

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. August 2002 (01.08.2002)

PCT

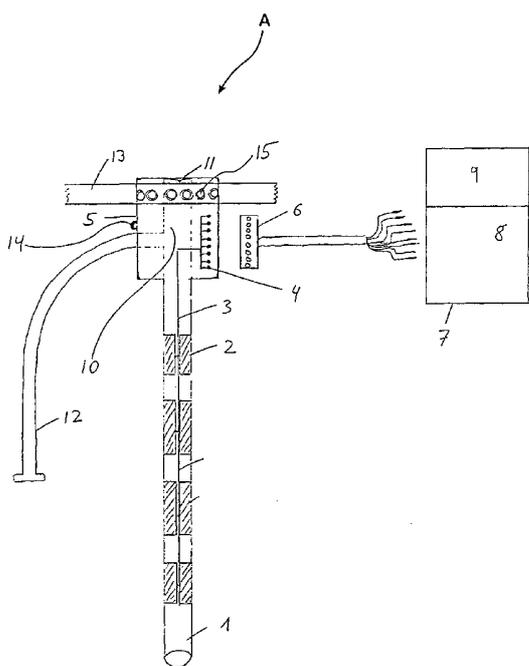
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/058785 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61N 1/05
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00755
- (22) Internationales Anmeldedatum:
25. Januar 2002 (25.01.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
101 03 288.9 25. Januar 2001 (25.01.2001) DE
- (71) Anmelder und
(72) Erfinder: SCHAUERTE, Patrick [DE/DE]; Kullenhofs-
trasse 54 B, App. 225, 52074 Aachen (DE).
- (74) Anwalt: COHAUSZ & FLORACK (24); Kanzlerstrasse
8a, 40472 Düsseldorf (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: VASCULAR SLEEVE FOR INTRAVASCULAR NERVE STIMULATION AND LIQUID INFUSION

(54) Bezeichnung: GEFÄSSSCHLEUSE ZUR INTRAVASKULÄREN NERVENSTIMULATION UND FLÜSSIGKEITSINFUSION



(57) Abstract: The invention relates to a device which enables percutaneous introduction in the vascular system with the possibility of a continuous liquid infusion and transvascular electric or electromagnetic nerve stimulation. The aim of the invention is to produce a vascular sleeve comprising a lumen section through which liquid can flow and which can be introduced into a vein in the body of a living human being, lumen section being made of a flexible plastic material; a filler section which is arranged on the outside of the body when the lumen section is introduced into the vein and which is fluidically connected to the lumen section, enabling liquid or medicaments to be applied and /or blood to be removed; an electrode which is arranged next to the lumen section for stimulating a nerve close to the vein.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung, welche die Möglichkeit der perkutanen Einbringung in das Gefäßsystem mit der Möglichkeit einer kontinuierlichen Flüssigkeitsinfusion und transvaskulären elektrischen oder elektromagnetischen Nervenstimulation verbindet. Zu diesem Zweck stellt die Erfindung eine Gefäßschleuse zur Verfügung, die mit einem von Flüssigkeit durchströmbar, in ein Gefäß des Körpers eines Lebewesens einführbaren, aus einem flexiblen Kunststoffmaterial gefertigten Lumenabschnitt, mit einer bei in das Gefäß eingeführtem Lumenabschnitt außerhalb des Körpers angeordneten, mit dem Lumenabschnitt in Strömungsverbindung stehenden Einfüllabschnitt, über den

Flüssigkeit oder Medikamente applizierbar und / oder Blut entnehmbar ist, und mit einer am Lumenabschnitt angeordneten Elektrode zum Stimulieren eines an dem Gefäß anliegenden Nervs ausgestattet ist.

WO 02/058785 A1



— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Gefäßschleuse zur intravaskulären Nervenstimulation und Flüssigkeitsinfusion

Die Erfindung betrifft eine Gefäßschleuse, die in arterielle oder venöse Gefäße eingebracht werden kann und über die Flüssigkeiten infundiert werden und transvaskulär Nervenfasern elektrisch oder elektromagnetisch stimuliert werden können.

Der der Erfindung zugrunde liegende technische und medizinische Hintergrund läßt sich wie folgt zusammenfassen:

- A) Unerwünschte Sinustachykardien oder tachykardes Vorhofflimmern stellen insbesondere bei Patienten mit einer eingeschränkten ventrikulären Punkraft ein bedeutendes klinisches Problem dar. Im Rahmen der Tachykardie kommt es zu einer verminderten diastolischen Füllungszeit des linken Ventrikels und konsekutiv zu einer Verminderung des Herzzeitvolumens. Der Herzmuskel wird überwiegend diastolisch über die Herzkranzgefäße mit Sauerstoff versorgt. Im Rahmen von Tachykardien verkürzt sich die Diastolenzeit, und somit die effektive Oxygenierung des Herzmuskels bei gleichzeitiger Erhöhung der myokardialen Sauerstoffnachfrage durch die schnelle Ventrikelkontraktion. Unerwünschte Sinustachykardien oder tachykardes Vorhofflimmern treten häufig im Verlauf einer intensivmedizinischen Behandlung sowie

bei akuten kardialen Ischämiesyndromen oder Schilddrüsenüberfunktionen auf. Im Rahmen intensivmedizinischer Behandlungen ist häufig eine intravenöse Katecholamintherapie bei der Behandlung der akuten Herzinsuffizienz sowie des Schocks [1-3] notwendig. Der Anstieg des Herzzeitvolumens bzw. des arteriellen Blutdruckes vollzieht sich jedoch auf Kosten eines erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauches, der zum Teil auf eine unerwünscht positiv chronotrope und dromotrope Wirkung der Katecholamine zurückzuführen ist [1,3]. Darüber hinaus verhindert eine unerwünschte Sinustachykardie/supraventrikuläre Tachykardie oder tachykardes Vorhofflimmern unter Katecholamintherapie in einigen Fällen die maximal verwendbare Katecholamindosis bei intensivmedizinisch behandelten Patienten. Auch supraventrikuläre Tachykardien im Rahmen akuter, kardialer Ischämien stellen bei Patienten mit einer eingeschränkten ventrikulären Pumpfunktion eine therapeutische Herausforderung dar. Herkömmlich verwandte Medikamente zur Behandlung derartiger supraventrikuläre Tachykardien sind Digitalisglykoside, Beta-Rezeptoren-Blocker und Kalziumantagonisten. Viele der Herzinsuffizienzpatienten werden aber bereits mit Digitalisglykosiden behandelt, so daß zur Senkung der Herzfrequenz bei supraventrikuläre Tachykardien in erster Linie β -Blocker und Kalziumantagonisten zur Verfügung stehen. Diese Substanzen weisen jedoch in Dosen, die die Herzfrequenz senken, eine ausgesprochen negativ inotrope Wirkung auf, was zu einer weiteren Schwächung der Pumpleistung des Herzens führen kann.

B) Der plötzliche Herztod steht in der Todesursachenstatistik an erster Stelle und ist für ca. 50 % aller kardialen Todesfälle verantwortlich [4]. Langzeit-EKG Aufzeichnungen bei Menschen, die am plötzlichen Herztod verstarben, haben gezeigt, daß in der überwiegenden Zahl der Fälle eine ventrikuläre Tachykardie, die oftmals in Kammerflimmern degenerierte, bei diesen Patienten vorlag [5].

Es ist bekannt, daß strukturelle myokardiale Veränderungen durch Ischämie und Infarkte, Kardiomyopathien oder ventrikuläre Hypertrophie ein arrhythmogenes Substrat bilden, auf dessen Basis verschiedene Trigger ventrikuläre Arrhythmien auslösen können [6-9]. Das sympathische, autonome Nervensystem spielt eine Schlüsselrolle als Triggermechanismus bei der Entstehung von ventrikulären Arrhythmien [10-14]. Dagegen schützt ein erhöhter Parasympathikotonus vor ventrikulären Arrhythmien [15-19].

Antiadrenerge Interventionen, wie z.B. eine Beta-Rezeptor Blocker Therapie, können signifikant das Risiko des plötzlichen Herztodes vor allem bei Postinfarktpatienten senken [20-22].

Das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien kann aber nicht nur durch antiadrenerge Interventionen verringert werden. Auch eine Erhöhung des parasympathischen, autonomen Nerventonus kann erfolgreich die Inzidenz von ventrikulären Rhythmusstörungen im Tiermodell vermindern [15,16,18,23,24].

C) Auch eine chronische direkte elektrische Stimulation des Vagusnerven mit Verweilelektroden, die außerhalb der Gefäße am cervikalen Vagusnerv bzw. Karotissinusnerv angebracht werden, ist beschrieben. Hierdurch lassen sich Angina pectoris Beschwerden bei einer koronaren Herzerkrankung sowie die Anfallshäufigkeit bei zerebralen Krampfleiden verringern [33,34].

Es konnte gezeigt werden, daß parasympathische Nerven, die entlang der großen Gefäße zum Herzen ziehen, mit Elektrodenkathetern transvaskulär in der oberen Hohlvene, der unteren Hohlvene, dem Koronarvenensinus oder den Pulmonalarterien elektrisch stimuliert werden können [24-32]. Hierdurch kann eine Senkung der Sinusknotenfrequenz bzw der atrioventrikulären (AV) Überleitung erzielt werden, die je nach vorgewählter Stimulationsspannung und Frequenz gut steuerbar und reversibel ist. Insbesondere kommt es durch die Parasympathikusstimulation zu keine relevanten Senkung der Pumpkraft der Herzkammern, was einen wesentlichen Vorteil bei Patienten mit einer Herzschwäche und Tachykardie darstellt.

Das zentrale Problem bei einer derartigen transvaskulären Stimulation autonomer Herznerven ist die stabile Plazierung einer in Relation zum Gefäßinnenlumen schmalen Stimulationselektrode (Stimulationskatheter) an der in der Regel sehr glatten Gefäßinnenwand. Darüber hinaus soll es durch einen Stimulationskatheter zu keiner klinisch relevanten Flußminderung im Gefäß kommen. Schließlich sollte eine Anlagerung von Blutgerinnseln am Stimulationskatheter im zentralen Gefäßsystem vermieden werden. Ebenso sollte der Katheter schnell und möglichst

ohne Röntgendurchleuchtung an einem effektiven Stimulationsort im Gefäß plaziert werden.

Es ist ein Multielektrodenkatheter vorgeschlagen worden, bei dem Stimulationselektroden entlang eines durch einen Zugmechanismus expandierbaren Elektrodenkorbs befestigt sind. Der entfaltete Korb verankert den Katheter stabil im Gefäß.

Alle bisherigen Methoden zur vorübergehenden transvaskulären elektrischen Stimulation von Nerven basieren auf einer Einführung eines spezifischen Stimulationskatheters in das Gefäßsystem durch eine Gefäßschleuse. Nachteilig hierbei ist, daß hierzu 2 Fremdkörper als potentielle Infektionsquelle in das Gefäßsystem eingebracht werden müssen, die Gefäßschleuse selbst sowie ein Stimulationskatheter. Darüber hinaus verlegt ein Stimulationskatheter das Schleuseninnenlumen, so daß Flüssigkeitsinfusionen nicht oder nur verzögert unter Anwendung erhöhter Infusionsdrücke appliziert werden können. Auch steigt durch das Einbringen eines intravaskulären Stimulationskatheters die Gefahr einer Gerinnselbildung am Katheter. Hingegen ist bei Verwendung von herkömmlichen Gefäßschleusen in der Regel keine Antikoagulation notwendig.

