

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.05.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/084571**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.07.2002**
(Věstník č. 7/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/11375**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/61101**

(21) Číslo dokumentu:

2000 -4238

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. C1. ⁷:

A 61 N 1/368

(71) Přihlašovatel:

MOWER Morton M., Baltimore, MD, US;

(72) Původce:

Mower Morton M., Baltimore, MD, US;

(74) Zástupce:

Vobořil Bohuslav Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000;

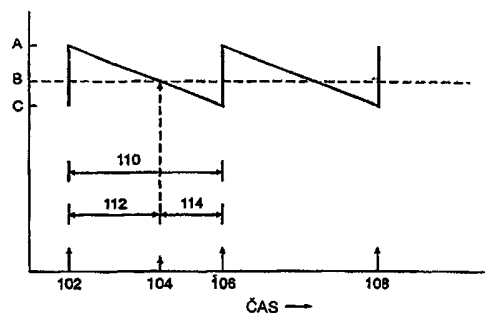
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Implantovaný kardiostimulátor k provádění
cyklické stimulace srdce s vlastní síňovou
frekvencí**

(57) Anotace:

Kardiostimulátor je určený pro cyklickou stimulaci srdečních komor. Kardiostimulátor zahrnuje množinu elektrod, upravených pro aplikaci stimulačních podnětů do srdce; a obvod generování pulsů, propojený s množinou elektrod a upravený pro generování elektrických pulsů jako stimulačních podnětů; přičemž série stimulačních podnětů, s počáteční stimulační frekvencí, je určena pro zavedení do alespoň jedné komory, kde počáteční stimulační frekvence je mírně větší než přirozená síňová spouštěcí frekvence a kde stimulační frekvence je postupně snižována z počáteční stimulační frekvence na minimální stimulační frekvenci, která je mírně menší než přirozená síňová spouštěcí frekvence.

Kardiostimulátor lze použít pro jednu nebo obě komory a může se využít jedné nebo více elektrod v každé komoře. Elektrody mohou působit na vnitřní i vnější povrch komor. Relaxační protokoly mohou být jako funkce času lineární, křivkové, včetně exponenciálního průběhu, případně smíšené. Relaxační protokoly mohou dále zahrnovat jednu nebo více časových period, ve kterých zůstává frekvence konstantní. Průměrná komorová stimulační frekvence podle řešení bude obvykle mírně větší než přirozená síňová spouštěcí frekvence, ačkoliv alternativní provedení uvažují i s průměrnými komorovými stimulačními frekvencemi, které jsou stejné nebo i menší než přirozená síňová spouštěcí frekvence.



Implantovatelný kardiostimulátor k provádění cyklické stimulace srdce s vlastní síňovou frekvencí

Oblast techniky

5 Vynález se týká kardiostimulátorů pro řízení srdečního rytmu. Vynález se týká zvláště kardiostimulátorů, které napomáhají koordinaci stahů srdečních komor se stahy srdečních síní. Srdeční komory se stimulují v cyklech, na jejichž začátcích je komorová stimulační frekvence mírně
10 vyšší než přirozená síňová spouštěcí frekvence, v průběhu cyklu se frekvence komorové stimulace postupně snižuje až do bodu odpojení komorových stahů od síňových. Poté se cyklus podle potřeby opakuje. Vynález je zvláště výhodný v kombinaci s komorovými synchronizačními technikami, jako je
15 dvoukomorová stimulace, dvoufázové pulsování a/nebo komorová stimulace na více místech.

Dosavadní stav techniky

Atrioventrikulární (AV - síňokomorovou) bloádou, která
20 se často vyskytuje u pacientů s nemocným srdcem, kardiaků, se nazývá stav, kdy se elektrické impulsy, které vychází ze sinoatriálního (SA) uzlu a po vodivých svazcích putují k atrioventrikulárnímu (AV) uzlu, na této trase opoždují. Zjednodušeně řečeno, sinoatriální uzel je řídicí jednotkou
25 srdce a generátorem elektrických impulsů. Elektrický impuls z SA uzlu vyvolá kontrakci (stah) síní a zároveň putuje do AV uzlu, odkud vyvolá kontrakci komor. Mezi síňovým stahem a komorovým stahem tedy uplyne určitý časový interval, který se nazývá AV zpoždění. U některých nemocí je AV zpoždění tak
30 veliké, že komory tepou s vlastní, přirozenou, a nižší frekvencí. U jiných onemocnění mohou komory tepat s proměnnou a/nebo přerušovanou frekvencí, případně se může objevit ektopické ohnisko, které může potenciálně vést až k život přímo ohrožující ventrikulární fibrilaci.



V současné době se pro překonání nepříznivých fyziologických účinků AV blokády používají různé strategie stimulace srdce kardiostimulátorem. Jednou takovou strategií je přestimulace, kdy kardiostimulátor stimuluje komory s větší frekvencí, než je tepová frekvence síní. Stahy síní a stahy komor však nelze zkoordinovat tak, aby se dosáhlo maximální účinnosti čerpání krve. Dalším problémem je únava srdce, protože v důsledku rychlé stimulace komor není fyziologická a biochemická činnost srdce obecně optimální. Pacient, jehož srdce je již beztak oslabené, je proto v důsledku kardiostimulačního protokolu dále vystaven nadměrné a zbytné zátěži, které vede k jeho dalšímu oslabování.

Mezi patentované technologie, které se týkají přestimulace s následným zpomalením (relaxací) stimulační frekvence, patří U.S. patent 5,626,620 (Kieval a kol.), který popisuje kardiostimulační protokol, kdy se fúzní (tj. když splývá umělý a přirozený stimulační puls) a fúzi blízké úderý srdce zjišťují sledováním změn v charakteristickém průběhu vyvolané QRS. Protokol je nastavitelný tak, aby se mohlo vybrat přijatelné procento fúzních úderů. Pokud se zjistí nepříjemné (tj. vysoké) procento fúzních úderů, AV zpoždění se automaticky zmenší zvýšením komorové tepové frekvence oproti synchronní frekvenci kardiostimulátoru (komorový či ventrikulární "záchyt"). Poté, co se ventrikulární záchyt udrží po předem určenou dobu nebo počet cyklů, se AV zpoždění postupně zvyšuje tak, aby se tepová frekvence opět přibližovala frekvenci, při které předtím došlo k fúzi. Při opětovném zjištění nepříjemného procenta fúzních úderů se AV zpoždění opět automaticky zmenší a cyklus se opakuje. Aproximuje se tak nejdelší možné AV zpoždění (tj. nejmenší komorová tepová frekvence) při kterém ještě nedochází k fúzi.

