

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Implantat mit einer Impedanzerfassungseinheit zum Bestimmen eines transthorakalen Impedanzverlaufs und einer Impedanzauswertungseinheit, die mit der Impedanzerfassungseinheit verbunden ist und den Impedanzverlauf auswertet, sowie ein System und ein Verfahren zum Auswerten des Impedanzverlaufs. Das Auswerten des Impedanzverlaufs erfolgt jeweils mit dem Ziel, eine Dekompensation möglichst früh und genau zu erkennen.

[0002] Bei Patienten, die unter Herzinsuffizienz leiden, kann es in unregelmäßigen Abständen zu einer akuten Verschlechterung ihres Zustandes kommen, verbunden mit einem völligen Zusammenbruch der Leistungsfähigkeit, Atemnot und Erstickungsangst. In diesem Fall muss eine sofortige Hospitalisierung mit Notfallbehandlung erfolgen.

[0003] Diese Ereignisse werden durch eine so genannte „Dekompensation“ hervorgerufen, bei der das Herz nicht mehr in der Lage ist, eine ausreichende Pumpleistung zur Verfügung zu stellen. Dieses Ereignis kündigt sich einige Wochen vorher durch einen (sich selbst verstärkenden) Anstieg des Druckes im Lungenkreislauf an, und damit verbunden einer zunehmenden Einlagerung von Wasser in das Lungengewebe, was jedoch vom Patienten in der Regel nicht rechtzeitig wahrgenommen wird.

[0004] Das Zustandekommen einer Dekompensation, verbunden mit einer großen Belastung des Patienten und des Herz-Kreislaufsystems selbst, verschlechtert das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz beträchtlich. Die Lebenserwartung des Patienten kann durch rechtzeitiges Erkennen von sich anbahnenden Dekompensationen wesentlich erhöht werden. Durch die mögliche Vermeidung der durch einen kritischen Zustand des Patienten erforderlichen Hospitalisierung können die Kosten der medizinische Versorgung reduziert werden.

[0005] Notwendig hierfür ist ein Gerät, das bei Anbahnung einer Dekompensation rechtzeitig vor der akuten Phase eine Warnung erzeugt. Daraufhin können frühzeitig entsprechende Therapiemaßnahmen eingeleitet und eine Hospitalisierung verhindert werden.

[0006] Patienten, die unter Herzversagen leiden, werden zunehmend mit einem implantierten Defibrillator (ICD) versorgt, da Teile dieser Patientengruppe auch ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Tachyarrhythmien tragen.

[0007] Die verwendeten ICD sind dabei als Einkammer- oder Zweikammersysteme ausgeführt. Etwa 2/3 aller Patienten mit Herzversagen leiden unter systoli-

schem Herzversagen, bei dem die Effizienz des Blutauswurfs stark verschlechtert ist (z.B. hervorgerufen durch einen Linksschenkel-Block). Solche Patienten werden heute zunehmend mit einem Implantat therapiert, das durch synchrone Stimulation des rechten und linken Herzens die Synchronität der Kontraktion des linken und rechten Herzens wiederherstellt. Sie erhalten eine so genannte kardiale Resynchronisations-Therapie (CRT), bei der ein Schrittmacher oder ICD separate Elektroden zum rechten und zum linken Ventrikel (über den Coronar-Sinus) erhält.

[0008] Ein physikalischer Parameter, mit dem die zunehmende Ansammlung von Flüssigkeit im Thorax ermittelt werden kann ist die transthorakale elektrische Impedanz. Nimmt der Flüssigkeitsgehalt im Lungengewebe zu sinkt die gemessene Impedanz. Mit Hilfe eines Implantats und der implantierten Elektroden kann diese transthorakale Impedanz auf einfache Weise gemessen werden. Dadurch kann eine Dekompensation frühzeitig vor der akuten Phase erkannt und damit Patient oder Arzt gewarnt werden, um daraufhin therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

[0009] Bekannt sind Vorrichtungen, die die transthorakale Impedanz zwischen dem Implantatsgehäuse und/oder einer oder mehreren kardialen Elektroden messen, um eine Flüssigkeitsansammlung in der Lunge zu detektieren (US 5 957 861 A, US 6 076 015 A, US 6 454 719 B1, US 2006 / 0 041 280 A1, US 2006 / 0 258 952 A1, US 2006 / 0 264 776 A1). Allgemein werden die Impedanzwerte über einen längeren Zeitraum (z.B. über 24 Stunden) gemittelt, um die durch Herz- und Atemzyklus und zirkadiane Schwankungen verursachten Impedanzvariationen auszugleichen. Diese gemittelten Werte dienen als Basis für die Früherkennung von sich anbahnenden Lungenödemen ; siehe Yu CM, Wang L, Chau E, Chan RH, Kong SL, Tang MO, Christensen J, Stadler RW, Lau CP. „Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization.“ *Circulation* 2005;112(6):841-8.

[0010] US 2006 / 0 241 513 A1 offenbart ein System umfassend ein implantierbares Gerät welches über eine transthorakale Messeinheit verfügt, welches ein Signal bereitstellt, das eine transthorakale Impedanz eines Patienten charakterisiert.

[0011] Sekundäre Effekte, die nicht durch die Entstehung eines Lungenödems bedingt sind, können die transthorakale Impedanz ebenfalls stark beeinflussen und eine Flüssigkeitsansammlung vortäuschen oder sie verdecken. Diese Störungen müssen in ihrem Einfluss auf die Detektion eines entstehenden Lungenödems kompensiert werden.

[0012] Eine dieser Störungen kann durch Schwankungen der Blutleitfähigkeit, verursacht beispielsweise durch einen sich verändernden Hämatokrit oder den variierenden Elektrolytgehalt im Blut, entstehen.

[0013] Um den Einfluss der Blutleitfähigkeit zu verringern werden Systeme beschrieben, die die Blutleitfähigkeit bestimmen und zur Korrektur der transthorakalen Impedanz verwenden (US 2006 / 0 041 280 A1, US 2006 / 0 258 952 A1, US 2006 / 0 264 776 A1).

[0014] Die Impedanzen von Lungengewebe und von Blut weisen eine unterschiedliche Frequenzcharakteristik auf. Es wurde ein System beschrieben, das aus diesem Grunde die Impedanzmessung bei verschiedenen Frequenzen durchführt, um den Einfluss der Blutleitfähigkeit zu minimieren (EP 1 665 983).

[0015] Auch Änderungen der Körperlage (z.B. Aufstehen oder Hinlegen) führen zu einer Flüssigkeitsumverteilung im Körper und damit zu einer temporären Veränderung des Flüssigkeitsgehalts in der Lunge. Diese Änderungen im Flüssigkeitsgehalt werden von der transthorakalen Impedanz prinzipbedingt wiedergegeben und möglicherweise als entstehendes Lungenödem bewertet. Aus diesem Grunde wurden Systeme beschrieben, die die Körperlage oder deren Änderung erfassen und in die Bewertung der transthorakalen Impedanz einbeziehen (US 2006 / 0 041 280 A1, US 2006 / 0 258 952 A1, US 2006 / 0 264 776 A1). Weitere Störungen können durch Flüssigkeitsansammlungen in der Implantatata-sche oder Migration des Implantats entstehen.

[0016] Alle diese Lösungen haben den Nachteil, dass zusätzliche Sensoren oder zusätzliche Messungen notwendig sind. Die dafür notwendige Energie kann besonders bei Langzeitimplantaten zu einer merklichen Verringerung der Lebensdauer führen.

[0017] Beschrieben wurden auch Systeme, die die Atmungstätigkeit selbst überwachen, um aus der ermittelten Atemfrequenz oder dem Atemrhythmus (z.B. Kurzatmigkeit, Cheyne-Stokes-Atmung, Schlafapnoe) auf eine Verschlechterung des Krankheitszustandes zu schließen (US 5 876 353 A, US 5 957 861 A, US 6 076 015 A, US 6 449 509 B1, US 6 454 719 B1, US 2006 / 0 258 952 A1).

[0018] Die Atemtätigkeit wird allerdings erst in einem relativ späten Stadium des Lungenödems merklich beeinflusst ; siehe Zipes, D.P. et al. [ed.]: Braunwald's Heart Disease; Elsevier, 2005. Darüber hinaus wird die Atmung aber auch von vielen anderen Faktoren beeinflusst, wie z.B. körperliche Belastung, Sprechen und allgemeiner Gesundheitszustand (NYHA). Dadurch ist die eindeutige Früherkennung eines Lungenödems rein aus der Atmung sehr fehleranfällig. So wird beispielsweise die Abhängigkeit der Impedanz von der Atmung auch ausge-

nutzt, um das Atemminutenvolumen zu bestimmen, was zur Abschätzung der metabolischen Belastung dient und zur Ansteuerung eines frequenzadaptiven Schrittmachers Verwendung findet (US 6 076 015 A, US 6 449 509 A).

