

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-507720

(P2005-507720A)

(43) 公表日 平成17年3月24日(2005.3.24)

(51) Int. Cl.⁷

A61N 1/365

F I

A61N 1/365

テーマコード(参考)

4C053

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 68 頁)

(21) 出願番号 特願2003-539766 (P2003-539766)
 (86) (22) 出願日 平成14年10月1日 (2002.10.1)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年4月26日 (2004.4.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/031136
 (87) 国際公開番号 W02003/037427
 (87) 国際公開日 平成15年5月8日 (2003.5.8)
 (31) 優先権主張番号 10/000,474
 (32) 優先日 平成13年10月26日 (2001.10.26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), CA, JP

(71) 出願人 591007804
 メドトロニック・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国ミネソタ州55432, ミ
 ネアポリス, メドトロニック・パークウエ
 イ 710
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100076691
 弁理士 増井 忠武
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

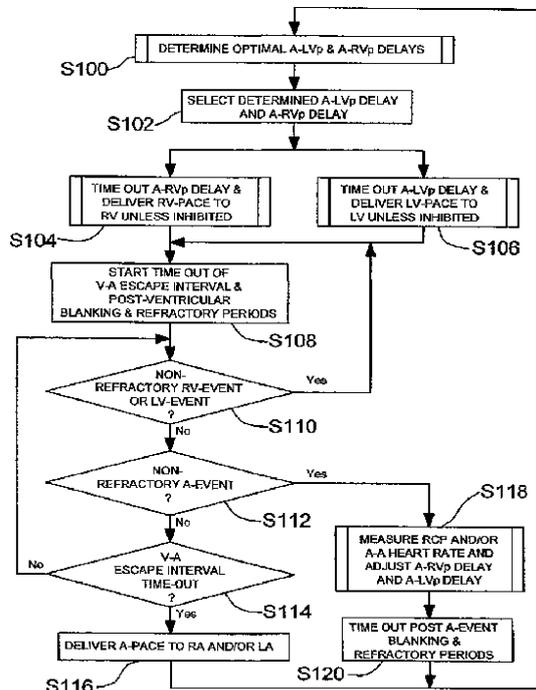
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 両心室融合ペーシングのためのシステムおよび方法

(57) 【要約】

【課題】 両心室心臓ペーシングシステムおよび心不全患者の心機能を改善するシステムを提供する。

【解決手段】 本システムは、心臓の右心室および左心室でペーシングおよび検知を行い、特に、右心室および左心室の一方で、先行する心房事象からタイミングがとられるA-V遅延後、かつ右心室および左心室の他方における自発的な脱分極の後にペーシングを行うことにより、融合ペーシングを達成する。A-RVp遅延およびA-LVp遅延がそれぞれ内因性検知A-RVs遅延および内因性A-LVs遅延から決定される。導出されたA-LVp遅延が内因性A-RVs遅延と実質的に等しいか、またはそれより短くなった場合、A-RVp遅延がA-LVp遅延より短くなるように減分される。そして、RVおよびLVの両心室ペーシングが、内因性RVおよびLV脱分極と緊密にタイミングを合わせた状態で確定する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

心室ペーシングパルスを送出する複数部位心臓ペーシングシステムにおいて、先行する心房事象以降で、かつ時間的に右心室の脱分極の後に、左心室ペーシングパルスをタイミングをとって送出手法であって、

心房事象、即ち A 事象からの左心室房室遅延、即ち A - L V p を確定することであって、それによって、左心室ペーシングパルス L V p をタイミングをとって送出手法が、左心室の心室脱分極を、左心室検知事象、即ち L V s 事象として検知すること、心房事象と前記 L V s 事象の間の内因性心房左心室遅延を内因性 A - L V s 遅延として測定すること、

10

右心室の心室脱分極を、右心室検知事象、即ち R V s 事象として検知すること、心房事象と前記 R V s 事象の間の内因性心房右心室遅延を内因性 A - R V s 遅延として測定すること、

前記内因性 A - L V s 遅延より短く、前記内因性 A - R V s 遅延より長い左心室 A - L V p 遅延を決定すること、

とによって行われる、A - L V p を確定すること、

各心房事象から前記 A - L V p 遅延をタイムアウトさせること、

右心室の内因性脱分極との左心室の融合ペーシングを行うために、前記 A - L V p 遅延のタイムアウト時に左心室に左心室ペーシングパルスを送出手法、

を含む、左心室ペーシングパルスをタイミングをとって送出手法。

20

【請求項 2】

前記決定することは、プログラム可能なファクタによって、前記内因性 A - L V s 遅延より短くなるように前記 A - L V p 遅延を設定することをさらに含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記決定された A - L V p 遅延を前記内因性 A - R V s 遅延と比較すること、

前記決定された A - L V p 遅延が前記内因性 A - R V s 遅延より短い場合、前記内因性 A - R V s 遅延および前記決定された A - L V p より短い右心室 A - R V p 遅延を決定すること、

前記心房事象から前記 A - R V p 遅延をタイムアウトさせ、前記 A - R V p 遅延のタイムアウト時に右心室に右心室ペーシングパルスを送出手法であって、それによって、右心室および左心室の両心室ペーシングを行う、タイムアウトさせ右心室ペーシングパルスを送出手法、

30

をさらに含む請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記決定された A - L V p 遅延を前記内因性 A - R V s 遅延と比較すること、

前記決定された A - L V p 遅延が前記内因性 A - R V s 遅延より長い場合、前記内因性 A - R V s 遅延より長い右心室 A - R V p 遅延を決定すること、

をさらに含む請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記決定された A - L V p 遅延を前記内因性 A - R V s 遅延と比較すること、

前記決定された A - L V p 遅延が前記内因性 A - R V s 遅延より短い場合、前記内因性 A - R V s 遅延および前記決定された A - L V p より短い右心室 A - R V p 遅延を決定すること、

40

右心室および左心室の両心室ペーシングを行うために、前記心房事象から前記 A - R V p 遅延をタイムアウトさせ、前記 A - R V p 遅延のタイムアウト時に右心室に右心室ペーシングパルスを送出手法、

をさらに含む請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記決定された A - L V p 遅延を前記内因性 A - R V s 遅延と比較すること、

50

前記決定された A - L V p 遅延が前記内因性 A - R V s 遅延より短い場合、前記内因性 A - R V s 遅延および前記決定された A - L V p より短い右心室 A - R V p 遅延を決定すること、

右心室および左心室の両心室ペーシングを行うために、前記心房事象から前記 A - R V p 遅延をタイムアウトさせ、前記 A - R V p 遅延のタイムアウト時に右心室に右心室ペーシングパルスを送出すること、

をさらに含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

心拍出量に対する患者の生理的需要を示すレート制御パラメータを監視すること、

前記監視されたレート制御パラメータを反映するように前記決定された A - L V p 遅延を調整すること、

をさらに含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記調整することは、

前記監視されたレート制御パラメータが心拍出量に対する需要の増大を示す時に前記 A - L V p 遅延を減少させること、

前記監視されたレート制御パラメータが心拍出量に対する需要の減少を示す時に前記 A - L V p 遅延を増大させること、

をさらに含む請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

患者の心臓の内因性心房レートを監視すること、

前記監視された心房レートを反映するように前記決定された A - L V p を調整すること、

をさらに含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記調整することは、

前記監視された内因性心房レートが短くなった時に前記 A - L V p 遅延を減少させること

、

前記監視された内因性心房レートが長くなった時に前記 A - L V p 遅延を増大させること

、

をさらに含む請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 A - L V p 遅延のタイムアウト中に内因性 L V s 事象を検知すること、

検知された内因性 L V s 事象に応答して前記 A - L V p 遅延を減少させること、

をさらに含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記 A - R V p 遅延のタイムアウト中に内因性 R V s 事象を検知すること、

検知された内因性 R V s 事象に応答して前記 A - R V p 遅延を減少させること、

をさらに含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

先行する心房事象、即ち A 事象以降で、かつ時間的に右心室の脱分極の後に同時にタイミングをとった心室ペーシングパルスを心臓の左心室部位に送出する複数部位心臓ペーシングシステムであって、

左心室の心室脱分極を、左心室検知事象、即ち L V s 事象として検知する左心室検知手段と、

心房事象と前記 L V s 事象の間の内因性心房左心室遅延を、内因性 A - L V s 遅延として測定する手段と、

右心室の心室脱分極を、右心室検知事象、即ち R V s 事象として検知する右心室検知手段と、

心房事象と前記 R V s 事象の間の内因性心房右心室遅延を、内因性 A - R V s 遅延として測定する手段と、

10

20

30

40

50

前記内因性 A - L V s 遅延より短く、前記内因性 A - R V s 遅延より長い左心室 A - L V p 遅延を決定する手段と、
前記心房事象から前記 A - L V p 遅延をタイムアウトさせる手段と、
右心室の内因性脱分極との左心室の融合ペーシングを行うために、前記 A - L V p 遅延のタイムアウト時に左心室に左心室ペーシングパルスを送出する手段と、
を備える複数部位心臓ペーシングシステム。

【請求項 14】

前記決定する手段は、プログラム可能なファクタによって、前記内因性 A - L V s 遅延より短くなるように前記 A - L V p 遅延を設定する手段を備える請求項 13 に記載の複数部位心臓ペーシングシステム。

10

【請求項 15】

前記決定する手段は、前記決定された A - L V p 遅延を前記内因性 A - R V s 遅延と比較し、前記決定された A - L V p 遅延が前記内因性 A - R V s 遅延より短い場合、前記内因性 A - R V s 遅延および前記決定された A - L V p 遅延より短い右心室 A - R V p 遅延を決定する手段を含み、該システムは、
右心室および左心室の両心室ペーシングを行うために、前記心房事象から前記 A - R V p 遅延をタイムアウトさせ、前記 A - R V p 遅延のタイムアウト時に右心室に右心室ペーシングパルスを送出する手段、
をさらに備える請求項 14 に記載の複数部位心臓ペーシングシステム。

20

【請求項 16】

前記決定する手段は、前記決定された A - L V p 遅延を前記内因性 A - R V s 遅延と比較し、前記決定された A - L V p 遅延が前記内因性 A - R V s 遅延より長い場合、前記内因性 A - R V s 遅延より長い右心室 A - R V p 遅延を決定する手段をさらに備える請求 14 に記載の複数部位心臓ペーシングシステム。

【請求項 17】

前記決定する手段は、前記決定された A - L V p 遅延を前記内因性 A - R V s 遅延と比較し、前記決定された A - L V p 遅延が前記内因性 A - R V s 遅延より短い場合、前記内因性 A - R V s 遅延および前記決定された A - L V p 遅延より短い右心室 A - R V p 遅延を決定する手段を含み、該システムは、
右心室および左心室の両心室ペーシングを行うために、前記心房事象から前記 A - R V p 遅延をタイムアウトさせ、前記 A - R V p 遅延のタイムアウト時に右心室に右心室ペーシングパルスを送出する手段、
をさらに備える請求項 16 に記載の複数部位心臓ペーシングシステム。

30

【請求項 18】

前記決定する手段は、前記決定された A - L V p 遅延を前記内因性 A - R V s 遅延と比較し、前記決定された A - L V p 遅延が前記内因性 A - R V s 遅延より短い場合、前記内因性 A - R V s 遅延および前記決定された A - L V p 遅延より短い右心室 A - R V p 遅延を決定する手段を含み、該システムは、
右心室および左心室の両心室ペーシングを行うために、前記心房事象から前記 A - R V p 遅延をタイムアウトさせ、前記 A - R V p 遅延のタイムアウト時に右心室に右心室ペーシングパルスを送出する手段、
をさらに備える請求項 13 に記載の複数部位心臓ペーシングシステム。

40

【請求項 19】

心拍出量に対する患者の生理的需要を示すレート制御パラメータを監視する手段と、
前記監視されたレート制御パラメータを反映するように前記決定された A - L V p 遅延を調整する手段と、
をさらに備える請求項 13 に記載の複数部位心臓ペーシングシステム。

【請求項 20】

前記調整する手段は、
前記監視されたレート制御パラメータが心拍出量に対する需要の増大を示す時に前記 A -

50

L V p 遅延を減少させ、前記監視されたレート制御パラメータが心拍出量に対する需要の減少を示す時に前記 A - L V p 遅延を増大させる手段、
をさらに備える請求項 19 に記載の複数部位心臓ペーシングシステム。

【請求項 21】

患者の心臓の内因性心房レートを監視する手段と、
前記監視された心房レートを反映するように前記決定された A - L V p を調整する手段と、
をさらに備える請求項 13 に記載の複数部位心臓ペーシングシステム。

【請求項 22】

前記調整する手段は、
前記監視された心房レートが短くなった時に前記 A - L V p 遅延を減少させる手段と、
前記監視された心房レートが長くなった時に前記 A - L V p 遅延を増大させる手段と、
をさらに備える請求項 21 に記載の複数部位心臓ペーシングシステム。

10

【請求項 23】

前記 A - L V p 遅延のタイムアウト中に内因性 L V s 事象を検知する手段と、
検知された内因性 L V s 事象にตอบสนองして前記 A - L V p 遅延を減少させる手段と、
をさらに備える請求項 13 に記載の複数部位心臓ペーシングシステム。

【請求項 24】

前記 A - R V p 遅延のタイムアウト中に内因性 R V s 事象を検知する手段と、
検知された内因性 R V s 事象にตอบสนองして前記 A - R V p 遅延を減少させる手段と、
をさらに備える請求項 13 に記載の複数部位心臓ペーシングシステム。

20

【請求項 25】

心臓の右心室および左心室の少なくとも一方 (V 1) に心室ペーシングパルスを送出する
複数部位心臓ペーシングシステムにおいて、先行する心房事象以降で、かつ時間的に右心
室および左心室の他方 (V 2) の脱分極の後に、心室ペーシングパルスをタイミングをと
って送出手法であって、

心房事象 (A) からの房室遅延 (A - V 1 p) を確定することであって、それによって、
心室 V 1 への心室ペーシングパルス (V 1 p) をタイミングをとって送出手法が、
心室 V 1 の心室脱分極を心室検知 (V 1 s) 事象として検知すること、
心房事象と前記 V 1 s 事象の間の内因性房室遅延を内因性 A - V 1 s 遅延として測定する
こと、

30

心室 V 2 の心室脱分極を心室検知 (V 2 s) 事象として検知すること、
心房事象と前記 V 2 s 事象の間の内因性房室遅延を内因性 A - V 2 s 遅延として測定する
こと、

前記内因性 A - V 1 s 遅延より短く、前記内因性 A - V 2 s 遅延より長い房室 A - V 1 p
遅延を決定すること、

とによって行われる、A - V 1 p を確定すること、

各心房事象から前記 A - V 1 p 遅延をタイムアウトさせること、

心室 V 2 の内因性脱分極との心室 V 1 の融合ペーシングを行うために、前記 A - V 1 p 遅
延のタイムアウト時に心室 V 1 に心室ペーシングパルス V 1 p を送出手法、
を含む、心室ペーシングパルスをタイミングをとって送出手法。

40

【請求項 26】

心室 V 1 は右心室であり、心室 V 2 は左心室である請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

心室 V 1 は左心室であり、心室 V 2 は右心室である請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

先行する心房事象以降で、かつ時間的に右心室および左心室の他方 V 2 の脱分極の後にタ
イミングをとった心室ペーシングパルスを心臓の右心室および左心室の少なくとも一方 V
1 に送出手法、
心臓ペーシングシステムであって、

心房事象、A 事象からの房室遅延、A - V 1 p を確定する手段であって、それによって、

50

心室 V 1 への心室ペーシングパルス V 1 p をタイミングをとって送出することが、
 心室 V 1 の心室脱分極を、心室検知事象、V 1 s 事象として検知すること、
 心房事象と前記 V 1 s 事象の間の内因性房室遅延を内因性 A - V 1 s 遅延として測定すること、
 心室 V 2 の心室脱分極を、心室検知事象、V 2 s 事象として検知すること、
 心房事象と前記 V 2 s 事象の間の内因性房室遅延を内因性 A - V 2 s 遅延として測定すること、
 前記内因性 A - V 1 s 遅延より短く、前記内因性 A - V 2 s 遅延より長い房室 A - V 1 p 遅延を決定すること、
 によって行われる、A - V 1 p を確定する手段と、
 各心房事象から前記 A - V 1 p 遅延をタイムアウトさせる手段と、
 心室 V 2 の内因性脱分極との心室 V 1 の融合ペーシングを行うために、前記 A - V 1 p 遅延のタイムアウト時に心室 V 1 に心室ペーシングパルス V 1 p を送出する手段と、
 を備える心臓ペーシングシステム。

