

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-528864  
(P2004-528864A)

(43) 公表日 平成16年9月24日(2004.9.24)

(51) Int.CI. <sup>7</sup>	F 1	テーマコード (参考)
<b>A61N 1/37</b>	A 61 N 1/37	4 C017
<b>A61B 5/0215</b>	A 61 B 5/05	B 4 C027
<b>A61B 5/05</b>	A 61 N 1/05	4 C053
<b>A61N 1/05</b>	A 61 N 1/08	
<b>A61N 1/08</b>	A 61 B 5/02	331Z

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 135 頁)

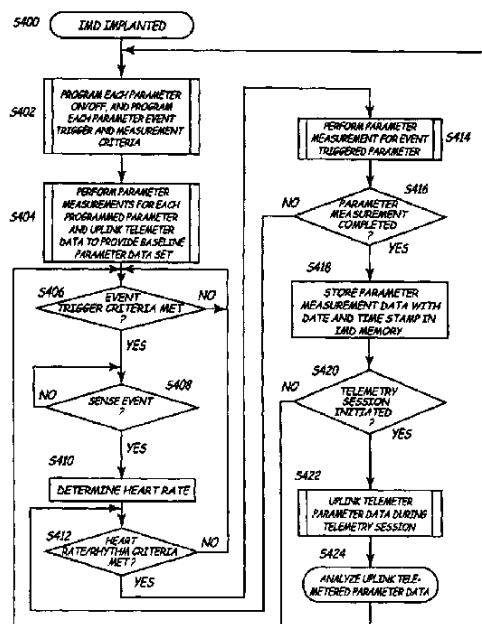
(21) 出願番号	特願2002-554176 (P2002-554176)	(71) 出願人	591007804
(86) (22) 出願日	平成13年12月27日 (2001.12.27)		メドトロニック・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成15年6月27日 (2003.6.27)		アメリカ合衆国ミネソタ州55432, ミネアポリス, メドトロニック・パークウェイ 710
(86) 國際出願番号	PCT/US2001/049620	(74) 代理人	100089705
(87) 國際公開番号	WO2002/053228	(74) 代理人	弁理士 社本 一夫
(87) 國際公開日	平成14年7月11日 (2002.7.11)	(74) 代理人	100076691
(31) 優先権主張番号	09/751,079	(74) 代理人	弁理士 増井 忠式
(32) 優先日	平成12年12月28日 (2000.12.28)	(74) 代理人	100075270
(33) 優先権主張國	米国(US)	(74) 代理人	弁理士 小林 泰
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), CA, JP	(74) 代理人	100080137
		(74) 代理人	弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
		(74) 代理人	弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 鶴血性心不全を監視する埋め込み可能な医療デバイス

## (57) 【要約】

埋め込み可能な刺激器およびモニタは、EGM信号と、絶対圧力 P、発生圧力 (D P = 収縮期 P - 拡張期 P)、および / または d P / d t を含む血圧の尺度と、心腔容積 (V) の尺度とを使用して 1 つまたは複数の心周期にわたり心不全の状態を示す一群の心不全パラメータを測定する。これらのパラメータには以下のものが含まれる : (1) 弛緩または収縮時定数 t a u ( ) ; (2) 機械的復旧 (MR) 、すなわち心腔に印加された早期刺激に対する心腔の機械的応答 ; (3) 再循環分画 (RF) 、すなわち一連の心周期にわたる P E S P 効果の減衰レート ; および (4) 収縮終期エラスタンス (E<sub>ES</sub>) 、すなわち収縮終期の容積 V に対する血圧 P の比。これらの心不全パラメータは、患者の姿勢および活動レベルにかかわらず定期的に求められる。しかし、患者の心拍数が規則的であり、プログラムされた下方心拍数と上方心拍数の間の正常範囲内にあるときは、パラメータのうちのいくつかが測定されるだけであるか、またはデータのうちのいくつかが記憶されるだけである。パラメータデータは、日時スタンプおよびその他の患者データ、例え



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

埋め込み可能な医療デバイスにおいて、心不全患者の心臓の心不全の状態を監視するシステムが、

心周期を開始する心腔の収縮をもたらすために、ペーシングパルスを選択的に発生して少なくとも 1 つの心腔に印加し、かつ、期外収縮補充間隔のタイムアウト時に前記心腔の収縮強度を増大させる期外収縮後増強を誘導するために、期外収縮電気刺激を選択的に発生して前記少なくとも 1 つの心腔に印加する、パルス発生手段と、

前記少なくとも 1 つの心腔における心臓の電気信号を検知し、かつ心周期を開始する心臓の収縮を示す検知事象信号を供給する電気信号検知手段と、

心周期の少なくとも一部にわたり心腔の容積を測定し、かつ内腔容積値を提供する心腔容積測定手段と、

心周期の少なくとも一部にわたり心腔内の血圧を測定し、かつ血圧値を提供する血圧測定手段と、

内腔容積および血圧の選択された測定値から心不全の状態を示す複数の心不全パラメータを定期的に導出するため、前記パルス発生手段、前記電気信号検知手段、前記心腔容積測定手段、および前記血圧測定手段の動作を選択的に有効化するパラメータ導出手段であって、前記心不全パラメータは、

前記心腔の弛緩および収縮時定数の一方を表す  $t_{au}$  パラメータと、

複数の心周期中の相異なる時刻において早期に心腔に印加される電気刺激に対する該心腔の機械的応答を表す機械的復旧パラメータと、

心周期中に前記心腔に印加される電気刺激に応答する前記心腔の収縮強度の増大、および一連の心周期にわたる前記心腔の連続する収縮強度の増大の減衰率を表す再循環分画パラメータと、

複数の心周期にわたる収縮終期内腔容積に対する収縮終期血圧のプロットされたセットの勾配を表すエラスタンスパラメータと

を含む、前記パラメータ導出手段と、

前記導出された心不全パラメータを記憶する手段と、

患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にするために、記憶された心不全パラメータを取得する手段と、

を備える埋め込み可能な医療デバイス。

## 【請求項 2】

前記  $t_{au}$  パラメータのパラメータ導出手段は、

前記心腔の自然の、内因性の、またはペーシングされた脱分極の後の心周期にわたり所定のサンプルレートで前記心腔内において N 個の血圧  $P$  および変化率  $dP/dt$  の測定を行うために、前記血圧測定手段を動作させる手段と、

前記心周期中の  $dP/dt_{MIN}$  と、 $dP/dt_{MAX}$  の時刻とを求める手段と、

前記  $dP/dt_{MIN}$  の時刻における前記  $t_{au}$  パラメータを、前記  $dP/dt_{MIN}$  の時刻から測定される時間ウィンドウ内の圧力  $P$  および  $dP/dt$  のサンプルのセットの関数として導出する手段と、

をさらに備える請求項 1 に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

## 【請求項 3】

前記  $t_{au}$  パラメータのパラメータ導出手段は、固定レートペーシングを直接または間接に前記心腔に供給し、定常状態  $SS$  での心腔の心拍数を第 1 の所定数のペーシングされた  $SS$  心周期にわたり安定化させるために、前記パルス発生手段を動作させる手段をさらに備える請求項 2 に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

## 【請求項 4】

前記再循環分画パラメータのパラメータ導出手段は、

固定レートペーシングを直接または間接に前記心腔に供給し、定常状態  $SS$  での心腔の心拍数を第 1 の所定数のペーシングされた  $SS$  心周期にわたり安定化させるために、前記パ

10

20

30

40

50

ルス発生手段を動作させる手段と、

期外収縮 E S 刺激を、それぞれの少なくとも 1 つのペーシングされた E S 心周期中のペーシングパルスから計時された期外収縮間隔後に心腔に供給するように、前記パルス発生手段を動作させる手段と、

前記血圧測定手段を動作させる手段であって、それによって、最後のペーシングされた E S 心周期の後の第 2 の所定数のペーシングされた心周期の少なくとも一部にわたり所定のサンプルレートで送出されたペーシングパルスにより直接または間接に脱分極される前記心腔内で N 個の血圧 P および変化率  $dP/dt$  の測定を行う、前記血圧測定手段を動作させる手段と、

前記最後のペーシングされた E S 心周期の後の前記第 2 の所定数のペーシングされた心周期の各心周期中の最大血圧変化率  $dP/dt_{MAX}(E S)$  を求める手段であって、前記求められた  $dP/dt_{MAX}(E S)$  値および前記ペーシングされた心周期数は RF パラメータデータセットを構成し、それにより、それぞれの記憶された RF パラメータデータセットのそれぞれの求められた  $dP/dt_{MAX}(E S)$  値が、前記ペーシングされた心周期数に対してプロットされて、前記 E S 刺激の送出後の前記心腔における P E S P 効果の減衰を反映する一定時間にわたる  $dP/dt_{MAX}(E S)$  値の指數関数的減衰を示すようにすることが可能である、前記最大血圧変化率を求める手段と、

をさらに備える請求項 1 に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

#### 【請求項 5】

前記再循環分画パラメータのパラメータ導出手段は、

前記血圧測定手段を動作させる手段であって、それによって、少なくとも 1 つの S S ペーシングされた心周期中に所定のサンプルレートで送出されたペーシングパルスにより直接または間接に脱分極される前記心腔内で N 個の血圧 P および変化率  $dP/dt$  の測定を行う、前記血圧測定手段を動作させる手段と、

前記 S S 心周期中の最大血圧変化率  $dP/dt_{MAX}(S S)$  を求める手段と、

前記少なくとも 1 つの求められた  $dP/dt_{MAX}(E S)$  値が前記  $dP/dt_{MAX}(S S)$  値を超えることを判定する手段と、

をさらに備える請求項 4 に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

#### 【請求項 6】

複数の心周期にわたる収縮終期内腔容積に対する収縮終期血圧のプロットされたセットの勾配を導出手段は、

( a ) 前記心腔の自然の、内因性の、またはペーシングされた脱分極の後の一連の心周期にわたり所定のサンプルレートで前記心腔の N 個の血圧 P の測定および N 個の容積 V の測定を行うために、前記血圧測定手段および前記心腔容積測定手段を動作させる手段と、

( b ) 各心周期内の収縮終期点における収縮終期血圧  $P_{ES}$  測定値および収縮終期容積  $V_{ES}$  測定値を選択する手段と、

( c ) 閾相関係数  $R^2$  を設定する手段と、

( d ) 収縮終期  $[P_{ES}, V_{ES}]$  データ点の n 個のセットを蓄積する手段と、

( e ) 前記サンプリングされたデータセットの勾配、サンプル相関係数 R およびサンプル 2 乗相関係数  $R^2$  を導出手段は、 $[P_{ES}, V_{ES}]$  データ点の n 個のセットの線形回帰を実行する手段と、

( f ) 前記サンプル 2 乗相関係数  $R^2$  を前記閾 2 乗相関係数  $R^2$  と比較する手段と、

( g ) 前記サンプル 2 乗相関係数  $R^2$  が前記閾 2 乗相関係数  $R^2$  を超える場合、前記導出された勾配を前記収縮終期エラスタンスとして記憶する手段と、

をさらに備える請求項 1 に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

#### 【請求項 7】

前記収縮終期エラスタンスパラメータのパラメータ導出手段は、

前記サンプル 2 乗相関係数  $R^2$  が前記閾 2 乗相関係数  $R^2$  を超えない場合に動作可能な手段であって、手段 ( a ) ~ ( f ) を連続的に動作させて、前記サンプル 2 乗相関係数  $R^2$  が前記閾 2 乗相関係数  $R^2$  を超えるまで、 $[P_{ES}, V_{ES}]$  データ点の最も古いセットが  $[P_E$

10

20

40

50

$s, V_{ES}$ ] データ点の最も新しいセットにより FIFO 方式で置換されるようにして [ $P_E$ ,  $V_{ES}$ ] データ点の  $n$  個のセットを生成するようにし、その後前記サンプル 2 乗相関係数  $R^2$  が前記閾 2 乗相関係数  $R^2$  を超えるときに前記導出された勾配を前記収縮終期エラストансとして記憶する手段 (g) を動作させる、前記サンプル 2 乗相関係数  $R^2$  が前記閾 2 乗相関係数  $R^2$  を超えない場合に動作可能な手段をさらに備える請求項 6 に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

#### 【請求項 8】

前記機械的復旧パラメータのパラメータ導出手段は、

固定レートペーシングを直接または間接に前記心腔に供給し、定常状態 SS での心腔の心拍数を第 1 の所定数のペーシングされた SS 心周期にわたり安定化させるために、前記パルス発生手段を動作させる手段と、10

少なくとも 1 つの SS ペーシングされた心周期中に所定のサンプルレートで、送出されたペーシングパルスにより直接または間接に脱分極される前記心腔内で N 個の血圧 P および  $dP/dt$  の測定を行う、前記血圧測定手段を動作させる手段と、

前記 SS 心周期中の最大血圧変化率  $dP/dt MAX (SS)$  を求める手段と、

固定レートペーシングを供給し、かつ、期外収縮 ES 刺激を、第 2 の所定数のペーシングされた ES 心周期の各心周期中のペーシングパルスから計時された相異なる時刻の期外収縮間隔において供給する、前記パルス発生手段を動作させる手段と、

前記第 2 の所定数のペーシングされた ES 心周期の各心周期の少なくとも一部にわたり所定のサンプルレートで前記心腔内で N 個の血圧 P および  $dP/dt$  の測定を行う、前記血圧測定手段を動作させる手段と、20

それぞれの ES 心周期中の最大血圧変化率  $dP/dt MAX (ES)$  を求める手段と、

収縮期復旧の時定数  $t_{c_{mr}}$  が導出される基となる機械的復旧データセットを導出するために、それぞれ求められた  $dP/dt MAX (ES)$  を  $dP/dt MAX (SS)$  に関して処理する手段と、

をさらに備える請求項 1 に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

#### 【請求項 9】

埋め込み可能な医療デバイスにおいて、心不全患者の心臓の機械的復旧の関数として心不全の状態を監視するシステムが、

心周期補充間隔を有する心腔の安定な心周期を求める手段と、30

前記心周期補充間隔中に期外収縮補充間隔を計時する手段と、

前記期外収縮補充間隔のタイムアウト時に前記心腔の収縮強度を増大させる期外収縮後増強を誘導するために、期外収縮電気刺激を選択的に発生して前記心腔に印加するパルス発生手段と、

心周期の少なくとも一部にわたり心腔内の血圧を測定し、血圧値を提供する血圧測定手段と、

前記パルス発生手段および前記血圧測定手段の動作を選択的に有効化する機械的復旧パラメータ導出手段であって、複数の心周期中の相異なる期外収縮補充間隔において早期に心腔に印加される電気刺激に対する前記心腔の機械的応答を表す機械的復旧パラメータを定期的に導出する、機械的復旧パラメータ導出手段と、40

前記導出された機械的復旧パラメータを記憶する手段と、

前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にするために、前記記憶された機械的復旧パラメータを取得する手段と、

を備える埋め込み可能な医療デバイス。

#### 【請求項 10】

前記求められた血圧値は最大収縮期血圧値であり、前記機械的復旧パラメータ導出手段は、

前記血圧測定手段が、期外収縮刺激が前記心腔に印加されないペーシングされた心周期中に前記心腔内の血圧をサンプリングして、基準最大収縮期血圧値を導出するようにすること、および、それぞれの印加された期外収縮刺激の後のそれぞれのペーシングされた心周50

期中に前記心腔内の血圧をサンプリングして、複数の期外収縮最大収縮期血圧値を導出するようによることを可能にする手段と、

前記期外収縮最大収縮期血圧値のそれを前記基準最大収縮期血圧値に対して正規化する手段であって、それによって、正規化された期外収縮最大収縮期血圧値のデータセットを導出する、前記正規化する手段と、

をさらに備える請求項9に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

#### 【請求項11】

埋め込み可能な医療デバイスにおいて、心不全患者の心臓の機械的復旧の閾数として心不全の状態を監視するシステムが、

ペーシングされた心周期を開始する該心腔の収縮をもたらすために、ペーシングパルスを選択的に発生して少なくとも1つの心腔に印加するペーシングパルス発生手段と、 10

前に発生され印加されたペーシングパルスから期外収縮補充間隔を計時する期外収縮補充間隔の計時手段と、

前記期外収縮補充間隔のタイムアウト時に前記心腔の収縮強度を増大させる期外収縮後増強を誘導するために、電気刺激を選択的に発生して前記少なくとも1つの心腔に印加する期外収縮刺激発生手段と、

心周期の少なくとも一部にわたり心腔内の血圧を測定し、血圧値を提供する血圧測定手段と、

ペーシングパルスを発生して前記心腔に印加する前記ペーシングパルス発生手段の動作、所定の印加されたペーシングパルスの後に所定の期外収縮補充間隔を計時する前記期外収縮補充間隔の計時手段の動作、それぞれの期外収縮補充間隔のタイムアウト時に期外収縮刺激を発生して前記心腔に印加する前記期外収縮刺激発生手段の動作、およびそれぞれの印加された期外収縮刺激の後の前記心腔の収縮力を表す血圧値を求める前記血圧測定手段の動作を選択的に有効化し、それによって、前記期外収縮補充間隔に相關づけられた上記求められた血圧値のデータセットが導出され前記心腔の前記機械的復旧パラメータを表す、機械的復旧パラメータ導出手段と、 20

前記導出された機械的復旧パラメータを記憶する手段と、

前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にするために、前記記憶された機械的復旧パラメータを取得する手段と、

を備える埋め込み可能な医療デバイス。 30

#### 【請求項12】

前記求められた血圧値は最大収縮期血圧値であり、前記機械的復旧パラメータ導出手段は、

前記血圧測定手段が、期外収縮刺激が前記心腔に印加されないペーシングされた心周期中に前記心腔内の血圧をサンプリングして、基準最大収縮期血圧値を導出するようによること、および、それぞれの印加された期外収縮刺激の後のそれぞれのペーシングされた心周期中に前記心腔内の血圧をサンプリングして、複数の期外収縮最大収縮期血圧値を導出するようによることを可能にする手段と、

前記期外収縮最大収縮期血圧値のそれを前記基準最大収縮期血圧値に対して正規化する手段であって、それによって、正規化された期外収縮最大収縮期血圧値のデータセットを導出する、前記正規化する手段と、 40

をさらに備える請求項11に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

#### 【請求項13】

前記基準および期外収縮最大収縮期血圧値は、サンプリングされた血圧変化率値である請求項12に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

#### 【請求項14】

前記求められた血圧値は最小拡張期血圧値であり、前記機械的復旧パラメータ導出手段は、

前記血圧測定手段が、期外収縮刺激が前記心腔に印加されないペーシングされた心周期中に前記心腔内の血圧をサンプリングして、基準最小拡張期血圧値を導出するようによること 50

と、および、それぞれの印加された期外収縮刺激の後のそれぞれのペーシングされた心周期中に前記心腔内の血圧をサンプリングして、複数の期外収縮最小拡張期血圧値を導出するようにすることを可能にする手段と、

前記期外収縮最小拡張期血圧値のそれを前記基準最小拡張期血圧値に対して正規化する手段と、

をさらに備える請求項 1 2 に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

【請求項 1 5】

前記基準および期外収縮最小拡張期血圧値は、サンプリングされた血圧変化率値である請求項 1 4 に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

【請求項 1 6】

埋め込み可能な医療デバイスにおいて、心不全患者の心臓の機械的復旧の関数として心不全の状態を監視し機械的復旧パラメータを導出する方法であって、

( a ) ペーシング補充間隔を計時するステップと、

( b ) 前記ペーシング補充間隔のタイムアウト時に前記心腔の収縮をもたらすための、ペーシングパルスを選択的に発生して少なくとも 1 つの心腔に印加するステップであって、それによって、ペーシングされた心周期を開始する、発生して少なくとも 1 つの心腔に印加するステップと、

( c ) ペーシングされた心周期中に前記心腔内の血圧を測定し、基準血圧値を提供するステップと、

( d ) 期外収縮補充間隔を設定するステップと、

( e ) 前に発生され印加されたペーシングパルスから前記期外収縮補充間隔を計時するステップと、

( f ) 前記期外収縮補充間隔のタイムアウト時に前記心腔の収縮強度を増大させる期外収縮後増強を誘導するための、電気刺激を選択的に発生して前記少なくとも 1 つの心腔に印加するステップと、

( g ) 電気刺激が印加される心周期中の前記心腔内の血圧を測定し、期外収縮血圧値を提供するステップと、

( h ) 前記期外収縮血圧値を前記基準収縮期血圧値とともに処理するステップであって、それによって、前記期外収縮間に相関づけられた前記心腔の機械的復旧パラメータのデータ点を求める、前記処理するステップと、

( i ) 前記期外収縮補充間隔を増加させるステップと、

( j ) 前記機械的復旧パラメータを構成する複数の期外収縮補充間隔における前記期外収縮血圧値からの複数のデータ点を得るためにステップ( e )ないし( i )を所定回数繰り返すステップと、

( k ) 前記導出された機械的復旧パラメータを記憶するステップと、  
を含む方法。

【請求項 1 7】

前記記憶された機械的復旧パラメータを取得するステップであって、それによって、前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にする、取得するステップをさらに含む請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

ステップ( c )で提供される前記基準血圧値およびステップ( g )で提供される前記期外収縮血圧値は血圧変化率値である請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 9】

ステップ( c )で提供される前記基準血圧値およびステップ( g )で提供される前記期外収縮血圧値は収縮期血圧変化率値である請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 0】

ステップ( c )で提供される前記基準血圧値およびステップ( g )で提供される前記期外収縮血圧値は拡張期血圧変化率値である請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 1】

10

20

30

40

50

ステップ( c )で提供される前記基準血圧値およびステップ( g )で提供される前記期外収縮血圧値は収縮期および拡張期血圧値であり、

( 1 ) 前記期外収縮間隔に關係づけられる求められた収縮期および拡張期データ点を前記機械的復旧パラメータとして記憶するステップと、

( m ) 前記記憶された機械的復旧パラメータを取得するステップであって、それによって、前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にする、取得するステップと、  
をさらに含む請求項 1 7 に記載の方法。

#### 【請求項 2 2】

埋め込み可能な医療デバイスにおいて、心不全患者の心臓の機械的復旧の関数として心不全の状態を監視し機械的復旧パラメータを導出する方法であって、

( a ) ペーシング補充間隔を計時するステップと、

( b ) 前記ペーシング補充間隔のタイムアウト時にペーシングパルスを選択的に発生して少なくとも 1 つの心腔に印加するステップであって、それによって、ペーシングされた心周期を開始するために前記心腔の収縮をもたらす、発生し、印加するステップと、

( c ) ペーシングされた心周期中に前記心腔内の血圧を測定し、基準収縮期血圧値および拡張期血圧値を提供するステップと、

( d ) 期外収縮補充間隔を設定するステップと、

( e ) 前に発生され印加されたペーシングパルスから前記期外収縮補充間隔を計時するステップと、

( f ) 前記期外収縮補充間隔のタイムアウト時に電気刺激を発生して前記少なくとも 1 つの心腔に印加するステップであって、それによって、前記心腔の収縮強度を増大させる期外収縮後増強を誘導する、発生して前記少なくとも 1 つの心腔に印加するステップと、

( g ) 電気刺激が印加される心周期中の前記心腔内の血圧を測定し、期外収縮収縮期血圧値および拡張期血圧値を提供するステップと、

( h ) それぞれの期外収縮後収縮期血圧値を前記基準収縮期血圧値とともに、かつ、それぞれの期外収縮後拡張期血圧値を前記基準拡張期血圧値とともに処理するステップであって、それによって、前記期外収縮間隔に關係づけられた収縮期および拡張期データ点を求める、処理するステップと、

( i ) 前記期外収縮補充間隔を増加させるステップと、

( j ) ステップ( e )ないし( i )を所定回数繰り返すステップであって、それによって、複数の期外収縮補充間隔における期外収縮後収縮期血圧値および拡張期血圧値の複数のセットを得る、繰り返すステップと、

( k ) 前記導出された機械的復旧パラメータを記憶するステップと、  
を含む方法。

#### 【請求項 2 3】

前記記憶された機械的復旧パラメータを取得するステップであって、それによって、前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にする、取得するステップをさらに含む請求項 2 2 に記載の方法。

#### 【請求項 2 4】

前記処理するステップ( h )は、前記期外収縮収縮期血圧値を前記基準収縮期血圧値で割ることと、前記期外収縮拡張期血圧値を前記基準拡張期血圧値で割ることとをさらに含む請求項 2 2 に記載の方法。

#### 【請求項 2 5】

( 1 ) 前記期外収縮間隔に關係づけられる求められた収縮期および拡張期データ点を前記機械的復旧パラメータとして記憶するステップと、

( m ) 前記記憶された機械的復旧パラメータを取得するステップであって、それによって、前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にする、取得するステップと、  
をさらに含む請求項 2 4 に記載の方法。

#### 【請求項 2 6】

( 1 ) 前記期外収縮間隔に關係づけられる求められた収縮期および拡張期データ点を前記

10

20

30

40

50

機械的復旧パラメータとして記憶するステップと、

(m) 前記記憶された機械的復旧パラメータを取得するステップであって、それによつて、前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にする、取得するステップと、  
をさらに含む請求項22に記載の方法。

【請求項27】

埋め込み可能な医療デバイスにおいて、心不全患者の心臓の機械的復旧の関数として心不全の状態を監視し機械的復旧パラメータを導出する装置が、  
ペーシング補充間隔を計時する手段と、

ペーシングされた心周期を開始するために、前記ペーシング補充間隔のタイムアウト時に前記心腔の収縮をもたらすための、ペーシングパルスを選択的に発生して少なくとも1つの心腔に印加するパルス発生手段と、

ペーシングされた心周期中に前記心腔内の血圧を測定し、基準血圧値を提供する手段と、  
期外収縮補充間隔を設定する手段と、

前記基準血圧値の提供後に動作する手段であつて、

(i) 前に発生され印加されたペーシングパルスから前記期外収縮補充間隔を計時すること、

(ii) 前記期外収縮補充間隔のタイムアウト時に前記心腔の収縮強度を増大させる期外収縮後増強を誘導するために、電気刺激を選択的に発生して前記少なくとも1つの心腔に印加すること、

(iii) 電気刺激が印加される心周期中の前記心腔内の血圧を測定し、期外収縮血圧値を提供すること、

(iv) 前記期外収縮間隔に相関づけられた前記心腔の機械的復旧パラメータのプロットされたデータ点を求めるために、前記期外収縮血圧値を前記基準収縮期血圧値とともに処理すること、

(v) 前記期外収縮補充間隔を増加させること、および

(vi) 繰り返すことであつて、それによつて、前記機械的復旧パラメータを構成する複数の期外収縮補充間隔における前記期外収縮血圧値からの複数のプロットされたデータ点を得るために、動作(i)ないし(v)を所定回数繰り返すこと、  
を行うようにする、前記基準血圧値の提供後に動作する手段と、

前記導出された機械的復旧パラメータを記憶する手段と、

前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にするために、前記記憶された機械的復旧パラメータを取得する手段と、

を備える埋め込み可能な医療デバイス。

【請求項28】

前記基準血圧値および前記期外収縮血圧値は血圧変化率値である請求項27に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

【請求項29】

前記基準血圧値および前記期外収縮血圧値は収縮期血圧変化率値である請求項27に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

【請求項30】

前記基準血圧値および前記期外収縮血圧値は拡張期血圧変化率値である請求項27に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

【請求項31】

前記処理動作は、前記期外収縮血圧値を前記基準血圧値で割ることをさらに含む請求項27に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

【請求項32】

埋め込み可能な医療デバイスにおいて、心不全患者の心臓の機械的復旧の関数として心不全の状態を監視し治療を送出する方法であつて、

(a) 心周期補充間隔を有する心腔の安定な心拍数を求めるステップと、

(b) 期外収縮補充間隔を求めるステップと、

10

20

30

40

50

- (c) 前記心周期補充間隔中に前記期外収縮補充間隔を計時するステップと、  
(d) 前記期外収縮補充間隔のタイムアウト時に前記心腔の収縮強度を増大させる期外収縮後増強を誘導するための、期外収縮電気刺激を選択的に発生して前記心腔に印加するステップと、  
(e) 心周期の少なくとも一部にわたり心腔内の血圧を測定し、血圧値を提供するステップと、  
(f) ステップ(b)で前記期外収縮補充間隔を毎回変化させて、所定の一連の心周期の間、ステップ(b)ないし(e)を繰り返すステップであって、それによって、ステップ(e)で一連の血圧測定値を蓄積する、繰り返すステップと、  
(g) 複数の心周期中の相異なる期外収縮補充間隔において早期に前記心腔に印加される電気刺激に対する前記心腔の機械的応答を表す前記蓄積された一連の血圧測定値から前記心腔の機械的復旧パラメータを求めるステップと、  
(h) 前記導出された機械的復旧パラメータを記憶するステップと、  
を含む方法。

【請求項33】

前記記憶された機械的復旧パラメータを取得するステップであって、それによって、前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にする、取得するステップをさらに含む請求項32に記載の方法。

【請求項34】

前記基準血圧値および前記期外収縮血圧値は血圧変化率値である請求項32に記載の方法。

【請求項35】

前記基準血圧値および前記期外収縮血圧値は収縮期血圧変化率値である請求項32に記載の方法。

【請求項36】

前記基準血圧値および前記期外収縮血圧値は拡張期血圧変化率値である請求項32に記載の方法。

【請求項37】

前記処理動作は、前記期外収縮血圧値を前記基準血圧値で割ることをさらに含む請求項32に記載の方法。

【請求項38】

埋め込み可能な医療デバイスにおいて、心不全患者の心臓の再循環分画の関数として心不全の状態を監視する方法であって、

心周期補充間隔を有する心腔の安定な心拍数を求めるステップと、  
期外収縮補充間隔を求めるステップと、

前記心周期補充間隔中に前記期外収縮補充間隔を計時するステップと、

前記期外収縮補充間隔のタイムアウト時に前記心腔の収縮強度を増大させる期外収縮後増強を誘導するための、期外収縮電気刺激を選択的に発生して前記心腔に印加するステップと、

前記心腔への前記期外収縮電気刺激の印加後の一連の心周期中に、心周期の少なくとも一部にわたり前記心腔の収縮強度の指標を測定し、収縮強度値を提供するステップと、

前記期外収縮補充間隔の満了時に早期に前記心腔に印加される電気刺激に対する前記心腔の機械的応答を表す前記蓄積された一連の収縮強度値から前記心腔の再循環分画パラメータを求めるステップと、

前記導出された機械的再循環分画パラメータを記憶するステップと、  
を含む方法。

【請求項39】

前記記憶された再循環分画パラメータを取得するステップであって、それによって、前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にする、取得するステップをさらに含む請求項38に記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 4 0】**

埋め込み可能な医療デバイスにおいて、心不全患者の心臓の再循環分画の関数として心不全の状態を監視する装置が、

心周期補充間隔を有する心腔の安定な心拍数を求める手段と、  
期外収縮補充間隔を求める手段と、

前記心周期補充間隔中に前記期外収縮補充間隔を計時する手段と、

前記期外収縮補充間隔のタイムアウト時に前記心腔の収縮強度を増大させる期外収縮後増強を誘導するために、期外収縮電気刺激を選択的に発生して前記心腔に印加する手段と、前記心腔への前記期外収縮電気刺激の印加後の一連の心周期中に、心周期の少なくとも一部にわたり前記心腔の収縮強度の指標を測定し、収縮強度値を提供するように動作可能な手段と、

前記期外収縮補充間隔の満了時に早期に前記心腔に印加される電気刺激に対する該心腔の機械的応答を表す前記蓄積された一連の収縮強度値から前記心腔の再循環分画パラメータを求める手段と、

前記導出された機械的復旧パラメータを記憶する手段と、

前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にするために、前記記憶された機械的復旧パラメータを取得する手段と、

を備える埋め込み可能な医療デバイス。

**【請求項 4 1】**

埋め込み可能な医療デバイスにおいて、心不全患者の心臓の再循環分画の関数として心不全の状態を監視するシステムが、

ペーシングされた心周期を開始する前記心腔の収縮をもたらすために、ペーシングパルスを選択的に発生して少なくとも1つの心腔に印加するペーシングパルス発生手段と、

前に発生され印加されたペーシングパルスから期外収縮補充間隔を計時する期外収縮補充間隔計時手段と、

前記期外収縮補充間隔のタイムアウト時に前記心腔の収縮強度を増大させる期外収縮後増強を誘導するために、電気刺激を選択的に発生して前記少なくとも1つの心腔に印加する期外収縮刺激発生手段と、

心周期の少なくとも一部にわたり心腔内の血圧を測定し、測定された血圧値を提供する血圧測定手段と、

ペーシングパルスを発生して前記心腔に印加する前記ペーシングパルス発生手段の動作、印加されたペーシングパルスの後に所定の期外収縮補充間隔を計時する前記期外収縮補充間隔計時手段の動作、前記期外収縮補充間隔のタイムアウト時に期外収縮刺激を発生して前記心腔に印加する前記期外収縮刺激発生手段の動作、および前記期外収縮刺激が印加される心周期および前記期外収縮刺激が印加される心周期後の所定数の心周期における前記心腔の収縮力を表す再循環分画血圧値を求める前記血圧測定手段の動作を選択的に有効化し、それによって、前記心腔の前記再循環分画パラメータを表す上記求められた血圧値のデータセットを導出する、再循環分画パラメータ導出手段と、

前記導出された再循環分画パラメータを記憶する手段と、

前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にするために、前記記憶された再循環分画パラメータを取得する手段と、

を備える埋め込み可能な医療デバイス。

**【請求項 4 2】**

前記再循環分画パラメータ導出手段は、

固定レートペーシングを直接または間接に前記心腔に供給し、定常状態SSでの心腔の心拍数を第1の所定数のペーシングされたSS心周期にわたり安定化させるために、前記パルス発生手段を動作させる手段と、

期外収縮ES刺激を、少なくとも1つのペーシングされたES心周期中のペーシングパルスから計時された期外収縮間隔後に心腔に供給するように前記パルス発生手段を動作させる手段と、

10

20

30

40

50

最後のペーシングされた E S 心周期の後の第 2 の所定数のペーシングされた心周期の少なくとも一部にわたり所定のサンプルレートで、送出されたペーシングパルスにより直接または間接に脱分極される前記心腔内で N 個の血圧 P および変化率 d P / d t の測定を行うように前記血圧測定手段を動作させる手段と、

前記最後のペーシングされた E S 心周期の後の前記第 2 の所定数のペーシングされた心周期の各心周期中の最大血圧変化率 d P / d t MAX ( E S ) を求める手段であって、前記求められた d P / d t MAX ( E S ) 値および前記ペーシングされた心周期数は再循環 R F パラメータデータセットを構成する、前記最大血圧変化率を求める手段を備え、それにより、それぞれの記憶された R F パラメータデータセットのそれぞれの求められた d P / d t MAX ( E S ) 値が、前記ペーシングされた心周期数に対してプロットされて、前記 E S 刺激の送出後の前記心腔における P E S P 効果の減衰を反映する一定時間にわたる d P / d t MAX ( E S ) 値の指數関数的減衰を示すようになることが可能である請求項 4 1 に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

#### 【請求項 4 3】

前記再循環分画パラメータ導出手段は、

少なくとも 1 つの S S ペーシングされた心周期中に所定のサンプルレートで、送出されたペーシングパルスにより直接または間接に脱分極される前記心腔内で N 個の血圧 P および変化率 d P / d t の測定を行う、前記血圧測定手段を動作させる手段と、

前記 S S 心周期中の最大血圧変化率 d P / d t MAX ( S S ) を求める手段と、

前記少なくとも 1 つの求められた d P / d t MAX ( E S ) 値が前記 d P / d t MAX ( S S ) 値を超えることを判定する手段と、

をさらに備える請求項 4 2 に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

#### 【請求項 4 4】

埋め込み可能な医療デバイスにおいて、心不全患者の心臓の再循環分画の関数として心不全の状態を監視する方法であって、

ペーシングされた心周期を開始する前記心腔の収縮をもたらすために、ペーシングパルスを発生して少なくとも 1 つの心腔に印加するステップと、

前に発生された印加されたペーシングパルスから期外収縮補充間隔を計時するステップと、前記期外収縮補充間隔のタイムアウト時に前記心腔の収縮強度を増大させる期外収縮後増強を誘導するために、期外収縮電気刺激を発生して前記少なくとも 1 つの心腔に印加するステップと、

心周期の少なくとも一部にわたり心腔内の血圧を測定し、測定された血圧値を提供するステップであって、それによって、前記期外収縮刺激が印加される心周期および前記期外収縮刺激が印加される心周期後の所定数の心周期における前記心腔の収縮力を表す再循環分画血圧値を求め、それにより前記心腔の前記再循環分画パラメータを表す上記求められた血圧値のデータセットが導出される、前記心腔内の血圧を測定し、測定された血圧値を提供するステップと、

前記導出された機械的再循環分画パラメータを記憶するステップと、  
を含む方法。

#### 【請求項 4 5】

前記記憶された再循環分画パラメータを取得するステップであって、それによって前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にする、取得するステップをさらに含む請求項 4 4 に記載の方法。

#### 【請求項 4 6】

ペーシングパルスを発生して印加する前記ステップは、

定常状態での心腔の心拍数を前記期外収縮電気刺激の送出前の第 1 の所定数のペーシングされた心周期にわたり安定化させるために、固定レートペーシングを直接または間接に前記心腔に供給するステップと、

前記定常状態 S S での心腔の心拍数をその後の第 2 の所定数のペーシングされた心周期にわたり安定化させるための、固定レートペーシングを直接または間接に前記心腔に供給す

10

20

30

40

50

るステップとをさらに含み、

前記血圧測定ステップは、

最後のペーシングされた E S 心周期の後の第 2 の所定数のペーシングされた心周期の少なくとも一部にわたり所定のサンプルレートで、送出されたペーシングパルスにより直接または間接に脱分極される前記心腔内で N 個の血圧 P および変化率 d P / d t の測定を行うステップと、

前記第 2 の所定数のペーシングされた心周期の各心周期中の最大血圧変化率 d P / d t M A X ( E S ) を求めるステップであって、前記求められた d P / d t M A X ( E S ) 値および前記ペーシングされた心周期数は再循環分画 R F パラメータデータセットを構成する、前記最大血圧変化率を求めるステップと、

をさらに含み、

それにより、それぞれの記憶された R F パラメータデータセットのそれぞれの求められた d P / d t M A X ( E S ) 値が、前記ペーシングされた心周期数に対してプロットされて、前記 E S 刺激の送出後の前記心腔における P E S P 効果の減衰を反映する一定時間にわたる d P / d t M A X ( E S ) 値の指数関数的減衰を示すようにすることが可能である請求項 4 4 に記載の方法。

#### 【請求項 4 7】

前記再循環分画パラメータ導出ステップは、

少なくとも 1 つの S S ペーシングされた心周期中に所定のサンプルレートで、送出されたペーシングパルスにより直接または間接に脱分極される前記心腔内で N 個の血圧 P および変化率 d P / d t の測定を行うステップと、

前記 S S 心周期中の最大血圧変化率 d P / d t M A X ( S S ) を求めるステップと、

前記少なくとも 1 つの求められた d P / d t M A X ( E S ) 値が前記 d P / d t M A X ( S S ) 値を超えることを判定するステップと、

をさらに含む請求項 4 6 に記載の方法。

#### 【請求項 4 8】

埋め込み可能な医療デバイスにおいて、心周期中に心不全患者の心臓の弛緩時定数 t a u の関数として心不全の状態を監視するシステムが、

心周期の少なくとも一部にわたり心腔内の血圧を定期的に測定し、血圧 P および血圧変化率 d P / d t を含む測定された血圧値のセットを提供する血圧測定手段と、

前記血圧変化率のセットのうちから前記血圧変化率の最小値を求める手段と、

前記血圧変化率の求められた最小値の測定された心周期における時刻を求める手段と、

前記血圧変化率の求められた最小値の測定された心周期における求められた時刻から測定される時間ウィンドウ内の血圧値のサンプルのセットの関数として t a u パラメータを導出する手段と、

前記導出された t a u パラメータを記憶する手段と、

前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にするために、前記記憶された t a u パラメータを取得する手段と、

を備える埋め込み可能な医療デバイス。

#### 【請求項 4 9】

ペーシング補充間隔を計時する手段と、

前記ペーシング補充間隔のタイムアウト時に前記心腔の収縮をもたらし、ペーシングされた心周期を開始するために、ペーシングパルスを発生して少なくとも 1 つの心腔に印加する手段と、

ペーシングされた心周期中に前記心腔内の血圧を測定するために、前記血圧測定手段を有効化する手段と、

をさらに備える請求項 4 8 に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

#### 【請求項 5 0】

埋め込み可能な医療デバイスにおいて、心周期にわたり心不全患者の心臓の弛緩時定数 t a u の関数として心不全の状態を監視する方法であって、

10

20

30

40

50

心周期の少なくとも一部にわたり心腔内の血圧を定期的に測定し、血圧 P および血圧変化率  $dP/dt$  を含む測定された血圧値のセットを提供するステップと、

前記血圧変化率のセットのうちから前記血圧変化率の最小値を求めるステップと、

前記血圧変化率の求められた最小値の測定された心周期における時刻を求めるステップと、

前記血圧変化率の求められた最小値の測定された心周期における求められた時刻から測定される時間ウィンドウ内の血圧値のサンプルのセットの関数として tau パラメータを導出するステップと、

前記導出された tau パラメータを記憶するステップと、

を含む心不全の状態を監視する方法。

10

#### 【請求項 5 1】

前記血圧測定ステップは、

ペーシング補充間隔を計時するステップと、

前記ペーシング補充間隔のタイムアウト時に前記心腔の収縮をもたらし、ペーシングされた心周期を開始するために、ペーシングパルスを発生して少なくとも 1 つの心腔に印加するステップと、

ペーシングされた心周期中に前記心腔内の血圧を測定するために、前記血圧測定手段を有効化するステップと、

をさらに含む請求項 5 0 に記載の方法。

20

#### 【請求項 5 2】

前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にするために、前記記憶された tau パラメータを取得するステップをさらに含む請求項 5 0 に記載の方法。