U.S. patent 5,527,347 (Shelton a kol.) popisuje komorový stimulační protokol, ve kterém se AV zpoždění pomalu zvyšuje až k bodu, kdy dojde k fúzi. Následně se AV zpoždění mírně zmenší. Tento cyklus se neustále opakuje. AV zpoždění se tak
5 neustále udržuje v malé vzdálenosti od AV zpoždění, které způsobuje fúzi, směrem k menším hodnotám (tj. mírně větší komorová tepová frekvence).

U.S. patent 5,522,858 (van der Veen) popisuje stimulační
10 protokol, ve kterém se AV zpoždění pomalu snižuje až k bodu, kdy komory začnou následovat síňové spouštění. Konkrétně, komory se stimulují poté, co síňová depolarizační vlna zasáhla komory, ale nestimulují se v komorové refrakterní (zotavující) fázi. Tím se zkrátí AV zpoždění a zvýší komorová
15 tepová frekvence.

U.S. patent 5,480,413 (Greenhut a kol.) popisuje prostředek pro použití kardiostimulátoru pro opravu nestability komorové tepové frekvence při síňové (atriální)
20 fibrilaci / tachyarytmii. V prvním kroku se komorové stahy odpojí od síňových stahů tím, že se odpovídající elektrickou stimulací pomalu zvýší komorová tepová frekvence (duální či víceprostorové kardiostimulátory se přepnou do jednoprostorového stimulačního režimu). Jakmile se dosáhne
25 stabilní tepové frekvence při větší komorové tepové frekvenci, začne se frekvence komorové stimulace pomalu zmenšovat až k takové nejmenší frekvenci, která ještě zaručuje stabilitu komorového tepu. Na této frekvenci se setrvá, dokud tachyarytmie / fibrilace nezmizí. Nakonec se
30 obnoví duální nebo víceprostorový (tzn. že se stimulují síně i komory) režim.

U.S. patent 5,441,522 (Schüller) popisuje dvoukomorový kardiostimulační protokol, ve kterém se AV interval cyklicky mění mezi dvěma hodnotami. Zpětné vedení podnětů z komorové stimulace způsobí zotavování síní s frekvencí odpovídající normální frekvenci kardiostimulátoru. Pokud se taková podmínka zjistí, AV interval se zkrátí na první hodnotu. Po uplynutí předem určeného času nebo počtu pulsů, případně zjistí-li se spontánní komorová reakce při zkráceném AV intervalu, obnoví se delší AV interval.

U.S. patent 5,340,361 (Scholder) přináší komorový stimulační protokol, ve kterém se AV interval nastavuje automaticky tak, aby byl nepatrně menší než AV interval pro přirozený (a patologický) rytmus. Výsledkem je spouštění komor, které mírně předbíhá přirozené spouštění komor. Tento vynález překonává problém abnormálního AV zpoždění, které snižuje účinnost srdce vlivem neoptimální síňo-komorové synchronizace. Frekvence spouštění síní a spouštění komor jsou v tomto vynálezu stejné.

U.S. patent 5,334,220 (Scholder) popisuje komorový stimulační protokol, ve kterém se AV interval nastavuje automaticky tak, aby k (uměle vyvolané) komorové stimulaci nedocházelo v těch časech, kdy by mohlo dojít k fúzi (v přechodovém bodě) s endogenní komorovou stimulací. Konečná AV hodnota se vybere postupným nespojitým zvyšováním AV intervalu až do okamžiku dosažení přechodového bodu vzhledem k R vlně. Konečná AV hodnota se nastaví s malou rezervou k určenému přechodovému bodu. Tato procedura tedy přestimuluje přirozený rytmus tak, aby zajistila vhodně krátký AV interval / zpoždění, který by jinak zhoršoval účinnost čerpání krve. Pokud se tato procedura (automaticky) vyvolává příliš často, po předem určenou dobu se pozastaví.

U.S. patent 5,105,810 (Collins a kol.) přináší cyklický protokol pro dosažení minimálního napětí komorové stimulace, kterým se má prodloužit životnost baterií kardiostimulátoru. Protokol používá sérii bradykardiálních podpůrných
5 stimulačních pulsů o předem určeném napětí, v průběhu kterých se měří komorový tlak a zjišťuje se, zda došlo k záchytu. Pokud v průběhu sledu pulsů došlo k záchytu, série bradykardiálních podpůrných stimulačních pulsů se opakuje s menším napětím. Postup snižování napětí a zjišťování záchytu
10 se opakuje až do bodu, kdy se záchyt ztratí, poté se napětí zvyšuje až do bodu, kdy se záchyt obnoví.

U.S. patent 4,503,857 (Boute a kol.) přináší komorový stimulační protokol, ve kterém se spontánní bradykardie nebo
15 tachykardie napraví nejprve komorovým záchytem, po kterém následuje pozvolné zvyšování nebo snižování frekvence stimulace až se přejde na normální předem naprogramovanou tepovou frekvenci.

20 Jak je z popisů výše uvedených vynálezů zřejmé, dosavadní kardiostimulátory využívají komorovou přestimulaci, kdy se AV interval / zpoždění nastavuje tak, aby nedocházelo k fúzím, a kdy se spouštění komorového stahu řídí pouze nucenými stimulačními impulsy. Společným nedostatkem takových
25 protokolů je ovšem malá nebo žádná optimalizace využití energie již beztak oslabeného srdce. Obecně řečeno, protokoly dle výše uvedených referencí slouží především k obnovení předem určené nebo fyziologické tepové frekvence pomocí změn stimulační frekvence, respektive nastavení AV intervalu /
30 zpoždění.

Existuje tedy potřeba přinést kardiostimulátor s takovým protokolem spouštění komorového stahu, který maximalizuje účinnost využití energie k čerpání krve. Maximální
35 přestimulační frekvence komorového spouštěcích protokolu by

na začátku prvního cyklu protokolu měla být pouze mírně (tj. o několik úderů za minutu - ideálně o dva až tři údery za minutu) větší než síňová spouštěcí frekvence. Kardiostimulátor pro komorové spouštění by dále měl obsahovat
5 protokol, který umožní dosáhnout synchronizace/fúze tak, aby co možná nejméně zatížil již oslabené srdce.

Dále existuje také potřeba zlepšeného prostředku pro elektrickou stimulaci svalové tkáně, který vyvolá lepší
10 kontrakci svalu a minimalizuje možnost poškození tkáně, se kterou elektroda bezprostředně sousedí.

Zlepšené činnosti myokardia se dosáhne dvoufázovou stimulací pomocí kardiostimulátoru podle vynálezu. Kombinace
15 katodických a anodických pulsů buď stimulující nebo stav upravující povahy si zachovává zlepšenou vodivost a kontraktilitu anodické stimulace a odstraňuje nevýhodu zvýšení stimulačního prahu čistě anodické stimulace. Výsledkem je depolarizační vlna se zvýšenou rychlostí šíření.
20 Zvýšení rychlosti šíření depolarizační vlny má za následek lepší kontrakci srdce, která vede ke zlepšení krevního oběhu. Zlepšení stimulace na nízkých napěťových úrovních vede rovněž ke snížení spotřeby energie a následnému prodloužení životnosti zdrojů kardiostimulátoru.

