



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 18 433 T2** 2006.11.16

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 345 651 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61N 1/365** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 18 433.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/49620**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 991 449.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/053228**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.12.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **11.07.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.09.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **29.03.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.11.2006**

(30) Unionspriorität:

751079 28.12.2000 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

CH, DE, FR, LI, NL, SE

(73) Patentinhaber:

Meditronic, Inc., Minneapolis, Minn., US

(72) Erfinder:

**DENO, Curtis, D., Andover, MN 55304, US;
BENNETT, D., Tom, Shorview, MN 55126, US; IGEL,
David, Lino Lakes, MN 55014, US; HILL, R.,
Michael, Minneapolis, MN 55410, US**

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Sonnenberg &
Fortmann, 80331 München**

(54) Bezeichnung: **IMPLANTIERBARE MEDIZINISCHE VORRICHTUNG ZUR ÜBERWACHUNG VON KONGESTIVER HERZINSUFFIZIENZ**

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**BEREICH DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein implantierbare medizinische Vorrichtungen, und spezieller implantierbare Überwachungseinrichtungen zum Überwachen von Anzeichen akuter oder chronischer mechanischer Herz-Fehlfunktion, wie kongestive(m) Herzfehler/Herzinsuffizienz (CHF) oder kardiogenem Schock, um einem Arzt zu ermöglichen, den Zustand des Herzens zu diagnostizieren und geeignete Therapien zu verordnen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Bei Patienten, welche unter chronischem CHF leiden, manifestiert sich eine Erhöhung des/eines enddiastolischen Druckes im linken Ventrikel gemäß den von Frank und Starling vertretenen wohlbekannten heterometrischen Autoregulations-Prinzipien. Dies kann aufgrund einer Abnahme in (der) Funktionsfähigkeit("compliance") des linken Ventrikels auftreten, was mit erhöhter Ventrikelwandsteifigkeit einhergeht, während (das) enddiastolische Volumen des linken Ventrikels normal bleibt. CHF aufgrund chronischer Hypertonie, Ischämie, Infarkt oder idiopathischer Kardiomyopathie ist mit einer beeinträchtigten systolischen und diastolischen Funktion assoziiert, welche verminderte Atrium- und Ventrikel-Muskel-Funktionsfähigkeit("compliance") involviert. Dieses können Bedingungen sein, welche mit chronischen Krankheits-Prozessen oder Komplikationen von Herz-Chirurgie mit oder ohne speziellen Krankheits-Prozessen assoziiert sind. Die meisten Herzfehler-Patienten leiden normalerweise nicht unter einem Defekt des Leitungs-Systems, welcher zu Ventrikel-Bradykardie führt, sondern leiden eher unter Symptomen, welche eine allgemeine Schwächung der kontraktiven Funktion des Herzmuskels enthalten können, was von dessen Vergrößerung, beeinträchtigter/verschlechterter myokardialer Relaxation und unterdrückten Ventrikel-Füll-Merkmalen der auf die Kontraktion folgenden diastolischen Phase begleitet wird.

[0003] Lungenödem, Kurzatmigkeit und Unterbrechung von systemischem Blutdruck sind mit akuten Verschlimmerungen des/eines Herzfehlers assoziiert. Alle diese Krankheits-Prozesse führen zu unzureichender Herz-Ausgabe um milde oder mäßige Konditions-Niveaus und ordnungsgemäße Funktion anderer Körper-Organen aufrechtzuerhalten, und zu progressiver Verschlechterung, welche schließlich in kardiogenem Schock, Arrhythmien, elektromechanischer Dissoziation und Tod resultiert.

[0004] Solche Patienten werden normalerweise mit medikamentösen Therapien behandelt, inklusive Digitalis, was zu Toxizität und Effektivitäts-Verlust führen

kann. Kürzlich wurden viele inotrope Medikamente verfügbar, welche auf verschiedene Rezeptoren des Myozyt abzielen, und zum Zwecke direkter Stimulierung von Herz-Gewebe entworfen wurden, um Kontraktibilität zu erhöhen. Allerdings existieren über die Tatsache hinaus, dass diese Medikamente ihren vorgesehenen Zweck nicht immer erfüllen, viele mögliche unerwünschte Nebenwirkungen. Diese ist besonders für den Patienten charakteristisch, welcher unter Endzustand-Herzfehler leidet.

[0005] In den frühen Tagen der Verwendung implantierbarer Herzschrittmacher wurde beobachtet, dass paarweises Schrittmacherstimulieren (zwei oder mehr nahe beabstandete Schrittmacherstimulier-Pulse, welche beim Ablauf("Time-Out")(Ablauf) eines Escape-Intervals (Ablauf-Intervalls) verabreicht werden) und getriggertes oder gekoppeltes Schrittmacherstimulieren (einer oder mehrere Schrittmacherstimulier-Pulse, welche nach der Detektion einer P-Welle oder R-Welle am Ende eines Escape-Intervals verabreicht werden) mit verhältnismäßig kurzen Zwischen-Puls-Intervallen (150 zu 250 Millisekunden bei Hunden und ungefähr 300 Millisekunden bei menschlichen Subjekten) die Herzrate in vorteilhafter Weise verlangsamen und (die) Herz-Ausgabe erhöhen. Das Resultat des zweiten Pulses, welcher innerhalb des relativ refraktären Zeitraums der ersten schrittmacherstimulierten oder spontanen Depolarisierung angewendet wird, ist, dass der refraktäre Zeitraum verlängert wird, und eine Verlangsamung der Herzrate von ihrem spontanen Rhythmus ohne eine begleitende mechanische myokardiale Kontraktion bewirkt wird. Diese Verlangsamungs-Wirkung wurde seit damals in vielen Anwendungen eingesetzt, inklusive der Behandlung von Atrium- und Ventrikel-Tachycardien, wobei ein Einfach-Puls oder eine Folge von Pulsen zu einem spontanen Tachykardie-Ereignis gekoppelt sind, mit einer Koppel-Intervall, welches kürzer ist als das Tachykardie-Intervall, und als ein Anteil davon gesetzt werden kann, wie beispielsweise in US Patent Nr. 3,857,399 und 3,939,844 gelehrt wird. Das Verlangsamen der Herzrate mittels gekoppeltem Schrittmacherstimulieren wird von der Fähigkeit begleitet, die Rate mit anschließendem gekoppelten Schrittmacherstimulieren innerhalb weiter Grenzen zu erhöhen oder vermindern.

[0006] Gepaarte und gekoppelte Stimulation einer Herzkammer verursacht auch eine Potenzierung der/einer kontraktiven Kraft-Wirkung durch ein als post-extrasystolische Potenzierung (PESP) bekanntes Phänomenon, welches im Detail in dem erteilten US-Patent Nr. 5,213,098 beschrieben ist. Die Kontraktions-Kraft des Herzens ist während des Herz-Zyklus erhöht, in welchem die gepaarte oder gekoppelte Stimulation angewendet wird, und das Erhöhen hält über eine Anzahl anschließender Herz-Zyklen an, nimmt aber allmählich ab. Andere messbare PE-

SP-Wirkungen, welche ebenfalls fortbestehen, aber über eine Anzahl von Herz-Zyklen allmählich abnehmen, beinhalten Änderungen im systolischen Spitzen-Blutdruck, der Kontraktionsrate des Ventrikel-Muskels mit einer resultierenden Erhöhung der Anstiegsrate des intraventrikulären Drucks (dP/dt), ein Anstieg im koronaren Blutfluss und ein Anstieg in der Sauerstoff-Aufnahme des Herzens pro Schlag. Forscher haben beobachtet, dass PESP von einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoff-Verbrauchs von 35% auf 70% im Vergleich mit Einfach-Puls-Stimulation der gleiche Rate begleitet war, und wurde mit einer signifikanten Verbesserung des/eines Ausstoß-Anteils assoziiert. Das Zufügen eines dritten Stimulus erhöhte die myokardiale Sauerstoff-Aufnahme noch weiter, ohne irgendeine begleitende beobachtete Erhöhung an Herz-Kontraktions-Kraft. Die Änderungen des/eines koronaren Flusses (sind) grob parallel zum Sauerstoff-Verbrauch des Herzens, wie in solchen Studien beobachtet wurde.

[0007] Die mittels gepaarter Stimulation erzeugte ausgeprägte Potenzierungs-Wirkung führte bestimmte Forscher dazu, zu spekulieren, dass PESP-Stimulation zum Herzfehler-Behandeln bei Menschen förderlich sein würde, und führten Studien unter Verwendung der Technik zur Behandlung bei Hunden induzierten akuten Herzfehlers durch. Von mehreren Forschern wurden mittels solch eines gepaarten Schrittmacherstimulierens bei diesen Hunden erzeugte Verbesserungen der/einer Leistungsfähigkeit und Herz-Ausgabe des linken Ventrikels beobachtet. In anderen Untersuchungen, welche an verhältnismäßig normalen Hunde-Herzen ausgeführt wurden, wurde bestätigt, dass paarweises Schrittmacherstimulieren keine Erhöhung an Herz-Ausgabe zeigte, am wahrscheinlichsten aufgrund Reflexkompensation. Frühe Forscher führten eine große Anzahl von Tier- und Menschen-Studien durch, welche gepaarte und gekoppelte Stimulation der Atrium- und Ventrikel-Kammern verwen(de)ten, und in einer Anstrengung, den PESP-Effekt einzusetzen, wurden medizinische Vorrichtungen von Medtronic Inc. und anderen Firmen verfügbar gemacht. Allerdings hat es sich herausgestellt, dass die Anwendung nahe zeitlich angeordneter gepaarter und gekoppelter Schrittmacherstimulier-Pulse, insbesondere die Hochenergie-Schrittmacherstimulier-Pulse, welche zu dieser Zeit in implantierbaren Schrittmachern eingesetzt wurden, eine Tachyarrhythmie in dafür anfälligen Patienten-Herzen auslösen könnte. Die Anstrengungen, sich auf die PESP-Wirkungen zu konzentrieren/spezialisieren ("capitalize") wurden größtenteils abgebrochen. Eine Historie der durchgeführten Untersuchungen und Studien ist in dem oben zitierten '098-Patent angegeben.

[0008] Seit Doppelkammer-Schrittmacherstimulieren entwickelt wurde, wurden herkömmliche atrio-ventrikuläre (AV) synchrone Schrittmacherstimu-

lier-Systeme, inklusive von Medtronic, Inc. und anderen Firmen vertriebene DDD- und DDDR-Schrittmacherstimulier-Systeme, auch zur Behandlung von CHF sowie einer Vielzahl von Bradykardie-Zuständen verschrieben. Bestimmte Patientengruppen, welche unter Herzfehler-Symptomen mit oder ohne Bradykardie leiden, neigen dazu, hämodynamisch mit AV-synchronem Schrittmacherstimulieren aufgrund des ergänzten Beitrags atrialer Kontraktion zu(r) Ventrikel-Befüllung und anschließender Kontraktion in besserer Verfassung zu sein. Allerdings führt fest oder mittels physiologischem Sensor getriebenes Raten-abhängiges Schrittmacherstimulieren bei solchen Patienten nicht immer zu einer Verbesserung an kardialer Ausgabe und Erleichterung der Symptome, welche solche Krankheitsprozesse begleiten, da es schwierig ist, das Ausmaß an Beeinträchtigung kardialer Ausgabe einzuschätzen, welches von CHF verursacht wird, und die Schrittmacherstimulier-Parameter festzustellen, welche zum Maximieren der/einer kardialen Ausgabe optimal sind. Die Stärke der AV-Verzögerung ist ein Faktor, welcher das/ein Gewinnen von Druckdaten voraussetzt, was eine extensive Patienten-Belastung ("work-up") involviert, wie im erteilten U.S. Patent No. 5,626;623 ausgeführt ist.

[0009] Das oben-zitierte '098 Patent offenbart einen kardialen PESP-Schrittmacherstimulier-Energie-Stimulator zum Applizieren gepaarter und/oder getriggelter Schrittmacherstimulier-Pulse an das/den rechte Atrium und/oder Ventrikel, welcher beinhaltet: einen oder mehrere Sensoren und Signalverarbeitungs-Verschaltung zum Steuern der Frequenz von Herzzyklen oder deren Anzahl zwischen periodischem Verabreichung getriggertem oder gepaartem Schrittmacherstimulieren um den PESP-Effekt für die Behandlung von CHF oder anderen kardialen Fehlfunktionen zu induzieren und optimieren. Ein erster Sensor, beispielsweise ein ventrikulärer oder arterieller Blut-Druck- oder -Fluss-Sensor, wird zum Überwachen der Leistungsfähigkeit des Herzens und zum Entwickeln eines kardialen Leistungsfähigkeit Index (CPI) eingesetzt. Ein zweiter Sensor, beispielsweise ein im Koronar-Sinus angeordneter Sauerstoff-Sättigungs-Sensor, wird zum Überwachen von kardialen Muskel-Stress und Entwickeln eines kardialen Stress-Index (CSI) zum Ausgleichen von Leistungsfähigkeit und Stress eingesetzt. Der offenbarte PESP-Stimulator kann in ein Zweikammer(DDD)-Schrittmacherstimulier-System mit oder ohne physiologischer Raten-Steuerung und mit oder ohne Backup-Kardioversion-/Defibrillations-Therapie-Möglichkeiten oder in einer separaten Einzelzweck-Einrichtung eingearbeitet sein/werden. Der PESP-Stimulator findet besonders zur/bei atrialer Stimulation zur Erhöhung der/einer Befüllung der Ventrikel Anwendung.

[0010] Eine Reihe von PCT-Veröffentlichungen, in-

klusive beispielsweise PCT WO 97/25098, beschreiben das Applizieren eines oder mehrerer "non-excitatory" anodaler oder kathodaler Stimulations-Pulse an das Herz und behaupten, dass Verbesserungen an LV-Leistungsfähigkeit realisiert werden können, ohne das Herz zu fangen ("capturing"). In einem weiteren, erteilten U.S. Patent No. 5,800,464, wird dem Herz anodales Unter-Schwelle-Stimulieren verabreicht, um das Herz dazu zu konditionieren, auf die herkömmlichen kathodalen Über-Schwelle-Schrittmacherstimulier-Pulse mechanisch kräftiger zu antworten.

[0011] Es wurden daher verschiedene Stimulations-Regime zur Behandlung von Herzfehlern, inklusive CHF, vorgeschlagen, welche Applizieren von gepaarten oder gekoppelten Über-Schwelle- und/oder Unter-Schwelle-Schrittmacherstimulier-Pulsen oder Pulszügen involvieren. Darüber hinaus wurden in den oben- genannten Patenten und Veröffentlichungen verschiedene Elektroden für Einzel-Stelle- und Mehrfach-Stelle-Verabreichung der Stimulations-Pulse zu einer oder mehreren Herzkammer(n) vorgeschlagen. Allerdings bleibt es schwierig, geeignete Kandidaten ökonomisch zu bestimmen, welche von einer solchen Stimulation profitieren würden, und die Effizienz eines/einer gegebenen Stimulations-Regimes und/oder Elektroden-Anordnung zu messen. Bei einem Herzfehler-Patient müssen extensive Katheterisierungs-Prozeduren durchgeführt werden, um festzustellen, ob er oder sie ein Kandidat zur Implantation eines solchen Systems ist. Ferner muss die Effizienz jedweder gegebenen Behandlung bei der Implantierung und in periodischen klinischen Nachsorge-Tests nach der Implantierung geprüft werden. Das Patienten work-up und Nachsorge-Testen muss bekannte Patienten-Aktivitäten, Patienten-Haltung("posture"), und ob der Patient wach ist oder schläft, berücksichtigen oder simulieren, um für den Herzfehler-Zustand über einen täglichen Zeitraum repräsentativ zu sein.

[0012] Erfassungs-Kapazitäten für physiologische Daten und Einrichtungs-Betriebsdaten wurden in moderne implantierbare Herz-Schrittmacher und implantierbare Kardioverter/Defibrillatoren (ICDs) aufgenommen, um eine Aufzeichnung von Bradykardie- oder Tachyarrhythmie-Episoden und die vom Schrittmacher oder ICD auf diese bereitgestellte Antwort bereitzustellen. Die gespeicherten physiologischen Einrichtungs-Betriebs-Daten und Patienten-Daten sowie Echtzeit-EGM-Daten können zur Darstellung und Analyse durch Bereitsteller medizinischer Pflege zu einem externen Programmierer Aufwärtsverbindungsstelemetrisch übertragen werden, was in Fachkreisen wohl bekannt ist.

[0013] Darüber hinaus wurden implantierbare kardi-ale Überwachungseinrichtungen klinisch dazu verwendet oder zur Verwendung vorgeschlagen, um hä-

modynamische und elektrische Signale eines Patienten-Herzens zu überwachen, welche derzeit keine Stimulations-Fähigkeiten, beispielsweise kardiales Schrittmacherstimulieren oder Kardioversion/Defibrillation beinhalten. Solche implantierbaren Überwachungseinrichtungen werden in Patienten implantiert, um Daten über einen längeren Zeitraum zu entwickeln/gewinnen("develop") als in der klinischen Sitzung, welche in der gleichen Weise abgerufen werden können, und dazu verwendet werden können, eine kardi-ale Fehlfunktion, inklusive CHF zu diagnostizieren, welche sich sporadisch oder unter bestimmten Belastungen und Stress des täglichen Lebens manifestiert.

[0014] Eine solche implantierbare EGM-Überwachungseinrichtung zum Aufzeichnen des kardialen Elektrogramms von entfernt vom Herz angeordneten Elektroden, wie im erteilten U.S. Pat No. 5,331,966 und in PCT Veröffentlichung WO 98/02209 offenbart, ist im Medtronic® REVEAL® Insertable Loop Recorder ausgeführt, welcher schrittmacherstimulierte Gehäuse-EGM Elektroden aufweist. Höherentwickelte implantierbare hämodynamische Überwachungseinrichtungen (IHMs) zum Aufzeichnen des EGM von im Herz oder um dieses herum platzierten Elektroden und anderer physiologischer Sensor-abgeleiteter Signale, beispielsweise eines oder mehrere von: Blutdruck, Blutgasen, Temperatur, elektrischer Impedanz des Herzens und/oder der Brust und Patienten-Aktivität wurden ebenfalls vorgeschlagen. Der Medtronic® CHRONICLE® IHM ist ein Beispiel einer solchen Überwachungseinrichtung, welche durch eine Leitung von der im herkömmlich("commonly") erteilten U.S. Pat. No. 5,564,434 beschriebenen Art angekop-pelt ist, welcher kapazitive Blutdruck und Temperatur-Sensoren sowie EGM-Erfassungs-Elektroden aufweist.

[0015] Wenn sie in Patienten implantiert werden/sind, welche unter kardialen Arrhythmien oder Herzfehler leiden, sammeln solche implantierbaren Überwachungseinrichtungen Datum- und Zeit-gestempelte Daten, welche zum Bestimmen des Zustandes des Herzens über eine ausgedehnten Zeitraum, und während der Patient täglichen Aktivitäten nachgeht, verwendet werden können.

[0016] Im erteilten U.S. Patent No. 6,104,949 ist ein(e) CHF-Überwachungseinrichtung/Stimulator offenbart, welcher die Trans-Thorax("trans-thoracic") Impedanz sowie Patientenlage aufnimmt, und eine Aufnahme davon bereitstellt, um den Grad und (die) Progression von CHF zu diagnostizieren und einzuschätzen. Die aufgenommene Trans-Thorax-Impedanz ist vom Blut- oder Fluid-Gehalt der Lungen abhängig und hilft bei der Detektion und Quantifizierung von Lungenödem, welche für CHF symptomatisch ist.

[0017] Die Trans-Thorax-Impedanz ist Lage-beeinflußt, d.h. dadurch, ob das Subjekt liegt oder steht, und die aufgenommene Trans-Thorax-Impedanz wird mit der Ausgabe des Patientenlage-Detektors korreliert, um eine Feststellung betreffs Anwesenheit von und Grad von Lungenödem für Entscheidungen betreffs Therapie-Verabreichung und/oder Speicherung physiologischer Daten vorzunehmen.

[0018] In U.S. Patent No. 5,417,717 ist ein(e) Überwachungseinrichtung/Stimulator offenbart, welche(r) Niveaus kardialer Funktion überwacht und bewertet, was einem Arzt ermöglicht, über den Therapiemodus zu entscheiden, wenn Therapie angezeigt ist. Die/der Überwachungseinrichtung/Stimulator bewertet Impedanz-, EGM-, und/oder Druck-Messungen, und berechnet dann verschiedene kardiale Parameter. Die Resultate dieser Berechnungen bestimmen den zu wählenden Therapiemodus. Therapie kann durch die Einrichtung selber verabreicht werden, oder es kann telemetrisch ein Steuersignal zu verschiedenen peripheren Einrichtungen übertragen werden, welche darauf abzielen, die Herzfunktion zu unterstützen. Alternativ hierzu kann die Einrichtung dazu programmiert werden, Information zu überwachen und entweder zu speichern oder telemetrisch zu übertragen, ohne Therapie zu verabreichen.

[0019] Insbesondere überwacht der/die implantierbare Überwachungseinrichtung/Stimulator konventionelle Parameter der/des kardialen Funktion und Kontraktions-Zustands, inklusive aller Phasen des kardialen Zyklus. Daher beinhalten Bewertungen des/eines gemessenen Kontraktions-Zustands Anzeichen von sowohl kardialer Relaxation wie Kontraktion. Bei Verwendung der Doppel-Quellen-Ventrikulär-Impedanz-Plethysmographie-Technik, welche in U.S. Pat. No. 4,674,518 beschrieben ist, überwacht die/der Überwachungseinrichtung/Stimulator kardiale Funktion durch Bewerten hämodynamischer Veränderungen des/eines Ventrikel-Befüllens und Ausstoßens oder durch Berechnen von Isovolumische-Phase-Indizes("isovolumic phase indices") mittels bekannter Algorithmen. Die primären Berechnungen involvieren: (1) die zeitliche Änderungsrate von Druck oder Volumen, dP/dt oder dV/dt , als isovolumische Indikatoren von Kontrahierbarkeit; (2) Ausstoß-Anteil als ein Ausstoß-Phasen-Index der/einer kardialen Funktion gemäß dem bekannten Quotient aus (Herz)schlag-Volumen geteilt durch enddiastolisches Volumen; (3) Maximal Elastanz, E_M ; (4) Regressions-Steigung durch Druck-Volumen-Maximum-Punkte als ein weiterer Ausstoß-Phasen-Index für Kontrahierbarkeit unter Verwendung des Verfahrens von Sagawa; (5) (Herz)schlag-Arbeit gemäß der bekannten Druck-Volumen-Integration; (6) der Zeitverlauf von (end)diastolischen Druck-Volumen-Minimum-Messungen gemäß dem Verfahren von Glantz als ein Maß der/einer diastolischen Funktion; und (7) Berechnung kardialer Ausgabe gemäß dem bekannt-

ten Produkt aus Herzrate und (Herz)schlag-Volumen als ein Index der/einer globalen Funktion.

[0020] Während Messung und Speicherung dieser Gruppe von Parametern kardialer Funktion und kardialen Kontraktions-Zustands wertvolle Information über den Herzfehler-Zustand bereitstellen kann, gibt es andere Parameter, welche von noch größerem Wert sind. Momentane Veränderungen des autonomen Zustands eines Patienten können Blutdruck (P), Herzfrequenz, und Druck-Änderungs-Rate (dP/dt) von Kontrahierbarkeits-Messungen verändern, und nicht eine "wahre" Funktions-Zustand-Änderung des Herzens widerspiegeln. Solche momentanen Änderungen des/eines autonomen Zustands sind von Lageveränderungen verursacht, wie in dem oben zitierten '949 Patent und anderen Bewegungen angemerkt, wie Herabbeugen zum Aufheben eines Objektes oder plötzliches Aufstehen von einer sitzenden oder angelehnten/gestützten Position. Es wäre wünschenswert, mittels verbesserter Signalverarbeitung verhältnismäßig einfach zu messender kardialer Signale und Zustände, kardiale Daten zu erhalten, welche eine verbesserte Einschätzung des/eines kardialen Kontraktions-Fehlfunktions-Zustand bereitstellen (anstelle eines Lungenödem-Maßes wie im '949 Patent) welche weniger sensitiv gegenüber solchen Patientenbewegungen und Lageveränderungen sind.

Zusammenfassung der Erfindung

[0021] Gemäß der vorliegenden Erfindung misst eine) implantierbarer Stimulator und Überwachungseinrichtung eine Gruppe von Parametern, welche auf den Herzfehler-Zustand hinweisen, wobei EGM-Signale, Messungen von Blutdruck, inklusive absolutem Druck P, entwickeltem Druck DP ($DP = \text{systolisch } P - \text{diastolisch } P$), und/oder dP/dt , und Messungen des/eines Herzkammer-Volumens (V) über einen oder mehrere kardiale Zyklen eingesetzt werden. Diese Parameter beinhalten: (1) Relaxations- oder Kontraktions-Zeitkonstante τ ; (2) Mechanische Restitution (MR), d.h. die mechanische Antwort einer Herzkammer auf vorzeitige an der Herzkammer aufgebrachte Stimuli, (3) Rezirkulations-Anteil (RF), d.h. die Rate des/eines Abfalls von PESP-Effekten über eine Reihe von Herzzyklen; und (4) endsystolische Elastanz (E_{ES}), das heißt die Verhältnisse von endsystolischem Blutdruck P zu Volumen V.

[0022] Diese Herzfehler-Zustands-Parameter werden periodisch bestimmt, unabhängig von Patienten-Haltung und -Aktivitäts-Niveau. Allerdings werden nur bestimmte der Parameter gemessen oder nur bestimmte der Daten gespeichert, wenn die Herzrate des Patienten regulär/regelmäßig ist und innerhalb eines normalen Sinus-Bereiches zwischen programmierten unteren und oberen Herzraten/Herzfrequenzen liegt. Die Parameterdaten sind/werden mit einem Datums- und Zeitstempel und mit anderen Pa-

tientendaten, beispielsweise Patienten-Aktivitäts-Niveau, assoziiert, und die assoziierten Parameter-Daten sind/werden zum Abrufen an einem späteren Datum unter Einsatz herkömmlicher Telemetrie-Systeme in IMD-Speicher gespeichert. Inkrementelle Veränderungen der Parameter-Daten mit der Zeit, unter Berücksichtigung (jedweder) möglicherweise zugeordneter Tageszeit- und Patienten-Daten, stellen ein Maß des Änderungs-Grades des CHF-Zustands des Herzens bereit.

[0023] Der/die implantierbare Stimulator und Überwachungseinrichtung, welcher) in der Lage ist, diese Funktionen auszuführen, umfasst einen implantierbaren Pulsgenerator (IPG) und ein Leitungssystem, welches sich in operativer Beziehung zu zumindest einer und bevorzugt mehreren Herzkammern erstreckt, zwecks elektrischem Erfassen und Stimulierens, Blutdruckmessung und Kammervolumen-Messung während Kontraktion und Relaxation. Das IPG weist einen Sensor-Verstärker für jede betroffene Herzkammer auf, welcher durch einen Kabelleiter mit elektrischen Stimulations/Erfassungs-Elektroden gekoppelt ist, um kardiale elektrische Herzsignale aufzunehmen, welche in dieser Herzkammer entstehen oder diese durchqueren, so dass der Sensor-Verstärker eine P-Welle in einer atrialen Kammer oder eine R-Welle in einer ventrikulären Kammer detektieren kann. Das IPG weist Zeitgebungs-Schaltung(en) zum Ablaufenlassen("timing-out") atrialer und/oder ventrikulär Escape-Intervalle und dem ESI gekoppelter oder gepaarter PESP- Stimulations-Pulse) auf. Das IPG weist einen mit zumindest einer Stimulations/Erfassungs-Elektrode gekoppelten Pulsgenerator auf, um Schrittmacherstimulier-Pulse und PESP- Stimulations-Pulse an jede betroffene Herzkammer zu verabreichen. Der IPG weist Blutdruck-Signalverarbeitungs-Schaltungen) auf, welche durch Kabelleiter mit einem Blutdruck-Sensor gekoppelt ist, welcher in/an einem distalen Leitungsabschnitt in oder in operativer Beziehung zu jeder betroffenen Herzkammer angeordnet ist, um Blutdruck P und dP/dt Abtastungen herzuleiten. Der IPG weist ferner Volumen-Bestimmungs-Schaltungen) auf, welche mit einem Volumen-Sensor gekoppelt ist/sind welcher in oder in Beziehung zu jeder betroffenen Herzkammer angeordnet ist, um ein Signal herzuleiten, welches für das/ein Herzkammervolumen V repräsentativ ist. Der Volumen-Sensor umfasst bevorzugt einen Satz von Impedanz-Erfassungs-Elektroden, welche entlang einer einzelnen Impedanz-Leitung angeordnet sind, oder an einer Mehrzahl von Impedanz-Leitungen, und die mit den Impedanz-Sensor-Elektrodes gekoppelte Volumen-Bestimmungs-Schaltung(en) detektiert Impedanz zwischen ausgewählten Elektrodenpaaren. Die Impedanz-Erfassungs-Elektroden sind um die Herzkammer herum so verteilt, dass sich der Abstand zwischen den getrennten Elektroden und die gemessenen Impedanz mit Kontraktion und Relaxation der Herzkammer-Wände ändert.