[0019] Weiterhin wurden Verfahren beschrieben, die über eine intrakardial gemessene Impedanz hämodynamische Größen bestimmen und aus deren Veränderung eine Veränderung des Krankheitszustandes ableiten. Dabei wird die Dynamik des Herzschlages selbst bestimmt und Schwankungen, die durch die Atmung und durch andere Einflüsse hervorgerufen werden, beispielsweise durch Mittelung beseitigt (Zima, E., et al. „Determination of left ventricular volume changes by intracardiac conductance using a biventricular electrode configuration.“ *Europace* 8.7 (2006): 537-44; Stahl, C., et al. „Intracardiac Impedance Monitors Hemodynamic Deterioration in a Chronic Heart Failure Pig Model.“ *J.Cardiovasc. Electrophysiol.* 18 (2007): 985-90; EP 1 510 173).

[0020] Bekannt sind auch Systeme, die mehrere verschiedene Parameter kombinieren, um den Krankheitsverlauf besser beurteilen und die Unsicherheiten eines einzelnen Parameters kompensieren zu können (US 5 876 353 A, US 5 957 861 A, US 2006 / 0 258 952 A1, US 2006 / 0 264 776 A1).

Die bekannten Lösungen haben verschiedene Nachteile.

[0021] Ein entscheidender Nachteil der bekannten Lösungen liegt darin begründet, dass die transthorakale elektrische Impedanz nicht nur durch die zunehmende Flüssigkeitsansammlung in der Lunge sondern auch von vielen anderen Faktoren beeinflusst wird. Durch die Einflüsse dieser sekundären Faktoren reduziert sich die Sensitivität und die Spezifität bei der Lungenwasserdetektion. Deshalb müssen die sekundären Einflussfaktoren durch zusätzliche Parameter oder zusätzliche Messgrößen teilweise auch anderer Sensoren (z.B. Körperlage, intrakardiale Drucksensoren) kompensiert werden. Zusätzliche Messungen erhöhen den Aufwand und den Energieverbrauch. Durch den erhöhten Energieverbrauch verringert sich, vor allem bei Langzeitimplantaten, die Lebensdauer des Systems. Auch die bekannten Atmungsparameter sind von vielen anderen Faktoren abhängig und allein genommen wenig spezifisch. So ist auch hierbei die Verwendung zusätzlicher Parameter notwendig.

[0022] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung und ein Verfahren anzugeben, die die Nachteile des Standes der Technik weitestgehend vermeiden, leicht zu realisieren sind und insbesondere eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität bieten.

[0023] Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch ein Implantat mit einer Impedanzerfassungseinheit zum Bestimmen eines transthorakalen Impedanzverlaufs und einer Impedanzauswertungseinheit, die mit der Impedanzerfassungseinheit verbunden ist, wobei die Impedanzauswertungseinheit ausgebildet ist, für einen jeweiligen, von der Impedanzerfassungseinheit erfassten Impedanzverlauf dessen Modulationsgrad zu bestimmen.

[0024] Grundsätzlich basiert die vorliegende Erfindung auf der Messung der normalen transthorakalen elektrischen Impedanz. Für die Detektion der zunehmenden Flüssigkeitsansammlung in der Lunge bzw. zur Bewertung des Grades einer vorliegenden Herzinsuffizienz werden allerdings im Gegensatz zu den bekannten Methoden keine absoluten Impedanzwerte verwendet. Es wird die direkte Modulation der Impedanz durch den Atemzyklus und/oder der zirkadiane Zyklus der Impedanz zur Detektion des Entstehens eines Lungenödems ausgenutzt. Durch die Auswertung der Modulationsparameter werden die Einflüsse sekundärer Faktoren auf die absolute transthorakale Impedanz kompensiert oder eliminiert. Die Modulationsparameter reagieren ebenfalls empfindlich auf Flüssigkeitsansammlungen in der Lunge, so dass eine frühzeitige Detektion eines entstehenden Lungenödems auch ohne zusätzliche Messungen oder Sensoren möglich ist.

[0025] Das erfindungsgemäße Implantat misst eine elektrische Impedanz im Körper in der Art, dass die Lunge ganz oder teilweise von dem zur Impedanzmessung erzeugten elektrischen Feld erfasst wird (transthorakale Impedanz). Das Implantat kann ein Herzschrittmacher oder ein implantierbarer Cardioverter/Defibrillator (ICD) sein oder auch als reines Monitoring-Implantat mit Messfunktion ausgeführt sein und enthält vorzugsweise eine Einrichtung zur Telemetrikommunikation mit einem externen Patientengerät. Die Messung der transthorakalen Impedanz erfolgt bevorzugt in bekannter Weise beispielsweise zwischen einer kardialen Elektrode und dem Implantatgehäuse. Prinzipiell ist jede Elektrodenanordnung verwendbar, deren elektrisches Feld die Lunge ganz oder teilweise erfasst. Auch können Elektroden mit mehreren Kontakten eingesetzt werden. Hierbei kann über einen Kontakt (bzw. Kontaktpaar) der Messstrom eingespeist werden während über den anderen Kontakt (bzw. Kontaktpaar) die abfallende Spannung gemessen wird. Obwohl diese mehrpolige Messanordnung viele Vorteile aufweist ist sie für die beschriebene Erfindung nicht Bedingung.

[0026] Für die erfindungsgemäße Impedanzauswertungseinheit ergeben sich verschiedene geeignete und bevorzugte Varianten, wie der nachfolgenden detaillierteren Beschreibung der Erfindung zu entnehmen ist.

[0027] Die Impedanzauswertungseinheit kann Bestandteil des Implantats selbst sein oder auch Bestandteil eines externen Gerätes, wie beispielsweise eines Patientengerätes oder eines Service-Centers, die mit dem impedanzmessenden Implantat z.B. telemetrisch direkt oder indirekt zu verbinden sind und so die vom Implantat erfassten Impedanzwerte empfangen können.

[0028] Die Erfindung soll nun anhand eines Ausführungsbeispiels mit Bezug auf die Figuren näher erläutert werden. Diese zeigen in:

Fig. 1 ein erfindungsgemäßes Implantat in der Außendarstellung

Fig. 2: ein Blockschaltbild eines ersten Ausführungsbeispiels des erfindungsgemäßen Implantats;

Fig. 3 eine Blockschaltbild einer beispielhaften Ausgestaltung eines Impedanzauswerteeinheit des erfindungsgemäßen Implantats;

Fig. 4 ein Blockschaltbild eines zweiten Ausführungsbeispiels des erfindungsgemäßen Implantats;

Fig. 5 eine beispielhafte Darstellung eines zeitlichen Impedanzverlaufs mit zugehörigem Mittelwert und dem Atmungssignal;

Fig. 6 Verringerung des Effektivwertes des Atmungssignals während der Herausbildung eines Lungenödems;

Fig. 7 den Verlauf des Trends der mittleren Impedanz; und

Fig. 8 ein erfindungsgemäßes Implantat in Verbindung mit einem Patientengerät und einem Service-Center.

[0029] **Fig. 1** zeigt ein Implantat **10** in Form eines biventrikulären Dreikammer-Herzschrittmachers und Cardioverters/Defibrillators (ICD). An diesen sind drei Elektrodenleitungen angeschlossen, nämlich eine rechtsatriale Elektrodenleitung **14**, eine rechtsventrikuläre Elektrodenleitung **16** und eine linksventrikuläre Elektrodenleitung **30**. Im implantierten Zustand endet die rechtsatriale Elektrodenleitung **14** im rechten Atrium **26** eines Herzens **12**. Die rechtsventrikuläre Elektrodenleitung **16** endet im rechten Ventrikel **28** des Herzens **12** und die linksventrikuläre Elektrodenleitung **30** reicht über den Coronarsinus des Herzens **12** bis zum linken Ventrikel des Herzens.

[0030] Die rechtsatriale Elektrodenleitung **14** trägt an ihrem distalen Ende eine rechtsatriale Spitzenelektrode **22** und in geringem Abstand davon eine rechtsatriale Ringelektrode **24**. In ähnlicher Weise trägt die rechtsventrikuläre Elektrodenleitung **16** an ihrem distalen Ende eine rechtsventrikuläre Spitzenelektrode **18** und wenig entfernt davon eine rechts-

ventrikuläre Ringelektrode **20**. Auch am distalen Ende der linksventrikulären Elektrodenleitung **30** ist eine linksventrikuläre Spitzenelektrode **34** und wenig entfernt davon eine linksventrikuläre Ringelektrode **32** angebracht. Diese Elektroden dienen der Aufnahme elektrischer Potenziale in der jeweiligen Herzkammer sowie der Abgabe von Stimulationsimpulsen an die jeweilige Herzkammer im normalen Schrittmacherbetrieb. Diese braucht an dieser Stelle nicht mehr erläutert zu werden.