Hiervon ausgehend liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zu schaffen, welche die Möglichkeit der perkutanen Einbringung in das Gefäßsystem mit der Möglichkeit einer kontinuierlichen Flüssigkeitsinfusion und transvaskulären elektrischen oder elektromagnetischen Nervenstimulation verbindet. Diese Aufgabe wird gemäß der Erfindung durch eine Gefäßschleuse gelöst, die mit einem von Flüssigkeit

durchströmbaren, in ein Gefäß des Körpers eines Lebewesens einführbaren, aus einem flexiblen Kunststoffmaterial gefertigten Lumenabschnitt, mit einem bei in das Gefäß eingeführtem Lumenabschnitt außerhalb des Körpers angeordneten, mit dem Lumenabschnitt in Strömungsverbindung stehenden Einfüllabschnitt, über die Flüssigkeit oder Medikamente applizierbar und / oder Blut entnehmbar ist, und mit einer am Lumenabschnitt angeordneten Elektrode zum Stimulieren eines an dem Gefäß anliegenden Nervs ausgestattet ist.

Eine erfindungsgemäße bevorzugt aus einem Kunststoffwerkstoff hergestellte Stimulations-/Gefäßschleuse weist ein zentrales Innenlumen auf, das nach einer Gefäßpunktion mittels einer Seldinger-Hohlnadel über einen über die Seldinger-Hohlnadel vorgebrachten Führungsdraht in das Gefäß, vorzugsweise die rechte oder linke vena jugularis interna, eingeführt werden kann.

Dabei ist das zentrale Lumen so ausgebildet, daß es zur Applizierung von Flüssigkeit oder Medikamenten und zur Blutabnahme genutzt werden kann. Dazu ist der Lumenabschnitt vorzugsweise mit einem als Einfüllabschnitt dienenden Seitenarm verkoppelt, an dem die zum Einfüllen von Flüssigkeit und Medikamenten bzw. zum Entnehmen von Blut erforderliche Einfüllöffnung ausgebildet ist.

An der Außenseite der Gefäßschleuse befindet sich mindestens eine, bevorzugt zwei oder mehrere metallische, leitende Elektroden, die im Fall des Vorhandenseins mehrerer Elektroden voneinander elektrisch isoliert sind.

Über diese Stimulationspole kann unipolar, bipolar oder multipolar elektrisch oder elektromagnetisch transvaskulär ein dem Gefäß anliegender Nerv, typischerweise der cervikale Vagusnerv entlang der Vena jugularis interna, stimuliert werden.

Wie erwähnt, können ein bis zwei oder eine Vielzahl derartiger Stimulationselektroden auf der Gefäßschleuse angebracht sein. Ihre Ausrichtung kann axial oder orthogonal zur Gefäß-/ Schleusenachse erfolgen. Die Länge und Breite und der Abstand der einzelnen Stimulationselektroden richtet sich nach dem Durchmesser, der Länge und Krümmung des Blutgefäßes, in das die Gefäßschleuse eingebracht werden soll. Die Maße der einzelnen Stimulationselektroden einer einzelnen Stimulations-/Gefäßschleuse können variieren, wobei die Stimulationsfläche einer Einzelelektrode bevorzugt 10 mm^2 - 30 mm^2 betragen sollte. Je nach Anwendungsfall kann es jedoch auch ausreichend sein, wenn die Stimulationsflächen eine Größe von $0,5 \text{ mm}^2$ aufweisen. Ebenso ist es denkbar, die Elektroden so auszubilden, daß sie die zur Verfügung stehenden Außenfläche der Gefäßschleuse mindestens in dem Bereich vollständig einnehmen, in dem der Lumenabschnitt in das jeweilige Gefäß geführt wird.

Der Elektrodenabstand liegt bevorzugt im Bereich von $0,1 \text{ cm}$ und 10 cm , wobei er in der Praxis typischerweise 5 mm beträgt. Die Elektrodenform kann rechteckig, ellipsoid, bogen- oder (halb-) ringförmig sein.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Stimulations-/ Gefäßschleuse sieht die Verwendung einer Helmholtzspule

auf der Gefäßschleuse vor, über die ein magnetisches Wechselfeld zur Nervenstimulation appliziert werden kann.

Um eine Gerinnselbildung (Thrombusbildung) entlang der Gefäßschleuse zu verhindern, können Teile der oder die gesamte Schleuse mit einer gerinnselhemmenden Substanz (z.B. Heparin) beschichtet sein.

Um einen möglichst engen Wandkontakt der Gefäßschleuse mit der Gefäßwand und den der Gefäßwand außen anliegenden Nervenfasern zu ermöglichen, kann der Durchmesser der Schleuse an den Innendurchmesser des Gefäßes, in dem die Nervenstimulation durchgeführt werden soll, angepaßt werden. Typische Schleusendiameter im Bereich des Lumenabschnitts betragen 8 - 10 French, grundsätzlich kann aber jeder Diameter zwischen 3 French und 20 French (ca. 6 mm) für eine Stimulation geeignet sein.

Andere alternative Schleusenausführungen können entlang ihrer Längsrichtung eine spezifisch vorgebogene Form (Primärform) aufweisen. Vorgesehen sind beispielhaft S-förmige Schleusen, deren Konvexität sich der Gefäßwand innen anlegt oder spiralförmige bzw. andersartig gewundene Schleusen. Zum Einführen des Lumenabschnitts wird die Schleuse zunächst über einen geraden Kunststoffdilator geführt, der das Innenlumen der Gefäßschleuse vollständig ausfüllt. Nach dem Vorführen der Dilators und der Gefäßschleuse über einen Führungsdraht in das Gefäß werden der Führungsdraht und der Dilator aus dem Gefäß entfernt, so daß die Gefäßschleuse aufgrund ihrer Eigenelastizität die vorgeprägte Primärform annimmt. Hierdurch kommt es zur passiven Anlagerung der Gefäßschleuse mit den außen aufliegenden Stimulationselektroden an die Gefäßwand.

Ziel aller derartigen Primärformen ist dabei, nach der Platzierung der Schleuse im Gefäß einen möglichst guten und stabilen Wandkontakt zu erzielen und gleichzeitig den Blutfluß in diesen Gefäßen nicht wesentlich zu vermindern.

Ebenso ist es denkbar, die erfindungsgemäße Gefäßschleuse selbst zur Erzielung eines besseren Wandkontakts aktiv über einen in der Schleusenwand integrierten Zugmechanismus zu beugen (deflektieren). Hierbei können das Kurvenmaß der Beugung bzw. der Teil der Schleuse und die Länge des Schleusenabschnitts, der gebeugt wird, variieren. Eine weitere Modifikation der Gefäßschleuse sieht einen vorzugsweise exzentrisch an der Gefäßschleuse angebrachten Ballon vor, der über eine Zuleitung mit Luft oder Flüssigkeit inflatable ist. Durch Inflation des Ballons wird die Gegenseite der Gefäßschleuse mit den aufliegenden Elektroden an die Gefäßwand gedrückt und stabilisiert. Alternativ oder ergänzend kann der Ballon selbst metallene Stimulationselektroden aufweisen, über die nach Insufflation des Ballons eine elektrische/magnetische Stimulation der dem Gefäß anliegenden Nerven erfolgen kann.

Eine weitere Ausführungsform sieht einen durch einen Zugmechanismus expandierbaren metallenen Elektrodenarm vor, der als Teil der Gefäßschleuse ihr selbst außen aufliegt oder in ihrer Wand integriert ist. Auf diesem Elektrodenarm sind eine oder mehrere metallische, voneinander isolierte Einzelelektroden angebracht. Durch einen mit der Schleuse verbundenen Zugfaden bzw. -draht kann der Elektrodenarm expandiert werden, so daß er eine halbkreisartige Form annimmt, wobei die konvexe Seite dieses Halbkreises von der Gefäßschleuse weg zur

Gefäßinnenwand gerichtet ist und dieser eng zur transvaskulären Stimulation anliegt.

Grundsätzlich wird jede Modifikation der Gefäßschleuse nach Einbringen in das jeweilige Gefäß durch Vorschieben oder Zurückziehen sowie durch Rotation an einer effektiven intravaskulären Nervenstimulationsstelle platziert. Um nach erfolgreicher Platzierung eine Rotationsstabilität der Gefäßschleuse und der an ihr befestigten Elektroden zu erreichen, wird die Schleuse durch einen Klebestreifen oder eine Naht außen an der Haut fixiert.

Die Stimulationselektroden der Gefäßschleuse sind elektrisch über geeignete Verbindungsbuchsen an dem außerhalb des Gefäßes außerhalb des Körpers befindlichen Teils der Gefäßschleuse verbunden. An diesen Verbindungsbuchsen läßt sich ein Adapterkabel befestigen, das die Elektroden der Gefäßschleuse mit einer externen Stimulationseinheit verbindet. Die Stimulationseinheit besteht aus einer Pulserzeugungseinheit und einer Erfassungseinheit.

Bei der Impulserzeugungseinheit handelt es sich beispielsweise um einen Spannungs-/Magnetfeldgenerator, der in der Lage ist, elektrische/magnetische Stimulationspulse zu erzeugen. Die Impulsdauer kann zwischen 0 und 20 ms liegen (typischerweise 0.05 bis 5 ms) und die Stimulationsfrequenz zwischen 0 bis 1000 Hz (typischerweise 2-100 Hz) liegen. Die Impulsform kann mono-, bi-, oder triphasisch sein. Die Stimulationsspannung kann zwischen 1 und 100 V liegen. Alternativ erfolgt die Stimulation durch Magnet-Wechselfelder.

Eine Erfassungseinheit, die mit einer oder mehreren Meßsonden verbunden ist, kann der Erfassung von biologischen Meßgrößen, wie Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffpartialdruck, Repolarisationszeiten sowie Veränderungen der Erregungsrückbildung des Herzens dienen. Eine auf die Erfassungsgrößen ansprechende Starteinheit setzt die Impulserzeugungseinheit in Betrieb, sobald die Meßgröße einen bestimmten Grenzwert unter-/überschreitet.

Das Wesen der beschriebenen Stimulation-/Gefäßschleuse läßt unterschiedliche Anwendungen zu.

- Transvaskuläre Stimulation von Vagusnerv-Fasern in der Vena jugularis interna (Vena cava) zur Frequenzsenkung bei supraventrikulären Tachykardien. Das Einbringen der Gefäß-/Stimulationsschleuse kann hierzu in der rechten oder linken Vena jugularis interna oder der Vena cava superior erfolgen. Die Vena jugularis interna liegt zusammen mit der Arteria carotis interna sowie dem Vagusnerven in einer von Bindegewebe umhüllten Gefäß-/Nervenscheide des Halses. Durch die Nervenstimulation in der rechten Vena jugularis interna kommt es vor allem zu einer Absenkung der Sinusknotenfrequenz sowie zu einer Verlängerung der atrioventrikulären Überleitung. Darüber hinaus wird die ventrikuläre Refraktärzeit verlängert und die atriale Refraktärzeit verkürzt. Bei der Stimulation in der linken Vena jugularis steht die Verlängerung der atrioventrikulären Überleitung im Vordergrund. Auch hier können jedoch eine Verlangsamung der Sinusknotenfrequenz sowie vor allem auch eine Verlängerung der ventrikulären Refraktärzeit und Verkürzung der atrialen Refraktärzeit erzielt werden. Eine Stimulation parasymphischer

Nervenfasern in der Vena jugularis über die kombinierte Gefäß-/ Stimulationsschleuse eignet sich also zur Senkung der Herzfrequenz bei supraventrikulären Tachykardien, vor allem bei Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion und/oder arteriellen Hypotonie. Bei Sinustachykardien wird vorzugsweise der rechte Vagusnerv stimuliert während bei supraventrikulären Tachykardien anderen Ursprungs und bei tachykardem Vorhofflimmern bevorzugt der linke Vagusnerv stimuliert wird. Für beide Indikationen kann aber auch, je nach Punktionsfähigkeit einer Jugularvene, der jeweilig kontralaterale Vagusnerv stimuliert werden.

