



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 18 657 T2 2005.09.08

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 023 917 B1

(51) Int Cl.⁷: A61N 1/362

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 18 657.9

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 830 035.4

(96) Europäischer Anmeldetag: 28.01.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 02.08.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 14.07.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 08.09.2005

(73) Patentinhaber:

SORIN BIOMEDICA CRM S.r.l., Saluggia, Vercelli,
IT

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, ES, FR, GB, IT, NL

(74) Vertreter:

Patent- und Rechtsanwälte Bardehle, Pagenberg,
Dost, Altenburg, Geissler, 81679 München

(72) Erfinder:

Plicchi, Gianni, 40136 Bologna, IT; Garberoglio,
Bruno, 10156 Torino, IT; Gaggini, Guido, 20128
Milano, IT; Marcelli, Emanuela, 62100 Macerata, IT

(54) Bezeichnung: Herzstimulationsgerät mit elektrotonischer Blockade

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft im Allgemeinen elektrische Herzstimulationstechniken.

[0002] Experimentelle Studien bei Tieren und beim Menschen (wie diejenigen, über welche z.B. in "Electronic inhibition and active facilitation of excitability in ventricular muscle" von J.M. Davidenko, M. Delmar und J. Beaumont im J. Cardiov. Electrophysiol. Bd. 5, Nr. 11, November 1994, Seiten 945-960 berichtet worden ist) haben die Wirkungen von unterschwellwertigen elektrischen Stimulierungen als Antwort auf nachfolgende Stimulationen gezeigt. Diese Wirkungen werden kurz als elektrotonische Blockierung bezeichnet. Entsprechend dieser Forschung folgt der Einführung einer unterschwellwertigen konditionierenden Stimulierung zwischen zwei überschwellwertigen Stimulationen eine vorübergehende Verschlechterung der Erregbarkeit des stimulierten Muskels. Insbesondere kann eine unterschwellwertige Stimulierung, ausgelöst einen bestimmten Zeitabschnitt vor der nachfolgenden überschwellwertigen Stimulierung, die Antwort auf die nachfolgende in Frage stehende Stimulierung verzögern, wodurch die sogenannte Latenz erhöht wird, d.h. das Intervall zwischen dem Impuls und der entsprechenden schnellen Vorderseite des Aktionspotentials, und wobei selbst eine tatsächliche Blockierungswirkung auftritt. Der Blockierungsgrad ist direkt proportional zu der Amplitude und der Dauer der unterschwellwertigen konditionierenden Stimulierung und ist umgekehrt proportional zu der nachkonditionierenden Periode zwischen dem elektrotonischen Blockierungsimpuls und dem nächsten Stimulationsimpuls.

[0003] Elektrotonische Blockierung kann einige Phänomene erklären, welche während atrialen Flimmerns beim Menschen auftreten. Dies gilt insbesondere für die paradoxische Wirkung einer Reduzierung der ventrikulären Frequenz auf Grund der Wirkung eines vagotonischen Arzneimittels wie z.B. Digitalis (welches atriale Refraktärperioden reduziert und daher die Frequenz des lokalen atrialen Flimmerns wesentlich erhöht) und für die beobachtete Wirkung, auch während atrialen Flimmerns, einer Reduzierung in den kürzesten R-R-Perioden des elektrokardiographischen Signals bis zum Zeitpunkt des Verschwindens, wenn der Ventrikel in längeren Intervallen stimuliert wird.

[0004] Diese Phänomene können nur durch elektrotonische Blockierung erklärt werden, welche auf den atrioventrikulären Knoten wirkt, wobei tatsächlich seine Leitungsrate als Ergebnis der erhöhten atrialen Flimmerfrequenz und auf Grund der umgekehrten Leitung der ventrikulären Stimulierungen reduziert wird.