[0031] Die rechtsventrikuläre Elektrodenleitung **16** trägt außerdem noch eine im implantierten Zustand im rechten Ventrikel angeordnete rechtsventrikuläre Schockwendel **38** sowie eine im implantierten Zustand in der Vena cava superior befindliche zweite Schockwendel **40**. Auch an der linksventrikulären Elektrodenleitung **30** ist eine linksventrikuläre Schockwendel **36** angebracht. Die Schockwendeln dienen im Bedarfsfall als Defibrillations-Elektroden zur Abgabe von Defibrillationsschocks. Auch dies braucht an dieser Stelle nicht näher erläutert zu werden.

[0032] Für die vorliegende Erfindung ist hingegen von Bedeutung, dass das Implantat **10** ausgebildet ist, über sein metallisch leitendes Gehäuse **42** und beispielsweise die rechtsventrikuläre Schockwendel **38** einen schwachen unterschweligen, also nicht zu Gewebekontraktionen führenden Wechselstrom abzugeben und über die rechtsventrikuläre Spitzenelektrode **18** und einem von dem elektrisch leitenden Hohlgehäuse **42** gebildeten Gegenpol die infolge des eingespeisten Wechselstroms abfallende Spannung zu messen. Dies erlaubt es in an sich bekannter Weise, eine transthorakale Impedanz zu bestimmen.

[0033] Fig. 2 zeigt in einem schematischen Blockschaltbild das Implantat **10** mit den üblichen Bestandteilen eines Herzschrittmachers/Cardioverters/Defibrillators, nämlich Anschlüssen für die in Fig. 1 dargestellten Elektrodenleitungen sowie mit diesen verbundenen, in dem Hohlgehäuse **42** untergebrachten elektrischen Komponenten, wie einem rechtsventrikulären Defibrillationsschockgenerator **62**, einem linksventrikulären Defibrillationsschockgenerator **64**, einer rechtsventrikuläre Sensing- und Stimulations-einheit **50** (die der Einfachheit halber in dieser Darstellung zu einer Einheit zusammengefasst sind) sowie einer entsprechenden linksventrikulären Stimulations- und Sensingeinheit **52**. Diese Komponenten sind mit einer zentralen Steuereinheit **54** verbunden, die außerdem auch mit einem Aktivitätssensor **60** verbunden ist.

[0034] Ein Speicher **56** dient dem Speicher mit Programmdateien zum Steuern der Steuereinheit **54** sowie zum Speichern von durch das Implantat **10** gewonnenen Messwerten und Betriebsparametern. Die Steuereinheit **54** und der Speicher **56** sind außerdem

mit einer Telemetrieinheit **58** verbunden, die es erlaubt, drahtlos Daten aus dem Implantat **10** an ein externes Patientengerät zu übertragen oder umgekehrt von diesem Daten, beispielsweise neue Steuerparameter, zu empfangen.

[0035] Für die Erfindung von Bedeutung ist eine Wechselstromquelle **72**, die in an sich bekannter Weise biphasische Stromimpulse generiert und über den Anschluss RV-Coil und die rechtsventrikulärer Schockwendel **38** sowie über das Gehäuse **42** an im implantierten Zustand dazwischen liegendes Körpergewebe abgibt. Eine Spannungsmesseinheit **74** misst die aus den abgegebenen Wechselstromimpulsen resultierende Spannung. Die Stärke der abgegebenen Stromimpulse und die daraus resultierende Spannung wird durch eine Impedanzfassungseinheit **76** in regelmäßigen Zeitabständen ausgewertet, so dass sich eine Zeitfolge von die jeweilige Impedanz repräsentierenden Werten, im Folgenden Impedanzwerte genannt, ergibt, die den zeitlichen Verlauf der Impedanz zwischen Gehäuse **42** des Implantats und dem rechten Ventrikel widerspiegeln. Diese Impedanz ist die transthorakale Impedanz. Zur Auswertung dieses Impedanzverlaufs ist eine Auswerteeinheit **78** vorgesehen, die die Impedanz wie folgt auswertet (siehe Fig. 3):

[0036] Die von der Impedanzfassungseinheit **76** stammende Folge von Impedanzwerten wird zunächst einer Digitalfilterung unterzogen, um durch digitale Filterung mit verschiedenen Zeitkonstanten den Mittelwert M des Impedanzverlaufs und ein Atmungssignal R zu bestimmen. Ein erstes Digitalfilter **100** dient dabei der Bestimmung des Mittelwertes M und ein zweites Digitalfilter **102** dient der Bestimmung des Atmungssignals R. Dem Digitalfilter **102** nachgeschaltet ist eine Effektivwert-Bestimmungseinheit **104** zur Bestimmung des Effektivwertes des Atmungssignals R. Dem nachgeschaltet ist wiederum eine Verhältnisbestimmungseinheit **106**, die mit einem ersten Eingang mit der Effektivwertbestimmungseinheit **104** und mit einem zweiten Eingang mit dem ersten Digitalfilter **100** verbunden ist und dazu ausgebildet ist, das Verhältnis vom Effektivwert des Atmungssignals R zur mittleren Impedanz M zu bilden. Dieses Verhältnis stellt einen von der Impedanzauswertungseinheit **78** bestimmten Modulationsparameter dar, dessen Parameterwert in einem nachgeschalteten ersten Komparator **108** mit einem Schwellwert als Vergleichswert verglichen wird.

[0037] Die Verhältnisbestimmungseinheit **106** ist ausgangsseitig außerdem mit einer Trendbestimmungseinheit **110** verbunden, die jeweils die Differenz zwischen zwei aufeinanderfolgenden Modulationsparametern bildet und diese Differenz mit einer vorangegangenen Differenz vergleicht. Dieser Vergleich kann ebenfalls durch Differenzbildung erfolgen. Das so gewonnene Ausgangssignal wird einem

zweiten Komparator **112** zugeführt, mit dem dieses Ausgangssignal mit einem zweiten Schwellwert als Vergleichswert verglichen wird.

[0038] Die Ausgangswerte des ersten Komparators **108** und des zweiten Komparators **112** werden einer Bewertungseinheit **114** zugeführt, die in Abhängigkeit der beiden Vergleichsergebnisse ein Dekompensationswarnsignal generiert oder nicht.

[0039] Fig. 4 zeigt eine alternative Ausführungsvariante des Implantats **10**, bei der der an das Gewebe abzugebende Wechselstrom einerseits über das Gehäuse **42** des Implantats und andererseits sowohl über die rechtsventrikuläre Ringelektrode **20** als auch die linksventrikuläre Ringelektrode **32** abgegeben wird. Die Spannungsmessung erfolgt einerseits über das Gehäuse **42** des Implantats **10** und andererseits über die rechtsventrikuläre Spitzenelektrode **18** und die linksventrikuläre Spitzenelektrode **34**. Weitere Elektrodenkonfigurationen für die Messung der transthorakalen Impedanz sind grundsätzlich bekannt und möglich.

[0040] Die nachfolgenden Erläuterungen dienen dem tieferen Verständnis der Erfindung und beschreiben weitere mögliche Ausgestaltungen der Impedanzauswerteeinheit **78**, die hier bildlich nicht näher dargestellt sind.

[0041] Die transthorakale Impedanz schwankt zeitlich um einen Mittelwert M , d.h. die Impedanz wird durch die Herzbewegungen und die Atmung zyklisch moduliert. Der Zeitverlauf der Impedanz $Z(t)$ ist geprägt durch die relativ hochfrequente Herzbewegung, der der langsamere Atemzyklus R überlagert ist.

[0042] So zeigt Fig. 5 beispielhaft einen Zeitverlauf der intrathorakalen Impedanz $Z(t)$ mit dem zugehörigen Mittelwert (M) und dem Atmungssignal (R)

[0043] Mit zunehmender Flüssigkeitsansammlung in der Lunge verringert sich bekanntermaßen der mittlere Impedanzwert, was von den bekannten Verfahren zur Lungenödemdetektion genutzt wird. Es wurde aber festgestellt, dass sich dabei ebenfalls die durch die Atmung hervorgerufene Modulation der transthorakalen Impedanz (Atmungssignal; R) deutlich verringert, selbst wenn Atemtiefe und Atemfrequenz unverändert bleiben; siehe Fig. 6. Die in der Lunge angestaute Flüssigkeit schließt das Lungengewebe zunehmend elektrisch kurz. Dadurch verringert sich der Einfluss des wechselnden Luftgehalts in der Lunge auf die Impedanz während eines Atemzyklus. Die Impedanzmodulation ist direkt an die Atmung gekoppelt. Andere Faktoren, wie beispielsweise Änderungen in der Blutleitfähigkeit, können dadurch in ihren Einflüssen getrennt werden, anders als bei der mittleren Impedanz. Veränderungen an der Atmungsmodulation der transthorakalen Impedanz durch den

Flüssigkeitsstau in der Lunge sind bereits detektierbar weit bevor die Atmung symptomatisch beeinträchtigt wird.