[0024] Der/die implantierbare Stimulator und Überwachungseinrichtung kann in einem Ratenabhängigen Einzelkammer-, Doppelkammer- oder Mehrfach-Kammer Schrittmacher ausgeführt werden/sein, um Bradykardie-Schrittmacherstimulieren bereitzustellen, wenn intrinsische Sinus-Herzrate unter ein programmiertes unteres HR fällt. Oder der implantierbare Stimulator und Überwachungseinrichtung kann in einem ICD ausgeführt sein, welcher die Rateabhängigen Einzelkammer-, Doppelkammer- oder Mehrfach-Kammer- Schrittmacherstimulier-Fähigkeiten sowie Tachyarrhythmie-Detektion und Kardioversion/Defibrillations-Schock-Verabreichungs-Fähigkeiten beinhaltet. In jedem der Fälle können Tachykardie-Detektion und Anti-Tachykardie-Schrittmacherstimulieren sowie kardiale Resynchronisations-Schrittmacherstimulier-Therapien ebenfalls eingearbeitet sein/werden.

[0025] Der/die implantierbare Stimulator und Überwachungseinrichtung wird in einem oder mehreren der Herzfehler-Parameter-Messmodi betrieben, welche in einigen Fällen Verabreichung eines extrasystolischen (ES) Pulses nach einem extrasystolischen Intervall (ESI) benötigen, um PESP-Effekte zu induzieren, welche (dann) gemessen werden. Es sei angemerkt, dass die PESP-Fähigkeit ihrerseits dazu eingesetzt werden kann, die kardiale Kontraktion zu stärken, wenn einer oder mehrere der Parameter MR, RF, Tau, und E_{ES} zeigen, dass der Herzfehler-Zustand fortgeschritten ist, um von erhöhter Kontrahierbarkeit zu profitieren, Relaxationszeit zu vermindern und kardiale Ausgabe zu erhöhen. In diesem Kontext wird die Stimulationstherapie als PESP-Stimulation oder Schrittmacherstimulieren bezeichnet. Gemäß der Erfindung können die Effekte der angewendeten PESP-Stimulations-Therapie über die Zeit durch Einführen eines Herzfehler-Parameter-Mess-Modus und Sammeln der Parameter-Daten beobachtet werden.

[0026] Diese Kurzfassung der Erfindung und deren Ziele, Vorteile und Merkmale wurde hier nur präsentiert, um einige der Wege aufzuzeigen, in welchen die Erfindung Schwierigkeiten überwindet, welche im Stand der Technik präsentiert werden, und um die Erfindung vom Stand der Technik abzuheben, und ist nicht dazu vorgesehen, in irgendeiner Weise als eine Einschränkung der Interpretation von Ansprüchen zu wirken, welche ursprünglich in der Patentanmeldung vorgelegt werden/wurden und/oder welche letztlich erteilt werden.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0027] Diese und andere Vorteile und Merkmale der vorliegenden Erfindung werden aufgrund der folgenden detaillierten Beschreibung ihrer bevorzugten Ausführungsformen in Verbindung mit den Zeichnungen besser verstanden, in welchen gleiche Bezugszeichen innerhalb der mehreren Ansichten identische

Strukturen anzeigen, und wobei:

[0028] [Fig. 1](#) ein schematisches Diagramm ist, welches ein Mehrkanal-, Atrium- und bi-ventrikuläres Überwachungs-/Schrittmacherstimulier-IMD zeigt, in welchem die vorliegende Erfindung bevorzugt implementiert ist;

[0029] [Fig. 2](#) ein vereinfachtes Blockdiagramm einer Ausführungsform von IPG-Schaltung(en) und zugehörigen Leitungen ist, welches in dem System von [Fig. 1](#) eingesetzt wird/werden, um selektives Verabreichen von Therapie und/oder Überwachen in einer oder mehreren Herzkammern zu ermöglichen;

[0030] [Fig. 3](#) ein vereinfachtes Blockdiagramm eines einfachen Überwachungs- und Schrittmacherstimulier-Kanals zum Herleiten von Druck-, Impedanz- und Herz-EGM-Signalen ist, welche zum Überwachen von CHF und optionalem Schrittmacherstimulieren des Herzens und Liefern von PESP-Therapie gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden;

[0031] [Fig. 4](#) ein Fluss-Diagramm ist, welches die Überwachungs-Funktion des IMD der [Fig. 1–Fig. 3](#) durch Messen eines oder mehrerer einer Gruppe von Parametern aufzeigt, welche auf den Zustand des/eines Herzfehlers hinweisen, wobei Herz-EGM Signale, Blutdruck P und dP/dt Signale verwendet werden;

[0032] [Fig. 5A–Fig. 5C](#) ein Fluss-Diagramm ist, welches Schritte von [Fig. 4](#) weiter erklärt, und die Schritte zum Herleiten des MR-Parameters, welche auf einen Herzfehler-Zustand hinweisen, aus bestimmten, mittels eines Überwachungs- und Schrittmacherstimulier-Kanals von [Fig. 3](#) ausgegebenen Signalen aufzeigt;

[0033] [Fig. 6](#) ein Fluss-Diagramm ist, welches Schritte von [Fig. 4](#) weiter erklärt, und die Schritte zum Herleiten des RF-Parameters, welcher auf den Herzfehler-Zustand hinweist, aus bestimmten; Signalen zeigt, welche von einem Überwachungs- und Schrittmacherstimulier-Kanal in [Fig. 3](#) ausgegeben werden;

[0034] [Fig. 7](#) eine Fluss-Diagramm ist, welches Schritte von [Fig. 4](#) weiter erklärt, und die Schritte zum Herleiten des E_{ES} -Parameters, welcher auf den Herzfehler-Zustand hinweist, aus bestimmten Signalen zeigt, welche von einem Überwachungs- und Schrittmacherstimulier-Kanal in [Fig. 3](#) ausgegeben werden;

[0035] [Fig. 8](#) ein Fluss-Diagramm ist, welches Schritte von [Fig. 4](#) weiter erklärt, und die Schritte zum Herleiten des Tau-Parameters, welcher auf den Herzfehler-Zustand hinweist, aus bestimmten Signalen zeigt, welche von einem Überwachungs- und

Schrittmacherstimulier-Kanal in [Fig. 3](#) ausgegeben werden;

[0036] [Fig. 9](#) eine graphische Darstellung des Re-zirkulations-Anteils bei Patienten mit normaler Funktion des linken Ventrikels und mittels verzögerter Kardiomyopathie (COCM) gestörter Funktion des linken Ventrikels ist;

[0037] [Fig. 10](#) während einer Tier-Studie aufgenommene Signale zeigt, welche die erhöhte Kontraktions-Leistungsfähigkeit während anschließender Herz-Schläge/Takte nach erfolgter extrasystolischer Stimulation zeigen;

[0038] [Fig. 11](#) eine Erweiterung von einem Teil von [Fig. 10](#) ist, und die Erhöhung der/von RV dP/dt-Signale(n) aufgrund der verabreichten extrasystolischen Stimulation und den Abfall von RV dP/dt Signalen über auf Beendigung der extrasystolischen Stimulation folgende Herz-Zyklen zeigt;

[0039] [Fig. 12](#) eine graphische Darstellung des exponentiellen Abfalls von dP/dt MAX über die auf Beendigung der in [Fig. 10](#) gezeigten extrasystolischen Stimulation folgende Herz-Zyklen ist;

[0040] [Fig. 13](#) eine graphische Darstellung der Signal-Verarbeitung des exponentiellen Abfalls von dP/dt MAX über die auf Beendigung der in [Fig. 10](#) gezeigten extrasystolischen Stimulation folgende Herz-Zyklen zum Gewinnen des RF Parameters ist;

[0041] [Fig. 14](#) graphisch das tc_{mrc} des in Schritt S562 in [Fig. 5A](#) bestimmten normierten dP/dt MAX (ES) zeigt;

[0042] [Fig. 15](#) während einer Tier-Studie aufgenommene Signale zeigt, um die Bestimmung der Relaxations-Zeitkonstante Tau in einem Zeitfenster einer RV-Druck-Signal-Wellenform, welche mit dP/dt MIN in Beziehung steht, zu illustrieren;

[0043] [Fig. 16](#) während einer Tier-Studie aufgenommene Signale zeigt, um die Beziehung zwischen RV und LV Tau, welches in dem Zeitfenster von [Fig. 15](#) in/bei einem normalen Tier-Herzen bestimmt wurde, zu illustrieren.

[0044] [Fig. 17](#) während einer Tier-Studie aufgenommene Signale zeigt, um die Beziehung zwischen RV und LV Tau, welches in dem Zeitfenster von [Fig. 15](#) in/bei dem Tier-Herzen nach Medikament-Behandlung zum Verbessern von Kontraktionsfähigkeit und Relaxation bestimmt wurde, zu illustrieren.

[0045] [Fig. 18](#) eine graphische Darstellung gemessener PV-Schleifen des linken Ventrikels während einer Modifikation von Vorbelastung ist, wobei oben

links endsystolische PV Punkte gezeigt sind;

[0046] [Fig. 19](#) eine graphische Darstellung einer linearen Regression der endsystolischen PV-Punkte aus [Fig. 18](#) zur Herleitung der Steigung des $LV E_{ES}$ ist;

[0047] [Fig. 20](#) eine graphische Darstellung gemessener PV-Schleifen des linken Ventrikels während normaler Herz-Funktion ist, wobei oben links endsystolische PV Punkte gezeigt sind.

[0048] [Fig. 21](#) eine graphische Darstellung einer linearen Regression der endsystolischen PV Punkte aus [Fig. 20](#) ist, wobei die Steigungs-Bestimmung des $LV E_{ES}$ nicht zuverlässig ist;

[0049] [Fig. 22](#) die Beziehung von Herzkammer-EGM, Druck, Fluss und Volumen während eines Herz-Zyklus zeigt.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0050] In der folgenden detaillierten Beschreibung wird auf erläuternde Ausführungsformen zum Ausführen der Erfindung Bezug genommen. Es versteht sich, dass andere Ausführungsformen verwendet werden können, ohne vom Bereich der Erfindung abzuweichen, welcher durch die Ansprüche definiert ist.

[0051] Vor Beschreiben der bevorzugten Ausführungsformen wird auf die aus dem oben angegebenen '464 Patent reproduzierte [Fig. 22](#) Bezug genommen, welche die elektrischen Depolarisierungs-Wellen, welche bei einem normalen Sinus-Rhythmus-Herz-Zyklus auftreten, in Relation zu den Fluktuationen von absolutem Blutdruck und Aorta-Blutfluss und Ventrikel-Volumen im linken Herz zeigt.

[0052] Das/der rechte Atrium und Ventrikel zeigen grob ähnliche Druck-, Durchfluss- und Volumen-Fluktuationen in Relation zu dem PQRST-Komplex wie das/die linke Atrium und Ventrikel. Es versteht sich, dass Überwachungs- und Stimulations-Therapie-Aspekte dieser Erfindung an beiden Seiten des Herzens auftreten und einwirken können. Der kardiale Zyklus wird in dem Intervall zwischen aufeinanderfolgenden PQRST-Komplexen und nach Relaxation der Atria und Ventrikel vervollständigt, wenn das rechte und linke Atrium erneut mit venösem Blut und oxygeniertem Blut gefüllt werden. Im Sinus-Rhythmus kann das Intervall zwischen Depolarisierungen in der Größenordnung von 500,0 ms bis 1 000,0 ms für eine zugehörige Sinus-Herzrate/-Herzfrequenz von 120 bpm beziehungsweise 60 bpm liegen. In diesem Zeitintervall sind die Atria und Ventrikel entspannt, und die/das Gesamt-Atrium-Größe oder -Volumen kann als eine Funktion von/des Pleural-Druck(s) und Respiration variieren. In den Blutdruck-Diagrammen

von [Fig. 22](#) kann beobachtet werden, dass die Atrium- und Ventrikel- Blutdruck-Änderungen die P-Wellen und R-Wellen des Herz-Zyklus verfolgen und ihnen nacheilen. Der Zeitraum T_0-T_1 umspannt das AV-Intervall.

[0053] Bei Patienten, welche unter Herzinsuffizienz leiden, welche von Bradykardie aufgrund eines inkompetenten SA-Knotens oder AV-Blocks stammt, kann konventionelles Atrium- und/oder Ventrikel-Schrittmacherstimulieren verschrieben werden, um eine ausreichende Herzrate und AV-Synchronie wiederherzustellen. Beispielsweise würden in [Fig. 22](#) Atriumund/oder Ventrikel-Schrittmacherstimulier-Pulse der P-Welle vorausgehen, und die Auslenkung des QRS-Komplexes wird herkömmlicher Weise als die R-Welle bezeichnet.

[0054] Kardiale Ausgabe kann durch die Unfähigkeit der Atrium- oder Ventrikel-Myokardial-Zellen reduziert sein, sich nach Atrium- (T_0-T_1) und Ventrikel- (T_1-T_2) systolischen Perioden zu entspannen. Verlängerte systolische Zeiträume reduzieren die/eine passive Füllzeit T_4-T_7 , wie in [Fig. 22](#) gezeigt. Daher kann die aus den Atrien und/oder Ventrikeln im nächsten Herz-Zyklus ausgestoßene Blut-Menge geringer als optimal sein. Dies ist insbesondere bei CHF-Patienten oder anderen Patienten der Fall, bei welchen die Steifheit des Herzens erhöht ist: das/ein Herz-Füllen während der passiven Füll-Phase (T_4-T_7) und während der/einer Atrium-Systole (T_0-T_1) ist signifikant begrenzt.

[0055] Es wird aufgrund der folgenden Beschreibung gewürdigt werden, dass die/der implantierte Überwachungseinrichtung/Stimulator gemäß der vorliegenden Erfindung dazu verwendet werden kann, die vorher genannten Parameter, wie gespeicherte Patientendaten, über eine(n) Periode/Zeitraum hinweg zu gewinnen. Der behandelnde Arzt ist in der Lage, Aufwärtsverbindungs-Telemetrie der Patientendaten zu initiieren, um sie zu begutachten, um eine Einschätzung des Herzfehler-Zustands des Patienten-Herzens durchzuführen. Der Arzt kann dann bestimmen, ob eine besondere Therapie geeignet ist, die Therapie für einen Zeitraum verschreiben, während wiederum die gespeicherten Patientendaten für eine spätere Begutachtung und Einschätzung gesammelt werden, um zu bestimmen, ob die angewendete Therapie förderlich ist oder nicht, wodurch periodische Therapie-Änderungen ermöglicht werden, soweit angemessen. Solche Therapien beinhalten Medikament-Therapien und Elektrische-Stimulation-Therapien, inklusive PESP-Stimulation und Schrittmacherstimulier-Therapien, welche Einfach-Kammer-, Doppel-Kammer- und Mehrfach-Kammer- (bi-atriales und oder biventrikuläres) Schrittmacherstimulieren beinhalten. Darüber hinaus kann bei Patienten, welche zu malignen Tachyarrhythmien neigen, die Einschätzung des/eines Herz-

fehler-Zustands beim Setzen von Parameter(n) zum Detektieren oder Klassifizieren von Tachyarrhythmien und den durchgeführten Therapien berücksichtigt werden.

[0056] Dementsprechend ist eine Ausführungsform der Erfindung im Kontext eines Mehrfach-Kammer-Schrittmacherstimulier-Systems im Detail offenbart, welches dahingehend modifiziert ist, dass es die vorhergenannten Parameter, welche auf den/einen Herzfehler-Zustand eines Patienten-Herzens hinweisen, von Sensoren, Abtast-Elektroden und elektrischen Stimulations-Elektroden herleitet, welche in operativer Relation zu einer oder mehreren Herzkammer angeordnet sind. Diese Ausführungsform der Erfindung kann so programmiert werden, dass sie als ein sequentielles bi-atriales und bi-ventrikuläres AV-Schrittmacherstimulier-System arbeitet, welches mit bedarfsweisem, Atrium-nachverfolgenden, und getriggertem Schrittmacherstimulieren arbeitet, um Synchronie von Depolarisationen und Kontraktion des linken und rechten Ventrikels synchron mit Atrium-aufgenommenen und schrittmacherstimulierten Ereignissen wiederherzustellen, um CHF und/oder Bradykardie zu behandeln. Diese Ausführungsform der Erfindung ist daher so programmierbar, dass sie als ein Zwei-, Drei- oder Vier-Kanal-Schrittmacherstimulier-System arbeitet, welches ein AV-synchroner Betriebs-Modus zum Wiederherstellen oberer und unterer Herzkammer-Synchronisation und rechter und linker Atrium- und/oder Ventrikel-Kammer-Depolarisierung aufweist. Allerdings versteht es sich, dass nur bestimmte der Komponenten des unten beschriebenen komplexen Mehrfach-Kammer-Schrittmacherstimulier-Systems selektiv dazu programmiert werden können, zu wirken/arbeiten oder physisch nur in ein einfacheres Einfach-Kammer-Überwachungs/Stimulations-System zum Herleiten der Parameter aufgenommen sind, welche auf einen Herzfehler-Zustand hinweisen.

[0057] In [Fig. 1](#) beinhaltet das/ein Herz **10** die oberen Herzkammern, das rechte Atrium (RA) und das linke Atrium (LA), und die unteren Herzkammern, den rechten Ventrikel (RV) und (den) linken Ventrikel (LV) und den Koronar-Sinus ("coronary sinus", CS), welcher sich von der Öffnung im rechten Atrium aus lateral rings der Atria erstreckt, um die Haupt-Ader/Vene zu bilden, welche sich weiter untergeordnet in Verzweigungen der großen Ader/Vene erstreckt. Der Herz-Zyklus beginnt normalerweise mit dem Erzeugen des Depolarisierungs-Pulses am SA Knoten in der rechten Atrium-Wand. Der Puls verläuft dann durch das rechte Atrium mittels Intemodal-Trakte und führt/leitet durch (das) Bachmann-Bündel zum linken Atrium-Septum. Die RA-Depolarisierungs-Welle erreicht den Atrio-Ventrikulär(AV)Knoten und das Atrium-Septum ungefähr innerhalb von 40 msec und erreicht die weitesten Wände des RA und LA innerhalb von ungefähr 70 msec. Ungefähr 50 ms nach der

elektrischen Aktivierung kontrahieren die Atria. Die RA-und-LA-Aggregat-Depolarisierungs-Welle erscheint als die P-Welle des PQRST-Komplexes, wenn durch externe EKG-Elektroden aufgenommen und dargestellt. Die Komponente der Atrium-Depolarisierungs-Welle, welche zwischen einem Paar unipolarer beziehungsweise bipolarer (Herz)schlag-Erfassung-Elektroden durchläuft, welche am RA oder LA, oder zu diesen benachbart angeordnet sind, wird auch als eine aufgenommene P-Welle bezeichnet. Obwohl die Position und Beabstandung der externen EKG Elektroden oder implantierten unipolaren Atrium-Schrittmacherstimulier/Erfassung-Elektroden einigen Einfluss hat, übersteigt die normale P-Wellen-Breite nicht 80 msec an Breite, gemessen mittels eines an den Elektroden angekoppelten Hochimpedanz-Erfassungs-Verstärker. Eine normale Nahbereich-P-Welle, welche zwischen nahe beabstandeten bipolaren und in oder benachbart zum RA oder dem LA angeordneten (Herz)schlag-Erfassung-Elektroden aufgenommen wird, weist eine Breite von nicht mehr als 60 msec auf, wie sie mittels eines Hochimpedanz Sensor-Verstärkers gemessen wird.

[0058] Der Depolarisierungs-Puls, welcher den AV Knoten erreicht, leitet nach einer Verzögerung von ungefähr 120 msec das His-Bündel herab in das intraventrikuläre Septum. Die Depolarisierungs-Welle erreicht den apikalen Bereich des Herzens ungefähr 20 msec später, und verläuft dann über die verbleibenden 40 msec hauptsächlich durch das Purkinje-Faser-Netzwerk. Die Aggregat-RV-und-LV-Depolarisierungs-Welle und die anschließende T-Welle, welche mit Re-Polarisieren des depolarisierten Myokards einhergeht, werden als der QRST-Abschnitt des PQRST-Herz-Zyklus-Komplexes bezeichnet, wenn über externe EKG-Elektroden aufgenommen und dargestellt. Wenn die Amplitude der QRS-Ventrikel-Depolarisierungs-Welle, welche zwischen einem an oder benachbart zum RV oder LV angeordneten bipolaren oder unipolaren (Herz)schlag-Erfassung-Elektroden-Paar durchläuft, eine Schwellen-Amplitude übersteigt, wird sie als eine aufgenommene R-Welle detektiert. Obwohl die Position und der Abstand der externen EKG-Elektroden oder implantierten unipolaren Ventrikel-(Herz)schlag-Erfassung-Elektroden einigen Einfluss auf das/ein Erfassen der/einer R-Welle hat, übersteigt die normale R-Wellen-Dauer nicht 80 msec, wie mittels eines Hochimpedanz-Sensor-Verstärkers gemessen. Eine normale Nahfeld-R-Welle, welche zwischen nahe benachbarten, und im RV oder LV oder benachbart zu diesen angeordneten, bipolaren (Herz)schlag/Erfassung-Elektroden aufgenommen wird, weist eine Breite von nicht mehr als 60 Millisekunden auf, wie mittels eines Hochimpedanz-Erfassungs-Verstärkers gemessen.

[0059] Die normale elektrische Aktivierungs-Sequenz wird bei Patienten stark gestört/unterbrochen,

welche unter fortgeschrittenem CHF leiden, und intraatriale Leitungs-Verzögerung ("Intra-atrial Conduction delay", IACD), Linksschenkelblock ("Left Bundle Branch Block", LBBB), Rechtsschenkelblock ("Right Bundle Branch Block", RBBB) und/oder intra-ventrikuläre Leitungs-Verzögerung ("Intraventricular Conduction Delay", IVCD) zeigen. Diese Leitungs-Defekte lassen große Asynchronie zwischen RV-Aktivierung und LV-Aktivierung entstehen. Inter-ventrikuläre Asynchronie kann von 80 bis 200 Millisekunden oder länger reichen. Bei RBBB- und LBBB-Patienten ist der QRS-Komplex weit über den normalen Bereich hinaus auf zwischen 120 msec und 250 msec verbreitert, wie im Oberflächen-EKG gemessen. Diese erhöhte Breite zeigt das Fehlen von Synchronie der Depolarisationen und Kontraktionen des rechten und des linken Ventrikels.

[0060] [Fig. 1](#) zeigt auch einen implantierten Mehrkanal- Herzschrittmacher des oben angegebenen Typs zum Wiederherstellen AV-synchroner Kontraktionen der Atrium- und Ventrikel-Kammern und simultanem oder sequenziellem Schrittmacherstimulieren des rechten und linken Ventrikels. Der Schrittmacher IPG **14** ist/wird subkutan in eines Patienten Körper zwischen die Haut und die Rippen implantiert. Drei endokardiale Leitungen **16**, **32** und **52** verbinden den IPG **14** mit dem RA, dem RV beziehungsweise dem LV. Jede Leitung weist zumindest einen elektrischen Leiter und eine Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode auf, und eine entfernt angeordnete (remote) indifferente Gehäuse-Elektrode ("can electrode") **20** wird als Teil der Außenfläche des Gehäuses des IPG **14** ausgebildet. Wie weiter unten beschrieben, können die Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektroden und die auf Entfernung arbeitende (remote) indifferente Gehäuse-Elektrode **20** (IND_CAN Elektrode) selektiv eingesetzt werden, um eine Anzahl unipolarer und bipolarer Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektroden-Kombinationen von Schrittmacherstimulier- und Erfassungs-Funktionen bereitzustellen. Die in oder um die rechte und links Herzkammern herum gezeigten Positionen sind ebenfalls rein exemplarisch. Darüber hinaus können andere Leitungen und Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektroden anstelle der gezeigten Leitungen und Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektroden verwendet werden, welche dazu geeignet sind, an Elektroden-Positionen/Stellen an oder in oder relativ zum RA, LA, RV, und LV platziert zu werden.

[0061] Die gezeigte bipolare endokardiale RA-Leitung **16** wird/ist durch eine Ader/Vene in die RA-Kammer des Herzens **10** durchgeführt, und das distale Ende der RA-Leitung **16** ist/wird mittels eines Anfügemechanismus **17** an die RA-Wand angefügt. Die bipolare endokardiale RA-Leitung **16** ist/wird mit einem In-Reihe("in-line") Verbinder **13** versehen, welcher in eine bipolare Bohrung des/eines IPG-Verbinde-Blocks **12** passt, welche innerhalb des/eines Lei-

tungs-Körpers **15** mit einem Paar elektrisch isolierter Leiter gekoppelt ist und mit der/einer RA Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **19** mit distaler Spitze ("tip") und der/einer proximalen ringförmigen RA-Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **21** verbunden ist. Applizieren von Atrium-(Herz)schlag-Pulsen und Erfassen von Atrium-Sensor-Ereignissen wird zwischen der RA Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **19** mit distaler Spitze ("tip") und der proximalen ringförmigen RA Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **21** bewirkt, wobei die proximale ringförmige RA-Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **21** als eine indifferente Elektrode (IND_RA) arbeitet. Alternativ hierzu könnte eine unipolare endokardiale RA-Leitung anstelle der gezeigten bipolaren endokardialen RA-Leitung **16** verwendet werden und zusammen mit der IND_CAN Elektrode **20** eingesetzt werden. Ferner kann eine der RA- Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **19** mit distaler Spitze ("tip") und der proximalen ringförmigen RA-Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **21** zusammen mit der IND_CAN Elektrode **20** zum unipolaren Schrittmacherstimulieren und/oder Erfassen eingesetzt werden.

[0062] Die bipolare endokardiale RV-Leitung **32** ist/wird durch die Ader/Vene und die RA-Kammer des Herzens **10** und in den RV durchgeführt, wobei ihre distale Ring- und Spitze("tip") RV-Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektroden **38** und **40** an Ort und Stelle im Apex mittels eines konventionellen distalen Anfügemechanismus **41** fixiert sind. Die RV-Leitung **32** ist mit einem Inline-Verbinde-Block **34** versehen, welcher in eine bipolare Bohrung des IPG-Verbinde-Blocks **12** passt, welcher mit einem Paar elektrisch isolierter Leiter innerhalb Leitungs-Körper **36** gekoppelt ist, und mit der RV-Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **40** mit distaler Spitze ("tip") und der proximalen ringförmigen RV-Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **38** verbunden ist, wobei die proximale ringförmige RV-Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **38** als eine indifferente Elektrode (IND_RV) arbeitet. Alternativ hierzu könnte eine unipolare endokardiale RV-Leitung für die gezeigte bipolare endokardiale RV-Leitung **32** substituiert werden und (zusammen) mit der IND_CAN Elektrode **20** eingesetzt werden. Oder eine der RV Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **40** mit distaler Spitze ("tip") und der proximalen ringförmigen RV Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **38** kann (zusammen) mit der IND_CAN Elektrode **20** für unipolares Schrittmacherstimulieren und/oder Erfassen eingesetzt werden.

[0063] In dieser gezeigten Ausführungsform wird eine unipolare endokardiale LV-CS-Leitung **52** durch eine Ader/Vene und die RA-Kammer des Herzens **10** in das CS und dann untergeordnet in ein verzweigendes Gefäß der großen Ader/Vene **48** durchgeführt,

um die distale LV-CS Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **50** entlang der LV-Kammer zu erstrecken. Das distale Ende solcher LV-CS-Leitungen wird durch die Vena cava superior, das rechte Atrium, das Ostium des Koronar-Sinus, den Koronar-Sinus und in eine vom Koronar-Sinus abgehende Koronar-AderNene, wie die große Ader/Vene vorgeschoben. Typischer Weise verwenden LV-CS-Leitungen und LA-CS-Leitungen keinen Fixier-Mechanismus, und stützen sich stattdessen auf das enge Einschließen innerhalb dieser Gefäße, um die Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode oder Elektroden an einer gewünschten Stelle zu halten. Die LV-CS-Leitung **52** ist mit einem Einzelleiter-Leitungs-Körper **56** kleinen Durchmessers versehen, welcher an den proximalen End-Verbinder **54** gekoppelt ist, welcher in eine Bohrung des IPG-Verbinder-Blocks **12** passt. Ein unipolarer Leitungs-Körper **56** kleinen Durchmessers wird dazu ausgewählt, die distale LV-CS-Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **50** tief in einer Ader/Vene aufzunehmen, welche untergeordnet von der großen Ader/Vene **48** abzweigt.

