(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-518028
(P2025-518028A)
(43)公表日　令和7年6月12日(2025.6.12)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｎ	*1/362(2006.01)*	Ａ６１Ｎ	1/362		４Ｃ０１７
Ａ６１Ｂ	*5/022(2006.01)*	Ａ６１Ｂ	5/022	４００Ｌ	４Ｃ０５３

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全43頁）

(21)出願番号　特願2024-569425(P2024-569425)
(86)(22)出願日　令和5年5月24日(2023.5.24)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月14日(2025.1.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/067392
(87)国際公開番号　WO2023/230501
(87)国際公開日　令和5年11月30日(2023.11.30)
(31)優先権主張番号　63/365,299
(32)優先日　令和4年5月25日(2022.5.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,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
最終頁に続く

(71)出願人　515163678
バックビート メディカル，エルエルシー
アメリカ合衆国，１８９３８ ペンシルベニア州，ニュー ホープ，ユニオン スクエア ドライブ １４０
(74)代理人　110002310
弁理士法人あい特許事務所
(72)発明者　ミカ，ユヴァル
アメリカ合衆国，１８９３８ ペンシルベニア州，ニュー ホープ，ユニオン スクエア ドライブ １４０，バックビート メディカル エルエルシー内
(72)発明者　ベルスキー，ジヴ
アメリカ合衆国，１８９３８ ペンシルベニア州，ニュー ホープ，ユニオン ス
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　患者に血圧降下刺激療法を適用するための方法およびシステム

(57)【要約】
【課題】患者の血圧低下刺激療法を適用し、それを最適化するための方法およびシステムを提供する。
【解決手段】患者のベースライン血圧パラメータを確立すること、予め定義された刺激パターンを適用すること、および予め定義された刺激パターンが指定された受容基準を満たすかどうかを判定することを含む。予め定義された刺激パターンが指定された受容基準を満たさない場合、新たな刺激パターンを計算し、適用し、新たな刺激パターンが指定された受容基準を満たすか否かを決定し、適用された予め定義された刺激パターンおよび適用された新たな刺激パターンの中から、患者に最も適した刺激パターンを決定し、患者に最も適した刺激パターンを適用する。
【選択図】図１

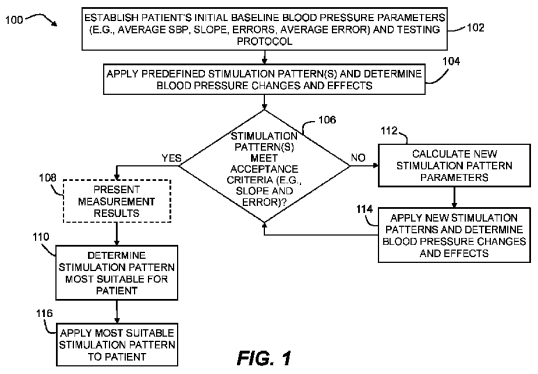

FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
患者のベースライン血圧パラメータを確定することと、
予め定められた刺激パターンを適用して、指定した判定基準を予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定することと、
前記指定した判定基準を予め定められた刺激パターンが満たさない場合には、新たな刺激パターンを算定して適用して、前記指定した判定基準を新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定することと、
前記適用された予め定められた刺激パターンおよび前記適用された新たな刺激パターンの中から前記患者に最適な刺激パターンを決定することと、
前記最適な刺激パターンを前記患者に適用することと、
を含む、患者に対する血圧降下刺激療法を適用するための方法。
【請求項２】
前記指定した判定基準を満たすことは、前記指定した判定基準を予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、および前記指定した判定基準を任意の新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、
平均収縮期測定値、傾き、個々の誤差、および／または平均誤差を含む１つまたは複数のパラメータを算定することと、
前記１つまたは複数の算定されたパラメータのうちの算定された各パラメータと、前記算定された各パラメータの値の許容範囲とを比較することと、
を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記指定した判定基準を満たすことは、前記指定した判定基準を予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、および前記指定した判定基準を任意の新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、
前記１つまたは複数のパラメータのそれぞれに、所定のパラメータの重み係数を乗じることによって刺激パターンの重み付けスコアを算定することと、
前記刺激パターンの前記算定された重み付けスコアと他の刺激パターンの重み付けスコアおよび／または所定の必要最小限の重み付けスコアとを比較することと、
をさらに含む、請求項１または請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記傾き、前記個々の誤差、および前記平均誤差は線形近似で算定される、請求項２に記載の方法。
【請求項５】
前記平均収縮期測定値は、収縮期血圧値の短い房室遅延サブリストのみを用いて算定される、請求項２または請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記ベースライン血圧パラメータは、平均収縮期測定値、近似の傾き、個々の誤差、または平均誤差のうちの少なくとも１つを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記患者のベースライン血圧パラメータを確定することは、
第１の刺激パターンを適用する前、かつ活性化されていない期間中に刺激前のベースライン血圧を測定することと、
前記第１の刺激パターンを適用することと、
前記第１の刺激パターンを適用した後、かつ活性化されていない期間中に第１の刺激後のベースライン血圧を測定することと、
前記測定された刺激前のベースライン血圧と前記測定された第１の刺激後のベースライン血圧とに基づいて前記患者の第１のベースライン血圧を決定することと、を含み、
前記第１のベースライン血圧は、前記第１の刺激パターンの第１の血圧に対する効果を決定するために使用され、

前記第１の血圧に対する効果は、前記指定した判定基準を前記第１の刺激パターンが満たすかどうかを判定するために使用される、
請求項１に記載の方法。
【請求項８】
前記患者の前記第１のベースライン血圧を決定することは、前記測定された刺激前のベースライン血圧および前記測定された第１の刺激後のベースライン血圧の平均を算定することを含む、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記患者のベースライン血圧パラメータを確定することは、
第２の刺激パターンを適用することと、
前記第２の刺激パターンを適用した後、かつ活性化されていない期間中に第２の刺激後のベースライン血圧を測定することと、
前記測定された第１の刺激後のベースライン血圧と前記測定された第２の刺激後のベースライン血圧とに基づいて前記患者の第２のベースライン血圧を決定することと、をさらに含み、
前記第２のベースライン血圧は、前記第２の刺激パターンの第２の血圧に対する効果を決定するために使用され、
前記第２の血圧に対する効果は、前記指定した判定基準を前記第２の刺激パターンが満たすかどうかを判定するために使用される、
請求項７または請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記予め定められた刺激パターンのそれぞれは、房室遅延がより短い複数の鼓動と、それに続く、房室遅延がより長い複数の鼓動とからなる周期的な刺激パターンを含み、
新たな刺激パターンを算定することは、
予め適用した予め定められた刺激パターンの中から最良の効果をもたらす刺激パターンを特定することと、
前記最良の効果をもたらす前記予め定められた刺激パターンが許容可能なレベルの安定性を有するかどうかを判定することと、
前記最良の効果をもたらす前記予め定められた刺激パターンが許容可能なレベルの安定性を有する場合には、前記最良の効果をもたらす前記予め定められた刺激パターンのより短い房室遅延を増分だけ減少させて、前記減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていたかどうかを判定することと、
前記減少させたより短い房室遅延を有する前記刺激パターンが適用されていない場合には、前記患者に適用される新たな刺激パターンとして、前記減少させたより短い房室遅延を有する前記刺激パターンを指定することと、
前記減少させたより短い房室遅延を有する前記刺激パターンが適用されていた場合には、前記減少させたより短い房室遅延を有する前記刺激パターンの前記より短い房室遅延を有する鼓動数を減らし、鼓動を減らした、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを提供して、前記患者に適用される新たな刺激パターンとして、前記鼓動を減らした、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを指定することと、
を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
前記最良の効果をもたらす前記予め定められた刺激パターンが許容可能なレベルの安定性を有さない場合には、前記最良の効果をもたらす前記予め定められた刺激パターンのより長い房室遅延を増分だけ増加させて、前記増加させたより長い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていたかどうかを判定することと、
前記増加させたより長い房室遅延を有する前記刺激パターンが適用されていない場合には、前記患者に適用される新たな刺激パターンとして、前記増加させたより長い房室遅延を有する前記刺激パターンを指定することと、
前記増加させたより長い房室遅延を有する前記刺激パターンが適用されていた場合には

、前記増加させたより長い房室遅延を有する前記刺激パターンの前記より短い房室遅延を増分だけ減少させて、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを提供して、前記患者に適用される新たな刺激パターンとして、前記減少させたより短い房室遅延刺激パターンを指定することと、
をさらに含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記予め定められた刺激パターンの前記適用および前記新たな刺激パターンの前記適用を、前記患者のニーズに基づいて割り当てられた時間内に限定することをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１３】
前記患者の前記ベースライン血圧パラメータに基づいて検査プロトコルを確定することをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１４】
前記検査プロトコルは、前記方法を完了するための総時間、前記患者に対する特定の予め定められた刺激パターン、前記患者に適用される前記予め定められた刺激パターンの数および／もしくは時間、または前記患者に適用される前記新たな刺激パターンの数および／もしくは時間、のうちの少なくとも１つを含む、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記指定した判定基準は、傾きおよび誤差のうちの少なくとも１つを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１６】
前記指定した判定基準は、血圧停止条件、血圧降下限界、または測定結果のノイズ限界のうちの少なくとも１つを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１７】
新たな刺激パターンを算定して適用することは、刺激前０～３００秒、刺激中、および刺激後０～３００秒の収縮期血圧値および拡張期血圧値を得ることを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１８】
新たな刺激パターンを算定して適用することは、周期内および周期間のパラメータを算定することを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１９】
患者の生理機能の変化、薬物レジメンの変更、１日の異なる時間帯、患者の異なる活動レベル、および／または患者の異なる心拍数を考慮に入れるために前記方法を繰り返すことをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項２０】
少なくとも１つのコントローラと、
前記患者の心臓に関連する制御信号を生成するように構成された刺激装置と、
前記患者の心臓に前記制御信号を送るように構成された制御回路と
を備え、
前記少なくとも１つのコントローラは、
予め定められた刺激パターンを適用して、指定した判定基準を予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定し、
前記指定した判定基準を予め定められた刺激パターンが満たさない場合には、新たな刺激パターンを算定して適用して、前記指定した判定基準を新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定する、
ように構成された、患者に対する血圧降下刺激療法を適用するためのシステム。
【請求項２１】
前記少なくとも１つのコントローラは前記刺激装置の外部にある、請求項２０に記載のシステム。
【請求項２２】

前記少なくとも１つのコントローラに血圧データを提供するように構成された血圧測定装置をさらに備える、請求項２０または請求項２１に記載のシステム。
【請求項２３】
前記少なくとも１つのコントローラは、前記指定した判定基準を任意の予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、および前記指定した判定基準を任意の新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、
平均収縮期測定値、傾き、個々の誤差、および／または平均誤差を含む１つまたは複数のパラメータを算定し、
前記１つまたは複数の算定されたパラメータのうちの算定された各パラメータと、前記算定された各パラメータの値の許容範囲とを比較する
ように構成されている、請求項２０に記載のシステム。
【請求項２４】
前記少なくとも１つのコントローラは、前記指定した判定基準を任意の予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、および前記指定した判定基準を任意の新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、
前記１つまたは複数のパラメータのそれぞれに、所定のパラメータの重み係数を乗じることによって刺激パターンの重み付けスコアを算定し、
前記刺激パターンの前記算定された重み付けスコアと他の刺激パターンの重み付けスコアおよび／または所定の必要最小限の重み付けスコアとを比較する
ように構成されている、請求項２０に記載のシステム。
【請求項２５】
前記傾き、前記個々の誤差および前記平均誤差は線形近似で算定される、請求項２３に記載のシステム。
【請求項２６】
前記平均収縮期測定値は、収縮期血圧値の短い房室遅延サブリストのみを用いて算定される、請求項２３または請求項２５に記載のシステム。
【請求項２７】
前記少なくとも１つのコントローラは、
前記適用患者のベースライン血圧パラメータを確定し、
前記適用された予め定められた刺激パターンおよび前記適用された新たな刺激パターンの中から前記患者に最適な刺激パターンを決定し、
前記最適な刺激パターンを前記患者に適用する
ように構成されている、請求項２０に記載のシステム。
【請求項２８】
前記ベースライン血圧パラメータは、平均収縮期測定値、近似の傾き、個々の誤差、または平均誤差のうちの少なくとも１つを含む、請求項２７に記載のシステム。
【請求項２９】
前記少なくとも１つのコントローラは、
第１の刺激パターンを適用する前、かつ活性化されていない期間中に刺激前のベースライン血圧を測定することと、
前記第１の刺激パターンを適用することと、
前記第１の刺激パターンを適用した後、かつ活性化されていない期間中に第１の刺激後のベースライン血圧を測定することと、
前記測定された刺激前のベースライン血圧と前記測定された第１の刺激後のベースライン血圧とに基づいて前記患者の第１のベースライン血圧を決定することと、
によって前記患者のベースライン血圧パラメータを確定するように構成され、
前記第１のベースライン血圧は、前記第１の刺激パターンの第１の血圧に対する効果を決定するために使用され、
前記第１の血圧に対する効果は、前記指定した判定基準を前記第１の刺激パターンが満たすかどうかを判定するために使用される、

請求項２７または請求項２８に記載のシステム。
【請求項３０】
前記患者の前記第１のベースライン血圧を決定することは、前記測定された刺激前のベースライン血圧および前記測定された第１の刺激後のベースライン血圧の平均を算定することを含む、請求項２９に記載のシステム。
【請求項３１】
前記少なくとも１つのコントローラは、さらに、
第２の刺激パターンを適用することと、
前記第２の刺激パターンを適用した後、かつ活性化されていない期間中に第２の刺激後のベースライン血圧を測定することと、
前記測定された第１の刺激後のベースライン血圧と前記測定された第２の刺激後のベースライン血圧とに基づいて前記患者の第２のベースライン血圧を決定することと、
によって前記患者のベースライン血圧パラメータを決定するように構成され、
前記第２のベースライン血圧は、前記第２の刺激パターンの第２の血圧に対する効果を決定するために使用され、
前記第２の血圧に対する効果は、前記指定した判定基準を前記第２の刺激パターンが満たすかどうかを判定するために使用される、
請求項２９に記載のシステム。
【請求項３２】
前記予め定められた刺激パターンのそれぞれは、房室遅延がより短い複数の鼓動と、それに続く、房室遅延がより長い複数の鼓動とからなる周期的な刺激パターンを含み、
前記少なくとも１つのコントローラは、
予め適用した予め定められた刺激パターンの中から最良の効果をもたらす刺激パターンを特定することと、
前記最良の効果をもたらす前記予め定められた刺激パターンが許容可能なレベルの安定性を有するかどうかを判定することと、
前記最良の効果をもたらす前記予め定められた刺激パターンが許容可能なレベルの安定性を有する場合には、前記最良の効果をもたらす前記予め定められた刺激パターンのより短い房室遅延を増分だけ減少させて、前記減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていたかどうかを判定することと、
前記減少させたより短い房室遅延を有する前記刺激パターンが適用されていない場合には、前記患者に適用される新たな刺激パターンとして、前記減少させたより短い房室遅延を有する前記刺激パターンを指定することと、
前記減少させたより短い房室遅延を有する前記刺激パターンが適用されていた場合には、前記減少させたより短い房室遅延を有する前記刺激パターンの前記より短い房室遅延を有する鼓動数を減らし、鼓動を減らした、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを提供して、前記患者に適用される新たな刺激パターンとして、前記鼓動を減らした、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを指定することと、
によって新たな刺激パターンを算定するように構成されている、請求項２０に記載のシステム。
【請求項３３】
前記少なくとも１つのコントローラは、さらに、
前記最良の効果をもたらす前記予め定められた刺激パターンが許容可能なレベルの安定性を有さない場合には、前記最良の効果をもたらす前記予め定められた刺激パターンのより長い房室遅延を増分だけ増加させて、前記増加させたより長い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていたかどうかを判定することと、
前記増加させたより長い房室遅延を有する前記刺激パターンが適用されていない場合には、前記患者に適用される新たな刺激パターンとして、前記増加させたより長い房室遅延を有する前記刺激パターンを指定することと、
前記増加させたより長い房室遅延を有する前記刺激パターンが適用されていた場合には

