

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 126300

Int. Cl. A 61 m 1/00 Kl. 30k-1/01

Patentsøknad nr. 551/70 Inngitt 17.2.1970

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 25.8.1970

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 22.1.1973

Prioritet begjært fra: 24.2.1969 Sverige,
nr. 2528/69

LKB*Medical AB,
Ranhammarsvägen 21, 161 11 Bromma, Sverige.

Oppfinnere: Ulf Håkan Sjöstrand, Albertsvägen 10,
752 60 Uppsala 12 og Per Åke Öberg,
Arkitektvägen 8, 740 20 Brunnå, Sverige.

Fullmektig: Siv.ing. Rolf Larsen.

Anordning for påvirkning av
blodtrykket hos en pasient.

Foreliggende oppfinnelse angår en anordning for påvirkning av blodtrykket hos mennesker og nærmere bestemt for senkning og regulering av blodtrykket hos pasienter med sykkelig forhøyet blodtrykk.

Det blodtrykkbestemmende system hos høyere pattedyr og hos mennesket kan med fordel betraktes og behandles som et lukket reguleringssystem. Fig. 1 på tegningen viser sterkt skjematisk og forenklet oppbygningen av dette regulerings-system. Blodtrykket i arteriesystemet avføles av baroreseptorer 2 i legemet, hvilke baroreseptorer kan betraktes som trykksignal-omvandlerne og som gjennom afferente nerver til vasomotorisenteret 3, avgir informasjon om det foreliggende arterieblodtrykk.

Kfr. kl. 21g-24/01

Mennesket har flere slike baroreseptorområder hvorav det viktigste befinner seg ved aortabuen og de to sinus caroticusområder. Disse baroreseptorer kan således reguleringssteknisk sett betraktes som erverdi-givere, som gjennom nerveaktiviteten på de fra baroreseptorene utgående afferente nerver, gir vasomotor-senteret informasjon om det rådende arterieblodtrykk. Vasomotor-senteret kan reguleringssteknisk sett trolig betraktes som en sammenligner og en reguleringsanordning som sammenligner den fra baroreseptorene mottatte informasjon om det virkelige blodtrykk med fra andre kardiovaskulære sentra og andre reseptorer i kroppen mottatte informasjoner om det ønskede blodtrykk og som på grunnlag av denne sammenligning påvirker de effektorer 4 i legemet som direkte bestemmer arterieblodtrykket. Disse effektorer er i første rekke hjertet hvis minuttvolum er en bestemmende blodtrykksfaktor, og blodkarsystemet, særskilt arteriene men også venene hvis kontraksjon henholdsvis utvidelse påvirker blodtrykket. For behandling av pasienter med høyt blodtrykk anvendes fortiden i de aller fleste tilfelle forskjellige typer legemidler som enten påvirker effektorene, i første rekke blodkarsystemet for nedsettelse av blodvolumet (væskedrivende midler), eller som virker blokkerende på nerveaktiviteten fra vasomotor-senteret til effektorene. Disse legemidler har imidlertid den alvorlige ulempe at de kraftig forringer det biologiske blodtrykkregulerende systems evne til å avstedkomme den normale og ønskede tilpasning av blodtrykket etter pasientens aktivitet og andre faktorer som normalt gir endringer i blodtrykket.

Man har derfor i den senere tid begynt å interessere seg for muligheten av å påvirke blodtrykket via nerveaktiviteten på de afferente nerver fra baroreseptorene til vasomotor-senteret ved på kunstig måte ved hjelp av elektriske pulser å stimulere disse nerver, slik at den normale nerveaktivitet kompletteres eller erstattes med en kunstig forhøyet nerveaktivitet under hvis innvirkning vasomotor-senteret bringes til å senke blodtrykket. På denne måte skulle det være mulig å oppnå et senket blodtryknivå med bibehold av det biologiske blodtrykkregulerende system intakt og upåvirket slik at dette kan gi en normal regulering av blodtrykket på det nedsatte nivå. Spesielt fordelaktig skulle naturligvis denne metode være i slike tilfelle hvor et forhøyet blodtrykk er forårsaket av at baroreseptorene av en eller annen grunn har en unormalt lav følsomhet, slik at de ved

et visst arterieblodtrykk gir en vesentlig lavere nerveaktivitet enn hva som er tilfelle hos en pasient med normalt blodtrykk. De nerver som i første rekke egner seg for slik elektrisk stimulering, er sinusnervene fra baroreseptorene i de to sinus-caroticusområdene eftersom disse nerver er forholdsvis lett tilgjengelige. Forsøk som er utført med elektrisk stimulering av sinusnervene eller sinus caroticusområdene med elektriske pulsserier, har også vist at en slik stimulering har en viss blodtrykkreduserende virkning. De praktiske resultater har imidlertid vært relativt begrenset, hvilket i første rekke synes å bero på at den kunstige elektriske stimulering ikke i tilstrekkelig grad har lignet den normale, naturlige nerveaktivitet fra baroreseptorene, slik at vasomotorsenteret ikke har reagert på tilsiktet måte for den kunstig stimulerte nerveaktivitet.

