

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5613234号  
(P5613234)

(45) 発行日 平成26年10月22日 (2014. 10. 22)

(24) 登録日 平成26年9月12日 (2014. 9. 12)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 N 1/36 (2006.01)

A 6 1 N 1/36

請求項の数 14 (全 33 頁)

(21) 出願番号 特願2012-520716 (P2012-520716)  
 (86) (22) 出願日 平成22年7月13日 (2010. 7. 13)  
 (65) 公表番号 特表2012-533350 (P2012-533350A)  
 (43) 公表日 平成24年12月27日 (2012. 12. 27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/041816  
 (87) 国際公開番号 W02011/008748  
 (87) 国際公開日 平成23年1月20日 (2011. 1. 20)  
 審査請求日 平成24年3月13日 (2012. 3. 13)  
 (31) 優先権主張番号 61/225, 829  
 (32) 優先日 平成21年7月15日 (2009. 7. 15)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 505003528  
 カーディアック ペースメイカーズ, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 55112-5798  
 ミネソタ, セントポール, ハムライン  
 アベニュー ノース 4100  
 (74) 代理人 100092093  
 弁理士 辻居 幸一  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 禎男  
 (74) 代理人 100088694  
 弁理士 弟子丸 健  
 (74) 代理人 100103609  
 弁理士 井野 砂里

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 埋め込み型医療装置における遠隔ペース検出

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経標的を刺激するためのシステムであって、

少なくとも1つの電極に電氣的に接続され、神経標的を刺激する神経刺激信号を前記少なくとも1つの電極を通して送出するように構成された神経刺激装置と、

心臓活動を感知する少なくとも1つの電極を使用し、感知した前記心臓活動中のペーシングされた心臓活動を、感知した前記心臓活動中のペーシングされていない心臓活動から識別するように構成されたペース検出器と、を有し、前記ペーシングされた心臓活動は、心臓リズム管理 (CRM) 装置によって提供された心臓ペーシングによって生じ、前記ペーシングされていない心臓活動は、心臓リズム管理 (CRM) 装置によって提供された心臓ペーシングによって生じた心臓活動ではなく、

更に、前記神経刺激装置を使用して、プログラムされた神経刺激治療を制御するように構成されたコントローラと、を有し、前記コントローラは、検出した規則的な前記心臓活動を前記神経刺激治療のための入力として使用する、システム。

【請求項 2】

前記ペース検出器は、第1の比較器と、第2の比較器と、を有し、

前記第1の比較器は、感知した前記心臓活動を正の閾値と比較して、感知した前記心臓活動の立ち上がりエッジが前記正の閾値よりも高い場合に、第1の信号を生成するように構成され、

前記第2の比較器は、感知した前記心臓活動を負の閾値と比較して、感知した前記心臓

10

20

活動の立ち下がリエッジが前記負の閾値よりも低い場合に、第 2 の信号を生成するように構成される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

さらに、前記第 1 の比較器を含む第 1 のカスケード増幅器と、  
前記第 2 の比較器を含む第 2 のカスケード増幅器と、を有する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 4】

さらに、前記第 1 の比較器から前記第 1 の信号を受け取るための第 1 のサンプル / ホールド回路と、

前記第 2 の比較器から前記第 2 の信号を受け取るための第 2 のサンプル / ホールド回路と、を有する、請求項 3 に記載のシステム。

10

【請求項 5】

前記ペース検出器は、感知した前記心臓活動内のオーバードライブペーシングを検出するように構成される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記コントローラは、検出したオーバードライブペーシングに応答して、前記神経刺激治療を中断又は修正するように構成される、請求項 5 に記載のシステム。

【請求項 7】

前記コントローラは、オーバードライブペーシングがもはや検出されなくなった場合、又は、抗不整脈ショックを検出した場合、又は、オーバードライブ後ペーシング期間の終了後、修正前の神経刺激治療に戻るように構成される、請求項 6 に記載のシステム。

20

【請求項 8】

前記コントローラは、

第 1 のタイマを開始させ、

前記第 1 のタイマの終了後に第 1 のペースを検出し、

前記第 1 のペースを検出したときに第 2 のタイマを開始させ、

前記第 2 のタイマの終了前に第 2 のペースを検出し、前記第 2 のペースの検出に  
応答してカウントを増やし、後続のペースを予想して前記第 2 のタイマを再び開始させ、前記  
カウントと抗頻脈ペーシングを表明するための閾値とを比較し、

前記再び開始させた前記第 2 のタイマの終了前に前記後続のペースを検出し、後続の  
ペースの検出に  
応答して前記カウントを増やし、前記カウントとオーバードライブペー  
シングを表明するための閾値とを比較するように構成される、請求項 5 に記載のシステム。

30

【請求項 9】

前記第 1 のタイマは、約 5 秒であり、前記第 2 のタイマは、一連の急速なペーシングを  
検出するために約 330 ミリ秒以下である、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記ペース検出器は、規則的な右心房活動を規則的な右心室活動から識別するように構成され、又は、両心室ペーシング及びそれに後続する前記両心室ペーシングの消失を検出するように構成される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 11】

プログラムされた前記神経刺激治療は、刺激 ON 部分と刺激 OFF 部分を含む負荷サイクルを有し、

前記コントローラは、前記刺激 ON 部分中に検出したペースと前記刺激 OFF 部分中に検出したペースとを識別するように構成される、請求項 1 に記載のシステム。

40

【請求項 12】

前記コントローラは、前記刺激 ON 部分中に検出したペースと前記刺激 OFF 部分中に検出したペースとを使用して前記神経刺激治療を修正するように構成される、請求項 11 に記載のシステム。

【請求項 13】

前記ペース検出器は、パルス幅を監視して、検出したペースのペース位置を決定するよ

50

うに構成され、異なる位置に異なるペーシングパルスを使用する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 1 4】

前記ペース検出器は、感知した心臓活動を分析して、少なくとも 1 つの心電図成分を特定し、特定した前記少なくとも 1 つの心電図成分を使用して、検出したペースを特定するように構成され、前記少なくとも 1 つの心電図成分は、QRS 波、P 波、T 波、又は AV 遅延を含む、請求項 1 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

〔優先権の主張〕

本願は、2009 年 7 月 15 日に出願された米国仮特許出願第 61/225,829 号に基づく優先権の利益を主張し、上記米国仮特許出願を本明細書に援用する。

【0002】

本願は、概略的には、医療装置に関し、より詳細には、ペーシングされた心臓活動を遠隔感知するためのシステム、装置及び方法に関する。

【背景技術】

【0003】

心臓刺激装置などの慢性電気刺激装置を埋め込んで、医学治療を行うことが知られている。心臓刺激装置の例には、ペースメーカー、埋め込み型心臓除細動器 (ICD)、並びにペーシング及び除細動機能を実施できる埋め込み型装置などの埋め込み型心臓リズム管理 (CRM) 装置がある。

20

【0004】

心臓リズム管理 (CRM) 装置は、心臓リズム異常を治療するために、選択された心腔に電気刺激を適用する埋め込み型装置である。例えば、埋め込み型ペースメーカーは、タイミングを合わせたペーシングパルスで心臓のペーシングを行う心臓リズム管理 (CRM) 装置である。正しく機能している場合、ペースメーカーは、最小心拍数を強要することにより、心臓が代謝要求を満たすために心臓自体を適切なリズムでペーシングできないことを補う。心臓リズム管理 (CRM) 装置によっては、収縮を調整するために、心臓の異なる領域に送出されるペーシングパルスを同期させるものもある。収縮を調整することにより、心臓が効率的にポンプ運動しながら十分な心拍出量を提供できるようになる。

30

【0005】

神経標的を刺激 (神経性刺激、神経刺激又は神経調節と呼ばれる) して、様々な病状を治療することが提案されてきた。例えば、研究では、頸動脈洞枝を電気刺激すると実験的高血圧が低下し、頸動脈洞自体の圧受容領域を直接電気刺激すると実験的高血圧が反射的に低下することが示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献 1】米国特許出願公開第 2008/0177191 号明細書

40

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献 1】「ECG (心電図) 信号の QRS 群検出: 差分操作法」Yun-Chi Yeh 及び Wen-June Wang、Computer Methods and Programs in Biomedicine、第 91 巻、第 3 号 (2008 年 9 月)、245 ~ 254 頁

【非特許文献 2】「音響的呼吸流量」A. Yadollahi 及び Z. M. K. Mousavi 著、IEEE Engineering in Medicine and Biology、2007 年 1 月 / 2 月、56 ~ 61 頁

【非特許文献 3】「音響手段による無呼吸検出」、Yadollahi, A.、Mous

50

savi, Z. 著、Engineering in Medicine and Biology Society、2006年、EMBS 06年、第28回 IEEE 年次国際大会、2006年8月30日～2006年9月3日、4623～4626頁

【非特許文献4】「気管音エントロピーを用いて呼吸流量を推定するための口バスト法」Yadollahi, A., Mousavi, Z., M. K. 著、Biomedical Engineering, IEEE Transactions、第53巻、第4号、2006年4月、662～668頁

【非特許文献5】「健常者における胸壁呼吸音のスペクトル特性」Gavriely, N., Nissan, M., Rubin A. H. 及びGugall, D. W. 著、Thorax、11995、第50巻、1292～1300頁

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本明細書で説明する様々な実施形態は、ペーシングされた心臓活動を遠隔感知することに関する。

【0009】

神経標的を刺激するためのシステムの実施形態は、神経刺激装置、ペース検出器、及びコントローラを含む。神経刺激装置は、少なくとも1つの電極に接続され、この少なくとも1つの電極を通じて神経刺激信号を送出して神経標的を刺激するように構成される。ペース検出器は、少なくとも1つの電極を使用して心臓活動を感知し、感知した心臓活動の中のペーシングされた心臓活動を、感知した心臓活動の中のペーシングされていない心臓活動から識別するように構成される。コントローラは、神経刺激装置を使用し、且つ、検出したペーシングされた心臓活動を、プログラムされた神経刺激治療のための入力として使用し、この神経刺激治療を制御するように構成される。

20

【0010】

埋め込み型神経刺激装置を作動させる方法の実施形態によれば、埋め込み型神経刺激装置内のペース検出器を使用して心臓活動を感知し、ペーシングされた心臓活動とペーシングされていない心臓活動とを識別する。検出した心臓活動を、埋め込み型神経刺激装置が行うプログラムされた神経刺激治療のための入力として使用し、神経刺激治療を制御する。

30

【0011】

この概要は、本出願のいくつかの教示の概観であり、本発明の主題を排他的又は包括的に取り扱うことを意図するものではない。本発明の主題のさらなる詳細は、詳細な説明及び添付の特許請求の範囲で見出される。本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲及びその均等物によって定められる。

【0012】

様々な実施形態を例示として添付図面の図に示す。かかる実施形態は、本発明の主題を例示するものであり、包括的又は排他的な実施形態であることを意図するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】本願発明の様々な実施形態に使用される生理的信号を感知するための様々な技術を示す図である。

40

【図2】様々な実施形態による、埋め込み型神経刺激装置及び埋め込み型心臓リズム管理(CRM)装置を示す図である。

【図3】例えば加速度計を使用して検出される、心音S1及びS2を示す図である。

【図4】心音とQRS波との間の関係、及び、心音と左心室圧力との間の関係を示す図である。

【図5】心拍数を決定するのに使用される心音間隔を計算する方法の実施形態を示す図である。

【図6】平均心拍数又は心拍数変動(HRV)を計算するために心音を用いる方法の実施

50

形態を示す図である。

【図 7】神経刺激を行っている期間中及び神経刺激を行っていない期間中の心拍数を決定するために心音を用いる方法の実施形態を示す図である。

【図 8】不整脈を検出するために心音を用いる方法の実施形態を示す図である。

【図 9】心音を用いて決定された心拍数に基づいて神経刺激を修正する方法の実施形態を示す図である。

【図 10】専用の神経刺激電極及び心電図感知電極（カンに対する単極又は双極）を有する複合神経リードの実施形態を示す図である。

【図 11】心臓活動を遠隔検出するのに使用される神経刺激リード及び別個の感知スタブリードを有する埋め込み型神経刺激装置の実施形態を示す図である。

10

【図 12 A】狭い場のベクトル感知能力を有する装置の実施形態を示す図である。

【図 12 B】狭い場のベクトル感知能力を有する装置の実施形態を示す図である。

【図 13】広い場のベクトル感知能力を有する装置の実施形態を示す図である。

【図 14】様々な実施形態による、遠隔心拍数決定のための遠隔心臓 R 波検出を示す図である。

【図 15】神経刺激治療にフィードバックするために心拍数を監視する方法の実施形態を示す図である。

【図 16】神経刺激治療のために心拍数情報の傾向を得る方法の実施形態を示す図である。

。

【図 17】不整脈を検出する方法の実施形態を示す図である。

20

【図 18】神経刺激治療を修正する方法の実施形態を示す図である。

【図 19】遠隔心臓ペース検出回路の実施形態を示す図である。

【図 20】図 19 に示す遠隔心臓ペース検出回路を使用してパルスを検出する実施形態の流れ図である。

【図 21】検出されたペースと右心室ペースを相関させる方法の実施形態を示す図である。

。

【図 22】抗頻脈ペーシング（A T P）を検出する方法の実施形態を示す図である。

【図 23】抗頻脈ペーシングを神経刺激治療への入力として使用する方法の実施形態を示す図である。

【図 24】検出されたペーシングを入力として使用する閉ループ神経刺激の様々な実施形態を示す図である。

30

【図 25】様々な実施形態に使用される、バンドパスフィルタ処理された気管音の例を示す図である。

【図 26】気管音をフィルタ処理する方法の実施形態を示す図である。

【図 27】神経刺激を調整する方法の実施形態を示す図である。

【図 28】神経刺激周波数に合わせてフィルタ処理された加速度計を監視することによって喉頭振動を検出する方法の実施形態を示す図である。

【図 29】神経刺激を制御する方法の実施形態を示す図である。

【図 30】神経刺激バーストにわたって監視され且つフィルタ処理された加速度計信号を使用して神経刺激を制御する方法の実施形態を示す図である。

40

【図 31】加速度計データを使用して神経刺激治療を迅速に調整する方法の実施形態を示す図である。

【図 32】診断目的で又は閉ループ神経刺激用に呼吸パラメータを遠隔感知するために加速度計を使用する方法の実施形態を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本願発明の以下の詳細な説明では、本願発明を実施できる具体的な態様及び実施形態を一例として示す添付図面を参照する。これらの実施形態について、当業者が本願発明を実施できるように十分に詳しく説明する。他の実施形態を利用することもでき、本願発明の範囲から逸脱することなく構造的、論理的、及び電気的変更を行うこともできる。本開示

50

における「ある ( a n )」、「1つの ( o n e )」、又は「様々な ( v a r i o u s )」実施形態への言及は、必ずしも同じ実施形態に対するものではなく、このような言及は、複数の実施形態を想定したものである。従って、以下の詳細な説明を限定的な意味でとらえるべきではなく、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ定義され、このような特許請求の範囲に権利が与えられた法的同等物の全ての範囲を伴う。

#### 【 0 0 1 5 】

##### 〔生理学の概観〕

読者のために、本明細書では、自律神経刺激に関する生理学について簡単に説明する。自律神経系 ( A N S ) が「不随意」器官を調節するのに対し、随意 ( 骨格 ) 筋の収縮は、体性運動神経によって制御される。不随意器官の例には、呼吸器官及び消化器官を含み、さらに、血管及び心臓を含む。多くの場合、自律神経系 ( A N S ) は、例えば腺を調節し、皮膚、眼、胃、腸及び膀胱の筋肉を調節し、心筋及び血管周囲の筋肉を調節するように不随意的且つ反射的な仕方