、前記増加させたより長い房室遅延を有する前記刺激パターンの前記より短い房室遅延を増分だけ減少させて、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを提供して、前記患者に適用される新たな刺激パターンとして、前記減少させたより短い房室遅延刺激パターンを指定することと、
によって新たな刺激パターンを算定するように構成されている、請求項３２に記載のシステム。
【請求項３４】
前記少なくとも１つのコントローラは、前記予め定められた刺激パターンの前記適用および前記新たな刺激パターンの前記適用を、前記患者のニーズに基づいて割り当てられた時間内に限定するように構成されている、請求項２０に記載のシステム。
【請求項３５】
前記少なくとも１つのコントローラは、前記患者のベースライン血圧パラメータに基づいて検査プロトコルを確定するように構成されている、請求項２０に記載のシステム。
【請求項３６】
前記検査プロトコルは、前記患者の前記血圧降下刺激療法の前記適用を完了するための総時間、前記患者に対する特定の予め定められた刺激パターン、前記患者に適用される前記予め定められた刺激パターンの数および／もしくは時間、または前記患者に適用される前記新たな刺激パターンの数および／もしくは時間、のうちの少なくとも１つを含む、請求項３５に記載のシステム。
【請求項３７】
前記指定した判定基準は、傾きおよび誤差のうちの少なくとも１つを含む、請求項２０に記載のシステム。
【請求項３８】
前記指定した判定基準は、血圧停止条件、血圧降下限界、または測定結果のノイズ限界のうちの少なくとも１つを含む、請求項２０に記載のシステム。
【請求項３９】
前記少なくとも１つのコントローラは、刺激前０～３００秒、刺激中、および刺激後０～３００秒の収縮期血圧値および拡張期血圧値を得ることによって新たな刺激パターンを算定するように構成されている、請求項２０に記載のシステム。
【請求項４０】
前記少なくとも１つのコントローラは、周期内および周期間のパラメータを算定することによって新たな刺激パターンを算定するように構成されている、請求項２０に記載のシステム。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、２０２２年５月２５日に出願された米国仮出願第６３／３６５，２９９号の利益を主張するものであり、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本発明は、高血圧を治療する分野に関し、より詳細には、特定の患者の生理機能に対する血圧降下刺激療法を適用する（本明細書では「カスタマイズする」とも言う）ための方法およびシステムに関するものである。
【背景技術】
【０００３】
患者の血圧を降下させるために、心臓刺激のための方法およびシステムが開発されてきた。特定の患者のニーズに応じてこのような刺激療法をカスタマイズする必要性が残っている。
【発明の概要】
【０００４】
本明細書は血圧降下刺激療法をカスタマイズし最適化するための方法およびシステムを

開示する。

【０００５】

本発明の１つの態様（aspect）には、参照することにより本明細書にその全文が組み込まれる、２０２１年４月６日発行の米国特許第１０，９６７，１８８号に記載されているような、充満の低減と、圧力の降下に応答する圧反射の調節とによって、患者の血圧を継続的に降下させるための刺激パターンを設定するシステムおよび方法がある。この文脈において、療法をカスタマイズおよび最適化することができる。特に、実施の形態（embodiment）において、さまざまな患者のさまざまな生理機能に基づいて、特定のカスタマイズされ最適化された刺激パラメータを提供するセットアッププロセスを実施することによって、高血圧の療法としての血圧降下刺激を改善する。その実施の形態は、患者の特定の生理機能に特異的な刺激パラメータの最適セットを選択するための方法およびシステムを提供する。

【０００６】

一つの実施の形態として、患者に対する血圧降下刺激療法をカスタマイズするための方法を提供してもよい。本方法は、患者のベースライン血圧パラメータを確定することと、予め定められた刺激パターンを適用して、指定した判定基準（ａｃｃｅｐｔａｎｃｅ　ｃｒｉｔｅｒｉａ）を予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定することと、指定した判定基準を予め定められた刺激パターンが満たさない場合には、新たな刺激パターンを算定して適用して、指定した判定基準を新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定することと、適用された予め定められた刺激パターンおよび適用された新たな刺激パターンの中から患者に最適な刺激パターンを決定することと、最適な刺激パターンを患者に適用することと、を含んでいる。

【０００７】

本発明の一つの態様では、前記指定した判定基準を満たすことは、指定した判定基準を任意の予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、および指定した判定基準を任意の新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、平均収縮期測定値、傾き、個々の誤差、および／または平均誤差を含む１つまたは複数のパラメータを算定することと、１つまたは複数の算定されたパラメータのうちの算定された各パラメータと、算定された各パラメータの値の許容範囲とを比較することと、を含んでいてもよい。

【０００８】

別の態様では、指定した判定基準を満たすことは、指定した判定基準を任意の予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、および指定した判定基準を任意の新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、１つまたは複数のパラメータ（たとえば平均収縮期測定値、傾き、個々の誤差、および／または平均誤差）のそれぞれに、所定のパラメータの重み係数を乗じることによって刺激パターンの重み付けスコアを算定することと、次いで刺激パターンの算定された重み付けスコアと他の刺激パターンの重み付けスコアおよび／または所定の必要最小限の重み付けスコアとを比較することと、をさらに含んでいてもよい。所定のパラメータの重み係数は、さまざまな患者に対する療法の特徴の相対的な重要性を反映していてもよい。一つの実施の形態では、血圧変動性が大きいことがわかっている患者には、個々の誤差、または平均誤差に、より低いパラメータ重みスコアを割り当ててもよい。別の実施の形態では、平均収縮期測定に対してより高いパラメータ重みスコアを割り当てられる可能性のある、より重度の別の高血圧患者と比較して、比較的軽度の高血圧患者の平均収縮期測定に、より低いパラメータ重みスコアを割り当ててもよい。

【０００９】

発明の別の態様では、傾き、個々の誤差、および平均誤差は、線形近似で算定されてもよい。

【００１０】

別の態様では、平均収縮期測定値は、収縮期血圧値の短いＡＶ遅延サブリストのみを用いて算定されてもよい。

【００１１】
別の態様では、ベースライン血圧パラメータは、平均収縮期測定値、近似の傾き、個々の誤差、または平均誤差のうちの少なくとも１つを含んでいてもよい。
【００１２】
別の態様では、患者のベースライン血圧パラメータを確定することは、第１の刺激パターンを適用する前、かつ活性化されていない期間中に刺激前のベースライン血圧を測定することと、第１の刺激パターンを適用することと、第１の刺激パターンを適用した後、かつ活性化されていない期間中に第１の刺激後のベースライン血圧を測定することと、測定された刺激前のベースライン血圧と測定された第１の刺激後のベースライン血圧とに基づいて患者の第１のベースライン血圧を決定することと、を含んでもいてもよい。第１のベースライン血圧は、第１の刺激パターンの第１の血圧に対する効果を決定するために使用してもよく、第１の血圧に対する効果は、指定した判定基準を第１の刺激パターンが満たすかどうかを判定するために使用してもよい。
【００１３】
別の態様では、患者の第１のベースライン血圧を決定することは、測定された刺激前のベースライン血圧および測定された第１の刺激後のベースライン血圧の平均を算定することを含んでいてもよい。
【００１４】
別の態様では、患者のベースライン血圧パラメータを確定することは、第２の刺激パターンを適用することと、第２の刺激パターンを適用した後、かつ活性化されていない期間中に第２の刺激後のベースライン血圧を測定することと、測定された第１の刺激後のベースライン血圧と測定された第２の刺激後のベースライン血圧とに基づいて患者の第２のベースライン血圧を決定することと、をさらに含んでいてもよい。第２のベースライン血圧は、第２の刺激パターンの第２の血圧に対する効果を決定するために使用されてもよく、第２の血圧に対する効果は、指定した判定基準を第２の刺激パターンが満たすかどうかを判定するために使用されてもよい。
【００１５】
別の態様では、予め定められた刺激パターンのそれぞれは、房室遅延がより短い複数の鼓動と、それに続く、房室遅延がより長い複数の鼓動とからなる周期的な刺激パターンを含んでいてもよい。新たな刺激パターンを算定することは、予め適用した予め定められた刺激パターンの中から最良の効果をもたらす刺激パターンを特定することと、最良の効果をもたらす予め定められた刺激パターンが許容可能なレベルの安定性を有するかどうかを判定することと、最良の効果をもたらす予め定められた刺激パターンが許容可能なレベルの安定性を有する場合には、最良の効果をもたらす予め定められた刺激パターンのより短い房室遅延を増分だけ減少させて、減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていたかどうかを判定することと、減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていない場合には、患者に適用される新たな刺激パターンとして、減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンを指定することと、減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていた場合には、減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンのより短い房室遅延を有する鼓動数を減らし、鼓動を減らした、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを提供して、患者に適用される新たな刺激パターンとして、鼓動を減らした、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを指定することと、を含んでいてもよい。
【００１６】
別の態様では、患者に対する血圧降下刺激療法をカスタマイズするための方法は、最良の効果をもたらす予め定められた刺激パターンが許容可能なレベルの安定性を有さない場合には、最良の効果をもたらす予め定められた刺激パターンのより長い房室遅延を増分だけ増加させて、増加させたより長い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていたかどうかを判定することと、増加させたより長い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていない場合には、患者に適用される新たな刺激パターンとして、増加させたより長い房室

遅延を有する刺激パターンを指定することと、増加させたより長い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていた場合には、増加させたより長い房室遅延を有する刺激パターンのより短い房室遅延を増分だけ減少させて、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを提供して、患者に適用される新たな刺激パターンとして、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを指定することと、をさらに含んでいてもよい。

【００１７】

別の態様では、患者に対する血圧降下刺激療法をカスタマイズするための方法は、予め定められた刺激パターンの適用および新たな刺激パターンの適用を、患者のニーズに基づいて割り当てられた時間内に限定することをさらに含んでいてもよい。

【００１８】

別の態様では、患者に対する血圧降下刺激療法をカスタマイズするための方法は、患者のベースライン血圧パラメータに基づいて検査プロトコルを確定することをさらに含んでいてもよい。

【００１９】

別の態様では、検査プロトコルは、方法を完了するための総時間、患者に対する特定の予め定められた刺激パターン、患者に適用される予め定められた刺激パターンの数および／もしくは時間、または患者に適用される新たな刺激パターンの数および／もしくは時間、のうちの少なくとも１つを含んでいてもよい。

【００２０】

別の態様では、指定した判定基準は、傾きおよび誤差のうちの少なくとも１つを含んでいてもよい。

【００２１】

別の態様では、指定した判定基準は、血圧停止条件、血圧降下限界、または測定結果のノイズ限界のうちの少なくとも１つを含んでいてもよい。

【００２２】

別の態様では、新たな刺激パターンを算定して適用することは、刺激前（典型的には刺激前０～３００秒）、刺激中、および刺激後（典型的には刺激後０～３００秒）の収縮期血圧値および拡張期血圧値を得ることを含んでいてもよい。

【００２３】

別の態様では、新たな刺激パターンを算定して適用することは、周期内および周期間のパラメータを算定することを含んでいてもよい。

【００２４】

別の態様では、本方法は、患者の生理機能の変化、薬物レジメンの変更、１日の異なる時間帯、患者の異なる活動レベル、および／または患者の異なる心拍数を考慮に入れるために本方法を繰り返すことをさらに含んでいてもよい。

【００２５】

別の実施の形態は、患者に対する血圧降下刺激療法をカスタマイズするためのシステムを提供してもよい。本システムは、少なくとも１つのコントローラと、患者の心臓に関連する制御信号を生成するように構成された刺激装置と、患者の心臓に制御信号を送るように構成された制御回路とを備えていてもよい。少なくとも１つのコントローラは、予め定められた刺激パターンを適用して、指定した判定基準を予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定し、指定した判定基準を予め定められた刺激パターンが満たさない場合には、新たな刺激パターンを算定して適用して、指定した判定基準を新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定するように構成されていてもよい。

【００２６】

一つの態様では、少なくとも１つのコントローラは刺激装置の外部にあってもよい。

【００２７】

別の態様では、本システムは、少なくとも１つのコントローラに血圧データを提供するように構成された血圧測定装置をさらに備えていてもよい。

【００２８】

別の態様では、少なくとも１つのコントローラは、指定した判定基準を任意の予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、および指定した判定基準を任意の新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、平均収縮期測定値、傾き、個々の誤差、および／または平均誤差を含む１つまたは複数のパラメータを算定し、１つまたは複数の算定されたパラメータのうちの算定された各パラメータと、算定された各パラメータの値の許容範囲とを比較するように構成されていてもよい。

【００２９】

別の態様では、少なくとも１つのコントローラは、指定した判定基準を任意の予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、および指定した判定基準を任意の新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、１つまたは複数のパラメータのそれぞれに、所定のパラメータの重み係数を乗じることによって刺激パターンの重み付けスコアを算定し、刺激パターンの算定された重み付けスコアと他の刺激パターンの重み付けスコアおよび／または所定の必要最小限の重み付けスコアとを比較するように構成されていてもよい。

【００３０】

別の態様では、傾き、個々の誤差、および平均誤差は、線形近似で算定されてもよい。

【００３１】

別の態様では、平均収縮期測定値は、収縮期血圧値の短い房室遅延サブリストのみを用いて算定されてもよい。

【００３２】

別の態様では、少なくとも１つのコントローラは、患者のベースライン血圧パラメータを確定し、適用された予め定められた刺激パターンおよび適用された新たな刺激パターンの中から患者に最適な刺激パターンを決定し、患者に最適な刺激パターンを適用するように構成されていてもよい。

【００３３】

別の態様では、ベースライン血圧パラメータは、平均収縮期測定値、近似の傾き、個々の誤差、または平均誤差のうちの少なくとも１つを含んでいてもよい。

【００３４】

別の態様では、少なくとも１つのコントローラは、第１の刺激パターンを適用する前、かつ活性化されていない期間中に刺激前のベースライン血圧を測定することと、第１の刺激パターンを適用することと、第１の刺激パターンを適用した後、かつ活性化されていない期間中に第１の刺激後のベースライン血圧を測定することと、測定された刺激前のベースライン血圧と測定された第１の刺激後のベースライン血圧とに基づいて患者の第１のベースライン血圧を決定することと、によって患者のベースライン血圧パラメータを確定するように構成されていてもよい。第１のベースライン血圧は、第１の刺激パターンの第１の血圧に対する効果を決定するために使用されてもよく、第１の血圧に対する効果は、指定した判定基準を第１の刺激パターンが満たすかどうかを判定するために使用されてもよい。

【００３５】

別の態様では、患者の第１のベースライン血圧を決定することは、測定された刺激前のベースライン血圧および測定された第１の刺激後のベースライン血圧の平均を算定することを含んでいてもよい。

【００３６】

別の態様では、少なくとも１つのコントローラは、さらに、第２の刺激パターンを適用することと、第２の刺激パターンを適用した後、かつ活性化されていない期間中に第２の刺激後のベースライン血圧を測定することと、測定された第１の刺激後のベースライン血圧と測定された第２の刺激後のベースライン血圧とに基づいて患者の第２のベースライン血圧を決定することと、によって患者のベースライン血圧パラメータを決定するように構成されていてもよい。第２のベースライン血圧は、第２の刺激パターンの第２の血圧に対する効果を決定するために使用されてもよく、第２の血圧に対する効果は、指定した判定

基準を第２の刺激パターンが満たすかどうかを判定するために使用されてもよい。
【００３７】
別の態様では、予め定められた刺激パターンのそれぞれは、房室遅延がより短い複数の鼓動と、それに続く、房室遅延がより長い複数の鼓動とからなる周期的な刺激パターンを含んでいてもよい。少なくとも１つのコントローラは、予め適用した予め定められた刺激パターンの中から最良の効果をもたらす刺激パターンを特定することと、最良の効果をもたらす予め定められた刺激パターンが許容可能なレベルの安定性を有するかどうかを判定することと、最良の効果をもたらす予め定められた刺激パターンが許容可能なレベルの安定性を有する場合には、最良の効果をもたらす予め定められた刺激パターンのより短い房室遅延を増分だけ減少させて、減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていたかどうかを判定することと、減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていない場合には、患者に適用される新たな刺激パターンとして、減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンを指定することと、減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていた場合には、減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンのより短い房室遅延を有する鼓動数を減らし、鼓動を減らした、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを提供して、患者に適用される新たな刺激パターンとして、鼓動を減らした、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを指定することと、によって新たな刺激パターンを算定するように構成されていてもよい。
【００３８】
別の態様では、少なくとも１つのコントローラは、さらに、最良の効果をもたらす予め定められた刺激パターンが許容可能なレベルの安定性を有さない場合には、最良の効果をもたらす予め定められた刺激パターンのより長い房室遅延を増分だけ増加させて、増加させたより長い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていたかどうかを判定することと、増加させたより長い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていない場合には、患者に適用される新たな刺激パターンとして、増加させたより長い房室遅延を有する刺激パターンを指定することと、増加させたより長い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていた場合には、増加させたより長い房室遅延を有する刺激パターンのより短い房室遅延を増分だけ減少させて、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを提供して、患者に適用される新たな刺激パターンとして、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを指定することと、によって新たな刺激パターンを算定するように構成されていてもよい。
【００３９】
別の態様では、少なくとも１つのコントローラは、予め定められた刺激パターンの適用および新たな刺激パターンの適用を、患者のニーズに基づいて割り当てられた時間内に限定するように構成されていてもよい。
【００４０】
別の態様では、少なくとも１つのコントローラは、患者のベースライン血圧パラメータに基づいて検査プロトコルを確定するように構成されていてもよい。
【００４１】
別の態様では、検査プロトコルは、患者の血圧降下刺激療法のカスタマイズを完了するための総時間、患者に対する特定の予め定められた刺激パターン、患者に適用される予め定められた刺激パターンの数および／もしくは時間、または患者に適用される新たな刺激パターンの数および／もしくは時間、のうちの少なくとも１つを含んでいてもよい。
【００４２】
別の態様では、指定した判定基準は、傾きおよび誤差のうちの少なくとも１つを含んでいてもよい。
【００４３】
別の態様では、指定した判定基準は、血圧停止条件、血圧降下限界、または測定結果のノイズ限界のうちの少なくとも１つを含んでいてもよい。
【００４４】
別の態様では、少なくとも１つのコントローラは、刺激前０～３００秒、刺激中、およ

び刺激後０～３００秒の収縮期血圧値および拡張期血圧値を得ることによって新たな刺激パターンを算定するように構成されていてもよい。

【００４５】

別の態様では、少なくとも１つのコントローラは、周期内および周期間のパラメータを算定することによって新たな刺激パターンを算定するように構成されていてもよい。

【００４６】

本発明の他のシステム、方法、特徴、および利点は、下記の図面および詳細な説明を検討すれば当業者に明らかであるか、または明らかとなるであろう。このような追加のシステム、方法、特徴および利点はすべて、この説明およびこの要約に含まれ、本発明の範囲内にあり、かつ以下の特許請求の範囲により保護されるよう意図されている。

