



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 25 596 T2** 2004.08.05

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 930 917 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 25 596.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IL97/00257**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 932 974.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/004321**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.07.1997**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **05.02.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.07.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **15.10.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.08.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61N 7/00**
A61N 5/06

(30) Unionspriorität:

11896896	28.07.1996	IL
34704 P	03.01.1997	US
34703 P	03.01.1997	US
PCT/IL97/00011	08.01.1997	WO

(73) Patentinhaber:

Biosense Inc., Orangeburg, N.Y., US

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, ES, FR, GB, IT, NL

(72) Erfinder:

ORON, Uri, 75260 Rishon Lezion, IL;
MATCOVITCH, Avraham, 36780 Nesher, IL

(54) Bezeichnung: **ELEKTROMAGNETISCHE HERZ-BIOSTIMULATION**

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

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

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein ein Gerät zur Behandlung des Herzens und insbesondere ein Gerät zur Verbesserung der Herzfunktion nach Herzinfarkt oder anderen ischämischen Herzzuständen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Herzleiden oder Herzversagen nach Herzinfarkt ist noch immer die Haupttodesursache in der westlichen Welt. Die reifen Herzmuskel(Myokard-)zellen von Säugetieren sind jene, die ihren letzten Differenzierungszustand erreichen und werden, deshalb, als nicht in der Lage erachtet, zu proliferieren (siehe P. P. Rumynastev, Growth and Hyperplasia of Cardiac Muscle Cells, B. M. Carison, ed., Harwood, New York, 1991, Seiten 3–68). Das Myokard kann somit von Hypertrophie (Erhöhung der Zellmasse und nicht der Zellzahl) infolge mechanischen Stresses oder Ischämie (unzureichende Sauerstoffzufuhr zu den Zellen) betroffen sein. Nach Ischämie infolge ausbleibender Blutzufuhr zu den Zellen während der Herzmuskelinfarzierung (MI) treten irreversible, physiologische Änderungen in den Zellen auf, die degenerieren und durch nicht kontrahierendes Narbengewebe (infarzierte Zone) mit der Zeit ersetzt werden (siehe M. C. Fishbein, M. B. McLean et al., Experimental myocardial infarction in the rat, Am. J. Pathol. 90: 57–70, 1978).

[0003] Insbesondere treten Zellen des Myokards, die durch Ischämie traumatisiert sind, in eine toxische ischämische Kaskade, die zu einer Vielzahl von Schädigungsprozessen der Zellen führt, wie Zerstörung der Membran, Auflösen der Mitochondrien, erhöhte Proteolyse etc., hauptsächlich als Ergebnis von nicht abgestimmten Energieproduktions- und Verbrauchsraten. Unter Bedingungen einer geringen Sauerstoffverfügbarkeit ersetzt ein anaerober glykolytischer Stoffwechselweg den aeroben Metabolismus als die Hauptquelle für Adenosintriphosphat (ATP), was das Überleben der Zellen erleichtert. Der anaerobe glykolytische Metabolismus und das damit verbundene anaerobe Zellüberleben ist jedoch ein kurzlebiger Mechanismus, da diese natürliche Hochregulierung der Glykolyse durch die Ansammlung von Lactat gestoppt wird, das das glykolytische Hauptenzym Phosphofructokinase (PFK) inhibiert (siehe E. Hofmann, The significance of phosphofructocinase to the regulation of carbohydrate metabolism, Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 75: 2–68, 1976).

[0004] Die derzeitige klinische Behandlung von akuter MI umfasst thrombolytische Behandlung (W. Ganz, N. Buchbinder, H. Marcus et al., Intracoronary thrombolysis involving myocardial infarction, Am. Heart 101: 4–10, 1983); PTCA (Koronarangioplastie),

die an okkludierten Arterien durchgeführt wird (siehe A. R. Gruentzig et al., Long-term follow up after percutaneous transmural coronary angioplasty, N. Engl. J. Med. 316: 1127–32, 1987) und auch Bypass-Chirurgie so nahe wie möglich am Ort des Auftretens des MI (siehe G. M. Fitzgibbon, A. J. Leach, H. P. Kafka et al., Coronary bypass graft fate: long-term angiographic study, J. Am. Coll. Cardiol. 17: 1075–80, 1991). Diese Verfahren sind teuer, benötigen sehr hoch qualifiziertes Personal und Ärzte und sind im Gesundheitswesen nicht immer praktisch möglich. Darüber hinaus strebt dieses Verfahren danach, die Konsequenzen der irreversiblen ischämischen Verletzung zu ändern, die in der Zelle stattfindet, statt solche Konsequenzen zu inhibieren. Es sollte erwähnt werden, dass selbst mit qualifiziertem Personal und erstklassiger Behandlung die obigen Verfahrensweisen nicht immer erfolgreich sind.

[0005] In der Vergangenheit sind mehrere Versuche unternommen worden, das infarzierte Gebiet im Myokard nach Induktion von MI in Versuchstieren zu verringern. Diese umfassen die Verwendung von Corticosteroiden, verschiedenen Antioxidantien und chemischen Mitteln zur Verlängerung des anaeroben Zellüberlebens.

[0006] Man hat gefunden, dass exogene Fruktose-1,6-diphosphat (FDP) den PFK-Block umgeht und die anaerobe Produktion von ATP und Kreatinphosphat (CP) wiederherstellt (siehe A. K. Markov, N. C. Oglethorpe, et al., Hemodynamic electrocardiographic and metabolic effects of fructose diphosphate on acute myocardial ischemia, Am. Heart J. 100: 639–646, 1980). In an Tieren durchgeführten Versuchen hat man festgestellt, dass FDP die hämodynamischen Parameter verbessert, Arrhythmien und Infarktgröße verringert und die Überlebensrate erhöht (siehe A. K. Markov, N. C. Oglethorpe, et al., op. cit., and J. W. Starnes, K. S. Seiler, et al., Fructose-1,6-diphosphate improves efficiency of work in isolated perfused rat heart, Am. J. Physiol. 262: M380–M384, 1992).

[0007] Es ist möglich, daß die Blutversorgung des ischämischen Herzgewebes unter Verwendung verschiedener Behandlungen, die im Stand der Technik bekannt sind, wiederhergestellt wird wie beispielsweise Herzangioplastie. Im Laufe einer derartigen Behandlung kann das ischämische Gewebe schnell mit Blut reperfundiert werden. Man hat gezeigt, zumindest in einigen Fällen, dass eine derartige schnelle Reperfusion zu Post-Reperfusionsschäden führt, das heißt, Schaden der durch die Reperfusion per se induziert ist.

[0008] Die Verletzung kann, roter alia, durch Superoxide verursacht werden, die innerhalb des Gewebes in Folge eines scharfen Anstiegs der Sauerstoffversorgung nach der Reperfusionbehandlung gebildet werden. Superoxide sind hochreaktive, toxische freie radikalische Substanzen, die schädliche, unerwünschte Reaktionen mit organischen und anorganischen zellulären Substanzen eingehen. Endogene

und/oder exogene Antioxidantien mildern die toxische Wirkung der Superoxide, indem sie entweder ihre Bildung verhindern oder die freien Radikale unmittelbar nach deren Bildung einfangen. Die Verwendung von exogenen Radikalfängern zur Milderung von Post-Reperfusionsschäden am Herzmuskel ist kürzlich beschrieben worden (siehe E. P. Chen et. al., Extracellular isolated murine hearts, *Circulation*, 94: 412–417, 1996). Insbesondere hat man gefunden, dass nicht-toxische seleno-organische Radikalfänger eine derartige cytoprotektive Wirkung aufweisen (siehe V. Ullrich, et. al., Seleno-binding equilibria between plasma and target proteins, *Biochem. Pharmacol.* 52: 15, 1996).

[0009] Über die Implantation von Zellen aus dem Skelettmuskel oder von embryonalen Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten) in ischämische oder infarzierte Regionen des Herzens ist vor kurzem berichtet worden (siehe R. K. Li et al., Cardiomyocyte transplantation improves heart function, *Ann. Thorac. Surg.* 62: 454–460, 1996). Die implantierten Zellen überlebten die Implantation und blieben über eine Zeitspanne von wenigstens einigen Wochen danach lebensfähig. Es wurde berichtet, dass die Zellen, die in eine kalte Verletzungsstelle des linken Ventrikelmyokards von Ratten implantiert worden waren, die Herzfunktion (hinsichtlich der verschiedenen physiologischen Parameter) im Vergleich mit Kontrollratten wesentlich verbessern, denen man keine Zellen implantiert hatte. In an Mäusen durchgeführten Experimenten (siehe J. E. Morgan et al., Yield of normal muscle from precursor cells implanted into preirradiated and nonirradiated legs of young and old max mice, *Muscle and Nerve* 19: 132–139, 1996) überlebten nur etwa 10% der vom Herzmuskel stammenden implantierten Zellen die Implantation und blieben für eine Zeitspanne von wenigen Wochen nach der Implantation lebensfähig.

[0010] Man hat kürzlich festgestellt, dass die Niedrigenergiebestrahlung mit Laser verschiedene Prozesse in biologischen Systemen moduliert (siehe M. Belkin, B. Zaturunsky, and M. Schwartz, A critical review of low power laser bioeffects, *Laser Light Ophthalmol.* 2: 63–71, 1988, und T. Karu, Photobiology of low power laser effects, *Health Phys.* 56: 691–704, 1988). Zum Beispiel erhöhte die Bestrahlung mit He-Ne-Laser (5 J/cm^2) in isolierten Mitochondrien das Membranpotential und die Produktion von ATP, während in isolierten Fibroblasten eine Erhöhung der Kollagenproduktion bei der gleichen Bestrahlung beobachtet wurde. Die Wirkung von Bestrahlung mittels Laser mit geringer Leistung auf Regenerationsprozesse nach einem Trauma ist bisher untersucht worden in der Haut, dem peripheren Nervensystem, Skelettmuskeln und Knochen. Man hat gefunden, dass eine Bestrahlung mit Laser zum richtigen Zeitpunkt mit dem richtigen Maß an Energie den Prozess der Skelettmuskelregeneration moduliert, und in den meisten Systemen, eine schnellere Erholung nach Trauma und eine erhöhte Regenerationsrate bei

Muskeln und Knochen (siehe N. Weiss and U. Oron, Enhancement of muscle regeneration in the rat gastrocnemius muscle by low power laser irradiation, *Anat. Embryol.* 186: 497–503, 1992, und O. Barushka, T. Yaakobi and U. Oron, Effect of laser irradiation on the process of bone repair in the rat tibia, *Bone* 16: 47–55, 1995) bedingt. Man hat auch gefunden, dass die Bestrahlung mittels Laser bei geringer Leistung eine zweifache Erhöhung der Bildung von neuen Blutgefäßen (d. h. Angiogenese) in den verletzten Bereichen der Skelettmuskeln induziert (siehe A. Bibikova, N. Belkin and U. Oron, Enhancement of angiogenesis in regenerating gastrocnemius muscle of the toad by energy laser irradiation, *Anat. Embryol.* 190: 597–602, 1994).

[0011] In einer jüngeren Studie wurde die Wirkung der Bestrahlung von Blut (Arteria subclavia) mittels He-Ne-Lasern bei Patienten nach MI beobachtet (siehe N. N. Kipshidze et al., Intravascular laser therapy of acute myocardial infarction, *Angiology* 801–808, Sept. 1990). Die Studie berichtet von einer besseren Erholung der Laser-bestrahlten Patienten ausgedrückt als Umfang der Enzymaktivität (Kreatinphosphokinase) im Blut (die in den bestrahlten Patienten geringer war) und einer Verringerung der Arrhythmien des Herzens.

[0012] Es muss betont werden, dass die Veröffentlichung von Kipshidze et. al. nicht die Biostimulation des Herzgewebes selbst, sondern des Blutes lehrt. Die Autoren schreiben in der Zusammenfassung „Ein neues Verfahren zum ... unter Verwendung von monochromatischem He-Ne-Laser ... diese Veröffentlichung beschreibt die Wirkung von endovaskulärer (innerhalb der Blutgefäße) erfolgreicher Bestrahlung von Blut mittels Laser bei hochgradigen Arrhythmien.“ Auf Seite 802, Zeilen 2–3 wird ausgeführt, dass „endovaskuläre Lasertherapie unter Verwendung eines LG-75-Lasers durch einen optischen Lichtleiter durchgeführt wurde, der in den Hohlraum der Vena cava superior eingeführt war“ Somit wurde also nicht das Myokard, sondern das Blut bestrahlt.

[0013] Es ist im Stand der Technik bekannt (siehe Mester, A. R., Modalities of low power laser applications, Galletti et al. (Hrsg.) *Laser Applications in Medicine and Surgery*, Monduzzi Editore (1992), Seiten 33–40), dass die von einem He-Ne-Laser abgestrahlte Energie, selbst bei hoher Leistung, von Hämoglobin in den roten Blutzellen und von lebenden Geweben absorbiert wird. Diese Art von Energie bei der spezifischen Wellenlänge (632,2 nm) dringt nicht gut durch lebendes Gewebe hindurch. Der Verlust der abgegebenen Leistung beträgt etwa 90% nach einer Gewebetiefe von 2 mm und es gibt praktisch keine Leistung, die in der Lage ist, jenseits einer Gewebetiefe mit einer mäßigen Blutversorgung von 3 mm einzudringen. Es ist im Stand der Technik auch anerkannt, dass die Bestrahlung des Gewebes mit einer Leistung von weniger als 4 mW keine biostimulatorische Wirkung auf Gewebe hat (siehe Galetti et al. *ibid.* and Bradley, P. F. and B. Gursoy, Penetration

studies of low intensity laser therapy (LILT) wavelength, Proc. WALT 1996, Seite 18).

[0014] Wenn somit Energie von der He-Ne-Laserquelle (das Leistungsniveau ist in der Kipshidze et al. Arbeit nicht angegeben, kann aber höchstens 40 mW betragen) durch eine Faseroptik geleitet wird (was einen Verlust von etwa 30–40% der Quelle verursacht), ergibt sich an der Spitze der Faseroptik keinesfalls mehr als 25 mW. Da die Spitze in einem Blutgefäß (Vena cava superior) angeordnet ist, die wenigstens 5 cm vom Herzmuskel entfernt ist, ist die vom Herzmuskel absorbierte Energie von der Faseroptik praktisch null und weist keine biostimulatorische Wirkung auf den Herzmuskel auf der Grundlage der obigen wissenschaftlichen Erkenntnisse auf.

[0015] Andere Studien haben qualitative Änderungen in der Ultrastruktur der Muskulatur (siehe Ruzov, I. V. and Baltrushaitis, K. S., Ultrastructural changes in the myocardium under the action of the helium-neon laser and obzidan, Vopr. Kurotol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. 5–6: 62– 4, 1992)), den Blutgefäßen (siehe Ruzov, I. V. and Baltrushaitis, K. S., The microcirculatory bed of the ischemic myocardium under the combined action of a low-intensity helium-neon laser and finoptin, Vopr. Kurotol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. 4: 31–3, 1993) und den Mitochondrien des Myokards von Kaninchen in einem hypodynamischen Zustand nach Bestrahlung des Blutes mittels He-Ne-Laser (siehe Ruzov, I. V. and Rishkus, L. A., The effect of the helium-neon laser on the cyclic nucleotide level in experimental hypodynamia, Vopr. Kurotol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. 2: 51–53, 1992) berichtet. Die Bestrahlung wurde in den obigen Studien vorgenommen durch Einführen der Faseroptik in das Ohr des Kaninchens durch die Ohrvene. Es sollte betont werden, dass in der Russischen Republik die Bestrahlung von Blut mittels UV oder Lasern mit geringer Leistung eine übliche Maßnahme für eine bessere Erholung bei vielen Erkrankungen des Menschen ist (siehe Ruzov, I. V. A comparative study of the action of the helium-neon laser, perlinganite and heparin on the energy apparatus of the ischemic myocardium. Vopr. Lech. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. 5–6: 62– 4, 1994).

[0016] In den vier vorstehenden wissenschaftlichen Veröffentlichungen von Ruzov et al. verwenden die Autoren ein experimentelles He-Ne-Lasersystem mit einer Leistung von 1,5 mW, ähnlich wie Kipshidze et al. Wiederum wurde die Energie mittels Faseroptik in eine Vene in das Ohr eines Kaninchens eingeführt. Wie oben unter Hinweis auf die Veröffentlichung von Kipshidze et al. dargelegt, ist die tatsächlich von der Vene im Ohr zum Herzmuskel übertragene Energie praktisch null, ohne irgendeine erwartete biostimulatorische Wirkung auf den ischämischen oder hypodynamischen Herzmuskel, wie in diesen wissenschaftlichen Veröffentlichungen erwähnt.

[0017] Das russische Patent 1715351 von Golikov et al. betrifft die Bestrahlungsbehandlung mittels eines He-Ne-Lasers an Akupunkturpunkten, um die Er-

holung von Herzerkrankungen in der Post-Infarktierungsperiode zu unterstützen.

[0018] Dieses Patent kann jedoch nicht die Bestrahlung des Myokards betreffen, da der He-Ne-Laserstrahl, selbst wenn er auf Punkte auf der Brust eines menschlichen Patienten überhalb des Herzens gerichtet ist, nicht mehr als 2 bis 3 mm eindringen kann. Somit kann praktisch keine Laserenergie den Herzmuskel erreichen, da der Muskel zwischen den Rippen beim Menschen wenigstens 3 cm dick ist. Die bei der Laser-Bestrahlung von Patienten erzielten positiven Wirkungen beruhen möglicherweise auf der Akupunktur-Behandlung oder der reflexogenen Therapie, wie von den Autoren selbst im letzten Abschnitt des Patentbeschlusses dargelegt.

[0019] Das russische Patent 1806781 von Leveshunov et al. betrifft Magnetlaserbehandlung, um die klinische Prognose von Patienten mit komplizierter akuter Myokardinfarkierung zu verbessern. Gepulste Laserbestrahlung und Infrarotbestrahlung (die Wellenlänge wird nicht angegeben) werden auf die Brustwand des Patienten angelegt. Es gibt in der Technik keine Daten betreffend die biologischen Wirkungen einer Kombination aus magnetischem Feld und Laserbestrahlung auf Gewebe. Der gepulste Laser, wie in diesem Patent vorgeschlagen, weist eine mittlere Leistung von 12 mW auf, während die kontinuierliche Infrarotbestrahlung eine Leistung von 50 mW aufweist. Der Laserstrahl muss jedoch durch die Haut der Brust und die Muskeln zwischen den Rippen mit einer gesamten mittleren Gewebestärke von etwa 3 bis 5 cm durchdringen, bevor er den Herzmuskel erreicht. Da die Laserleistung innerhalb lebendem Gewebe exponentiell mit der Entfernung abnimmt, wird die maximale Laserleistung, die beim Herzen ankommt, wie von Leveshunov et al. vorgeschlagen, durch die dicke Brustwand eines Patienten praktisch auf null verringert, was offensichtlich zu niedrig ist, um irgendeine stimulierende Wirkung auf den Herzmuskel auszuüben.

[0020] Ein weiteres System ist offenbart in US-A-5423805. Dessen Offenbarungen bilden die Grundlage für die Präambel des beigefügten Anspruchs 1.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0021] Die vorliegende Erfindung strebt danach, eine Vorrichtung zur Verbesserung der Herzfunktion, Verringerung der Bildung von Narbengewebe und/oder Verstärkung der Regeneration von Myokard-Gewebe nach Myokardinfarkierung oder anderen Herzversagensyndromen durch elektromagnetische Strahlung bereitzustellen.

[0022] Verfahren zur Stimulierung von Myokard-Gewebe eines Patienten durch Bestrahlung des Gewebes mit elektromagnetischer Strahlung im Kontext der vorliegenden Patentanmeldung werden als elektromagnetische Herzbiostimulation (ECB) bezeichnet. ECB ist nicht auf einen speziellen Wellenlängen-

bereich beschränkt. Man glaubt jedoch, dass die beste Ausführungsform auf der Bestrahlung im Bereich von Strahlung einschließlich Infrarot (IR), sichtbarem Licht und Ultraviolett (UV) basiert. Die Auswahl der speziellen Wellenlänge, Leistung, Dauer der Bestrahlung und Anzahl der Bestrahlungen wird in Übereinstimmung mit den Bedürfnissen des Patienten gemacht.

[0023] Bevorzugterweise ist die bei ECB verwendete Bestrahlung kohärent, wie beispielsweise eine Strahlung, die von einem Laser bereitgestellt wird, sie kann aber alternativ auch nicht-kohärent sein, wie beispielsweise von einer Xenon-Lampe bereitgestellt.