10

【請求項 29】

心室 V 1 は右心室であり、心室 V 2 は左心室である請求項 28 に記載の心臓ペーシングシステム。

【請求項 30】

心室 V 1 は左心室であり、心室 V 2 は右心室である請求項 28 に記載の心臓ペーシングシステム。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、心不全患者の心機能を改善する両心室心臓ペーシングシステムに関する。本システムは、心臓の右心室および左心室でペーシングおよび検知を行い、特に、右心室および左心室の一方で、内因性検知 A - R V s 遅延または A - L V s 遅延からそれぞれ決定される A - R V p 遅延および A - L V p 遅延として特徴づけられる先行する心房検知パルスまたは心房ペーシングパルスからタイミングをとった A V 遅延後にペーシングを行うことにより、送出される左心室ペーシングパルスと右心室の内因性脱分極との融合を行う。

【背景技術】

30

【0002】

多重プログラミング可能な V D D、D D D および D D D R ペーシングモードで動作する二腔ペーシングシステムが、房室同期ペーシングをオンデマンドで供給するために、埋め込み可能な二腔ペースメーカーおよびある種の埋め込み可能なカーディオバータ/ディフィブリレータ (I C D) に広く採用されている。D D D ペースメーカー埋め込み可能パルス発生器 (I P G) は、右心房 (R A) における心房脱分極すなわち P 波を検出し心房検知事象 (A - E V E N T) 信号を生成するための心房検知増幅器と、右心室 (R V) における心室脱分極すなわち R 波を検出し心室検知事象 (V - E V E N T) 信号を生成するための心室検知増幅器と、心房および心室ペーシング (A - P A C E および V - P A C E) パルスをそれぞれ供給する心房および心室ペーシングパルス発生器と、ペーシングおよび検知の機能を制御するオペレーティングシステムとを含む。心房が所定の時間間隔 (心房補充間隔) 内に自発的に拍動することができない場合、ペースメーカーは、適当なリード線システムを通じて R A に A - P A C E パルスを供給する。I P G は、A V 遅延の間に R 波にตอบสนองして不応期外の V - E V E N T が発生されなければ、先行する A - E V E N T または A - P A C E パルスの発生からタイミングがとられる A V 遅延のタイムアウト時に、適当なリード線システムを通じて R V に V - P A C E パルスを供給する。このような A V 同期 D D D ペースメーカーは、患者の自然な洞調律をトラッキングし、広範囲の心拍数にわたって心房収縮の血行力学的寄与を保持する能力を有する。

40

【0003】

A V 同期 D D D ペースメーカーは、心房がプログラムされた下方レート限界 (L R L) とブ

50

プログラムされた上方レート限界 (URL) の間の正常洞調律で機能する時、VDDモードで動作すること、または動作するようにプログラムされることが可能である。したがって、心房は、VDDペーシングモードではペーシングされない。

【0004】

レート適応DDDおよびVDDRペーシングモードは、上記のように機能するが、さらに、1つまたは複数の生理的センサによって生成され心拍出量の要求に関係する生理的信号すなわちレート制御パラメータ(RCP)に応じて、プログラム可能なLRLとURLとの間のペーシング補充間隔のレート調節を行う。内因性心房心拍数が適切にURLとプログラムされた下方レートとの間にある場合には、内因性心房心拍数に依拠するのが好ましい。内因性心房レートが不適切に高い時に、心房レートとセンサ導出ペーシングレートとの関係に基づいてトラッキングモードと非トラッキングモード(およびさまざまな移行モード)の間の切替を行うさまざまな「モード切替」方式が提案されている。その例として、同一譲受人に譲渡された米国特許第5,144,949号(全体として参照により本明細書に援用される)が挙げられる。

10

【0005】

VDD、DDDおよびDDRペーシングモードが当初非常に有効であると認識されていた心臓病患者としては、その心臓において、P波として検出可能な心房脱分極を発生する洞房(SA)結節は完全であるが、欠陥のあるA-V伝導すなわちAVブロックを患っており、心室が心房と同期して脱分極することができない患者であった。RVは、AV遅延のタイムアウト後に心房と同期してDDDペーシングモードでペーシングされ、一般に、運動不足の患者の心拍出量を回復するのに適当である。洞不全症候群(SSS)の活動的な患者の内因性心房レートは、ある時は適切であり、ある時は速くなりすぎ、またある時は遅くなりすぎることがある。SSS患者の場合、DDRペーシングモードにより、患者の代謝要求を示すRCPに回答するアルゴリズムによって決定される生理的レートで心房および心室をペーシングすることで、ある程度状態が軽減される。

20

【0006】

電気的およびメカニカルなA-V同期の喪失により、一連の非同期的な心房および心室脱分極が独立のレートで生じることがある。その結果、周期的に、心室脱分極の直後に心房脱分極が生じる。これが起こると、左心房(LA)が、閉じた僧帽弁に抗して収縮する結果、心房圧の増大により肺血管系からの静脈還流が妨げられ、肺静脈循環へ血液が逆流することさえ起こる可能性がある。その結果、肺静脈循環内の容積および圧力が上昇する。肺動脈圧の上昇は、肺鬱血および呼吸困難につながる可能性がある。肺血管系の膨張は、末梢血管拡張および低血圧に関連する場合がある。さらに、それに付随する心房膨張は、心房のナトリウム排泄増加性因子の産生増大に関連し、心房性不整脈および場合によっては心房壁の破裂の可能性が高くなる。最後に、心房内の血液の乱流および停滞は、血栓形成と、その後の動脈塞栓のリスクを高める。したがって、メカニカルなAV同期の維持は非常に重要である。これについてさらに詳細には、同一譲受人に譲渡された米国特許第5,626,623号(全体として参照により本明細書に援用される)に記載されている。

30

【0007】

DDDおよびDDRペーシングシステムは当初、上記のA-V伝導欠陥を呈する患者の心臓を処置するために提供されたが、HOCM(閉塞性肥大型心筋症)を患っている患者に対する二腔DDDまたはDDR心臓ペーシング処置の価値が文献で認識されてきている。例えば、Kenneth M. McDonald等著「Permanent Pacing As Treatment For Hypertrophic Cardiomyopathy」(*American Journal of Cardiology*, Vol.68, pp.108-110, July 1991)を参照されたい。HOCMは、左心室流出路(LVOT)狭窄が特徴であり、これが左心室収縮末期圧を大幅に上昇させる。LVOT狭窄は、収縮期、すなわち心臓駆出時にLVから出る血流を妨げる心室中隔の肥厚によって引き起こされる。

40

【0008】

調査が示すところでは、HOCMを患っている患者には特定のDDDペーシングモードが有効な場合がある。このモードでは、V-PACEが、RAで検知される先行するA-E

50

V E N TまたはR Aに送出される先行するA - P A C EとのA V同期のタイミングを厳密に合わせられて、R V心尖または中隔壁に送出される。自発的な房室伝導が心室を活性化する前にR V心尖をペースングすることが、心室中隔活性化パターンを変えると理解されている。R Vがまず収縮させられるので、これがR Vの方へ中隔を引っ張ることにより、L V O T閉塞を軽減する。

【0009】

H O C M患者のA V同期ペースングのための従来の技法（例えば、米国特許第5,340,361号に開示されているもの）では、ペースングA V遅延を周期的に評価する必要性が認識されている。患者の内因性A V遅延は一般に心拍数とともに、すなわち安静時と運動時で変化するのであろう。さらに、ベータ遮断薬等による同時薬物処置もまた、内因性A V遅延を変化させ、A V遅延の評価の更新を必要とすることがある。このように、最適化されたペースングA V遅延の正確な決定を周期的に行うことの重要性が意義を持つ。完全な心室捕捉を保証するためにペースングA V遅延があまり短すぎる値に調整される場合、心室充満への心房寄与が損なわれるかもしれない。しかし、ペースングA V遅延があまりに大きい値に調整される場合、心室捕捉が損なわれ、心室ペースングのないエピソードが現れるか、または心室ペースングがL V O T閉塞の最適な軽減に寄与しない可能性がある。したがって、この治療では、連続的または周期的にペースングA V遅延を調整して、H O C M治療のために最適化できることが重要である。同一譲受人に譲渡された米国特許第5,534,506号、第5,626,620号、第5,626,623号、第5,716,383号、および第5,749,906号は、H O C Mを呈する心臓をペースングするためのペースングA V遅延を最適化する方法を開示している。

10

20

【0010】

また、心腔の徐脈および頻脈の両方に関与する種々の伝導障害には、単心腔内もしくはその周りまたは左右の心腔内に位置する複数のペースング/検知電極部位において、ペースング/検知電極部位の少なくとも1つで検知された脱分極と同期して印加されるペースングパルスが有効となり得ることが提案されている。特に拡張型心筋症(D C M)および鬱血性心不全(C H F)を患っている患者においては、左右の腔の同期が回復すると、心房および左心室の心拍出量が大幅に改善され得ると考えられる。

【0011】

C H Fは一般的に、心臓が、代謝需要を満たすために十分な血液を送出すること、すなわち、十分な心拍出量を末梢組織に供給することができないこととして定義される。C H Fは、左心室機能不全(L V D)として現れることが多いが、H O C M、異なる伝導欠陥、心筋症等のさまざまな起源を有する可能性がある。心臓内を通る自然の電気的活性化系は、図1に示すように、洞房(S A)結節から出発し、続いてバツハマン束および心房レベルの結節間路の心房伝導経路を通った後、房室(A V)結節、ヒス束(Common Bundle of His)、右脚および左脚、そしてプルキンエ線維網を経て遠位心筋末端に最終的に分散されるという、順次的事象を含む。

30

【0012】

図1は、正常心拍数での正常な電気的活性化シーケンスにおける心臓10のR A、L A、R VおよびL Vを通る心臓脱分極波の伝達を示している。図中、伝導時間は秒単位で示されている。正常な場合、心周期は、右心房壁のS A結節における脱分極インパルスの発生から始まる。そのインパルスは、バツハマン束および心房レベルの結節間路の心房伝導経路を通過して左心房中隔に伝わる。R A脱分極波は、約40ミリ秒以内にA V結節および心房中隔に到達し、約70ミリ秒以内にR AおよびL Aの最遠壁に到達し、その電気的活性化の結果として心房は収縮を完了する。R AおよびL A脱分極波の集合体は、外部E C G電極間で検知し表示すると、P Q R S T群のP波として現れる。R AもしくはL Aの上またはその付近にそれぞれ位置する一对の単極または双極ペースング/検知電極の間を流れる心房脱分極波の成分は、検知P波とも呼ばれる。外部E C G電極または埋め込まれた心房ペースング/検知電極の位置および間隔は多少の影響を有するが、正常なP波幅は、当該電極に結合した高インピーダンス検知増幅器で測定した幅で80ミリ秒を超えない。R

40

50

AもしくはL A内またはその付近に位置する接近した間隔の双極ペーシングノ検知電極間で検知される正常な近方場P波の幅は、高インピーダンス検知増幅器で測定した場合に60ミリ秒以下である。

【0013】

A V結節に到達した脱分極インパルスは、約120ミリ秒の遅延の後に、心室中隔のヒス束を下行して分散する。脱分極波は、約20ミリ秒後に心尖領域に到達してから、残りの40ミリ秒間でプルキンエ線維網を上行して伝わる。R VおよびL V脱分極波の集合体と、脱分極した心筋の再分極に伴う後続のT波とは、外部E C G電極間で検知し表示した場合、P Q R S T心周期群のQ R S T部分と呼ばれる。R VもしくはL Vの上またはその付近に位置する双極または単極ペーシングノ検知電極対の間を流れるQ R S心室脱分極波の振幅がある閾振幅を超える場合、それは検知R波として検出される。外部E C G電極または埋め込まれた心室ペーシングノ検知電極の位置および間隔は多少の影響を有するが、正常なR波幅は、高インピーダンス検知増幅器で測定した幅で80ミリ秒を超えない。R VもしくはL V内またはその付近に位置する接近した間隔の双極ペーシングノ検知電極間で検知される正常な近方場R波の幅は、高インピーダンス検知増幅器で測定した場合に60ミリ秒以下である。順次活性化の典型的な正常伝導範囲は、Durrer等による「Total Excitation of the Isolated Human Heart」と題するCIRCULATION誌 (Vol.XLI, pp.899-912, June 1970) の論文にも記載されている。

【0014】

この正常な電氣的活性化シーケンスは、進行したC H Fを患っており心房内伝導欠陥 (I A C D) および / または心室間伝導欠陥 (I V C D) を呈する患者では非常に乱れる。一般的なタイプの心房内伝導欠陥として、心房内ブロック (I A B) として知られるものがある。これは、心房活性化がR AからL Aに達する際に遅延する状態である。左脚ブロック (L B B B) および右脚ブロック (R B B B) では、活性化信号がそれぞれ右脚または左脚を正常に伝導しない。したがって、脚ブロックの患者では、R VおよびL Vの活性化が緩徐になり、Q R Sは、活性化が伝導経路を通り抜ける時間の増大に起因して広がるように見える。これらの伝導欠陥は、ヒス束、右脚および左脚に沿った、またはより遠位のプルキンエ末端における伝導障害によるR VとL Vの間の大きい非同期を呈する。通常の心室内ピーク間非同期は、80 ~ 200ミリ秒以上の範囲にわたることがある。R B B B およびL B B B患者において、Q R S群は、表面E C Gで測定した場合に120ミリ秒 ~ 250ミリ秒へと、正常な範囲をはるかに超えて広がる。この増大したQ R S幅は、右心室および左心室の脱分極および収縮の同期の欠如を示す。

【0015】

D C Mを呈するC H F心臓 (C H F / D C M心臓) のA V同期ペーシングおよびB B B状態のI V C Dによる心室同期の欠如には、H O C M患者のために最適と判断される通常長時間のA V遅延が必ずしも有効でない。多くの場合、C H F / D C M心臓は、L B B BパターンまたはI V C Dとともに180ミリ秒 ~ 260ミリ秒の内因性A - V (あるいはP - Qともいう) 伝導間隔または遅延と、120ミリ秒を超えて広がったQ R S群を呈し、また、第1度A Vブロック (A V B) を含むA - V伝導欠陥も呈する。やがて、第1度A Vブロックは、第2度A Vブロックまたは第3度A Vブロックに変質することがある。L B B B、I V C D、またはR Vペーシングされた誘発応答のいずれかによって引き起こされる広がったQ R S群 (> 120ミリ秒) は、L V電氣的活性化における大きい遅延、したがってL Vメカニカル活性化における大きい遅延を表す。

【0016】

最適なA V遅延タイミングは、L V収縮の開始が、拡張後期のL A寄与 (左心房キック) の完了直後に起こる場合に得られる。この時、L V充満 (前負荷) は最大であり、L V伸展とL V収縮の間のフランク - スターリング関係が最大になる。この結果、最大のL V 1回拍出量駆出が得られるため、最大の心係数 / 心拍出量が実現される。この厳密なA - V順次タイミングを実現するには、A V遅延を十分に最適化しなければならない。

【0017】

10

20

30

40

50

心房寄与の完了とL V収縮の開始との間の遅延は、「収縮前」僧帽弁逆流につながることであり、その結果、有効L V充満の損失、したがってL V 1回拍出量の損失および心拍出量の低下が生じる。さらに、あまりに長いA V遅延があると、拡張期経僧帽弁流入パターンで観測される適切なL V F Tに利用可能な拡張期時間が短縮するため、僧帽弁流入関係の経僧帽弁流入急速充満期（E波）と活性充満期（A波）の融合を生じる。しかし、短い最適化されたA V遅延の場合、E波とA波の脱融合が最大化され、所与の心拍数において最大のL V F Tが実現されて、心拍出量の増大に寄与する。

【0018】

したがって、一方の上または下心腔で自然に発生する心臓脱分極は、L V DおよびC H Fを呈する疾患のある心臓の心腔内に、または他方の上もしくは下心腔に、適時に伝導しない。このような場合、左右の心腔が互いに最適に同期して収縮せず、心拍出量は伝導欠陥を被る。さらに、L AまたはL Vの自発的な脱分極がこれらの左心腔の異所性中心で起こり、自然な活性化シーケンスが著しく乱れる。このような場合、左右の心腔の収縮がそれらから血液を駆出するように十分に同期しないため、心拍出量が低下する。同一譲受人に譲渡された米国特許第6, 129, 744号に記載されているように、C H Fを示す心臓は、L V Dの有無にかかわらず、L Vからの駆出分画が低下することにより1回拍出量が低下し、肺水腫を促進して患者の運動能力を制限する。さらに、R AとL Aの間の重大な伝導障害が左心房の粗動または細動を引き起こすことがある。

10

【0019】

心不全状態を緩和し単心腔または左右、上下の心腔の同期的な脱分極および収縮を回復させるためのペースング治療を供給するいくつかの提案がなされている。それらは、詳細には、前掲の米国特許第6, 129, 744号、ならびに同一譲受人に譲渡された米国特許第5, 403, 356号、第5, 797, 970号および第5, 902, 324号ならびに米国特許第5, 720, 768号および第5, 792, 203号に記載されている。米国特許第3, 937, 226号、第4, 088, 140号、第4, 548, 203号、第4, 458, 677号、第4, 332, 259号に示されている提案は、米国特許第4, 928, 688号および第5, 674, 259号に要約されている。左右両方の心腔に位置するペースング/検知電極で検知を行うことの利点は、上記米国特許第4, 928, 688号および第5, 674, 259号、ならびに米国特許第4, 354, 497号、第5, 174, 289号、第5, 267, 560号、第5, 514, 161号、および第5, 584, 867号に記載されている。