- Transvaskuläre Stimulation von Vagusnerv-Fasern in der Vena jugularis (Vena cava superior) zur Therapie und Prävention ventrikulärer Arrhythmien. Das Einbringen der Gefäß-/Stimulationsschleuse kann hierzu in der rechten oder linken Vena jugularis interna oder der Vena cava superior erfolgen. Hierbei dient die rechtsseitige bzw. linksseitige Vagusnervstimulation der Verlängerung und Homogenisierung der ventrikulären Refraktärzeit und damit der Terminierung bzw. Prävention von ventrikulären Arrhythmien.
- Transvaskuläre Stimulation von Vagusnerv-Fasern (bzw. Karotissinusnerven) in der Vena jugularis interna oder Vena cava zur Verbesserung der Koronardurchblutung/Verringerung von Angina pectoris sowie zur Verbesserung der intestinalen und renalen Durchblutung/Minderung von Angina abdominalis im Rahmen ischämischer Syndrome. Das Einbringen der Gefäß-/ Stimulationsschleuse kann hierzu in der rechten oder

linken Vena jugularis interna oder der Vena cava superior erfolgen.

- Transvaskuläre Stimulation von Vagusnerv-Fasern in der Vena jugularis interna (Vena cava) zur Förderung der Darm- oder Blasenmotilität zur Beseitigung eines (postoperativen) paralytischen Darmileus bzw. Blasenatonie. Das Einbringen der Gefäß-/ Stimulationsschleuse kann hierzu in der rechten oder linken Vena jugularis interna oder die Vena cava superior oder inferior erfolgen. Zur Stimulation in der unteren Hohlvene kann eine Stimulations-/Gefäßschleuse über eine Vena jugularis oder eine Vena femoralis vorgeführt werden. Hierbei eventuell auftretende Bradykardien werden durch transvenöse Anlage eines passageren supraventrikulären oder ventrikulären Schrittmachers behoben.

Bei den genannten Anwendungen sollte während der Vagusnervstimulation die Produktion der Magensäure vollständig medikamentös gehemmt werden (wie z.B. mit Protonenpumpen-Hemmer), da es unter Vagusnervstimulation zu einer vermehrten Acetylcholin-abhängigen Magensäureausschüttung kommen kann.

- Transvaskuläre Stimulation von afferenten Vagusnerv-Fasern in der Vena jugularis interna zur Beendigung von zerebralen Krampfanfällen bzw. zur Senkung der Anfallshäufigkeit bei Epileptikern. Hierzu eignet sich vor allem die unterschwellige linksseitige Vagusnervstimulation. Das Einbringen der Gefäß-/ Stimulationsschleuse kann hierzu in der linken (rechten) Vena jugularis interna oder auch in der Vena cava superior erfolgen.

- Transvaskuläre Stimulation von sympathischen (parasympathischen) Nervenfasern entlang der rechten und linken Vena/Arteria subclavia. Durch eine Gefäß-/Stimulationsschleuse, die durch eine transkutane Punktion in die Arteria/Vena subclavia eingebracht wird, kann u.a. eine sympathische Nervenschlinge, die um die Arteria subclavia führt, elektrisch stimuliert werden. Hierdurch wird die Sinuserzfrequenz angehoben, die atrioventrikuläre Überleitung beschleunigt sowie die atriale und ventrikuläre Pumpkraft gesteigert. Derartige Wirkungen sind therapeutisch erwünscht bei Patienten mit einer arteriellen Hypotonie, einer reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion sowie mit Bradykardien. Eine alternative Ausführung zur Stimulation der sympathischen Ansa subclavia besteht aus einer ca. 100 bis 200 cm langen vorgebogenen Schleuse, deren Spitze mit außen auf der Schleuse befindlichen Nervenstimulationselektroden in der linken (rechten) Arteria subclavia gegenüber der Ansa subclavia plaziert wird. Hierzu wird die Schleuse über eine Arteria femoralis eingeführt. Im Verlauf der Stimulationsschleuse befindet sich in Höhe der Aorta thoracalis ascendens eine aortale Ballon-Gegenpulsationseinheit, wie sie bereits herkömmlich zur Blutdruckstabilisierung bei schwer herzinsuffizienten Patienten benutzt wird. Durch die kombinierte selektiv kardiale Nervenstimulation in der Arteria subclavia (mit Erhöhung der ventrikulären Kontraktionskraft) und die aortale Gegenpulsation wird die hämodynamische Situation des Patienten nachhaltig verbessert. Der wesentliche Vorteil einer Nervenstimulation in der Arteria subclavia gegenüber einer konventionellen medikamentösen Blutdruck- /Herzpumpkraftsteigerung mittels infundierbarer Katecholamine liegt in der

selektiven Erhöhung des kardialen Sympathikotonus unter Vermeidung einer intestinalen, renalen oder peripheren Vasokonstriktion, was herkömmlich zum sogenannten Multiorganversagen beitragen kann.

- Transvaskuläre Stimulation parasympathischer Nerven, die den atrioventrikulären Knoten innervieren durch elektrische Stimulation mittels einer langen Gefäß-/Stimulationsschleuse, deren Spitze im proximalen Koronarvenensinus plaziert wird. Hierdurch kann eine *selektive* negativ dromotrope (die atrioventrikuläre Überleitung verlangsamende Wirkung) erzielt werden, was bei der Therapie von supraventrikulären Tachykardien therapeutisch erwünscht ist. Um eine atriale Depolarisation durch die Nervenstimuli zu verhindern, werden die Nervenstimuli gekoppelt in der atrialen Refraktärzeit abgegeben. Hierzu ist die Wahrnehmung einer atrialen Depolarisation z.B. durch eine Elektrodenpaar außen auf der Gefäßschleuse notwendig.
- Transvaskuläre Stimulation parasympathischer Nerven, die die Herzkammern innervieren durch elektrische Stimulation mittels einer langen Gefäß-/Stimulationsschleuse, deren Spitze im distalen Koronarvenensinus z.B. im Bereich des craniomedialen ventrikulären Ganglienplexus plaziert wird. Hierdurch kann eine protektive Wirkung vor ventrikulären Rhythmusstörungen und Durchblutungsstörungen erzielt werden.
- Transvaskuläre Stimulation sympathischer Nerven, die die Herzkammern, Vorkammern, den Sinusknoten und den AV-Knoten innervieren durch elektrische Stimulation

mittels einer langen Gefäß-/ Stimulationsschleuse, deren Spitze im Koronarvenensinus z.B. im Bereich des Nervus ventrolateralis plaziert wird. Hierdurch kann die atriale/ventrikuläre Pumpkraft, die Sinusknotenfrequenz und die atrioventrikuläre elektrische Überleitung gesteigert werden.

Nachfolgend wird die Erfindung anhand bevorzugter Ausführungsbeispiele in Verbindung mit der Zeichnung näher beschrieben. Dabei zeigen:

- Fig. 1 eine erste Ausführungsform einer Gefäß-/ Stimulationsschleuse, die als gerade Schleuse ausgebildet ist und die mit einer externen Steuerungseinheit verbunden ist
- Fig. 2 eine Ausführungsform einer Gefäß-/ Stimulationsschleuse, die als vorgebogene Schleuse ausgebildet ist,
- Fig. 3a eine spiralförmige Ausführungsform einer Gefäß-/Stimulationsschleuse,
- Fig. 3b eine konvexe Ausführungsform einer Gefäß-/ Stimulationsschleuse,
- Fig. 4 eine Ausführungsform einer Gefäß-/ Stimulationsschleuse, die als vorgebogene Schleuse zur Stimulation im proximalen, mittleren oder distalen Koronarvenensinus ausgebildet ist,

- Fig. 5 eine Ausführungsform mit mehreren Helmholtzspulen zur magnetischen Nervenstimulation
- Fig. 6a,6b eine Ausführungsform einer Gefäß-/Stimulationsschleuse, die einen exzentrischen, insufflierbaren Ballon aufweist,
- Fig. 7 eine Ausführungsform einer Gefäß-/Stimulationsschleuse mit einer außen integrierten reversibel expandierbaren Metallelektrode
- Fig. 8 Ausführungsform einer Gefäß-/Stimulationsschleuse, die als vorgebogene Schleuse zur Stimulation der Ansa subclavia ausgebildet ist und die in ihrem Verlauf einen Ballon zur aortalen Gegenpulsation aufweist
- Fig. 9 Ausführungsform einer Gefäß-/Stimulationsschleuse, bei der ein zusätzlich im Verlauf der Schleuse angebrachter reversibel entfaltbarer Ballon zur vorübergehenden Stabilisierung der Elektrodenlage bei Patientenumlagerungen angeordnet ist.

Bei der in Fig. 1 dargestellten Ausführungsform umfaßt die erfindungsgemäße Stimulationsschleuse A einen rohrförmig ausgebildeten, von Flüssigkeit durchströmbaren Lumenabschnitt 1, an dessen Außenseite mehrere voneinander isolierte metallene Stimulationspole 2 angebracht sind. Die Stimulationspole werden durch elektrische Leitungen 3 mit den Verbindungsbuchsen 4 am Schleusenkopf 5 verbunden. Über ein Adapterkabel 6 werden

die Verbindungsbuchsen 4 mit einer Stimulationseinheit 7 elektrisch verbunden. Die Stimulationseinheit 7 besteht aus einer Erfassungseinheit 8 zur Erfassung biologischer Messgrößen und einer Impulserzeugungseinheit 9.

Weitere in Fig. 1 dargestellte Merkmale der Ausführungsform sind ein zentrales im rohrförmig ausgebildeten Lumenabschnitt 1 vorhandenes Innenlumen 10 der Gefäßschleuse A, über das eine Führungsdraht und ein Kunststoffdilator zur Platzierung der Schleuse in Seldingertechnik eingeführt werden können. Das Innenlumen 10 dient weiterhin der Aufnahme von Kathetern zur elektrischen Herzstimulation, Kardioversion/Defibrillation, zum Monitoring der Hämodynamik (z.B. pulmonale Einschwemmkatheter) oder zur Angiographie. Das zentrale Innenlumen 10 schließt mit einem Ventil 11 am Schleusenkopf 5 ab. Das zentrale Innenlumen 10 ist weiterhin kontinuierlich über einen lumenhaltigen, flexiblen Seitenarm 12 verbunden, über den Flüssigkeiten/Medikamente appliziert werden können. Um eine Rotationsstabilität der Gefäß-/ Stimulationsschleuse zu gewährleisten, weist die dargestellte Ausführungsform ein Fixationsband 13 und eine Nahtöse 14 auf, mit denen eine Befestigung der Schleuse an der Haut des Patienten möglich ist. Das Fixationsband 13 kann entweder durch Klebmechanismen oder durch reversible Druck-/Klettverschlüsse am Patienten befestigt werden. Die Verbindung des Fixationsband mit der Schleuse kann permanent oder vorübergehend mittels Konnektionssteckern 15 erfolgen.