[0024] Mögliche therapeutische Wirkungen der Biostimulation von infarziertem Myokard umfassen eine Verringerung der Größe eines Infarktes, Regeneration von Kardiomyozyten im Infarkt, Schutz der Struktur und Aktivität von Mitochondrien in Kardiomyozyten und verbesserte Funktion des erkrankten Myokards. Es ist besonders nützlich, elektromagnetische Bestrahlung zu verwenden, um die Regeneration und Zytoprotektion von Kardiomyozyten nach akuter Ischämie zu verursachen, einschließlich Schutz der Struktur und Orientierung von kontraktilen Proteinen in den Kardiomyozyten, da zuvor im Stand der Technik kein Verfahren bekannt war zur Regeneration und Zytoprotektion von Herzmuskeln unter diesen Umständen. Manchmal ist das Verfahren der ECB nicht-invasiv sowohl betreffend den Körper als auch betreffend das Herz, wie beispielsweise durch Anordnen der Bestrahlungsquelle auf der Haut des Patienten und davon ausgehend Bestrahlen des Myokards. In anderen bevorzugten Ausführungsformen kann ein Körpergewebe, wie beispielsweise Nicht-Myokard-Muskelgewebe in der Brust oder dem Rücken des Patienten wenigstens teilweise chirurgisch exponiert werden und das Herz wird davon ausgehend bestrahlt. Obwohl diese Option für den Körper teilweise invasiv ist, weist sie den Vorteil auf, dass die Strahlung durch eine dünnere Muskelschicht hindurchgehen kann, um eine höhere, optimalere Bestrahlungsleistung am Herzen zu erreichen. Das ECB-Verfahren kann für das Herz invasiv sein, beispielsweise durch Bestrahlung des Herzen mittels eines in eine Koronararterie oder durch ein Blutgefäß in eine Herzkammer eingeführten Katheters.

[0025] Ein ECB-Verfahren kann eine Kombination aus Biostimulation durch elektromagnetische Strahlung und zusätzlichen klinischen Post-Infarkt-Behandlungen umfassen, um synergistische Wirkungen zu erreichen. Derartige Behandlungen können Verabreichung von chemischen Verbindungen und Wirkstoffen, wie beispielsweise FDP oder nicht-toxischen seleno-organischen Radikalfängern, wie oben beschrieben, umfassen und Laser-Myokardrevaskularisierungs(LMR)-Verfahren, wie sie in der Technik bekannt sind.

[0026] LMR ist ein in der Technik bekanntes Verfah-

ren zum Erzeugen von Kanälen in ischämischem Herzgewebe, um die Blutversorgung dorthin zu verbessern. Die PCT-Patentanmeldung PCT/IL 97/00011, eingereicht am 14. Januar 1997, die auf den Inhaber der vorliegenden Patentanmeldung übertragen worden ist, beschreibt LMR im Detail. In einigen bevorzugten Anwendungen der vorliegenden Erfindung werden Verfahren und Vorrichtungen der LMR, wie sie in der Prioritätsanmeldung PCT/IL 97100011 beschrieben sind, bevorzugterweise in Verbindung mit ECB verwendet, um ein synergistisches Heilen von ischämischen Bereichen des Herzens zu bewirken, wie unten beschrieben. Die ECB-Bestrahlung wird bevorzugterweise während eines LMR-Verfahrens durchgeführt, um den ischämischen Bereich und die darin erzeugten Kanäle zu bestrahlen. Die Bestrahlung verstärkt die Heilung der Kanäle und des ischämischen Bereiches und stimuliert die Angiogenese in der Nähe der LMR-Kanäle, wie oben erwähnt (siehe A. Bibikova et al., 1994).

[0027] Wie oben beschrieben glaubt man, dass FDP teilweise (Post-Infarkt-)Ischämie durch Reaktivieren der anaeroben Glycolyse verhindert. Es kann auch Post-Reperfusionsschäden durch Beschleunigen der Wiederauffüllung von Hochenergiemetaboliten wie beispielsweise ATP und CP mildern. Man glaubt auch, dass nicht-toxische seleno-organische Radikalfänger zytoprotektive Wirkungen auch aufweisen durch Inhibieren der toxischen Wirkungen von reperfusionserzeugten Superoxiden und somit Post-Reperfusionsschäden mildern, wie oben erwähnt. Man glaubt, dass in ähnlicher Weise Laserbestrahlung des infarzierten Gebietes mit geringer Leistung unmittelbar nach akuter MI die Energieproduzierenden Organellen in den Zellen (Mitochondrien) vor akuter Schädigung schützt. Man erwartet, dass die Verabreichung von FDP und nicht-toxischen seleno-organischen Radikalfängern, die als zytoprotektive Agenzien wirken, wenn sie dem infarzierten Gebiet durch das Blutsystem verabreicht werden, in Verbindung mit lokaler Behandlung mittels ECB die heilenden Wirkungen auf infarzierte Myokardbereiche synergistisch verstärkt. Deshalb wird ECB-Bestrahlung durchgeführt, bevorzugterweise nahe nach dem Auftreten eines Infarktes, in Verbindung mit der intravenösen Verabreichung von exogenem FDP oder nicht-toxischen seleno-organischen Radikalfängern. Die kombinierte Wirkung der Bestrahlung und der Wirkstoffe schützen die Struktur und Aktivität von Mitochondrien in wirksamerer Weise.

[0028] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine Vorrichtung wie in Anspruch 1 definiert bereitgestellt. Sie umfasst wenigstens eine elektromagnetische Strahlenquelle, ein zwischengeschaltetes optisches System, bevorzugterweise umfassend wenigstens einen Wellenleiter, der mit wenigstens einer elektromagnetischen Strahlenquelle verbunden ist, und eine Linse zum Leiten der Strahlung von dem Wellenleiter auf das Herzgewebe. Bevorzugterweise umfasst die ECB-Vorrichtung weiter einen Positionsmessfühler,

der das Positionieren des Wellenleiters und der Linse erleichtert, und eine Kontrolleinheit, die die verschiedenen Funktionen der ECB-Vorrichtung kontrolliert, einschließlich Modulieren der Leistung des Spektrums der Quelle, Dauer der Bestrahlung und Positionierung. Bevorzugterweise umfasst die ECB-Vorrichtung eine Quelle für sichtbares Licht und einen Lichtleiter, der optisch damit verbunden ist, bevorzugterweise einen Faseroptik-Lichtleiter, zum Beobachten der Bestrahlung während einiger ECB-Verfahren.

[0029] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die wenigstens eine elektromagnetische Strahlenquelle eine Quelle für kohärentes Licht. Die Quelle für kohärentes Licht kann einen Diodenlaser einschließen. Bevorzugterweise weist der Diodenlaser eine Leistung im Bereich von 5 mW bis 5 W und eine Wellenlänge im Bereich von 250 bis 940 nm auf.

[0030] Alternativ umfasst die elektromagnetische Strahlenquelle eine Quelle für nicht-kohärentes Licht, bevorzugterweise eine hochintensive Xenon-Lampe. Bevorzugterweise weist die Xenon-Lampe einen Strahlungsleistungsstrom von 30 bis 500 mW/cm² auf.

[0031] In bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind das zwischengeschaltete optische System und der Positionsmessfühler in einem Katheter zum Einführen in eine Herzkammer oder in eine Koronararterie für die Bestrahlung im Herzen enthalten. Am bevorzugtesten ist der Katheter ein Einwegkatheter umfassend wenigstens einen Wellenleiter, eine Linse und einen Positionsmessfühler, z. B. einen magnetischen Positionsmessfühler, wie in der internationalen Patentanmeldung WO 96/05768 beschrieben, um die Navigation und Lokalisierung des Katheters nach einer Lebensfähigkeitskarte, wie unten beschrieben, zu ermöglichen.

[0032] In weiteren bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung umfasst der Katheter einen Messfühler zum Bestimmen der Lebensfähigkeit oder Nicht-Lebensfähigkeit des Herzmuskelgewebes. Derartige Messfühler können ein oder mehrere elektro- oder mechano-physiologische Detektoren umfassen, die die lokale myokardiale elektrische bzw. mechanische Aktivität aufnehmen, wie, beispielsweise, im US-Patent 5,738,096, das auf den Anmelder der vorliegenden Anmeldung übertragen wurde, und im US-Patent 5,568,809 beschrieben. Die Lebensfähigkeitsdaten, die zusammen mit Ortskoordinaten gesammelt sind, werden verwendet, um eine Lebensfähigkeitskarte zu generieren, auf der die zu bestrahlenden ischämischen Regionen identifiziert sind.

[0033] Alternativ oder zusätzlich können derartige Messfühler auch nach der Bestrahlung verwendet werden, um die Wirksamkeit der Bestrahlung bei der Förderung des Schutzes des Herzmuskels nach ischämischer Beschädigung zu bestimmen. Optional können die Detektoren zwischen ECB-Sitzungen ver-

wendet werden, um die Wirksamkeit zu bestimmen und/oder die Lebensfähigkeitskarte zu aktualisieren. [0034] Blut- und Muskelgewebe haben sehr hohe Extinktionskoeffizienten hinsichtlich der biostimulatorischen elektromagnetischen Strahlungswellenlängen. Eine biostimulatorische Bestrahlung muss deshalb in unmittelbarer Nähe zu und bevorzugterweise in Kontakt mit dem Zielgebiet angewandt werden. Entsprechend umfasst in einigen der bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung der Katheter ein oder mehrere in der Technik bekannte Nah- oder Kontaktmessfühler, um den Kontakt zwischen dem Katheter und der Wand der Herzkammer aufzunehmen und zu gewährleisten.

[0035] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird die Vorrichtung zusammen mit einem Echo-Ultraschallwandler verwendet, der mit einer Echo-Abbildungsvorrichtung in Verbindung steht. Der Echo-Wandler liefert Positionsinformation betreffend den Infarkt und erleichtert das Zielen des optischen Bestrahlungssystems auf die infarzierte Herzzone während der Bestrahlung. Der Echo-Wandler ist an die elektromagnetische Strahlenoptik befestigt, um diese in einem festen räumlichen Abstand zueinander zu halten.

[0036] In einigen bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung ist die ECB-Vorrichtung angepasst, um in Verbindung mit LMR-Verfahrensweisen betrieben zu werden, z. B. jenen, wie sie in der prioritätsbegründenden internationalen Patentanmeldung IL 97/00011, oben erwähnt, beschrieben sind. Entsprechend umfasst ein integrierter Katheter, der angepasst ist für die kombinierte Verwendung, wenigstens einen Wellenleiter, der mit der LMR-Laserquelle verbunden ist, wenigstens einen Wellenleiter, der mit der elektromagnetischen ECB-Strahlenquelle verbunden ist, geeignete Optiken, wenigstens einen Positionsmessfühler und, optional, wenigstens einen physiologischen Detektor, wie ein Elektrode, zum Aufnehmen der physiologischen Aktivität im Herzmuskel.

[0037] Typischerweise können die ischämischen Zonen im Myokard eine Fläche von bis zu 10 cm² umfassen, wobei der typische Querschnitt eines intrakardialen Katheters mehrere mm² beträgt. Darüber hinaus durchdringen biostimulatorische Wellenlängen, wie oben festgehalten, im wesentlichen nicht mehr als einige wenige mm durch Blut oder Muskelgewebe. Die steile Abnahme des Leistungsniveaus beschränkt die maximale Entfernung zwischen der Strahlen-emittierenden Fläche und dem Zielgebiet und/oder die minimale erlaubbare elektromagnetische Strahlenquellenleistung. Die Verwendung einer kleinen Strahlen-emittierenden Fläche für die Bestrahlung eines wesentlich größeren Ziels macht die Verfahrensweise ermüdend und zeitraubend.

[0038] Entsprechend ist es ein Ziel von einigen Aspekten der vorliegenden Erfindung, strahlenübertragende Katheter bereitzustellen, die die Strahlung über eine vergrößerte Zielfläche verteilen, bevorzugterweise eine Fläche, die einen größeren Querschnitt

als der Katheter selbst aufweist, während noch ein effizienter Energietransfer vom Katheter auf das Gewebe erlaubt wird. In einigen bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung umfasst ein ECB-Katheter für die invasive Bestrahlung des Herzens eine Weitwinkellinse, z. B. eine Fischaugenlinse, wie sie in der Technik bekannt ist, um den Bestrahlungsstrahl am distalen Ende des Katheters aufzuweiten. Alternativ wird die Aufweitung der Strahlen-emittierenden Fläche erreicht durch die Verwendung eines Katheters mit seitnemittierender oder mit einer aufweitenden optischen Spitze, wie oben beschrieben. Bevorzugterweise sind die optischen Systeme in dem Katheter so konstruiert, dass ein im allgemeinen gleichmäßiges Maß an Bestrahlung über einen wesentlichen Bereich des Zielgebietes bereitgestellt wird.

[0039] In einigen bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung umfasst ein seitnemittierender ECB-Katheter ein in Längsrichtung angeordnetes Strahlen-emittierendes Element, z. B. ein Fenster oder eine Linse, zur Abgabe der Strahlung in radialer Richtung über einen wesentlichen Anteil der Länge des Katheters benachbart einem distalen Ende davon.

[0040] Das Strahlen-emittierende Element ist mit dem Wellenleiter gekoppelt, der die Strahlung von der elektromagnetischen Strahlenquelle überträgt, und ist bevorzugterweise in einem Schlitz oder einem Aussparungsbereich entlang des distalen Endes des Katheters eingefügt. Am bevorzugtesten ist das Strahlen-emittierende Element 2 bis 3 cm lang und 0,2 bis 0,3 cm breit, bildet eine Strahlen-emittierende Fläche von etwa 0,5 cm². Optional weist es eine gebogene äußere Oberfläche auf, die die wirksame Bestrahlungsfläche des Elements weiter erhöht.

[0041] Wie oben erwähnt wird das Strahlen-emittierende Element bevorzugterweise in enger Nachbarschaft zu oder in Kontakt mit der Zielfläche gebracht. Entsprechend ist in einigen dieser bevorzugten Ausführungsformen der distale Teil der seitnemittierenden Katheters so konstruiert, dass er sich der inneren Oberfläche der Herzwand anpasst, wenn er dagegen gedrückt wird, wie beschrieben in 010 der prioritätsbegründenden Patentanmeldung 60/034,704 der vorliegenden Anmeldung. Bevorzugterweise, wie in der 60/034,704 beschrieben, umfasst der Katheter einen oder mehrere Positionsmessfühler und/oder Druck- oder Nahmessfühler, die verwendet werden, um die Position und Orientierung des Strahlen-emittierenden Elementes zur Herzwand während der Bestrahlung zu gewährleisten.

[0042] Alternativ kann der Katheter eine schräge Spitze umfassen, einschließlich einer im allgemeinen elliptischen Strahlen-emittierenden Fläche, die bezüglich der Längsachse des Katheters winkelig ist. Bevorzugterweise weist der elliptische Bereich eine nach außen gebogene Oberfläche auf, um die effektive Bestrahlungsfläche zu vergrößern, wie oben beschrieben.

[0043] In alternativen bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung umfasst der Katheter eine aufweitende optische Spitze, die während der Einführung in den Körper in einer engen Form gehalten wird, sich aber nach. Einführen offen ausbreitet, um die Spitzenfläche beträchtlich zu erhöhen, die in Kontakt gebracht wird mit dem Herzgewebe und dieses bestrahlt. Eine derartige Spitze kann, beispielsweise, ein faseroptisches Bündel oder eine strahlenreflektierende Oberfläche umfassen, wie einen faltbaren parabolischen Reflektor oder einen solchen mit einer Vielzahl von Facetten, die eine punktförmige Strahlenquelle umgeben, wie beispielsweise die distale Spitze des Wellenleiters. Optional kann die aufweitende Spitze eine optische Membran umfassen, wie beispielsweise eine Streumembran, eine geschichtete Polarisationsmembran, eine lichtdurchlässige Membran oder irgendeine andere, in der Technik bekannte geeignete optische Membran, um die von dem Wellenleiter emittierte Strahlung zu verteilen und/oder zu zerstreuen.

[0044] In einigen alternativen bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung umfasst der Katheter einen radiometrischen Messfühler, der in dem oder gegen das Myokardgewebe, das bestrahlt werden soll, angeordnet ist, um die augenblickliche lokale Strahlungsleistung, die auf das Gewebe trifft, zu messen und die gesamte Bestrahlungsenergie, die dem Gewebe während einer ECB-Sitzung zugeführt wurde. Die Angaben der Leistung und des Energieumfanges können verwendet werden zum Modulieren der Leistung der ECB-Quelle und zur Bestimmung der Dauer einer Sitzung. Optional können die Anzeigen dazu dienen, eine erfolgreiche Übertragung der ECB-Strahlung von der Quelle durch die zwischengeschalteten optischen Systeme und zu der vorbestimmten Herzgeweberegion sicherzustellen. Man hat gezeigt, dass die intravaskuläre Bestrahlung von Blut unter Verwendung eines He-Ne-Lasers mit 5 bis 50 mW die Herzfunktion verbessert (siehe N. N. Kipshidze, oben erwähnt). Die Erfinder der vorliegenden Patentanmeldung glauben, dass die Bestrahlung mit dem He-Ne-Laser auch eine vorteilhafte Wirkung auf den atherosklerotischen Prozess in den Koronararterien haben kann und dass sich die Kombination einer derartigen Bestrahlung mit biostimulatorischer Bestrahlung von ischämischen Zonen als synergistisch vorteilhaft für die Herzfunktion nach akutem Herzinfarkt erweisen kann. Entsprechend umfasst ein ECB-Verfahren eine Kombination aus ECB-Bestrahlung und zusätzlicher He-Ne-Bestrahlung des Blutes.

[0045] Ein ECB-Verfahren umfasst die in vitro ECB-Bestrahlung der Zellen, die aus der Skelettmuskulatur oder embryonalem Herzmuskel (Kardiomyozyten) stammen, vor deren Implantation in die ischämischen Bereiche des Herzmuskels, gemäß den von Li und Morgen, oben angegeben, beschriebenen Verfahren. Die Anmelder glauben, dass eine derartige biostimulatorische Bestrahlung der Zellen die Ge-

samtlebensfähigkeit erhöhen kann und die Überlebensrate des Implantates infolge der vorteilhaften Wirkungen der biostimulatorischen Bestrahlung hinsichtlich des Zellschutzes unter ischämischen Bedingungen erhöht. Wie von Li und Morgen beschrieben glaubt man, dass derartige lebensfähige implantierte Zellen die Herzfunktion verbessern.

[0046] Es wird somit ein Verfahren zur Biostimulation eines Myokard-Gewebes bereitgestellt, das Bestrahlen des Myokard-Gewebes mit einer elektromagnetischen Strahlenquelle umfasst, die Biostimulation des Myokard-Gewebes verursacht.

[0047] Bevorzugterweise ist die elektromagnetische Bestrahlung ausgewählt aus der Gruppe, die aus Infrarot-Bestrahlung, Bestrahlung mit sichtbarem Licht und Ultraviolett-Strahlung besteht.

[0048] Bevorzugterweise umfasst das Bestrahlen des Gewebes Bestrahlen nachdem das Myokard-Gewebe einen Infarkt mit einer bestimmten Größe entwickelt hat, so, dass die Bestrahlung des Myokard-Gewebes eine Verringerung der Größe des Infarktes verursacht und/oder so, dass das Bestrahlen des Myokard-Gewebes eine Regeneration der Kardiomyozyten im Infarkt verursacht und/oder so, dass das Bestrahlen des Myokard-Gewebes die Struktur und Aktivität von Mitochondrien in Kardiomyozyten in dem Infarkt schützt, und/oder so, dass das Bestrahlen des Myokard-Gewebes die Struktur und Aktivität von kontraktilen Proteinen in Kardiomyozyten in dem Infarkt schützt.

[0049] Bevorzugterweise umfasst die elektromagnetische Strahlenquelle eine Quelle für kohärentes Licht, am bevorzugtesten einen Diodenlaser mit einer Leistung im Bereich von 5 mW bis 5 W und einer Wellenlänge im Bereich von 250 bis 940 nm.

[0050] Bevorzugterweise umfasst die Bestrahlung des Gewebes eine Vielzahl von Bestrahlungen des Myokard-Gewebes mit der elektromagnetischen Strahlenquelle und/oder Bestrahlen von Myokard-Gewebe mit der elektromagnetischen Strahlenquelle für die Dauer von 0,5 bis 15 Minuten.

[0051] Das Bestrahlen des Gewebes umfasst das Einführen eines Katheters in das Herz, bevorzugterweise durch die Aorta, Anordnen des Katheters in der Nähe einer Herzwand und Bestrahlen des Myokard-Gewebes mittels eines Wellenleiters, der durch den Katheter in das Herz eingeführt wird, wobei der Wellenleiter an die Strahlenquelle gekoppelt ist.

