

(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2014-505558

(P2014-505558A)

(43) 公表日 平成26年3月6日(2014.3.6)

(51) Int.Cl.

A 61 N 1/362 (2006.01)

F 1

A 61 N 1/362

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 18 頁)

(21) 出願番号 特願2013-552573 (P2013-552573)  
 (86) (22) 出願日 平成24年1月31日 (2012.1.31)  
 (85) 翻訳文提出日 平成25年9月26日 (2013.9.26)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2012/023256  
 (87) 國際公開番号 WO2012/106297  
 (87) 國際公開日 平成24年8月9日 (2012.8.9)  
 (31) 優先権主張番号 61/462,366  
 (32) 優先日 平成23年2月1日 (2011.2.1)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 505270980  
 ブリガム・アンド・ウイミンズ・ホスピタル・インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 O 2 1 1 5 マサチューセッツ州、ボストン、フランシス・ストリート 75番  
 (74) 代理人 100060690  
 弁理士 瀧野 秀雄  
 (74) 代理人 100070002  
 弁理士 川崎 隆夫  
 (74) 代理人 100134832  
 弁理士 瀧野 文雄  
 (74) 代理人 100165308  
 弁理士 津田 俊明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】心室興奮シミュレーションと表面ECG測定値を用いた心臓再同期療法調節パラメータ生成のためのシステム及び方法

## (57) 【要約】

各種の表面心電計(ECG)信号から得られた基礎全心電気活動モデルのような、基礎電気活動モデルを用いて、心臓植え込み型電気装置(CIED)のペーシング調整パラメータによる自動的な調整に使用する心臓再同期療法(CRT)のためのシステム及び方法を提供するものである。心室電気的非同期(ventricular electrical asynchrony)を最小化するまで、基礎モデルを、相互作用する方法で模擬のペーシング調整パラメータで修正する。最小電気非同期がその結果生じたシミュレーションに基づくペーシング調整パラメータと、心室興奮の最新モデルを生成することに使用するとともに、最新モデルをQRSグリフ形態学的フレームワーク(QRS glyph morphological framework)を使用する調節パラメータを生成することに使用する。

【選択図】図1

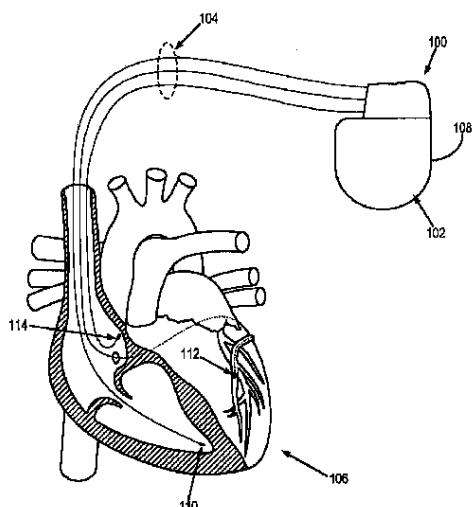


FIG. 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

前記患者の心臓に対し心調律管理装置によって心臓再同期療法を施すための方法であつて、

a ) 患者の心臓に対し心電計の表面誘導電極を用いて基礎心臓電気活動を表す信号を取得し、

b ) 前記ステップa)で得られた前記信号を用いて、心室伝導の基礎モデルを形成し、

c ) 前記ステップb)で形成した前記基礎モデルを繰り返し修正して、心室電気的非同期を最小化し、

d ) 前記繰り返し修正した前記基礎モデルを用いて、心室興奮波面融合を示す、更新された全心室伝導のモデルを生成し、

e ) QRSヒエログリフ形態学的フレームワークを用いて、前記更新されたモデルをCRM装置のペーシング調整パラメータに変換する

ことを含む方法。

**【請求項 2】**

前記ステップb)は、前記ステップa)で得られた前記信号における基礎心室活動順序を特徴付けることを含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記基礎心室活動順序が、心室活動順序の構成要素を識別することによって、特徴付けられる、請求項2に記載の方法。

**【請求項 4】**

識別された前記構成要素が、右心室興奮時間(VAT)、左心室興奮時間、瘢痕容積、QRS持続時間、及び電気軸を含む、請求項3に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記ステップb)で形成された前記基礎モデルが、前記心室活動順序によって示された基礎全心室伝導に対する患者独自のQRSヒエログリフ符号を再現する、請求項2に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記基礎モデルを、模擬ペーシング調整パラメータを用いてステップc)で繰り返し修正する、請求項1に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記模擬ペーシング調整パラメータが、単一チャンバ心室タイミング、交差チャンバ心室タイミング、交差チャンバ心房心室タイミング、並びに、可変刺激強度および可変パルス持続時間を含む、請求項6に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記ステップe)が、心室興奮融合を示すQRSヒエログリフ符号を代替するQRSグリフ鋳型を生成することを含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 9】**

患者の心臓に心臓再同期療法を施すための心臓植え込み型電気装置であつて、心電図表面誘導から前記心臓における基礎心臓電気興奮を示す信号を受信する入力装置と、

前記心臓に電気インパルスを送って前記心臓に対し心臓再同期療法を施すインパルス供給システムと、

ペーシング調整パラメータを記憶するメモリと、

前記メモリと連携するプロセッサと、を備え、

前記プロセッサは、

前記心臓における基礎心臓電気興奮を示す前記受信信号を受信し、

前記受信信号を用いて心室伝導の基礎モデルを形成し、

前記基礎モデルを繰り返し修正して、心室電気的非同期を最小化し、

前記繰り返し修正した基礎モデルを用いて、心室興奮波面融合を示す全心室伝導の更新

10

20

30

40

50

されたモデルを生成し、

QRSヒエログリフ形態学的フレームワークを用いて、前記更新されたモデルをペーシング調整パラメータに変換し、

前記インパルス供給システムと通信して、前記ペーシング調整パラメータに基づいて前記心臓に心臓再同期療法を施すように構成されている、心臓植え込み型電気装置。

#### 【請求項 1 0】

前記プロセッサが、前記受信信号における基礎心室活動順序を特徴付けることにより心室伝導の基礎モデルを形成するように構成されている、請求項9に記載の心臓植え込み型電気装置。