20

30

【0020】

以下のような医学文献にも、両心房および/または両心室ペースングのいくつかの手法が開示されている：Daubert等著「Permanent Dual Atrium Pacing in Major Intra-atrial Conduction Blocks: A Four Years Experience」, PACE (Vol.16, Part II, NASPE Abstract 141, p.885, April 1993); Daubert等著「Permanent Left Ventricular Pacing With Transvenous Leads Inserted Into The Coronary Veins」, PACE(Vol.21, Part II, pp. 239-245, Jan. 1998); Cazeau等著「Four Chamber Pacing in Dilated Cardiomyopathy」, PACE (Vol.17, Part II, pp.1974-1979, November 1994); およびDaubert等著「Renewal of Permanent Left Atrial Pacing via the Coronary Sinus」, PACE (Vol.15, Part I 40

【0021】

通常、文献および特許に記載されている両心室ペースングシステムは、プログラム可能なV - Vペースング遅延によってR VおよびL Vを同時または別個にペースングする。この遅延は、R V - L Vペースング遅延またはL V - R Vペースング遅延のいずれかである。通常、従来技術では、A V遅延がタイムアウトし、第1のV - P A C EがR VおよびL Vの一方に送出され、V - Vペースング遅延がタイムアウトし、第2のV - P A C EがR VおよびL Vの他方に送出される。あるいは、A - R V遅延およびA - L V遅延が、心房ペースングまたは心房検知事象で開始され、それらがタイムアウトした時に、R V - P A C EおよびL V - P A C Eパルスが所定のシーケンスでR VおよびL Vに送出される。これ 50

らの遅延はすべて通常、プログラム可能とされる。

【0022】

前掲の米国特許第5,902,324号には、RAおよびLAの一方もしくは両方内またはその付近と、RVおよびLVの両方内またはその付近とに位置するペーシング/検知電極を通じて三心腔または四心腔ペーシングを供給するAV同期ペーシングシステムが開示されている。RA-PACEまたはLA-PACEおよび検知AV(SAV)遅延の選択された一方または両方に追従するように規定された1つまたは2つのペーシングAV(PAV)遅延が、RA-EVENTまたはLA-EVENTの一方からタイミングがとられる。優勢なAV遅延またはV-A補充間隔のタイムアウト中にそれぞれRVまたはLVペーシング/検知電極で検出される不応期外RV-EVENTまたはLV-EVENTが、伝導時間ウィンドウ(CDW)タイマを開始させる。CDWがタイムアウトする間にLV-EVENTまたはRV-EVENTがその部位で検出されない場合、LV-PACEまたはRV-PACEがCDWのタイムアウト時にLVまたはRVペーシング/検知電極の他方に送出される。CDWはゼロに設定することが可能であり、それにより、RV-PACEおよびLV-PACEパルスが、優勢なAV遅延のタイムアウト時にRVおよびLVに同時に送出される。

10

【0023】

このような心臓の最近の研究結果によれば、それぞれのCHF/DCM心臓は、ある最適な短いAV遅延を有し、その遅延で、最高心拍出量を発生し、心エコーを用いて測定した場合に最も生理的な血行力学を提供する。Auricchio A, Stellbrink C等著「Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure」(CIRCULATION 1999, June 15; 99 (23):2993-3001)を参照されたい。

20

【0024】

心室捕捉および適切な左心室充満を保証するため、通常、両心室ペーシングには60ミリ秒~140ミリ秒の範囲の短いAV遅延が推奨される。比較的短いAV遅延は、異なるAV遅延で心臓血行力学的性能を検査することによって最適に決定される。

【0025】

これらの三腔または四腔ペーシングシステムによって提供されるペーシング療法は、異常に広い、内在的に示されるQRS群(これは、上記のように、脚ブロックを伴うCHFを呈するほとんどの心臓の属性である)の短縮を達成することを意図している。しかし、CHFを呈する心臓には、異常に広いQRS群を示さないものもあり、上記のように両心室ペーシングが適用される場合に、心拍出量は必ずしも改善しない。実際、両心室ペーシングは、結果として誘発されるQRS群を過度に広げることがある。

30

【0026】

さらに、比較的短いAV遅延は、心室が心房からの血液で充満する前に心室の収縮を誘発することがある。

[発明の概要]

本発明者は、CHFを呈する特定の心臓において、LVの誘発脱分極がRVの内因性脱分極と融合して行われるように、LV-PACEパルスをタイミングをとって送出することによって、心拍出量が向上することを見いだした。先行する内因性または誘発心房脱分極波面の完全なA-V伝導によりRVがまず脱分極するが、LVのA-V伝導脱分極が過度に遅延しているような心臓において、融合脱分極は心拍出量を向上させる。LVの融合脱分極は、時間的にRVの内因性脱分極の後であるが、時間的にLVの内因性脱分極の前になるように、LV-PACEパルスをタイミングをとって送出することによって達成される。有利には、RV-PACEパルスは、RV-EVENTの際にRV-PACEの阻止により送出されず、それにより波面の自然伝播および中隔の脱分極を可能にする一方で、LV-PACEパルスが、RV脱分極と融合して早期に送出される。

40

【0027】

本発明は、好ましくは、少なくとも1つの心房心腔におけるペーシングおよび/または検

50

知と、RVおよびLVの両方におけるペーシングおよび検知とが可能なDDD/DDDRまたはVDD/VDDRペーシングシステムとして実施される。好ましい動作モードにおいて、心房ペーシング(A-PACE)または検知事象(A-EVENT)、好ましくはA-EVENTと、RV-PACEの送出との間のA-RVp遅延が、測定された内因性A-RVs伝導時間より確実に長くなるように確定される。その場合には通常、RV-PACEを送出することができる前に不応期外RV-EVENTが発生しA-RVpを終了させる。A-PACEまたはA-EVENTとLV-PACEの送出との間のA-LVp遅延が、測定された内因性A-LVs伝導時間より値だけ確実に短くなるように確定されることによって、RVが自発的に脱分極している間にLV-PACEパルスが送出される。好ましくは、A-LVp遅延は、内因性A-RVs遅延より常に長くなるように制約される。この形式の融合ペーシングは、有利に、左心房から左心室への血液の充満時間を最長にし、左右の心室からの血液の協調的ポンピングを提供することによって、心機能が最適化される。

10

【0028】

A-LVp遅延は、好ましくは、値だけ減分された内因性A-LVs遅延の測定値の関数として周期的に導出される。内因性A-RVs遅延もまた測定され、導出されたA-LVp遅延と比較される。導出されたA-LVp遅延が内因性A-RVs遅延と実質的に等しいか、またはそれより短くなった場合、A-RVp遅延がA-LVp遅延より短くなるように減分される。そして、RVおよびLVの両心室ペーシングが、内因性RVおよびLV脱分極と緊密にタイミングを合わせた状態で確定する。このバックアップ両心室ペーシングは、有利に、依然としてA-RVpおよびA-LVp遅延を最大化しながら、最適な心機能を提供する。

20

【0029】

上記のアルゴリズムは、特に、右心室の脱分極に続いて不適切な遅延の後で左心室活性化を行う場合に適用される。上記のアルゴリズムは、この関係が逆である状況(例えば、RBBB)にも使用可能であることが理解されよう。

【0030】

以上の発明の概要は、単に、本発明が従来技術に示される問題を克服する方法の一部を指摘し、本発明を従来技術から区別するためにここに提示されているのであって、いかなる形でも、本特許出願に最初に記載され最終的に特許を受ける特許請求の範囲の解釈に対する限定として作用することを意図していない。

30

【0031】

本発明の以上およびその他の利点および特徴は、以下に記載される本発明の好ましい実施形態の詳細な説明を、図面とともに考慮することによって、より容易に理解されるであろう。図面において、複数の図を通じて同じ参照番号は同じ構成を示す。

【発明を実施するための最良の形態】**【0032】**

以下の詳細な説明では、本発明を実施するための例示的实施形態に言及する。本発明の範囲から逸脱することなく他の実施形態も利用可能であることは理解されよう。例えば、本発明は、心房ペーシング事象および/または心房検知事象と同期したLVおよびRVの脱分極および収縮の同期を回復させるために、図4~図7によるデマンドモード、心房トラッキングモード、およびトリガペーシングモードで動作するAV順次両心室ペーシングシステムとの関連で、図2および図3に詳細に開示される。本発明のこの実施形態は、上下の心腔の同期ならびに左右の心房および/または心室の脱分極の同期を回復させるためのAV同期動作モードを有する三腔ペーシングシステムとして動作するようにプログラム可能である。本システムは、DDD/DDDRおよびVDD/VDDR両心室ペーシングシステムの1つの機能を備えることが可能であるが、好ましくはVDD動作モードで動作し、その場合、内因性心房事象がA-LVpおよびA-RVp遅延のタイミングを支配する。もちろん、本発明は、本明細書に記載される好ましい実施形態の一部の特徴を取り除いた、より簡単な三腔VDDペーシングシステムにおいて実施されてもよい。

40

50

【0033】

本発明は、特に、種々の形態の心不全、心室機能不全または徐脈を患っている患者を処置するために利用可能であることを理解すべきである。本発明のペーシングシステムは、診断された頻脈性不整脈を処置するための段階的治療を供給するために、特定の高レートペーシングおよびカーディオバージョンショック治療を含む抗頻脈性不整脈システムに組み込むことも可能である。

【0034】

本発明の一態様によれば、図1の脱分極シーケンスと、RVおよびLVの最適タイミングの脱分極に係る適切な心拍出量に寄与するRV、中隔、およびLVの間の同期とを回復させる方法および装置が提供される。この回復は、各心腔に対するペーシング/検知電極の特定の埋め込み部位を考慮して、最適タイミングの心臓ペーシングパルスがLVに、および必要に応じてRVに供給することを通じて行われる。

10

【0035】

図2は、本発明を実施可能な、ペースメーカー(IPG)14ならびに関連するリード線16、32および52を備える埋め込み式三腔心臓ペースメーカーの概略図である。ペースメーカー(IPG)14は、患者の身体の皮膚と肋骨の間に皮下に埋め込まれる。3本の心内膜リード線16、32および52は、IPG14をそれぞれRA、RVおよびLVと接続する。各リード線は、少なくとも1つの電気導体およびペーシング/検知電極を有し、リモート不関筐体電極20が、IPG14のハウジングの外表面の一部として形成される。以下でさらに説明するように、ペーシング/検知電極およびリモート不関筐体電極20(INDCAN電極)は、ペーシング機能および検知機能、特に遠方場信号、例えば遠方場R波(Far Field R-wave Signal:FFRS)を検知するために、いくつかの単極および双極ペーシング/検知電極の組合せを提供するように選択的に使用することができる。左右の心腔内またはその周りにおける図示の位置もまた単なる例示である。さらに、図示のリード線およびペーシング/検知電極の代わりに、RA、LA、RVおよびLVの上もしくは中またはそれらに関連する電極部位に設置されるように適応した他のリード線およびペーシング/検知電極を使用してもよい。

20

【0036】

図示の双極心内膜RAリード線16は、静脈を通過して心臓10のRA腔に入り、RAリード線16の遠位端は取付け機構17によってRA壁に取り付けられる。双極心内膜RAリード線16は、IPGコネクタブロック12の双極穴にはめ込まれるインラインコネクタ13を備えて形成され、リード線本体15内の1対の電氣的に絶縁された導体に結合し、遠位先端RAペーシング/検知電極19および近位リングRAペーシング/検知電極21と接続される。心房ペーシングパルスの送出および心房検知事象の検知は、遠位先端RAペーシング/検知電極19と近位リングRAペーシング/検知電極21の間で行われ、近位リングRAペーシング/検知電極21が不関電極(INDRA)として機能する。別法として、図示の双極心内膜RAリード線16の代わりに、単極心内膜RAリード線をINDCAN電極20とともに使用することも可能である。あるいは、単極ペーシングおよび/または検知のために、遠位先端RAペーシング/検知電極19および近位リングRAペーシング/検知電極21の一方をINDCAN電極20とともに使用することも可能である。

30

40

【0037】

双極心内膜RVリード線32は、静脈および心臓10のRA腔を通過してRVに入り、そこでその遠位リングおよび先端RVペーシング/検知電極38および40が従来の遠位取付け機構41によって心尖の適所に固定される。RVリード線32は、IPGコネクタブロック12の双極穴にはめ込まれるインラインコネクタ34を備えて形成され、リード線本体36内の1対の電氣的に絶縁された導体に結合し、遠位先端RVペーシング/検知電極40および近位リングRVペーシング/検知電極38と接続され、近位リングRVペーシング/検知電極38が不関電極(INDRV)として機能する。別法として、図示の双極心内膜RVリード線32の代わりに、単極心内膜RVリード線をINDCAN電極2

50

0とともに使用することも可能である。あるいは、単極ペーシングおよび/または検知のために、遠位先端RVペーシング/検知電極40および近位リングRVペーシング/検知電極38の一方をIND__CAN電極20とともに使用することも可能である。

【0038】

この例示的实施形態では、双極心内膜冠状静脈洞(CS)リード線52が静脈および心臓10のRA腔を通過して冠状静脈洞に入り、分岐血管を下行して、近位および遠位LVCSペーシング/検知電極48および50をLV腔のそばに延ばす。このようなCSリード線の遠位端は、上大静脈、右心房、冠状静脈洞口、冠状静脈洞を通り、冠状静脈洞から下行する冠状静脈、例えば側静脈または後側静脈に入る。

【0039】

四腔すなわち4チャンネル実施形態では、LVCSリード線52は、CSリード線本体に沿って位置付けられる近位LACSペーシング/検知電極28および30を有し、LAに隣接する大直径のCSに位置することも可能である。通常、LVCSリード線およびLACSリード線は固定機構を使用せず、代わりに、これらの血管内にぴったりと閉じ込められることにより、ペーシング/検知電極(複数可)を所望の部位に維持する。LVCSリード線52は、IPGコネクタブロック12の穴にはめ込まれる近位端コネクタ54に結合した多導体リード線本体56により形成される。大静脈GVから分岐下降する静脈に深く遠位LVCSペーシング/検知電極50を差し込むために、小直径のリード線本体56が選択される。

【0040】

この場合、CSリード線本体56は、4本の電氣的に絶縁されたリード線導体を収納し、これらのリード線導体は、より近位のLACSペーシング/検知電極(複数可)から近位に延び、デュアル双極コネクタ54に終端する。LVCSリード線本体は、LACSペーシング/検知電極28および30とLVCSペーシング/検知電極48および50との間では、より小さい。LVCSリード線52は、LAおよびLVのそれぞれでペーシングおよび検知を行うために、IND__CAN電極20またはリング電極21および38のそれぞれと対になる単一のLACSペーシング/検知電極28および/または単一のLVCSペーシング/検知電極50を有することが可能であることが理解されよう。

【0041】

これに関して、図3は、ペーシング技術分野で既知の両心室DDDR型のプログラム可能なモードおよびパラメータを有するIPG回路300に結合した、双極RAリード線16、双極RVリード線32、および双極LVCSリード線52を示している。LACSペーシング/検知電極28および30はない。IPG回路300は、概してマイクロコンピュータ回路302およびペーシング回路320に分割された機能ブロック図として示されている。ペーシング回路320は、デジタルコントローラ/タイマ回路330、出力増幅器回路340、検知増幅器回路360、RFテレメトリ送受信器332、活動センサ回路322、ならびに後述するいくつかの他の回路およびコンポーネントを含む。

【0042】

水晶発振器回路338がペーシング回路320の基本タイミングクロックを提供する一方、バッテリー318が電源を供給する。パワーオンリセット回路336が、初期動作条件を規定するバッテリーへの回路の初期接続に応じ、同様に、低バッテリー状態の検出に応答してデバイスの動作状態をリセットする。基準モード回路326がペーシング回路320内のアナログ回路のための安定な電圧基準および電流を生成する一方、アナログ-デジタル変換器ADC・マルチプレクサ回路328が、アナログ信号および電圧をデジタル化して、検知増幅器360からの心臓信号のリアルタイムテレメトリを提供し、RF送受信器回路332によりアップリンク送信が行われる。電圧基準およびバイアス回路326、ADCおよびマルチプレクサ328、パワーオンリセット回路336および水晶発振器回路338は、現在市販されている埋め込み可能な心臓ペースメーカーで現在使用されている相当品でもよい。