25

Podstata vynálezu

Cílem vynálezu je vytvoření kardiostimulátoru s komorovým spouštěcím protokolem, který minimalizuje energii potřebnou pro kontrakci a čerpání krve srdcem kardiackého
30 pacienta.

Dalším cílem vynálezu je kardiostimulátor s komorovým spouštěcím protokolem, který používá komorovou přestimulaci o minimálním rozsahu, tj. přestimulující frekvence je pouze o několik úderů za minutu větší než přirozená síňová spouštěcí
5 frekvence.

Jiným cílem vynálezu je přinést kardiostimulátor s komorovým spouštěcím protokolem s relaxační periodou, ve které se před zahájením dalšího cyklu komorová frekvence
10 pomalu snižuje až mírně pod (tj. o jeden až dva údery za minutu) přirozenou síňovou spouštěcí frekvenci.

Dalším cílem vynálezu je přímé nastavování délky komorového stimulačního cyklu, nikoliv AV zpoždění.
15

Dalším cílem vynálezu je zajištění modulace frekvence ve spojení s komorovou stimulací na více místech.

Výše uvedených cílů se dosáhne kardiostimulátorem s
20 komorovým spouštěcím protokolem podle vynálezu, jehož prvním krokem je synchronizace s QRS komplexem elektrokardiogramu. Čas, který uplyne mezi dvěma QRS komplexy lze považovat za praktickou definici délky jednoho srdečního úderu. Pro řízení je tak k dispozici výrazný referenční bod, který může sloužit
25 jako časová značka pro spuštění prvního elektrického impulsu do komor(y). Teoreticky lze použít i P vlnu s odpovídajícím časovým zpožděním. Ovšem slabá P vlna může za určitých podmínek, např. při atriální fibrilaci, zcela vymizet, a to u nemocného srdce nelze vyloučit. QRS komplex je díky své
30 amplitudě nejlepším referenčním bodem elektrokardiogramu. Rozumí se ale, že první fáze spočívá v nepřímém načasování vzhledem k síňové kontrakci, které je pro optimální činnost srdce nutné.

Vlastní komorový spouštěcí protokol se aktivuje po zjištění QRS komplexu a nastaví se na frekvenci, která je o několik málo úderů (tj. ne více než 3-5 úderů za minutu) větší než přirozená síňová spouštěcí frekvence. V dalším průběhu se komorová spouštěcí frekvence pomalu snižuje ("relaxuje") k hodnotě, která je několik málo úderů za minutu (tj. ne více než 2-3 údery za minutu, ideálně pouze 1-2 údery za minutu) menší než přirozená síňová spouštěcí frekvence, což vede ke komorovému úniku (tj. stavu, v němž síňové spuštění a kontrakce přesně nekoordinuje s komorovým spuštěním a kontrakcí).

Následně se zahájí další cyklus.

Kardiostimulátor tedy používá stimulační frekvenci, která se ve spojitých cyklech mění od nejvyšší frekvence, která je mírně vyšší než přirozená síňová spouštěcí frekvence, k nejnižší frekvenci, která je mírně nižší než přirozená síňová spouštěcí frekvence. Věřící se, že stimulační protokol podle vynálezu je a priori nejlepší aproximací optimálního protokolu s nejmenší spotřebou energie. Podle vynálezu se energie, které má člověk s nemocným srdcem jen omezené množství, využije optimálně ku prospěchu pacienta. Zkráceně, způsob podle vynálezu umožňuje stimulaci s průměrnou frekvencí, která je mírně nad přirozenou srdeční frekvencí tak, aby se maximalizoval účinek inotropické stimulace při minimální srdeční frekvenci. Tím se šetří cenná energie pacientova srdce.

Navíc lze komorový spouštěcí protokol kardiostimulátoru použít spolu s dvoufázovou simulací. Zařízení podle vynálezu zahrnuje první a druhou stimulační fázi, každá stimulační fáze má polaritu, amplitudu, průběh nebo tvar a dobu trvání. V přednostním provedení mají první a druhá fáze různé polarity. V prvním alternativním provedení mají první a

druhá fáze různé polarity. V prvním alternativním provedení mají první a druhá fáze různé amplitudy. V druhém alternativním provedení mají první a druhá fáze různé doby trvání. Ve třetím alternativním provedení se první fáze skládá z několika samostatných impulsů. Ve čtvrtém alternativním provedení amplituda první fáze nabíhá postupně. V pátém alternativním provedení se první fází působí 200 milisekund po ukončení srdečního cyklu. V přednostním alternativním provedení je první fází stimulace anodický puls s maximální podprahovou amplitudou s dlouhou dobou trvání a druhou fází stimulace je kratší katodický puls s velkou amplitudou. Rozumí se, že výše uvedená alternativní provedení se mohou různými způsoby kombinovat. Rozumí se také, že alternativní provedení jsou pouze příkladná, a vynález se na ně v žádném případě neomezuje.

Přehled obrázků

Na obr. 1 je průběh pilového (s lineárním úbytkem) stimulačně-relaxačního protokolu pro komorovou stimulaci.

Na obr. 2 je průběh pilového (s exponenciálním úbytkem) stimulačně-relaxačního protokolu pro komorovou stimulaci.

Na obr. 3 je schematické znázornění dvoufázové stimulace s první fází anodickou.

Na obr. 4 je schematické znázornění dvoufázové stimulace s první fází katodickou.

30

Na obr. 5 je schematické znázornění první anodické stimulace nízké úrovně a dlouhé doby trvání, po které následuje katodická stimulace.

Na obr. 6 je schematické znázornění první anodické stimulace s postupně nabíhající amplitudou nízké úrovně a s dlouhou dobou trvání, po které následuje katodická stimulace.

5 Na obr. 7 je schematické znázornění první anodické stimulace nízké úrovně a krátké doby trvání rozdělené do série několika pulsů, po které následuje katodická stimulace.

Příklady provedení vynálezu

10 Podstatě vynálezu lze nejlépe porozumět z obr. 1 a 2, na kterých jsou znázorněny průběhy dvou cyklických stimulačně-relaxačních protokolů pro komorovou stimulaci, v nichž po maximální frekvenci komorové přestimulace následuje postupná relaxace na frekvenci, která je mírně nižší než přirozená
15 síňová spouštěcí frekvence (což se rovná komorovému úniku).

Na obr. 1 je cyklický stimulačně-relaxační protokol s pilovým průběhem s lineární relaxací. Na obr. 2 je cyklický stimulačně-relaxační protokol s exponenciální relaxací.