#### 【請求項 1 1】

前記プロセッサが、心室活動順序の構成要素を識別することにより前記基礎心室活動順序を特徴付けるように構成されている、請求項10に記載の心臓植え込み型電気装置。

#### 【請求項 1 2】

前記識別された構成要素が、右心室興奮時間（VAT）、左心室興奮時間、瘢痕容積、QRS持続、及び電気軸を含む、請求項11に記載の心臓植え込み型電気装置。

#### 【請求項 1 3】

前記プロセッサが、前記心室活動順序により示される基礎全心室伝導に対する患者独自のQRSヒエログリフ符号を再現することによって、前記基礎モデルを形成するように構成されている、請求項10に記載の心臓植え込み型電気装置。

#### 【請求項 1 4】

前記プロセッサが、模擬ペーシング調整パラメータを用いて、前記基礎モデルを繰り返し修正するように構成されている、請求項9に記載の心臓植え込み型電気装置。

#### 【請求項 1 5】

前記模擬ペーシング調整パラメータが、単一チャンバ心室タイミング、交差チャンバ心室タイミング、交差チャンバ心房 - 心室タイミング、並びに可変刺激強度および可変パルス持続時間を含む、請求項14に記載の心臓植え込み型電気装置。

#### 【請求項 1 6】

前記プロセッサが、心室興奮融合を示すQRSヒエログリフ符号を代替するQRSグリフ鑄型を生成することによって、更新されたモデルを生成するように構成されている、請求項10に記載心臓植え込み型電気装置。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2011年2月1日付で出願された、発明の名称“マルチサイトペーシング（multi site pacing）療法の際の心室興奮波面融合（ventricular activation waveform fusion）を自動生成するためのシステム及び方法を伴う心室興奮シミュレーションと表面ECG測定値の統合”と題する米国仮出願61/462366号の優先権の利益を享受する。

#### 【0 0 0 2】

本発明は、心調律管理（cardiac rhythm management）のためのシステム及び方法に関する。特に、本発明は、全体的な心臓の電気的活動をシミュレーションし取得されたモデルのような、心臓の電気的活動をシミュレーションし取得されたモデルに関連してペーシング調整パラメータ（pacing control parameter）の調整が自動的に行われる心臓再同期療法（cardiac resynchronization therapy）を行うためのシステム及び方法に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0 0 0 3】

脚ブロック（bundle branch block）による左心室伝導遅延（left ventricular conduction delay）は、収縮及びストレッチに極地的な異質性（heterogeneity）、あるいはポンプ機能を下げ、増加したチャンバ容積のような負の左心室リモデリングを刺激する非同期（asynchrony）を引き起こす。実験モデルでは、左心室の電気的活性化、心臓の力学、

10

20

30

40

50

及びリモデリングの間の直接的な関連性が証明されている。また、非同期心不全に対する心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy; CRT) または二心室ペーシング (biventricular pacing) と呼ばれるマルチサイトペーシング (multisite pacing) の概念的基礎は、収縮性非同期性を減少させ、チャンバメカニクスを改善する心室伝導遅延 (ventricular conduction delay) を最小限に抑えることである。電気力学的活動の再同期化は、心室容積減少を特徴とする、いわゆる逆リモデリング (reverse remodeling) と、増加された心室駆出分画 (ventricular ejection fraction) を特徴とする改善されたポンプ機能を誘導する。逆リモデリングは、減少された心不全の罹患率及び死亡率に関係する。しかしながら、1/3までの患者は、次に述べるCRTでも改善されない。

## 【0004】

10

非同期心不全に対するマルチサイトペーシング (multisite pacing) に応じての逆容積リモデリングの並進機構 (translational mechanism) は、ペース調整12 - リード表面心電図上で明らかである心室興奮波面融合 (ventricular activation waveform fusion) である。基礎基質条件 (baseline substrate condition) に関係なく、心室興奮波面融合が存在すると、逆リモデリングの可能性の増加が予測される一方、波面融合が存在しないとリモデリングの可能性の減少が予測される。

## 【0005】

20

高い心筋瘢痕容積 (myocardial scar volume) または少量の心室伝導遅延のような不利な基質条件は、ペーシング技術によって変更することは出来ない。対照的に、ペーシング戦略は、心室興奮を変更するために容易に適用することができ、このような処方は、心臓植込み型電気装置 (CIED) を有する完全外来患者に対し自動的に実施することができる。最近の実験では、CIED患者の3分の2のみが、従来のCRTの際に、心室興奮波面融合のペーシング調整された表面ECG証拠を有することが明らかになった。これは、従来のCRTペーシングにも関わらず、心室伝導遅延の補正失敗が、容積リモデリング非応答 (volumetric remodeling nonresponse) の大きな原因となり得ることを意味する。

## 【0006】

30

CRT用ペーシングコントロールシステムの自動または半自動調整における既存のCIEDアプローチの限界は、それらが、任意の臨床結果による測定値、特に逆容積リモデリングにおける改善とは相関していない限られた装置による測定値にのみに依存しているということである。

## 【0007】

したがって、全体的な心室興奮パターンにより特徴付けられ、心室興奮波面融合 (ventricular activation waveform fusion) により正確に基づく患者独自の心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy) のペーシング調整パラメータ (pacing control parameter) を生み出すシステム及び方法を提供することが望ましい。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0008】

40

本発明は、さまざまな表面心電計 (ECG) 信号由来の基礎全心電気活動モデルのような基礎心臓電気活動モデルが、提供された心臓植え込み型電気装置 (CIED) のペーシング調整パラメータを自動調整するために使用される、心臓再同期療法 (CRT) のためのシステム及び方法を提供することによって、前記の欠点を克服するものである。前記基礎モデルは、心室電気的非同期 (ventricular electrical asynchrony) を最小化するまで、繰り返し模擬のペーシング調整パラメータ (pacing control parameter) が修正される。最小限の心室電気的非同期 (ventricular electrical asynchrony) を結論とする模擬の前記ペーシング調整パラメータ (pacing control parameter) は、心室興奮のモデルを生成することに使用されるとともに、この最新モデルは、QRSグリフ形態学的フレームワーク (QRS glyph morphological framework) を使用するCIEDのための調節パラメータを生み出すことに使用される。

## 【課題を解決するための手段】

50

**【 0 0 0 9 】**

本発明の第1の特徴は、心調律管理 (cardiac rhythm management) を備えた患者の心臓に心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy) を届けるための方法を提供する。患者の心臓における基礎心臓電気活動を代表する信号は、心電計の表面誘導電極 (surface-lead electrodes) の使用により得られ、基礎心室性伝導モデル (baseline model of ventricular conduction) は、これらの信号を使って形成される。基礎モデルは、心室電気的非同期 (ventricular electrical asynchrony) を最小化するために繰り返し修正される。この繰り返し修正された基礎モデルから、心室興奮波面融合 (ventricular activation waveform fusion) を示す基礎全心室伝導最新モデル (updated model of global ventricular conduction) が生成される。すなわちこの最新モデルは、QRSヒエログリフ形態学的フレームワーク (QRS hieroglyph morphological framework) をもちいたCRM装置のためのペーシング調整パラメータ (pacing control parameter) に変換されるのである。