[0052] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird eine therapeutische chemische Verbindung in Verbindung mit der Bestrahlung verabreicht. Bevorzugterweise umfasst die chemische Verbindung die Verabreichung von Fruktose-1,6-diphosphat (FDP), oder alternativ einen seleno-organischen Radikalfänger. Bevorzugterweise mildert die Bestrahlung des Gewebes und Verabreichung der Chemikalie einen Post-Reperfusionsschaden.

[0053] In noch einer weiteren Ausführungsform, ein Myokard-Revaskularisierungsverfahren in Verbindung mit der Bestrahlung, wobei die Durchführung

des Myokard-Revaskularisierungsverfahrens bevorzugterweise ein Revaskularisierungsverfahren gleichzeitig mit der Bestrahlung umfasst.

[0054] Bevorzugterweise werden physiologische Signale vom Gewebe empfangen, wenn das Gewebe bestrahlt wird, einschließlich beim Bestrahlen von Herzgewebe in Reaktion auf die davon erhaltenen Signale. Bevorzugterweise enthalten die physiologischen Signale mechano-physiologische Signale und/oder elektrophysiologische Signale.

[0055] Bevorzugterweise umfasst das Positionieren des Katheters das Verfolgen der Ortskoordinaten des Katheters unter Verwendung von einem oder mehreren Positionsmessfühlern. Weiterhin umfasst bevorzugterweise das Positionieren des Katheters Positionieren des Katheters in Reaktion auf eine Lebensfähigkeitskarte, die ischämische Bereiche im Herzgewebe angibt. Zusätzlich oder alternativ umfasst das Positionieren des Katheters Positionieren des Katheters relativ zu einem Gitter, das eine zu bestrahlende Zone auf einer geometrischen Karte des Herzens beschreibt, und, bevorzugterweise Markieren der bestrahlten Orte auf dem Gitter.

[0056] Bevorzugterweise umfasst Bestrahlen des Gewebes gleichzeitiges Bestrahlen einer Fläche der Herzwand, die wesentlich größer ist als eine Querschnittsfläche des Wellenleiters.

[0057] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst das Bestrahlen des Gewebes mittels des Wellenleiters das Expandieren einer radialen Dimension des Wellenleiters benachbart zum Gewebe.

[0058] In einer weiteren Ausführungsform umfasst das Positionieren des Katheters das Anpressen eines flexiblen distalen Teils des Katheters gegen die Herzwand, so dass der Teil der Wand anliegt, und wobei das Bestrahlen des Gewebes Bestrahlen eines Gebietes radial benachbart zum distalen Teil umfasst.

[0059] Bevorzugterweise umfasst das Bestrahlen des Gewebes Bestrahlen eines ersten länglichen Streifens auf der Herzwand benachbart dem distalen Teil in einer ersten Position davon und Bestrahlen einer Vielzahl von Streifen im allgemeinen parallel zum ersten Streifen.

[0060] In einer noch weiteren bevorzugten Ausführungsform wird der Katheter in eine Koronararterie eingeführt.

[0061] In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst das Bestrahlen des Herzens epikardiales Bestrahlen des Herzens, zusätzlich zu oder anstelle des Bestrahlebens mittels des durch den Katheter eingeführten Wellenleiters.

[0062] Bevorzugterweise werden nicht-myokardiale Gewebe wenigstens teilweise in einer im allgemeinen senkrechten Richtung zu einer seitlichen Wand des Myokard-Gewebes exponiert und Bestrahlen des Gewebes umfasst das Anordnen eines optischen Elementes, dass mit der elektromagnetischen Strahlenquelle gekoppelt ist, auf das wenigstens teilweise

exponierte nicht-myokardiale Gewebe. Bevorzugterweise umfasst das nicht-myokardiale Gewebe Brustmuskel einer Brusthöhle und Bestrahlen des Gewebes umfasst das Anordnen des optischen Elementes in der Brusthöhle in der Nähe zum Gewebe, am bevorzugtesten in der Nähe der Pleuralmembran.

[0063] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst die elektromagnetische Strahlenquelle eine Quelle für konzentriertes nicht-kohärentes Licht, bevorzugterweise eine Xenon-Lampe, am bevorzugtesten mit einem Strahlungsleistungsstrom von 30 bis 500 mW/cm².

[0064] Weiter wird gemäß der vorliegenden Erfindung ein Gerät zur Biostimulation von Myokard-Gewebe bereitgestellt, welches umfasst:

eine elektromagnetische Strahlenquelle; und ein dazwischen geschaltetes optisches System, das die elektromagnetische Strahlung aufnimmt und die Strahlung überträgt, um eine ischämische Region des myokardialen Gewebes zu bestrahlen.

[0065] Das Gerät umfasst einen Echo-Wandler, der mit einer Echo-Abbildungseinrichtung verbunden ist, wobei der Echo-Wandler funktioniert, um Positionsinformationen des Infarktes bereitzustellen; und eine Befestigungsvorrichtung, die das dazwischengeschaltete optische System mit dem Echo-Wandler befestigt und die im wesentlichen die beiden in einem festen räumlichen Abstand zueinander hält.

[0066] Bevorzugterweise umfasst die elektromagnetische Strahlenquelle eine kohärente Quelle, am bevorzugtesten einen Diodenlaser mit einer Leistung im Bereich von 5 mW bis 5 W und einer Wellenlänge im Bereich von 250 bis 940 nm.

[0067] Alternativ umfasst die elektromagnetische Strahlenquelle eine nicht-kohärente Quelle, bevorzugterweise eine Xenon-Lampe mit einem Strahlungsleistungsstrom von 30 bis 500 mW/cm².

[0068] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst das Gerät einen beweglichen Arm, der das dazwischengeschaltete optische System hält, und eine Servoeinheit, um den Arm kontrolliert zu bewegen.

[0069] Bevorzugterweise umfasst das dazwischengeschaltete optische System einen Faseroptik-Lichtleiter mit einem distalen Ende zum Einführen in die Brust eines Patienten, und ein proximales Ende, das mit der elektromagnetischen Strahlenquelle in Verbindung steht. Bevorzugterweise umfasst das optische System einen Filter, um die elektromagnetische Strahlungsleistung davon abzuschwächen, und eine Linse, die an das distale Ende des Faseroptik-Lichtleiters gekoppelt ist.

[0070] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst das Gerät eine längliche Sonde zum Einführen in eine Herzkammer, wobei das dazwischengeschaltete optische System einen Wellenleiter umfasst, der in der Sonde enthalten ist.

[0071] Bevorzugterweise umfasst die Sonde wenigstens einen Positionsmessfühler, der verwendet wird, um die Sonde innerhalb der Herzkammer zu lo-

kalisieren, wobei der Positionsmessfühler bevorzugterweise einen magnetischen Positionsmessfühler umfasst, der Signale in Antwort auf ein äußeres Magnetfeld erzeugt.

[0072] Zusätzlich oder alternativ umfasst die Sonde wenigstens einen physiologischen Messfühler zum Aufnehmen von lokalen physiologischen Signalen vom Herzen, die die Lebensfähigkeit des Myokards anzeigen.

[0073] Weiterhin enthält die Sonde zusätzlich oder alternativ einen radiometrischen Messfühler zum Aufnehmen einer lokalen elektromagnetischen Strahlungsleistung, die das Myokard-Gewebe erreicht.

[0074] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst die Sonde einen LMR-Wellenleiter, der mit einer Laserquelle für die Laser-Revascularisierung des Myokard-Gewebes in Verbindung steht. Bevorzugterweise ist der LMR-Wellenleiter an seinem distalen Ende mit einer Linse verbunden, die angepasst ist, um den Laserstrahl auf das Gewebe zu konzentrieren.

[0075] Bevorzugterweise umfasst der Wellenleiter Faseroptiken und ist an einem distalen Ende davon mit einem optischen Element verbunden, welches die biostimulatorische elektromagnetische Strahlung verteilt. Bevorzugterweise umfasst das optische Element eine Weitwinkellinse, am bevorzugtesten eine Fischaugenlinse. Bevorzugterweise emittiert das optische Element einen Strahl mit einer Querschnittsfläche, die im wesentlichen größer ist als ein Querschnitt des Wellenleiters.

[0076] In Übereinstimmung mit einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird auch ein Gerät bereitgestellt für die intrakardiale Bestrahlung, welches umfasst:

eine längliche Sonde mit einem proximalen Ende und einem distalen Ende zum Einführen in das Herz eines Lebewesens, und umfassend

einen Wellenleiter, der elektromagnetische Strahlung von einer Quelle am proximalen Ende zum distalen Ende übermittelt; und

ein optisches Element benachbart zum distalen Ende, das die elektromagnetische Strahlung durch den Wellenleiter empfängt und einen Strahl mit einer Querschnittsfläche emittiert, die im wesentlichen größer ist als der Querschnitt des Wellenleiters.

[0077] Bevorzugterweise umfasst das optische Element ein längliches, in der Längsrichtung angeordnetes Element, das den Strahl in einer nach außen gerichteten radialen Richtung relativ zur Sonde emittiert.

[0078] Bevorzugterweise umfasst das optische Element eine gebogene äußere Oberfläche und ist wenigstens 2 cm lang und zwischen 2 und 3 mm breit.

[0079] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst die Sonde einen flexiblen Abschnitt, der das optische Element enthält und der sich an eine Wand des Herzens anpasst, so dass das optische Element in physikalischem Kontakt damit ist,

wobei die Sonde bevorzugterweise zweit oder mehr Nah-Messfühler umfasst, am bevorzugtesten Druckmessfühler, die einen Kontakt der Sonde mit der Herzwand aufnehmen.

[0080] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst das optische Element eine im Allgemeinen elliptische Strahlen-emittierende Fläche am distalen Ende der Sonde, die relativ zur Längsachse der Sonde schief angeordnet ist, wobei das Element bevorzugterweise eine konvexe äußere Oberfläche aufweist.

[0081] In einer noch weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst das optische Element am distalen Ende eine aufweitende optische Spitze mit einer engen, geschlossenen Konfiguration für die Einführung in das Herz und eine weite, expandierte Konfiguration zur Bestrahlung des Myokard-Gewebes innerhalb des Herzens.

[0082] Bevorzugterweise umfasst die Spitze eine Strahlenstreuemembran. Alternativ oder zusätzlich umfasst die Spitze einen faltbaren Reflektor, der eine Strahlen-emittierende Punktquelle umfasst, wobei der Reflektor bevorzugterweise einen Reflektor mit mehreren Facetten enthält.

[0083] Weiter umfasst die Spitze alternativ ein faltbares faseroptisches Bündel.

[0084] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst die Sonde eine äußere Büchse und eine innere Büchse, die innerhalb der äußeren Büchse verschiebbar ist, wobei die innere Büchse einen streckbaren Teil benachbart dem distalen Ende der Sonde aufweist, der innerhalb der äußeren Büchse in der geschlossenen Konfiguration gehalten wird und der sich in eine offene Form streckt, wenn die innere Büchse distal aus der äußeren Büchse in die offene Konfiguration geschoben wird.

[0085] Die vorliegende Erfindung wird aus der folgenden detaillierten Beschreibung ihrer bevorzugten Ausführungsformen zusammen mit den Zeichnungen vollständiger verstanden werden, bei denen:

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0086] **Fig. 1** ist ein Schaubild, das alternative Verfahren der ECB und ihre therapeutischen Wirkungen gemäß bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung darstellt;

[0087] **Fig. 2A** ist eine vereinfachte bildliche Darstellung eines Gerätes für ECB, konstruiert und funktionierend in Übereinstimmung mit einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0088] **Fig. 2B** ist eine vereinfachte bildliche Darstellung eines Gerätes für ECB, konstruiert und funktionierend in Übereinstimmung mit einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0089] **Fig. 3A** ist eine vereinfachte bildliche Darstellung eines ECB-Gerätes in Übereinstimmung mit einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0090] **Fig. 3B** ist eine schematische Darstellung ei-

nes ECB-Katheters in Übereinstimmung mit einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0091] **Fig. 3C** ist eine schematische Darstellung eines ECB-Katheters in Übereinstimmung mit einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0092] **Fig. 4A** ist eine vereinfachte bildliche Darstellung eines integrierten ECB- und Laser-Myokard-Revaskularisierungsgerätes in Übereinstimmung mit einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0093] **Fig. 4B** ist eine schematische Darstellung eines integrierten ECB- und Laser-Myokard-Revaskularisierungskatheters gemäß einer alternativen bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0094] **Fig. 5A** ist eine schematische Darstellung eines ECB-seitenemittierenden Katheters gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0095] **Fig. 5B** ist eine schematische Darstellung, die den Katheter von **Fig. 5A** zeigt, der in den linken Herzventrikel eines Herzens eingeführt ist, in Übereinstimmung mit einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0096] **Fig. 6** ist eine schematische Darstellung eines Querschnittes eines Katheters mit schräger Spitze in Übereinstimmung mit einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0097] **Fig. 7A** und **7B** sind schematische Darstellungen eines Katheters mit einer aufweitenden optischen Spitze, in geschlossener bzw. offener Konfiguration, in Übereinstimmung mit einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0098] **Fig. 8A** und **8B** sind schematische Darstellungen eines Katheters mit einer aufweitenden optischen Spitze, in geschlossener bzw. offener Konfiguration, in Übereinstimmung mit einer alternativen bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0099] **Fig. 8C** ist eine schematische Querschnittsdarstellung des Katheters von **Fig. 8B**;

[0100] **Fig. 9A** und **9B** sind schematische Darstellungen eines Katheters mit einer aufweitenden optischen Spitze, in geschlossener bzw. offener Konfiguration, in Übereinstimmung mit einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung; und

[0101] **Fig. 10** ist eine vereinfachte bildliche Darstellung, die einen Katheter und einen Wellenleiter zeigt, die in eine Kammer des Herzens bzw. Brust eingeführt sind, in Übereinstimmung mit einer alternativen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG VON BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0102] Es wird nun Bezug genommen auf **Fig. 1**, die

ein Schaubild ist, das Verfahren zur elektromagnetischen Herzbiostimulation (ECB) veranschaulicht, unter Verwendung eines Gerätes gemäß bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung. Diese Verfahren basieren auf dem Bestrahlen von Myokard-Gewebe mit einer elektromagnetischen Strahlenquelle; die Biostimulation des Myokard-Gewebes verursacht. Die Verfahren sind nicht auf irgendeinen speziellen Wellenlängenbereich beschränkt. Die beste Art und Weise, die Erfindung auszuführen ist jedoch in dem Bereich, der IR-Strahlung, sichtbares Licht und UV-Strahlung umfasst. Die Auswahl spezieller Wellenlängen, Leistung, Dauer der Bestrahlung und Anzahl von Bestrahlungssitzungen wird in Übereinstimmung mit den Bedürfnissen des Patienten gemacht.

[0103] Wie hierin im Folgenden unten beschrieben werden wird, kann die Strahlung kohärent sein, wie beispielsweise eine Strahlung, die von einem Laser geliefert wird, oder kann alternativ nicht-kohärent sein, wie beispielsweise von einer Xenon-Lampe geliefert. Das Verfahren kann sowohl hinsichtlich des Körpers als auch des Herzens nicht-invasiv sein, beispielsweise durch Anordnen eines Strahlungswandlers auf der äußeren Haut des Patienten und Bestrahlen des Myokards von dort. Alternativ kann ein Körpergewebe, wie beispielsweise ein Nicht-Myokard-muskelgewebe, wenigstens teilweise exponiert werden, wie beispielsweise auf der Brust oder dem Rücken des Patienten, und der Wandler verwendet werden, um das Herz von dort zu bestrahlen. Obwohl diese Option für den Körper teilweise invasiv ist, weist sie den Vorteil auf, dass sie erlaubt, dass die Bestrahlung durch eine dünnere Muskelschicht erfolgt und eine höhere und optimale Strahlenleistung am Herzmuskel erreicht wird. In einer noch alternativen Weise kann das Verfahren für das Herz invasiv sein, beispielsweise durch Bestrahlen des Herzens mittels eines Katheters, der in eine Koronararterie oder durch ein Blutgefäß, wie beispielsweise die Aorta, in eine Herzkammer eingeführt wird. Alternativ kann das Verfahren invasiv für die Brusthöhle sein, beispielsweise durch Einführen einer optischen Faser in die Brusthöhle und Bestrahlen des Herzmuskels direkt von innerhalb der Brusthöhle.

[0104] Die Bestrahlung verursacht eine Biostimulation des Myokards, wie detaillierter unten beschrieben werden wird. Zum Beispiel kann die Bestrahlung eine Verringerung der Größe des Infarktes verursachen, kann eine Regeneration von Kardiomyozyten im Infarkt verursachen, kann die Struktur und Aktivität von Mitochondrien und kontraktile Proteinen in Kardiomyozyten im Infarkt schützen und deren schnelle Degeneration nach Beginn des myokardialen Infarktes oder der Ischämie verhindern und/oder kann die Funktion von erkranktem Myokard verbessern durch Bestrahlen des Myokard-Gewebes nach der Entwicklung eines Infarktes.

[0105] Gemäß einer bevorzugten Verwendung der vorliegenden Erfindung wird die ECB während und

zusammen mit einer Laserm yokard-Revaskularisierungs-(LMR)Prozedur durchgeführt, wie unten bezüglich **Fig. 4A** und **4B** beschrieben werden wird.

[0106] Die Bestrahlung kann zusammen mit der Injektion von pharmazeutischen Wirkstoffen, am bevorzugtesten FDP, wie oben beschrieben, erfolgen, die vor der Bestrahlung injiziert werden. Man glaubt, dass eine derartige Injektion teilweise Ischämie (akut und nach dem Infarkt) durch Reaktivieren der anaeroben Glycolyse inhibiert und auch den post-Reperfusionsschaden durch Beschleunigen des Auffüllens der Hochenergiemetabolite wie beispielsweise ATP und CP mildert. Man nimmt an, dass die Kombination von ECB mit dem cytoprotektiven Mittel FDP im Wesentlichen synergistisch ist hinsichtlich der heilenden Wirkung auf infarzierte Bereiche. Optional können andere cytoprotektive pharmazeutische Wirkstoffe, z. B. nicht-toxische seleno-organische Radikalfänger, in Kombination mit ECB verwendet werden, um derartige synergistische Heilungswirkungen zu erzielen.

[0107] Es wird anerkannt werden, dass die spezifischen Behandlungsmodalitäten, die in **Fig. 1** veranschaulicht werden, nicht den Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung beschränken sollen, sondern vielmehr bestimmte bevorzugte Ausführungsformen zusammenfassen sollen. Die Fachleute werden verstehen, dass Aspekte der ECB-Behandlung, wie sie in den Figuren gezeigt und hierin beschrieben sind, zusammen in verschiedenen Kombinationen verwendet werden können, ebenso wie in Kombination mit andere Verfahren und Vorrichtungen für die Behandlung des Herzens, wie sie in der Technik bekannt sind.

EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE

[0108] Verschiedene Experimente wurden gemäß alternativen bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung durchgeführt und die Ergebnisse dieser Experimente werden nun zusammengefasst.

Experiment I

[0109] 49 männliche Sprague-Dawley mit Ether betäubte Ratten, 6–8 Wochen alt (220–260 g Körpergewicht) wurden für dieses Experiment verwendet. Es wurden zwei cm lange Einschnitte links vom und parallel zum Sternum vorgenommen; die fünften und sechsten Rippen wurden mit einer Klemme getrennt und die Herzen vorgelagert durch Anlegen von Druck an die Seiten des Brustkorbes. Die linken Koronararterien wurden dann 2–3 mm von ihren Ursprüngen mit einzelnen Fäden okkludiert. Die Brust wurde dann geschlossen und man erlaubte den Ratten, sich zu erholen. Dieses Verfahren induzierte Myokardinfarktzierung (MI) und chronische Ischämie.

[0110] 23 Ratten wurden unmittelbar nach dem chirurgischen Eingriff unter Verwendung eines Diodenlasers (Wellenlänge 780 nm; 38 mW) bestrahlt. Die

Bestrahlung wurde vorgenommen, indem eine Spitze einer Laserquelle auf die exponierten Intercostalmuskeln etwa senkrecht zu der seitlichen Wand des linken Ventrikels angeordnet und leicht angepresst wurde. Die Laserquelle wurde mit einer konstanten Geschwindigkeit für 2 min bewegt, um den Brustbereich vom Sternum seitlich nach links und zwischen der vierten und der achten Rippe in einer medial-lateralen Richtung abzudecken.

[0111] In einem getrennten Experiment wurde die Wirksamkeit der Laserpenetration durch die Intercostalmuskeln der Ratte (etwa 2 mm dick) bestimmt, indem die Laserquelle wie oben angeordnet und die Laserleistung mit einem speziellen Lasermessgerät gemessen wurde, das in die Brusthöhle unterhalb der Laserquelle eingeführt war. Die Laserleistung betrug wenigstens 6 mW, was in etwa der Leistung entspricht, die den Herzmuskel erreicht.