[0044] Um aussagekräftige Parameter der Atmungsmodulation bestimmen zu können muss die durch die Atmung verursachte Komponente (R) vom Gleichanteil der transthorakalen Impedanz (M) und von der durch den Herzzyklus hervorgerufenen Komponente (Herzsignal) getrennt werden. Dies geschieht durch die Impedanzauswerteeinheit. Diese kann hierfür allgemein bekannte Verfahren verwenden, wie beispielsweise verschiedene Filterverfahren oder die herzyklussynchrone Messung der Impedanz. Diese Verfahren lösen das Atmungssignal R aus dem Zeitverlauf der transthorakalen Impedanz $Z(t)$ heraus. Aus dem herausgelösten Atmungssignal werden geeignete Parameter abgeleitet, die den Grad der Modulation beschreiben und zur Abschätzung der Flüssigkeitsansammlung in der Lunge dienen können. Vorzugsweise ist die Impedanzauswerteeinheit ausgebildet, einen oder mehreren der nachfolgenden Modulationsparameter zu bestimmen:

- Effektivwert oder mittlere Amplitude des Atmungssignals,
- Verhältnis von Effektivwert oder mittlerer Amplitude zur mittleren Impedanz M ,
- Relation des Effektivwertes zur Atemfrequenz,
- Interquartilsabstand,

wobei diese Aufzählung nur beispielhaften Charakter hat und weder vollständig noch einschränkend ist. Der Wert eines oder mehrerer dieser Modulationsparameter wird dann von der Impedanzauswerteeinheit mit einem Kriterium, beispielsweise einem Schwellwert, verglichen und über die Detektion einer Dekompensation entschieden (z.B. bei Überschreitung des Schwellwerts). Das Kriterium kann dabei eine fest vorgegebene Größe haben oder patientenindividuell einstellbar sein.

[0045] Darüber hinaus kann die Impedanzauswerteeinheit auch ausgebildet sein, die Trends eines oder mehrerer Modulationsparameter über eine geeignete Zeitdauer aufzuzeichnen und auszuwerten. Aus diesen Trends kann die bevorzugte Impedanzauswerteeinheit wiederum geeignete Trendparameter bestimmen, insbesondere einen oder mehrere der nachfolgend aufgeführten Trendparameter:

- die Differenz zum vorhergehenden Parameterwert oder die Änderung dieser Differenz gegenüber der vorhergehenden,
- zirkadiane Schwankungen des oder der Parameter,

- Änderungen der zirkadianen Schwankung des Parameters,
- Änderung der Relation zwischen Atmungsamplitude und Atemfrequenz.

[0046] Auch diese Trendparameter werden durch die Impedanzauswertungseinheit wieder mit einem Kriterium verglichen und damit eine Dekompensation detektiert. Weiterhin kann die Impedanzauswertungseinheit ausgebildet sein, den Parametertrend mit dem Schwellwert zu verknüpfen. So kann die Impedanzauswertungseinheit beispielsweise aus der Dauer und dem Grad der Unterschreitung des Schwellwertes eine Aussage über eine entstandene Dekompensation ableiten.

[0047] Betrachtet man den Trend der mittleren Impedanz M findet man ebenfalls zeitliche Schwankungen, die auf einen deutlichen zirkadianen (tageszeit-abhängigen) Rhythmus der Impedanz hinweisen; siehe **Fig. 7**.

[0048] Es ist zu vermuten, dass das zirkadiane Muster der Impedanz auf Flüssigkeitsverlagerungen im Körper zurückzuführen ist, die mit anderen tageszeit-abhängigen rhythmologischen (z.B. Herzrate) und/oder hämodynamischen Größen (z.B. Blutdruck) verknüpft sind. Aber auch weitere, z.B. hormonale, Einflussfaktoren können dabei eine Rolle spielen. Daher wird das zirkadiane Muster unter Umständen wesentlich vom Krankheitszustand des Patienten bestimmt, da z.B. Erholungsphasen in der Nacht beim kranken Patienten weniger ausgeprägt sind als im gesunden bzw. weniger kranken Patienten. Daher wird das zirkadiane Signal der Impedanz bzw. daraus abgeleitete Parameter ebenso zur Detektion eines Lungenödems bzw. zur Bewertung der bestehenden bzw. fortschreitenden Herzinsuffizienz herangezogen.

[0049] Die Impedanzauswertungseinheit ist vorzugsweise ausgebildet, durch geeignete Methoden, z.B. durch stündliche Mittelung der zyklisch gemessenen Impedanzwerte, das zirkadiane Signal aus der mittleren Impedanz M zu ermitteln. Aus diesem zirkadianen Signal bestimmt die Impedanzauswertungseinheit in ihrer bevorzugten Ausführungsform wiederum Parameter (zirkadiane Parameter), die dieses Signal charakterisieren. Vorzugsweise ist die Impedanzauswertungseinheit ausgebildet, einen oder mehrere der nachfolgend genannten zirkadianen Parameter zu bestimmen:

- maximale Tagesschwankung der Impedanz als Differenz zwischen maximalem und minimalem Wert,
- das Verhältnis der Dauer der beiden Halbperioden (oberhalb und unterhalb des Tagesmittelwertes) zueinander,

- Phasenlage der zirkadianen Schwankung, z.B. Uhrzeit des Maximums und/oder Minimums
- Differenz der Impedanzwerte von zwei konstanten Zeitpunkten oder auch die Tag-Nacht-Differenz.

[0050] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsvariante ist die Impedanzauswertungseinheit ausgebildet, diese zirkadianen Parameter ebenfalls wieder mit einem Kriterium zu vergleichen. Daraus kann eine Aussage über eine entstandene oder drohende Dekompensation abgeleitet bzw. die Entwicklung der zugrunde liegenden Herzinsuffizienz bewertet werden. Auch hier kann die Impedanzauswertungseinheit weiter ausgebildet sein, den Trend eines oder mehrerer zirkadianer Parameter über eine geeignete Zeitdauer zu ermitteln und zirkadiane Trendparameter abzuleiten, die ebenfalls mit einem Kriterium verglichen werden können. Auch kann die Impedanzauswertungseinheit ausgebildet sein, den Trend mit dem Kriterium zu verknüpfen, um eine Aussage über den Grad der Dekompensation zu treffen.

[0051] Darüber hinaus kann die Impedanzauswertungseinheit auch ausgebildet sein, einen zirkadianen Parameter oder dessen Trend mit dem Trend eines Modulationsparameters des Atmungssignals oder dem Modulationsparameter selbst zu verknüpfen, beispielsweise

- Phasenverschiebung zwischen zirkadianem Signal und zirkadianem Trend eines Atmungssignalparameters,
- Vergleich der Atmungssignalparameter nur in einem bestimmten Teil des zirkadianen Rhythmus (z.B. immer nur zu bestimmten Uhrzeiten oder zu Zeiten eines Minimums im zirkadianen Signal).

[0052] Ebenfalls kann die Impedanzauswertungseinheit ausgebildet sein, die Korrelation zwischen einem oder mehreren Parametern des zirkadianen Signals und Parametern des Atmungssignals zu bewerten und daraus den Grad der Dekompensation abzuleiten.

[0053] Die Bestimmung der Parameter und Trends und das Prüfen gegen das entsprechende Kriterium können einerseits vollständig im Implantat erfolgen, wenn die Impedanzauswertungseinheit vollständig in das Implantat integriert ist. Wenn die Impedanzauswertungseinheit durch die Prüfung gegen das Kriterium eine Dekompensation detektiert, kann das Implantat einen Alarm generieren (z.B. akustisch oder durch Vibrieren oder eine Alarmmeldung über eine Telemetrieverbindung an ein externes Patientengerät senden) oder selbständig Maßnahmen zur Therapieanpassung durchführen, wie beispielsweise die Freigabe von Medikamenten oder die Anpassung ih-

rer Dosierung oder die Anpassung der Stimulationsparameter bei Schrittmachern oder ICD.

[0054] Andererseits kann das Implantat nur die entsprechenden Parameter bestimmen und diese über eine Telemetrieverbindung an ein externes Patientengerät senden. Im Patientengerät kann dann die eventuelle Ermittlung der Trends und die Prüfung gegen das Kriterium erfolgen. In diesem Fall ist die Impedanzauswertungseinheit wenigstens teilweise Teil des Patientengerätes. Bei Detektion einer Dekompensation kann das Patientengerät einen Alarm generieren (wiederum z.B. akustisch oder auch über eine Datenverbindung den Arzt oder ein Service-Center benachrichtigen) oder selbständig therapeutische Maßnahmen einleiten. Das Patientengerät kann auch die Parameter in geeigneten Zeitintervallen über eine Datenverbindung an ein Service-Center weiterleiten, wo die Trends ermittelt werden können und wo die Prüfung gegen das Kriterium erfolgen kann. In diesem Fall ist wenigstens ein Teil der Impedanzauswertungseinheit Teil des Service-Centers. Eine Aufteilung der Impedanzauswertungseinheit auf das Patientengerät für die Vorauswertung und auf das Service-Center für die Trendauswertung und die daran anknüpfende weitere Auswertung ist ebenfalls möglich und sinnvoll. Das Service-Center kann bei festgestellter Dekompensation den behandelnden Arzt in geeigneter Weise alarmieren oder ihm die Daten zur eigenen Beurteilung in geeigneter Weise zur Verfügung stellen. Das Implantat kann auch nur die Impedanzwerte speichern und diese in geeigneten Zeitintervallen an das Patientengerät senden.