#### 【請求項 5 3】

埋め込み可能な医療デバイスにおいて、心臓のエラスタンスの関数として患者の心臓の心不全の状態を監視するシステムが、

心周期を画定する手段と、

心周期の少なくとも一部にわたり心腔の容積を測定し、内腔容積値を提供する心腔容積測定手段と、

心周期の少なくとも一部にわたり心腔内の血圧を測定し、血圧値を提供する血圧測定手段と、

30

複数の心周期にわたる収縮終期内腔容積に対する収縮終期血圧のプロットされたセットの勾配を表すエラスタンスパラメータを導出するエラスタンスパラメータ導出手段と、を備え、該エラスタンスパラメータ導出手段は、

( a ) 前記心腔の自然の、内因性の、またはペーシングされた脱分極の一連の心周期にわたり所定のサンプルレートで前記心腔の N 個の血圧 P の測定および N 個の容積 V の測定を行うように前記血圧測定手段および前記心腔容積測定手段を動作させる手段と、

( b ) 各心周期内の収縮終期点における前記収縮終期血圧  $P_{ES}$  および収縮終期容積  $V_{ES}$  を選択する手段と、

( c ) 閾相関係数  $R^2$  を設定する手段と、

( d ) 収縮終期  $[P_{ES}, V_{ES}]$  データ点の n 個のセットを蓄積する手段と、

( e ) 前記サンプリングされたデータセットの勾配、サンプル相関係数 R およびサンプル 2 乗相関係数  $R^2$  を導出するため、 $[P_{ES}, V_{ES}]$  データ点の n 個のセットの線形回帰を実行する手段と、

( f ) 前記サンプル 2 乗相関係数  $R^2$  を前記閾 2 乗相関係数  $R^2$  と比較する手段と、

( g ) 前記サンプル 2 乗相関係数  $R^2$  が前記閾 2 乗相関係数  $R^2$  を超える場合、前記導出された勾配を前記収縮終期エラスタンスとして記憶する手段と、

をさらに備える埋め込み可能な医療デバイス。

40

#### 【請求項 5 4】

前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にするために、前記記憶されたエラスタンスパラメータを取得する手段をさらに備える請求項 5 3 に記載の埋め込み可能な医療デバイ

50

ス。

**【請求項 5 5】**

前記心周期を画定する手段は、心周期を開始する前記心腔の収縮をもたらすために、ペーシングパルスを選択的に発生して少なくとも1つの心腔に印加するパルス発生手段をさらに備える請求項53に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

**【請求項 5 6】**

前記心周期を画定する手段は、前記少なくとも1つの心腔における心臓の電気信号を検知し、心周期を開始する心臓の収縮を示す検知事象信号を供給する電気信号検知手段をさらに備える請求項53に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

**【請求項 5 7】**

前記収縮終期エラスタンスパラメータ導出手段は、

前記サンプル2乗相関係数 $R^2$ が前記閾2乗相関係数 $R^2$ を超えない場合、前記サンプル2乗相関係数 $R^2$ が前記閾2乗相関係数 $R^2$ を超えるまで、[ $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$ ]データ点の最も古いセットが[ $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$ ]データ点の最も新しいセットによりFIFO方式で置換されるようにして[ $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$ ]データ点のn個のセットを生成するために手段(a)ないし(f)を連続的に動作させ、その後前記サンプル2乗相関係数 $R^2$ が前記閾2乗相関係数 $R^2$ を超えるときに前記導出された勾配を前記収縮終期エラスタンスとして記憶する手段(g)を動作させるように動作可能な手段をさらに備える請求項53に記載の埋め込み可能な医療デバイス。

**【請求項 5 8】**

埋め込み可能な医療デバイスにおいて、心臓のエラスタンスの関数として患者の心臓の心不全の状態を監視する方法であって、

心周期を画定するステップと、

心周期の少なくとも一部にわたり心腔の容積を測定し、内腔容積値を提供するステップと、

心周期の少なくとも一部にわたり心腔内の血圧を測定し、血圧値を提供するステップと、複数の心周期にわたる収縮終期内腔容積に対する収縮終期血圧のプロットされたセットの勾配を表すエラスタンスパラメータを導出するステップと、

を含み、前記エラスタンスパラメータを導出するステップは、

(a) 前記心腔の自然の、内因性の、またはペーシングされた脱分極の後の一連の心周期にわたり所定のサンプルレートで該心腔のN個の血圧Pの測定およびN個の容積Vの測定を行うように前記血圧測定手段および前記心腔容積測定手段を動作させるステップと、

(b) 各心周期内に収縮終期点における収縮終期血圧 $P_{ES}$ 測定値および収縮終期容積 $V_{ES}$ 測定値を選択するステップと、

(c) 閾相関係数 $R^2$ を設定するステップと、

(d) 収縮終期[ $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$ ]データ点のn個のセットを蓄積するステップと、

(e) 前記サンプリングされたデータセットの勾配、サンプル相関係数Rおよびサンプル2乗相関係数 $R^2$ を導出するために、[ $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$ ]データ点のn個のセットの線形回帰を実行するステップと、

(f) 前記サンプル2乗相関係数 $R^2$ を前記閾2乗相関係数 $R^2$ と比較するステップと、

(g) 前記サンプル2乗相関係数 $R^2$ が前記閾2乗相関係数 $R^2$ を超える場合、前記導出された勾配を前記収縮終期エラスタンスとして記憶するステップと、

をさらに含む方法。

**【請求項 5 9】**

前記患者の心臓の心不全の状態の判定を可能にするために、前記記憶されたエラスタンスパラメータを取得するステップをさらに含む請求項58に記載の方法。

**【請求項 6 0】**

前記心周期を画定するステップは、心周期を開始する前記心腔の収縮をもたらすために、ペーシングパルスを選択的に発生して少なくとも1つの心腔に印加するステップをさらに含む請求項58に記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 6 1】**

前記心周期を画定するステップは、前記少なくとも 1 つの心腔における心臓の電気信号を検知し、心周期を開始する心臓の収縮を示す検知事象信号を供給するステップをさらに含む請求項 5 8 に記載の方法。

**【請求項 6 2】**

前記収縮終期エラスタンスパラメータ導出ステップは、

ステップ( a )ないし( f )を連続的に繰り返すステップであって、それによって、ステップ( f )で前記サンプル 2 乗相関係数  $R^2$  が前記閾 2 乗相関係数  $R^2$  を超えるまで、[  $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$  ] データ点の最も古いセットが [  $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$  ] データ点の最も新しいセットにより FIFO 方式で置換されるようにして [  $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$  ] データ点の n 個のセットを生成する、ステップ( a )ないし( f )を連続的に繰り返すステップと、

10

ステップ( f )で前記サンプル 2 乗相関係数  $R^2$  が前記閾 2 乗相関係数  $R^2$  を超えるときに、ステップ( g )における前記導出された勾配を前記収縮終期エラスタンスとして記憶するステップと、

20

をさらに含む請求項 5 8 に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、包括的に埋め込み可能な医療デバイスに関し、より詳細には、医師が心臓の状態を診断し適切な治療を処方することを可能にするために鬱血性心不全( CHF )または心原性ショックのような急性または慢性の機械的心機能障害の徴候を監視する埋め込み可能なモニタに関する。

20

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

慢性 CHF にかかっている患者は、FrankとStarlingにより支持されている既知の異量性(heterometric)自己調節原理に従って、左心室拡張終期圧の上昇を呈する。これは、心室壁の剛性の増大に伴う左心室のコンプライアンスの減少に起因して左心室拡張終期容積が正常にとどまる間に起こり得る。慢性の高血圧、虚血、梗塞または特発性心筋症に起因する CHF は、心房および心室の筋コンプライアンスの減少に関わる障害された収縮期および拡張期機能に関連している。これらは、慢性疾患過程または、特定の疾患過程がある場合もしくはない場合の心臓手術からの合併症に関連する状態であり得る。ほとんどの心不全患者は通常、心室性徐脈につながる伝導系の欠陥を被らず、むしろ心筋の収縮機能の全般的衰弱、それに付随する拡大、心筋弛緩の障害、および収縮に続く拡張期における心室充満特性の低下を含み得る症候を被る。肺水腫、息切れ、および全身血圧の崩壊は、心不全の急性増悪に関連する。これらのすべての疾患過程は、軽度または中等度の運動および他の身体器官の正しい機能を維持するには不十分な心拍出量につながり、進行性の悪化は最終的に心原性ショック、不整脈、電気機械解離、そして死を引き起こす。

30

**【0 0 0 3】**

このような患者は通常、薬物治療により処置される。薬物としてはジギタリスがあるが、これは中毒および効能の喪失につながることがある。収縮性を増大させるために、筋細胞のさまざまな受容体を標的とし、心組織を直接刺激する目的で設計された多くの変力薬が最近利用可能になっている。しかし、これらの薬物はそれらの意図された目的で常に働くとは限らないことに加えて、多くの望ましくない副作用の可能性が存在する。これは特に、末期心不全にかかっている患者に特徴的である。

40

**【0 0 0 4】**

初期の埋め込み可能な心ペーシングでは、対(paired)ペーシング(補充間隔のタイムアウト時に 2 個以上の近接した間隔のペーシングパルスが送出される)と、トリガスナワチ結合ペーシング(補充間隔を終結させる P 波または R 波の検出に続いて 1 個以上のペーシングパルスが送出される)が、比較的短いパルス間間隔(イヌでは 150 ~ 250 ミリ秒、ヒトの被験者では約 300 ミリ秒)で、有益に心拍数を減速させ心拍出量を増大させるこ

50

とが観察された。第1のペーシングされた、または自発脱分極の相対不応期内に印加される第2のパルスの結果は、付随する機械的心筋収縮なしに、不応期を延長し、その自発律動から心拍数の減速をもたらすことである。当時以来この減速効果は多くの応用例で使用されている。その応用例には、心房性および心室性頻脈の処置が含まれるが、この治療では、例えば米国特許第3,857,399号および同第3,939,844号に教示されているように、単一パルスまたはパルスのバーストが、頻脈間隔より短くその一部として設定可能な結合間隔で自発頻脈事象に結合される。結合ペーシングによる心拍数の減速は、広い限界内で、後続の結合ペーシングでレートを増減させる能力を伴う。

#### 【0005】

心腔の対および結合刺激もまた、同一譲受人の米国特許第5,213,098号に詳細に記載されている期外収縮後増強（PESP）として知られる現象を通じて、収縮力効果の増強を引き起こす。心臓の収縮力は、対または結合刺激が加えられる心周期中に増大し、その増大はいくつかの後続の心周期にわたり持続するが徐々に減衰する。同じくいくつかの後続の心周期にわたり持続するが徐々に減退する他の測定可能なPESP効果としては、ピーク収縮期血圧の変化、心室筋の収縮レートの変化とその結果として生じる心室内圧の上昇率（dP/dt）の増大、冠血流の増大、および拍動あたりの心臓の酸素摂取量の増大がある。研究者たちは、PESPが同一レートでの単一パルス刺激に比較して35%～70%の心筋酸素消費量の増大を伴い、駆出分画の大幅な改善に関連していることを観察した。第3の刺激の追加は、心筋酸素摂取量をさらに増大させたが、いかなる付随する心筋収縮力の増大も観察されなかった。冠血流の変調は、このような研究で観察された心臓の酸素消費量と概ね平行している。

#### 【0006】

対刺激により生じる顕著な増強効果に導かれ、一部の研究者たちは、PESP刺激はヒトの心不全の処置に有益であろうと推測し、イヌに誘発した急性心不全の処置においてその技法を用いて研究を行った。これらのイヌでこのような対ペーシングにより生じる左心室性能および心拍出量の改善が数人の研究者たちにより観察された。比較的正常なイヌの心臓に対して行われた他の研究では、おそらくは反射代償に起因して、対ペーシングは心拍出量の増大をもたらさないことが確認された。初期の研究者たちは、心房および心室内腔の対および結合刺激を使用して多数の動物およびヒトの研究を行い、PESP効果を使用しようと努力して医療デバイスがMedtronic, Inc.およびその他の会社により入手可能となつた。しかし、近接したタイミングの対および結合ペーシングパルス、特に当時埋め込み可能なペースメーカーで使用された高エネルギーペーシングパルスの印加は、敏感な患者の心臓に頻脈性不整脈を惹き起し得ることが認識された。PESP効果を利用しようとする努力は大部分放棄された。行われた調査および研究の歴史は、上に参照した米国特許第5,213,098号に記載されている。

#### 【0007】

二心腔ペーシングが開発されて以来、Medtronic, Inc.およびその他の会社によって市販されている、DDDおよびDDDRペーシングシステムを含む従来の房室（AV）同期ペーシングシステムもまた、さまざまな徐脈状態と同様にCHFの処置にも処方されている。心不全症候にかかっているある一定の患者群は、徐脈の有無にかかわらず、心室充満および後続の収縮への心房収縮の追加寄与に起因して、AV同期ペーシングにより血行動態がずっと良好になる傾向がある。しかし、このような患者における固定または生理センサ駆動レート応答ペーシングは、心拍出量の改善およびこのような疾患過程に付随する症候の軽減につながるとは限らない。その理由は、CHFにより引き起こされる心拍出量の障害の程度を評価すること、および心拍出量を最大化するのに最適なペーシングパラメータを求めることが困難なためである。同一譲受人の米国特許第5,626,623号に記載されているように、AV遅延の大きさは、患者の徹底的な精密検査を必要とする圧力データを取得することを要求する1つのファクタである。

#### 【0008】

上に参照した米国特許第5,213,098号は、対および/またはトリガペーシング刺

10

20

30

40

50

激パルスを右心房および／または右心室に印加する P E S P 心ペーシングエネルギー刺激器を開示している。この刺激器は、 C H F またはその他の心機能障害の処置用に P E S P 効果を誘導し最適化するために、トリガまたは対ペーシングの定期的送出の頻度またはその送出間の心周期数を制御するための 1 つまたは複数のセンサおよび信号処理回路を組み込んでいる。第 1 のセンサ、例えば心室または動脈の血圧または血流センサは、心臓の性能を監視し心性能係数 ( C P I ) を生成するために使用される。第 2 のセンサ、例えば冠静脈洞に設置される酸素飽和度センサは、心筋ストレスを監視し心ストレス係数 ( C S I ) を生成して性能とストレスのバランスをとるために使用される。開示されている P E S P 刺激器は、二心腔 ( D D D ) ペーシングシステムに組み込まれてもよく、これには生理的レート制御があってもなくてもよく、またバックアップ用のカーディオバージョン／ディフィブリレーション治療能力があってもなくてもよく、また別個の単一目的のデバイス内にあってもよい。 P E S P 刺激器は、心室の充満を増強するための心房刺激に特定の応用を有する。

#### 【 0 0 0 9 】

例えば P C T W O 9 7 / 2 5 0 9 8 号を含む一連の P C T 公報は、 1 つまたは複数の「非興奮性」の陽極または陰極刺激パルスを心臓に印加することを記載し、心臓を捕捉することなく L V 性能の改善が実現されると主張している。同一譲受人の別の米国特許第 5 , 8 0 0 , 4 6 4 号では、従来の陰極闘上ペーシングパルスに、より強く機械的に応答するように心臓を条件づけるために、闘下陽極刺激が心臓に供給されている。

#### 【 0 0 1 0 】

このように、 C H F を含む心不全の処置のために、さまざまな刺激治療方式が提案されており、これには闘上および／または闘下刺激の対または結合ペーシングパルスまたはパルス列の印加が含まれる。さらに、上に参照した特許および公報には、 1 つまたは複数の心腔への刺激パルスの単一部位および複数部位送出のためのさまざまな電極が提案されている。しかし、このような刺激から利益を得る適当な候補を経済的に判定し、所与の刺激治療方式および／または電極アレイの効力を測定することは困難なままである。心不全患者について、その患者がこのようなシステムの埋め込みの候補であるかどうかを判定するためには、詳しいカテーテル手法が行われなければならない。その場合、いかなる所与の処置の効力も、埋め込み時および定期的な埋め込み後の追跡臨床試験で評価されなければならない。患者の精密検査および追跡試験は、 1 日のタイムスパンにわたる心不全状態を表すために、既知の患者の活動、患者の姿勢、および患者が覚醒中かそれとも睡眠中かを考慮に入れ、またはシミュレートしなければならない。

#### 【 0 0 1 1 】

徐脈または頻脈性不整脈エピソードと、それに対してペースメーカーまたは I C D により提供される応答の記録を提供するために、生理データおよびデバイス動作データの収集能力が、最新の埋め込み可能な心ペースメーカーおよび埋め込み可能なカーディオバータ／ディフィブリレータ ( I C D ) には含まれている。当技術分野で既知のように、記憶された生理データ、デバイス動作データおよび患者データは、リアルタイム E G M データとともに、表示および医療保健介護提供者による分析のために、体外プログラマーへアップリンク遠隔測定送信され得る。

#### 【 0 0 1 2 】

さらに、現在のところ刺激能力、例えば心ペーシングまたはカーディオバージョン／ディフィブリレーションを含まない埋め込み可能な心モニタが、患者の心臓の血行動態および電気信号を監視するために臨床的に使用されるか、または使用のために提案されている。このような埋め込み可能なモニタは、臨床状況でよりも長い期間にわたるデータを生成するために患者に埋め込まれる。このデータは、同じように取得することが可能であり、散発的に、または日常生活のある一定の負荷およびストレスの下で現れる、 C H F を含む心機能障害を診断するために使用することができる。

#### 【 0 0 1 3 】

同一譲受人の米国特許第 5 , 3 3 1 , 9 6 6 号および P C T 公報 W O 9 8 / 0 2 2 0 9 号

10

20

30

40

50

に開示されているような、心臓から離れた電極から心電図を記録するための1つのこのような埋め込み可能なEGMモニタは、離間したハウジングのEGM電極を有するMedtronic REVEAL挿入可能ループレコーダに具現化されている。心臓内またはその付近に置かれた電極からのEGMならびにその他の生理センサ由来の信号、例えば血圧、血液ガス、温度、心臓および/または胸部の電気インピーダンス、ならびに患者活動の1つまたは複数を記録するための、より精巧な埋め込み可能な血行動態モニタ(IHM)もまた提案されている。Medtronic CHRONICLE IHMはこのようなモニタの例であり、このモニタは、EGM検知電極と同様に容量性の血圧および温度センサを有する、同一譲受人の米国特許第5,564,434号に記載されているタイプのリード線を通じて結合される。このような埋め込み可能なモニタは、心不整脈または心不全にかかっている患者に埋め込まれると、長期間にわたる、かつ患者が日常活動に従事している間の心臓の状態を判定する際に利用可能な日時スタンプ付きデータを蓄積する。

10

## 【0014】

CHFモニタ/刺激器は、同一譲受人の米国特許第6,104,949号に開示されている。これは、患者の姿勢とともに経胸郭インピーダンスを検知し、その記録を、CHFの程度および進行を診断し評価するために提供する。検知される経胸郭インピーダンスは、肺の血液または流体内容量に応じて定まり、CHFの症候である肺水腫の検出および定量に役立つ。経胸郭インピーダンスは、姿勢、すなわち被験者が横になっているかそれとも立っているかによって影響される。治療送出および/または生理データ記憶の決定のため、肺水腫の存在および程度を判定するために、検知された経胸郭インピーダンスは、患者姿勢検出器の出力と相関づけられる。

20

## 【0015】

心機能のレベルを監視し評価した後、治療が指示される場合に医師が治療モードを決定することを可能にしたモニタ/刺激器が、米国特許第5,417,717号に開示されている。このモニタ刺激器は、インピーダンス、EGM、および/または圧力測定値を評価した後、さまざまな心パラメータを計算する。これらの計算の結果は、選択されるべき治療モードを決定する。治療は、デバイス自体により施行されてもよく、または心臓の機能向上させることを目標とするさまざまな周辺デバイスへ制御信号が遠隔測定送信されてもよい。別法として、デバイスは、監視を行い、治療を送出せずに情報の記憶または遠隔測定送信のいずれかを行うようにプログラムされてもよい。

30

## 【0016】

具体的には、この埋め込み可能なモニタ/刺激器は、心周期のすべての期(phase)を含む、心機能および収縮状態の従来のパラメータを監視する。したがって、測定される収縮状態の評価には、心弛緩および心収縮の両方の指標が含まれる。米国特許第4,674,518号に記載されているデュアルソース心室インピーダンスプレチスマグラフィー技法を利用して、モニタ/刺激器は、心室の充満および駆出の血行動態変化を評価することによって、または既知のアルゴリズムにより等容性期指標を計算することによって、心機能を監視する。主要な計算値としては以下のものが含まれる：(1) 収縮性の等容性指標としての圧力または体積の時間変化率、 $dP/dt$ または $dV/dt$ ；(2) 一回拍出量を拡張終期容積で割った既知の商による心機能の駆出期指標としての駆出分画；(3) 最大エラスタンス、 $E_M$ ；(4) Sagawaの方法を用いた収縮性のもう1つの駆出期指標としての、最大圧力 - 容積点を通る回帰勾配；(5) 既知の圧力 - 容積積分による一回拍出仕事；(6) 拡張期機能の尺度としてのGiantzの方法による最小拡張(終)期圧力 - 容積測定値の時間経過；および(7) 全体的機能のレベルの指標としての、心拍数と一回拍出量の既知の積による心拍出量計算値。

40

## 【0017】

心機能および収縮状態のこのパラメータ群の測定および記憶は心不全の状態に関する貴重な情報を提供することができるが、さらに高い価値のある他のパラメータがある。患者の自律神経状態に関する瞬間的变化は、血圧(P)、心拍数、および圧力変化率( $dP/dt$ )の収縮性尺度を変化させ、心臓の「真の」機能状態変化を反映しない可能性がある。

50

自律神経状態におけるこのような瞬間的变化は、上に参照した米国特許第6,104,949号で述べられているような姿勢变化、および、物を拾い上げようとして屈むことや、座位または臥位から突然に立ち上がることのようなその他の動作によって引き起こされる。比較的簡単に測定できる心信号および状態の改良された信号処理によって、このような患者の動作および姿勢变化の影響を受けにくい、(米国特許第6,104,949号にあるような肺水腫の尺度ではなく)心収縮機能障害状態の改良された評価を提供する心データが得ることが望ましいであろう。

### 【0018】

#### [発明の概要]

本発明によれば、埋め込み可能な刺激器およびモニタは、EGM信号と、絶対圧力P、発生圧力DP(DP = 収縮期P - 拡張期P)、および/またはdP/dtを含む血圧の尺度と、心腔容積(V)の尺度とを使用して、1つまたは複数の心周期にわたる心不全の状態を示す一群のパラメータを測定する。これらのパラメータには以下のものが含まれる:(1)弛緩または収縮時定数tau();(2)機械的復旧(MR)、すなわち心腔に印加された早期刺激に対する心腔の機械的応答;(3)再循環分画(RF)、すなわち一連の心周期にわたるPESP効果の減衰レート;および(4)収縮終期エラスタンス(E<sub>ES</sub>)、すなわち収縮終期の容積Vに対する血圧Pの比。これらの心不全状態パラメータは、患者の姿勢および活動レベルにかかわらず定期的に求められる。しかし、患者の心拍数が規則的であり、プログラムされた下方心拍数と上方心拍数の間の正常洞範囲内にあるときは、パラメータのうちのいくつかが測定されるだけであるか、またはデータのうちのいくつかが記憶されるだけである。パラメータデータは、日時スタンプおよびその他の患者データ、例えば患者の活動レベルに関連づけられ、関連づけられたパラメータデータは、後日に従来の遠隔測定システムを使用して取得するために、IMDメモリに記憶される。一定時間にわたるパラメータデータの増分的变化は、関連する任意の時刻および患者データを考慮に入れると、心臓のCHF状態の変化の程度の尺度を提供する。

### 【0019】

これらの機能を実行することが可能な埋め込み可能な刺激器およびモニタは、埋め込み可能なパルス発生器(IPG)と、電気的検知および刺激、血圧測定ならびに収縮および弛緩中の心腔容積測定のための少なくとも1つの、好ましくは複数的心腔と作用関係にあるように延びたリード線システムとを備える。IPGは、各関心の心腔ごとにに対する検知増幅器を有し、この検知増幅器は、その心腔から発する、またはその心腔を横切る心電気信号を検知するための電気刺激/検知電極を有するリード線導体を通じて結合され、検知増幅器が心房におけるP波または心室におけるR波を検出できるようにしている。IPGは、心房および/または心室補充間隔ならびに結合または対PESP刺激パルスのESIを計時するタイミング回路を有する。IPGは、各関心の心腔にペーシングパルスおよびPESP刺激パルスを送出する少なくとも1つの刺激/検知電極に結合されたパルス発生器を有する。IPGは、血圧PおよびdP/dtサンプルを導出するために各関心の心腔に、または各関心の心腔と作用関係にあるように、リード線導体を通じて遠位リード線部に配置される血圧センサと結合される血圧信号処理回路を有する。IPGはまた、心腔容積Vを表す信号を導出するために各関心の心腔内に、または各関心の心腔と関係するように配置される容積センサと結合された容積決定回路も有する。容積センサは、好ましくは、単一のインピーダンスリード線に沿って、または複数のインピーダンスリード線上に配置されるインピーダンス検知電極のセットを備え、インピーダンスセンサ電極に結合される容積決定回路は、選択された電極対の間のインピーダンスを検出する。インピーダンス検知電極は、別々の電極の間の距離および測定されるインピーダンスが、心腔壁の収縮および弛緩とともに変化するように、心腔の周りに分配される。

### 【0020】

埋め込み可能な刺激器およびモニタは、内因性洞心拍数がプログラムされた下方HRを下回るときに徐脈ペーシングを供給するために、单心腔、二心腔または多心腔レート応答ペースメーカー内に具現化され得る。あるいは、埋め込み可能な刺激器およびモニタは、こ

10

20

30

40

50

のような単心腔、二心腔または多心腔レート応答ペーシング能力とともに、頻脈性不整脈検出およびカーディオバージョン/ディファイブリレーションショック送出能力を含むICD内に具現化され得る。いずれの場合でも、心再同期ペーシング治療とともに、頻脈検出および抗頻脈ペーシングも組み込まれ得る。

#### 【0021】

埋め込み可能な刺激器およびモニタは、1つまたは複数の心不全パラメータ測定モードで動作する。それらのモードは、場合によって、測定されるPESP効果を誘導するための、期外収縮間隔(ESI)後の期外収縮(ES)パルスの送出を必要とする。留意されるべきことであるが、PESP能力はそれ自体、MR、RF、tau、およびE<sub>ES</sub>パラメータのうちの1つまたは複数が、心不全状態が進行したことを示すときに心収縮を強化して、収縮性の増大から利益を受け、弛緩時間を減少させ、また心拍出量を増大させるために、使用され得る。このような関係においては、刺激治療はPESP刺激またはペーシングと呼ばれる。本発明によれば、適用されるPESP刺激治療の効果は、心不全パラメータ測定モードに入りパラメータデータを収集することによって、一定時間にわたり観察され得る。

#### 【0022】

以上の発明の概要と、本発明の目的、利点および特徴は、ここでは単に、本発明が従来技術で提示された問題点を克服する方法のいくつかを指摘し、本発明を従来技術から区別するために提示されているのであって、いかなる点でも、本願において最初に提示され最終的に特許を受ける請求項の解釈に対する限定として作用することを意図していない。

#### 【0023】

本発明のこれらおよびその他の利点および特徴は、図面とともに考慮されるときに、本発明の好ましい実施形態の以下の詳細な説明から、より容易に理解されるであろう。図面において、同じ参照番号は、いくつかの図を通じて同一の構造を示す。

#### 【0024】

##### [発明を実施するための最良の形態]

以下の詳細な説明では、本発明を実行するための例示的実施形態を参考する。理解されるように、本発明の範囲から逸脱することなく他の実施形態も利用され得る。

#### 【0025】

好ましい実施形態について説明する前に、上に参照した米国特許第5,800,464号から複製した図22を参照する。この図は、左心における絶対血圧、大動脈血流量および心室容積の変動に関して、正常洞律動心周期に付随する電気脱分極波を示す。右心房および右心室は、PQRST複合波に関して、概ね左心房および左心室と類似の圧力、流量および容積の変動を呈する。理解されるように、本発明の監視および刺激治療様は、心臓の片側または両側のいずれに存在し、作用することもあり得る。心周期は、連続するPQRST複合波間の間隔において、心房および心室の弛緩後に、右心房および左心房が静脈血および酸素化血で再充満するときに完了する。洞律動において、脱分極間の間隔は500.0ms~1,000.0ms(ミリ秒)のオーダーであり、対応する洞心拍数はそれぞれ120bpm~60bpmであり得る。この時間間隔において、心房および心室は弛緩し、全心房サイズすなわち容積は、胸膜圧および呼吸の関数として変動し得る。図22の血圧ダイアグラムでは、心房および心室血圧が軌跡を変え、心周期のP波およびR波に遅れていることが観察され得る。期間(T<sub>0</sub>-T<sub>1</sub>)はAV間隔を包含する。

#### 【0026】

機能不全のSA結節またはAVブロックに起因する徐脈から生じる心不全症にかかっている患者では、心房および/または心室の従来のペーシングが、十分な心拍数およびAV同期性を回復するように処方され得る。例えば図22では、心房および/または心室ペーシングパルスは、P波と、一般にR波と呼ばれるQRS複合波の偏位とに先行するであろう。心拍出量は、心房または心室の心筋細胞が心房収縮期期間(T<sub>0</sub>-T<sub>1</sub>)および心室収縮期期間(T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>)の後で弛緩できることにより低下し得る。収縮期期間の延長は、図22に示すような受動充満時間(T<sub>4</sub>-T<sub>7</sub>)を縮小する。したがって、次の心周期に心房

10

20

30

40

50

および / または心室から駆出される血液の量は、最適値より小さくなり得る。これは特に C H F 患者またはその他の患者の場合に当てはまり、それらの患者では、心臓の剛性が増大し、受動充満期 ( $T_4 - T_7$ ) 中および心房収縮期 ( $T_0 - T_1$ ) 中の心充満が大幅に制限される。

#### 【 0 0 2 7 】

以下の説明から理解されるように、本発明の埋め込まれたモニタ / 刺激器は、前述のパラメータをある期間にわたる記憶された患者データとして取得するために利用され得る。処置中の医師は、患者データを精査して患者の心臓の心不全状態の評価を行うために、患者データのアップリンク遠隔操作を開始することができる。次に医師は、特定の治療が適当であるかどうかを判定し、ある期間に対する治療を処方する一方で、適用される治療が有益であるか否かを判定するための後の精査および評価のために記憶される患者データを再び蓄積することにより、適宜治療の定期的変更を行うことができる。このような治療としては、薬物治療と、P E S P 刺激を含む電気刺激治療ならびに単心腔、二心腔および多心腔（両心房および / または両心室）ペーシングを含むペーシング治療とが含まれる。さらに、悪性頻脈性不整脈にかかりやすい患者では、心不全状態の評価は、頻脈性不整脈の検出または分類のパラメータの設定と、送出される治療において考慮に入れることができる。

#### 【 0 0 2 8 】

したがって、本発明の実施形態は、1つまたは複数の心腔と作用関係にあるように配置されるセンサ、検知電極および電気刺激電極から患者の心臓の心不全状態を示す前述のパラメータを導出するように修正された多心腔ペーシングシステムとの関連で詳細に開示される。本発明のこの実施形態は、C H F および / または徐脈を処置するために、A V 順次、両心房および両心室、デマンド型で動作するペーシングシステム、心房追従、ならびに心房で検知されペーシングされる事象と同期して左心室および右心室の脱分極および収縮の同期性を回復するためのトリガペーシングとして動作するようにプログラムされ得る。したがって、本発明のこの実施形態は、上部および下部心腔の同期ならびに右および左の心房および / または心室の脱分極同期性を回復するためのA V 同期動作モードを有する2、3または4チャネルペーシングシステムとして動作するようにプログラム可能である。しかし、理解されるように、心不全状態を示すパラメータを導出するためには、下記の複雑な多心腔ペーシングシステムの構成要素の一部のみが、機能するように選択的にプログラムされるか、またはより単純な単心腔監視 / 刺激システム内に物理的に組み込まれるだけでよい。

#### 【 0 0 2 9 】

図1において、心臓10は、上部心腔、すなわち右心房（R A）および左心房（L A）と、下部心腔、すなわち右心室（R V）および左心室（L V）と、右心房の開口部から心房を側方に回って大心静脈を形成する冠静脈洞（C S）とを有し、大心静脈はさらに下行して大心静脈の枝となる。心周期は通常、右心房壁のS A結節における脱分極インパルスの発生から始まる。次にこのインパルスは、結節間路を経て右心房を伝導し、バッハマン束を経て左心房中隔に伝導される。R A脱分極波は、約40ms以内に房室（A V）結節および心房中隔に到達し、約70ms以内にR AおよびL Aの最遠壁に到達する。電気的活性化後の約50ms、心房が収縮する。総体的なR AおよびL Aの脱分極波は、体外E C G電極間で検知され表示されるとき、P Q R S T複合波のP波として現れる。それぞれR AもしくはL A上に、またはそれに近接して配置される1対の単極または双極ペーシング / 検知電極間を通る心房脱分極波の成分は、検知されたP波とも呼ばれる。体外E C G電極または埋め込まれた単極心房ペーシング / 検知電極の位置および間隔は多少の影響を有するが、正常なP波幅は、このような電極に結合された高インピーダンス検知增幅器により測定されるとき、幅80msを超えない。R AもしくはL A内に、またはそれに近接して配置される狭い間隔の双極ペーシング / 検知電極間で検知される正常な近接場P波は、高インピーダンス検知增幅器により測定されるとき、60ms以下の幅を有する。

#### 【 0 0 3 0 】

10

20

30

40

50

A V 結節に到達した脱分極インパルスは、約 1 2 0 m s の遅延の後、心室内中隔のヒス束に伝導される。脱分極波は、約 2 0 m s 後に心尖領域に到達してから、残りの 4 0 m s にわたりプルキンエ線維網を通って上行する。総体的な R A および L A の脱分極波と、脱分極した心筋の再分極に伴う後続の T 波とは、体外 E C G 電極間で検知され表示されるとき、P Q R S T 心周期複合波の Q R S T 部分と呼ばれる。R V もしくは L V 上に、またはそれに近接して配置される双極または単極ペーシング／検知電極対の間を通る Q R S 心室脱分極波の振幅が閾振幅を超えるとき、それは検知された R 波として検出される。体外 E C G 電極または埋め込まれた単極心室ペーシング／検知電極の位置および間隔は R 波検知に多少の影響を有するが、正常な R 波の持続時間は、高インピーダンス検知增幅器により測定されるとき、8 0 m s を超えない。R V もしくは L V 内、またはそれに近接して配置される狭い間隔の双極ペーシング／検知電極間で検知される正常な近接場 R 波は、高インピーダンス検知增幅器により測定されるとき、6 0 m s 以下の幅を有する。

10

20

30

40

### 【 0 0 3 1 】

正常な電気的活性化系列は、進行した C H F にかかっており心房内伝導遅延 ( I A C D ) 、左脚ブロック ( L B B B ) 、右脚ブロック ( R B B B ) 、および／または心室内伝導遅延 ( I V C D ) を呈している患者では非常に乱れる。これらの伝導欠陥は、R V 活性化と L V 活性化の間に大きい非同期性を生じる。心室間非同期性は、8 0 ~ 2 0 0 m s 以上にわたり得る。R B B B および L B B B 患者では、体表面 E C G で測定されるとき、Q R S 複合波は正常範囲を大きく超えて 1 2 0 m s ~ 2 5 0 m s の間に広がる。この幅の増大は、右心室と左心室の脱分極および収縮の同期性の欠如を示す。

### 【 0 0 3 2 】

図 1 はまた、心房および心室の A V 同期収縮を回復し、右心室および左心室の同時または順次ペーシングを行うための、前述のタイプの埋め込まれた多チャネル心ベースメーカーも示している。ベースメーカー I P G 1 4 は、皮膚と肋骨の間の患者の体内に皮下的に埋め込まれる。3 個の心内リード線 1 6 、 3 2 および 5 2 が I P G 1 4 をそれぞれ R A 、 R V および L V と接続する。各リード線は少なくとも 1 つの電気導体およびペーシング／検知電極を有し、リモート不関容器電極 2 0 が、 I P G 1 4 のハウジングの外表面の一部として形成される。以下でさらに説明するように、ペーシング／検知電極およびリモート不関容器電極 2 0 ( I N D \_ C A N 電極 ) は、ペーシングおよび検知の機能のために、いくつかの単極および双極ペーシング／検知電極の組合せを提供するように選択的に使用され得る。右心腔および左心腔内、またはその周りの図示されている位置もまた単なる例示である。さらに、 R A 、 L A 、 R V および L V の上もしくは内部またはそれに関連する電極部位に置かれるように適合した他のリード線およびペーシング／検知電極が、図示されているリード線およびペーシング／検知電極の代わりに使用されてもよい。

### 【 0 0 3 3 】

図示されている双極心内 R A リード線 1 6 は、静脈を通って心臓 1 0 の R A 心腔に入り、R A リード線 1 6 の遠端は取付機構 1 7 によって R A 壁に取り付けられる。双極心内 R A リード線 1 6 は、 I P G コネクタブロック 1 2 の双極ボアに差し込まれるインラインコネクタ 1 3 とともに形成され、インラインコネクタ 1 3 は、リード線本体 1 5 内の 1 対の電気絶縁導体に結合され、遠位チップ R A ペーシング／検知電極 1 9 および近位リング R A ペーシング／検知電極 2 1 に接続される。心房ペーシングパルスの送出および心房検知事象の検知は、遠位チップ R A ペーシング／検知電極 1 9 と近位リング R A ペーシング／検知電極 2 1 との間で行われ、ここで近位リング R A ペーシング／検知電極 2 1 は不関電極 ( I N D \_ R A ) として機能する。別法として、単極心内 R A リード線が、図示されている双極心内 R A リード線 1 6 の代わりに用いられ、 I N D \_ C A N 電極 2 0 とともに使用されることも可能である。あるいは、遠位チップ R A ペーシング／検知電極 1 9 および近位リング R A ペーシング／検知電極 2 1 の一方が、単極ペーシングおよび／または検知のために I N D \_ C A N 電極 2 0 とともに使用されることも可能である。

### 【 0 0 3 4 】

双極心内 R V リード線 3 2 は、静脈および心臓 1 0 の R A 心腔を通って R V に入り、そこ

50

でその遠位リングおよびチップ R V ベーシング / 検知電極 3 8 および 4 0 は、従来の遠位取付機構 4 1 により心尖の適所に固定される。R V リード線 3 2 は、I P G コネクタブロック 1 2 の双極ボアに差し込まれるインラインコネクタ 3 4 とともに形成され、インラインコネクタ 3 4 は、リード線本体 3 6 内の 1 対の電気絶縁導体に結合され、遠位チップ R V ベーシング / 検知電極 4 0 および近位リング R V ベーシング / 検知電極 3 8 に接続され、ここで近位リング R V ベーシング / 検知電極 3 8 は不関電極 (I N D \_ R V ) として機能する。別法として、単極心内 R V リード線が、図示されている双極心内 R V リード線 3 2 の代わりに用いられ、I N D \_ C A N 電極 2 0 とともに使用されることも可能である。あるいは、遠位チップ R V ベーシング / 検知電極 4 0 および近位リング R V ベーシング / 検知電極 3 8 の一方が、単極ペーシングおよび / または検知のために I N D \_ C A N 電極 2 0 とともに使用されることも可能である。

10

## 【 0 0 3 5 】

この例示されている実施形態では、単極心内 L V C S リード線 5 2 が、静脈および心臓 1 0 の R A 心腔を通って C S に入り、そこから大心静脈 (great vein) 4 8 の分枝血管内を下行して、L V 心腔に沿って遠位 L V C S ベーシング / 検知電極 5 0 を延ばす。このような L V C S リード線の遠端は、上大静脈、右心房、冠静脈洞口、冠静脈洞を通って、冠静脈洞から下行する大心静脈のような冠静脈に入る。通常、L V C S リード線および L A C S リード線は、いかなる固定機構も使用せず、代わりに 1 つまたは複数のペーシング / 検知電極を所望の部位に維持するためにこれらの血管内への狭い閉じ込めに依拠する。L V C S リード線 5 2 は、I P G コネクタブロック 1 2 のボアに差し込まれる近端コネクタ 5 4 に結合される小直径単一導体リード線本体 5 6 とともに形成される。小直径単極リード線本体 5 6 は、大心静脈 4 8 から分岐下行する静脈内深くに遠位 L V C S ベーシング / 検知電極 5 0 を据えるために選択される。

20

## 【 0 0 3 6 】

好ましくは、遠位 L V C S 能動ペーシング / 検知電極 5 0 は、左心室および心室内中隔の大部分にわたり L V ベーシングパルスを送出するために、近位リング R V 不関ペーシング / 検知電極 3 8 と対にされる。遠位 L V C S 能動ペーシング / 検知電極 5 0 はまた、好ましくは、以下でさらに説明するように R V および L V にわたり検知を行うために、遠位チップ R V 能動ペーシング / 検知電極 4 0 とも対にされる。

30

## 【 0 0 3 7 】

さらに、四心腔実施形態では、L V C S リード線 5 2 は、L A に近接する大直径の冠静脈洞 C S 内に置かれるために、リード線本体に沿って設置された近位 L A C S ベーシング / 検知電極を有することも可能である。その場合、リード線本体 5 6 は、より近位の L A C S ベーシング / 検知電極 (1 つまたは複数) から近位に延びて双極コネクタ 5 4 で終端する 2 個の電気絶縁リード線導体を収容することになる。L V C S リード線本体は、近位 L A C S 電極と遠位 L V C S 能動ペーシング / 検知電極 5 0 の間ではより小さい。その場合、R A のペーシングは、能動近位 L A C S 能動電極と近位リング R A 不関ペーシング / 検知電極 2 1 の間のペーシングベクトルに沿って遂行されることになる。

