $4 A^2$ に比例する。重なっていないパルスの瞬間消費電力は、 A^2 に比例する。完全に重なったパルスでは、各々が持続時間 T を有する (したがって、総持続時間は T である) とき、消費電力は $4 T A^2$ に比例する。全く重なっていないパルスでは、各々が持続時間 T を有する (したがって、総持続時間は $2 T$) とき、消費電力は $2 T A^2$ に比例する。重なっていないペーシングプロファイルは、重なったペーシングプロファイルのものよりも約 0.5 ボルト高いペーシング閾値を示す場合があることが観察されているが、依然として、重なったパルスの代わりに重なっていないパルスを用いる省電力化が可能であると考えられる。

10

【0182】

図 27 には、心臓ならびにヒスおよび傍ヒス領域の断面図を示す。詳細には、図 27 は心臓の右側の図であり、ヒスおよび傍ヒスのペーシング領域を点線によって示している。これらの領域は、実験データを収集したペーシング部位の一般的な領域を表す。

20

【0183】

図 28 には、本発明の一例の実施形態による、ペーシング部位の印の付けられた心臓の断面図を示す。様々なペーシング領域における代表的な波形を、図の側方に沿って示す。上部左の波形は 1 人の患者についてのペーシング部位を表しており、有意な心房 (A) 、ヒスおよび心室 (V) 信号を示している。中央左の波形は 13 人の患者についてのペーシング部位を表しており、微弱な心房信号と、比較的強いヒスおよび心室信号を示している。下部左の波形は 1 人の患者を表しており、比較的強い心房および心室信号と、小さなヒス信号とを示している。右の 2 つの波形はそれぞれ、主として心室信号のみを各々示す、1 人の患者および 2 人の患者を表している。

20

【0184】

図 29 には、AV 結節、傍ヒス領域およびヒス領域の連合部の三次元描写上にペーシング部位の位置を示す。

30

図 30 には、心臓の幾つかの断面上にペーシング部位の位置を示す。上側の図は、AV 結節、ヒス束および右脚を含む伝導系の一部分を含む断面図である。下側の 2 つの図では、上側の図の伝導系のそれぞれの部分で得られるそれぞれの垂直図を示す。

【0185】

図 31 には、本発明の一例の実施形態による、様々な刺激プロファイルを提供するための回路の一例を示す。スイッチ 5002, 5008 によって、ペーシングイベントを生じることが可能である。スイッチ 5004, 5006, 5010, 5012, 5014 は、様々なペーシングプロファイルを提供するように設定されている。スイッチ 5004, 5006, 5014 は、両 - 心室ペーシングと单 - 心室ペーシング (たとえば Xstim) との間で切替を行う性能を提供する。スイッチ 5010, 5012 は、様々な電極に印加されるパルスの極性を変更する性能を提供する。

【0186】

第 1 構成では、スイッチ 5004, 5006, 5014 は、Xstim ペーシングを行うように設定される。スイッチ 5004, 5014 はグランド (たとえば容器または参照電極 RE) に接続される。スイッチ 5006 はスイッチ 5012 に接続される。このようにして、スイッチ 5010, 5012 によって決定されるように、リング電極およびチップ電極に正負の電圧が送達される。用語「リング」および「チップ」は図 31 の回路に関連して用いられているが、電極がそのように限定される必要はない。たとえばチップ電極はリードの先端に近いが、先端チップ上にチップ電極を配置する必要はない。さらに、リング電極はリング以外の何であってもよく、様々な他の電極構成が可能である。

40

【0187】

第 2 構成では、スイッチ 5104, 5106, 5114 は、両心室ペーシングを行うように設定される。スイッチ 5104 はスイッチ 5112 に接続される。スイッチ 5106

50

はグランドに接続される。スイッチ 5114 は左心室リードに接続される。このようにして、両心室に配置されたリードにペーシングが送達可能である。

【0188】

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

【0189】

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

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

【0190】

ペーシングプロファイルの変化によって、数々の互いに異なる用途に対する実施が可能となる。そのような一用途では、ペーシングの結果（たとえば QRS 幅、圧力測定値、収縮の同時性など）が互いに異なるプロファイルの間で比較される。それらの結果は、次いで、患者に対し用いられるペーシングプロファイル（たとえば X stim または両心室）を選択するために用いられることが可能である。

【0191】

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

【0192】

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

【0193】

心臓の用途は、本発明の特定の一実施形態を表す。しかしながら、本発明は、電極から離れた電流密度の高い 1 つ以上のスポットが、次に限定されないが、神経、筋肉、胃腸系、および皮質を含む目標を刺激するために有益である、他の治療にも適用可能である。たとえば Wernicke らによる 1994 年 4 月 5 日発行の特許文献 6 (引用によって本明細書に援用する) は、 Cyberonics, Inc. に譲り渡された数々の特許のうちの 1 つであり、種々様々な障害を治療するために迷走神経のペーシングを行うことについて記載されている。ペーシング電極は、たとえば頸部の迷走神経に直接的に適用される。迷走神経に電極を直接適用すると、神経に対する機械的な損傷（たとえば圧力壊死）の

10

20

30

40

50

リスクを生じる。図20には、そのような用途における本発明の使用を示す。電極E₁、E₂は、頸部の迷走神経(VN)近傍(しかしながら迷走神経上ではない)に、皮下的に配置(経皮的または経静脈的に接続)される。参照電極REは、神経VNの反対側に対し、皮下的に配置(経皮的または経静脈的に接続)される。電極E₁、E₂およびREは、パルス発生器IPGに接続される。上述のような信号によって、生じる場Fによって迷走神経が捕捉される。この信号は、振幅、周波数その他、特許文献6によって完全に記載されているパラメータを有するように選択されてよい。本発明の教示の利益によって、当業者には、本発明を用いた器官または神経のペーシングに関する他の代替例が生じることが認識される。