[0064] Bevorzugt ist die distale aktive LV-CS-Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **50** mit der indifferenten proximalen ringförmigen RV Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **38** gepaart, um LV Schrittmacherstimulier-Pulse durch den Hauptteil des linken Ventrikels und das intraventrikuläre Septum zu verabreichen. Die distale aktive LV-CS-Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **50** ist auch bevorzugt mit der aktiven RV-Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **40** mit distaler Spitze ("tip") gepaart, um durch den/die RV und LV hinweg aufzunehmen, wie weiter unten beschrieben.

[0065] Darüber hinaus könnte in einer Vier-Kammer Ausführungsform die/eine LV-CS-Leitung **52** eine proximalen LA-CS-Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode tragen, welche entlang des Leitungs-Körpers so positioniert ist, dass sie zum LA benachbart in dem Koronar-Sinus größeren Durchmessers liegt. In diesem Fall würde der Leitungs-Körper **56** zwei elektrisch isolierte Leitungs-Leiter umgeben, welche sich proximal der/den stärker proximalen LA-CS- Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode(n) aus erstrecken und in einem bipolaren Verbinder **54** enden. Der LV-CS-Leitungs-Körper würde zwischen der proximalen LA-CS-Elektrode und der distalen aktiven LV-CS-Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **50** kleiner sein. In diesem Fall würde Schrittmacherstimulieren des RA entlang des Schrittmacherstimulier-Vektors zwischen der aktiven proximalen LA-CS-Elektrode und der proximalen ringförmigen indifferenten RA-Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektrode **21** erreicht werden.

[0066] Typischer Weise werden bei Schrittmacherstimulier-Systemen des in [Fig. 1](#) gezeigten Typs die oben als Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektro-

den bezeichneten Elektroden sowohl für Schrittmacherstimulier- wie Erfassungs-Funktionen verwendet. Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung können diese Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektroden dazu ausgewählt werden, ausschließlich als Schrittmacherstimulier- oder Erfassungs-Elektroden verwendet zu werden, oder dazu verwendet werden, oder gemeinsam als Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektroden in programmierten Kombinationen zum Erfassen Herz-Signale und Liefern (Herz)schlag Puls entlang Schrittmacherstimulieren und Erfassen Vektoren verwendet zu werden. Separaten oder gemeinsam verwendeten indifferenten Schrittmacherstimulier- und Erfassungs-Elektroden können auch Schrittmacherstimulier- und Erfassungs-Funktionen zugewiesen werden. Zur Bequemlichkeit weist die folgende Beschreibung separate Schrittmacherstimulier- und Erfassungs-Elektroden-Paare zu, wo eine Unterscheidung angebracht ist.

[0067] Darüber hinaus, wie weiter unten beschrieben, könnte jede der Leitungen einen Druck-Sensor, zum Entwickeln/Gewinnen ("developing") systolischer und diastolischer Drücke, und eine Reihe von beabstandeten Impedanz-Erfassen-Leitungen zum Entwickeln/Gewinnen volumetrischer Messungen der Ausdehnung der Expansion und Kontraktion der RA, LA, RV, und LV tragen.

[0068] [Fig. 2](#) zeigt eine System-Architektur einer/eines in einen Patienten-Körper **10** implantierten exemplarischen Mehrfach-Kammer-Überwachungseinrichtung/Sensors **100**, welcher die Abgabe einer Therapie und/oder physiologische Eingabe-Signal-Verarbeitung bereitstellt. Die/der typische Mehrfach-Kammer-Überwachungseinrichtung/Sensor **100** weist eine System-Architektur auf, welche um eine Mikrocomputer-basiertes Steuer- und Zeitgebungs-System **102** herum konstruiert ist, welche in Sophistikation und Komplexität in Abhängigkeit vom Typ und von darin inkorporierten funktionellen Merkmalen variiert. Die Funktionen des Mikrocomputer-basierten Mehrfach-Kammer-Überwachungseinrichtung/Sensor-Steuer-Und-Zeitgebungs-Systems **102** sind mittels Firmware und programmierter Software-Algorithmen, welche in RAM und ROM, inklusive PROM und EEPROM gespeichert sind, gesteuert, und werden unter Verwendung einer CPU, ALU und so weiter, einer typischen Mikroprozessor-Kern-Architektur ausgeführt. Das Mikrocomputer-basierte Mehrfach-Kammer-Überwachungseinrichtung/Sensor-Steuer-Und-Zeitgebungs-System **102** kann auch eine Watchdog-Schaltung, eine DMA-Steuer/Regel-Vorrichtung, eine Block-/Bewege/Lese-Vorrichtung, einen CRC-Rechner und andere spezielle Logik-Schaltungen) enthalten, welche miteinander mittels Auf-Chip-Datenbus, Adressenbus-, Leistungs-, Takt- und Steuer-Signal-Leitungen in Pfaden oder Bäumen in einer in die Technologie gut bekannten

Weise gekoppelt sind. Es versteht sich auch, dass Steuerung und Zeitverhalten/Zeitgebung von Mehrfach-Kammer-Überwachungseinrichtung/Sensor **100** mit anderer zweckbestimmten Schaltungs-Hardware oder Zustand-Maschine-Logik als einem programmierten Mikrocomputer erreicht werden kann.

[0069] Die/der Mehrfach-Kammer-Überwachungseinrichtung/Sensor **100** beinhaltet auch üblicherweise Patient-Schnittstelle-Schaltungen) **104** zum Empfangen von Signalen von Sensoren und Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektroden, welche an speziellen Stellen der Herzkammern des Patienten angeordnet sind und/oder zum Liefern von PESP-Stimulation zum Herleiten von Herzfehler-Parametern oder einer Schrittmacherstimulier-Therapie zu den Herzkammern. Die Patient-Interface-Schaltungen) **104** umfasst daher optional ein PESP-Stimulation-Abgabe-System **106**, welches optional beinhaltet: Schrittmacherstimulier- und andere Stimulations-Therapien und eine physiologische Eingabe-Signalverarbeitungs-Schaltung **108** zum Verarbeiten der Ausgabe von Blutdruck-Signalen und volumetrischen Signalen mittels Sensoren. Zu Zwecken der Erläuterung der möglichen Anwendungen der Erfindung ist ein Satz von Leitungs-Verbindungen zum Herstellen elektrischer Verbindungen zwischen dem Therapie-Liefer-System **106** der Eingabe-Signal-Verarbeitungs-Schaltung **108** und Sätzen von Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektroden gezeigt, welche in operativer Beziehung zu den RA, LA, RV und LV angeordnet sind.

[0070] Das Therapie-Liefer-System **106** kann dazu konfiguriert werden, zu beinhalten: Schaltungen) zum Verabreichen von Kardioversions-/Defibrillations-Schocks und/oder Herz-Schrittmacherstimulier-Pulsen welche dem Herz verabreicht werden, oder Kardiomyo-Stimulation an einem um das Herz gewundenen Sklett-Muskel. Ferner kann das Therapie-Liefer-System **106** als eine Medikamentenpumpe zum Verabreichen von Medikamenten in das Herz konfiguriert werden, um Herzfehler zu mildern oder als implantierbare Herz-Unterstützungs-Vorrichtung oder -Pumpe zu dienen, welche in Patienten, welche auf eine Herztransplantations-Operation warten, implantiert wird.

[0071] Eine Batterie stellt eine Quelle elektrischer Energie zur Leistungsversorgung des Mehrfach-Kammer-Überwachungseinrichtung/Sensor-Betriebs-Systems, welches die Schaltungen) des Mehrfach-Kammer-Überwachungseinrichtung/Sensors **100** beinhaltet, und zur Leistungsversorgung jedweder elektromechanischer Vorrichtungen, beispielsweise Ventile, Pumpen und so weiter, einer/eines Substanz-Liefer-Mehrfach-Kammer-Überwachungseinrichtung/Sensors oder zum Bereitstellen elektrischer Stimulation-Energie eines ICD-Schock-Erzeuger-Herzschrittmacherstimulier-Puls-Erzeugers

oder anderer elektrischer Stimations-Erzeuger bereit. Die typische Energiequelle ist eine mit einer Leistungs-Versorgungs/POR-Schaltung **126** gekoppelte Niederspannungs-Batterie **136** hoher Energiedichte, welche die/eine Leistung-AN-Rücksetz("power-on-reset", POR) Fähigkeit aufweist. Die Leistungs-Versorgung/POR-Schaltung **126** stellt bereit: ein oder mehrere Niederspannungs-Leistungen) Vlo, das POR-Signal, ein oder mehr VREF-Quellen, Stromquellen, ein Wahlweise-Ersetzen-Indikator("elective replacement indicator", ERI)-Signal und, im Falle eines ICD, Hochspannungs-Leistung Vhi für das Therapie-Verabreichungs-System **106**. Nicht alle der konventionellen Verbindungen dieser Spannungen und Signale miteinander sind in [Fig. 2](#) gezeigt.

[0072] Darüber hinaus wird in bestimmten Mehrfach-Kammer-Überwachungseinrichtung/Sensoren eine hörbare Patient Alarm-Warnung oder Mitteilung mittels eines Signalgebers **128** erzeugt, wenn er mittels eines Patient Alarm-Treibers **118** angetrieben wird, um auf Vorrichtung-Vorgänge, Batterie-Leistungs-Niveau oder einen beobachteten Patienten-Zustand hinzuweisen. In ids kann der Patient vor der Detektion einer malignen Tachyarrhythmie und dem bevorstehenden Verabreichen eines Kardioversions-/Defibrillations-Schocks gewarnt werden, um dem Patient zu ermöglichen, vor dem Verabreichen eine Ruheposition einzunehmen.

[0073] Praktisch alle derzeitigen elektronischen Mehrfach-Kammer-Überwachungseinrichtung/Sensor-Schaltungen) verwenden getaktete CMOS-Digital-Logik-ICs, welche ein Takt-Signal CLK benötigen, welches mittels eines piezoelektrischen Kristalls **132** und hieran gekoppeltem Systemtaktgeber **122** bereitgestellt wird, sowie diskrete Komponenten, beispielsweise Induktoren, Kapazitäten, Transformatoren, Hochspannungsschutz-Dioden und dergleichen, welche (zusammen) mit den ICs auf einem oder mehreren Substraten oder (einer) Gedruckte-Schaltungs-Platte montiert sind. In [Fig. 2](#) wird jedes vom Systemtaktgeber **122** erzeugte CLK-Signal über einen Takt-Baum zu allen in Frage kommenden getakteten Logikbausteinen verteilt. Der Systemtaktgeber **122** stellt für System-Zeitgebungs- und Steuer-Funktionen und zum Formatieren von Aufwärtsverbindungs-Telemetrie-Signal-Übertragungen in der Telemetrie-I/O-Schaltung **124** ein oder mehrere Festfrequenz-CLK-Signale bereit, welche über einen Betriebs-Batteriespannungs-Bereich hinweg von der Batteriespannung unabhängig sind.

[0074] Die RAM-Register können zum Speichern von Daten, welche aus erfasster kardialer Aktivität ermittelt sind, und/oder zur Vorrichtung-Betriebs-Historie in Beziehung stehen, oder erfasster physiologischer Parameter für Aufwärtsverbindungs-Telemetrie-Übertragung auf Empfang eines Abruf- oder Abfrage- Befehls über eine Abwärtsverbindungs-Tele-

metrie-Übertragung hin verwendet werden. Die Kriterien zum Triggern von Daten-Speicherung können auch mittels Abwärtsverbindungs-Telemetrie übertragenen Befehlen und Parameter Werten einprogrammiert werden. Die Daten-Speicherung ist/wird entweder auf einer periodischen Basis oder mittels Detektions-Logik in der Physiologische-Eingabe-Signal-Verarbeitungs-Schaltung **108** auf das Erfüllen bestimmter einprogrammierter Ereignisdetektionskriterien hin getriggert. In einigen Fällen beinhaltet die/der Mehrfachkammer-Überwachungseinrichtung/Sensor **100** einen auf ein magnetisches Feld sensitiven Schalter **130**, welcher in Antwort auf ein magnetisches Feld schließt, und das Schließen veranlasst eine Magnetsschalter-Schaltung, ein Schalter-Geschlossen("switch closed",SC)-Signal zum Steuerungs-und-Zeitgebungs-System **102** auszugeben, welches in einem Magnet-Modus antwortet. Beispielsweise kann der Patient mit einem Magnet **116** ausgestattet sein, welcher über den subkutan implantierten Mehrfachkammer-Überwachungseinrichtung/Sensor **100** aufgebracht werden kann, um Schalter **130** zu schließen und das Steuerungs-und-Zeitgebungs-System zu prompt, eine Therapie zu liefern, und/oder physiologische Episoden-Daten zu speichern, wenn der Patient bestimmte Symptome erfährt. In jedem Fall können Ereignis-bezogene Daten, beispielsweise das Datum und die Uhrzeit gemeinsam mit den gespeicherten, periodisch gesammelten oder vom Patient initiierten physiologischen Daten für Aufwärtsverbindungs-Telemetrie in einer späteren Abfrage-Sitzung gespeichert werden.

[0075] Bei der/dem Mehrfachkammer-Überwachungseinrichtung/Sensor **100**, werden Aufwärtsverbindungs-und Abwärtsverbindungs-Telemetrie-Möglichkeiten bereitgestellt, um Kommunikation mit entweder einer entfernt angeordneten externen medizinischen Einrichtung oder einer mehr proximalen medizinischen Einrichtung am Körper des Patienten, oder einer/einem anderen Mehrfachkammer-Überwachungseinrichtung/Sensor im Körper des Patienten zu ermöglichen, wie oben mit Bezug auf [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) beschrieben. Die gespeicherten physiologischen Daten der oben beschriebenen Typen, sowie in Echtzeit erzeugte physiologische Daten und nicht-physiologische Daten können in Antwort auf einen Abwärtsverbindungs-telemetrisch übertragenen Anfrage-Befehl mittels Aufwärtsverbindungs-RF-Telemetrie vom Mehrfachkammer-Überwachungseinrichtung/Sensor **100** zum externen Programmierer oder einer anderen entfernt angeordneten medizinischen Einrichtung **26** übertragen werden. Die physiologischen Echtzeit-Daten beinhalten typischerweise Echtzeit-abgetastete Signal-Niveaus, beispielsweise intrakardiale Elektrokardiogramm-Amplituden-Werte, und Sensor-Ausgabe-Signale. Die nicht-physiologischen Patienten-Daten beinhalten derzeit programmierte Einrichtungen-Betriebs-Modi und Parame-

ter-Werte, Batteriezustand, Einrichtungs-ID, Patienten-ID, Implantier-Daten, Einrichtungs-Programmier-Historie, Echtzeit-Ereignis-Marker und dergleichen. Im Kontext implantierbarer Schrittmacher und ids, beinhalten solche Patienten-Daten programmierte Sensor-Verstärker-Sensitivität, Schrittmacherstimulier- oder Kardioversions-Puls-Amplitude, (-)Energie, und (-)Pulsbreite, Schrittmacherstimulier- oder Kardioversions-Leitungsimpedanz, und akkumulierte Statistik bezüglich Einrichtungs-Leistungsfähigkeit, beispielsweise Daten bezüglich detektierter Arrhythmie-Episoden und applizierten Therapien. Die/der Mehrkammer-Überwachungseinrichtung/Sensor entwickelt daher eine Vielzahl solcher Echtzeit- oder gespeicherten physiologischen oder nichtphysiologischen Daten, und solche entwickelten Daten werden hier kollektiv als "Patienten-Daten" bezeichnet.

[0076] Die Physiologisches-Eingangs-Signal-Verarbeitungs-Schaltung **108** beinhaltet daher zumindest eine elektrische Signalverstärker-Schaltung zum Verstärken, Verarbeiten und in einigen Fällen Detektieren von Sensor-Ereignissen von Merkmalen des elektrischen Erfassungs-Signals oder Sensor-Ausgabe-Signals. Die Physiologische-Eingabe-Signal-Verarbeitungs-Schaltung **108** in Mehrfachkammer-Überwachungseinrichtungen/Sensoren, welche Doppelkammer- oder Mehrfach-Stellen- oder Mehrkammer-Überwachungs- und/oder Schrittmacherstimulier-Funktionen bereitstellen, beinhaltet eine Mehrzahl kardialer Signal-Erfassungs-Kanäle zum Erfassen und Verarbeiten kardialer Signale von Erfassungs-Elektroden, welche in Beziehung zu einer Herzkammer angeordnet sind. Jeder solche Kanal beinhaltet typischerweise eine Sensor-Verstärker-Schaltung zum Detektieren spezifischer kardialer Ereignisse, und eine EGM Verstärker-Schaltung zum Bereitstellen eines EGM-Signals für das Steuerungs-und-Zeitgebungs-System **102** zum Abtasten, Digitalisieren und Speichern oder Übertragen bei einer Aufwärtsverbindungs-Übertragung. Atriale und ventrikuläre Sensor-Verstärker beinhalten Signalverarbeitungs-Stufen zum Detektieren des Auftretens einer P-Welle beziehungsweise R-Welle, und Bereitstellen eines ASENSE- oder VSENSE-Ereignis-Signals für das Steuerungs-und-Zeitgebungs-System **102**. Das Zeitgebungs-und- Steuerungs-System **102** antwortet gemäß seines speziellen Betriebssystems zum/mit Verabreichen oder Modifizieren einer Schrittmacherstimulier-Therapie, wenn angemessen, oder zum/mit Sammeln von Daten für Aufwärtsverbindungs-Telemetrie-Übertragung oder zum Bereitstellen eines Markerkanal-Signals in einer Vielzahl von in Fachkreisen bekannten Weisen.

[0077] Darüber hinaus beinhaltet die Eingabe-Signal-Verarbeitungs-Schaltung **108** zumindest einen Physiologischer-Sensor-Signalverarbeitungskanal zum Erfassen und Verarbeiten eines Sensor-abgeleiteten Signals von einem in Beziehung zu einer Herz-

kammer oder anderswo im Körper angeordneten physiologischen Sensor.

[0078] **Fig. 3** zeigt schematisch einen in Beziehung zu einer Herzkammer stehenden Schrittmacherstimulier-, Erfassen- und Parameter-Mess-Kanal. Ein Paar von Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektroden **140,142**, ein Druck-Sensor **160**, und eine Mehrzahl, beispielsweise vier, Impedanz-Mess-Elektroden **170,172, 174,176** sind in operativer Beziehung zu der Herzkammer angeordnet.

[0079] Das Paar von Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektroden **140,142** ist in operativer Beziehung zu der Herzkammer angeordnet, und durch Anschlussdrahtleiter **144** beziehungsweise **146** mit den Eingängen eines Sensor-Verstärkers **148** gekoppelt, welcher innerhalb der Eingangs-Signal-Verarbeitungsschaltung **108** angeordnet ist. Der Sensor-Verstärker **148** wird durch die Anwesenheit eines Erfassungs-Freigabe-Signals selektiv freigegeben, welches vom Steuerungs-und-Zeitgebungs-System **102** bereitgestellt wird. Der Sensor-Verstärker **148** wird während vorbestimmter Zeiten freigegeben, wenn Schrittmacherstimulieren entweder freigegeben oder nicht freigegeben ist, wie unten mit Bezug auf die Messung der Parameter des/eines Herzfehlers beschrieben. Das Austast("blanking")-Signal wird von Steuerungs-und-Zeitgebungs-System **102** auf Verabreichung eines Schrittmacherstimulier- oder PESP-Pulses oder Pulszuges hin bereitgestellt, um die Sensor-Verstärker-Eingänge von den Anschlussdrahtleitern **144** und **146** für einen kurzen Austast-Zeitraum in einer in der Technologie/Kunst wohlbekannten Weise zu trennen. Wenn Sensor-Verstärker **148** freigegeben ist und nicht ausgetastet ist, erfasst er die als das EGM bezeichneten elektrischen Signale des Herzens in der Herzkammer. Der Sensor-Verstärker stellt ein Sensor-Ereignis-Signal, welches die Kontraktion der Herzkammer anzeigt, womit ein Herz-Zyklus beginnt, basierend auf Merkmalen des EGM, typischerweise der P-Welle, wenn die Herzkammer die RA oder LA ist, und der R-Welle, wenn die Herzkammer die RV oder LV ist, in einer in der Schrittmacherstimulier-Technologie/Kunst wohlbekannten Weise bereit. Das Steuerungs-und-Zeitgebungs-System antwortet auf nicht-refraktäre Sensor-Ereignisse durch Neustarten eines Escape-Interval(EI)-Zeitgebers, welcher das EI für die Herzkammer in einer in der Schrittmacherstimulieren Technologie wohlbekannten Weise time out.

[0080] Das Paar von Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Elektroden **140,142** ist/sind ebenfalls durch Anschlussdrahtleiter **144** beziehungsweise **146** mit der Ausgabe eines Pulsgenerators **150** gekoppelt. Der Pulsgenerator **150** innerhalb des PESP/Schrittmacherstimulations-Abgabe-Systems **106** stellt in Antwort auf ein beim Ablauf("Time-Out") des EI-Zeitgebers innerhalb des Steuerungs-und-Zeit-

bungs-System **102** in einer Weise wohlbekannten in der Schrittmacherstimulieren Technologie/Kunst erzeugtes PESP/PACE-Trigger-Signal selektiv einen Schrittmacherstimulier-Puls an Elektroden **140, 142** bereit. Oder der Puls-Generator **150** stellt in Antwort auf ein beim Ablauf("Time-Out") eines ESI Zeitgebers im Steuerungs-und-Zeitgebungs-System **102** in der in dem oben angegebenen '098 Patent beschriebenen Weise erzeugtes PESP/PACE-Trigger-Signal selektiv einen PESP-Puls oder Pulszug an Elektroden **140,142** bereit, um die Herzkammer zu veranlassen, kräftiger zu kontrahieren, wobei die erhöhte Kraft von der Dauer des ESI abhängt.

[0081] Der Druck-Sensor **160** ist mittels eines Satzes von Anschlussdrahtleitern **164** an eine(n) Druck-Sensor-Leistungsversorgung-und Signalprozessor **162** innerhalb der Eingangs-Signal-Verarbeitungsschaltung **108** gekoppelt, welche den Druck-Sensor **160** mit Leistung versorgen, und abgetastete Blutdruck-Signale P vom Druck-Sensor **160** zum Druck-Sensor-Leistungsversorgung-und-Signalprozessor **162** transportieren. Der Druck-Sensor-Leistungsversorgung-und-Signalprozessor **162** tastet den Blutdruck ab, welcher auf eine Übertrager-Fläche des innerhalb der Herzkammer angeordneten Sensors **160** einwirkt, wenn er durch ein Druck-Erfassungs-Freigabe-Signal vom Steuerungs-und-Zeitgebungs-System **102** freigegeben ist. Abtast-Werte für absoluten Druck P, entwickelten Druck DP und Druck-Änderungs-Rate dP/dt können vom Druck-Sensor-Leistungsversorgung-und-Signal-Prozessor **162** oder vom Steuerungs-und-Zeitgebungs-System **102** zum Speichern und Verarbeiten entwickelt werden, wie weiter unten beschrieben. Der Druck-Sensor **160** und ein Druck-Sensor-Leistungsversorgung-und-Signalprozessor **162** können die im erteilten U.S. Patent No. 5,564,434 offenbarte Form annehmen.

[0082] Der Satz von Impedanz-Elektroden **170,172,174** und **176** ist durch einen Satz von Leitern **178** gekoppelt, und ist als eine Leitung von der im oben angegebenen '717 Patent beschriebenen Art ausgebildet, welche an den Impedanz-Leistungsversorgung-und-Signalprozessor **180** gekoppelt ist. Impedanz-basierte Messungen kardialer Parameter wie (Herz)schlag-Volumen sind in der Technologie/Kunst bekannt, wie in dem oben angegebenen '417 Patent beschrieben, welches eine Impedanz-Leitung offenbart, welche mehrere Paare von innerhalb der Herzkammer angeordneten beabstandeten Flächen-Elektroden aufweist. Die beabstandeten Elektroden können auch entlang in kardialen Gefäßen aufgenommenen Impedanz-Leitungen, beispielsweise dem Koronar-Sinus und der Großen Ader/Vene ("great vein") angeordnet sein, oder an das Epikard rings der Herzkammer angefügt sein. Die Impedanz-Leitung kann mit der den Schrittmacherstimulier/Erfassungs-Sensor und/oder Druck-Sensor tragenden Leitung kom-

biniert werden.

[0083] Von dem Satz von Impedanz-Elektroden **170,172,174** und **176** wird ein Herzkammer-Volumen-Maß V bereitgestellt, wenn der Impedanz-Leistungsversorgungs-und-Signalprozessor **180** von einem Impedanzmess-Freigabe-Signal von dem Steuerungs-Und-Zeitgebungs-System **102** freigegeben ist. Zwischen den Paaren von Impedanz-Elektroden wird ein Fest-Strom-Trägersignal aufgebracht, und die Spannung des Signals wird von der Impedanz durch das Blut und den Herzmuskel moduliert, welche mit variierendem Abstand zwischen den Impedanz-Elektroden variiert. Daher tritt die Berechnung der Herzkammer-Volumen-Signale V aus Impedanz-Messungen zwischen ausgewählten Paaren von Impedanz-Elektroden **170,172, 174** und **176** während der Kontraktion und Relaxation der Herzkammer auf, welche die beabstandeten Elektroden-Paaren aufgrund der Herzwandbewegung oder dem Tiden-Fluss von Blut aus der Herzkammer heraus oder in sie hinein näher zueinander beziehungsweise weiter voneinander weg bewegt. Roh-Signale werden demoduliert, digitalisiert, und verarbeitet, um einen extrapolierten Impedanzwert zu erhalten. Wenn dieser Wert in das Produkt von Blut-Widerstand mal dem Quadrat des Abstandes zwischen den Paaren beabstandeter Elektroden aufgeteilt wird, ist das Resultat ein Maß für das/ein momentanes Herzkammer-Volumen V innerhalb der Herzkammer.

[0084] Gemäß der vorliegenden Erfindung misst das IMD eine Parameter-Gruppe, welche auf den Herzfehler-Zustand hinweist, unter Verwendung von EGM-Signalen, Messungen von absolutem Blut-Druck P und/oder dP/dt , und Messungen von Herzkammer-Volumen V über einen, oder mehrere kardiale Zyklen. [Fig. 4](#) zeigt den Gesamt-Betriebs-Algorithmus des IMD, und [Fig. 5A-Fig. 5C](#), [Fig. 6](#), [Fig. 7](#), und [Fig. 8](#) zeigen spezielle in den Gesamt-Betriebs-Algorithmus selektiv aufgenommene Parameter-Mess-Und-Berechnungs-Algorithmen, welche alle in dem Mikrocomputer-basierten Steuerungs-und-Zeitgebungs-System **102** ausgeführt werden. [Fig. 5A-Fig. 5C](#), [Fig. 6](#), [Fig. 7](#), und [Fig. 8](#) zeigen die Schritte zum Herleiten der Parameter RF , MR , E_{ES} , und τ , welche auf den Herzfehler-Zustand hinweisen. Diese Parameter werden unabhängig von Patient-Haltung und -Aktivität über jeden Tag hinweg periodisch bestimmt. Der Patient kann allerdings vom Arzt angewiesen werden, zu genauen Tageszeiten bestimmte Aktivitäten oder Bewegungen zu unternehmen oder simultan das Bestimmen der Parameter durch Verwendung eines Magneten oder eines Programmierer mit begrenzter Funktion zu initiieren, welche durch IMD detektiert wird. Wenn die Patienten-Herzrate sich innerhalb eines normalen Sinus-Bereiches zwischen einer programmierten unteren und oberen Herzrate befindet, und der Herzrhythmus verhältnismäßig stabil ist, werden nur bestimmte

von den Parametern gemessen oder es werden nur bestimmte von den Parameter-Daten gespeichert. Die Parameter-Daten und verwandte Daten, beispielsweise Herzrate und Patienten-Aktivitäts-Niveau, werden mit Datum und Uhrzeit markiert und zum Auslesen unter Verwendung konventioneller Telemetrie-Systeme in IMD Speicher gespeichert. Inkrementelle Änderungen in den gespeicherten Daten über die Zeit stellen ein Maß des Veränderungs-Grades des Herzfehler-Zustands des Herzens bereit.