【００４７】

本発明は、以下の図面および説明を参照することにより、よりよく理解することができる。図中の構成要素は必ずしも縮尺に従って描かれておらず、本発明の原理を示す際に強調が施されている。さらに、図では、類似の参照番号が、異なる図を通じて、対応する部品を示す。

【図面の簡単な説明】

【００４８】

【図１】一つの実施の形態における、血圧降下刺激療法を適用するための例示的方法を示すフローチャートである。

【図２】一つの実施の形態における、患者のベースライン血圧パラメータおよび検査プロトコルの確定にかかる、図１の方法の一部をさらに詳細に示すフローチャートである。

【図３】一つの実施の形態における、新たな刺激パターンの計算にかかる、図１の方法の一部をさらに詳細に示すフローチャートである。

【図４】一つの実施の形態における、療法パラメータ値および血圧測定値を列挙している、図１の血圧降下刺激療法をカスタマイズするための方法の一つの実施の形態を示す表（表１）である。

【図５】一つの実施の形態における、方法の結果を列挙している、図１の血圧降下刺激療法をカスタマイズするための方法の一つの実施の形態を示す表（表２）である。

【図６】一つの実施の形態における、外れ値測定が省略された、図１の血圧降下刺激療法をカスタマイズするための方法の一つの実施の形態を示す表（表３）である。

【図７】図１～３の方法などの、本明細書に記載の方法の１つまたは複数を行い、血圧降下刺激療法を適用するための例示的システムを示す模式図である。

【図８】一つの実施の形態におけ、刺激パターンの適用ならびに血圧変化および効果の決定に関する、図１の方法の一部をさらに詳細に示すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【００４９】

本発明の実施の形態は、血圧降下刺激療法を適用および最適化するための方法およびシステムを提供する。この方法およびシステムは、長期間維持される所望の範囲の血圧の降下をもたらす刺激パラメータを設定してもよい。

【００５０】

この方法およびシステムの実施の形態は、複数の血圧測定のシーケンスに基づいて刺激パターンパラメータの調整を可能にする。シーケンスは、療法の活性化の前に行われた複数の測定と、それに続く、規定されたパラメータのセットを用いた療法の活性化の後に行われた血圧測定のシーケンスとを含む。本方法によって、圧力の降下と、正、負、またはゼロに近い場合もある圧力の変化の傾きとを決定する。血圧の絶対変化と、測定された経時的な変化の傾きとに基づいて、血圧に対する効果は、特定の患者の生理機能に最適な長期的な血圧への影響を達成するための最良のパラメータのセットを決定するために使用することが可能なスコアに割り当てる。

【００５１】

方法およびシステムの実施の形態は、呼吸、異所性拍動、患者の精神状態、注意散漫な

どの、血圧測定に影響を与える他の要因だけでなく、連続した血圧測定間の自然な変動性を考慮してもよい。方法およびシステムは、変動性の尺度を確定し、測定が、これらの測定の使用を許容する指定した最小限の一貫性を達成したかどうかを判定してもよい。一貫性基準が満たされない場合には、実施の形態は、一貫性を確保するために追加の測定を行ってもよい。

【００５２】

高血圧は、特定の（正常）閾値を超える収縮期（最大高（ｍａｘｉｍａｌ　ｈｉｇｈ））血圧を有すること、特定の（正常）閾値を超える拡張期（最小低（ｍｉｎｉｍａｌ　ｌｏｗ））血圧を有すること、またはその両方であるとして定義される。高血圧の治療方法は、通常、収縮期血圧（systolic blood pressure;ＳＢＰ）の降下によって測定される。したがって、本明細書はＳＢＰの降下に焦点を当てているが、同じ方法を拡張期血圧（ＤＢＰ）の降下にも適用することができる。

【００５３】

一つの実施の形態では、血圧降下刺激療法をカスタマイズし最適化するための方法およびシステムは、患者のベースライン血圧パラメータ（たとえば平均ＳＢＰ、傾き、誤差、および平均誤差）を確定することと、予め定められた刺激パターンを適用して、指定した判定基準を任意の予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定することと、予め定められたパターンが基準を満たさない場合には、新たな刺激パターンパラメータを算定して適用して、指定した判定基準を任意の新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定することと、特定の患者に対して（予め定められたまたは新たな）最適な刺激パターンを決定することと、特定の患者に対して最適な刺激パターンを適用することと、を含んでいてもよい。この反復アプローチによって、（たとえば予め定められた刺激パターンおよび算定された刺激パターンの両方から）さまざまな可能な療法下での患者の血圧レベル（収縮期および拡張期）を確定し、患者に最適な結果を達成した療法を選択することによって療法の最適化を可能にしてもよい。

【００５４】

図１は、一つの実施の形態による、血圧降下刺激療法をカスタマイズし最適化するための方法１００を示す。示されるように、方法１００は、ステップ１０２において、患者の最初のベースライン血圧パラメータおよび患者に適した検査プロトコルを確定することによって開始する。

【００５５】

図２に示すように、パラメータを確定するこのステップ１０２は、ステップ２０２において刺激適用および血圧測定のために患者を準備することと、ステップ２０４において最初のベースライン血圧を測定しパラメータを算定することと、ステップ２０６において患者に適した検査プロトコルを決定することと、を含んでいてもよい。プロトコルを決定することは、患者に割り当てられたカスタマイズ方法の総時間、患者に対する特定の予め定められた刺激パターン、患者に適用される予め定められたパターンの数および／もしくは時間、ならびに／または患者に適用される算定されたパターンの数および／もしくは時間の決定を含んでいてもよい。

【００５６】

実施の形態では、血圧の測定には、医師の診察室において、安静条件下で患者の収縮期血圧の、および任意選択で拡張期血圧の信頼性の高い指標を提供することができる測定装置を使用してもよい。信頼性の高い指標とは、たとえば、その測定が、実際の収縮期血圧からの公知の偏りを有する可能性があることを意味する。このような信頼性の高い測定は、好ましくは、十分な情報を提供するために、１２０秒以内の間隔で装置から得られるべきである。装置は、埋め込み型、手動式または自動カフ型血圧測定装置であってもよく、血圧の適切な測定を提供する任意の他の装置であってもよい。

【００５７】

ステップ１０２における患者の最初のベースライン血圧パラメータおよび検査プロトコルの確定において、実施の形態は、たとえば、患者の最初のベースライン血圧パラメータ

に基づいて、患者のニーズに適した（たとえばステップ２０６における）さまざまな療法を適用するための総時間を決定してもよい。実施の形態では、総時間は、患者のニーズに応じて、約１５分～約６０分の範囲であってもよい。実施の形態では、ベースラインレベルまたは特定の療法が適用されたときのいずれかで、約３分以上約１０分以下の時間にわたって、患者の血圧レベル（収縮期および拡張期）を測定してもよい。この範囲の上限である１０分によって、より低速の測定装置を使用しても血圧のいくつかの別々の測定を得ることができる可能性がある。範囲の下限である３分は、呼吸、一過性不整脈（心室性期外収縮など）、患者の咳といった、血圧に影響を与えるさまざまな要因を平均化しながら、血圧の経時変化の傾き（存在する場合）の決定を可能にするために、はるかに高速な装置を使用する場合でも有用な場合がある。より短い時間間隔で信頼性の高い測定を得るためのさまざまな方法がある。これらの方法は、限定されるものではないが、（１）赤外線透過プレチスモグラフ（たとえばＦｉｎａｐｒｅｓ　ＮＯＶＡ（登録商標））を備え、指カフを用いた非侵襲的連続血圧測定、および（２）脈波伝播時間（ＰＴＴ）またはフォトプレチスモグラフィー（ＰＰＧ）ベースの装置（たとえばＡｐｐｌｅ　Ｗａｔｃｈ、Ｇａｌａｘｙ　Ｗａｔｃｈ）を含んでいてもよい。

【００５８】

ステップ１０２と、可能な療法を評価する次のステップとにおいては、測定された収縮期血圧の値は、それらが測定された時間とあわせて、以下のパラメータの１つまたは複数を算定するために使用してもよい：

・平均収縮期血圧（ＳＢＰ）：測定の数学的平均収縮期値。

・傾き：測定時間および測定値の両方を考慮した、測定の近似（好ましくは線形最小二乗法）の傾き。

・誤差（または個々の誤差）：傾きを算定するために使用された線形近似からの、個々の測定された収縮期値の計算誤差（時間－値グラフ上）。

・平均誤差：上記の算定された個々の誤差の平均、好ましくは数学的平均。

【００５９】

実施の形態では、ベースライン時または特定の療法に対する応答として収縮期血圧を確定する場合には、得られた測定が十分に正確であれば、測定回数（したがって測定に費やす時間）を短縮してもよい。収縮期血圧の十分な別々の測定が得られたら（たとえば最低３回）、測定の個々の誤差および平均誤差を算定することによって、十分な精度を算定してもよい。十分な精度は、平均誤差を所定の閾値と比較すること、（追加の測定を用いて）平均誤差変化率を所定の閾値と比較すること、および／または中央値誤差を予め定められた閾値と比較することなどのさまざまな方法で決定してもよい。最大許容時間が経過する前に血圧測定の終了を許可することによって、療法のセットアップのプロセスを高速化するか、または、同じセットアップ時間を使用してより多くの計算ステップを可能にし、それによっておそらくは患者にとってより適切な刺激パターンの同定を可能にしてもよい。

【００６０】

患者の最初のベースライン血圧パラメータおよび検査プロトコルが確定されたら、方法１００は、ステップ１０４において、１つまたは複数の予め定められた刺激パターンを適用して、結果として得られる血圧変化および効果を決定することによって継続する。実施の形態では、刺激パラメータの少なくとも２つの予め定められたセットを用いて測定を行ってもよい。刺激パラメータの予め定められたセットは、過去の患者集団において望ましい効果を生じた、過去に使用されたパラメータに基づいていてもよい。これらの最初の予め定められたセットは、収縮期血圧、平均心拍数、拡張期血圧、１日を通しての血圧の変化といった、患者の特定の生理的状態に基づいて調整することができる。測定された効果（たとえば絶対変化、傾き、および誤差）に基づいて、実施の形態は、予め定められた規則セットに基づいて、最適な効果を生じる可能性がより高いパラメータの追加のセットを算定してもよい。

【００６１】

方法１００に割り当てられる総時間が一定に保たれる場合には、方法１００の一部として使用される予め定められた刺激パターンの数と、新たな算定された刺激パターンの数（詳細は後述する）との間にトレードオフが存在する可能性がある。

【００６２】

より多くの予め定められた刺激パターンを使用することによって、そのうちの１つで、刺激パターンパラメータを変更し、それらのパターンを患者に適用し、効果測定を必要とすることなく十分な血圧低下を達成することを可能にしてもよい。これは、たとえば、より達成しやすい、より小さな血圧低下のみを必要とする患者に有用であり得る。より少数の予め定められた刺激の使用は、新たな算定された刺激のためにより多くの時間を残し、たとえば、より大きな血圧低下を必要とする患者に有用な場合がある。最適には、ほぼすべての患者において、刺激パラメータの変更に関する１回または２回の反復のための時間を残すべきである。

【００６３】

実施の形態では、方法１００に割り当てられる総時間は、固定されても（または事前設定されても）よいし、またはユーザによって設定されてもよい。総時間は患者に依存してもよい。たとえば、より大きな血圧低下を必要とする患者には、よりよい療法の最適化を可能にするために、より長い処置時間が割り当てられてもよい。

【００６４】

再び図１を参照すると、この方法１００は、ステップ１０６において、特定の患者に対して指定した判定基準を予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定することによって継続してもよい。判定基準は、ユーザ入力によって指定されてもよく、特定の患者に適した療法が達成されたかどうかを判定するために方法１００によって使用されてもよい。その決定に基づいて、ステップ１０６において、方法１００は、判定基準を満たした予め定められた刺激パターンを受容するか、または、予め定められた刺激パターンが判定基準を達成しない場合には、特定の患者に対するよりよい療法を探し続ける（後述するステップ１１２に進む）。

【００６５】

実施の形態では、判定基準のうちの少なくとも１つは、好ましくは十分な血圧低下を示す、方法１００の停止条件であってもよい。実施の形態では、この基準（典型的には血圧のｍｍＨｇの降下で表される）は、ベースラインからの所望の血圧変化とすることができる。あるいは、この基準は、患者に対して望まれる収縮期圧力の絶対値とすることもできるし、またはこの基準は、ベースライン圧力からの降下のパーセントとすることもできる。この基準は、他の基準と同様に、すべての患者もしくは患者群（特徴に基づく）に対して予め定めておくこともできるし、または各患者に対して医師が手動で設定することもできる。

【００６６】

別の実施の形態では、別の判定基準は、たとえば、特定の患者にとって大きすぎる血圧降下を回避するための血圧降下限界を含むことができる。方法１００は、治療上有効であるにはまだ十分に大きい、より小さな減少を求めることができるように、十分に大きな血圧低下が達成されたとしても、それが患者に対して大きすぎるとみなされても停止しないように構成されていてもよい。たとえば、ベースライン収縮期血圧が１３５の患者には所望の血圧低下１０ｍｍＨｇという停止条件を付けることもできるが、治療上有益でない１００ｍｍＨｇ（３５ｍｍＨｇの降下）への圧力の降下を療法のパラメータセットがもたらす場合には、方法１００は、それが「大きすぎる」降下値よりも大きいことを理由に、この降下が停止条件よりも大きいにもかかわらず停止しないように、２５ｍｍＨｇという「大きすぎる」降下値の停止条件を付けることもできる。

【００６７】

別の実施の形態では、他の例として、判定基準は、測定結果の「ノイズ」に基づいていてもよい。「ノイズが多すぎる」結果は、たとえば、血圧降下は満足できるものであるにもかかわらず、大きすぎる誤差である可能性がある。たとえば、平均計算誤差が、予め定

められた値よりも大きいこと、平均計算誤差が、方法１００によって行われる他の測定のいずれかにおいて得られた最大の他の誤差値よりも指定したパーセンテージ（たとえば約２５％）だけ大きいこと、および／または平均計算誤差が、方法１００によって行われる他の測定のいずれかにおいて得られた平均誤差値よりも指定したパーセンテージ（たとえば約１００％）だけ大きいこと、といった、誤差値が「大きすぎる」と判断することができると決定することが可能なさまざまな方法がある。

【００６８】

したがって、図１に示すように、実施の形態は、

１．最初のベースライン血圧パラメータ（たとえば平均ＳＢＰ、傾き、誤差、および平均誤差）ならびに検査プロトコルを確定すること（ステップ１０２）と、

２．予め定められた刺激パターンを適用して、結果として得られる血圧パラメータを決定すること（ステップ１０４）と、

３．任意の予め定められた刺激パターンが判定基準を満たす（たとえば許容される傾きおよび誤差を満たす）かどうかを判定すること（ステップ１０６）と、

４．そうでない場合には、さらに新たな刺激パターンパラメータを算定し（ステップ１１２、詳細は後述する）、新たな刺激パターンパラメータを患者に適用して、任意の新たな刺激パターンが判定基準（たとえば平均ＳＢＰ、傾き、および誤差に基づく）を満たすかどうかを判定すること（ステップ１０６）と、

を含んでいてもよい。

【００６９】

実施の形態では、血圧に対する刺激パターンの効果は、そのパターンで達成された平均ＳＢＰからベースライン血圧の平均ＳＢＰを除して、ｍｍＨｇで表してもよい。一般に、どの高血圧療法も血圧降下を目的としているため、刺激パターンに対して、よりマイナスな数値（効果について）であるほうが、よい結果である。しかしながら、場合によっては、血圧降下は低血圧のリスクを増大させる可能性もあり、あまり望ましくない可能性もある。

【００７０】

高血圧降下刺激パターンを患者に適用する実験において、本発明者らは、場合によっては、特定の患者に対して間違ったパターンパラメータが選択された場合には特に、最初の血圧の降下が経時的に維持されず、数分の時間の経過とともに圧力が徐々に上昇することを見出した。治療効果が経時的に安定しているかどうかを判定するには、約３分の観察期間で十分であることが見出された。実施の形態では、高血圧降下刺激パターンについて算定された傾きは、この安定性のレベルを表すものである。

【００７１】

実験に基づいて、本発明者らはまた、ＡＶ（房室）遅延がより短い複数の鼓動と、それに続く、ＡＶ遅延がより長い複数の鼓動とからなる周期的な刺激パターンを含む高血圧療法刺激パターンを使用する場合には、

１．より短いＡＶ遅延を短くすることは、通常、収縮期血圧のさらなる降下をもたらすことと、

２．より長いＡＶ遅延を長くすることは、通常、より低い傾きをもたらすことと、

３．鼓動数を変えること（より短いＡＶ遅延および／またはより長いＡＶ遅延）は主に傾きに影響を及ぼすことと、

を見出した。

【００７２】

しかしながら、これらのパラメータの値にはいくつかの制限がある可能性がある。

【００７３】

ＡＶ（房室）遅延がより短い複数の鼓動と、それに続く、ＡＶ遅延がより長い複数の鼓動とからなる周期的な刺激パターンを適用する実施の形態では、より短いＡＶ遅延は約－５ミリ秒～約１３０ミリ秒の範囲内であってもよく、より長いＡＶ遅延は、約１００ミリ秒～約２４０ミリ秒の範囲内であってもよい。