【0194】

10

当業者は、本発明に関連して議論された様々な態様が、様々な組合せと様々な方法で実行されうることを理解するであろう。更に、ここで開示され、かつ包含された様々な関連文献に関連して議論された態様であって、これらの態様は本明細書の文頭において示された関連文献を含むが、これらの態様は、本発明の態様と組合わせて使用されうる。特に明細書の文頭に示された関連文献が、多数の同様の図と、関連する議論とを含む限りにおいて、当業者は、これらの関連文献の間において共通ではない図においてさえも、記載された態様の相互運用性を理解するであろう。これらの関連文献は、本発明の実施例と組合せて使用されうる態様を教示する実質的な開示を提供する。これらの関連文献はしたがって、全体として関連文献によって包含される。

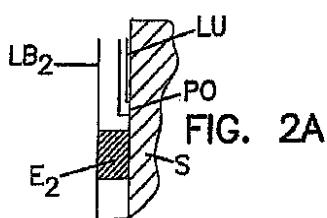
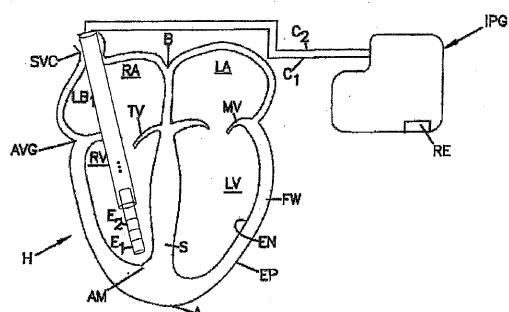
【0195】

20

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

【図1】

【図2A】

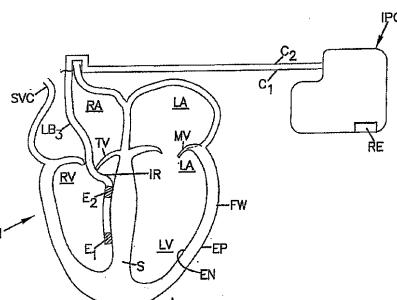
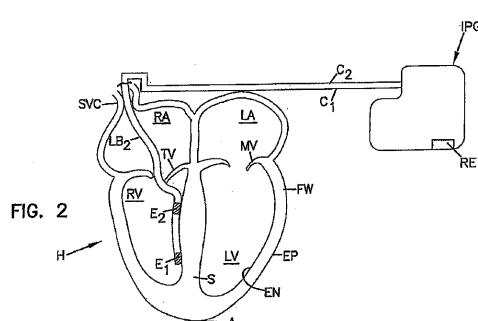