10

20

30

40

50

【0043】

I P G がレート応答モードにプログラムされている場合、1つまたは複数の生理的センサにより出力される信号は、生理的補充間隔を導出するためのレート制御パラメータ(R C P)として使用される。例えば、補充間隔は、図示の例示的I P G回路300内の患者活動センサ(P A S)回路322で生成される患者の活動レベルに比例するように調整される。患者活動センサ316は、I P Gハウジングに結合し、当技術分野で既知のように圧電結晶トランスデューサの形態をとってもよく、その出力信号が処理されてR C Pとして使用される。センサ316は、検知される身体活動にตอบสนองして電気信号を生成し、それが活動回路322によって処理され、デジタルコントローラ/タイマ回路330に供給される。活動回路332および関連するセンサ316は、米国特許第5,052,388号および第4,428,378号に開示されている回路部に相当するものでもよい。同様に、本発明は、酸素センサ、圧力センサ、p Hセンサおよび呼吸センサのような代替的タイプのセンサを用いて実施されてもよく、これらのセンサはすべて、レート応答ペーシング機能を提供する際に使用するものとして既知である。別法として、Q T時間をレート指示パラメータとして使用してもよい。その場合、追加のセンサは不要である。同様に、本発明は、非レート応答ペースメーカーにおいて実施されてもよい。

10

【0044】

外部プログラマとの間のデータ伝送は、テレメトリアンテナ334および関連するR F送受信器332によって遂行される。これは、受信されるダウンリンクテレメトリを復調すること、およびアップリンクテレメトリを送信することの両方の役割を果たす。ペーシング技術分野で既知のように、アップリンクテレメトリ機能は通常、格納されているデジタル情報(例えば、動作モードおよびパラメータ、E G Mヒストグラム、ならびに他の事象)と、心房および/または心室の電氣的活動のリアルタイムE G M、ならびに心房および心室において検知およびペーシングされた脱分極の発生を示すマーカチャネルパルスを送信する能力を含む。

20

【0045】

マイクロコンピュータ302は、マイクロプロセッサ304ならびに関連するシステムクロック308およびオンプロセッサR A MおよびR O Mチップ(それぞれ310および312)を含む。さらに、マイクロコンピュータ回路302は、追加的なメモリ容量を提供するための別個のR A M/R O Mチップ314を含む。マイクロプロセッサ304は通常、低消費電力モードで動作し、割り込み駆動型である。マイクロプロセッサ304は、規定された割り込み事象にตอบสนองして呼び起こされる。そのような事象としては、特に、デジタルタイマ/コントローラ回路330によって発生されるA - T R I G信号、R V - T R I G信号、L V - T R I G信号、ならびに検知増幅器回路360によって発生されるA - E V E N T信号、R V - E V E N T信号、およびL V - E V E N T信号が含まれてもよい。デジタルコントローラ/タイマ回路330によってタイムアウトされる間隔および遅延の特定の値は、マイクロコンピュータ回路302によってデータおよび制御バス306経由で、プログラム入力されたパラメータ値および動作モードを用いて制御される。さらに、レート応答ペースメーカーとして動作するようにプログラムされている場合、マイクロプロセッサが活動センサデータを分析して基本的なA - A、V - AまたはV - V補充間隔を更新することができるように、例えば周期ごとまたは2秒ごとのようなタイミングをとった割り込みを提供してもよい。さらに、マイクロプロセッサ304は、活動センサデータから、可変のA V遅延および両心室V - Vペーシング遅延を規定するように作用してもよい。

30

40

【0046】

本発明の一実施形態では、マイクロプロセッサ304は、従来の方法でR A M/R O Mユニット314に格納された命令をフェッチし実行するように適応したカスタムマイクロプロセッサである。しかし、他の実施態様も、本発明を実施するために好適であり得ると考えられる。例えば、既製品の商用マイクロプロセッサもしくはマイクロコントローラ、またはカスタム特定用途向け回路、ハードワイヤード論理回路、もしくはステートマシン型回路が、マイクロプロセッサ304の機能を実行してもよい。

50

【0047】

デジタルコントローラ/タイマ回路330は、マイクロコンピュータ302の一般的制御下で動作してペーシング回路320内のタイミング等の機能を制御し、タイミング回路および関連する論理回路のセットを含む。その機能のうち、本発明に関連するいくつかの機能が図示されている。図示のタイミング回路は、URI/LRIタイマ364、V-V遅延タイマ366、経過したV-EVENTからV-EVENTまでの間隔もしくはV-EVENTからA-EVENTまでの間隔またはV-V伝導間隔のタイミングをとる内因性間隔タイマ368、A-A、V-A、および/またはV-Vペーシング補充間隔のタイミングをとる補充間隔タイマ370、先行するA-EVENTまたはA-TRIGからのA-LVp遅延およびA-RVp遅延のタイミングをとるAV遅延間隔タイマ372、心室後(post-ventricular)期間のタイミングをとる心室後タイマ374、および日時クロック376を含む。

10

【0048】

本発明において、AV遅延間隔タイマ372には、先行するA-PACEまたはA-EVENTからの開始をタイムアウトさせるために、図7で決定されるような適当なA-RVp遅延およびA-LVp遅延がロードされる。V-V遅延タイマ366は、図7で決定されるようなA-RVp遅延とA-LVp遅延の間の差を表す等価なV-V遅延をタイムアウトするために使用可能であることに留意すべきである。その場合、A-RVp遅延と、より長いA-LVp遅延の間の差は、図7のステップの完了後に決定される。間隔タイマ372は、A-RVp遅延をタイムアウトするが、通常は、そのタイミングに割り込むRV-EVENTのためにRV-TRIGを発生せず、その後、V-V遅延タイマ366がその差をタイムアウトし、LV-TRIG信号を発生する。

20

【0049】

事象後タイマ374は、RV-EVENTもしくはLV-EVENTまたはRV-TRIGもしくはLV-TRIGの後の心室後期間およびA-EVENTまたはA-TRIGの後の心房後期間をタイムアウトする。事象後期間の持続期間は、マイクロコンピュータ302に格納されたプログラム可能なパラメータとして選択されてもよい。心室後期間は、PVARP、心房後心室ブランキング期間(PAVBP)、心室ブランキング期間(VBP)、および心室不応期(VRP)を含む。心房後期間は、心房不応期(ARP)(この間は、AV遅延をリセットするためにA-EVENTが無視される)、および心房ブランキング期間(ABP)(この間は、心房検知が使用不能にされる)を含む。

30

【0050】

心房後期間およびAV遅延は、A-EVENTまたはA-TRIGの最初または最後と実質的に同時に開始されることが可能であり、または後者の場合、A-TRIGの後のA-PACEの最初または最後に開始されることが可能であることに留意すべきである。同様に、心室後期間およびV-A補充間隔は、V-EVENTまたはV-TRIGの最初または最後と実質的に同時に開始されることが可能であり、または後者の場合、V-TRIGの後のV-PACEの最初または最後に開始されることが可能である。

【0051】

マイクロプロセッサ304は、任意選択で、RCP(複数可)に回答して確定されるセンサに基づく補充間隔とともに、および/または内因性心房レートとともに変動するAV遅延、心室後期間、および心房後期間の計算も行う。

40

【0052】

出力増幅器回路340は、RAペーシングパルス発生器(および、LAペーシングが供給される場合にはLAペーシングパルス発生器)、RVペーシングパルス発生器、およびLVペーシングパルス発生器、あるいは心房および心室ペーシングを供給する市販の心臓ペースメーカーで現在使用されている相当品を含む。RV-PACEまたはLV-PACEパルスの発生をトリガするため、デジタルコントローラ/タイマ回路330は、AV遅延間隔タイマ372(またはV-V遅延タイマ366)によって提供されるA-RVp遅延のタイムアウト時にRV-TRIG信号を、およびA-LVp遅延のタイムアウト時にLV

50

- T R I Gを発生する。同様に、デジタルコントローラ/タイマ回路330は、補充間隔タイマ370によってタイミングをとったV-A補充間隔の最後にR A - P A C Eパルスの出力をトリガするR A - T R I G信号(または、L A - P A C Eパルスが供給される場合には、L A - P A C Eパルスの出力をトリガするL A - T R I G信号)を生成する。

【0053】

出力増幅器回路340は、リード線導体およびI N D _ C A N電極20のうちから選択されたペーシング電極対をR Aペーシングパルス発生器(およびL Aペーシングパルス発生器(提供される場合))、R Vペーシングパルス発生器およびL Vペーシングパルス発生器に結合するスイッチング回路を含む。ペーシング/検知電極対選択・制御回路350が、R A、L A、R VおよびL Vペーシングを遂行するために、出力増幅器回路340内の心房および心室出力増幅器に結合すべきリード線導体および関連するペーシング電極対を選択する。

10

【0054】

検知増幅器回路360は、心房および心室のペーシングおよび検知のための市販の心臓ペースメーカーで現在使用されているものに相当する検知増幅器を含む。前掲の同一譲受人に譲渡された米国特許第5,902,324号に記載されているように、従来技術においては、心臓脱分極の通過によって検知電極対の間に生ずる電圧差信号を増幅するために、非常に高いインピーダンスのP波およびR波検知増幅器を使用するのが一般的である。高インピーダンス検知増幅器は、高い利得を用いて低振幅信号を増幅し、パスバンドフィルタ、時間領域フィルタリングおよび振幅閾値比較に基づいて背景電気ノイズからP波またはR波を区別する。デジタルコントローラ/タイマ回路330は、心房および心室検知増幅器360の感度設定を制御する。

20

【0055】

検知増幅器は、検知増幅器の飽和を避けるために、ペーシングシステムの任意のペーシング電極にペーシングパルスを送出する前、その期間中、およびその後のブランキング期間中に、検知電極から切断される。検知増幅器回路360は、A B P、P V A B PおよびV B Pの期間中に、R A検知増幅器(およびL A検知増幅器(提供される場合))、R V検知増幅器およびL V検知増幅器の入力からリード線導体およびI N D _ C A N電極20の選択された対を切断するブランキング回路を含む。また、検知増幅器回路360は、選択された検知電極リード線導体およびI N D _ C A N電極20をR A検知増幅器(およびL A検知増幅器(提供される場合))、R V検知増幅器およびL V検知増幅器に結合するスイッチング回路も含む。ここでも、検知電極選択・制御回路350が、所望の単極および双極検知ベクトルに沿ってR A、L A、R VおよびL V検知を遂行するために、出力増幅器回路340および検知増幅器回路360内の心房および心室検知増幅器に結合すべき導体および関連する検知電極対を選択する。

30

【0056】

R A検知増幅器によって検知されるR A - S E N S E信号における右心房脱分極、すなわちP波の結果として、デジタルコントローラ/タイマ回路330へ通信されるR A - E V E N T信号が発生する。同様に、L A検知増幅器が提供される場合には、L A検知増幅器によって検知されるL A - S E N S E信号における左心房脱分極、すなわちP波の結果として、デジタルコントローラ/タイマ回路330へ通信されるL A - E V E N T信号が発生する。心室検知増幅器によって検知されるR V - S E N S E信号における心室脱分極、すなわちR波の結果として、デジタルコントローラ/タイマ回路330へ通信されるR V - E V E N T信号が発生する。同様に、心室検知増幅器によって検知されるL V - S E N S E信号における心室脱分極、すなわちR波の結果として、デジタルコントローラ/タイマ回路330へ通信されるL V - E V E N T信号が発生する。R V - E V E N T信号、L V - E V E N T信号、およびR A - E V E N T信号、L A - S E N S E信号は、不応期または不応期外のいずれでもよく、真のR波またはP波ではなく電気ノイズ信号または異常伝導脱分極波によって誤ってトリガされることもある。

40

【0057】

50

図４～図７の説明を簡単にするため、以下で「Ａ－ＥＶＥＮＴ（心房事象）」および「Ａ－ＰＡＣＥ（心房ペースング）」とは、供給またはオンにプログラムされるＬＡペースングまたは検知がない場合には、それぞれＲＡ－ＥＶＥＮＴ（右心房事象）およびＲＡ－ＰＡＣＥ（右心房ペースング）を指し、さもなければ、それぞれＲＡ－ＥＶＥＮＴ（右心房事象）またはＬＡ－ＥＶＥＮＴ（左心房事象）およびＲＡ－ＰＡＣＥ（右心房ペースング）またはＬＡ－ＰＡＣＥ（左心房ペースング）のプログラムされた方を指すものと仮定する。

【００５８】

ＩＰＧ回路３００の可能な動作モードが、図４～図７のフローチャートに示され、以下で説明される。本発明の特定の動作モードは、同じく以下で説明される可能な動作モードのプログラムされた、または固定結線されたサブセットである。図４は、各ペースング周期中のＩＰＧ回路３００の全体的動作を示しており、さらに、ステップＳ１０４（図５に示す）およびＳ１０６（図６に示す）でタイムアウトされるＡ－ＲＶｐおよびＡ－ＬＶｐ遅延（図７に示す）を導出するために周期的に実行されるステップＳ１００を含む。

10

【００５９】

便宜上、図４～図７のアルゴリズムは、時間的に先行する右心室の脱分極と融合して左心室を最適にペースングするためにＡ－ＲＶｐおよびＡ－ＬＶｐ遅延を決定するという状況で以下説明される。アルゴリズムの動作の一例として、右心室は、好ましくは、内因性Ａ－ＲＶｓ遅延の後に自発的に脱分極する。以下に記載されるように、アルゴリズムは、時間的に先行する左心室の脱分極と融合して右心室を最適にペースングするためにＡ－ＲＶ

20

【００６０】

ステップＳ１０４およびＳ１０６が終了した時には、少なくともＬＶ－ＰＡＣＥが送出されていると期待され、ステップＳ１０８で、補充間隔（例えば、Ｖ－Ａ補充間隔）ならびに心室後ブランキング期間および不応期のタイムアウトが開始される。ブランキング期間後、ＲＶおよびＬＶ検知増幅器ならびに心房検知増幅器が使用可能にされ、補充間隔のタイムアウト中に、Ｒ波およびＰ波を検出し、ステップＳ１１０でＲＶ－ＥＶＥＮＴおよびＬＶ－ＥＶＥＮＴを、ならびにステップＳ１１２でＡ－ＥＶＥＮＴを宣言する。補充間隔のタイムアウトは、ステップＳ１１０での不応期外ＲＶ－ＥＶＥＮＴおよびＬＶ－Ｅ

30

【００６１】

ステップＳ１１４における判定で、Ｖ－Ａ補充間隔がタイムアウトしていない場合、ステップＳ１１６で、ＲＡ－ＰＡＣＥおよびＬＡ－ＰＡＣＥパルス的一方（または両方）を含むＡ－ＰＡＣＥが送出される。実際には、Ｖ－Ａ補充間隔は、心房機能が完全であり正常な洞調律をしている患者の内因性心拍数より大きくなるようにプログラムされることが期待される。あるいは、ペースングシステムは、Ｐ波の検知をなくし、ＶＤＤ／ＶＤＤＲペースングシステムとして提供されることも可能である。このような場合、ステップＳ１１４およびＳ１１６は実行されない。

40

【００６２】

したがって、ステップＳ１１２で、ＲＡ－ＥＶＥＮＴおよびＬＡ－ＥＶＥＮＴの一方を含む内因性Ａ－ＥＶＥＮＴが宣言される可能性が高くなる。ステップＳ１１８は、任意選択で迂回され、あるいは、ＲＣＰアルゴリズムまたは測定された現在の内因性Ａ－Ａ間隔に

50

応じて、A - R V p 遅延および A - L V p 遅延の一方または両方を調整するために実施される。その後、ステップ S 1 2 0 で、心房後ブランキング期間および不応期がタイムアウトされ、図 7 を参照して後述するように最適な A - R V p 遅延および A - L V p 遅延を決定するステップ S 1 0 0 が実行されなければ、ステップ S 1 0 4 (図 5) で A - R V p 遅延が再開し、ステップ S 1 0 6 (図 6) で A - L V p 遅延が再開する。ステップ S 1 0 0 は、プログラムされた時刻に周期的に実施されることが期待される。その時刻は、例えば、夜間に患者が安静にしていることが期待され心拍数および活動基準が満たされる時、A - L V p 遅延のタイムアウト中に L V - E V E N T が宣言された時、または患者活動レベルがある閾値を超えていることを R C P が示唆している時である。

【 0 0 6 3 】

図 5 において、ステップ S 2 0 2 で A - R V p 遅延が開始され、ステップ S 2 0 4 でタイムアウトされる。前述のように、A - R V p 遅延は通常、心房から R V 検知電極の位置までの脱分極波面の内因性 A - R V s 伝導時間を超えるように設定されるので、ステップ S 2 0 6 での R V - P A C E の送出手は通常阻止される。しかし、後でさらに説明するように、ステップ S 1 0 0 で A - R V p 遅延が短縮される条件があり、その場合には R V - P A C E が送出手される可能性が高くなる。ステップ S 2 0 8 で不応期外 R V - E V E N T が宣言された場合、アルゴリズムはステップ S 1 0 8 に進む。ただし、ステップ S 2 1 0 で、ある任意選択の機能が ON にプログラムされていると判定された場合、ステップ S 2 1 2 で A - R V p 遅延を減分する。