10

**【 0 0 1 0 】**

本発明の別の特徴によれば、患者の心臓に心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy) を届けるための心臓植込み型電気装置 (CIED) を提供するものである。CIEDは、心電計の表面誘導電極 (surface-lead electrodes) から心臓に基礎心臓電気活動を示す受信信号のための入力と、心臓に対し心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy) を提供するために心臓に電気刺激を伝達するインパルス供給システム (impulse delivery system) と、ペーシング調整パラメータ (pacing control parameter) を格納するためのメモリと、そのメモリと連携するプロセッサとを有する。プロセッサは、患者の心臓の基礎心臓電気活動を表す信号を受け取るように構成され、受信した信号を用いて基礎心室性伝導モデル (baseline model of ventricular conduction) を形成し、心室電気的非同期 (ventricular electrical asynchrony) を最小化するために基礎モデルを繰り返し修正し、繰り返し修正された基礎モデルを用いて心室興奮波面融合 (ventricular activation waveform fusion) を示す基礎全心室伝導最新モデル (updated model of global ventricular conduction) を生成し、QRSヒエログリフ形態学的フレームワーク (QRS hieroglyph morphological framework) を用いて最新モデルをペーシング調整パラメータ (pacing control parameter) に変換し、ペーシング調整パラメータ (pacing control parameter) に応じて心臓に心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy) 施すためのインパルス供給システムと通信するものである。

20

**【 0 0 1 1 】**

本発明のさらに別の特徴によれば、マルチサイトペーシング (multisite pacing) の際に心臓電気活動におけるリアルタイムの患者独自のシミュレーションを、心室興奮波面融合 (ventricular activation waveform fusion) の最大の証拠 (maximum evidence) を生み出すための最適条件を同定するために使うことが出来る。

30

**【 0 0 1 2 】**

本発明のさらに別の特徴によれば、前述のシミュレーションは、体表面における特定の心電計 (ECG) 波形に関連付けられる心臓電気活動モデルに依存することもできる (前方解; forward solution)。

40

**【 0 0 1 3 】**

本発明のさらに別の特徴によれば、体表面ECG信号は、信号電気活動に関連づける (逆解; inverse solution)。

**【 0 0 1 4 】**

本発明のさらに別の特徴によれば、逆解 (inverse solution) を用いることで、心室活動順序 (ventricular activation sequence) を、基礎心室性伝導モデル (baseline model of ventricular conduction) の生成するために再現させる。

**【 0 0 1 5 】**

本発明のさらに別の特徴によれば、基礎心室活動順序 (ventricular activation sequence) モデルを、心室興奮波面融合 (ventricular activation waveform fusion) の最大

50

の証拠 (maximum evidence) を生成するために、心臓再同期療法 (CRT) のペーシングシミュレーションで繰り返し修正しても良い。

【0016】

本発明のさらに別の特徴によれば、最終的に良く適合した興奮波面融合 (activation wavefront fusion) シミュレーションを対応する、全心室興奮特有の表面ECG測定値(ECG registration)のために前方解 (forward solution) を生み出すことに使用しても良い。

【0017】

本発明のさらに別の特徴によれば、患者独自のシミュレーションとモデリング工程は、シミュレーションソフトウェアと表面ECGをCIEDプログラマに連係することによってリアルタイムに実行される。

10

【0018】

本発明のさらに別の特徴によれば、基礎心室興奮のための逆解 (inverse solution) 最終パラメータは、CIED及び/またはCIEDプログラマ用のレジストリに格納される。

【0019】

本発明のさらに別の特徴によれば、当業者には公知である單一チャンバ心室タイミング (monochamber ventricular timing)、交差チャンバ心室タイミング (cross-chamber ventricular timing)、交差チャンバ心房心室タイミング (cross-chamber atrial-ventricular timing)、及び可変刺激強度 (stimulation strength) と可変パルス持続時間 (pulse duration) 等のような、臨界タイミングパラメータの測定値 (registry) を、それぞれの前方解 (forward solution) のペーシングシミュレーションと対応して、CIED及び/またはCIEDプログラマ用のレジストリに自動的に格納される。

20

【0020】

本発明のさらに別の特徴によれば、これらのレジストリは、シミュレーションによって生成された任意の所望の臨界タイミング調節パラメータのセットを、必ずしも逆及び前方解 (forward solution) の工程を再度実施することなく、後日、再呼び出し、修正及び実行することができるよう、後で情報を引き出すことができる。

【0021】

本発明のさらに別の特徴によれば、前方解 (forward solution) の工程によって生成される心室興奮融合 (ventricular activation fusion) のためのQRSヒエログリフ符号 (QRS hieroglyph signature) が、CIEDに基づくEGM代替 (EGM surrogates) によって適切に再現することが出来ない場合、CIED動作は、前方解 (forward solution) から得られた興奮波面融合 (activation wavefront fusion) を生成するセッティングレジストリに格納された臨界タイミングパラメータにより指示される。この場合、臨界調節パラメーに対する周期的かつ自動的な更新は、CIEDを基本としたEGM代替 (EGM surrogates) を自動的に使用するよりむしろ、逆または前方解 (forward solution) のシミュレーション工程を繰り返すことで実行することができる。

30

【0022】

本発明のさらに別の特徴によれば、対応する表面ECG測定値は、多数の補足的な心臓内の遠視野の（体表面を含む）EGM QRSグリフの形式のCIEDに基づく表面ECG代替に変換され、結果的なCIED EGMのQRSグリフ鑄型パターンを、連続（例えば心拍間の）または概ねその連続を基本とした最適な全心室興奮波面融合 (ventricular activation wavefront fusion) を保障するペーシング調節パラメータに連続して適合させることに使用できる。

40

【0023】

本発明のさらに別の特徴によれば、これらの機能強化は、患者独自のリアルタイム心室活動順序含む付加的な利点、つまり心室活動順序における異なるペーシング刺激箇所 (pacing stimulus site) とタイミング関係及び基底条件 (substrate condition) の効果を明確にモデル化する能力と、心室興奮波面融合 (ventricular activation wavefront fusion) の最大の証拠 (maximum evidence) を得るのに必要なタイミング要求を予期することができる能力、全心室興奮波面融合 (ventricular activation wavefront fusion) を保障するために臨界ペーシング調整パラメータを自動的に適合及び更新するために使用さ