Foreliggende oppfinnelse angår således en anordning for påvirkning av det naturlige, biologiske blodtrykkregulerende system hos en pasient, spesielt for senkning og regulering av blodtrykket hos en pasient ved sykelig forhøyet blodtrykk, ved hjelp av elektrisk pulsstimulering av en afferent nerve fra en baroreseptor hos pasienten, fortrinnsvis sinusnerven fra sinus caroticusområdet, omfattende minst én elektrodeenheter utformet for applisering på en afferent nerve fra en baroreseptor hos pasienten og en til denne elektrodeenheter tilkoblet elektrisk pulsgenerator. De nye og særegne trekk ifølge oppfinnelsen er i første rekke karakterisert ved at anordningen omfatter en trykkavfølende elektrisk signalgiver utformet for tilslutning til en arterie hos pasienten for frembringelse av et elektrisk utgangssignal som i det vesentlige representerer det momentane arterieblodtrykk hos pasienten, samt signalbearbeidende kretser som påtrykkes utgangssignalet fra trykksignalgiveren og er innrettet til å frembringe et første signal som representerer pasientens arteriemiddelblodtrykk og et annet signal som representerer den tidsderiverte av pasientens arterieblodtrykk og et tredje signal som svarer til summen av det første og det annet signal, hvilket tredje signal føres til pulsgeneratoren som styresignal for denne, hvilken pulsgenerator er innrettet til å generere pulser med en pulsfrekvens som er i det vesentlige proporsjonal med størrelsen av det på-

trykte styresignal.

Ved denne utformningen av anordningen ifølge oppfinnelsen oppfylles to vesentlige krav til en naturtro stimulering av afferent nerveaktivitet på sinusnervene, nemlig delvis at stimuleringen er synkronisert med pasientens hjertervirksomhet og delvis ved at stimuleringspulsenes frekvens avhenger såvel av arteriemiddelblodtrykket som av arteriekurvens form hos pasienten.

Ved anordningen ifølge oppfinnelsen utgjøres den av pasientens hjertervirksomhet påvirkede signalgiver av en trykksignalgiver som er tilsluttet en arterie hos pasienten og frembringer et elektrisk utgangssignal som vesentlig representerer det momentane arterieblodtrykk hos pasienten. En slik trykkgiver kan f.eks. bestå av en strekklappgiver som er tilsluttet arterien via et i denne innstukket kateter. Det er også mulig å anbringe trykkgiveren på utsiden av arterien slik at den påvirkes av spenningen i karveggen avhengig av blodtrykket. Det er f.eks. også mulig å anvende andre trykkmålsomme elektriske givere, som f.eks. piezo-elektriske krystaller. Det fra trykkgiveren mottatte, med pasientens momentane arterieblodtrykk varierende elektriske signal er tilført signalbearbeidende kretser som tildels frembringer et signal som representerer pasientens arteriemiddelblodtrykk og tildels frembringer et annet signal som representerer den deriverte av pasientens arterieblodtrykk og som summerer begge disse signaler og frembringer et signal svarende til summen av disse signaler, hvilket summeringssignal tilføres pulsgeneratoren som styresignal for denne, hvilken pulsgenerator er innrettet til å frembringe pulser med en pulsfrekvens som svarer til størrelsen av det tilførte styresignal. Derved blir det oppnådd en stimulering som er synkronisert med pasientens hjertervirksomhet ved at det frembringes en pulsserie under hver hjertesykklus. Hver slik pulsserie svarende til en arteriepulssykklus, vil inneholde et pulstantall som er bestemt av det herskende arteriemiddelblodtrykk, og som videre oppviser en pulsfrekvensmodulasjon som er bestemt av arteriepulskurvens form under angjeldende arteriepulssykklus. Eftersom arteriepulskurven ved hjertesyklusens begynnelse har en stor positiv derivert med forholdsvis kort varighet og derefter under den gjenværende, vesentlig større

del av hjertesyklusen en mindre negativ derivert, vil hver puls-serie som svarer til en hjertesyklus, oppvise en pulsfrekvens som etter en begynnende og rask pulsfrekvensøkning kontinuerlig avtar fra en høyeste verdi oppnådd kort etter hjertesyklusens begynnelse. Ved en slik utformning av anordningen ifølge oppfinnelsen vil den kunstig stimulerte nerveaktivitet vesentlig bedre tilpasse seg den naturlige nerveaktivitet fra baroreseptorene. Eftersom videre den kunstige stimulering av nerveaktiviteten er avhengig av såvel pasientens middelblodtrykk som av blodtrykkets deriverte, dvs. arteriepulsskurvens form, vil anordningen ifølge oppfinnelsen samvirke direkte med det naturlige biologiske blodtrykksregulerende system. Regulerings-teknisk kan anordningen ifølge oppfinnelsen betraktes som en erverdi-giver som kompletterer de av baroreseptorene bestående naturlige erverdi-givere i det blodtrykksregulerende system.

I det følgende skal oppfinnelsen beskrives nærmere i tilslutning til tegningen, i hvilken

- fig. 1 er det i det foregående beskrevne skjematiske og meget forenklede blokkskjema over det naturlige biologiske blodtrykksregulerende system,
- fig. 2 som eksempel viser blokkskjemaet for en utførelsesform av en anordning ifølge oppfinnelsen, ved hvilken den kunstige stimulering av nerveaktiviteten er avhengig av såvel arteriemiddelblodtrykket som av arterieblodtrykkets deriverte,
- fig. 3 er et diagram som skjematisk illustrerer den naturlige afferente nerveaktivitet fra en baroreseptor under en arteriepulssyklus ved varierende arteriemiddelblodtrykk,
- fig. 4 er et diagram over middelpulsfrekvensen som funksjon av middeltrykket ved den på fig. 2 viste anordning ifølge oppfinnelsen,
- fig. 5 er et diagram som illustrerer den pulsserie man får

126300

av den i fig. 2 viste anordning ifølge oppfinnelsen under innvirkning av et sinusformet varierende trykk ved forskjellige innstillinger av anordningen, og

fig. 6 viser et antall blodtrykkskurver som illustrerer den blodtrykksregulerende innvirkning man har fått ved forsøk utført på hunder ved anvendelse av en anordning ifølge fig. 2 sammenlignet med den blodtrykksregulerende virkning som de naturlige baroreseptorene i sinus caroticusområdet gir.