[0112] Die Laserbestrahlung wurde in der gleichen Weise am dritten Tag nach dem Eingriff wiederholt, aber für drei Minuten unter leichter Etherbetäubung. Die Kontrollratten wurden wie die oben behandelten (laserbestrahlten) Ratten scheinoperiert, wurden aber nicht laserbestrahlt. Alle Ratten wurden 21 Tage nach dem Eingriff mit Ether betäubt, die Brust geöffnet und das Herz (während es schlug) herausgeschnitten und unmittelbar gewaschen, um Blut zu entfernen, indem es in eiskalte Saline für etwa fünf Sekunden eingetaucht wurde. Das Herz wurde dann transversal von seinem Apex aus in drei gleich große Teile (etwa 2 mm) geschnitten. Der mittlere Teil wurde in neutral gepuffertem Formalin für 24 Stunden fixiert. Die Schnitte wurden in Alkohol dehydriert, in Parafin eingebettet und in Masson's Trichrome gefärbt.

[0113] Die infarzierte Zone in einem jeden Herz (der Bereich, wo Narbenbindegewebe anstelle von kontraktilem Muskelgewebe gebildet war) wurde durch die Differenzialfärbung des Narbengewebes mit Masson's-Färbung verfolgt. Die infarzierte Größe wurde in einem jeden Schnitt als ein Prozentsatz berechnet, der von Narbenbindegewebe bezogen auf die Gesamtfläche des linken Ventrikels belegt war. Quantitative morphometrische Messungen und Statistiken wurden wie kürzlich in N. Weiss und U. Oron, aaO, und O. Barushka, T. Yaakobi und U. Oron, aaO, beschrieben durchgeführt.

[0114] Die Infarktgröße in den Kontrollratten war $29,6 \pm 4,3\%$; in den Laser-bestrahlten Ratten umfasste sie nur $9,5 \pm 0,9\%$, signifikant ($P < 0,001$) kleiner als die Infarktgröße in den Kontrollratten.

[0115] Mögliche nachteilige Wirkungen des Lasers wurden durch Bestrahlen der scheinoperierten Ratten (das Herz wurde aus der Brust ohne Koronarokklusion vorgelagert), verglichen mit schein-nicht-bestrahlten Ratten untersucht. Die Enzymaktivität der Kreatinphosphokinase (ein Marker für die Zelllebensfähigkeit) im Myokard von sowohl bestrahlten als auch nicht-bestrahlten Ratten war die gleiche. Es wurden keine ultrastrukturellen Änderungen im Myokard der bestrahlten Ratten gefunden verglichen mit

nicht-bestrahlten Kontrollen.

[0116] Aus den Ergebnissen von Experiment I ist zu entnehmen, dass die Laserbestrahlung nach Herzinfarzierung etwa eine siebenzigprozentige Verringerung der Infarktgröße verursacht verglichen mit den nicht-bestrahlten Kontrollratten. Die Wirkungsweise des Lasers mit geringer Leistung auf Zellen im Allgemeinen und Kardiomyozyten im Speziellen ist noch nicht klar verstanden. Die ausgeprägte Verringerung der Infarktgröße durch Laser mit geringer Leistung und Licht kann von herausragender klinischer Bedeutung sein. Sie kann die Mortalität bei akutem Herzinfarkt beim Menschen, insbesondere bei jungen Menschen verringern. Sie kann auch die Notwendigkeit für Bypass-Herzoperationen nach akuter MI verringern. Sie könnte auch dabei helfen, das Muskelgewebe in in Hibernation befindlichen (gekühlten) Herzen, die vom Blutstrom während einer Operation am offenen Herzen oder Bypass-Operation getrennt sind, zu halten. Weiterhin kann sie die Funktion des Herzmuskels bei verschiedenen Herzkrankungen (z. B. Angina pectoris) verbessern.

Experiment II

[0117] Herzinfarzierung wurde in 22 Ratten wie in Experiment I beschrieben induziert. Zehn Ratten dienten als Kontrolle und 12 Ratten wurden einer verglichen mit der von Experiment I anderen Laserbestrahlung unterzogen. Der verwendeter Laser war ein Diodenlaser mit einer Leistung von 47 mW und einer Wellenlänge von 830 nm und die Bestrahlung wurde wie in Experiment I vorgenommen, aber für 5 Minuten unmittelbar nach Induktion der Infarzierung. Am dritten und vierten Tag nach Infarzierung wurden die Ratten zwei weiteren Sitzungen mit Laserbestrahlung unter den gleichen Bedingungen wie oben unterzogen. Die Ratten wurden nach 21 Tagen getötet und die Infarktgröße wie in Experiment I berechnet. Die Infarktgröße von Kontrollratten betrug $31 \pm 7\%$, bei den Laser-bestrahlten Ratten betrug sie nur $5,5 \pm 1,2\%$ [signifikant ($p < 0,0001$) geringer als die Kontrolle]. Die Infarktgröße der Laser-bestrahlten Ratten war auch signifikant kleiner ($p < 0,05$) als die der Laser-bestrahlten Ratten in Experiment I.

[0118] Aus den Ergebnissen von Experiment II ist ersichtlich, dass bei verschiedenen Wellenlängen (wenigstens im Bereich von 700 bis 830 nm) die Ausgangsleistung, die Bestrahlungszeit (die die Gesamtenergie bestimmt, die dem Gebiet verabreicht wird) und das Timing nach Infarktinduzierung für die vorteilhafte Wirkung der Laserbestrahlung auf das infarzierte Herz relevant sind. Darüberhinaus war die Induktion der Infarktgröße sogar in Experiment II besser als in Experiment I.

Experiment III

[0119] Herzattacken wurden in einer weiteren Gruppe aus 21 Ratten wie in Experiment I beschrieben in-

duziert. Zehn Ratten dienten als Kontrolle und 11 wurden der Laserbehandlung, wie in Experiment I beschrieben, unterzogen. 21 Tage nach Induktion der Herzattacke wurden die Herzen entfernt und in einer künstlichen physiologischen Lösung an einen Langendorff-Apparat angeschlossen. Man injizierte ihnen dann TTC (Triphenyltetrazoliumchlorid) durch die Koronararterien. Diese Lösung färbt „gesunde“ unverletzte Herzzellen mit roter und verletztes Narbengewebe im Herz mit einer blassgelben Farbe. Die Herzen wurden dann in neutralem gepufferten Formalin fixiert und transversal geschnitten. Quantitative morphometrische Messungen und Statistiken wurden wie in Experiment I durchgeführt.

[0120] Die Infarktgröße (verletzte blassgelbe Bereiche als Prozent der Gesamtfläche des linken Ventrikels) betrug $32 \pm 5\%$ in der Kontrollgruppe und war signifikant ($P < 0,01$) höher als die der Laser-bestrahlte Gruppe, die $8 \pm 3\%$ umfasste.

Experiment IV

[0121] Herzinfarzierung wurde experimentell in 24 Ratten induziert, wie in Experiment I beschrieben. Zwölf Ratten wurde Laser-bestrahlt, wie in Experiment I, und 12 Ratten dienten als Kontrolle. Sechs und 21 Tage nach dem experimentell induzierten Infarkt wurden 6 Kontroll- und 6 Laser-bestrahlte Ratten getötet und histologische Schnitte von den Herzen wie in Experiment I hergestellt. Die Schnitte wurden mit Antikörper gegen Desmin gefärbt, um die Zellen aufzuspüren, die neu gebildete myogene kontraktile Proteine synthetisieren. Wie in der Technik bekannt ist, ist Desmin ein Protein, das als Marker für embryonale Muskelzellen dient. Desmin wird nur im Zytoplasma von Zellen gefunden, die myogene kontraktile Proteine synthetisieren. Man hat gefunden, dass viele Zellen in der Infarktzone in den Laser-bestrahlten Ratten positiv auf Desmin gefärbt waren, wohingegen in den nicht-bestrahlten Ratten keine Färbung auf Desmin gefunden wurde.

[0122] Es ist aus Experiment IV ersichtlich, dass die Laserbestrahlung verwendet werden kann, um die Bildung von neuen regenerativen Herzzellen oder die Synthese von neuen kontraktile Proteinen in teilweise verletzten Zellen in dem infarzierten Bereich zu induzieren. Diese Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine wichtige medizinische Entdeckung und ist eine radikale Abkehr von der gängigen Technik, bei der nicht bekannt ist, wie die Regeneration von Kardiomyozyten induziert wird.

Experiment V

[0123] Es wurde das gleiche experimentelle System wie in Experiment I (Induktion von MI in Ratten) verwendet. Man unterzog 20 Ratten dem Verfahren zur Erzeugung von MI im Myokard des linken Ventrikels. Zehn Ratten dienten als schein-operierte Kontroll-Ratten, während weitere 10 Ratten unmittelbar

nach dem Eingriff mit konzentriertem Licht, das von einer Xenon-Lampe produziert wurde, bestrahlt wurden. Die Ausgangsintensität der Lichtquelle war etwa 250 mw/cm^2 . Der Lichtstrahl (mit einem Durchmesser von etwa 2 cm) wurde direkt auf die exponierten und teilweise geschnittenen Intercoastalbrustmuskeln (um zu erlauben, dass das Licht besser in die Brusthöhle und das Herz eindringt) oberhalb der Stelle des Herzens für 10 Minuten gerichtet. Die Bestrahlung mit Licht wurde auch während des zweiten und vierten Tages nach Infarzierung einmal am Tag wie oben wiederholt. Am Tag 21 nach der Operation wurden die Herzen sowohl der Kontroll- als auch der Licht-bestrahlten Ratten exponiert und für die Messung der Infarktgröße wie in Experiment I behandelt. [0124] Die Infarktgröße war $32 \pm 6\%$ bei den Kontrollratten verglichen mit $22 \pm 4\%$ bei den nicht-bestrahlten Ratten. Es bestand eine dreißigprozentige signifikante ($P < 0,05$) Verringerung der Infarktgröße bei den Licht-bestrahlten Ratten.

[0125] Es ist aus Experiment V ersichtlich, dass nicht nur kohärente Laserbestrahlung, sondern auch konzentriertes Licht eine signifikante Verringerung der Infarktgröße verursachen kann.

Experiment VI

[0126] Sarafotoxin, eine Komponente von Schlangengift, die wie Endothelin wirkt, ist bekannt dafür, die Kontraktion von glatten Muskeln zu induzieren und, wenn es in den Blutstrom von Mäusen mit einer bestimmten Dose injiziert wird, Ventrikelflimmern zu verursachen, was schließlich zum Tod des injizierten Lebewesens infolge Herzversagen ähnlich demjenigen, das in Fällen von Herzattacken beobachtet wird, führt.

[0127] Drei Gruppen von je 10 Mäusen wurden in einem Experiment zur Untersuchung der Wirkungen von biostimulatorischer Strahlung in Verbindung mit Sarafotoxin-Intoxikation wie folgt verwendet: Gruppe I, die als Kontrollgruppe diente, wurde eine Salinelösung durch die Schwanzvene injiziert; Gruppen II und III wurde Sarafotoxin in einer Dose verabreicht, die bei 50% der injizierten Population innerhalb einer Stunde zum Tod führte. Gruppe III wurde unmittelbar nach der Injektion von Sarafotoxin ähnlich wie die Ratten von Experiment I bestrahlt und wieder zwei Tage danach. Alle Mäuse wurden 7 Tage nach der Injektion von Sarafotoxin getötet.

[0128] Nach Untersuchung stellte man fest, dass die Herzventrikel von Sarafotoxin injizierten Mäusen signifikant dilatiert waren verglichen mit den Kontrollen. Die elektronenmikroskopische Analyse zeigte eine Beschädigung der Myokardzellen der dilatierten Ventrikel. Insbesondere zeigte sie geschwollene Vakuolen, die Kardiomyozyten mit einem desorganisierten kontraktilem Apparat und anderen Zellorganellen enthielten. Eine ECG-Analyse zeigte mögliche Schäden am Leitungssystem in den Herzen von injizierten Mäusen.

[0129] Der Dilatationsindex, definiert als das Verhältnis (in Prozent) der linken Ventrikelkavität zum Gesamtvolumen des linken Ventrikels, von nicht-bestrahlten Sarafotoxin-injizierten Mäusen (Gruppe II) betrug $22 \pm 7\%$. Bei den Laser-bestrahlten Mäusen (Gruppe III) betrug der Dilatationsindex $12 \pm 8\%$, signifikant ($p < 0,05$) weniger als in nicht-bestrahlten Mäusen. Darüberhinaus zeigten die Kardiomyozyten der bestrahlten Mäuse einen organisierteren kontraktilen Apparat und enthielten weniger Vakuolen.

[0130] Aus den Ergebnissen von Experiment VI wird gefolgert, dass die Laserbestrahlung, wie in dem Experiment angewandt, die Kardiomyozyten und möglicherweise ebenso das Leitungssystem vor den nachteiligen Wirkungen von Sarafotoxin schützt. Es wird daher anerkannt werden, dass zusätzlich zu den therapeutischen Wirkungen von ECB bei der Behandlung von ischämischen und infarziertem Herzgewebe, wie durch die Experimente I bis V oben gezeigt, ECB auch beim Entgegenwirken von kardiotoxischen Wirkungen wirksam ist.

Experiment VII

[0131] Zwei Gruppen von jeweils 9 Ratten wurden in einem Experiment verwendet zum Untersuchung der Wirkungen von biostimulatorischer Bestrahlung unter Bedingungen einer Post-Infarkt-Reperfusion, von denen man glaubt, dass sie an der Bildung von Superoxiden und Post-Reperfusionsschäden beteiligt sind. Die myokardiale Infarzierung wurde in allen 18 Ratten, wie in Experiment I, induziert mit der Ausnahme, dass ein Ende des für das Okkludieren der linken Koronararterie (LAD) verwendeten Fadens zugänglich innerhalb des Brustmuskels verblieb, um später eine Aushebung der Okklusion zu ermöglichen. Die Gruppe I aus 9 Ratten wurde unmittelbar nach der Okklusion bestrahlt, ähnlich wie die Ratten im Experiment I. Die Gruppe II diente als eine scheinoperierte Kontrollgruppe und die Ratten dieser Gruppe wurden nicht nach der Okklusion bestrahlt. 45 Minuten nach der Okklusion wurde das Nahtende gezogen und die Okklusion des LAD wurde damit aufgehoben, was zu einer Reperfusion des ischämischen Gebietes führte. Alle Ratten wurden nach 14 Tagen getötet und ihre Herzen für die Histologie wie in Experiment I beschrieben verarbeitet. Der Dilatationsindex (wie oben in Experiment VI definiert) von Laser-bestrahlten Ratten (Gruppe I) betrug $0,1 \pm 0,06$, was signifikant ($p < 0,05$) geringer ist als die der nicht-bestrahlten Ratten (Gruppe II) ($0,18 \pm 0,02$).

[0132] Das Experiment VII simuliert Situationen der Post-Infarkt-Reperfusion (d. h. Reperfusion von ischämischen Bereichen), die die Bildung von Superoxid und Post-Reperfusionsschäden umfassen, wie sie beispielsweise nach Lösen einer Verlegung innerhalb einer Koronararterie durch Ballonangioplastie oder Medikamentenbehandlung auftreten können. Die Ergebnisse von Experiment VII zeigen an, dass die biostimulatorische Laserbestrahlung, wie in die-

sem Experiment angewandt, eine vorteilhafte Wirkung hinsichtlich Post-Reperfusionsschäden aufweist, wie durch die relative Verringerung des Dilatationsindex der Ventrikelkavität gezeigt.

Experiment VIII

[0133] Es wurden 13 Ratten in einem Experiment verwendet zur Untersuchung der Wirkung der Laserleistung bei biostimulatorischer Strahlung ischämischer Herzbereiche. Es wurde das gleiche experimentelle System wie in Experiment I (Induktion von MI in Ratten) verwendet. Sechs Ratten, scheinoperierte Ratten, dienten als Kontrolle, während weitere 7 Ratten unmittelbar nach dem chirurgischen Eingriff mit Laserlicht ähnlicher Wellenlänge wie in Experiment I mit einer Leistung von 220 mW bestrahlt wurden. Die gemessene Restleistung nach Passage der Strahlung durch die Brustmuskeln, entsprechend der Laserleistung, die das bestrahlte Herzgewebe erreicht, betrug 28 bis 30 mW, sechs mal mehr als die in Experiment I verwendete Leistung. Alle Ratten wurden nach 14 Tagen getötet und ihre Herzen auf Infarktgröße, wie in Experiment I beschrieben, analysiert. Die Infarktgröße der Laser-bestrahlten Ratten betrug $37 \pm 8\%$ und diejenige der Kontrollratten (scheinoperiert, nicht bestrahlt, betrug $39 \pm 6,5\%$, und unterschieden sich damit nicht signifikant von den bestrahlten Herzen.

[0134] Die Ergebnisse von Experiment VIII zeigen die mögliche Existenz von optimalen Laserleistungen hinsichtlich der biostimulatorischen Wirkungen auf infarzierte Herzbereiche. Da eine sechsfache Erhöhung der Leistung, im Gegensatz zu einer signifikanten Verringerung der in früheren Experimenten, bei denen geringere Leistungen verwendet wurden, beobachteten Infarktgröße, praktisch keine Wirkung auf die Infarktgröße hatte, scheint es so zu sein, dass oberhalb eines bestimmten Maßes die Wirksamkeit der Biostimulation mit zunehmender Leistung abfällt.

GERÄT UND VERFAHREN FÜR ECB

[0135] Es wird nun Bezug genommen auf **Fig. 2A**, die ein Gerät **10** zur Biostimulation durch elektromagnetische Strahlung eines Myokard-Gewebes zeigt, das im Kontext der vorliegenden Anmeldung und Ansprüche als ECB-Gerät bezeichnet wird. Gerät **10** umfasst bevorzugterweise eine Konsole **12**, die ein Kontrollschaltssystem **16** umfasst, das, unter anderem, die Dauer und die Leistung der Bestrahlung kontrolliert, automatisch die Bestrahlung am Ende der Behandlung abschaltet, Betriebsinformationen, die auf der Anzeige **18** dargestellt werden sollen, generiert und Anpassung der Betriebsparameter während der Behandlung durch eine Kontroll-Schnittstelle, z. B. eine Tastatur **20**, erlaubt. Das Gerät umfasst weiter ein zwischengeschaltetes optisches System **22** für elektromagnetische Strahlung, das mit einer Quelle **24** für elektromagnetische Strahlung, wie beispiels-

weise einer Laserquelle, in Verbindung steht. Das optische System **22** überträgt Strahlung von der Quelle **24** in einen Infarkt **14** eines Myokard-Gewebes **15**, wenn es in geeigneter Weise angeordnet ist. Optional wird das optische System **22** auf teilweise exponiertes Nicht-Myokard-Gewebe auf der Brust oder dem Rücken des Patienten angeordnet.

[0136] Das Gerät **10** umfasst einen Echo-Umwandler **26**, der mit einer Echo-Abbildungs Vorrichtung **28** in Verbindung steht. Der Echo-Umwandler **26** wird verwendet, um ein Ultraschallbild zu erzeugen, das Positionsinformationen betreffend den Infarkt **14** bereitstellt. Eine Befestigungsvorrichtung **30** befestigt das optische System **22** zusammen mit dem Echo-Umwandler **26** und hält das optische System und den Wandler im wesentlichen in einer festen räumlichen Beziehung zueinander. Die Befestigungsvorrichtung **30** kann beispielsweise irgendeine Art von Band, Klemme, Gehäuse oder Klammer sein und kann aus irgendeinem geeigneten steifen Material hergestellt sein, wie beispielsweise Metall oder Kunststoff. Der Echo-Umwandler **26** kann verwendet werden, um die Position und Größe des Infarktes **14** zu überwachen, während gleichzeitig der Infarkt **14** mittels des optischen Systems **22** bestrahlt wird.

[0137] Die Quelle **24** umfasst bevorzugterweise eine Laser-Einheit, die durch eine geeignete Stromversorgung mit Strom versorgt wird. Die Laser-Einheit umfasst bevorzugterweise eine Vielzahl von Diodenlasern, gepulst oder kontinuierlich, mit einer bevorzugten Wellenlänge im Bereich von 630 bis 940 nm und eine modulierte Gesamtleistungsabgabe von 5 mW bis 5 W. Alternativ kann die Quelle **24** eine nicht-kohärente Quelle, wie beispielsweise eine Breitband-Xenon-Lampe oder eine UV-Lampe umfassen.