[0055] Die Bestimmung sowohl der Parameter und Trends als auch deren Prüfung gegen das Kriterium kann dann wiederum im Patientengerät oder im Service-Center erfolgen.

[0056] Eine mögliche Ausführungsvariante (Variante A) besteht in einem ICD **10** mit einer Defibrillations-Elektrode **38** im rechten Ventrikel. Hierbei erfolgt die transthorakale Impedanzmessung mittels der Stromeinspeisung über die Schockwendel **38** und das ICD-Gehäuse **42** und der Spannungsmessung über die rechtsventrikuläre Spitzen-Elektrode **18** und das ICD-Gehäuse **42** (siehe auch **Fig. 1** und **Fig. 2**). Damit wird ein ausreichend großer Teil der Lunge vom Messpfad erfasst.

[0057] Um Energie zu sparen wird die Impedanz einmal jede Stunde für ca. 30 Sekunden mit einer hohen Abtastrate von beispielsweise 32 Messungen je Sekunde gemessen. Aus diesen Messwerten bestimmt das Implantat die mittlere Impedanz M durch Mittelung über alle Werte. Weiterhin wird über ein entsprechendes Digitalfilter das Atmungssignal aus den Messwerten herausgelöst und dessen Effektivwert bestimmt. Aus dem Effektivwert und der mittleren Impedanz wird der relative Effektivwert der At-

mungsmodulation berechnet und im internen Trendspeicher abgelegt. Einmal täglich zu einer geeigneten, festen Zeit wird aus dem Trendspeicher der Tagesmittelwert des relativen Effektivwertes berechnet und in einem Langzeitspeicher abgelegt. Wenn dieser Tagesmittelwert länger als eine festgelegte Zeit stärker als ein festgelegtes Maß fällt, wird das als Indikator für eine Dekompensation bewertet. Dazu wird beispielsweise die Differenz zwischen dem aktuellen und dem vorherigen Tagesmittelwert in einer Differenzensumme aufakkumuliert, wenn der Tagesmittelwert fällt. Bleibt der Tagesmittelwert konstant oder steigt er, wird die Differenzensumme schrittweise wieder verringert. Wenn die Differenzensumme einen festgelegten Schwellwert überschreitet wird das als Indiz für eine Dekompensation gewertet und das Implantat löst einen Alarm aus. Möglich ist es auch, dass das Implantat den Trendspeicher oder den Tagesmittelwert über eine Telemetrieverbindung an ein externes Patientengerät sendet. Das Patientengerät kann dann die Berechnung und Bewertung der Parameter sowie das Auslösen eines Alarms durchführen oder die Daten an ein Service-Center weiterleiten, das dann die weitere Verarbeitung der Daten übernimmt.

[0058] Eine weiter mögliche Ausführungsvariante (Variante B) beinhaltet wiederum einen ICD **10** mit einer Defibrillations-Elektrode **38** im rechten Ventrikel. Die transthorakale Impedanzmessung erfolgt stündlich wie in Variante A. Aus den gemessenen Impedanzwerten bestimmt das Implantat die mittlere Impedanz durch Mittelung über alle Werte und über ein entsprechendes Digitalfilter das Atmungssignal und berechnet dessen Effektivwert.

[0059] Beide Werte werden in einem Trendspeicher **56** abgelegt. Der Trendspeichereinhalt wird mittels der Telemetrieinheit **58** einmal täglich über eine Telemetrieverbindung zu einem externen Patientengerät **120** übertragen, das die Daten über eine Internetverbindung an ein Service-Center **130** weiterleitet; siehe **Fig. 8**. Im Service-Center **130** werden die zirkadianen Zyklen für die mittlere Impedanz und den Effektivwert des Atmungssignals bestimmt. Von diesen zirkadianen Zyklen werden im Service-Center jeweils geeignete Parameter bestimmt, beispielsweise die maximalen Tagesschwankungen und die Phasenlage beider Zyklen zueinander als Zeitdifferenz zwischen den jeweiligen Maxima. Tagesschwankungen und Phasenlage werden dann mit vorgegebenen Schwellwerten, die auch patientenabhängig vorgegeben werden können, verglichen. Bei Überschreitung eines oder einer geeigneten Kombination von Schwellwerten, auch in Kombination mit anderen in der Datenbank verfügbaren Patientendaten, wird der Patientenzustand als „kritisch“ eingestuft und entsprechend gekennzeichnet. Zusätzlich kann der behandelnde Arzt auf geeignete Art benachrichtigt werden. Der Arzt kann daraufhin den Gesundheitszustand des Patienten

ten verifizieren und gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen einleiten.

[0060] Eine weitere mögliche Ausführungsvariante (Variante C) beinhaltet ebenfalls einen ICD **10** mit transthorakaler Impedanzmessung wie in Variante A. Das Implantat **10** bestimmt wiederum stündlich die mittlere Impedanz, speichert sie in einem Trendspeicher **56** ab und überträgt sie an ein externes Patientengerät **120**, das die Daten an ein Service-Center **130** weiterleitet. Im Service-Center werden dann Tagesmittelwert der mittleren Impedanz und deren zirkadianer Zyklus bestimmt. Aus dem zirkadianen Zyklus werden die Zeitdauern für die Unterschreitung (untere Halbwelle) und Überschreitung (obere Halbwelle) des Tagesmittelwerts ermittelt. Das Verhältnis der beiden Zeitdauern wird mit einem vorgegebenen Schwellwert verglichen und bei Überschreitung wird der Patientenzustand als „kritisch“ eingestuft und entsprechend gekennzeichnet. Zusätzlich kann der behandelnde Arzt auf geeignete Art benachrichtigt werden. Der Arzt kann daraufhin den Gesundheitszustand des Patienten verifizieren und gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen einleiten.

Patentansprüche

1. System (10) mit einer Impedanzerfassungseinheit (76) zum Bestimmen von Impedanzwerten, die einen transthorakalen Impedanzverlauf repräsentieren und mit einer Impedanzauswertungseinheit (78), die mit der Impedanzerfassungseinheit (76) verbunden ist, wobei die Impedanzauswertungseinheit (78) ausgebildet ist, für einen jeweiligen, von der Impedanzerfassungseinheit (76) erfassten Impedanzverlauf dessen Modulationsgrad zu bestimmen, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Impedanzauswertungseinheit (78) mit einem Schwellwertkomparator (108; 112) verbunden ist oder einen solchen aufweist, der ausgebildet ist, den Modulationsgrad mit einem Schwellwert zu vergleichen und in Abhängigkeit davon, ob ein jeweiliger Modulationsgrad den Schwellwert über oder unterschreitet, ein Warnsignal zu generieren oder nicht.

2. System nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Impedanzauswertungseinheit (78) ausgebildet ist, aus dem transthorakalen Impedanzverlauf ein Atmungssignal (R) zu bestimmen und den Effektivwert oder mittlere Amplitude des Atmungssignals als den Modulationsgrad repräsentierende Modulationsparameter zu bestimmen oder aus dem transthorakalen Impedanzverlauf ein Atmungssignal (R) zu bestimmen und das Verhältnis von Effektivwert oder mittlerer Amplitude des Atmungssignals zur mittleren Impedanz (M) des Impedanzverlaufs als den Modulationsgrad repräsentierende Modulationsparameter zu bestimmen oder aus dem transthorakalen Impedanzverlauf ein Atmungssignal (R) und eine Atemfrequenz als Frequenz des At-

mungssignals zu bestimmen und die Relation des Effektivwertes des Atmungssignals zur Atemfrequenz als den Modulationsgrad repräsentierenden Modulationsparameter zu bestimmen.

3. System nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Impedanzauswertungseinheit (78) ausgebildet ist, die Trends eines oder mehrerer Modulationsparameter über eine vorgegebene Zeitdauer aufzuzeichnen und aus diesen Trends Trendparameter zu bestimmen oder die Differenz zum vorhergehenden Modulationsparameterwert als Trendparameterwert zu bestimmen.

4. System nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Impedanzauswertungseinheit (78) ausgebildet ist, die Änderung der Differenz zum vorhergehenden Modulationsparameterwert gegenüber der vorhergehenden Differenz als Trendparameterwert zu bestimmen.