Bei der Ausführungsform nach Fig. 2 ist - im Gegensatz zur Ausführung gemäß Fig. 1 - die Gefäßschleuse B plastisch verformbar. Aus der Abbildung ist erkennbar,

daß der Lumenabschnitt 1a ohne einen in das zentrale Innenlumen eingeführten versteifenden Kunststoffdilator eine gebogene Primärform 16 annimmt, so daß die Stimulationselektroden 2 gegen die Gefäßwand 17 gedrückt werden. Die gebogene Primärform ermöglicht darüber hinaus eine relative stabile Verankerung der Schleuse im Gefäß G. Der gestrichelte Abbildungsteil 18 kennzeichnet die gerade Schleusenform, den der Lumenabschnitt 1a annimmt, wenn die Schleuse B durch Einführen eines Kunststoffdilators zur Einführung in das Gefäß G reversibel gestreckt wird.

In den Figuren 3a und 3b sind zwei weitere exemplarische Ausführungsformen einer gebogenen Gefäß-/Stimulationsschleuse dargestellt. Fig. 3 A stellt eine Gefäßschleuse C dar, die einen spiralförmig vorgebogenen elastischen Lumenabschnitt 1b besitzt, während Fig. 3 B eine Gefäßschleuse D mit einem konvex gebogenen Lumenabschnitt 1c abbildet. Durch jede dieser oder je nach stimuliertem Gefäß anders vorgebogenen Schleusenformen wird erreicht, daß die außen auf der Schleuse angebrachten Stimulationselektroden 2 eng an die Gefäßinnenwand angedrückt werden. Des weiteren dienen die gebogenen Primärformen der Schleusenstabilisierung im Gefäß.

In Fig. 4 ist eine Gefäßschleuse E mit einem vorgebogenen Lumenabschnitt 1d für die Stimulation im proximalen Koronarvenensinus 19 zur Verlängerung der atrioventrikulären Überleitung durch parasymphatische Nervenstimulation dargestellt.

Fig. 5 zeigt eine Ausführungsform einer Gefäß-/Stimulationsschleuse F mit einem Lumenabschnitt 1e mit

mehreren Helmholtzspulen 20, die als Elektroden zur magnetischen Stimulation entlang der Achse des Lumenabschnitts 1e angeordnet sind.

Bei der Variante nach Fig. 6A ist entlang des Lumenabschnitts 1f der Gefäßschleuse H ein exzentrischer, insufflierbarer Ballon angeordnet. Der Ballon 21 ist über einen Schlauch 22 mit der Spritze 23 verbunden. Fig. 6B zeigt, wie durch Insufflation/Instillation von Luft/Flüssigkeit in den Ballon 21 der Lumenabschnitt 1f gebogen und mit den außen anliegenden Stimulationselektroden 2 an die gegenüberliegende Innenwand des Gefäßes G gedrückt wird.

In Fig. 7 ist ein Ausführungsbeispiel einer Stimations-/Gefäßschleuse I veranschaulicht, bei der Stimulationselektroden 24 und 25 auf einem expandierbaren Elektrodenarm 26 außen auf dem Lumenabschnitt 1g angeordnet sind. Der Elektrodenarm 26 ist über eine interne Zugleitung 27 reversibel entfaltbar. In seiner entfalteteten, konvexen Form 28a werden die Einzelelektroden 24 und 25 auf dem Elektrodenarm 26 innen an die Gefäßwand gedrückt. Im nicht entfalteteten Zustand 28b (gestrichelte Darstellung) liegt der Elektrodenarm 26 eng der Gefäßschleuse 1g an oder ist in der Wand der Gefäßschleuse 1g versenkt. Die Zugleitung 27 wird in einer versteiften Umhüllungsleitung 29 zu einem Handgriff 30 geführt, in dem eine verstellbare mechanische Zugspannung auf die die Zugleitung angelegt werden kann und in dem die Einzelelektrodenverlängerungen 31 mit Konnektionsbuchsen 32 verbunden werden.

Fig. 8 zeigt eine Ausführungsform, bei der Stimulationselektroden 2 auf der Außenseite des distalen

Endes eines 100 - 200 cm langen Lumenabschnitts 1h einer Gefäßschleuse J angeordnet sind. Der Lumenabschnitt 1h wird in die Arteria femoralis eingeführt und mit dem distalen Ende unter Röntgendurchleuchtung/transösophagealer Echokardiographie in der Arteria subclavia so plaziert, daß die Stimulationselektroden 2 gegenüber von den außen entlang der Arteria subclavia verlaufenden sympathischen (parasympathischen) Nerven zu liegen kommt. Im mittleren Teil der Gefäßschleuse ist ein Gegenpulsationsballon 33 angeordnet, der über eine Gas-Druckleitung 34 mit einer am Schleusenkopf angebrachten Schrauböffnung 35 verbunden ist, die mit einer herkömmlichen Gegenpulsationsanlage verbunden werden kann. Die Geometrie der Schleuse ist derart beschaffen, daß eine gleichzeitige sympathische (parasympathische) Nervenstimulation zur Steigerung der myokardialen Pumpkraft über die Elektroden 2 wie auch eine aortale Gegenpulsation zur Augmentierung des koronaren und zerebralen Blutflusses/-druckes durchgeführt werden kann.

Bei der Ausführungsform gemäß Fig. 9 handelt es sich um eine Gefäß-/Stimulationsschleuse K mit einem Lumenabschnitt 1i, bei der zusätzlich im Verlauf des Lumenabschnitts 1i ein reversibel mit Luft oder Flüssigkeit entfaltbarer Ballon 36 angeordnet ist, der über eine lumenhaltige Zuleitung 37 mit einer Spritze 38 verbunden ist. Die relative Lage des Ballons 36 im Verlauf der Gefäßschleuse kann variieren (z.B. Position 38) und richtet sich u.a. nach dem Gefäß, in dem eine Nervenstimulation erfolgen soll. Um eine Dislokation der Gefäß-/Stimulationsschleuse von einem effektiven intravaskulären Nervenstimulationsort bei einer Umlagerung von Patienten zu vermeiden, wird der Ballon 36 oder 38, der exzentrisch oder konzentrisch um den

Lumenabschnitt 1i herum angeordnet ist, für mehrere Sekunden oder einige Minuten insuffliert, so daß die Gefäß-/Stimulationsschleuse im Gefäß ortsstabil liegen bleibt. Durch die gleichzeitige Fixierung des Gefäßschleusenkopfes 5 mit dem Fixationsband 13 und 15 wird eine weitere Immobilisation der Gefäß-/Stimulationsschleuse 1i gewährleistet.

Die in den Abbildungen dargestellten Schleusen-/Elektrodenformen sind beispielhaft beschrieben. Es liegt im Wesen der Erfindung, daß jede für den Zweck der gleichzeitigen Flüssigkeitsinfusion/Nervenstimulation geeignete Schleusen- und/oder Elektrodenform zur Anwendung kommen kann. Insbesondere kann für jede der abgebildeten oder beschriebenen Schleusenformen jede beschriebene Elektrodenausführung Anwendung finden. So ist z.B. vorgesehen, daß die Elektroden 2 in Fig. 8 alternativ die Ausführungsform 20, 24 oder 25 besitzen können oder mit einem Ballon 21 versehen sein können. Ebenso ist ein Immobilisationsballon 36 wie in Fig. 9 dargestellt als Modifikation jeder der beschriebenen Schleusenausführungen vorgesehen.

Literatur

1. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. N Engl J Med 1986;314:290-299
2. Kulka PJ, Tryba M. Inotropic support of the critically ill patient. Drugs 1993;45 (5): 654-667
3. Shipley JB, Hess ML. Inotropic therapy for the failing myocardium. Clin Cardiol 1995;18: 615-619
4. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: Epidemiology, transient risk and intervention assessment. Ann Intern Med 1993;119:1187-1197
5. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J 1989;117:151-159
6. Du XJ, Cox HS, Dart AM, Esler MD. Sympathetic activation triggers ventricular arrhythmias in rat heart with chronic infarction and failure. Cardiovasc Res 1999;43:919-929
7. Schömig A, Richardt G, Kurz T. Sympatho-adrenergic activation of the ischemic myocardium and its arrhythmogenic impact. Herz 1995;20:169-186
8. Willich SN; Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE. Sudden cardiac death. Support for a role of triggering in causation. Circulation 1993;87:1442-

1450

9. Wit AL, Janse MJ. Experimental models of ventricular tachycardia and fibrillation caused by ischemia and infarction *Circulation* 1992;85:I32-I42
10. Schwartz PJ, Stone HL. The role of the autonomic nervous system in sudden coronary death. *Ann NY Acad Sci* 1982a;382:162-180
11. Schwartz PJ. The rationale and role of left stellectomy for the prevention of malignant arrhythmias. *Ann NY Acad Sci* 1984;427:199-221
12. Shusterman V, Aysin B, Gottipaty V, Weiss R, Brode S, Schawrtzman D, Anderson KP. Autonomic nervous system activity and the spontaneous initiation of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1891-1899)
13. Harris AS, Otero H, Bocage AJ. The induction of arrhythmias by sympathetic activity before and after occlusion of a coronary artery in the canine heart. *J Electrocardiol* 1971;4:34-43
14. Coumel P, Leenhardt A, Leclercq JF. Autonomic influences on ventricular arrhythmias in myocardial hypertrophy and heart failure. *Circulation* 1993;87:VII84-91
15. Kent KM, Smith ER, Redwood DR, Epstein SE. Electrical stability of acutely ischemic myocardium: Influences of heart rate and vagal stimulation. *Circulation* 1973;47:291-298

16. Myers RW, Pearlman AS, Hyman RM, Goldstein RA, Kent KM, Goldstein RE, Epstein SE. Beneficial effects of vagal stimulation and bradycardia during experimental acute myocardial ischemia. *Circulation* 1974;49:943-947
17. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991;68:1471-1481
18. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates and mortality among patients with a first myocardial infarction: A prospective study. *Circulation* 1988;78:816-824
19. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687-697
20. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: an overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993;270:1589-1595
21. The Norwegian Multicenter Study Group: timolol induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:1707-1714

22. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A et al. β -blockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1995;123:358-367
23. Das PK, Bhattacharya SK. Studies on the effect of physostigmine on experimental cardiac arrhythmias in dogs. *Br J Pharmacol* 1972;44:397-403
24. De Silva RA, Verrier RL, Lown B. The effects of psychological stress and vagal stimulation with morphine on vulnerability to ventricular fibrillation (VF) in the conscious dog. *Am Heart J* 1978;95:197-203
25. Schauerte P, Mischke K, Plisiene J, Waldmann M, Zarse M, Stellbrink C, Schimpf T, Knackstedt C, Sinha A, Hanrath P. Catheter stimulation of cardiac parasympathetic nerves in humans. A novel approach to the cardiac autonomic nervous system. *Circulation* 2001;104:2430-2435
26. Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, Scherlag MA, Jackman WM, Reynolds D, Lazzara R. Transvascular Radiofrequency Current Catheter Ablation of Parasympathetic Cardiac Nerves Abolishes Vagally Mediated Atrial Fibrillation. *Circulation* 2000;;28:2774-2780.
27. Schauerte P, Scherlag BJ, Scherlag MA, Jackman WM, Lazzara R. Transvenous parasympathetic nerve stimulation in the inferior vena cava and atrioventricular conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:64-69
28. Schauerte P, Scherlag BJ, Scherlag MA, Goli S,

- Jackman WM, Lazzara R. Ventricular Rate Control During Atrial Fibrillation by Cardiac Parasympathetic Nerve Stimulation. A Transvenous Approach. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2043-50
29. Schauerte P, Scherlag BJ, Scherlag MA, Goli S, Jackmann WM, Lazzara R. Transvenous parasympathetic cardiac nerve stimulation: An approach for stable sinus rate control. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1517-1524
30. Schauerte P, Scherlag BJ, Patterson E, Scherlag MA, Matsudaria K, Nakagawa H, Jackman WM, Lazzara R. Focal Atrial Fibrillation: Experimental evidence for a pathophysiological role of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:592-599
31. Schauerte P, Scherlag BJ. Die Behandlung des tachykarden Vorhofflimmerns durch kathetergestützte elektrische Stimulation des kardialen parasympathischen Nervensystem. *Z Kardiol* 2000;89:766-773
32. Schauerte P, Scherlag BJ. Intravaskuläre Stimulation parasympathischer Herznerven: Ein neues Konzept zur Kontrolle von Sinustachykardien in der Intensivmedizin? *J Kard* 2000;7:187-190
33. Zagon A, Kemeny AA. Slow hyperpolarization in cortical neurons: A possible mechanism behind vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy? *Epilepsia*. 2000;41:1382-9.