[0005] In diesem Zusammenhang können die nach-

folgenden Arbeiten nützlicherweise herangezogen werden:

"On the mechanism(s) of atriventricular nodal transmission in atrial fibrillations" von F.L. Meijler und J. Jalife in Cardiology 1997; 42(4); Seiten 375-384, und "AV nodal function during atrial fibrillation; the role of electrotonic modulation of propagation" von F.L. Meijler, J. Jalife, J. Beaumont und D. Vaidya in J. Cardiov. Electrophysiol., Band 7, Nr. 9, September 1996, Seiten 843-861.

[0006] Kürzliche Tests, bei welchen unterschwellwertige Stimulierungen verwendet wurden, um wiederintretende ventrikuläre Tachykardie zu beenden, sowohl auf lokalem Niveau und durch Involvieren des atrioventrikulären Knotens, mit einem Blick zum Auswerten der optimalen Stelle zum Durchführen einer Radiofrequenzablation, sollten ebenfalls betrachtet werden als weitere Unterstützung für die Hypothese der Wirkung einer Reduktion in der Ausbreitungsrate und einer Ausdehnung der Refraktärperiode. Die folgenden Arbeiten sollten in diesem Zusammenhang auch berücksichtigt werden:

"Subthreshold conditioning stimuli prolong human ventricular refractoriness" von J.R. Windle, W.M. Miles, D.P. Zipes und En.B. Prystowsky in Am. J. Cardiol. 1986; 57; Seiten 381-6, und

"Subthreshold stimulation in the region of the slow pathway during atriventricular node re-entrant tachycardia: correlation with effect of radio-frequency catheter ablation" von S. Willems, C. Weihs, T. Hofmann, C. Rickers und T. Meinertz in JACC Band 29, Nr. 2, Februar 1997, Seiten 408-15.

[0007] Die vorliegende Erfindung bezieht sich speziell auf eine Herzstimulationsvorrichtung mit den im Oberbegriff des Anspruchs 1 angeführten Merkmalen, welche per se aus der US-A-5 083 564 bekannt sind.

[0008] Das Ziel der vorliegenden Erfindung besteht darin, verbesserte Lösungen zu schaffen, welche aus dem oben beschriebenen Phänomen, genau bekannt als elektrotonische Blockierung, Vorteile ziehen können, um eine Verbesserung im Verlaufe der elektrischen Herzstimulationswirkung zu erzielen.

[0009] Dieses Ziel wird bei einer elektrischen Herzstimulationsvorrichtung mit den Merkmalen des Oberbegriffs des Anspruchs 1 gemäß der Erfindung durch die besonderen Merkmale des kennzeichnenden Teils des Anspruchs 1 erreicht.

[0010] In diesem Zusammenhang wird festgestellt, dass, im gegenwärtigen Stand der Technik, nur sporadische Verwendung von elektrischen antitachykarden Stimulationseinrichtungen, welche zeitweise programmiert sind, um Folgen von unterschwellwertigen Impulsen zu liefern, um wiederintretende atrioventrikuläre Tachykardie zu beenden, bekannt ist; Bezug

genommen werden sollte insbesondere auf die Arbeit "Ultra rapid subthreshold stimulation for termination of atriventricular node re-entrant tachycardia" von M. Frommer und M. Shenasa in JACC Band 20, Nr. 4, Oktober 1992, Seiten 879-83.

[0011] Spezielle Anwendungen für die Kontrolle ventrikulärer Frequenz während atrialen Flimmerns im Besonderen sind nicht bekannt.

[0012] Grundsätzlich kann die Lösung gemäß der Erfindung im derzeit bevorzugten Ausführungsbeispiel als doppelkammerige elektrische Stimulationsvorrichtung konfiguriert werden, welche die Methoden zum Erzeugen elektrotonischer Blockierung anwendet. Diese Stimulationseinrichtung ist insbesondere wirksam für die Behandlung von chronischem oder paroxysmalem atrialem Flimmern bei Patienten, bei denen die pharmakologische Kontrolle der ventrikulären Frequenz schwierig ist und bei denen es nicht möglich ist oder nicht beabsichtigt ist, permanente Ablation durchzuführen.