【図3】

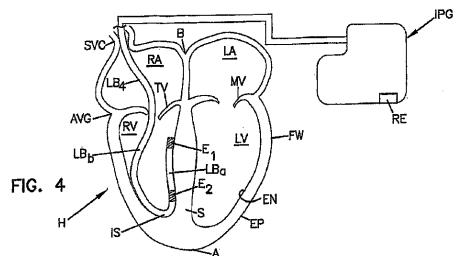
FIG. 1

【図2】

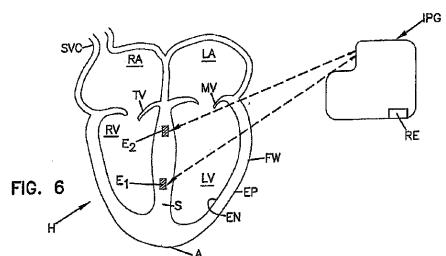
FIG. 3



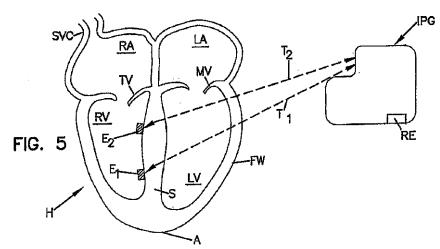
【図4】



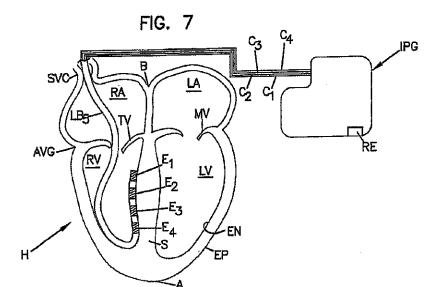
【図6】



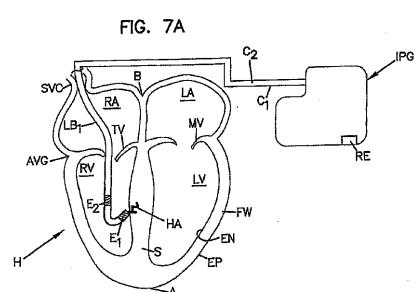
【図5】



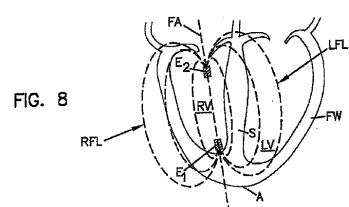
【図7】



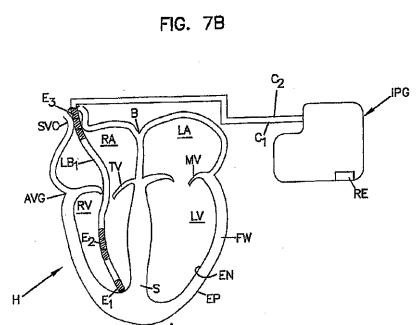
【図7 A】



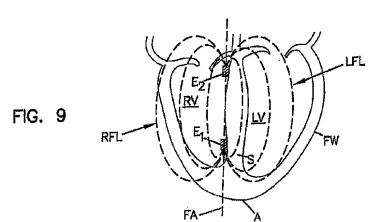
【図8】



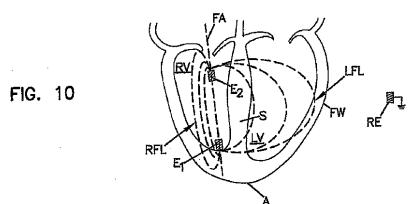
【図7 B】



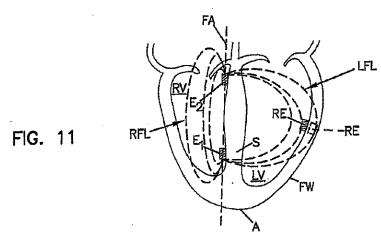
【図9】



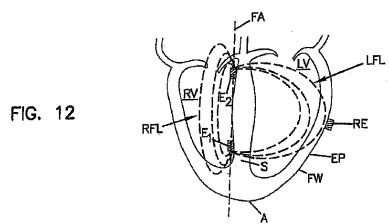
【図10】



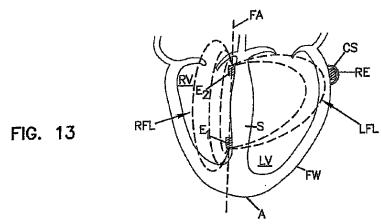
【図 1 1】



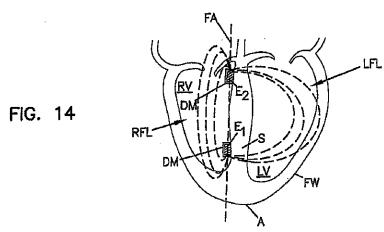
【図 1 2】



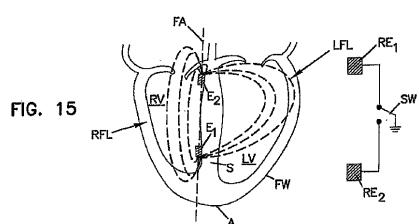
【図 1 3】



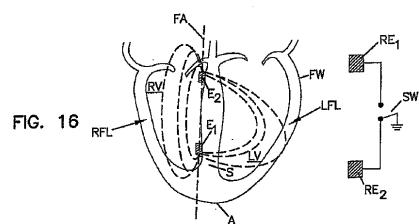
【図 1 4】



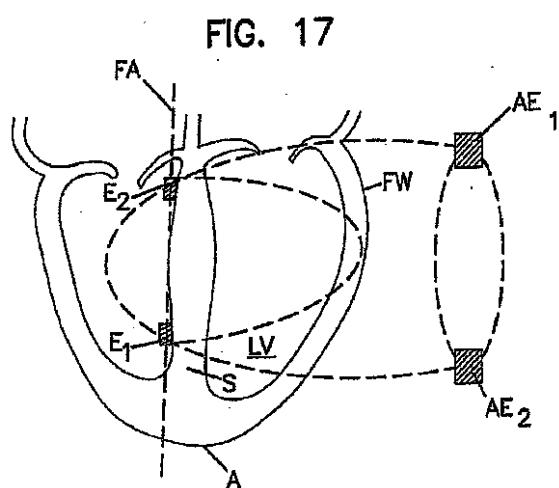
【図 1 5】



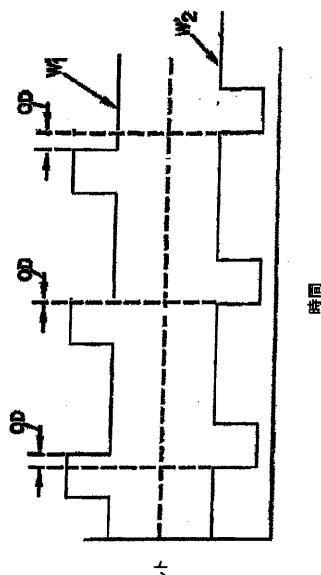
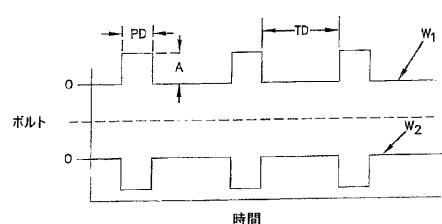
【図 1 6】



【図 1 7】



【図 1 8】



【図 18B】

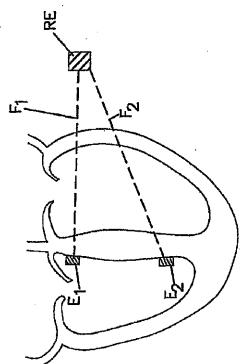


FIG. 18B

【図 19】

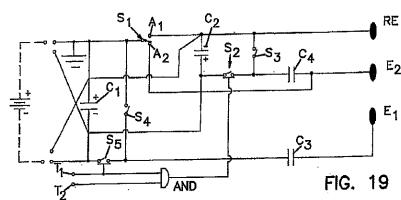


FIG. 19

【図 20】

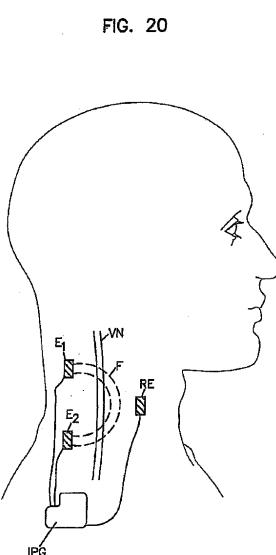
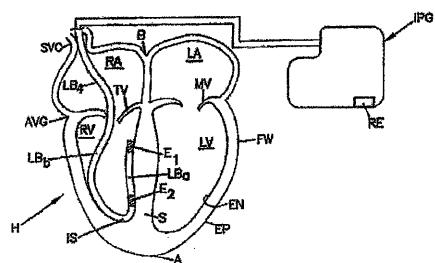
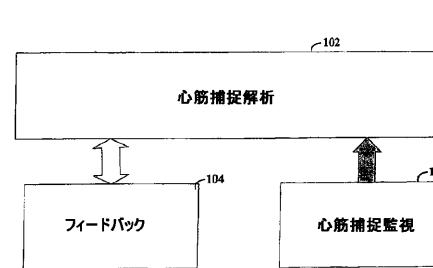