## 【 0 0 3 8 】

通常、図 1 に示されるタイプのペーシングシステムでは、上記で「ペーシング / 検知」電極と称される電極は、ペーシングおよび検知の両方の機能のために使用される。本発明の一態様によれば、これらの「ペーシング / 検知」電極は、ペーシングおよび検知ベクトルに沿って心信号を検知ペーシングパルスを送出するために、ペーシング電極または検知電極の一方としてのみ使用されるか、またはプログラムされた組合せでペーシングおよび検知電極として共通に使用されるように選択され得る。別個または共用の不関ペーシング / 検知電極もまた、ペーシングおよび検知機能に指定され得る。便宜上、以下の説明は、区別が適当である場合には、ペーシング電極および検知電極の対を別個に明示する。

40

## 【 0 0 3 9 】

加えて、以下でさらに説明するように、それぞれのリード線は、収縮期および拡張期圧力を生成するための圧力センサと、R A、L A、R V および L V の拡張および収縮の容積測

50

定値を生成するための一連の離間したインピーダンス検知リード線とを有することも可能である。

#### 【0040】

図2は、治療の送出および/または生理入力信号処理を提供する、患者の身体10に埋め込まれた例示的な多心腔モニタ/センサ100のシステムアーキテクチャを示す。典型的な多心腔モニタ/センサ100は、マイクロコンピュータに基づく制御およびタイミングシステム102の周りに構築されたシステムアーキテクチャを有し、システム102は、そのタイプおよびその中に組み込まれる機能的特徴に応じて精巧さおよび複雑さは異なる。マイクロコンピュータに基づく多心腔モニタ/センサ制御およびタイミングシステム102の機能は、RAMと、PROMおよびEEPROMのようなROMに記憶されたファームウェアおよびプログラムされたソフトウェアアルゴリズムによって制御され、通常のマイクロプロセッサコアアーキテクチャのCPU、ALU等を用いて実行される。マイクロコンピュータに基づく多心腔モニタ/センサ制御およびタイミングシステム102はまた、当技術分野において既知の方式で、オンチップデータバス、アドレスバス、電源、クロック、および制御信号のラインによりバス状またはツリー状とともに結合されたウォッチドッグ回路、DMAコントローラ、ロックムーバ/リーダ、CRC計算器、およびその他の特定論理回路を含んでもよい。また理解されるように、多心腔モニタ/センサ100の制御およびタイミングは、プログラムされたマイクロコンピュータではなく、専用回路ハードウェアまたは状態機械ロジックで遂行されることも可能である。

10

#### 【0041】

また、多心腔モニタ/センサ100は通常、患者の心腔の特定部位に配置されるセンサおよびペーシング/検知電極から信号を受信し、および/またはPESP刺激を送出して、心不全パラメータまたは心腔へのペーシング治療を導出するための患者インターフェース回路104も有する。したがって、患者インターフェース回路104は、随意選択的にペーシングおよびその他の刺激治療を含むPESP刺激送出システム106と、センサにより出力される血圧および容積信号を処理する生理入力信号処理回路108とを備える。本発明の可能な使用法を例示する目的で、治療送出システム106と入力信号処理回路108との間の電気接続を行うリード線接続のセットと、RA、LA、RVおよびLVと作用関係にあるように配置されるペーシング/検知電極のセットとが図示されている。

20

#### 【0042】

治療送出システム106は、心臓に送出されるカーデヨオバージョン/ディフィブリレーションショックおよび/または心ペーシングパルス、または心臓の周りに包まれる骨格筋への心筋刺激を送出する回路を含むように構成され得る。あるいは、治療送出システム106は、心不全を軽減させるため、または心移植手術を待機中の患者に埋め込まれた埋込み可能な心補助デバイスまたはポンプを動作させるために、心臓に薬物を送出する薬物ポンプとして構成されることも可能である。

30

#### 【0043】

多心腔モニタ/センサ100の回路を含む多心腔モニタ/センサ動作システムに電力を供給するため、および、物質送出多心腔モニタ/センサの任意の電気機械デバイス(例えば、弁、ポンプ等)に電力を供給するため、または、ICDショック発生器、心ペーシングパルス発生器、もしくはその他の電気刺激発生器の電気刺激エネルギーを供給するために、電池が電気エネルギー源を提供する。典型的なエネルギー源は、電源投入時リセット(POR)能力を有する電源/POR回路126に結合された高エネルギー密度、低電圧の電池136である。電源/POR回路126は、1つまたは複数の低電圧電力V10、POR信号、1つまたは複数のVREF源、電流源、選択的置換標識(ERI)信号、および、ICDの場合には高電圧電力Vhiを治療送出システム106に供給する。これらの電圧および信号の従来の相互接続のすべてが図2に示されているわけではない。

40

#### 【0044】

さらに、いくつかの多心腔モニタ/センサでは、デバイス動作、電池電力レベルまたは監視されている患者状態を通知するために患者警報ドライバ118により駆動されると、

50

トランステューサ 128 によって可聴患者警報のための警告またはメッセージが発生される。IDSでは、患者が送出前に安静位をとることを可能にするために、患者は、悪性頻脈性不整脈の検出と、カーディオバージョン/ディフィブリレーションショックの送出が差し迫っていることが警告され得る。

#### 【0045】

実質的にすべての現在の電子式多心腔モニタ/センサ回路は、それに結合された圧電水晶 132 およびシステムクロック 122 により供給されるクロック信号 CLK を必要とするクロックト CMOS デジタルロジック IC と、IC とともに 1つまたは複数の基板またはプリント回路板に搭載される例えばインダクタ、コンデンサ、トランジistor、高電圧保護ダイオードなどのディスクリート素子を使用する。図 2 では、システムクロック 122 により発生される各 CLK 信号は、クロックツリーを通じてすべての適用可能なクロックトロジックに転送される。システムクロック 122 は、システムタイミングおよび制御機能のために、および、遠隔測定 I/O 回路 124 におけるアップリンク遠隔測定信号送信のフォーマットを整える際に、動作電池電圧範囲にわたり電池電圧とは無関係である 1つまたは複数の固定周波数 CLK 信号を供給する。

#### 【0046】

RAM レジスタは、ダウンリンク遠隔測定送信による取得または呼びかけ命令の受信時にアップリンク遠隔測定送信を行うために、検知された心活動から編集されたデータおよび/またはデバイス動作履歴に関するデータ、または検知された生理パラメータを記憶するために使用され得る。データ記憶をトリガする基準もまた、ダウンリンク遠隔測定送信された命令およびパラメータ値によりプログラム入力され得る。データ記憶は、定期的に、またはある一定のプログラム入力された事象検出基準を満たしたときに生理入力信号処理回路 108 内の検出口ロジックによって、のいずれかでトリガされる。場合により、多心腔モニタ/センサ 100 は、磁界に応答して閉じる磁界感受性スイッチ 130 を有する。これが閉じることにより、磁気スイッチ回路は、制御およびタイミングシステム 102 へスイッチ閉(SC) 信号を発行し、システム 102 はこれに応答して磁石モードに入る。例えば、患者がある一定の症候を経験するときに、スイッチ 130 を閉じて制御およびタイミングシステムに治療の送出および/または生理エピソードデータの記憶を行わせるために、皮下的に埋め込まれた多心腔モニタ/センサ 100 の上に当てることができる磁石 116 を患者に提供することが可能である。いずれの場合でも、事象関連データ(例えば日時)が、定期的に収集される、または患者の開始による、記憶されている生理データとともに、後の呼びかけセッションにおけるアップリンク遠隔測定のために記憶され得る。

#### 【0047】

多心腔モニタ/センサ 100 において、アップリンクおよびダウンリンク遠隔測定能力は、図 1 および図 2 に関して上で説明したように、遠隔配置される体外医療デバイス、または患者の身体上のより近位の医療デバイスもしくは患者の身体内の別の多心腔モニタ/センサ、のいずれかとの通信を可能にするために提供される。上記のタイプの記憶された生理データは、リアルタイムで発生された生理データおよび非生理データとともに、ダウンリンク遠隔測定送信された呼びかけコマンドに応答して、アップリンク RF 遠隔測定により多心腔モニタ/センサ 100 から体外プログラマーまたはその他のリモート医療デバイス 26 へ送信されることが可能である。リアルタイム生理データは通常、リアルタイムサンプリングされた信号レベル(例えば心内心電図振幅値)、およびセンサ出力信号を含む。非生理患者データは、現在プログラムされているデバイス動作モードおよびパラメータ値、電池状態、デバイス ID、患者 ID、埋め込み日、デバイスプログラミング履歴、リアルタイム事象マーカーなどを含む。埋め込み可能なペースメーカーおよびIDSとの関連では、このような患者データは、プログラムされた検知増幅器の感度、ペーシングまたはカーディオバージョンパルスの振幅、エネルギー、およびパルス幅、ペーシングまたはカーディオバージョンリード線インピーダンス、ならびにデバイス性能に関連する蓄積された統計(例えば、検出された不整脈エピソードおよび適用された治療に関連するデータ)を含む。こうして、多心腔モニタ/センサは、さまざまなもののようなリアルタイムの、

10

20

30

40

50

または記憶される生理または非生理データを生成する。このような生成されるデータは、本明細書ではまとめて「患者データ」と呼ばれる。

#### 【0048】

したがって、生理入力信号処理回路108は、電気検知信号すなわちセンサ出力信号を増幅し、処理し、そして場合によりその特性から検知事象を検出する、少なくとも1つの電気信号増幅器回路を有する。二心腔または多部位もしくは多心腔の監視および/またはペーシング機能を提供する多心腔モニタ/センサ内の生理入力信号処理回路108は、心腔に関連して配置される検知電極からの心信号の検知および処理を行う複数の心信号検知チャネルを有する。それぞれのこののようなチャネルは通常、特定の心事象を検出する検知増幅器回路と、サンプリング、デジタル化および記憶またはアップリンク送信における送信のために制御およびタイミングシステム102にEGM信号を供給するEGM増幅器回路とを有する。心房および心室検知増幅器は、それぞれP波またはR波の発生を検出しA-SENSEまたはV-SENSE事象信号を制御およびタイミングシステム102に供給する信号処理段を有する。タイミングおよび制御システム102は、その特定動作システムに従って応答して、当技術分野で既知のさまざまな方法で、適宜ペーシング治療を送出もしくは修正するか、またはアップリンク遠隔測定送信のためのデータを蓄積するかもしくはMarker Channel信号を供給する。

10

#### 【0049】

さらに、入力信号処理回路108は、心腔または身体内の他の場所に関連して配置される生理センサからのセンサ由来信号の検知および処理を行う少なくとも1つの生理センサ信号処理チャネルを有する。

20

#### 【0050】

図3は、1つの心腔に関連する1つのペーシング、検知およびパラメータ測定チャネルを概略的に示す。1対のペーシング/検知電極140、142、圧力センサ160、および複数(例えば4個)のインピーダンス測定電極170、172、174、176は、心腔と作用関係にあるように配置される。

30

#### 【0051】

ペーシング/検知電極対140、142は、心腔と作用関係にあるように配置され、それぞれリード線導体144および146を通じて、入力信号処理回路108内に配置された検知増幅器148の入力に結合される。検知増幅器148は、制御およびタイミングシステム102により供給される検知イネーブル信号の存在によって選択的に有効化される。検知増幅器148は、心不全のパラメータの測定に関して以下で説明するように、ペーシングが有効化されるとときは有効化されないときのいずれかの規定された時間中に有効化される。プランギング信号は、当技術分野で既知の方式で、ペーシングまたはPESPパルスまたはパルス列の送出時に、短いプランギング期間の間、リード線導体144および146からの検知増幅器入力を切断するために、制御およびタイミングシステム102によって供給される。検知増幅器148は、有効化され、かつプランギングされていないとき、心腔内のEGMと呼ばれる心臓の電気信号を検知する。検知増幅器は、ペーシング技術分野で既知の方式で、EGMの特性に基づいて、心周期を開始する心腔の収縮を示す検知事象信号を供給する。その特性は通常、心腔がRAまたはLAであるときはP波であり、心腔がRVまたはLVであるときはR波である。制御およびタイミングシステムは、ペーシング技術分野で既知の方式で、非不応期検知事象に応答して、心腔の補充間隔(EI)を計時する補充間隔(EI)タイマを再開する。

40

#### 【0052】

ペーシング/検知電極対140、142はまた、それぞれリード線導体144および146を通じてパルス発生器150の出力にも結合される。パルス発生器150は、PESP/ペーシング送出システム106内にあり、ペーシング技術分野で既知の方式で、制御およびタイミングシステム102内のEIタイマのタイムアウト時に発生されるPESP/PACEトリガ信号に応答して、ペーシングパルスを電極140、142に選択的に供給する。あるいは、パルス発生器150は、米国特許第5,213,098号に記載されて

50

いる方式で、制御およびタイミングシステム 102 内の ESI タイマのタイムアウト時に発生される PESP / PACE トリガ信号に応答して、PESP パルスまたはパルス列を電極 140、142 に選択的に供給することにより、心腔がより強力に収縮するようとする。その力の増大は ESI の持続時間に左右される。

#### 【0053】

圧力センサ 160 は、リード線導体のセット 164 を通じて入力信号処理回路 108 内の圧力センサ電源および信号プロセッサ 162 に結合される。リード線導体のセット 164 は、電力を圧力センサ 160 に伝え、サンプリングされた血圧 P 信号を圧力センサ 160 から圧力センサ電源および信号プロセッサ 162 に伝える。圧力センサ電源および信号プロセッサ 162 は、制御およびタイミングシステム 102 からの圧力検知イネーブル信号により有効化されると、心腔内に配置されているセンサ 160 のトランステューサ表面にかかる血圧をサンプリングする。以下でさらに説明するように、絶対圧力 P、発生圧力 DP および圧力変化率  $dP/dt$  のサンプル値が、記憶および処理のために、圧力センサ電源および信号プロセッサ 162 によって、または制御およびタイミングシステム 102 によって生成され得る。圧力センサ 160 と、圧力センサ電源および信号プロセッサ 162 とは、同一譲受人の米国特許第 5,564,434 号に開示されている形態をとり得る。

#### 【0054】

インピーダンス電極のセット 170、172、174 および 176 は、導体のセット 178 により結合され、上に参照した米国特許第 5,417,717 号に記載されているタイプのリード線として形成されて、インピーダンス電源および信号プロセッサ 180 に結合される。一回抽出量のような心パラメータのインピーダンスに基づく測定は、上に参照した米国特許第 5,417,717 号に記載されているように当技術分野で既知である。その特許は、心腔内に配置された複数対の離間した表面電極を有するインピーダンスリード線を開示している。離間した電極は、心血管（例えば、冠静脈洞および大心静脈）に据えられたインピーダンスリード線に沿って配列されることも可能であり、または心腔の周りの心外膜に取り付けられることも可能である。インピーダンスリード線は、ペーシング / 検知および / または圧力センサにあるリード線と組み合わせてもよい。

#### 【0055】

心腔容積 V の尺度は、インピーダンス電源および信号プロセッサ 180 が制御およびタイミングシステム 102 により供給されるインピーダンス測定イネーブル信号により有効化されるとき、インピーダンス電極のセット 170、172、174 および 176 によって提供される。固定電流キャリア信号がインピーダンス電極対の間に印加され、信号の電圧は、インピーダンス電極間の距離が変化するにつれて変化する血液および心筋のインピーダンスにより変調される。こうして、インピーダンス電極 170、172、174 および 176 の選択された対の間のインピーダンス測定値からの心腔容積 V 信号の計算が、心腔の収縮および弛緩中に行われる。心腔の収縮および弛緩はそれぞれ、心壁の移動により、または心腔に入り出す血液の時間によって変化する流れにより、離間した電極対を互いに近づけ、および遠ざけるように移動させる。補外されたインピーダンス値を得るために、生の信号の復調、デジタル化、および処理がなされる。この値で、血液抵抗率と離間した電極対の間の距離の 2 乗との積を割ると、その結果は心腔内の瞬間心腔容積 V の尺度となる。

#### 【0056】

本発明によれば、IMD は、1 つまたは複数の心周期にわたる EGM 信号、絶対血圧 P および / または  $dP/dt$  の尺度、ならびに心腔容積 V の尺度を使用して、心不全の状態を示す一群のパラメータを測定する。図 4 は、IMD の全体的動作アルゴリズムを示し、図 5A ~ 図 5C、図 6、図 7、および図 8 は、マイクロコンピュータに基づく制御およびタイミングシステム 102 ですべて実行される全体的動作アルゴリズムに選択的に組み込まれる特定のパラメータの測定および計算のアルゴリズムを示す。図 5A ~ 図 5C、図 6、図 7、および図 8 は、心不全の状態を示す RF、MR、 $E_{ES}$ 、および tau パラメータを導出するステップを示している。これらのパラメータは、患者の姿勢および活動にかかわ

10

20

30

40

50

らず、それぞれの日を通じて定期的に求められる。しかし、患者は医師によって、正確な時刻にある一定の活動または移動を企図するように、またはIMDにより検出される磁石または機能限定プログラマーの使用によりパラメータの決定を同時に開始するように、勧められてもよい。患者の心拍数が、プログラムされた下方心拍数と上方心拍数の間の正常洞範囲内にあり、かつ心律動が比較的安定であるときは、パラメータのうちのいくつかが測定されるだけであるか、またはパラメータデータのうちのいくつかが記憶されるだけである。パラメータデータおよび関連データ（例えば、心拍数および患者活動レベル）は、日時スタンプが付され、従来の遠隔測定システムを使用した取得のためにIMDメモリに記憶される。一定時間にわたる記憶されているデータの増分的变化は、心臓の心不全状態の変化の程度の尺度を提供する。

10

#### 【0057】

図4は、埋め込み時（ステップS400）ならびに初期プログラミング（ステップS402）および基線パラメータ測定（ステップS404）から、パラメータデータをIMDに収集し（ステップS406～S420）、蓄積したデータを体外プログラマーへアップリンク遠隔測定送信する（ステップS422）連続サイクルを経て、表示および分析を行い（ステップS424）、心不全状態をよりよく評価するために、可能な再プログラミング（ステップS402）および基線パラメータ測定（ステップS404）につながる、全体的なIMD機能を示す。

#### 【0058】

各パラメータは、ONまたはOFFにプログラムされることが可能であり、ステップS402で、ONにプログラムされたパラメータの測定を開始する特定の事象トリガが、特定の測定基準とともに、遠隔測定送受信器124で受信され制御およびタイミングシステム102に転送される従来のダウンリンク遠隔測定送信されるコマンドを用いてプログラムされることが可能である。

20

#### 【0059】

さらに、医師は、例えばステップS402の後に心機能を向上させるために、刺激治療、例えば上に参照した米国特許第5,213,098号による定期的に送出されるPESP刺激、または上に参照した米国特許第5,800,464号による闕下陽極刺激（AS）、を送出するように最初にIMDをプログラムしてもよい。医師はその後、蓄積され分析されたパラメータデータと、心不全状態が変化しているか、または刺激治療に応答していないことのそのデータ中の指示に基づいて、治療を再プログラムすることができる。別法として、医師は、薬物治療を処方し、その後、蓄積され分析されたパラメータデータと、心不全状態が変化しているか、または薬物治療に応答していないことのそのデータ中の指示に基づいて、薬物治療を調整することができる。

30

#### 【0060】

基線パラメータ測定は、埋め込み後、およびその後の遠隔測定セッション後に、図5A～図5C、図6、図7、および/または図8のステップを呼び出し、パラメータデータをアップリンク遠隔測定送信し、アップリンク遠隔測定送信されたデータnを分析することによって、それぞれのONにプログラムされたパラメータについて随意選択的に実行される。初期の、および更新された基線パラメータ測定値は、IMDメモリに記憶され、および/または医師により管理される体外の患者ファイルに、日時スタンプおよび他の関連データ、例えば活動信号プロセッサ回路118により測定される患者活動レベルおよび患者心拍数とともに記憶されることが可能である。

40

#### 【0061】

埋め込み後、ONにプログラムされたパラメータは、ステップS406～S412に示されているように、特定パラメータに対する事象トリガが発生したとき、ならびに心拍数および/または心律動基準が満たされるときに測定される。ステップS406の事象基準は、毎日、もしくは週もしくは月の指定された日のプログラムされた1つもしくは複数の時刻、または患者により開始されたパラメータ測定もしくはその他のプログラムされた事象（例えば、1つまたは複数の時刻と、活動信号プロセッサ回路118により示される患者

50

運動レベルの組合せ) の検出であってよい。

【0062】

通常、列挙されたパラメータの測定は、心拍数が正常範囲にあり、ある一定の安定性許容差内で安定であるときに行われるべきである。その許容差は、医師によりプログラムされることも可能であり、また、当技術分野で既知の方式でステップ S 4 0 8 ~ S 4 1 2 において一連の心周期にわたって求められることも可能である。満たされた事象基準に対応する特定パラメータの測定は、ステップ S 4 1 2 で心拍数 / 安定性基準が満たされる場合にステップ S 4 1 4 で行われるが、ステップ S 4 1 2 で心拍数 / 安定性基準が満たされない場合は中止される。

【0063】

心拍数および / または安定性は、ステップ S 4 1 6 および S 4 1 2 を通じて監視され続け、ステップ S 4 1 4 で開始されるパラメータ測定は、心拍数および / または安定性基準がステップ S 4 1 2 でもはや満たされなくなるように心拍数および / または安定性が変化した場合には、パラメータ測定ステップが完了する前に中止されてもよい。完了したパラメータ測定データは、ステップ S 4 1 8 で、日時スタンプおよびその他の関連情報(例えば患者活動レベル)とともに IMD メモリに記憶される。ステップ S 4 0 6 ~ S 4 1 8 は、ステップ S 4 2 2 における医師による遠隔測定セッションの開始および蓄積されたパラメータデータのアップリンク遠隔測定送信によってプロセスが中断されるまで、特定のパラメータ測定に対する事象トリガ基準が満たされるごとに繰り返される。連続するパラメータ測定の個数、時刻および日付の履歴もまた IMD メモリに記憶されることが可能であるが、記憶されているパラメータデータおよび関連データは、このようなデータ記憶に割り当てられているメモリ容量を超過する場合には、 FIFO 方式で捨てられ得る。

【0064】

MR パラメータデータの収集 :

MR パラメータは、心不全の状態の有益な標識であると考えられ、一定時間にわたり収集される MR パラメータデータの比較を通じて心不全の進行または緩解の状態の指示を提供することができる。

【0065】

収縮期および拡張期 MR の時定数は、筋小胞体(SR)機能に関する間接的証拠を提供する。収縮期復旧は、SRからのカルシウムの放出に依存し、拡張期復旧は、SRによるカルシウムの取り込みに依存する。

【0066】

図 5 A ~ 図 5 C は、定常的なレートおよびレート安定性を保証するためにペーシングされている心周期において、図 4 のステップ S 4 1 4 における MR パラメータを求めるステップを示している。別法として、本発明のもう 1 つの実施形態は、ESI 以外のすべての拍動に対する安定な内因性律動に依拠するか、または MR パラメータの類似の決定に対する内因性律動および自発転位に全体的に依拠する。さらに、本実施形態は血行動態変数として圧力に依拠するが、もう 1 つの実施形態は容積信号から導出されるパラメータに依拠する。図 5 B および図 5 C は、図 5 A の、基準安定状態(SS)のペーシングされている心周期内の  $dP/dt_{MAX}(SS)$  および  $dP/dt_{MIN}(SS)$  および / または  $RVDP(SS)$  ( $RVDP = RV$  収縮期圧力 -  $RV$  拡張期圧力) を求めるステップ S 5 1 0 と、ESI のペーシングされている心周期内の  $dP/dt_{MAX}(ES)$  および  $dP/dt_{MIN}(ES)$  および / または  $RVDP(ES)$  を求めるステップ S 5 3 4 とをさらに詳細に示している。MR パラメータ測定が開始されると、ステップ S 5 0 4 および S 5 0 6 で内因性 E I を求めることが必要である。ステップ S 5 0 8 で、心腔をオーバードライブペーシングするための、内因性 E I より十分に短いペーシング E I が計算されるとともに、初期の最短 ESI が、ペーシング E I の一定割合として計算されるか、または初期基線プログラミングおよび測定ステップ S 4 0 2 および S 4 0 4 中に求められる。ESI は一般にできる限り短くなるように、しかし先行するペーシングパルスに続いて心細胞が再分極するときに起こる心腔の不応期を超えるように、選択される。

10

20

30

40

50

## 【0067】

E S I はステップ S 5 5 4 で増加され、ステップ S 5 5 6 で判定されるように E S I の長さがペーシング E I に近づくまで、d P / d t MAX ( S S ) および d P / d t MIN ( S S ) および / または R V D P ( S S ) の値ならびに d P / d t MAX ( E S ) および d P / d t MIN ( E S ) および / または R V D P ( E S ) の値の一連のセットを導出するために、図 5 B に示すステップ S 5 1 0 および図 5 C に示すステップ S 5 3 4 が反復される。機械的心機能を安定化させるため、ステップ S 5 1 0 ~ S 5 5 2 のそれぞれの反復は、ステップ S 5 5 8 および S 5 6 0 で決定される休止間隔（例えば 15 秒）によって分離される。

## 【0068】

ステップ S 5 1 0 の d P / d t MAX ( S S ) および d P / d t MIN ( S S ) の決定は、一連の「M」個のペーシングされた心周期のうちの基準のペーシングされた心周期内に行われる。例えば、図 5 B では、M = 8 であり、図 5 B のステップ S 5 1 2 ~ S 5 2 6 に示されているように、ステップ S 5 1 0 の d P / d t MAX ( S S ) および d P / d t MIN ( S S ) の決定は 6 番目の心周期に行われる。ステップ S 5 1 4 ~ S 5 1 6 において、ステップ S 5 0 8 で求められたペーシング E I がタイムアウトになり、そのタイムアウト時にペーシングパルスが送出される。ステップ S 5 1 8 で、ペーシングパルスカウントがインクリメントされる。ステップ S 5 2 0 、 S 5 2 2 、および S 5 2 4 で、現在のペーシングパルスカウントが検査され、ステップ S 5 1 2 ~ S 5 2 4 は、ペーシングパルスカウントが 6 に等しくなるまで繰り返される。等しくなると、ステップ S 5 2 6 で、6 番目の心周期全体にわたるサンプリングされた血圧 P 、および d P / d t の値を提供するためには、圧力センサ電源および信号プロセッサ 1 6 2 が有効化される。別法として、圧力センサ電源および信号プロセッサ 1 6 2 が常に有効化される場合、6 番目の心周期に出力されるサンプリングされた血圧 P 、および d P / d t の値が使用される。

## 【0069】

ステップ S 5 2 2 で判定されるところにより、ペーシングパルスカウントが 7 に等しいとき、ステップ S 5 2 8 で、圧力センサ電源および信号プロセッサ 1 6 2 はサンプリングされた血圧 P および d P / d t の値を提供するためにはや有効化されないか、または出力された血圧 P 、および d P / d t の値は使用されない。R V D P 、 d P / d t MAX ( S S ) および d P / d t MIN ( S S ) の値が、ステップ S 5 3 0 で求められ、ステップ S 5 3 2 で一時的に記憶される。

## 【0070】

8 番目の心周期後のステップ S 5 3 4 の d P / d t MAX ( E S ) および d P / d t MIN ( E S ) の決定は、図 5 C のステップ S 5 3 6 ~ ステップ S 5 5 2 に示されている。図 5 A のステップ S 5 0 8 で計算された初期 E S I 、またはステップ S 5 5 6 で計算された増加された E S I がステップ S 5 3 6 および S 5 3 8 でタイムアウトになる。ステップ S 5 4 0 で E S パルスが送出され、心腔血圧を測定し P および d P / d t 信号を制御およびタイミングシステム 1 0 2 に供給するために、圧力センサ電源および信号プロセッサ 1 6 2 が有効化される。ステップ S 5 4 2 で、サンプリングされた血圧 P および d P / d t 信号がペーシング E I にわたって収集され、ステップ S 5 4 4 、 S 5 4 6 および S 5 4 8 でペーシング E I はタイムアウトになる。その後、R V D P 、 d P / d t MAX ( E S ) および d P / d t MIN ( E S ) の値が、ステップ S 5 3 0 で求められ、ステップ S 5 5 2 で一時的に記憶される。

## 【0071】

次に、ステップ S 5 6 2 で、初期の、または増加された、現在の E S I に対する M R パラメータ値  $t_{c_{mr}}$  が求められ I M D メモリに記憶される。まず、各周期についてステップ S 5 5 0 で求められたそれぞれの d P / d t MAX ( E S ) の値が、ステップ S 5 3 0 で求められた d P / d t MAX ( S S ) に対して正規化され、各周期についてステップ S 5 5 0 で求められたそれぞれの d P / d t MIN ( E S ) の値が、ステップ S 5 3 0 で求められた d P / d t MIN ( S S ) に対して正規化される。収縮期機能の場合、正規化は、

10

20

30

40

50

$dP/dt_{MAX}(ES)$  を  $dP/dt_{MAX}(SS)$  で割り、その結果に 100 を乗じることによって行われる。

#### 【0072】

拡張期機能の場合、正規化は、 $dP/dt_{MIN}(ES)$  を  $dP/dt_{MIN}(SS)$  で割り、その結果に 100 を乗じることによって行われる。SS および ES の値もまたステップ S 532 および S 550 で収集される場合には、収縮期パルス圧力 P および / または発生圧力 DP も同様にして正規化されることが可能である。

#### 【0073】

次に、初期 MR 値  $t_{c_{mrc}}$  を求めるために、続いてステップ S 510 ~ S 554 が初期 ESI を用いて実行される。図 14 は、図 5A のステップ S 562 で求められる正規化  $dP/dt_{MAX}(ES)$  の  $t_{c_{mrc}}$  を図式的に示す。収縮期および拡張期機能に対するすべての正規化された値を計算した後、ステップ S 562 で、拡張期および収縮期時定数 ( $t_{c_{mrc}}$ ) が、次式を用いて求められる：

#### 【0074】

機械的復旧：

$$RVD_P \text{ または } dP/dt_{MAX} = CR_{max} \times \{ 1 - \exp [ (ESI_0 - ESI) / t_{c_{mrc}} ] \};$$

または、図 14 に示すようにプロットされるとき、

$$Y = CR_{max} \times \{ 1 - \exp [ (ESI_0 - X) / t_{c_{mrc}} ] \}$$

ただし：

$RVD_P$  または  $dP/dt_{MAX}$  は正規化された値であり、

$CR_{max}$  は収縮応答の最大値（プラトー）であり、

$ESI_0$  は機械的応答を生成する最小の ESI（「初期 ESI」）であり、

$t_{c_{mrc}}$  は機械的復旧の時定数である。

#### 【0075】

弛緩復旧：

「基本周期長」（ペーシングされているレート）までのデータを含む前期：

$$R_n = (K_0 - K_a) \times \{ \exp [ (ESI_0 - ESI) / t_{c_{R1}} ] \} + K_a$$

または、図 14 に示すようにプロットされるとき、

$$Y = (K_0 - K_a) \times \{ \exp [ (ESI_0 - X) / t_{c_{R1}} ] \} + K_a$$

ただし：

$R_n$  は正規化された弛緩パラメータ ( $dP/dt_{min}^{-1}$ ) であり、

$ESI_0$  は機械的応答を生成する最小の ESI（「初期 ESI」）であり、

$K_0$  は  $ESI_0$  における  $R_n$  の推定値であり、

$K_a$  は拡張期復旧の第 1 期中の（応答の）プラトー漸近値であり、

$t_{c_{R1}}$  は拡張期復旧の第 1 期の時定数である。

#### 【0076】

後期：

$$R_n = K_b \times \{ 1 - \exp [ (ESI_0 - ESI) / t_{c_{R2}} ] \}$$

または、図 14 に示すようにプロットされるとき、

$$Y = K_b \times \{ 1 - \exp [ (ESI_0 - X) / t_{c_{R2}} ] \}$$

ただし：

$R_n$  は正規化された弛緩パラメータ ( $dP/dt_{min}^{-1}$ ) であり、

$ESI_0$  は機械的応答を生成する最小の ESI（「初期 ESI」）であり、

$K_b$  は拡張期復旧の後期中の（応答の）プラトー漸近値であり、

$t_{c_{R2}}$  は拡張期復旧の第 2 期の時定数である。

#### 【0077】

RF パラメータデータの収集：

再循環分画 RF パラメータは、心不全の状態の有益な標識であると考えられ、一定時間にわたり収集される RF パラメータデータの比較を通じて心不全の進行または緩解の状態の

10

20

30

40

50

指示を提供することができる。正常な左心室機能を有する患者（対照）および拡張型心筋症により障害された左心室機能を有する患者（C O C M）における再循環分画が図9に例示されている。この図はSeed, Noble等著、「Relationships Between the Beat-to-Beat Interval and the Strength of Contraction in the Healthy and Diseased Human Heart」, CIRCULATION 70:799-805, 1984からのものである。

#### 【0078】

R F パラメータを計算するために必要な主たる情報は、早期内因性拍動すなわち期外収縮が検知された心周期の直後、またはE S ペーシングパルスが所定のE S Iにおいて送出された1つもしくは複数の心周期の直後の連続する一連の心周期にわたる心収縮性能の測定である。好みの実施形態では、心周期限界を画定し内因性R - R間隔を測定するために電位図信号（R波）が使用される。心室圧力のような機械的パラメータから心周期限界を導出することが可能であるが、これらのパラメータは、あまり大きな機械的応答を生じない早期拍動に対しては信頼性が低い。

#### 【0079】

さらに、収縮強度値を提供するために、心腔の収縮強度の指標が一連の連続する心周期にわたり測定される。心腔のR F パラメータは、期外収縮補充間隔の満了時に早期に心腔に印加される電気刺激に対する心腔の機械的応答を表す蓄積された一連の収縮強度値から導出される。指標は、血圧、内腔容積または内腔のジオメトリ変化を含むいくつかの検知されたパラメータによって、または加速度計の使用により内腔の収縮加速度によって、求めることができる。好みの実施形態では、各心周期にわたる最大d P / d t (d P / d t MAX)を明らかにするために、連続的なR V 圧力信号が処理される。別法としてR V D PまたはR V 収縮期圧力のみを使用することも可能である。代替実施形態は、容積V信号から導出されるd V / d t MAXのような類似のパラメータに依拠する。

#### 【0080】

図6は、図4のステップS 4 1 4におけるR F パラメータを求めるステップを示している。これらの圧力測定中、内因性心拍数が求められ、心臓は、レート（力・間隔）およびフランク-スターリング充満時間（長さ・張力）の効果を厳格に制御するために、内因性心拍数のすぐ上のペーシングレートでペーシングされる。留意されるべきであるが、ペーシングに関連する余分な不整脈のリスクの減少に役立つように、正常心拍数および安定律動が存在する場合にはペーシングを一部または全部避けることが望ましい。同じく留意されるべきであるが、ペーシングは、内因性早期拍動すなわち期外収縮に依拠することによってすべてなくすることも可能である。電位図および圧力信号を連続的に監視するようにプログラムされたI M Dは、R F パラメータ評価を行うために心拍数が安定かつ規則的になるまで待機することが可能であり、心拍数もしくは心律動が劣化し、または期外収縮がうまく計時されないような一連の心拍にわたり行われたR F パラメータ評価を捨てができる。しかし、それはより複雑なプロセスであるため、図6は、固定レートペーシング中に行われるR F パラメータ測定を示している。

#### 【0081】

R F パラメータ測定プロセスが開始されると、ステップS 6 0 4およびS 6 0 6で内因性E Iを求めることが必要である。ステップS 6 0 8で、心腔をオーバードライブペーシングするための、内因性E Iより十分に短いペーシングE Iが計算されるとともに、E S Iが、ペーシングE Iの一定割合として計算されるか、または初期基線プログラミングおよび測定ステップS 4 0 2およびS 4 0 4中に求められる。確実に心臓が応答し脱分極するようにするために、E S Iは一般にできる限り短くなるように、しかし先行するペーシングパルスに続いて心細胞が再分極するときに起こる心腔の不応期を超えるように、選択される。別法として、E G MのT波再分極波形を検知し、E S Iに依存するこの、または他のいずれかのセンサ信号パラメータに対するQ - T間隔の関数としてE S Iを求めることが可能である。

#### 【0082】

次に、I M Dは、ステップS 6 1 0で固定レートペーシングモードに入り、心臓の心拍数

10

20

30

40

50

および機械的ポンプ機能を安定化させるために、E Iのタイムアウト時に「M」個のペーシングパルスを連続的に送出する。続いて、心腔血圧を測定しPおよびd P / d t信号を制御およびタイミングシステム102に供給するために、圧力センサ電源および信号プロセッサ162が有効化される。ステップS612で、基準d P / d t MAX (SS)値を提供するために、1つの固定レートペーシング周期中に1つの基準d P / d t MAX (SS)値が測定されるか、またはいくつかのd P / d t MAX値が測定され平均される。固定レートペーシング周期中に検知事象が発生した場合、RFパラメータ測定は中止される。

#### 【0083】

簡単のため、これらのステップS602～S612は、例えば、M=8の場合、図5Aおよび図5BのステップS502～S532と同一とすることも可能である。さらに、MRパラメータおよびRFパラメータの決定は同時に行われることも可能である。

#### 【0084】

その後、次のペーシングされた心周期において、ステップS614～S618で、ESパルスまたはパルス列が送出される。別法として、ステップS614～S618を数回（例えば3回）繰り返すことにより、一連のこのようなESパルスまたはパルス列が、同じ一連のペーシングされた心周期において送出されることも可能である。いずれの場合でも、心腔血圧を測定しPおよびd P / d t信号を制御およびタイミングシステム102に供給するために、圧力センサ電源および信号プロセッサ162が有効化される。次に、ステップS636でRF時定数を導出するために、ステップS620～S634で、「K」個の連続する心周期にわたりRF d P / d t MAX値が求められ一時的に記憶される。期外収縮が発生しステップS626で検知された場合、RFパラメータ測定は終了する。

#### 【0085】

別法として、固定レートペーシングが使用されないとき、検知事象が検出され、先行する心周期の終了および次の心周期の開始をマークする。内因性心拍数および心律動が確実に比較的安定であるようにするためにそれらが検査され、内因性心拍数および心律動が、測定を歪ませるほど大きく変化している場合、RF測定は中止される。

#### 【0086】

ステップS632でE Iカウントがインクリメントされ、「K」個の心周期がカウントされるまで、ステップS620～S630で残りの心周期にわたるRF d P / d t MAX値の測定が繰り返される。ステップS634で判定されるところにより、E Iカウントが「K<sub>MAX</sub>」に達した後、ステップS636でRF時定数が求められ、日時スタンプおよびその他の有益な関連データとともに記憶される。

#### 【0087】

留意されるべきであるが、ES刺激の送出後の少なくとも初期d P / d t MAX値はステップS612で求められるd P / d t MAX (SS)より大きいはずである。ステップS612で求められたd P / d t MAX (SS)が、少なくとも最初のES刺激後のd P / d t MAX値より大きい場合、ステップS636におけるRF時定数の決定は中止されてもよい。

#### 【0088】

RFは、d P / d t MAX<sub>k=1</sub>からのK個のd P / d t MAX振幅の減衰から求められる。以下の説明は、図10～図13に関してなされる。

#### 【0089】

記法：

時刻、t

心周期、k

R - R 間隔、R R<sub>k</sub>

基線R - R 間隔、R R<sub>0</sub>

早期（期外収縮）R - R 間隔、E S I

R V d P / d t MAX、d P / d t<sub>k</sub>

10

20

30

40

50

基線 R V d P / d t M A X 、 d P / d t<sub>0</sub>

【 0 0 9 0 】

ステップ：

一連の適当な R - R 間隔を待機（またはペーシング）する

R R<sub>0</sub> および対応する d P / d t<sub>0</sub> を記録する

R R が安定であり正常範囲にあることを確認する

先行する周期の不応期または T 波の終了後間もなく 1 つまたは複数の早期心室拍動（期外収縮）を生成するために、 E S I のタイムアウト時に心房または心室をペーシングする E S I < R R<sub>0</sub> であることを確認する

後続の拍動 k = 1 , K<sub>max</sub> に対して、最初のステップの（ペーシングされた）R - R 間隔 10 に戻る

R R<sub>k</sub> および d P / d t<sub>k</sub> を記録する

R R<sub>k</sub> が R R<sub>0</sub> にほぼ等しく、かつ d P / d t<sub>1</sub> > d P / d t<sub>2</sub> > d P / d t<sub>0</sub> である場合

d P / d t<sub>k+1</sub> 対 d P / d t<sub>k</sub> のデータ系列（ただし k = 1 , K<sub>max</sub> ）の勾配から R F を計算する

【 0 0 9 1 】

図 10 および図 11 は、測定された心室 E G M ( V e g m ) 、肺流量、右心室血圧 ( R V P ) 、および R V d P / d t を含む、動物研究からの信号を例示している。3 本の垂直線によりマークされている 3 個のペーシングされた期外収縮の送出に先行する心周期において、心拍数は規則的かつ安定である。検出された R 波から計時された E S I の後、 Q T 間隔の終了直後に、3 個のペーシングエネルギー E S パルスが右心室に送出された結果、 R V の収縮性能が増大し、その後、 k = 1 から始まる K 個の心周期にわたり減衰している。また図 12 は、印加された 3 個の E S パルスの後の K 個の心周期にわたる R V d P / d t M A X の指數関数的減衰を図式的に例示している。R F パラメータは、最後に印加された E S パルスからカウントした心周期 k = 1 , 2 , 3 , . . . , K にわたる d P / d t M A X 値の減衰から導出される。d P / d t M A X 値およびそれらの心周期インデックス k = 1 , 2 , 3 , . . . , K は、上記のように R F パラメータの決定のために I M D メモリに記憶される。

【 0 0 9 2 】

図 13 は、心周期 k = 1 , 2 , 3 , . . . , K にわたる d P / d t M A X 値の減衰からの R F パラメータの決定を図式的に例示している。線形回帰により求められる直線の勾配は、 R F = 0 . 7 2 5 である。前の拍動で著明な増強のほぼ 7 5 % が現在の拍動で明らかである。麻酔した正常なイヌからのこの例では、定常状態すなわち基準 R V d P / d t M A X は約 3 2 0 m m H g / s である。