[0013] Die doppelkammerige Stimulationseinrichtung ist von einem fortgeschrittenen Typ und jede derzeit bekannte Lösung, insbesondere Multipol-Stimulation der rechten Vorkammer oder batriale Stimulation können verwendet werden, um atriales Flimmen zu verhindern.

[0014] Bei einer bevorzugten Ausführungsform hat die Stimulationsvorrichtung einen zugeordneten Stimulations-/Abtastkanal, welcher unabhängig gewidmet werden kann, um die elektrotonische Blockierungswirkung zu erzeugen, vorzugsweise angewandt auf den atrioventrikulären Knoten. Zu diesem Zweck kann eine Elektrode, ständig in der Nähe dieses Knotens angeordnet, Stimulierungen programmierbarer Amplitude, Dauer und Frequenz liefern, wenn eine Situation von atrialem Flimmen entdeckt wird.

[0015] Die Stimulierungen können asynchron oder synchron mit lokaler elektrophysiologischer Aktivität sein mit der Vorgabe zur Erfassung zwischen zwei aufeinanderfolgenden physiologischen Aktivitäten. Die Stimulationsfrequenz kann eingestellt werden mit Hilfe eines Algorithmus (per se bekannt), welcher die ventrikuläre Periode berücksichtigen kann.

[0016] Die elektrotonische Wirkung kann durch unterschwellwertige Impulse oder Impulse, welche wirksam sind mit Bezug zur Anordnung der dieser Funktion gewidmeten Elektrode, kontrolliert werden. Die verwendete Elektrode hat Eigenschaften geringer Polarisation und ist mit Verstärkerschaltkreisen verbunden, welche mit den lokalen Elektrogrammen, welche während atrialen Flimmerns erzeugt werden, operieren können, wobei Elektrogrammfrequenzen von 300-600 pro Minute üblich sind.

[0017] Die Erfindung wird nunmehr beschrieben, nur als nicht beschränkendes Beispiel, unter Bezugnahme auf die Zeichnungen, in welchen:

[0018] [Fig. 1](#) in Form eines Blockdiagramms eine elektrische Herzstimulationsvorrichtung gemäß der Erfindung zeigt, und

[0019] [Fig. 2](#) den Aufbau eines Teils der Vorrichtung der [Fig. 1](#) in größeren Einzelheiten zeigt.

[0020] In [Fig. 1](#) ist eine Vorrichtung 1 dargestellt, welche im Wesentlichen vergleichbar ist mit einer normalen elektrischen atrioventrikulären Stimulationsvorrichtung und welche gemäß der Erfindung ein zusätzliches Modul aufweist, welches eine elektrotonische Blockierungsfunktion durchführen kann.

[0021] Insbesondere ist der Satz von Schaltkreiskomponenten – welche als allgemein bekannt betrachtet werden können – zur Erzeugung der Stimulationswirkung auf dem atrialen Niveau und auf dem ventrikulären Niveau jeweils im Allgemeinen mit den Bezugszeichen 2 und 3 gekennzeichnet.

[0022] Insbesondere sind die jeweiligen Stimulationsselektroden 21 und 31 angetrieben, um die Stimulation durch jeweilige Leistungsstufen 22 und 32 durchzuführen.

[0023] Diese sind ihrerseits durch eine Verarbeitungs- und Zeiteinheit 4 gesteuert mit Hilfe von jeweiligen Leitungssätzen 23 und 33 (wobei jeder Satz gewöhnlicherweise durch eine Synchronisations- oder Auslösungsleitung, eine Amplitudensteuerleitung und eine Dauersteuerleitung gebildet wird). Die Einheit 4 hat normalerweise ein Fernmessmodul 5 mit einer zugeordneten jeweiligen Antenneneinrichtung 6, um einen bidirektionalen Feraustausch von Daten zu ermöglichen.