I fig. 3 viser kurven A skjematisk formen av den normale arteriepulsskurve under en arteriepulssyklus, mens kurven B viser det tilsvarende EKG-signal. Diagrammet C,D,E,F resp. G illustrerer den afferente nerveaktivitet på sinusnerven under hjertepulssyklusen ved forskjellig arteriemiddelblodtrykk. Som vist, utgjøres denne nerveaktivitet av pulsserier. En karakteristisk egenskap hos denne nerveaktivitet er at den er synkronisert med arteriepulssyklusen, slik at nerveaktiviteten består av en pulsserie for hver arteriepulssyklus, og hvilken pulsserie starter ved arteriepulssyklusens begynnelse og hvis pulser i første rekke er konsentrert til den første del av arteriepulssyklusen. Antall pulser i hver slik pulsserie, dvs. pulsseriens middelpulsfrekvens, avhenger av arteriemiddelblodtrykket på slik måte at pulstallet stiger med stigende arteriemiddelblodtrykk, ved hvilket det foreligger en nedre terskelverdi ved ca. 40-50 mm Hg, hvor det overhodet ikke foreligger noen nerveaktivitet, og videre en øvre metningsgrense ved ca. 200-250 mmHg, over hvilken grense nerveaktiviteten er "mettet" og hver pulsserie inneholder et maksimalt antall pulser som ikke økes ytterligere ved økende arteriemiddelblodtrykk. En videre karakteristisk egenskap ved den afferente, trykkavhengige nerveaktivitet er at hver pulsserie er puls-frekvensmodulert hovedsakelig slik at puls-frekvensen avtar kontinuerlig under pulsseriens varighet

fra en høyeste frekvensverdi ved pulsseriens begynnelse.

Ved en anordning ifølge oppfinnelsen for elektrisk stimulering av den afferente nerveaktivitet på f.eks. sinusnerven i blodtrykkspåvirkende hensikt gjelder det derfor å ut-forme denne stimulering på en slik måte at den så nær som mulig ligger opp til den på fig. 3 viste og ovenfor beskrevne naturlige nerveaktivitet.

Fig. 2 viser det prinsipielle koblingsskjema for en slik anordning ifølge oppfinnelsen. Denne anordning omfatter to på samme måte utførte elektrode- eller stimulatorenheter 5 og 6 beregnet til å anbringes på eller ved hver sin av pasientens sinusnerver for elektrisk stimulering av nerveaktiviteten i disse. Hver slik stimulator- eller elektrodeenhet kan f.eks. omfatte to spiralformede elektroder innrettet til å omslutte nerver med litt avstand fra hverandre. Også andre utformninger og plaseringer av stimulatorelektrodene er selvfølgelig mulig. Begge stimulatorer 5 og 6 er tilsluttet hver sin utgang på en styrbar pulsgenerator 7 av hensiktsmessig utførelse, og som er innrettet til på begge sine utganger å frembringe pulser med en pulsfrekvens som er bestemt av et styresignal tilført pulsgeneratorens inngang, f.eks. et likestrømssignal. Begge stimulatorer 5 og 6 tilføres således identiske pulsserier fra pulsgeneratoren 7, hvorunder dog pulsgeneratorens ene utgang er forsynt med en forsinkelseskrets slik at pulsserien på denne utgang er forsinket i forhold til

pulsserien på den annen utgang med en forsinkelsestid som er kortere enn det korteste tidsintervall mellom to på hverandre følgende pulser i pulsserien. Herved forhindres en kryssstimulering mellom de to stimulatorer 5 og 6, dvs. mellom venstre og høyre side på pasienten. Anordningen omfatter videre en trykkgiver 8 av hensiktsmessig slag som kan tilsluttes eller anbringes ved en arterie hos pasienten og som er innrettet til å frembringe et utgående elektrisk signal som hovedsakelig er proporsjonalt med pasientens momentane arterieblodtrykk. Som nevnt i det foregående, kan en slik trykkløst signalgiver bestå av en strekklappgiver som er tilsluttet arterien gjennom et kateter innsatt i arterien eller som er anbragt på utsiden av arterien og som påvirkes av de mekaniske spenninger i arterieveggen.