20

Pilový stimulačně-relaxační protokol pro komorovou stimulaci dle obr. 1 se vyznačuje body 102, 106 a 108 na časové úsečce, ve kterých cyklus začíná přestimulací komor s maximální frekvencí A, po které následuje lineární snižování
25 frekvence stimulace až k minimální frekvenci C. Každý cyklus má celkovou dobu trvání 110. Přirozená síňová spouštěcí frekvence B je na obr. 1 znázorněna čárkovaně. V uvedeném případě je rozdíl A-B větší než rozdíl B-C. V průběhu lineární relaxace komorové stimulační frekvence se v
30 přechodovém bodě 104 komorová stimulační frekvence právě rovná síňové spouštěcí frekvenci B. Tedy, doba mezi bodem 102 a přechodovým bodem 104 odpovídá periodě 112 lineární komorové přestimulace a doba mezi přechodovým bodem 104 a bodem 106 odpovídá periodě 114 lineárního komorového úniku.
35 Je zřejmé, že lineární přestimulační perioda 112 je delší než

lineární úniková perioda 114. Průměrná komorová spouštěcí frekvence je tedy v příkladném protokolu dle obr. 1 mírně větší než přirozená síňová spouštěcí frekvence B.

5 Na obr. 2 je zobrazen cyklický stimulačně-relaxační protokol s exponenciální relaxací. V časových bodech 202, 206 a 208 cyklus začíná s maximální komorovou přestimulační frekvencí A, po které následuje exponenciální pokles až na minimální frekvenci C. Každý cyklus má dobu trvání 210.
10 Průběh stimulační frekvence v relaxační fázi je úměrný časovému průběhu součinu maximální stimulační frekvence A (nebo hodnoty A minus zvolený "faktor") a $e^{1/\tau}$, kde τ je časová konstanta. Zvolený "faktor" má obvykle hodnotu menší než C. Stejně jako v obr. 1 představuje i v obr. 2 čárkovaná
15 čára referenční hodnotu přirozené síňové spouštěcí frekvence. Oproti obr. 1 se na obr. 2 změnily dva parametry. Za prvé, relaxace stimulační frekvence je exponenciální funkcí času namísto lineární funkce času. Za druhé, minimální komorová stimulační frekvence C je blíže přirozené síňové spouštěcí
20 frekvenci B.

Stejně jako v obr. 1 doba mezi bodem 202 a přechodovým bodem 204 odpovídá periodě 212 exponenciální komorové přestimulace a doba mezi přechodovým bodem 204 a bodem 206
25 odpovídá periodě 214 exponenciálního komorového úniku. Rozdíly frekvencí A-B a délky cyklů 110 a 210 jsou v obou protokolech stejné. Uvedená kombinace parametrů dává protokol, v němž je exponenciální komorová přestimulační perioda 212 dle obr. 2 delší než lineární komorová
30 přestimulační perioda 112 dle obr. 1.

V případě křivkového (včetně exponenciálního) relaxačního protokolu s délkou cyklu 210 z porovnání exponenciální komorové přestimulační periody 212 a
35 exponenciální komorové únikové periody 214 vyplývá, že jejich

velikost se řídí dvěma parametry: podílem $(\underline{A}-\underline{B})/(\underline{B}-\underline{C})$ a komorovou přestimulační periodou 212.

Naproti tomu v případě lineárního relaxačního protokolu s délkou cyklu 110 z porovnání lineární komorové přestimulační periody 112 a lineární komorové unikové periody 114 vyplývá, že jejich velikost se řídí jediným parametrem: podílem $(\underline{A}-\underline{B})/(\underline{B}-\underline{C})$ nebo jeho matematickým ekvivalentem, jako je $(\underline{102}-\underline{104})/(\underline{104}-\underline{106})$.

Dá se očekávat, že pro různé nemoci a různé situace budou potřeba různé relaxační protokoly. Teoreticky je k dispozici nekonečné množství relaxačních protokolů. Proto přednostní provedení vynálezu uvažuje monotónní relaxační protokol, kde "monotónní" znamená, že komorová stimulační frekvence se mění jen jedním směrem. Dále, změnou frekvence jen jedním směrem se rozumí její snižování, průběh frekvence ovšem může zahrnovat úseky, v nichž se frekvence nemění.

Přednostní provedení vynálezu tedy zahrnuje nejen protokoly dle obr. 1 a 2, ale všechny podobné relaxační protokoly s jednosměrnou změnou komorové stimulační frekvence dle výše uvedené definice. Tvar relaxační křivky tedy může být klesající lineární, klesající křivkový, klesající exponenciální, může zahrnovat jednu nebo více period s konstantní stimulační frekvencí, případně jejich kombinaci. Například si lze představit protokol (viz obr. 1), který bude mezi body 102 a 104 obsahovat malý úsek, v němž bude napětí konstantní a po němž bude následovat lineární relaxace se stejnou nebo rozdílnou rychlostí (tj. se stejným nebo rozdílným spádem) vzhledem k počáteční rychlosti relaxace. V jednom provedení se stejná nebo rozdílná rychlost relaxace po krátkém úseku konstantního napětí udržuje až do bodu 106, ve kterém jeden cyklus končí a další začíná.

Alternativní provedení zahrnují relaxační protokoly, ve kterých komorové stimulační frekvence nejsou monotónní. Jinak řečeno, i když komorové stimulační frekvence v daném cyklu klesá, může zahrnovat časové úseky, v nichž mírně stoupá.

5 Další alternativní provedení mohou kombinovat různé rychlosti relaxace v jediném cyklu.

Pro určení toho, zda je splněno "akční kritérium", kterým se spouští cyklický stimulační protokol (pokud to

10 situace vyžaduje), se fyziologická data zjišťují jednou nebo více snímacími elektrodami (včetně elektrod, které provádí snímání i stimulaci). Snímání může spočívat ve zjišťování neomezujících fyziologických parametrů, jako je abnormální nebo nepřipustně dlouhé AV zpoždění, zda síňové spouštění

15 proniká do obou komor, délka QRS komplexu, velikost QRS komplexu, tepová frekvence, tepenný a/nebo žilní tlak, komorová fibrilace, síňová fibrilace a funkce hustoty pravděpodobnosti (PDF - probability density function). Na konci cyklického stimulačního protokolu se snímání parametrů

20 opakuje, aby se určilo, zda se má cyklus opakovat. Alternativně se může snímání může provádět zároveň s cyklickým stimulačním protokolem.