[0024] In diesem Zusammenhang wird angemerkt, dass die gesamte Vorrichtung 1 im Allgemeinen derart ausgebildet ist, dass sie in den Körper des Patienten implantiert werden kann.

[0025] Jede der Elektroden 21 und 31 ist auch mit der Einheit 4 mit Hilfe einer sogenannten "Abtast"-Leitung verbunden, welche in Serie einen Filter 24, 34 zum Zurückweisen von Interferenz- und Falschsignalen und einen Verstärker 25, 35 aufweist, deren Verstärkung selektiv durch die Einheit 4 bestimmt wird mit Hilfe jeweils einer atrialen oder ventrikulären Verstärkungssteuerleitung 250 oder 350.

[0026] Das Abtastsignal, das von jedem der Verstärker 25 und 35 kommt, wird verglichen in einer jeweiligen Schwellwertvergleichseinrichtung 26 oder 36 mit einem Schwellwertniveau, welches durch die Einheit 4 mit Hilfe einer jeweiligen Leitung 27, 37 gesetzt

ist.

[0027] Schließlich können jeweilige Detektoren **28** und **38** – von bekannter Bauart – den Wert der sogenannten "A"-Periode (atriale Periode) und der sogenannten "V"-Periode (ventrikuläre Periode) in Abhängigkeit vom Ausgangssignal der Schwellwertvergleichseinrichtungen **26** und **36** erfassen, wodurch entsprechende – normalerweise digitale – Signale zur Übertragung zur Einheit **4** erzeugt werden zum Verarbeiten und Erzeugen einer Rückkopplungswirkung auf den Antrieb der Stimulation.

[0028] Die Lösung gemäß der Erfindung ist gekennzeichnet durch die Anwesenheit eines weiteren Stimulations- und Abtastkanals **7**.

[0029] Dieser Kanal ist im Wesentlichen ähnlich zu den oben beschriebenen Kanälen **2** und **3**. Er weist somit eine Elektrode **71** auf, welche in den Herzmuskel in der Nähe des atrioventrikulären Sinus implantiert wird, um eine elektrotonische Stimulationswirkung an dieser Stelle in Abhängigkeit von einem durch die Leistungsstufe **72** erzeugten Antriebssignal zu erzeugen.

[0030] Die Leistungsstufe wird durch die Einheit **4** im Wesentlichen in der gleichen Weise angetrieben wie die Stufen **22** und **32** mit Hilfe eines Satzes entsprechender Synchronisations-(Auslöse)-, Amplitudensteuer- und Dauersteuerleitungen **73**.

[0031] Die Einheit **4** kann der Leistungsstufe **72** mit Hilfe der Leitungen **73** insbesondere Steuer- und Stimulationssignale übermitteln, um hierdurch mit Hilfe der Elektrode **71** entweder isolierte unterschwellwertige Signale mit einer der Herzfrequenz vergleichbaren Frequenz oder sehr schnelle und wiederholte Impulsfolgen zu erzeugen. Zum Beispiel kann eine dieser Impulsfolgen z.B. von 20 Impulsen mit einer Frequenz entsprechend 400 Impulsen pro Minute gebildet werden, wobei diese Folgen möglicherweise sogar zehn Mal wiederholt werden.

[0032] In einer möglichen Ausführungsform der Erfindung haben die oben erwähnten Impulsfolgen eine Dauer in der Größenordnung von ungefähr 150 ms mit einer Impulsfolge-Wiederholungsfrequenz von ungefähr 120 bpm (Schläge pro Minute).

[0033] Ein individueller Impuls hat typischerweise eine Dauer in der Größenordnung von ungefähr 1 ms mit einer unterschwellwertigen Amplitude von z.B. ungefähr 0,1 Volt. Dieser Amplitudenwert kann natürlich selektiv veränderlich gemacht werden in Abhängigkeit von bestimmten Benutzungsanforderungen.