【００７４】
実際的な一つの実施の態様では、負のＡＶ遅延は、自然に発生する心房事象の予測または心房のペーシングに先立つ心室のペーシングを必要とする可能性がある。したがって、いくつかの実際的な実施の形態では、許容される最小限のＡＶ遅延値は０ミリ秒である。
【００７５】
より短いＡＶ遅延は、心房収縮を効果的に降下させるには長すぎる可能性がある。実施の形態では、本発明者らは、（心房および心室の両方をペーシングする場合）約１３０ミリ秒のより短いＡＶ遅延の値が、効果的に使用できる最長の値であることを見出した。
【００７６】
自然ＡＶ遅延よりも長いＡＶ遅延の値は、ペーシングパルスがトリガーされる前に、自然発生する心室活性化が始まり、（自然活性化のために）抑制される可能性があることを意味する。このような場合であってもこの療法は有効であるが、ペーシングパルスは無効であり、すなわち一つの実施の形態では、自然ＡＶ遅延のない場合（たとえば完全な心臓ブロックの場合）を除き、本方法についての関連ＡＶ遅延値を自然ＡＶ遅延よりも長くすべきではない。いくつかの実施の形態では、たとえば、ペーシングＡＶ遅延を意図的に自然ＡＶ遅延よりも長く設定することによって、より長いＡＶ遅延として自然ＡＶ遅延を使用することができる。これらの実施の形態は、Ａ－Ｖ伝導が存在する個人に関連する可能性があり、任意のレベルの部分的または完全な心室伝導ブロックを有する個人にはあまり関連しない可能性がある。
【００７７】
実施の形態では、血圧に対する圧反射反応が通常速いため、より長いＡＶ遅延鼓動数は、典型的には最大５であるべきである
実施の形態では、血圧の低下に対する圧反射反応の時定数がはるかに長いため、より短いＡＶ遅延鼓動数は、典型的には６～１８であるべきである。
【００７８】
いくつかの実施の形態では、０～１００ミリ秒のより短いＡＶ遅延のみ、および６～１８のより短いＡＶ遅延鼓動のみを使用するような、刺激パラメータに対する制限（「パラメータ制限」）、ＡＶ遅延に対する制限、および鼓動数に対する制限が、手法の一部として刺激パターンを算定する際に実施の形態によって使用される。
【００７９】
まれに、患者は、ここで示唆された範囲とはまったく異なる変化の時定数を有する可能性があり、その場合、本実施の形態はそれほど有効ではない可能性がある。
【００８０】
実験に基づいて、本発明者らは、多くの場合において、安定な血圧応答を引き起こす刺激パターンを見つけることは、経時的に薄れる短期的効果を有する刺激パターンを見つけることよりも困難であることを見出した。その課題に対処するために、図１および図３を参照すると、方法１００の実施の形態は、ステップ１１２において新たな刺激パターンパラメータを算定するための反復計算プロセスを含む。
【００８１】
図３に示すように、計算プロセスは、ステップ３０２において、最良の効果（たとえば血圧の最大の低下）を有する刺激パターンが十分に安定しているかどうかを判定することによって開始される。その場合、計算プロセスはステップ３０４に進み、その刺激パターンで使用される、より短いＡＶ遅延を、増分だけ降下させ（たとえば値から１０ミリ秒を減算するが、パラメータ限界を超えないようにし、この場合、これは値が負になり得ないことを意味する）、次いで、その減少させたより短いＡＶ遅延が方法１００ですでに使用されているかどうかを判定してもよい。その減少させたより短いＡＶ遅延を有する刺激パターンがまだ使用されていない場合には、計算プロセスは終了し、方法１００はステップ１１４に進み、その時点で、減少させたより短いＡＶ遅延を有する新たな刺激パターンが患者に適用され、血圧変化および効果が決定される。
【００８２】

ステップ３０４において、減少させたより短いＡＶ遅延を有する刺激パターンがすでに使用されていると判定された場合には、次いで計算プロセスは、ステップ３０６において、より短いＡＶ遅延鼓動数を１減少させることによってさらに継続し、次いでステップ１１４において、新たな刺激パターンを適用して、血圧変化および効果を決定する。

【００８３】

ステップ３０２を再び参照すると、最良の効果を有する刺激パターンが十分に安定していない場合には、次いで計算プロセスは、そのパターンで使用される、より長いＡＶ遅延を、増分（たとえば値に１０ミリ秒を加えるが、パラメータ限界を超えない）だけ増加させることによって最も安定している（たとえば傾きが最も小さい）刺激パターンを探すステップ３０８に進み、次いで、その増加されたより長いＡＶ遅延が方法１００ですでに使用されているかどうかを判定してもよい。その増加されたより長いＡＶ遅延を有する刺激パターンがまだ使用されていない場合には、計算プロセスは終了し、方法１００はステップ１１４に進み、その時点で、増加されたより長いＡＶ遅延を有する新たな刺激パターンが患者に適用され、血圧変化および効果が決定される。

【００８４】

ステップ３０８において、増加されたより長いＡＶ遅延を有する刺激パターンがすでに使用されていると判定された場合には、次いで、計算プロセスは、ステップ３１０において、より短いＡＶ遅延を増分（たとえば、値から１０ミリ秒を減算するが、パラメータ限界を超えない）だけ低下させ、次いでステップ１１４においてその新たな刺激パターンを適用し、血圧変化および効果を決定することによって継続する。

【００８５】

図１および図３に示すように、ステップ１１４において新たな刺激パターンを適用した後、方法１００は、ステップ１０６において、新たな刺激パターンが判定基準を満たすかどうかを判定することによって継続してもよい。新たな刺激パターンが判定基準を満たさない場合には、方法１００は、別の新たな刺激パターンを決定するために計算プロセス１１２に戻る。

【００８６】

ステップ１０６に関して、指定した判定基準を満たすことは、指定した判定基準を任意の予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、および指定した判定基準を任意の新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、平均収縮期測定値、傾き、個々の誤差、および／または平均誤差を含む１つまたは複数のパラメータを算定することと、１つまたは複数の算定されたパラメータのうちの算定された各パラメータと、算定された各パラメータの値の許容範囲とを比較することと、を含んでいてもよい。

【００８７】

さらなる実施の形態では、ステップ１０６について、指定した判定基準を満たすことは、指定した判定基準を任意の予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、および指定した判定基準を任意の新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、１つまたは複数のパラメータ（たとえば平均収縮期測定値、傾き、個々の誤差、および／または平均誤差）のそれぞれに、所定のパラメータの重み係数を乗じることによって刺激パターンの重み付けスコアを算定することと、次いで刺激パターンの算定された重み付けスコアと他の刺激パターンの重み付けスコアおよび／または所定の必要最小限の重み付けスコアとを比較することと、をさらに含んでいてもよい。所定のパラメータの重み係数は、さまざまな患者に対する療法の特徴の相対的な重要性を反映していてもよい。一つの実施の形態では、血圧変動性が大きいことがわかっている患者には、個々の誤差、または平均誤差に、より低いパラメータ重みスコアを割り当ててもよい。別の実施の形態では、平均収縮期測定に対してより高いパラメータ重みスコアを割り当てられる可能性のある、より重度の別の高血圧患者と比較して、比較的軽度の高血圧患者の平均収縮期測定に、より低いパラメータ重みスコアを割り当ててもよい。

【００８８】

実施の形態では、方法１００は、所定の時間および／またはユーザが決定した時間が経

過するまで、ステップ１０６、１１２、および１１４を繰り返し循環するように構成されていてもよい。その間に、判定基準を満たすと判定された任意の刺激パターンを次のステップ１０８および１１０に含めてもよい。図１に示すように、方法１００は、判定基準を満たす刺激パターンの測定結果を示す任意選択のステップ１０８を含んでいてもよい。提示される測定結果は、ステップ１０４からの予め定められた刺激パターンおよび／またはステップ１１２における計算プロセスから得られる刺激パターンを含み得る。実施の形態は、判定基準を満たす測定結果のみを示してもよいが、他の実施の形態は、基準を満たした測定結果および基準を満たさなかった測定結果を含むすべての測定結果を示してもよい。

【００８９】

実施の形態では、ステップ１０８において示される測定結果は、たとえば以下の１つまたは複数のような、算定されたパラメータのセットをそれぞれが有する、使用されたさまざまな刺激パターンのリストを含んでいてもよい：

１．効果－その刺激パターンで達成された平均ＳＢＰからベースライン血圧の平均ＳＢＰを除したもの。ほとんどの医師は血圧の差に非常に精通しており、その解釈方法も知っているため、ｍｍＨｇで表すことができる。

【００９０】

２．安定性－その刺激パターンについて算定された傾き。医師は通常、線形近似の概念に精通していないため、結果は、離散値および／またはカテゴリーのセットにマッピングされてもよい。実施の形態では、任意の負の傾きは「非常に安定」と指定されてもよく、わずかに正の傾きは「安定」と指定されてもよく（たとえば、１分間に１ｍｍＨｇまでの傾きであり、一般に、５分の間に行われた測定間で５ｍｍＨｇまで許容される）、より急な傾きは、「不安定」と指定されてもよい。

【００９１】

３．ゆらぎ－その刺激パターンについて算定された平均誤差。また結果は、離散値および／またはカテゴリーのセットにマッピングされてもよい。実施の形態では、２未満の平均二乗誤差値は「非常に正確」と指定してもよく、２以上４以下の平均二乗誤差値を「比較的正確」と指定してもよく、４を超える平均二乗誤差値を「比較的不正確」と指定してもよい。

【００９２】

あるいは、または任意選択で、更新されたベースライン測定を用いて「効果」パラメータを算定することができる。患者に刺激を提供しない期間を刺激伝達に先行させてもよい。この先行期間における収縮期血圧の測定は、方法１００の第１のステップ１０２において行われたベースライン血圧の平均ＳＢＰを減算する代わりに、その刺激パターンで達成された平均ＳＢＰから減算されてもよい。任意選択で、または追加で、患者に刺激が提供されない期間が刺激伝達の後に続いてもよい。この後続期間における収縮期血圧の測定は、方法１００の第１のステップ１０２において行われたベースライン血圧の平均ＳＢＰを減算する代わりに、平均化されてその刺激パターンで達成された平均ＳＢＰから減算されてもよい。任意選択で、刺激伝達の前後の刺激のない期間からの測定を平均して、刺激パターンで達成された平均ＳＢＰから減算して効果パラメータを算定してもよい。

【００９３】

実施の形態は、図１の方法１００のような血圧降下刺激療法をセットアップし、カスタマイズし、かつ最適化する方法によって引き起こされる患者の血圧の変化を考慮に入れるために、上記の更新されたベースライン測定のようなプロビジョンも含んでいてもよい。方法１００に従って実施された実験において、患者への複数の血圧調節刺激パターンの適用は、セットアップ、カスタマイズ、および最適化プロセスの一部としての治療刺激パターンの連続した活性化の間の少なくとも短期間、患者のベースライン血圧に変化をもたらした。これらの変化は、断続的および／または短期間の徐々に低下する血圧を説明する可能性はあるが、実施の形態では、患者の血圧が経時的に増加する逆の効果も生じる可能性もある。その上昇は、セットアッププロセスおよびそのプロセスで行われた血圧測定に伴

い、患者が徐々に興奮してきたり苛立ってきたりすることに起因する場合がある。しかしながら、その理由の如何にかかわらず、基礎となる患者の「ベースライン」血圧の経時的な変化は、負、正、またはまったくない（血圧がほぼ同じままであることを意味する）可能性があることが実験で実証されている。

【００９４】

ベースライン血圧の経時的なこの可能性のある移動、すなわちドラフトを考慮に入れるために、実施の形態は、療法の活性化前および／または活性化後（刺激パターンの適用前および／または適用後）、ならびに活性化が存在しない場合の休止中の血圧を決定してもよい。血圧を決定することは、１回の測定を含んでいてもよいし、または精度を高めるために複数の測定を含んでいてもよい。実施の形態では、２回の測定が行われ、２回の測定の平均が使用される。２回以上の測定が使用される場合には、最後の活性化からのいずれの残存効果も経時的にゆっくりと低減するため、その後の測定が、平均においてより重み付けされる可能性がある。したがって、実施の形態では、血圧変化および効果は、最新の、したがって正確なベースライン血圧値に基づいて毎回決定してもよい。

【００９５】

図８の手順は、図１の方法１００のステップ１０４および１１４の一部として行われてもよい、刺激パターンを適用して血圧変化および効果を決定する際に患者の血圧の変化を考慮に入れるための方法８００の一つの実施の形態を示す。

【００９６】

図８に示すように、方法８００は、ステップ８０１において、活性化されていない期間中、かつ第１の刺激パターン前に、患者の最初のベースライン血圧パラメータを決定することによって開始してもよい。図１および図８を参照すると、ステップ８０１の刺激前の決定は、ステップ１０２において、ステップ１０４において適用される第１の予め定められた刺激パターンの準備のために行われてもよく、ステップ１１２またはステップ１１４において、ステップ１１４において適用される第１の刺激パターンの準備のために行われてもよい。

【００９７】

図８に示すように、方法８００は、ステップ８０２において、第１の刺激パターンを適用して、第１の刺激パターンの適用中に血圧を測定することによって継続してもよい。図１を参照すると、この第１の刺激パターンは、ステップ１０４の最初の予め定められた刺激パターンの第１の予め定められた刺激パターン、またはステップ１１４の新たに算定された刺激パターンの第１の刺激パターンであってもよい。

【００９８】

第１の刺激パターンを適用した後、方法８００は、ステップ８０４において、活性化されていない期間中に患者の第１のベースライン血圧パラメータを決定することによって継続してもよい。実施の形態では、第１のベースライン血圧パラメータは、第１の刺激パターンの適用が終了した後、かつ療法が活性化されていないときに患者の血圧を測定し、その測定された刺激後血圧とステップ８０１において決定された刺激前血圧とを使用して、第１のベースライン血圧パラメータを算定することによって決定してもよい。実施の形態では、血圧は、各刺激パターンの前（刺激前）および後（刺激後）の活性化されていない期間中に測定されてもよく、ベースライン血圧は、刺激前および刺激後の血圧測定の両方を用いて算定されてもよい。複数の刺激パターンが適用される場合には、実施の形態は、先行する刺激パターン（刺激後血圧として）およびそれに続く刺激パターン（刺激前血圧として）の両方についてのベースライン血圧パラメータを算定するために、連続した刺激パターン間で行われた血圧測定を使用してもよい。

【００９９】

したがって、実施の形態では、第１の活性化（たとえばステップ８０２）を含むすべての活性化の前後にベースライン血圧（すなわち、療法が活性化されていないときの血圧）を測定してもよい。その療法の活性化の効果を算定するために必要な療法活性化のベースラインレベルは、療法の活性化前に行われた前（刺激前）血圧測定、および療法がオフに

なった後に行われた後（刺激後）血圧測定の両方を用いて算定されてもよい。複数の療法活性化の場合には、療法活性化のための刺激後測定の第２の期間は、療法活性化の間の活性化されていない各期間において行われた血圧測定が、２つの療法活性化（血圧測定が行われる前の活性化および行われた後の活性化の両方）についてのベースライン血圧パラメータの算定に使用されてもよいように、次の療法活性化（最後の療法活性化まで）のための刺激前測定でもある。

【０１００】

ステップ８０４を再び参照すると、実施の形態では、第１のベースライン血圧パラメータは、第１の刺激パターンの適用（ステップ８０２）の前（ステップ８０１）および後（ステップ８０４）に行われた血圧パラメータ測定の平均を算定することによって決定されてもよい。測定を平均する実施の形態では、測定された血圧パラメータは、最後の活性化からのいずれの残存効果も経時的にゆっくりと低減するため、より最近の測定がより高い重みを有するように重み付けされてもよい。

【０１０１】

次いで、方法８００は、ステップ８０６において、第１のベースライン血圧パラメータに対する、第１の刺激パターンによって引き起こされる血圧変化および効果を決定することによって継続してもよい。たとえば、効果は、ステップ８０２の測定された血圧と第１のベースライン血圧との差を算定することによって決定してもよい。図１および図８を参照すると、第１のベースライン血圧パラメータは、ステップ１０４において適用された第１の予め定められた刺激パターン、またはステップ１１４において新たに算定された第１の刺激パターンに対して、ステップ８０１（刺激前）およびステップ８０４（刺激後）において測定されたベースライン血圧パラメータから決定してもよい。

【０１０２】

第１の刺激パターンに対する血圧変化および効果を決定した後、方法８００は、ステップ８０８において、第２の刺激パターンを適用して、第２の刺激パターンの適用中に血圧を測定することによって継続してもよい。図１を参照すると、この第２の刺激パターンは、ステップ１０４の最初の予め定められた刺激パターンの第２の予め定められた刺激パターン、またはステップ１１４の新たに算定された刺激パターンの第２の刺激パターンであってもよい。