34. Epstein SE, Beiser GD, Goldstein RE, Redwood D, Rosing DR, Glick G, Wechsler AS, Stampfer M, Cohen LS, Reis RL, Braunwald NS, Braunwald E. Treatment of angina pectoris by electrical stimulation of the carotid-sinus nerves. N Engl J Med. 1969;280:971-8.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Gefäßschleuse,
 - mit einem von Flüssigkeit durchströmbar, in ein Gefäß (G) des Körpers eines Lebewesens einführbaren, aus einem flexiblen Kunststoffmaterial gefertigten Lumenabschnitt (1a-1h),
 - mit einer bei in das Gefäß (G) eingeführtem Lumenabschnitt (1a-1h) außerhalb des Körpers angeordneten, mit dem Lumenabschnitt (1a-1h) in Strömungsverbindung stehenden Einfüllabschnitt (12), über den Flüssigkeit oder Medikamente applizierbar und / oder Blut entnehmbar ist, und
 - mit einer am Lumenabschnitt (1a-1h) angeordneten Elektrode (2) zum Stimulieren eines an dem Gefäß (G) anliegenden Nervs.

2. Gefäßschleuse nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß mindestens zwei Elektroden (2) zum Stimulieren des Nervs vorhanden sind.

3. Gefäßschleuse nach einem der voranstehenden Ansprüche, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß die Elektroden

- (2) längs des Lumenabschnitts (1a-1h) angeordnet sind.
4. Gefäßschleuse nach einem der voranstehenden Ansprüche, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß die Stimulationsfläche einer einzelnen Elektrode (2) jeweils $0,5 \text{ mm}^2 - 30 \text{ mm}^2$ beträgt.
 5. Gefäßschleuse nach einem der Ansprüche 1 bis 3, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß die Stimulationsfläche der Elektrode (2) jeweils $0,5 \text{ mm}^2$ beträgt.
 6. Gefäßschleuse nach einem der Ansprüche 1 bis 3, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß die Elektroden (2) die Außenfläche des Lumenabschnitts (1a-1h) mindestens in dem Bereich vollständig abdecken, über den der Lumenabschnitt (1a-1h) in das Gefäß (G) eingeführt wird.
 7. Gefäßschleuse nach einem der Ansprüche 2 bis 6, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß der Abstand der Elektroden (2) im Bereich von $0,1 \text{ cm}$ und 10 cm liegt, insbesondere 5 mm beträgt.
 8. Gefäßschleuse nach einem der voranstehenden Ansprüche, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß die

Elektrodenform rechteckig, ellipsoid, bogen- oder (halb-) ringförmig ist.

9. Gefäßschleuse nach einem der voranstehenden Ansprüche, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß die Elektrode (2) mit einer Helmholtzspule (20) verkoppelt oder durch diese gebildet ist und d a ß die Helmholtzspule (20) ein magnetisches Wechselfeld zur Stimulation des Nervs erzeugt.
10. Gefäßsschleuse nach einem der voranstehenden Ansprüche, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß der Durchmesser des Lumenabschnitts (1a-1h) 3 bis 20 French, insbesondere 8 bis 10 French beträgt.
11. Gefäßsschleuse nach einem der voranstehenden Ansprüche, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß der Lumenabschnitt (1a-1h) in Längsrichtung eine gebogene Form besitzt.
12. Gefäßsschleuse nach einem der voranstehenden Ansprüche, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß an dem Lumenabschnitt (1a-1h) ein Ballon (21,33,36,38) angeordnet ist, dessen Volumen durch Befüllung mit einem Fluid, wie Luft oder Flüssigkeit, veränderbar ist.

13. Gefäßschleuse nach Anspruch 12, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t, d a ß der Ballon
(21,33,36,38) auf seiner mit dem Gefäß (G) in Kontakt
kommenden Außenseite mindestens eine Elektrode trägt.

14. Gefäßschleuse nach einem der voranstehenden
Ansprüche, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t, d a ß an dem
Lumenabschnitt (1a-1h) ein expandierbarer metallener
Elektrodenarm (26) angeordnet ist..

15. Gefäßschleuse nach Anspruch 14, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t, d a ß auf dem
Elektrodenarm (26) eine oder mehrere metallische,
voneinander isolierte Einzelelektroden angebracht
sind.

16. Gefäßschleuse, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t, d a ß die Schleuse
selbst zur Erzielung eines besseren Wandkontakts
aktiv über einen in der Schleusenwand integrierten
Zugmechanismus beugbar ist.

17. Gefäßschleuse nach einem der Ansprüche 14 bis 16,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß
der Elektrodenarm (26) mittels eines durch den
Lumenabschnitt (1a-1h) geführten Zugfadens
expandierbar ist.

18. Gefäßschleuse nach einem der voranstehenden Ansprüche, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß im Bereich des Einfüllabschnitts (12) eine Klebefläche ausgebildet ist, welche an der Haut des Lebewesens befestigbar ist.
19. Gefäßschleuse nach einem der voranstehenden Ansprüche, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß der Lumenabschnitt (1a-1h) mit einem Adapterabschnitt (5) verbunden ist, welcher bei in das Gefäß (G) eingeführtem Lumenabschnitt (1a-1h) außerhalb des Körpers angeordnet ist.
20. Vorrichtung zum Stimulieren des Herzens eines Lebewesens, mit einer gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19 ausgebildeten Gefäßschleuse (A-F,H-K) und einer Impulserzeugungseinheit (9) zum Erzeugen elektrischer/magnetischer Stimulationspulse, die mit der an der Gefäßschleuse (A-F,H-K) vorhandenen Elektrode (2) verbunden ist.
21. Vorrichtung nach Anspruch 20, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß die Dauer der von der Impulserzeugungseinrichtung (9) erzeugten Impulse zwischen 0 und 20 ms, 0.05 bis 5 ms, liegt.

22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Stimulationsfrequenz zwischen > 0 bis 1000 Hz, insbesondere 2 bis 100 Hz beträgt.
23. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Impulsform mono-, bi-, oder triphasisch ist.
24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 20 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Stimulationsspannung zwischen 1 und 100 V liegt.
25. Vorrichtung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Impulserzeugungseinheit (9) mit einer Erfassungseinheit (8) verkoppelt ist, welche biologische Meßgrößen des behandelten Lebewesen erfaßt und ein Signal zur Erzeugung von Impulsen abgibt, sobald die erfaßte Meßgröße unter Berücksichtigung eines Toleranzbereichs einen zulässigen Meßbereich verläßt.