[0034] Die Wiederholungsfrequenz der Impulse innerhalb einer individuellen Folge ist vorzugsweise von der Größenordnung von ungefähr 120 Hertz.

[0035] In Bezug zum Aufbau der Abtastleitung ist der Kanal **7** strukturell ähnlich zu den oben beschriebenen Kanälen **2** und **3**. Insbesondere ein Filter zum Zurückweisen von Interferenz- und Falschsignalen und ein Verstärker, dessen Verstärkung durch die Einheit **4** mit Hilfe einer Leitung **750** gesteuert wird, sind mit den Bezugszeichen **74** und **75** gekennzeichnet.

[0036] Eine Schwellwert-Vergleichseinrichtung, in welcher das Ausgangssignal des Verstärkers **75** mit einem Schwellwertniveau verglichen wird, das durch die Einheit **4** auf einer Leitung **77** übermittelt wird, ist mit dem Bezugszeichen **76** gekennzeichnet. Das Ergebnis des Vergleichs wird einem Detektor **78** übermittelt, welcher die Dauer der sogenannten "AVJ"-Periode identifiziert, d.h. der Periode des durch die Elektrode **71** an ihrem Implantationsort erfassten Signals, und welcher der Einheit **4** ein entsprechendes Signal übermittelt.

[0037] Das Diagramm der [Fig. 2](#) zeigt den Kanal **7** der in [Fig. 1](#) gezeigten Vorrichtung mit noch mehr Schaltkreiseinzelheiten. Insbesondere werden in [Fig. 2](#) die gleichen Bezugszeichen, welche bereits in [Fig. 1](#) aufgetreten sind, verwendet, um schon oben erwähnte Elemente darzustellen.

[0038] Aus [Fig. 2](#) kann entnommen werden, dass die Leistungsstufe **72** vorzugsweise aus zwei Komponenten **721** und **722** besteht, welche jeweils als Spannungsregeleinrichtung und als Ausgangsschalt-einrichtung, d.h. als tatsächliche Leistungsstufe arbeiten.

[0039] Eine Impedanztrennstufe (von bekannter Bauart) **79** hat die Funktion, eine bidirektionale Verbindung der Elektrode **71** in Richtung des Ausgangs des Stimulationssignals von der Leistungsstufe **72** und in die Eingangsrichtung zum Abtastkanal zu erlauben.

[0040] Das detaillierte Diagramm der [Fig. 2](#) zeigt auch, dass der Detektor **78** vorzugsweise in Form eines Zählers vorliegt, der durch das Ausgangssignal der Vergleichseinrichtung **76** zählen kann und dessen Zählfrequenz durch ein auf einer Eingangsleitung **781** vorhandenes Taktsignal bestimmt wird.

[0041] Die gleiche Zeichnung zeigt auch, dass die Einheit **4** (auch im Hinblick auf einen möglichen Einbau in eine Vorrichtung, welche implantiert werden kann) vorzugsweise die Form eines Mikroprozessors **400** mit jeweils zugeordneten ROMs und RAMs **401** und **402** hat.

[0042] Da in der Vergangenheit gezeigt worden ist, dass die Veränderbarkeit der Herzfrequenz während atrialen Flimmerns mit dem vagalen Tonus verbunden ist, sind vor kurzem Studien durchgeführt worden

(siehe insbesondere die Arbeit "Postganglionic vagal stimulation of the atrioventricular node reduces ventricular rate during atrial fibrillation" von S. Garrigue et al. in Pace, April 1998, Band 21, Nr. 4, Teil II, Seite 878), um die Wirkung einer Reduzierung der ventrikulären Frequenz während atrialen Flimmerns (induziert in Tieren – Kaninchen) einer postganglionischen vagalen Stimulation direkt in Kontakt mit dem atrioventrikulären Knoten auszuwerten. Man hat gefunden, dass post-ganglionische vagale Stimulation, insbesondere ausgeführt mit Impulsfolgen in der oben beschriebenen Weise, in Kontakt mit dem atrioventrikulären Knoten, eine wirksame Reduzierung der ventrikulären Frequenz während atrialen Flimmerns erreichen kann.