FIG. 20

【図 21】



【図 22】

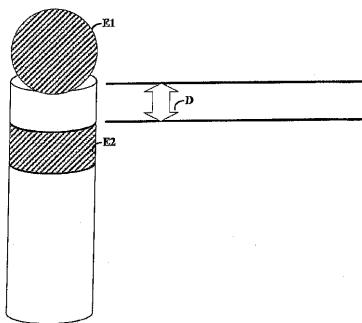


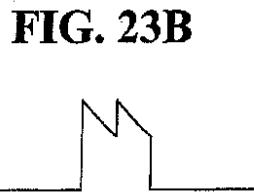
FIG. 22

【図 23A】

FIG. 23A



【図 2 3 B】



【図 2 3 C】

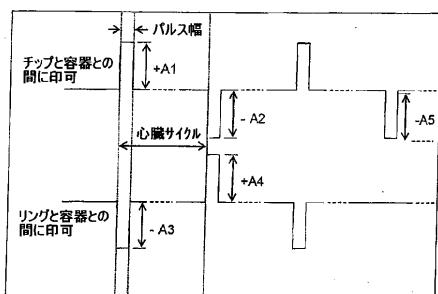


【図 2 3 D】

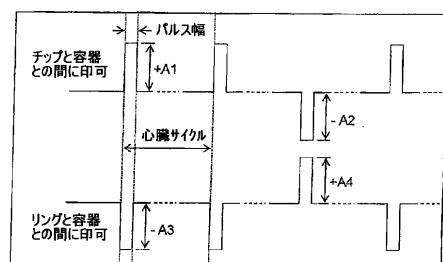


FIG. 23D

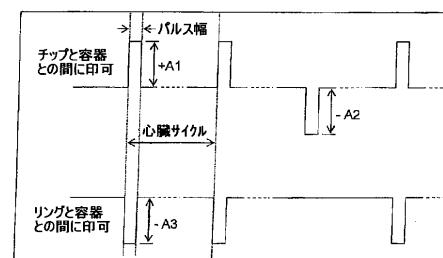
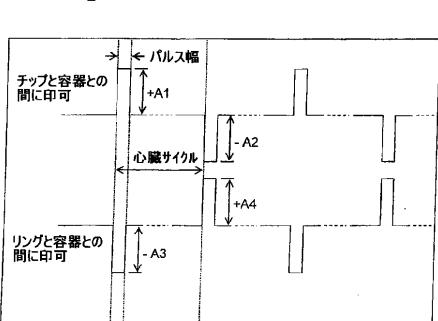
【図 2 4 A】