【 0 0 9 3 】

所望であれば、 R F から拍動定数または時定数への変換を行うことが可能である。ただし：

拍動定数 = - [ ln ( R F ) ]<sup>-1</sup> 、（増強された d P / d t が 1 / e に減衰するのに必要な周期数）。

時定数 = - R R<sub>0</sub> / ln ( R F ) 、（増強された d P / d t M A X が 1 / e に減衰するのに必要な時間）。 40

この例では、拍動定数は 3 . 1 拍であり、時定数は 1 . 6 秒である。

【 0 0 9 4 】

t a u パラメータデータの収集：

心室弛緩時定数すなわち t a u ( ) パラメータは、心不全の状態の有益な標識であると考えられ、一定時間にわたり収集される t a u パラメータデータの比較を通じて心不全の進行または緩解の状態の指示を提供することができる。弛緩の時定数すなわち t a u を計算するために必要な主たる情報は、収縮期の終了時および拡張期の最初の部分における心室圧力の降下である。好ましい実施形態では、心周期限界を画定し、 R - R 間隔を測定するために E G M 信号（例えば R 波）が使用され、連続的な圧力 P 信号（例えば R V P ）が 50

、それが測定されるそれぞれの心周期に対する  $t_{au}$  を明らかにするために処理される。別法として、弛緩時定数は、容積信号を用いた類似の計算から求めてよい。

### 【0095】

基本的な計算アルゴリズムは、図4および図8を参照し次の記法を使用して以下で説明される：

時刻、 $t$

心周期、 $k$

$R - R$  間隔、 $RR_k$

基線  $R - R$  間隔、 $RR_0$

心室圧力、 $P(t)$

最大心室圧力、 $P_{max}$

$P_{max}$  の発生時刻、 $T_{P_{max}}$

弛緩時定数、 $t_{au_k}$

$dP/dt_{min}$  の発生時刻、 $T_{dP/dt_{min}}$

10

### 【0096】

IMDメモリに日時スタンプおよびその他の関心の患者データとともに記憶されるデータセットを収集して、 $t_{au}$  パラメータが相対的に変化していないか、それとも前にアップリンク遠隔測定送信されたそのようなデータセットから変化しているかを判定するために、 $t_{au}$  パラメータはときどき定期的に測定される。 $t_{au}$  パラメータが心拍数変動性により歪められないように、記憶されているデータセットのそれぞれの測定される  $t_{au}$  パラメータの  $RR_k$  間隔は同程度であることが望ましい。 $t_{au}$  パラメータ測定は、現在の  $RR_k$  が、1つまたは複数の先行する心周期  $k_{-1}, k_{-2}$  等において求められる基線間隔  $RR_0$  と大幅に異なるような単一の心周期「 $k$ 」において行うことができる。この場合、求められる  $t_{au}$  パラメータならびに内因性  $RR_0$  および  $RR_k$  はすべて、日時スタンプが付され、他の関連する患者データとともに IMDメモリに記憶されて、記憶された  $t_{au}$  パラメータ値を  $RR_0$  および  $RR_k$  と相關づけることができるようになる。

20

### 【0097】

しかし、心臓は、この測定中にレート（力・間隔）およびフランク・スターリング充満時間（長さ・張力）の効果を厳格に制御するために、内因性 EI のすぐ上のレートでペーシングされて、ペーシングされた  $RR_k$  を提供することができる。あるいは、内因性心拍数が、プログラムされたペーシングされた心拍数を超えない場合には、一連のペーシングされた基線  $RR_0$  に続くペーシングされた  $RR_k$  を提供するために、心臓は、プログラムされた比較的高いペーシングレートでペーシングされることも可能である。すべての条件が満たされたとき、求められた  $t_{au}$  パラメータならびにペーシングされた  $RR_0$  および  $RR_k$  はすべて、日時スタンプが付され、他の関連する患者データとともに IMDメモリに記憶されて、記憶された  $t_{au}$  パラメータ値を  $RR_0$  および  $RR_k$  と相關づけることができるようになる。

30

### 【0098】

図8は、ステップ S 806 ~ S 814 における  $RR_0$  限界内にある内因性  $RR_k$  の間、またはステップ S 822 ~ S 836 における前期すなわち期外収縮検知事象により中断されないペーシングされた  $RR_k$  の間に行われる血圧測定を示す。条件が満たされる場合、 $t_{au}$  の決定はステップ S 816 および S 818 で行われる。最初に、ステップ S 802 で基線内因性  $RR_0$  を求めるためには、図4のステップ S 408 ~ S 410 が  $k_{-1}, k_{-2}$  等の心周期に対して満たされなければならない。ステップ S 804 で、 $t_{au}$  が内因性  $RR_k$  またはペーシングされた  $RR_k$  のいずれの間に求められるべきかの判定が行われる。この判定は、常にたどられるプログラムされた選択に基づいてもよく、または IMDは、優先的にステップ S 806 ~ S 814 をたどるが、ステップ S 814 が1回もしくは複数回満たされない場合にはステップ S 822 ~ S 836 に戻るようにプログラムされてもよい。

40

### 【0099】

ステップ S 804 で判定されるところにより  $t_{au}$  パラメータが内因性  $RR_k$  の間に測定

50

されると仮定すると、ステップ S 8 0 6 で検出される次の検知事象で開始される R R<sub>k</sub> 間隔は通常 R V R 波であろうが、R V d P / d t の開始および閾基準が代わりに使用されることも可能である。ステップ S 8 0 6 で検知事象が検出されると、心腔血圧を測定し血圧信号を制御およびタイミングシステム 1 0 2 に供給するために、圧力センサ電源および信号プロセッサ 1 6 2 が有効化される。ステップ S 8 0 8 で、「N」個のサンプリングされデジタル化された圧力値（例えば、N 個の R V P および N 個の R V d P / d t のデジタル化サンプル）を導出するために、開始検知事象と終了検知事象の間で内因性 R R<sub>k</sub> が計時を行う間、心腔内の血圧（例えば R V ）がサンプリングされる。ステップ S 8 1 0 で終了検知事象が検出された後、ステップ S 8 1 2 で内因性 R R<sub>k</sub> が測定され、ステップ S 8 1 4 で、測定された内因性 R R<sub>k</sub> が基準 R R<sub>0</sub> と比較され、その差が、レートおよびレート安定性に対する画定された限界内にあるかどうかが判定される。現在の内因性 R R<sub>k</sub> の内因性心拍数および心律動が、ステップ S 8 1 6 および S 8 1 8 の t a u 測定を異例とするほど大幅に変動している場合、N 個の R V P および N 個の R V d P / d t のデジタル化サンプルは捨てられる。10

#### 【 0 1 0 0 】

ステップ S 8 0 4 でペーシングモードが判定された場合、かつ使用されるペーシングレートがステップ S 8 0 2 で求められた内因性基線 R R<sub>0</sub> により反映される内因性心拍数をオーバードライブすることになる場合には、ステップ S 8 2 2 ~ S 8 3 6 がたどられる。この例示した実施形態では、ステップ S 8 2 2 で、ペーシングされた R R<sub>k</sub> は内因性基線 R R<sub>0</sub> からペーシング E I として求められる。ステップ S 8 2 6 および S 8 2 8 でペーシング E I は、次の検知事象の後にタイムアウトし、ステップ S 8 3 0 で第 1 のペーシングパルスが送出されてペーシングされた R R<sub>k</sub> を開始する。上記のように、ペーシングされた基線 R R<sub>0</sub> はまず、求められたペーシング E I を用いて、いくつかのペーシングされた心周期にわたり生成されることが可能である。さらに、ペーシング E I は、患者の典型的な内因性心拍数をオーバードライブするようにプログラムされることが可能である。20

#### 【 0 1 0 1 】

ステップ S 8 3 2 で、心腔血圧を測定し血圧信号を制御およびタイミングシステム 1 0 2 に供給するために、圧力センサ電源および信号プロセッサ 1 6 2 が有効化される。ステップ S 8 3 2 で、「N」個のサンプリングされデジタル化された圧力値（例えば、N 個の R V P および N 個の R V d P / d t のデジタル化サンプル）を導出するために、ペーシングパルスから内因性 R R<sub>k</sub> が計時を行う間、心腔内の血圧（例えば R V ）がサンプリングされる。30

#### 【 0 1 0 2 】

ステップ S 8 3 6 で判定されるところによりペーシング E I がタイムアウトする前にステップ S 8 3 4 で検知事象が発生した場合、ステップ S 8 3 2 で導出された R V P および R V d P / d t のデジタル化サンプルは捨てられる。この場合、t a u 測定は中止されるか、またはステップ S 8 0 2 に戻って再開されることになる。

#### 【 0 1 0 3 】

内因性またはペーシングされた R R<sub>k</sub> が許容される場合、ステップ S 8 1 6 で d P / d t M I N サンプルが導出されたサンプル時刻を求めるために、ステップ S 8 0 8 または S 8 3 2 で導出された N 個の R V P および N 個の R V d P / d t のデジタル化サンプルは以下のアルゴリズムのうちの 1 つに従う。これは、d P / d t 信号の最小値に対応する時刻、またはこの心周期に対する圧力の最大値のある特定の割合まで低下した圧力を探索することによって遂行される。この時刻を a<sub>k</sub> で表す。これは、a > T<sub>P max</sub> で制約される。これを次式により計算する：40

#### 【 0 1 0 4 】

#### 【 数 1 】

$$a_k = \arg \min \{ dP / dt(t) \}$$

又は

$$a_k = \min \{ t | P_{\max} - P(t) < 0.8 P_{\max} \}$$

### 【 0 1 0 5 】

次に、ステップ S 8 1 8 で、tau\_、が P および dP / dt を適当にローパスフィルタリングしたものからそれぞれ次式により計算される：

10

### 【 0 1 0 6 】

#### 【 数 2 】

$a_k < t < a_k + 40 \text{ ms}$  に対して

$$\tau_k = a_v g \left\{ -\frac{P(t)}{dP / dt(t)} \right\}$$

又は

20

$$\tau_k = \min \{ t | P(t + a_k) < \exp(-1)0.8 P_{\max} \}$$

### 【 0 1 0 7 】

この tau の推定値は、適当な範囲内にある場合に限り、後続のデータロギング、診断、または治療ステップで使用される。計算された tau 値は、日時スタンプが付され、他の関連する関心の患者データとともに IMD メモリに記憶される。

### 【 0 1 0 8 】

RV 壓力信号からの弛緩時定数 tau の計算はまた、図 1 5 ~ 図 1 7 の波形にも例示されている。図 1 5 は、動物研究中の RV 壓力信号からの弛緩時定数 tau の計算を例示している。RV P の指数関数的減衰部分は、約 5.92 秒における RV dP / dt MIN の時刻から開始している。P の dP / dt に対する瞬間比（いちばん下のパネル）から導出されるこの例では、RV tau は、約 68 ms であると計算される。

30

### 【 0 1 0 9 】

図 1 6 および図 1 7 は、動物研究中の RV tau と LV tau の一致を例示している。ここで、LV 壓力 (LVP)、RV 壓力 (RVP)、LV dP / dt および RV dP / dt を導出するために、RV および LV の両方に機器が取り付けられた。図 1 6 は基線状態を示し、図 1 7 は、イソプロテレノールを、0.02 μg / kg / min で静脈内注入してから約 90 秒後の状態を示す。図 1 7 の RV および LV の dP / dt によって明示されるように、収縮性はイソプロテレノールにより増強されている (LV dP / dt max は、1200 から 1440 mmHg / s に増大している)。弛緩もまた、RV tau および LV tau の両方に見られるように、図 1 6 における 32 ms および 31 ms から、図 1 7 における 21 ms および 23 ms にそれぞれ大幅に短縮されている。しかし、いずれの場合にも、RV tau は LV tau にぴったりと追従していることが見られ、LV tau の代わりとなる RV tau を導出するために、RVP および RVP dP / dt を使用することが可能であり、それにより圧力センサの埋め込みがより簡単かつ安全になることが理解される。

40

### 【 0 1 1 0 】

また留意されるべきであるが、心室収縮の時定数は類似の手法を用いて求められることが可能である。例えば、dP / dt MAX の直前の時間ウィンドウにわたり、P の dP / d

50

$t$ に対する比を平均して、等容性期間における圧力の指數関数的増大の時定数を得ることができる。これは、収縮期機能の指標である。

#### 【0111】

収縮終期エラスタンスパラメータデータの収集：

収縮終期エラスタンス  $E_{ES}$  パラメータは、心不全の状態の有益な標識であると考えられ、一定時間にわたり収集される  $E_{ES}$  パラメータデータの比較を通じて心不全の進行または緩解の状態の指示を提供することができる。収縮終期エラスタンス  $E_{ES}$  パラメータは、収縮終期  $P_{ES}$  測定値の「 $n$ 」個のデータ点の集まりすなわち「雲」を、同時に求められた収縮終期心腔容積  $V_{ES}$  測定値に対してプロットすることから求められる勾配である。

#### 【0112】

図7は、図4のステップS414における  $E_{ES}$  パラメータを求めるステップを示す。 $E_{ES}$  パラメータ測定が開始されると、その測定は、ステップS704～S706に示されるように「 $n$ 」個の連続するペーシングされた心周期中に行われるか、または破線により示されるように内因性心周期中に行われることが可能である。後者の場合、ステップS702とS712の間で心拍数および心律動が規定の範囲内にとどまっていることを判定するのが賢明かもしれない。前者の場合、ステップS704で、心腔をオーバードライペーシングするために内因性  $E_I$  よりも十分に短いペーシング  $E_I$  が計算され、ステップS704～S708で、少なくとも「 $n$ 」個のプログラムされたペーシング周期の間、固定レートペーシングが実行される。

#### 【0113】

いずれの場合でも、ステップS712で、心腔血圧を測定し心周期にわたる「 $N$ 」個のサンプリングされた  $P$  および  $dP/dt$  信号を供給するために、圧力センサ電源および信号プロセッサ162が有効化される。同時に、ステップS714で、心周期にわたる「 $N$ 」個の容積  $V$  信号を生成するために、インピーダンス電源および信号プロセッサ180が有効化される。ステップS716で、「 $N$ 」個のサンプリングされた  $P$  および  $dP/dt$  ならびに容積  $V$  の信号がデジタル化され、制御およびタイミングシステム102に送られる。

#### 【0114】

ステップS718で、収縮終期点の  $P_{ES}$  および  $V_{ES}$  が求められ、ステップS720でIMDメモリに記憶される。心周期の収縮終期点における収縮終期  $P_{ES}$  および  $V_{ES}$  サンプルの決定は、まず  $dP/dt$  M INサンプルを求め、 $dP/dt$  M INサンプルの前の短時間（例えば20ms）における  $P$  サンプルおよび  $V$  サンプルを選択することによって行われる。このようにして、ステップS726で、 $E_{ES}$  の決定ならびに相関係数  $R$  および2乗相関係数  $R^2$  の導出のために、[  $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$  ] データ点の「 $n$ 」個のセットが蓄積される。

#### 【0115】

次に、ステップS722で、 $E_{ES}$  データセットカウントがインクリメントされ、ステップS724で、インクリメントされたカウントがプログラムされたデータセットカウント「 $n$ 」と比較される。 $n$  個の収縮終期点  $P_{ES}$  および  $V_{ES}$  の値を求めるプロセスは再び、ステップS702で次の内因性  $E_I$  について、またはステップS704で次のペーシングされた  $E_I$  について開始され、プロセスはプログラムされたデータセットカウント「 $n$ 」に達するまで繰り返される。

#### 【0116】

また留意されるべきであるが、ステップS406の事象トリガ基準は、ステップS402で「常時」であるようにプログラムされて、ステップS412が満たされるか、またはステップS704～S708で固定レートペーシングが供給されることが可能である。この場合、ステップS726で、 $E_{ES}$  の決定ならびに相関係数  $R$  および2乗相関係数  $R^2$  の導出のために、[  $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$  ] データ点の「 $n$ 」個のセットが連続的に FIFO 方式で蓄積される。この変形形態では、ステップS722およびS724は、[  $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$  ] データ点の最初の「 $n$ 」個のセットが蓄積されたときに常に満たされる。

#### 【0117】

10

20

30

40

50

次に、いずれの場合でも、ステップ S 7 2 6 で、以下でさらに説明される図 1 9 および図 2 1 に示されているように、サンプルデータセットの勾配  $E_{ES}$ 、相関係数  $R$ 、および 2 乗相関係数  $R^2$  を導出するために、標準的な線形回帰技法を用いて、[  $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$  ] データ点の「 $n$ 」個のセットの線形回帰が行われる。

#### 【 0 1 1 8 】

ステップ S 7 2 8 で、[  $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$  ] データ点の「 $n$ 」個のセットのデータセットの 2 乗相関係数  $R^2$  (サンプル 2 乗相関係数  $R^2$ ) が、ステップ S 4 0 2 で最初にプログラムされる閾 2 乗相関係数  $R^2$  (例えば、0 . 8 ~ 0 . 9) と比較される。

#### 【 0 1 1 9 】

ステップ S 7 2 6 で求められた、「 $n$ 」個の収縮終期 [  $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$  ] データ点のサンプリングされたデータセットの勾配は、ステップ S 7 2 8 で判断されるところによりサンプル 2 乗相関係数  $R^2$  が閾 2 乗相関係数  $R^2$  の値を超える場合に、ステップ S 7 3 0 で  $E_{ES}$  として保存される。閾条件が満たされない場合、「 $n$ 」個の収縮終期 [  $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$  ] 値のサンプリングされたセットの勾配は有意味に求められ得ない。蓄積されたデータセットは捨てられて図 7 に示すように  $E_{ES}$  パラメータ測定は中止されるか、またはステップ S 7 0 2 もしくはステップ S 7 0 6 のいずれかから再び開始することにより FIFO 方式でデータセットが更新される。その後、クラスタ状にプロットされた相交わる「 $n$ 」個の収縮終期 [  $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$  ] 値のデータ点から勾配を求める場合には、ステップ S 7 3 0 で、蓄積されたデータセットおよび / または勾配  $E_{ES}$  が他の関連データとともに IMD メモリに保存される。

10

20

#### 【 0 1 2 0 】

図 1 8 は、図 1 8 の左上に示される収縮終期 PV 点による前負荷の変調（大静脈部分閉塞）中の 10 個の連続する PV ループのプロットである。図 1 8 のこれらの 10 個の収縮終期 PV 点を用いて線形回帰を実行すると、図 1 9 に示すような直線が形成される。それらの点への図 1 9 に示す直線の当てはめは、相関が、 $R^2 = 0 . 998$  で非常に良好である。直線の勾配により、9 . 69 という収縮終期エラスタンス  $E_{ES}$  が示される。勾配は、患者の心臓における心不全の進行または緩解を示すように変化するであろうことが期待される。

30

#### 【 0 1 2 1 】

これに対して、図 2 0 は、測定される P および V の生理的变化をほとんど示していない比較的正常な心臓の基線状態における 10 個の連続する PV ループのプロットである。結果として、10 個の収縮終期 PV 点は、図 2 0 の左上隅で互いに重なっている。図 2 1 において、これらの 10 個の収縮終期 PV 点を用いて線形回帰を実行すると、これらの点は良好な直線を高い信頼性で形成してはいるため、 $E_{ES}$  の推定はできない。 $R^2 = 0 . 322$  という相関は、3 . 31 という  $E_{ES}$  勾配が生理の正確な反映ではないことを認識するのに十分であり、比較ステップ S 7 2 6 の後に捨てられるであろう。

30

#### 【 0 1 2 2 】

このようにして、収縮終期エラスタンス  $E_{ES}$  は、このような勾配のセットを記憶するため定期的または連続的に計算される。記憶された勾配は、体外プログラマーへのアップリンク遠隔測定により取得され、より最近の勾配がより以前の勾配から CHF の悪化または改善を示すような態様で変化したかどうかを判定するために線形回帰分析を受ける。 $E_{ES}$  の減少は、収縮期機能の低下および収縮強度の損失を意味する。

40

#### 【 0 1 2 3 】

結論：

上記の方法および装置は、上記のような慢性 CHF およびその変種を含む心不全にかかっている患者にとって特に有益であると考えられる。理解されるように、本発明は、以下のものから生じるさまざまな急性および慢性心機能障害の監視および処置の可能性を提供する：

#### 【 0 1 2 4 】

急性および慢性心不全；

50

心原性ショック；

ベータ遮断薬のような心不全を処置するために通常使用される薬剤を含む薬物の過剰投与；

遷延性の頻脈性不整脈（例えばV T、A T / A F）または徐脈；

電気機械解離；

人工蘇生術に関連する心機能障害または無脈電気活動；

心バイパス手術後の心臓麻痺；

重症呼吸機能障害および低酸素症；

血栓または外科手技からの冠動脈虚血；

急性心筋梗塞；および

臨床医には明らかであろう任意の他の心機能障害および疾患過程。

#### 【0125】

それゆえ、上記および併記の特許請求の範囲で使用される「心不全」という表現は、これらを包含すると理解されるべきである。

上記のすべての特許および他の刊行物は、参照により本明細書に援用される。

#### 【0126】

本発明は、好ましい実施形態に関して具体的に例示され説明されたが、本発明の範囲のいかなる限定もそれによって意図されていないことが理解されるべきである。本発明の範囲は、併記の特許請求の範囲によってのみ画定される。また、本明細書に記載されている本発明の原理を具体化した特定実施形態の変形例に当業者は想到するであろうが、それらは併記の特許請求項の範囲内にあることも理解されるべきである。  
20

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0127】

【図1】本発明が好ましく実施される、多チャネル心房および両心室監視／ペーシングIMDを示す概略図である。

【図2】選択的治療送出を可能にし、かつ／または1つもしくは複数の心腔における監視を行う、図1のシステムで使用されるIPG回路および関連するリード線の一実施形態の概略ブロック図である。

【図3】本発明に従って、CHFを監視し、随意選択的に心臓をペーシングし、PESP治療を送出する際に使用される圧力、インピーダンスおよび心EGM信号を導出するための単一の監視およびペーシングチャネルの概略ブロック図である。  
30

【図4】心EGM信号、血圧PおよびdP/dt信号を使用して心不全の状態を示す一群のパラメータのうちの1つまたは複数を測定する、図1～図3のIMDの監視機能を示す流れ図である。

【図5A】図5Aは、図4のステップを詳述し、図3の監視およびペーシングチャネルにより出力されるいくつかの信号から心不全状態を示すMRパラメータを導出するステップを示す流れ図である。

【図5B】図5Bは、図4のステップを詳述し、図3の監視およびペーシングチャネルにより出力されるいくつかの信号から心不全状態を示すMRパラメータを導出するステップを示す流れ図である。  
40

【図5C】図5Cは、図4のステップを詳述し、図3の監視およびペーシングチャネルにより出力されるいくつかの信号から心不全状態を示すMRパラメータを導出するステップを示す流れ図である。

【図6】図4のステップを詳述し、図3の監視およびペーシングチャネルにより出力されるいくつかの信号から心不全状態を示すRFパラメータを導出するステップを示す流れ図である。

【図7】図4のステップを詳述し、図3の監視およびペーシングチャネルにより出力されるいくつかの信号から心不全状態を示すEEsパラメータを導出するステップを示す流れ図である。

【図8】図4のステップを詳述し、図3の監視およびペーシングチャネルにより出力され  
50

るいくつかの信号から心不全状態を示す  $t_{au}$  パラメータを導出するステップを示す流れ図である。

【図 9】左心室機能が正常な患者と、左心室機能が拡張型心筋症（C O C M）により障害された患者における再循環分画のグラフ表示である。

【図 10】動物研究中に得られた、期外収縮刺激の送出後に続く心拍動中の収縮性能の増大を例示する信号を示す。

【図 11】送出された期外収縮刺激に起因する  $RVdp/dt$  信号の上昇と、期外収縮刺激の終了後のいくつかの心周期にわたる  $RVdp/dt$  信号の減衰とを示す、図 10 の一部の拡大図である。

【図 12】図 10 に示される期外収縮刺激の終了後のいくつかの心周期にわたる  $dP/dt_{MAX}$  の指数関数的減衰のグラフ表示である。 10

【図 13】図 10 に示される期外収縮刺激の終了後のいくつかの心周期にわたる  $dP/dt_{MAX}$  の指数関数的減衰の信号処理により  $RF$  パラメータを得るグラフ表示である。

【図 14】図 5A のステップ S 5 6 2 で求められる正規化  $dP/dt_{MAX}$  ( $ES$ ) の  $t_{c_{mrc}}$  を図式的に示す。

【図 15】 $dP/dt_{MIN}$  に関する  $RV$  圧力信号波形の時間ウィンドウにおける弛緩時定数  $t_{au}$  の決定を例示する、動物研究中に得られた信号を示す。

【図 16】正常動物心臓で図 15 の時間ウィンドウにおいて求められる  $RV$  および  $LV$  の  $t_{au}$  の関係を例示する、動物研究中に得られた信号を示す。

【図 17】収縮および弛緩を向上させるための薬物処置後の動物心臓で、図 15 の時間ウ 20 ィンドウにおいて求められる  $RV$  および  $LV$  の  $t_{au}$  の関係を例示する、図 16 の動物研究中に得られた信号を示す。

【図 18】前負荷の変更中に測定された左心室  $PV$  ループのグラフ表示であり、左上に収縮終期  $PV$  点を示す。

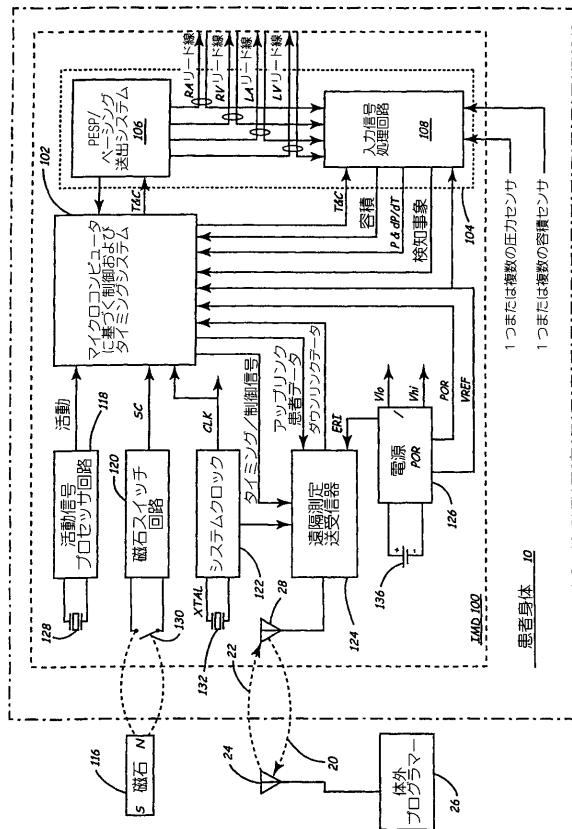
【図 19】 $LV E_{ES}$  の勾配を導出するための、図 18 の収縮終期  $PV$  点の線形回帰のグラフ表示である。

【図 20】正常心臓機能中に測定された左心室  $PV$  ループのグラフ表示であり、左上に収縮終期  $PV$  点を示す。 20

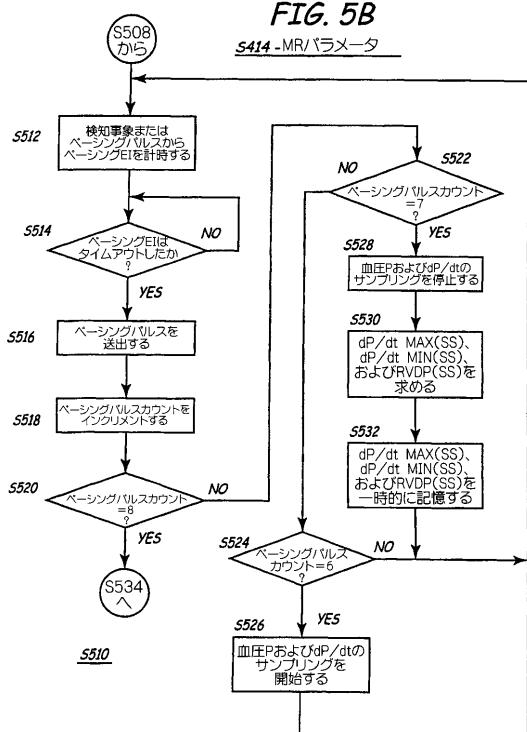
【図 21】 $LV E_{ES}$  の勾配の決定が信頼できない、図 20 の収縮終期  $PV$  点の線形回帰のグラフ表示である。 30

【図 22】1 心周期中の心腔  $EGM$ 、圧力、流量、および容積の関係を示す。

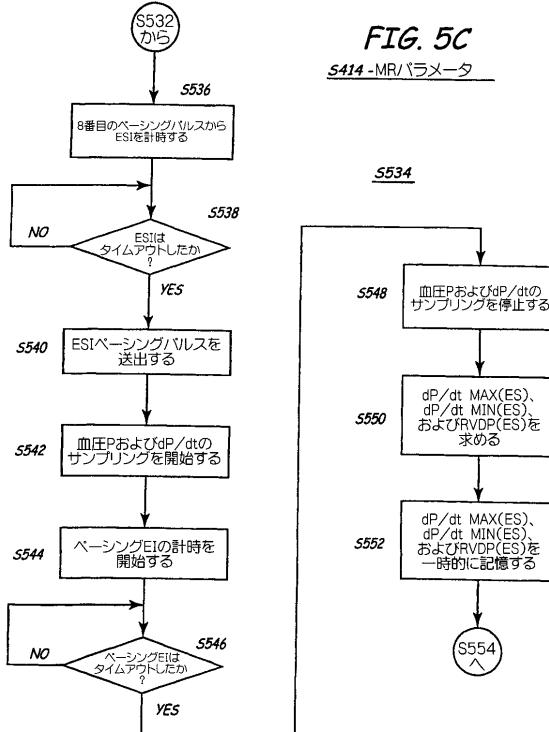
【図2】



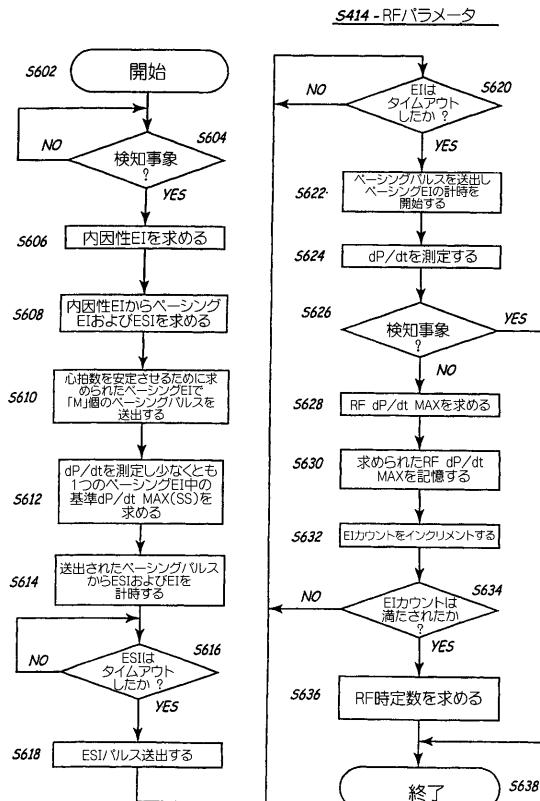
【図 5B】



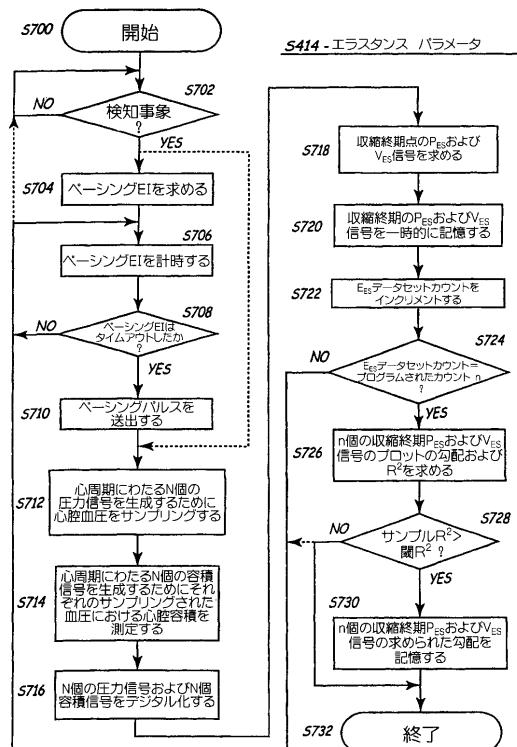
【図 5C】



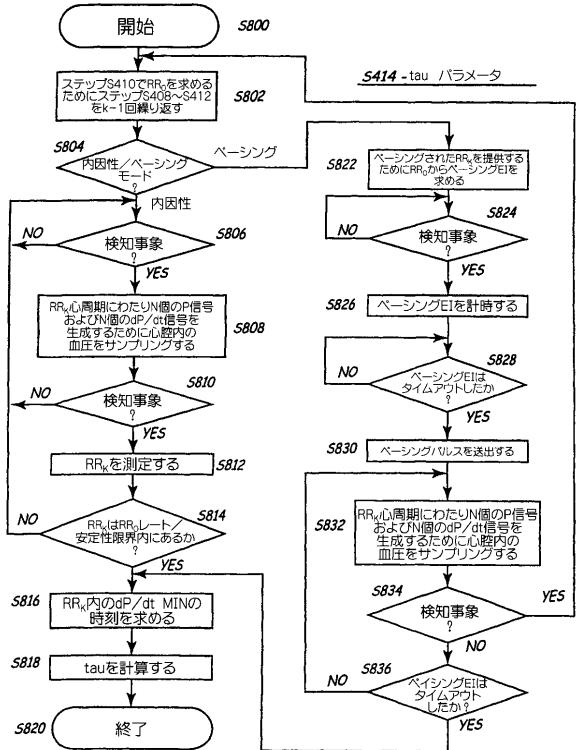
【図 6】



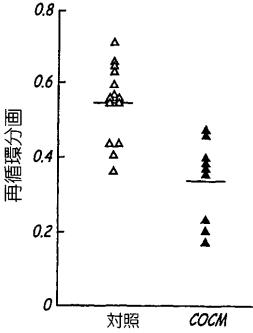
【図 7】



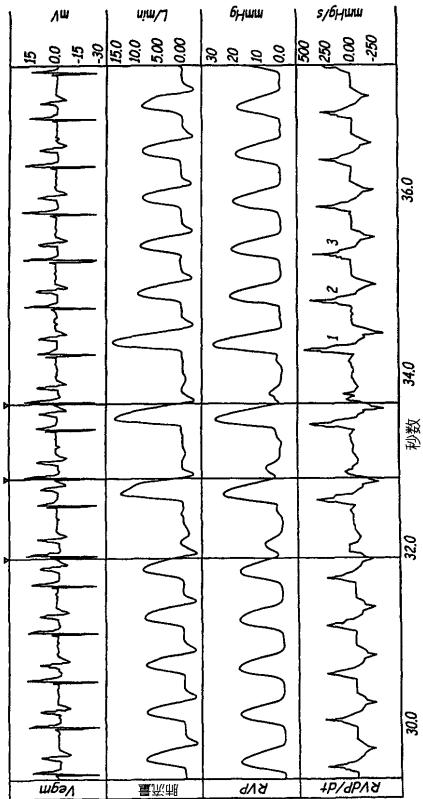
【図8】



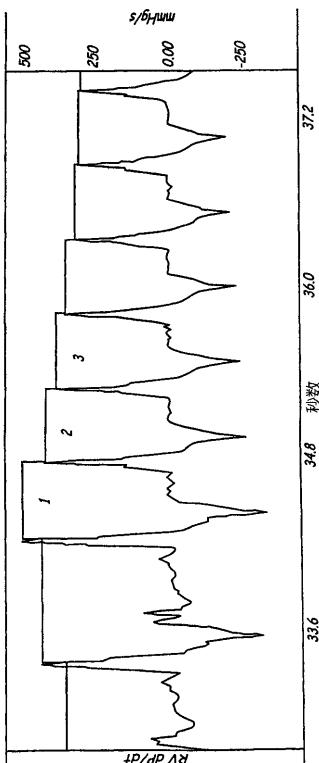
【図9】



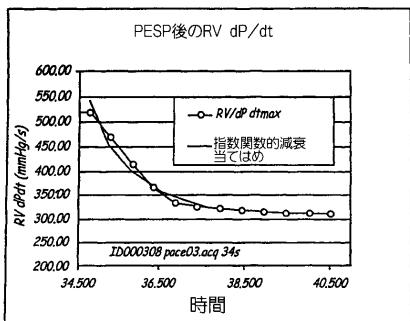
【図10】



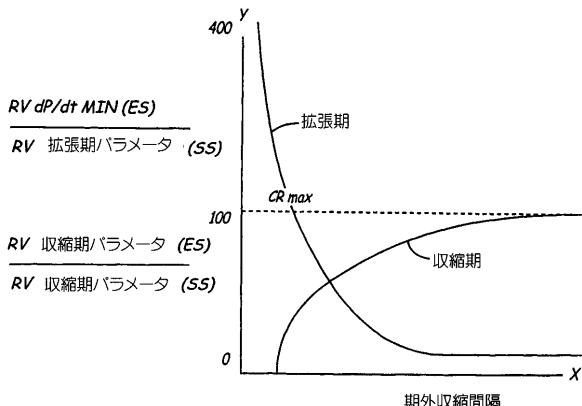
【図11】



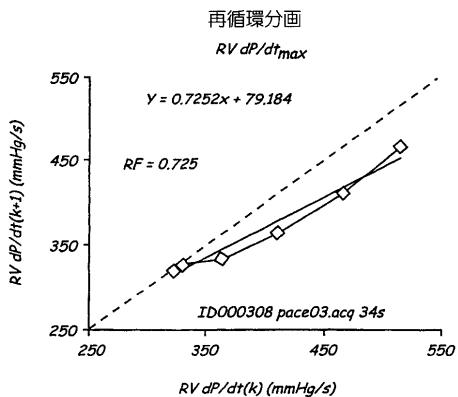
【図12】



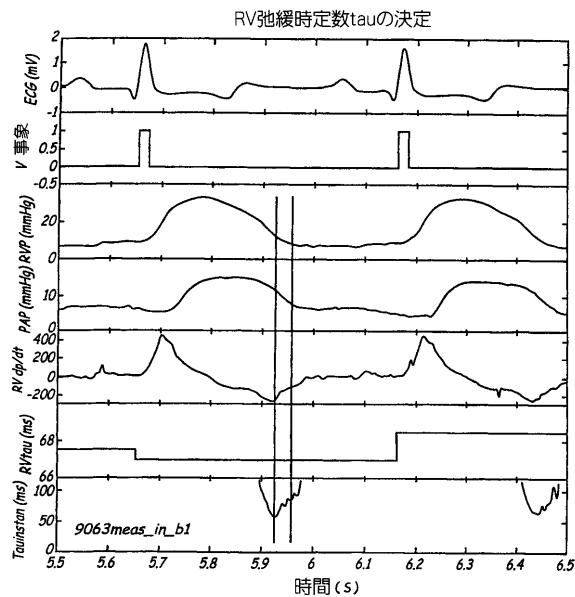
【図14】



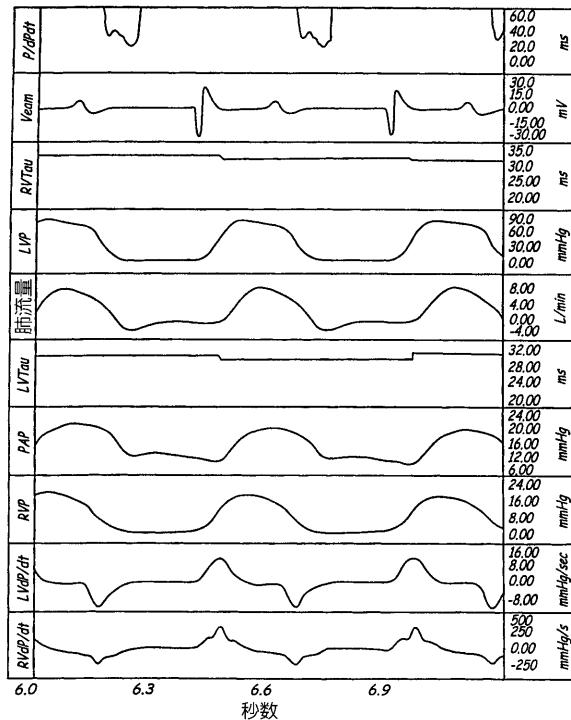
【図13】



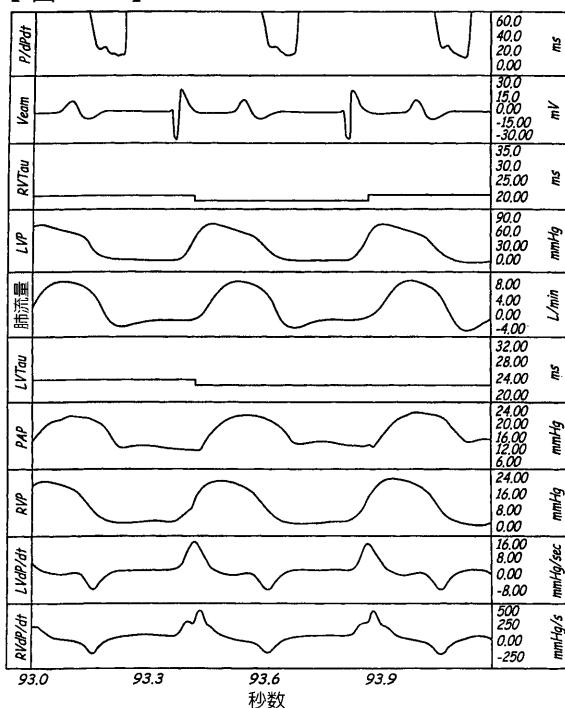
【図15】



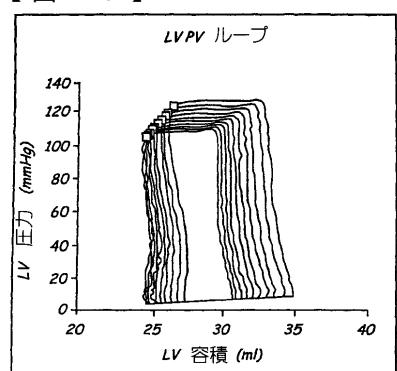
【図16】



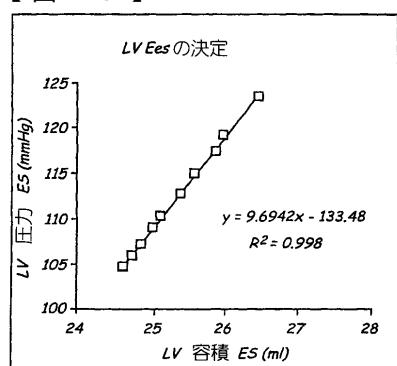
【図17】



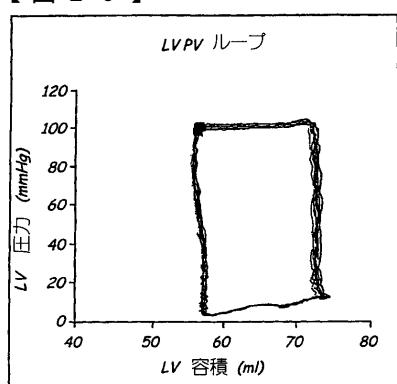
【図18】



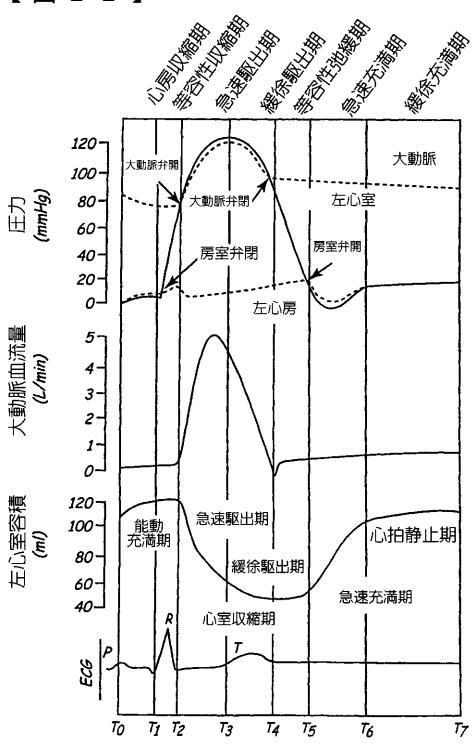
【図19】



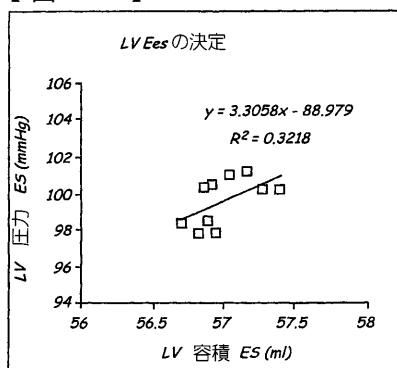
【図20】



【図22】



【図21】



## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
11 July 2002 (11.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/053228 A1

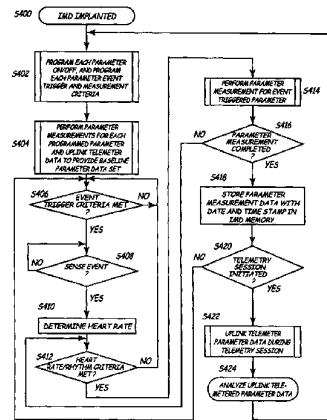
- (51) International Patent Classification: A61N 1/365 David; 783 Beavert Circle, Lino Lakes, MN 55014 (US).  
 (21) International Application Number: PCT/US01/49620 HILL, Michael, R., S.; 3928 Washburn Avenue South, Minneapolis, MN 55410 (US).
- (22) International Filing Date: 27 December 2001 (27.12.2001) (74) Agents: MCMAHON, Beth, L. et al.; Medtronic, Inc., LC340, 710 Medtronic Parkway NE, Minneapolis, MN 55432 (US).
- (25) Filing Language: English (81) Designated States (national): CA, JP.
- (26) Publication Language: English (84) Designated States (regional): European patent (AT, BE, CH, CX, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (30) Priority Data: 09/751,079 28 December 2000 (28.12.2000) US (71) Applicant: MEDTRONIC, INC. [US/US]; 710 Medtronic Parkway NE, Minneapolis, MN 55432 (US). Published: — with international search report

- (72) Inventors: DENO, D., Curtis; 409 137th Lane Northwest, Andover, MN 55304 (US); BENNETT, Tom, D.; 700 Pinewood Drive, Shorview, MN 55126 (US); IGEL, — For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: IMPLANTABLE MEDICAL DEVICE FOR MONITORING CONGESTIVE HEART FAILURE



WO 02/053228 A1



**(57) Abstract:** An implantable stimulator and monitor measures a group of heart failure parameters indicative of the state of heart failure employing EGM signals, measures of blood pressure including absolute pressure P, developed pressure (DP=systolic P - diastolic P), and/or  $dP/dt$ , and measures of heart chamber volume (V) over one or more cardiac cycles. These parameters include: (1) relaxation or contraction time constant tau ( $\tau$ ) (msec); (2) mechanical restitution (MR), i.e., the mechanical response of a heart chamber to premature stimuli applied to the heart chamber; (3) recirculation fraction (RF), i.e., the rate of decay of PLSF effects over a series of heart cycles; and (4) end systolic elastance ( $E_{es}$ ), i.e., the ratios of end systolic blood pressure P to volume V. These heart failure parameters are determined periodically regardless of patient posture and activity level. However, certain of the parameters are only measured or certain of the data are only stored when the patient heart rate is regular and within a normal sinus range between programmed lower and upper heart rates. The parameter data is associated with a date and time stamp and with other patient data, e.g., patient activity level, and the associated parameter data is stored in IMD memory for retrieval at a later date employing conventional telemetry systems. Incremental changes in the parameter data over time, taking any associated time of day and patient data into account, provide a measure of the degree of change in the heart failure state of the heart.