[0085] [Fig. 4](#) zeigt die IMD Gesamt-Funktion(sweise) von der Implantation (Schritt S400) und anfänglicher Programmierung (Schritte **402**) und Basislinie-Parameter-Messungen (Schritt S404) über sukzessive Zyklen zum Sammeln von Parameter-Daten im IMD (Schritte S406-S420), Aufwärtsverbindungs-Telemetrie-Übertragung der gesammelten Daten an einem externen Programmierer (Schritt S422) zum Anzeigen und zur Analyse (Schritt S424), was zu möglichem Neuprogrammieren (Schritt S402) und Basislinie-Parameter-Messung (Schritt S404) führt, um den Herzfehler-Zustand besser einzuschätzen.

[0086] Jeder Parameter kann als AN oder AUS programmiert werden, und ein spezieller Ereignis-Auslöser zum Starten der/einer Messung der AN-programmierten Parameter sowie jedweder spezifischer Messungs-Kriterien kann in Schritt S402 unter Verwendung herkömmlicher, mittels Abwärtsverbindungs-Telemetrie übertragener Befehle programmiert werden, welche im Telemetrie Transceiver **124** empfangen werden und zum Steuerungs-und-Zeitgebungs-System **102** weitergeleitet werden.

[0087] Darüber hinaus kann der Arzt anfänglich das IMD dazu programmieren, eine Stimulations-Therapie, beispielsweise temporär aufgebrachte PESP-Stimulation gemäß dem oben angegebenen'098-Patent oder unterschwellige anodale Stimulation (AS) gemäß dem oben angegebenen'464-Patent zu verabreichen, um beispielsweise kardiale Funktion nach Schritt S402 zu verstärken. Der Arzt kann dann später die Therapie basierend auf den gesammelten und analysierten Parameter-Daten und jedweden Anzeichen darin, dass der Herzfehler-Zustand sich verändert oder nicht auf die Stimulations-Therapie anspricht, neu programmieren. Alternativ hierzu kann der Arzt eine Medikament-Therapie verschreiben, und später basierend auf den gesammelten und analysierten Parameter-Daten und jedwedem Hinweis darin, dass sich der Herzfehler-Zustand verändert oder nicht auf die Medikament-Therapie anspricht, die Medikament-Therapie anpassen.

[0088] Die Basislinie Parameter-Messungen werden optional für jeden AN-programmierten Parameter durch Aufrufen/Ausführen der Schritte von [Fig. 5A-Fig. 5C](#), [Fig. 6](#), [Fig. 7](#), und/oder [Fig. 8](#), Aufwärtsverbindungs-telemetrisches Übertragen der Pa-

parameter-Daten und Analysieren der Aufwärtsverbindungs-telemetrisch übertragenen Daten nach Implantieren und nach anschließenden Telemetrie-Sitzungen ausgeführt. Die anfänglichen und aktualisierten Basislinie-Parameter-Messungen können in dem IMD-Speicher gespeichert und/oder extern in einer vom Arzt unterhaltenen Patientendatei gespeichert werden, zusammen mit einem Datums- und Zeit-Stempel und anderen einschlägigen Daten, beispielsweise von der/einer Aktivitäts-Signalprozessor-Schaltung **118** gemessene(s) Patienten-Aktivitäts-Niveau und Patienten-Herzrate.

[0089] Nach Implantieren werden die AN-programmierten Parameter gemessen, wenn ein Ereignis-Auslöser für den speziellen Parameter auftritt, und wenn Herzrate- und/oder Rhythmus- Kriterien erfüllt sind, welche in Schritten S406–S412 etabliert werden/wurden. Die Ereignis-Kriterien von Schritt S406 können sein: eine programmierte Zeit oder mehrere Zeiten jedes Tages oder spezifizierte Tage der Woche oder des Monats, oder das Detektieren der Patienten-initiierten Parameter-Messung oder irgendeines anderen programmierten Ereignisses, beispielsweise eine Kombination der (Tages)Zeit oder Tageszeiten und ein von der Aktivität-Signalprozessor-Schaltung **118** angegebenes Patienten-Betätigungs-Niveau.

[0090] Typischerweise sollte die Messung der aufgelisteten Parameter stattfinden, wenn die Herzrate sich in einem Normalbereich befindet und innerhalb einer bestimmten Stabilitäts-Toleranz stabil ist, welche sowohl vom Arzt programmiert werden, als auch über eine Serie von Herzzyklen in den Schritten S408–S412 in einer in der Technologie/Kunst wohl-bekannten Weise bestimmt werden kann. Die Messung des den erfüllten Ereignis-Kriterien entsprechenden speziellen Parameters findet in Schritt S414 statt, wenn die Herzrate/Stabilität-Kriterien in Schritt S412 erfüllt sind, oder wird abgebrochen, wenn die Herzrate/Stabilität-Kriterien in Schritt S412 nicht erfüllt sind.

[0091] Die Herzrate und/oder Stabilität wird durch Schritte S416 und S412 weiterhin überwacht, und die Parameter-Messung, welche in Schritt S414 begonnen hat, kann ebenfalls abgebrochen werden, wenn die Herzrate und/oder Stabilität sich verändert, so dass die Herzrate/Stabilität-Kriterien in Schritt S412 nicht länger erfüllt werden, bevor die Parameter-Mess-Schritte vervollständigt sind. Die fertiggestellten Parameter-Mess-Daten werden in Schritt S418 in IMD-Speicher mit einem Datums- und Uhrzeit-Stempel und (jedweder) anderer einschlägiger Information, beispielsweise Patienten Aktivitätsniveau, gespeichert. Schritte S406 bis einschließlich S418 werden jedesmal wiederholt, wenn die Ereignis-Auslöse-Kriterien für eine spezielle Parameter-Messung erfüllt sind, bis der Prozess durch Initiie-

ren einer Telemetrie-Sitzung durch den Arzt und Aufwärtsverbindungs-Telemetrie-Übertragung der gesammelten Parameter-Daten in Schritt S422 unterbrochen wird. Die Historie der Anzahl, der Zeiten und Datumsangabe(n) verschiedener aufeinanderfolgender Parameter-Messungen kann ebenfalls in IMD Speicher gespeichert werden, aber die gespeicherten Parameter-Daten und verwandte Daten können auf einer FIFO-Basis verworfen werden, wenn die solcher Daten-Speicherung zugewiesene Speicherkapazität überschritten ist.

Sammeln von MR Parameter-Daten:

[0092] Der MR-Parameter wird als ein nützlicher Indikator des Herzfehler-Zustands angesehen, und kann mittels des Vergleichs über die Zeit gesammelter MR-Parameter-Daten einen Hinweis auf den Progressions- oder Regressions-Zustand des Herzfehlers bereitstellen.

[0093] Die Zeitkonstanten für systolisches und diastolisches MR stellen indirekte Evidenz bezüglich der Funktion des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) bereit. Systolische Restitution ist von der Freisetzung von Kalzium aus dem SR abhängig, und diastolische Restitution ist von der Aufnahme von Kalzium durch das SR abhängig.

[0094] [Fig. 5A–Fig. 5C](#) zeigen die Schritte zum Bestimmen des MR-Parameters in Schritt S414 von [Fig. 4](#) in schrittmacherstimulierten Herzzyklen zum Sicherstellen einer gleichförmigen Rate und Raten-Stabilität. Alternativ hierzu stützt sich eine andere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung auf einen stabilen intrinsischen Rhythmus für alle (Schläge/Takte) außer den ESI-Schlägen/Takten oder stützt sich vollständig auf intrinsische Rhythmen und spontane Ektopie für eine analoge Bestimmung des/der MR-Parameter. Obwohl sich ferner diese Ausführungsform auf Druck als eine hämodynamische Variable stützt, stützt sich eine andere Ausführungsform auf einen vom Volumen-Signal abgeleiteten Parameter. [Fig. 5B](#) und [Fig. 5C](#) zeigen die Schritte S510 zum Bestimmen von dP/dt MAX (SS) und dP/dt MIN (SS) und/oder RVDP (SS) (RVDP = RV systolischer Druck – RV diastolischer Druck) in einem mit steady Referenz-Zustand (SS) schrittmacherstimulierten Herzzyklus, und S534 zum Bestimmen von dP/dt MAX (ES) und dP/dt MIN (ES) und/oder RVDP (ES) in einem ESI-schrittmacherstimulierten Herzzyklus von [Fig. 5A](#) in größerem Detail. Wenn die MR-Parameter-Messung begonnen wird, ist es notwendig, in (den) Schritten S504 und S506 das intrinsische EI zu bestimmen. In Schritt S508 wird ein Schrittmacherstimulier-EI berechnet, welches ausreichend kürzer ist als das intrinsische EI um einen (Herz)schlag der Herzkammer zu dominieren ("overdrive"), und das anfängliche, kürzeste, ESI wird als ein Bruchteil des Schrittmacherstimulier-EI berechnet, oder wird wäh-

rend der anfänglichen Basislinie-Programmierung und Mess-Schritten S402 und S404 bestimmt. Das ESI wird im Allgemeinen so kurz wie möglich gewählt, aber so, dass es die refraktäre Periode der Herzkammer übersteigt, welche stattfindet, wenn die kardialen Zellen nach einem vorangegangenen Schrittmacherstimulier-Puls repolarisieren.

[0095] Das ESI wird in Schritt S554 inkrementiert, und der in [Fig. 5B](#) gezeigte Schritt S510 und der in Figur SC gezeigte Schritt S534 werden wiederholt, um eine Serie von Sätzen von dP/dt MAX (SS) und dP/dt MIN (SS) und/oder RVDP (SS) Werten und dP/dt MAX (ES) und dP/dt MIN (ES) und/oder RVDP (ES) Werten abzuleiten, bis das ESI in der Länge dem Schrittmacherstimulier-EI nahe kommt, wie es in Schritt S556 bestimmt wird. Jede Wiederholung (der) Schritte S510 bis einschließlich S552 wird durch ein Ruhe-Interall, beispielsweise von 15 Sekunden, separiert, wie es in Schritten S558 und S560 bestimmt wird, um der mechanischen Herz-Funktion zu erlauben, sich zu stabilisieren.

[0096] Das Bestimmen von dP/dt MAX (SS) und dP/dt MIN (SS) in Schritt S510 wird innerhalb eines schrittmacherstimulierten Referenz-Herzzyklus einer Serie "M" von schrittmacherstimulierten Herzzyklen durchgeführt, beispielsweise mit $M = 8$ in [Fig. 5B](#), und das Bestimmen von dP/dt MAX (SS) und dP/dt MIN (SS) in Schritt S510 wird in dem 6-ten Herzzyklus durchgeführt, wie in (den) Schritten S512 bis einschließlich S526 von [Fig. 5B](#) etabliert. Das in Schritt bestimmte S508 Schrittmacherstimulier-EI wird ausgezählt("timed out"), und in (den) Schritten S514–S516 wird bei seinem Ablauf("Time-Out") ein Schrittmacherstimulier-Puls verabreicht. In Schritt S518 wird ein (Herz)schlag-Puls-Zähler inkrementiert. Der derzeitige (Herz)schlag-Puls-Zählerstand wird in Schritten S520, S522, und S524 ermittelt, und (die) Schritte S512–S524 werden wiederholt, bis der (Herz)schlag-Puls-Zählerstand gleich 6 ist, woraufhin der Druck-Sensor-Leistungsversorgungs-und-Signalprozessor **162** in Schritt S526 freigegeben wird, um während des 6-ten Herzzyklus die abgetasteten Werte für Blutdruck P und dP/dt bereitzustellen.

[0097] Wenn der Druck-Sensor-Leistungsversorgungs-und-Signalprozessor **162** immer freigegeben ist, werden alternativ hierzu die Ausgabe der abgetasteten Werte für Blutdruck P und der dP/dt im 6-ten Herzzyklus verwendet.

[0098] Der Druck-Sensor-Leistungsversorgungs-und-Signalprozessor **162** wird nicht länger zum Bereitstellen der abgetasteten Werte für Blutdruck P und dP/dt freigegeben, oder die ausgegebenen Werte für Blutdruck P und dP/dt werden in Schritt S528 nicht verwendet, wenn die (Herz)schlag-Puls-Zählrate gleich 7 ist, was in Schritt

S522 bestimmt wird. Die Werte RVDP, dP/dt MAX (SS) und dP/dt MIN (SS) werden in Schritt S530 bestimmt und in Schritt S532 temporär gespeichert.

[0099] Das Bestimmen von dP/dt MAX (ES) und dP/dt MIN (ES) in Schritt S534 nach dem 8-ten Herzzyklus wird in (den) Schritten S536 bis einschließlich S552 von Figur SC etabliert. Das in Schritt S508 berechnete anfängliche ESI oder das in Schritt S556 von [Fig. 5A](#) berechnete inkrementierte ESI wird in (den) Schritten S536 und S538 ausgezählt("timed out"). Der ES-Puls wird in Schritt S540 verabreicht, und der Druck-Sensor-Leistungsversorgungs-und-Signalprozessor **162** wird zum Messen des Herzkammer-Blutdrucks und Bereitstellen der P und dP/dt Signale an das Steuerungs-und-Zeitgebuungs-System **102** freigegeben. Die abgetasteten Signale für Blutdruck P und dP/dt werden in Schritt S542 über das Schrittmacherstimulier-EI, welches in (den) Schritten S544, S546 und S548 ausgezählt("timed out") ist, gesammelt. Dann werden die RVDP, dP/dt MAX (ES) und dP/dt MIN (ES) Werte in Schritt S530 bestimmt, und in Schritt S552 temporär gespeichert.

[0100] Dann wird in Schritt S562 der MR-Parameter-Wert tc_{mrc} für das anfängliche oder inkrementierte derzeitige ESI bestimmt, und in IMD-Speicher gespeichert. Zuerst wird jeder der in Schritt S550 für jeden Zyklus bestimmte dP/dt MAX (ES) Werte bezüglich des in Schritt S530 bestimmten P/dt MAX (SS) normiert, und jeder der in Schritt S550 für jeden Zyklus bestimmten dP/dt MIN (ES) Werte wird in Schritt S530 auf das dP/dt MIN (SS) normiert. Für die systolische Funktion, wird Normieren durch Teilen von dP/dt MAX (ES) durch dP/dt MAX (SS) und Multiplizieren des Ergebnisses mit 100 bewirkt.

[0101] Für die diasystolische Funktion wird Normieren durch Teilen von dP/dt MIN (ES) durch dP/dt MIN (SS) und Multiplizieren des Ergebnisses mit 100 bewirkt. Der/ein systolischer Puls-Druck P und/oder der/ein entwickelter Druck DP können in der gleichen Weise normiert werden, wenn die SS und ES Werte in (den) Schritten S532 und S550 ebenfalls gesammelt werden.

[0102] Dann werden (die) Schritte S510 bis einschließlich S554 unter Verwendung des anfänglichen ESI ausgeführt, um den anfänglichen MR Wert tc_{mrc} zu bestimmen.

[0103] [Fig. 14](#) zeigt graphisch den tc_{mrc} des in Schritt S562 in [Fig. 54](#) bestimmten normierten dP/dt MAX (ES). Nach Berechnen aller normierter Werte für systolische und diastolische Funktion, werden in Schritt S562 die diastolischen und systolischen Zeitkonstanten (tc_{mrc}) unter Verwendung der folgenden Gleichungen bestimmt:
Mechanische Restitution:

RVDP oder $dP/dt \text{ MAX} = CR_{\text{max}} \cdot \{1 - \exp[(ESI_0 - ESI)/tc_{\text{mrc}}]\}$;

oder, wenn wie in [Fig. 14](#) gezeigt aufgetragen:

$$Y = CR_{\text{max}} \cdot \{1 - \exp[(ESI_0 - X)/tc_{\text{mrc}}]\}$$

Wobei:

RVDP oder $dP/dt \text{ MAX}$ der normierte Wert ist,
 CR_{max} das Maximum (Plateau) der Kontraktions-Antwort ist,
 ESI_0 das kleinste ESI ist, welches eine mechanische Antwort erzeugt ("anfängliches E-SI"),
 tc_{mrc} die Zeitkonstante für mechanische Restitution ist.

Relaxations-Restituiert:

[0104] Früh-Phase:

enthält Daten bis zur "Basiszykluslänge" (schritt-macherstimulierte Rate):

$$R_n = (K_0 - K_a) \cdot \{\exp[(ESI_0 - ESI)/tc_{R1}]\} + K_a$$

oder wenn wie in [Fig. 14](#) gezeigt aufgetragen:

$$Y = (K_0 - K_a) \cdot \{\exp[(ESI_0 - X)/tc_{R1}]\} + K_a$$

Wobei:

R_n der normierte Relaxations-Parameter (dP/dt_{min}^{-1}) ist,
 ESI_0 das kleinste ESI ist, welches eine mechanische Antwort ("initial ESI") erzeugt,
 K_0 eine Abschätzung von R_n in ESI_0 ist,
 K_a die Plateau-Asymptote (der Antwort) während der ersten Phase diastolischer Restitution ist,
 tc_{R1} die Zeitkonstante der ersten Phase diastolischer Restitution ist,
 SpätPhase:

$$R_n = K_b \cdot \{1 - \exp[(ESI_0 - ESI)/tc_{R2}]\}$$

oder, wenn wie in [Fig. 14](#) gezeigt aufgetragen:

$$Y = K_b \cdot \{1 - \exp[(ESI_0 - X)/tc_{R2}]\}$$

Wobei:

R_n der normierte Relaxations-Parameter (dP/dt_{min}^{-1}) ist
 ESI_0 der kleinste ESI ist, welcher eine mechanische Antwort erzeugt ("initial ESI"),
 K_b die Plateau-Asymptote (der Antwort) während der Spätphase diastolischer Restitution ist,
 tc_{R2} die Zeitkonstante der zweiten Phase diastolischer Restitution ist.

Sammeln von RF Parameter-Daten:

[0105] Der Rezirkulationsanteil("recirculation frac-

tion")-RF-Parameter wird als ein nützlicher Indikator des Herzfehler-Zustands angesehen und kann durch den Vergleich von über die Zeit gesammelten RF-Parameter-Daten einen Hinweis auf den Progressions- oder Regressions-Zustand des Herzfehlers geben. Der Rezirkulationsanteil bei Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion (Steuerung) und mit durch dilated Kardiomyopathie (COCM) gestörter linksventrikulärer Funktion ist in [Fig. 9](#) aus Seed, Noble et al., "Beziehungen zwischen dem (Herz)schlag-zu-(Herz)schlag-Intervall und der Kontraktions-Stärke beim gesunden und kranken menschlichen Herz" ("Relationships Between the (Herz)schlag-zu-(Herz)schlag Interval und the Strength of Kontraktion in the Healthy und Diseased Human Heart"), CIRCULATION 70:799-805, 1984 gezeigt.

[0106] Die primär notwendige Information zum Berechnen des RF-Parameters ist die Messung kardialer Kontraktions-Leistungsfähigkeit über eine aufeinanderfolgende Serie kardialer Zyklen, welche unmittelbar an einen kardialen Zyklus anschließen, in welchem ein vorzeitiger anfänglicher (Herz)schlag oder eine Extrasystole erfasst wurde, oder unmittelbar an einen oder mehrere kardiale Zyklen anschließen, wenn ein ES Schrittmacherstimulier-Puls bei einem vorbestimmten ESI verabreicht wird. In der bevorzugten Ausführungsform wird ein Elektrogramm-Signal (R-Welle) dazu verwendet, kardiale Zyklusgrenzen zu definieren und intrinsische R-R-Intervalle zu messen. Obwohl es möglich ist, kardiale Zyklus-Grenzen von mechanischen Parametern wie ventrikulärem Druck herzuleiten, sind diese Parameter für vorzeitige (Herz)schläge, welche nicht viel mechanische Antwort erzeugen, weniger zuverlässig.

[0107] Darüber hinaus wird ein Index der Kontraktions-Stärke der Herzkammer über eine Serie aufeinanderfolgender/anschließender Herzzyklen gemessen, um einen Kontraktions-Stärke-Wert bereitzustellen. Der RF Parameter der Herzkammer wird von der gesammelten Serie von Kontraktions-Stärke-Werten abgeleitet, welche die mechanische Antwort der Herzkammer auf die elektrischen Stimuli repräsentiert, welche bei Ablauf des extrasystolischen Escape-Intervals vorzeitig an der Herzkammer appliziert werden. Der Index kann durch eine Anzahl erfasster Parameter, inklusive Blutdruck, Kammervolumen, oder einer Geometrie-Änderung der Kammer oder durch das Beschleunigen der Kontraktion der Kammer durch Verwendung eines Beschleunigungsmessers bestimmt werden. In einer bevorzugten Ausführungsform wird ein kontinuierliches RV-Druck-Signal verarbeitet, um das maximale dP/dt ($dP/dt \text{ MAX}$) über jeden kardialen Zyklus wiederzugeben. Alternativ könnte der RVDP oder systolische RV-Druck alleine verwendet werden. Eine alternative Ausführungsform stützt sich auf einen analogen Parameter, welcher vom Volumen V Signal abgeleitet ist, wie $dV/dt \text{ MAX}$.

[0108] [Fig. 6](#) zeigt die Schritte zum Bestimmen des RF-Parameters in Schritt S414 von [Fig. 4](#). Während dieser Druck-Messungen wird die intrinsische Herzrate bestimmt, und das Herz wird mit einer Schrittmacherstimulier-Rate gerade oberhalb der intrinsischen Herzrate schrittmacherstimuliert, um Raten (Kraft-Interval)- und Frank-Starling-Füllzeit(Länge-Spannung("tension"))- Effekte streng zu kontrollieren. Es sei angemerkt, dass es wünschenswert ist, Schrittmacherstimulieren teilweise oder vollständig zu vermeiden, wenn eine normale Herzrate und ein stabiler Rhythmus existiert, um jedwedes zusätzliches Arrhythmie-Risiko reduzieren zu helfen, welches mit dem Schrittmacherstimulieren assoziiert ist. Es sei ferner angemerkt, dass Schrittmacherstimulieren vollständig eliminiert werden kann, indem man sich auf intrinsische vorzeitige (Herz)schläge oder Extrasystolen stützt. Ein IMD, welches zum kontinuierlichen Überwachen der Elektrogramm- und Druck-Signale programmiert ist, kann warten, bis die Herzrate stabil und regulär/regelmäßig ist, um die RF-Parameter-Einschätzung vorzunehmen, und kann es sich erlauben, RF-Parameter-Einschätzungen zu verwerfen, welche über eine Serie von Herzschlägen durchgeführt werden, wenn die Herzrate oder Rhythmus-Störungen oder die Extrasystole zeitlich nicht gut liegt. Da es allerdings der komplexere Prozess ist, zeigt [Fig. 6](#) die RF-Parameter-Messung so, dass sie während Schrittmacherstimulieren mit fester Rate stattfindet.

[0109] Wenn der RF Parameter-Mess-Prozess begonnen wird, ist es notwendig, in Schritten S604 und S606 das intrinsische EI zu bestimmen. In Schritt S608, wird ein Schrittmacherstimulier-EI berechnet, welches ausreichend kürzer ist als das intrinsische EI um (den) (Herz)schlag der Herzkammer zu dominieren ("overdrive"), und ein ESI wird als ein Bruchteil des Schrittmacherstimulier-EI berechnet oder wird während der ursprünglichen Basislinie-Programmierungs- und Mess-Schritte S402 und S404 bestimmt. Das ESI wird im Allgemeinen so kurz wie möglich gewählt, aber so, dass es die refraktäre Periode der Herzkammer übersteigt, welche stattfindet, wenn die kardialen Zellen nach einem vorangegangenen Schrittmacherstimulier-Puls repolarisieren, um sicherzustellen, dass das Herz antworten und depolarisieren wird. Alternativ hierzu kann die T-Wellen-Repolarisierungs-Wellenform des EGM erfasst werden, und das ESI als eine Funktion des Q-T-Intervals für diesen oder irgendeinen der anderen Sensor-Signal-Parameter, welche von einem ESI abhängen, bestimmt werden.

[0110] Dann tritt das IMD in Schritt S610 in einen Schrittmacherstimulier-Modus mit fester Rate ein, wobei aufeinanderfolgend "M" Schrittmacherstimulier-Pulse beim Ablauf("Time-Out") des EI verabreicht werden, um die Herzrate und mechanische Pump-Funktion des Herzens zu stabilisieren. Der

Druck-Sensor-Leistungsversorgungs-und-Signalprozessor **162** wird anschließend zum Messen des Herzkammer-Blutdrucks und Bereitstellen der P und dP/dt Signale zum Steuerungs-und-Zeitgebungs-System **102** freigegeben. In Schritt S612 wird ein Referenzwert dP/dt MAX (SS) während eines der Schrittmacherstimulier-Zyklen mit fester Rate gemessen, oder es werden mehrere dP/dt MAX Werte gemessen und gemittelt, um den Referenzwert dP/dt MAX (SS) bereitzustellen. Wenn während den Schrittmacherstimulier-Zyklen mit fester Rate ein Sensor-Ereignis auftritt, wird die RF Parameter-Messung abgebrochen.

[0111] Zur Einfachheit können diese Schritte S602–S612 die gleichen sein wie Schritte S502–S532 der [Fig. 5A](#) und [Fig. 5B](#), wobei beispielsweise $M = 8$ ist. Darüber hinaus kann das Bestimmen des MR-Parameters und des RF-Parameters simultan durchgeführt werden.

[0112] Ein ES-Puls oder -Pulszug wird dann in Schritten S614 bis einschließlich S618 im nächsten schrittmacherstimulierten Herzzyklus verabreicht. Alternativ hierzu kann eine Serie solcher ES-Pulse oder Pulszüge in einer ähnlichen/gleichen ("like") Serie von schrittmacherstimulierten Herzzyklen durch mehrfaches, beispielsweise dreimaliges, Wiederholen der Schritte S614–S618 verabreicht werden. In jedem der/dieser Fälle wird der Druck-Sensor-Leistungsversorgungs-und-Signal-Prozessor **162** zum Messen des Herzkammer-Blutdrucks und Bereitstellen der P und dP/dt Signale an Steuerungs-und-Zeitgebungs-System **102** freigegeben. Es werden dann in Schritten S620–S634 über "K" aufeinanderfolgende Herzzyklen die RF dP/dt MAX Werte bestimmt und temporär gespeichert, um in Schritt S636 die RF Zeitkonstante abzuleiten. Die RF-Parameter-Messung wird in Schritt S626 beendet, wenn eine Extrasystole auftritt und erfasst wird.

[0113] Wenn Schrittmacherstimulieren mit fester Rate nicht eingesetzt wird, werden alternativ hierzu Sensor-Ereignisse detektiert, und markieren das Ende eines vorhergehenden Herzzyklus und den Beginn des nächsten Herzzyklus. Die/der intrinsische Herzrate und Rhythmus werden untersucht, um sicherzustellen, dass sie relativ stabil sind, und die RF Messung wird abgebrochen, wenn die/der intrinsische Herzrate und Rhythmus sich signifikant genug ändert, um die Messung zu verzerren/stören.

[0114] In Schritt S632 wird eine EI-Zählrate inkrementiert, und in (den) Schritten S620–S630 wird die Messung der RF dP/dt MAX Werte über die verbleibenden Herzzyklen wiederholt, bis "K" Herzzyklen gezählt werden. In Schritt S636 wird die RF-Zeitkonstante bestimmt, und zusammen mit dem Datums- und Zeit-Stempel und jedweden/möglichen anderen nützlichen Daten gespeichert, nachdem die EI Zähl-

rate "K-MAX" erreicht, was in Schritt S634 festgestellt wird.

[0115] Es sei festgestellt, dass zumindest die anfänglichen dP/dt MAX Werte nach dem Verabreichen der ES-Stimulation größer sein sollten als das in Schritt S612 bestimmte dP/dt MAX (SS). Das Bestimmen der RF-Zeitkonstante in Schritt S636 kann abgebrochen werden, wenn das in Schritt S612 bestimmte dP/dt MAX (SS) größer ist als zumindest der erste dP/dt MAX Wert nach ES-Stimulation.

[0116] Das Bestimmen von RF wird aus dem Abfall der K dP/dt MAX Amplituden von dP/dt MAX_{k=1} durchgeführt. Die folgende Erklärung wird bezüglich Figuren der 10–13 durchgeführt.