10

【 0 0 6 4 】

図 6 において、ステップ S 3 0 2 で A - L V p 遅延が開始され、ステップ S 3 0 4 でタイムアウトされる。前述のように、A - L V p 遅延は通常、心房から L V 検知電極の位置までの脱分極波面の内因性 A - L V s 伝導時間より短くなるように設定されるので、ステップ S 3 0 6 で L V - P A C E は通常送出手される。しかし、後でさらに説明するように、ステップ S 1 0 0 で L V - E V E N T が宣言され A - L V p 遅延が短縮される条件があり、その場合には L V - P A C E が送出手される可能性が高くなる。この場合に、ステップ S 3 0 8 で不応期外 L V - E V E N T が宣言された場合、アルゴリズムはステップ S 1 0 8 に進む。ただし、ステップ S 3 1 0 で、ある任意選択の機能が ON にプログラムされていると判定された場合、ステップ S 3 1 2 で A - L V p 遅延を減分する。

20

【 0 0 6 5 】

ステップ S 2 1 2 における A - R V p 遅延に対する調整、およびステップ S 3 1 2 における A - L V p 遅延に対する調整は、それらの調整が、最大充満時間を維持し、図 4 ~ 図 7 のアルゴリズムによる R V - P A C E および / または L V - P A C E の送出手により起こる R V および L V 収縮の改善された同調を維持する場合に、ON にプログラムすることができる。測定された A - A 間隔によって示される内因性補充間隔の変化、R C P によって示される患者の生理的要求の変化、または伝導遅延もしくは活性化調整を示唆する血圧もしくは他のセンサ信号に応じて、A - R V p 遅延および / または A - L V p 遅延の調整を他の事象がトリガすることができると考えられる。

30

【 0 0 6 6 】

図 7 にさらに詳細に示す調整ステップ S 1 0 0 は、その開始基準がステップ S 4 0 0 で満たされる時に開始される。ステップ S 1 0 2 および S 1 0 4 は、次の A - E V E N T の宣言またはいくつかの A - E V E N T がカウントされるまで中止される。ステップ S 4 0 4 で、A - R V s タイマおよび A - L V s タイマが開始され、それにより、ステップ S 4 0 6 および S 4 0 8 での内因性 A - R V s 遅延の測定ならびにステップ S 4 1 0 および S 4 1 2 での内因性 A - L V s 遅延の測定が行われる。その後、ステップ S 4 1 4 で、内因性 A - R V s 遅延と内因性 A - L V s 遅延を比較し、ステップ S 4 1 6 で、内因性 A - R V s 遅延が内因性 A - L V s 遅延を超えることを保証する。ステップ S 4 1 6 は、左心室活性化が右心室活性化に比べて遅延される場合 (例えば、L B B B) に満たされることが期待される。

40

【 0 0 6 7 】

50

ステップS418で、公式 $A - LVp = A - LVs - ms$ によって、現在測定されている内因性 $A - LVs$ 遅延を反映するように、 $A - LVp$ 遅延を調整する。ここで ms は、プログラムされた値（例えば、10ミリ秒）、または測定された内因性 $A - LVs$ 伝導遅延もしくは $A - LVs /$ 測定された内因性 $A - A$ 周期長の適応値（例えば、百分率、例えば10%）である。

【0068】

次に、ステップS420で、調整された $A - LVp$ 遅延を $A - RVs$ 遅延と比較し、調整された $A - LVp$ 遅延が内因性 $A - RVs$ 遅延より大きいことを保証する。その条件が満たされる場合、ステップS422で、公式 $A - RVp = A - RVs + ms$ によって、 $A - RVp$ 遅延を、測定された内因性 $A - RVs$ 遅延より長くなるように設定することができる。ここで ms は、プログラムされた値（例えば、10ミリ秒）、または測定された内因性 $A - LVs$ 伝導遅延もしくは $A - LVs /$ 測定された内因性 $A - A$ 周期長の適応値（例えば、百分率、例えば10%）であり、あるいは0にプログラムされる。

10

【0069】

ステップS422の実行後、 RV はペーシングされず、 LV は、 RV の内因性脱分極と融合してペーシングされる。

ステップS420の条件が満たされない場合、両心室ペーシングに転換する必要がある。その場合、 $RV - PACE$ がまず送出された後、 $LV - PACE$ が送出される。ステップS424で、公式 $A - RVp = A - RVs - ms$ によって、現在測定されている内因性 $A - RVs$ 遅延を反映するように、 $A - RVp$ 遅延を調整する。ここで ms は、プログラムされた値（例えば、10ミリ秒）、または測定された内因性 $A - LVs$ 伝導遅延もしくは $A - LVs /$ 測定された内因性 $A - A$ 周期長の適応値（例えば、百分率、例えば10%）である。

20

【0070】

次に、更新後の決定された $A - RVp$ および $A - LVp$ 遅延は、ステップS400の開始基準が再び満たされて $A - RVp$ および $A - LVp$ 遅延が再び決定されるまで、図4のペーシング動作モードを使用するために RAM メモリに格納される。

【0071】

上記のアルゴリズムは、特に、右心室の脱分極に続いて不適切な遅延の後で左心室活性化を行う場合、例えば $LBBB$ を呈する心臓、に適用される。上記のアルゴリズムは、この関係が逆である状況、例えば $RBBB$ を呈する心臓、にも使用可能であることが理解されよう。その場合、上記のアルゴリズムの各ステップは、左心室に関係する動作の代わりに右心室に関係する動作を使用することによって実行することができる。

30

【0072】

したがって、本発明は、心臓の右心室および左心室の少なくとも一方（ $V1$ と表してもよい）に心室ペーシングパルスを送出する心臓ペーシングシステムおよび方法を含むことが理解されよう。心室ペーシングパルスの送出は、先行する心房事象の後、時間的に、右心室および左心室の他方（ $V2$ と表してもよい）の脱分極の後に行われる。前述の例では、 $V1$ は左心室 LV であり、 $V2$ は右心室 RV である。しかし、 $V1$ が右心室 $V2$ であってもよく、 $V1$ が左心室であってもよい。したがって、図4～図7のアルゴリズムの各ステップは、 LV を $V1$ で、および RV を $V2$ で置き換えて表現することも可能である。

40

【0073】

したがって、心室ペーシングパルス（ $V1p$ ）を心室 $V1$ に送出的タイミングをとるための、心房事象（ A ）からの心室房室遅延（ $A - V1p$ ）は次のように確定される：（1）心室 $V1$ の心室脱分極を心室検知（ $V1s$ ）事象として検知する；（2）心房事象と $V1s$ 事象の間の内因性房室遅延を内因性 $A - V1s$ 遅延として測定する；（3）心室 $V2$ の心室脱分極を心室検知（ $V2s$ ）事象として検知する；（4）心房事象と $V2s$ 事象の間の内因性房室遅延を内因性 $A - V2s$ 遅延として測定する；（5）内因性 $A - V1s$ 遅延より短く、内因性 $A - V2s$ 遅延より長い房室 $A - V1p$ 遅延を決定する。 $A - V1p$ 遅延は各心房事象からタイミングがとられ、 $A - V1p$ 遅延のタイムアウト時に心室ペー

50

シングパルスV1pを心室V1に送出することにより、心室V2の内因性脱分極との心室V1の融合ペーシングを行う。

【0074】

本明細書で参照されるすべての特許および刊行物は、全体として参照により本明細書に援用される。

好ましい実施形態のペーシングシステムの上記の構成、機能および動作のいくつかは、本発明を実施するために必要ではなく、単に例示的实施形態を完全にするためにのみ説明に含まれていることが理解されよう。また、AV同期三腔または四腔ペースメーカーの典型的動作にとって副次的な他の構成、機能および動作であって、開示されていないもの、および本発明の実施に必要なでないものもあり得ることが理解されよう。

10

【0075】

さらに、言うまでもなく、前掲の特許に具体的に記載されている構成、機能および動作は、本発明とともに実施されることも可能であるが、その実施にとって本質的ではない。したがって、添付の特許請求項の範囲内において、本発明は、本発明の精神および範囲から実際には逸脱することなく、具体的に記載されている以外の形でも実施され得ることが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0076】

【図1】正常な電氣的活性化シーケンスにおいて心臓を通る心臓脱分極波の伝達を示す図である。

20

【図2】本発明が好ましく実施される3チャンネル心房・両心室ペーシングシステムを示す概略図である。

【図3】心房同期、左心室または両心室の各ペーシングモードで選択的に機能する3個のペーシングチャンネルを提供する、図2のシステムで使用されるIPG回路部および関連するリード線の一実施形態の簡略ブロック図である。

【図4】本発明の一実施形態による両心室ペーシングを供給する図3のIPG回路部の好ましいVDDまたはDDD動作モードを示す包括的フローチャートである。

【図5】RV-EVENTがA-RVp遅延を終了させない場合にA-RVp遅延のタイムアウト後にRV-PACEパルスを送出する、図4のステップS104内の各ステップを示すフローチャートである。

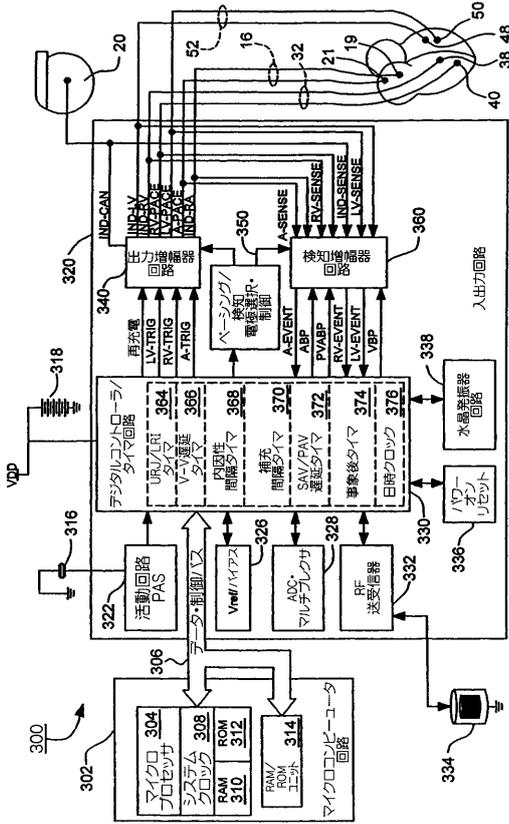
30

【図6】LV-EVENTがA-LVp遅延を終了させない場合にA-LVp遅延のタイムアウト後にLV-PACEパルスを送出する、図4のステップS106内の各ステップを示すフローチャートである。

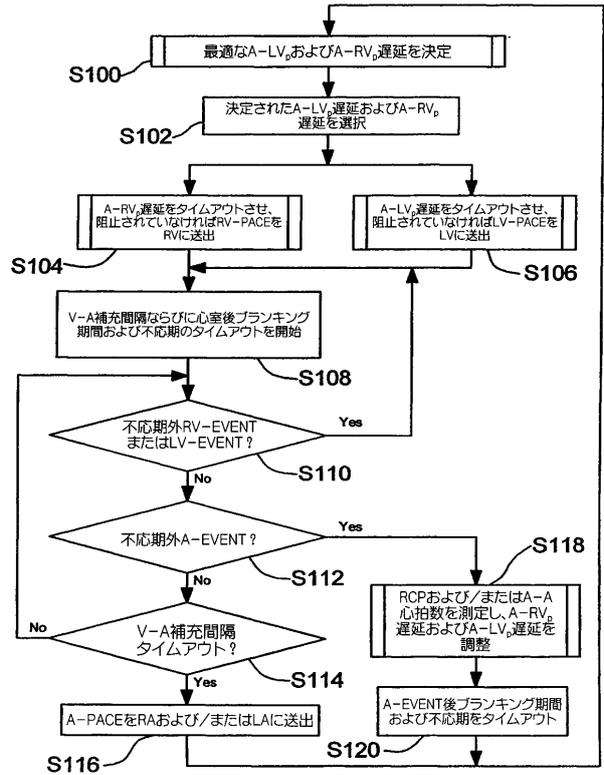
【図7】測定されたA-LVs遅延の関数としてA-RVp遅延およびA-LVp遅延を周期的に導出する、図4のステップS100内の各ステップを示すフローチャートである。

。

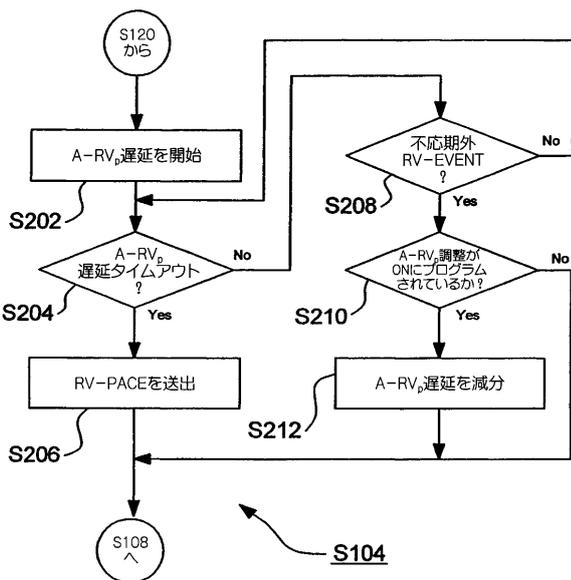
【図 3】



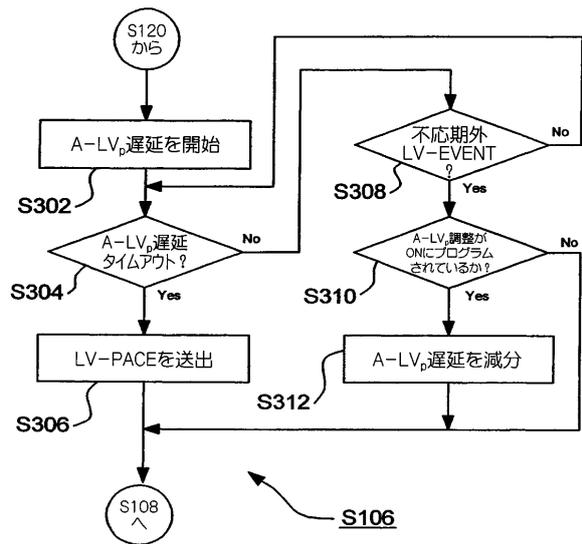
【図 4】



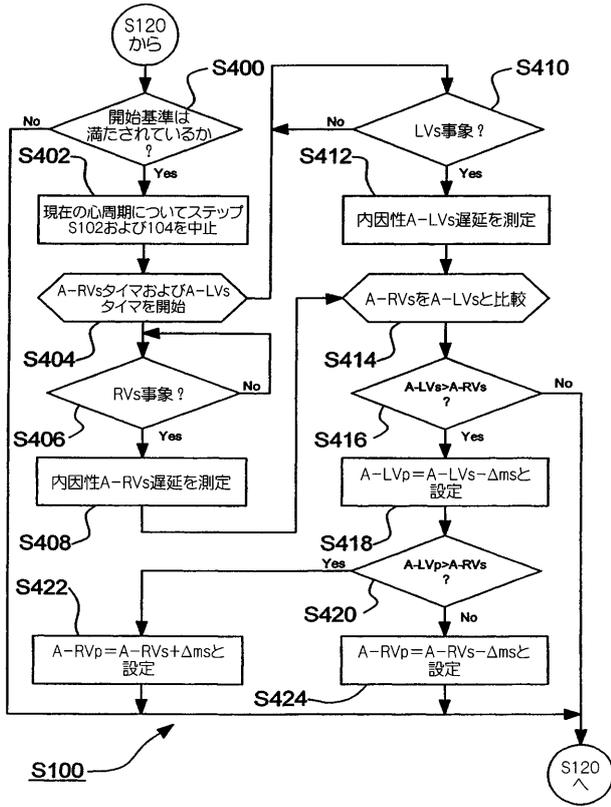
【図 5】



【図 6】



【 図 7 】



【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 May 2003 (08.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/037427 A1

- (51) International Patent Classification: A61N 1/368
- (21) International Application Number: PCT/US02/31136
- (22) International Filing Date: 1 October 2002 (01.10.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 10/000,474 26 October 2001 (26.10.2001) US
- (71) Applicant: MEDTRONIC, INC. [US/US]; L.C. 340, 710 Medtronic Parkway, Minneapolis, MN 55432 (US).
- (72) Inventor: HILL, Michael, R., S.; 3928 Washburn Avenue South, Minneapolis, MN 55410 (US).
- (74) Agents: WOLDE-MICHAEL, Girma et al.; 710 Medtronic Parkway NE, Minneapolis, MN 55432-5601 (US).
- (81) Designated States (national): CA, JP.
- (84) Designated States (regional): European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

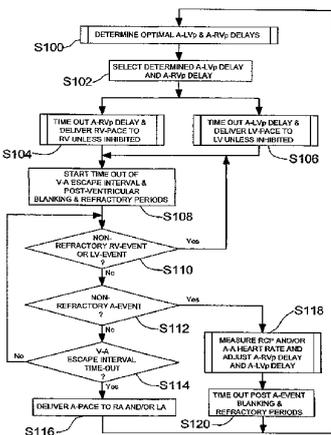
Published:
with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SYSTEM AND METHOD FOR BI-VENTRICULAR FUSION PACING



WO 03/037427 A1



(57) Abstract: Bi-ventricular cardiac pacing systems and systems for improving cardiac function for heart failure patients that pace and sense in right and left ventricles of the heart and particularly pace in one of the right and left ventricles after an AV delay timed from a preceding atrial event and after a spontaneous depolarization in the other of the right and left ventricles to achieve fusion pacing. An A-RVp delay and an A-LVp delay are each determined from an intrinsic sensed A-RV's delay and an intrinsic A-LV's delay. If the derived A-LVp delay becomes substantially equal to or shorter than the intrinsic A-RV's delay, then the A-RVp delay is decremented to be shorter than the A-LVp delay. Bi-ventricular pacing of the RV and LV is then established closely timed to the intrinsic RV and LV depolarizations.