WO 02/053228

PCT/US01/49620

1

**IMPLANTABLE MEDICAL DEVICE FOR  
MONITORING CONGESTIVE HEART FAILURE**

5

The present invention relates generally to implantable medical devices and more specifically to implantable monitors for monitoring signs of acute or chronic cardiac mechanical dysfunction such as congestive heart failure (CHF) or cardiogenic shock to enable a physician to diagnose the condition of the heart and prescribe appropriate

10

therapies.

**FIELD OF THE INVENTION**

15

Patients suffering from chronic CHF manifest an elevation of left ventricular end-diastolic pressure, according to the well-known heterometric autoregulation principles espoused by Frank and Starling. This may occur while left ventricular end-diastolic volume remains normal due to a decrease in left ventricular compliance concomitant with increased ventricular wall stiffness. CHF due to chronic hypertension, ischemia, infarct or idiopathic cardiomyopathy is associated with compromised systolic and diastolic function involving decreased atrial and ventricular muscle compliance. These may be conditions

20

associated with chronic disease processes or complications from cardiac surgery with or without specific disease processes. Most heart failure patients do not normally suffer from a defect in the conduction system leading to ventricular bradycardia, but rather suffer from symptoms which may include a general weakening of the contractile function of the cardiac muscle, attendant enlargement thereof, impaired myocardial relaxation and

25

depressed ventricular filling characteristics in the diastolic phase following contraction. Pulmonary edema, shortness of breath, and disruption in systemic blood pressure are associated with acute exacerbations of heart failure. All these disease processes lead to insufficient cardiac output to sustain mild or moderate levels of exercise and proper function of other body organs, and progressive worsening eventually results in cardiogenic

30

shock, arrhythmias, electromechanical dissociation, and death.

Such patients are normally treated with drug therapies, including digitalis, which may lead to toxicity and loss of effectiveness. Many inotropic drugs have recently become available, targeted at various receptors in the myocyte and designed for the purpose of

WO 02/053228

PCT/US01/49620

2

directly stimulating cardiac tissue in order to increase contractility. However, there exist many possible undesirable side effects, in addition to the fact that these drugs do not always work for their intended purpose. This is especially characteristic of the patient suffering from end-stage heart failure.

5 In the early days of implantable cardiac pacing, it was observed that paired pacing (two or more closely spaced pacing pulses delivered at the time-out of an escape interval) and triggered or coupled pacing (one or more pacing pulses delivered following the detection of a P-wave or R-wave terminating an escape interval) with relatively short interpulse intervals (150 to 250 milliseconds in dogs and about 300 milliseconds in human subjects) beneficially slowed heart rate and increased cardiac output. The result of the 10 second pulse, applied within the relative refractory period of the first paced or spontaneous depolarization, is to prolong the refractory period and effect a slowing of the heart rate from its spontaneous rhythm without an attendant mechanical myocardial contraction. This slowing effect has been employed since that time in many applications, including the 15 treatment of atrial and ventricular tachycardias, where a single pulse or a burst of pulses are coupled to a spontaneous tachycardia event with a coupling interval that is shorter than and can be set as a fraction of the tachycardia interval as taught, for example, in U.S. Patent Nos. 3,857,399 and 3,939,844. The slowing of the heart rate by coupled pacing is accompanied by the ability to increase or decrease the rate with subsequent coupled pacing 20 within wide limits.

20 Paired and coupled stimulation of a heart chamber also cause a potentiation of contractile force effect through a phenomenon known as post-extrasystolic potentiation (PESP) described in detail in commonly assigned U.S. Patent No. 5,213,098. The force of contraction of the heart is increased during the heart cycle that the paired or coupled stimulation is applied, and the increase persists but gradually diminishes over a number of 25 succeeding heart cycles. Other measurable PESP effects that also persist but gradually decline over a number of heart cycles include changes in the peak systolic blood pressure, the rate of contraction of the ventricular muscle with a resulting increase of the rate of rise of intraventricular pressure (dP/dt), an increase in coronary blood flow, and an increase in 30 the oxygen uptake of the heart per beat. Investigators observed that PESP was accompanied by an increase in the myocardial oxygen consumption of 35% to 70% as compared with single pulse stimulation at the same rate and was associated with a

WO 02/053228

PCT/US01/49620

3

significant improvement in ejection fraction. The addition of a third stimulus increased the myocardial oxygen uptake even further without any attendant observed increase in cardiac contractile force. The alterations in coronary flow roughly parallel the oxygen consumption of the heart as observed in such studies.

5       The marked potentiation effect produced by paired stimulation led certain investigators to speculate that PESP stimulation would be beneficial in treating heart failure in humans and conducted studies using the technique in the treatment of acute heart failure induced in dogs. Improvements in left ventricular performance and cardiac output produced by such paired pacing in these dogs was observed by several investigators. In  
10      other studies conducted on relatively normal dogs' hearts, it was confirmed that paired pacing offered no increase in cardiac output, most likely due to reflex compensation. Early investigators conducted a large number of animal and human studies employing paired and coupled stimulation of the atrial and ventricular chambers, and medical devices were made available by Medtronic, Inc. and other companies in an effort to employ the  
15      PESP effect. However, it was realized that the application of closely timed paired and coupled pacing pulses, particularly the high energy pacing pulses that were employed at that time in implantable pacemakers, could trigger a tachyarrhythmia in patient's hearts that were susceptible. The efforts to capitalize on the PESP effects were largely abandoned. A history of the investigations and studies conducted is set forth in the above-referenced '098 patent.

20      Since dual chamber pacing was developed, conventional, atrioventricular (AV) synchronous pacing systems, including DDD and DDDR pacing systems, marketed by Medtronic, Inc. and other companies, have also been prescribed for treatment of CHF as well as a variety of bradycardia conditions. Certain patient groups suffering heart failure symptoms with or without bradycardia tend to do much better hemodynamically with AV synchronous pacing due to the added contribution of atrial contraction to ventricular filling and subsequent contraction. However, fixed or physiologic sensor driven rate responsive pacing in such patients does not always lead to improvement in cardiac output and alleviation of the symptoms attendant to such disease processes because it is difficult to assess the degree of compromise of cardiac output caused by CHF and to determine the  
25      pacing parameters that are optimal for maximizing cardiac output. The magnitude of the  
30

WO 02/053228

PCT/US01/49620

AV delay is one factor that requires obtaining pressure data involving an extensive patient work-up as set forth in commonly assigned U.S. Patent No. 5,626,623.

The above-referenced '098 patent discloses PESP cardiac pacing energy stimulator for applying paired and/or triggered pacing stimulation pulses to the right atrium and/or ventricle incorporating one or more sensors and signal processing circuitry for controlling the frequency of or number of heart cycles between periodic delivery of triggered or paired pacing to induce and optimize the PESP effect for the treatment of CHF or other cardiac dysfunctions. A first sensor, e.g., a ventricular or arterial blood pressure or flow sensor, is employed to monitor the performance of the heart and to develop a cardiac 5 performance index (CPI). A second sensor, e.g., an oxygen saturation sensor positioned in the coronary sinus, is employed to monitor cardiac muscle stress and develop a cardiac stress index (CSI) to balance performance and stress. The disclosed PESP stimulator may be incorporated into a dual chamber (DDD) pacing system with or without physiologic rate control and with or without backup cardioversion/defibrillation therapy capabilities or 10 in a separate, single purpose device. The PESP stimulator has particular application in 15 atrial stimulation for augmenting filling of the ventricles.

A series of PCT publications including, for example, PCT WO 97/25098 describe the application of one or more "non-excitatory" anodal or cathodal stimulation pulses to the heart and maintain that improvements in LV performance may be realized without 20 capturing the heart. In a further commonly assigned U.S. Patent No. 5,800,464, sub-threshold anodal stimulation is provided to the heart to condition the heart to mechanically respond more vigorously to the conventional cathodal supra-threshold pacing pulses.

Thus, various stimulation regimens have been proposed for the treatment of heart failure including CHF which involve application of supra-threshold and/or sub-threshold stimulation paired or coupled pacing pulses or pulse trains. Moreover, various electrodes 25 have been proposed for single site and multi-site delivery of the stimulation pulses to one or more heart chamber in the above-referenced patents and publications. However, it remains difficult to economically determine appropriate candidates that would benefit from such stimulation and to measure the efficacy of a given stimulation regimen and/or electrode array. Extensive catheterization procedures must be conducted of a heart failure patient to determine if he or she is a candidate for implantation of such a system. Then, 30 the efficacy of any given treatment must be assessed at implantation and in periodic post-

WO 02/053228

PCT/US01/49620

implant follow-up clinical tests. The patient work-up and follow-up testing must take into account or simulate known patient activities, patient posture, and whether the patient is awake or asleep in order to be representative of the heart failure condition over a daily time span.

5 Physiologic and device operating data gathering capabilities have been included in modern implantable cardiac pacemakers and implantable cardioverter/defibrillators (ICDs) in order to provide a record of bradycardia or tachyarrhythmia episodes and the response to same provided by the pacemaker or ICD. The stored physiologic device operations and patient data as well as real-time EGM data can be uplink telemetered to an external 10 programmer for display and analysis by medical health care providers, as is well known in the art.

In addition, implantable cardiac monitors have been clinically used or proposed for 15 use for monitoring hemodynamic and electrical signals of a patient's heart that do not presently include any stimulation capabilities, e.g., cardiac pacing or cardioversion/defibrillation. Such implantable monitors are implanted in patients to develop data over a longer time period than in the clinical setting that can be retrieved in the same manner and used to diagnose a cardiac dysfunction, including CHF, that manifests itself sporadically or under certain loads and stresses of daily living.

One such implantable EGM monitor for recording the cardiac electrogram from 20 electrodes remote from the heart as disclosed in commonly assigned U.S. Pat. No. 5,331,966 and PCT publication WO 98/02209 is embodied in the Medtronic<sup>□</sup> REVEAL<sup>□</sup> Insertable Loop Recorder having spaced housing EGM electrodes. More elaborate 25 implantable hemodynamic monitors (IHMs) for recording the EGM from electrodes placed in or about the heart and other physiologic sensor derived signals, e.g., one or more of blood pressure, blood gases, temperature, electrical impedance of the heart and/or chest, and patient activity have also been proposed. The Medtronic<sup>□</sup> CHRONICLE<sup>□</sup> IHM is an example of such a monitor that is coupled through a lead of the type described in commonly assigned U.S. Pat. No. 5,564,434 having capacitive blood pressure and 30 temperature sensors as well as EGM sense electrodes. Such implantable monitors when implanted in patients suffering from cardiac arrhythmias or heart failure accumulate date and time stamped data that can be of use in determining the condition of the heart over an extended period of time and while the patient is engaged in daily activities.

WO 02/053228

PCT/US01/49620

A CHF monitor/stimulator is disclosed in commonly assigned U.S. Patent No. 6,104,949 that senses the trans-thoracic impedance as well as patient posture and provides a record of same to diagnose and assess the degree and progression of CHF. The sensed trans-thoracic impedance is dependent on the blood or fluid content of the lungs and assists in the detection and quantification of pulmonary edema symptomatic of CHF.

5 Trans-thoracic impedance is affected by posture, i.e. whether the subject is lying down or standing up, and the sensed trans-thoracic impedance is correlated to the output of the patient posture detector to make a determination of presence of and the degree of pulmonary edema for therapy delivery and/or physiologic data storage decisions.

10 A monitor/stimulator is disclosed in U.S. Patent No. 5,417,717, that monitors and assesses level of cardiac function then permits a physician to arbitrate the therapy mode, if therapy is indicated. The monitor stimulator assesses impedance, EGM, and/or pressure measurements, and then calculates various cardiac parameters. The results of these calculations determine the mode of therapy to be chosen. Therapy may be administered by the device itself or a control signal may be telemetered to various peripheral devices aimed at enhancing the heart's function. Alternatively, the device may be programmed to monitor and either store or telemeter information without delivering therapy.

15 Particularly, the implantable monitor/stimulator monitors conventional parameters of cardiac function and contractile state, including all phases of the cardiac cycle. Thus, assessments of contractile state measured include indices of both cardiac relaxation and contraction. Utilizing the dual source ventricular impedance plethysmography technique described in U.S. Pat. No. 4,674,518, the monitor/stimulator monitors cardiac function by assessing hemodynamic changes in ventricular filling and ejection or by calculating 20 isovolumic phase indices by known algorithms. The primary calculations involve: (1) the time rate of change in pressure or volume,  $dP/dt$  or  $dV/dt$ , as isovolumic indicators of contractility; (2) ejection fraction as an ejection phase index of cardiac function according to the known quotient of stroke volume divided by end diastolic volume; (3) Maximal elastance,  $E_M$ ; (4) regression slope through maximal pressure-volume points as a further 25 ejection phase index of contractility using the method of Sagawa; (5) stroke work according to the known pressure-volume integration; (6) the time course of minimum (end) diastolic pressure-volume measurements according to the method of Glantz as a 30

WO 02/053228

PCT/US01/49620

measure of diastolic function; and (7) cardiac output calculation according to the known product of heart rate and stroke volume as an index of level of global function.

While measurement and storage of this group of parameters of cardiac function and contractile state can provide valuable information about the state of heart failure, there are other parameters that of even greater value. Momentary changes to a patient's autonomic state can change blood pressure (P), heart rate, and pressure rate of change ( $dP/dt$ ) contractility measures and not be reflective of a "true" functional state change of the heart. Such momentary changes in autonomic state are caused by postural changes as noted in the above-referenced '949 patent and other movements, such as bending down to pick up an object or suddenly standing up from a sitting or reclining position. It would be desirable to obtain cardiac data that provides an enhanced assessment of cardiac contractile dysfunction state (rather than a measure of pulmonary edema as in the '949 patent) that are less sensitive to such patient movements and posture changes by enhanced signal processing of relatively simple to measure cardiac signals and states.

15

#### SUMMARY OF THE INVENTION

In accordance with the present invention, an implantable stimulator and monitor measures a group of parameters indicative of the state of heart failure employing EGM signals, measures of blood pressure including absolute pressure P, developed pressure DP (DP = systolic P - diastolic P), and/or  $dP/dt$ , and measures of heart chamber volume (V) over one or more cardiac cycles. These parameters include: (1) relaxation or contraction time constant tau ( $\tau$ ); (2) mechanical restitution (MR), i.e., the mechanical response of a heart chamber to premature stimuli applied to the heart chamber; (3) recirculation fraction (RF), i.e., the rate of decay of PESP effects over a series of heart cycles; and (4) end systolic elastance ( $E_{ES}$ ), i.e., the ratios of end systolic blood pressure P to volume V. These heart failure state parameters are determined periodically regardless of patient posture and activity level. However, certain of the parameters are only measured or certain of the data are only stored when the patient heart rate is regular and within a normal sinus range between programmed lower and upper heart rates. The parameter data is associated with a date and time stamp and with other patient data, e.g., patient activity level, and the associated parameter data is stored in IMD memory for retrieval at a later date employing conventional telemetry systems. Incremental changes in the parameter

WO 02/053228

PCT/US01/49620

data over time, taking any associated time of day and patient data into account, provide a measure of the degree of change in the CHF condition of the heart.

The implantable stimulator and monitor that is capable of performing these functions comprises an implantable pulse generator (IPG) and lead system extending into operative relation with at least one and preferably multiple heart chambers for electrical sensing and stimulation, blood pressure measurement and chamber volumetric measurement during contraction and relaxation. The IPG has a sense amplifier for each heart chamber of interest that is coupled through a lead conductor with electrical stimulation/sense electrodes for sensing cardiac electrical heart signals originating in or traversing that heart chamber so that the sense amplifier can detect a P-wave in an atrial chamber or R-wave in a ventricular chamber. The IPG has timing circuitry for timing out atrial and/or ventricular escape intervals and the ESI of coupled or paired PESP stimulating pulse(s). The IPG has a pulse generator coupled with at least one stimulation/sense electrode for delivering pacing pulses and PESP stimulation pulses to each heart chamber of interest. The IPG has blood pressure signal processing circuitry coupled through lead conductors with a blood pressure sensor located in a distal lead section in or in operative relation to each heart chamber of interest for deriving blood pressure P and dP/dt samples. The IPG also has volume determining circuitry coupled with a volumetric sensor located in or in relation with each heart chamber of interest for deriving a signal representative of heart chamber volume V. The volumetric sensor preferably comprises a set of impedance sense electrodes located along a single impedance lead or on a plurality of impedance leads, and the volume determining circuitry coupled to the impedance sensor electrodes detects impedance between selected electrode pairs. The impedance sense electrodes are distributed about the heart chamber such that the distance between the separated electrodes and the measured impedance changes with contraction and relaxation of the heart chamber walls.

The implantable stimulator and monitor can be embodied into a single chamber, dual chamber or multi-chamber rate responsive pacemaker for providing bradycardia pacing when intrinsic sinus heart rate falls below a programmed lower HR. Or, the implantable stimulator and monitor can be embodied into an ICD including such single chamber, dual chamber or multi-chamber rate responsive pacing capabilities as well as tachyarrhythmia detection and cardioversion/defibrillation shock delivery capabilities. In

WO 02/053228

PCT/US01/49620

either case, tachycardia detection and anti-tachycardia pacing as well as cardiac resynchronization pacing therapies can also be incorporated.

The implantable stimulator and monitor is operated in a one or more of the heart failure parameter measurement modes that, in some instances, require delivery of an extrasystolic (ES) pulse after an extrasystolic interval (ESI) to induce PESP effects that are measured. It should be noted that the PESP capability may itself be employed to strengthen the cardiac contraction when one or more of the MR, RF, tau, and F<sub>ES</sub> parameters show that the heart failure condition has progressed to benefit from increased contractility, decrease relaxation time and increase cardiac output. In this context, the stimulation therapy is referred to as PESP stimulation or pacing. In accordance with the invention, the effects of the applied PESP stimulation therapy can be observed over time by entering a heart failure parameter measuring mode and gathering the parameter data.

This summary of the invention and the objects, advantages and features thereof have been presented here simply to point out some of the ways that the invention overcomes difficulties presented in the prior art and to distinguish the invention from the prior art and is not intended to operate in any manner as a limitation on the interpretation of claims that are presented initially in the patent application and that are ultimately granted.

#### 20 BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

These and other advantages and features of the present invention will be more readily understood from the following detailed description of the preferred embodiments thereof, when considered in conjunction with the drawings, in which like reference numerals indicate identical structures throughout the several views, and wherein:

25 FIG. 1 is a schematic diagram depicting a multi-channel, atrial and bi-ventricular, monitoring/pacing IMD in which the present invention is preferably implemented;

FIG. 2 is a simplified block diagram of one embodiment of IPG circuitry and associated leads employed in the system of FIG. 1 enabling selective therapy delivery and/or monitoring in one or more heart chamber;

30 FIG. 3 is a simplified block diagram of a single monitoring and pacing channel for deriving pressure, impedance and cardiac EGM signals employed in monitoring CHF and

WO 02/053228

PCT/US01/49620

10

optionally pacing the heart and delivering PESP therapy in accordance with the present invention;

FIG. 4 is a flow chart depicting the monitoring function of the IMD of FIGs. 1-3 measuring one or more of a group of parameters indicative of the state of heart failure employing cardiac EGM signals, blood pressure P and dP/dt signals

5 FIGs. 5A-5C is a flow chart expanding upon steps of FIG. 4 and depicting the steps of deriving the MR parameter indicative of the heart failure state from certain signals output by a monitoring and pacing channel of FIG. 3;

10 FIG. 6 is a flow chart expanding upon steps of FIG. 4 and depicting the steps of deriving the RF parameter indicative of the heart failure state from certain signals output by a monitoring and pacing channel of FIG. 3;

FIG. 7 is a flow chart expanding upon steps of FIG. 4 and depicting the steps of deriving the EES parameter indicative of the heart failure state from certain signals output by a monitoring and pacing channel of FIG. 3;

15 FIG. 8 is a flow chart expanding upon steps of FIG. 4 and depicting the steps of deriving the tau parameter indicative of the heart failure state from certain signals output by a monitoring and pacing channel of FIG. 3;

FIG. 9 is a graphical illustration of the recirculation fraction in patients with normal left ventricular function and left ventricular function impaired by dilated cardiomyopathy (COCM);

20 FIG. 10 depicts signals taken during an animal study illustrating the increased contractile performance during subsequent heart beats following delivery of extrasystolic stimulation;

25 FIG. 11 is an expansion of part of FIG. 10 depicting the elevation RV dP/dt signals due to the delivered extrasystolic stimulation and the decay of RV dP/dt signals over cardiac cycles following termination of the extrasystolic stimulation;

FIG. 12 is a graphical depiction of the exponential decay of dP/dt MAX over cardiac cycles following termination of the extrasystolic stimulation depicted in FIG. 10;

30 FIG. 13 is a graphical depiction of the signal processing of the exponential decay of dP/dt MAX over the cardiac cycles following termination of the extrasystolic stimulation depicted in FIG. 10 to yield the RF parameter;

WO 02/053228

PCT/US01/49620

11

FIG. 14 graphically illustrates the  $t_{c_{MRC}}$  of the normalized  $dP/dt$  MAX (ES) determined in step S562 in FIG. 5A;

FIG. 15 depicts signals taken during an animal study illustrating the determination of relaxation time constant tau in a time window of an RV pressure signal waveform related to  $dP/dt$  MIN;

FIG. 16 depicts signals taken during an animal study illustrating the relationship of RV and LV tau determined in a time window of FIG. 15 in a normal animal heart;

FIG. 17 depicts signals taken during the animal study of FIG. 16 illustrating the relationship of RV and LV tau determined in a time window of FIG. 15 in the animal heart following drug treatment to enhance contractility and relaxation;

FIG. 18 is a graphical depiction of measured left ventricular PV loops during a modification of preload with end systolic PV points shown at the upper left;

FIG. 19 is a graphical depiction of a linear regression of the end systolic PV points of FIG. 18 to derive the slope of the LV EES;

FIG. 20 is a graphical depiction of measured left ventricular PV loops during normal heart function with end systolic PV points shown at the upper left;

FIG. 21 is a graphical depiction of a linear regression of the end systolic PV points of FIG. 20 wherein the determination of slope of the LV EES is not reliable;

FIG. 22 depicts the relationship of heart chamber EGM, pressure, flow, and volume during a heart cycle.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

In the following detailed description, references are made to illustrative embodiments for carrying out the invention. It is understood that other embodiments may be utilized without departing from the scope of the invention.

Before describing the preferred embodiments, reference is made to FIG. 22 reproduced from the above-referenced '464 patent which depicts the electrical depolarization waves attendant a normal sinus rhythm cardiac cycle in relation to the fluctuations in absolute blood pressure, aortic blood flow and ventricular volume in the left heart. The right atria and ventricles exhibit roughly similar pressure, flow and volume fluctuations, in relation to the PQRST complex, as the left atria and ventricles. It is understood that the monitoring and stimulation therapy aspects of this invention may

WO 02/053228

PCT/US01/49620

12

reside and act on either or both sides of the heart. The cardiac cycle is completed in the interval between successive PQRST complexes and following relaxation of the atria and ventricles as the right and left atria re-fill with venous blood and oxygenated blood. In sinus rhythm, the interval between depolarizations may be on the order of 500.0 ms to 1,000.0 ms for a corresponding sinus heart rate of 120 bpm to 60 bpm, respectively. In this time interval, the atria and ventricles are relaxed, and overall atrial size or volume may vary as a function of pleural pressure and respiration. In the blood pressure diagrams of FIG. 22, it may be observed that the atrial and ventricular blood pressure changes track and lag the P-waves and R-waves of the cardiac cycle. The time period  $T_0 - T_1$

encompasses the AV interval.

In patients suffering from cardiac insufficiency arising from bradycardia due to an incompetent SA node or AV-block, atrial and/or ventricular conventional pacing may be prescribed to restore a sufficient heart rate and AV synchrony. In FIG. 22, for example, atrial and/or ventricular pacing pulses would precede the P-wave and the deflection of the QRS complex commonly referred to as the R-wave. Cardiac output may be reduced by the inability of the atrial or ventricular myocardial cells to relax following atrial ( $T_0-T_1$ ) and ventricular ( $T_1-T_2$ ) systolic periods. Prolonged systolic time periods reduce passive filling time  $T_4 - T_7$  as shown in FIG. 22. Thus, the amount of blood expelled from the atria and/or ventricles in the next cardiac cycle may be less than optimum. This is particularly the case with CHF patients or other patients in whom the stiffness of the heart is increased, cardiac filling during the passive filling phase ( $T_4 - T_7$ ) and during atrial systole ( $T_0 - T_1$ ) is significantly limited.

It will be appreciated from the following description that the implanted monitor/stimulator of the present invention may be utilized to obtain the aforementioned parameters as stored patient data over a period of time. The treating physician is able to initiate uplink telemetry of the patient data in order to review it to make an assessment of the heart failure state of the patient's heart. The physician can then determine whether a particular therapy is appropriate, prescribe the therapy for a period of time while again accumulating the stored patient data for a later review and assessment to determine whether the applied therapy is beneficial or not, thereby enabling periodic changes in therapy, if appropriate. Such therapies include drug therapies and electrical stimulation

WO 02/053228

PCT/US01/49620

13

therapies, including PESP stimulation, and pacing therapies including single chamber, dual chamber and multi-chamber (bi-atrial and/or bi-ventricular) pacing. Moreover, in patients prone to malignant tachyarrhythmias, the assessment of heart failure state can be taken into account in setting parameters of detection or classification of tachyarrhythmias and the therapies that are delivered.

Accordingly, an embodiment of the invention is disclosed in detail in the context of a multi-chamber pacing system that is modified to derive the aforementioned parameters indicative of heart failure state of a patient's heart from sensors, sense electrodes and electrical stimulation electrodes located in operative relation to one or more heart chamber. This embodiment of the invention may be programmed to operate as an AV sequential, bi-atrial and bi-ventricular, pacing system operating in demand, atrial tracking, and triggered pacing for restoring synchrony in depolarizations and contraction of left and right ventricles in synchronization with atrial sensed and paced events for treating CHF and/or bradycardia. This embodiment of the invention is therefore programmable to operate as a two, three or four channel pacing system having an AV synchronous operating mode for restoring upper and lower heart chamber synchronization and right and left atrial and/or ventricular chamber depolarization synchrony. However, it will be understood that only certain of the components of the complex multi-chamber pacing system described below can be selectively programmed to function or physically only incorporated into a simpler, single chamber, monitoring/stimulation system for deriving the parameters indicative of heart failure state.

In FIG. 1, heart 10 includes the upper heart chambers, the right atrium (RA) and left atrium (LA), and the lower heart chambers, the right ventricle (RV) and left ventricle (LV) and the coronary sinus (CS) extending from the opening in the right atrium laterally around the atria to form the great vein that extends further inferiority into branches of the great vein. The cardiac cycle commences normally with the generation of the depolarization impulse at the SA Node in the right atrial wall. The impulse then conducts through the right atrium by way of Internodal Tracts, and conducts to the left atrial septum by way of Bachmann's Bundle. The RA depolarization wave reaches the Atrio-ventricular (AV) node and the atrial septum within about 40 msec and reaches the furthest walls of the RA and LA within about 70 msec. Approximately 50 ms following electrical activation, the atria contract. The aggregate RA and LA depolarization wave appears as the P-wave

WO 02/053228

PCT/US01/49620

14

of the PQRST complex when sensed across external ECG electrodes and displayed. The component of the atrial depolarization wave passing between a pair of unipolar or bipolar pace/sense electrodes, respectively, located on or adjacent the RA or LA is also referred to as a sensed P-wave. Although the location and spacing of the external ECG electrodes or implanted unipolar atrial pace/sense electrodes has some influence, the normal P-wave width does not exceed 80 msec in width as measured by a high impedance sense amplifier coupled with such electrodes. A normal near field P-wave sensed between closely spaced bipolar pace/sense electrodes and located in or adjacent the RA or the LA has a width of no more than 60 msec as measured by a high impedance sense amplifier.

10

The depolarization impulse that reaches the AV Node conducts down the bundle of His in the intraventricular septum after a delay of about 120 msec. The depolarization wave reaches the apical region of the heart about 20 msec later and is then travels superiorly through the Purkinje Fiber network over the remaining 40 msec. The aggregate RV and LV depolarization wave and the subsequent T-wave accompanying re-polarization of the depolarized myocardium are referred to as the QRST portion of the PQRST cardiac cycle complex when sensed across external ECG electrodes and displayed. When the amplitude of the QRS ventricular depolarization wave passing between a bipolar or unipolar pace/sense electrode pair located on or adjacent to the RV or LV exceeds a threshold amplitude, it is detected as a sensed R-wave. Although the location and spacing of the external ECG electrodes or implanted unipolar ventricular pace/sense electrodes has some influence on R-wave sensing, the normal R-wave duration does not exceed 80 msec as measured by a high impedance sense amplifier. A normal near field R-wave sensed between closely spaced bipolar pace/sense electrodes and located in or adjacent the RV or the LV has a width of no more than 60 msec as measured by a high impedance sense amplifier.

15

The normal electrical activation sequence becomes highly disrupted in patients suffering from advanced CHF and exhibiting Intra-atrial conduction delay (IACD), Left Bundle Branch Block (LBBB), Right Bundle Branch Block (RBBB), and/or Intraventricular Conduction Delay (IVCD). These conduction defects give rise to great asynchrony between RV activation and LV activation. Inter-ventricular asynchrony can range from 80 to 200 msec or longer. In RBBB and LBBB patients, the QRS complex is

20

25

30

WO 02/053228

PCT/US01/49620

15

widened far beyond the normal range to between 120 msec and 250 msec as measured on surface ECG. This increased width demonstrates the lack of synchrony of the right and left ventricular depolarizations and contractions.

FIG 1 also depicts an implanted, multi-channel cardiac pacemaker of the above noted types for restoring AV synchronous contractions of the atrial and ventricular chambers and simultaneous or sequential pacing of the right and left ventricles. The pacemaker IPG 14 is implanted subcutaneously in a patient's body between the skin and the ribs. Three endocardial leads 16, 32 and 52 connect the IPG 14 with the RA, the RV and the LV, respectively. Each lead has at least one electrical conductor and pace/sense electrode, and a remote indifferent can electrode 20 is formed as part of the outer surface of the housing of the IPG 14. As described further below, the pace/sense electrodes and the remote indifferent can electrode 20 (IND\_CAN electrode) can be selectively employed to provide a number of unipolar and bipolar pace/sense electrode combinations for pacing and sensing functions. The depicted positions in or about the right and left heart chambers are also merely exemplary. Moreover other leads and pace/sense electrodes may be used instead of the depicted leads and pace/sense electrodes that are adapted to be placed at electrode sites on or in or relative to the RA, LA, RV and LV.

The depicted bipolar endocardial RA lead 16 is passed through a vein into the RA chamber of the heart 10, and the distal end of the RA lead 16 is attached to the RA wall by an attachment mechanism 17. The bipolar endocardial RA lead 16 is formed with an in-line connector 13 fitting into a bipolar bore of IPG connector block 12 that is coupled to a pair of electrically insulated conductors within lead body 15 and connected with distal tip RA pace/sense electrode 19 and proximal ring RA pace/sense electrode 21. Delivery of atrial pace pulses and sensing of atrial sense events is effected between the distal tip RA pace/sense electrode 19 and proximal ring RA pace/sense electrode 21, wherein the proximal ring RA pace/sense electrode 21 functions as an indifferent electrode (IND\_RA). Alternatively, a unipolar endocardial RA lead could be substituted for the depicted bipolar endocardial RA lead 16 and be employed with the IND\_CAN electrode 20. Or, one of the distal tip RA pace/sense electrode 19 and proximal ring RA pace/sense electrode 21 can be employed with the IND\_CAN electrode 20 for unipolar pacing and/or sensing.

Bipolar, endocardial RV lead 32 is passed through the vein and the RA chamber of the heart 10 and into the RV where its distal ring and tip RV pace/sense electrodes 38 and

40 are fixed in place in the apex by a conventional distal attachment mechanism 41. The RV lead 32 is formed with an in-line connector 34 fitting into a bipolar bore of IPG connector block 12 that is coupled to a pair of electrically insulated conductors within lead body 36 and connected with distal tip RV pace/sense electrode 40 and proximal ring RV pace/sense electrode 38, wherein the proximal ring RV pace/sense electrode 38 functions as an indifferent electrode (IND\_RV).. Alternatively, a unipolar endocardial RV lead could be substituted for the depicted bipolar endocardial RV lead 32 and be employed with the IND\_CAN electrode 20. Or, one of the distal tip RV pace/sense electrode 40 and proximal ring RV pace/sense electrode 38 can be employed with the IND\_CAN electrode 10 20 for unipolar pacing and/or sensing.

In this illustrated embodiment, a unipolar, endocardial LV CS lead 52 is passed through a vein and the RA chamber of the heart 10, into the CS and then inferiorly in a branching vessel of the great vein 48 to extend the distal LV CS pace/sense electrode 50 alongside the LV chamber. The distal end of such LV CS leads is advanced through the 15 superior vena cava, the right atrium, the ostium of the coronary sinus, the coronary sinus, and into a coronary vein descending from the coronary sinus, such as the great vein. Typically, LV CS leads and LA CS leads do not employ any fixation mechanism and instead rely on the close confinement within these vessels to maintain the pace/sense 20 electrode or electrodes at a desired site. The LV CS lead 52 is formed with a small diameter single conductor lead body 56 coupled at the proximal end connector 54 fitting into a bore of IPG connector block 12. A small diameter unipolar lead body 56 is selected in order to lodge the distal LV CS pace/sense electrode 50 deeply in a vein branching inferiority from the great vein 48.

Preferably, the distal, LV CS active pace/sense electrode 50 is paired with the 25 proximal ring RV indifferent pace/sense electrode 38 for delivering LV pace pulses across the bulk of the left ventricle and the intraventricular septum. The distal LV CS active pace/sense electrode 50 is also preferably paired with the distal tip RV active pace/sense electrode 40 for sensing across the RV and LV as described further below.

Moreover, in a four chamber embodiment, LV CS lead 52 could bear a proximal 30 LA CS pace/sense electrode positioned along the lead body to lie in the larger diameter coronary sinus CS adjacent the LA. In that case, the lead body 56 would encase two electrically insulated lead conductors extending proximally from the more proximal LA

WO 02/053228

PCT/US01/49620

17

CS pace/sense electrode(s) and terminating in a bipolar connector 54. The LV CS lead body would be smaller between the proximal LA CS electrode and the distal LV CS active pace/sense electrode 50. In that case, pacing of the RA would be accomplished along the 5 pacing vector between the active proximal LA CS active electrode and the proximal ring RA indifferent pace/sense electrode 21.

Typically, in pacing systems of the type illustrated in FIG. 1, the electrodes designated above as "pace/sense" electrodes are used for both pacing and sensing functions. In accordance with one aspect of the present invention, these "pace/sense" electrodes can be selected to be used exclusively as pace or sense electrodes or to be used 10 in common as pace/sense electrodes in programmed combinations for sensing cardiac signals and delivering pace pulses along pacing and sensing vectors. Separate or shared indifferent pace and sense electrodes can also be designated in pacing and sensing functions. For convenience, the following description separately designates pace and sense electrode pairs where a distinction is appropriate.

In addition, as described further below, each of the leads could carry a pressure 15 sensor for developing systolic and diastolic pressures and a series of spaced apart impedance sensing leads for developing volumetric measurements of the expansion and contraction of the RA, LA, RV and LV.