[0043] Einzelheiten des Aufbaus und der Ausbildungen von Ausführungsbeispielen können umfangreich in Bezug zu den beschriebenen und dargestellten variiert werden, wobei das Prinzip der Erfindung das gleiche bleibt und ohne hierdurch vom Umfang der vorliegenden Erfindung, wie er durch die nachfolgenden Ansprüche definiert ist, abzuweichen.

Patentansprüche

1. Elektrische Herzstimulationsvorrichtung, umfassend:

- Stimulationsmittel (**21, 22, 31, 32; 71, 72**) zum Anwenden elektrischer Impulse zum Stimulieren des Herzmuskels, und
- Steuermittel (**4**) zum selektiven Steuern des Erzeugens der Impulse der Stimulationsmittel, wobei:
 - die Stimulationsmittel erste Stimulationsmittel (**21, 22; 31, 32**) umfassen zum Anwenden elektrischer Stimulationsimpulse mit einem zumindest ersten Intensitätsniveau, sowie zweite Stimulationsmittel (**71, 72**) zum Anwenden elektrischer Stimulationsimpulse mit zumindest einem zweiten Intensitätsniveau, wobei die ersten und zweiten Intensitätsniveaus oberhalb bzw. unterhalb eines gegebenen Stimulationsschwellenwertes sind, und
 - die Steuermittel (**4**) konfiguriert sind auf eine Art und Weise, so dass sie in der Lage sind, selektiv sowohl die Erzeugung der Stimulationsimpulse mit dem ersten Intensitätsniveau und die Erzeugung der Stimulationsimpulse mit dem zweiten Intensitätsniveau zu steuern, **dadurch gekennzeichnet**, dass zumindest die zweiten Stimulationsmittel (**71, 72**) assozierte Mittel (**74 bis 78**) aufweisen zum Abtasten der Aktivität des Herzmuskels und konfiguriert sind, um jeweilige Stimulierungen zu liefern, wenn eine Situation des Herzflimmerns detektiert wird.

2. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die ersten Stimulationsmittel (**21, 22; 31, 32**) und die zweiten Stimulationsmittel (**71, 72**) konfiguriert sind zum Bewirken einer Stimulierung bestimmter Bereiche des Herzens.

3. Vorrichtung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die ersten Stimulationsmittel (**21, 22; 31, 32**) konfiguriert sind zum Bewirken der Stimulierung von zumindest eines Herzvorhofbereichs und eines ventrikulären Bereichs.

4. Vorrichtung gemäß irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die zweiten Stimulationsmittel (**71, 72**) konfiguriert sind zum Bewirken der Stimulierung des Herzmuskels in dem Bereich des atrioventrikulären Knotens.

5. Vorrichtung gemäß irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Steuermittel (**4**) selektiv variieren können, zumindest in den Stimulationsimpulsen des zweiten Niveaus, zumindest einen Intensitätsparameter, der ausgewählt ist aus der Gruppe, die aufgebaut wird aus Impulsamplitude, Dauer und Frequenz.

6. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass die zweiten Stimulationsmittel (**71, 72**) konfiguriert sind zum Erzeugen von Stimulationsimpulsen des zweiten Niveaus in zumindest einer der folgenden Formen:
 – individuelle Impulse, und
 – wiederholte Impulszüge.