【図 2 4 C】

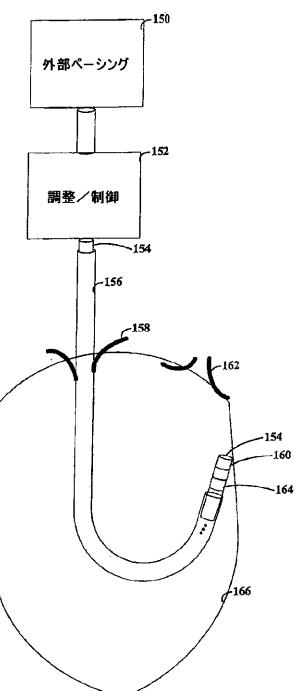


【図 2 4 D】

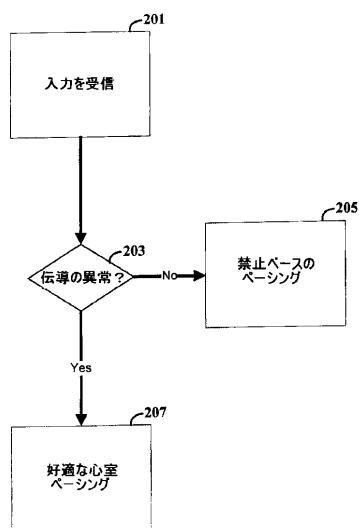


【図 2 4 B】

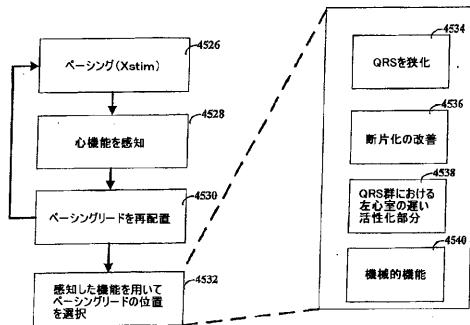
【図 2 4】



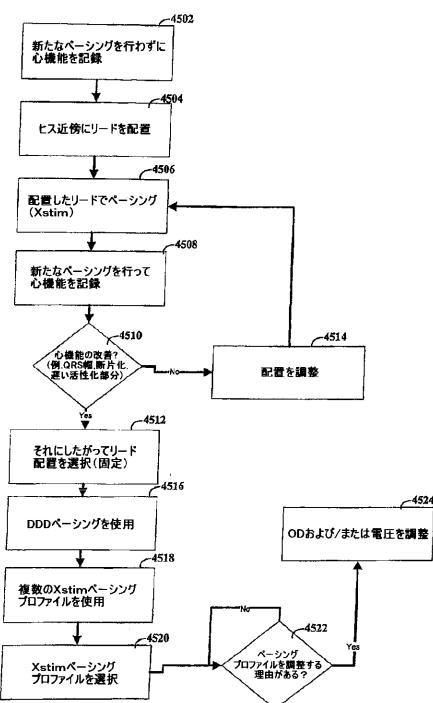
【図 25 A】



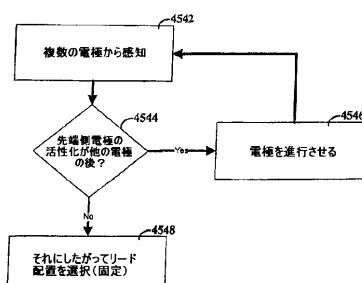
【図 26 A】



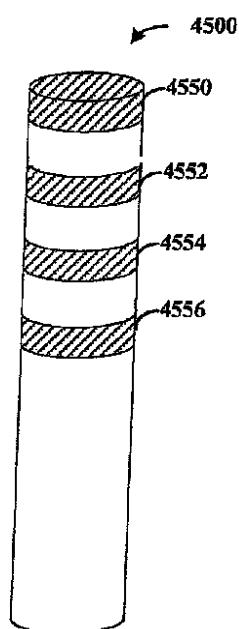
【図 26 B】



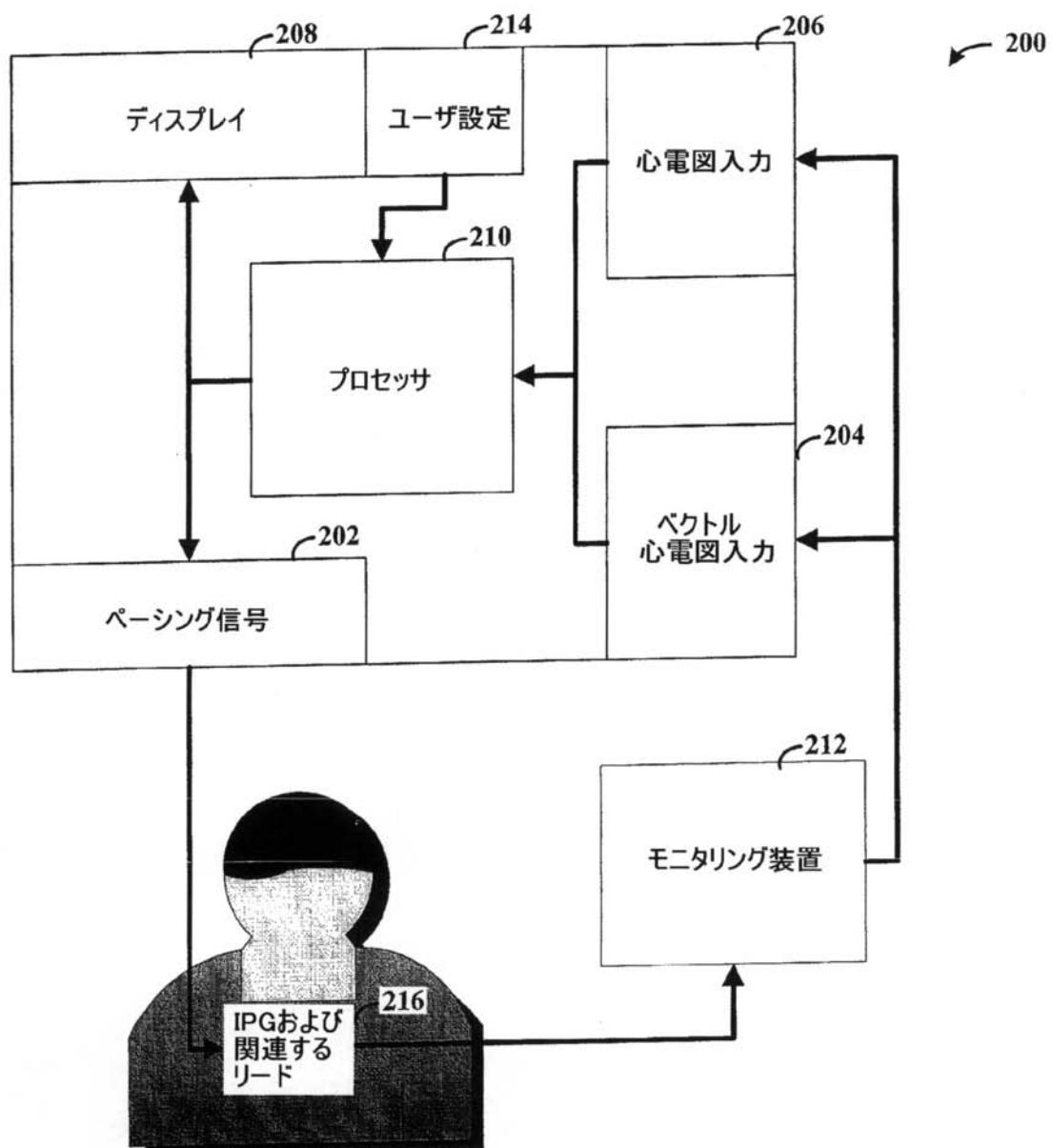
【図 26 C】



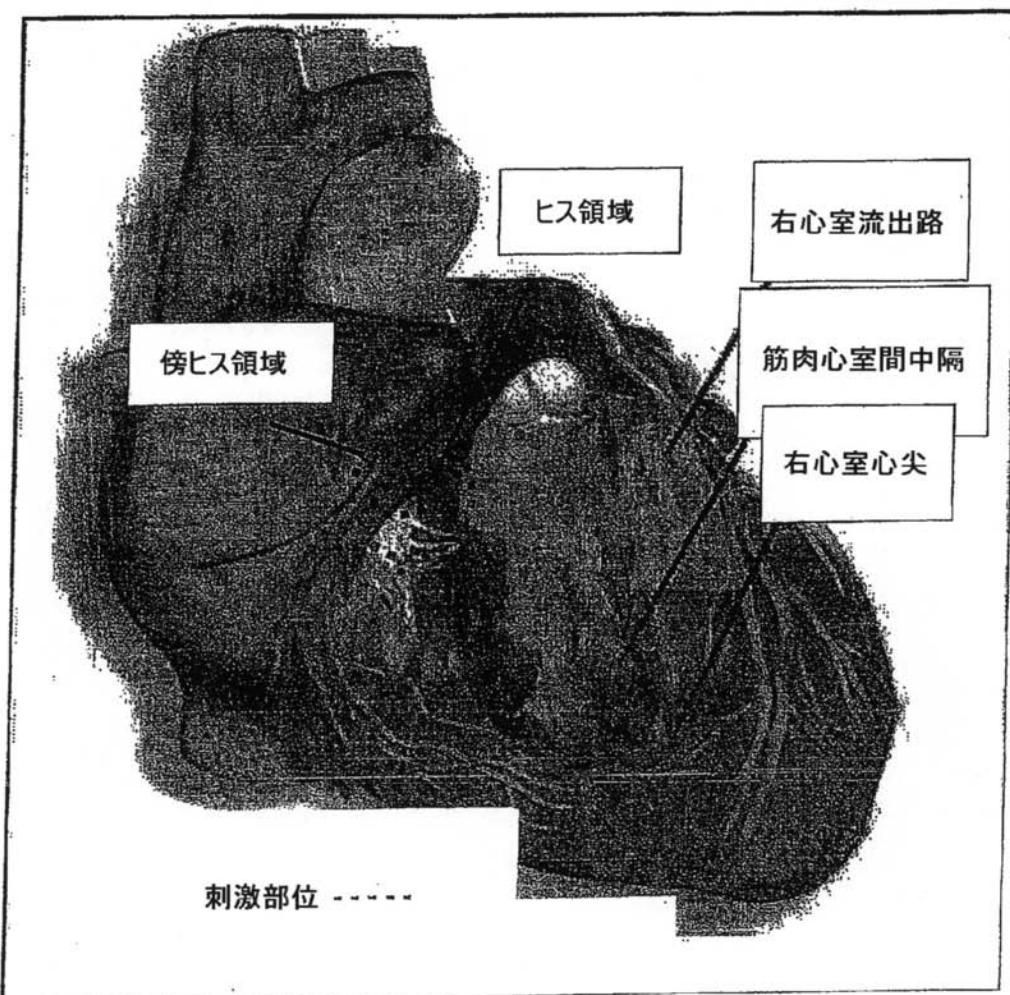
【図 26D】

**FIG. 26D**

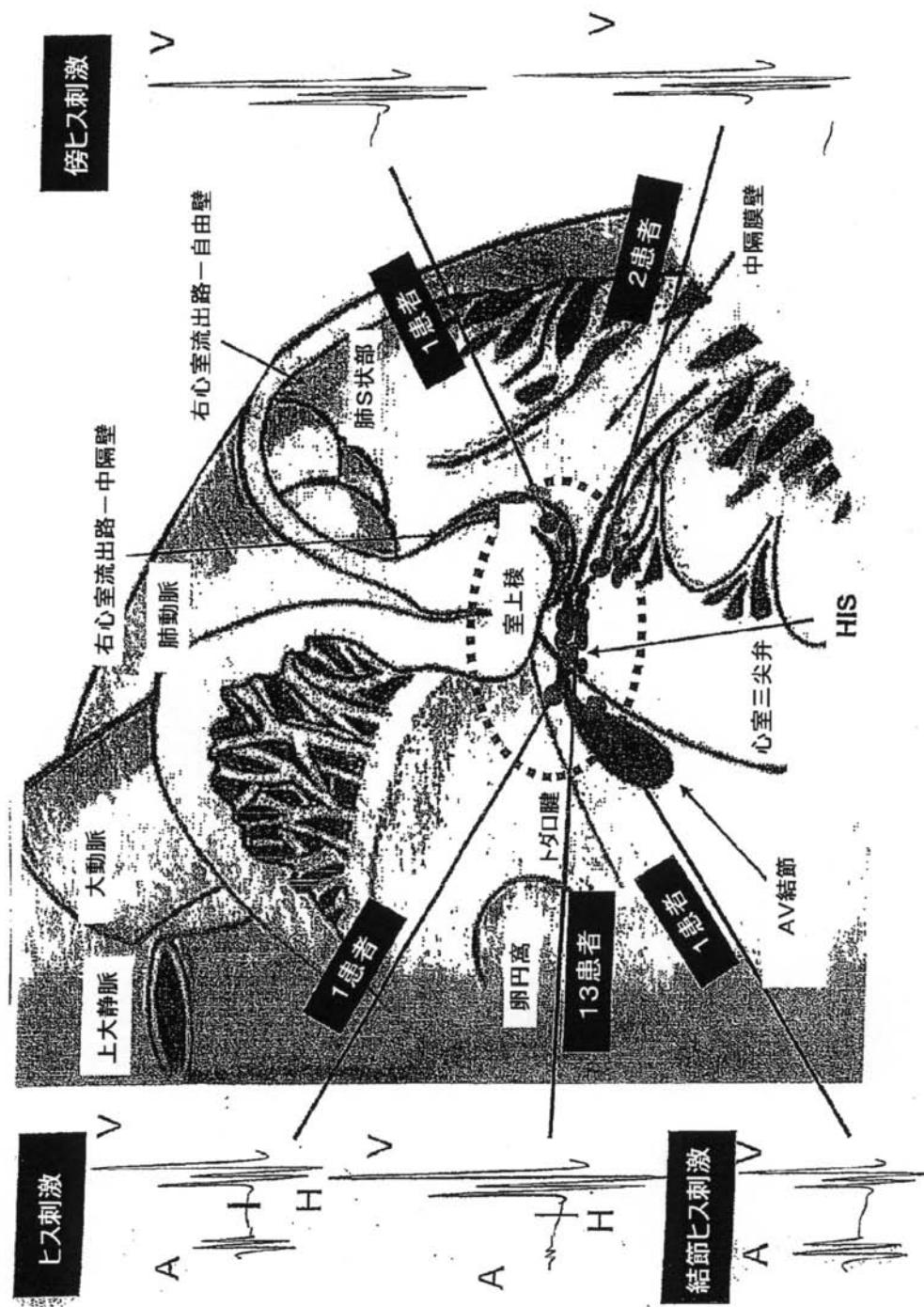
【図 2 5 B】



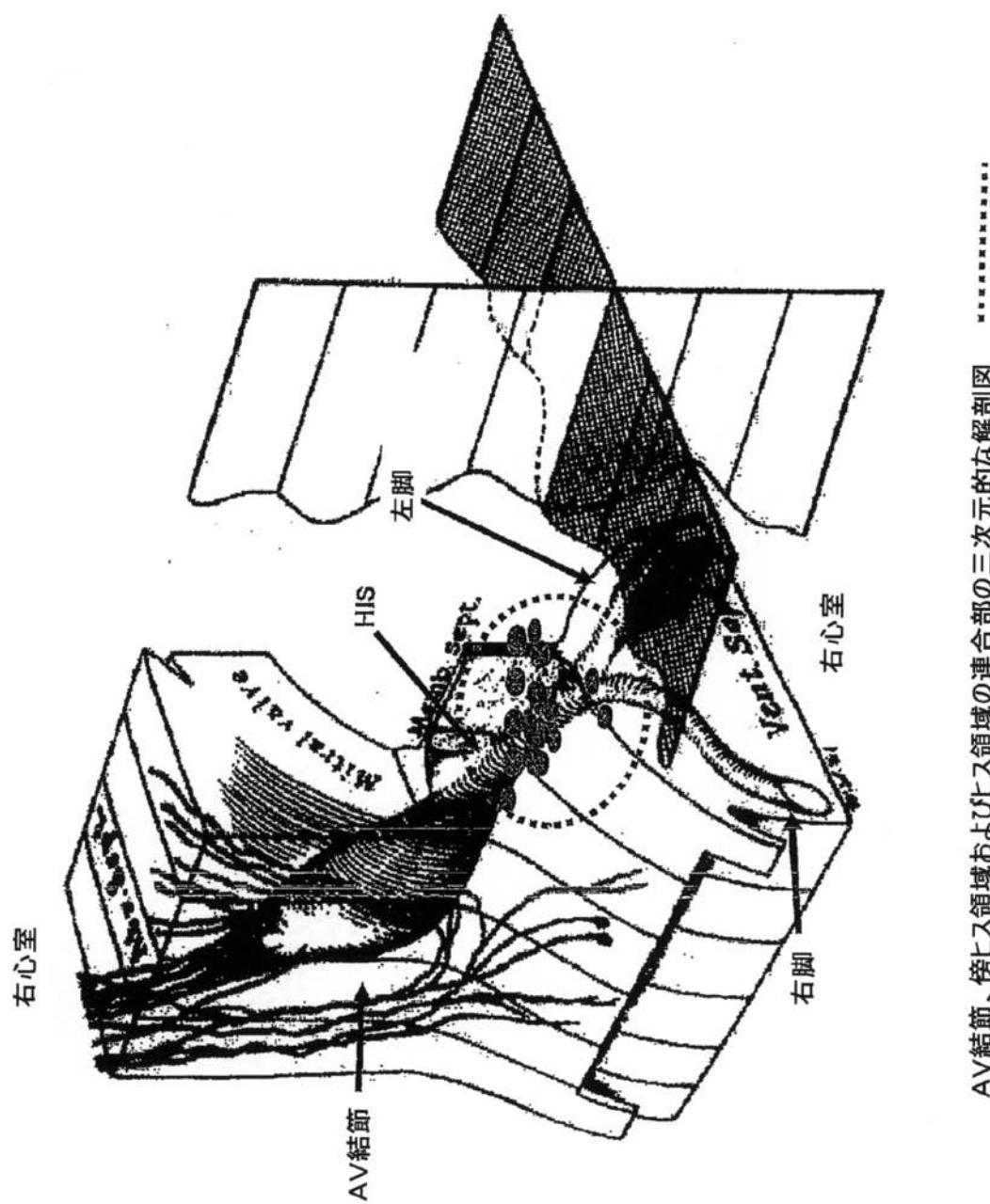
【図 27】



【図 28】

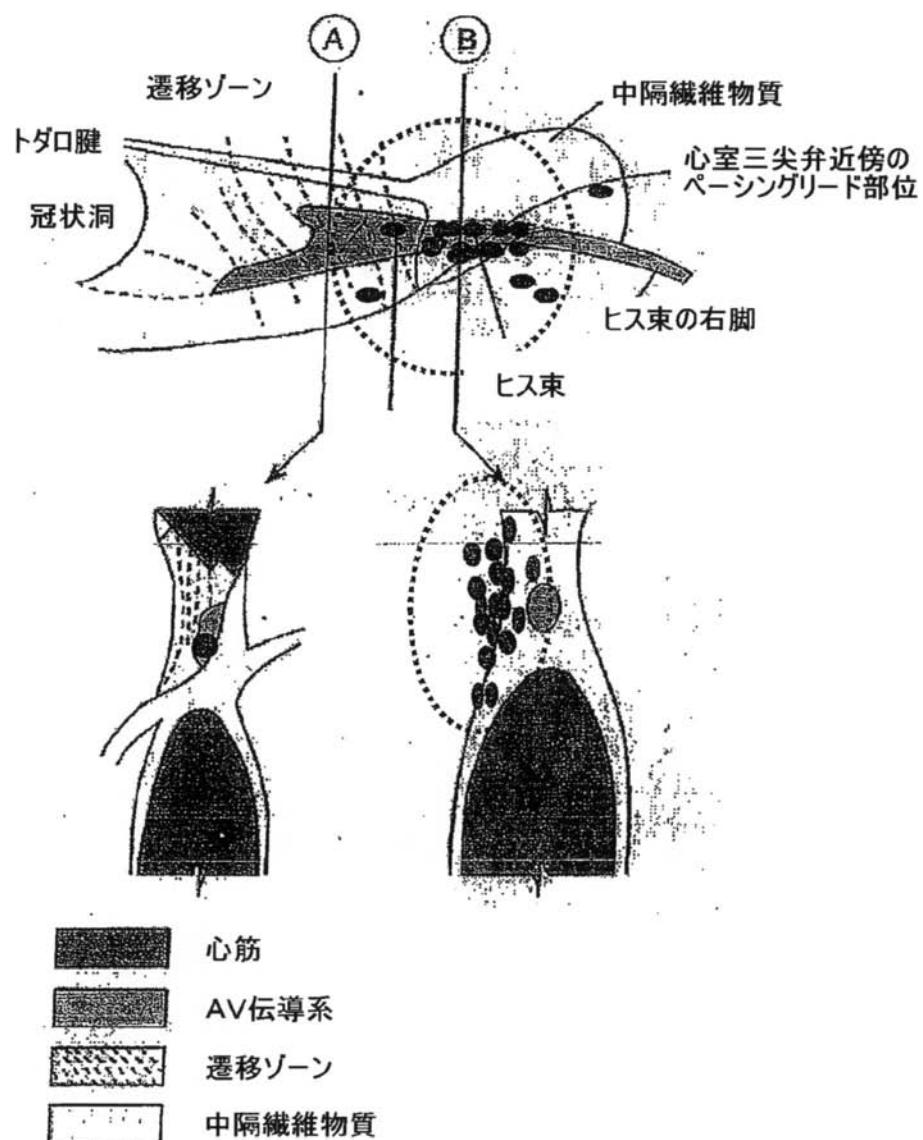


【図 29】

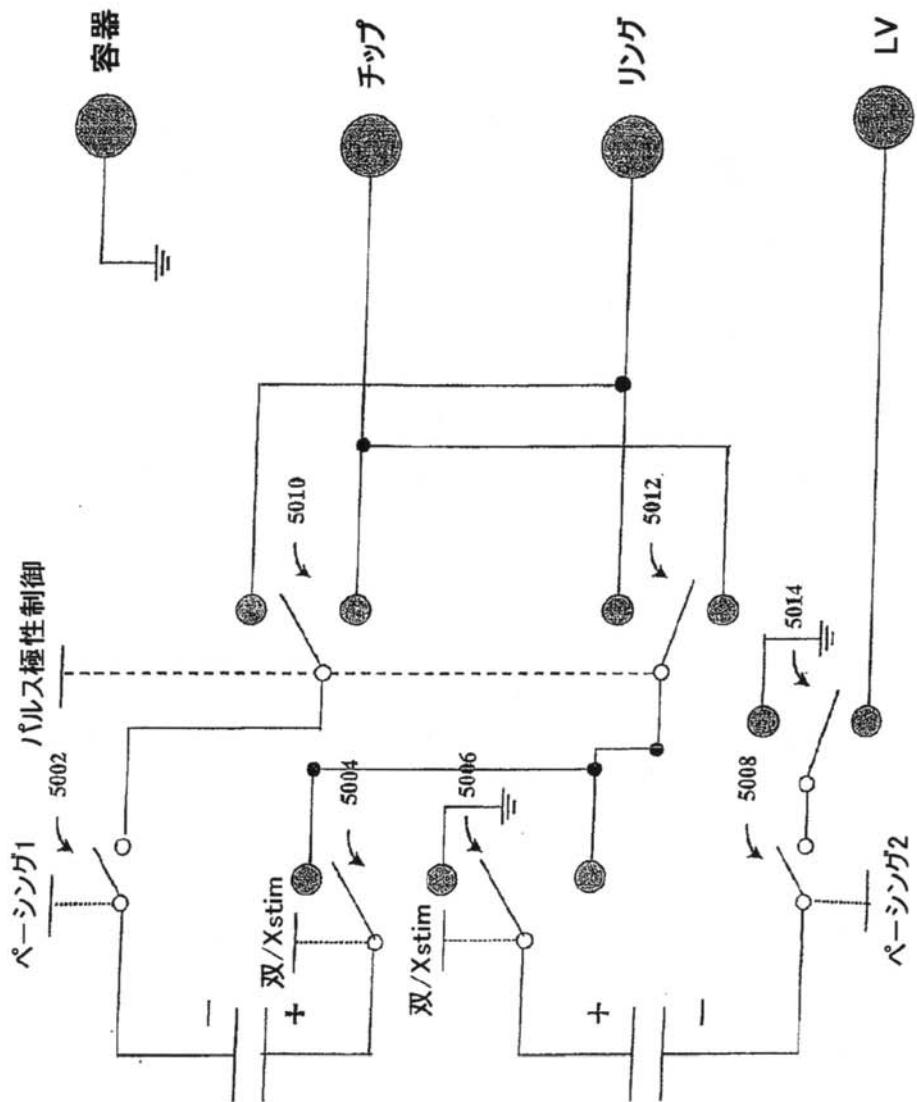


AV結節、傍ヒス領域およびヒス領域の連合部の三次元的な解剖図

【図 30】



【図 3 1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 08/68654												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61N 1/00 (2008.04) USPC - 607/9 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC (8) - A61N 1/00 (2008.04) USPC - 607/9														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched None														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPUSPT,EPAB,JPAB), Google Search Terms Used: processing, arrangement, pacing, signal, pulse, polarity, two, sensor, meter, receptor, detector, ventricular, function, His, bundle, atrioventricular, trunk, conductivity, conduction, abnormal, change, fluctuate, fluctuation, fail, failure, left, right,														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X === Y</td> <td style="padding: 2px;">US 5,174,289 A (COHEN) 28 December 1992 (29.12.1992) abstract; Fig. 8a-8c, 9; col 5, ln 28-30, col 12, ln 55-64, col 16, ln 32-54, col 18, ln 30 - col 20, ln 7</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-4 & 7-11 5, 6, 12, 13</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2004/0215249 A1 (CORBUCCI) 28 October 2004 (28.10.2004) para [0006-0007]</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">5 & 12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2007/0060961 A1 (ECHT et al.) 15 March 2007 (15.03.2007) para [0030]</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">6 & 13</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X === Y	US 5,174,289 A (COHEN) 28 December 1992 (29.12.1992) abstract; Fig. 8a-8c, 9; col 5, ln 28-30, col 12, ln 55-64, col 16, ln 32-54, col 18, ln 30 - col 20, ln 7	1-4 & 7-11 5, 6, 12, 13	Y	US 2004/0215249 A1 (CORBUCCI) 28 October 2004 (28.10.2004) para [0006-0007]	5 & 12	Y	US 2007/0060961 A1 (ECHT et al.) 15 March 2007 (15.03.2007) para [0030]	6 & 13
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X === Y	US 5,174,289 A (COHEN) 28 December 1992 (29.12.1992) abstract; Fig. 8a-8c, 9; col 5, ln 28-30, col 12, ln 55-64, col 16, ln 32-54, col 18, ln 30 - col 20, ln 7	1-4 & 7-11 5, 6, 12, 13												
Y	US 2004/0215249 A1 (CORBUCCI) 28 October 2004 (28.10.2004) para [0006-0007]	5 & 12												
Y	US 2007/0060961 A1 (ECHT et al.) 15 March 2007 (15.03.2007) para [0030]	6 & 13												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>														
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 15 September 2008 (15.09.2008)	Date of mailing of the international search report 22 SEP 2008													
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774													

フロントページの続き

(31) 優先権主張番号 12/147,293

(32) 優先日 平成20年6月26日(2008.6.26)

(33) 優先権主張国 米国(US)

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

(72) 発明者 チュー、チンシェン

アメリカ合衆国 15090 ペンシルバニア州 ウェックスフォード バリービュー コート
10009

(72) 発明者 オルテガ、ダニエル フェリペ

アルゼンチン共和国 1644 プエノス アイレス サン フエルナンド パスツール 170
3

F ターム(参考) 4C053 KK02 KK07