[0138] Die Diodenlaser sind bevorzugterweise 0,5 bis 1 cm voneinander räumlich getrennt auf einer Basis montiert. Die Basis weist bevorzugterweise eine bogenförmige Form auf und kann aus einem hinreichend festen Material hergestellt sein, beispielsweise verschiedenen Kunststoffmaterialien oder Stahl. Typischerweise weist die Basis eine Länge von 5 bis 50 cm und eine Breite von 20 cm auf, wobei 60 bis 100 Diodenlaser darauf befestigt sind. Die Laser-Einheit wird bevorzugterweise mit Mitteln versehen, die die externe Kontrolle ihrer Betriebsparameter erlaubt.

[0139] Ein weiteres Beispiel für die Strahlenquelle **24** ist eine Laser-Einheit, die eine Vielzahl von bevorzugterweise tragbaren, vielseitig verwendbaren (kontinuierlichen oder gepulsten) Diodenlasern oder irgendeine andere Laserquelle (z. B. He-Ne) bei modulierten Wellenlängen, 639 bis 940 nm, umfasst, mit einer modulierten Leistungsabgabe von 40 mW bis 5 W, und einem modulierten Strahldurchmesser.

[0140] Die Quelle **24** oder das optische System **22** können weiter mit einer automatisierten Abtastvorrichtung versehen sein, z. B. einem automatisch gesteuerten Hebelarm. Der Hebelarm ist bevorzugterweise auf einen einstellbaren elektrischen Teleskop-

träger montiert, der „jede Richtung“-Räder aufweist. Eine Abtastvorrichtung dieser Art ist unten in **Fig. 2B** bezüglich einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung gezeigt.

[0141] **Fig. 2B** veranschaulicht die Vorrichtung **32** für eine partielle invasive ECB in Übereinstimmung mit einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Das Gerät **32** umfasst bevorzugterweise, zusätzlich zu den unter Bezug auf Gerät **10** von **Fig. 2A** oben beschriebenen Einheiten, einen Faseroptik-Wellenleiter **34**, der mit der elektromagnetischen Strahlenquelle **24** verbunden ist. Es umfasst weiter eine Servoeinheit **42**, einschließlich eines beweglichen Armes **44** und einer starren Hülse **46**, die den Wellenleiter **34** vor mechanischer Beschädigung schützt. Der Wellenleiter **34** umfasst, bevorzugterweise an seinem distalen Ende **36**, einen Filter **38** zum Abschwächen der Strahlungsleistung und eine Linse **40**. Während der teilweise invasiven ECB wird das distale Ende **36** des Wellenleiters **34** in den Körper eines Patienten durch einen Einschnitt in der Brust eingeführt. Ein intervenierender Kardiologe oder Chirurg bewegt den Wellenleiter mittels des Bewegungsarmes **44**, bis er die innere Pleuralmembran erreicht. Die Linse **40** ist in großer Nähe zur Pleuralmembran angeordnet und die biostimulatorische Strahlung zielt auf ischämische Regionen des Myokards durch die Pleuralmembran, die als eine optische Strahlenstreuemembran wirkt und den emittierten Strahlungsstrahl von der Linse **40** über ein weites Zielgebiet zerstreut.

[0142] **Fig. 3A** ist eine schematische bildliche Darstellung, die das Gerät **48** für die invasive intrakardiale ECB-Behandlung in Übereinstimmung mit einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zeigt. Das Gerät **48** umfasst bevorzugterweise zusätzlich zu den unter Bezugnahme auf Gerät **10** von **Fig. 2A** oben beschriebenen Einheiten einen Katheter **50** zum Einführen in eine Herzkammer (im Detail in **Fig. 3B** unten gezeigt und unter Bezugnahme darauf beschrieben) der mit der elektromagnetischen Strahlenquelle **24** und dem Kontrollschaltssystem **16** verbunden ist.

[0143] **Fig. 3B** ist eine schematische Detailansicht eines distalen Abschnittes **51** des Katheters **50**. Der Katheter **50** umfasst einen Wellenleiter **52**, der proximal mit der elektromagnetischen Strahlenquelle **24** und distal mit der Linse **54** verbunden ist. Er umfasst weiter einen Positionsmessfühler **56**, der bevorzugterweise eine magnetische Spule **58** umfasst, die mittels der Drähte **60** mit dem Schaltssystem **16** verbunden ist, um die Position des distalen Abschnittes **51** bezüglich eines extern angelegten Magnetfeldes zu bestimmen, wie in der oben erwähnten PCT-Veröffentlichung WO 96/05768 beschrieben. Der Katheter wird gesteuert und angeordnet unter Verwendung des Positionsmessfühlers, bevorzugterweise gemäß einem Gitter von Punkten auf einer geometrischen Karte des Herzmuskels, die ischämische Zonen anzeigt, die bestrahlt werden sollen. Bevorzugterweise

wird das Gitter auf der Grundlage einer Lebensfähigkeitskarte des Herzens bestimmt, die zuvor angelegt wird unter Verwendung eines der unten beschriebenen Verfahren und Input für das Kontrollschaltssystem **16** ist. Alternativ erfolgt die Generierung der Lebensfähigkeitskarte während und zusammen mit der ECB-Bestrahlung.

[0144] Optional umfasst der Katheter einen radiometrischen Messfühler **57**, der gegen das Myokard an einer zu bestrahlenden Stelle platziert ist. Der radiometrische Messfühler misst die tatsächliche Strahlungsleistung, das die Myokardoberfläche trifft und die der Stelle während einer ECB-Sitzung insgesamt verabreichte Gesamtenergie. Die Leistungs- und Energiedaten können verwendet werden, um die Leistung der Quelle **24** zu modulieren, oder um die geeignete Stelle und Orientierung des Katheters während der Bestrahlung sicherzustellen, ebenso wie einen ordnungsgemäßen Betrieb der elektromagnetischen Strahlenquelle während der ECB-Sitzung.

[0145] **Fig. 3C** ist eine schematische detaillierte Ansicht des distalen Abschnittes **51** eines Katheters **62**, der zusammen mit dem Gerät **48** (in **Fig. 3A** oben gezeigt) verwendet wird in Übereinstimmung mit einer alternativen bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Bei dieser Ausführungsform wird das ECB-Verfahren in Kombination und gleichzeitig mit einem Verfahren zur Kartierung der Lebensfähigkeit durchgeführt. Entsprechend umfasst Katheter **62** wenigstens einen physiologischen Messfühler **64**, der physiologische Signale vom Herzen in Reaktion auf lokale Gewebelebensfähigkeit aufnimmt. Eine derartige Lebensfähigkeitskarte ist bei der Identifizierung von ischämischen aber noch lebensfähigen Bereichen des Herzgewebes nützlich, auf die die ECB-Therapie in nützlichster Weise angewandt werden kann im Gegensatz zu infarzierten und nicht-lebensfähigen Bereichen oder zu gut perfundierten und gesunden Bereichen, für die ECB nicht nützlich wäre. Zu diesem Zweck umfasst der Messfühler **64** bevorzugterweise eine elektrophysiologische Elektrode, die Elektrogrammsignale aufnimmt, oder einen mechano-physiologischen Detektor, der mechanische Signale aufnimmt, wie, beispielsweise, in dem oben erwähnte US-Patent 5,738,096 und US-Patent 5,568,809 beschrieben.

[0146] Die ECB-Strahlenquelle **24** wird in Reaktion auf lokale Lebensfähigkeitsdaten betrieben, die durch den Messfühler **64** erzeugt werden. Optional werden die Lebensfähigkeitsdaten zusammen mit den Ortskoordinaten, die durch den Positions-Messfühler **56** generiert sind, verwendet, um eine Lebensfähigkeitskarte des Myokard-Gewebes zu erzeugen, zusammen mit und während der ECB-Bestrahlung. Bevorzugterweise wird ein Gitter von Punkten ausgewählt und auf der Karte markiert, die ischämische Zonen abdecken, die bestrahlt werden sollen, und die Punkte in den Zonen angeben, an denen der Katheter **62** zu diesem Zweck positioniert werden soll.

Während die Bestrahlung der designierten Zonen erfolgt, wird die Karte aktualisiert, um die bestrahlten Stelle zu identifizieren. Optional kann das Verfahren zum Nachweis der Lebensfähigkeit nach der Bestrahlung erneut durchgeführt werden, um die Wirksamkeit der Behandlung zu bestimmen.

[0147] Obwohl die obige Ausführungsform unter Bezug auf elektro- oder mechano-physiologische Detektoren beschrieben ist, können andere physiologische Detektoren ebenso verwendet werden, um Gewebelebensfähigkeitsdaten bereitzustellen, beispielsweise Perfusionsdetektoren, die lokale Mikrozirkulationsblutflussdaten messen, oder optische Detektoren, die Fluoreszenzemission aufnehmen, die mit lokaler Durchblutung in Beziehung stehen.

[0148] **Fig. 4A** ist eine schematische Darstellung, die das Gerät **66** für die kombinierte LMR (Lasermiokardrevaskularisierung-) und ECB-Therapie in Übereinstimmung mit einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zeigt. Das Gerät **66** umfasst eine Konsole **68**, einschließlich des LMR-Kontrollschaltsystems **70** und ECB-Kontrollschaltssystem **16**, eine LMR-Laserquelle **46**, elektromagnetische ECB-Bestrahlungsquelle **24** und einen Katheter **72** zum Einführen in eine Herzkammer (im Detail in **Fig. 4B** unten und mit Bezug darauf beschrieben). Der Katheter **72** umfasst einen Wellenleiter **74**, der mit der Laserquelle **46** und einem weiteren Wellenleiter **52** verbunden ist, der mit der elektromagnetischen Strahlenquelle **24** verbunden ist. Bevorzugterweise umfasst der Katheter auch einen Positionsmessfühler **56**, wie oben beschrieben.

[0149] **Fig. 4B** ist eine schematische Darstellung, die Details des distalen Abschnittes **51** vom Katheter **72**, der in **Fig. 4A** gezeigt ist, zeigt. Der Katheter wird zu einem ischämischen Bereich geführt, der behandelt werden soll, und wie unten beschrieben angeordnet. Der Wellenleiter **52**, der mit der elektromagnetischen Strahlenquelle **24** verbunden ist, überträgt die elektromagnetische ECB-Strahlung durch die Linse **54** auf den ischämischen Bereich. Optional überträgt ein einzelner Wellenleiter, der mit der LMR-Laserquelle **46** und der elektromagnetischen Strahlenquelle **24** verbunden ist, beide Strahlen zugleich oder nacheinander, von der entsprechenden Quelle durch eine einzelne zusammengesetzte Linse zu dem Myokard-Gewebe. Da die LMR-Quelle **24** bevorzugterweise eine Quelle für sichtbare Strahlung umfasst, kann die Linse **76** in geeigneter Weise konstruiert werden, um den LMR-Strahl zu konzentrieren und den ECB-Strahl zu verteilen, z. B. unter Verwendung von Brechungsoptiken, die in der Technik bekannt sind.

[0150] Der Katheter **72** wird durch ein Blutgefäß, wie beispielsweise die Aorta, in eine Kammer des Herzens geführt und zu einem ischämischen Bereich mittels des Positions-Messfühlers **56** geführt. An einem jeden Gitter von Punkten in dem ischämischen Bereich, die auf einer Karte des Herzens bezeichnet sind, wie oben angegeben und in der oben angege-

benen PCT/IL97/00011-Patentanmeldung, werden sowohl die LMR-Laserquelle **46** als auch die biostimulatorische Bestrahlungsquelle **24** aktiviert. Der Punkt, der bestrahlt worden ist, wird dann auf dem Gitter markiert. Die LMR-Strahlung erzeugt einen Revaskularisierungskanal an einem jeden Punkt. Man glaubt, dass die ECB-Bestrahlung des erzeugten Kanals und der umgebenden ischämischen Region den Heilungsprozess verstärkt und in synergistischer Weise die ischämische oder infarzierte Zone beeinflusst. Alternativ wird die ECB-Bestrahlung nach Vervollständigung aller LMR-Kanäle durchgeführt, bevorzugterweise nach der gleichen Karte. Optional kann das kombinierte ECB/LMR-Verfahren in Verbindung mit der Verabreichung von FDP oder nicht-toxischen seleno-organischen Radikalfängern, wie oben beschrieben, durchgeführt werden.

[0151] Typischerweise könne ischämische Zonen bis zu 10 cm² Myokard umfassen, wohingegen der typische Querschnitt von Kathetern **50**, **62** und **72** mehrere mm² trägt. Darüber hinaus ist der Extinktionskoeffizient für elektromagnetische Strahlung von biostimulatorischen Wellenlängen in Blut und Muskelgewebe so hoch, dass die Strahlung nicht mehr als einige wenige Millimeter durch das Blut oder Gewebe hindurchdringt. Die steile Abnahme der Leistung macht eine große Nähe oder, bevorzugterweise, physikalischen Kontakt zwischen der lichtemittierenden Fläche des Katheters und dem ischämischen Gewebe notwendig. Entsprechend umfasst die Linse **54** bevorzugterweise eine Weitwinkellinse, z. B. eine Fischaugenlinse, wie sie in der Technik bekannt ist, um den Bestrahlungsstrahl über eine kurze Brennweite aufzuweiten und somit die Anzahl von verschiedenen Punkten, an denen der Katheter erneut positioniert werden muss, um eine bestimmte Fläche im Herz vollständig zu bestrahlen, zu verringern. In anderen, unten beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen umfassen ECB-Katheter speziell konstruierte optische Systeme für den Strahlenausstritt, um die bestrahlte Fläche noch weiter zu vergrößern.

[0152] **Fig. 5A** veranschaulicht schematisch einen Katheter **84** für die ECB-Therapie gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Der Katheter **84** umfasst einen flexiblen distalen Abschnitt **82**, der sich einer inneren Oberfläche der Herzwand anpasst, wenn er dagegen gepresst wird, wie in der oben erwähnten US-Prioritätspatentanmeldung 60/034,704 beschrieben. Eine Vielzahl von Druckmessfühlern **80** und wenigstens zwei Positionsmessfühler **56** sind entlang dem flexiblen Abschnitt **82** räumlich voneinander getrennt angeordnet und mittels Drähten **60** mit dem Schaltsystem **16** verbunden. Die Messfühler **56** und **80** werden verwendet, um die Position und, bevorzugterweise, die Orientierung von Abschnitt **82** gegenüber der Herzwand festzustellen.

[0153] Wenn die Ausgabesignale aller Messfühler **80** bei in etwa gleichen entsprechenden positiven Drücken sind, kann angenommen werden, dass sich

der flexible Abschnitt **82** an die Form der inneren Herzwand angepasst hat (wie in **Fig. 5B** gezeigt und unter Bezug darauf beschrieben ist). Man wird verstehen, dass es eine größere oder kleiner Anzahl von Druckmessfühlern gibt und dass andere Messfühler verwendet werden können, um festzustellen, dass sich Abschnitt **82** an die Herzwand anpasst, wie im Detail in der Anmeldung 60/034,704 beschrieben.

[0154] Der Katheter **84** umfasst weiterhin ein in der Längsrichtung angeordnetes Strahlen-emittierendes Element **79**, das bevorzugterweise in einen Ausschnittsabschnitt **78** entlang dem distalen Ende des flexiblen Abschnittes **82** passt. Das Strahlen-emittierende Element **79** ist gekoppelt, um elektromagnetische Strahlung mittels des Wellenleiters **52** von der elektromagnetischen Strahlenquelle **24** zu erhalten (gezeigt zum Beispiel in **Fig. 2B**), um Herzgewebe benachbart dem Element zu bestrahlen. Element **79** kann beispielsweise eine zylindrische Linse umfassen mit einer gebogenen äußeren Oberfläche, die einen Strahl aus elektromagnetischer Strahlung bevorzugterweise in einer äußeren, radialen Richtung relativ zum Katheter **84** emittiert, wohingegen die innere Oberfläche der Linse reflektierend beschichtet ist. Alternativ kann das Element **79** einen Abschnitt eines optischen Lichtleiters oder eines anderen geeigneten optischen Elementes, wie in der Technik bekannt, umfassen. Am bevorzugtesten ist der Ausschnittsabschnitt **78** 2 bis 3 cm lang und 0,2 bis 0,3 cm breit und bildet eine Strahlen-emittierende Fläche von etwa 0,5 cm². Es wird somit anerkannt werden, dass der Querschnitt des emittierten Strahles im Wesentlichen größer ist als der Querschnitt des Wellenleiters **52**, so dass für eine jede Position des Katheters **84** gegen die Herzwand eine wesentliche Fläche des Herzgewebes bestrahlt wird.

[0155] **Fig. 5B** ist eine schematische Darstellung, die den Katheter **84** in einen Ventrikel **75** von Herz **71** eingeführt zeigt. Der flexible Abschnitt **82** von Katheter **84** ist gegen eine innere Herzwand **73** gepresst und passt sich der Form davon an, so dass die Ausgabesignale aller Messfühler **80** in etwa gleiche entsprechende positive Drücke haben. Das optische System **79** ist auf die zu bestrahlende Fläche gerichtet und in physikalischem Kontakt damit, so dass die Abschwächung des emittierten Strahlungsstrahls infolge unabsichtlicher Absorption durch das Blut in Ventrikel **75** auf ein Minimum beschränkt ist.

[0156] Der Katheter **84** wird bevorzugterweise unter Verwendung der Positionsmessfühler **56** geführt und angeordnet und dem Gitter auf der geometrischen Karte des Herzens folgend, wie im Detail unter Bezugnahme auf **Fig. 3B** oben beschrieben. Bevorzugterweise ist der Katheter so angeordnet und ausgerichtet, dass die Koordinaten von einem jeden Positionsmessfühler **50**, der auf dem flexiblen Abschnitt **82** angeordnet ist, zu einem entsprechenden Gitterpunkt auf der Karte korrespondiert. In einer derartigen Position wird das Strahlen-emittierende Element **78** einen „Streifen“ von bekannter Position und be-

kannten Dimensionen in der Herzwand bestrahlen. Der Katheter wird bevorzugterweise sukzessive erneut positioniert, um eine Reihe von parallelen Streifen zu bestrahlen, entsprechend dem Gitter, und dadurch eine bezeichnete Region der Herzwand **73** abdecken. Sofern erwünscht kann dann der Katheter **83** entlang dem Gitter in in etwa rechten Winkeln zu dieser Serie von Streifen anders ausgerichtet werden, um eine zweite Serie von Streifen senkrecht dazu zu bestrahlen.

[0157] **Fig. 6** ist eine schematische Darstellung, die einen distalen Abschnitt **90** eines Katheters **86** mit einer schräg gestellten Spitze zeigt in Übereinstimmung mit einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Der Katheter **86** umfasst eine im allgemeinen elliptische Strahlen-emittierende Fläche **88**, die hinsichtlich der Längsachse des Katheters winklig ist und mit dem Wellenleiter **52** mittels eines Strahlaufweiters **89** verbunden ist, der die schmale distale Spitze des Wellenleiters **52** mit der breiteren Strahlen-emittierenden Fläche **88** verbindet. Bevorzugterweise umfasst die elliptische Strahlen-emittierende Fläche **88** eine konvexe Oberfläche, um die Strahlen-emittierende Fläche weiter zu vergrößern. Der Katheter **86** umfasst bevorzugterweise positionsaufnehmende und andere funktionelle Elemente, die oben beschrieben wurden (in **Fig. 6** aus Gründen der Einfachheit nicht gezeigt). Er weist den Vorteil von Katheter **84** auf, der in den **Fig. 5A** und **5B** gezeigt ist, dass eine größere Fläche der Herzwand für einen jeden Punkt an welcher Position bestrahlt wird.

[0158] Es wird nun Bezug genommen auf die **Fig. 7A** und **7B**, die schematische Darstellungen sind, die einen Katheter **99** mit einer aufweitenden optischen Spitze **92** in Übereinstimmung mit einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zeigen. Die Spitze **92** ist in einer schmalen Form, in **Fig. 7A** gezeigt, während des Einführens in das Herz enthalten und weitet sich auf, um die Spitzenfläche innerhalb des Herzens beträchtlich zu vergrößern, wie in **Fig. 7B** gezeigt. Die Spitze **92** umfasst ein expandierbares faseroptisches Bündel **98**, das mit dem Wellenleiter **52** gekoppelt ist und innerhalb einer beweglichen, elastischen inneren Büchse **94** enthalten ist. Nachdem der Katheter **99** in das Herz eingeführt ist wird die Büchse **94** nach vorne aus einer äußeren Büchse **96** geschoben, um dem Bündel **98** zu erlauben, sich in seine expandierte Form zu öffnen, wie in **Fig. 7B** gezeigt, um eine vergrößerte Fläche der Herzwand zu bestrahlen. Vor der Extraktion des Katheters aus dem Herzen wird der Vorgang umgekehrt und die Büchse **94** zurück in Büchse **96** geschoben, so dass die Spitze **92** ihre ursprünglichen komprimierten Dimensionen wiedergewinnt.