【０１０３】

第２の刺激パターンを適用した後、方法８００は、ステップ８１０において、活性化されていない期間中に患者の第２のベースライン血圧パラメータを決定することによって継続してもよい。実施の形態では、第２のベースライン血圧パラメータは、第２の刺激パターンの適用が終了した後、かつ療法が活性化されていないときに患者の血圧を測定し、測定された刺激後血圧、およびステップ８０４において決定された刺激前血圧（これは第１の刺激パターンに対する刺激後血圧であった）を使用して第２のベースライン血圧パラメータを算定することによって決定してもよい。実施の形態では、第２のベースライン血圧パラメータは、第２の刺激パターンの適用前（ステップ８０４）および適用後（ステップ８１０）に行われた血圧パラメータ測定の平均を算定することによって決定してもよい（ステップ８０８）。測定を平均する実施の形態では、測定された血圧パラメータは、最後の活性化からのいずれの残存効果も経時的にゆっくりと低減するため、より最近の測定がより高い重みを有するように重み付けされていてもよい。

【０１０４】

方法８００は、次いで、ステップ８１２において、ステップ８１０において決定された第２のベースライン血圧パラメータに対する、第２の刺激パターンによって引き起こされる血圧変化および効果を決定することによって継続してもよい。たとえば、効果は、ステップ８０８の測定された血圧と第２のベースライン血圧との差を算定することによって決定してもよい。

【０１０５】

次いで、方法８００は、ステップ８１４において示されるように、これと同じ方法で反

復的に継続し、任意の残存刺激パターンについてステップ８０８、８１０、および８１２を繰り返してもよい。したがって、実施の形態では、血圧変化および効果が刺激パターンについて決定されるたびに、最新のベースライン血圧パラメータが使用される。

【０１０６】

図８の実施の形態によれば、患者は、ステップ８０１（第１の刺激パターンの適用、すなわち「活性化」の前）およびステップ８０４（第１の刺激パターンの適用後）において行われた測定に基づいて、１４２ｍｍＨｇの第１のベースライン収縮期血圧を有していてもよい。ステップ８０２からステップ８０６までを参照すると、第１の刺激パターンを適用して第１の刺激パターンの適用中に１３２ｍｍＨＧの収縮期血圧を測定した後、１４２ｍｍＨＧの第１のベースライン収縮期血圧と、測定された１３２ｍｍＨｇの収縮期血圧との差に基づいて、－１０ｍｍＨｇの血圧変化を決定してもよい。

【０１０７】

次いで、ステップ８０８を参照すると、第２の刺激パターンが適用されてもよく、その第２の刺激パターンの適用中に、１３４ｍｍＨｇの収縮期血圧が測定されてもよい。

【０１０８】

次いで、ステップ８１０を参照すると、第２の刺激パターンを適用した後、かつ活性化されていない期間中に、第２の刺激パターンの適用前（ステップ８０４、これは第１の刺激パターンについての測定された刺激後血圧パラメータでもある）および適用後（ステップ８１０）に行われた測定は、療法なしの患者のベースライン収縮期血圧が１４６ｍｍＨｇに上昇することを示してもよい。上昇したベースライン収縮期血圧は、第２のベースライン血圧パラメータに指定してもよい。

【０１０９】

したがって、ステップ８１２を参照すると、第２の刺激パターンの効果は、１４６ｍｍＨｇの第２のベースライン血圧パラメータと、第２の刺激パターンの適用中に測定された１３４ｍｍＨＧの収縮期血圧との差に基づいて、－１２ｍｍＨｇの血圧変化であると決定してもよい。したがって、第２の刺激パターンの血圧降下は、第１の刺激パターンの血圧降下よりも大きい。

【０１１０】

次いで、ステップ８１４を参照すると、第２の刺激パターンの血圧変化および効果を決定した後、方法８００は、第３の刺激パターンの適用中に１３０ｍｍＨｇの降下した収縮期血圧を測定することと、活性化されていない期間中に行われた第３の刺激パターンの適用前（ステップ８１０、これは第２の刺激パターンについての測定された刺激後血圧パラメータでもある）および適用後の測定に基づいて、１３９ｍｍＨＧの第３のベースライン血圧を決定することと、１３９ｍｍＨｇの第３のベースライン血圧パラメータと第３の刺激パターンの適用中に測定された１３０ｍｍＨＧの収縮期血圧との差に基づいて、第３の刺激パターンの効果が－９ｍｍＨｇの血圧変化であると決定することと、を含む、第３の刺激パターンについてのステップ８０８からステップ８１２までを繰り返すことによって継続してもよい。したがって、第３の刺激パターンの血圧降下は、第１および第２の刺激パターンの血圧降下の両方よりも小さい。

【０１１１】

あるいは、図８の実施の形態で上述したように、刺激前測定および刺激後測定の両方を使用してベースライン血圧パラメータを決定する代わりに、他の実施の形態では、刺激パターンの適用後に血圧パラメータを測定し、刺激パターンの前に測定された刺激前のベースライン血圧パラメータの代わりにこれらの測定された刺激後の血圧パラメータを使用することによってベースライン血圧パラメータを決定してもよい。たとえば、図８において、第２のベースライン血圧パラメータは、（ステップ８１０において）第２の刺激パターンの適用後に血圧パラメータを測定し、ステップ８０４の測定された刺激前の血圧パラメータの代わりにこれらの測定された刺激後の血圧パラメータを使用することによって決定してもよい。

【０１１２】

別の代替実施の形態では、ベースライン血圧パラメータを決定するために、刺激前測定のみを使用し、刺激後測定を使用しなくてもよい。たとえば、図８において、第２のベースライン血圧パラメータは、第２の刺激パターンの適用前のステップ８０４の測定された刺激前の血圧パラメータに基づいて決定してもよく、第２の刺激パターンの適用後の任意の測定された刺激後の血圧パラメータを考慮しなくてもよい。

【０１１３】

別の代替実施の形態では、活性化されていない期間中、かつ第１の刺激パターンの適用前に患者の最初のベースライン血圧パラメータを確定してもよく、これらの最初のベースライン血圧パラメータを使用して、２つ以上の刺激パターンに対する血圧変化および効果を決定してもよい。このアプローチによって、刺激パターン間の血圧パラメータの測定を回避してもよく、これによってプロセスを単純化および／または加速させてもよく、プロセスの完了に必要な資源（たとえばバッテリ電力）を減らしてもよい。実施の形態では、最初のベースライン血圧パラメータは、活性化されていない期間中の第１の刺激パターンの適用前に一度決定され、次いで第１の刺激パターンと、それに続くすべての刺激パターンとに対する血圧変化および効果を決定するために使用されてもよい。

【０１１４】

実施の形態では、最初のベースライン血圧パラメータは、その後に適用される各刺激パターンに従う測定を優先して、完全に看過してもよい。しかしながら、上述したように、他の実施の形態では、測定のそれぞれは、たとえば重み付けの有無にかかわらず平均化することによって考慮してもよい。一つの実施の形態では、刺激パターンの適用後、かつ活性化されていない期間中に行われた「オフ」測定は、刺激パターンの直前に行われた「オフ」測定および刺激パターン後に行われた測定の平均として、各刺激パターンに対する更新されたベースライン血圧パラメータを算定するために使用してもよい。

【０１１５】

再び図１を参照すると、任意選択で、ステップ１０８は、ヘルスケア専門家が患者に最適な刺激パターンを決定している場合に特に有用な可能性のある、患者に最適な刺激パターンの決定を簡略化するためのプロビジョンを含んでいてもよい。実施の形態では、ステップ１０８において、

１．方法１００の前のステップにおいて、患者に対する最良の刺激パターン（たとえば刺激パラメータのセット）を選択すること。最良の刺激パターンは、このように、「非常に安定な」パターンの中で、または「非常に安定な」パターンがない場合には「安定な」の中で、または「非常に安定な」パターンもしくは「安定な」パターンがない場合には「不安定な」パターンの中で最良の効果を有するものを特定してもよいことと、

２．（１における選択から）最良の刺激パターンを結果表から除去し、１における選択と同じ選択プロセスを行うことによって、方法１００の前のステップにおいて患者に適用される第２の最良の刺激パターンを選択することと、

３．最良の刺激パターンおよび第２の最良の刺激パターンを患者に再適用し、療法の決定のために、これら２つの刺激パターンの結果のみをヘルスケア専門家に示すことと、

によって、療法のための刺激パラメータの潜在的な選択のためのより少ないセットを示してもよい。

【０１１６】

図１に示すように、測定結果が決定されたら（かつ、任意選択でステップ１０８において示されたら）、方法１００は、ステップ１１０において、特定の患者に最適な刺激パターンを決定することによって継続する。その決定は、ユーザ（たとえばヘルスケア専門家）によって行われてもよいし、たとえば、本明細書で説明されるプロセスおよび基準に従った、測定結果の自動化されたコンピュータ実装評価によって自動的に完了されてもよい。

【０１１７】

最適な刺激パターンが決定されると、次いで、方法１００は、最適な刺激パターンが特定の患者に適用される最終ステップ１１６に進んでもよい。実施の形態では、最適な刺激

パターンはユーザ（たとえばヘルスケア専門家）によって開始されてもよい。別の実施の形態では、ステップ１１０の決定が自動的に完了される場合には、患者への最適な刺激パターンの適用も、たとえば、自動化されたコンピュータによって行われる刺激パターンの適用によって自動的に完了されてもよい。

【０１１８】

ステップ１１０および１１６の実施の形態では、最大のＳＢＰ降下効果を有する刺激パターンが「非常に安定な」場合には、その降下が低血圧に関する懸念を引き起こすほど大きい場合を除き、それはおそらく多くの患者にとって適切な選択であろう。たとえば、パラメータ設定手順が行われた日に、患者が、患者のすべての高血圧薬を摂取していなかった場合には、そのようなことが起こり得る。最大のＳＢＰ降下効果を有する刺激パターンが「非常に安定」ではなかった場合には、患者に最適な刺激パターンパラメータを決定すること（たとえば、ヘルスケア専門家または自動化されたコンピュータ実装の適用のいずれかによって）は、達成された最良の安定性を有するパターンの最大のＢＰ降下効果（あれば、「非常に安定」）と、達成された次の最良の安定性を有するパターンの最大のＢＰ降下効果（いずれかのパターンが「非常に安定」を達成した場合には「安定」、少なくとも１つのパターンが「安定」を達成した場合には「不安定」）との間の比較に依存してもよい。場合によっては、より大きなＢＰ降下効果を有する、より不安定なパターンを適用することが好ましい可能性がある。たとえば、１５３ｍｍＨｇのＳＢＰを有する高血圧患者の場合には、ＳＢＰの２３ｍｍＨｇの降下を達成する「安定な」パターンを適用するほうが、１１ｍｍＨｇしか降下を達成しない「非常に安定な」パターンを適用するよりもよい可能性がある。

【０１１９】

いくつかの実施の形態では、（「非常に安定」、「安定」または「不安定」の指定ではなく、またはそれに加えて）使用される各刺激パターンについて算定された実際の傾きが、患者に適用される最適なパターンを決定するために使用されてもよい。さらなる実施の形態では、各パターンについて算定された平均誤差も、適用されるパターンを決定するために使用されてもよい。このような決定は、スコアベースの決定メカニズムに基づいていてもよい。たとえば、算定された各パラメータには、算定されたパラメータの可能な値ごとに数値を割り当てる重み関数が適用されてもい。各パターンの異なる算定されたパラメータ値の重みを乗算して、そのパターンのスコアを割り出し、最も高いスコアを有するパターンを患者に適用してもよい。重み関数の例としては、効果の重みは、その絶対値を３倍したものであること（臨床的にこれが最も重要な態様である可能性があるため）、傾きの重みは負の傾きの値であること（望ましいＢＰ測定値の減少によって、負の傾きの線形近似線が生成されるため）、および／または平均誤差の重みは１を誤差で割ったものであること（したがって誤差が小さいほうが有利である）を含む。

【０１２０】

血圧測定は、利用可能なさまざまな測定装置固有の不正確さに関連するもの、および測定の瞬間に血圧に影響を及ぼす可能性のある生理的変化（たとえば呼吸、咳、くしゃみ、心臓不整脈など）に関連するものなどのさまざまな理由で変動する可能性がある。したがって、実施の形態は、測定異常に対処するためのプロビジョンを含んでいてもよい。たとえば、実施の形態は、十分な測定が利用可能な場合（たとえば少なくとも３つ）、測定外れ値を補正するための追加のステップを含んでいてもよい。実施の形態は、任意のパターンパラメータ（たとえば、平均ＳＢＰ、傾き、および誤差）を算定する際に、測定外れ値を補正するステップを追加して、このような外れ値による誤算を防止してもよい。実施の形態では、測定外れ値は、パターンについて得られた各測定について算定された誤差のリストを調べることによって特定してもよい。誤差の１つが、残りのどれよりも有意に大きい（たとえば、残りの誤差の少なくとも２倍大きい）場合には、このパターンに対するパラメータ（たとえば、平均ＳＢＰ、傾き、および誤差）の計算は、大きな誤差に関連する測定を計算から省略して繰り返されるべきである。これらの外れ値を除去するために、外れ値を検出するための他の方法を使用してもよい。実施の形態では、外れ値を除去するこ

とは、刺激パラメータを算定する、より多くのステップをプロセスが含む場合には特に、患者にとってより適切な刺激パターンの同定につながる可能性がある。

【０１２１】

図１の方法１００をさらに例示するために、図４～図６の各表は、ＡＶ遅延がより短い複数の鼓動と、それに続く、ＡＶ遅延がより長い複数の鼓動とからなる周期的な刺激パターンを含む高血圧療法刺激パターンを使用した方法１００の一つの実施の形態の測定結果を提供する。

【０１２２】

図４を参照すると、血圧降下刺激療法のカスタマイズ方法が、収縮期血圧の値を約１分ごとにのみ得ることができる血圧測定装置を使用して、患者に対して行われた。カスタマイズプロセスに割り当てられた時間により、適用された刺激パターンの各反復に対して５回の測定を行うことが可能であった。医療ヘルスケア専門家は、特定の患者に対して１０ｍｍＨｇの降下値が望ましいと決定した。

【０１２３】

図４の表１に示すように、「ベースライン」と題された行は、方法１００のステップ１０２に従って、療法を適用せずに測定された収縮期血圧値の値を示す。たとえば、測定番号１は、ベースラインの「開始」とみなされる時点から１分４秒後に行われ、測定された収縮期血圧は１３５ｍｍＨｇであった。次の測定は、１分１秒後、すなわちベースライン測定の「開始」から合計２分５秒後に行われ、測定された収縮期値は１３７ｍｍＨｇであった。行われた５回の測定の平均収縮期血圧レベルは１３５ｍｍＨｇであった。

【０１２４】

方法１００のステップ１０４によれば、実施の形態では、患者に適用される３つの予め定められた刺激パラメータセットが存在する。図４の表１において、使用された療法パラメータは、療法パターン番号の列の右側の適切な行に示されている。３つの予め定められた刺激パラメータセットはパターン番号１、２、および３である。したがって、たとえば、療法パラメータセット番号１は、１３回の連続鼓動に対して６０ミリ秒のＡＶ遅延（より短いＡＶ遅延値）を適用し、次いで３回の鼓動に対して１６０ミリ秒のＡＶ遅延（より長いＡＶ遅延値）を適用し、次いで循環して戻り、１３回の鼓動に対して６０ミリ秒のＡＶ遅延を適用することなどで構成される。療法パラメータセット番号２では、７回の連続鼓動に対して３０ミリ秒のＡＶ遅延（より短いＡＶ遅延値）を適用し、次いで、１回の鼓動に対して１４０ミリ秒のＡＶ遅延（より長いＡＶ遅延値）を適用し、次いで循環して戻り、７回の鼓動に対して３０ミリ秒のＡＶ遅延を適用することなどで構成される。療法パラメータセット番号３は、１１回の連続鼓動に対して５０ミリ秒のＡＶ遅延（より短いＡＶ遅延値）を適用し、次いで２回の鼓動に対して１６０ミリ秒のＡＶ遅延（より長いＡＶ遅延値）を適用し、次いで循環して戻り、１１回の鼓動に対して５０ミリ秒のＡＶ遅延を適用することなどで構成される。３つの予め定められた刺激パターンのそれぞれを患者に適用したときに測定された測定時間および収縮期値も図４の表１に記載されている。

【０１２５】

図１のステップ１０６を参照すると、この実施の形態では、最初の３つの予め定められた刺激パターンはいずれも１０ｍｍＨｇの降下を達成しなかったため、方法１００は、ステップ１１２に進み、別のパラメータのセット（別の刺激パターン）を算定した。その計算プロセス１１２のステップ３０２（図３参照）を実施すると、最良の効果を達成する刺激パターンはパターン１（－７．４ｍｍＨｇ）であったが、「非常に安定」ではなく、「安定」に過ぎなかった。したがって、計算プロセス１１２のステップ３０８に移行すると、最も安定なパターンはパターン２（安定性－０．７８）であったので、次のパターン（パターン番号４に割り当てられた）は、パターン２よりも長いＡＶ遅延に対してより大きな値を有するパターン２に基づいてもよい。ＡＶ遅延の増分を１０ミリ秒とすると、パターン４では、パターン２で使用した１４０ミリ秒という値ではなく、１５０ミリ秒という、より長いＡＶ遅延値を使用することができる可能性がある。７回の連続値に対して３０ミリ秒のＡＶ遅延（より短いＡＶ遅延値）を適用し、次いで１回の鼓動に対して１５０ミ

リ秒（より長いＡＶ遅延値）のＡＶ遅延値を適用するパターンは、このカスタマイズプロセスではまだ使用されていなかったので、次いで、ステップ３０８の「ｎｏ」の分岐に従って、そのパターンはパターン番号４として使用され、患者に適用された。