Det arterieblodtrykk-representerende utgangssignal fra trykkgiveren 8 er gjennom en forsterker 9 tilført to signaltbearbeidende kretser 10 og 11. Kretsen 10 er innrettet til på grunnlag av det tilførte inngangssignal å beregne arteriemiddelblodtrykket og frembringe et overfor dette proporsjonalt utgangssignal. Beregningen av arteriemiddelblodtrykket kan derved skje på flere forskjellige måter. For eksempel kan kretsen 10 bestå av en middelvei-likerektende krets med passende tidskonstant. Ved en i praksis utført anordning ifølge oppfinnelsen innbefatter imidlertid kretsen 10 istedet to toppverdi-avførende forsterkere som var tilsluttet signalet fra trykkgiveren 8 med motsatt polaritet, slik at den ene frembragte et utgangssignal som representerte det systoliske blodtrykk, mens den andre frembragte et utgangssignal som representerte det diastoliske blodtrykk. Begge disse utgangssignaler var i sin tur tilført en analog summeringskrets som summerte begge signaler etter formelen

$$P_{\text{middel}} = P_{\text{diastol}} + \frac{1}{\sqrt{2}} (P_{\text{systol}} - P_{\text{diastol}}).$$

Dette er et omtrentlig uttrykk for arteriemiddelblodtrykket P_{middel} som baserer seg på at arteriepulskurven er erstattet med en triangulær kurve. Det med det beregnede arteriemiddelblodtrykk proporsjonale utgangssignal fra kretsen 10 er gjennom en innstillbar kretskomponent 12, f.eks. et potensiometer, tilsluttet den ene inngangen på en summerende forsterker 13. Med

hjelp av potensiometeret 12 er det således mulig å innstille proporsjonalitetsfaktoren for det signal som representerer middelblodtrykket.

Den annen signalbearbeidende krets 11 er en deriveringskrets som frembringer et utgangssignal hvis størrelse er proporsjonal med arterieblodtrykkets deriverte og hvis polaritet tilsvarete tegnet for den deriverte. Utgangssignalet fra deriveringskretsen 11 er gjennom en innstillbar kretskomponent 14, f.eks. et potensiometer, tilsluttet den annen inngang på summeringsforsterkeren 13. Ved hjelp av potensiometeren 14 kan således proporsjonalitetsfaktoren for det signal som tilsvarete blodtrykkets deriverte fra deriveringskretsen 11, innstilles. Summeringsforsterkeren 13 summerer begge de tilførte inngangssignaler og frembringer et utgangssignal som er proporsjonalt med summen, og som er tilført pulsgeneratoren 7 som et styresignal for denne. Pulsgeneratoren vil således frembringe pulser med en frekvens som er proporsjonal med summen av det herskende arteriemiddelblodtrykk, slik som beregnet av kretsen 10, og arteriemiddelblodtrykkets momentane deriverte, slik som beregnet av kretsen 11. Pulsgeneratoren 7 er dog utformet med en nedre terskelverdi for inngangssignalet, under hvilken terskelverdi det ikke frembringes noen pulser. Denne nedre terskelverdi for inngangssignalet tilsvarete passende et konstant ikke-varierende blodtrykk på ca. 40-50 mm Hg. Pulsgeneratoren har dessuten hensiktsmessig en øvre metningsfrekvens på f.eks. ca. 300 Hz, som oppnås ved et inngangssignal som tilsvarete et konstant ikke-varierende blodtrykk på f.eks. ca. 250-300 mm Hg. Man vil se at den av pulsgeneratoren 7 frembragte pulsserie vil ha en middelpulsfrekvens som bestemmes av størrelsen av det beregnede arteriemiddelblodtrykk og innstillingen av potensiometeret 12, og en pulsfrekvensmodulasjon hvis form bestemmes av arterieblodtrykkets deriverte, dvs. arteriepulskurvens form, og av innstillingen av potensiometeret 14.

Fig. 4 er et diagram som illustrerer relasjonen mellom middelpulsfrekvensen hos den av pulsgeneratoren 7 frembragte pulsserie og det av trykkgiveren 8 avfødte middeltrykk ved et sinusformet omkring middeltrykket varierende trykk med frekvens 2 Hz. Denne relasjon er hovedsakelig lineær og i det vesentlige uavhengig av innstillingen av potensiometeret 14, dvs. av

størrelsen på den komponent som tilsvare trykkets deriverte, i styresignalet for pulsgeneratoren 7. Dette er hva man kan vente da tidsintegralen for signalets positive deriverte, for et periodisk signal som varierer omkring en konstant verdi, alltid er like stor som tidsintegralen for signalets negative deriverte.

I fig. 5 illustrerer kurvene H, J og K den av pulsgeneratoren 7 frembragte pulsserie ved forskjellige innstillinger av potensiometeret 14, når trykkgiveren 8 påvirkes av et omkring ett bestemt middeltrykk sinusformet varierende trykk med frekvens 2 Hz, slik som illustrert ved kurven L. Den pulsserie som er illustrert ved kurven H, erholdes når potensiometeret 14 er slik innstilt at det signal som overføres fra deriveringskretsen 11 til summeringsforsterkeren 13, er null, dvs. pulsgeneratoren 7 styres bare av det signal som representerer middeltrykket, fra kretsen 10. Derved får man som ventet, en konstant puls-frekvens hvis størrelse er bestemt av middeltrykket. Man får de pulsserier som illustreres av kurvene J respektive K når potensiometeret 14 er slik innstilt at et bestemt signal som er proporsjonalt med trykkets deriverte, overføres fra kretsen 11 til summeringsforsterkeren 13, hvilket medfører at signalkomponenten som er avhengig av den deriverte, er større i det tilfelle som er illustrert ved kurven K enn i det tilfelle som er illustrert ved kurven J. Som man ser inneholder begge disse pulsserier i det vesentlige samme antall pulser under hver periode av det varierende trykk (kurve L), men pulsene er ulikt fordelt under perioden i avhengighet av den relative størrelse av den derivertavhengige signalkomponent fra kretsen 11.