50

れる枢要のCIED QRSグリフ鑄型パターンの同定と選択を容易にする体表面ECG測定値を直接転送する能力、そして心室活動順序解析のための従来の12リード表面ECGを補足する/または除去する能力、を補足することが出来る。

#### 【0024】

本発明のさらに別の特徴によれば、患者の心臓にCRMのためのCIEDを用いて心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy) を実施する方法を提供するものである。その治療に直接使用されるペーシング調節とタイミングパラメータは、基礎線とペーシング表面心電計信号から得られた全心電気活動モデルのような心臓電気活動モデルを用いて、連続的かつ自動的に調整される。例示的なタイミングパラメータは、固有のAVIs ("iAVI") 10 )、ペースメーカーAVIs ("pAVI") 、及び実行的AVIs ("eAVI") のような、房室間隔 ("AVIs") を含むものである。

#### 【0025】

さらに本発明の別の特徴によれば、心室興奮波面融合 (ventricular activation wave front fusion) の最大の証拠 (maximum evidence) に妥協すること無く、マルチサイトペーシング (multisite pacing) の際に心室興奮波面融合 (ventricular activation wave front fusion) の最大の証拠 (maximum evidence) を得る際の失敗を克服し、心臓拡張機能障害のような、左心室充満異常 (left ventricular filling abnormality) のリスクを下げるために、CIEDの心房感度 (atrial sensitivity) を自動的に増加するための方法を提供するものである。

10

#### 【発明の効果】

20

#### 【0026】

本発明の上記及び他の様態及び利点は、以下の説明から明らかになるであろう。この説明では、本明細書の一部をなす添付図面に基づいて、本発明の好適な実施形態が示されている。このような実施形態は、必ずしも本発明の全範囲を表すものではない。しかし、本発明の範囲の解釈には、特許請求の範囲及び発明の詳細な説明を参考すべきである。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0027】

【図1】本発明の一実施形態を実施する際に採用される心調律管理 (cardiac rhythm management; CRM) のための例示的な心臓植込み型電子機器 (CIED) の絵画的表現である。

30

【図2】例示的なQRS複合ヒエログリフまたはグリフセットの絵画的表現であり、これらのグリフは、全心電気活動の表面ECG測定を伴う心臓電気的活動のCIED測定値と連携した形態学的フレームワーク (morphological framework) を形成する。そして、

【図3】本発明による心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy) ためのペーシング調節パラメータを生成するための例示的な方法のステップを示すフローチャートである。

30

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0028】

ペーシング機能を持つペースメーカー及び植込み型除細動器 (implanted cardioverter-defibrillator; ICD) のような、埋め込み可能な心調律管理 (cardiac rhythm management; CRM) 装置を用いた従来のペーシングは、心臓の好ましい場所に電気的に接触している心内電極 (intracardiac electrode) を経由して患者の心臓に電気的パルスを伝達するものである。CRM装置は、患者の胸部の皮下に通常埋め込まれる。

40

#### 【0029】

図1を参照すると、心臓再同期療法 (CRT) に使用できる例示的な心臓植込み型電気装置 (CIED) 100が示されている。その例示的なCIED 100は、心臓内リードシステム (intracardiac lead system) 104と電気的につながっている植込み型パルス発生器 102を含むものである。

#### 【0030】

心内リードシステム 104の一部は、上大静脈のような上部静脈系の血管を通って患者の心臓 106に挿入する。心内リードシステム 104は、電極の位置で、空間的に分離さ

50

れた電極間、または電極のさまざまな組み合わせとパルス発生器 102 のハウジング 108 間で感知される心臓電気活動を示す心電図 (EGM) 信号を生成するか、または、その電極の位置にペーシング電気信号を伝達するように構成された一つ以上の電極を有するものである。任意ではあるが、心内リードシステム 104 は、心室チャンバの圧力または温度などの生理学的パラメータを感知するように構成された一つ以上の電極を含んでも良い。

#### 【0031】

心内リードシステム 104 は、患者の心臓 106 からの電気的信号を感知するとともに、ペーシングパルスをその心臓 106 に送るために、1つまたは複数の心室チャンバ内に、上に、または、その近傍に配置された1つまたは複数の心内電極 110～114 を含んでも良い。図 1 に示したような心内電極 110～114 は、左心室、右心室、左心房、及び右心房を含む1つまたは複数の心室チャンバのベースのために、上記1つまたは複数のチャンバにおける電気的活動を感知するために用いられる。リードシステム 104 は、心臓に電気的除細動/除細動電気ショック (cardioversion / defibrillation electrical shock) を送る1つまたは複数の除細動電極 (defibrillation electrode) を含んでも良い。

10

#### 【0032】

パルス発生器 102 は、心臓の不整脈 (arrhythmia) を検出し、リードシステム 104 を介して心臓 106 に送られる電気刺激パルスやショックの形でペーシングまたは除細動治療 (defibrillation therapy) を制御する電気回路を含む。また、パルス発生器 102 のハウジング 108 は、様々な選択が可能な心内電極 110～114 との組み合わせで、遠方EGMを記録するための検出電極として機能する。このようなコントローラは、プログラム及びデータ・ストレージ用メモリと電気的につながる（通信する）マイクロプロセッサで構成されている。他のコントローラの設計も、当業者によって容易に理解されるであろう。

20

#### 【0033】

コントローラは、プログラムされたモード数でCIED 100 を操作するように構成され、それぞれのプログラムされたモードは、感知された心臓の電気的活動に応答して、または自発的な心臓の電気的活動が無い場合に出力するものである。また、コントローラと外部通信装置、例えば、ポータブルまたはベッドサイド通信局 (bed-side communication station)、患者携帯型及び/または着るタイプの通信局 (patient-carried/worn communication station)、もしくは外部プログラマのような、との間の通信を容易にするために通信回路が設けられる。通信回路は、1つまたは複数の植込み型、外装型、皮膚または皮下の生理学的もしくは非生理学的センサ、患者入力装置、または情報システムとの単方向もしくは双方向通信を容易にする。