Komorový spouštěcí protokol se aktivuje při zjištění QRS

25 komplexu a nastaví se na přestimulační frekvenci o několik úderů za minutu (tj. ne více než 3-5 úderů za minutu) vyšší, než je přirozená síňová spouštěcí frekvence. V dalším průběhu se komorová spouštěcí frekvence pozvolna snižuje ("relaxuje") na frekvenci, která je o několik úderů za minutu (tj. ne více

30 než 2-3 úderů za minutu; ideálně 1-2 úderů za minutu) nižší, než je přirozená síňová spouštěcí frekvence, což vede ke komorovému úniku (tj. stavu, v němž síňové spuštění a kontrakce přesně nekoordinuje s komorovým spuštěním a kontrakcí). Tepová frekvence se může pohybovat v rozmezí od

35 40 do 120 úderů za minutu, přesný počet je z větší části

určen přirozenou fyziologií srdce. Frekvence mimo rozsah od 40 do 120 úderů za minutu nejsou fyziologicky přínosné.

Hlavní myšlenkou vynálezu je to, že komorové stimulační
5 frekvence vytvářené kardiostimulátorem se nevzdalují od přirozené síňové spouštěcí frekvence, čímž se minimalizují energetické nároky myokardia. Obecně, praktické provádění vynálezu vyústí v průměrnou tepovou frekvenci komor, která bude mírně nad přirozenou síňovou spouštěcí frekvencí. Lze
10 však také očekávat, že v některých stavech pacienta bude mít minimální energetické požadavky relaxační protokol, jehož průměrná komorová tepová frekvence bude stejná, nebo i nižší než přirozená síňová spouštěcí frekvence. Rovněž tyto relaxační protokoly spadají do rozsahu vynálezu.

15

Aplikace cyklické komorové stimulace podle jednoho v výše popsaných relaxačních protokolů se neomezuje jen na jednokomorovou stimulaci, ale lze ji použít i pro
dvoukomorovou stimulaci, případně pro stimulaci z více míst.
20 V případě dvoukomorové stimulace se mohou pravá a levá komora cyklicky stimulovat podle stejného nebo podobného protokolu nebo na sobě nezávisle. Dále, jedné komoře může příslušet jedna nebo více stimulačních elektrod, které mohou působit na vnější nebo vnitřní povrch komor. V obvyklém případě se
25 vnitřní stimulační elektrody zavedou přes dutou žílu a pravou síň pouze do pravé komory, ovšem lze uvažovat i s několika vnitřními elektrodami pro levou komoru.

Další provedení zahrnují použití jednofázové stimulace a dvoufázové stimulace. Jednofázová stimulace a dvoufázová
30 stimulace se může aplikovat buď do síní nebo do komor. Jednofázová stimulace může být, jak je odborníkům známo, buď katodická nebo anodická. Dvoufázová srdeční stimulace je popsána v U.S. patentové přihlášce 08/699,522 (Mower), která je jako reference součástí této přihlášky.

35

Perioda cyklické stimulace/relaxace bude obvykle tři až 30 sekund; lze uvažovat i s delšími periodami, zvláště pro pacienty s "obtížnými" onemocněními.

5 Na obr. 3 je znázorněna dvoufázová elektrická stimulace, jejíž první fází je anodický podnět 302 s amplitudou 304 a dobou trvání 306. Po první stimulační fázi bezprostředně následuje druhá stimulační fáze, kterou je katodická stimulace 308 stejné intenzity a doby trvání.

10 Na obr. 4 je znázorněna dvoufázová elektrická stimulace, jejíž první fází je katodický podnět 402 s amplitudou 404 a dobou trvání 406. Po první stimulační fázi bezprostředně následuje druhá stimulační fáze, kterou je anodická stimulace
15 408 stejné intenzity a doby trvání.

Na obr. 5 je přednostní provedení vynálezu, v němž první stimulační fázi tvoří nízkourovňová a dlouho trvající anodická stimulace 502 s amplitudou 504 a dobou trvání 506.

20 Na první stimulační fázi bezprostředně navazuje druhá stimulační fáze s katodickou stimulací 508 obvyklé intenzity a doby trvání. V alternativním provedeních vynálezu anodická stimulace 502: 1) má maximální podprahovou amplitudu; 2) má amplitudu menší než 3 V; 3) má dobu trvání 2 až 8 ms; a/nebo
25 4) se provede po více než 200 ms od úderu srdce. Maximální podprahovou amplitudou se rozumí maximální stimulační amplituda, jakou lze působit bez vyvolání kontrakce. V dalších alternativních provedeních vynálezu má katodická stimulace 508: 1) krátkou dobu trvání; 2) dobu trvání 0.3 až
30 1.5 ms; 3) velkou amplitudu; 4) amplitudu v přibližném rozsahu 3 až 20 V; a/nebo 5) dobu trvání menší než 0.3 ms a napětí větší než 20 V. V přednostním trvá katodická stimulace asi 0.8 ms. Aplikací popsaných provedení a jejich variant a úprav, které mohou vyplývat z této přihlášky, lze dosáhnout v

první fázi stimulace maximálního potenciálu membrány bez její aktivace.

Na obr. 6 je alternativní přednostní provedení vynálezu, v němž první stimulační fázi tvoří anodická stimulace 602 s postupně se zvětšující amplitudou 606 a dobou trvání 604. Průběh stoupající intenzity 606 může být lineární nebo nelineární, sklon se může měnit. Na anodickou stimulaci bezprostředně navazuje druhá stimulační fáze s katodickou stimulací 608 obvyklé intenzity a doby trvání. V alternativních provedeních vynálezu anodická stimulace 402: (1) stoupá k maximální podprahové amplitudě, která je menší než 3 V; (2) má dobu trvání asi 2 až 8 ms; a/nebo (3) provede se více než 200 ms po úderu srdce. V dalších alternativních provedeních vynálezu má katodická stimulace 608: (1) krátkou dobu trvání; (2) dobu trvání 0.3 až 1.5 ms; (3) velkou amplitudu; (4) amplitudu v přibližném rozsahu 3 až 20 V; a/nebo (5) dobu trvání menší než 0.3 ms a napětí větší než 20 V. Aplikací popsaných provedení a jejich variant a úprav, které mohou vyplývat z této přihlášky, lze dosáhnout v první fázi stimulace maximálního potenciálu membrány bez její aktivace.

Na obr. 7 je alternativní přednostní provedení vynálezu, v němž první stimulační fázi tvoří série 702 anodických pulzů s amplitudou 704. V jednom provedení je klidová perioda 706 stejně dlouhá jako stimulační perioda 708 a její amplituda má základovou (nulovou) hodnotu. V alternativním provedení se délka klidové periody 706 liší od délky stimulační periody 708 a její amplituda má základovou hodnotu. Klidová perioda 706 následuje za každou stimulační periodou 708 s výjimkou poslední stimulační periody, za kterou bezprostředně následuje druhá stimulační fáze s katodickou stimulací 710 obvyklé intenzity a doby trvání. V alternativních provedeních: (1) celkový náboj předaný sérií 702 anodické

stimulace má maximálně podprahovou úroveň; a/nebo (2) první stimulační puls série 702 se provede více než 200 ms po úderu srdce. V dalších alternativních provedeních vynálezu má katodická stimulace 510: (1) krátkou dobu trvání; (2) dobu trvání 0.3 až 1.5 ms; (3) velkou amplitudu; (4) amplitudu v přibližném rozsahu 3 až 20 V; a/nebo (5) dobu trvání menší než 0.3 ms a napětí větší než 20 V.