10

#### 【 0 0 1 6 】

自律神経系 ( A N S ) は、交感神経系と、副交感神経系を含む。交感神経系は、非常事態に対するストレス及び「闘争・逃走反応」に関連する。数ある効果の中でも特に、「闘争・逃走反応」は、血圧及び心拍数を増加させて骨格筋血流を増やし、消化力を低下させて「闘争・逃走」のためにエネルギーを供給する。副交感神経系は、くつろぎ、並びに「休息及び消化反応」に関連し、数ある効果の中でも特に、血圧及び心拍数を低下させ、消化力を高めてエネルギーを節約する。自律神経系 ( A N S ) は、正常な内部機能を維持し、体性神経系と共に機能する。

20

#### 【 0 0 1 7 】

交感神経系が刺激されると、心拍数及び心拍力が増加し、交感神経系が抑制されると ( 又は、副交感神経系が刺激されると )、心拍数及び心拍力が減少する。求心性神経が、神経中枢に向かうインパルス伝える。遠心性神経が、神経中枢から遠ざかるインパルス伝える。

#### 【 0 0 1 8 】

交感神経系及び副交感神経系を刺激すると、心拍数及び血圧以外にも影響が及ぶことがある。例えば、交感神経系を刺激すると、瞳孔が拡張し、唾液及び粘液の生成が減少し、気管支筋が弛緩し、胃の不随意収縮 ( 蠕動 ) の連続波及び胃の運動性が低下し、肝臓によるグリコーゲンからグルコースへの変換が高まり、腎臓による尿分泌が減少し、膀胱の壁が弛緩してその括約筋が締まる。副交感神経系を刺激すると ( 交感神経系を抑制すると )、瞳孔が収縮し、唾液及び粘液の生成が増加し、気管支筋が収縮し、胃及び大腸の分泌及び運動性が高まり、小腸での消化力が増加し、尿分泌が増加し、膀胱の壁が収縮してその括約筋が弛緩する。交感神経系及び副交感神経系に関連する機能は多く、これらは互いに複雑に統合されることがある。

30

#### 【 0 0 1 9 】

迷走神経の調節を用いて、以下に限定されるわけではないが、心不全、M I ( 心筋梗塞 ) 後リモデリング、及び高血圧症を含む様々な心臓血管疾患を治療することができる。以下、これらの症状について簡単に説明する。

40

#### 【 0 0 2 0 】

心不全は、心臓機能が、組織の代謝要求を満たすのに十分なレベルよりも低下することがある正常未満の心拍出量を引き起こす臨床的症候群を意味する。心不全は、これに伴う静脈及び肺の鬱血に起因する鬱血性心不全 ( C H F ) として現れることもある。心不全は、虚血性心疾患、高血圧症及び糖尿病などの様々な病因によって起こり得る。

#### 【 0 0 2 1 】

高血圧症は、心疾患及びその他の関連する心臓合併症の原因となる。高血圧症は、血管が収縮するとき

50

昇するような高血圧に関連する。高血圧症は、収縮期血圧が140 mmHgを超えるもの、又は拡張期血圧が90 mmHgを超えるものとして任意に定義されている。高血圧症を放置すると、以下に限定されるわけではないが、網膜血管疾患及び脳卒中、左心室肥大及び不全、心筋梗塞、解離性動脈瘤、及び腎血管疾患が引き起こされる。

#### 【0022】

心臓リモデリングは、構造的、生化学的、神経ホルモンの、及び電気生理的要因に関連する心室の複雑なリモデリング過程を意味し、心筋梗塞(MI)又は心拍出量を減少させるその他の原因によって生じ得る。心室リモデリングは、心室の拡張期充満圧が増加し、これによりいわゆる前負荷(すなわち、拡張期末期の心室内の血液容量によって心室が伸張する程度)が高まるいわゆる後方不全に起因して心拍出量を高めるように機能する生理的代償機構によって引き起こされる。前負荷が高まると、心収縮期中の1回拍出量が増え、これは「フランクスターリング」の法則として知られている現象である。しかしながら、心室は、前負荷が高まることによりある期間にわたって伸びると、拡張するようになる。心室容量が増大すると、所与の収縮期圧における心室壁応力が増加する。これが、増加した圧力・容積での仕事を心室が行うことと相俟って、心室筋を肥大させるための刺激となる。拡張の不利点は、正常な残りの心筋に余分な仕事量が課されて壁の張力が増大する点(ラプラスの法則)であり、これが肥大をもたらす刺激に相当する。肥大が、張力の増大に見合うほど十分でない場合、さらなる及び進行性の拡張をもたらす悪循環が起きる。心臓が拡張し始めると、ホルモン分泌及び交感神経放電に反応する血管運動中枢神経系コントロールセンタに求心性圧受容器信号及び心肺受容器信号が送られる。血行動態、交感神経系及びホルモン変調(例えば、アンギオテンシン変換酵素(ACE)活性の有無)の組合せが、心室リモデリングに伴う細胞構造の有害な変化の主な原因となる。肥大を引き起こす持続的応力は、心筋細胞のアポトーシス(すなわち、プログラムされた細胞死)及び最終的な壁薄化を引き起こし、これが心機能をさらに悪化させる。従って、心室拡張及び肥大は、最初は補償的なものであり心拍出量を増やすことができるが、この過程は、最終的に収縮機能不全と拡張機能不全の両方に至る。心室リモデリングの程度は、心筋梗塞(MI)及び心不全後の患者の死亡率の増加と確実に相関することが示されている。

#### 【0023】

##### 〔治療例〕

様々な実施形態は、神経刺激治療を行うための独立型装置を外部又は内部のいずれかに提供する。例えば、本願発明は、心筋梗塞(MI)又は心不全後治療の一部として神経刺激を通じた抗リモデリング治療を行うことができる。限定的な意味ではない例示として、高血圧症治療及びコンディショニング治療においても神経刺激を使用することができる。てんかん、抑鬱症、疼痛、肥満、高血圧症、睡眠障害、及び精神神経疾患を治療するための治療などの非心臓用途においても本願発明を実施することができる。様々な実施形態は、神経刺激を、徐脈ペーシング、抗頻脈治療及びリモデリング治療などの1つ又は2つ以上の他の治療と統合するシステム又は装置を提供する。

#### 【0024】

##### 〔神経刺激治療〕

神経刺激治療の例には、睡眠呼吸障害などの呼吸障害、高血圧症などを治療するための血圧管理、心臓リズム管理、心筋梗塞及び虚血、心不全、てんかん、抑鬱症、疼痛、偏頭痛、並びに摂食障害及び肥満のための神経刺激治療がある。多くの提案される神経刺激治療は、迷走神経の刺激を含む。上述した他の神経刺激治療のリストは、包括的なリストであることを意図するものではない。神経刺激は、電気、音響、超音波、光及び磁気刺激を使用して行うことができる。電気神経刺激は、神経カフ、血管内給送リード、又は経皮電極のいずれかを使用して行うことができる。

#### 【0025】

治療の実施形態は、心室リモデリングを予防及び/又は治療するものである。自律神経系の活動は、心筋梗塞(MI)の結果として又は心不全に起因して発生する心室リモデリングに少なくとも部分的に関与する。例えば、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害

剤及びベータブロッカーを使用した薬理学的介入により、リモデリングに影響を与えることが立証されている。しかしながら、薬物治療には副作用の危険が伴い、薬剤の効果を正確に調節することも困難である。本願発明の実施形態は、抗リモデリング治療（ART）と呼ばれる、自律神経活動を調節する電気刺激手段を採用する。このような自律神経活動の調節は、リモデリング制御治療（RCT）とも呼ばれる心室再同期ペーシングとともに行った場合、相乗的に心臓リモデリングを好転させ、又は予防するように機能する。

#### 【0026】

1つの神経刺激治療の実施形態は、高血圧症を抑えるのに十分な持続期間にわたって圧反射を刺激することにより、高血圧症を治療するものである。圧反射は、圧受容器又は求心性神経幹の刺激によって引き起こされ得る反射である。圧反射の神経標的は、内部からの圧力増加に起因する壁の伸長を感知し、この圧力を減少させる傾向にある中枢性反射機構の受状態として機能する任意の圧力変化センサ（例えば、圧受容器として機能するセンサ神経終末）を含む。圧反射の神経標的は、圧受容器から延びる神経経路も含む。圧反射の神経標的として機能できる神経幹の例は、迷走神経、大動脈神経及び頸動脈神経である。

10

#### 【0027】

##### 〔心筋刺激治療〕

様々な神経刺激治療を、様々な心筋刺激治療と統合することができる。治療を統合することで、相乗効果をもたらすことができる。治療を互いに同期させることができ、感知されたデータをこれらの治療間で共有することもできる。心筋刺激治療では、心筋の電気刺激を使用して心臓治療を行う。以下、心筋刺激治療のいくつかの例を示す。

20

#### 【0028】

ペースメーカーは、タイミングを合わせたペーシングパルスで心臓のペーシングを行う装置であり、通常は心拍が遅すぎる徐脈を治療するための装置である。正しく機能している場合、ペースメーカーは、最小心拍数を強要することにより、心臓が代謝要求を満たすために心臓自体を適切なリズムでペーシングできないことを補う。血液の効率的なポンプ送りを促進するために、心臓サイクル中に心腔が収縮する態様及び程度に影響を与える埋め込み型装置も開発されてきた。心臓は、心腔が協調して収縮するときには、より効率的にポンプ運動し、通常、この結果は、心筋全体にわたる興奮の急速な伝達（すなわち脱分極）を可能にする、心房及び心室の両方における特殊化された伝導路によってもたらされる。これらの伝導路は、興奮性インパルスを洞房結節から心房筋に、房室結節に、そこから心室筋に伝達して、両心房及び両心室を協調的に収縮させる。これにより、各心腔の筋繊維の収縮が同期するとともに、各心房又は心室の収縮が反対側の心房又は心室と同期する。正常に機能する特殊化された伝導路によって与えられる同期が無ければ、心臓のポンプ運動効率は大幅に低下する。これらの伝導路の病変及びその他の心室間又は心室内伝導の障害は、心不全の原因因子である可能性があり、心臓機能の異常によって心拍出量が末梢組織の代謝要求を満たすのに十分なレベルよりも低下した臨床的症候群を示す。これらの障害を治療するために、心臓再同期治療（CRT）と呼ばれる心房及び/又は心室収縮の協調の改善を目的として、適切にタイミングを合わせた電気刺激を1つ又は2つ以上の心腔に与える埋め込み型心臓装置が開発されてきた。心臓再同期は、心筋収縮力に直接影響を与えるものではないが、再同期によって心室がより協調的に収縮し、ポンプ運動効率が改善され、心拍出量が増えるので、心不全の治療に有用である。心臓再同期治療（CRT）の例では、両心室に同時に又は特定の二心室オフセット間隔で分けて、及び内因性心房収縮の検出又は心房ペースの送出に対する特定の房室補正間隔後に刺激パルスを適用する。

30

40

#### 【0029】

心臓再同期治療（CRT）は、心筋梗塞（MI）及び心不全後の患者で起こり得る有害な心室リモデリングを低減させるのに有効な場合がある。察するに、これは、心臓再同期治療（CRT）を適用した場合に心臓のポンプサイクル中に心室が受ける壁張力の分布が変化する結果であると思われる。心筋繊維が収縮前に伸張する度合いは、前負荷と呼ばれ

50



、筋繊維短縮の最大張力及び速度は、前負荷が増えるとともに増加する。心筋領域が他の領域に対して遅れて収縮する場合、これらの対立する領域の収縮により、遅れて収縮する領域が伸張して前負荷が増加する。心筋繊維が収縮するときにこれに加わる張力又は応力の度合いは後負荷と呼ばれる。血液が大動脈及び肺動脈へ送り出されると、心室内の圧力は拡張期の値から収縮期の値へと急速に上昇するので、興奮性刺激パルスによって最初に収縮する心室の部分は、遅れて収縮する心室の部分よりも後負荷が低いことを背景にして、このように作用する。従って、他の領域よりも遅れて収縮する心筋領域では、前負荷と後負荷の両方が増加する。この状況は、心筋梗塞（M I）に起因する心不全及び心室機能不全に伴う心室収縮遅延によって生じることが多い。遅れて活性化する心筋領域にかかる壁張力が増加すると、心室リモデリングを引き起こす可能性が最も高くなる。心臓再同期治療（C R T）は、心室内の梗塞領域の近くの1つ又は2つ以上の部位を、より協調した収縮が引き起こされるようにペースリングすることにより、収縮期中に遅れて活性化して壁張力が増加していたはずの心筋領域を事前に興奮させる。リモデリング領域を他の領域に対して事前に興奮させると、この領域が機械的応力からの負荷を受けず、リモデリングの好転又は予防を行えるようになる。ほとんどの頻脈性不整脈を、電氣的除細動、Q R S群と同期して心臓に与える電気ショック、及び除細動、Q R S群と同期せずに与える電気ショックを使用して終了させることができる。電気ショックは、心筋を脱分極すると同時に不応性にすることによって、頻脈性不整脈を終了させる。埋め込み型除細動器（I C D）として知られている心臓リズム管理（C R M）装置の類は、装置が頻脈性不整脈を検出した場合、心臓にショックパルスを与えることによってこの種の治療を行う。別の種類の頻脈の電気治療は、抗頻脈ペースリング（A T P）を含む。心室抗頻脈ペースリング（A T P）では、頻脈を引き起こすリエントリー回路を遮断するために、心室を1つ又は2つ以上のペースリングパルスと競合的にペースリングする。通常、最新の埋め込み型除細動器（I C D）は、抗頻脈ペースリング（A T P）能力を有し、頻脈性不整脈が検出された場合、抗頻脈ペースリング（A T P）治療又はショックパルスを与える。抗頻脈ペースリング（A T P）は、オーバードライブペースリングと呼ばれる。間欠的ペースリング治療（I P T）などの他のオーバードライブペースリング治療も存在し、これらはまたコンディショニング治療と呼ばれる。

#### 【 0 0 3 0 】

##### 〔 遠隔生理的感知 〕

埋め込み型神経調節装置の様々な実施形態では、生理的感知を用いて治療及び診断を強化する。例えば、様々な実施形態は、心拍に基づく治療、心臓サイクルに関係する治療、抗頻脈ペースリング（A T P）検出に関係する治療、平均心拍数に関係する治療、心拍数変動（H R V）に関係する治療、又はその他の心臓診断に関係する治療を提供する。様々な実施形態は、埋め込み式心臓リードを含まない埋め込み型神経調節装置にこれらのような入力を提供する。

#### 【 0 0 3 1 】

心臓活動、心臓ペースリング、喉頭振動、咳及び／又はその他の電気機械的生理的活動を遠隔感知することで、神経調節アルゴリズム、神経調節治療ドライバアルゴリズム、神経調節心不全診断及びその他の診断及び特徴に入力を提供することができる。図1は、本願発明の様々な実施形態に使用される生理的信号を感知するための様々な技術を示す。例えば、閉ループ治療又は診断に使用されることがある遠隔生理的感知100は、電極を用いて行われてもよいし、加速度計（X L）102を用いて行われてもよい。心臓活動を遠隔感知するのに使用される電極は、心拍数103を検出したり、A V間隔104を検出したり、心臓リズム管理（C R M）装置105によって提供されるベースを検出したり、抗頻脈ペースリング（A T P）106を検出したり、心拍数変動（H R V）107を測定したりするのに使用される。遠隔感知された心臓活動を様々なアルゴリズムに使用できるので、これらの例は、排他的なリストであることを意図するものではない。加速度計を、心臓活動を遠隔感知するのに使用することができ、従って、心拍数108を検出したり、A V間隔109を検出したりするのに使用することができる。加速度計は、迷走神経刺激治療等