5. System nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Impedanzauswertungseinheit (78) ausgebildet ist, zirkadiane Schwankungen oder Änderungen der zirkadianen Schwankung eines oder mehrerer Modulationsparameter als Trendparameterwert zu bestimmen.

6. System nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Impedanzauswertungseinheit (78) ausgebildet ist, aus dem transthorakalen Impedanzverlauf ein Atmungssignal (R) und eine Atemfrequenz als Frequenz des Atmungssignals zu bestimmen und Änderung der Relation zwischen Amplitude des Atmungssignals und der Frequenz des Atmungssignals als Trendparameterwert zu bestimmen.

7. System nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Impedanzauswertungseinheit (78) ausgebildet ist, zyklisch gemessene Impedanzwerte über einen vorgegeben Zeitraum zu mitteln und aus den gemittelten Impedanzwerten eine mittlere Impedanz M zu bestimmen und aus dieser mittleren Impedanz ein zirkadianes Signal zu bestimmen.

8. System nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Impedanzauswertungseinheit (78) ausgebildet ist, aus dem zirkadianen Signal wenigstens einen zirkadianen Parameter zu bestimmen, der dieses zirkadiane Signal charakterisiert.

9. System nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Impedanzauswertungseinheit (78) ausgebildet ist, eine jeweilige maximale Tagesschwankung des Impedanzverlaufs als Differenz zwischen maximalem und minimalem Impedanzwert eines Tages als zirkadianen Parameter zu bestimmen oder einen Tagesmittelwert des Impedanzver-

laufs zu bestimmen sowie das Verhältnis der Dauer einer ersten Halbperiode, während der der Impedanzverlauf oberhalb des Tagesmittelwertes verläuft, zur Dauer einer zweiten Halbperiode, während der der Impedanzverlauf unterhalb des Tagesmittelwertes verläuft, als zirkadianen Parameter zu bestimmen.

10. System nach einem der Ansprüche 8 oder 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Impedanzauswertungseinheit (78) ausgebildet ist, die Phasenlage der zirkadianen Schwankung des Impedanzverlaufs relativ zum Tageszeitverlauf als zirkadianen Parameter zu bestimmen oder die Uhrzeit des Maximums und/oder Minimums des Impedanzverlaufs als Phasenlage der zirkadianen Schwankung des Impedanzverlaufs zu bestimmen oder die Differenz der Impedanzwerte von zwei konstanten Tageszeitpunkten oder auch die Tag-Nacht-Differenz als zirkadianen Parameter zu bestimmen.

11. System nach einem der Ansprüche 3 bis 6 und nach einem der Ansprüche 8 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Impedanzauswertungseinheit (78) ausgebildet ist, einen zirkadianen Parameter oder dessen Trend mit dem Trend eines Modulationsparameters des Atmungssignals oder dem Modulationsparameter selbst zu verknüpfen oder ausgebildet ist, die Phasenverschiebung zwischen dem zirkadianen Signal und einem zirkadianen Trend eines Atmungssignalparameters zu bestimmen oder ausgebildet ist, die Korrelation zwischen einem oder mehreren Parametern des zirkadianen Signals und Parametern des Atmungssignals zu bewerten und daraus einen Grad einer Dekompensation abzuleiten.

12. System nach einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass das System in ein Implantat (10) integriert ist, welches sowohl die Impedanzerfassungseinheit (76) als auch die die Impedanzauswertungseinheit (78) umfasst.

13. System nach einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass das System ein Implantat (10) mit einer Telemetrieinheit (58) und ein externes Gerät (120; 130) aufweist, das telemetrisch Impedanzwerte repräsentierende Daten von Seiten des Implantats (10) empfangen kann, wobei die Impedanzerfassungseinheit (76) Bestandteil des Implantats (10) ist und die Impedanzauswertungseinheit (78) Bestandteil des externen Patientengerätes (120) ist.

14. System nach einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass das System ein Implantat (10) mit einer Telemetrieinheit (58) und ein Service-Center (130) aufweist, das wenigstens indirekt mit der Telemetrieinheit (58) des Implantats (10) zu verbinden ist um Impedanzwerte repräsentierende Daten von Seiten des Implantats (10) zu empfangen,

wobei die Impedanzerfassungseinheit (76) Bestandteil des Implantats (10) ist und die Impedanzauswertungseinheit (78) Bestandteil eines Service-Centers (130) ist.

15. System nach einem der Ansprüche 12 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Implantat (10) ein Herzschrittmacher oder Cardioverter/Defibrillator ist.