[0159] Die **Fig. 8A**, **8B** und **8C** sind schematische Darstellungen eines Katheters **102** mit einem anderen Typ von aufweitender optischer Spitze **92** gemäß einer alternativen bevorzugten Ausführungsform der

vorliegenden Erfindung. Der Katheter **102** ist in seiner komprimierten Form in **Fig. 8A** und in seiner expandierten Form in **Fig. 8B** gezeigt. **Fig. 8C** ist eine schematische Querschnittsdarstellung der Spitze **92** in der Konfiguration von **Fig. 8B**, aufgenommen entlang der Linie VIII-C-VIII-C.

[0160] Die Spitze **92** von Katheter **102** umfasst einen faltbaren Reflektor **106**, der eine Vielzahl von reflektierenden Elementen **104** aufweist, die eine Strahlenpunktquelle **108** umgeben, die bevorzugterweise am distalen Ende des Wellenleiters **52** gebildet ist. Der Reflektor **106** wird bevorzugterweise von einem geeigneten mechanischen Träger **114** getragen. Nach Einführen des Katheters in die Kammer des Herzens, während dieser in komprimierter Form vorliegt, wird die innere Büchse **94** zusammen mit der Spitze **92** und dem Positionssensor **56** aus der äußeren Büchse **96** geschoben, so dass der Reflektor **106** sich in seine expandierte Form öffnet, wie in **Fig. 8B** gezeigt. Die Spitze **92** wird in ihre anfängliche, komprimierte Form vor dem Zurückziehen aus dem Körper zurückgeführt, wie oben unter Bezug auf **Fig. 7A** und **7B** beschrieben.

[0161] Die **Fig. 9A** und **9B** sind schematische Darstellungen eines Katheters **110** mit einer aufweitenden optischen Spitze **92** in Übereinstimmung mit einer noch weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Der Katheter **110** wird mechanisch zwischen seiner offenen Konfiguration, in **Fig. 9A** gezeigt, und seiner geschlossenen Konfiguration, gezeigt in **Fig. 9B**, durch Betätigen der inneren Büchse **94** hin und her geschaltet, im wesentlichen wie oben unter Bezug auf **Fig. 7A** und **7B** beschrieben. Die Spitze **92** des Katheters **110** umfasst eine strahlenstreuende optische Membran **112**, die z. B. flexibles, durchscheinendes Kunststoffmaterial umfasst. Die Membran **112** wird bevorzugterweise von einem geeigneten Expansionsmechanismus **114** getragen. Die optische Membran in ihrer expandierten Form wird mit der inneren Herzwand in Kontakt gebracht und überträgt die von der distalen Spitze des Wellenleiters **52** emittierte Strahlung auf das Herzgewebe über im wesentlichen den gesamten Bereich der Membran. Die Streuung innerhalb der optischen Membran führt dazu, dass sich der von dem Wellenleiter emittierte Strahlungsstrahl über eine weite Fläche der Herzwand verstreut.

[0162] In der Technik bekannte Katheter zum Übertragen von therapeutischer Strahlung auf Gewebe innerhalb eines Körpers, wie beispielsweise Katheter für LMR, sind im allgemeinen so konstruiert, dass sie die Strahlung auf ein Ziel am distalen Ende des Katheters konzentrieren. Die oben in **Fig. 3** bis **9** gezeigten und unter Bezug darauf beschriebenen Katheter unterscheiden sich von derartigen strahlungsübertragenden Kathetern darin, dass sie die Strahlung über eine vergrößerte Zielfläche verteilen sollen, bevorzugterweise eine Fläche, die größer ist als der Querschnitt des Katheters selbst, während noch ein wirksamer Energietransfer vom Katheter auf das Ge-

webe gewährleistet wird. Während die hierin beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen bestimmte optische und mechanische Konstruktionen veranschaulichen, die beim Erreichen derartiger Ziele nützlich sind, werden es die Fachleute auf dem Gebiet zu schätzen wissen, dass andere Konstruktionen für diese Zwecke in ähnlicher Weise verwendet werden können gemäß den Prinzipien der vorliegenden Erfindung.

[0163] **Fig. 10** ist eine schematische Darstellung, die das Gerät **116** für die kombinierte invasive und partiell invasive biostimulatorische Bestrahlung eines Abschnittes des Herzens zeigt in Übereinstimmung mit einer alternativen bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Das Gerät **116** umfasst eine Konsole **112**, ähnlich der Konsole **12**, wie oben unter Bezug auf das Gerät **48** (**Fig. 3A**) beschrieben, wobei sowohl der Katheter **50** als auch der Wellenleiter **34** (in **Fig. 2B** gezeigt) daran gekoppelt sind. Das distale Ende **36** des Wellenleiters **34** ist in den Körper eines Patienten **118** eingeführt, wie beschrieben unter Bezug auf **Fig. 2B** oben, und bestrahlt das Herz **120** des Patienten epikardial. Das distale Ende **51** von Katheter **50** wird gleichzeitig in eine Herzkammer **120** eingeführt, um das Endocard zu bestrahlen. Die ECB-Bestrahlung deckt somit eine vergrößerte Fläche des ischämischen Herzgewebes von sowohl innerhalb als auch außerhalb des Herzens ab, so dass das therapeutische Maß an Bestrahlung einen vergleichsweise größeren Teil der Dicke der Herzwand erreicht als in anderen bevorzugten, oben beschriebenen Ausführungsformen. Es wird anerkannt werden, dass die bevorzugten, oben beschriebenen Ausführungsformen zu Zwecken der Veranschaulichung angeführt sind und der volle Schutzzumfang der Erfindung lediglich durch die Ansprüche beschränkt ist.

Patentansprüche

1. Gerät (**10**) zur Biostimulation von Herzmuskelgewebe umfassend:
eine elektromagnetische Strahlungsquelle (**24**) und ein zwischengeschaltetes optisches System (**22**), welches die elektromagnetische Strahlung empfängt und in einen Bereich des Herzmuskelgewebes weiterleitet, um diesen zu bestrahlen und dessen Biostimulation zu bewirken,
dadurch gekennzeichnet, daß das Gerät weiterhin umfaßt:
einen Echo-Wandler (**26**) im Zusammenwirken mit einer Echo-Abbildungsvorrichtung (**28**) zur Erzeugung einer Positionsinformation des Herzmuskelgewebes sowie
eine Befestigungseinrichtung (**30**), an welcher das zwischengeschaltete optische System (**22**) und der Echo-Wandler (**26**) befestigt sind und welche beide in einem festen räumlichen Abstand voneinander hält.

2. Gerät (**10**) nach Anspruch 1, bei welchem die

elektromagnetische Strahlungsquelle (**24**) eine kohärente Strahlungsquelle ist.

3. Gerät (**10**) nach Anspruch 2, bei welchem die kohärente Strahlungsquelle ein Diodenlaser ist.

4. Gerät (**10**) nach Anspruch 3, bei welchem der Diodenlaser eine Leistung im Bereich von 5 mW bis 5 W und eine Wellenlänge im Bereich von 250 nm bis 940 nm hat.

5. Gerät (**10**) nach Anspruch 1, bei welchem die elektromagnetische Strahlungsquelle (**24**) eine nicht kohärente Strahlungsquelle ist.

6. Gerät (**10**) nach Anspruch 5, bei welchem die nicht kohärente Strahlungsquelle eine Xenonlampe ist.

7. Gerät (**10**) nach Anspruch 6, bei welchem die Xenonlampe einen Strahlungsleistungsstrom von 30 mW/cm² bis 500 mW/cm² hat.

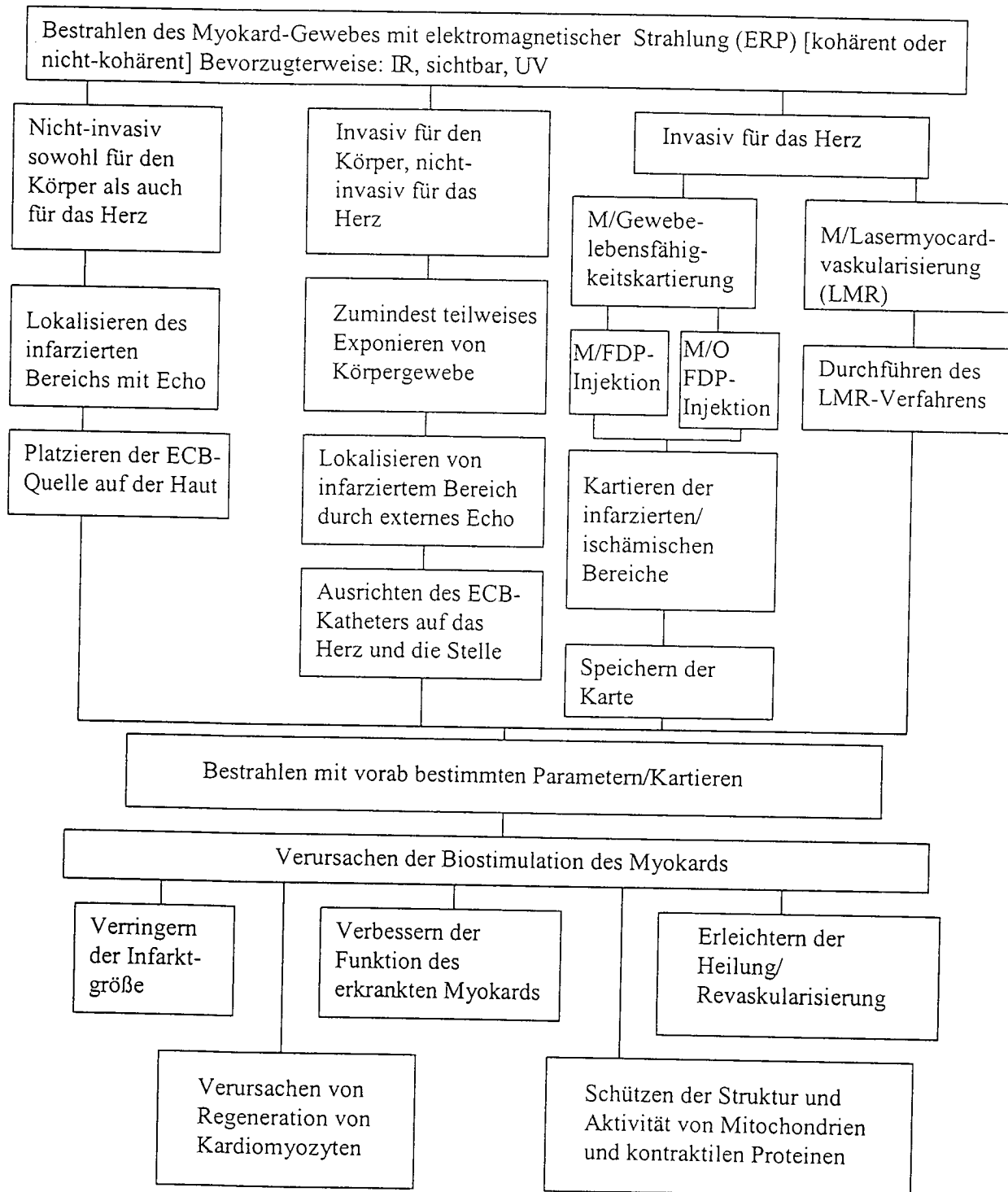
8. Gerät (**10**) nach einem der Ansprüche 1 bis 7 mit einem bewegten Arm, welcher das zwischengeschaltete optische System (**22**) trägt, sowie mit einer Servo-Einheit zum gesteuerten Bewegen des Armes.

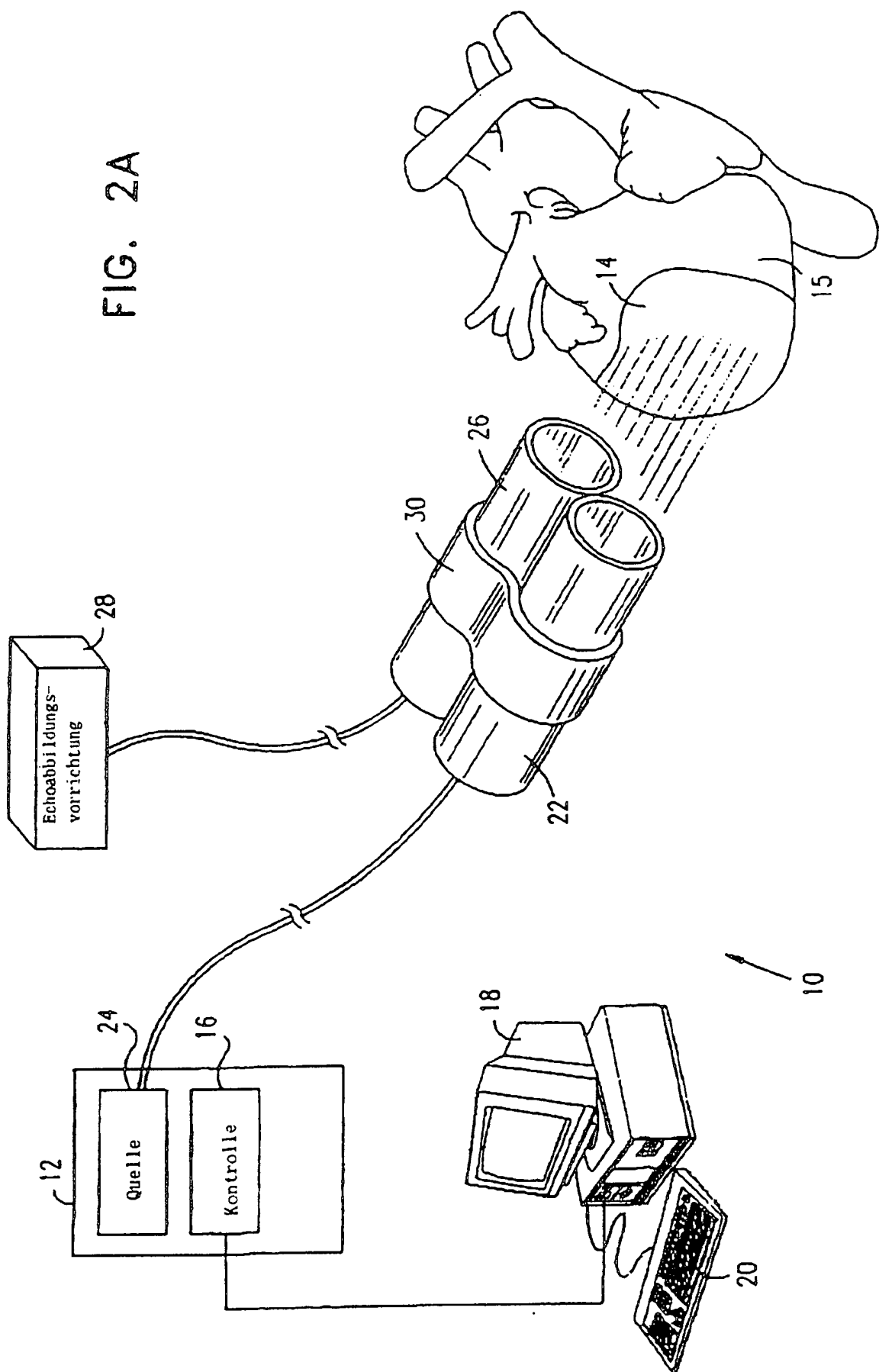
9. Gerät (**10**) nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei welchem das zwischengeschaltete optische System (**22**) ein Faseroptik-Lichtleiter ist, dessen distales Ende in die Brust des Patienten eingeführt wird und dessen proximales Ende mit der elektromagnetischen Strahlungsquelle in Verbindung steht.