の神経刺激治療のためのフィードバック又はその他の入力として使用することができる喉頭振動 1 1 0、咳 1 1 1、又は呼吸活動 1 1 2を検出するのに使用してもよい。

#### 【 0 0 3 2 】

図 2 は、様々な実施形態による、埋め込み型神経刺激装置 2 1 3 及び埋め込み型心臓リズム管理 (CRM) 装置 2 1 4 を示す。例えば、神経刺激装置 2 1 3 は、図示のように頸部の迷走神経を刺激するように構成される。心臓リズム管理 (CRM) 装置の例は、ペースメーカー、除細動器及び抗頻脈装置などの抗不整脈装置、及び心臓再同期治療 (CRT) を行う装置を含む。図示の神経刺激装置 2 1 3 は、神経刺激の送出に使用するための神経刺激リード 2 1 5 を有する。図示のリードの実施形態は、神経カフ電極 2 1 6 を有する。他のリードの実施形態は、神経の経血管刺激 (内頸静脈からの迷走神経の刺激など) を提供する。いくつかの実施形態では、神経刺激リード 2 1 5 が、神経感知能力及び / 又は遠隔感知能力 (加速度計及び / 又は電極感知など) を有する。神経刺激装置 2 1 3 のいくつかの実施形態は、遠隔感知能力を提供するためのスタブリード 2 1 7 を有する。図示の心臓リズム管理 (CRM) 装置 2 1 4 は、右心房リード 2 1 8 及び右心室リード 2 1 9 を含む。様々な装置の実施形態には、その他のリード、追加のリード、又はより少ないリードを使用することができる。いくつかの実施形態では、神経刺激装置 2 1 3 が、図 2 に大まかに示すような迷走神経刺激装置である。いくつかの実施形態では、神経刺激装置が脊髄刺激装置である。

10

#### 【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態によれば、神経刺激装置が、唯一患者に埋め込んだ医療装置である。いくつかの実施形態では、患者に神経刺激装置と心臓リズム管理 (CRM) 装置が両方とも埋め込まれる。いくつかの実施形態では、神経刺激装置と心臓リズム管理 (CRM) 装置が通信する。この通信は無線であってもよく、又は 2 つの装置間のテザーなどの有線接続を通じたものであってもよい。いくつかの実施形態では、神経刺激装置が、心臓リズム管理 (CRM) 装置と通信せずに作動し、従ってペース及び心拍数などを単独で感知する。

20

#### 【 0 0 3 4 】

本願発明の様々な実施形態では、加速度計を使用して心拍数変動 (HRV) を遠隔感知して、心不全 (HF) 診断を行う。心拍数変動 (HRV) 及びその他の心不全 (HF) 診断は、R 波間のタイミングに基づくのがよい。いくつかの実施形態では、心音からの S 1 間隔データを記憶し、このデータを R 波間隔の代わりに心拍数変動 (HRV) 診断に使用する。

30

#### 【 0 0 3 5 】

埋め込み型医療装置内の加速度計を使用して、心音を確認することができる。既知の種類的心音には、「第 1 の心音」すなわち S 1、「第 2 の心音」すなわち S 2、「第 3 の心音」すなわち S 3、「第 4 の心音」すなわち S 4、及びこれらの様々な副成分がある。心音は、心不全状態の判断に使用することができる。第 1 の心音 (S<sub>1</sub>) は、心室収縮期の開始時に始まり、混ざり合った関連しない低周波数の一連の振動で構成される。S 1 は、主に心室腔内の血液の動揺及び心腔壁の振動によって生じる。S 1 の強度は、主に心室収縮力の関数であるが、心房及び心室収縮期間隔の関数でもある。半月弁の閉鎖によって生じる第 2 の心音 (S<sub>2</sub>) は、より高い周波数振動で構成され、第 1 の心音よりも持続期間が短く、強度も低く、「スナッピング」の質が高い。第 2 の心音は、半月弁の突然閉鎖によって生じ、この閉鎖した弁の伸張及び跳ね返りによって血液柱及び緊張した血管壁の揺動を引き起こす。第 3 の心音 (S<sub>3</sub>) は、胸壁が薄い子供又は左心室不全に起因する急速充満波を抱える患者でより頻繁に聞こえ、極めて低強度の低周波数振動で構成される。この心音は、拡張早期に生じ、房室弁の開放時に心室に入る血液が急加速及び急減速することによって生じる心室壁の振動によるものであると考えられている。第 4 の又は心房音 (S<sub>4</sub>) は、極めて低い周波数の振動で構成され、健常者で聞こえることがある。この心音は、心房収縮によって発生する血液及び心腔の動揺によって生じる。S<sub>3</sub> 及び S<sub>4</sub> 音が際立つ場合、何らかの異常状態の兆候である可能性があり、診断する意味がある。例えば、

40

50

S<sub>3</sub>振幅が大きいほど、心不全（HF）状態がより重症であることを反映する傾向にある。以下では、「心音」という用語は、任意の心音（S<sub>1</sub>など）及びその任意の成分（例えば、僧帽弁閉鎖を示すS<sub>1</sub>のM<sub>1</sub>成分）を意味する。S<sub>1</sub>、S<sub>2</sub>及び恐らくS<sub>3</sub>音を、加速度計信号から識別することができる。「心音」は、心臓活動によって生じるマイクで感知できる聞き取れる機械的振動、並びに加速度計で感知できる心臓活動によって生じる聞き取れる機械的振動及び聞き取れない機械的振動を含む。

#### 【0036】

特許文献1は、心音、心音とQRS波の関係、及び、心音と左心室圧力との関係について記載しており、特許文献1を本明細書に援用する。図3は、例えば加速度計を使用して検出される、心音S<sub>1</sub>及びS<sub>2</sub>を示し、図4は、心音とQRS波との関係、及び、心音と左心室圧力との関係を示す。

10

#### 【0037】

心拍数決定は、S<sub>1</sub>音又はその他の心音の間隔（例えば、S<sub>2</sub>からS<sub>2</sub>まで、又はS<sub>3</sub>からS<sub>3</sub>まで、又はS<sub>4</sub>からS<sub>4</sub>まで）を計算することによって行うのがよい。S<sub>1</sub>を一例として使用する。図5は、心拍数を決定するのに使用される心音間隔を計算する方法の実施形態を示す。この方法は、タイマを初期化し、検出されるS<sub>1</sub>音を待つ。連続するS<sub>1</sub>音の間隔を計算する。

#### 【0038】

S<sub>1</sub>を計算すると、一定の期間の平均心拍数を特定することができる。様々な実施形態は、S<sub>1</sub>音又はS<sub>2</sub>心音に基づく離散期間にわたる平均心拍数を提供する。図6は、平均心拍数又は心拍数変動（HRV）を計算するために心音を使用する方法の実施形態を示す。計算した心音（例えば、S<sub>1</sub>音）の間隔を記憶する。複数のサンプル間隔を記憶し、それを使用して、多数サンプルにわたる平均心拍数を計算する。複数のサンプル間隔を使用して、心拍数変動の測定値を計算してもよい。

20

#### 【0039】

神経刺激治療は、神経刺激を間欠的に適用する。様々な実施形態は、神経刺激がONのとき及び神経刺激がOFFのときの平均心拍数の傾向を得る。図7は、神経刺激を行っている期間中及び神経刺激を行っていない期間中の心拍数を決定するために心音を使用する方法の実施形態を示す。例えば、いくつかの実施形態は、ON部分（例えば、毎分約10秒間の一連のパルス）とOFF部分（例えば、約50秒）を含む負荷サイクルで神経刺激を適用する。ON部分及び/又はOFF部分の他のタイミングを使用してもよく、本願発明は、10秒のON部分及び50秒のOFF部分を有する実施形態に限定されない。従って、図示の実施形態では、720において、神経刺激を約10秒適用する。721に示すように、神経刺激を適用した10秒間に検出されたS<sub>1</sub>音の数を特定する。10秒の神経刺激の適用後、722において、神経刺激を負荷サイクルのOFF部分（例えば、約50秒）にわたって適用不能にする。723に示すように、神経刺激を適用不能にした期間中に検出されたS<sub>1</sub>音の数を特定する。総心拍数（HR）と、神経刺激を適用した期間中の心拍数（HR<sub>10</sub>）と、神経刺激を適用しなかった期間中の心拍数（HR<sub>50</sub>）を計算した後、720において、神経刺激を再び適用する。心拍数の各々を予め決められた様々な期間にわたって平均するのがよい。例えば、総心拍数（HR）を、毎分にわたって平均してもよいし、1分の一部にわたって平均してもよいし、複数分にわたって平均してもよい。神経刺激を適用した期間中の心拍数（HR<sub>10</sub>）を、神経刺激を適用した期間全体（例えば、10秒）にわたって平均してもよいし、神経刺激を適用した期間の一部にわたって平均してもよいし、神経刺激を適用した複数の期間にわたって平均してもよい。神経刺激を適用しなかった期間の心拍数（HR<sub>50</sub>）を、神経刺激を適用しなかった期間全体（例えば、50秒）にわたって平均してもよいし、神経刺激を適用しなかった期間の一部にわたって平均してもよいし、神経刺激を適用しなかった複数の期間にわたって平均してもよい。加えて、心拍数変動（HRV）を、神経刺激を適用した時間と適用しなかった時間の両方を含む期間にわたって決定してもよいし（HRV）、神経刺激を適用した期間のみにわたって決定してもよいし（HRV<sub>10</sub>）、神経刺激を適用しなかった期間のみにわたって（HRV

30

40

50

50) 決定してもよい。心音又は遠隔 ECG (心電図) 分析を使用して、心拍数、心拍数変動 (HRV)、左心室駆出時間 (LVET) (S1 ~ S2)、AV 遅延等の傾向を得るのがよい。

#### 【0040】

様々な実施形態によれば、不整脈の検出時に、神経刺激治療を変更し又は一時停止する。(S1 間隔などの) 心音間隔を使用して心室不整脈を遠隔検出することができる。図 8 に、不整脈を検出するために心音を用いる方法の実施形態を示す。824 において、神経刺激を一定期間適用する。825 に示すように、神経刺激を適用している期間、S1 音を監視し、不整脈を検出する。不整脈を、速い拍動によって検出してもよいし、細動中に音信号の振幅が S1 閾値よりも低下することによって生じる信号の消失によって検出してもよい。不整脈が検出されない場合、図示の方法は、824 に戻り、神経刺激を適用し続ける。826 において、不整脈の検出に応答して、神経刺激を修正し又は適用不能にする。神経刺激を修正し又は適用不能した後、S1 音を監視し、不整脈が中止されたかどうかを判定する。不整脈が続く場合、図示の方法は、824 へ戻る。不整脈の中止を、遅い拍動によって検出してもよいし、不整脈が中止された後に音信号の振幅が S1 閾値よりも上昇することによって生じる信号を再び取得することによって検出してもよい。

#### 【0041】

図 9 は、心音を用いて決定された心拍数に基づいて神経刺激を修正する方法の実施形態を示す。例えば、いくつかの実施形態は、神経刺激を毎分約 10 秒適用する。従って、図示の方法では、928 において、神経刺激を約 10 秒適用する。929 に示すように、神経刺激を適用した 10 秒間に検出された S1 音の数を特定する。10 秒の神経刺激の適用後、930 において、神経刺激を約 50 秒適用不能にする。931 に示すように、神経刺激を適用不能にした期間に検出された S1 音の数を特定した後、928 において、神経刺激を再び適用する。932 において、神経刺激を適用中に検出された S1 音を用いて、心拍数の変化を決定し、933 において、神経刺激を適用しなかった間に検出された S1 音を用いて、心拍数の変化を決定する。934 に大まかに示すように、心拍数の変化を用いて、神経刺激を修正する。神経刺激の修正は、短期間の心拍数変化に基づいてもよいし、長期間の心拍数変化に基づいてもよいし、短期間の心拍数変化と長期間の心拍数変化の両方の組合せに基づいてもよい。神経刺激の修正は、生理的欲求 (運動、ストレス) に対する応答に基づいてもよいし、健康状態の変化 (心不全 (HF) が改善したことによる心拍数 (HR) の低下) によって投与を変更する必要性に基づいてもよい。限定的な意味ではない例示として、いくつかの実施形態は、心拍数を大幅に変化させない神経刺激を適用する。神経刺激が望ましくない心拍数の変化を継続的に伴う場合、治療強度 (例えば、刺激信号の振幅) を低下させるのがよく、ON 時間の後半部分の間に心拍数の急激な変化が生じた場合、ON 時間の継続期間を変更してもよいし、ON 時間の後半部分の間の治療強度 (例えば、刺激信号の振幅) を低下させてもよい。いくつかの実施形態では、心拍数の長期間にわたる変化 (例えば、心不全の改善による心拍数の低下) の決定により、装置が維持投与量の治療モード (例えば、1 日に 2 ~ 3 時間だけ治療を行う) に変更される。様々な実施形態は、異なる治療応答を必要とすることがある、ON 期間中の慢性的な平均心拍数と OFF 期間中の慢性的な平均心拍数の間の相違、又はその他の予想外の出来事を監視する。

#### 【0042】

本願発明の様々な実施形態は、心臓活動を遠隔感知する電極を使用する。図 10 に、専用神経刺激電極及び心電図感知電極 (カンに対する単極又は双極) を有する複合神経リード 1035 の実施形態を示す。図示のリードは、歪み緩和カフ 1036 と、複数の電極 1037 を含む。複数の電極 1037 は、神経電極カフ 1038 を含み、神経電極カフ 1038 は、神経刺激を適用するのに使用される神経治療電極 1039 と、神経の活動電位を検出するのに使用される神経感知電極 1040 の両方を含む。図示のリードの実施形態における複数の電極はまた、心臓 ECG (心電図) 感知電極 1041 (例えば、心臓活動を遠隔感知するための電極) を含む。心臓 ECG (心電図) 感知電極は、双極電極であるか

10

20

30

40

50

、カンに対する単極電極であるかのいずれかである。

【 0 0 4 3 】

図 2 の神経刺激装置 2 1 3 のいくつかの実施形態は、8 つの電気接点を有する。図 1 0 に示すように、8 つの接点のうちの 4 つは、CRM (心臓リズム管理) 感知電極 1 0 4 1 として使用され、他の 2 つは、神経 1 0 4 0 の活動電位を感知するのに使用され、残りの 2 つは、神経 1 0 3 9 を刺激するのに使用される。他の実施形態を使用してもよい。例えば、3 極電極を用いて、いくつかの神経を刺激してもよい。より多くの神経刺激電極を収容するために、より少ない CRM (心臓リズム管理) 感知電極 1 0 4 1 を使用してもよい。神経感知電極は、図示のようなカフに設計されてもよいし、別のカフの形に設計されてもよい。神経治療用の電極を、神経感知又は CRM (心臓リズム管理) 感知に使用してもよい。CRM (心臓リズム管理) 感知は、リード上の電極対の間の狭い場のベクトル感知であってもよいし、リード電極とカン (ケース) の間の広い場のベクトル感知であってもよい。狭い場のベクトルは、心拍数の決定に有利であるのに対し、広い場のベクトルは、体表面 ECG (心電図) の代わりになる。

10

【 0 0 4 4 】

図 1 1 は、心臓活動を遠隔感知するのに使用される神経刺激リード 1 1 1 5 及び別個の感知スタブリード 1 1 1 7 を有する埋め込み型神経刺激装置 1 1 1 3 の実施形態を示す。神経刺激リード 1 1 1 5 は、例えば図 1 0 に示すカフ設計を含んでいてもよい。