30

#### 【0034】

コントローラは、メモリに格納されプログラムされた命令に基づいて、CIED 100 の動作全体を制御する。コントローラは、心内電極 110～114、及び、パルス発生器 102 のハウジング 108 とともに形成された遠視野 (far-field) 電極から感知された心電図電極を解釈し、プログラムされたペーシングモードに基づいて、ペーシング電気パルス (pacing electrical pulse) の供給を制御する。CIED 100 のセンサ回路は、特定チャネルの電極によって感知された電圧から、複数の心房、心室、及び遠視野の心電図信号を、単独または様々な組み合わせで生成する。心電図は、表面ECGに類似していて局所的、局部的、及び全心的電気活動を記録するとともに、真性またはペースビート時に起こる心臓の脱分極の経時変化及び振幅を示す。

40

#### 【0035】

CIEDによって得られる電気記録図 (EGM) と表面誘導システムを用いた心電計 (ECG) 装置によって得られる心電図との、直接的比較分析を行うための形態学的フレームワークは、2010年7月16日に出願された係属中の特許出願番号PCT/US10/42337、発明の名称「心臓再同期療法調節パラメータの自動調整のためのシステム及び方法」に記載されており、該出願の記載は本願の一部をなす。この形態学的フレームワークは、CRM装置によるペーシング前後で得られるECGで形成された心臓電気活動モデルを含んでいる。従って、このモ

50

デルは、異常な基礎全心電気活動に属する情報を伝達し、CRM装置によって生じた全心電気活動と、心室興奮波面融合（ventricular activation waveform fusion）を最大化する所望の全心電気活動を変化させる。それによって、心臓ポンプ機能の改善確率の最大化を保障するのである。形態学的フレームワークの手法によれば、EGMは、全心活動を記録するECG装置で一般的に用いられる表面リード（誘導）システムと同じ観点を共有するわけではないが、心臓電気活動モデルは、CIEDによって記録されたEGMに直接対照する。したがって、複数のCIED EGMは、全心電気活動の表面ECG測定値に対する形態学的代替として機能する。

#### 【0036】

この形態学的フレームワークは、心室興奮パターン比較のためのQRSヒエログリフ鑄型と呼ばれている。手短に言うと、各表面電極におけるペーシング前後のQRS複合波は、R、S、Q、及びQSの4つの可能な波形要素に分解される。各QRS複合波における全要素のミリボルト（"mV"）で示される絶対振幅とミリ秒（"ms"）で示される持続時間は、特定の興奮パターンとして特徴付けて使用される。各表面電極における心室興奮は、下記表1に記載され、また図2に示す9つの可能なパターンもしくはQRSヒエログリフ（グリフ）によって特徴付けることができる。

#### 【0037】

##### 【表1】

文字	説明
R	R波のみ存在する
RS	等しい振幅を持つR波及びS波が存在する
Rs	R波及びS波が存在するが、R波の方が大きい振幅を持つ
rS	R波及びS波が存在するが、S波の方が大きい振幅を持つ
QS	等しい振幅を持つQ波及びS波が存在する
qR	Q波及びR波が存在するが、R波の方が大きい振幅を持つ
QR	等しい振幅を持つQ波及びR波が存在する
qr	Q波及びR波が存在するが、Q波の方が大きい振幅を持つ
QRS	Q波、R波、及びS波全てが存在する

#### 【0038】

左の脚ブロック（BBB）の際の典型的な心室興奮は、前平面では右から左に、水平面では前から後ろに、表面ECGでは、変動軸として記録される。QRSヒエログリフ鑄型において表面リードで記録された心臓電気活動を特徴付ける例として、この心室伝導ブロックは、表面リードI、aVL（文字：R、Rs）に優勢な陽性力、aVR（文字：QS）に陰性力、II、III、AVF（文字：R、Rs、rS、QS）に変動性の力、V1 - V2（文字：QS、rS）に優勢陰性力、V3 - V5（文字：rSからRとRsへ）における転移、及びV5 - V6（文字：R、Rs）に優勢な陽性力を伴う典型的なヒエログリフ符号を生ずる。種々の形態の心室伝導ブロックについても、同様に、他の特徴的なグリフ符号を構築することができる。

#### 【0039】

心室興奮波面融合（ventricular activation waveform fusion）の最大の証拠（maximum evidence）を生成するために患者独自の解決策を作成する工程は連続したステップで処理される。一般に、第1ステップは、患者の基礎条件を再現する。例えば、その基礎条件は、補正された基礎伝導障害（baseline conduction disturbance）を含んでいても良い。この基礎心室活動順序シミュレーションは、逆解（inverse solution）と呼ばれている。基礎シミュレーションは、患者の基礎表面ECG解析を使用して正常心室伝導モデルシミュレーションを修正して行っても良い。これら特有の体表面ECG信号は、基礎心臓電気活動のシミュレーションを明示するものとして使用することができる。

#### 【0040】

下記に説明する通り、基礎モデルは、左心室興奮における遅延を起こすように繰り返し修正される。基礎シミュレーションがECG信号から生み出される限り、基礎モデルに対す

10

20

30

40

50

る修正は、基礎モデルのQRSヒエログリフ符号における変化の影響を解析することによって確認することが出来る。

#### 【0041】

従って、一般にこの工程は、興奮波面融合の最終モデルに対応する表面ECG測定値のための前方解 (forward solution) を生み出す。すなわち、前方解 (forward solution) によって生み出され、心室電気的非同期 (ventricular electrical asynchrony) を最小化する模擬のペーシング心室活動順序 (simulated paced ventricular activation sequence) と対応するECG QRSグリフパターンは、CIEDタイミング動作を命令かつ更新するために使われる。

#### 【0042】

次に図3を参照すると、図には心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy) のためのペーシング調節パラメータを生成する方法の一工程を記載するフローチャートが示されている。ステップ302に示されるように、その方法は、患者の基礎心室活動順序の分析と特徴付けから始まる。例えれば、表面ECGリードを、心室活動順序の重要な構成要素を同定するため、基礎心室活動順序を特徴付けることに使用する。これらの重要構成要素の例は、右心室興奮時間VAT、左VAT、瘢痕容積 (scar volume)、QRS持続、及び電気軸を含むものである。