Es folgen 18 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig. 1





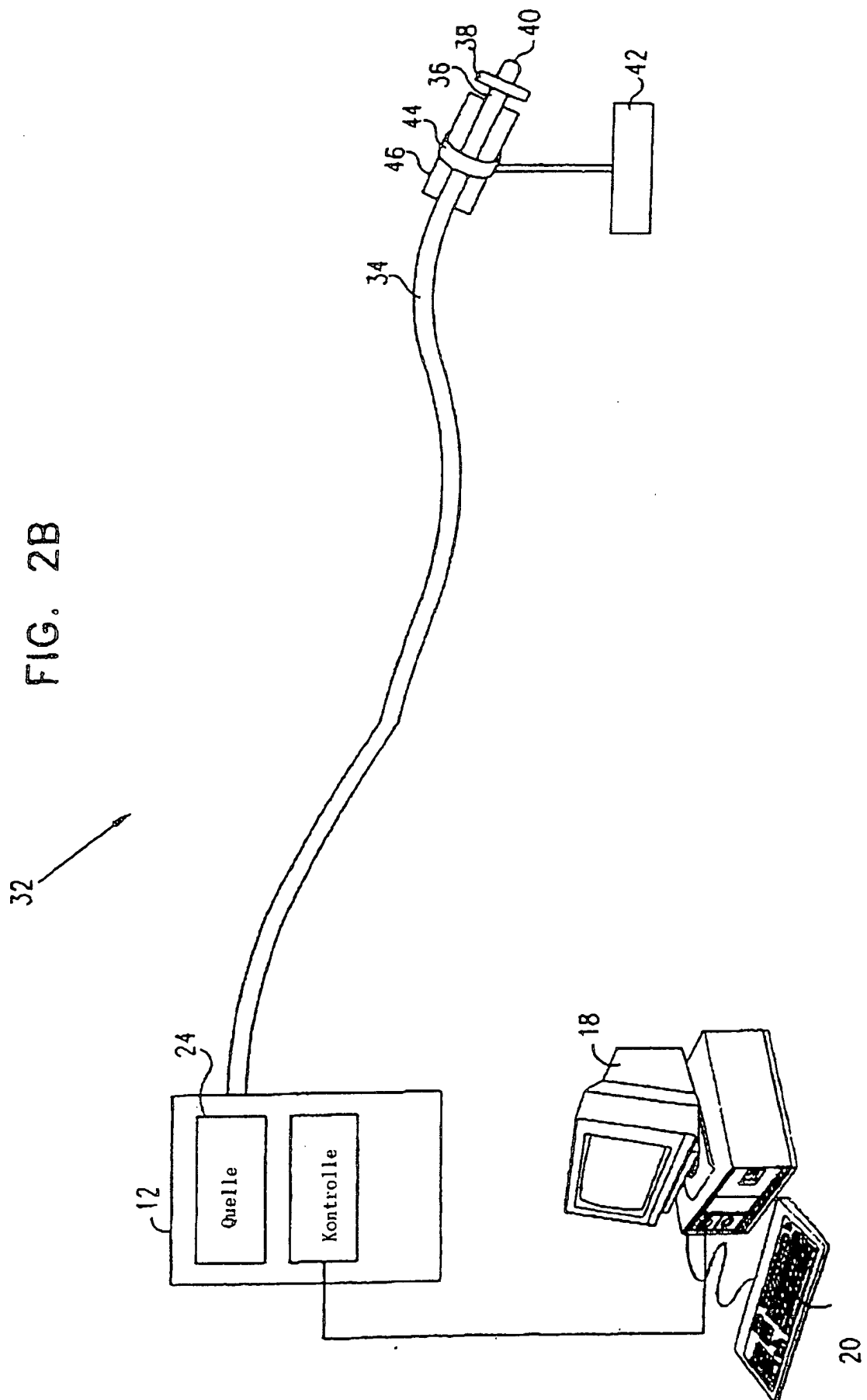


FIG. 3A

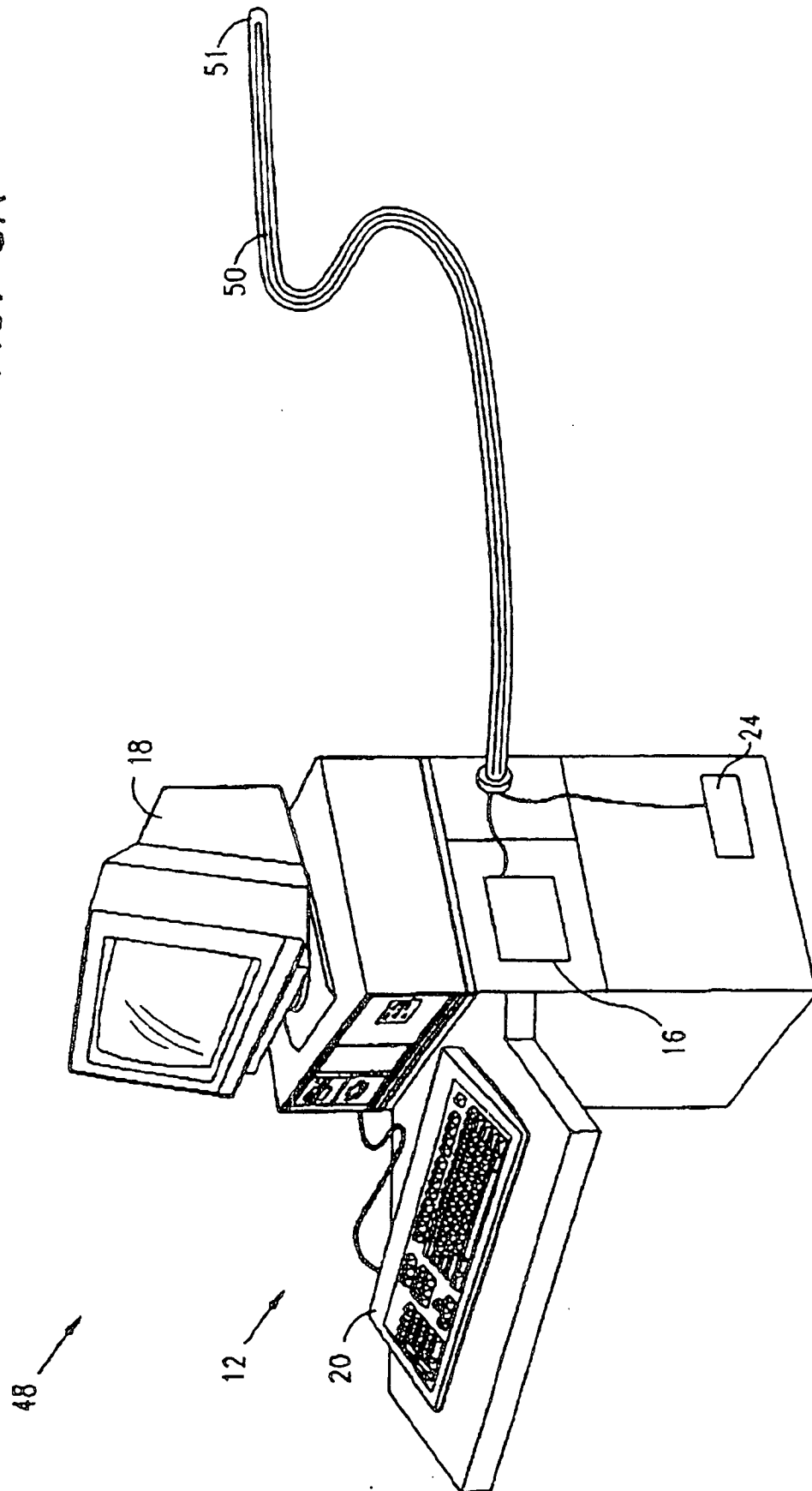


FIG. 3B

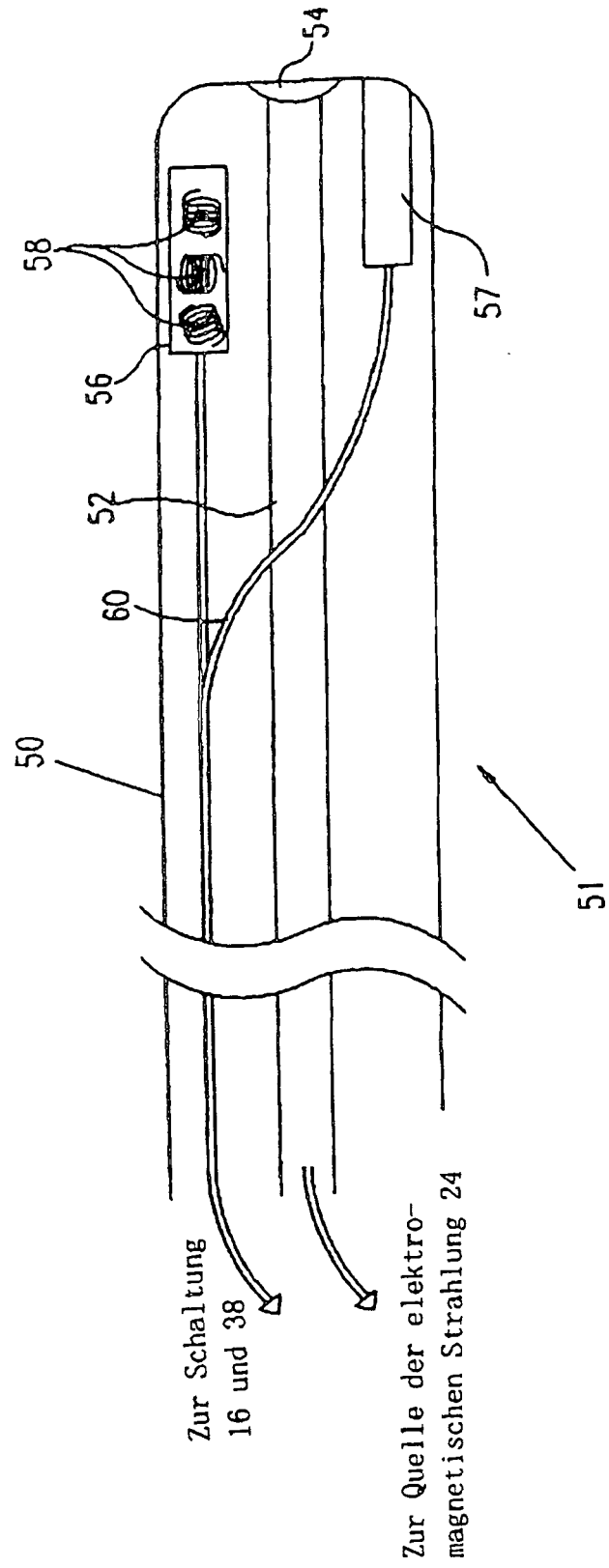


FIG. 3C

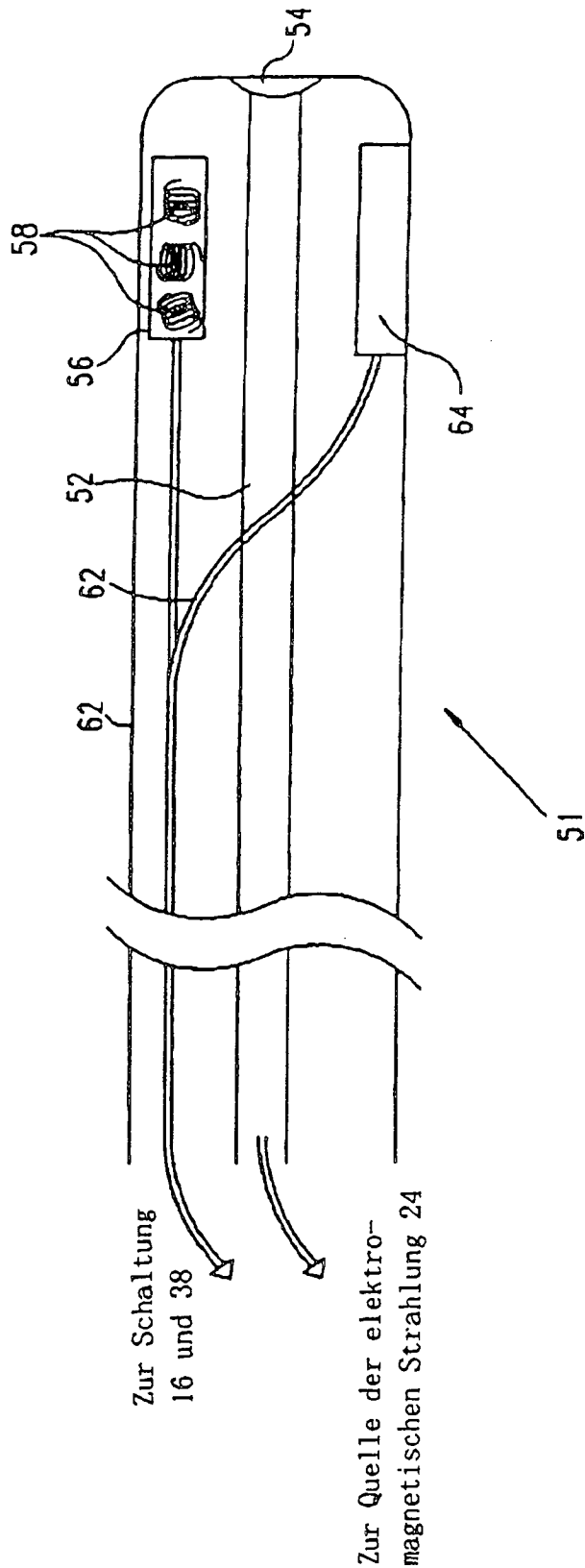


FIG. 4A

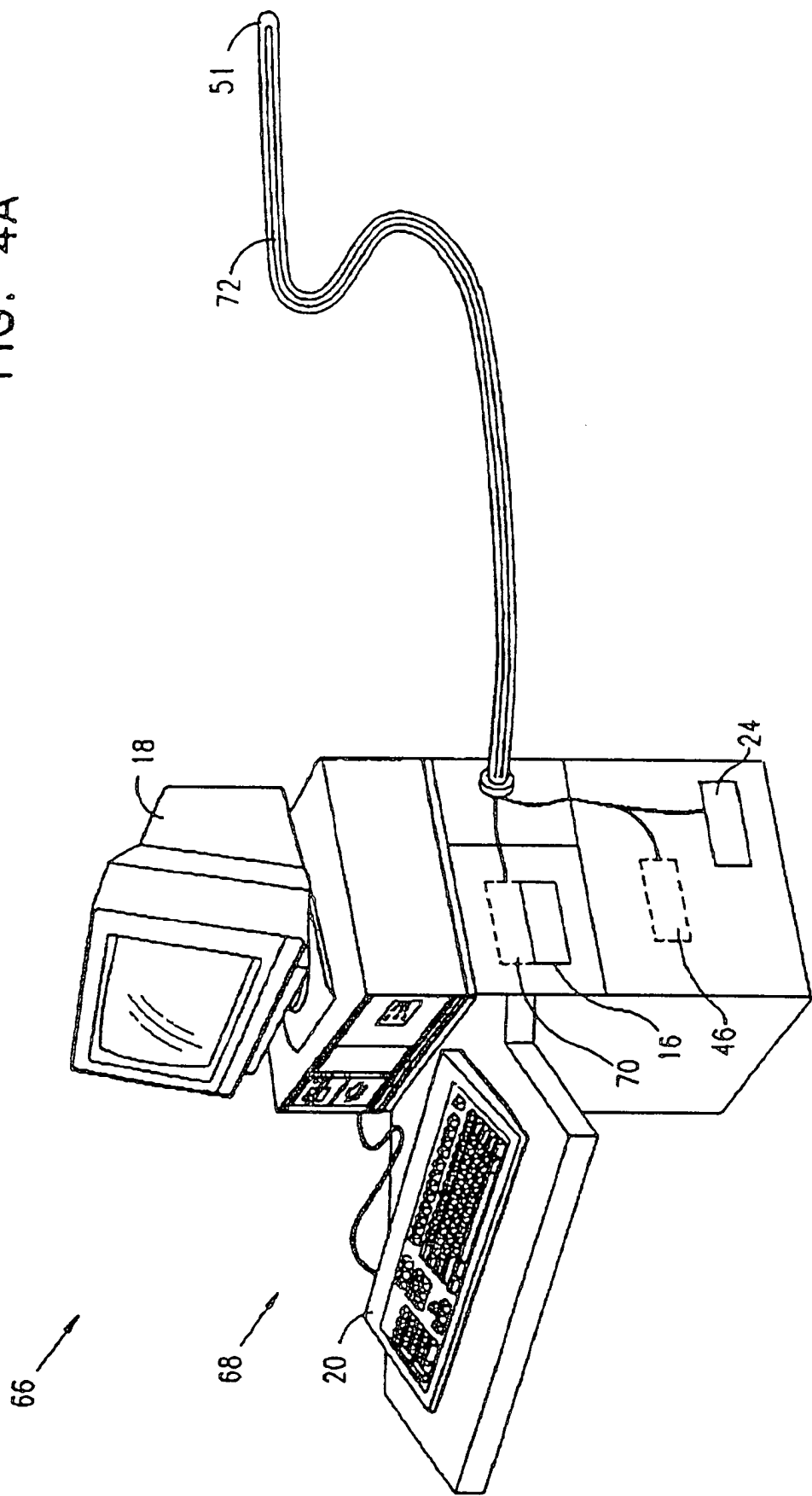


FIG. 4B

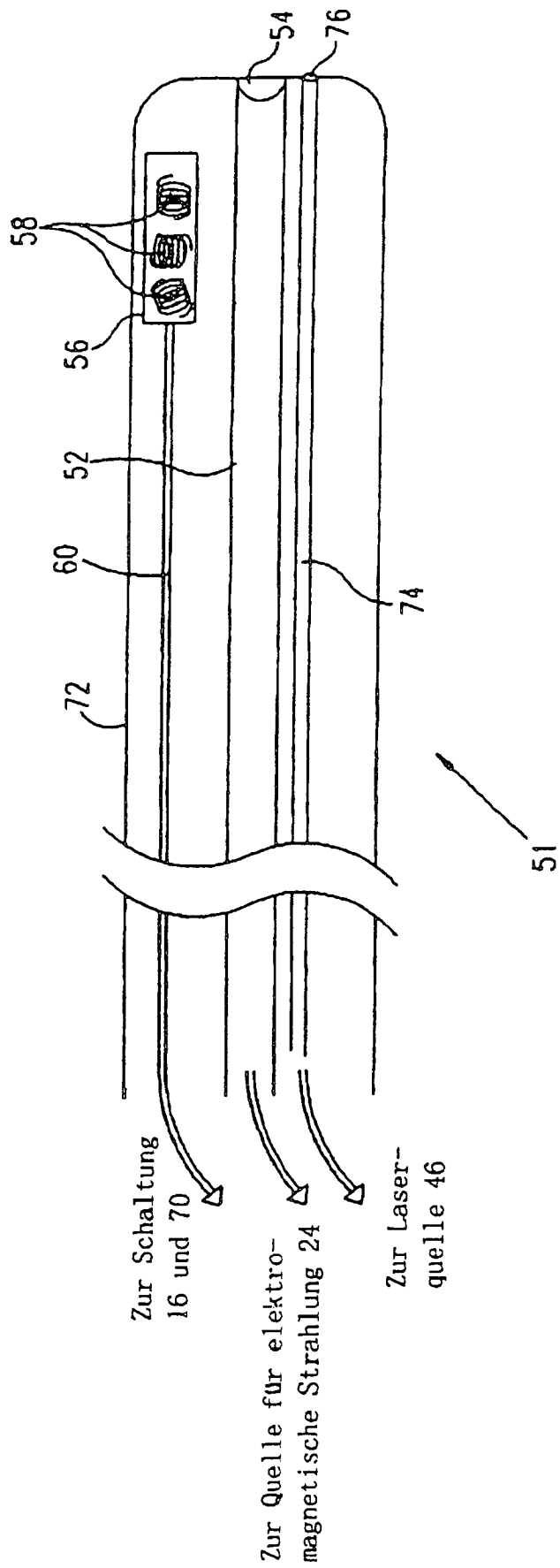
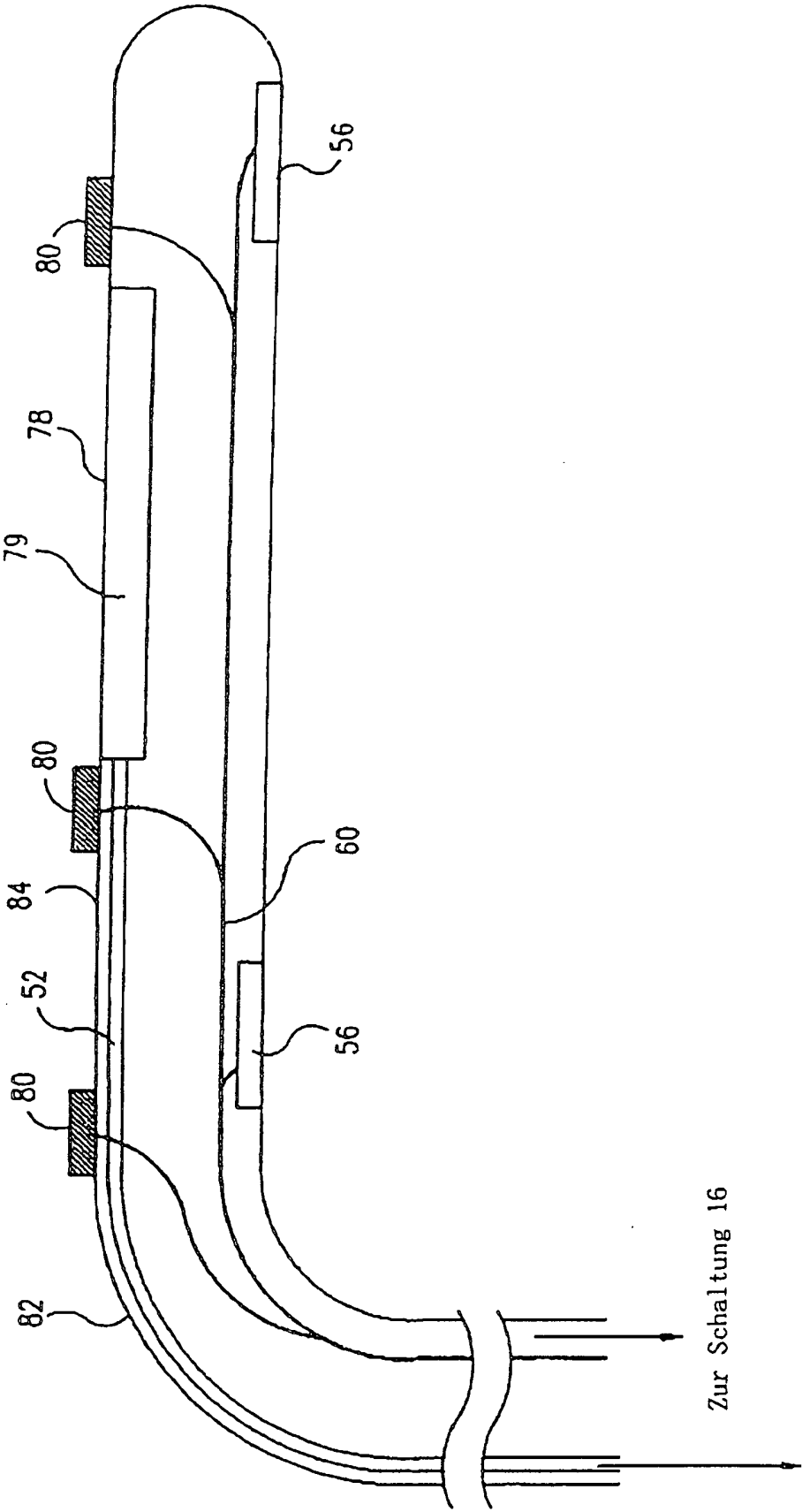