【 0 0 4 5 】

様々な実施形態では、CRM (心臓リズム管理) 感知電極をポートプラグに組み入れる。図 1 2 A ~ 図 1 2 B は、ポート電極及びカン (ケース) を使用し且つ狭い場のベクトル感知能力を有する装置 1 2 1 3 の実施形態を示す。装置 1 2 1 3 は、スタブリード 1 2 4 3 を受け入れるように構成されたヘッダ 1 2 4 2 を含む。スタブリード 1 2 4 3 及びヘッダ 1 2 4 2 は、電気接点 1 2 4 4 を有する。図示のスタブリードは、保持カフ 1 2 4 5 及び感知電極 1 2 4 6 を含む。

20

【 0 0 4 6 】

様々な実施形態では、より広い場の感知を可能にするために、より長いリード本体上に 1 又は複数の CRM (心臓リズム管理) 感知電極を配置する。図 1 3 は、遠位リード電極及びカン (ケース) を使用し且つ広い場のベクトル感知能力を有する装置 1 3 1 3 の実施形態を示す。図示の装置は、1 つ又は 2 つ以上の感知電極 1 3 4 8 を含む感知リード 1 3 4 7 を受け入れるように構成されたヘッダ 1 3 4 2 を含む。感知リード 1 3 4 7 は、神経治療リード又は体内の他の場所に隣接したトンネルに配置されるのがよい。

30

【 0 0 4 7 】

遠隔 CRM (心臓リズム管理) 感知能力を利用できる場合、独立型神経装置、及び神経装置と心臓リズム管理 (CRM) 装置を組合せた装置の両方にとっての共通プラットフォームを設計することができる。例えば、A (心房) ポート又は LV (左心室) ポートを、神経出力として使用できるように修正し、RV (右心室) ポートを感知用に維持する。この RV (右心室) ポートを、狭い場のベクトル感知を可能にする感知電極を含む小型の「スタブ」リードに接続するのがよい。より広い場のベクトル感知では、感知電極を含むより長いリードを RV (右心室) ポート内に配置するのがよい。リードは、皮下の任意の場所におけるトンネルに配置されるのがよく、心臓組織内部には配置されない。

40

【 0 0 4 8 】

遠隔 ECG (心電図) 感知を容易にするために、感知電極をスタブリード又はポート自体に組み込んでよい。この遠隔 ECG (心電図) 感知を、利得及び SN 比 (雑音に対する信号の比) に応じて、遠隔心拍数測定器、遠隔 R 波検出器等によって使用することができる。

【 0 0 4 9 】

心拍を遠隔測定することにより、心拍フィードバックを閉ループ神経刺激治療の一部にすることができる。限定的な意味ではない例示として、平均心拍が閾値を一定期間超えているときにのみ、神経刺激を適用する。ECG (心電図) 信号の中では、R 波の振幅が最

50

も高いので、R波を遠隔感知して心拍を測定するのがよい。他の波（例えば、T波）を検出し、これを使用して心拍を測定してもよいので、本発明の主題は、R波の使用に限定されない。

#### 【0050】

図14は、様々な実施形態による、遠隔心拍数決定のための遠隔心臓R波検出を示す。R波を特定するために、心拍数、平均心拍数、心拍数変動（HRV）等の決定を可能にする閾値交差法を適用するのがよい。より複雑なアルゴリズムを使用して、QRS成分、AV遅延、及びその他の診断を特定してもよい（例えば、非特許文献1参照）。

#### 【0051】

図15は、神経刺激治療にフィードバックするために心拍数を監視する方法の実施形態を示す。図示の実施形態では、神経刺激を適用する期間と神経刺激を適用しない期間の心拍数を決定する。例えば、いくつかの実施形態は、負荷サイクル（例えば、毎分約10秒のON部分及び約50秒のOFF部分）を有する神経刺激を適用する。従って、図示の実施形態では、1549において、神経刺激を約10秒適用する。1550に示すように、神経刺激を適用した10秒間のR波又はPQRS波の数を特定する。10秒の神経刺激の適用後、1551において、神経刺激を約50秒適用不能にする。1552に示すように、神経刺激を適用不能にした期間のR波又はPQRS波の数を特定し、その後、1549において神経刺激を再び適用する。電極を使用して心臓活動を遠隔感知することにより、表面ECG（心電図）に近似したものを得る。総心拍数（HR）と、神経刺激を適用した期間の心拍数（HR<sub>10</sub>）と、神経刺激を適用しなかった期間の心拍数（HR<sub>50</sub>）を計算してもよい。心拍数の各々を予め決められた様々な期間にわたって平均してもよい。例えば、総心拍数（HR）を、毎分にわたって平均してもよいし、1分の一部にわたって平均してもよいし、複数分にわたって平均してもよい。神経刺激を適用した期間の心拍数（HR<sub>10</sub>）を、神経刺激を適用した期間全体（例えば、10秒）にわたって平均してもよいし、神経刺激を適用した期間の一部にわたって平均してもよいし、神経刺激を適用した複数の期間にわたって平均してもよい。神経刺激を適用しなかった期間の心拍数（HR<sub>50</sub>）を、神経刺激を適用しなかった期間全体（例えば、50秒）にわたって平均してもよいし、神経刺激を適用しなかった期間の一部にわたって平均してもよいし、神経刺激を適用しなかった複数の期間にわたって平均してもよい。加えて、心拍数変動（HRV）を、神経刺激を適用した時間と適用しなかった時間の両方を含む期間にわたって決定してもよいし（HRVとして図示）、神経刺激を適用した期間のみにわたって決定してもよいし（HRV<sub>10</sub>として図示）、神経刺激を適用しなかった期間のみにわたって決定してもよい（HRV<sub>50</sub>として図示）。心音又は遠隔ECG（心電図）分析を使用して、心拍数、心拍数変動（HRV）、AV遅延等の傾向を得るのがよい。

#### 【0052】

図16は、神経刺激治療のために心拍数情報の傾向を得る方法の実施形態を示す。図示の実施形態では、1653において、神経刺激を約10秒適用する。1654に示すように、ECG（心電図）を監視し、神経刺激を適用した10秒間のR波又はPQRS波の数を特定する。10秒の神経刺激の適用後、1655において、神経刺激を約50秒適用不能にする。1656に示すように、ECG（心電図）を監視して、神経刺激を適用不能にした期間のR波又はPQRS波の数を特定し、その後、1653において、神経刺激を再び適用する。

#### 【0053】

総心拍数（HR）と、神経刺激を適用した期間の心拍数（HR<sub>10</sub>）と、神経刺激を適用しなかった期間の心拍数（HR<sub>50</sub>）を計算する。各心拍数を予め決められた様々な期間にわたって平均してもよい。例えば、総心拍数（HR）を、毎分にわたって平均してもよいし、1分の一部にわたって平均してもよいし、複数分にわたって平均してもよい。神経刺激を適用した期間の心拍数（HR<sub>10</sub>）を、神経刺激状態の期間全体（例えば、10秒）にわたって平均してもよいし、神経刺激状態の期間の一部にわたって平均してもよいし、神経刺激状態の複数の期間にわたって平均してもよい。神経刺激を適用しなかった期間の心

10

20

30

40

50

拍数 ( $HR_{50}$ ) を、神経刺激不適用状態の期間全体 (例えば、50 秒) にわたって平均してもよいし、神経刺激不適用状態の期間の一部にわたって平均してもよいし、神経刺激不適用状態の複数の期間にわたって平均してもよい。加えて、心拍数変動 ( $HRV$ ) を、神経刺激を適用した時間と適用しなかった時間の両方を含む期間にわたって決定してもよいし ( $HRV$ )、神経刺激を適用した期間のみにわたって決定してもよいし ( $HRV_{10}$ )、神経刺激を適用しなかった期間のみにわたって決定してもよい ( $HRV_{50}$ )。心音又は遠隔 ECG (心電図) 分析を使用して、心拍数、心拍数変動 ( $HRV$ )、AV 遅延等の傾向を得るのがよい。

#### 【0054】

様々な実施形態によれば、不整脈の検出時に、神経刺激治療を変更し又は一時中断する。図 17 は、不整脈を検出する方法の実施形態を示す。1757 において、神経刺激を一定期間適用する。1758 に示すように、神経刺激を適用する一定期間、心臓の電気心臓活動 (例えば、ECG (心電図)) を遠隔監視し、不整脈を検出する。不整脈を、速い拍動によって検出してもよいし、細動中に R 波閾値よりも低下した音信号の振幅によって生じる信号の消失によって検出してもよい。不整脈が検出されない場合、図示の方法は 1757 へ戻り、神経刺激を継続する。1759 において、検出された不整脈にตอบสนองして、神経刺激を修正し又は適用不能にする。神経刺激を修正し又は適用不能にした後、心臓の電気心臓活動 (例えば、ECG (心電図)) を遠隔監視し、不整脈が中止されたかどうかを決定する。不整脈が継続している場合、図示の方法は、1757 へ戻る。不整脈の中止を、遅い拍動によって検出してもよいし、不整脈が中止した後で R 波閾値よりも上昇した音信号の振幅によって生じる信号を再び取得することによって検出してもよい。

#### 【0055】

図 18 は、神経刺激治療を修正する方法の実施形態を示す。例えば、いくつかの実施形態は、神経刺激を毎分約 10 秒適用する。従って、図示の方法では、1881 において神経刺激を約 10 秒適用する。1882 に示すように、神経刺激を適用した 10 秒間に検出された R 波の数を特定する。10 秒間の神経刺激の適用後、1883 において、神経刺激を約 50 秒適用不能にする。1884 に示すように、神経刺激を適用不能に期間中に検出された R 波の数を特定し、その後、1881 において、神経刺激を再び適用する。1885 において、神経刺激中に検出された R 波を用いて心拍数の変化又は AV 間隔の変化を決定し、1886 において、神経刺激を適用しなかった間に検出された R 波を用いて心拍数の変化又は AV 間隔の変化を決定する。1887 に大まかに示すように、これらの変化を用いて、神経刺激を修正する。神経刺激の修正は、短期間の変化に基づいていてもよいし、長期間の変化に基づいていてもよいし、短期間の変化と長期間の変化の組合せに基づいていてもよい。神経刺激の修正は、生理的欲求 (運動、ストレス) に対する反応、又は健康状態の変化 (心不全状態が改善したことによる心拍数の低下) によって投与を変更する必要性に基づくのがよい。限定的な意味ではない例示として、いくつかの実施形態では、心拍数を大幅に変化させない神経刺激を適用する。神経刺激が常に望ましくない心拍数の変化を伴う場合、治療強度 (例えば、刺激信号の振幅) を低下させてもよいし、ON 時間の後半部分の間に心拍数の急激な変化が生じた場合、ON 時間の継続期間を変更してもよいし、ON 時間の後半部分の間の治療強度 (例えば、刺激信号の振幅) を低下させてもよい。いくつかの実施形態では、長期間にわたる心拍数の変化 (例えば、心不全の改善に起因する心拍数の低下) を決定したら、装置が (1 日に 2 ~ 3 時間だけ治療を行うなどの) 維持投与量の治療モードに変更される。様々な実施形態では、異なる治療反応を必要とし得る、ON 期間中の慢性的な平均心拍数と OFF 期間中の慢性的な平均心拍数の間の相違、又はその他の予想外の出来事を監視する。より複雑なアルゴリズムを使用して、QRS 成分、P 波、T 波及び AV 遅延を特定してもよい。心拍数変動 ( $HRV$ ) 診断情報は、R 波検出の間隔を監視し、記憶し、分析することによって得ることができる。いくつかの心臓リズム管理 (CRM) 装置は、R 波間のタイミングを使用して心拍数変動 ( $HRV$ ) 及びその他の心不全 (HF) 診断を行う。R 波は、遠隔感知された ECG (心電図) から決定することができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 6 】

いくつかの神経刺激装置は、心臓ペースングのための神経刺激治療を変更する。従って、神経刺激装置と心臓リズム管理（CRM）装置が互いに通信するように設計されていない場合、神経刺激装置は、遠隔心臓ペース検出器を含む。ペース検出は、心臓リズム管理（CRM）装置インプラントも有する個体に埋め込まれた独立神経刺激システムにおいて有用となり得る。

## 【 0 0 5 7 】

図19は、遠隔心臓ペース検出回路の実施形態を示す。感知電極から入力信号1988が到来し、約30KHzの中心周波数を有するものとして示すバンドパスフィルタ1989を通過する。ペース検出回路は、2つの検出信号を生成する。ペースパルスの立ち上がりエッジが正の閾値1991よりも大きいレベルでバンドパスフィルタを通過するとき、第1の検出信号1990を生成する。ペースパルスの立ち下がりエッジが負の閾値1993よりも小さいレベルでバンドパスフィルタを通過するとき、第2の検出信号1992を生成する。この2つの検出信号の組合せは、デジタル状態の機械又はマイクロコントローラ1994によって受け取られたとき、ペース検出になる。図示の検出信号の各々のために、図示の回路は、比較器として機能するカスケード増幅器1995A、1995Bと、1MHzシステムクロックによってクロック制御されるサンプル/ホールド回路1996A、1996Bを含む。

## 【 0 0 5 8 】

図20は、図19に示す遠隔心臓ペース検出回路を使用してパルスを検出する実施形態の流れ図を示す。2001に示す状態1は、回路が第1のパルスを待つ状態である。第1のパルスが正である場合、3つのタイマを開始させ、回路は、2002に示す状態2Pに入る。3つのタイマは、非常に短いタイマ（RST）として特定される第1のタイマと、短いタイマ（ST）として特定される第2のタイマと、長いタイマ（LT）として特定される第3のタイマを含む。これらのタイマに与えられた名称は、程度を表すものであり、限定を意図するものではない。状態2Pは、回路が第1のタイマ（RST）の終了を待つ状態である。第1のタイマ（RST）によって表わされる時間の終了は、2001において感知された正のパルスの後に発生することが予想される負のパルスのためのタイムフレームの開始を表す。第1のタイマが終了したら、回路は、2003に示す状態3Pに入り、状態3Pは、回路が、予想される負のパルス进行待つ状態である。第2のタイマ（ST）が、負のパルスの発生なしに終了すると、回路は、2001の状態1に戻る。負のパルスが発生した場合、回路は、2004に示す状態4に入り、状態4は、回路が第3のタイマ（LT）の終了を待つ状態である。第3のタイマ（LT）が終了したら、回路は状態1に戻る。第1のパルスが負である場合、3つのタイマを開始させ、回路は、2005に示す状態2Nに入る。3つのタイマは、非常に短いタイマ（RST）として特定される第1のタイマと、短いタイマ（ST）として特定される第2のタイマと、長いタイマ（LT）として特定される第3のタイマを含む。これらのタイマに与えられた名称は、程度を表すものであり、限定を意図するものではない。また、負のパルスに関連するタイマは、正のパルスに関連するタイマと同じものであってもよいし、そうでなくてもよい。状態2Nは、回路が第1のタイマ（RST）の終了を待つ状態である。RSTによって表わされる時間の終了は、2001において感知された負のパルスの後に発生することが予想される正のパルスのためのタイムフレームの開始を表す。第1のタイマが終了したら、回路は、2006に示す状態3Nに入り、状態3Nは、回路が、予想される正のパルスを待つ状態である。第2のタイマ（ST）が、正のパルスの発生なしに終了したら、回路は、2001の状態1に戻る。正のパルスが発生した場合、回路は、2004に示す状態4に入り、状態4は、回路が第3のタイマ（LT）の終了を待つ状態である。第3のタイマ（LT）が終了したら、回路は状態1に戻る。このアルゴリズムは、予想される最小のペースングパルス幅である第1のタイマ（RST）と、予想される最大のペースングパルス幅である第2のタイマ（ST）との間で離れて発生する反対の極性のパルスを探すものである。このアルゴリズムは、いったんペースを検出したら、そのペースの開始から、第3のタイマ（L