【０１２６】

刺激パターン４が患者に適用されたときに行われた測定は、図４の表１の関連する行に記載されている。次いで、利用可能な４つの刺激パターン結果のすべてが、方法１００のステップ１０６の一部として再検討された。残念ながら、４つのパターンのいずれも所望の１０ｍｍＨｇの血圧の降下を達成しなかったので、別の刺激パターンが算定され、適用された。計算プロセス１１２のステップ３０２を実施すると、最良の効果を達成する刺激パターンは、次にパターン番号４であり、これもまた、－０．４９の安定性で、「非常に安定」であった。したがって、計算プロセス１１２のステップ３０４に従って、パターン番号４において使用されたより短いＡＶ遅延値を１０ミリ秒低減させることによって、７回の連続値に対して２０ミリ秒のＡＶ遅延（より短いＡＶ遅延値）を適用し、次いで１回の鼓動に対して１５０ミリ秒のＡＶ遅延（より長いＡＶ遅延値）を適用するパターンが得られ、これはまだプロセスで使用されていなかった。したがって、ステップ３０４の「ｎｏ」の分岐に従って、そのパターンはパターン番号５として適用された。

【０１２７】

刺激パターン５が患者に適用されたときに行われた測定は、図４の表１の関連する行に記載されている。適用されたパラメータパターンのいずれによっても所望の効果（１０ｍｍＨｇの降下）はまだ達成されていないが、この実施の形態では、カスタマイズプロセスの実行に割り当てられた時間は終了し、その時点でプロセスは停止された。このような状況では、実施の形態は、ステップ１０６の決定プロセスがタイムアウトしたとみなしてもよく、次のステップ１０８、１１０、および１１６に対する判定基準を満たしていない測定とみなしてもよい。

【０１２８】

図５の表２は、一つの実施の形態による、カスタマイズ結果を示すための簡略化されたフォーマットを示す。この簡略化された提示は、ヘルスケア専門家が、方法１００のステップ１１０に従って、パターン４がこの患者に最適であることを決定する際に役立つ可能性がある。

【０１２９】

図４の表１において、刺激パターン３の第３の測定（時間３分５秒）で得られた収縮期血圧値は、１４１ｍｍＨｇというこの値が、パターン３における１２５、１２４、１２６、および１２３ｍｍＨｇという他の値をはるかに超えているため、外れ値であると指摘することができる。刺激パターン３の効果および安定性（図６の表３に示されている）の計算からこの外れ値を特定し、除去することによって、効果は－１０．５０ｍｍＨｇ、安定性は－０．１９となり、これは許容基準（ａｃｃｅｐｔａｂｌｅ　ｃｒｉｔｅｒｉａ）を満たすのに十分である。したがって、この実施の形態について、計算から測定外れ値が除去される方法１００の実施の形態を使用することは、カスタマイズ方法１００が、第１の３つの予め定められた刺激パターンの適用後に停止し、ステップ１０４、１０６（「ｙｅｓ」条件付き）、および１０８を進行し、ステップ１１２および１１４の新たな刺激パターンの計算および適用を必要としないことを意味する。

【０１３０】

いくつかの実施の形態では、たとえば、ノースカロライナ州シャーロッツビルのＣａｒｅｔａｋｅｒ　Ｍｅｄｉｃａｌ（商標）社製のＣａｒｅｔａｋｅｒ　Ｍｅｄｉｃａｌ　ＶｉｔａｌＳｔｒｅａｍｓ（商標）装置などの非侵襲的連続血圧測定装置を使用する場合には、鼓動ごとの収縮期および拡張期血圧データが利用可能である。刺激活性化時間中に得られた複数の別々の血圧測定値を用いて平均収縮期測定値、傾き、および誤差を算定するために上述したような方法を適用することは依然として可能であるが、方法に必要な場合には、別の実施の形態では、直前、直中、および直後（「直」とは、典型的には０～３００秒である）に得られた収縮期血圧値および拡張期血圧値を用いて、適用する刺激パラメ

ータの次のセットに関する決定を改善するために、よりよい計算または追加の計算を行うことができる。

【０１３１】

短いＡＶ遅延鼓動と、それに続く長いＡＶ遅延鼓動（周期的なパターンの繰り返しとして）とからなる刺激パターンを適用する場合には、より長いＡＶ遅延期間中に生じる追加の充満によって予想されるように、短いＡＶ遅延鼓動は、長いＡＶ遅延鼓動よりも低い収縮期血圧値を生じ、フランク・スターリング則に従ってより高い血圧を引き起こすことが本発明者らによって観察された。したがって、このような刺激パターンの適用中に得られた収縮期血圧測定の時系列リストは、これらの異なる鼓動における測定された収縮期血圧値の予想される差によって支援される、知られている短いＡＶ遅延鼓動数および長いＡＶ遅延鼓動数に基づいて分離してもよい。したがって、実施の形態は、異なる時点で発生する鼓動を含む２つのサブリスト（一方は短いＡＶ遅延収縮期値のサブリストであり、他方は長いＡＶ遅延収縮期値のサブリストである）を生成してもよい。

【０１３２】

いくつかの実施の形態では、刺激の平均ＳＢＰ（収縮期血圧）値は、短いＡＶ遅延サブリストＳＢＰ値のみを用いて算定されてもよい。３分から１０分までの期間中に数十回の短いＡＶ遅延鼓動があるため、このような平均計算は、数個のＳＢＰ値のみに基づく計算よりも正確であることが期待される。いくつかの実施の形態では、より正確な刺激の傾きは、短いＡＶ遅延サブリストのＳＢＰ値のみを用いて算定されてもよい。

【０１３３】

パラメータ変更の決定をさらに支援するために、周期内および周期間のパラメータが算定されてもよい。そのようなパラメータの１つは、短いＡＶ遅延鼓動系列における最後のＳＢＰ値と、次の短いＡＶ遅延鼓動系列における第１のＳＢＰ値との間の差であってもよい。好ましくは、伝達された刺激の全サイクルについて算定されたこれらすべての差のリストが考慮されるべきである。次の系列における第１のＳＢＰは、刺激期間を通じて、前の系列における最後のＳＢＰよりも低くあるべきであるが、本発明者らは、患者において、一般に大きく始まり、時間とともに降下することを観察した。このパラメータが期待どおり機能しない場合には、長いＡＶ遅延鼓動数を増加させるか、長いＡＶ遅延を増加させるか、またはその両方を行うことができる。

【０１３４】

別のこのようなパラメータは、一連の短いＡＶ遅延鼓動における第１のＳＢＰ値と最後のＳＢＰ値との間の差である。好ましくは、伝達された刺激の全サイクルについて算定されたこれらのすべての差のリストを考慮すべきである。第１のＳＢＰ値は、刺激期間を通じてその一連における最後のＳＢＰ値より低くなければならないが、本発明者らは、患者において、その差が時間とともに低減することを観察した。このパラメータが期待どおり機能しない場合には、短いＡＶ遅延鼓動数を増加させるか、短いＡＶ遅延の持続時間を短くするか、またはその両方を行うことができる。

【０１３５】

さらに別のこのようなパラメータは、長いＡＶ遅延鼓動の系列における第１のＳＢＰ値と最後のＳＢＰ値との間の差である。好ましくは、伝達された刺激の全サイクルについて算定されたこれらのすべての差のリストを考慮すべきである。第１のＳＢＰ値は、刺激期間を通じて、その系列における最後のＳＢＰ値よりも高くあるべきだが、本発明者らは、その差が時間とともに低減することを観察した。このパラメータが期待どおり機能しない場合には、長いＡＶ遅延鼓動数を増加させるか、長いＡＶ遅延の持続時間を長くするか、またはその両方を行うことができる。

【０１３６】

考えられる別のこのような使用は、活性化が停止された際にオーバーシュートが存在するかどうかについてオーバーシュートを調べることを含む。オーバーシュートは、刺激の終了直後の第１の鼓動のＳＢＰ値と、ＳＢＰのベースライン値との間の差（存在する場合）である。本発明者らによる実験は、刺激活性化が１０分よりも短い場合には、ベースラ

インＳＢＰ値は、典型的には１分未満の間に戻ることを示した。計算の目的で、刺激を終了させた後の最初の５回の鼓動の平均ＳＢＰ値を、刺激の終了後の５秒～３００秒の期間の平均ＳＢＰと比較することができる。実施の形態では、負または非常に小さいオーバーシュート値が望ましいが、これは、最初の５回の鼓動の平均ＳＢＰが、刺激の終了後の５～３００秒の期間の平均ＳＢＰよりも低いかまたはそれに等しくなければならないことを意味する。そうでない場合は、長いＡＶ遅延鼓動数を増加させることができ、長いＡＶ遅延を増加させることができ、および／または短いＡＶ遅延鼓動の持続時間を増加させることができる。

【０１３７】

いくつかの実施の形態では、療法の最適化は、患者に対する療法の開始時に一度行ってもよい。別の実施の形態では、患者の生理機能の変化または薬物レジメンの変更を考慮に入れるために、追加の最適化が定期的に（たとえば１２ヶ月ごとに）行われてもよい。いくつかの実施の形態では、最適化は、患者の収縮期血圧が最小期間（たとえば３日間）にわたって所定の高レベル（たとえば１３５ｍｍＨｇ）を超えた場合に、または最小期間にわたる測定の最小パーセンテージ（たとえば４日間における測定の８０％）を超えた場合に行われてもよい。同様に、最適化は、患者の収縮期血圧降下が、最小期間（たとえば４日間）にわたって所定の低レベル（たとえば１００ｍｍＨｇ）以下に低下した場合に、または最小期間にわたって測定の最小パーセンテージ（たとえば５日間における測定の７０％）以下に低下した場合に行われてもよい。実施の形態は、たとえば、埋め込み型血圧モニタ、外部血圧モニタ（たとえばウェアラブルウオッチ）、および／または任意の他の適切な血圧測定装置（たとえば、後述する図７の血圧測定装置６２によって示されるような）を使用して、上述したように最適化の必要性を決定するために血圧を測定してもよい。

【０１３８】

いくつかの実施の形態では、時間帯、患者の活動レベル、および／または心拍数などの異なる条件に対して別々の最適化プロセスを行ってもよい。たとえば、活動レベルおよび心拍数を増加させるために、患者にトレッドミル上を歩かせてもよい。異なる条件下（時間帯または患者の活動レベルなど）では、異なるパラメータセットが最適となる可能性がある。いくつかの実施の形態では、異なる患者条件に対して異なる最適化結果が決定された場合には、異なる患者条件（時間帯または活動レベルなど）が検出されたときに、（最適化によって見出された）異なる療法パラメータを使用してもよい。

【０１３９】

血圧データおよび最適化が経時的に繰り返し行われる実施の形態では、予め定められた刺激パターンのセットは、患者から得られた実際の最適化結果に従って経時的に変更されされてもよい。一つの実施の形態では、以前の最適化において得られたパラメータの最適セットは、現在の最適化において予め定められた刺激パターンの１つとして使用してもよい。新たな刺激パラメータを導く計算は、以前の最適化プロセスにおけるパラメータの変更に対する患者応答によっても影響を受ける可能性がある。一つの実施の形態では、過去において、短いＡＶ遅延の特定の短縮が中程度の血圧降下をもたらした場合には、次の最適化プロセスにおいて短いＡＶ遅延のより大きな短縮を使用してもよい。判定基準も変更してもよい。一つの実施の形態では、刺激パラメータに対する患者の応答がより急な傾きまたはより大きな誤差を有する場合には、より急な傾きまたはより大きな誤差は、依然として許容されるとみなされてもよい。

【０１４０】

血圧データおよび最適化が経時的に繰り返し行われる実施の形態では、刺激パターンに対する患者応答の変化は、治療にあたっている医師用の関連臨床データを生成することが可能である。一つの実施の形態では、同じ刺激パターンに対する応答としての血圧の（経時的な）上昇は、患者の状態の悪化を示している可能性がある。別の実施の形態では、同じ刺激パターンに対する誤差（血圧変化）の増加、または異なる刺激パターンにおける平均誤差は、血圧変動性の増大を示している可能性がある。

【０１４１】

本実施の形態はまた、システムおよび装置を含む、本明細書に記載の方法を実施するためのプロビジョンを含んでいてもよい。システムおよび装置は、患者の生理的状態を監視し、かつ／または療法を伝達するための医療システムおよび装置を含んでいてもよい。装置は、たとえば、ウェアラブル医療装置を含む外部の医療装置に埋め込まれていてもよく、かつ／または組み込まれていてもよい。たとえば、埋め込み型医療装置（ＩＭＤ）のいくつかは、刺激電極、検知電極、および／または他のセンサを搭載した１つまたは複数の細長い電気リードを使用してもよい。ＩＭＤは、心臓、脳、胃、脊髄、骨盤底などのようなさまざまな臓器、神経、筋肉または組織の状態に療法を伝達するか、またはそれを監視してもよい。埋め込み型医療用リードは、電気刺激の伝達または生理的状態の検知のために、所望の位置に電極または他のセンサを配置するように構成されていてもよい。電極またはセンサは、たとえば、皮下、経静脈的、または筋肉下に配置されたリードの遠位部分に位置してもよい。リードの近位部分は、信号発生電子回路および／または検知電子回路などの電子回路を含む埋め込み型医療装置処理ユニットに結合されていてもよい。

【０１４２】

実施の形態は、１つまたは複数の埋め込み型リードの電極を介して刺激を伝達するペースメーカーまたは埋め込み型除細動器ＩＣＤの信号発生電子回路を使用して患者の心臓に治療的電気刺激を提供することが可能な、心臓ペースメーカーまたはＩＣＤなどの埋め込み型医療装置を使用してもよい。リードは、経静脈的（たとえば静脈を介して進められ、心臓組織と接触して配置される）であってもよく、心臓の外部に埋め込まれた（たとえば心外膜、心膜内、または皮下に埋め込まれた）非経静脈的リードであってもよい。実施の形態では、電極は、心臓のリズムを監視するために固有の心臓電気信号を検知し、所望の療法に従って心臓に電気刺激パルスを伝達するために使用してもよい。

【０１４３】

図７は、一つの実施の形態にかかる、刺激装置４１、制御回路４０、１つまたは複数のセンサ４７０、および１つまたは複数の電極４９を含む、血圧降下刺激療法をカスタマイズし最適化するためのシステム７００を示す。システム７００は、本明細書で説明するように、本質的に当該技術分野で公知の心臓ペースメーカーと同様に構築され、コンポーネントを有していてもよい。任意選択で、システム７００の１つまたは複数の部分は埋め込み可能である。任意選択で、システム７００は、心臓の追加的および／または代替的電気治療（たとえば除細動）を提供することが可能なコンポーネントを備えていてもよい。システム７００の一部は、本明細書で説明するように、埋め込み型ペースメーカーについて当該技術分野で公知のように、任意選択でいくつかの修正を加え、本質的に患者の体内埋め込みのために構成されていてもよい。

【０１４４】

実施の形態では、システム７００はまた、刺激装置４１と通信する外部コントローラ６０を含んでいてもよい。外部コントローラ６０は、たとえば、刺激装置４１からデータを受信し、データを処理し、刺激装置４１の作動を制御するように構成されていてもよい。外部コントローラ６０はまた、ユーザインターフェースを介して、他のシステムコンポーネントおよび／またはユーザからの入力を受信してもよい。外部コントローラ６０は、たとえば、ユーザからの入力を要求および受信するための、かつ測定結果および刺激装置４１の作動の状態を表示するためのディスプレイを含んでいてもよい。

【０１４５】

実施の形態では、システム７００はまた、上述のような血圧測定装置６２を含んでいてもよい。血圧測定装置は、外部コントローラ６０および／または刺激装置４１と通信してもよく、血圧測定データを提供してもよい。

【０１４６】

刺激装置４１は、生体適合性本体３９、１つまたは複数のコントローラ４２、電源４３、クロック４４、メモリ４５、およびテレメトリユニット４６を含んでいてもよい。本体３９は、システムの複数のコンポーネントを収容するためのハウジングを備えていてもよい。コントローラ４２は、システムの作動を制御するように構成されていてもよく、本明

細書で開示される実施の形態および方法のいずれかを実施してもよい。一つの実施の形態では、コントローラ４２は、刺激パルスの伝達、予め定められた刺激パターンの決定、新たな刺激パターンの計算、血圧結果の測定および記録、結果の提示のための測定された血圧結果の通信、最も患者に適した刺激パターンの決定、ならびに／または患者への最適な刺激パターンの適用を制御してもよい。実施の形態では、コントローラ４２は、センサから信号を受信し、メモリ４５にデータとして信号を記録し、テレメトリユニット４６を用いてデータを通信してもよい。

【０１４７】

いくつかの実施の形態では、電源４３はバッテリを含んでいてもよい。実施の形態では、電源４３は、充電式バッテリを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、電源４３は誘導により充電可能なバッテリを含んでいてもよい。

【０１４８】

いくつかの実施の形態では、テレメトリユニット４６は、たとえば無線テレメトリにより、１つまたは複数の他のユニットおよび／またはコンポーネントと通信するように構成されていてもよい。実施の形態では、テレメトリユニット４６は、外部コントローラ６０と通信するように構成されていてもよく、この外部コントローラ６０は、たとえば、コントローラ４２および／またはメモリ４５をプログラムし、テレメトリユニット４６からデータを受信し、かつ／または直接に、もしくは別個のディスプレイの作動のための信号を生成することによってデータの表示を容易にするように構成されていてもよい。テレメトリユニット４６はまた、血圧測定装置６２と通信するように構成されていてもよい。