FIG. 2 depicts a system architecture of an exemplary multi-chamber monitor/sensor 100 implanted into a patient's body 10 that provides delivery of a therapy 20 and/or physiologic input signal processing. The typical multi-chamber monitor/sensor 100 has a system architecture that is constructed about a microcomputer-based control and timing system 102 which varies in sophistication and complexity depending upon the type and functional features incorporated therein. The functions of microcomputer-based 25 multi-chamber monitor/sensor control and timing system 102 are controlled by firmware and programmed software algorithms stored in RAM and ROM including PROM and EEPROM and are carried out using a CPU, ALU, etc., of a typical microprocessor core architecture. The microcomputer-based multi-chamber monitor/sensor control and timing system 102 may also include a watchdog circuit, a DMA controller, a block mover/reader, 30 a CRC calculator, and other specific logic circuitry coupled together by on-chip data bus, address bus, power, clock, and control signal lines in paths or trees in a manner well known in the art. It will also be understood that control and timing of multi-chamber

WO 02/053228

PCT/US01/49620

18

monitor/sensor 100 can be accomplished with dedicated circuit hardware or state machine logic rather than a programmed micro-computer.

The multi-chamber monitor/sensor 100 also typically includes patient interface circuitry 104 for receiving signals from sensors and pace/sense electrodes located at specific sites of the patient's heart chambers and/or delivering PESP stimulation to derive heart failure parameters or a pacing therapy to the heart chambers. The patient interface circuitry 104 therefore comprises a PESP stimulation delivery system 106 optionally including pacing and other stimulation therapies and a physiologic input signal processing circuit 108 for processing the blood pressure and volumetric signals output by sensors.

For purposes of illustration of the possible uses of the invention, a set of lead connections are depicted for making electrical connections between the therapy delivery system 106 and the input signal processing circuit 108 and sets of pace/sense electrodes located in operative relation to the RA, LA, RV and LV.

The therapy delivery system 106 can be configured to include circuitry for delivering cardioversion/defibrillation shocks and/or cardiac pacing pulses delivered to the heart or cardiomyostimulation to a skeletal muscle wrapped about the heart. Or the therapy delivery system 106 can be configured as a drug pump for delivering drugs into the heart to alleviate heart failure or to operate an implantable heart assist device or pump implanted in patients awaiting a heart transplant operation.

A battery provides a source of electrical energy to power the multi-chamber monitor/sensor operating system including the circuitry of multi-chamber monitor/sensor 100 and to power any electromechanical devices, e.g., valves, pumps, etc. of a substance delivery multi-chamber monitor/sensor, or to provide electrical stimulation energy of an ICD shock generator, cardiac pacing pulse generator, or other electrical stimulation generator. The typical energy source is a high energy density, low voltage battery 136 coupled with a power supply/POR circuit 126 having power-on-reset (POR) capability. The power supply/POR circuit 126 provides one or more low voltage power V<sub>lo</sub>, the POR signal, one or more VREF sources, current sources, an elective replacement indicator (ERI) signal, and, in the case of an ICD, high voltage power V<sub>hi</sub> to the therapy delivery system 106. Not all of the conventional interconnections of these voltages and signals are shown in FIG. 2.

In addition, in certain multi-chamber monitor/sensors, an audible patient alert warning or message is generated by a transducer 128 when driven by a patient alert driver 118 to advise of device operations, battery power level or a monitored patient condition. In 5 this, the patient may be warned of the detection of a malignant tachyarrhythmia and the imminent delivery of a cardioversion/defibrillation shock to enable the patient to assume a resting position prior to delivery.

Virtually all current electronic multi-chamber monitor/sensor circuitry employs 10 clocked CMOS digital logic ICs that require a clock signal CLK provided by a piezoelectric crystal 132 and system clock 122 coupled thereto as well as discrete components, e.g., inductors, capacitors, transformers, high voltage protection diodes, and the like that are mounted with the ICs to one or more substrate or printed circuit board. In FIG. 2, each CLK signal generated by system clock 122 is routed to all applicable clocked logic via a clock tree. The system clock 122 provides one or more fixed frequency CLK signal that is independent of the battery voltage over an operating battery voltage range for 15 system timing and control functions and in formatting uplink telemetry signal transmissions in the telemetry I/O circuit 124.

The RAM registers may be used for storing data compiled from sensed cardiac activity and/or relating to device operating history or sensed physiologic parameters for 20 uplink telemetry transmission on receipt of a retrieval or interrogation instruction via a downlink telemetry transmission. The criteria for triggering data storage can also be programmed in via downlink telemetry transmitted instructions and parameter values. The data storage is either triggered on a periodic basis or by detection logic within the physiologic input signal processing circuit 108 upon satisfaction of certain programmed-in event detection criteria. In some cases, the multi-chamber monitor/sensor 100 includes a 25 magnetic field sensitive switch 130 that closes in response to a magnetic field, and the closure causes a magnetic switch circuit to issue a switch closed (SC) signal to control and timing system 102 which responds in a magnet mode. For example, the patient may be provided with a magnet 116 that can be applied over the subcutaneously implanted multi-chamber monitor/sensor 100 to close switch 130 and prompt the control and timing system 30 to deliver a therapy and/or store physiologic episode data when the patient experiences certain symptoms. In either case, event related data, e.g., the date and time, may be stored

along with the stored periodically collected or patient initiated physiologic data for uplink telemetry in a later interrogation session.

In the multi-chamber monitor/sensor 100, uplink and downlink telemetry capabilities are provided to enable communication with either a remotely located external medical device or a more proximal medical device on the patient's body or another multi-chamber monitor/sensor in the patient's body as described above with respect to FIGs. 1 and 2. The stored physiologic data of the types described above as well as real-time generated physiologic data and non-physiologic data can be transmitted by uplink RF telemetry from the multi-chamber monitor/sensor 100 to the external programmer or other remote medical device 26 in response to a downlink telemetered interrogation command. The real-time physiologic data typically includes real time sampled signal levels, e.g., intracardiac electrocardiogram amplitude values, and sensor output signals. The non-physiologic patient data includes currently programmed device operating modes and parameter values, battery condition, device ID, patient ID, implantation dates, device programming history, real time event markers, and the like. In the context of implantable pacemakers and ids, such patient data includes programmed sense amplifier sensitivity, pacing or cardioversion pulse amplitude, energy, and pulse width, pacing or cardioversion lead impedance, and accumulated statistics related to device performance, e.g., data related to detected arrhythmia episodes and applied therapies. The multi-chamber monitor/sensor thus develops a variety of such real-time or stored, physiologic or non-physiologic, data, and such developed data is collectively referred to herein as "patient data".

The physiologic input signal processing circuit 108 therefore includes at least one electrical signal amplifier circuit for amplifying, processing and in some cases detecting sense events from characteristics of the electrical sense signal or sensor output signal. The physiologic input signal processing circuit 108 in multi-chamber monitor/sensors providing dual chamber or multi-site or multi-chamber monitoring and/or pacing functions includes a plurality of cardiac signal sense channels for sensing and processing cardiac signals from sense electrodes located in relation to a heart chamber. Each such channel typically includes a sense amplifier circuit for detecting specific cardiac events and an EGM amplifier circuit for providing an EGM signal to the control and timing system 102 for sampling, digitizing and storing or transmitting in an uplink transmission. Atrial and

WO 02/053228

PCT/US01/49620

21

ventricular sense amplifiers include signal processing stages for detecting the occurrence of a P-wave or R-wave, respectively and providing an ASENSE or VSENSE event signal to the control and timing system 102. Timing and control system 102 responds in accordance with its particular operating system to deliver or modify a pacing therapy, if appropriate, or to accumulate data for uplink telemetry transmission or to provide a

5

Marker Channel<sup>□</sup> signal in a variety of ways known in the art.

In addition, the input signal processing circuit 108 includes at least one physiologic sensor signal processing channel for sensing and processing a sensor derived signal from a physiologic sensor located in relation to a heart chamber or elsewhere in the body.

10

FIG. 3 schematically illustrates one pacing, sensing and parameter measuring channel in relation to one heart chamber. A pair of pace/sense electrodes 140, 142, a pressure sensor 160, and a plurality, e.g., four, impedance measuring electrodes 170, 172, 174, 176 are located in operative relation to the heart chamber.

15

The pair of pace/sense electrodes 140, 142 are located in operative relation to the heart chamber and coupled through lead conductors 144 and 146, respectively, to the inputs of a sense amplifier 148 located within the input signal processing circuit 108. The sense amplifier 148 is selectively enabled by the presence of a sense enable signal that is provided by control and timing system 102. The sense amplifier 148 is enabled during prescribed times when pacing is either enabled or not enabled as described below in reference to the measurement of the parameters of heart failure. The blanking signal is provided by control and timing system 102 upon delivery of a pacing or PESP pulse or pulse train to disconnect the sense amplifier inputs from the lead conductors 144 and 146 for a short blanking period in a manner well known in the art. When sense amplifier 148 is enabled and is not blanked, it senses the electrical signals of the heart, referred to as the EGM, in the heart chamber. The sense amplifier provides a sense event signal signifying the contraction of the heart chamber commencing a heart cycle based upon characteristics of the EGM, typically the P-wave when the heart chamber is the RA or LA and the R-wave, when the heart chamber is the RV or LV, in a manner well known in the pacing art. The control and timing system responds to non-refractory sense events by restarting an escape interval (EI) timer timing out the EI for the heart chamber, in a manner well known in the pacing art.

20

25

30

WO 02/053228

PCT/US01/49620

22

The pair of pace/sense electrodes 140, 142 are also coupled through lead conductors 144 and 146, respectively, to the output of a pulse generator 150. The pulse generator 150, within PESP/pacing delivery system 106, selectively provides a pacing pulse to electrodes 140, 142 in response to a PESP/PACE trigger signal generated at the time-out of the EI timer within control and timing system 102 in a manner well known in the pacing art. Or, the pulse generator 150 selectively provides a PESP pulse or pulse train to electrodes 140, 142 in response to a PESP/PACE trigger signal generated at the time-out of an ESI timer within control and timing system 102 in the manner described in the above-referenced '098 patent to cause the heart chamber to contract more forcefully, 5 the increased force depending upon the duration of the ESI.

10 The pressure sensor 160 is coupled to a pressure sensor power supply and signal processor 162 within the input signal processing circuit 108 through a set of lead conductors 164 that convey power to the pressure sensor 160 and sampled blood pressure P signals from the pressure sensor 160 to the pressure sensor power supply and signal processor 162. The pressure sensor power supply and signal processor 162 samples the blood pressure impinging upon a transducer surface of the sensor 160 located within the heart chamber when enabled by a pressure sense enable signal from the control and timing system 102. Absolute pressure P, developed pressure DP and pressure rate of change dP/dt sample values can be developed by the pressure sensor power supply and signal 15 processor 162 or by the control and timing system 102 for storage and processing as described further below. The pressure sensor 160 and a pressure sensor power supply and signal processor 162 may take the form disclosed in commonly assigned U.S. Patent No. 5,564,434.

20 The set of impedance electrodes 170, 172, 174 and 176 is coupled by a set of conductors 178 and is formed as a lead of the type described in the above-referenced '717 patent that is coupled to the impedance power supply and signal processor 180. Impedance-based measurements of cardiac parameters such as stroke volume are known in the art as described in the above-referenced '417 patent which discloses an impedance lead having plural pairs of spaced surface electrodes located within the heart chamber. The 25 spaced apart electrodes can also be disposed along impedance leads lodged in cardiac vessels, e.g., the coronary sinus and great vein or attached to the epicardium around the

WO 02/053228

PCT/US01/49620

23

heart chamber. The impedance lead may be combined with the pace/sense and/or pressure sensor bearing lead.

A measure of heart chamber volume V is provided by the set of impedance electrodes 170, 172, 174 and 176 when the impedance power supply and signal processor 180 is enabled by an impedance measure enable signal provided by control and timing system 102. A fixed current carrier signal is applied between the pairs of impedance electrodes and the voltage of the signal is modulated by the impedance through the blood and heart muscle which varies as distance between the impedance electrodes varies. Thus, the calculation of the heart chamber volume V signals from impedance measurements between selected pairs of impedance electrodes 170, 172, 174 and 176 occurs during the contraction and relaxation of the heart chamber that moves the spaced apart electrode pairs closer together and farther apart, respectively, due to the heart wall movement or the tidal flow of blood out of and then into the heart chamber. Raw signals are demodulated, digitized, and processed to obtain an extrapolated impedance value. When this value is divided into the product of blood resistivity times the square of the distance between the pairs of spaced electrodes, the result is a measure of instantaneous heart chamber volume V within the heart chamber.

In accordance with the present invention, the IMD measures a group of parameters indicative of the state of heart failure employing EGM signals, measures of absolute blood pressure P and/or dP/dt, and measures of heart chamber volume V over one or more cardiac cycles. FIG. 4 sets forth the overall operating algorithm of the IMD, and FIGs. 5A-5C, 6, 7, and 8 set forth particular parameter measurement and calculation algorithms selectively incorporated into the overall operating algorithm that are all carried out in the microcomputer based control and timing system 102. FIGs. 5A-5C, 6, 7, and 8 depict the steps of deriving the RF, MR,  $E_{ES}$ , and tau parameters indicative of the state of heart failure. These parameters are determined periodically throughout each day regardless of patient posture and activity. However, the patient may be advised by the physician to undertake certain activities or movements at precise times of day or to simultaneously initiate the determination of the parameters though use of a magnet or a limited function programmer that is detected by the IMD. Certain of the parameters are only measured or certain of the parameter data are only stored when the patient heart rate is within a normal sinus range between programmed lower and upper heart rates and the heart rhythm is

WO 02/053228

PCT/US01/49620

24

relatively stable. The parameter data and related data, e.g., heart rate and patient activity level, are date and time stamped and stored in IMD memory for retrieval employing conventional telemetry systems. Incremental changes in the stored data over time provide a measure of the degree of change in the heart failure condition of the heart.

FIG. 4 illustrates the overall IMD function from the time of implantation (step S400) and initial programming (steps 402) and baseline parameter measurements (step S404) through successive cycles of gathering parameter data in the IMD (steps S406 - S420), uplink telemetry transmission of the accumulated data to an external programmer (step S422) for display and analysis (step S424), leading to possible reprogramming (step S402) and baseline parameter measurement (step S404) to better assess the heart failure state.

Each parameter may be programmed ON or OFF, and a particular event trigger for starting measurement of the programmed ON parameter as well as any specific measurement criteria can be programmed in step S402 using conventional downlink telemetry transmitted commands that are received in the telemetry transceiver 124 and forwarded to the control and timing system 102.

In addition, the physician may initially program the IMD to deliver a stimulation therapy, e.g., periodically delivered PESP stimulation in accordance with the above-referenced '098 patent or sub-threshold anodal stimulation (AS) in accordance with the above-referenced '464 patent in order to enhance cardiac function after step S402, for example. The physician can then later reprogram the therapy based on the accumulated and analyzed parameter data and any indication therein that the heart failure state is changing or not responding to the stimulation therapy. Alternatively, the physician can prescribe a drug therapy and later adjust the drug therapy based upon the accumulated and analyzed parameter data and any indication therein that the heart failure state is changing or not responding to the drug therapy.

The baseline parameter measurements are optionally performed for each programmed ON parameter by invoking the steps of FIGs. 5A-5C, 6, 7, and/or 8, uplink telemetering the parameter data and analyzing the uplink telemetered data in following implant and following subsequent telemetry sessions. The initial and updated baseline parameter measurements can be stored in the IMD memory and/or stored externally in a patient file maintained by the physician with a date and time stamp and other pertinent

WO 02/053228

PCT/US01/49620

25

data, e.g. patient activity level measured by activity signal processor circuit 118 and patient heart rate.

After implant, the programmed ON parameters are measured when an event trigger for the specific parameter occurs and when heart rate and/or rhythm criteria are met as set forth in steps S406 - S412. The event criteria of step S406 may be a programmed time or multiple times of every day or specified days of the week or month or the detection of the patient initiated parameter measurement or some other programmed event, e.g., a combination of the time or times of day and a level of patient exercise indicated by the activity signal processor circuit 118.

Typically, the measurement of the listed parameters should take place when the heart rate is in a normal range and is stable within a certain stability tolerance which can both be programmed by the physician and are determined over a series of heart cycles in steps S408 - S412 in a manner well known in the art. The measurement of the particular parameter corresponding to the satisfied event criteria takes place in step S414 if the heart rate/stability criteria are satisfied in step S412 or is aborted if the heart rate/stability criteria are not satisfied in step S412.

The heart rate and/or stability continues to be monitored through steps S416 and S412, and the parameter measurement that is commenced in step S414 may also be aborted if the heart rate and/or stability changes such that the heart rate/stability criteria become no longer satisfied in step S412 before the parameter measurement steps are completed. The completed parameter measurement data is stored in IMD memory with a date and time stamp and any other pertinent information, e.g., patient activity level, in step S418. Steps S406 through S418 are repeated each time that the event trigger criteria for a particular parameter measurement are satisfied until the process is interrupted by initiation of a telemetry session by the physician and uplink telemetry transmission of the accumulated parameter data in step S422. The history of the number, times and dates of successive parameter measurements can also be stored in IMD memory, but the stored parameter data and related data may be discarded on a FIFO basis if the memory capacity assigned to such data storage is exceeded.

30

Collection of MR Parameter Data:

The MR parameter is believed to be a useful indicator of the state of heart failure and can provide an indication of the state of progression or regression of the heart failure through the comparison of MR parameter data collected over time.

5 The time constants for systolic and diastolic MR provide indirect evidence regarding the sarcoplasmic reticular (SR) function. Systolic restitution is dependent on the release of calcium from the SR and diastolic restitution is dependent on the uptake of calcium by the SR.

10 FIGs. 5A-5C depict the steps of determining the MR parameter in step S414 of FIG. 4 in paced heart cycles to ensure steady rate and rate stability. Alternatively, another embodiment of this invention relies on a stable intrinsic rhythm for all but the ESI beats or relies entirely on intrinsic rhythms and spontaneous ectopy for an analogous determination of the MR parameter. Further, although this embodiment relies on pressure as a hemodynamic variable, another embodiment relies on a parameter derived from the 15 volume signal. FIGs. 5B and 5C depict the steps S510 for determining dP/dt MAX (SS) and dP/dt MIN (SS) and/or RVDP (SS) (RVDP = RV systolic pressure – RV diastolic pressure) within a reference steady state (SS) paced heart cycle and S534 for determining dP/dt MAX (ES) and dP/dt MIN (ES) and/or RVDP (ES) within a ESI paced heart cycle of FIG. 5A in greater detail. When the MR parameter measurement is entered, it is 20 necessary to determine the intrinsic EI in steps S504 and S506. In step S508, a pacing EI is calculated that is sufficiently shorter than the intrinsic EI to overdrive pace the heart chamber, and the initial, shortest, ESI is calculated as a fraction of the pacing EI or is determined during the initial baseline programming and measuring steps S402 and S404. The ESI is generally chosen to be as short as possible but to exceed the refractory period 25 of the heart chamber that takes place as the cardiac cells repolarize following a preceding pacing pulse.

The ESI is incremented in step S554, and steps S510 shown in FIG. 5B and S534 shown in FIG. 5C are repeated to derive a series of sets of dP/dt MAX (SS) and dP/dt MIN (SS) and/or RVDP (SS) values and dP/dt MAX (ES) and dP/dt MIN (ES) and/or RVDP (ES) values until the ESI becomes close in length to the pacing EI as determined in step S556. Each repetition of steps S510 through S552 is separated by a rest interval, e.g., 15

WO 02/053228

PCT/US01/49620

27

seconds, as determined in steps S558 and S560 to allow the mechanical heart function to stabilize.

The determination of dP/dt MAX (SS) and dP/dt MIN (SS) of step S510 is made within a reference paced heart cycle of a series "M" of paced heart cycles. For example, M = 8, in FIG. 5B, and the determination of dP/dt MAX (SS) and dP/dt MIN (SS) of step S510 is made in the 6th heart cycle as set forth in steps S512 through S526 of FIG. 5B. The pacing EI determined in step S508 is timed out, and a pacing pulse is delivered at its time-out in steps S514 - S516. A pace pulse count is incremented in step S518. The current pace pulse count is examined in steps S520, S522, and S524, and steps S512 - S524 are repeated until the pace pulse count equals 6, whereupon the pressure sensor power supply and signal processor 162 is enabled in step S526 to provide the sampled blood pressure P, and dP/dt values throughout the 6th heart cycle. Alternatively, if the pressure sensor power supply and signal processor 162 are always enabled, then the sampled blood pressure P, and dP/dt values output in the 6th heart cycle are used.

The pressure sensor power supply and signal processor 162 is no longer enabled to provide the sampled blood pressure P and dP/dt values or the outputted blood pressure P, and dP/dt values are not used in step S528 when the pace pulse count equals 7 as determined in step S522. The RVDP, dP/dt MAX (SS) and dP/dt MIN (SS) values are determined in step S530 and temporarily stored in step S532.

The determination of dP/dt MAX (ES) and dP/dt MIN (ES) of step S534 after the 8th heart cycle is set forth in steps S536 through S552 of FIG. 5C. The initial ESI calculated in step S508 or the incremented ESI calculated in step S556 of FIG. 5A is timed out in steps S536 and S538. The ES pulse is delivered in step S540, and the pressure sensor power supply and signal processor 162 is enabled to measure the heart chamber blood pressure and provide the P and dP/dt signals to control and timing system 102. The sampled blood pressure P and dP/dt signals are collected in step S542 over the pacing EI that is timed out in steps S544, S546 and S548. Then, the RVDP, dP/dt MAX (ES) and dP/dt MIN (ES) values are determined in step S530 and temporarily stored in step S552.

Then, the MR parameter value  $t_{c_{MR}}$  for the initial or incremented current ESI is determined and stored in IMD memory in step S562. First, each of the dP/dt MAX (ES) values determined in step S550 for each cycle is normalized with respect to the P/dt MAX (SS) determined in step S530, and each of the dP/dt MIN (ES) values determined in step

WO 02/053228

PCT/US01/49620

28

S550 for each cycle is normalized to the dP/dt MIN (SS) determined in step S530. For the systolic function, normalizing is effected by dividing dP/dt MAX (ES) by dP/dt MAX (SS) and multiplying the result by 100.

For the diastolic function, normalizing is effected by dividing dP/dt MIN (ES) by dP/dt MIN (SS) and multiplying the result by 100. Systolic pulse pressure P and/or developed pressure DP can be normalized in the same manner, if the SS and ES values are also collected in steps S532 and S550.

Then, steps S510 through S554 are then performed using the initial ESI to determine the initial MR value  $t_{c_{mrc}}$ . FIG. 14 graphically illustrates the  $t_{c_{mrc}}$  of the normalized dP/dt MAX (ES) determined in step S562 in FIG. 54. After calculating all the normalized values for systolic and diastolic function, the diastolic and systolic time constants ( $t_{c_{mrc}}$ ) are determined in step S562 using the following equations:

Mechanical Restitution:

$$\text{RVDP or dP/dt MAX} = \text{CR}_{\max} * \{1 - \exp[(\text{ESI}_0 - \text{ESI})/t_{c_{mrc}}]\};$$

or when plotted as shown in FIG. 14:

$$Y = \text{CR}_{\max} * \{1 - \exp[(\text{ESI}_0 - X)/t_{c_{mrc}}]\}$$

Where:

RVDP or dP/dt MAX is the normalized value

$\text{CR}_{\max}$  is the maximal (plateau) of the contractile response

ESI<sub>0</sub> is the smallest ESI that produces a mechanical response ("initial ESI")

$t_{c_{mrc}}$  is the time constant of mechanical restitution

Relaxation Restitution:

Early phase including data up to the "basic cycle length" (paced rate):

$$R_n = (K_0 - K_a) * \{\exp[(\text{ESI}_0 - \text{ESI})/t_{c_{R1}}]\} + K_a$$

or when plotted as shown in FIG. 14:

$$Y = (K_0 - K_a) * \{\exp[(\text{ESI}_0 - X)/t_{c_{R1}}]\} + K_a$$

Where:

$R_n$  is the normalized relaxation parameter ( $dP/dt_{min}^{-1}$ )

ESI<sub>0</sub> is the smallest ESI that produces a mechanical response ("initial ESI")

K<sub>0</sub> is an estimate of  $R_n$  at ESI<sub>0</sub>

WO 02/053228

PCT/US01/49620

29

$K_a$  is the plateau asymptote (of the response) during the first phase of diastolic restitution  
 $t_{CR1}$  is the time constant of the first phase of diastolic restitution

Late phase:

$$R_n = K_b * \{1 - \exp[(ESI_0 - ESI)/t_{CR2}]\}$$

or when plotted as shown in FIG. 14:

$$Y = K_b * \{1 - \exp[(ESI_0 - X)/t_{CR2}]\}$$

Where:

$R_n$  is the normalized relaxation parameter ( $dP/dt_{min}^{-1}$ )

10  $ESI_0$  is the smallest ESI that produces a mechanical response ("initial ESI")

$K_b$  is the plateau asymptote (of the response) during the late phase of diastolic restitution

$t_{CR2}$  is the time constant of the second phase of diastolic restitution

Collection of RF Parameter Data:

15 The recirculation fraction RF parameter is believed to be a useful indicator of the state of heart failure and can provide an indication of the state of progression or regression of the heart failure through the comparison of RF parameter data collected over time. The recirculation fraction in patients with normal left ventricular function (control) and with left ventricular function impaired by dilated cardiomyopathy (COCM) is illustrated in FIG. 9 from Seed, Noble et al., "Relationships Between the Beat-to-Beat Interval and the Strength of Contraction in the Healthy and Diseased Human Heart", CIRCULATION 70:799-805, 1984.

20 The primary information necessary to compute the RF parameter is the measurement of cardiac contractile performance over a consecutive series of cardiac cycles immediately following a cardiac cycle in which a premature intrinsic beat or 25 extrasystole is sensed or immediately following one or more cardiac cycles that an ES pace pulse is delivered at a predetermined ESI. In the preferred embodiment, an electrogram signal (R-wave) is used to define cardiac cycle boundaries and measure intrinsic R-R intervals. Although it is possible to derive cardiac cycle boundaries from mechanical parameters such as ventricular pressure, these parameters are less reliable for 30 premature beats that do not develop much mechanical response.

WO 02/053228

PCT/US01/49620

30

In addition, an index of the strength of contraction of the heart chamber is measured over a series of succeeding heart cycles to provide a strength of contraction value. The RF parameter of the heart chamber is derived from the accumulated series of strength of contraction values representing the mechanical response of the heart chamber to the electrical stimuli applied to the heart chamber prematurely at expiration of the extrasystolic escape interval. The index can be determined by a number of sensed parameters including blood pressure, chamber volume or a geometry change of the chamber or by the acceleration of the contraction of the chamber through use of an accelerometer. In a preferred embodiment, a continuous RV pressure signal is processed to reveal the maximum dP/dt (dP/dt MAX) over each cardiac cycle. The RVDP or RV systolic pressure alone could alternatively be used. An alternative embodiment relies on an analogous parameter derived from the volume V signal such as dV/dt MAX.

FIG. 6 depicts the steps of determining the RF parameter in step S414 of FIG. 4. During these pressure measurements, the intrinsic heart rate is determined, and the heart is paced at a pacing rate just above the intrinsic heart rate in order to rigorously control for rate (force-interval) and Frank-Starling filling time (length-tension) effects. It should be noted that it is desirable to avoid pacing, in part or completely if a normal heart rate and stable rhythm exists to help reduce any extra arrhythmia risk associated with the pacing. It should also be noted that pacing can be altogether eliminated by relying upon intrinsic premature beats or extrasystoles. An IMD that is programmed to continuously monitor the electrogram and pressure signals can wait until the heart rate is stable and regular to make the RF parameter assessment and can afford to discard RF parameter assessments that are made over a series of heart beats where the heart rate or rhythm deteriorates or the extrasystole is not timed well. However, since it is the more complex process, FIG. 6 depicts the RF parameter measurement taking place during fixed rate pacing.

When the RF parameter measurement process is entered, it is necessary to determine the intrinsic EI in steps S604 and S606. In step S608, a pacing EI is calculated that is sufficiently shorter than the intrinsic EI to overdrive pace the heart chamber, and an ESI is calculated as a fraction of the pacing EI or is determined during the initial baseline programming and measuring steps S402 and S404. The ESI is generally chosen to be as short as possible but to exceed the refractory period of the heart chamber that takes place as the cardiac cells repolarize following a preceding pacing pulse to ensure that the heart

WO 02/053228

PCT/US01/49620

31

will respond and depolarize. Alternatively, the T-wave repolarization waveform of the EGM can be sensed, and the ESI determined as a function of the Q-T interval for this or any of the other sensor signal parameters that depend on an ESI.

Then, the IMD enters a fixed rate pacing mode in step S610 successively delivering "M" pacing pulses at the time-out of the EI to stabilize the heart rate and mechanical pumping function of the heart. The pressure sensor power supply and signal processor 162 is subsequently enabled to measure the heart chamber blood pressure and provide the P and dP/dt signals to control and timing system 102. A reference dP/dt MAX (SS) value is measured during one of the fixed rate pacing cycles or several dP/dt MAX values are measured and averaged to provide the reference dP/dt MAX (SS) value in step S612. If a sense event occurs during the fixed rate pacing cycles, the RF parameter measurement is aborted.

For simplicity, these steps S602 - S612 can be the same as steps S502 - S532 of FIGS. 5A and 5B, where M=8, for example. In addition, the determination of the MR parameter and the RF parameter can be made simultaneously.

An ES pulse or pulse train is then delivered in steps S614 through S618 in the next paced heart cycle. Alternatively, a series of such ES pulses or pulse trains can be delivered in a like series of paced heart cycles by repeating steps S614 - S618 a number of times, e.g., three times. In either case, the pressure sensor power supply and signal processor 162 is enabled to measure the heart chamber blood pressure and provide the P and dP/dt signals to control and timing system 102. The RF dP/dt MAX values are then determined and temporarily stored over "K" succeeding heart cycles in steps S620 - S634 in order to derive the RF time constant in step S636. The RF parameter measurement is terminated if an extrasystole occurs and is sensed in step S626.

Alternatively, when fixed rate pacing is not employed, sense events are detected and mark the end of a preceding heart cycle and the beginning of the next heart cycle. The intrinsic heart rate and rhythm are examined to ensure that they are relatively stable, and the RF measurement is aborted if the intrinsic heart rate and rhythm alters significantly enough to distort the measurement.

An EI count is incremented in step S632, and the measurement of the RF dP/dt MAX values over the remaining heart cycles is repeated in steps S620 - S630 until "K" heart cycles are counted. The RF time constant is determined in step S636 and stored with

the date and time stamp and any other useful related data after the EI count reaches "K<sub>MAX</sub>", as determined in step S634.

It should be noted that at least the initial dP/dt MAX values following the delivery of the ES stimulation should be larger than the dP/dt MAX (SS) determined in step S612.

5 The determination of the RF time constant in step S636 may be aborted if the dP/dt MAX (SS) determined in step S612 is greater than at least the first post ES stimulation P/dt MAX value.

10 The determination of RF is made from the decay of the K dP/dt MAX amplitudes from dP/dt MAX<sub>k=1</sub>. The following explanation is made with respect to FIGS. 10-13.

Notation:

time, t

cardiac cycle, k

R-R interval, RR<sub>k</sub>

Baseline R-R interval, RR<sub>0</sub>

Premature (extrasystolic) R-R interval, ESI

RV dP/dt MAX, dP/dt<sub>k</sub>

Baseline RV dP/dt MAX, dP/dt<sub>0</sub>

Steps:

Wait for (or pace) a series of suitable R-R intervals

20 Note RR<sub>0</sub> and corresponding dP/dt<sub>0</sub>

Confirm RR stable and in a normal range

Pace the atrium or ventricle at the time-out of the ESI to produce one or more premature ventricular beats (extrasystoles) not long after the end of the preceding cycle's refractory period or T wave.

25 Confirm ESI < RR<sub>0</sub>

Return to the (paced) R-R intervals of the first step for subsequent beats k = 1,

K<sub>max</sub>

Record RR<sub>k</sub> and dP/dt<sub>k</sub>

If RR<sub>k</sub> are approximately equal to RR<sub>0</sub> and if dP/dt<sub>1</sub> > dP/dt<sub>2</sub> > dP/dt<sub>0</sub>

WO 02/053228

PCT/US01/49620

33

Compute RF from the slope of the  $dP/dt_{k+1}$  versus  $dP/dt_k$  data series where  $k = 1, K_{\max}$

FIGs. 10 and 11 illustrate signals from an animal study including the measured ventricular EGM (Vegm), pulmonary flow, right ventricular blood pressure (RVP), and RV  $dP/dt$ . The heart rate is regular and stable in the heart cycles preceding the delivery of three paced extrasystoles marked by the three vertical lines. Three pacing energy ES pulses are delivered in the right ventricle after an ESI timed from the detected R-wave and just following the end of the QT interval, resulting in increased contractile performance of the RV which subsequently decays over  $K$  heart cycles starting at  $k=1$ . FIG. 12 also graphically illustrates the exponential decay of RV  $dP/dt$  MAX over the  $K$  cardiac cycles following the applied three ES pulses. The RF parameter is derived from the decay in the  $dP/dt$  MAX values over cardiac cycles  $k=1, 2, 3, \dots, K$  counted from the last applied ES pulse. The  $dP/dt$  MAX values and their cardiac cycle indices  $k=1, 2, 3, \dots, K$ , are stored in IMD memory for determination of the RF parameter as described above.

FIG. 13 graphically illustrates the determination of the RF parameter from the decay of the  $dP/dt$  MAX values over cardiac cycles  $k=1, 2, 3, \dots, K$ . The slope of the line determined by linear regression is  $RF = 0.725$ . Roughly 75% of the potentiation manifest on a previous beat is evident on the current beat. Steady state or reference RV  $dP/dt$  MAX is approximately 320 mm Hg/s in this example from an anesthetized normal dog.

If desired, it is possible to convert from RF to beat or time constant where:  
Beat constant =  $-[\ln(RF)]^{-1}$ , (the number of cycles needed for potentiated  $dP/dt$  to decay to  $1/e$ ).  
Time constant =  $-RR_0 / \ln(RF)$ , (the time needed for potentiated  $dP/dt$  MAX to decay to  $1/e$ ).  
For this example, the beat constant is 3.1 beats and time constant is 1.6 seconds.

Collection of Tau Parameter Data:

The ventricular relaxation time constant or tau (□) parameter is believed to be a useful indicator of the state of heart failure and can provide an indication of the state of progression or regression of the heart failure through the comparison of tau parameter data collected over time. The primary information necessary to compute a time constant of

WO 02/053228

PCT/US01/49620

34

relaxation or tau is the drop in ventricular pressure at the end of systole and in the first part of diastole. In the preferred embodiment, an EGM signal, e.g., the R-wave, is used to define cardiac cycle boundaries and to measure R-R intervals, and a continuous pressure P signal, e.g., RVP, is processed to reveal tau for each cardiac cycle where it is measured.

5 Alternatively, a relaxation time constant may also be determined from an analogous computation with the volume signal.

The basic computational algorithm is described below in reference to FIGS. 4 and 8 employing the notation:

time, t

10 cardiac heart cycle, k

R-R interval, RR<sub>k</sub>

Baseline R-R interval, RR<sub>0</sub>

Ventricular pressure, P(t)

Maximum ventricular pressure, P<sub>max</sub>

15 Time of occurrence of P<sub>max</sub>, T<sub>Pmax</sub>

Relaxation time constant, tau<sub>k</sub>

Time of occurrence of dP/dt<sub>min</sub>, T<sub>dPdtmin</sub>

The tau parameter is periodically measured from time to time to collect a data set stored in IMD memory along with time and date stamp and other patient data of interest to determine if the tau parameter is relatively unchanged or has changed from an earlier uplink telemetered set of such data. It is desirable that the RR<sub>k</sub> interval of each measured tau parameter of the stored data set is comparable so that the tau parameter is not distorted by heart rate variability. The tau parameter measurement can be made in a single heart cycle "k" where the current RR<sub>k</sub> is not significantly different than a baseline interval,

25 RR<sub>0</sub>, determined in one or more preceding heart cycles k-1, k-2, et seq. In this case, the determined tau parameter and the intrinsic RR<sub>0</sub> and RR<sub>k</sub> may all be date and time stamped and stored in IMD memory with other relevant patient data, so the stored tau parameter values can be correlated with the RR<sub>0</sub> and RR<sub>k</sub>.

However, the heart can be paced at a rate just above the intrinsic EI to provide a 30 paced RR<sub>k</sub> in order to rigorously control for rate (force-interval) and Frank-Starling filling

time (length-tension) effects during this measurement. Or, the heart could be paced at a programmed, relatively high pacing rate to provide a series of paced baseline RR<sub>0</sub> followed by a paced RR<sub>k</sub> unless the intrinsic heart rate exceeds the programmed paced heart rate. When all conditions are met the determined tau parameter and the paced RR<sub>0</sub> and RR<sub>k</sub> may all be date and time stamped and stored in IMD memory with other relevant patient data, so the stored tau parameter values can be correlated with the RR<sub>0</sub> and RR<sub>k</sub>.

FIG. 8 illustrates the blood pressure measurements taking place during an intrinsic RR<sub>k</sub> that is within RR<sub>0</sub> bounds in steps S806 - S814 or a paced RR<sub>k</sub> that is not interrupted by a early or extrasystolic sense event in steps S822 - S836. If the conditions are satisfied, then the determination of tau takes place in steps S816 and S818. At the outset, steps S408 through S410 of FIG. 4 must be satisfied for k<sub>-1</sub>, k<sub>-2</sub>, etc., heart cycles to determine a baseline intrinsic RR<sub>0</sub> in Step S802, and the determination is made in step S804 whether the tau is to be determined during an intrinsic or paced RR<sub>k</sub>. This determination may be based on a programmed preference that is always followed or the IMD may be programmed to preferentially follow the steps S806 - S814 but to revert to steps S822 - S836 if step S814 is not satisfied one or more times.

Assuming that the tau parameter is measured during an intrinsic RR<sub>k</sub> as determined in step S804, the RR<sub>k</sub> interval is started on the next sense event detected in step S806 would typically be the RV R-wave, but the on set of RV dP/dt and a threshold criterion could be employed instead. Upon detection of a sense event in step S806, the pressure sensor power supply and signal processor 162 is enabled to measure the heart chamber blood pressure and provide blood pressure signals to control and timing system 102. The blood pressure in the heart chamber, e.g., the RV, is sampled in step S808 while the intrinsic RR<sub>k</sub> times out between the beginning and ending sense event to derive the "N" sampled and digitized pressure values, e.g., N RVP and N RV dP/dt digitized samples. The intrinsic RR<sub>k</sub> is measured in step S812 after the ending sense event is detected in step S810, and the measured intrinsic RR<sub>k</sub> is compared to the reference RR<sub>0</sub> in step S814 to determine if the difference is within defined bounds for rate and rate stability. The N RVP and N RV dP/dt digitized samples are discarded if the intrinsic heart rate and

WO 02/053228

PCT/US01/49620

36

rhythm of the current intrinsic  $RR_k$  varies significantly enough to make the tau measurement of steps S816 and S818 atypical.

Steps S822 - S836 are followed if the paced mode is determined in step S804, and if pacing rate that is employed would overdrive the intrinsic heart rate reflected by the intrinsic baseline  $RR_0$  determined in step S802. In this illustrated embodiment, the paced  $RR_k$  is determined from the intrinsic baseline  $RR_0$  in step S822 as a pacing EI. The 5 pacing EI is timed out after the next sense event in steps S826 and S828, and a first pacing pulse is delivered in step S830 commencing the paced  $RR_k$ . As noted above, a paced baseline  $RR_0$  could first be developed over a number of paced heart cycles using the 10 determined pacing EI. In addition, the pacing EI could be programmed to overdrive the patient's typical intrinsic heart rate.

The pressure sensor power supply and signal processor 162 is enabled in step S832 to measure the heart chamber blood pressure and provide blood pressure signals to control and timing system 102. The blood pressure in the heart chamber, e.g., the RV, is sampled 15 in step S832 while the intrinsic  $RR_k$  times out from the pacing pulse to derive the "N" sampled and digitized pressure values, e.g., N RVP and N RV dP/dt digitized samples.

The RVP and RV dP/dt digitized samples derived in step S832 are discarded if a sense event occurs in step S834 before the pacing EI times out as determined in step S836. In this case, the tau measurement would be aborted or restarted back at step S802.

If the intrinsic or paced  $RR_k$  are acceptable, then the N RVP and N RV dP/dt 20 digitized samples derived in step S808 or S832 are subjected to one of the following algorithms to determine the sample time that dP/dt MIN sample was derived in step S816. This is accomplished by looking for the time corresponding to a minimum of the dP/dt signal or for the pressure to have declined to a specific fraction of its maximum for this cardiac cycle. Denote this time,  $a_k$ , which is constrained  $a > T_p \max$  and calculate it by:

, or

. Then tau, , is computed in step S818 from a suitably low pass filtered version of P- and dP/dt by:

for , or respectively.

This estimate of tau is used in subsequent data logging, diagnostic, or therapeutic steps only if it is in a suitable range. The calculated tau value is date and time stamped and stored in IMD memory with other related patient data of interest.

Computation of relaxation time constant tau from an RV pressure signal is also illustrated in the waveforms of FIGs. 15-17. FIG. 15 illustrates the computation of the relaxation time constant tau from the RV pressure signals during an animal study. The exponential decay portion of RVP begins from the time of RV dP/dt MIN at about 5.92 seconds. In this example derived from the instantaneous ratio of P to dP/dt (bottom panel), RV tau is computed to be about 68 ms.

FIGs. 16 and 17 Illustrate the concordance of RV tau and LV tau during an animal study wherein both the RV and LV were instrumented to derive LV pressure (LVP), RV pressure (RVP), LV dP/dt and RV dP/dt. FIG. 16 illustrates baseline conditions, and FIG. 17 illustrates conditions after about 90 seconds intravenous infusion of isoproterenol 0.02 ug/kg/min. Contractility, as evidenced by RV and LV dP/dt in FIG. 17, is enhanced by isoproterenol (LV dP/dt max increased from 1200 to 1440 mm Hg/s). Relaxation is also significantly shortened as seen in both RV tau and LV tau, falling from 32 ms and 31 ms in FIG. 16 to 21 ms and 23 ms respectively, in FIG. 17. But, in both cases, it can be seen that the RV tau closely tracks the LV tau, and that it is feasible to employ RVP and RVP dP/dt to derive an RV tau that is representative of the LV tau, thereby making it simpler and safer to implant the pressure sensor.