Dyreforsøk har vært utført for sammenligning på den ene side av den blodtrykkssenkende og blodtrykksregulerende virkning man kan oppnå ved kunstig stimulering av nerveaktiviteten i sinusnervene ved hjelp av en anordning ifølge oppfinnelsen utformet i likhet med fig. 2, og på den annen side den naturlige blodtrykksregulerende virkning man får under innvirkning av den naturlige afferente nerveaktivitet hos sinusnervene under innvirkning av baroreseptorene i sinus caroticusområdene. Som forsøksdyr ble anvendt hunder fordi blodsystemet hos hunder er meget likt menneskets og fordi det er utviklet narkoseteknikk for hunder som ikke gir opphav til forstyrrelser i det blodtrykksregulerende system.

Forsøkene foregikk på den måte at begge caroticusområdene på forsøksdyret ble frilagt. Den felles caroticusarterie på hver side ble forsynt med en anordning som gjorde at arterien kunne avstenges en ønsket tid og derefter igjen åpnes. I sinus caroticus på hver side ble det videre stukket inn et kateter som ble fiksert med ligatur så nær som mulig inntil forgreningsstedet mellom den ytre og den indre caroticusarterien. Gjennom polyetenkatetre og en omstillbar ventilanordning ble begge disse katetre tilsluttet et kateter som var innsatt i femoralvenen. Ved hjelp av ventilanordningen kunne forbindelsen mellom begge sinus og femoralvenene alternativt åpnes og stenges. Ved samtidig avstengning av de to felles caroticusarterier og åpning av forbindelsen mellom de to sinus og femoralvenene, var det mulig å få et så lavt og pulsasjonsfritt blodtrykk i sinus at den normale nerveaktivitet fra baroreseptorene i de to sinus caroticusområder helt opphørte. Dette tilsvarer således en fullstendig utkobling av de naturlige baroreseptorer fra det naturlige biologiske blodtrykksregulerende system hos forsøksdyret.

De fra de to sinus caroticusområder utgående sinusnerver ble frilagt også og på dem ble de to stimulatorer 5 og 6 i anordningen ifølge oppfinnelsen (fig. 2) anbragt nær nervernes utspring i sinus. Trykkgiveren 8 i anordningen ifølge oppfinnelsen (fig. 2) ble tilsluttet et kateter innsatt i femoralarterien. Utgangssignalet fra trykkgiveren 8 ble ikke bare tilsluttet de to signalbearbeidende kretser 10 og 11 i anordningen ifølge oppfinnelsen, men dessuten til en skriver for registrering av forsøksdyrets arterieblodtrykk under forsøket.

Forsøket ble utført slik at de to felles caroticusarterier ble avstengt samtidig som de to sinus gjennom de innførte katetre og den innstillbare ventilanordning ble satt i forbindelse med femoralvenen. Herved fikk man en markant økning av forsøksdyrets arterieblodtrykk, hvilket også var å vente, da som nevnte ovenfor, den normale nerveaktivitet fra baroreseptorene i de to sinus caroticusområder hadde opphørt. Denne tilstand ble opprettholdt til man med sikkerhet hadde fått et stabilt arterieblodtrykk (på det høyere nivå). Derefter ble de to felles caroticusarteriene momentant^{åpnet}, samtidig som forbindelsen mellom de katetre som var innsatt i sinus, og femoralvenen ble avstengt. Herved fikk man en spranglignende økning av det in-

terne blodtrykk i sinus og derigjennom en skrittfunksjonspåvirkning av baroreseptorene i sinus caroticusområdene. Derved vendte forsøksdyrets arterieblodtrykk tilbake til sin opprinnelige verdi under innvirkning av den igjen opptredende normale afferente nerveaktivitet i sinusnervene fra baroreseptorene. Dette naturlige reguleringsvar hos det naturlige biologiske blodtrykksregulerende system under innvirkning av de naturlige baroreseptorenes funksjon ble studert på den kurve som ble opptegnet ved hjelp av skriveren, over forsøksdyrets arterieblodtrykk. Kurven M i fig. 6 er et typisk utseende for det systoliske trykk hos et forsøksdyr under et slikt forsøk. Det viste seg at forløpet av det systoliske trykk i forhold til det diastoliske trykk var så likeartet at det bare var nødvendig å registrere det ene av dem. Ved det forsøk som tilsvarer kurven M på fig. 6, ble de felles caroticusarterier ved tidspunktet T_1 avstengt, mens de igjen ble åpnet ved tidspunktet T_2 . Som vist, oppnådde man et godt dempet reguleringsvar på den momentane trykkforhøyelsen i sinus og systemblodtrykket ble forholdsvis raskt ført tilbake til en konstant verdi i overensstemmelse med verdien før begynnelsen av forsøket, hvilket også viser at det naturlige biologiske blodtrykksregulerende system ikke er blitt permanent påvirket av forsøket.