Přednostní použití vynálezu směřuje ke komorové stimulaci, jejíž frekvence se jen mírně odchyluje od přirozené síňové spouštěcí frekvence a která je načasovaná vzhledem k přirozenému síňovému spouštění (i když jen nepřímo) tak, aby se dosáhlo optimální koordinované činnosti srdce. Lze ovšem očekávat i situace, kdy komorová stimulace bude nezávislá na přirozeném síňovém spouštění.

Pokud je síňový rytmus patologický, lze vynález použít i na rytmus síní stimulovaných kardiostimulátorem. V provedeních, kdy jsou síně stimulovány uměle, nastaví lékař nejprve frekvenci síňové stimulace, která může být stálá nebo proměnná, např. pro umožnění odpovídající odezvy na změny ve fyzické aktivitě nebo jiné změny, které vyvolávají změny tepové frekvence, např. zvýšení frekvence při horečce. Ve druhém kroku se podle zde popsaných zásad vybere komorový stimulační protokol. Je třeba zdůraznit, že výběr komorového spouštěcího protokolu nezávisí na tom, jakým způsobem je vyvolávána kontrakce síní - zda přirozeně nebo uměle, například, kardiostimulátorem. Do rozsahu vynálezu však spadají i případy, kdy se myšlenka vynálezu použije ve spojeném, integrovaném protokolu pro umělou stimulaci jak síní, tak komor nemocného srdce.

Ke zjištění optimálních parametrů stimulace pro konkrétního pacienta s konkrétní nemocí lze použít testovací postupy. V rozsahu vynálezu je tedy uvažováno i se zkoušením

účinků změn různých vlastností stimulační vlny, např. délky, amplitudy a tvaru, tak, aby se dosáhlo optimálních fyziologických parametrů pro daného pacienta v daném čase. Pro hodnocení účinků změn podnětu lze použít různých
5 kritérií, například krevní tlak, dobu trvání QRS komplexu, maximální fúzi, dosažení minimální přirozené síňové spouštěcí frekvence a podobně.

Z výše popsaného základního konceptu vynálezu je jistě
10 odborníkům zřejmé, že uvedený popis provedení vynálezu je pouze příkladný, nikoliv omezující. Odborníkům jsou jistě zřejmé mnohé možné změny, zlepšení či úpravy, které v této patentové přihlášce nejsou přímo popsány. Všechny takové změny, zlepšení či úpravy by proto měly být posouzeny v duchu
15 a rozsahu připojených patentových nároků. Proto je vynález omezen pouze následujícími nároky a jejich ekvivalenty.



PATENTOVÉ NÁROKY

1. Implantovatelný kardiostimulátor k provádění stimulace
5 srdce s vlastní síňovou spouštěcí frekvencí, **vyznačující se tím**, že zahrnuje:

množinu elektrod, upravených pro aplikaci stimulačních
podnětů do srdce; a

10 obvod generování pulsů, propojený s množinou elektrod a
upravený pro generování elektrických pulsů jako stimulačních
podnětů;

příčemž série stimulačních podnětů, s počáteční
stimulační frekvencí, ~~je aplikována~~ *je určena pro zavedení* do alespoň jedné komory,
kde počáteční stimulační frekvence je mírně větší než
15 přirozená síňová spouštěcí frekvence a kde stimulační
frekvence ~~se~~ *je* postupně snižuje *odpovědně* z počáteční stimulační
frekvence na minimální stimulační frekvenci, která je mírně
menší než přirozená síňová spouštěcí frekvence.

20 2. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 1,
vyznačující se tím, že dále zahrnuje snímač fyziologických
parametrů pro indikaci, zda je dodatečná stimulace srdce
nutná.

25 3. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 2,
vyznačující se tím, že snímač fyziologických parametrů je
upraven pro snímání fyziologických parametrů, vybraných ze
skupiny, která se skládá z AV intervalu, pronikání síňového
spouštění do levé a pravé komory, délky QRS komplexu,
30 velikosti QRS komplexu, tepenného krevního tlaku, žilního
krevního tlaku, tepové frekvence, komorové fibrilace, síňové
fibrilace a funkce hustoty pravděpodobnosti.

4. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že je upraven pro cyklické opakování aplikace stimulačních podnětů a snižování stimulační frekvence.

5

5. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že protokol pro snižování stimulační frekvence v závislosti na čase se vybere ze skupiny, která se skládá z lineárního, křivkového a exponenciálního průběhu a jejich kombinací.

10

6. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že protokol pro snižování stimulační frekvence obsahuje jednu nebo více časových period, ve kterých se stimulační frekvence udržuje konstantní.

15

7. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že protokol pro snižování stimulační frekvence obsahuje jednu nebo více časových period, ve kterých se stimulační frekvence udržuje konstantní.

20

8. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že rozdíl počáteční stimulační frekvence a přirozené síňové spouštěcí frekvence je větší než rozdíl přirozené síňové spouštěcí frekvence a minimální stimulační frekvence.

25

9. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že rozdíl počáteční stimulační frekvence a přirozené síňové spouštěcí frekvence je rovný rozdílu přirozené síňové spouštěcí frekvence a minimální stimulační frekvence.

30

10. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 1,
vyznačující se tím, že rozdíl počáteční stimulační frekvence
a přirozené sínové spouštěcí frekvence je menší než rozdíl
přirozené sínové spouštěcí frekvence a minimální stimulační
5 frekvence.

11. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 1,
vyznačující se tím, že stimulační podněty se vyberou ze
skupiny, která se skládá z jednofázové stimulace a dvoufázové
10 stimulace.

12. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 11,
vyznačující se tím, že jednofázová stimulace se vybere ze
skupiny, která se skládá z katodické stimulace a anodické
15 stimulace.

13. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 11,
vyznačující se tím, že dvoufázovou stimulací tvoří anodická
stimulační fáze, po které následuje katodická stimulační
20 fáze.

14. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 13,
vyznačující se tím, že anodická stimulační fáze má velikost
rovnou nebo menší než maximální podprahová amplituda; a má
25 přibližný tvar vybraný ze skupiny, která se skládá z
pravoúhlé vlny, postupně nabíhající trojúhelníkové vlny a
série krátkých pravoúhlých vln.

15. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 1,
30 **vyznačující se tím,** že stimulační podněty se prostřednictvím
několika elektrod přivádějí do alespoň jedné komory.

16. Implantovatelný kardiostimulátor k provádění stimulace
srdce, se

stimulovanou síňovou spouštěcí frekvenci, **vyznačující se tím**, že zahrnuje:

množinu elektrod, upravených pro aplikaci stimulačních podnětů do srdce a

5 obvod generování pulsů, který je spojený s množinou elektrod a uzpůsobený pro generování elektrických pulsů jako stimulačních podnětů;

příčemž série stimulačních podnětů, které mají počáteční stimulační frekvenci, se aplikuje do alespoň jedné komory, 10 kde počáteční stimulační frekvence je mírně větší než stimulovaná síňová spouštěcí frekvence, a kde stimulační frekvence se postupně snižuje z počáteční stimulační frekvence na minimální stimulační frekvenci, která je mírně menší než stimulovaná síňová spouštěcí frekvence.

15

17. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že aplikace stimulačních podnětů a snižování stimulační frekvence se cyklicky opakuje.

20 18. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že protokol pro snižování stimulační frekvence v závislosti na čase se vybere ze skupiny, která se skládá z lineárního, křivkového a exponenciálního průběhu a jejich kombinací.

25

19. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 18, **vyznačující se tím**, že protokol pro snižování stimulační frekvence obsahuje jednu nebo více časových period, ve kterých se stimulační frekvence udržuje konstantní.

30

20. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že protokol pro snižování stimulační frekvence obsahuje jednu nebo více časových period, ve kterých se stimulační frekvence udržuje konstantní.

35

21. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 16,
vyznačující se tím, že rozdíl počáteční komorové stimulační
frekvence a stimulované síňové spouštěcí frekvence je větší
než rozdíl stimulované síňové spouštěcí frekvence a minimální
5 komorové stimulační frekvence.

22. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 16,
vyznačující se tím, že rozdíl počáteční komorové stimulační
frekvence a stimulované síňové spouštěcí frekvence je rovný
10 rozdílu stimulované síňové spouštěcí frekvence a minimální
komorové stimulační frekvence.

23. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 16,
vyznačující se tím, že rozdíl počáteční komorové stimulační
15 frekvence a stimulované síňové spouštěcí frekvence je menší
než rozdíl stimulované síňové spouštěcí frekvence a minimální
komorové stimulační frekvence.

24. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 16,
20 **vyznačující se tím,** že stimulační podněty se vyberou ze
skupiny, která se skládá z jednofázové stimulace a dvoufázové
stimulace.

25. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 24,
25 **vyznačující se tím,** že jednofázová stimulace se vybere ze
skupiny, která se skládá z katodické stimulace a anodické
stimulace.

26. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 24,
30 **vyznačující se tím,** že dvoufázovou stimulaci tvoří anodická
stimulační fáze, po které následuje katodická stimulační
fáze.

27. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 27,
vyznačující se tím, že anodická stimulační fáze má velikost
rovnou nebo menší než maximální podprahová amplituda; a má
přibližný tvar vybraný ze skupiny, která se skládá z
5 pravoúhlé vlny, postupně nabíhající trojúhelníkové vlny a
série krátkých pravoúhlých vln.

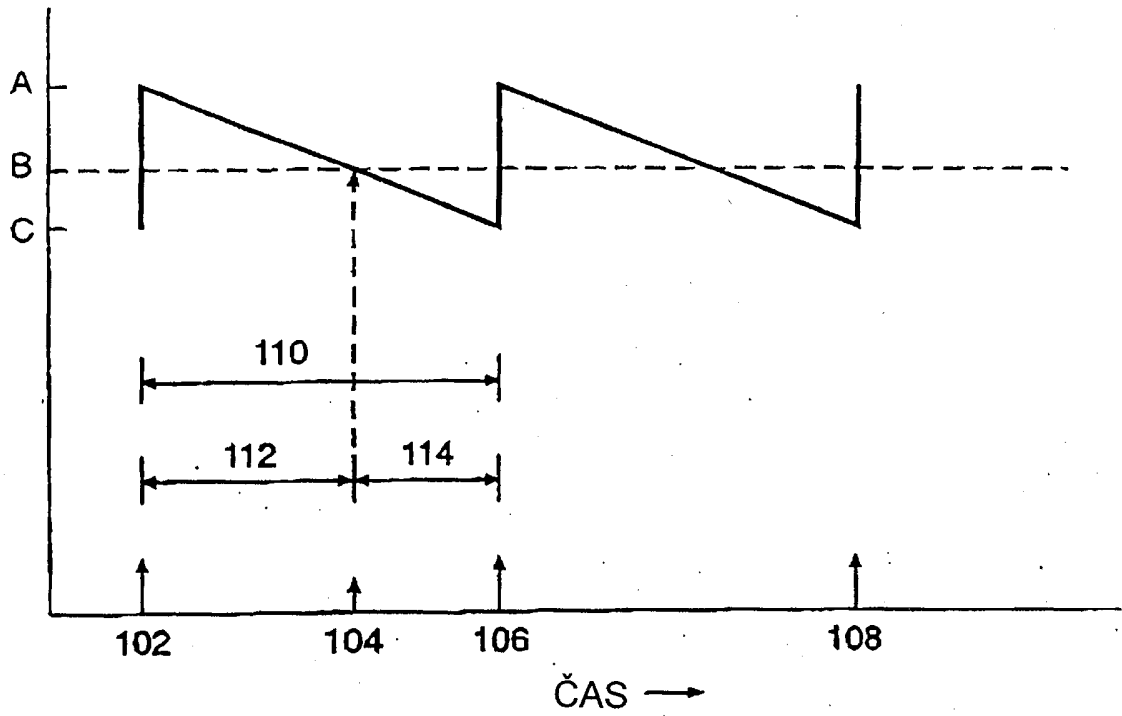
28. Implantovatelný kardiostimulátor podle nároku 16,
vyznačující se tím, že stimulační podněty se prostřednictvím
10 několika elektrod přivádějí do alespoň jedné komory.