#### 【0043】

基礎心室活動順序の特徴付けの後、ステップ304に示すように、基礎モデルを生成する。この基礎モデルは、特徴付けられた基礎心室活動順序を再現し、このモデルを生成する目的は、基礎全心室伝導のために正確な患者独自のQRSヒエログリフ符号を再生する逆解 (inverse solution) シミュレーションを生み出すものである。好ましくは、基礎モデルは、以下の関連条件を最小限満足するものでなければならない。第1に、基礎モデルは、枢要電極に特に注意を払い、表面ECGにおいて対応したQRSヒエログリフ符号を含むものでなければならない。第2に、基礎モデルは、表面ECGの解析によって決定され、特徴付けられた基礎心室活動順序と対応した左心室興奮時間 (VAT) と右VATを含むものでなければならない。第3に、基礎モデルは、表面ECGの解析によって決定され、活動波面伝搬 (activation waveform propagation) と相互に影響しあう、局地的心筋瘢痕分布 (regional myocardial scar distribution) の再生を含むものでなければならない。

#### 【0044】

さらに、基礎モデルは、左脚ブロック (bundle branch block; BBB) のQRSスコアに対応する左心室瘢痕容積 (scar volume) の定量化を表すことが好ましい。左BBB表面測定値の心筋瘢痕 (myocardial scar) の影響は、特定のQRSヒエログリフ符号に変換され、梗塞領域 (infarct region) によって対立しない右方向電気力として示される。基礎心室興奮シミュレーションの左心室瘢痕の影響は、特定の解剖領域 (anatomic location) により低伝搬速度領域 (low propagation velocity region) と他の測定値とが結合することによって明らかとなる。特定の解剖学的瘢痕分布 (anatomic distribution of scar) と全心室瘢痕容積 (scar volume) のための類似情報は、心臓磁気共鳴イメージング (cardiac magnetic resonance imaging)；超音波心臓検査法 (echocardiography) のような超音波イメージング (ultrasound imaging)；及びカテーテルによる心内膜または心外膜電気活動マッピング (catheter-based endocardial or epicardial electrical activation mapping) を含む、他の良く知られた方法によって生成することが出来る。瘢痕の容積と分布を測定する正確な技術は、心室興奮シミュレーションのための正しい解剖指示を与えており、特に重要なものではない。

#### 【0045】

基礎モデルにおいて、大きさが変わる1つまたは複数の遅延領域は、患者独自の心室伝導パターンの再現を行うために必要な場合がある。組み合わせで共通する特徴は、左側心室間隔壁 (interventricular septum) の興奮波面がゆっくりと伝搬することである。遅延の開始点は、大概患者毎に様々に変化しており、ECG解析に基づくシミュレーション、または心室電気力学興奮 (ventricular electromechanical activation) に関する他の生

10

20

30

40

50

理学的情報によって様々に変化する。波面伝搬に対しその間の瘢痕または他の中断によって修正されない限り、生理学的観察結果または心室電気力学興奮 (ventricular electromechanical activation) に関する他の生理学的情報源と対応し、最後に活性化したセグメントは、最も多く左心室の後部基底部に存在するものと予想される。最新活動に対する左心室の発生時間（電気活動の最初期点）は、表面ECG解析または当業者によって知られている他の測定技術によって決定される左VATにより近づくものである。

#### 【0046】

ステップ306に示されるように、基礎モデルはその後、異なる模擬のペーシング調節パラメータのセットを用いて、繰り返し修正される。この修正は、心室興奮波面融合の生成を見つける際に適用される。模擬のペーシングシミュレーション部位の解剖学的位置は、各患者の心内膜または心外膜表面での刺激電極の公知のもしくは好ましい位置と対応している。例えば、基礎モデルに行うペーシングシミュレーションは、単一チャンバ心室タイミング (monochamber ventricular timing) の様々な操作、交差チャンバ心室タイミング (cross-chamber ventricular timing)、交差チャンバ心房心室タイミング (cross-chamber atrial-ventricular timing)、及び可変刺激強度 (stimulation strength) と可変パルス持続時間 (pulse duration) を含んでも良い。これらのペーシングシミュレーションのための方法はCIEDでもって実施されており、当業者に公知のものである。

10

#### 【0047】

ステップ308に示す通り、修正された基礎モデルは、分析し、心室電気的非同期 (ventricular electrical asynchrony) が、模擬のペーシング調節パラメータを使って最小化されるか否かを決定する。心室電気的非同期 (ventricular electrical asynchrony) を最小化する方法の例としては、単一チャンバ心室ペーシング (ventricular pacing)、各チャンバ単一位置での二心室ペーシング (biventricular pacing)、及び各チャンバにおける複数位置での二心室ペーシング (biventricular pacing) がある。特定の患者に用いられるペーシング位置調整は、下記で論じるように、前方解 (forward solution) モデルを再現するものである。起因する室興奮波面のリアルタイム分析は、波面融合が起こるまで解析される。波面融合活動は、当業者に公知の様々な基準に基づいて測定される。したがって、もし、心室電気的非同期 (ventricular electrical asynchrony) が、決定ブロック310で決められる模擬のペーシングパラメータでもって最小化されない場合、新しいペーシング調節パラメータのセットが、ステップ312で選択され、基礎モデルはこれらの新しいペーシング調節パラメータを用いて更に修正される。心室電気的非同期 (ventricular electrical asynchrony) を最小化する模擬のペーシング調節パラメータが決定されると、このパラメータのセットは、ステップ314で示されるように、CIEDまたはプログラマ用メモリに逆解 (inverse solution) の条件として収納される。

20

30

#### 【0048】

次に、格納されたペーシング調節パラメータ及び逆転条件は、ステップ316で示すように、表面ECG測定値のための前方解 (forward solution) を作成することに使用する。一般に、表面ECG測定値のための前方解 (forward solution) は、心室興奮波面融合の最終モデルと対応する。したがって、前方解 (forward solution) によるペーシング調節パラメータは、ステップ318に示すように、CIEDまたはプログラマ用メモリに収納される。

40

#### 【0049】

マルチサイトペーシングの際の波面妨害及び逆転 (wavefront opposition and reversal) は、波面融合の予想可能なECG証拠 (ECG-evidence) をもたらす。この証拠は、以下の条件によって広く特徴付けられる。一つの条件は、平常または右軸偏差 (right axis deviation) に対応する左軸偏差 (left axis deviation) 変化のような、前面電気軸 (frontal plane electrical axis) に予想される変化である。前面電気軸におけるこの変化は、前面において活動の逆転を示すものである。もう一方の条件は、QRSヒエログリフ符号に変化を予測することである。例えば、右方向の力は、リードIに優勢な左方向の力として現れ、これは前面で活動逆転を示す。QRSグリフ符号のこのような変化は、リードIにおける