Es folgen 8 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

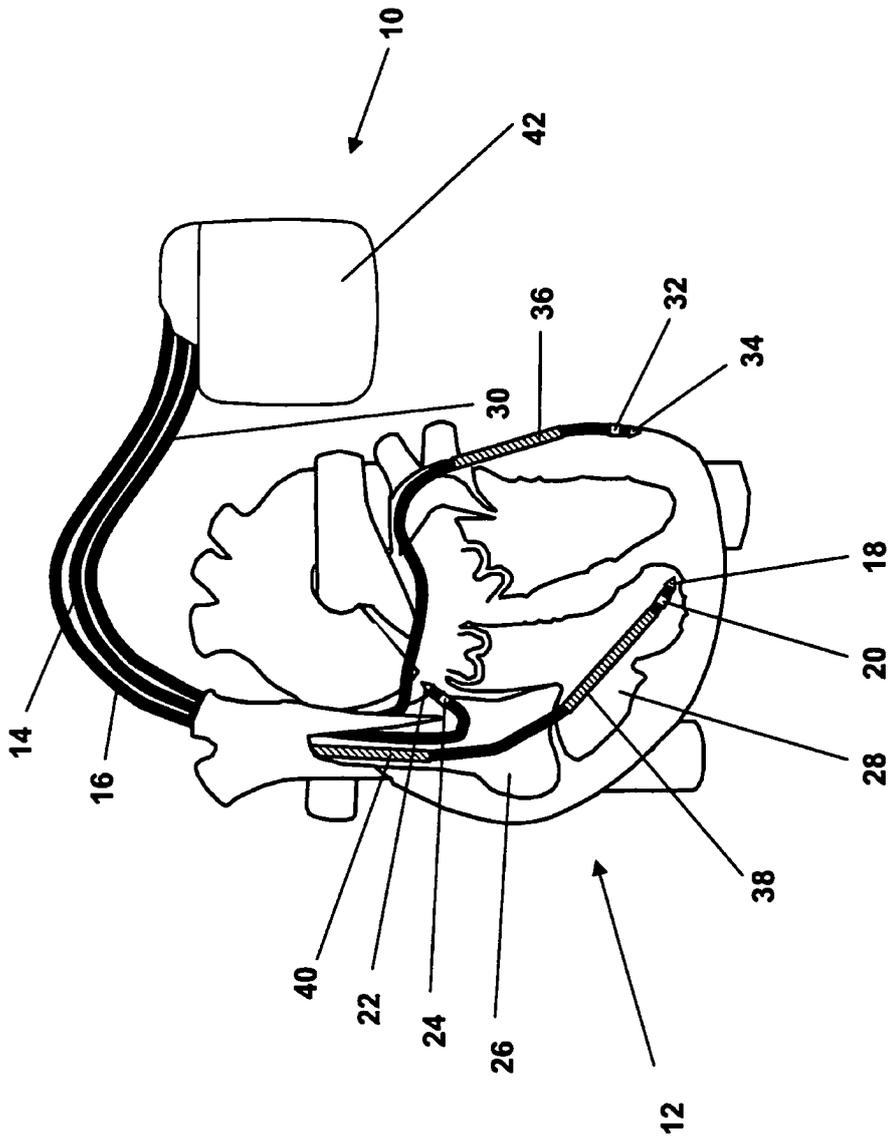


FIG. 1

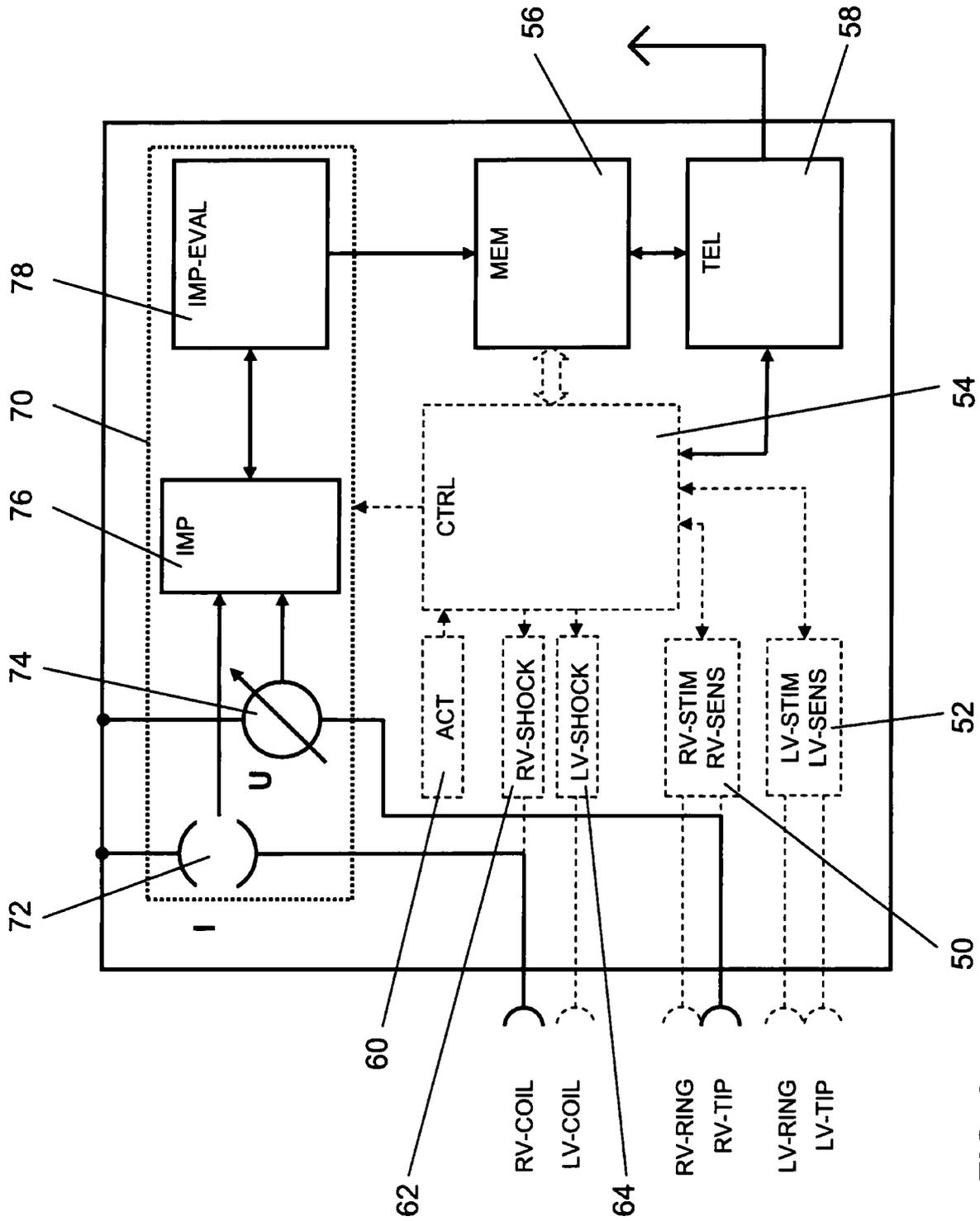


FIG. 2

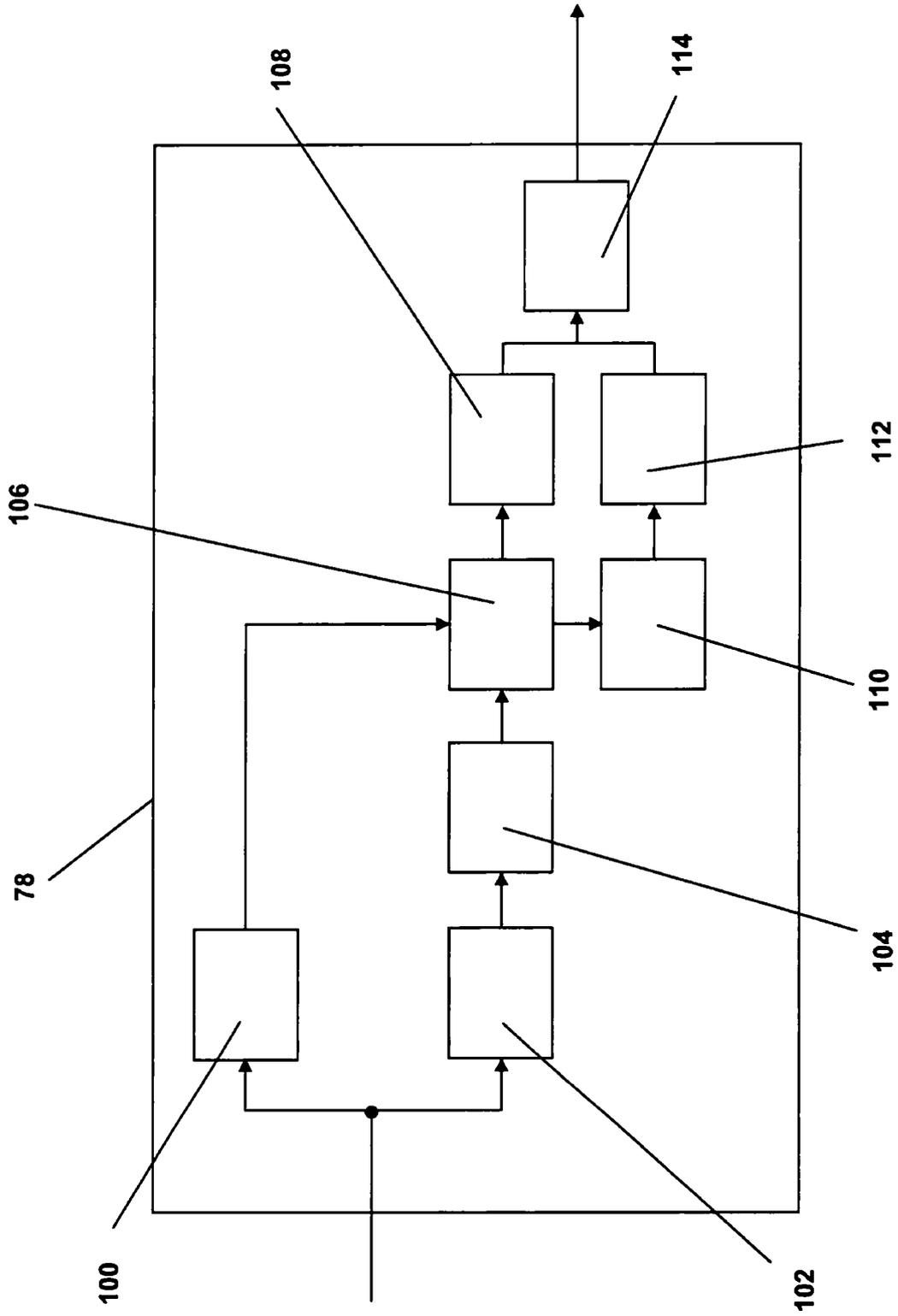


FIG. 3