【０１４９】

実施の形態では、血圧測定装置６２および外部コントローラ６０は、単一の装置に組み合わされていてもよい。血圧測定装置は、刺激装置４１の一部であってもよい。

【０１５０】

いくつかの実施の形態では、システム７００は、患者の状態を検知するための１つまたは複数のセンサ４７０を含んでいてもよい。センサは、システム７００と一体化され、システム７００に取り付けられ、かつ／またはシステム７００と接続可能であってもよい。実施の形態では、図７に示すように、システム７００は、心房興奮の開始を検知するための１つまたは複数の心房センサ４７、および／または他のフィードバックパラメータ（たとえば血圧関連パラメータ）を提供するための１つまたは複数のセンサ４８を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、センサ４８は、１つまたは複数の圧力センサ、電気センサ（たとえばＥＣＧモニタリング）、流量センサ、心拍数センサ、活動センサ、および／または分量センサを備えていてもい。センサ４８は、メカニカルセンサおよび／または電子センサ（たとえば超音波センサ、電極、および／またはＲＦトランシーバ）を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、センサ４８は、テレメトリを介して装置４１のテレメトリユニット４６と通信してもよい。いくつかの実施の形態では、システム７００は、ＡＶ遅延の適用および／またはその大きさを制御するための１つまたは複数のフィードバックパラメータを検知するための１つまたは複数のセンサを備えていてもよい。

【０１５１】

実施の形態では、たとえば、システム７００は、心臓ペーシングを適用することが可能な１つまたは複数の電極４９を含んでいてもよい。電極４９は、システム７００と一体化されていてもよく、それに取り付けられていてもよく、かつ／またはシステム７００と接続可能であってもよい。いくつかの実施の形態では、電極４９は、少なくとも１つの心室をペーシングするように構成された心室電極７９１を含んでいてもよい。さらに、システム７００は、１つまたは複数の心房をペーシングするための１つまたは複数の心房電極７９２を備えていてもよい。

【０１５２】

いくつかの実施の形態では、心室電極７９１および／または心房電極７９２は標準的なペーシング電極であってもよい。心室電極７９１は、心室ペーシングに関して当該技術分野で公知の位置で心臓に対して位置決めされていてもよい。たとえば、心室電極は、１つ

以上の心室の内部および／または近くに配置されていてもよい。いくつかの実施の形態では、心房電極７９２は１つ以上の心房の内部および／または近くに配置されていてもよい。いくつかの実施の形態では、心房電極７９２は、心房興奮または減極の早期の検出を提供するように選択された１つ以上の位置で１つ以上の心房に取り付けられていてもよい。たとえば、いくつかの実施の形態では、心房電極７９２は、洞房（ＳＡ）結節の位置に近い右心房に取り付けられていてもよい。

【０１５３】

心室電極７９１の１つの位置は、非同期性を低減するか、または最小化までするために、心臓がペーシングされたときにペーシングがＱＲＳの延長を低減または最小化できるようにされていてもよい。いくつかの実施の形態では、この位置は、心室中隔のヒス束付近、左脚枝の付近、または左脚枝の領域にあるため、ペーシングされるときに左脚を捉えている。心室電極７９１は、追加でまたは代替的に、心臓の心外膜または冠状静脈に配置されていてもよい。任意選択で、非同期性を低減するために、２つ以上の電極を心室に配置して、両心室または複数部位のペーシングを提供してもよい。追加でまたは代替的に、両心室ペーシングを行う際に、第３のリードを使用して、左心室を、並行して、または右心室ペーシングからの固定された遅延を用いてペーシングすることができる。

【０１５４】

刺激装置４１は、少なくとも１つの心臓チャンバに刺激パルスを伝達するように構成されたパルス発生器または刺激回路を含んでいてもよい。パルス発生器または刺激回路は、従来のペースメーカーのいくつかのまたはすべての標準の性能を含んでいてもよい。１つまたは複数のコントローラ４２はパルス発生器または刺激回路を制御するように構成されていてもよい。心房電極７９２（および任意で他の心臓チャンバを検知するように構成された他の電極センサ）は、心臓の電気的活性を増幅し、かつ特定のチャンバの活性化のサンプリングおよび検出を可能にする特定の回路を介してシステム７００に接続されてもよい。他の回路は、特定の電極に刺激を伝達して心臓をペーシングし、伝播する電気活性化を生成するように構成されていてもよい。

【０１５５】

いくつかの実施の形態では、１つまたは複数の追加のセンサ４８が、１つ以上の心房の内部もしくは上に、かつ／または、１つ以上の心室の内部もしくは上に、かつ／または、任意選択で心臓に隣接してもよい１つ以上の他の場所内もしくは上に配置されていてもよい。実施の形態では、１つ以上のセンサ４８が、大静脈上および／もしくは内に、かつ／または、１つ以上の動脈上および／もしくは内に、かつ／または、１つ以上の心臓チャンバ上および／もしくは内に配置されていてもよい。これらのセンサ４８は、たとえば、インピーダンスおよび／もしくは流れなどの圧力または他の指標を測定してもよい。

【０１５６】

いくつかの実施の形態では、１つ以上のコントローラ４２は、電源４３によって給電されるマイクロプロセッサを備えていてもよいし、またはマイクロプロセッサであってもよい。いくつかの実施の形態では、刺激装置４１は、たとえば、結晶で生成されたクロック４４を備えていてもよい。刺激装置４１は内部のメモリ４５を備えていてもよく、かつ／または外部のメモリに接続されていてもよい。実施の形態では、装置は、テレメトリユニット４６を介して外部のメモリに接続されていてもよい。いくつかの実施の形態では、テレメトリユニット４６は、プログラマおよび／またはセンサ４８の１つ以上などの外部の装置との通信を可能にするように構成されていてもよい。いずれかのおよびすべてのフィードバック情報ならびに／または装置の作動のログは、内部のメモリ４５に記憶されてもよく、かつ／または、外部コントローラ６０の一部であるかもしくは外部コントローラ６０と通信するテレメトリユニット４６により外部のメモリユニットに中継されてもよい。

【０１５７】

さらなる実施の形態によれば、本明細書に提示される方法を実施するのに適した追加のシステムおよび装置は、２０１６年６月２１日に発行されたＭｉｋａらに対する米国特許第９，３７０，６６２号に記載されており、たとえば、その特許の図９および図１４を参

照する。米国特許第９，３７０，６６２号の全体は、参照により明細書に組み込まれる。
【０１５８】
実施の形態では、コントローラ４２および／またはコントローラ６０は、本明細書に記載の方法の任意の実施の形態に従って作動させてもよい。
【０１５９】
刺激装置４１のみを使用し、外部コントローラ６０を使用せずに、刺激療法のカスタマイズおよび最適化方法を実施してもよく、その場合、刺激装置４１は、図１の方法１００などの方法を実施するように予めプログラムされていてもよい。刺激装置４１が、ペースメーカー型装置などの埋め込み型医療装置である場合には、装置４１は、測定結果の提示の任意選択のステップ１０８を除いて方法１００のステップを実施するように構成されていてもよく、これは省略されてもよく、あるいは結果を表示するために外部コントローラ６０などの外部のディスプレイ装置に装置４１が信号を通信することによって達成されてもよい。
【０１６０】
他の実施の形態では、刺激装置４１および外部コントローラ６０の両方を使用して刺激療法のカスタマイズ方法を実施してもよい。このような実施の形態では、方法１００のステップは、装置４１と外部コントローラ６０との間で共通であってもよい。刺激装置４１は、刺激パターンの適用を含むステップを実施するように構成されていてもよく、外部コントローラ６０は、残りのステップまたは個々のステップの一部を実施するように構成されていてもよい。
【０１６１】
別の態様では、本開示は、１つ以上のコンピュータによって実行可能な命令を含んでいてもよいソフトウェアを記憶する非一時的コンピュータ可読媒体を提供し、そのような実行により、１つ以上のコンピュータは、本明細書に記載の方法のいずれかを実行してもよい。
【０１６２】
一般に、装置４１、外部コントローラ６０および血圧測定装置６２のそれぞれは、携帯され、運搬され、装着され、または人に埋め込まれるように構成され、１つ以上のネットワークと無線通信する任意のコンピューティングデバイスを含んでいてもよい。特に、外部コントローラ６０および／または血圧測定装置６２は、ｉＰｈｏｎｅ（登録商標）もしくはＡｎｄｒｏｉｄ（商標）オペレーティングシステムを実行するスマートフォンなどのスマートフォン、またはそれらのスマートフォンとあわせて使用されるスマートウォッチを備えていてもよい。外部コントローラ６０および／または血圧測定装置６２は、プロセッサ、プロセッサによって実行されてもよい電子命令を含む機械可読媒体、およびモバイル装置が無線ネットワークを介して他のコンピューティングデバイスと通信することを可能にする無線ネットワーキングハードウェアを含む任意のモバイルデバイスを広く含んでいてもよい。実施の形態では、外部コントローラ６０および／または血圧測定装置６２は、モバイルパーソナルコンピュータ（たとえばラップトップ）、タブレットコンピュータ、または、さらにはデスクトップコンピュータであってもよい。
【０１６３】
実施の形態では、外部コントローラ６０は、一般に、プロセッサと、プロセッサによって実行されてもよい命令を含む機械可読媒体とを含む任意のコンピューティングデバイスであってもよい。概して、この詳細な説明に記載され、図面に示されている実施の形態のプロセスおよび方法は、１つ以上の中央処理装置（ＣＰＵ）および／またはグラフィックス処理ユニット（ＧＰＵ）を有する任意の種類のコンピューティングシステムを用いて実施することができる。実施の形態のプロセスおよび方法はまた、特定用途向け集積回路（ＡＳＩＣ）などの特定用途の電子回路を用いて実施することもできる。実施の形態のプロセスおよび方法はまた、１つ以上の処理装置に接続されてもよい読み取り専用メモリ（ＲＯＭ）および／またはランダムアクセスメモリ（ＲＡＭ）を含むコンピューティングシステムを用いて実施されてもよい。コンピューティングシステムおよびデバイスの実施の形

態は、限定されるものではないが、サーバ、携帯電話、スマートフォン、タブレットコンピュータ、ノートブックコンピュータ、ラップトップまたはデスクトップコンピュータ、オールインワンコンピュータを含む。

【０１６４】

実施の形態のプロセスおよび方法は、非一時的コンピュータ可読媒体上の命令および／またはデータとして記憶させることができる。非一時的コンピュータ可読媒体は、任意の適切なコンピュータ可読媒体、たとえばＲＡＭ、ＲＯＭ、フラッシュメモリまたは当該技術分野で公知の任意の他のタイプのメモリなどのメモリを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、非一時的コンピュータ可読媒体は、たとえば、電子記憶装置、磁気記憶装置、光学記録装置、電磁記憶装置、半導体記憶装置、またはそのような装置の任意の適切な組み合わせを含んでいてもよい。非一時的コンピュータ可読媒体のより具体的な例は、ポータブルコンピュータディスケット、フロッピーディスク、ハードディスク、磁気ディスクまたはテープ、読み取り専用メモリ（ＲＯＭ）、ランダムアクセスメモリ（ＲＡＭ）、スタティックランダムアクセスメモリ（ＳＲＡＭ）、ポータブルコンパクトディスク読み取り専用メモリ（ＣＤ－ＲＯＭ）、消去可能プログラマブル読み出し専用メモリ（ＥＰＲＯＭまたはフラッシュメモリ）、電気的消去可能プログラマブル読み出し専用メモリ（ＥＥＰＲＯＭ）、デジタル多用途ディスク（ＤＶＤおよびＤＶＤ－ＲＯＭ）、メモリスティック、他の種類のソリッドステートドライブ、およびこれらの例示的媒体の任意の適切な組み合わせを含んでいてもよい。本明細書で使用する場合、非一時的コンピュータ可読媒体は、電波もしくは他の自由に伝播する電磁波などの一過性信号、導波管もしくは他の伝送媒体を介して伝播する電磁波（たとえば光ファイバーケーブルを通過する光パルス）、またはワイヤを介して送信される電気信号であると解釈されるべきではない。

【０１６５】

本実施の形態の作動を実施するために非一時的コンピュータ可読媒体上に記憶させる命令は、命令セットアーキテクチャ（ＩＳＡ）命令、アセンブラ命令、機械命令、機械依存命令、マイクロコード、ファームウェア命令、集積電子回路用の構成データ、状態設定データ、または、Ｓｍａｌｌｔａｌｋ、Ｃ＋＋、もしくは適切な言語などのオブジェクト指向プログラミング言語、および「Ｃ」プログラミング言語もしくは類似のプログラミング言語などの手続き型プログラミング言語を含む１つ以上のプログラミング言語のいずれかで記述されたソースコードもしくはオブジェクトコードであってもよい。

【０１６６】

１つまたは複数の実施の形態において、記載される機能は、ハードウェア、ソフトウェア、ファームウェアまたはそれらの任意の組み合わせによって実施されてもよい。ソフトウェアまたはファームウェアによって実施される場合には、機能はコンピュータ可読媒体上の１つ以上の命令またはコードとして記憶され、ハードウェアベースの処理ユニットによって実行されてもよい。コンピュータ可読媒体は、データ記憶媒体（たとえば、ＲＡＭ、ＲＯＭ、ＥＥＰＲＯＭ、フラッシュメモリ、または命令もしくはデータ構造の形態で所望のプログラムコードを記憶するために使用することができ、かつコンピュータによってアクセスすることができる任意の他の媒体）などの有形媒体に対応する、コンピュータ読み取り可能な記憶媒体を含んでいてもよい、

命令は、１つ以上のデジタル信号プロセッサ（ＤＳＰ）、汎用マイクロプロセッサ、特定用途向け集積回路（ＡＳＩＣ）、フィールドプログラマブルロジックアレイ（ＦＰＧＡ）、または他の等価な集積回路もしくはディスクリート論理電子回路などの１つ以上のプロセッサによって実行されてもよい。したがって、本明細書で使用する場合、「プロセッサ」という用語は、前述の構造のいずれか、または本明細書に記載の技術の実施の形態に適した任意の他の構造のいずれかであってもよい。また、本技術は、１つ以上の回路または論理素子によって完全に実施される可能性がある。

【０１６７】

本実施の形態によれば、以下の項目が提示される：

項目１：患者に対する血圧降下刺激療法をカスタマイズするためのシステムであって、

少なくとも１つのコントローラと、患者の心臓に関連する制御信号を生成するように構成された刺激装置と、患者の心臓に制御信号を送るように構成された制御回路とを備え、少なくとも１つのコントローラは、予め定められた刺激パターンを適用して、指定した判定基準を予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定し、指定した判定基準を予め定められた刺激パターンが満たさない場合には、新たな刺激パターンを算定して適用して、指定した判定基準を新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定するように構成された、システム。

【０１６８】

項目２：項目１のシステムにおいて、少なくとも１つのコントローラは刺激装置の外部にあってもよい。

【０１６９】

項目３：項目１および２のいずれか１項に記載のシステムにおいて、システムは、少なくとも１つのコントローラに血圧データを提供するように構成された血圧測定装置をさらに備えていてもよい。

【０１７０】

項目４：項目１～３のいずれか１項に記載のシステムにおいて、少なくとも１つのコントローラは、指定した判定基準を任意の予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、および指定した判定基準を任意の新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、平均収縮期測定値、傾き、個々の誤差、および／または平均誤差を含む１つまたは複数のパラメータを算定し、１つまたは複数の算定されたパラメータのうちの算定された各パラメータと、算定された各パラメータの値の許容範囲とを比較するように構成されていてもよい。

【０１７１】

項目５：項目１～４のいずれか１項に記載のシステムにおいて、少なくとも１つのコントローラは、指定した判定基準を任意の予め定められた刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、および指定した判定基準を任意の新たな刺激パターンが満たすかどうかを判定する際に、１つまたは複数のパラメータのそれぞれに、所定のパラメータの重み係数を乗じることによって刺激パターンの重み付けスコアを算定し、刺激パターンの算定された重み付けスコアと他の刺激パターンの重み付けスコアおよび／または所定の必要最小限の重み付けスコアとを比較するように構成されていてもよい。

【０１７２】

項目６：項目４のシステムにおいて、傾き、個々の誤差、および平均誤差は、線形近似で算定されてもよい。

【０１７３】

項目７：項目４および６のいずれか１項に記載のシステムにおいて、平均収縮期測定値は、収縮期血圧値の短い房室遅延サブリストのみを用いて算定されてもよい。

【０１７４】

項目８：項目１～７のいずれか１項に記載のシステムにおいて、少なくとも１つのコントローラは、患者のベースライン血圧パラメータを確定し、適用された予め定められた刺激パターンおよび適用された新たな刺激パターンの中から患者に最適な刺激パターンを決定し、患者に最適な刺激パターンを適用するように構成されていてもよい。

【０１７５】

項目９：項目８のシステムにおいて、ベースライン血圧パラメータは、平均収縮期測定値、近似の傾き、個々の誤差、または平均誤差のうちの少なくとも１つを含んでいてもよい。

【０１７６】

項目１０：項目８および９のいずれか１項に記載のシステムにおいて、少なくとも１つのコントローラは、第１の刺激パターンを適用する前、かつ活性化されていない期間中に刺激前のベースライン血圧を測定することと、第１の刺激パターンを適用することと、第１の刺激パターンを適用した後、かつ活性化されていない期間中に第１の刺激後のベース