7. Vorrichtung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die zweiten Stimulationsmittel (**71, 72**) konfiguriert sind zum Erzeugen von Stimulationsimpulsen des zweiten Niveaus entweder synchron oder asynchron mit der spontanen Herzaktivität.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

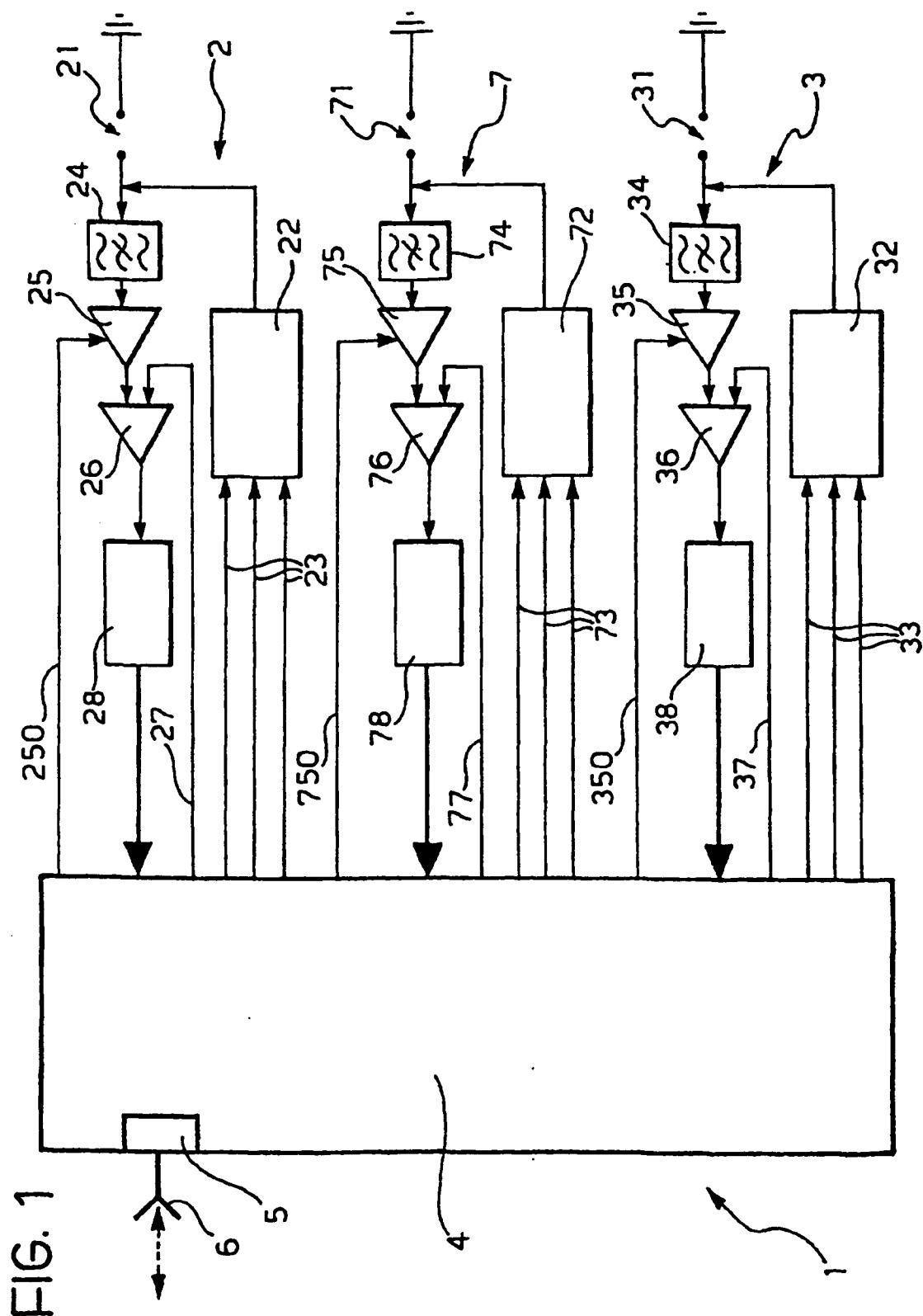


FIG. 1

FIG. 2