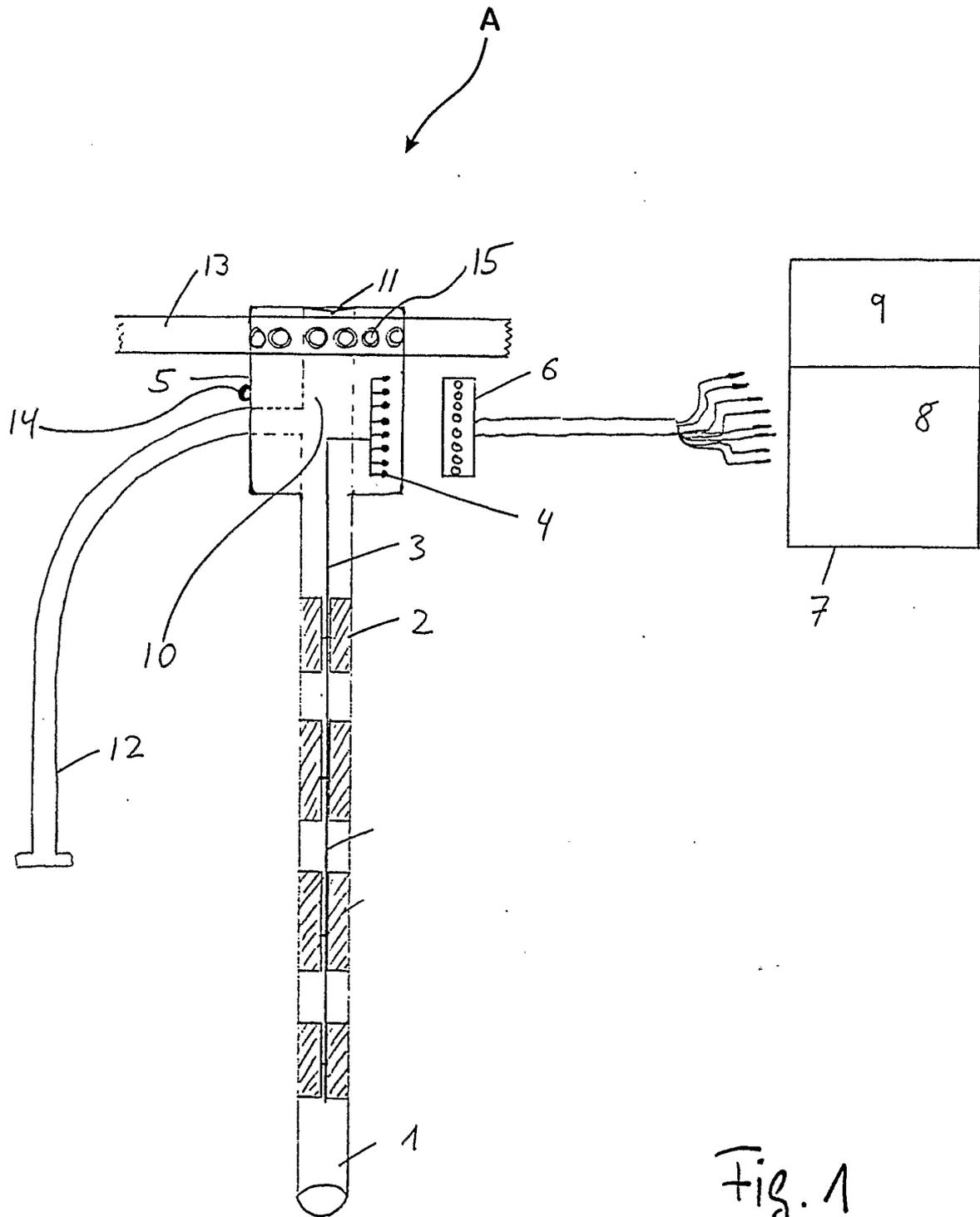


Fig. 1

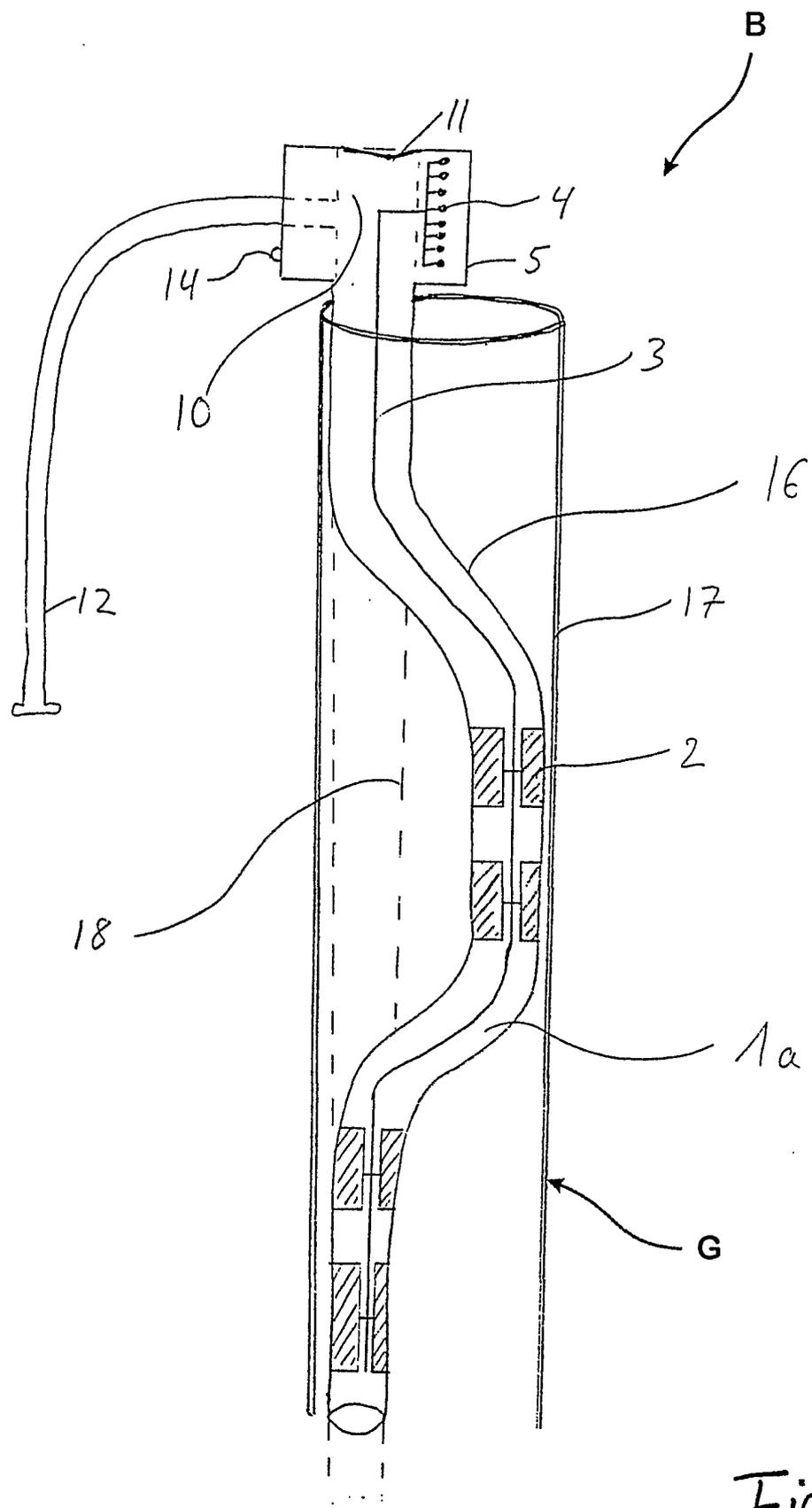
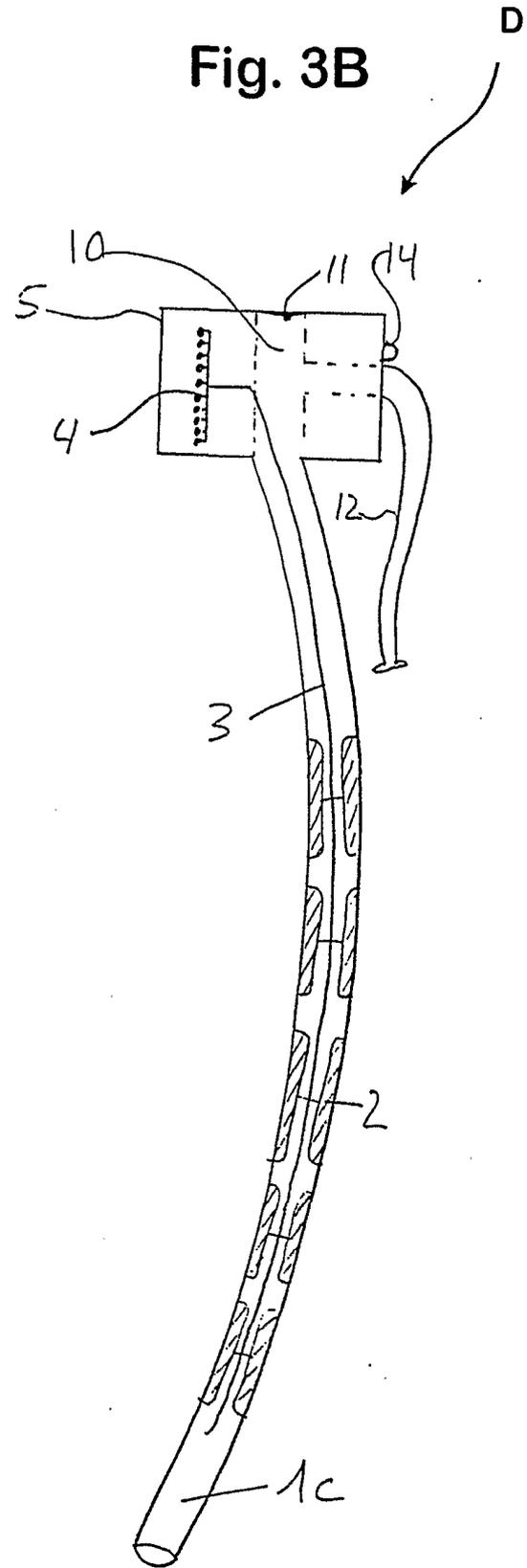
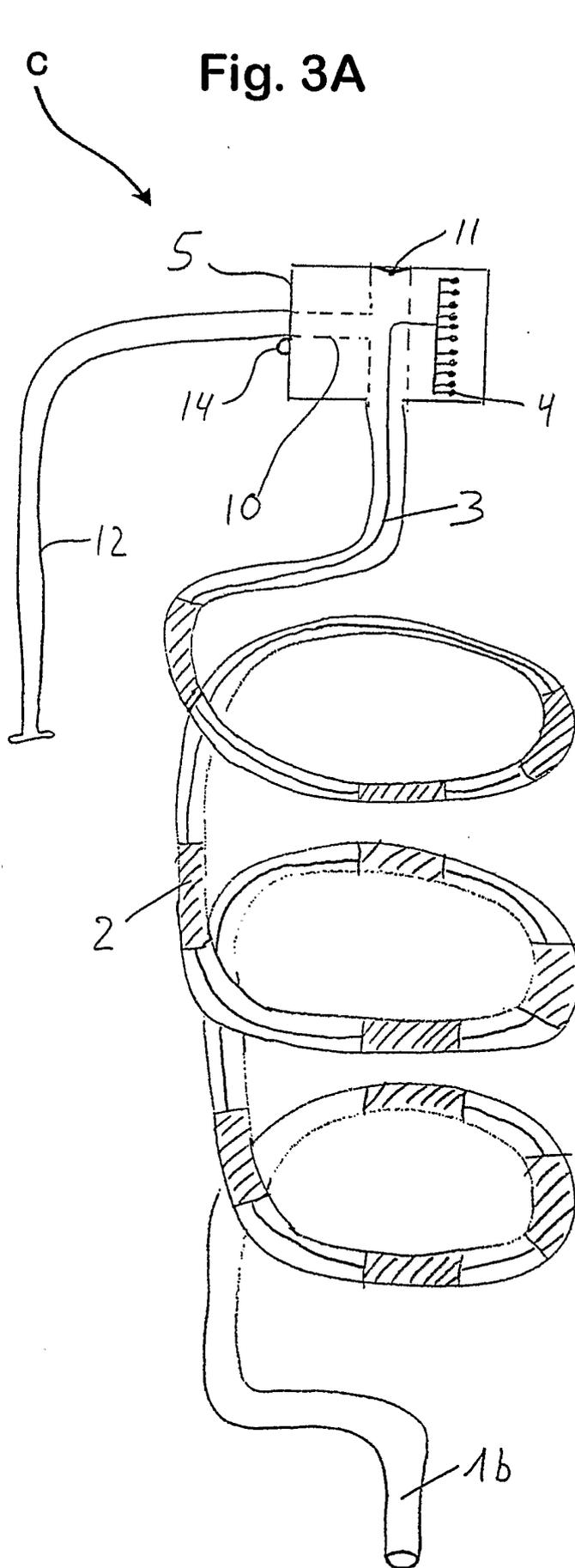