FIG. 5A



Zur Quelle für elektro-
magnetische Strahlung 24

Zur Schaltung 16

FIG. 5B

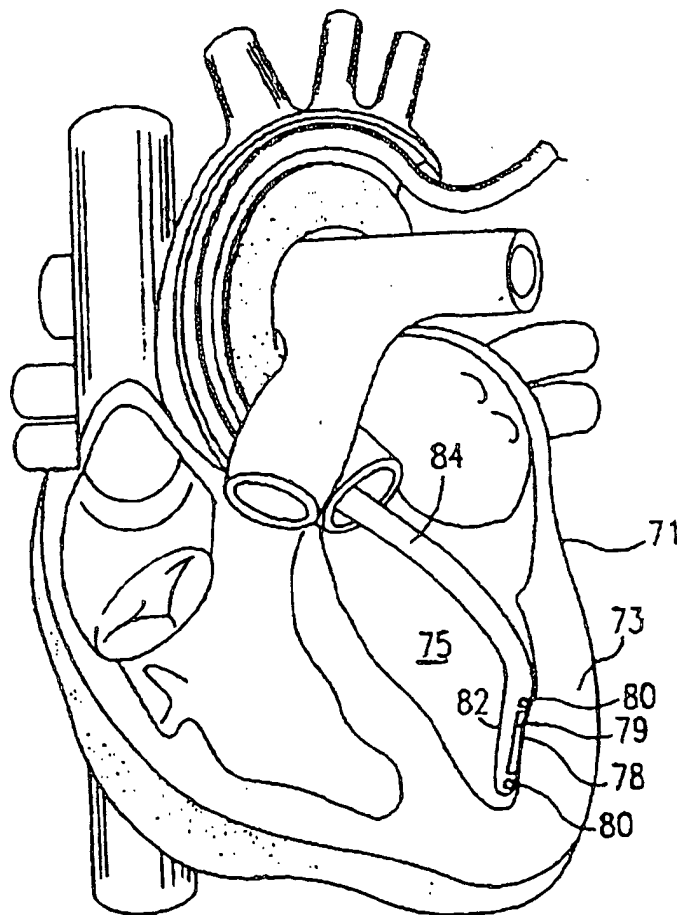


FIG. 6

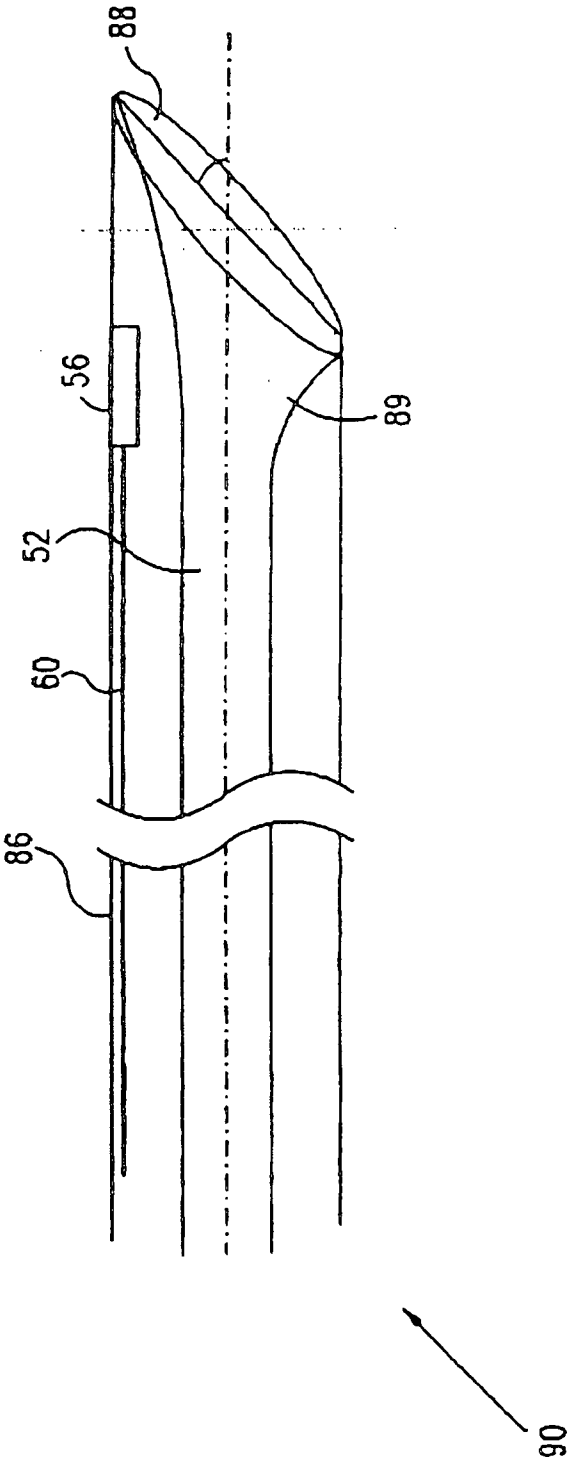


FIG. 7A

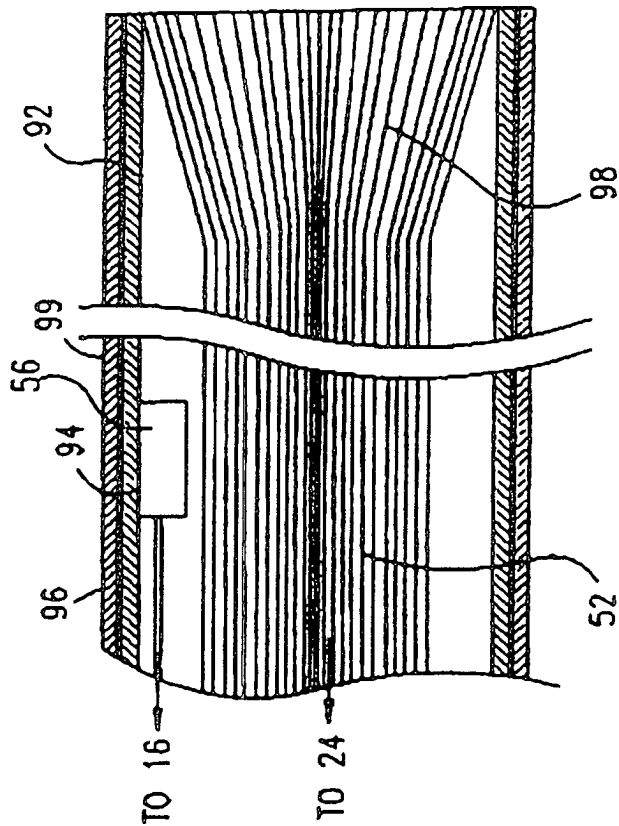


FIG. 7B

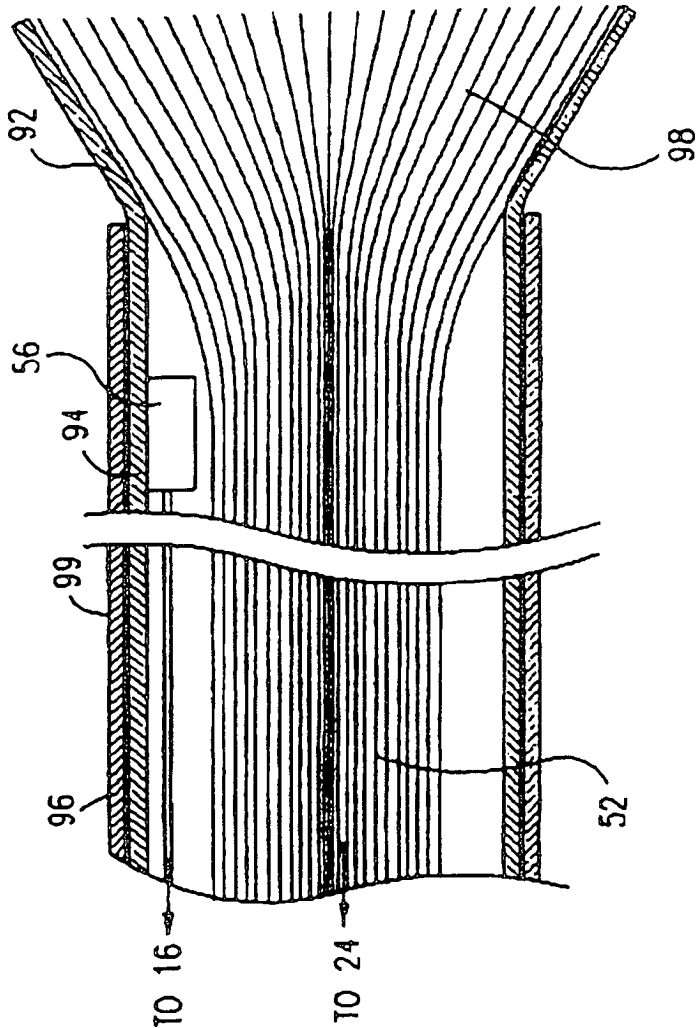


FIG. 8A

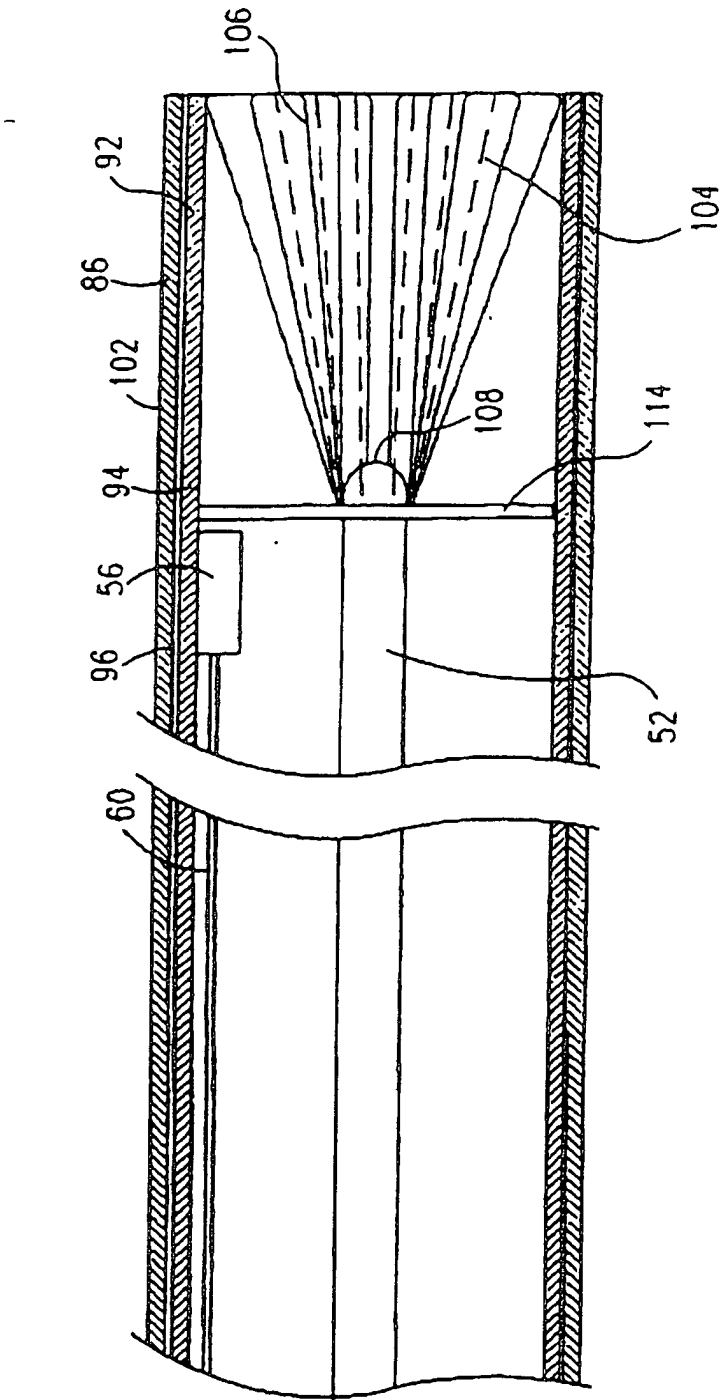


FIG. 8B

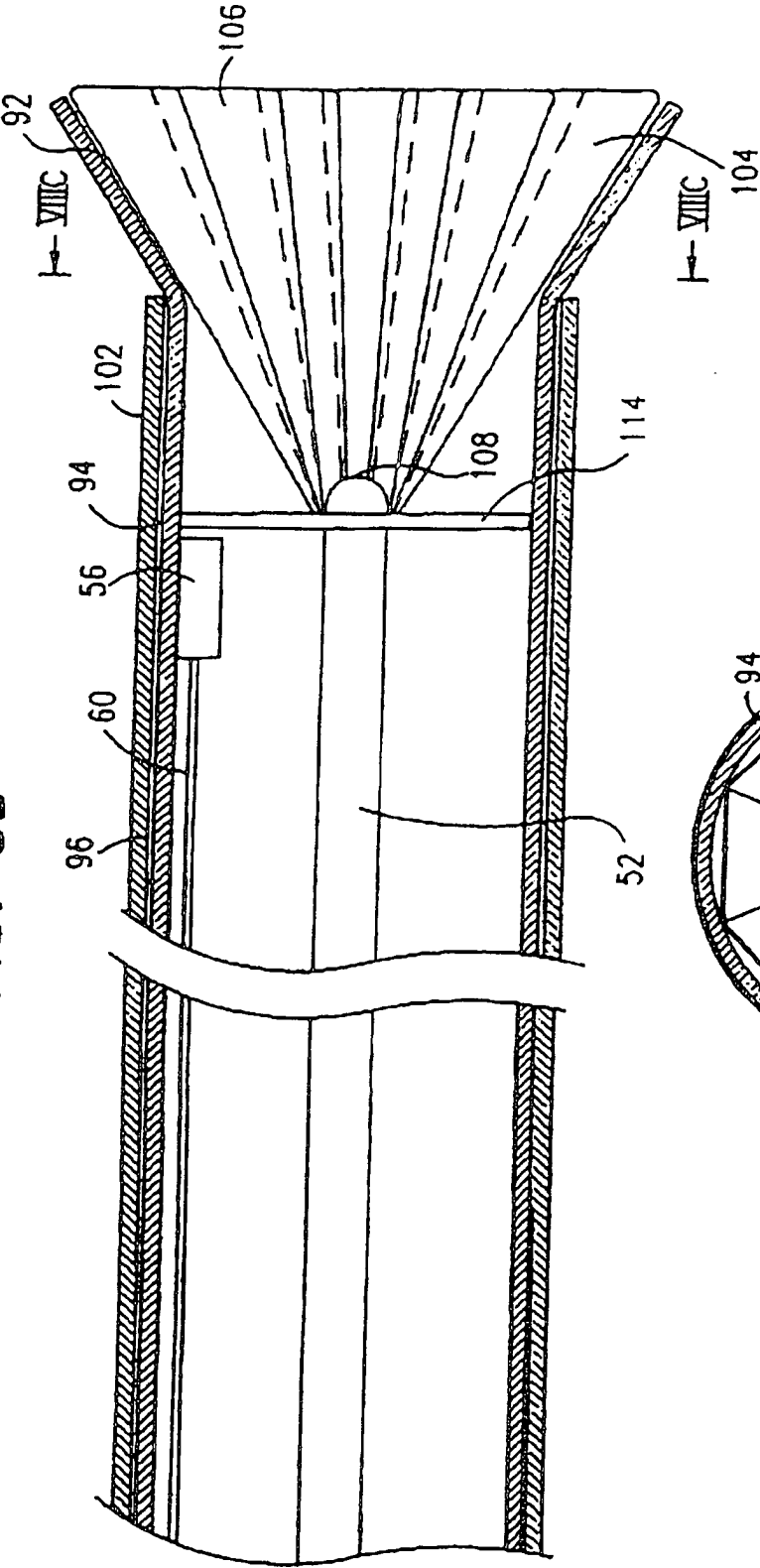


FIG. 8C

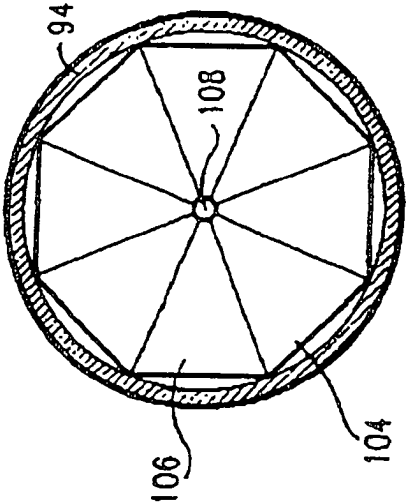


FIG. 9A

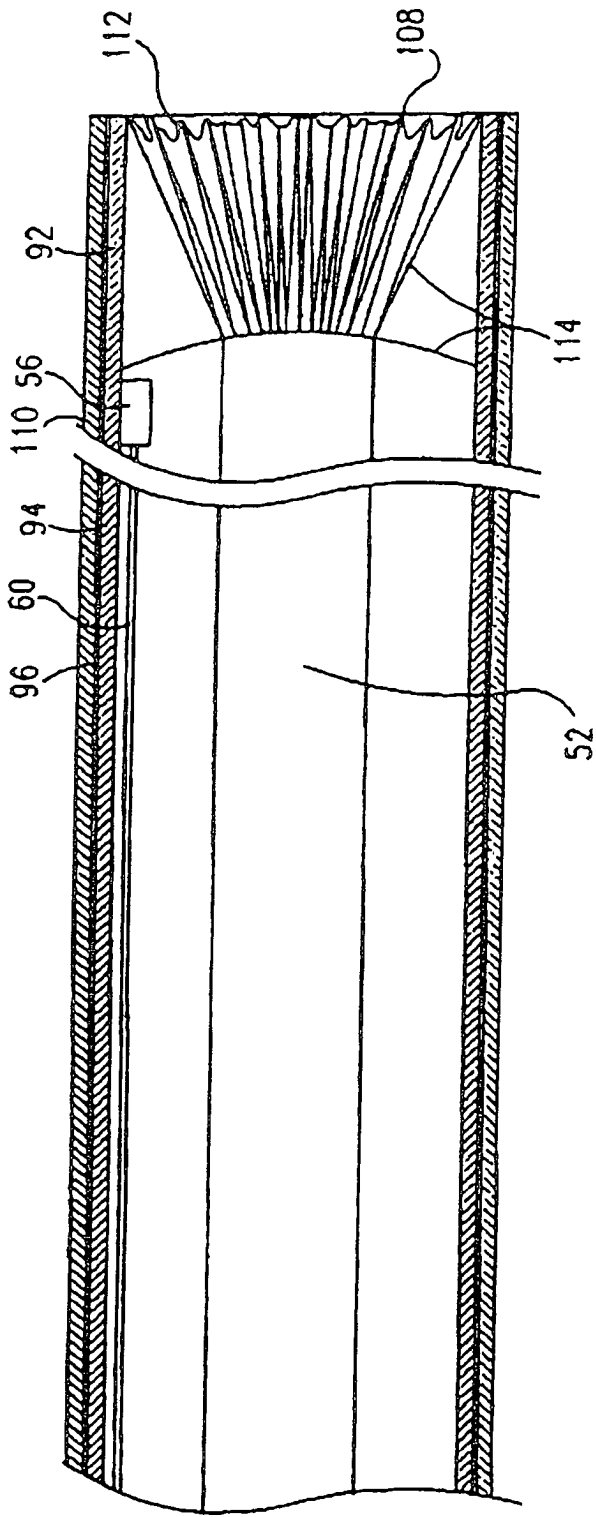


FIG. 9B

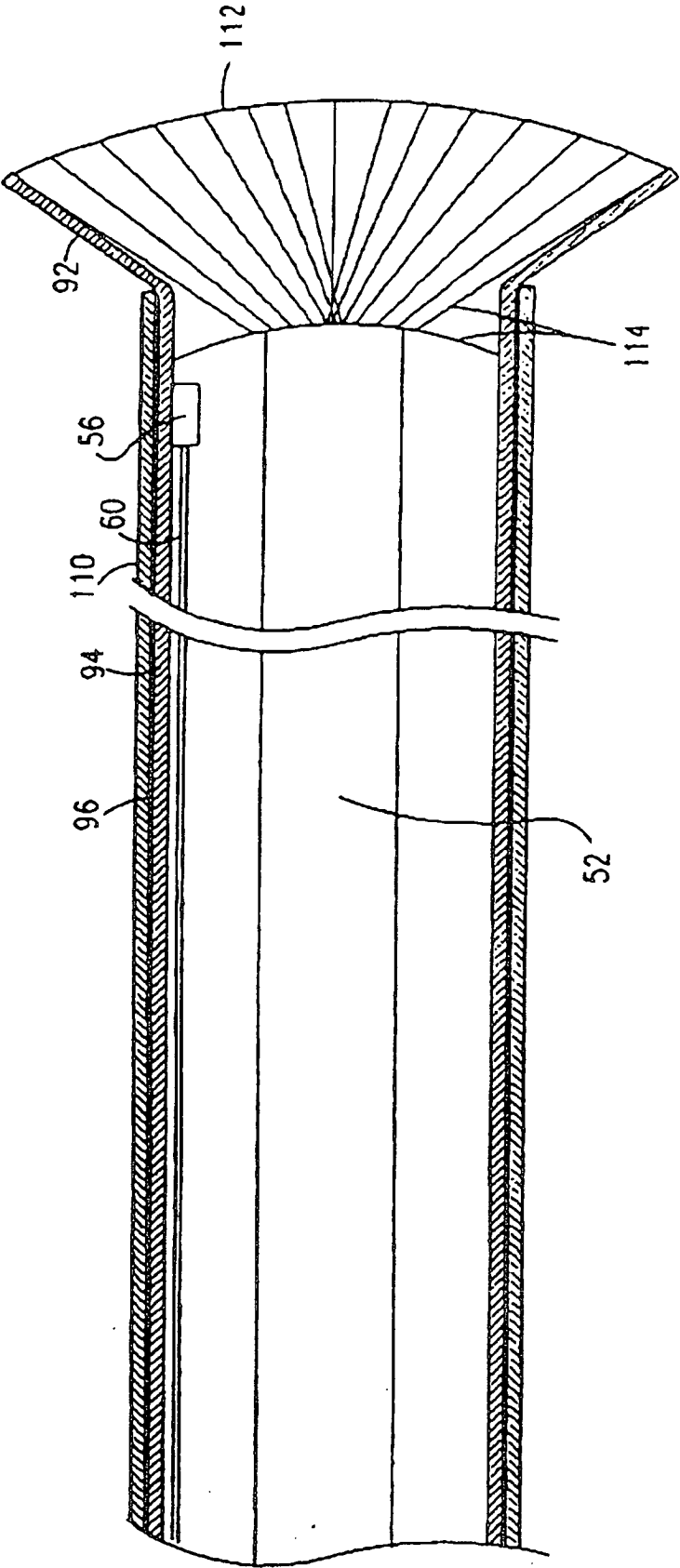


FIG. 10