It should also be noted that the time constant of ventricular contraction can be determined using an analogous procedure. For example, over a time window immediately preceding dP/dt MAX, the ratio of P to dP/dt can be averaged to yield the time constant of exponential growth of pressure in the isovolumic period. This is an index of systolic function.

Collection of End Systolic Elastance Parameter Data:

The end systolic elastance  $E_{ES}$  parameter is believed to be a useful indicator of the state of heart failure and can provide an indication of the state of progression or regression of the heart failure through the comparison of  $E_{ES}$  parameter data collected over time.

The end systolic elastance  $E_{ES}$  parameter comprises a slope determined from a collection

or "cloud" of "n" data points of end systolic  $P_{ES}$  measurements plotted against the simultaneously determined end systolic heart chamber volume  $V_{ES}$  measurements.

FIG. 7 depicts the steps of determining the  $E_{ES}$  parameter in step S414 of FIG. 4. When the  $E_{ES}$  parameter measurement is started, it can be conducted during "n" successive paced heart cycles as illustrated in steps S704 - S706 or during intrinsic heart cycles as illustrated by the broken lines. In the latter case, it may be advisable to make a determination that the heart rate and rhythm remain within prescribed ranges between steps S702 and S712. In the former case, the pacing EI is calculated that is sufficiently shorter than the intrinsic EI to overdrive pace the heart chamber in step S704, and fixed rate pacing is carried out in steps S704 - S708 at least for "n" programmed pacing cycles.

In either case, the pressure sensor power supply and signal processor 162 is enabled in step S712 to measure the heart chamber blood pressure and provide "N" sampled P and dP/dt signals over the heart cycle. At the same time, the impedance power supply and signal processor 180 is enabled in step S714 to develop "N" volume V signals over the heart cycle. The "N" sampled P and dP/dt and volume V signals are digitized in step S716 and applied to control and timing system 102.

The end systolic point  $P_{ES}$  and  $V_{ES}$  is determined in step S718 and stored in IMD memory in step S720. The determination of the end systolic  $P_{ES}$  and  $V_{ES}$  samples at the end systolic point in the heart cycle is made by first determining dP/dt MIN sample and selecting a P sample and V sample at a short time, e.g., 20 ms, prior to the dP/dt MIN sample. In this way, "n" sets of  $[P_{ES}, V_{ES}]$  data points are accumulated for determination of  $E_{ES}$  and derivation of a correlation coefficient R and squared correlation coefficient  $R^2$  in step S726.

The  $E_{ES}$  data set count is then incremented in step S722, and the incremented count is compared to a programmed data set count "n" in step S724. The process of determining the n end systolic point  $P_{ES}$  and  $V_{ES}$  values is commenced again for the next intrinsic EI at step S702 or the next paced EI at step S704, and the process is repeated until the programmed data set count "n" is reached.

It should also be noted that the event trigger criteria of step S406 can be programmed in step S402 to be "all times" that step S412 is met or fixed rate pacing is

provided in steps S704 - S708. In this case, "n" sets of [P<sub>ES</sub> , V<sub>ES</sub>] data points are continuously accumulated on a FIFO basis for determination of E<sub>ES</sub> and derivation of a correlation coefficient R and squared correlation coefficient R<sup>2</sup> in step S726. In this variation, steps S722 and S724 are always satisfied when the first "n" sets of [P<sub>ES</sub> , V<sub>ES</sub>]

5 data points are accumulated.

Then, in either case, in step S726, a linear regression of the "n" sets of [P<sub>ES</sub> , V<sub>ES</sub>] data points is conducted using standard linear regression techniques to derive the slope of the sampled data set, E<sub>ES</sub>, a correlation coefficient, R, and the squared correlation coefficient R<sup>2</sup> as depicted in FIGs. 19 and 21 as described further below.

10 In step S728, the squared correlation coefficient R<sup>2</sup> of the "n" sets of

[P<sub>ES</sub> , V<sub>ES</sub>] data points data set (the sample squared correlation coefficient R<sup>2</sup>) is compared to a threshold squared correlation coefficient R<sup>2</sup> (e.g. 0.8 - 0.9) that is initially programmed in step S402.

15 The slope of the sampled data set of "n" end systolic [P<sub>ES</sub> : V<sub>ES</sub>] data points determined in step S726 is saved as the E<sub>ES</sub> in step S730 if the sample squared correlation coefficient R<sup>2</sup> exceeds the threshold squared correlation coefficient R<sup>2</sup> value as determined in step S728. If the threshold condition is not met, then a slope of the sampled set of "n" end systolic [P<sub>ES</sub> , V<sub>ES</sub>] values cannot be meaningfully determined. The accumulated data set is either discarded and the E<sub>ES</sub> parameter measurement aborted as shown in FIG. 7 or the data set is updated on a FIFO basis by starting again at either step 20 S702 or step S706. The accumulated data set and/or slope E<sub>ES</sub> is then saved with other associated data in IMD memory in step S730 if the slope can be determined from the clustered plotted intersecting data points of "n" end systolic [P<sub>ES</sub> , V<sub>ES</sub>] values.

25 FIG. 18 is a plot of ten consecutive PV loops during a modification of preload (vena caval partial occlusion) with end systolic PV points shown at the upper left of FIG. 18. When a linear regression is performed using these ten end systolic PV points of FIG. 18, a straight line is formed as shown in FIG. 19. The fit of the line shown in FIG. 19 to the points is very good with correlation R<sup>2</sup> = 0.998. An end systolic elastance E<sub>ES</sub> of

WO 02/053228

PCT/US01/49620

40

9.69 is evidenced by the slope of the line. It is expected that the slope will change in a manner that signifies the progression or remission of heart failure in a patient's heart.

By contrast, FIG. 20 is a plot of ten consecutive PV loops at a baseline condition of a relatively normal heart evidencing little physiologic change in the measured P and V.

As a result, the ten end systolic PV points are on top of each other in the upper left corner of FIG. 20. When a linear regression is performed using these ten end systolic PV points in FIG. 21, these points do not reliably form a good straight line and thus do not permit an estimation of  $E_{ES}$ . The correlation of  $R^2=0.322$  is sufficient to recognize that the  $E_{ES}$  slope of 3.31 is not an accurate reflection of the physiology and would be discarded following the comparison step S726.

The end systolic elastance  $E_{ES}$  is computed periodically or continuously in this manner to store a set of such slopes. The stored slopes are retrieved by uplink telemetry to an external programmer and are subjected to linear regression analysis to determine if a more recent slope has changed from an earlier slope in a manner that signifies a deterioration or improvement in CHF. A decrease in  $E_{ES}$  implies a decrease in systolic function and loss in contractile strength.

Conclusion:

The above-described methods and apparatus are believed to be of particular benefit for patient's suffering heart failure including chronic CHF and its variants as described above. It will be understood that the present invention offers the possibility of monitoring and treatment of a wide variety of acute and chronic cardiac dysfunctions arising from:

Acute and chronic heart failure;

Cardiogenic shock;

Drug overdoses including agents commonly used to treat heart failure, such as beta blockers;

Protracted tachyarrhythmias (e.g. VT, AT/AF) or bradycardia;

Electromechanical dissociation;

Cardiac dysfunction or pulse-less electrical activity associated with resuscitation;

Post cardiac bypass surgery with cardioplegia;

Severe respiratory dysfunction and hypoxia;

Coronary artery ischemia from thrombus or surgical manipulation;

WO 02/053228

PCT/US01/49620

41

Acute myocardial infarction; and

Any other cardiac dysfunctions and disease processes that will be apparent to the clinician.

Consequently, the expression "heart failure" as used in above and in the following claims shall be understood to embrace the same.

5 All patents and other publications identified above are incorporated herein by reference.

While the present invention has been illustrated and described with particularity in terms of preferred embodiments, it should be understood that no limitation of the scope of the invention is intended thereby. The scope of the invention is defined only by the claims 10 appended hereto. It should also be understood that variations of the particular embodiments described herein incorporating the principles of the present invention will occur to those of ordinary skill in the art and yet be within the scope of the appended claims.

WO 02/053228

PCT/US01/49620

## CLAIMS:

1. In an implantable medical device, a system for monitoring the state of heart failure of the heart of a heart failure patient comprising:
  - 5 pulse generating means for selectively generating and applying a pacing pulse to at least one heart chamber to effect a contraction of the heart chamber commencing a heart cycle and for selectively generating and applying an extrasystolic electrical stimulus to the at least one heart chamber at the time out of an extrasystolic escape interval to induce post-extrasystolic potentiation increasing the strength of contraction of the heart chamber;
  - 10 electrical signal sense means for sensing the electrical signals of the heart in said at least one heart chamber and providing a sense event signal signifying the contraction of the heart commencing a heart cycle;
  - 15 heart chamber volume measuring means for measuring the volume of a heart chamber over at least a portion of a heart cycle and providing a chamber volume value;
  - 20 blood pressure measuring means for measuring blood pressure within a heart chamber over at least a portion of a heart cycle and providing a blood pressure value;
  - 25 parameter deriving means for selectively enabling operation of said pulse generating means, said electrical signal sense means, said heart chamber volume measuring means, and said blood pressure measuring means for periodically deriving a plurality of heart failure parameters signifying the state of heart failure from selected measured values of chamber volume and blood pressure, the heart failure parameters including:
    - a tau parameter representing one of a relaxation and contraction time constant of the heart chamber,
    - a mechanical restitution parameter representing the mechanical response of a heart chamber to electrical stimuli applied to the heart chamber prematurely at differing times during a plurality of heart cycles,
    - a recirculation fraction parameter representing the increase in strength of a contraction of the heart chamber in response to an electrical stimuli applied to the heart chamber during a heart cycle and the rate of decay of the increase in strength of successive contractions of the heart chamber over a series of heart cycles; and

WO 02/053228

PCT/US01/49620

43

an elastance parameter representing the slope of plotted sets of end systolic blood pressure versus end systolic chamber volume over a plurality of heart cycles;  
means for storing the derived heart failure parameters; and  
means for retrieving the stored heart failure parameters to enable a determination  
of the state of heart failure of the patient's heart.

5           2. The implantable medical device of Claim 1, wherein the tau parameter deriving means further comprises  
means for operating said blood pressure measuring means to make N blood  
10 pressure (P) and rate of change (dP/dt) measurements in the heart chamber at a predetermined sample rate over a heart cycle following a natural, intrinsic, or paced depolarization of the heart chamber;  
means for determining dP/dt MIN and the time of dP/dt MIN during the heart cycle; and  
15 means for deriving the tau parameter at the time of dP/dt MIN as a function of a set of samples of pressure P and dP/dt within a time window measured from the time of dP/dt MIN.

20           3. The implantable medical device of Claim 2, wherein the tau parameter deriving means further comprises means for operating said pulse generating means to provide fixed rate pacing directly or indirectly to a heart chamber to stabilize the heart rate of the heart chamber at a steady state (SS) over a first predetermined number of paced SS heart cycles;

25           4. The implantable medical device of Claim 1, wherein the recirculation fraction parameter deriving means further comprises:  
means for operating said pulse generating means to provide fixed rate pacing directly or indirectly to a heart chamber to stabilize the heart rate of the heart chamber at a steady state (SS) over a first predetermined number of paced SS heart cycles;  
means for operating said pulse generating means for providing extrasystolic (ES)  
30 stimulation to a heart chamber after an extrasystolic interval timed from a pace pulse during each at least one paced ES heart cycle;

WO 02/053228

PCT/US01/49620

44

- means for operating said blood pressure measuring means to make N blood pressure (P) and rate of change ( $dP/dt$ ) measurements in the heart chamber that is depolarized directly or indirectly by the delivered pacing pulses at a predetermined sample rate over at least a portion of a second predetermined number of paced heart cycles  
5 following the last paced ES heart cycle;
- means for determining maximum blood pressure rate of change ( $dP/dt$  MAX (ES)) during each of the second predetermined number of paced heart cycles following the last paced ES heart cycle, the determined  $dP/dt$  MAX (ES) values and the paced heart cycle numbers comprising an RF parameter data set,  
10 whereby each determined  $dP/dt$  MAX (ES) value of each stored RF parameter data set can be plotted in relation to the paced heart cycle number to exhibit the exponential decay of the  $dP/dt$  MAX (ES) values over time that reflects the decay in the PESP effect in the heart chamber after delivery of the ES stimulation.
- 15 5. The implantable medical device of Claim 4, wherein the recirculation fraction parameter deriving means further comprises:
- means for operating said blood pressure measuring means to make N blood pressure (P) and rate of change ( $dP/dt$ ) measurements in the heart chamber that is depolarized directly or indirectly by the delivered pacing pulse at a predetermined sample  
20 rate during at least one SS paced heart cycle;
- means for determining a maximum blood pressure rate of change ( $dP/dt$  MAX (SS)) during the SS heart cycle; and
- means for determining that the at least one determined  $dP/dt$  MAX (ES) value exceeds the  $dP/dt$  MAX (SS) value.  
25
6. The implantable medical device of Claim 1, wherein the end systolic elastance parameter deriving means for deriving the slope of plotted sets of end systolic blood pressure versus end systolic chamber volume over a plurality of heart cycles further comprises:
- (a) means for operating said blood pressure measuring means and said heart chamber volume measuring means to make N blood pressure (P) measurements and N volume (V) measurements of the heart chamber at a predetermined sample rate over a  
30

series of heart cycles following a natural, intrinsic, or paced depolarization of the heart chamber;

(b) means for selecting the end systolic blood pressure ( $P_{ES}$ ) measurements and end systolic volume ( $V_{ES}$ ) measurements at the end systolic point in each heart cycle;

5 (c) means for establishing a threshold correlation coefficient  $R^2$ ;

(d) means for accumulating n sets of end systolic [ $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$ ] data points;

(e) means for performing a linear regression of the "n" sets of [ $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$ ] data points to derive the slope of the sampled data set, a sample correlation coefficient R and a sample squared correlation coefficient  $R^2$ ;

10 (f) means for comparing the sample squared correlation coefficient  $R^2$  to the threshold squared correlation coefficient  $R^2$ ; and

(g) means for storing the derived slope as the end systolic elastance if the sample squared correlation coefficient  $R^2$  exceeds the threshold squared correlation coefficient  $R^2$ .

15 7. The implantable medical device of Claim 6, wherein the end systolic elastance parameter deriving means further comprises:

means operable if the sample squared correlation coefficient  $R^2$  does not exceed the threshold squared correlation coefficient  $R^2$  for continuously operating means (a) - (f)

20 to develop the "n" sets of [ $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$ ] data points where the oldest set of [ $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$ ] data points is replaced by the newest set of [ $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$ ] data points on a FIFO basis until the sample squared correlation coefficient  $R^2$  exceeds the threshold squared correlation coefficient  $R^2$  and for then operating means (g) for storing the derived slope as the end systolic elastance when the sample squared correlation coefficient  $R^2$  exceeds the threshold squared correlation coefficient  $R^2$ .

25 8. The implantable medical device of Claim 1, wherein the mechanical restitution parameter deriving means further comprises:

means for operating said pulse generating means to provide fixed rate pacing directly or indirectly to a heart chamber to stabilize the heart rate of the heart chamber at a steady state (SS) over a first predetermined number of paced SS heart cycles;

5 means for operating said blood pressure measuring means to make N blood pressure measurements P and dP/dt in the heart chamber that is depolarized directly or indirectly by the delivered pacing pulse at a predetermined sample rate during at least one SS paced heart cycle;

10 means for determining maximum blood pressure rate of change (dP/dt MAX (SS)) during the SS heart cycle;

15 means for operating said pulse generating means to provide fixed rate pacing and for providing extrasystolic (ES) stimulation at differing timed extrasystolic intervals timed from a pace pulse during each of a second predetermined number of paced ES heart cycles;

means for operating said blood pressure measuring means to make N blood

20 pressure measurements P and dP/dt in the heart chamber at a predetermined sample rate over at least a portion of each of the second predetermined number of paced ES heart cycles;

means for determining maximum blood pressure rate of change (dP/dt MAX (ES)) during each ES heart cycle; and

25 means for processing each determined dP/dt MAX (ES) with respect to the dP/dt MAX (SS) to derive mechanical restitution data sets from which the time constant of systolic restitution  $t_{c_{mrc}}$  is derived.

9. In an implantable medical device, a system for monitoring the state of heart failure as a function of the mechanical restitution of the heart of a heart failure patient comprising:

25 means for determining a stable cardiac cycle of a heart chamber having a heart cycle escape interval;

means for timing out an extrasystolic escape interval during the heart cycle escape

30 interval;

pulse generating means for selectively generating and applying an extrasystolic electrical stimulus to the heart chamber at the time out of the extrasystolic escape interval

WO 02/053228

PCT/US01/49620

47

to induce post-extrasystolic potentiation increasing the strength of contraction of the heart chamber;

blood pressure measuring means for measuring blood pressure within a heart chamber over at least a portion of a heart cycle and providing a blood pressure value;

5 mechanical restitution parameter deriving means for selectively enabling operation of said pulse generating means and said blood pressure measuring means for periodically deriving a mechanical restitution parameter representing the mechanical response of a heart chamber to the electrical stimuli applied to the heart chamber prematurely at differing extrasystolic escape intervals during a plurality of heart cycles;

10 means for storing the derived mechanical restitution parameter; and

means for retrieving the stored mechanical restitution parameter to enable a determination of the state of heart failure of the patient's heart.

15 10. The implantable medical device of Claim 9, wherein said determined blood pressure value is a maximal systolic blood pressure value, and said mechanical restitution parameter deriving means further comprises:

means for enabling said blood pressure measuring means to sample blood pressure in the heart chamber during a paced heart cycle in which extrasystolic stimuli are not applied to the heart chamber to derive a reference maximal systolic blood pressure value and to sample blood pressure in the heart chamber during each paced heart cycle following each applied extrasystolic stimulus to derive a plurality of extrasystolic maximal systolic blood pressure values; and

20 means for normalizing each of said extrasystolic maximal systolic blood pressure values to said reference maximal systolic blood pressure value to derive a data set of normalized extrasystolic maximal systolic blood pressure values.

25 11. In an implantable medical device, a system for monitoring the state of heart failure as a function of the mechanical restitution of the heart of a heart failure patient comprising:

30 pacing pulse generating means for selectively generating and applying a pacing pulse to at least one heart chamber to effect a contraction of the heart chamber commencing a paced heart cycle;

extrasystolic escape interval timing means for timing an extrasystolic escape interval from a previously generated and applied pacing pulse;

extrasystolic stimuli generating means for selectively generating and applying electrical stimuli to the at least one heart chamber at the time out of the extrasystolic escape interval to induce post-extrasystolic potentiation increasing the strength of contraction of the heart chamber;

blood pressure measuring means for measuring blood pressure within a heart chamber over at least a portion of a heart cycle and providing a blood pressure value;

mechanical restitution parameter deriving means for selectively enabling operation of said pacing pulse generating means to generate and apply pacing pulses to the heart chamber, said extrasystolic escape interval timing means to time out a predetermined extrasystolic escape interval following predetermined applied pacing pulses, said extrasystolic stimuli generating means to generate and apply extrasystolic stimuli to the heart chamber at the time out of each extrasystolic escape interval, and said blood pressure measuring means to determine a blood pressure value representing the force of contraction of the heart chamber following each applied extrasystolic stimuli, whereby a data set of such determined blood pressure values correlated to the extrasystolic escape intervals is derived and represents the mechanical restitution parameter of the heart chamber;

means for storing the derived mechanical restitution parameter; and

means for retrieving the stored mechanical restitution parameter to enable a determination of the state of heart failure of the patient's heart.

12. The implantable medical device of Claim 11, wherein said determined blood pressure value is a maximal systolic blood pressure value, and said mechanical restitution parameter deriving means further comprises:

means for enabling said blood pressure measuring means to sample blood pressure in the heart chamber during a paced heart cycle in which extrasystolic stimuli are not applied to the heart chamber to derive a reference maximal systolic blood pressure value and to sample blood pressure in the heart chamber during each paced heart cycle following each applied extrasystolic stimulus to derive a plurality of extrasystolic maximal systolic blood pressure values; and

means for normalizing each of said extrasystolic maximal systolic blood pressure values to said reference maximal systolic blood pressure value to derive a data set of normalized extrasystolic maximal systolic blood pressure values.

13. The implantable medical device of Claim 12, wherein said reference and  
5 extrasystolic maximal systolic blood pressure values are sampled blood pressure rate of change values.

14. The implantable medical device of Claim 12, wherein said determined  
10 blood pressure value is a minimal diastolic blood pressure value, and said mechanical restitution parameter deriving means further comprises:

15 means for enabling said blood pressure measuring means to sample blood pressure in the heart chamber during a paced heart cycle in which extrasystolic stimuli are not applied to the heart chamber to derive a reference minimal diastolic blood pressure value and to sample blood pressure in the heart chamber during each paced heart cycle following each applied extrasystolic stimulus to derive a plurality of extrasystolic minimal diastolic blood pressure values; and  
means for normalizing each of said extrasystolic minimal diastolic blood pressure values to said reference minimal diastolic blood pressure value.

20 15. The implantable medical device of Claim 14, wherein said reference and  
extrasystolic minimal diastolic blood pressure values are sampled blood pressure rate of  
change values.

25 16. In an implantable medical device, a method of monitoring the state of heart failure as a function of the mechanical restitution of the heart of a heart failure patient and deriving a mechanical restitution parameter comprising the steps of:

30 (a) timing out a pacing escape interval;  
(b) selectively generating and applying a pacing pulse to at least one heart chamber to effect a contraction of the heart chamber upon time out of the pacing escape interval to commence a paced heart cycle;  
(c) measuring blood pressure within the heart chamber during a paced heart cycle and providing a reference blood pressure value;

- (d) establishing an extrasystolic escape interval;  
(e) timing the extrasystolic escape interval from a previously generated and applied  
pacing pulse;  
5 (f) selectively generating and applying electrical stimuli to the at least one heart  
chamber at the time out of the extrasystolic escape interval to induce post-extrasystolic  
potentiation increasing the strength of contraction of the heart chamber;  
(g) measuring blood pressure within the heart chamber during the heart cycle in  
which the electrical stimuli is applied and providing an extrasystolic blood pressure value;  
10 (h) processing the extrasystolic blood pressure value with said reference systolic  
blood pressure value to determine a data point of mechanical restitution parameter of the  
heart chamber correlated to the extrasystolic interval;  
(i) incrementing the extrasystolic escape interval;  
(j) repeating steps (e) through (i) a predetermined number of times to obtain a  
plurality of data points from the extrasystolic blood pressure values at the plurality of  
15 extrasystolic escape intervals comprising the mechanical restitution parameter; and  
(k) storing the derived mechanical restitution parameter.

17. The method of Claim 16, further comprising the step of:  
retrieving the stored mechanical restitution parameter to enable a determination of  
20 the state of heart failure of the patient's heart.

18. The method of Claim 16, wherein the reference blood pressure value  
provided in step (c) and the extrasystolic blood pressure values provided in step (g) are  
blood pressure rate of change values.

25 19. The method of Claim 16, wherein the reference blood pressure value  
provided in step (c) and the extrasystolic blood pressure values provided in step (g) are  
systolic blood pressure rate of change values.

20. The method of Claim 16, wherein the reference blood pressure value  
provided in step (c) and the extrasystolic blood pressure values provided in step (g) are  
diastolic blood pressure rate of change values.

21. The method of Claim 17, wherein the reference blood pressure value provided in step (c) and the extrasystolic blood pressure values provided in step (g) are systolic and diastolic blood pressure values, and further comprising the steps of:

- (l) storing the determined systolic and diastolic data points referenced to the 5 extrasystolic interval as the mechanical restitution parameter; and

(m) retrieving the stored mechanical restitution parameter to enable a determination of the state of heart failure of the patient's heart.

22. In an implantable medical device, a method of monitoring the state of heart 10 failure as a function of the mechanical restitution of the heart of a heart failure patient and deriving a mechanical restitution parameter comprising the steps of:

- (a) timing out a pacing escape interval;
- (b) selectively generating and applying a pacing pulse to at least one heart chamber to effect a contraction of the heart chamber upon time out of the pacing escape interval to commence a paced heart cycle;
- (c) measuring blood pressure within the heart chamber during a paced heart cycle and providing a reference systolic blood pressure value and diastolic blood pressure value;
- (d) establishing an extrasystolic escape interval;
- (e) timing the extrasystolic escape interval from a previously generated and applied 15 pacing pulse;
- (f) generating and applying electrical stimuli to the at least one heart chamber at the time out of the extrasystolic escape interval to induce post-extrasystolic potentiation increasing the strength of contraction of the heart chamber;
- (g) measuring blood pressure within the heart chamber during the heart cycle in which the electrical stimuli is applied and providing an extrasystolic systolic blood 20 pressure value and diastolic blood pressure value;
- (h) processing each post-extrasystolic systolic blood pressure value with said reference systolic blood pressure value and each post-extrasystolic diastolic blood pressure value with said reference diastolic blood pressure value to determine systolic and diastolic 25 data points referenced to the extrasystolic interval;
- (i) incrementing the extrasystolic escape interval;

(j) repeating steps (e) through (i) a predetermined number of times to obtain a plurality of sets of post-extrasystolic systolic blood pressure value and diastolic blood pressure values at a plurality of extrasystolic escape intervals; and

(k) storing the derived mechanical restitution parameter.

5

23. The method of Claim 22, further comprising the step of:

retrieving the stored mechanical restitution parameter to enable a determination of the state of heart failure of the patient's heart.

10

24. The method of Claim 22, wherein the processing step (h) further comprises dividing the extrasystolic systolic blood pressure value by the reference systolic blood pressure value and dividing the extrasystolic diastolic blood pressure value by the reference diastolic blood pressure value.

15

25. The method of Claim 24, further comprising the steps:

(l) storing the determined systolic and diastolic data points referenced to the extrasystolic interval as the mechanical restitution parameter; and

(m) retrieving the stored mechanical restitution parameter to enable a determination of the state of heart failure of the patient's heart.

20

26. The method of Claim 22, further comprising the steps:

(l) storing the determined systolic and diastolic data points referenced to the extrasystolic interval as the mechanical restitution parameter; and

(m) retrieving the stored mechanical restitution parameter to enable a determination of the state of heart failure of the patient's heart.

25

27. In an implantable medical device, apparatus for monitoring the state of heart failure as a function of the mechanical restitution of the heart of a heart failure patient and deriving a mechanical restitution parameter comprising:

30

means for timing out a pacing escape interval;

pulse generating means for selectively generating and applying a pacing pulse to at least one heart chamber to effect a contraction of the heart chamber upon time out of the pacing escape interval to commence a paced heart cycle;

means for measuring blood pressure within the heart chamber during a paced heart cycle and providing a reference blood pressure value;

means for establishing an extrasystolic escape interval;

means operable following provision of the reference blood pressure value for

(I) timing the extrasystolic escape interval from a previously generated and applied pacing pulse;

(ii) selectively generating and applying electrical stimuli to the at least one heart chamber at the time out of the extrasystolic escape interval to induce post-extrasystolic potentiation increasing the strength of contraction of the heart chamber;

(iii) measuring blood pressure within the heart chamber during the heart cycle in which the electrical stimuli is applied and providing an extrasystolic blood pressure value;

(iv) processing the extrasystolic blood pressure value with said reference systolic blood pressure value to determine a plotted data point of the mechanical restitution parameter of the heart chamber correlated to the extrasystolic interval;

(v) incrementing the extrasystolic escape interval; and

(vi) repeating operations (i) through (v) a predetermined number of times to obtain a plurality of plotted data points from the extrasystolic blood pressure values at the plurality of extrasystolic escape intervals comprising the mechanical restitution parameter;

means for storing the derived mechanical restitution parameter; and

means for retrieving the stored mechanical restitution parameter to enable a determination of the state of heart failure of the patient's heart.

28. The implantable medical device of Claim 27, wherein the reference blood pressure value and the extrasystolic blood pressure values are blood pressure rate of change values.

29. The implantable medical device of Claim 27, wherein the reference blood pressure value and the extrasystolic blood pressure values are systolic blood pressure rate of change values.

5 30. The implantable medical device of Claim 27, wherein the reference blood pressure value and the extrasystolic blood pressure values are diastolic blood pressure rate of change values.

10 31. The implantable medical device of Claim 27, wherein the processing operation further comprises dividing the extrasystolic blood pressure value by the reference blood pressure value.

15 32. In an implantable medical device, a method of monitoring the state of heart failure as a function of the mechanical restitution of the heart of a heart failure patient and delivering a therapy comprising the steps of:

- (a) determining a stable heart rate of a heart chamber having a heart cycle escape interval;
- (b) determining an extrasystolic escape interval;
- (c) timing out the extrasystolic escape interval during the heart cycle escape interval;
- (d) selectively generating and applying an extrasystolic electrical stimulus to the heart chamber at the time out of the extrasystolic escape interval to induce post-extrasystolic potentiation increasing the strength of contraction of the heart chamber;
- (e) measuring blood pressure within a heart chamber over at least a portion of a heart cycle and providing a blood pressure value;
- (f) repeating steps (b) - (e) for a predetermined series of heart cycles, each time changing the extrasystolic escape interval in step (b), to accumulate a series of blood pressure measurements in step (e);
- (g) determining a mechanical restitution parameter of the heart chamber from the accumulated series of blood pressure measurements representing the mechanical response of the heart chamber to the electrical stimuli applied to the heart chamber prematurely at differing extrasystolic escape intervals during the plurality of heart cycles; and

(h) storing the derived mechanical restitution parameter.

33. The method of Claim 32, further comprising the step of:  
retrieving the stored mechanical restitution parameter to enable a determination of  
5 the state of heart failure of the patient's heart.

34. The method of Claim 32, wherein the reference blood pressure value and  
the extrasystolic blood pressure values are blood pressure rate of change values.

10 35. The method of Claim 32, wherein the reference blood pressure value and  
the extrasystolic blood pressure values are systolic blood pressure rate of change values.

36. The method of Claim 32, wherein the reference blood pressure value and  
the extrasystolic blood pressure values are diastolic blood pressure rate of change values.

15 37. The method of Claim 32, wherein the processing operation further  
comprises dividing the extrasystolic blood pressure value by the reference blood pressure  
value.

20 38. In an implantable medical device, a method of monitoring the state of heart  
failure as a function of the recirculation fraction of the heart of a heart failure patient  
comprising the steps of:

determining a stable heart rate of a heart chamber having a heart cycle escape  
interval;  
25 determining an extrasystolic escape interval;  
timing out the extrasystolic escape interval during the heart cycle escape interval;  
selectively generating and applying an extrasystolic electrical stimulus to the heart  
chamber at the time out of the extrasystolic escape interval to induce post-extrasystolic  
potentiation increasing the strength of contraction of the heart chamber;  
30 during a series of heart cycles following the application of the extrasystolic  
electrical stimulus to the heart chamber, measuring an index of the strength of contraction

of the heart chamber over at least a portion of a heart cycle and providing a strength of contraction value;

determining a recirculation fraction parameter of the heart chamber from the accumulated series of strength of contraction values representing the mechanical response of the heart chamber to the electrical stimuli applied to the heart chamber prematurely at expiration of the extrasystolic escape interval; and

storing the derived mechanical recirculation fraction parameter.

39. The method of Claim 38, further comprising the step of:

retrieving the stored recirculation fraction parameter to enable a determination of the state of heart failure of the patient's heart.

40. In an implantable medical device, apparatus for monitoring the state of heart failure as a function of the recirculation fraction of the heart of a heart failure patient comprising:

means for determining a stable heart rate of a heart chamber having a heart cycle escape interval;

means for determining an extrasystolic escape interval;

means for timing out the extrasystolic escape interval during the heart cycle escape interval;

means for selectively generating and applying an extrasystolic electrical stimulus to the heart chamber at the time out of the extrasystolic escape interval to induce post-extrasystolic potentiation increasing the strength of contraction of the heart chamber;

means operable during a series of heart cycles following the application of the extrasystolic electrical stimulus to the heart chamber for measuring an index of the strength of contraction of the heart chamber over at least a portion of a heart cycle and providing a strength of contraction value;

means for determining a recirculation fraction parameter of the heart chamber from the accumulated series of strength of contraction values representing the mechanical response of the heart chamber to the electrical stimuli applied to the heart chamber prematurely at expiration of the extrasystolic escape interval;

means for storing the derived recirculation fraction parameter; and

means for retrieving the stored mechanical restitution parameter to enable a determination of the state of heart failure of the patient's heart.

41. In an implantable medical device, a system for monitoring the state of heart failure as a function of the recirculation fraction of the heart of a heart failure patient comprising:

pacing pulse generating means for selectively generating and applying a pacing pulse to at least one heart chamber to effect a contraction of the heart chamber commencing a paced heart cycle;

extrasystolic escape interval timing means for timing an extrasystolic escape interval from a previously generated and applied pacing pulse;

extrasystolic stimuli generating means for selectively generating and applying an electrical stimulus to the at least one heart chamber at the time out of the extrasystolic escape interval to induce post-extrasystolic potentiation increasing the strength of contraction of the heart chamber;

blood pressure measuring means for measuring blood pressure within a heart chamber over at least a portion of a heart cycle and providing measured blood pressure values;

recirculation fraction parameter deriving means for selectively enabling operation of said pacing pulse generating means to generate and apply pacing pulses to the heart chamber, said extrasystolic escape interval timing means to time out a predetermined extrasystolic escape interval following an applied pacing pulse, said extrasystolic stimuli generating means to generate and apply an extrasystolic stimulus to the heart chamber at the time out of the extrasystolic escape interval, and said blood pressure measuring means to determine a recirculation fraction blood pressure value representing the force of contraction of the heart chamber in the heart cycle in which the extrasystolic stimuli is applied and in a predetermined number of heart cycles following the heart cycle in which the extrasystolic stimuli is applied, whereby a data set of such determined blood pressure values is derived that represents the recirculation fraction parameter of the heart chamber;

means for storing the derived recirculation fraction parameter; and

means for retrieving the stored mechanical restitution parameter to enable a determination of the state of heart failure of the patient's heart.

42. The implantable medical device of Claim 41, wherein the recirculation fraction parameter deriving means further comprises:

means for operating said pulse generating means to provide fixed rate pacing directly or indirectly to a heart chamber to stabilize the heart rate of the heart chamber at a steady state (SS) over a first predetermined number of paced SS heart cycles;

means for operating said pulse generating means for providing extrasystolic (ES) stimulation to a heart chamber after an extrasystolic interval timed from a pace pulse during at least one paced ES heart cycle;

means for operating said blood pressure measuring means to make N blood pressure (P) and rate of change ( $dP/dt$ ) measurements in the heart chamber that is depolarized directly or indirectly by the delivered pacing pulses at a predetermined sample rate over at least a portion of a second predetermined number of paced heart cycles following the last paced ES heart cycle;

means for determining maximum blood pressure rate of change ( $dP/dt$  MAX (ES)) during each of the second predetermined number of paced heart cycles following the last paced ES heart cycle, the determined  $dP/dt$  MAX (ES) values and the paced heart cycle numbers comprising a recirculation (RF) parameter data set,

whereby each determined  $dP/dt$  MAX (ES) value of each stored RF parameter data set can be plotted in relation to the paced heart cycle number to exhibit the exponential decay of the  $dP/dt$  MAX (ES) values over time that reflects the decay in the PESP effect in the heart chamber after delivery of the ES stimulation.

43. The implantable medical device of Claim 42, wherein the recirculation fraction parameter deriving means further comprises:

means for operating said blood pressure measuring means to make N blood pressure (P) and rate of change ( $dP/dt$ ) measurements in the heart chamber that is depolarized directly or indirectly by the delivered pacing pulse at a predetermined sample rate during at least one SS paced heart cycle;

means for determining a maximum blood pressure rate of change ( $dP/dt$  MAX (SS)) during the SS heart cycle; and

means for determining that the at least one determined  $dP/dt$  MAX (ES) value exceeds the  $dP/dt$  MAX (SS) value.

44. In an implantable medical device, a method of monitoring the state of heart failure as a function of the recirculation fraction of the heart of a heart failure patient comprising the steps of:

- 5 generating and applying a pacing pulse to at least one heart chamber to effect a contraction of the heart chamber commencing a paced heart cycle;
- timing an extrasystolic escape interval from a previously generated and applied pacing pulse;
- generating and applying an extrasystolic electrical stimulus to the at least one heart 10 chamber at the time out of the extrasystolic escape interval to induce post-extrasystolic potentiation increasing the strength of contraction of the heart chamber;
- measuring blood pressure within a heart chamber over at least a portion of a heart 15 cycle and providing measured blood pressure values to determine a recirculation fraction blood pressure value representing the force of contraction of the heart chamber in the heart cycle in which the extrasystolic stimuli is applied and in a predetermined number of heart cycles following the heart cycle in which the extrasystolic stimuli is applied, whereby a data set of such determined blood pressure values is derived that represents the recirculation fraction parameter of the heart chamber; and
- storing the derived mechanical recirculation fraction parameter.

20 45. The method of Claim 44, further comprising the step of:

- retrieving the stored recirculation fraction parameter to enable a determination of the state of heart failure of the patient's heart.

25 46. The method of Claim 44, wherein:

- the step of generating and applying pacing pulses further comprises the steps of:
- providing fixed rate pacing directly or indirectly to a heart chamber to stabilize the heart rate of the heart chamber at a steady state over a first predetermined number of paced heart cycles prior to delivery of the extrasystolic electrical stimulus; and
- 30 providing fixed rate pacing directly or indirectly to a heart chamber to stabilize the heart rate of the heart chamber at the steady state (SS) over a second predetermined number of paced heart cycles following ; and

WO 02/053228

PCT/US01/49620

60

the blood pressure measuring step further comprises the steps of:

making N blood pressure (P) and rate of change ( $dP/dt$ ) measurements in the heart chamber that is depolarized directly or indirectly by the delivered pacing pulses at a predetermined sample rate over at least a portion of a second predetermined number of

5 paced heart cycles following the last paced ES heart cycle;

means for determining maximum blood pressure rate of change ( $dP/dt$  MAX (ES)) during each of the second predetermined number of paced heart cycles, the determined  $dP/dt$  MAX (ES) values and the paced heart cycle numbers comprising a recirculation fraction (RF) parameter data set,

10 whereby each determined  $dP/dt$  MAX (ES) value of each stored RF parameter data set can be plotted in relation to the paced heart cycle number to exhibit the exponential decay of the  $dP/dt$  MAX (ES) values over time that reflects the decay in the PESP effect in the heart chamber after delivery of the ES stimulation.

15 47. The implantable medical device of Claim 46, wherein the recirculation fraction parameter deriving step further comprises the steps of:

making N blood pressure (P) and rate of change ( $dP/dt$ ) measurements in the heart chamber that is depolarized directly or indirectly by the delivered pacing pulse at a predetermined sample rate during at least one SS paced heart cycle;

20 determining a maximum blood pressure rate of change ( $dP/dt$  MAX (SS)) during the SS heart cycle; and

determining that the at least one determined  $dP/dt$  MAX (ES) value exceeds the  $dP/dt$  MAX (SS) value.

25 48. In an implantable medical device, a system for monitoring the state of heart failure as a function of the relaxation time constant ( $\tau$ ) of the heart of a heart failure patient during a heart cycle comprising:

blood pressure measuring means for periodically measuring blood pressure within a heart chamber over at least a portion of a heart cycle and providing a set of measured blood pressure values including blood pressure (P) and rate of change of blood pressure ( $dP/dt$ ).

30

WO 02/053228

PCT/US01/49620

61

means for determining the minimum value of the rate of change of blood pressure among the set of rate of change of blood pressure values;  
means for determining the time in the measured heart cycle of the determined minimum value of the rate of change of blood pressure;  
5 means for deriving a tau parameter as a function of a set of samples of blood pressure values within a time window measured from the determined time in the measured heart cycle of the determined minimum value of the rate of change of blood pressure;  
means for storing the derived tau parameter; and  
means for retrieving the stored tau parameter to enable a determination of the state 10 of heart failure of the patient's heart.

49. The implantable medical device of Claim 48, further comprising:  
means for timing out a pacing escape interval;  
means for generating and applying a pacing pulse to at least one heart chamber to effect a contraction of the heart chamber upon time out of the pacing escape interval to commence paced heart cycles; and  
means for enabling said blood pressure measuring means for measuring blood 15 pressure within the heart chamber during a paced heart cycle.

50. In an implantable medical device, a method of monitoring the state of heart failure as a function of the relaxation time constant (tau) of the heart of a heart failure patient over a heart cycle comprising the steps of:  
periodically measuring blood pressure within a heart chamber over at least a portion of the heart cycle and providing a set of measured blood pressure values including blood pressure (P) and rate of change of blood pressure ( $dP/dt$ );  
25 determining the minimum value of the rate of change of blood pressure among the set of rate of change of blood pressure values;  
determining the time in the measured heart cycle of the determined minimum value of the rate of change of blood pressure;  
deriving a tau parameter as a function of a set of samples of blood pressure values 30 within a time window measured from the determined time in the measured heart cycle of the determined minimum value of the rate of change of blood pressure; and

WO 02/053228

PCT/US01/49620

62

storing the derived tau parameter.

51. The method of Claim 50, wherein the blood pressure measuring step further comprises the steps of:

- 5 timing out a pacing escape interval;  
generating and applying a pacing pulse to at least one heart chamber to effect a contraction of the heart chamber upon time out of the pacing escape interval to commence paced heart cycles; and  
10 enabling said blood pressure measuring means for measuring blood pressure within the heart chamber during a paced heart cycle.

52. The method of Claim 50, further comprising the step of retrieving the stored tau parameter to enable a determination of the state of heart failure of the patient's heart.