[0117] Notation:

Zeit, t

kardialer Zyklus, k

R-R Interval, RR_k

Basislinien-R-R-Interval, RR_0

Vorzeitiges (extrasystolisches) R-R-Interval, ESI

RV dP/dt MAX, dP/dt_k

Basislinien RV dP/dt MAX. dP/dt_0

[0118] Schritte:

Warte auf (oder schrittmacherstimuliere) eine Serie geeigneter R-R-Intervalle

Notiere RR_0 und zugehöriges dP/dt_0

Bestätige das RR stabil ist, und sich in einem normalen Bereich befindet,

Schrittmacherstimuliere das Atrium oder den Ventrikel beim Ablauf("Time-Out") des

ESI nicht lange nach dem Ende der refraktären Periode oder der/einer T Welle des vorhergehenden Zyklus, um einen oder mehrere vorzeitige ventrikuläre (Herz)schläge (Extrasystolen) zu erzeugen.

[0119] Bestätige $ESI < RR_0$

Kehre für darauffolgende (Herz)schläge $k = 1, K_{max}$ zu den (schrittmacherstimulierten)

R-R-Intervallen des ersten Schritts zurück,

Zeichne RR_k und dP/dt_k auf,

Wenn RR_k ungefähr gleich RR_0 ist, und wenn $dP/dt_1 > dP/dt_2 > dP/dt_0$,

Berechne RF aus der Steigung der dP/dt_{k+1} versus dP/dt_k Daten-Serie, wobei $k = 1, K_{max}$.

[0120] [Fig. 10](#) und [Fig. 11](#) zeigen Signale eines Tierversuchs, welche das/den gemessene(n) ventrikulären EGM (Vegm), pulmonalen Fluss, rechts-ventrikulären Blutdruck (RVP), und RV dP/dt beinhalten. Die Herzrate ist regulär/regelmäßig und in den dem Verabreichen dreier schrittmacherstimulierter Extrasystolen vorausgegangenen Herzzyklen, welche durch die drei vertikalen Linien markiert sind, stabil. Nach einer aufgrund der detektierten R-Welle zeitlich bestimmten ESI und gerade nach dem Ende des QT Intervalls werden drei ES-Pulse mit Schrittmachersti-

mulier-Energie in the rechten Ventrikel verabreicht, was in erhöhter Kontraktions-Leistungsfähigkeit des RV resultiert, welche anschließend über K Herzzyklen, beginnend mit $k = 1$, abnimmt. [Fig. 12](#) zeigt auch graphisch die exponentielle Abnahme von RV dP/dt MAX über die K kardialen Zyklen nach den aufgebrauchten drei ES Pulsen. Der RF-Parameter ist von der Abnahme der dP/dt MAX Werte über kardiale Zyklen $k = 1, 2, 3, \dots, K$ abgeleitet, gezählt vom letzten aufgebrauchten ES Puls. Die dP/dt MAX Werte und ihre Kardialer-Zyklus-Indizes $k = 1, 2, 3, \dots, K$, werden in IMD Speicher zur Bestimmung der RF Parameter gespeichert, wie oben beschrieben.

[0121] [Fig. 13](#) zeigt graphisch das Bestimmen der RF Parameter aus der Abnahme der dP/dt MAX Werte über (die) kardiale(n) Zyklen $k = 1, 2, 3, \dots, K$. Die Steigung der durch lineare Regression bestimmten Linie beträgt $RF = 0,725$. Grob 75% der bei einem vorhergehenden (Herz)schlag manifestierten Potenzierung ist beim derzeitigen (Herz)schlag evident. Ein/das Steady-State- oder Referenz- RV dP/dt MAX beträgt in diesem Beispiel ungefähr 320 mm Hg/s bei einem anästhesierten normalen Hund.

[0122] Wenn gewünscht, ist es möglich, von RF zu (Herz)schlag oder Zeitkonstante zu konvertieren, wobei:

(Herz)schlag Konstante = $-[1n(RF)]^{-1}$, (die Anzahl an Zyklen, welche benötigt werden, damit potenziertes dP/dt auf $1/e$ abnimmt).

Zeitkonstante = $-RR_0/1n(RF)$, (die Zeit, welche benötigt wird, damit potenzierte oder exponentzierte dP/dt MAX auf $1/e$ abnimmt).

Für dieses Beispiel beträgt die (Herz)schlag-Konstante 3,1 (Herz)schläge und die Zeitkonstante 1,6 Sekunden.

Sammeln von Tau-Parameter-Data:

[0123] Die ventrikulär Relaxations-Zeitkonstante oder (der) Tau (τ) Parameter wird als ein nützlicher Indikator des Herzfehler-Zustands angesehen und kann durch den Vergleich von über die Zeit gesammelten Tau-Parameter-Daten einen Hinweis auf den Progressions-Zustand oder Regressions-Zustand des Herzfehlers bereitstellen. Die zum Berechnen einer Relaxations-Zeitkonstante oder Tau notwendige primäre Information ist der Abfall ventrikulären Drucks am Systolen-Ende und im ersten Diastolen-Teil. In der bevorzugten Ausführungsform wird ein EGM-Signal, beispielsweise die R-Welle, dazu verwendet, kardiale Zyklus-Grenzen zu definieren und R-R-Intervalle zu messen, und es wird ein kontinuierliches Druck-Signal P, beispielsweise RVP verarbeitet, um Tau für jeden kardialen Zyklus, in welchem es gemessen wurde, wiederzugeben.

[0124] Alternativ hierzu kann eine Relaxations-Zeitkonstante auch aus einer Analog-/analogen Berech-

nung mit dem Volumen-Signal bestimmt werden.

[0125] Der grundlegende Berechnungs-Algorithmus ist unten mit Bezug zu [Fig. 4](#) und [Fig. 8](#) beschrieben, wobei die folgende Notation verwendet wird:

Zeit, t

Kardialer Herzzyklus, k

R-R Interval, RR_k

Basislinie R-R Interval, RR_0

Ventrikulärer Druck, $P(t)$ Maximum ventrikulär Druck, P_{max}

Zeit des Auftretens von P_{max} , T_{max}

Relaxations-Zeitkonstante, Tau_k

Zeit des Auftretens von dP/dt_{min} , T_{dPtmin}

[0126] Der Tau-Parameter wird periodisch von Zeit zu Zeit gemessen, um einen Daten-Satz zu sammeln, welcher zusammen mit Zeit- und Datums-Stempel und anderen interessierenden Patienten-Daten, in IMD gespeichert ist/wird um zu bestimmen, ob der Tau-Parameter verhältnismäßig unverändert ist oder sich bezüglich eines früheren Aufwärtsverbindungstelemetrisch übertragen Satzes solcher Daten verändert hat. Es ist wünschenswert, dass das RR_k Interval jedes gemessenen Tau-Parameters des gespeicherten Datensatzes vergleichbar ist, so dass der Tau-Parameter nicht durch Herzrate-Variabilität verzerrt/gestört ist/wird. Die Tau-Parameter-Messung kann in einem einzelnen Herzzyklus "k" ausgeführt werden, wobei das derzeitige RR_k nicht von einem Basislinie-Interval RR_0 signifikant verschieden ist, welches in einem oder mehreren vorhergehenden Herzzyklen k_{-1} , k_{-2} , und folgende ("et seq") bestimmt ist/wurde. In diesem Fall können der bestimmte Tau-Parameter und das intrinsische RR_0 und RR_k alle Datum- und Uhrzeit-gestempelt werden und (zusammen) mit anderen relevanten Patienten-Daten in IMD-Speicher gespeichert werden, so dass gespeicherte Tau-Parameter-Werte können mit dem RR_0 und RR_k korreliert werden.

[0127] Allerdings kann das Herz mit einer Rate gerade oberhalb des intrinsischen EI schrittmacherstimuliert sein/werden, um ein schrittmacherstimuliertes RR_k bereitzustellen um Rate (Kraft-Interval) und Frank-Starling-Füllzeit (Länge-Spannung ("tension")) Effekte während dieser Messung streng zu kontrollieren. Oder das Herz könnte mit einer programmierten, verhältnismäßig hohen Schrittmacherstimulierungs-Rate schrittmacherstimuliert werden, um eine Serie von schrittmacherstimulierten Basislinie- RR_0 gefolgt von einem schrittmacherstimulierten RR_k bereitzustellen, es sei denn, die intrinsische Herzrate übersteigt die programmierte schrittmacherstimulierte Herzrate. Wenn alle Bedingungen erfüllt sind, können der ermittelte Tau-Parameter und die schrittmacherstimulierten RR_0 und RR_k alle Datum- und Uhrzeitgestempelt werden/sein, und (zusammen) mit anderen relevanten Patienten-Daten in IMD Speicher gespeichert werden, so dass die gespeicherten Tau-Parame-

ter-Werte mit dem RR_0 und RR_k korreliert werden können.

[0128] [Fig. 8](#) zeigt die Blutdruck-Messungen, welche in Schritten S806–S814 während einem intrinsischen RR_k , welches sich innerhalb von RR_0 -Grenzen befindet, oder in Schritten S822–S836 in einem schrittmacherstimulierten RR_k stattfinden, welches nicht von einem frühen oder extrasystolischen Sensor-Ereignis unterbrochen wird/ist. Wenn die Bedingungen erfüllt sind, dann erfolgt das Bestimmen von Tau in Schritten S816 und S818. Anfangs müssen (die) Schritte S408 bis einschließlich S410 von [Fig. 4](#) für k_{-1} , k_{-2} und so weiter Herzzyklen erfüllt sein, um in Schritt S802 ein Basislinien-intrinsisches RR_0 zu bestimmen, und in Schritt S804 wird bestimmt, ob das Tau während eines intrinsischen oder schrittmacherstimulierten RR_k zu bestimmen ist. Diese Bestimmung kann auf einer programmierten Präferenz basiert sein, welcher immer gefolgt wird, oder der IMD kann dazu programmiert werden, bevorzugt die Schritte S806–S814 zu verfolgen, aber zu Schritten S822–S836 zurückzukehren, wenn Schritt S814 nicht einmal oder mehrmals erfüllt ist/wird.

[0129] Unter der Annahme, dass der Tau-Parameter während einem intrinsischen RR_k gemessen wird, wie es in Schritt S804 ermittelt wird, würde das RR_k -Interval, welches beim nächsten in Schritt S806 detektierten Sensor-Ereignis gestartet wird, typischerweise die RV R-Welle sein, aber stattdessen könnten das Einsetzen von RV dP/dt und ein Schwellen-Kriterium verwendet werden. Auf Detektion eines Sensor-Ereignisses in Schritt S806 hin, wird der Druck-Sensor-Leistungsversorgungs-und-Signalprozessor **162** dazu freigegeben, den Herzkammer-Blutdruck zu messen, und dem Steuerungs-und-Zeitgebungs-System **102** Blutdruck-Signale bereitzustellen. Der Blutdruck in der Herzkammer, beispielsweise des RV, wird in Schritt S808 abgetastet, während das intrinsische RR_k zwischen dem Anfangs- und Ende-Sensor-Ereignis ausgezählt wird ("times out") um die "N" abgetasteten und digitalisierten Druck-Werte, beispielsweise N RVP und N RV dP/dt digitalisierte Abtastungen, herzuleiten. Das intrinsische RR_k wird in Schritt S812 gemessen, nachdem das Ende des Sensor-Ereignisses in Schritt S810 detektiert ist/wurde, und das gemessene intrinsische RR_k wird in Schritt S814 mit der Referenz RR_0 verglichen, um zu bestimmen, ob die Differenz innerhalb definierter Grenzen für Rate und Raten-Stabilität liegt. Die digitalisierten N RVP und N RV dP/dt Abtastungen werden verworfen, wenn die/der intrinsische Herzrate und Rhythmus des derzeitigen intrinsischen RR_k signifikant genug variiert, um die Tau-Messung der Schritte S816 und S818 atypisch werden zu lassen.

[0130] Schritte S822–S836 werden verfolgt, wenn in Schritt S804 der schrittmacherstimulierte Modus bestimmt wird/ist, und wenn die/eine verwendete

Schrittmacherstimulier-Rate die intrinsische Herzrate dominieren ("overdrive") würde, welche von der in Schritt S802 ermittelten intrinsischen Basislinie RR_0 wiedergegeben wird. In dieser gezeigten Ausführungsform wird das schrittmacherstimulierte RR_k in Schritt S822 aus der intrinsischen Basislinie RR_0 als ein Schrittmacherstimulier-EI bestimmt. Das Schrittmacherstimulier-EI wird in Schritten S826 und S828 nach dem nächsten Sensor-Ereignis ausgezählt ("timed out"), und ein erster Schrittmacherstimulier-Puls wird in Schritt S830 verabreicht, wodurch das schrittmacherstimulierte RR_k gestartet wird. Wie oben angegeben, könnte ein schrittmacherstimuliertes Basislinie- RR_0 zuerst über eine Anzahl von schrittmacherstimulierten Herzzyklen unter Verwendung des ermittelten Schrittmacherstimulier-EI entwickelt werden. Darüber hinaus könnte das Schrittmacherstimulier-EI dazu programmiert werden, die typische intrinsische Herzrate des Patienten zu dominieren ("overdrive").

[0131] Der Druck-Sensor-Leistungsversorgungs- und-Signalprozessor **162** wird in Schritt S832 zum Messen des Herzkammer-Blutdrucks und Bereitstellen von Blutdruck-Signalen für das Steuerungs- und-Zeitgebungs-System **102** freigegeben. Der Blutdruck in der Herzkammer, beispielsweise dem RV, wird in Schritt S832 abgetastet, während das intrinsische RR_k von dem Schrittmacherstimulier-Puls ausgezählt wird ("times out") um die "N" abgetastet und digitalisierten Druck-Werte abzuleiten, beispielsweise N RVP und N RV dP/dt digitalisierte Abtastungen.

[0132] Die in Schritt S832 abgeleiteten digitalisierten RVP und RV dP/dt Abtastungen werden verworfen, wenn in Schritt S834 ein Sensor-Ereignis auftritt, bevor das Schrittmacherstimulier-EI ausgezählt wird ("times out"), wie in Schritt S836 ermittelt wird.

[0133] In diesem Fall würde (zurück) in Schritt S802 die Tau-Messung abgebrochen oder neu gestartet werden.

[0134] Wenn das intrinsische oder schrittmacherstimulierte RR_k akzeptabel ist, dann werden die digitalisierten N RVP und N RV dP/dt Abtastungen, welche in Schritt S808 oder S832 abgeleitet wurden, einem der folgenden Algorithmen unterworfen, um die Abtastzeit zu ermitteln, bei welcher die dP/dt MIN Abtastung in Schritt S816 abgeleitet wurde. Dies wird erreicht, indem die Zeit aufgesucht wird, welche einem Minimum des dP/dt Signals entspricht, oder nach welcher der Drucks zu einem spezifischen Bruchteil seines Maximums für diesen kardialen Zyklus abgefallen ist. Bezeichne diese Zeit mit a_k , welche durch $a > T_{P_{max}}$ beschränkt ist, und berechne sie mittels:
 ,oder
 .

[0135] Dann wird in Schritt S818 Tau aus einer ge-

eignet Tiefpass-gefilterten Version von P und dP/dt berechnet mittels:
 für, beziehungsweise
 .

[0136] Diese Abschätzung von Tau wird nur dann in anschließenden Datenerfassungs-, diagnostischen oder therapeutischen Schritten verwendet, wenn sie sich in einem geeigneten Bereich befindet. Der berechnete Tau-Wert ist/wird Datum- und Uhrzeit-gestempelt und mit anderen verwandten interessierenden Patienten-Daten in IMD-Speicher gespeichert.

[0137] Die Berechnung der/einer Relaxations-Zeitkonstante Tau aus einem RV-Druck-Signal ist auch in den Wellenformen der [Fig. 15–Fig. 17](#) gezeigt. [Fig. 15](#) zeigt das Berechnen der Relaxations-Zeitkonstante Tau aus den RV-Druck-Signalen während einem Tierversuch. Der Abschnitt des exponentiellen Abfalls von RVP beginnt ab der Zeit von RV dP/dt MIN bei ungefähr 5,92 Sekunden. In diesem Beispiel, abgeleitet von dem momentanen Verhältnis von P zu dP/dt (unteres Feld), wird RV Tau zu ungefähr 68 ms berechnet.

[0138] [Fig. 16](#) und [Fig. 17](#) zeigen die Übereinstimmung von RV Tau und LV Tau während eines Tierversuchs, wobei sowohl der RV wie LV dazu instrumentalisiert waren, LV-Druck (LVP), RV-Druck (RVP), LV dP/dt und RV dP/dt abzuleiten. [Fig. 16](#) zeigt Basislinie-Bedingungen/Zustände, und [Fig. 17](#) zeigt Zustände nach ungefähr 90 Sekunden intravenöser Infusion von Isoproterenol 0,02 ug/kg/min. Kontrahierbarkeit, wie von RV und LV dP/dt in [Fig. 17](#) belegt, wird durch Isoproterenol (LV dP/dt max verstärkt von 1200 bis 1440 mm Hg/s) verstärkt. Die/eine Relaxation wird ebenfalls signifikant verkürzt, wie bei beiden, RV Tau und LV Tau, zu sehen ist, welche von 32 ms und 31 ms in [Fig. 16](#) zu 21 ms beziehungsweise 23 ms, in [Fig. 17](#), fallen.

[0139] Aber in beiden Fällen ist zu sehen, dass das RV Tau dem LV Tau nahe folgt ("closely tracks"), und dass es möglich ist, RVP und RVP dP/dt zu verwenden, um ein RV Tau abzuleiten, welches für das LV Tau repräsentativ ist, wodurch es einfacher und sicherer gemacht wird, den Druck-Sensor zu implantieren.

[0140] Es sei ebenfalls angemerkt, dass die Zeitkonstante für ventrikuläre Kontraktion unter Verwendung einer analogen Prozedur bestimmt werden kann. Beispielsweise kann über ein Zeitfenster, welches dP/dt MAX unmittelbar vorausgeht, das Verhältnis von P zu dP/dt gemittelt werden, um die Zeitkonstante für exponentielles Druck-Wachstum in (der) isovolumischen Periode zu liefern. Dies ist ein Index für systolische Funktion.

Sammeln Endsystolische-Elastanz-Parameter-Daten

Korrelations-Koeffizienten R und quadrierten Korrelationskoeffizienten R^2 herzuleiten.

[0141] Der Endsystolische-Elastanz-Parameter E_{ES} wird als ein nützlicher Indikator des Herzfehler-Zustands angesehen, und kann durch den Vergleich von über die Zeit gesammelter E_{ES} Parameter-Daten einen Hinweis des Progressions- oder Regressions-Zustands des Herzfehlers bereitstellen. Der Endsystolische-Elastanz-Parameter E_{ES} umfasst eine Steigung, welche aus einer Sammlung oder einer "Wolke" von "n" Datenpunkten endsystolischer P_{ES} -Messungen bestimmt wird, welche gegen die simultan bestimmten endsystolischen Herzkammervolumen-VES-Messungen aufgetragen sind/werden.

[0142] [Fig. 7](#) zeigt die Schritte zum Bestimmen des Parameters E_{ES} in Schritt S414 von [Fig. 4](#). Wenn die E_{ES} -Parameter-Messung gestartet wird, kann sie während "n" aufeinanderfolgenden schrittmacherstimulierten Herzzyklen ausgeführt werden, wie in Schritten S704–S706 gezeigt ist, oder während intrinsischer Herzen-Zyklen, wie mittels der gestrichelten Linien gezeigt ist. Im letzteren Fall kann es empfehlenswert sein, zwischen (den) Schritten S702 und S712 eine Bestimmung vorzunehmen/festzustellen, dass/ob die/der Herzrate und Rhythmus innerhalb vorgeschriebener Bereiche bleiben. Im ersteren Fall, wird in Schritt S704 das Schrittmacherstimulier-EI berechnet, welches ausreichend kürzer ist als das intrinsische EI, um (den) (Herz)schlag der Herzkammer zu dominieren ("overdrive"), und es wird in Schritten S704–S708 zumindest für "n" programmierte Schrittmacherstimulier-Zyklen Schrittmacherstimulieren mit fester Rate ausgeführt.

[0143] In jedem der Fälle wird in Schritt S712 der Druck-Sensor-Leistungsversorgungs-und-Signalprozessor **162** dazu freigegeben, den Herzkammer-Blutdruck zu messen und "N" abgetastete P und dP/dt Signale über den Herzzyklus bereitzustellen. Gleichzeitig wird der Impedanz-Leistungsversorgungs-und-Signalprozessor **180** in Schritt S714 zum Entwickeln von "N" Volumen V Signalen über den Herzzyklus freigegeben. Die "N" abgetasteten P und dP/dt und Volumen V Signale werden in Schritt S716 digitalisiert und an (das) Steuerungs-und-Zeitgebungs-System **102** appliziert.

[0144] Der End-Systolische-Punkt P_{ES} und V_{ES} wird in Schritt S718 bestimmt und in Schritt S720 in IMD-Speicher gespeichert. Die Bestimmung der endsystolischen P_{ES} und V_{ES} Abtastungen am endsystolischen Punkt im Herzzyklus wird so durchgeführt, dass zuerst die/eine dP/dt MTN Abtastung bestimmt wird und eine P Abtastung und (eine) V Abtastung eine kurze Zeit, beispielsweise 20 ms, vor der dP/dt MIN Abtastung ausgewählt wird. Auf diese Weise werden in Schritt S726 "n" Sätze von $[P_{ES}, V_{ES}]$ Datenpunkten gesammelt, um E_{ES} zu bestimmen und einen

[0145] Die E_{ES} Datensatz Zählrate wird dann in Schritt S722 inkrementiert, und die inkrementierte Zählrate wird in Schritt S724 mit einer programmierten Datensatz-Zählrate "n" verglichen. Der Prozess zum Bestimmen der n Endsystolischer- Punkt- P_{ES} und V_{ES} -Werte beginnt erneut für das nächste intrinsische EI in Schritt S702 oder das nächste schrittmacherstimulierte EI in Schritt S704, und der Prozess wird wiederholt, bis die programmierte Datensatz-Zählrate "n" erreicht ist.

[0146] Es sei ferner angemerkt, dass die Ereignis-Auslöse-Kriterien von Schritt S406 in Schritt S402 dazu programmiert werden können, "alle Zeiten" zu sein, für welche Schritt S412 erfüllt ist oder in welchen Schrittmacherstimulieren mit fester Rate in Schritten S704–S708 verabreicht wird. In diesem Fall werden zum Bestimmen von E_{ES} und Herleiten eines Korrelationskoeffizienten R und quadrierten Korrelationskoeffizienten R^2 in Schritt S726 "n" Sätze von $[P_{ES}, V_{ES}]$ Datenpunkten auf einer FIFO-Basis kontinuierlich gesammelt. In dieser Variation werden Schritte S722 und S724 immer erfüllt, wenn die ersten "n" Sätze von $[P_{ES}, V_{ES}]$ Datenpunkten gesammelt sind/werden.

[0147] Dann wird in jedem der Fälle in Schritt S726 unter Verwendung von Standard-Lineare-Regression-Techniken eine lineare Regression der "n" Sätze von $[P_{ES}, V_{ES}]$ Datenpunkten ausgeführt, um die Steigung des abgetasteten Datensatzes, E_{ES} , einen Korrelationskoeffizient R und den quadrierten Korrelationskoeffizienten R^2 abzuleiten, wie in [Fig. 19](#) und [Fig. 21](#) gezeigt, wie weiter unten beschrieben.

[0148] In Schritt S728 wird der quadrierte Korrelationskoeffizient R^2 der "n" Sätze von $[P_{ES}, V_{ES}]$ Datenpunkten Datensatz (der quadrierte Korrelationskoeffizient R^2) der Abtastung mit einem quadrierten Schwellen-Korrelationskoeffizient R^2 (beispielsweise 08–0,9) verglichen, welcher anfänglich in Schritt S402 programmiert wird.

[0149] Die in Schritt S726 ermittelte Steigung des abgetasteten Datensatzes von "n" endsystolischen $[P_{ES}, V_{ES}]$ Datenpunkten wird in Schritt S730 als das E_{ES} gespeichert, wenn der quadrierte Korrelationskoeffizient R^2 der Abtastung den in Schritt S728 bestimmten Schwellwert des quadrierten Korrelationskoeffizienten R^2 übersteigt. Wenn die Schwell- Bedingung nicht erfüllt wird, dann kann eine Steigung des abgetastet Satzes von "n" endsystolischen $[P_{ES}, V_{ES}]$ Werten nicht in sinnvoller Weise bestimmt werden. Der gesammelte Datensatz wird entweder verworfen und die E_{ES} Parameter-Messung abgebrochen, wie in [Fig. 7](#) gezeigt, oder der Datensatz wird auf einer FIFO-Basis aktualisiert, indem wieder bei entweder

Schritt S702 oder Schritt S706 begonnen wird. Der/die akkumulierte Datensatz und/oder Steigung E_{ES} wird dann in Schritt S730 (zusammen) mit anderen zugeordneten Daten in IMD-Speicher gespeichert, wenn die Steigung aus den gruppiert aufgetragenen sich überschneidenden/überlagerten Datenpunkten von "n" endsystolischen $[P_{ES}; V_{ES}]$ Werten bestimmt werden kann.

[0150] Fig. 18 ist ein Diagramm von zehn aufeinanderfolgenden PV-Schleifen während einer Modifikation der/einer Vorbelastung (Partieller Verschluss der Vena Cava) mit oben links in Fig. 18 gezeigten endsystolischen PV-Punkten. Wenn unter Verwendung dieser zehn endsystolischer PV-Punkte aus Fig. 18 eine lineare Regression ausgeführt wird, wird eine gerade Linie gebildet, wie in Fig. 19 gezeigt. Der Fit der in Fig. 19 gezeigten Linie an die Punkte ist sehr gut, mit Korrelation $R^2 = 0,998$. Aus der Steigung der Linie wird eine endsystolische Elastanz E_{ES} von 9,69 ermittelt/belegt. Es wird erwartet, dass die Steigung sich in einer Weise verändern wird, welche die Herzfehler-Progression oder Remission eines Patienten-Herzens signifiziert.

[0151] Im Gegensatz hierzu ist Fig. 20 eine Grafik von zehn aufeinanderfolgenden PV-Schleifen in einem Basislinie-Zustand eines verhältnismäßig normalen Herzens, welches wenig physiologische Veränderung in den gemessenen P und V zeigt/belegt.

[0152] Als ein Ergebnis befinden sich die zehn endsystolischen PV-Punkte übereinander in der oberen linken Ecke von Fig. 20. Wenn unter Verwendung dieser zehn endsystolischen PV-Punkte in Fig. 21 eine lineare Regression ausgeführt wird, bilden diese Punkte nicht in verlässlicher Weise eine gute gerade Linie, und erlauben daher keine Abschätzung von E_{ES} . Die Korrelation von $R^2 = 0,322$ ist ausreichend, um festzustellen, dass die E_{ES} Steigung von 3,31 keine akkurate Wiedergabe der Physiologie ist, und nach dem Vergleichs-Schritt S726 verworfen werden würde.

[0153] Die endsystolische Elastanz E_{ES} wird in dieser Weise periodisch oder kontinuierlich berechnet, um einen Satz solcher Steigungen zu speichern. Die gespeicherten Steigungen werden mittels Aufwärtsverbindungs-Telemetrie zu einem externen Programmierer abgerufen und werden der/einer linearen Regressions-Analyse unterworfen, um festzustellen, ob eine rezenter Steigung sich gegenüber einer früheren Steigung in einer Weise verändert hat, welche eine Verschlechterung oder Verbesserung von CHF bedeutet. Eine E_{ES} -Abnahme impliziert eine Verringerung an systolischer Funktion(sfähigkeit) und Verlust an Kontraktions-Stärke.

Schlussfolgerung;

[0154] Die oben beschriebenen Verfahren und Vorrichtung(en) werden als von besonderem Vorteil für (einen) Patient(en) angesehen, welche(r) unter Herzfehler leidet/leiden, inklusive chronischem CHF und seinen Varianten, wie oben beschrieben. Es versteht sich, dass die vorliegende Erfindung die Möglichkeit bietet, eine breite Vielzahl akuter und chronischer kardialer Fehlfunktionen zu überwachen und behandeln, welche auftreten aufgrund von:
 Akutem und chronischem Herzfehler;
 Kardiogenem Schock;
 Medikament-Überdosis inklusive herkömmlicher Weise zum Behandeln von Herzfehler verwendeter Wirkstoffe, wie Betablockern;
 Verzögerten/langanhaltenden ("protracted") Tachyarrhythmien (beispielsweise VT, AT/AF) oder Bradykardie;
 Elektromechanische Dissoziation;
 Kardiale Fehlfunktion oder pulslose elektrische Aktivität, welche mit Reanimation assoziiert ist;
 Postkardiale Bypass-Operation mit Kardioplegie;
 Schwere Respirations-Fehlfunktion und Hypoxie;
 Koronar-Arterien-Ischämie aufgrund von Thrombus oder chirurgischer Manipulation;
 Akutem Myokard-Infarkt; und
 jedweden anderen kardialen Fehlfunktionen und Krankheits-Prozessen, welche dem Kliniker geläufig sein werden.