10

20

30

40

50



T) に一致する時間 (すなわち、予想される最小ペーシング間隔) だけ待ち、その後、別のペースを探す。

【0059】

様々な実施形態は、どの心腔がペーシングを受けているかを遠隔検出する。いくつかの実施形態では、ペースメーカーに、心腔ごとに異なるペーシングパルス幅がプログラムされる (例えば、心房ペースには 0.40 ミリ秒、右心室ペースには 0.50 ミリ秒、左心室ペースには 0.45 ミリ秒)。この実施形態では、例えば複数の短いタイマ (上記アルゴリズムの S T) を実装して、プログラムされた個々の特定のパルス幅を特定することができる。いくつかの実施形態では、遠隔 ECG (心電図) センサからの入力を使用して、検出されたペースパルスが、時間的に ECG (心電図) 上の P 波に関連するか、それとも R 波に関連するかを決定する。

10

【0060】

二腔ペーシング及び心臓再同期治療 (CRT) ペーシング、並びに心拍応答型ペーシング又は捕捉消失に対処するために、より複雑なアルゴリズムを使用して、遠隔 ECG (心電図) 分析を介して QRS 成分、P 波、T 波及び AV 遅延を特定することができる。埋め込み型神経刺激装置の神経リードとカン (ケース) の間の広いベクトル、又は埋め込み型神経刺激装置のスタブリードからカン (ケース) までの狭いベクトルを使用して、正しい利得下での QRS 成分を示すことができる。心拍数変動 (HRV) 診断情報は、R 波検出の間隔を監視し、記憶し、分析することによって得ることができる。

【0061】

20

様々な実施形態によれば、神経刺激装置は、ペースメーカーが単腔用装置であることを認識するようにプログラムされ、従って任意の検出されたペースを右心室 (RV) ペースとして表明するようにプログラムされる。いくつかの実施形態は、R 波感知の前に検出された任意のペースを、捕捉右心室 (RV) ペースとして表明する。図 21 は、検出されたペースと右心室ペースを関連させる方法の実施形態を示す。2107 において、ペースを検出する。ペースを、図 19 ~ 図 20 に示すシステムを使用して検出するのがよい。ECG (心電図) 回路 2108 が、心臓の電氣的活動を遠隔感知し、遠隔感知された ECG (心電図) を使用して、R 波を決定する。2109 に示すように、ペースが、感知した R 波と時間的に接近して生じる場合、そのペースが捕捉右心室 (RV) ペースであることを表明する。その他全ての検出されたペースは、非捕捉右心室 (RV) ペースとして表明される。神経刺激治療は、捕捉であるか非捕捉であるかに基づいて変更されるのがよい。ECG (心電図) を遠隔感知して P 波を識別する実施形態、又は、心音に基づいて心臓サイクルタイミングを決定する実施形態において、検出されたペースを、捕捉心房 (A) ペース、非捕捉心房 (A) ペース、捕捉右心室 (RV) ペース、又は非捕捉右心室 (RV) ペースとして割り当てるのがよい。

30

【0062】

図 22 は、抗頻脈ペーシング (ATP) を検出する方法の実施形態を示す。いくつかの実施形態は、患者が不整脈状態にあるので、抗頻脈ペーシング (ATP) バースト前の少なくとも 5 秒間、心臓ペーシングが起きないと仮定する。図示のように、2210 において、この実施形態は、ペースが検出されるのを待つ。ペースを検出したとき、抗頻脈ペーシング (ATP) カウントを 1 つ増やす。2211 において、最新のペースから少なくとも 5 秒 (又はその他の予め決められた期間) 経過したかどうかを決定する。最新のペースから少なくとも 5 秒経過していない場合、患者が不整脈状態にないと仮定し、抗頻脈ペーシング (ATP) カウントを 0 にし、処理は 2210 に戻る。最新のペースから少なくとも 5 秒経過している場合、2212 において、処理は、次のペースが検出されるのを待つ。次のペースを検出したとき、抗頻脈ペーシング (ATP) カウントを 1 つ増やす。2213 において、最新のペースから少なくとも 330 ミリ秒経過したかどうかを決定する。最新のペースから少なくとも 330 ミリ秒 (又はその他の予め決められた期間) 経過している場合、抗頻脈ペーシング (ATP) が存在しないことを決定し、抗頻脈ペーシング (ATP) カウントを 0 にし、処理は 2210 に戻る。少なくとも 330 ミリ秒 (又はその

40

50

他の予め決められた期間)経過していない場合、2214において、抗頻脈ペーシング(ATP)カウントが閾値よりも大きいかどうかを決定する。抗頻脈ペーシング(ATP)カウントが閾値よりも大きい場合、抗頻脈ペーシング(ATP)であることが表明される。抗頻脈ペーシング(ATP)カウントが閾値以下の場合、処理は2210に戻り、抗頻脈ペーシングの一部となり得る別の後続するペースを待つ。抗頻脈ペーシング(ATP)は、オーバードライブペーシングとも呼ばれる。その他のオーバードライブペーシング治療、例えば、コンディショニング治療とも呼ばれる間欠的ペーシング治療(IPT)が存在する。様々な実施形態は、オーバードライブペーシング治療を検出し、オーバードライブペーシングを検出したら、神経刺激を修正する。

【0063】

10

図23は、抗頻脈ペーシングを神経刺激治療への入力として使用する方法の実施形態を示す。2315において、神経刺激治療を適用し、2316において、抗頻脈ペーシングについて、遠隔感知した心臓活動(例えば、ECG(心電図))を監視する。抗頻脈ペーシングが検出された場合、2317に示すように、通常の神経刺激を再開するための予め決められたトリガまで、神経刺激を適用不能にし、又は、修正する。かかるトリガは、タイマの終了であるのがよい。いくつかの実施形態は、2318において、ECG(心電図)を監視し、且つ、神経刺激を適用不能にし、又は、修正し、不整脈がもはや検出されなくなったら、通常の刺激を開始する。いくつかの実施形態は、高電圧ショックを監視し、高電圧ショック後、神経刺激の送出に戻る。

【0064】

20

他の実施形態では、抗頻脈ペーシング(ATP)バースト前の少なくとも5秒間は心臓ペーシングが起きないと仮定するのではなく、心拍センサから情報を取り入れる。いくつかの実施形態では、遠隔心拍センサからの検出心拍が遠隔頻脈検出閾値よりも上昇した後に抗頻脈ペーシング(ATP)検出アルゴリズムを呼び出し、最新のペースから少なくとも5秒が経過したかどうかの決定を、遠隔抗頻脈ペーシング(ATP)検出アルゴリズムから削除してもよい。加速度計などの活動センサからの追加情報をさらに使用して、心拍応答型ペーシングを排除するようにアルゴリズムを改良してもよい。

【0065】

複数の情報源から得た情報(例えば、組合せた遠隔心臓リズム管理(CRM)情報)を使用することにより、遠隔心臓リズム管理(CRM)情報の感度及び特異性を高めることができる。様々な実施形態では、遠隔心臓R波センサ、遠隔心拍数測定器、活動センサ又はその他のセンサからの入力を組合せる。様々な実施形態では、心臓感知応答及び心臓ペース応答、並びに遠隔心臓R波センサ、遠隔心拍数測定器、活動センサ又はその他のセンサからの入力を組合せる。ペース位置識別方法は1つの例である。いくつかの実施形態では、リードからの入力と加速度計からの入力を組合せて心拍を遠隔検出する。例えば、検出したECG(心電図)心臓活動を、加速度計を使用して検出した(心臓の機械的機能を示す)心拍数情報と組合せることができる。電気機械的同期不全は心不全の兆候であり、これにより、心不全を治療するように設計された装置に診断情報を提供する。検出した心臓活動を用いて心音を確認することができる。

30

【0066】

40

いくつかの神経刺激治療は、心臓感知及びペーシングに基づいて治療を変更する。例えば、いくつかの実施形態は、遠隔検出した感知、遠隔検出したRV感知、又は遠隔検出した他の心腔感知に対して神経刺激治療を同期させ、抑制し、又は変更する。いくつかの実施形態では、感知した心拍数が(ストレス及び運動などの生理的欲求を示す)低心拍レベル(LRL)を上回る場合、神経刺激治療を適用し、抑制し、又は変更する。神経刺激又は自律神経調節治療によっては、心拍数を急激に減少させることができるものもある。ある実施形態は、すでに低い心拍数が下降するのを避けるためにこれらの治療を一時中断するための下限である低心拍レベル(LRL)カットオフを含む。いくつかの実施形態は、高い固有心拍と伝達を変更できる治療との間の相互作用を避けるべくこれらの治療を施すための最大感知心拍カットオフを提供する。いくつかの実施形態では、心室性期外収縮(

50

PVC)が検出された直後に短期間の神経刺激治療を行って伝達を変更する。いくつかの実施形態では、(リモデリング、心不全の悪化、及び投薬計画の変化などに起因して)平均安静時心拍数が一定量だけ変化した場合、神経刺激治療を適用し、抑制し、又は変更する。いくつかの実施形態は、(遠隔ECG(心電図)分析からの)平均AV遅延、又は(心音分析からの)平均左心室駆出時間(LVET)が時間とともに変化する場合、神経刺激治療を適用し、抑制し、又は変更する。いくつかの実施形態では、遠隔不整脈の検出(不整脈閾値を上回る感知心拍)時に神経刺激治療を適用し、抑制し、又は変更する。

#### 【0067】

一例として、1つの実施形態では、感知心拍が一定心拍を上回る場合、神経刺激治療のための迅速な治療調整を行う。迷走神経刺激のいくつかの実施構成は、心拍数に影響を与える。従って、心拍数を治療調整のための入力として使用することができ、遠隔感知を通じて心拍数を利用できる場合、治療を自動的に調整することができる。様々な実施形態では、心拍数を増加させてAV遅延を延ばすなどの最上の許容可能な治療を見出し、又は心拍数及びAV遅延などを変更又は著しく変更しない最上の治療を見出すように治療を調整する。

#### 【0068】

図24は、検出したペーシングを入力として使用する閉ループ神経刺激の様々な実施形態を示す。様々な神経刺激治療は、間欠的な神経刺激(例えば、神経刺激を行うプログラムされた期間とそれに続く神経刺激を行わないプログラムされた期間とを有するプログラムされた負荷サイクル)を含む。いくつかの実施形態は、限定的な意味ではない例示として、約10秒の神経刺激を適用した後、神経刺激を約50秒適用しない。2419において、神経刺激(例えば、約10秒の刺激)を適用する。2420において、神経刺激を適用している期間、ペーシングを監視する。2421において、神経刺激を適用不能にし、神経刺激を適用していない期間(例えば、神経刺激を適用しない約50秒)、ペーシングを監視する。2423において、処理は、神経刺激を適用している期間に検出された右心室ペーシングの変化を決定する。2424において、処理は、神経刺激を適用していない期間に検出された右心室ペーシングの変化を決定する。神経刺激パラメータを、短期間の変化に基づいて修正してもよいし、長期間の変化に基づいて修正してもよいし、短期間の変化と長期間の変化の組合せに基づいて修正してもよい。限定的な意味ではない例示として、神経刺激治療は、神経刺激中に検出される右心室ペースの変化、右心室ペーシングに対する右心房ペーシングの比の変化、又は、加速度計の作動に対応する右心室ペーシングの変化を誘発することがある。

#### 【0069】

いくつかの実施形態では、遠隔検出したペース、遠隔検出した右心室(RV)ペース、又は遠隔検出した他の心腔ペースに対して神経刺激治療を同期させ、抑制し、又は変更する。いくつかの実施形態では、ペーシング心拍が(ストレス及び運動などの生理的欲求を示す)感知した心拍数の低心拍レベル(LRL)を上回る場合、神経刺激治療を適用し、抑制し、又は変更する。神経刺激又は自律神経調節治療によっては、心拍数を急激に減少させることができるものもある。ある実施形態は、すでに低い心拍数が下降するのを避けるためにこれらの治療を一時中断するための下限である低心拍レベル(LRL)カットオフを含む。いくつかの実施形態は、高い固有心拍と伝達を変更できる治療との間の相互作用を避けるべくこれらの治療を施すための最大感知心拍カットオフを提供する。いくつかの実施形態では、心室性期外収縮(PVC)が検出された直後に短期間の神経刺激治療を行って伝達を変更する。いくつかの実施形態は、心臓サイクルのx%が期間yにわたってペーシングを受けた場合、神経刺激治療を適用し、抑制し、又は変更する。例えば、AV遅延が変化すると、多少のRVペーシングが生じる可能性がある。ペーシングの期間が長期にわたる場合又はペーシングを行わない期間が長期にわたる場合、神経刺激治療を変更することが適切な場合がある。いくつかの実施形態では、リモデリング、心不全の悪化、及び投薬計画の変化などを示すことがある休息時常時ペーシングの場合、神経刺激を適用し、抑制し、又は変更する。いくつかの実施形態では、遠隔抗頻脈ペーシング(ATP)

10

20

30

40

50

の検出時に神経刺激を適用し、抑制し、又は変更する。いくつかの実施形態は、心臓再同期治療（C R T）に関与する第1の心不全治療及び神経刺激に関与する第2の心不全治療を提供する。心臓再同期治療（C R T）の方が神経刺激よりも優先するようにシステムをプログラムすることができる。左心室ペーシング又は両心室ペーシングが失われた場合、神経刺激を一時中断し、又はA Vパラメータを変更することができる。システムが、神経刺激期間のO N部分の後半部分の間にペーシングの消失が起きていることを決定した場合、神経刺激の量を変更することができる。心臓再同期治療（C R T）の消失が検出された場合、O N部分の最初の部分の間の神経刺激の振幅を調整する（例えば増加させる）ことができる。いくつかの実施形態では、x %を使用して神経刺激治療を適用し、抑制し、又は変更するのではなく、ペースの有無にかかわらず、（4サイクルなどの）プログラム設定した数のサイクル（例えば、4サイクル）などの別の決定基準を使用する。

10

#### 【0070】

呼吸は、気管の近くに配置した加速度計によって拾うことができる音を発する。加速度計は、カン（ケース）内又は迷走神経リード上のいずれかに存在することができる。神経刺激カン及びリードの場所によっては、現在心臓リズム管理（C R M）製品に採用されている分時換気システムの使用が妨げられることがある。

#### 【0071】

呼吸、いびき及びその他の呼吸雑音の周波数成分は、最高周波数が約2 K H zである。この2倍又はそれ以上の抽出速度が必要である。250 H z ~ 1500 H zのバンドパスフィルタ処理により、関心のあるスペクトルのほとんどがカバーされる。250 H z ~ 600 H zのより狭いバンドパスフィルタ処理では、意図する埋め込み環境におけるS N比（信号対雑音比）をより良好にすることができる。また、複数のより狭いバンドパスフィルタ処理では、呼吸の深さ又は咳と声の識別などの、呼吸に関する特異的な情報を得ることができる。図25は、非特許文献2に記載されるような、バンドパスフィルタ処理された気管音（75 H z ~ 600 H z）の例を示す。様々な実施形態では、図25に示したものと同様のバンドパスフィルタ処理を行った気管音を使用することができる。

20

#### 【0072】

図26は、気管音をフィルタ処理する方法の実施形態を示す。2626において、加速度計を監視して、音響信号を得て、この音響信号をバンドパスフィルタに通して、呼吸周波数に一致する音響信号を通過させる。いくつかの実施形態では、バンドパスフィルタは、約75 H z ~ 約1500 H zの周波数を通過させる。いくつかの実施形態では、バンドパスフィルタは、約75 H z ~ 600 H zの周波数を通過させる。