50

R文字やqR、QR、またはQS文字に変化するaVLとして現れる。別の例として、前方の力は、リードに水平面での活動逆転を示す優勢な後方の力として現れる。QRSグリフ符号のそのような変化は、rS、RS、Rs、またはR文字に変化するリードV1でのQS文字として、RS、Rs、またはR文字に変化するリードV2でのQSまたはrS文字として、及びRsまたはR文字に変化するリードV3でのrSまたはRS文字として現れる。

#### 【0050】

心室融合の証拠を特徴付ける別に示す方法とは、ペーシング前後の活動進行波逆転を示すと予想される方向での、最大R波振幅における局在的または全体的測定値の変化を使用するものである。

#### 【0051】

局所的、地域的QRSヒエログリフ符号の予想される変化は、枢要電極で示された表面ECGリードI、aVL、V1及びV2において、最も良く表される。これらの枢要電極を使うことで、全心室興奮を、直交前面及び水平面において特徴付けることが出来る。リードIとaVLは、右から左方向（前面）における全心活動を示し、リードV1とV2は、前方から後方（水平面）への全心活動を示す。したがって、全心室興奮を解析するための別のアプローチは、精度に妥協することなく、表面ECG入力を簡易リードのセットに限定するものである。このリードのセットは、前面（I、aVL）における活動進行波逆転を評価するための1～2のリードと水平面（V1、V2）における1～2のリードから成立つものである。

10

#### 【0052】

例として、QRSヒエログリフ符号における前記の変化は、前面でのリードI及び水平面でのリードV1において最大となった。それゆえ、枢要電極I及びV1のみを含む簡易な表面ECGリードのセットでもって、二つの直交面で活動進行波逆転を検出する十分な観測能力を提供することが出来る。

20

#### 【0053】

ステップ320で示されるように、前方解（forward solution）のパラメータは、上記で議論したQRSヒエログリフ形態学的フレームワーク（QRS hieroglyph morphological framework）を用いてCIEDのペーシング調節パラメータに変換される。この患者独自のシミュレーションとモデリングの工程は、シミュレーションソフトウェアと表面ECGをCIEDプログラマにリンクさせることによって、リアルタイムで実行される。例えば、一般にCIEDプログラマは、植込み型CIEDと連続有線または無線の遠隔接続を維持できる。この工程を含むことは、心室興奮融合を示すQRSヒエログリフ符号のための代替として役立つ形態学的フレームワークを形成するものである。

30

#### 【0054】

基礎心室興奮のための逆解（inverse solution）の最終パラメータは、CIED及び/またはCIEDプログラマ用のレジストリに収納される。これらのパラメータは、患者または患者独自の基底条件もしくは重要な変化に応じて、前方解（forward solution）のパラメータの将来の試行や更新に使用可能である。同様に、各前方解（forward solution）のペーシングシミュレーションと対応する臨界タイミングパラメータ（公の、單一チャンバ心室タイミング（monochamber ventricular timing）；交差チャンバ心室タイミング（cross-chamber ventricular timing）；交差チャンバ心房心室タイミング（cross-chamber atrial-ventricular timing）；可変刺激強度（stimulation strength）；可変パルス持続時間（pulse duration）等）のレジストリは、CIED及び/またはCIEDプログラマ用レジストリに自動的に収納される。このレジストリは、シミュレーションによって生成された任意の望ましい臨界タイミング調節パラメータのセットを、必ずしも逆及び前方解の工程を再実行すること無く、後日再呼び出しされ修正され実行することができるよう、後に情報として引き出せるものとなっている。

40

#### 【0055】

ステップ322に示すように、QRSグリフ鋳型は、CIEDまたはプログラマ用メモリと連携しており、心調律管理（cardiac rhythm management）の際に、CIEDを作動するために使用される。例えば、QRSグリフ鋳型は、CIEDのペーシング調整パラメータを自動的かつ

50

周期的に調整するために使用する。前方解 (forward solution) から得られた心室興奮融合のためのQRSグリフ符号が、CIEDに基づく代替によって適切に再生することが出来ない場合、前方解 (forward solution) から計算された収納ペーシング調整パラメータは、CIEDの制御作業に使われるかもしれない。この場合、臨界調節パラメーターに対する周期的かつ自動的な更新は、CIEDを基本としたEGM代替 (EGM surrogates) を自動的に使用するよりはむしろ、逆または前方解 (forward solution) のシミュレーション工程を繰り返すことで実施することが出来る。

【0056】

このようにして、CRTのため単独またはマルチサイトペーシング前後における心室興奮波面伝搬の高精度かつ詳しい患者独自のシミュレーションを生成するシステム及び方法が、提供可能である。一般に、プレペーシング12リードECGは、基礎心室伝導妨害に関係した心室活動順序のための逆解 (inverse solution) を生成するために使用される。ECGによる、模擬の心室活動順序は、ペーシングシミュレーションで操作して、活動波面融合を表示させる。さらに、波面融合シミュレーションは、12リードECGの最適ペーシングの間に、前方解 (forward solution) を生成するために使用される。ペーシングECGのQRSヒエログリフ分析は、自動装置タイミング命令 (automatic device timing instruction) でもって後で統合される患者独自の活動順序を同定するためのものである。

10

【0057】

QRSヒエログリフ分析は、患者独自の基礎心室活動順序の特徴付けに使用される。また、基礎心室活動順序の重要な要素 (key component) の正確な数値的定量化が行われる。基礎心室活動順序の重要な要素の例としては、右VAT、左VAT、瘢痕容積、QRS耐性、電気軸等である。12リード表面ECGは、これらの重要な要素を得て定量化するために使用されている。左心室及び右心室刺激位置の正確な知識は、解剖学上確立している。ペーシング調整パラメータの生成をガイドするために、心室電気的非同期 (ventricular electrical asynchrony) の最小化として定義されているモデリング工程の数値的な定量化の終了点 (end point) を、心室興奮波面融合として使用し表示するものである。

20

【0058】

本発明のシステムと方法は、心室電気的非同期 (ventricular electrical asynchrony) を最小化する模擬の心室活動順序に対応する患者特異的かつペーシング後のECG QRSグリフパターンを同定することに使用される。QRSグリフパターンの同定は、逆左心室リモデリングの確率を最大化するために、CIEDタイミング動作を自動的に命令し、周期的な更新を行い、左心室ポンプ機能とCRTの際の複合的な臨床的改良を改善するものである。