ライン血圧を測定することと、測定された刺激前のベースライン血圧と測定された第１の刺激後のベースライン血圧とに基づいて患者の第１のベースライン血圧を決定することと、によって患者のベースライン血圧パラメータを確定するように構成されていてもよく、第１のベースライン血圧は、第１の刺激パターンの第１の血圧に対する効果を決定するために使用され、第１の血圧に対する効果は、指定した判定基準を第１の刺激パターンが満たすかどうかを判定するために使用されてもよい。

【０１７７】

項目１１：項目１０のシステムにおいて、患者の第１のベースライン血圧を決定することは、測定された刺激前のベースライン血圧および測定された第１の刺激後のベースライン血圧の平均を算定することを含んでいてもよい。

【０１７８】

項目１２：システム項目１０および１１のいずれか１項に記載のシステムにおいて、少なくとも１つのコントローラは、さらに、第２の刺激パターンを適用することと、第２の刺激パターンを適用した後、かつ活性化されていない期間中に第２の刺激後のベースライン血圧を測定することと、測定された第１の刺激後のベースライン血圧と測定された第２の刺激後のベースライン血圧とに基づいて患者の第２のベースライン血圧を決定することと、によって患者のベースライン血圧パラメータを決定するように構成されていてもよく、第２のベースライン血圧は、第２の刺激パターンの第２の血圧に対する効果を決定するために使用され、第２の血圧に対する効果は、指定した判定基準を第２の刺激パターンが満たすかどうかを判定するために使用されてもよい。

【０１７９】

項目１３：項目１～１２のいずれか１項に記載のシステムにおいて、予め定められた刺激パターンのそれぞれは、房室遅延がより短い複数の鼓動と、それに続く、房室遅延がより長い複数の鼓動とからなる周期的な刺激パターンを含んでいてもよく、少なくとも１つのコントローラは、予め適用した予め定められた刺激パターンの中から最良の効果をもたらす刺激パターンを特定することと、最良の効果をもたらす予め定められた刺激パターンが許容可能なレベルの安定性を有するかどうかを判定することと、最良の効果をもたらす予め定められた刺激パターンが許容可能なレベルの安定性を有する場合には、最良の効果をもたらす予め定められた刺激パターンのより短い房室遅延を増分だけ減少させて、減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていたかどうかを判定することと、減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていない場合には、患者に適用される新たな刺激パターンとして、減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンを指定することと、減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていた場合には、減少させたより短い房室遅延を有する刺激パターンのより短い房室遅延を有する鼓動数を減らし、鼓動を減らした、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを提供して、患者に適用される新たな刺激パターンとして、鼓動を減らした、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを指定することと、によって新たな刺激パターンを算定するように構成されていてもよい。

【０１８０】

項目１４：項目１３のシステムにおいて、少なくとも１つのコントローラは、さらに、最良の効果をもたらす予め定められた刺激パターンが許容可能なレベルの安定性を有さない場合には、最良の効果をもたらす予め定められた刺激パターンのより長い房室遅延を増分だけ増加させて、増加させたより長い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていたかどうかを判定することと、増加させたより長い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていない場合には、患者に適用される新たな刺激パターンとして、増加させたより長い房室遅延を有する刺激パターンを指定することと、増加させたより長い房室遅延を有する刺激パターンが適用されていた場合には、増加させたより長い房室遅延を有する刺激パターンのより短い房室遅延を増分だけ減少させて、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを提供して、患者に適用される新たな刺激パターンとして、減少させたより短い房室遅延刺激パターンを指定することと、によって新たな刺激パターンを算定するように構成さ

れていてもよい。
【０１８１】
項目１５：項目１～１４のいずれか１項に記載のシステムにおいて、少なくとも１つのコントローラは、予め定められた刺激パターンの適用および新たな刺激パターンの適用を、患者のニーズに基づいて割り当てられた時間内に限定するように構成されていてもよい。
【０１８２】
項目１６：項目１～１５のいずれか１項に記載のシステムにおいて、少なくとも１つのコントローラは、患者のベースライン血圧パラメータに基づいて検査プロトコルを確定するように構成されていてもよい。
【０１８３】
項目１７：項目１６のシステムにおいて、検査プロトコルは、患者の血圧降下刺激療法のカスタマイズを完了するための総時間、患者に対する特定の予め定められた刺激パターン、患者に適用される予め定められた刺激パターンの数および／もしくは時間、または患者に適用される新たな刺激パターンの数および／もしくは時間、のうちの少なくとも１つを含んでいてもよい。
【０１８４】
項目１８：項目１～１７のいずれか１項に記載のシステムにおいて、指定した判定基準は、傾きおよび誤差のうちの少なくとも１つを含んでいてもよい。
【０１８５】
項目１９：項目１～１８のいずれか１項に記載のシステムにおいて、指定した判定基準は、血圧停止条件、血圧降下限界、または測定結果のノイズ限界のうちの少なくとも１つを含んでいてもよい。
【０１８６】
項目２０：項目１～１９のいずれか１項に記載のシステムにおいて、少なくとも１つのコントローラは、刺激前０～３００秒、刺激中、および刺激後０～３００秒の収縮期血圧値および拡張期血圧値を得ることによって新たな刺激パターンを算定するように構成されていてもよい。
【０１８７】
項目２１：項目１～２０のいずれか１項に記載のシステムにおいて、少なくとも１つのコントローラは、周期内および周期間のパラメータを算定することによって新たな刺激パターンを算定するように構成されていてもよい。
【０１８８】
前述の開示は、例示および説明の目的で提示されたものである。網羅的であること、または開示された正確な形態に実施の形態を限定することは意図されていない。本明細書に記載の実施の形態の多くの変形および修正は、上記の開示に照らして当業者には明らかであろう。
【０１８９】
さまざまな実施の形態が説明されてきたが、その説明は、限定ではなく、例示を意図したものであり、当業者には、その実施の形態の範囲内にあるより多くの実施の形態および態様が可能であることは明らかであろう。任意の実施の形態の任意の特徴は、特に限定されない限り、任意の他の実施の形態における任意の他の特徴または要素と組み合わせて使用されてもよいし、または他の特徴もしくは要素の代わりに使用されてもよい。したがって、実施の形態は、添付の特許請求の範囲およびその均等物に照らした場合を除き、限定されるものではない。また、添付の特許請求の範囲内において、さまざまな修正および変更を行うことが可能である。
【０１９０】
さらに、典型的な実施の形態を説明する際に、本明細書は、ステップの特定の順序として方法および／またはプロセスを提示していてもよい。しかしながら、本明細書に記載されるステップの特定の順序に方法またはプロセスが依存しない範囲において、方法または

プロセスは記載されたステップの特定の順序に限定されるべきではない。当業者には理解されるように、ステップの他の順序も可能である。したがって、本明細書に記載されたステップの特定の順序は、特許請求の範囲の限定と解釈されるべきではない。加えて、方法および／またはプロセスに関する特許請求の範囲は、書かれた順序でそれらのステップを実行することに限定されるべきではなく、当業者であれば、順序を変更してもなお本実施の形態の精神および範囲内に留まることを容易に理解することができる。

【図面】

【図１】

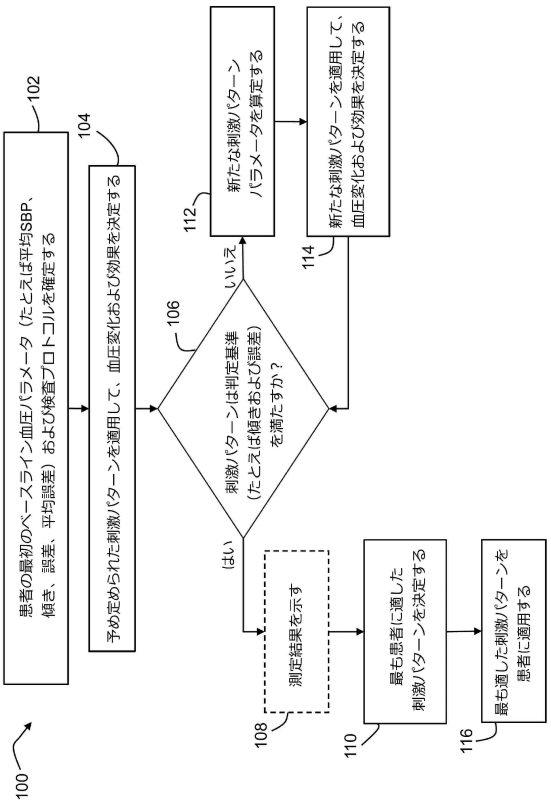

図1

【図２】

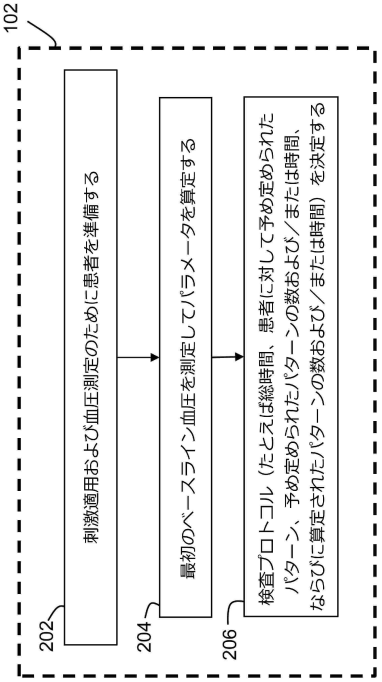

図2

【図３】

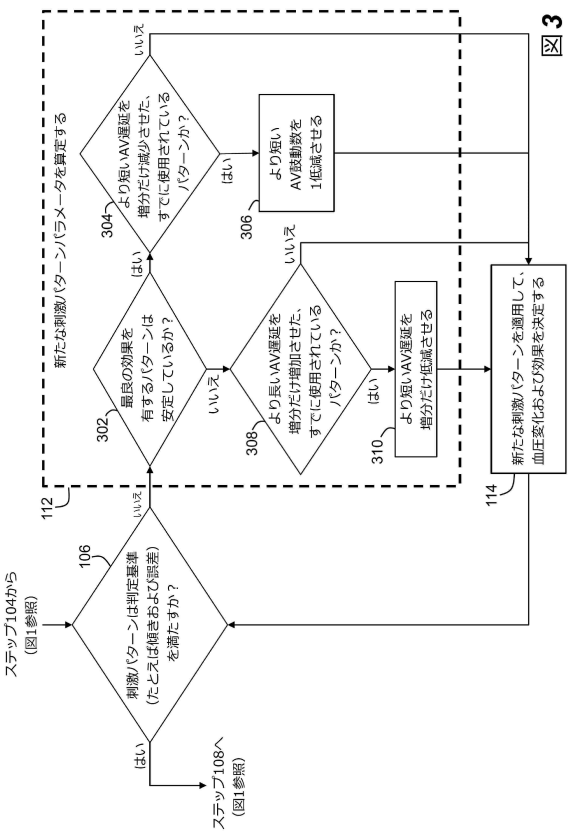

図3

【図４】

表1:

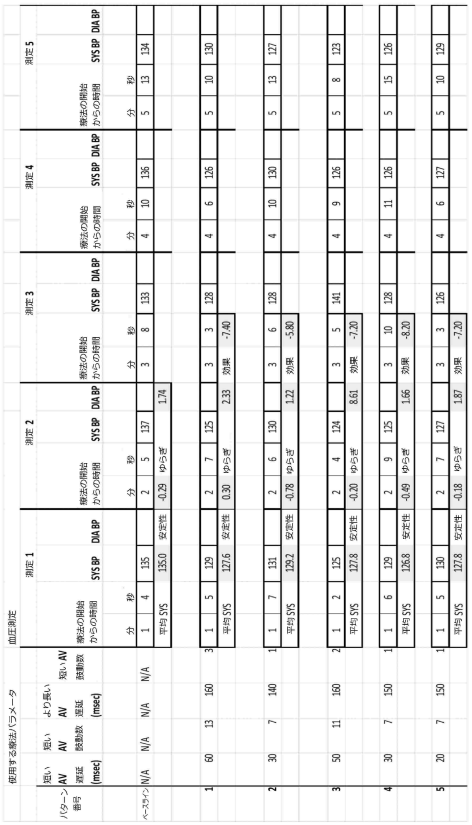

図4

【図５】

表 2:

| パターン番号 | セットアップされたプロセス効果 | | |

【図７】

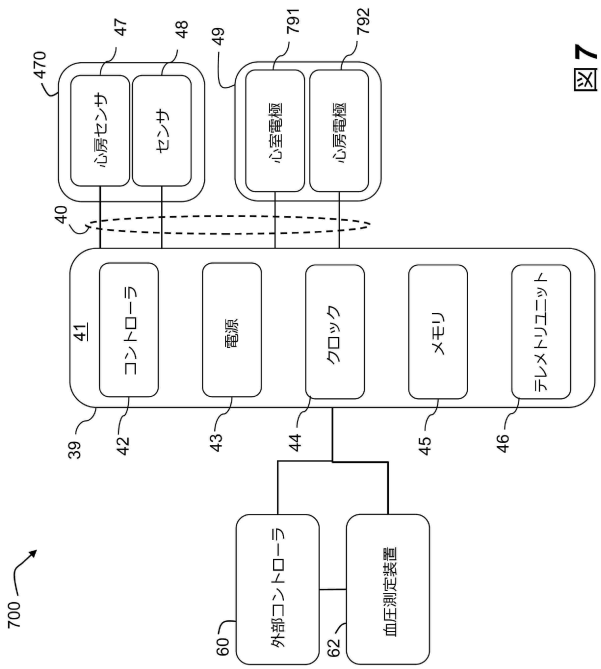
700
470
47
48
49
791
792
心房センサ
センサ
心室電極
心房電極
40
41
コントローラ
電源
クロック
メモリ
テレメトリユニット
39
42
43
44
45
46
外部コントローラ
血圧測定装置
60
62

図７

【図８】

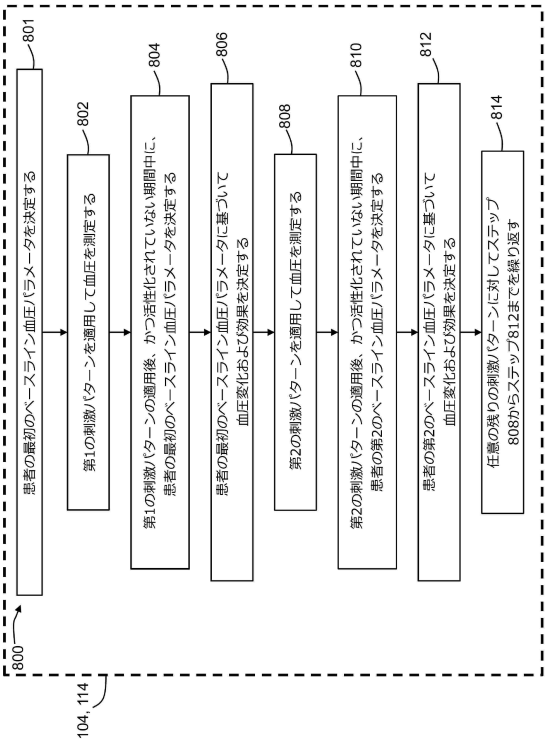
800
104, 114
801
患者の最初のベースライン血圧パラメータを決定する
802
第1の刺激パターンを適用して血圧を測定する
804
第1の刺激パターンの適用後、かつ活性化されていない期間中に、
患者の最初のベースライン血圧パラメータを決定する
806
患者の最初のベースライン血圧パラメータに基づいて
血圧変化および効果を決定する
808
第2の刺激パターンを適用して血圧を測定する
810
第2の刺激パターンの適用後、かつ活性化されていない期間中に、
患者の第2のベースライン血圧パラメータを決定する
812
患者の第2のベースライン血圧パラメータに基づいて
血圧変化および効果を決定する
814
任意の残りの刺激パターンに対してステップ
808からステップ812までを繰り返す

図８

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67392

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61N 1/36, A61N 1/365, A61N 1/368 (2023.01)
ADD. A61N 1/00 (2023.01)

CPC - INV. A61N 1/36117, A61N 1/36564, A61N 1/36843

ADD. A61N 1/00

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2020/0121451 A1 (BackBeat Medical, Inc.) 23 April 2020 (23.04.2020) entire document especially Abstract, para [0006]-[0016], para [0327]-[0337], para [0380]-[0387], para [0420]-[0428]	1-5 and 20-22
Y	US 2006/0041283 A1 (Gelfand et al.) 23 February 2006 (23.02.2006) entire document especially Abstract, para [0001], para [0027]-[0037], para [0059]-[0070], para [0076]	1-5 and 20-22
A	US 2014/0214115 A1 (Greiner et al.) 31 July 2014 (31.07.2014) entire document	1-5 and 20-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
02 October 2023	NOV 16 2023
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. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67392

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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.: 6-19 and 23-40
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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

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.

フロントページの続き

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

クエア ドライブ １４０，バックビート メディカル エルエルシー内

(72)発明者 アヴィヴ，リカルド

アメリカ合衆国，１８９３８ ペンシルベニア州，ニュー ホープ，ユニオン スクエア ドライブ１４０，バックビート メディカル エルエルシー内

(72)発明者 ベルンハルト，ユルゲン マーティン，ゲオルク

アメリカ合衆国，１８９３８ ペンシルベニア州，ニュー ホープ，ユニオン スクエア ドライブ１４０，バックビート メディカル エルエルシー内

Ｆターム（参考） 4C017 AA08 BC12 DD14 FF05

4C053 KK02 KK10