Det ovenfor beskrevne forsøk ble gjentatt med den forskjell at ved tidspunktet T_2 ble ikke de felles caroticusarterier åpnet og heller ikke forbindelsen mellom de katetre som var innsatt i sinus, og femoralvenen, avstengt. De naturlige baroreseptorer i de to sinus caroticusområder forble således satt ut av funksjon. Isteden ble det ved tidspunktet T_2 startet en kunstig stimulering av sinusnervene ved hjelp av anordningen ifølge oppfinnelsen (fig. 2). Kurvene N, O og P på fig. 6 viser typiske reguleringsvar i det systoliske trykk hos forsøksdyr under innvirkning av slik elektrisk stimulering av sinusnervene ved ulike innstillinger av potensiometeret 14 i anordningen (fig. 2), dvs. med forskjellig størrelse på den styresignalkomponent som er avhengig av blodtrykkets deriverte, til puls-generatoren 7. Ved det forsøk som svarer til kurven N, var potensiometeret 14 slik innstilt at ingen blodtrykksderivert-avhengig signalkomponent fra kretsen 11 ble tilført summeringskretsen 13 og dermed puls-generatoren 7. Stimuleringen skjedde i dette tilfelle med en konstant puls-frekvens med en størrelse som var be-

stemt av forsøksdyrets arteriemiddelblodtrykk. Som vist, medførte denne kunstige stimulering av sinusnervene en tilbakeføring av blodtrykket til en verdi i det vesentlige overensstemmende med verdien før avstengningen av caroticusarteriene. Tilbakeføringen av blodtrykket skjedde imidlertid med et meget kraftig og langvarig innsvingningsforløp og man fikk således et reguleringsvar med en meget lav dempning.

Ved det forsøk som svarer til kurven O, var potensiometeret 14 slik innstilt at en bestemt, men forholdsvis liten signalkomponent tilsvarende blodtrykkets deriverte, ble tilført pulsgeneratoren 7. Herved oppnådde man et vesentlig mer dempet reguleringsvar, men allikevel fortsatt et betydelig kraftigere og lengere innsvingningsforløp enn ved det naturlige biologiske reguleringsvar ifølge kurven M.

Ved det forsøk som tilsvarende kurven P, var potensiometeret 14 således innstilt at en vesentlig større blodtryksderivert-avhengig signalkomponent ble tilført pulsgeneratoren enn ved det forsøk som tilsvarende kurven O. Herved fikk man som vist, et vel-dempet reguleringsvar, som lå meget nær opp til det naturlige biologiske reguleringsvar ifølge kurven M.

De utførte forsøk viser således klart at det er vesentlig at den kunstige stimulering av den afferente nerveaktivitet utføres med en pulsfrekvens som er modulert i avhengighet av arterieblodtrykkets deriverte, for å få et reguleringsvar som ligger nær opp til det naturlige reguleringsvar under innvirkning av den naturlige nerveaktivitet fra baroreseptorene.

Imellom de forskjellige forsøk med kunstig stimulering av nerveaktiviteten ved hjelp av en anordning ifølge oppfinnelsen ble det naturlige reguleringsvar gjentatte ganger kontrollert ved at avstengningen av caroticusarteriene ble åpnet, slik som beskrevet ovenfor i forbindelse med kurven M på fig. 6. Dette ble gjort for å kontrollere at den kunstige stimulering av sinusnervene ikke medførte noen permanent gjenstående innvirkning på det naturlige blodtryksregulerende system. Ingen slik gjenstående forandring kunne påvises.

Da det er kjent at de biologiske baroreseptorer har forskjellig følsomhet overfor den positive respektive den negative deriverte hos blodtrykket, er det også blitt utført forsøk med en anordning ifølge oppfinnelsen ifølge fig. 2, ved hvilken den deriverende krets 11 var slik utformet at den kunne innstilles

til å ha forskjellig forsterkning for positiv respektive negativ derivert. Sammenlignende forsøk ble utført med forskjellig forsterkning for positiv og negativ derivert respektive like stor forsterkning for de to deriverte. Noen større prinsipielle forskjeller i de erholdte reguleringssvar kunne dog ikke påvises. Som beskrevet i det foregående, kunne man imidlertid konstatere at en stor blodtrykksderivert-avhengig signalkomponent til puls-generatoren 7 gir et mer dempet reguleringssvar enn en liten slik signalkomponent. Videre har det ved forsøk blitt konstatert at en relativt stor middelblodtrykks-avhengig signalkomponent fra kretsen 10 (innstilt ved hjelp av potensiometeren 12) til pulsgeneratoren 7, dvs. en høyere middelpulsfrekvens for stimuleringen, gir et lavere blodtryksnivå enn en mindre statisk signalkomponent fra kretsen 10 til pulsgeneratoren 7, dvs. en lavere middelpulsfrekvens for stimuleringen.

Som man ser, kan det ved den praktiske anvendelse av en anordning ifølge oppfinnelsen være nødvendig å tilpasse den relative størrelse av den av pasientens arteriemiddelblodtrykk avhengige middelpulsfrekvens for stimuleringen og den av pasientens blodtrykksderivate avhengige pulsfrekvensmodulasjon såvel som å tilpasse den nedre terskelverdi for pulsgenereringen respektive den maksimale metningspulsfrekvens, til den aktuelle pasient for å oppnå det beste resultat.

Ved de utførte forsøk på hunder har stimuleringen skjedd med firkantpulser med en amplitude på 2 V og en pulslengde på 0,1 ms. Det skal innsees at såvel pulsamplituden som pulslengden må tilpasses til den aktuelle utformning av stimuleringselektroderne og deres plasering i forhold til den nerve som skal stimuleres, slik at den ønskede nerveaktivitet erholdes i nerven. Det ser allikevel ut til at en pulsamplitude innen området 1-5 V og en pulslengde innen området 0,1-2 ms skulle være passende.