**SYSTEM AND METHOD FOR
BI-VENTRICULAR FUSION PACING**

The present invention pertains to bi-ventricular cardiac pacing systems for improving cardiac function for heart failure patients that pace and sense in right and left ventricles of the heart and particularly pace in one of the right and left ventricles after an AV delay timed from a preceding atrial sense or atrial pace pulse characterized as an A-RVp delay and an A-LVp delay that are each determined from the intrinsic sensed A-RVs delay or the A-LVs delay to effect a fusion of delivered left ventricular pacing pulses with intrinsic depolarizations of the right ventricle.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Dual chamber pacing systems operating in the multi-programmable, VDD, DDD and DDDR pacing modes have been widely adopted in implantable dual chamber pacemakers and certain implantable cardioverter/defibrillators (ICDs) for providing atrial and ventricular synchronized pacing on demand. A DDD pacemaker implantable pulse generator (IPG) includes an atrial sense amplifier to detect atrial depolarizations or P-waves in the right atrium (RA) and generate an atrial sense event (A-EVENT) signal, a ventricular sense amplifier to detect ventricular depolarizations or R-waves in the right ventricle (RV) and generate a ventricular sense event (V-EVENT) signal, atrial and ventricular pacing pulse generators providing atrial and ventricular pacing (A-PACE and V-PACE) pulses, respectively, and an operating system governing pacing and sensing functions. If the atria fail to spontaneously beat within a pre-defined time interval (atrial escape interval), the pacemaker supplies an A-PACE pulse to the RA through an appropriate lead system. The IPG supplies a V-PACE pulse to the RV through an appropriate lead system at the time-out of an AV delay timed from a preceding A-EVENT or generation of an A-PACE pulse unless a non-refractory V-EVENT is generated in response to an R-wave during the AV delay. Such AV synchronous DDD pacemakers have the capability of tracking the patient's natural sinus rhythm and preserving the hemodynamic contribution of the atrial contraction over a wide range of heart rates.

A AV synchronous DDD pacemaker can operate in or be programmed to operate in the VDD mode when the atria function in a normal sinus rhythm between a

WO 03/037427

PCT/US02/31136

2

programmed lower rate limit (LRL) and a programmed upper rate limit (URL). Thus, the atria are not paced in the VDD pacing mode.

The rate-adaptive DDDR and VDDR pacing mode functions in the above-described manner but additionally provides rate modulation of a pacing escape interval between the programmable LRL and URL as a function of a physiologic signal or rate control parameter (RCP) developed by one or more physiologic sensors and related to the need for cardiac output. Reliance on the intrinsic atrial heart rate is preferred if it is appropriately between the URL and the programmed lower rate. At times when the intrinsic atrial rate is inappropriately high, a variety of "mode switching" schemes for effecting switching between tracking modes and non-tracking modes (and a variety of transitional modes) based on the relationship between the atrial rate and the sensor derived pacing rate have been proposed as exemplified by commonly assigned U. S. Patent No. 5,144,949, incorporated herein by reference in its entirety.

The VDD, DDD and DDDR pacing modes were initially perceived to be of greatest benefit to cardiac patients whose hearts have an intact sinoatrial (SA) node that generates the atrial depolarizations detectable as P-waves, but also suffer defective A-V conduction, or AV block, wherein the ventricles fail to depolarize in synchrony with the atria. The RV is paced in the DDD pacing mode in synchrony with the atria after a timed out AV delay and is generally adequate to restore cardiac output for sedentary patients. Active patients with Sick Sinus Syndrome (SSS) have an intrinsic atrial rate that can be sometimes appropriate, sometimes too fast, and sometimes too slow. For SSS patients, the DDDR pacing mode provides some relief by pacing the atria and ventricles at a physiologic rate determined by an algorithm responsive to the RCP indicative of the patient's metabolic needs.

A loss of A-V electrical and mechanical synchrony can result in series of asynchronous atrial and ventricular depolarizations at independent rates that periodically result in an atrial depolarization that closely follows a ventricular depolarization. When this occurs, the left atrium (LA) contracts against a closed mitral valve, resulting in impeded venous return from the pulmonary vasculature due to increased atrial pressure and possibly even retrograde blood flow into the pulmonary venous circulation. As a result, the volume and pressure in the pulmonary venous circulation rise. Increased

pulmonary pressures may lead to pulmonary congestion and dyspnea. Distension of the pulmonary vasculature may be associated with peripheral vasodilation and hypotension. In addition, the concomitant atrial distension is associated with increased production of atrial natriuretic factor and increases the susceptibility to atrial arrhythmias and possibly rupture of the atrial wall. Finally, turbulence and stagnation of blood within the atrium increase the risk of thrombus formation and subsequent arterial embolization. Maintenance of AV mechanical synchrony is therefore of great importance as set forth in greater detail in commonly assigned U. S. Patent No. 5,626,623, incorporated herein by reference in its entirety.

Although DDD and DDDR pacing systems were initially offered to treat patients hearts exhibiting A-V conduction defects as described above, the value of dual chamber DDD or DDDR cardiac pacing treatment of patients suffering from HOCM (Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy) has been recognized in the literature. See, for example, "Permanent Pacing As Treatment For Hypertrophic Cardiomyopathy," by Kenneth M. McDonald et al., *American Journal of Cardiology*, Vol. 68, pp. 108-110, July 1991. HOCM is characterized by a narrowed left ventricular outflow tract (LVOT), which causes a significant increase in the left ventricular end systolic pressure. The narrowed LVOT is caused by an increased thickness of the interventricular septum that obstructs blood flow out of the LV during systole, the time of cardiac ejection.

Studies have indicated that patients suffering from HOCM may benefit from a specific mode of DDD pacing, wherein a V-PACE is delivered to the RV apex or septal wall in carefully timed AV synchrony with the preceding A-EVENT sensed in the RA or the preceding A-PACE delivered in the RA. Pacing the RV apex before spontaneous atrio-ventricular conduction activates the ventricles is understood to alter the ventricular septal activation pattern. Since the RV is caused to contract first, it pulls the septum toward the RV thereby reducing the LVOT obstruction.

The prior art techniques for AV synchronous pacing of HOCM patients, e.g., those disclosed in U.S. Patent No. 5,340,361, recognize the necessity to periodically evaluate the pacing AV delay. The patient's intrinsic AV delay generally will change with heart rate, i.e., from rest to exercise. Moreover, simultaneous drug treatment such as beta blockers may also modify the intrinsic AV delay and require renewed evaluation of the AV delay.

The importance of periodically making an accurate determination of the optimized pacing AV delay thus takes on significance. If the pacing AV delay is adjusted to a value that is too short, in order to ensure complete ventricular capture, the atrial contribution to ventricular filling may be compromised. However, if the pacing AV delay is adjusted to too great a value, ventricular capture is compromised, and there may be episodes of no ventricular pacing or the ventricular pace may not contribute the best possible reduction of the LVOT obstruction. Accordingly, it is important in this therapy to be able to continuously or periodically adjust the pacing AV delay to optimize it for HOCM therapy. Commonly assigned U.S. Patent Nos. 5,534,506, 5,626,620, 5,626,623, 5,716,383, and 5,749,906 disclose ways of optimizing the pacing AV delay for pacing hearts exhibiting HOCM.

It has also been proposed that various conduction disturbances involving both bradycardia and tachycardia of a heart chamber could benefit from pacing pulses applied at multiple pace/sense electrode sites positioned in or about a single heart chamber or in the right and left heart chambers in synchrony with a depolarization which has been sensed at least one of the pace/sense electrode sites. It is believed that atrial and left ventricular cardiac output can be significantly improved when left and right chamber synchrony is restored, particularly in patients suffering from dilated cardiomyopathy (DCM) and congestive heart failure (CHF).

CHF is defined generally as the inability of the heart to deliver enough blood, i.e., to supply sufficient cardiac output, to the peripheral tissues to meet metabolic demands. Frequently CHF is manifested by left ventricular dysfunction (LVD), but it can have a variety of sources including HOCM, different conduction defects, cardiomyopathies, etc. The natural electrical activation system through the heart involves sequential events starting with the sino-atrial (SA) node, and continuing through the atrial conduction pathways of Bachmann's bundle and internodal tracts at the atrial level, followed by the atrio-ventricular (AV) node, Common Bundle of His, right and left bundle branches, and final distribution to the distal myocardial terminals via the Purkinje fiber network as shown in FIG. 1.

FIG. 1 is an illustration of transmission of the cardiac depolarization waves through the RA, LA, RV and LV of heart 10 in a normal electrical activation sequence at a

normal heart rate with the conduction times exhibited thereon in seconds. The cardiac cycle commences normally with the generation of the depolarization impulse at the SA Node in the right atrial wall and its transmission through the atrial conduction pathways of Bachmann's Bundle and the Internodal Tracts at the atrial level into the left atrial septum. The RA depolarization wave reaches the AV node and the atrial septum within about 40 msec and reaches the furthest walls of the RA and LA within about 70 msec, and the atria complete their contraction as a result of the electrical activation. The aggregate RA and LA depolarization wave appears as the P-wave of the PQRS complex when sensed across external ECG electrodes and displayed. The component of the atrial depolarization wave passing between a pair of unipolar or bipolar pace/sense electrodes, respectively, located on or adjacent the RA or LA is also referred to as a sensed P-wave. Although the location and spacing of the external ECG electrodes or implanted atrial pace/sense electrodes has some influence, the normal P-wave width does not exceed 80 msec in width as measured by a high impedance sense amplifier coupled with such electrodes. A normal near field P-wave sensed between closely spaced bipolar pace/sense electrodes and located in or adjacent the RA or the LA has a width of no more than 60 msec as measured by a high impedance sense amplifier.

The depolarization impulse that reaches the AV Node is distributed inferiorly down the bundle of His in the intraventricular septum after a delay of about 120 msec. The depolarization wave reaches the apical region of the heart about 20 msec later and is then travels superiorly through the Purkinje Fiber network over the remaining 40 msec. The aggregate RV and LV depolarization wave and the subsequent T-wave accompanying re-polarization of the depolarized myocardium are referred to as the QRST portion of the PQRS cardiac cycle complex when sensed across external ECG electrodes and displayed. When the amplitude of the QRS ventricular depolarization wave passing between a bipolar or unipolar pace/sense electrode pair located on or adjacent the RV or LV exceeds a threshold amplitude, it is detected as a sensed R-wave. Although the location and spacing of the external ECG electrodes or implanted ventricular pace/sense electrodes has some influence, the normal R-wave width does not exceed 80 msec in width as measured by a high impedance sense amplifier. A normal near field R-wave sensed between closely spaced bipolar pace/sense electrodes and located in or adjacent the RV or

the LV has a width of no more than 60 msec as measured by a high impedance sense amplifier. The typical normal conduction ranges of sequential activation are also described in the article by Durrer et al., entitled "Total Excitation of the Isolated Human Heart", in CIRCULATION (Vol. XLI, pp. 899-912, June 1970).

This normal electrical activation sequence becomes highly disrupted in patients suffering from advanced CHF and exhibiting an intra-atrial conduction defect (IACD) and/or an interventricular conduction defect (IVCD). A common type of intra-atrial conduction defect is known as or intra-atrial block (IAB), a condition where the atrial activation is delayed in getting from the RA to the LA. In left bundle branch block (LBBB) and right bundle branch block (RBBB), the activation signals are not conducted in a normal fashion along the right or left bundle branches respectively. Thus, in a patient with bundle branch block, the activation of the RV and the LV is slowed, and the QRS is seen to widen due to the increased time for the activation to traverse the conduction path. These conduction defects exhibit great asynchrony between the RV and the LV due to conduction disorders along the Bundle of His, the Right and Left Bundle Branches or at the more distal Purkinje Terminals. Typical intra-ventricular peak - peak asynchrony can range from 80 to 200 msec or longer. In RBBB and LBBB patients, the QRS complex is widened far beyond the normal range to from >120 msec to 250 msec as measured on surface ECG. This increased QRS width demonstrates the lack of synchrony of the right and left ventricular depolarizations and contractions.

AV synchronized pacing of CHF hearts exhibiting DCM (CHF/DCM hearts) and lack of ventricular synchrony due to an IVCD of BBB condition do not necessarily benefit from the typically long AV delay that is determined to be optimal for HOCM patients. Frequently, CHF/DCM hearts exhibit intrinsic A-V (alternatively referred to as P-Q) conduction intervals or delays between 180 ms - 260 ms with LBBB patterns or IVCD, and widened QRS complexes >120ms, and also exhibit A-V conduction defects, including 1° AV Block (AVB). In time, the 1° AV Block can degenerate to 2° AV Block or 3° AV Block. Widened QRS Complexes (>120ms), caused either by LBBB, IVCD, or RV paced evoked response, represent a significant delay in LV electrical activation and thus a significant delay in LV mechanical activation.

Optimal AV delay timing is obtained when the onset of LV contraction occurs immediately upon completion of the LA contribution (Left Atrial Kick) in late diastole. At this moment, the LV filling (preload) is maximum, and the Frank-Starling Relationship between LV stretch and LV contraction is the greatest. This will result in maximum LV stroke volume ejection, and thus maximum Cardiac Index / Cardiac Output to be realized. To realize this exact A-V Sequential timing, the AV delay must be fully optimized.

Any delay between the completion of atrial contribution and the start of LV contraction can lead to "Pre-Systolic" mitral regurgitation, resulting in loss of effective LV filling and thus loss of LV stroke volume and reduced cardiac output. In addition, a too long AV delay reduces the diastolic time available for proper LVFT as observed on the diastolic Transmittal Inflow Pattern, resulting in a fusion of the transmittal inflow rapid filling phase (E wave) and active filling phase (A wave) of the Mitral Flow Relationship. A short, optimized AV delay, however, will allow maximum de-fusion of E and A waves, and a maximum LVFT to be realized at any given heart rate, contributing to increased cardiac output.

Thus, cardiac depolarizations that naturally occur in one upper or lower heart chamber are not conducted in a timely fashion either within the heart chamber or to the other upper or lower heart chamber diseased hearts exhibiting LVD and CHF. In such cases, the right and left heart chambers do not contract in optimum synchrony with each other, and cardiac output suffers due to the conduction defects. In addition, spontaneous depolarizations of the LA or LV occur at ectopic foci in these left heart chambers, and the natural activation sequence is grossly disturbed. In such cases, cardiac output deteriorates because the contractions of the right and left heart chambers are not synchronized sufficiently to eject blood therefrom. Hearts evidencing CHF with and without LVD have reduced ejection fraction from the LV thereby reducing stroke volume and promoting pulmonary edema limiting the patient's ability to exercise as described in commonly assigned U.S. Patent No. 6,129,744. Furthermore, significant conduction disturbances between the RA and LA can result in left atrial flutter or fibrillation.

A number of proposals have been advanced for providing pacing therapies to alleviate heart failure conditions and restore synchronous depolarization and contraction of a single heart chamber or right and left, upper and lower, heart chambers as described in

detail in the above referenced '744 patent and in commonly assigned U.S. Patent Nos. 5,403,356, 5,797,970 and 5,902,324 and in U.S. Patent Nos. 5,720,768 and 5,792,203. The proposals appearing in U.S. Patent Nos. 3,937,226, 4,088,140, 4,548,203, 4,458,677, 4,332,259 are summarized in U.S. Patent Nos. 4,928,688 and 5,674,259. The advantages of providing sensing at pace/sense electrodes located in both the right and left heart chambers is addressed in the '688 and '259 patents, as well as in U.S. Patent Nos. 4,354,497, 5,174,289, 5,267,560, 5,514,161, and 5,584,867.