15

53. In an implantable medical device, a system for monitoring the state of heart failure of the heart of a patient as a function of the elastance of the heart comprising:

- means for defining a heart cycle;  
heart chamber volume measuring means for measuring the volume of a heart chamber over at least a portion of a heart cycle and providing a chamber volume value;  
blood pressure measuring means for measuring blood pressure within a heart chamber over at least a portion of a heart cycle and providing a blood pressure value; and  
elastance parameter deriving means for deriving an elastance parameter  
representing the slope of plotted sets of end systolic blood pressure versus end systolic chamber volume over a plurality of heart cycles further comprising:  
(a) means for operating said blood pressure measuring means and said heart chamber volume measuring means to make N blood pressure (P) measurements and N volume (V) measurements of the heart chamber at a predetermined sample rate over a series of heart cycles following a natural, intrinsic, or paced depolarization of the heart chamber;  
(b) means for selecting the end systolic blood pressure ( $P_{ES}$ ) measurements and end systolic volume ( $V_{ES}$ ) measurements at the end systolic point in each heart cycle;  
(c) means for establishing a threshold correlation coefficient  $R^2$ ;

- (d) means for accumulating n sets of end systolic [P<sub>ES</sub>, V<sub>ES</sub>] data points;
- (e) means for performing a linear regression of the "n" sets of [P<sub>ES</sub>, V<sub>ES</sub>] data points to derive the slope of the sampled data set, a sample correlation coefficient R and a sample squared correlation coefficient R<sup>2</sup>;
- 5 (f) means for comparing the sample squared correlation coefficient R<sup>2</sup> to the threshold squared correlation coefficient R<sup>2</sup>; and
- (g) means for storing the derived slope as the end systolic elastance if the sample squared correlation coefficient R<sup>2</sup> exceeds the threshold squared correlation coefficient R<sup>2</sup>.

10 54. The implantable medical device of Claim 53, further comprising means for retrieving the stored elastance parameter to enable a determination of the state of heart failure of the patient's heart.

15 55. The implantable medical device of Claim 53, wherein the means for defining a heart cycle further comprises pulse generating means for selectively generating and applying a pacing pulse to at least one heart chamber to effect a contraction of the heart chamber commencing a heart cycle.

20 56. The implantable medical device of Claim 53, wherein the means for defining a heart cycle further comprises electrical signal sense means for sensing the electrical signals of the heart in said at least one heart chamber and providing a sense event signal signifying the contraction of the heart commencing a heart cycle.

25 57. The implantable medical device of Claim 53, wherein the end systolic elastance parameter deriving means further comprises:  
means operable if the sample squared correlation coefficient R<sup>2</sup> does not exceed the threshold squared correlation coefficient R<sup>2</sup> for continuously operating means (a) - (f) to develop the "n" sets of [P<sub>ES</sub>, V<sub>ES</sub>] data points where the oldest set of [P<sub>ES</sub>, V<sub>ES</sub>] data points is replaced by the newest set of [P<sub>ES</sub>, V<sub>ES</sub>] data points on a FIFO basis until  
30 the sample squared correlation coefficient R<sup>2</sup> exceeds the threshold squared correlation

coefficient  $R^2$  and for then operating means (g) for storing the derived slope as the end systolic elastance when the sample squared correlation coefficient  $R^2$  exceeds the threshold squared correlation coefficient  $R^2$ .

5 58. In an implantable medical device, a method of monitoring the state of heart failure of the heart of a patient as a function of the elastance of the heart comprising the steps of:

defining a heart cycle;

measuring the volume of a heart chamber over at least a portion of a heart cycle and providing a chamber volume value;

10 measuring blood pressure within a heart chamber over at least a portion of a heart cycle and providing a blood pressure value; and

deriving an elastance parameter representing the slope of plotted sets of end systolic blood pressure versus end systolic chamber volume over a plurality of heart cycles further comprising the steps of:

15 (a) operating said blood pressure measuring means and said heart chamber volume measuring means to make N blood pressure (P) measurements and N volume (V)

measurements of the heart chamber at a predetermined sample rate over a series of heart

cycles following a natural, intrinsic, or paced depolarization of the heart chamber;

(b) selecting the end systolic blood pressure ( $P_{ES}$ ) measurements and end systolic

20 volume ( $V_{ES}$ ) measurements at the end systolic point in each heart cycle;

(c) establishing a threshold correlation coefficient  $R^2$ ;

(d) accumulating n sets of end systolic [ $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$ ] data points;

(e) performing a linear regression of the "n" sets of [ $P_{ES}$ ,  $V_{ES}$ ] data points to derive the slope of the sampled data set, a sample correlation coefficient R and a sample squared

25 correlation coefficient  $R^2$ ;

(f) comparing the sample squared correlation coefficient  $R^2$  to the threshold squared correlation coefficient  $R^2$ ; and

(g) storing the derived slope as the end systolic elastance if the sample squared correlation coefficient  $R^2$  exceeds the threshold squared correlation coefficient  $R^2$ .

59. The method of Claim 58, further comprising the step of retrieving the stored elastance parameter to enable a determination of the state of heart failure of the patient's heart.

5 60. The method of Claim 58, wherein the step of defining a heart cycle further comprises the step of selectively generating and applying a pacing pulse to at least one heart chamber to effect a contraction of the heart chamber commencing a heart cycle.

10 61. The method of Claim 58, wherein the step of defining a heart cycle further comprises the step of sensing the electrical signals of the heart in said at least one heart chamber and providing a sense event signal signifying the contraction of the heart commencing a heart cycle.

15 62. The method of Claim 58, wherein the end systolic elastance parameter deriving step further comprises the steps of:  
continuously repeating steps (a) - (f) to develop the "n" sets of [P<sub>ES</sub>, V<sub>ES</sub>] data points where the oldest set of [P<sub>ES</sub>, V<sub>ES</sub>] data points is replaced by the newest set of [P<sub>ES</sub>, V<sub>ES</sub>] data points on a FIFO basis until the sample squared correlation coefficient R<sup>2</sup> exceeds the threshold squared correlation coefficient R<sup>2</sup> in step (f); and  
20 storing the derived slope in step (g) as the end systolic elastance when the sample squared correlation coefficient R<sup>2</sup> exceeds the threshold squared correlation coefficient R<sup>2</sup> in step (f).

WO 02/053228

PCT/US01/49620

1/20

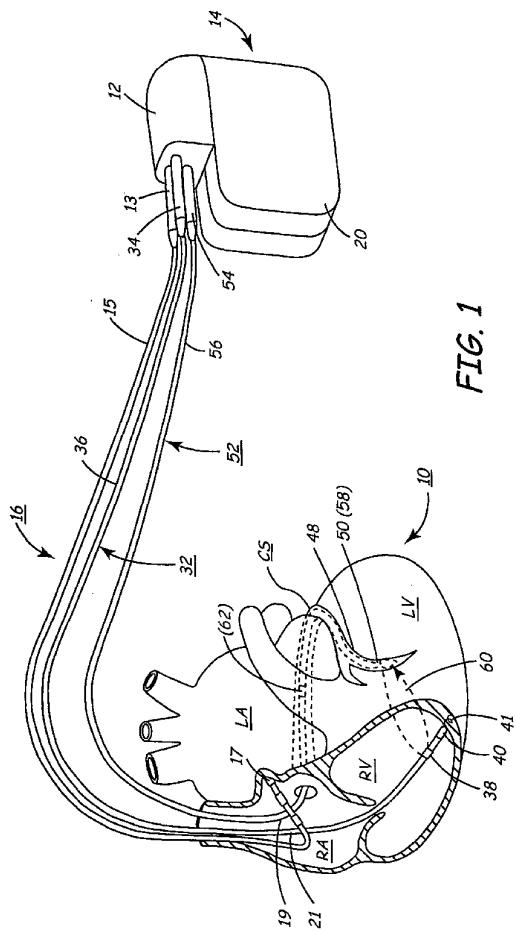


FIG. 1

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/053228

PCT/US01/49620

2/20

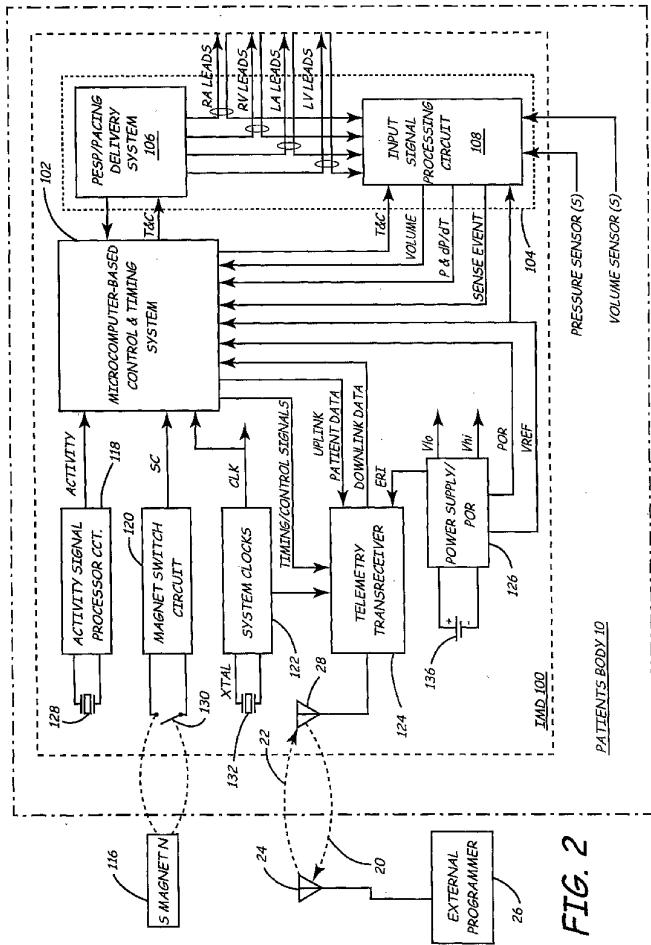


FIG. 2

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/053228

PCT/US01/49620

3/20

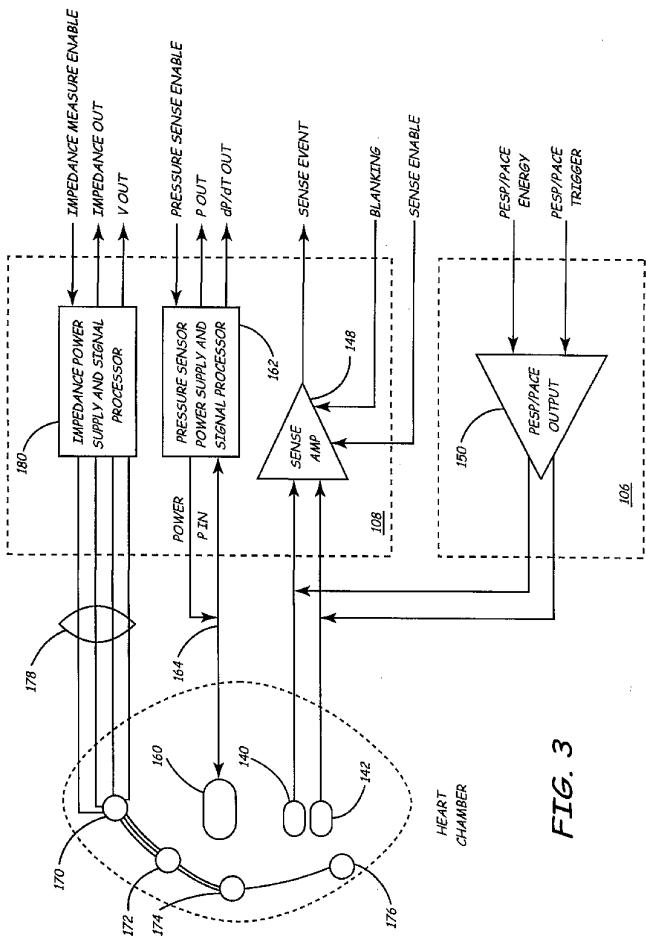
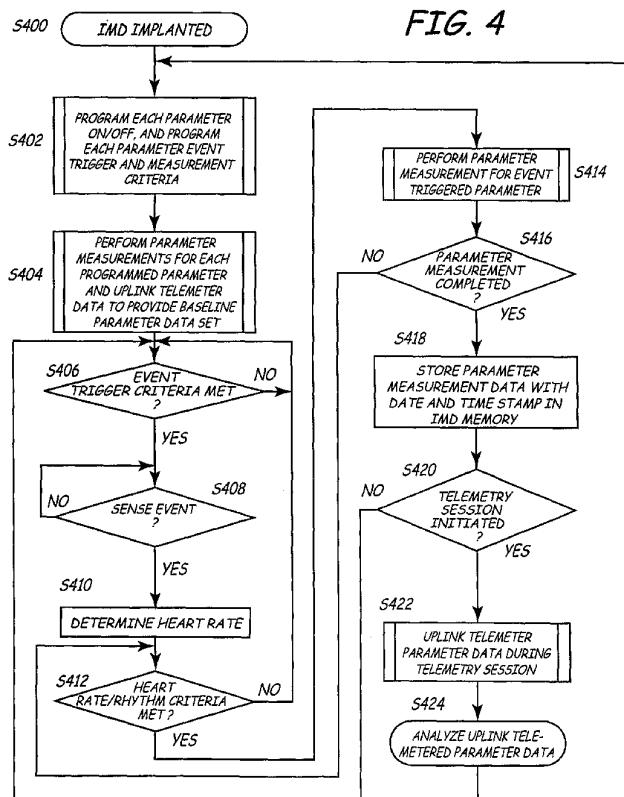
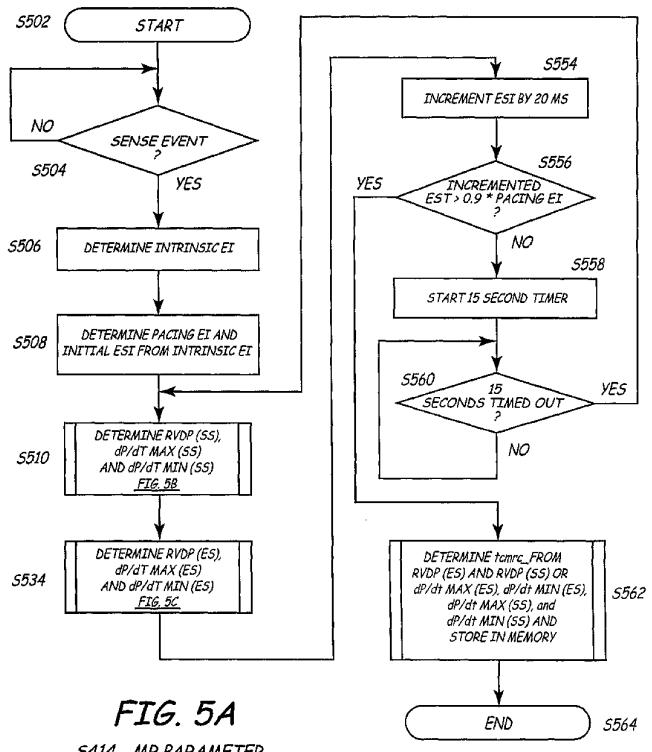


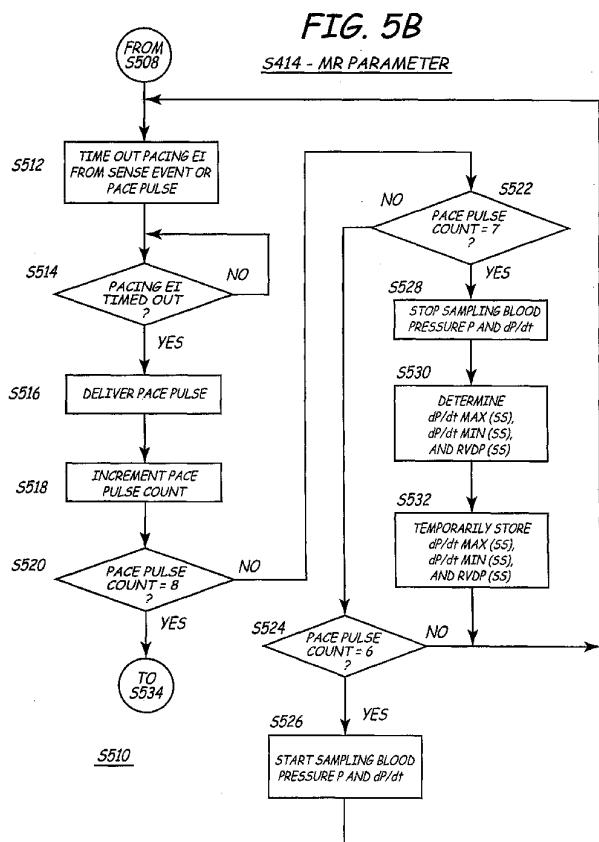
FIG. 3

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

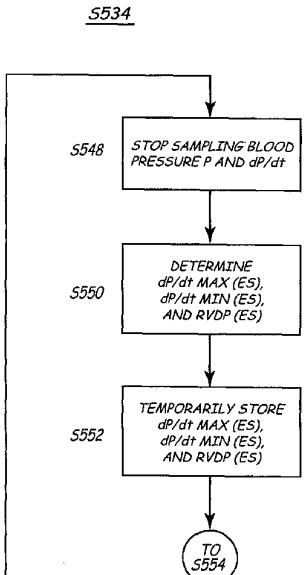
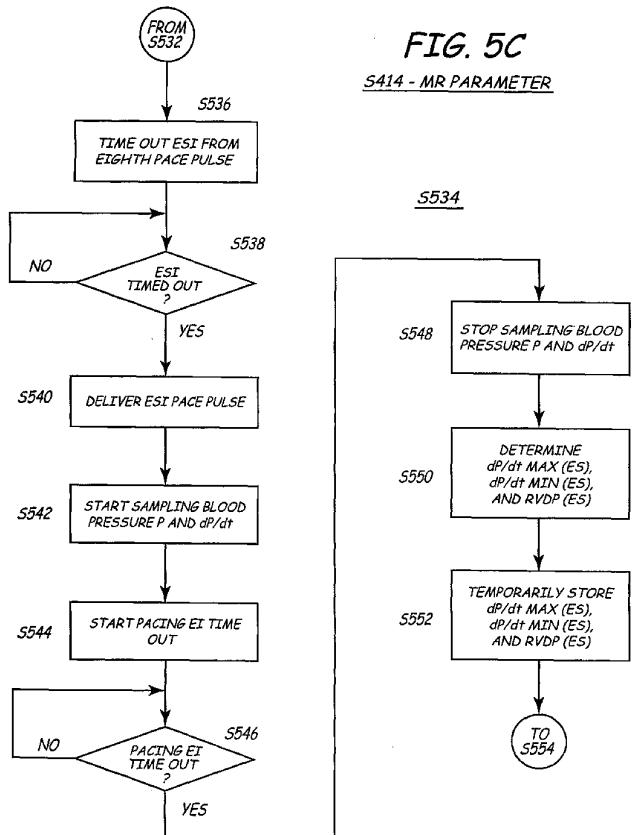


SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)





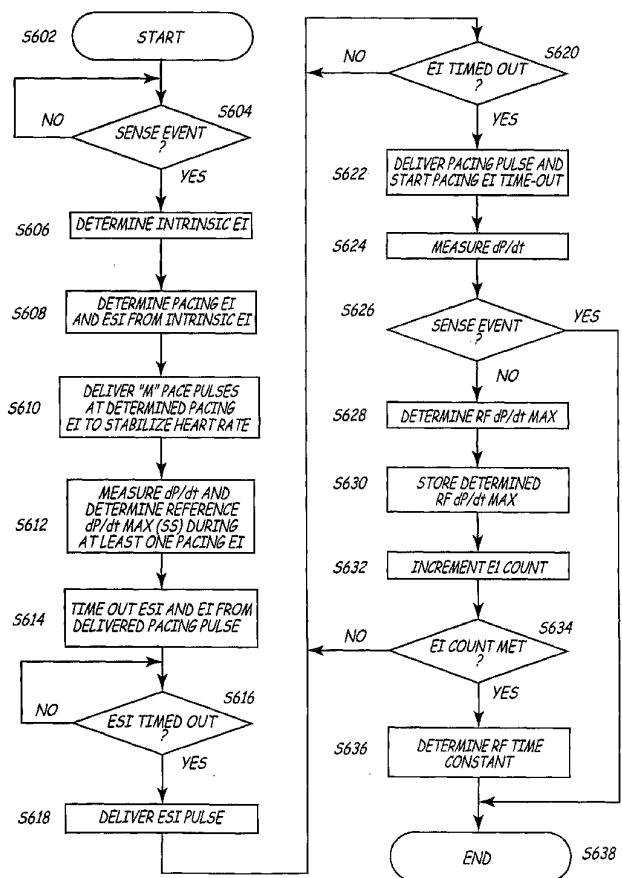
7/20



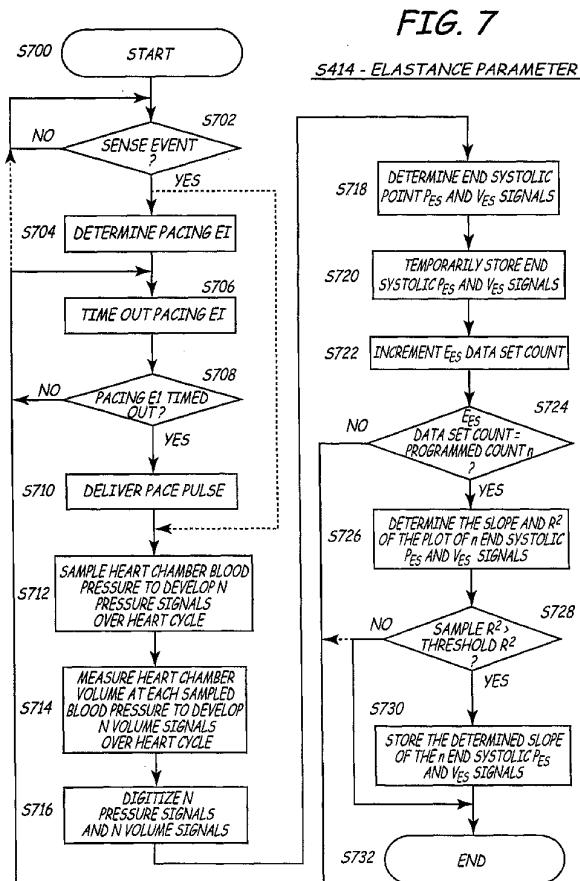
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

8120

FIG. 6

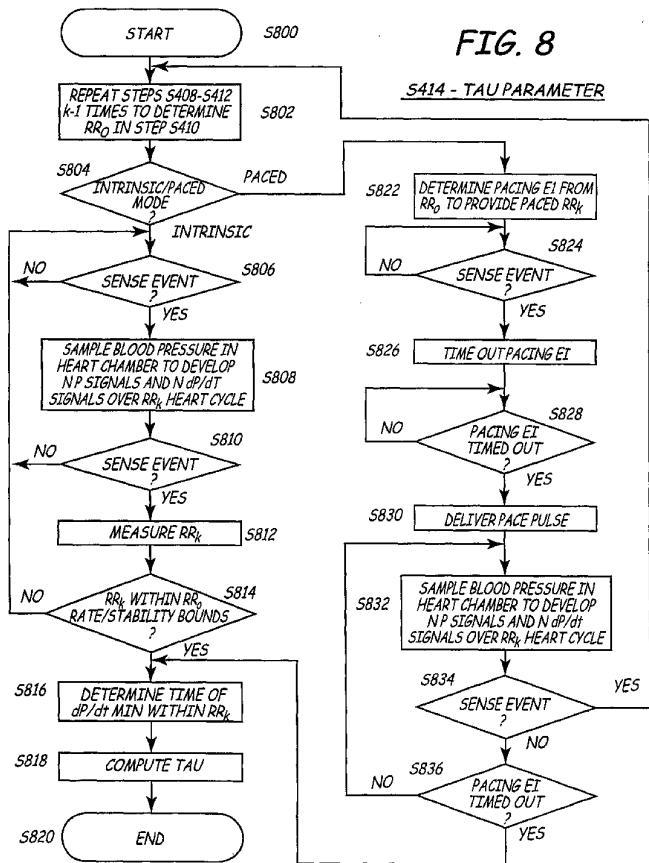
S414 - RF PARAMETER

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

10/20



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/053228

PCT/US01/49620

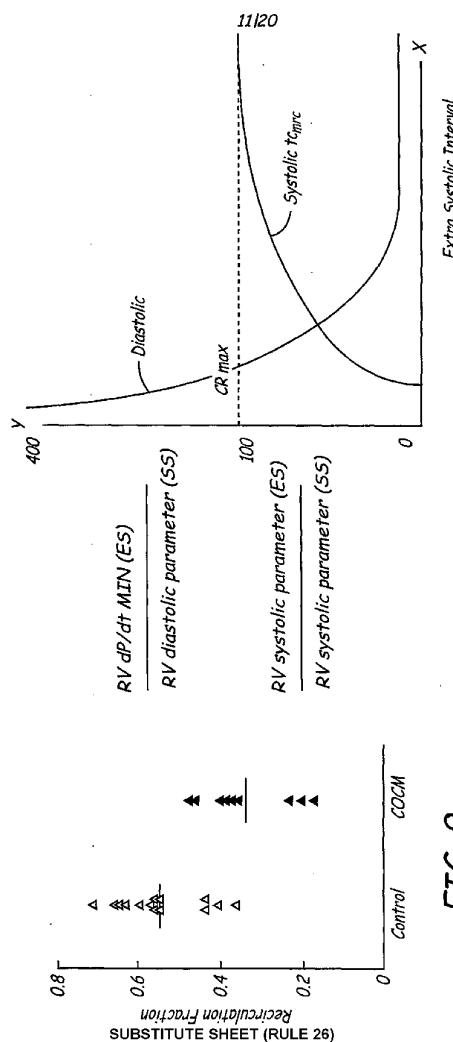


FIG. 14

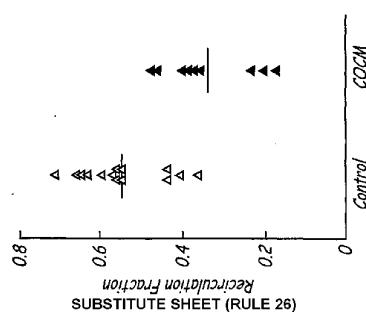


FIG. 9

WO 02/053228

PCT/US01/49620

12/20

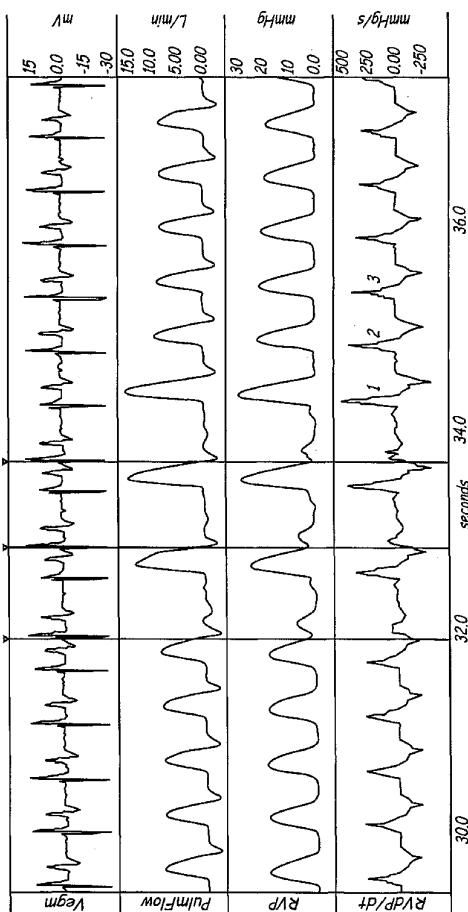


FIG. 10

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/053228

PCT/US01/49620

13/20

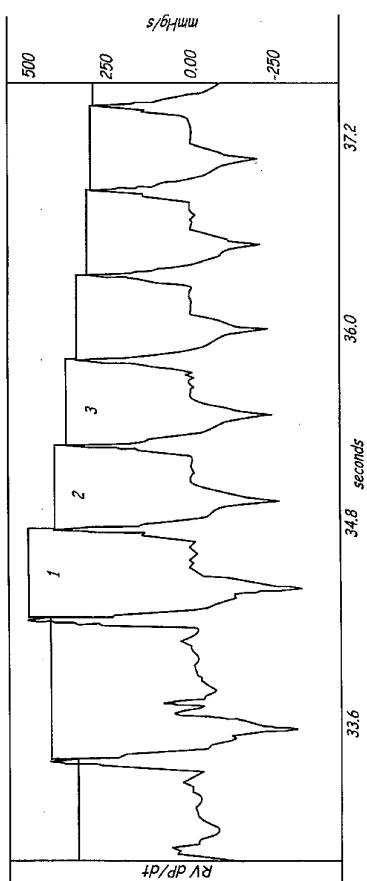
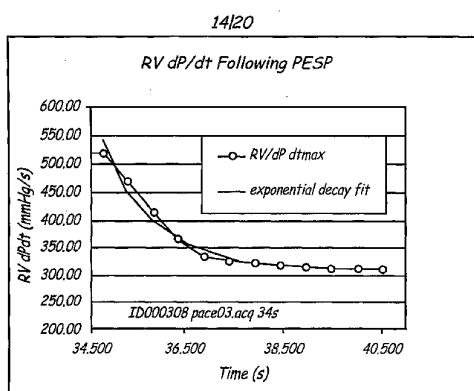
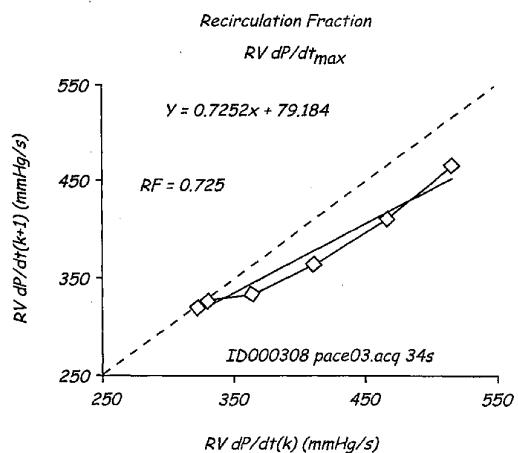


FIG. 11

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/053228

PCT/US01/49620

**FIG. 12****FIG. 13**

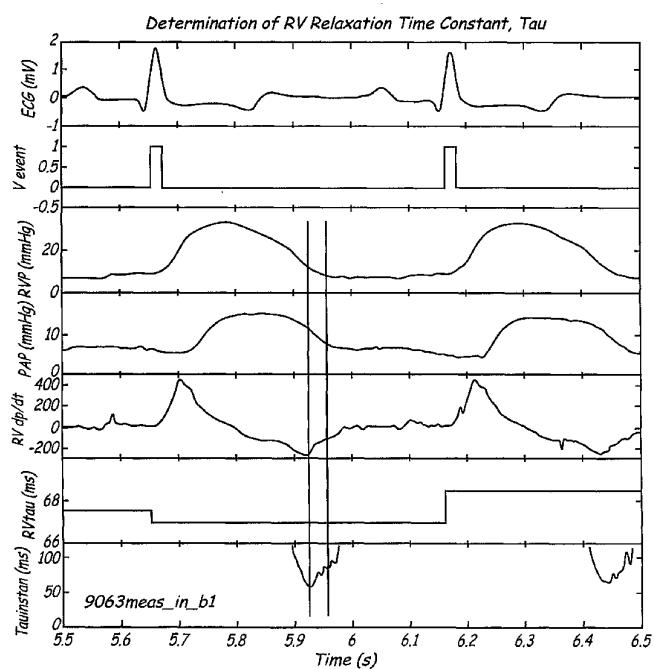
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/053228

PCT/US01/49620

15|20

FIG. 15



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/053228

PCT/US01/49620

16/20

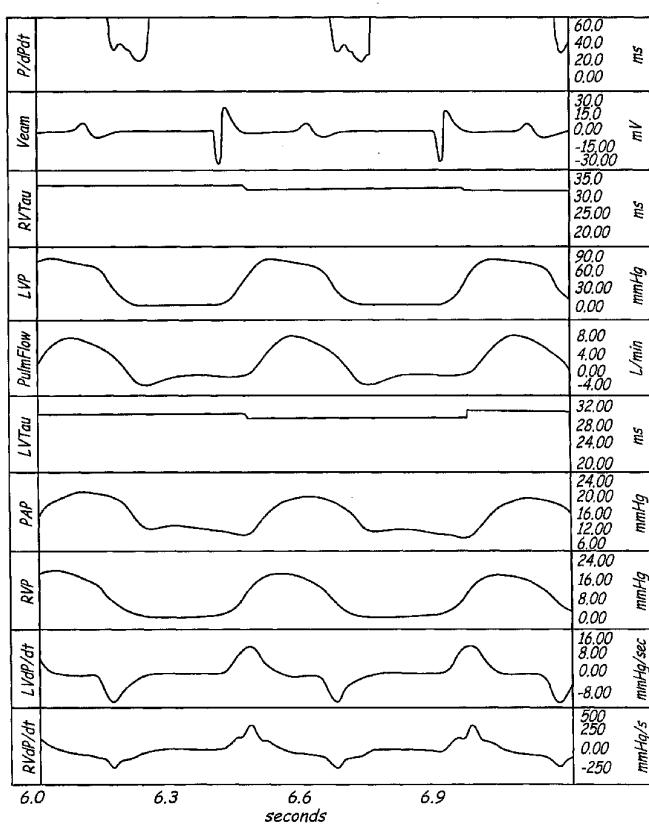


FIG. 16

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/053228

PCT/US01/49620

17/20

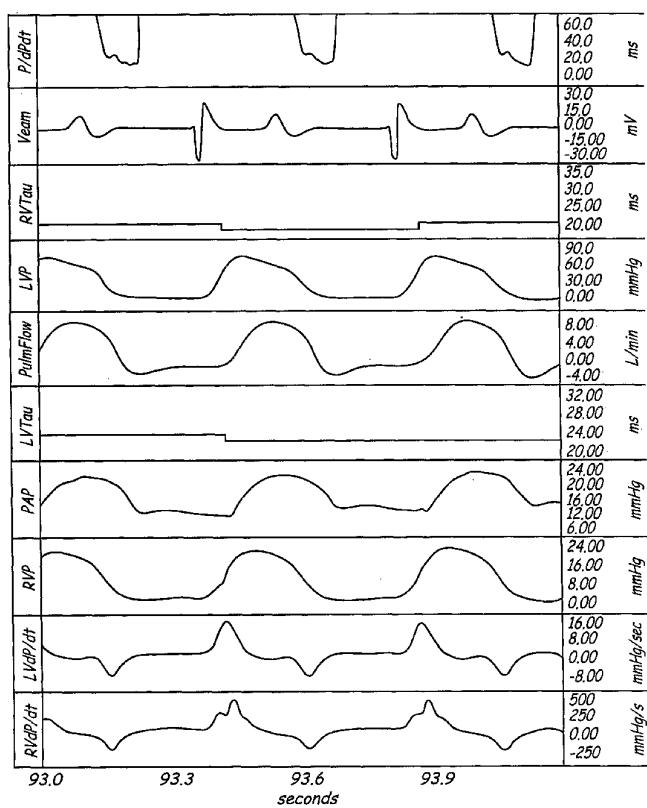
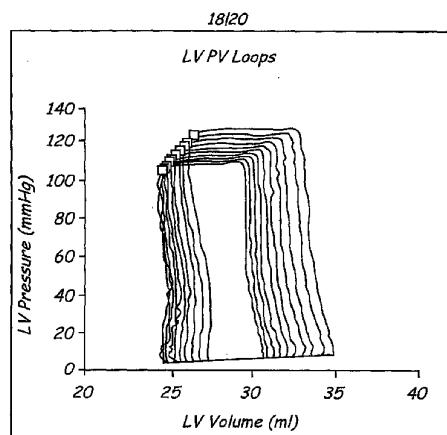


FIG. 17

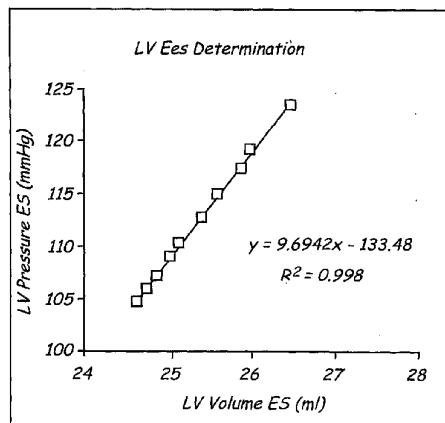
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/053228

PCT/US01/49620



*FIG. 18*



*FIG. 19*

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/053228

PCT/US01/49620

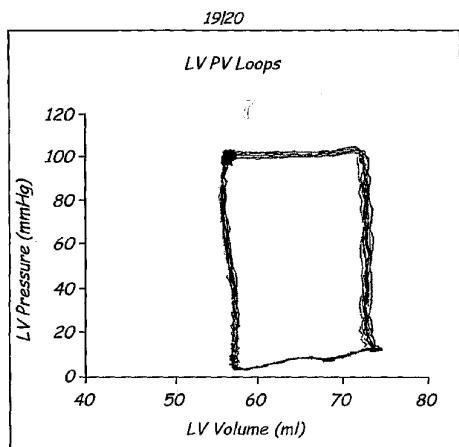


FIG. 20

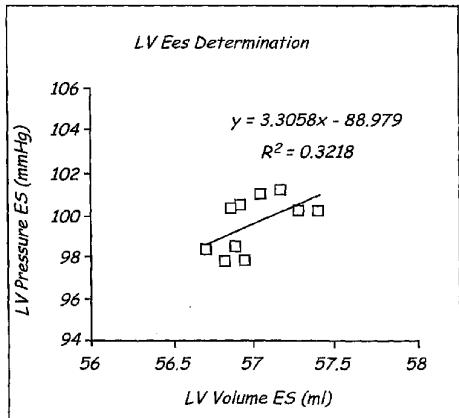


FIG. 21

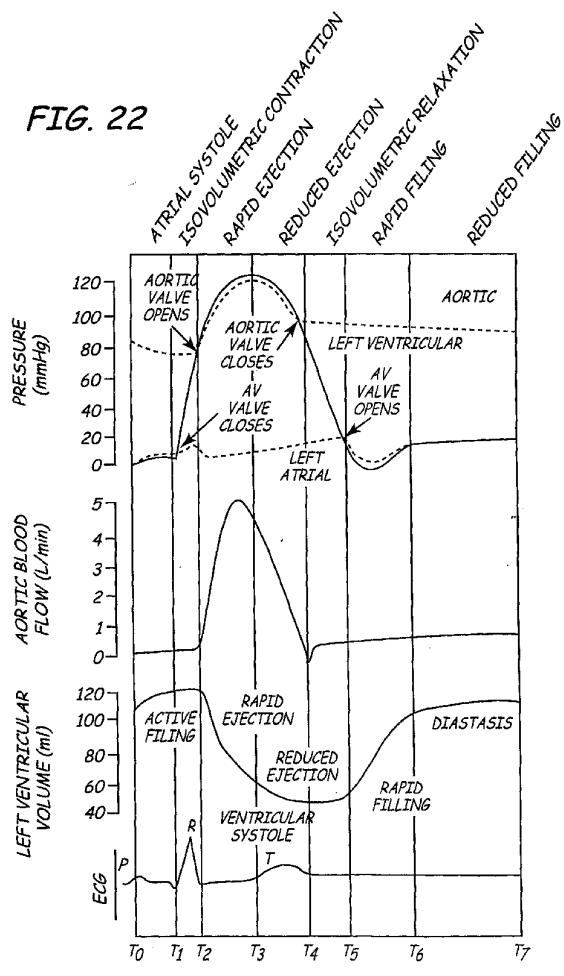
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/053228

PCT/US01/49620

2020

FIG. 22



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		I nternational Application No PCT/US 01/49620
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61N1/365		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 800 464 A (KIEVAL ROBERT S) 1 September 1998 (1998-09-01) cited in the application  abstract ---	1,9,11, 27,40, 41,44, 48,53
A	US 5 213 098 A (BENNETT TOM D ET AL) 25 May 1993 (1993-05-25) cited in the application  abstract -----	1,9,11, 27,40, 41,44, 48,53
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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 being published on or after the international filing date		
*L* document which may throw doubt 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		
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report	
16 April 2002	23/04/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Martelli, L	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5800464	A 01-09-1998 AU WO	4651697 A 9814241 A1	24-04-1998 09-04-1998
US 5213098	A 25-05-1993 AU	646592 B2 AU 2192492 A CA 2089648 A1 DE 69214793 D1 DE 69214793 T2 EP 0550713 A1 JP 6506619 T WO 9302745 A1	24-02-1994 02-03-1993 27-01-1993 28-11-1996 07-05-1997 14-07-1993 28-07-1994 18-02-1993

Form PCT/I/SA/210 (patent family annex) (July 1992)

---

フロントページの続き

(72)発明者 デノ, ディー・カーティス

アメリカ合衆国ミネソタ州55304, アンドーヴァー, ワンハンドレッドアンドサーティセブン  
ス・レイン・ノースウェスト 409

(72)発明者 ベネット, トム・ディー

アメリカ合衆国ミネソタ州55126, ショアビュー, パインウッド・ドライブ 700

(72)発明者 イグル, デーヴィッド

アメリカ合衆国ミネソタ州55014, リノ・レイクス, ビーヴァーフ・サークル 783

(72)発明者 ヒル,マイケル・アール・エス

アメリカ合衆国ミネソタ州55404, ミネアポリス, ダブリュー・フランクリン・アベニュー  
121

(72)発明者 ロウレンス, ジェイ・ムリガン

アメリカ合衆国ミネソタ州55307, アンドーヴァー, ワンハンドレッドアンドフォーティーセ  
カンド・アヴェニュー・ノースウェスト 672

F ターム(参考) 4C017 AA01 AA20 AC03 BB12 BC11 BC23 BD05

4C027 AA06 DD04 GG09 KK03 KK05

4C053 CC01

【要約の続き】

ば患者の活動レベルに関連づけられ、関連づけられたパラメータデータは、後日に従来の遠隔測定システムを使用して取得するために、IMDメモリに記憶される。一定時間にわたるパラメータデータの増分的变化は、関連する時刻および患者データを考慮に入れると、心臓の心不全状態の変化の程度の尺度を提供する。