Fig. 2



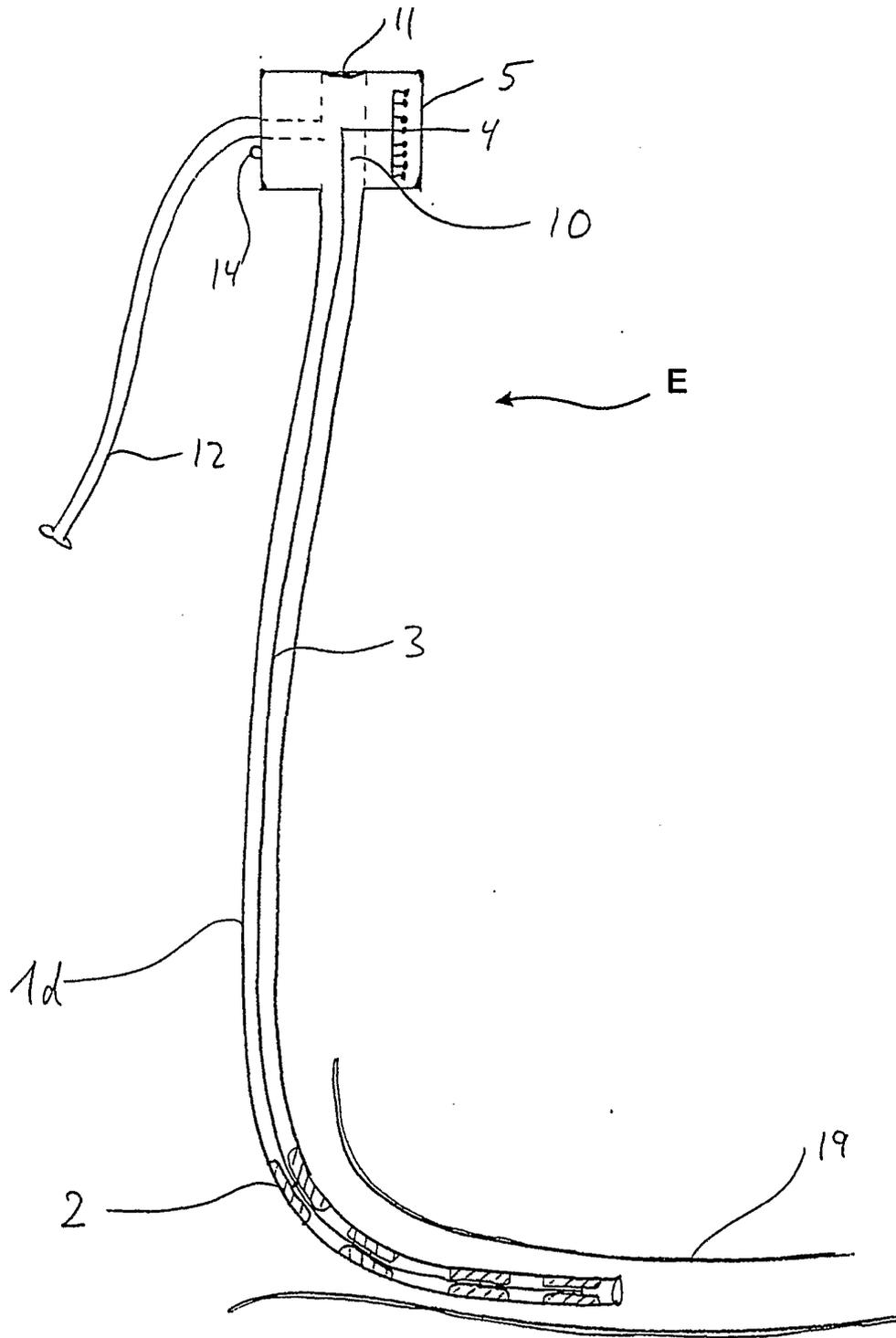


Fig. 4

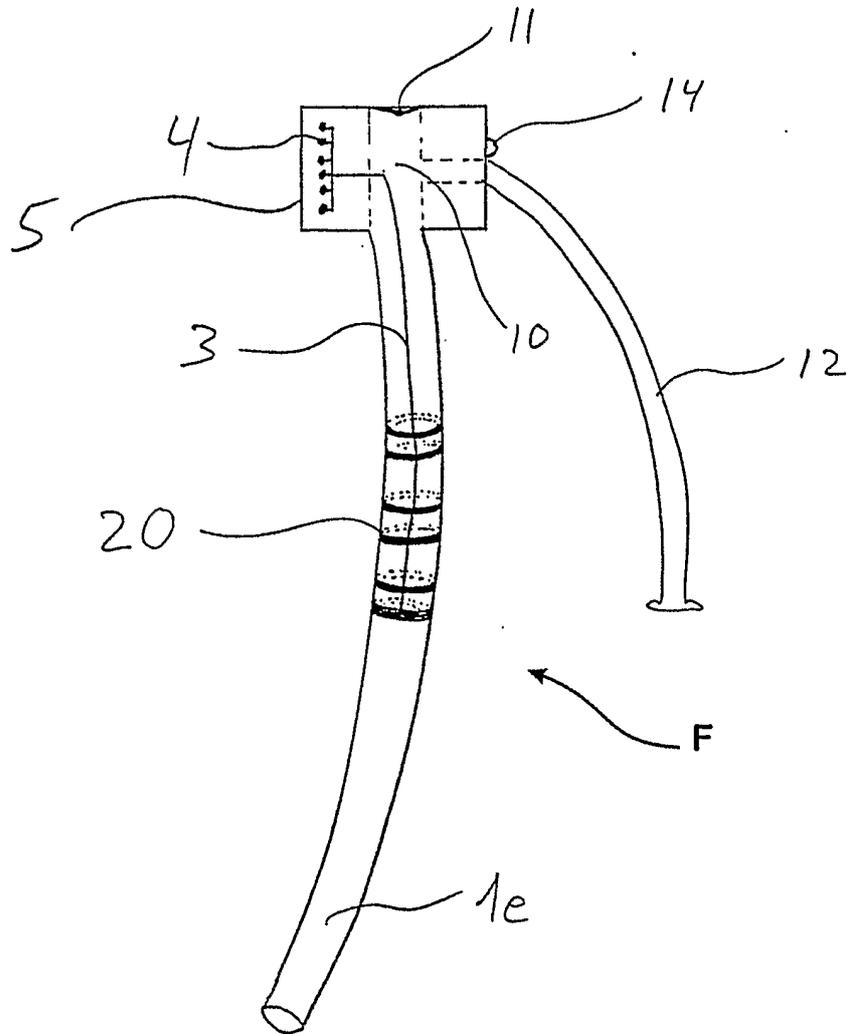


Fig. 5

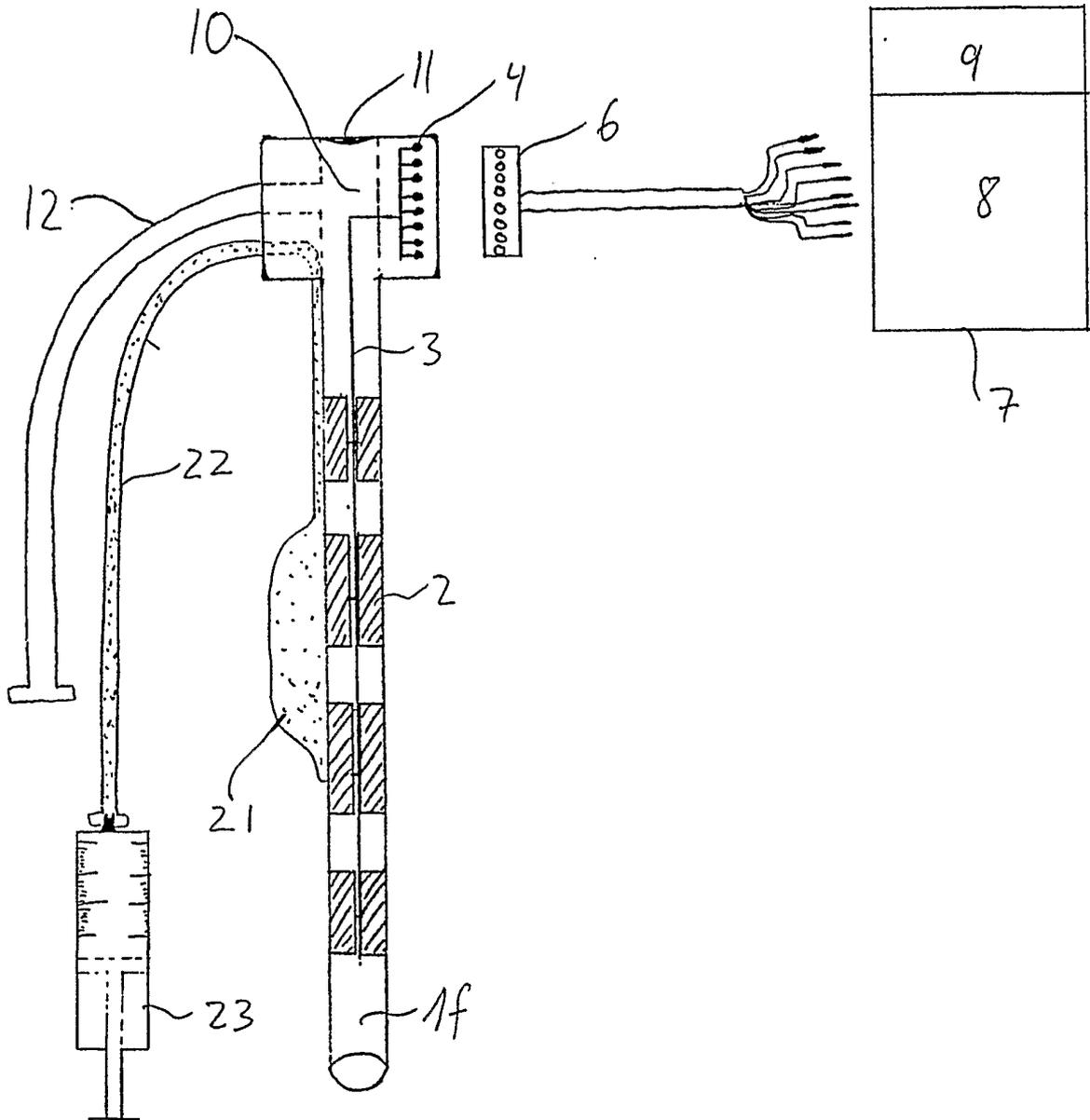


Fig. 6A

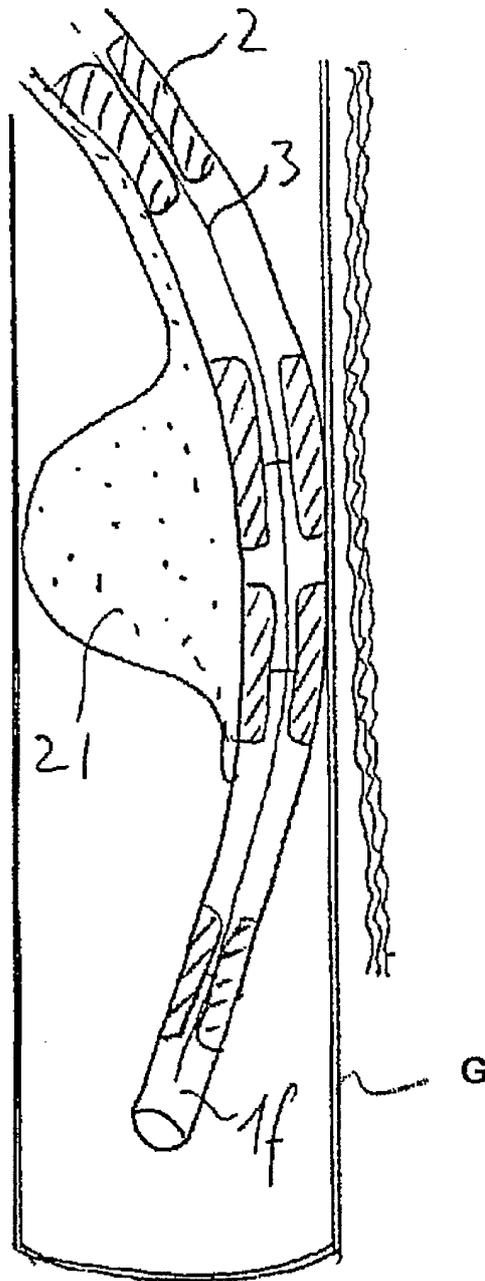


Fig. 6B

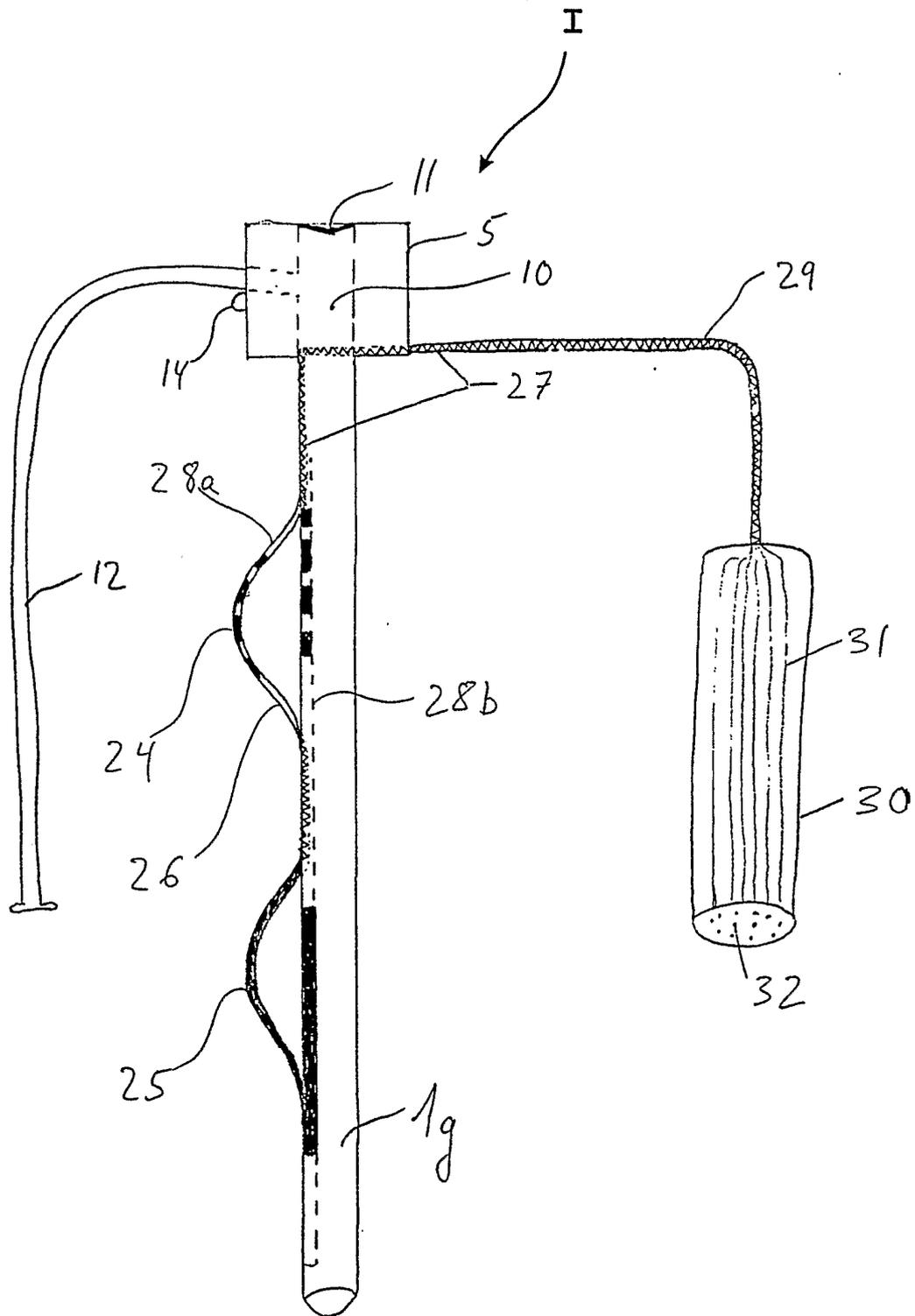


Fig. 7

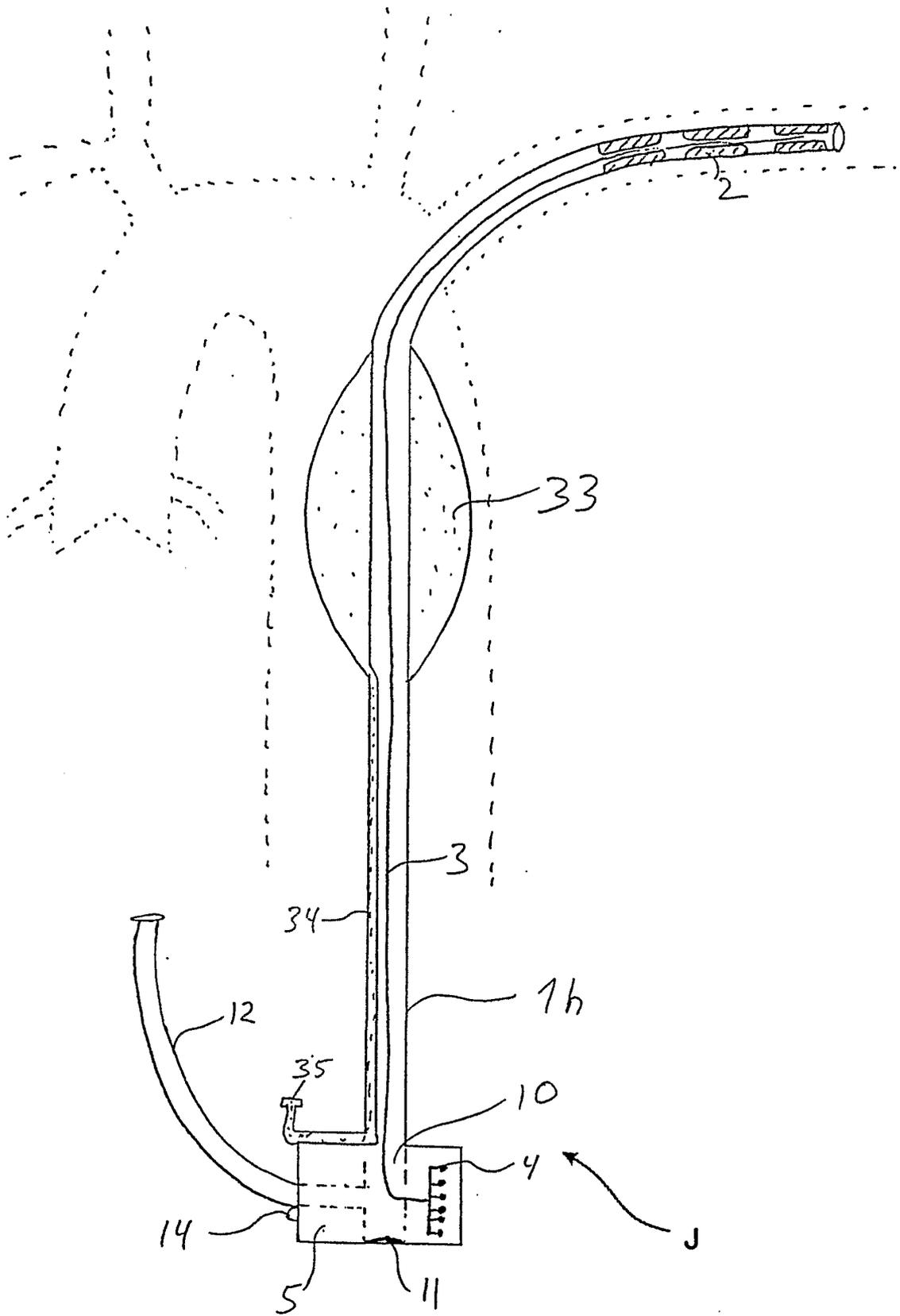


Fig. 8

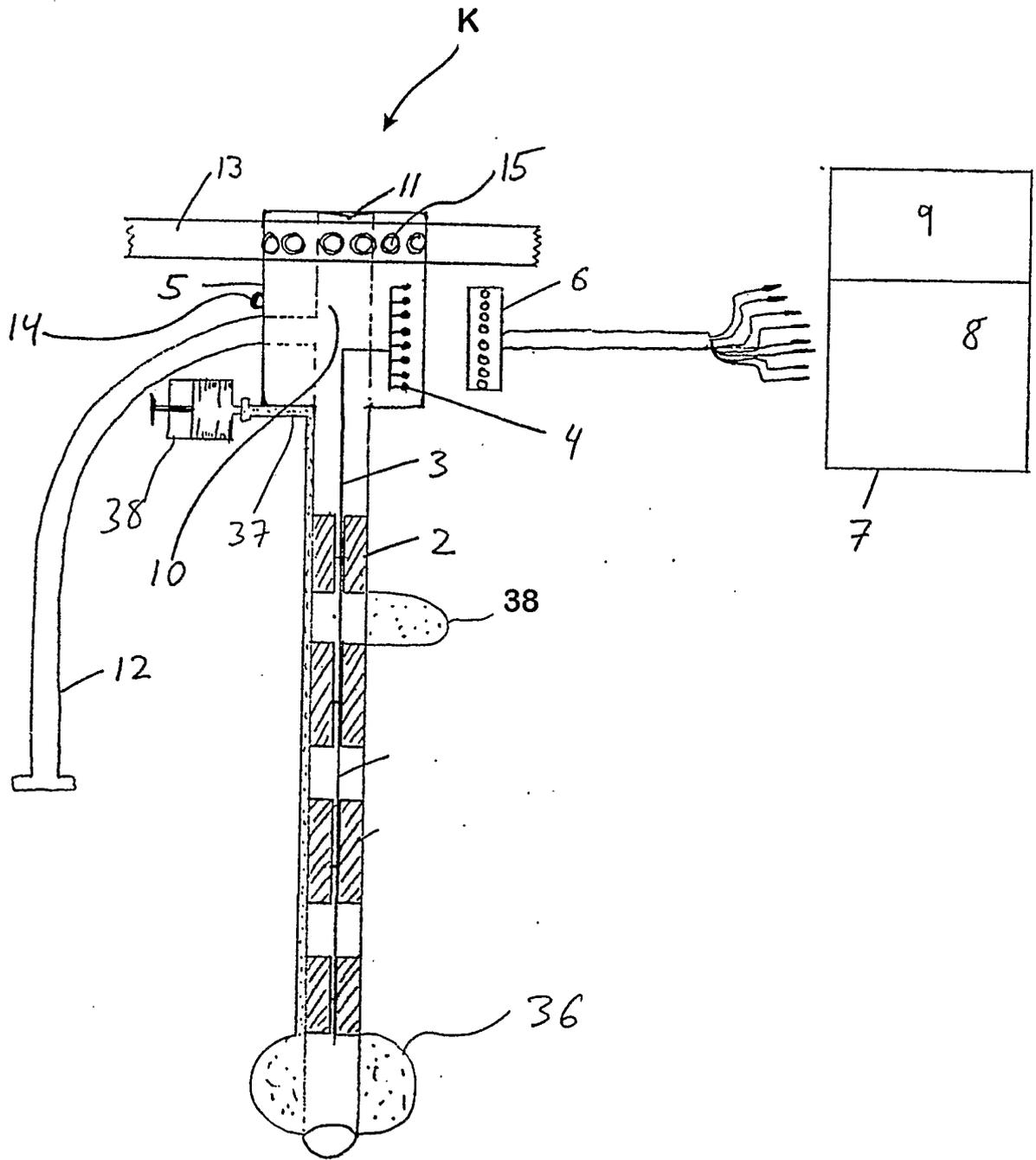


Fig. 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00755

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61N1/05

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)
IPC 7 A61N A61B

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 944 710 A (DEV NAGENDU B ET AL) 31 August 1999 (1999-08-31) column 6, line 43 -column 7, line 65; figures ---	1
A	US 5 484 404 A (SCHULMAN JOSEPH H ET AL) 16 January 1996 (1996-01-16) column 3, line 36 -column 6, line 54; figures ---	1
A	US 6 128 537 A (RISE MARK T) 3 October 2000 (2000-10-03) column 4, line 33 -column 6, line 12; figures --- -/--	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document 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

27 May 2002

Date of mailing of the international search report

03/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rakotondrajaona, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00755

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 417 653 A (KIPSHIDZE NICKOLAI ET AL) 23 May 1995 (1995-05-23) column 1, line 42 -column 2, line 30; figures -----	1
A	WO 99 58188 A (GENETRONICS INC) 18 November 1999 (1999-11-18) page 3, line 18 -page 4, line 25; figures -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/00755

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5944710	A	31-08-1999	CA 2258829 A1	31-12-1997
			EP 0915721 A1	19-05-1999
			JP 2000515400 T	21-11-2000
			US 2002045853 A1	18-04-2002
			WO 9749450 A1	31-12-1997
			US 2002040204 A1	04-04-2002
US 5484404	A	16-01-1996	US 5651767 A	29-07-1997
US 6128537	A	03-10-2000	US 6263237 B1	17-07-2001
US 5417653	A	23-05-1995	US 5370608 A	06-12-1994
WO 9958188	A	18-11-1999	AU 3973599 A	29-11-1999
			EP 1079890 A1	07-03-2001
			WO 9958188 A1	18-11-1999
			US 6347247 B1	12-02-2002
			US 2002016615 A1	07-02-2002