30

【0059】

以上、本発明は、1つまたは複数の好ましい実施態様の観点から説明してきたが、ここに記載したものの外にも、多くの等価物、代替物、変異形、及び改変体が可能であり、本発明の範囲内に含まれることを了解しなければならない。

【図1】

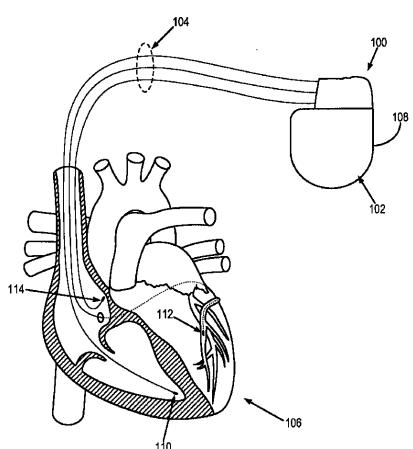


FIG. 1

【図2】

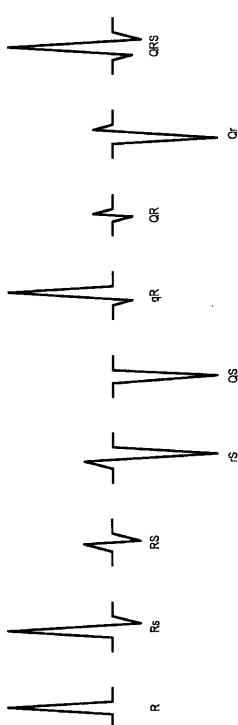
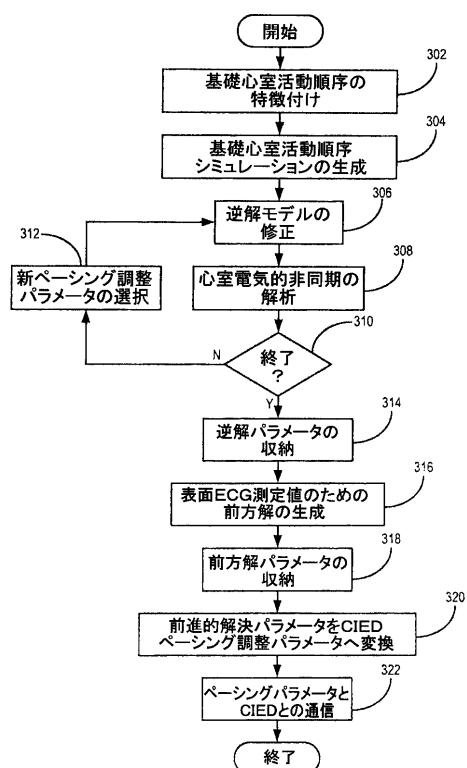


FIG. 2

【図3】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/US2012/023256</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<b><i>A61N 1/362(2006.01)i, A61N 1/365(2006.01)i, A61B 5/0402(2006.01)i, A61B 5/0452(2006.01)i, A61N 1/05(2006.01)i</i></b>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61N 1/362; A61N 1/00; A61N 1/365		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: cardiac, implantable, resynchronization therapy, baseline, activity, model, ventricular conduction, update, QRS.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SWEENEY, MICHAEL O. et al. `Analysis of Ventricular Activation Using Surface Electrocardiography to Predict Left Ventricular Reverse Volumetric Remodeling During Cardiac Resynchronization Therapy.` CIRCULATION. 9 February 2010. Vol. 121, Issue 5, pp. 626-634. See the right col. of p. 626, lines 6-9; the left col. of p. 627, lines 8-10 and 34-45; the left col. of p. 627, line 61 - the right col. of p. 627, line 50; and the right col. of p. 630, line 19 - the left col. of p. 631, line 3.	9-16
A	US 2004-0215252 A1 (VERBEEK, ALEXANDER A. M. et al.) 28 October 2004 See paragraphs [0022]-[0028] and [0034]-[0036]; claims 12-15; and figures 4-5 and 9-11.	9-16
A	US 2007-0142871 A1 (LIBBUS, IMAD et al.) 21 June 2007 See paragraphs [0025]-[0027], [0053], and [0055]; claims 1-2 and 16; and figures 1A and 3-6.	9-16
A	US 2004-0193223 A1 (KRAMER, ANDREW P. et al.) 30 September 2004 See paragraphs [0005], [0014], [0017]-[0022], and [0029]; claims 1 and 3-4; and figures 1-2.	9-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* 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 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</p> <p>"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      "&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search  24 AUGUST 2012 (24.08.2012)	Date of mailing of the international search report  <b>27 AUGUST 2012 (27.08.2012)</b>	
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer  NHO, Ji Myong Telephone No. 82-42-481-8528	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/US2012/023256****Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 1-8  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 1-8 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No. <b>PCT/US2012/023256</b>	
---	--

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004-0215252 A1	28.10.2004	CA 2523403 A1 DE 602004014752 D1 EP 1617901 A2 EP 1617901 B1 US 7079895 B2 WO 2004-096345 A2 WO 2004-096345 A3	11.11.2004 14.08.2008 25.01.2006 02.07.2008 18.07.2006 11.11.2004 03.02.2005
US 2007-0142871 A1	21.06.2007	AT 507872 T DE 602006021791 D1 EP 1962953 A1 EP 1962953 B1 JP 2009-519807 A US 7570999 B2 WO 2007-078410 A1	15.05.2011 16.06.2011 03.09.2008 04.05.2011 21.05.2009 04.08.2009 12.07.2007
US 2004-0193223 A1	30.09.2004	AT 444098 T DE 602004023371 D1 EP 1596934 A2 EP 1596934 B1 EP 1703944 A1 JP 2006-515796 A JP 2007-515225 A JP 4680205 B2 JP 4689594 B2 US 2004-0147966 A1 US 2008-0097536 A1 US 7013176 B2 US 7310554 B2 US 8126547 B2 WO 2004-069333 A2 WO 2004-069333 A3 WO 2005-063333 A1	15.10.2009 12.11.2009 23.11.2005 30.09.2009 27.09.2006 08.06.2006 14.06.2007 11.05.2011 25.05.2011 29.07.2004 24.04.2008 14.03.2006 18.12.2007 28.02.2012 19.08.2004 10.02.2005 14.07.2005

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,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,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(74)代理人 100110733

弁理士 鳥野 正司

(74)代理人 100173978

弁理士 朴 志恩

(72)発明者 スウェーニー、マイケル、オー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02458、ニュートン、ハイド アベニュー 11

F ターム(参考) 4C053 KK02 KK07