The medical literature also discloses a number of approaches of providing bi-atrial and/or bi-ventricular pacing as set forth in: Daubert et al., "Permanent Dual Atrium Pacing in Major Intra-atrial Conduction Blocks: A Four Years Experience", *PACE* (Vol. 16, Part II, NASPE Abstract 141, p.885, April 1993); Daubert et al., "Permanent Left Ventricular Pacing With Transvenous Leads Inserted Into The Coronary Veins", *PACE* (Vol. 21, Part II, pp. 239-245, Jan. 1998); Cazeau et al., "Four Chamber Pacing in Dilated Cardiomyopathy", *PACE* (Vol. 17, Part II, pp. 1974-1979, November 1994); and Daubert et al., "Renewal of Permanent Left Atrial Pacing via the Coronary Sinus", *PACE* (Vol. 15, Part II, NASPE Abstract 255, p. 572, April 1992).

Typically, the bi-ventricular pacing systems described in the literature and in patents pace the RV and the LV simultaneously or separated by a programmable V-V pace delay, which is either an RV-LV pace delay or an LV-RV pace delay. Typically, in the prior art, the AV delay is timed out, the first V-PACE is delivered to one of the RV and LV, the V-V pace delay is timed out, and the second V-PACE is delivered to the other of the RV and LV. Or, an A-RV delay and an A-LV delay are started on the atrial pace or atrial sense event, and the RV-PACE and LV-PACE pulses are delivered to the RV and LV, in the predetermined sequence, when they time out. All of these delays are typically made programmable.

In the above-referenced '324 patent, an AV synchronous pacing system is disclosed providing three or four heart chamber pacing through pace/sense electrodes located in or adjacent one or both of the RA and LA and in or adjacent to both the RV and LV. One or two paced AV (PAV) delays defined to follow a selected one or both of the RA-PACE or LA-PACE and sensed AV (SAV) delays are timed from one of the RA-EVENT or LA-EVENT. A non-refractory RV-EVENT or LV-EVENT detected at the

respective RV or LV pace/sense electrodes during the time-out of the prevailing AV delay or V-A escape interval starts a conduction time window (CDW) timer. A LV-PACE or RV-PACE is delivered to the other of the LV or RV pace/sense electrodes at the time-out of the CDW if an LV-EVENT or RV-EVENT is not detected at that site while the CDW times out. The CDW can be set to zero, whereby RV-PACE and LV-PACE pulses are delivered simultaneously to the RV and LV upon time-out of the prevailing AV delay.

Recent findings of studies of such hearts has determined that each CHF/DCM heart has an optimal short AV delay that generates the highest cardiac output and provides the most physiologic hemodynamics as measured using echocardiography. See, "Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure" by Auricchio A, Stellbrink C, et al., CIRCULATION 1999, June 15;99 (23):2993-3001.

Short AV delays in the range of 60 ms - 140 ms are typically recommended for bi-ventricular pacing to ensure ventricular capture and appropriate left ventricular filling. The relatively short AV delay is most optimally determined by testing the cardiac hemodynamic performance at differing AV delays.

The pacing regimens provided by these three and four chamber pacing systems are intended to achieve a shortening of the abnormally wide, intrinsically exhibited QRS complex, which is an attribute of most hearts exhibiting CHF with bundle branch block as described above. However, certain hearts exhibiting CHF do not exhibit abnormally wide QRS complexes, and cardiac output is not necessarily improved when bi-ventricular pacing is applied as described above. In fact, the bi-ventricular pacing can unduly widen the resulting evoked QRS complexes.

Moreover, the relatively short AV delays can cause an evoked contraction of the ventricles before the ventricles fill with blood from the atria.

SUMMARY OF THE INVENTION

The inventor has discovered that in certain hearts exhibiting CHF, cardiac output is enhanced by timing the delivery of an LV-PACE pulse such that evoked depolarization of the LV is effected in fusion with the intrinsic depolarization of the RV. The fusion depolarization enhances cardiac output in such hearts where the RV depolarizes first due to intact A-V conduction of a preceding intrinsic or evoked atrial depolarization wave

WO 03/037427

PCT/US02/31136

10

front, but the A-V conducted depolarization of the LV is unduly delayed. The fusion depolarization of the LV is attained by timing the delivery of the LV-PACE pulse to follow, in time, the intrinsic depolarization of the RV but to precede, in time, the intrinsic depolarization of the LV. Advantageously, an RV-PACE pulse is not delivered due to the inhibition of the RV-PACE upon the RV-EVENT, allowing natural propagation of the wave front and depolarization of the septum, while an LV-PACE pulse is prematurely delivered in fusion with the RV depolarization.

The present invention is preferably implemented into a DDD/DDDR or VDD/VDDR pacing system that is capable of pacing and/or sensing in at least one atrial heart chamber and pacing and sensing in both the RV and LV. In a preferred operating mode, an A-RVp delay between an atrial pace (A-PACE) or sense event (A-EVENT), preferably an A-EVENT, and the delivery of an RV-PACE is established to ensure that it is longer than a measured intrinsic A-RVs conduction time. A non-refractory RV-EVENT then usually occurs and terminates the A-RVp before the RV-PACE can be delivered. An A-LVp delay between the A-PACE or A-EVENT and the delivery of an LV-PACE is established to ensure that it is shorter by a Δ value than a measured intrinsic A-LVs conduction time so that the LV-PACE pulse is delivered while the RV is spontaneously depolarizing. Preferably, the A-LVp delay is constrained to always be longer than the intrinsic A-RVs delay. This form of fusion pacing advantageously provides the longest filling time of blood from the left atrium into the left ventricle and then provides coordinated pumping of the blood from the right and left ventricles so that cardiac function is optimized.

The A-LVp delay is preferably periodically derived as a function of a measurement of the intrinsic A-LVs delay that is decremented by the Δ value. The intrinsic A-RVs delay is also measured and compared to the derived A-LVp delay. If the derived A-LVp delay becomes substantially equal to or shorter than the intrinsic A-RVs delay, then the A-RVp delay is decremented to be shorter than the A-LVp delay. Bi-ventricular pacing of the RV and LV is then established closely timed to the intrinsic RV and LV depolarizations. This back-up bi-ventricular pacing advantageously still maximizes the A-RVp and A-LVp delays and provides optimal cardiac function.

The above-described algorithm specifically applies to the case where the left ventricular activation follows the depolarization of the right ventricle after an inappropriate delay. It will be understood that the above-described algorithm can be employed in situations where this relation is reversed (e.g., RBBB).

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

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

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

FIG. 1 is an illustration of transmission of the cardiac depolarization waves through the heart in a normal electrical activation sequence;

FIG. 2 is a schematic diagram depicting a three channel, atrial and bi-ventricular, pacing system in which the present invention is preferably implemented;

FIG. 3 is a simplified block diagram of one embodiment of IPG circuitry and associated leads employed in the system of FIG. 2 for providing three pacing channels that selectively functions in atrial synchronous, left ventricular or bi-ventricular pacing modes;

FIG. 4 is a comprehensive flow-chart illustrating a preferred VDD or DDD operating mode of the IPG circuitry of FIG. 3 providing bi-ventricular pacing in accordance with one embodiment of the invention;

FIG. 5 is a flow chart illustrating the steps in step S104 of FIG. 4 of delivering an RV-PACE pulse following time-out of an A-RVp delay unless an RV-EVENT terminates the A-RVp delay;

FIG. 6 is a flow chart illustrating the steps in step S106 of FIG. 4 of delivering an LV-PACE pulse following time-out of an A-LVp delay unless an LV-EVENT terminates the A-LVp delay; and

FIG. 7 is a flow chart illustrating the steps in step S100 of FIG. 4 of periodically deriving the A-RVp delay and the A-LVp delay as a function of the measured A-LVs delay.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

In the following detailed description, references are made to illustrative embodiments for carrying out the invention. It is understood that other embodiments may be utilized without departing from the scope of the invention. For example, the invention is disclosed in detail in FIGs. 2 and 3 in the context of an AV sequential, bi-ventricular, pacing system operating in demand, atrial tracking, and triggered pacing modes in accordance with FIGs. 4 through 7 for restoring synchrony in depolarizations and contraction of the LV and RV in synchronization with atrial paced and/or atrial sensed events. This embodiment of the invention is programmable to operate as a three chamber pacing system having an AV synchronous operating mode for restoring upper and lower heart chamber synchronization and right and left atrial and/or ventricular chamber depolarization synchrony. The system can comprise the capabilities of one of the DDD/DDDR and VDD/VDDR bi-ventricular pacing systems but preferably operates in the VDD operating mode wherein intrinsic atrial events govern the timing of the A-LVp and A-RVp delays. Of course, the present invention may also be practiced in a simpler, three-chamber VDD pacing system eliminating certain of the features of the preferred embodiment described herein.

It should be appreciated that the present invention may be utilized particularly to treat patients suffering various forms of heart failure, ventricular dysfunction or bradycardia. The pacing system of the present invention can also be incorporated into an anti-tachyarrhythmia system including specific high rate pacing and cardioversion shock therapies for providing staged therapies to treat a diagnosed tachyarrhythmia.

In accordance with an aspect of the present invention, a method and apparatus is provided to restore the depolarization sequence of FIG. 1 and the synchrony between the RV, septum, and LV that contributes to adequate cardiac output related to the optimal timed depolarizations of the RV and LV. This restoration is effected through providing optimally timed cardiac pace pulses to the LV and, as necessary, to the RV accounting for

the particular implantation sites of the pace/sense electrodes in relation to each heart chambers.

FIG 2 is a schematic representation of an implanted, three chamber cardiac pacemaker comprising a pacemaker IPG 14 and associated leads 16, 32 and 52 in which the present invention may be practiced. The pacemaker IPG 14 is implanted subcutaneously in a patient's body between the skin and the ribs. The three endocardial leads 16, 32 and 52 connect the IPG 14 with the RA, the RV and the LV, respectively. Each lead has at least one electrical conductor and pace/sense electrode, and a remote indifferent can electrode 20 is formed as part of the outer surface of the housing of the IPG 14. As described further below, the pace/sense electrodes and the remote indifferent can electrode 20 (IND_CAN electrode) can be selectively employed to provide a number of unipolar and bipolar pace/sense electrode combinations for pacing and sensing functions, particularly sensing far field signals, e.g. a far field R-wave (FFRS). The depicted positions in or about the right and left heart chambers are also merely exemplary. Moreover other leads and pace/sense electrodes may be used instead of the depicted leads and pace/sense electrodes that are adapted to be placed at electrode sites on or in or relative to the RA, LA, RV and LV.

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

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

In this illustrated embodiment, a bipolar, endocardial coronary sinus (CS) lead 52 is passed through a vein and the RA chamber of the heart 10, into the coronary sinus and then inferiorly in a branching vessel to extend the proximal and distal LV CS pace/sense electrodes 48 and 50 alongside the LV chamber. The distal end of such a CS lead is advanced through the superior vena cava, the right atrium, the ostium of the coronary sinus, the coronary sinus, and into a coronary vein descending from the coronary sinus, such as the lateral or posteriolateral vein.

In a four chamber or channel embodiment, LV CS lead 52 could bear proximal LA CS pace/sense electrodes 28 and 30 positioned along the CS lead body to lie in the larger diameter CS adjacent the LA. Typically, LV CS leads and LA CS leads do not employ any fixation mechanism and instead rely on the close confinement within these vessels to maintain the pace/sense electrode or electrodes at a desired site. The LV CS lead 52 is formed with a multiple conductor lead body 56 coupled at the proximal end connector 54 fitting into a bore of IPG connector block 12. A small diameter lead body 56 is selected in order to lodge the distal LV CS pace/sense electrode 50 deeply in a vein branching inferiorly from the great vein GV.

In this case, the CS lead body 56 would encase four electrically insulated lead conductors extending proximally from the more proximal LA CS pace/sense electrode(s) and terminating in a dual bipolar connector 54. The LV CS lead body would be smaller

between the LA CS pace/sense electrodes 28 and 30 and the LV CS pace/sense electrodes 48 and 50. It will be understood that LV CS lead 52 could bear a single LA CS pace/sense electrode 28 and/or a single LV CS pace/sense electrode 50 that are paired with the IND_CAN electrode 20 or the ring electrodes 21 and 38, respectively for pacing and sensing in the LA and LV, respectively.

In this regard, FIG. 3 depicts bipolar RA lead 16, bipolar RV lead 32, and bipolar LV CS lead 52 without the LA CS pace/sense electrodes 28 and 30 coupled with an IPG circuit 300 having programmable modes and parameters of a bi-ventricular DDDR type known in the pacing art. The IPG circuit 300 is illustrated in a functional block diagram divided generally into a microcomputer circuit 302 and a pacing circuit 320. The pacing circuit 320 includes the digital controller/timer circuit 330, the output amplifiers circuit 340, the sense amplifiers circuit 360, the RF telemetry transceiver 322, the activity sensor circuit 322 as well as a number of other circuits and components described below.

Crystal oscillator circuit 338 provides the basic timing clock for the pacing circuit 320, while battery 318 provides power. Power-on-reset circuit 336 responds to initial connection of the circuit to the battery for defining an initial operating condition and similarly, resets the operative state of the device in response to detection of a low battery condition. Reference mode circuit 326 generates stable voltage reference and currents for the analog circuits within the pacing circuit 320, while analog to digital converter ADC and multiplexer circuit 328 digitizes analog signals and voltage to provide real time telemetry if a cardiac signals from sense amplifiers 360, for uplink transmission via RF transmitter and receiver circuit 332. Voltage reference and bias circuit 326, ADC and multiplexer 328, power-on-reset circuit 336 and crystal oscillator circuit 338 may correspond to any of those presently used in current marketed implantable cardiac pacemakers.

If the IPG is programmed to a rate responsive mode, the signals output by one or more physiologic sensor are employed as a rate control parameter (RCP) to derive a physiologic escape interval. For example, the escape interval is adjusted proportionally the patient's activity level developed in the patient activity sensor (PAS) circuit 322 in the depicted, exemplary IPG circuit 300. The patient activity sensor 316 is coupled to the IPG housing and may take the form of a piezoelectric crystal transducer as is well known in the

art and its output signal is processed and used as the RCP. Sensor 316 generates electrical signals in response to sensed physical activity that are processed by activity circuit 322 and provided to digital controller/timer circuit 330. Activity circuit 322 and associated sensor 316 may correspond to the circuitry disclosed in U.S. Patent Nos. 5,052,388 and 4,428,378. Similarly, the present invention may be practiced in conjunction with alternate types of sensors such as oxygenation sensors, pressure sensors, pH sensors and respiration sensors, all well known for use in providing rate responsive pacing capabilities. Alternately, QT time may be used as the rate indicating parameter, in which case no extra sensor is required. Similarly, the present invention may also be practiced in non-rate responsive pacemakers.

Data transmission to and from the external programmer is accomplished by means of the telemetry antenna 334 and an associated RF transmitter and receiver 332, which serves both to demodulate received downlink telemetry and to transmit uplink telemetry. Uplink telemetry capabilities will typically include the ability to transmit stored digital information, e.g. operating modes and parameters, EGM histograms, and other events, as well as real time EGMs of atrial and/or ventricular electrical activity and Marker Channel pulses indicating the occurrence of sensed and paced depolarizations in the atrium and ventricle, as are well known in the pacing art.

Microcomputer 302 contains a microprocessor 304 and associated system clock 308 and on-processor RAM and ROM chips 310 and 312, respectively. In addition, microcomputer circuit 302 includes a separate RAM/ROM chip 314 to provide additional memory capacity. Microprocessor 304 normally operates in a reduced power consumption mode and is interrupt driven. Microprocessor 304 is awakened in response to defined interrupt events, which may include A-TRIG, RV-TRIG, LV-TRIG signals generated by timers in digital timer/controller circuit 330 and A-EVENT, RV-EVENT, and LV-EVENT signals generated by sense amplifiers circuit 360, among others. The specific values of the intervals and delays timed out by digital controller/timer circuit 330 are controlled by the microcomputer circuit 302 by means of data and control bus 306 from programmed-in parameter values and operating modes. In addition, if programmed to operate as a rate responsive pacemaker, a timed interrupt, e.g., every cycle or every two seconds, may be provided in order to allow the microprocessor to analyze the activity

sensor data and update the basic A-A, V-A or V-V escape interval. In addition, the microprocessor 304 may also serve to define variable AV delays and the bi-ventricular V-V pace delays from the activity sensor data.

In one embodiment of the invention, microprocessor 304 is a custom microprocessor adapted to fetch and execute instructions stored in RAM/ROM unit 314 in a conventional manner. It is contemplated, however, that other implementations may be suitable to practice the present invention. For example, an off-the-shelf, commercially available microprocessor or microcontroller, or custom application-specific, hardwired logic, or state-machine type circuit may perform the functions of microprocessor 304.