30

#### 【0073】

図27は、神経刺激を調整する方法の実施形態を示す。2728において、神経刺激治療を適用する。2729において、神経刺激パルス後、バンドパスフィルタ処理した加速度計信号を感知窓内で（一定の期間）監視する。2730において、フィルタ処理した加速度計信号を使用して、喉頭振動が閾値を上回っているかどうかを決定する。2731に示すように、喉頭振動が1つの負荷サイクル中の「y」個のパルスから「x」回起きる場合、いくつかの実施形態は、神経刺激治療を調整する。20 H zのO N / O F Fサイクルを有する神経刺激をO N期間ごとに10秒送出する実施形態では、10秒の投与サイクルごとに200パルスを送出する。喉頭振動を、投与サイクル中のパルスの半分の後又はその他の値の後に検出するのがよく、さもなければ、喉頭振動が200回のパルスのうちの10回又は50回のみに応答して起きる場合、患者は治療を許容するのがよい。本願発明は、喉頭振動がO N部分中の全てに起きる場合に機能する。様々な実施形態は、喉頭振動の数が閾値よりも大きい場合、神経刺激を自動的に調整する。

40

#### 【0074】

いくつかの神経刺激治療は、呼吸数に基づいて調節され、又はその他の仕方で制御される。例えば、平均呼吸数が高いほど、ストレス又は運動を示し、神経調節治療を平均呼吸数の変化に応じて有効にし、修正し、又は適用不能にすることができる。

#### 【0075】

50

いくつかの神経刺激治療は、無呼吸イベントの検出に基づいて調節され又は別の仕方  
制御されるのがよい。例えば、「チェーンストークス」を示す呼吸パターンにより、神経  
調節治療を有効にし、修正し、又は適用不能にすることができる。

【0076】

無呼吸を検出する方法、特に気管音を用いて無呼吸を検出する方法は数多く提案されて  
いる。1つのこのような方法が、非特許文献3に記載されている。

【0077】

いくつかの神経刺激治療は、呼吸流量の推定に基づいて調節され又は別の仕方  
制御されるのがよい。流量の推定を、気管音の分析を用いて行うことができる。気管音を用いて  
呼吸流量を推定する方法は、数多く提案されている。1つのこのような方法が、非特許文  
献4に記載されている。

10

【0078】

心臓からの音が、呼吸音を分析する努力を妨げることがある。呼吸音は、300Hzを  
超える周波数範囲で、心音の効果がほとんどなくなる。しかしながら、心音エネルギーのほと  
んどが発生する周波数範囲(20Hz~200Hz)と、呼吸音エネルギーのほとんどが  
発生する周波数範囲(75Hz~600Hz)には重複がある。呼吸音を300Hzを超  
える周波数範囲で分析した場合、呼吸性呼吸に関する情報が失われる可能性があるのに対  
し、吸気性呼吸に関する情報は最高周波数で分析することができる(非特許文献5参照)  
。呼吸音には、300Hzを上回る心音がほとんど存在せず、推定では分析が容易になる  
ので、300Hzを上回る吸気音を用いて呼吸数又は呼吸速度を決定することができる。  
しかしながら、胸壁呼吸音を使用する場合には、他の呼吸情報を利用できないと考えられ  
る。気管及び紙からの音を使用するスペクトルパターンは幾分変化する場合がある。気管  
からの音を使用するスペクトルパターンは幾分変化する場合があり、300Hz~600  
Hzの周波数範囲には、呼吸数(呼吸速度)と流量の両方を決定するのに十分な情報が存  
在し得る。

20

【0079】

埋め込み型装置は、心臓活動を検出する手段を有する。ECG(心電図)から決定され  
る又は心内リードから感知する電気的活動を用いて、QRS群を特定するのがよい。S1  
心音は、QRSの終端と相関付けられる。従って、呼吸音の分析は、特定した心音領域周  
辺の信号を削除又は無視することができ、或いは心音に対処するために、信号のこの部分  
に対しては減算又はその他の信号処理を実施することができる。心臓の機械的活動を測定  
することができ、呼吸信号の類似の又は相補的信号処理を行うこともできる。

30

【0080】

正確を期して呼吸センサを較正する必要が生じることがあり、規定の条件下で1つ又は  
2つ以上の呼吸を使用して較正することができる。較正のための「学習」モードを埋め込  
み型装置に組み入れて、呼吸音の分析を患者に合わせて個別化することができる。この学  
習モードは、医師の主導で、又は(例えば、最小限の活動を満たす)一定の基準時に装置  
が自動的に行うことができる。

【0081】

迷走神経刺激は、刺激閾値を上回る喉頭振動を引き起こすことがある。喉頭振動は、耐  
えられる副作用と考えられ、この振動の存在により治療が行われていると分かる。喉頭振  
動は、加速度計を使用して遠隔検出することができる。遠隔喉頭振動検出器の実施形態で  
は、各神経刺激パルス後の加速度計の出力情報を監視する。加速度計に信号が存在する場  
合、検出器は、喉頭振動を表明する。

40

【0082】

図28は、神経刺激周波数に合わせてフィルタ処理される加速度計を監視することによ  
って喉頭振動を検出する方法の実施形態を示す。2832において、神経刺激パルスを  
適用する。神経刺激は、パルス周波数を有している。2833において、加速度計デー  
タを、神経刺激パルス周波数に合わせてフィルタ処理する。2834において、喉頭振動が  
閾値を上回っているかどうかを決定し、2835において、神経刺激治療の強度を増大さ

50

せたり減少させたりする方向に調整する。

【 0 0 8 3 】

図 2 9 は、神経刺激を制御する方法の実施形態を示す。2 9 3 6 において、神経刺激治療を開始する。2 9 3 7 において、加速度計データを監視して、A V 遅延、喉頭振動、咳、又は左心室駆出時間 ( L V E T ) を決定する。2 9 3 8 において、加速度計データが神経刺激治療の基準を満たしているかどうかを決定する。満たしていれば、神経刺激を維持する。満たしていなければ、神経刺激治療を、監視している加速度計データが神経刺激治療の基準に従うように調整する。許容可能な最大振幅を送出する神経刺激を行う場合、神経治療の調整の基準例は、喉頭振動が検出されるまで振幅を増大させること、咳が検出されるまで振幅を増大させ続けること、振幅を 1 段階減少させること、喉頭振動が依然として検出されることを確認すること、調整を終了させることを含む。喉頭振動が、全ての神経線維が捕捉されたことを示すことを仮定すると、神経刺激が、治療が送出されているという確認の下に最低振幅量を送出するように行われる場合、1 つの例は、喉頭振動が検出されるまで振幅を増加させて、調整を終了させる。これは、喉頭振動を検出すること、喉頭振動がもはや検出されなくなるまで振幅を減少させること、振幅を 1 段階増加させること、喉頭振動を確認して治療の送出を確認することを含む。いくつかの実施形態では、これが、咳を検出すること、咳がもはや検出されなくなるまで振幅を減少させること、喉頭振動を確認して治療送出を確認することを含む。いくつかの実施形態は、喉頭振動が検出されるまで振幅を増大させ、最大振幅量が副作用を含まないように振幅を 1 段階下げて戻し、治療送出を確認するために喉頭振動を必要することなしに治療が効果的であると仮定する。いくつかの実施形態は、喉頭振動が検出されるまで振幅を増加させ、振幅を 1 段階下げて戻し、A V 遅延の変化又は左心室駆出時間 ( L V E T ) の変化を用いて治療の有効性を確認する。予め決められた条件が満たされた後、神経刺激治療を中止することができる。

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態は、加速度計を監視し、神経刺激に対応する周波数の信号をフィルタ処理する (例えば、2 0 H z の信号をバンドパスフィルタ処理する)。周波数が 2 0 H z である複数のパルスを含む神経刺激に起因して喉頭振動が存在する場合、この喉頭振動は 2 0 H z に調節される。また、神経刺激が送出されているときだけ、バンドパスフィルタ処理された 2 0 H z の信号を監視してもよい。いくつかの実施形態は、神経刺激を含むバンドパスフィルタ処理された信号を、神経刺激を含まないバンドパスフィルタ処理された信号と比較する。神経刺激が送出されているときに加速度計に 2 0 H z の信号が存在する場合、検出器は、喉頭振動を表明する。2 0 H z のパルス周波数は、1 つの例である。バンドパスフィルタ処理は、パルス送出の周波数に同調される。この周波数は、プログラム可能な値とすることができ、どのようなプログラムされた周波数に対してもフィルタ処理を自動的に調整すべきである。

【 0 0 8 5 】

図 3 0 は、神経刺激バーストにわたって監視され且つフィルタ処理された加速度計信号を使用して神経刺激を制御する方法の実施形態を示す。神経刺激を、O N 位相及び O F F 位相を有する負荷サイクルで送出する。3 0 3 9 において、負荷サイクルの O N 位相中、神経刺激を適用し、3 0 4 0 に示すように、負荷サイクルの O N 位相中、フィルタ処理した加速度計信号を監視する。3 0 4 1 において、フィルタ処理した加速度計信号を使用して、閾値を上回る咳が生じているかどうかを決定する。負荷サイクルの O N 位相中に咳が生じている場合、様々な実施形態が、神経刺激を調整する。例えば、神経刺激強度を低下させて、咳を回避する。

【 0 0 8 6 】

喉頭振動を使用して、神経刺激治療を迅速に調整することができる。喉頭振動検出器を使用して、振動があるかどうかに基づいて、治療を増やしたり減らしたりする方向に自動的に調整するのがよい。この調整は、埋め込み時、又は、臨床設定に合わせた再来院時に、又は、外来患者で行ってもよい。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 7 】

図 3 1 は、加速度計データを使用して神経刺激治療を迅速に調整する方法の実施形態を示す。図示のように、加速度計の出力をどのようにフィルタ処理するかに基づいて、1つの加速度計から異なる情報を得ることができる。3 1 4 3 において、加速度計データ信号を監視する。3 1 4 4 に示すように、( S 1 などの ) 心音に対応するバンドパスフィルタを加速度計データ信号に適用する。この情報を使用して、心拍数、及びそれに基づくその他の情報を決定する。3 1 4 5 に示すように、神経刺激周波数に対応するバンドパスフィルタを加速度計データ信号に適用する。これを使用して、神経刺激に起因する喉頭振動を検出するのがよい。3 1 4 6 に示すように、呼吸周波数に対応するバンドパスフィルタを加速度計データに適用する。この情報を使用して、神経刺激を調整し、開始し、又は終了する。

10

## 【 0 0 8 8 】

迷走神経刺激は、刺激閾値を上回る咳を引き起こすことがある。様々な実施形態は、引き起こされた咳を使用して治療レベルを自動的に決定する。加速度計を使用して、咳から振動を検出することができる。遠隔咳振動検出器の様々な実施形態は、各神経刺激パルス後の加速度計の出力を監視する。神経刺激パルス中又はその直後に加速度計に信号が存在する場合、遠隔咳振動検出器は、神経刺激治療に起因する咳を表明する。遠隔咳振動検出器の様々な実施形態は、神経刺激パルスの初期部分中の加速度計の出力を監視して、咳を決定する。いくつかの実施形態は、咳の存在を確認する。例えば、咳が 2 又はそれ以上の負荷サイクルで連続して検出された場合、咳の存在が確認される。

20

## 【 0 0 8 9 】

いくつかの実施形態は、咳の振動を使用して神経刺激治療を迅速に調整する。咳振動検出器を使用して、振動があるかどうかに基づいて、治療を増やしたり減らしたりする方向に自動的に調整するのがよい。この調整は、埋め込み時に、臨床設定に合わせた再来院時に、又は、外来患者で行われてもよい。様々な実施形態では、咳振動検出器からの入力及び喉頭振動検出器からの入力等の入力の組合せを使用して、迅速な治療調整を行う。例えば、喉頭振動は、所望の治療のためのマーカーであるが、咳は望ましくないことがある。この場合、咳が検出され、その後治まり、次に喉頭振動が確認されるまで、治療を増やす方向に調整する。心拍数決定センサ及び喉頭振動検出器又は咳検出器を使用して、迅速な治療調整を行うことができる。

30

## 【 0 0 9 0 】

様々な実施形態は、医師の命令による調整を行い、この場合、埋め込み型装置によって、ただし医師の手動による開始によって、調整が行われる。調整の開始及び医師による副作用の監視は、医師によって行われ、医師が、治療強度（例えば、振幅）を増やしたり減らしたりするように手動でプログラムする。いくつかの実施形態は、調整の開始及び副作用の監視をワンボタンで行う。

## 【 0 0 9 1 】

様々な実施形態は、日々の調整を行い、この場合、治療の調整は、毎日（又はその他の期間ごとに）自動的に行われる。これにより、患者が治療に適応するにつれて治療強度（例えば、振幅）を大きくすることが可能である。治療強度を大きくすることで治療がより効果的になる場合、治療を最大許容可能レベルに引き上げることが望ましい。

40

## 【 0 0 9 2 】

様々な実施形態は、連続監視を行い、この場合、装置が喉頭振動を探すように監視して、検出不能になった場合、にこれを漸増させる。この調整は、日々の調整ではなく又は日々の調整に加えて、トリガイメントによってのみ開始され、トリガイメントは、例えば、咳の検出、喉頭振動の消失である。

## 【 0 0 9 3 】

様々な実施形態では、神経刺激システムを上限に制限する。1つの実施形態では、安全性、電荷密度限界、及び寿命などの考慮すべき事項により、神経刺激の強度（例えば、振幅）を最大値までしか増大させない。例えば、喉頭振動又は咳が検出される前に最大値に

50

達する場合、調整治療は最大値に制限される。

【 0 0 9 4 】

様々な実施形態では、臨床医が与える目標に基づいて、神経刺激を制限する。例えば、医師は、最大振幅のためのプログラム可能なパラメータを有している。医師は、システム限界よりも低い最大許容治療強度（例えば、刺激振幅）をプログラムすることを望んでもよい。患者は、当初この値に耐えることができないかもしれないが、治療に順応するにつれて耐えることができるようになる。システムは、医師が与える目標を達成するまで、ある期間の頻度で、増大させる方向の調整を試み続ける。

【 0 0 9 5 】

様々な実施形態は、咳閾値からのオフセットを行う。例えば、オフセットは、咳を引き起こすレベルから１段階又は２段階又はそれ以上の段階低い安全余裕である。これは、公称値であってもよいし、医師による選択を可能にするプログラム可能な値であってもよい。

10

【 0 0 9 6 】

様々な実施形態は、喉頭振動閾値からのオフセットを行う。例えば、オフセットは、喉頭振動を引き起こすレベルから１段階又は２段階又はそれ以上の段階高い（又は低い）安全余裕である。これは、公称値であってもよいし、医師による選択を可能にするプログラム可能な値であってもよい。喉頭振動閾値にオフセットを加えたものと、咳閾値からオフセットを差し引いたものとの間で矛盾が生じる場合、１つの実施形態は、喉頭振動閾値にオフセットを加えたものと咳閾値からオフセットを差し引いたもののうちの大きい方にレベルを設定する。矛盾に対する他の解決策を実施してもよい。

20

【 0 0 9 7 】

様々な実施形態は、日々の調整又は定期的な調整等の予定された調整、又は、トリガによる調整を遅らせる。患者が話をしていることをシステムが検出した場合、調整を遅らせる。会話中の調整は、患者を不快にさせることがある。姿勢（患者の立位）、活動、心拍数、不整脈の検出を使用して、調整を遅らせる時間を決定するのがよい。いくつかの実施形態は、咳の検出によるトリガによる調整を遅延なしに行うが、他の理由のトリガによる調整を遅延させる。