Patentansprüche

1. Implantierbare medizinische Vorrichtung mit einem System zur Überwachung des Zustands eines Herzfehlers des Herzens eines Patienten mit einem Herzfehler, wobei das System folgendes aufweist:
 eine Pulserzeugungseinrichtung zum wahlweisen Erzeugen und Aufbringen eines Schrittmacherpulses an zumindest eine Herzkammer, um eine einen Herzzyklus einleitende Kontraktion der Herzkammer zu bewirken, und zum wahlweisen Erzeugen und Aufbringen eines extrasystolischen, elektrischen Stimulus an die zumindest eine Herzkammer beim Timeout eines extrasystolischen Escape-Intervalls, um eine post-extrasystolische Potentiationserhöhung der Kontraktionsstärke der Herzkammer zu induzieren;
 eine elektrische Signalerfassungseinrichtung zum Erfassen der elektrischen Signale des Herzens in der zumindest einen Herzkammer und Bereitstellen eines Erfassungsereignissignals, das die einen Herzzyklus einleitende Kontraktion des Herzens anzeigt;
 eine Herzkammervolumenmesseinrichtung zum Messen des Volumens einer Herzkammer über zumindest einen Abschnitt eines Herzzyklus und Bereitstellen eines Kammervolumenwerts;
 eine Blutdruckmesseinrichtung zum Messen eines Blutdrucks in einer Herzkammer über zumindest einen Abschnitt eines Herzzyklus und Bereitstellen eines Blutdruckwerts;

eine Parameterherleiteinrichtung zum wahlweise Aktivieren des Betriebs der Pulserzeugungseinrichtung, der elektrischen Signalerfassungseinrichtung, der Herzkammervolumenmesseinrichtung und der Blutdruckmesseinrichtung zum periodischen Herleiten der folgenden Vielzahl von Herzfehlerparametern, die den Zustand des Herzfehlers anzeigen, anhand ausgewählter, gemessener Werte des Kammervolumens und des Blutdrucks, wobei die Herzfehlerparameter folgendes umfassen:

- einen Tau-Parameter, der entweder eine Relaxations- oder Kontraktionszeitkonstante der Herzkammer darstellt;
- einer Parameter der mechanischen Restitution, der die mechanische Antwort einer Herzkammer auf elektrische Stimuli darstellt, die auf die Herzkammer vorzeitig zu unterschiedlichen Zeiten aufgebracht werden, während einer Vielzahl von Herzzyklen,
- einen Reizkulationsfraktionsparameter, darstellend die Erhöhung bezüglich der Stärke einer Kontraktion der Herzkammer in Antwort auf elektrische Stimuli, die auf die Herzkammer während eines Herzzyklus aufgebracht werden, und die Minderungsrate der Erhöhung bezüglich der Stärke von sukzessiven Kontraktionen der Herzkammer über eine Reihe von Herzzyklen; und
- einen Elastanzparameter, der die Neigung von aufgezeichneten Sets von endsystolischem Blutdruck gegenüber endsystolischem Kammervolumen über eine Vielzahl von Herzzyklen darstellt;
- eine Einrichtung zum Speichern der hergeleiteten Herzfehlerparameter; und
- eine Einrichtung zum Abrufen der gespeicherten Herzfehlerparameter, um eine Bestimmung des Zustands des Herzfehlers des Herzens des Patienten zu ermöglichen.

2. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die Tau-Parameter-Herleiteinrichtung des Weiteren folgendes umfasst:

- eine Einrichtungen zum Betreiben der Blutdruckmesseinrichtung, um N Messungen des Blutdrucks (P) und der Änderungsrate (dP/dt) in der Herzkammer bei einer vorbestimmten Abtastrate über einen Herzzyklus im Anschluss an eine natürliche, intrinsische oder schrittmacherstimulierte Depolarisation der Herzkammer auszuführen,
- eine Einrichtung zum Bestimmen von dP/dt MIN und der Zeit von dP/dt MIN während des Herzzyklus; und
- eine Einrichtung zum Herleiten des Tau-Parameters zu der Zeit von dP/dt MIN als Funktion eines Sets an Abtastungen des Drucks P und dP/dt innerhalb eines Zeitfensters, das von der Zeit von dP/dt MIN gemessen wird.

3. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 2, wobei die Tau-Parameter-Herleiteinrichtung des Weiteren eine Einrichtung zum Betreiben der Pulserzeugungseinrichtung aufweist, um eine festgesetzte Ratenschrittleitung direkt oder in-

direkt an eine Herzkammer bereitzustellen, um die Herzrate der Herzkammer bei einem Steady-State (SS) über eine erste vorbestimmte Anzahl an schrittmacherstimulierten SS Herzzyklen zu stabilisieren.

4. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die Reizkulationsfraktionsparameterherleiteinrichtung des Weiteren folgendes umfasst:

- eine Einrichtungen zum Betreiben der Pulserzeugungseinrichtung, um eine festgesetzte Ratenschrittleitung direkt oder indirekt an eine Herzkammer bereitzustellen, um die Herzrate der Herzkammer bei einem Steady-State (SS) über eine erste vorbestimmte Anzahl an schrittmacherstimulierten SS Herzzyklen zu stabilisieren;
- eine Einrichtung zum Betreiben der Pulserzeugungseinrichtung zum Bereitstellen einer extrasystolischen (ES) Stimulation an eine Herzkammer nach einem extrasystolischen Intervall, das von einem Schrittmacherpuls zeitlich festgelegt wird, während jedes zumindest einem schrittmacherstimulierten ES Herzzyklus;
- eine Einrichtung zum Betreiben der Blutdruckmesseinrichtung, um N Messungen des Blutdrucks (P) und der Änderungsrate (dP/dt) in der Herzkammer auszuführen, die direkt oder indirekt durch die abgegebenen Schrittmacherpulse depolarisiert wird, bei einer vorbestimmten Abtastrate über zumindest einen Abschnitt einer zweiten vorbestimmten Anzahl an schrittmacherstimulierten Herzzyklen im Anschluss an den letzten schrittmacherstimulierten ES Herzzyklus;
- eine Einrichtung zum Bestimmen einer Maximalblutdruckänderungsrate (dP/dt MAX (ES)) während jeder der zweiten vorbestimmten Anzahl an schrittmacherstimulierten Herzzyklen im Anschluss an den letzten schrittmacherstimulierten ES Herzzyklus, wobei die bestimmten dP/dt MAX (ES) Werte und die schrittmacherstimulierte Herzzyklusanzahl ein RF-Parameter-Datenset umfassen, wodurch jeder bestimmte dP/dt MAX Wert von jedem gespeicherten RF-Parameter-Datenset in Relation zu der schrittmacherstimulierten Herzzyklusanzahl aufgezeichnet werden kann, um die exponentielle Minderung der dP/dt MAX (ES) Werte über die Zeit zu zeigen, die die Minderung bezüglich dem PESP-Effekt in der Herzkammer nach Abgabe der ES-Stimulation widerspiegelt.

5. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 4, wobei die Reizkulationsfraktionsparameterherleiteinrichtung des Weiteren folgendes umfasst:

- eine Einrichtung zum Betreiben der Blutdruckmesseinrichtung, um N Messungen des Blutdrucks (P) und der Änderungsrate (dP/dt) in der Herzkammer auszuführen, die direkt oder indirekt durch die abgegebenen Schrittmacherpulse depolarisiert wird, bei einer vorbestimmten Abtastrate während zumindest eines

SS schrittmacherstimulierten Herzzyklus;
 eine Einrichtung zum Bestimmen einer Maximalblutdruckänderungsrate ($dP/dt \text{ MAX (SS)}$) während des SS Herzzyklus; und
 eine Einrichtung zum Bestimmen, dass der zumindest eine bestimmte $dP/dt \text{ MAX (ES)}$ Wert den $dP/dt \text{ MAX (SS)}$ Wert übersteigt.

6. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die endsystolische Elastanzparameterherleiteinrichtung zum Herleiten der Neigung von aufgezeichneten Sets von endsystolischem Blutdruck gegenüber endsystolischem Kammervolumen über eine Vielzahl von Herzzyklen des Weiteren folgendes umfasst:

- (a) eine Einrichtung zum Betreiben der Blutdruckmessereinrichtung und der Herzkammervolumenmessereinrichtung, um N Messungen des Blutdrucks (P) und N Messungen des Volumens (V) der Herzkammer bei einer vorbestimmten Abtastrate über eine Reihe von Herzzyklen im Anschluss an eine natürliche, intrinsische oder schrittmacherstimulierte Depolarisation der Herzkammer auszuführen;
- (b) eine Einrichtung zum Auswählen der Messungen des endsystolischen Blutdrucks (P_{ES}) und Messungen des endsystolischen Volumens (V_{ES}) bei dem endsystolischen Punkt bezüglich jedes Herzzyklus;
- (c) eine Einrichtung zum Festlegen eines Grenzwertkorrelationskoeffizienten R^2 ;
- (d) eine Einrichtung zum Akkumulieren von n Sets an endsystolischen [P_{ES} , V_{ES}] Datenpunkten;
- (e) eine Einrichtung zum Ausführen einer linearen Regression der „n“ Datensets an [P_{ES} , V_{ES}] Datenpunkten, um die Neigung des abgetasteten Datensets, einen Abtastungskorrelationskoeffizienten R und einen quadrierten Abtastungskorrelationskoeffizienten R^2 herzuleiten;
- (f) eine Einrichtung zum Vergleichen des quadrierten Abtastungskorrelationskoeffizienten R^2 mit dem quadrierten Grenzwertkorrelationskoeffizienten R^2 ; und
- (g) eine Einrichtung zum Speichern der hergeleiteten Neigung als die endsystolische Elastanz, wenn der quadrierte Abtastungskorrelationskoeffizient R^2 den quadrierten Grenzwertkorrelationskoeffizient R^2 übersteigt.

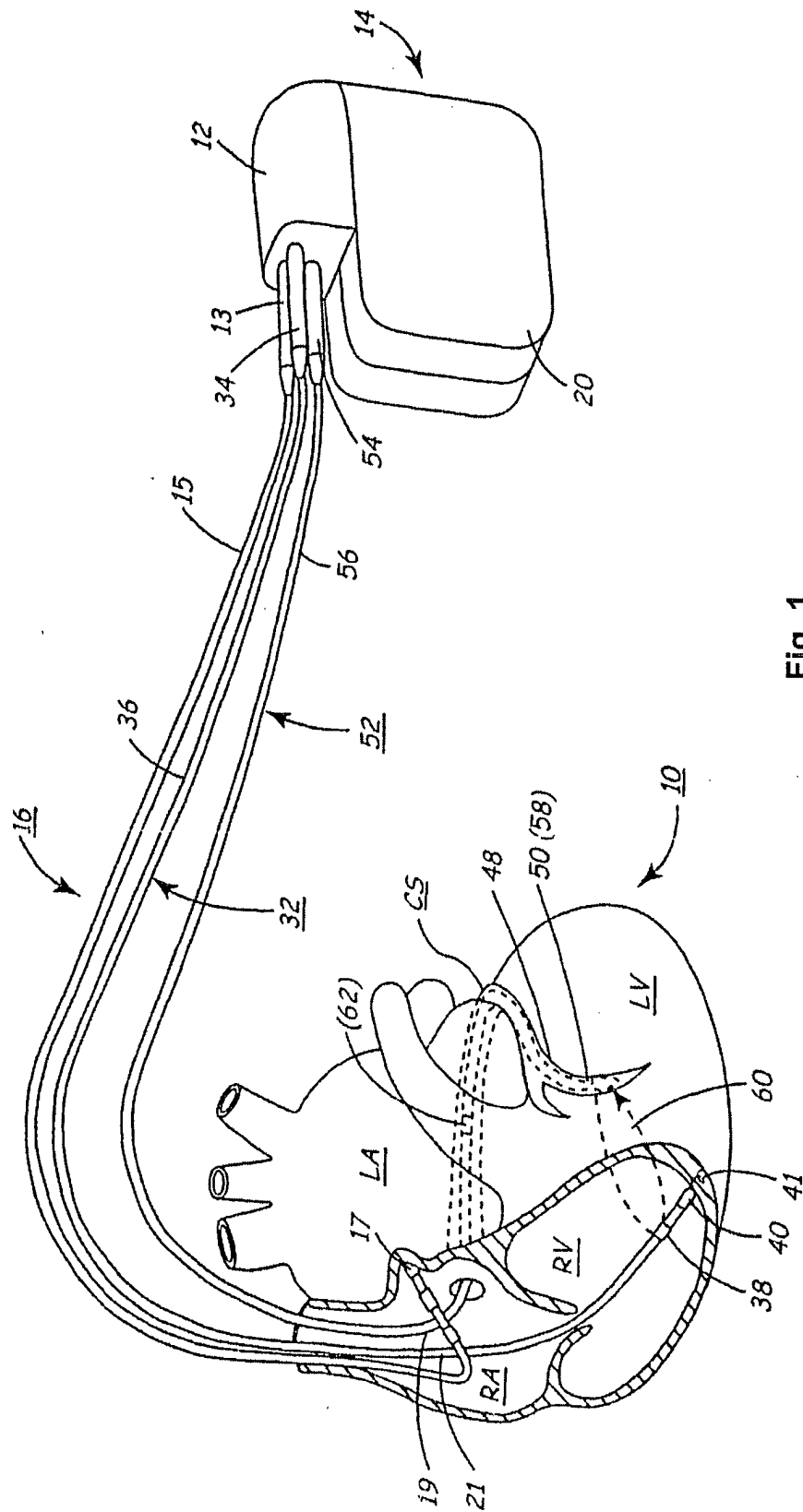
7. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 6, wobei die endsystolische Elastanzparameterherleiteinrichtung des Weiteren folgendes umfasst: eine Einrichtung, die betreibbar ist, wenn der quadrierte Abtastungskorrelationskoeffizient R^2 den quadrierten Grenzwertkorrelationskoeffizient R^2 nicht übersteigt, zum kontinuierlichen Betreiben der Einrichtungen (a)–(f), um die „n“ Sets an [P_{ES} , V_{ES}] Datenpunkten zu entwickeln, wo das älteste Set an [P_{ES} , V_{ES}] Datenpunkten ersetzt wird durch das neueste Set an [P_{ES} , V_{ES}] Datenpunkten auf einer FIFO-Basis, bis der quadrierte Abtastungskorrelationskoeffizient R^2 den quadrierten Grenzwertkorrelationskoeffizient R^2 übersteigt.

8. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die mechanische Restitutionsparameterherleiteinrichtung des Weiteren folgendes umfasst:

- eine Einrichtung zum Betreiben der Pulserzeugungseinrichtung, um eine festgesetzte Ratenschrittgebung direkt oder indirekt an eine Herzkammer bereitzustellen, um die Herzrate der Herzkammer bei einem Steady-State (SS) über eine erste vorbestimmte Anzahl an schrittmacherstimulierten SS Herzzyklen zu stabilisieren;
- eine Einrichtung zum Betreiben der Blutdruckmessereinrichtung, um N Blutdruckmessungen P und dP/dt in der Herzkammer auszuführen, die direkt oder indirekt durch die abgegebenen Schrittmacherpulse depolarisiert wird, bei einer vorbestimmten Abtastrate während zumindest eines SS schrittmacherstimulierten Herzzyklus;
- eine Einrichtung zum Betreiben der Pulserzeugungseinrichtung, um eine festgesetzte Ratenschrittgebung bereitzustellen, und zum Bereitstellen einer extrasystolischen (ES) Stimulation bei unterschiedlich zeitlich festgelegten extrasystolischen Intervallen, die von einem Schrittmacherpuls zeitlich festgelegt werden, während jeder einer zweiten vorbestimmten Anzahl an schrittmacherstimulierten ES Herzzyklen;
- eine Einrichtung zum Betreiben der Blutdruckmessereinrichtung, um N Blutdruckmessungen P und dP/dt in der Herzkammer bei einer vorbestimmten Abtastrate über zumindest einen Abschnitt von jeder der zweiten vorbestimmten Anzahl an schrittmacherstimulierten ES Herzzyklen auszuführen;
- eine Einrichtung zum Bestimmen einer Maximalblutdruckänderungsrate ($dP/dt \text{ MAX (ES)}$) während jedes ES Herzzyklus; und
- eine Einrichtung zum Verarbeiten jedes bestimmten $dP/dt \text{ MAX (ES)}$ bezüglich dem $dP/dt \text{ MAX (SS)}$, um mechanische Restitutionsdatensets herzuleiten, anhand derer die Zeitkonstante der systolischen Restitution tc_{mrc} hergeleitet wird.