Ved en anordning ifølge oppfinnelsen kan begge stimulatorer og den trykk giver som avføler arterieblodtrykket, være permanent inplantert i kroppen og ved hjelp av ledninger forbundet med en enhet plasert utenfor kroppen, innbefattende pulsgeneratoren, de signalbearbeidende kretser samt nødvendig energikilde. Alternativt kan stimulatoren og trykk giveren være in-duktivt koblet til denne ytre enhet. Det skulle også være mulig å gi anordningen så små dimensjoner at den i sin helhet kan in-

planteres under huden, og hvorunder den fordelaktig kan være forsynt med induktive oppladningsbare batterier slik at anordningen ikke behøver å fjernes for bytte av batterier.

(Nye) P a t e n t k r a v:

1. Anordning for påvirkning av det naturlige, biologiske blodtrykkregulerende system hos en pasient, spesielt for senkning og regulering av blodtrykket hos en pasient ved sykelig forhøyet blodtrykk, ved hjelp av elektrisk pulsstimulering av en afferent nerve fra en baroreseptor hos pasienten, fortrinnsvis sinusnerven fra sinus caroticus-området, omfattende minst én elektrode-enhet (5) utformet for applisering på en afferent nerve fra en baroreseptor hos pasienten og en til denne elektrodeenhet (5) tilkoblet elektrisk pulsgenerator (7), k a r a k t e r i s e r t ved at den omfatter en trykkavfølende elektrisk signalgiver (8) utformet for tilslutning til en arterie hos pasienten for frembringelse av et elektrisk utgangssignal som i det vesentlige representerer det momentane arterieblodtrykk hos pasienten, samt signalbearbeidende kretser (10-14) som påtrykkes utgangssignalet fra trykksignalgiveren (8) og er innrettet til å frembringe et første signal som representerer pasientens arteriemiddelblodtrykk og et annet signal som representerer den tidsderiverte av pasientens arterieblodtrykk og et tredje signal som svarer til summen av det første og det annet signal, hvilket tredje signal føres til pulsgeneratoren (7) som styresignal for denne, hvilken pulsgenerator er innrettet til å generere pulser med en pulsfrekvens som er i det vesentlige proporsjonal med størrelsen av det påtrykte styresignal.

2. Anordning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t ved at pulsgeneratoren (7) har en nedre terskelverdi for det påtrykte styresignal, under hvilken terskelverdi det ikke frembringes noen pulser.

3. Anordning ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t ved at de signalbearbeidende kretser omfatter organer (12,14) for innstilling av den relative størrelse mellom det nevnte første og det nevnte annet signal.

4. Anordning ifølge et av kravene 1-3, k a r a k t e r i s e r t ved at de signalbearbeidende kretser har proporsjonalitetsfaktorer av forskjellig størrelse for positiv, henholdsvis negativ derivert av pasientens arterieblodtrykk ved frembringelse av det nevnte annet signal som representerer arterieblodtrykkets deriverte.

5. Anordning ifølge et av kravene 1-4, k a r a k t e r i s e r t ved at pulsgeneratoren (7) har et pulsfrekvensområde mellom 0 og ca. 300 Hz.

6. Anordning ifølge et av kravene 1-5, k a r a k t e r i s e r t ved at den omfatter to elektrodeenheter (5,6) innrettet til applisering på og stimulering av hver sin av pasientens to sinusnerver, mens pulsgeneratoren (7) har to til hver sin av de nevnte elektrodeenheter koblete utganger for de frembragte pulser, av hvilke den ene utgang er forsynt med en tidsforsinkelse i forhold til den annen utgang, hvilken tidsforsinkelse er kortere enn det korteste tidsintervall mellom to på hverandre følgende pulser.

Anførte publikasjoner:

U.S. patent nr. 3345990, 3358690

126300

Fig.1

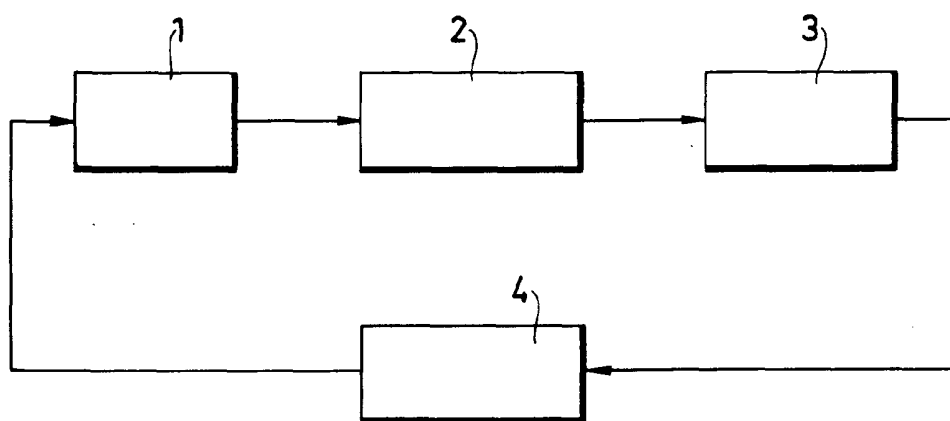
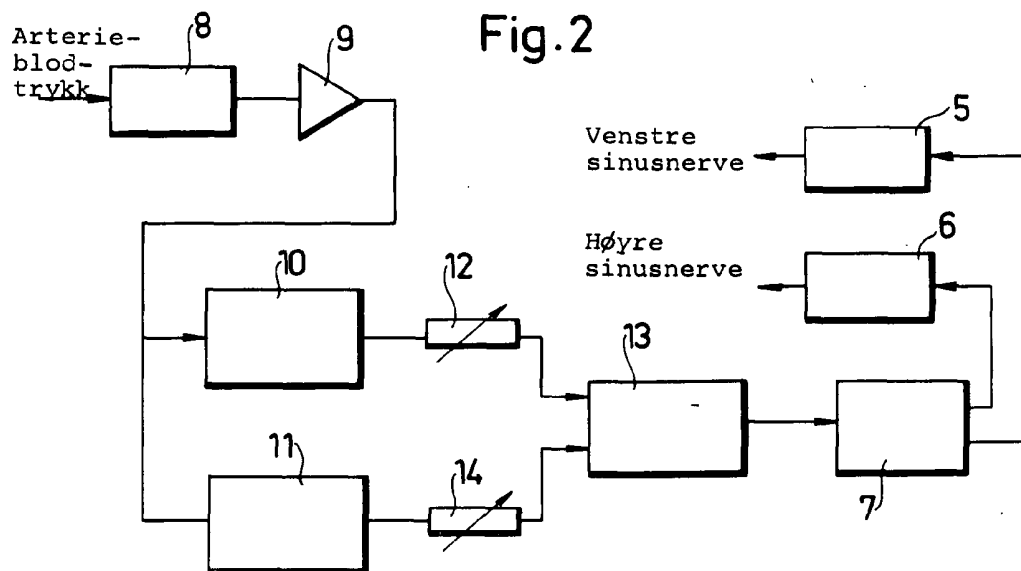