【 0 0 9 8 】

図 3 2 は、診断目的で又は閉ループ神経刺激用に呼吸パラメータを遠隔感知するために加速度計を使用する方法の実施形態を示す。3 2 4 7 において、加速度計を監視して、音響信号を供給する。3 2 4 8 に示すように、加速度計からの音響信号をフィルタ処理して、心音の指標を与え、3 2 4 9 に示すように、神経刺激の指標を与え、及び／又は、3 2 5 0 に示すように呼吸の指標を与える。3 2 5 1 において、呼吸を示す信号を処理する。信号処理において、心音を使用して、心音の寄与分を信号から除去するのがよい。学習モジュールが E C G（心電図）信号を使用して、呼吸信号を個別化してもよい。処理した呼吸信号を使用して、3 2 5 2 に示すように、無呼吸を検出し、3 2 5 3 に示すように、呼吸速度を検出し、3 2 5 4 に示すように、呼吸イベントを検出する。無呼吸、呼吸速度、及び／又は呼吸イベントを使用して、呼吸診断 3 2 5 5 を行ってもよいし、閉ループ神経刺激治療 3 2 5 6 を行ってもよい。呼吸診断の例は、推定される流量、平均速度、及び無呼吸イベント等がある。

30

40

【 0 0 9 9 】

当業者であれば、本明細書で図示及び説明したモジュール及びその他の回路を、ソフトウェア、ハードウェア、及びソフトウェアとハードウェアの組合せを使用して実現できると理解するであろう。従って、例えばモジュール及び回路という用語は、ソフトウェアの実施構成、ハードウェアの実施構成、及びソフトウェアとハードウェアの実施構成を含むことが意図される。

【 0 1 0 0 】

本開示に示した方法は、本願発明の範囲から他の方法を排除することを意図するものではない。当業者であれば、本開示を読んで理解したときに、本願発明の範囲に含まれる他

50



の方法も理解するであろう。上記で認識した実施形態、及び図示した実施形態の一部は、必ずしも互いに相容れないものではない。これらの実施形態又はこれらの一部を組合せることもできる。様々な実施形態では、方法が、1つ又は2つ以上のプロセッサにより実行されたときにこれらのプロセッサがそれぞれの方法を実施できるようにする一連の命令を使用して実施される。様々な実施形態では、方法が、磁気媒体、電子媒体、又は光媒体などのコンピュータアクセス可能媒体上に含まれる命令セットとして実施される。

#### 【0101】

第1の実施形態では、神経標的を刺激するためのシステムが、少なくとも1つの電極に電氣的に接続され、神経標的を刺激する神経刺激信号を前記少なくとも1つの電極を通して送出するように構成された神経刺激装置と、心臓活動を検知する少なくとも1つの電極を使用し、検知した前記心臓活動中のペーシングされた心臓活動を、検知した前記心臓活動中のペーシングされていない心臓活動から識別するように構成されたペース検出器と、前記神経刺激装置を使用して、プログラムされた神経刺激治療を制御するように構成されたコントローラと、を有し、前記コントローラは、検出したペーシングされた前記心臓活動を前記神経刺激治療のための入力として使用する。

10

#### 【0102】

第2の実施形態は、第1の実施形態1によるシステムを含み、前記ペース検出器は、第1の比較器と、第2の比較器と、を有し、前記第1の比較器は、検知した前記心臓活動を正の閾値と比較して、検知した前記心臓活動の立ち上がりエッジが前記正の閾値よりも高い場合に、第1の信号を生成するように構成され、前記第2の比較器は、検知した前記心臓活動を負の閾値と比較して、検知した前記心臓活動の立ち下がりエッジが前記負の閾値よりも低い場合に、第2の信号を生成するように構成される。

20

#### 【0103】

第3の実施形態は、第1又は第2の実施形態によるシステムを含み、前記システムは、さらに、前記第1の比較器を含む第1のカスケード増幅器と、前記第2の比較器を含む第2のカスケード増幅器と、を有する、請求項1に記載のシステム。

#### 【0104】

第4の実施形態は、第3の実施形態によるシステムを含み、前記システムは、さらに、前記第1の比較器から前記第1の信号を受け取るための第1のサンプル/ホールド回路と、前記第2の比較器から前記第2の信号を受け取るための第2のサンプル/ホールド回路と、を有する。

30

#### 【0105】

第5の実施形態は、第1～第4の実施形態のいずれか1つによるシステムを含み、前記ペース検出器は、検知した前記心臓活動内のオーバードライブペーシングを検出するように構成される。

#### 【0106】

第6の実施形態は、第5の実施形態によるシステムを含み、前記コントローラは、検出したオーバードライブペーシングにตอบสนองして、前記神経刺激治療を中断又は修正するように構成される。

#### 【0107】

第7の実施形態は、第6の実施形態によるシステムを含み、前記コントローラは、オーバードライブペーシングがもはや検出されなくなった場合、又は、抗不整脈ショックを検出した場合、又は、オーバードライブ後ペーシング期間の終了後、修正前の神経刺激治療に戻るように構成される。

40

#### 【0108】

第8の実施形態は、第5～第7の実施形態のいずれか1つによるシステムを含み、前記コントローラは、第1のタイマを開始させ、前記第1のタイマの終了後に第1のペースを検出し、前記第1のペースを検出したときに第2のタイマを開始させ、前記第2のタイマの終了前に第2のペースを検出し、前記第2のペースの検出にตอบสนองしてカウントを増やし、後続のペースを予想して前記第2のタイマを再び開始させ、前記カウントと抗頻脈ペー

50

シングを表明するための閾値とを比較し、前記再び開始させた第2のタイマの終了前に前記後続のペースを検出し、後続のペースの検出にตอบสนองして前記カウントを増やし、前記カウントとオーバードライブペーシングを表明するための閾値とを比較するように構成される。

【0109】

第9の実施形態は、第8の実施形態によるシステムを含み、前記第1のタイマは、約5秒であり、前記第2のタイマは、一連の急速なペーシングを検出するために約330ミリ秒以下である。

【0110】

第10の実施形態は、第1～第9の実施形態のいずれか1つによるシステムを含み、前記ペース検出器は、ペーシングされた右心房活動をペーシングされた右心室活動から識別するように構成され、又は、両心室ペーシング及びそれに後続する前記両心室ペーシングの消失を検出するように構成される。

10

【0111】

第11の実施形態は、第1～第10の実施形態のいずれか1つによるシステムを含み、プログラムされた前記神経刺激治療は、刺激ON部分と刺激OFF部分を含む負荷サイクルを有し、前記コントローラは、前記刺激ON部分中に検出したペースと前記刺激OFF部分中に検出したペースとを識別するように構成される。

【0112】

第12の実施形態は、第11の実施形態によるシステムを含み、前記コントローラは、前記刺激ON部分中に検出したペースと前記刺激OFF部分中に検出したペースとを使用して前記神経刺激治療を修正するように構成される。

20

【0113】

第13の実施形態は、第1～第12の実施形態のいずれか1つによるシステムを含み、前記ペース検出器は、パルス幅を監視して、検出したペースのペース位置を決定するように構成され、異なる位置に異なるペーシングパルスを使用する。

【0114】

第14の実施形態は、第1～第13の実施形態のいずれか1つによるシステムを含み、前記ペース検出器は、感知した心臓活動を分析して、少なくとも1つの心電図成分を特定し、特定した前記少なくとも1つの心電図成分を使用して、検出したペースを特定するように構成され、前記少なくとも1つの心電図成分は、QRS波、P波、T波、又はAV遅延を含む。

30

【0115】

第15の実施形態では、埋め込み型神経刺激装置が、前記埋め込み型神経刺激装置内のペース検出器を使用して、心臓活動を感知し、ペーシングされた前記心臓活動をペーシングされていない前記心臓活動とを識別する手段と、前記埋め込み型神経刺激装置によって行われ且つプログラムされた神経刺激治療を制御する手段とを有し、前記神経刺激治療を制御する前記手段は、検出した前記心臓活動を前記神経刺激治療のための入力として使用する。

【0116】

40

第16の実施形態は、第15の実施形態によるシステムを含み、前記システムは、さらに、検出した前記心臓活動からR波を検出する手段と、検出したペーシングされた心臓イベントが、検出した前記R波と時間的に接近して生じる場合、検出したペーシングされた前記心臓イベントがペーシングされた右心室イベントであることを決定する手段とを有する。

【0117】

第17の実施形態は、第15又は第16の実施形態によるシステムを含み、ペーシングされた前記心臓活動とペーシングされていない前記心臓活動とを識別する前記手段は、感知した前記心臓活動のペースパルスの立ち上がりエッジが正の閾値よりも高い場合に、検出した正のパルスのための第1の検出信号を発生させる手段と、感知した前記心臓活動の

50

ペースパルスの立ち下がりエッジが負の閾値よりも低い場合に、検出した負のパルスのための第2の検出信号を発生させる手段とを含む。

【0118】

第18の実施形態は、第17の実施形態によるシステムを含み、ペーシングされた前記心臓活動とペーシングされていない前記心臓活動とを識別する前記手段は、正のパルスを検出して、第1のタイマ、第2のタイマ及び第3のタイマを初期化する手段と、負のパルスを前記第1のタイマの終了と前記第2のタイマの終了の間に探す手段と、負のパルスの検出時に、前記第3のタイマの終了を待つ手段とを含む。

【0119】

第19の実施形態は、第15～第18の実施形態のいずれか1つによるシステムを含み、前記システムは、さらに、前記ペース検出器を使用してオーバードライブペーシングを検出する手段と、前記オーバードライブペーシングの検出に応答して、神経刺激治療を中断し又は修正する手段とを有する。

10

【0120】

第20の実施形態は、第19の実施形態によるシステムを含み、抗頻脈ペーシングを検出する手段が、約5秒の第1のタイマを開始させる手段と、前記第1のタイマの終了後に第1のペースを検出する手段と、前記第1のペースを検出したときに、約330ミリ秒の第2のタイマを開始させる手段と、前記第2のタイマの終了前に第2のペースを検出し、前記第2のペースの検出に応答してカウントを増やし、後続のペースを予想して前記第2のタイマを再び開始させ、前記カウントとオーバードライブペーシングを表明するための閾値とを比較する手段と、再び開始させた前記第2のタイマの終了前に前記後続のペースを検出し、前記後続のペースの検出に応答して前記カウントを増やし、前記カウントとオーバードライブペーシングを表明するための閾値とを比較する手段を含む。

20

【0121】

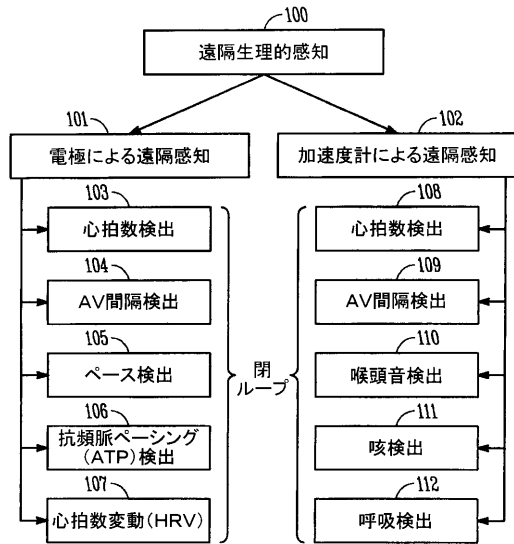
第21の実施形態は、第15～第20の実施形態のいずれか1つによるシステムを含み、前記システムは、さらに、検出したペースパルスのECG（心電図）成分又は幅を使用してペーシングされた活動の位置を決定する手段を有する。

【0122】

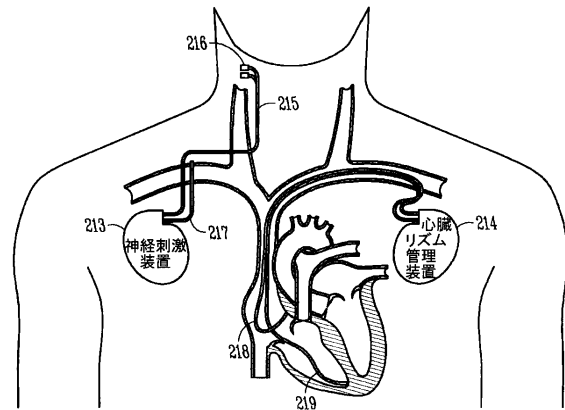
上記の詳細な説明は、例示を意図するものであり、限定を意図するものではない。当業者には、上記の説明を読んで理解すると他の実施形態が明らかになるであろう。従って、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲を参照して決定されるべきであり、このような特許請求の範囲に権利が与えられた均等物の全ての範囲も含む。