Es folgen 20 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



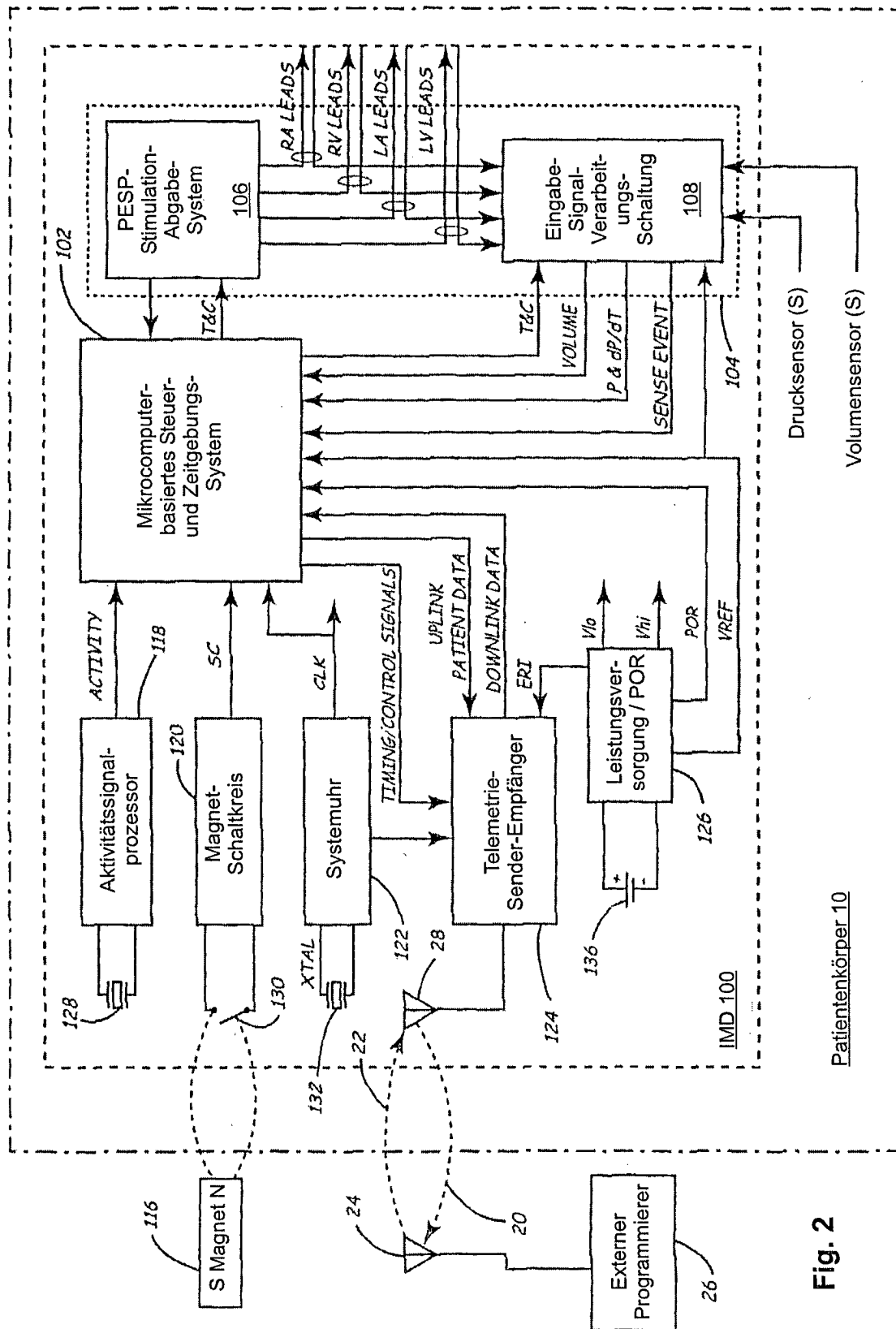


Fig. 2

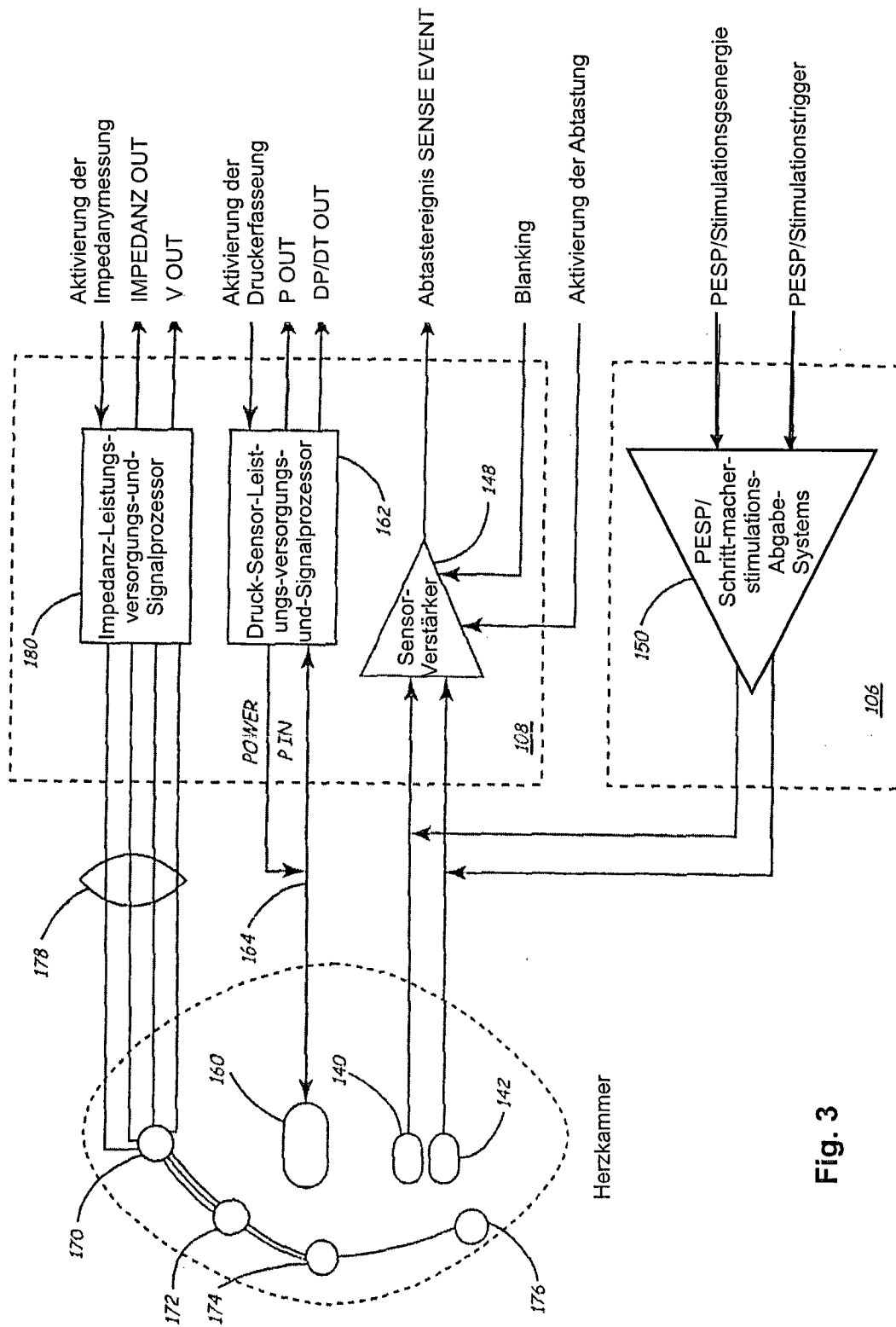


Fig. 3

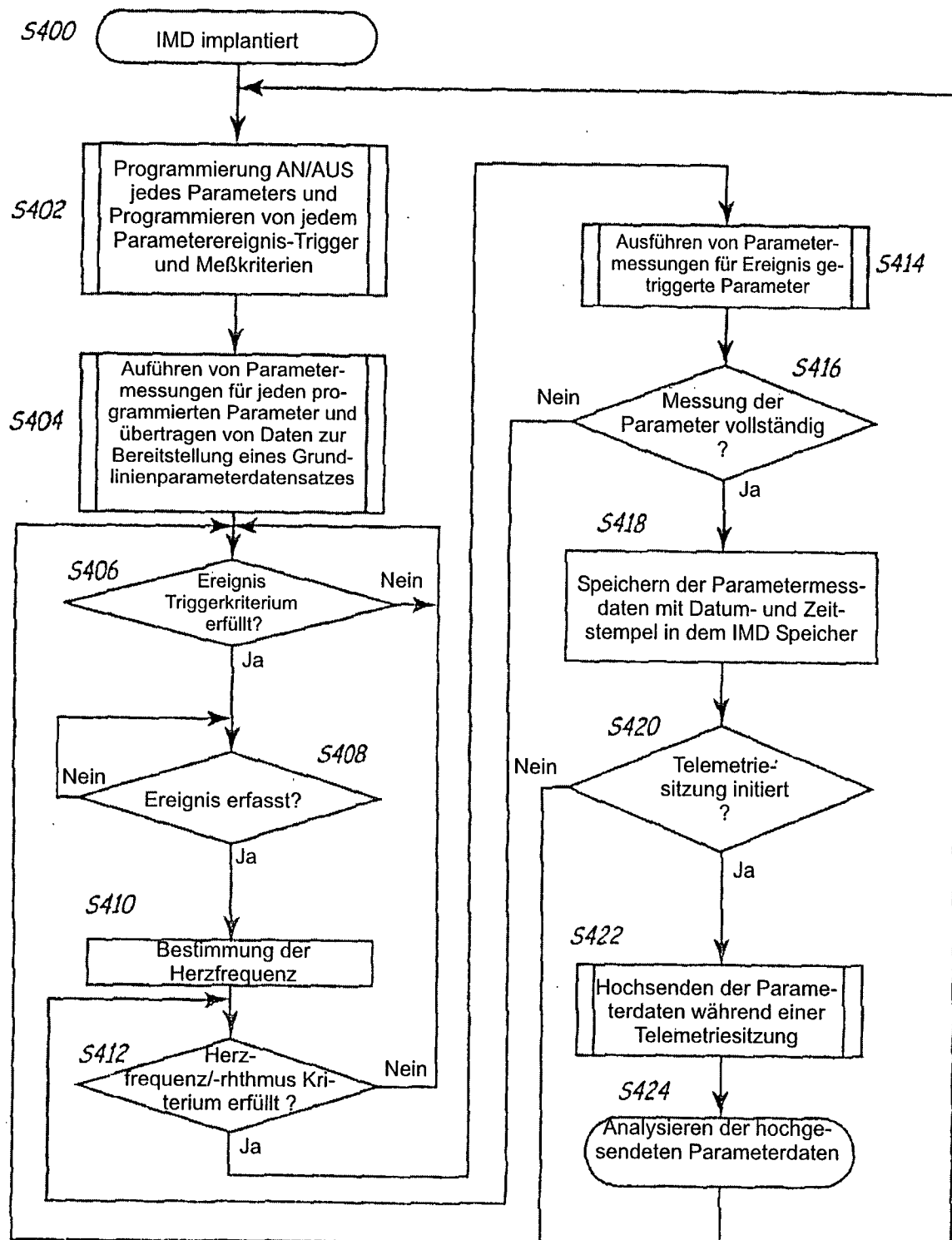


Fig. 4

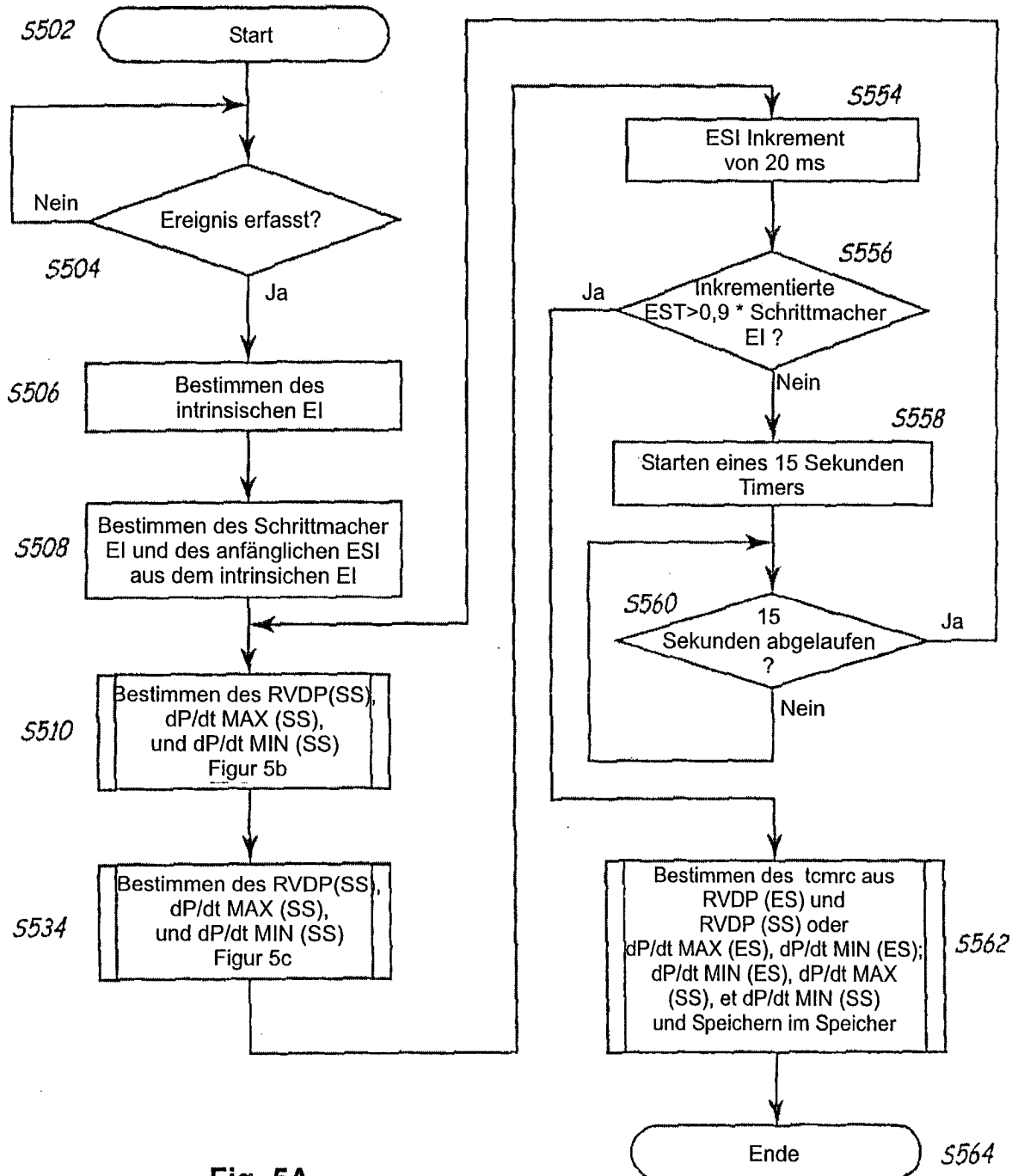


Fig. 5A

S414 MR Parameter

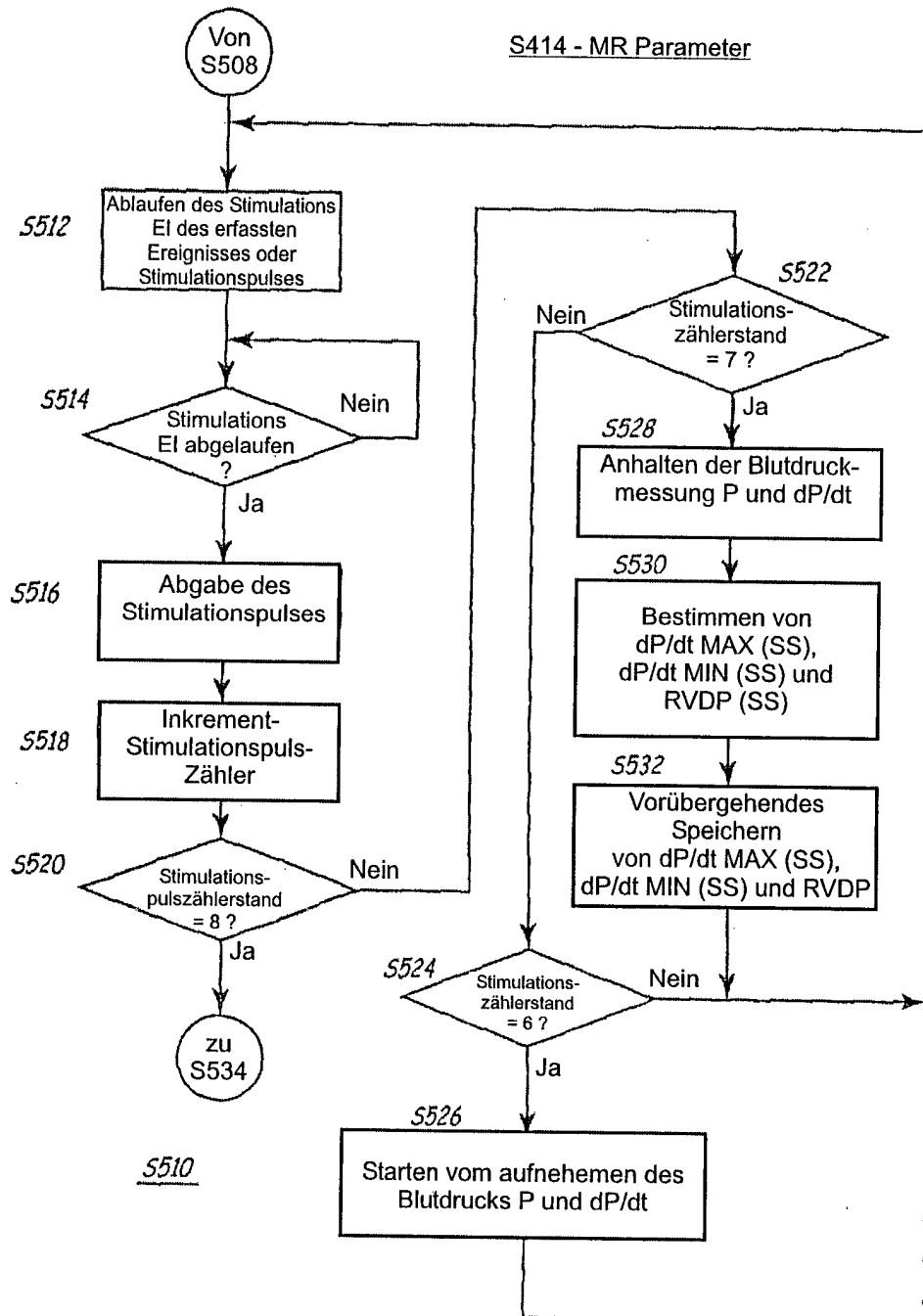


Fig. 5B

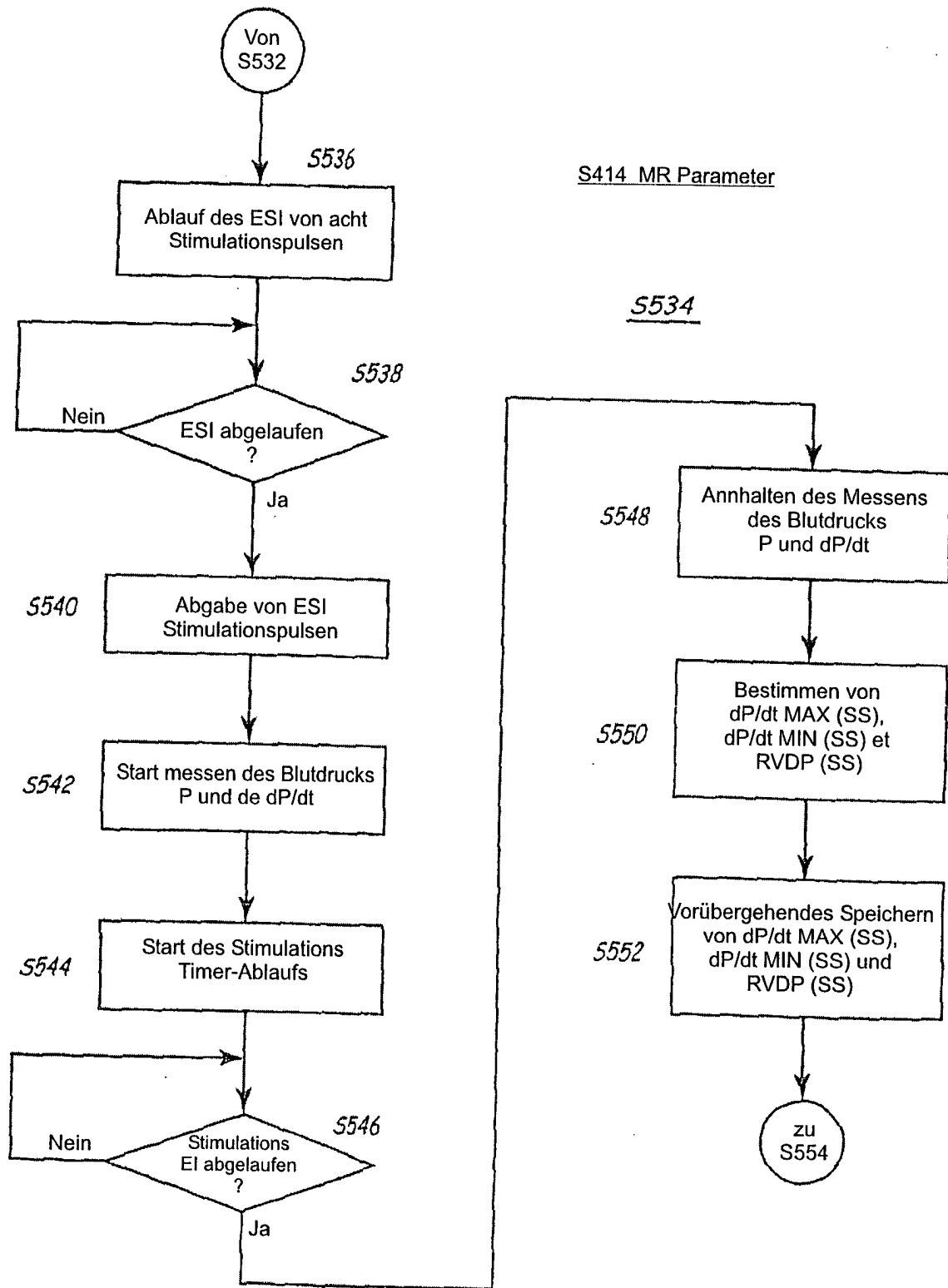


Fig. 5C

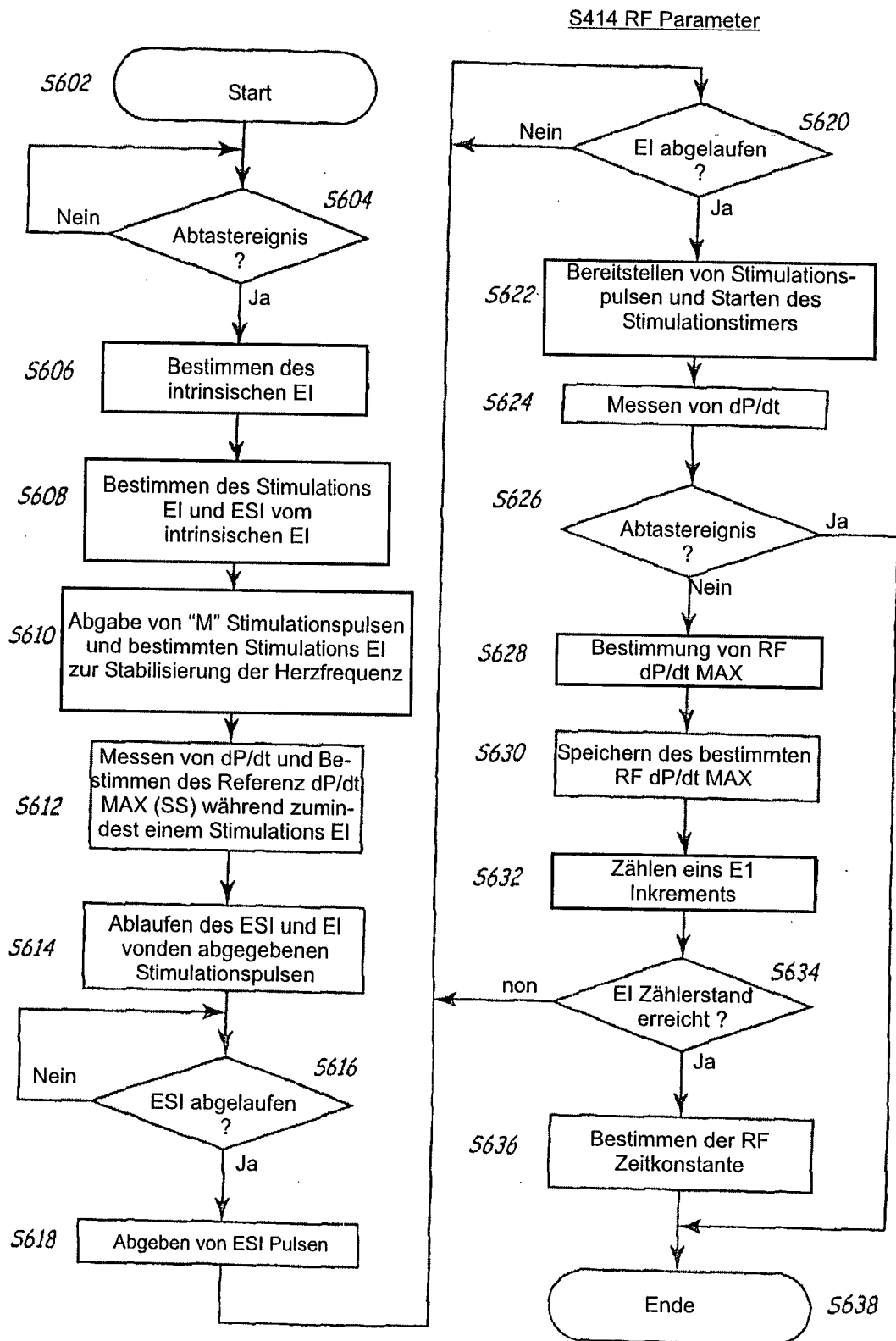


Fig. 6

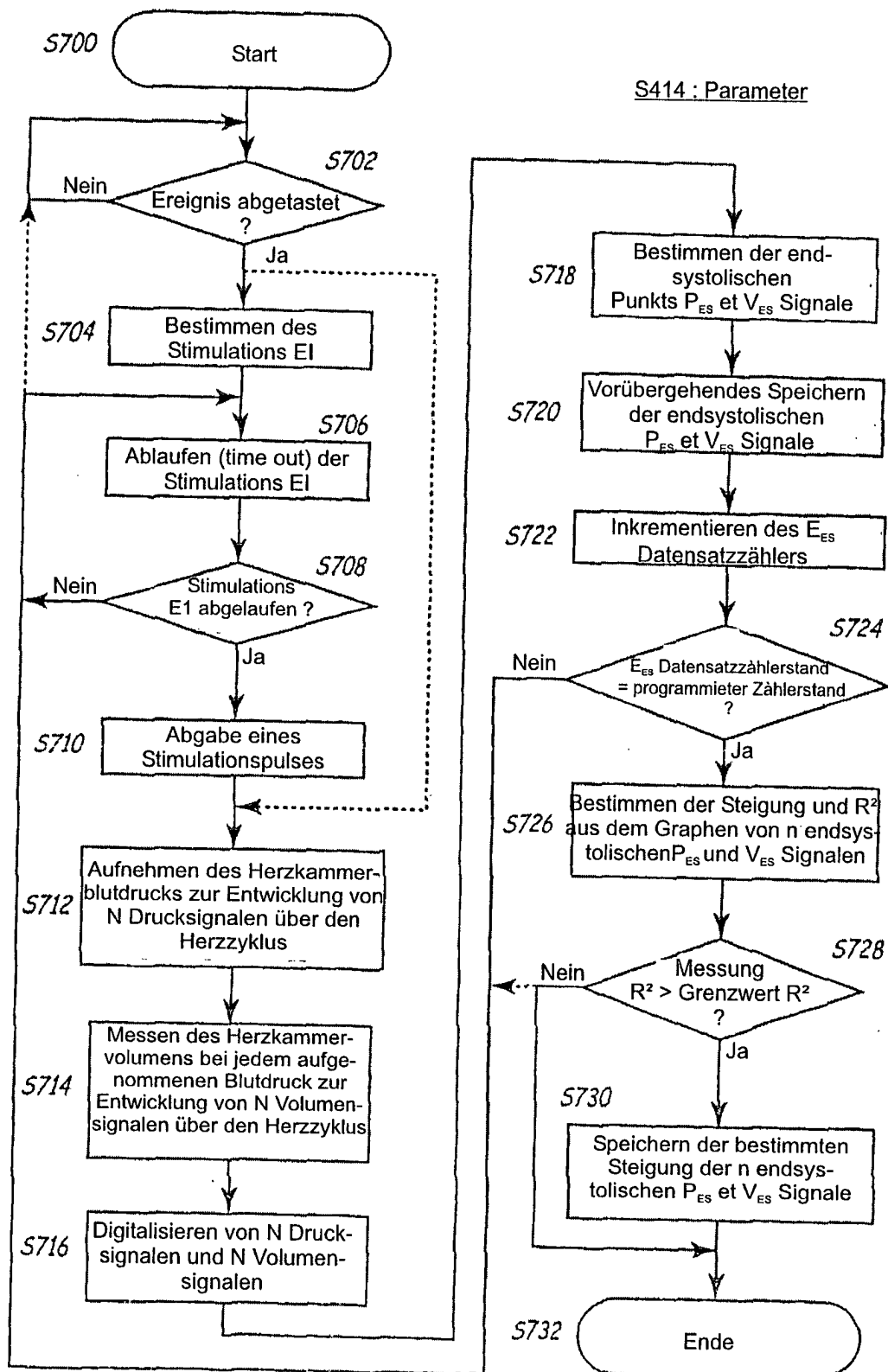


Fig. 7

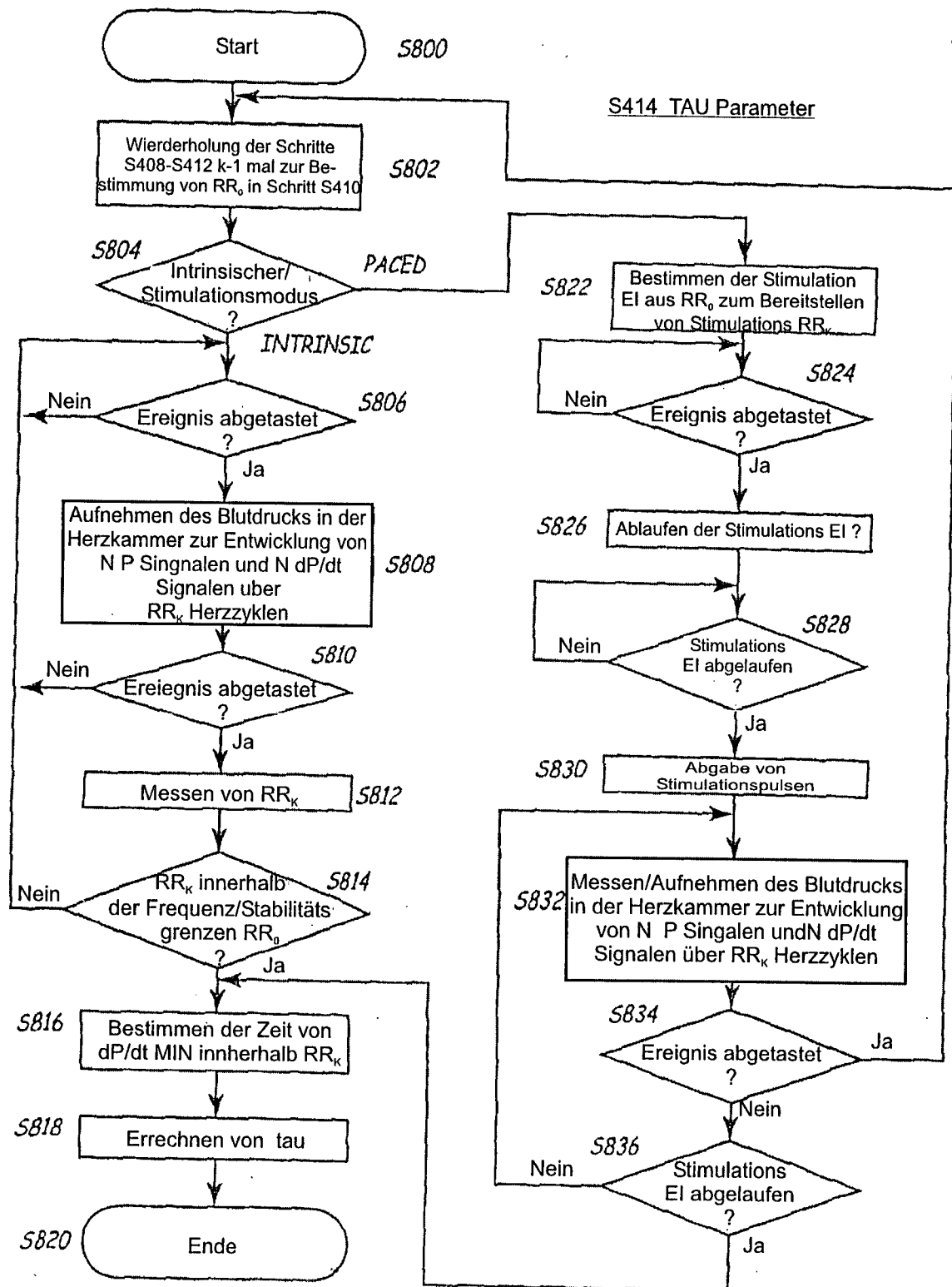


Fig. 8

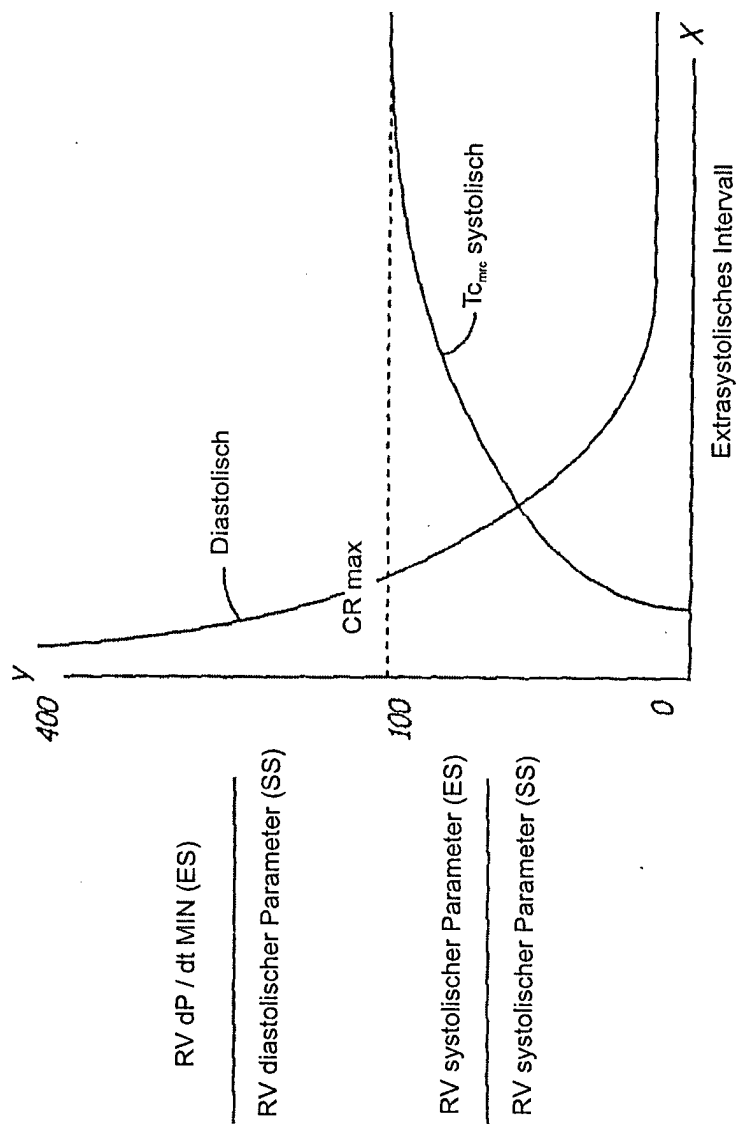


Fig. 14

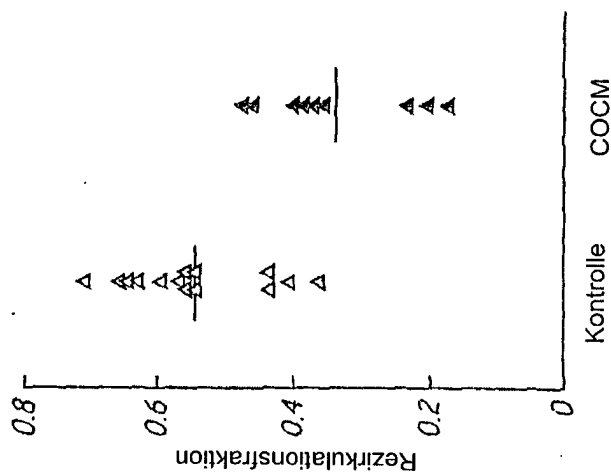