Fig.2



126300

Fig. 3

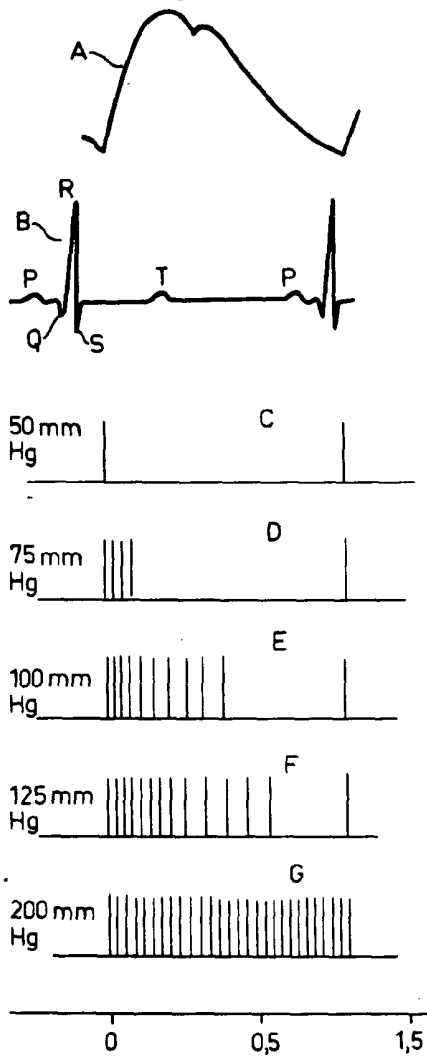


Fig. 4

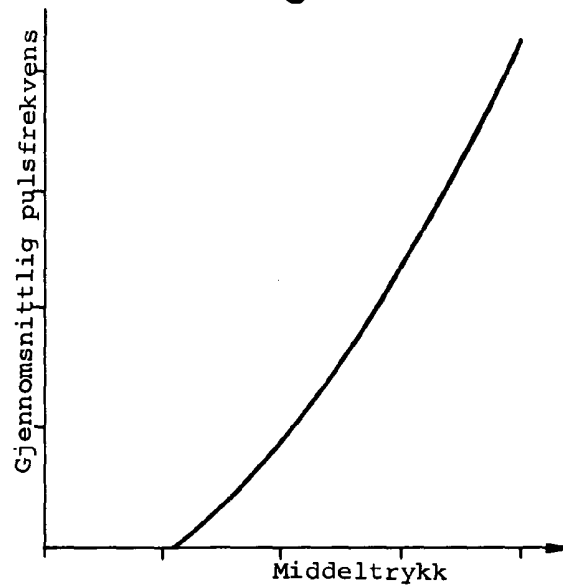
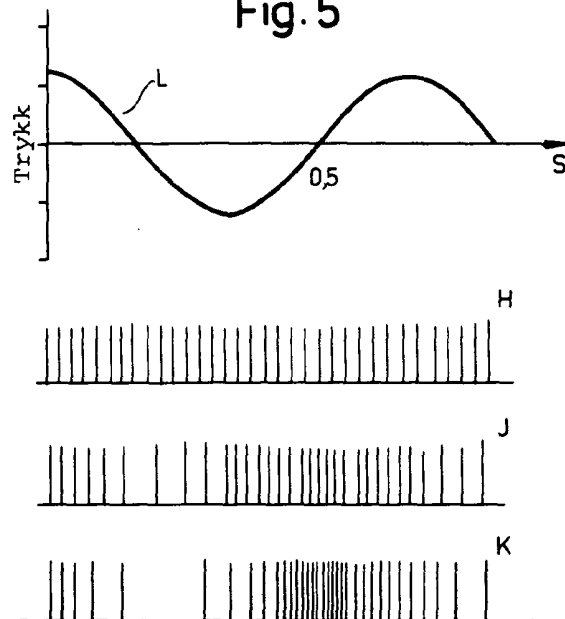


Fig. 5



126300

Fig.6