30

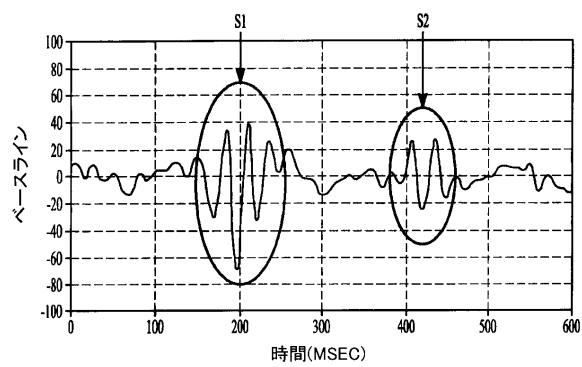
【 図 1 】



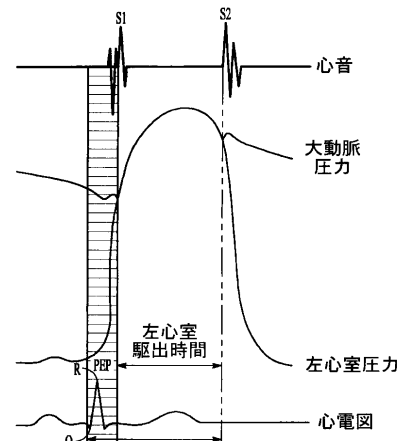
【 図 2 】



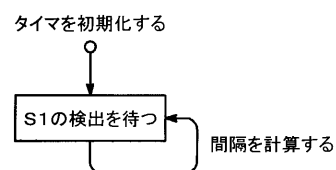
【圖 3】



【 図 4 】



【 図 5 】



【図 6】

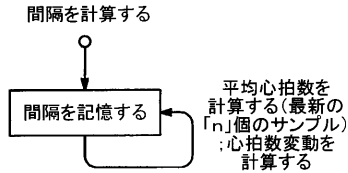


FIG. 6

【図 7】

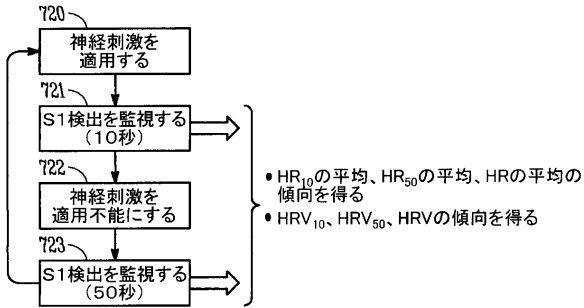


FIG. 7

【図 8】

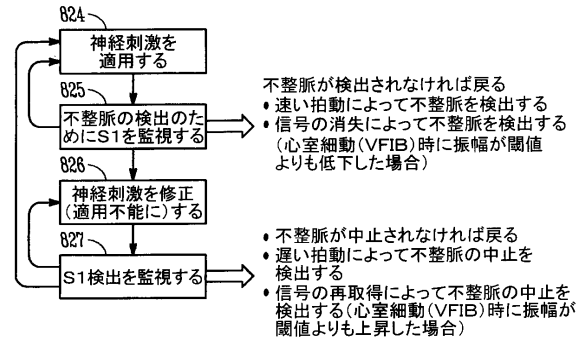


FIG. 8

【図 9】

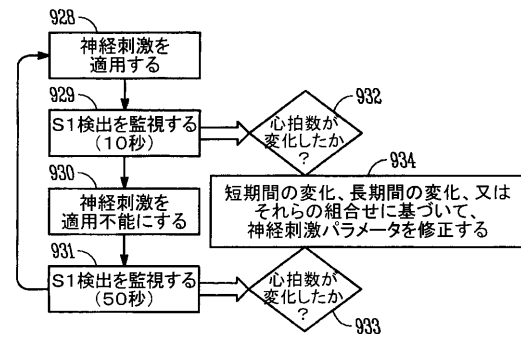


FIG. 9

【図 10】

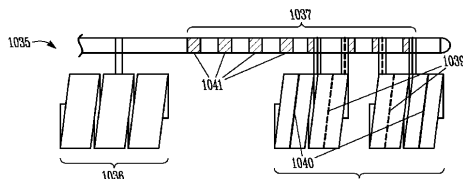


FIG. 10

【図 11】

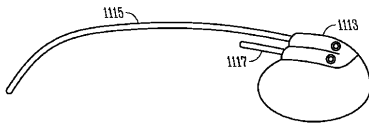


FIG. 11

【図 12 A】

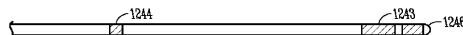


FIG. 12A

【図 12 B】

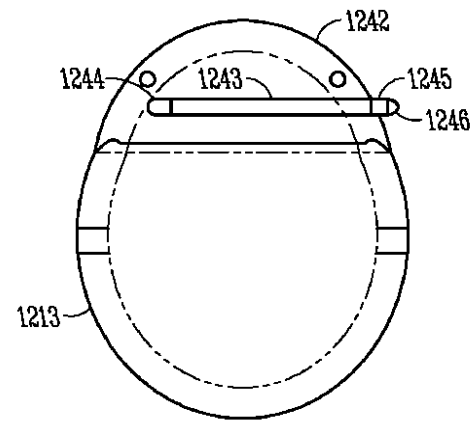


FIG. 12B

【図 13】

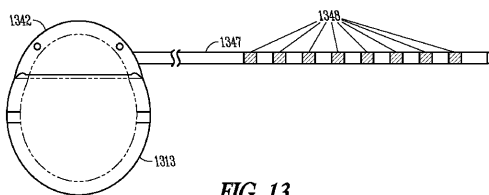
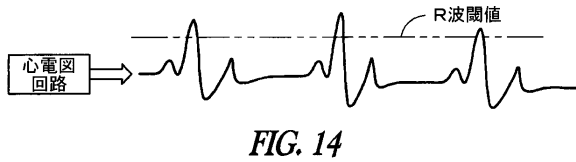
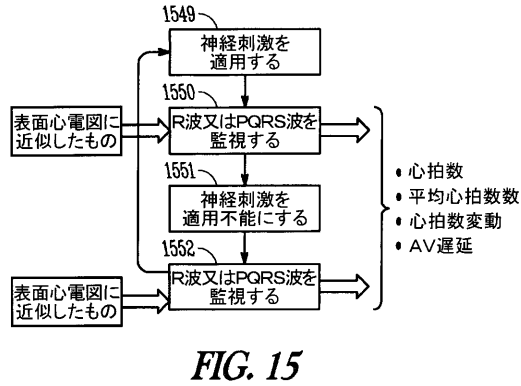


FIG. 13

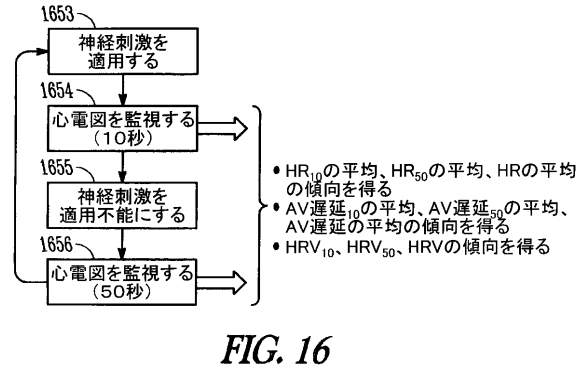
【図 14】



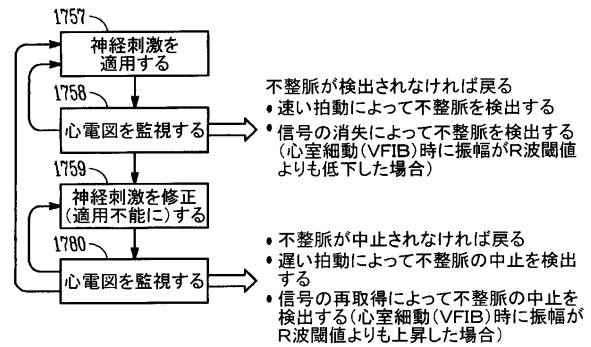
【図 15】



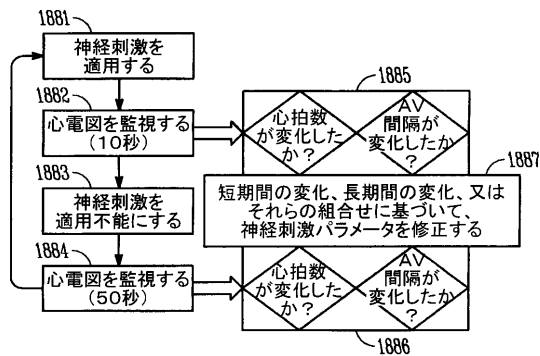
【図 16】



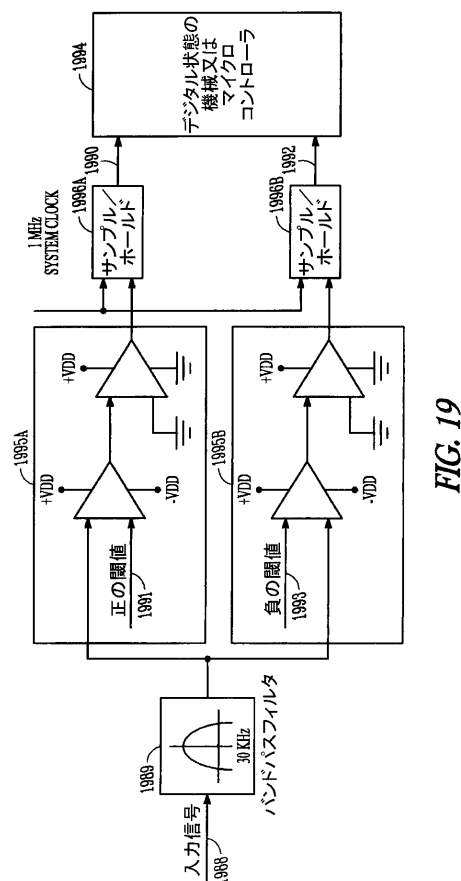
【図 17】



【図 18】



【図 19】



【図 20】

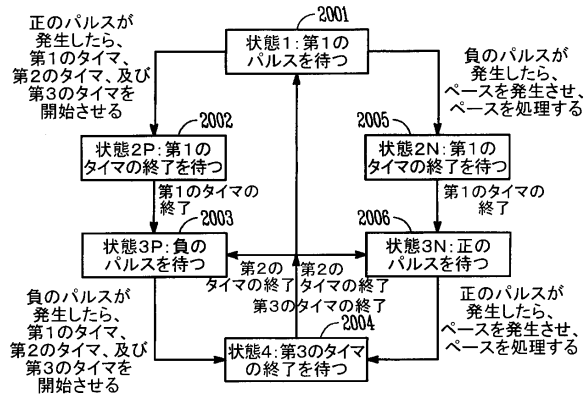


FIG. 20

【図 21】

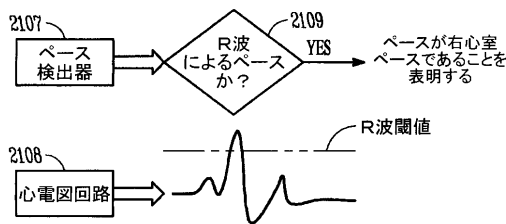


FIG. 21

【図 23】

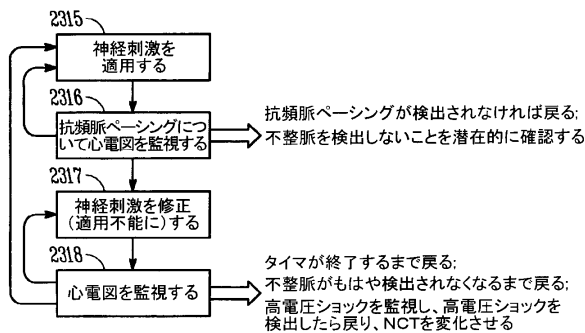


FIG. 23

【図 24】

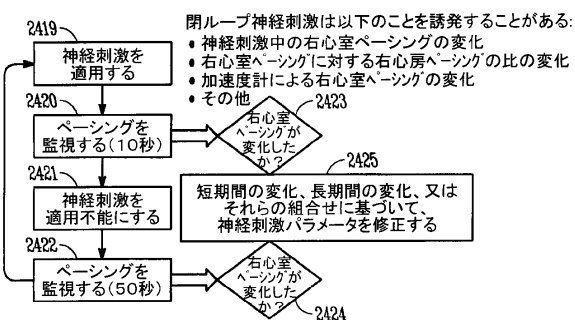


FIG. 24

【図 22】

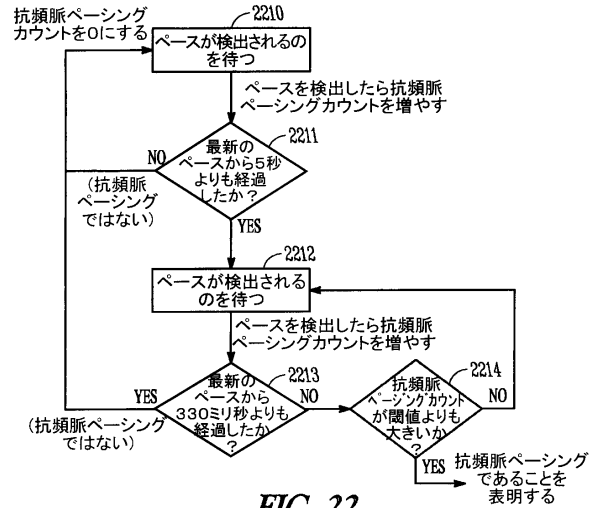


FIG. 22

【図 25】

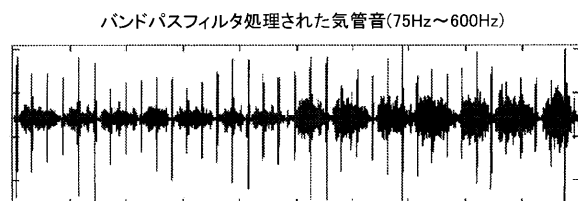


FIG. 25

【図 26】

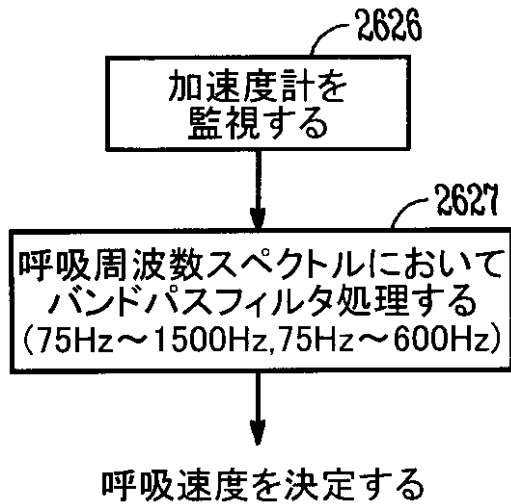


FIG. 26

【図 27】

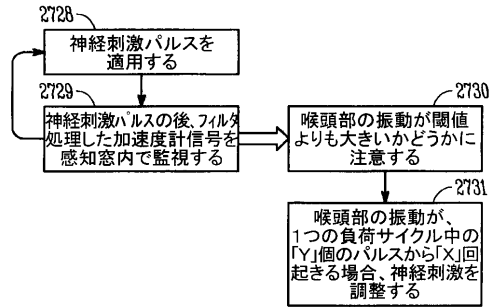


FIG. 27

【図 28】

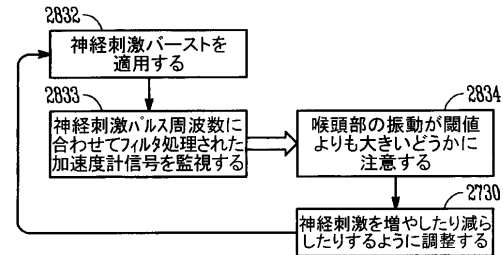


FIG. 28

【図 29】

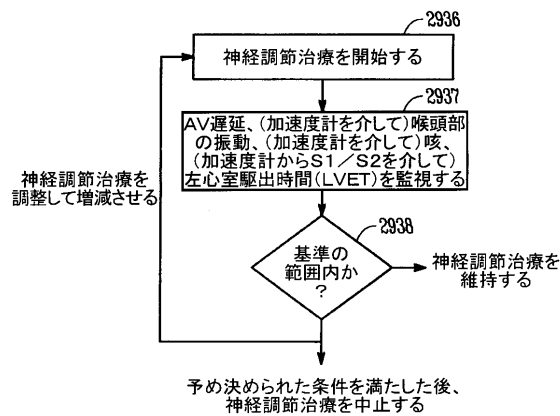


FIG. 29

【図 31】

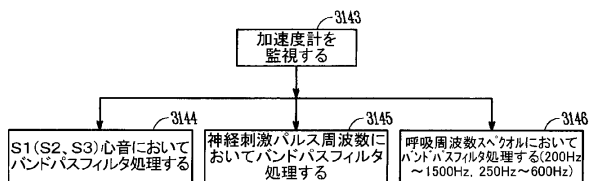


FIG. 31

【図 32】

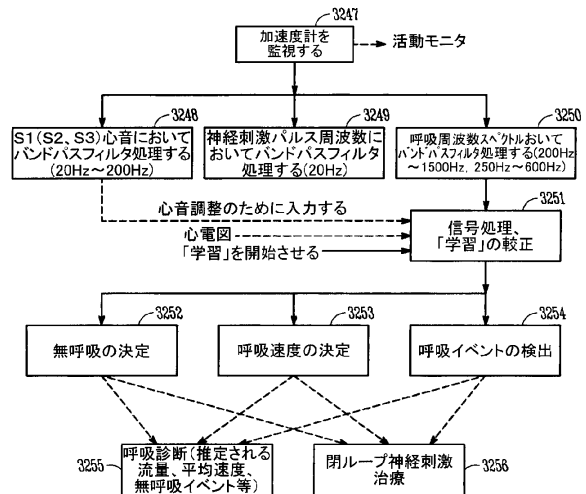


FIG. 32

【図 30】

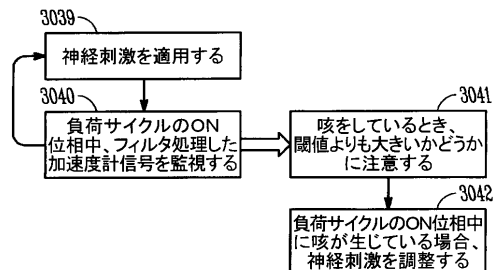


FIG. 30



---

フロントページの続き

(74)代理人 100095898

弁理士 松下 満

(74)代理人 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(74)代理人 100123607

弁理士 渡邊 徹

(72)発明者 ターンズ デビッド ジェイ

アメリカ合衆国 ミネソタ州 5 5 1 1 3 ローズビル アーサー プレイス 2 9 0 5

(72)発明者 ベイカー ケネス エル

アメリカ合衆国 ミネソタ州 5 5 1 2 6 ショアビュー マッキュービン ストリート 4 0 6  
0

審査官 佐藤 智弥

(56)参考文献 米国特許出願公開第2006/0195039(US, A1)

米国特許出願公開第2008/0071327(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 N 1 / 3 6