02.01.01

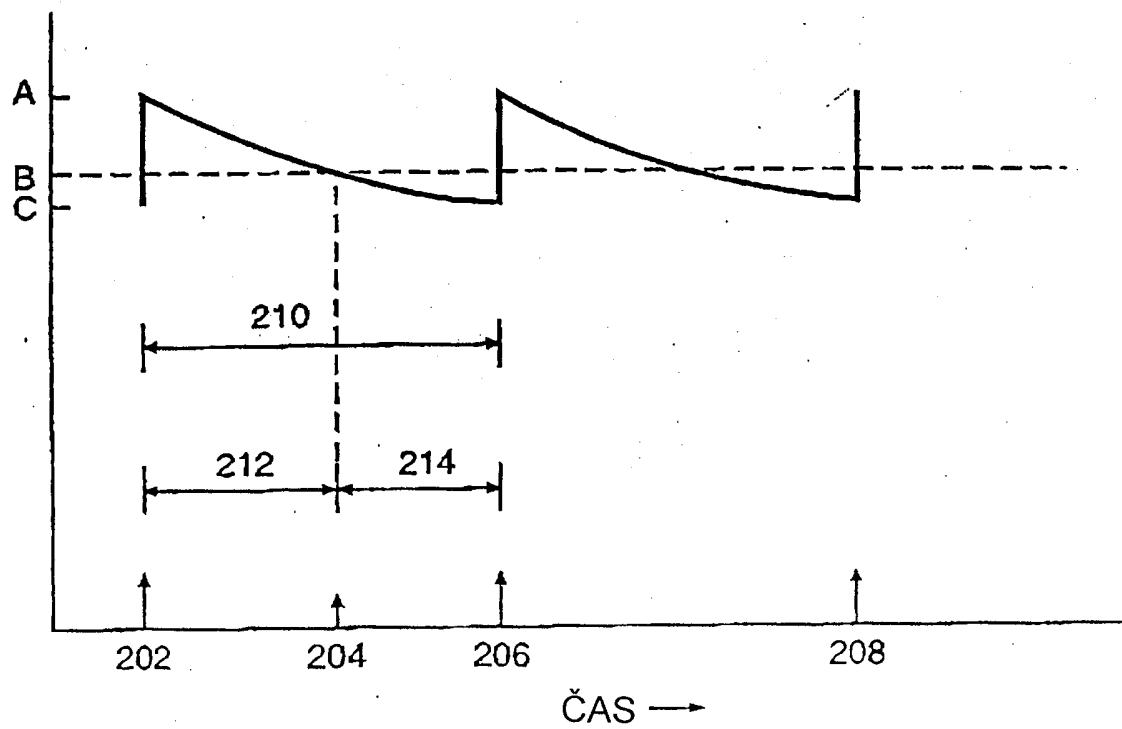
PV 2000-4238

US-460

1 / 4



OBR. 1

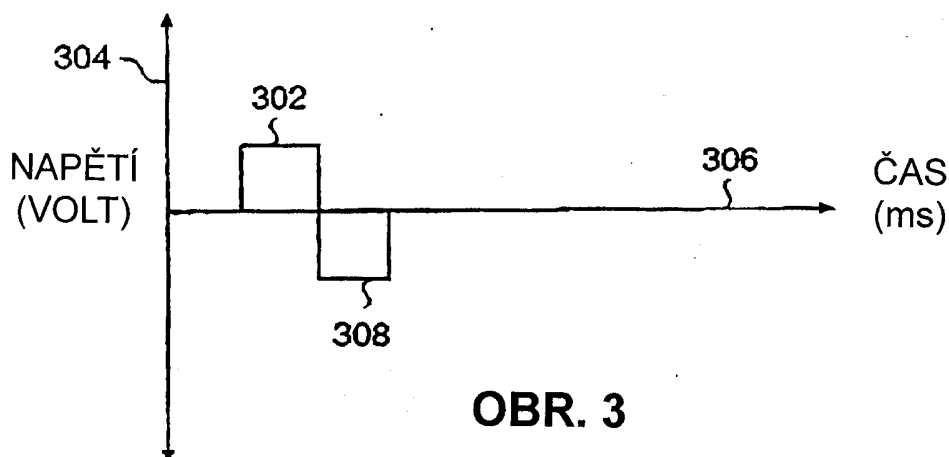


OBR. 2

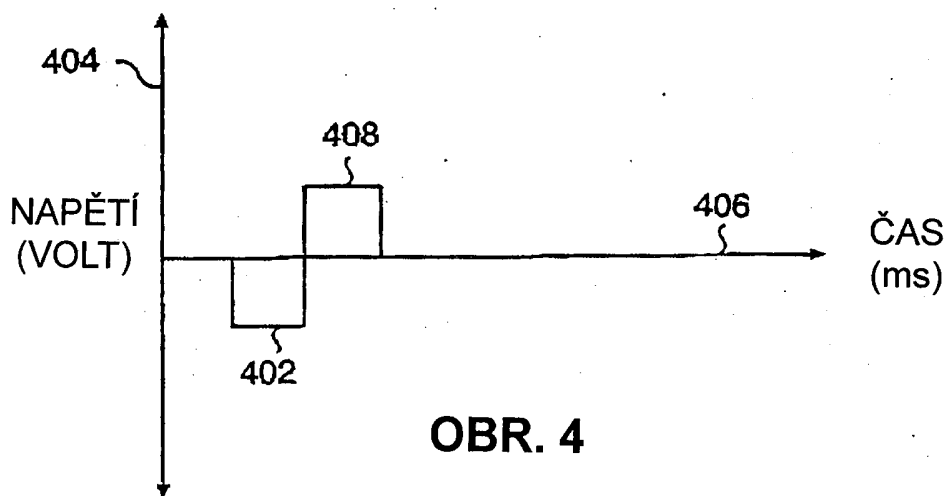
000101

PV 000-4238
US-460

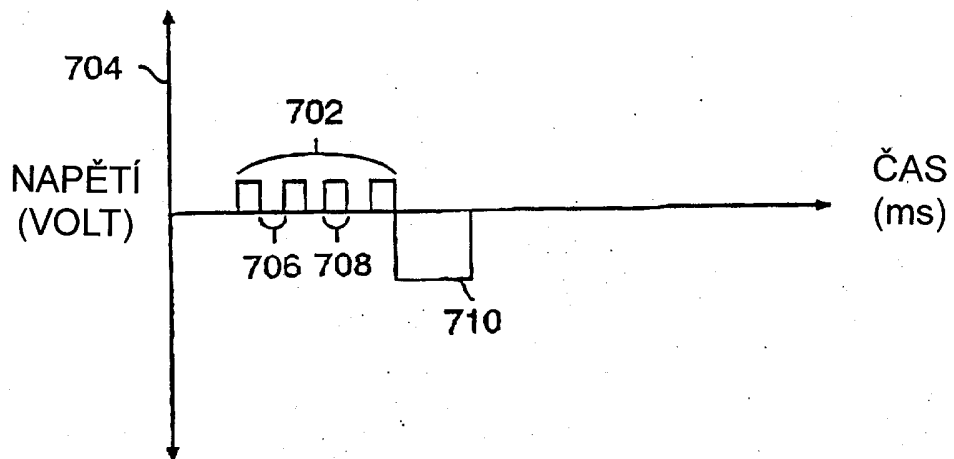
2 / 4



OBR. 3



OBR. 4



OBR. 7