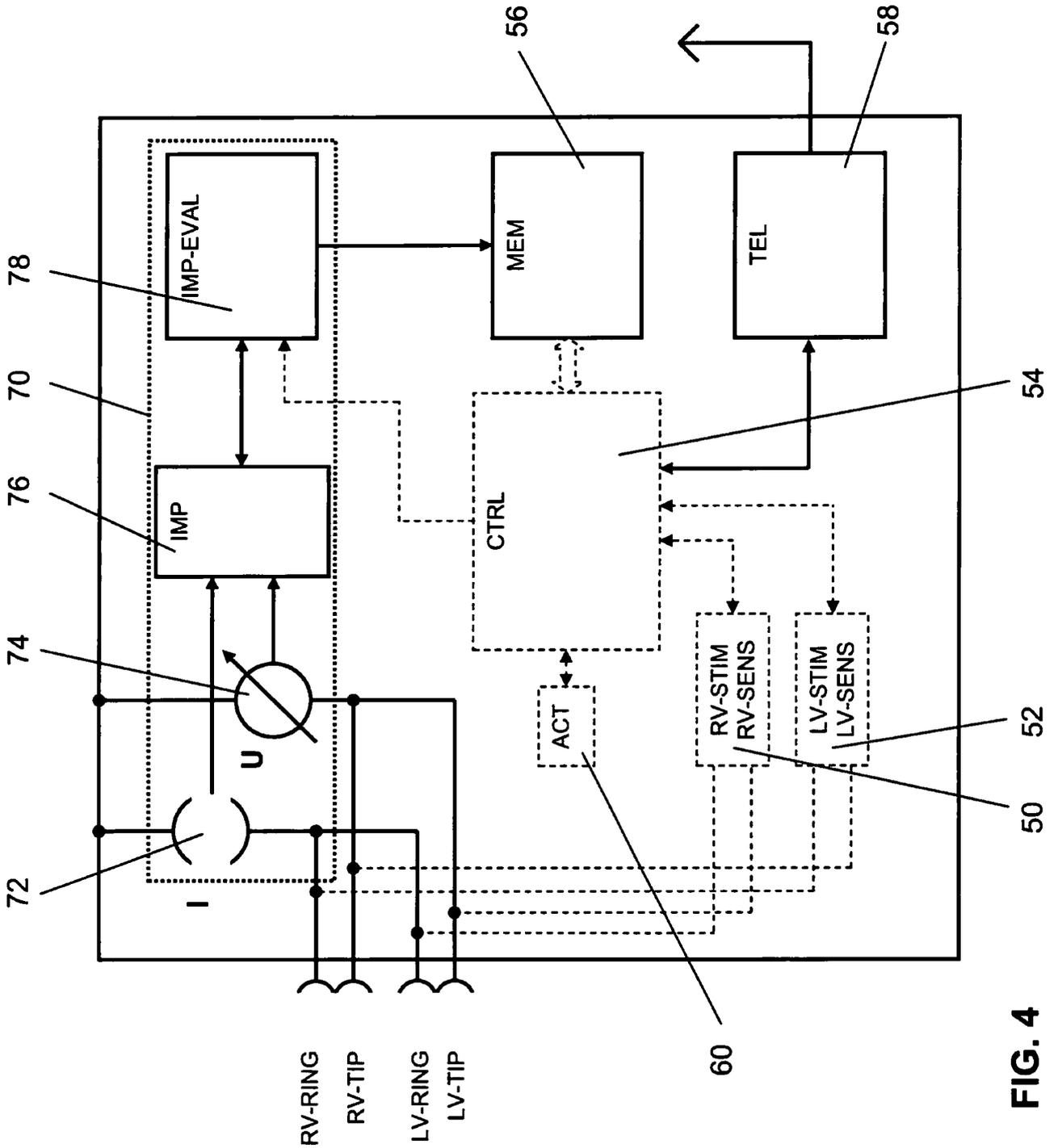


FIG. 4

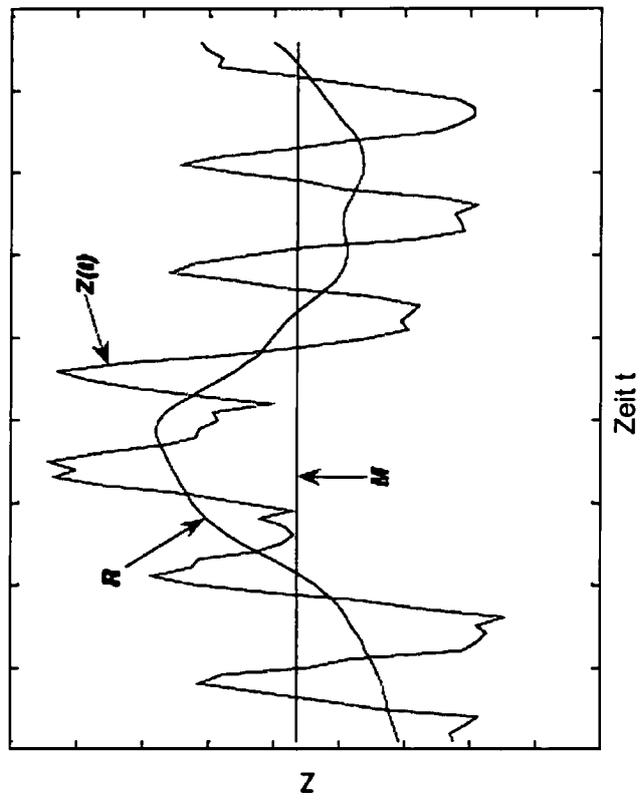


FIG. 5

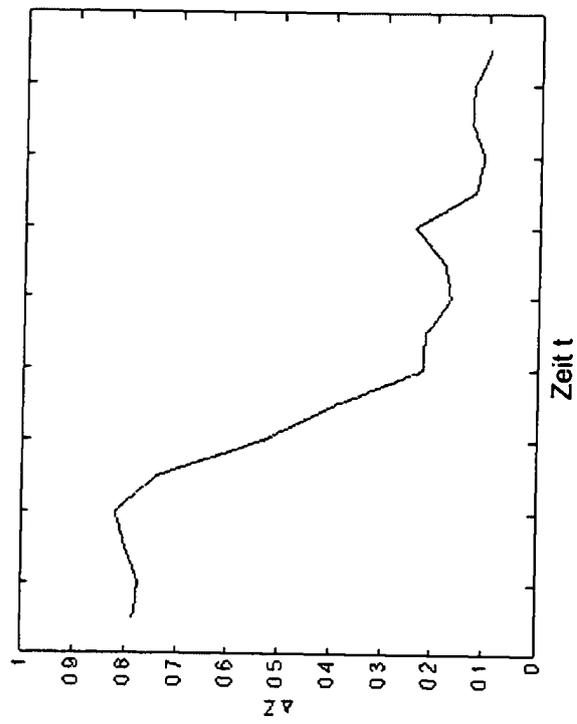


FIG. 6

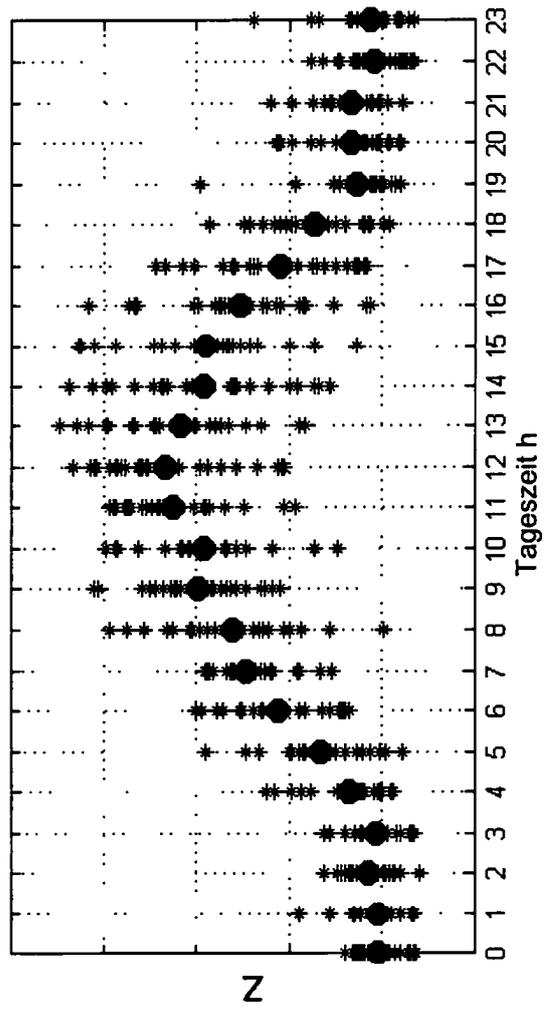


FIG. 7

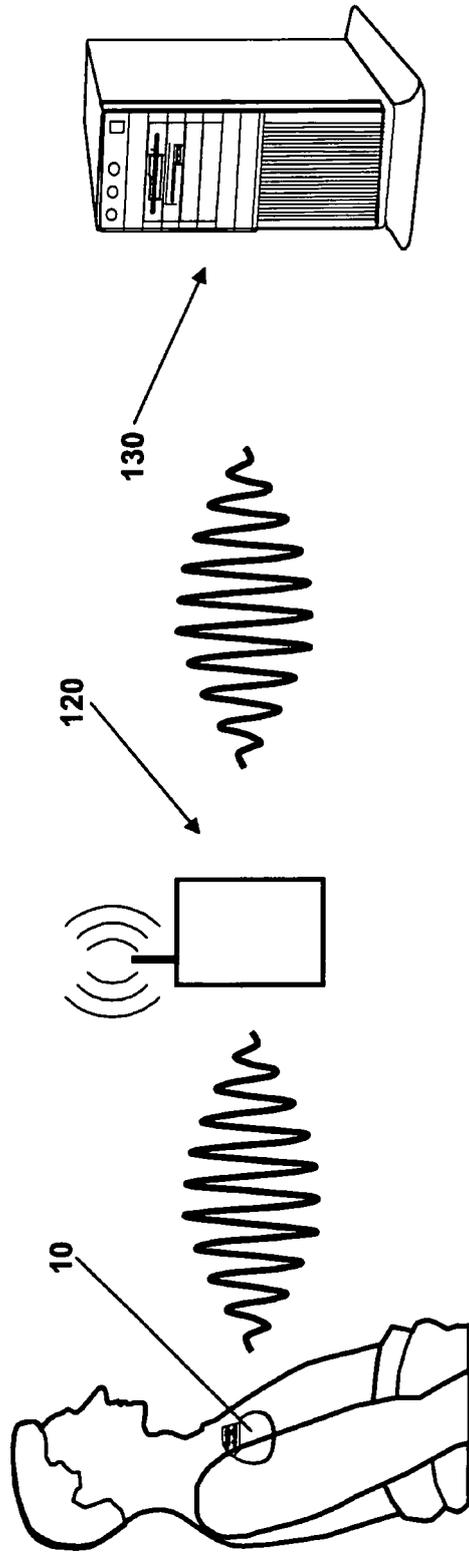


FIG. 8