Fig. 9

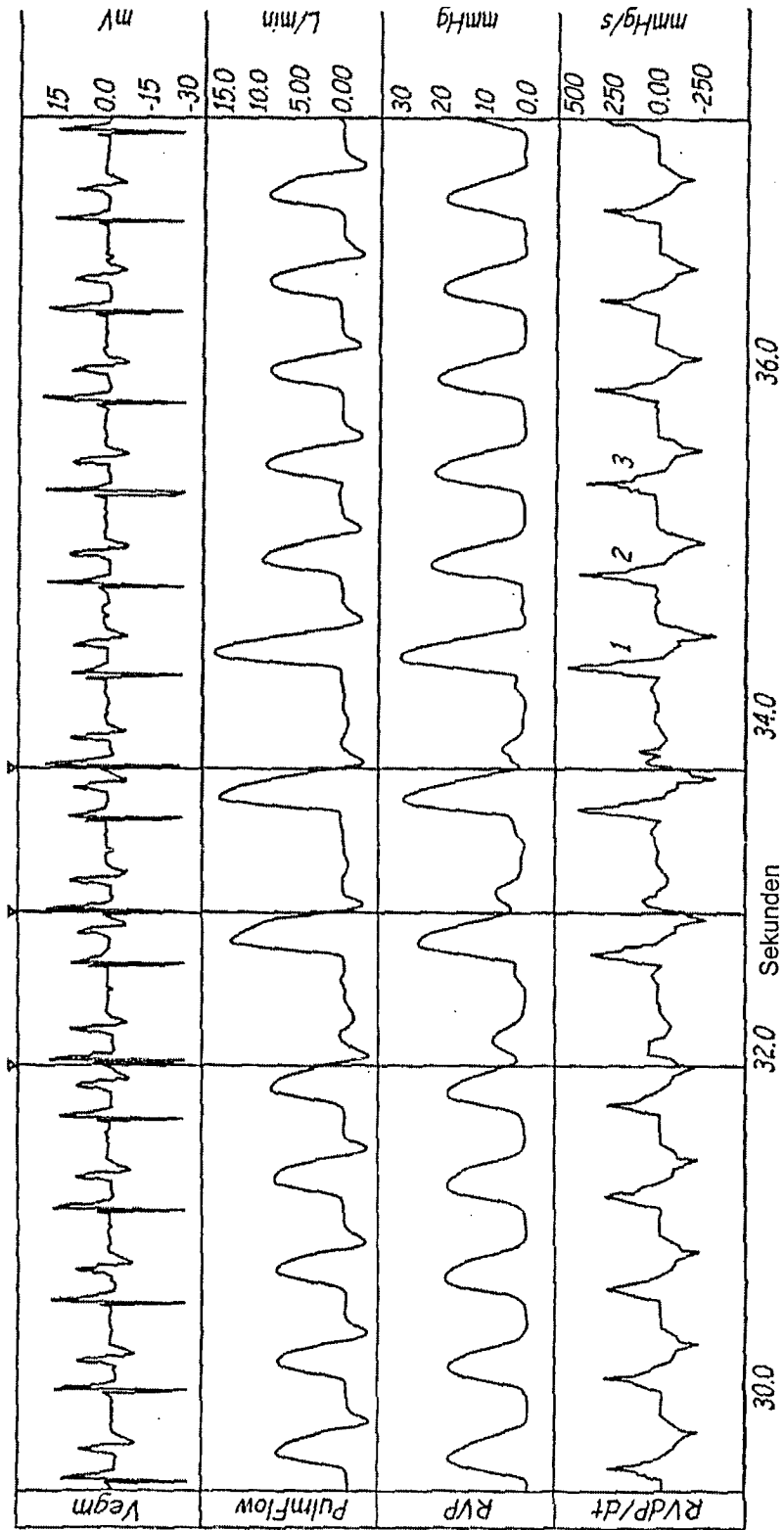


Fig. 10

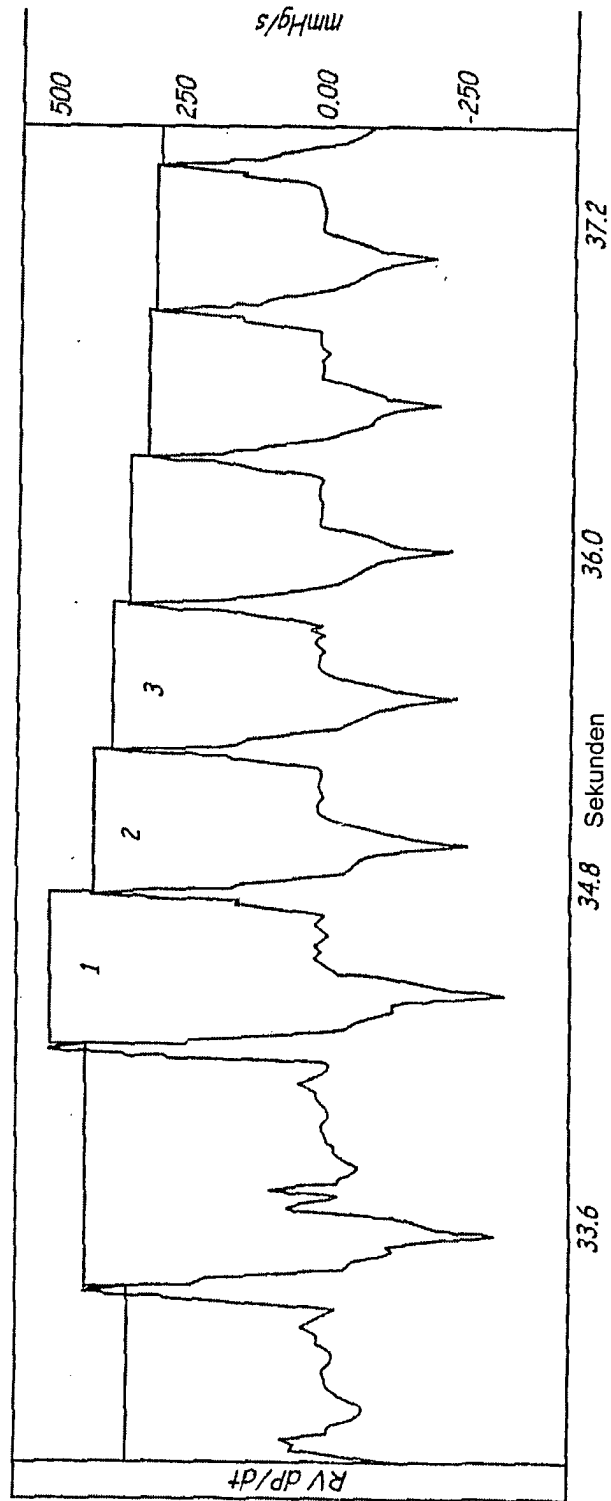


Fig. 11

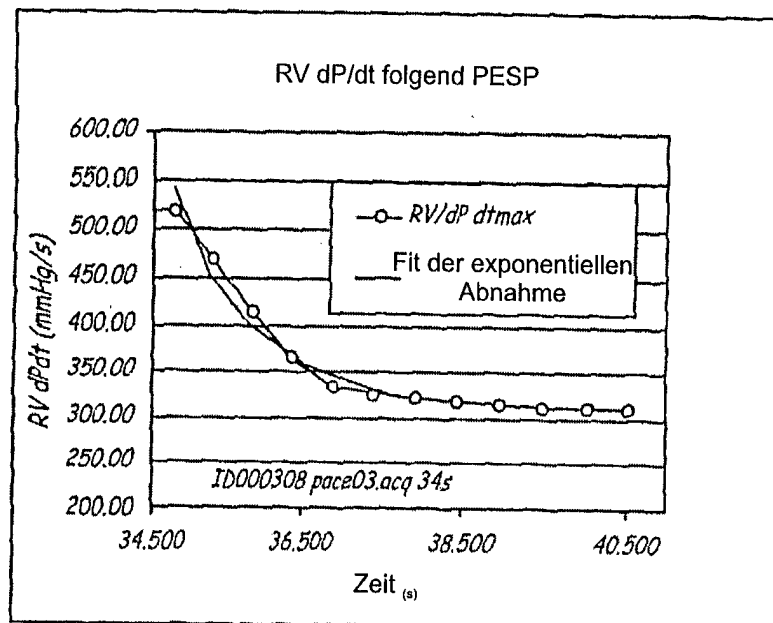


Fig. 12

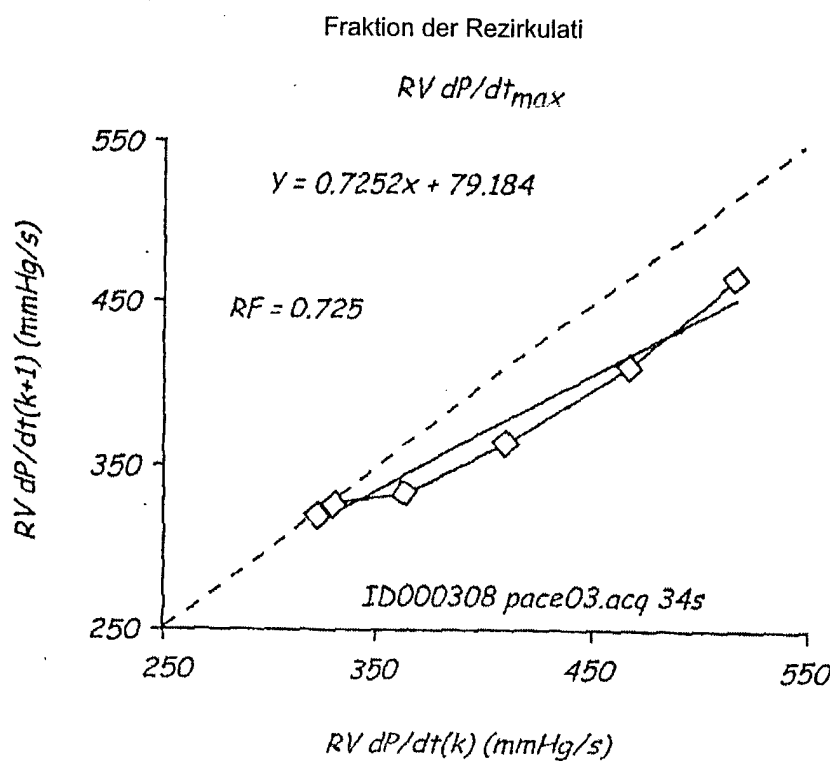


Fig. 13

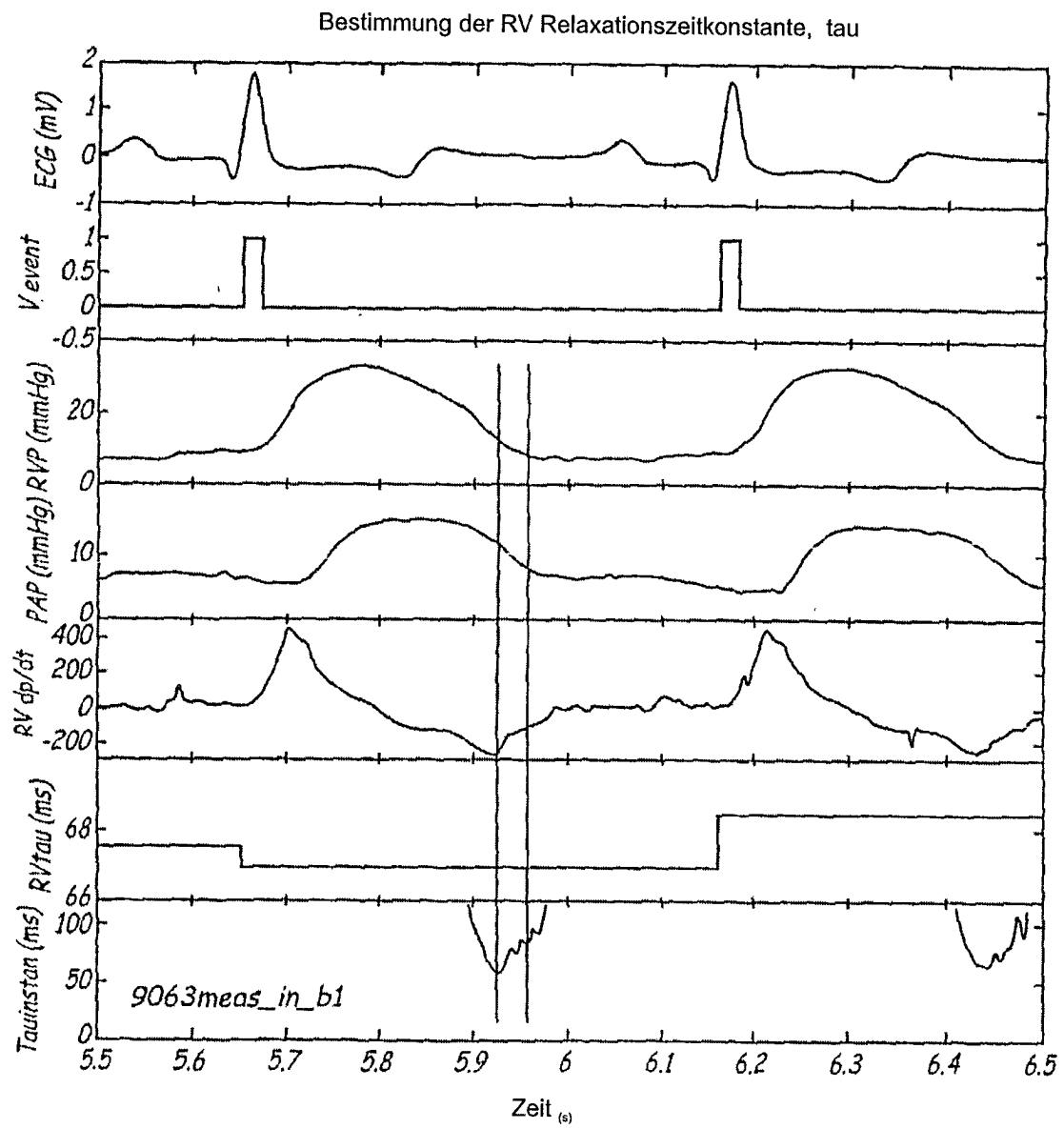


Fig. 15

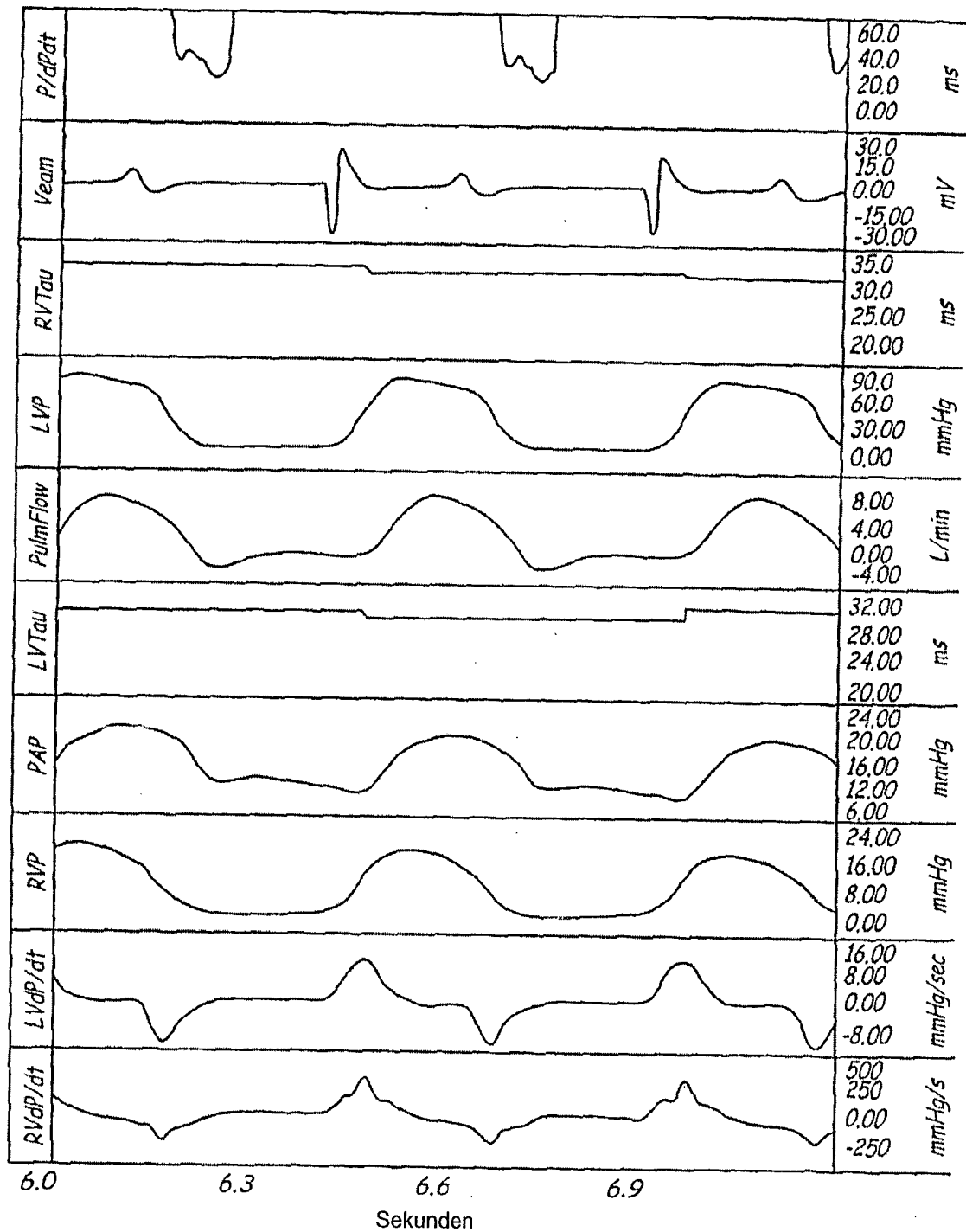


Fig. 16

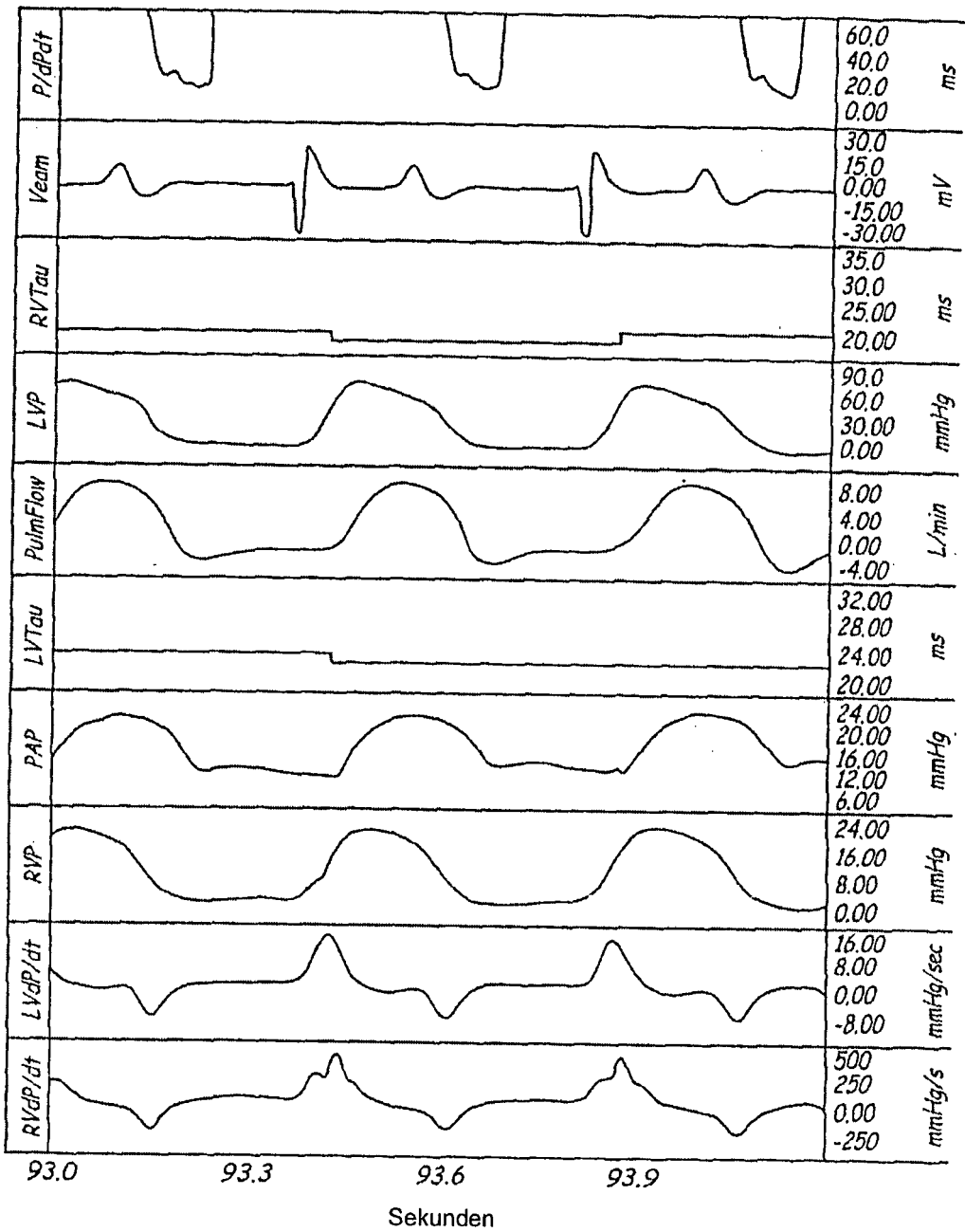


Fig. 17

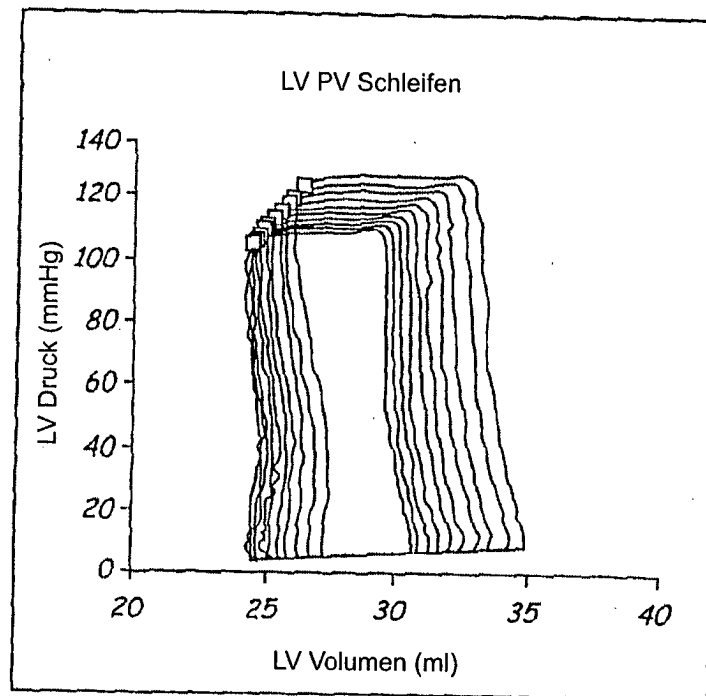


Fig. 18

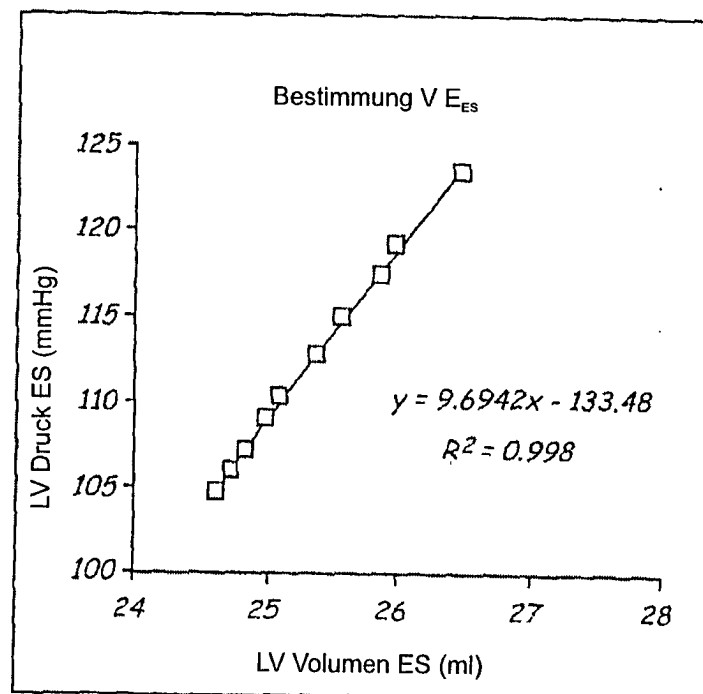


Fig. 19

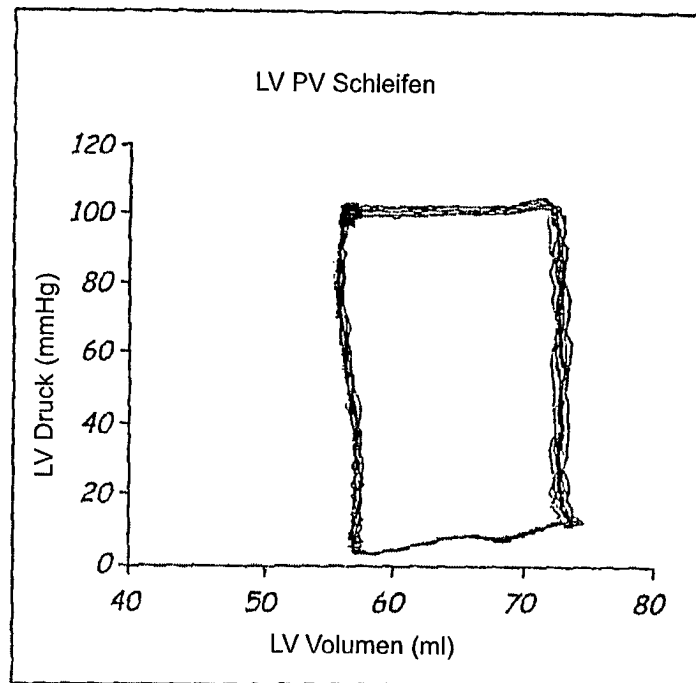


Fig. 20

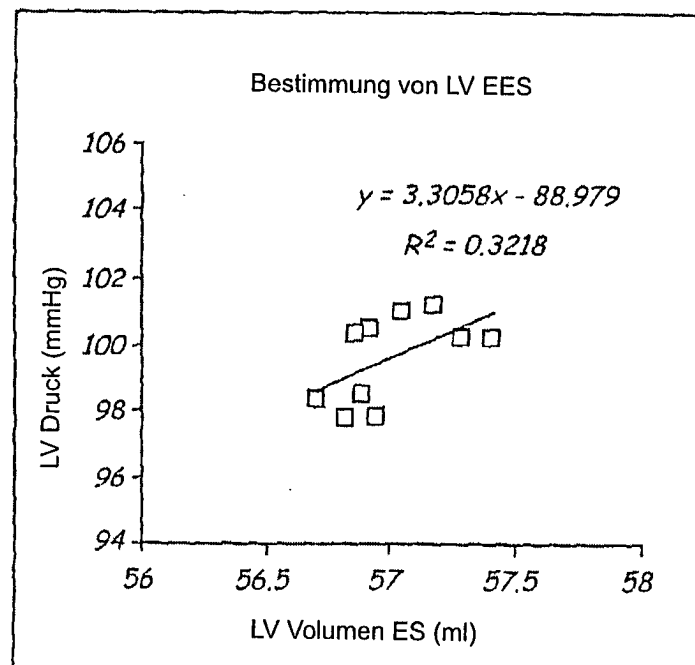


Fig. 21

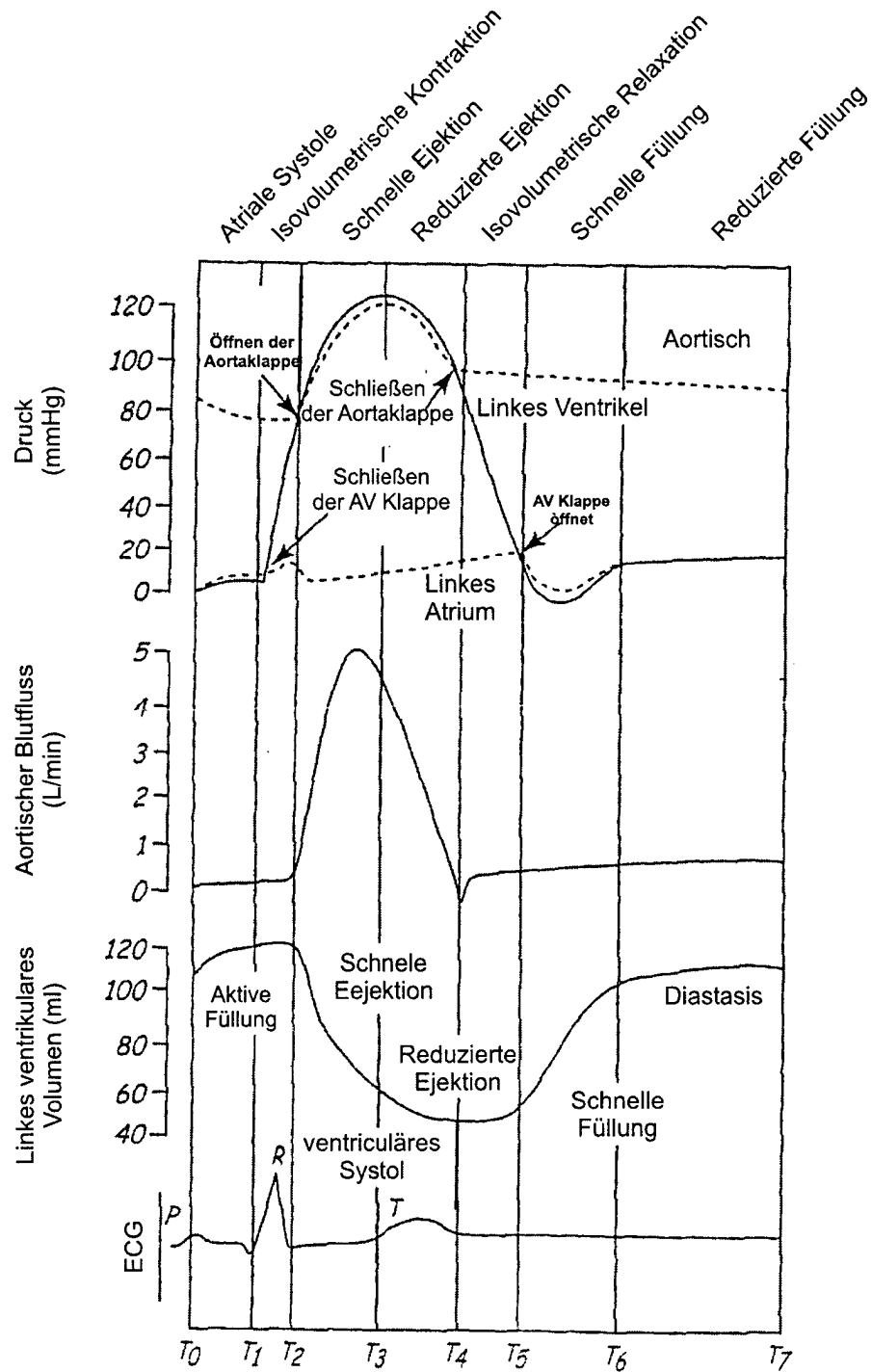


Fig. 22