Digital controller/timer circuit 330 operates under the general control of the microcomputer 302 to control timing and other functions within the pacing circuit 320 and includes a set of timing and associated logic circuits of which certain ones pertinent to the present invention are depicted. The depicted timing circuits include URI/LRI timers 364, V-V delay timer 366, intrinsic interval timers 368 for timing elapsed V-EVENT to V-EVENT intervals or V-EVENT to A-EVENT intervals or the V-V conduction interval, escape interval timers 370 for timing A-A, V-A, and/or V-V pacing escape intervals, an AV delay interval timer 372 for timing the A-LVp delay and A-RVp delay from a preceding A-EVENT or A-TRIG, a post-ventricular timer 374 for timing post-ventricular time periods, and a date/time clock 376.

In the present invention, the AV delay interval timer 372 is loaded with an appropriate A-RVp delay and an A-LVp delay as determined in FIG. 7 to time-out starting from a preceding A-PACE or A-EVENT. It should be noted that the V-V delay timer 366 could be employed to time out an equivalent V-V delay that represents the difference between the A-RVp delay and the A-LVp delay as determined in FIG. 7. In that case, the difference between the A-RVp delay and the longer A-LVp delay would be determined following the completion of the steps of FIG. 7. The interval timer 372 would time out the A-RVp delay, but typically not generate the RV-TRIG because of an RV-EVENT interrupting the timing, and then the V-V delay timer 366 would time out the difference and generate the LV-TRIG signal.

The post-event timers 374 time out the post-ventricular time periods following an RV-EVENT or LV-EVENT or a RV-TRIG or LV-TRIG and post-atrial time periods

following an A-EVENT or A-TRIG. The durations of the post-event time periods may also be selected as programmable parameters stored in the microcomputer 302. The post-ventricular time periods include the PVARP, a post-atrial ventricular blanking period (PAVBP), a ventricular blanking period (VBP), and a ventricular refractory period (VRP). The post-atrial time periods include an atrial refractory period (ARP) during which an A-EVENT is ignored for the purpose of resetting any AV delay, and an atrial blanking period (ABP) during which atrial sensing is disabled.

It should be noted that the starting of the post-atrial time periods and the AV delays can be commenced substantially simultaneously with the start or end of the A-EVENT or the A-TRIG or, in the latter case, upon the start or end of the A-PACE which may follow the A-TRIG. Similarly, the starting of the post-ventricular time periods and the V-A escape interval can be commenced substantially simultaneously with the start or end of the V-EVENT or V-TRIG or, in the latter case, upon the start or end of the V-PACE which may follow the V-TRIG.

The microprocessor 304 also optionally calculates AV delays, post-ventricular time periods, and post-atrial time periods that vary with the sensor based escape interval established in response to the RCP(s) and/or with the intrinsic atrial rate.

The output amplifiers circuit 340 contains a RA pace pulse generator (and a LA pace pulse generator if LA pacing is provided), a RV pace pulse generator, and a LV pace pulse generator or corresponding to any of those presently employed in commercially marketed cardiac pacemakers providing atrial and ventricular pacing. In order to trigger generation of an RV-PACE or LV-PACE pulse, digital controller/timer circuit 330 generates the RV-TRIG signal at the time-out of the A-RVp delay and the LV-TRIG at the time-out of the A-LVp delay provided by AV delay interval timer 372 (or the V-V delay timer 366). Similarly, digital controller/timer circuit 330 generates an RA-TRIG signal that triggers output of an RA-PACE pulse (or an LA-TRIG signal that triggers output of an LA-PACE pulse if provided) at the end of the V-A escape interval timed by escape interval timers 370.

The output amplifiers circuit 340 includes switching circuits for coupling selected pace electrode pairs from among the lead conductors and the IND_CAN electrode 20 to the RA pace pulse generator (and LA pace pulse generator if provided), RV pace pulse

generator and LV pace pulse generator. Pace/sense electrode pair selection and control circuit 350 selects lead conductors and associated pace electrode pairs to be coupled with the atrial and ventricular output amplifiers within output amplifiers circuit 340 for accomplishing RA, LA, RV and LV pacing.

The sense amplifiers circuit 360 contains sense amplifiers corresponding to any of those presently employed in commercially marketed cardiac pacemakers for atrial and ventricular pacing and sensing. As noted in the above-referenced, commonly assigned, '324 patent, it has been common in the prior art to use very high impedance P-wave and R-wave sense amplifiers to amplify the voltage difference signal which is generated across the sense electrode pairs by the passage of a cardiac depolarization. The high impedance sense amplifiers use high gain to amplify the low amplitude signals and rely on pass band filters, time domain filtering and amplitude threshold comparison to discriminate a P-wave or R-wave from background electrical noise. Digital controller/timer circuit 330 controls sensitivity settings of the atrial and ventricular sense amplifiers 360.

The sense amplifiers are uncoupled from the sense electrodes during the blanking periods before, during, and after delivery of a pace pulse to any of the pace electrodes of the pacing system to avoid saturation of the sense amplifiers. The sense amplifiers circuit 360 includes blanking circuits for uncoupling the selected pairs of the lead conductors and the IND_CAN electrode 20 from the inputs of the RA sense amplifier (and LA sense amplifier if provided), RV sense amplifier and LV sense amplifier during the ABP, PVABP and VBP. The sense amplifiers circuit 360 also includes switching circuits for coupling selected sense electrode lead conductors and the IND_CAN electrode 20 to the RA sense amplifier (and LA sense amplifier if provided), RV sense amplifier and LV sense amplifier. Again, sense electrode selection and control circuit 350 selects conductors and associated sense electrode pairs to be coupled with the atrial and ventricular sense amplifiers within the output amplifiers circuit 340 and sense amplifiers circuit 360 for accomplishing RA, LA, RV and LV sensing along desired unipolar and bipolar sensing vectors.

Right atrial depolarizations or P-waves in the RA-SENSE signal that are sensed by the RA sense amplifier result in a RA-EVENT signal that is communicated to the digital controller/timer circuit 330. Similarly, left atrial depolarizations or P-waves in the LA-

SENSE signal that are sensed by the LA sense amplifier, if provided, result in a LA-EVENT signal that is communicated to the digital controller/timer circuit 330. Ventricular depolarizations or R-waves in the RV-SENSE signal are sensed by a ventricular sense amplifier result in an RV-EVENT signal that is communicated to the digital controller/timer circuit 330. Similarly, ventricular depolarizations or R-waves in the LV-SENSE signal are sensed by a ventricular sense amplifier result in an LV-EVENT signal that is communicated to the digital controller/timer circuit 330. The RV-EVENT, LV-EVENT, and RA-EVENT, LA-SENSE signals may be refractory or non-refractory, and can inadvertently be triggered by electrical noise signals or aberrantly conducted depolarization waves rather than true R-waves or P-waves.

To simplify the description of FIGs. 4 through 7, it will be assumed that the following references to an "A-EVENT" and "A-PACE" will be the RA-EVENT and RA-PACE, respectively, if there is no LA pacing or sensing provided or programmed on, or will be a programmed one of the RA-EVENT or LA-EVENT and RA-PACE or LA-PACE, respectively.

The possible operating modes of IPG circuit 300 are depicted in the flow chart of FIGs. 4-7 and described as follows. The particular operating mode of the present invention is a programmed or hard-wired sub-set of the possible operating modes as also described below. FIG. 4 illustrates the overall operations of the IPG circuit 300 during each pacing cycle and includes a further step S100 that is periodically entered into to derive the A-RVp and A-LVp delays (illustrated in FIG. 7) that are timed out in steps S104 (illustrated in FIG. 5) and S106 (illustrated in FIG. 6).

For convenience, the algorithm of FIGs. 4-7 is described as follows in the context of determining the A-RVp and A-LVp delays to optimally pace the left ventricle in fusion with an earlier, in time, depolarization of the right ventricle, which preferably depolarizes spontaneously after an intrinsic A-RVs delay as one example of the operations of the algorithm. As noted below, the algorithm can be employed to determine the A-RVp and A-LVp delays to optimally pace the right ventricle in fusion with an earlier, in time, depolarization of the left ventricle, which preferably depolarizes spontaneously after an intrinsic A-LVs delay.

When steps S104 and S106 are concluded it is expected that at least the LV-PACE will have been delivered, and time-out of the escape interval, e.g., a V-A escape interval, and the post-ventricular blanking and refractory periods is started in step S108. The RV and LV sense amplifiers and the atrial sense amplifier are enabled after the blanking periods to detect R-WAVES and P-waves and declare an RV-EVENT and an LV-EVENT in step S110 and an A-EVENT in step S112 during the time-out of the escape interval. The time-out of the escape interval is terminated and restarted upon declaration of any of any non-refractory RV-EVENT and LV-EVENT in step S110. The time-out of the escape interval is terminated or upon declaration of an A-EVENT in step S112 causing the A-RVp delay to be restarted in step S104 and the A-LVp delay to be restarted in step S106, unless the step of determining the optimal A-RVp delay and the A-LVp delay to be determined in step S100 as described below in reference to FIG. 7. The escape interval can be fixed as a programmed value in the VDD and DDD pacing mode or vary between programmed LPL and URL as a function of the RCP algorithm in VDDR and DDDR pacing modes

An A-PACE, comprising one (or both) of the RA-PACE and LA-PACE pulses, is delivered in step S116 if the V-A escape interval does time out as determined in step S114. It would be expected in practice that the V-A escape interval would be programmed to be greater than the intrinsic heart rate in patients whose atrial function is intact and provides normal sinus rhythm. Or, the pacing system can be provided as a VDD/VDDR pacing system, eliminating sensing of P-waves. So, steps S114 and S116 would not be followed in such cases.

The intrinsic A-EVENT, comprising one of the RA-EVENT and the LA-EVENT, would therefore be more likely declared in step S112. Step S118 is optionally bypassed or practiced to adjust one or both of the A-RVp delay and the A-LVp delay as a function of the RCP algorithm or the measured, current intrinsic A-A interval. Then, the post-atrial blanking and refractory time periods are timed out in step S120, and the A-RVp delay is restarted in step S104 (FIG. 5) and the A-LVp delay is restarted in step S106 (FIG. 6), unless step S100 determining the optimal A-RVp delay and the A-LVp delay is entered as described below in reference to FIG. 7. It would be expected that step S100 would be practiced periodically at a programmed time of day, e.g., at night when the patient would

be expected to be resting and heart rate and activity criteria are met, when an LV-EVENT is declared during time-out of the A-LVp delay, or when the RCP suggests a patient activity level exceeding a certain threshold.

In FIG. 5, the A-RVp delay is started in step S202 and timed out in step S204. As noted above, the A-RVp delay would normally be set to exceed the intrinsic A-RVs conduction time of the depolarization wave front from the atrium to the location of the RV sense electrodes, and so the delivery of the RV-PACE in step S206 would ordinarily be inhibited. However, there are conditions described further below where the A-RVp delay is shortened in step S100 such that the RV-PACE would be more likely to be delivered. When a non-refractory RV-EVENT is declared in step S208, then the algorithm advances to step S108 unless an optional feature is programmed ON as determined in step S210 to decrement the A-RVp delay in step S212.

In FIG. 6, the A-LVp delay is started in step S302 and timed out in step S304. As noted above, the A-LVp delay would normally be set to be shorter than the intrinsic A-LVs conduction time of the depolarization wave front from the atrium to the location of the LV sense electrodes, and so the LV-PACE would typically be delivered in step S306. However, there are conditions described further below where the LV-EVENT might be declared and the A-LVp delay shortened in step S100 such that the LV-PACE would be more likely to be delivered. In this case, when a non-refractory LV-EVENT is declared in step S308, the algorithm advances to step S108 unless an optional feature is programmed ON as determined in step S310 to decrement the A-LVp delay in step S312.

The adjustments to the A-RVp delay in step S212 and the A-LVp delay in step S312 can be programmed ON if it is found that the adjustments maintain the maximal filling time and maintain the improved coordination of RV and LV contraction effected by the delivery of the RV-PACE and/or LV-PACE in accordance with the algorithm of FIGS. 4-7. It is envisaged that other events could trigger adjustment of the A-RVp delay and/or the A-LVp delay as a function of changes in the intrinsic escape interval evidenced by a measured A-A interval, changes in the patient's physiologic requirements as evidenced by the RCP, or blood pressure or other sensor signals that are suggestive of a conduction delay or activation adjustment.

The adjustment step S100, illustrated in greater detail in FIG. 7, is commenced when the start criteria are met in step S400. Steps S102 and S104 are suspended until the declaration of the next A-EVENT or a number of A-EVENTS are counted. An A-RVs timer and an A-LVs timer are started in step S404 to enable determination of the intrinsic A-RVs delay in steps S406 and S408 and the intrinsic A-LVs delay in steps S410 and S412. Then, the intrinsic A-RVs delay and the intrinsic A-LVs delay are compared in step S414 to ensure that the intrinsic A-RVs delay exceeds the intrinsic A-LVs delay in step S416. Step S416 would be expected to be satisfied when the left ventricular activation is delayed in comparison to the right ventricular activation (e.g., LBBB).

In step S418, the A-LVp delay is adjusted to reflect the current measured intrinsic A-LVs delay by the formula $A-LVp = A-LVs - \Delta \text{ ms}$, where $\Delta \text{ ms}$ is a programmed value, e.g., 10 ms, or is an adaptive value, e.g., a percentage, e.g., 10%, of the measured intrinsic A-LVs conduction delay or the A-LVs / measured intrinsic A-A cycle length.

The adjusted A-LVp delay is then compared to the A-RVs in step S420 to ensure that the adjusted A-LVp delay is greater than the intrinsic A-RVs delay. If that condition is satisfied, then the A-RVp delay can be set to be longer than the measured intrinsic A-RVs delay in step S422 by the formula $A-RVp = A-RVs + \Delta \text{ ms}$, where $\Delta \text{ ms}$ is a programmed value, e.g., 10 ms, or is an adaptive value, e.g., a percentage, e.g., 10%, of the measured intrinsic A-LVs conduction delay or the A-LVs / measured intrinsic A-A cycle length or is programmed to zero.

If step S422 is followed, then the RV will not be paced, and the LV will be paced in fusion with the intrinsic depolarization of the RV.

If the condition of step S420 is not satisfied, then it is necessary to revert to bi-ventricular pacing wherein an RV-PACE is first delivered and an LV-PACE is then delivered. In step S424, the A-RVp delay is adjusted to reflect the current measured intrinsic A-RVs delay by the formula $A-RVp = A-RVs - \Delta \text{ ms}$, where $\Delta \text{ ms}$ is a programmed value, e.g., 10 ms, or is an adaptive value, e.g., a percentage, e.g., 10%, of the measured intrinsic A-LVs conduction delay or the A-LVs / measured intrinsic A-A cycle length.

The updated determined A-RVp and A-LVp delays are then stored in RAM memory to be employed in the pacing operating mode of FIG. 4 until the start criteria of step S400 are again satisfied and the A-RVp and A-LVp delays are again determined.

The above-described algorithm specifically applies to the case where the left ventricular activation follows the depolarization of the right ventricle after an inappropriate delay, e.g. a heart exhibiting LBBB. It will be understood that the above-described algorithm could be employed in situations where this relation is reversed, e.g., a heart exhibiting RBBB. In that case, the steps of the above-described algorithm could be followed substituting the operations pertaining to the right ventricle for those pertaining to the left ventricle.

Therefore, it will be understood that the present invention comprises a cardiac pacing system for and method of delivering ventricular pacing pulses to at least one of the right and left ventricles of the heart (which can be designated V1) wherein the delivery of the ventricular pacing pulse follows a preceding atrial event and follows, in time, the depolarization of the other of the right and left ventricles (which can be designated V2). In the above-described example, V1 comprises the left ventricle LV, and V2 comprises the right ventricle RV. However, V1 can comprise the right ventricle V2, and V2 can comprise the left ventricle. Therefore, the steps of the algorithm of FIGS. 4-7 can also be expressed substituting V1 for LV and V2 for RV.

A ventricular atrio-ventricular delay (A-V1p) from an atrial event (A) to time the delivery of a ventricular pacing pulse (V1p) to ventricle V1 is thus established by: (1) sensing ventricular depolarizations of ventricle V1 as a ventricular sense (V1s) event; (2) measuring the intrinsic atrio-ventricular delay between an atrial event and the V1s event as an intrinsic A-V1s delay; (3) sensing ventricular depolarizations of the ventricle V2 as a ventricular sense (V2s) event; (4) measuring the intrinsic atrio-ventricular delay between an atrial event and the V2s event as an intrinsic A-V2s delay; and (5) determining an atrio-ventricular A-V1p delay that is shorter than the intrinsic A-V1s delay and longer than the intrinsic A-V2s delay. The A-V1p delay is timed from each atrial event, and the ventricular pacing pulse V1p is delivered to the ventricle V1 at the time-out of the A-V1p delay to effect fusion pacing of the ventricle V1 with intrinsic depolarization of the ventricle V2.

All patents and publications referenced herein are hereby incorporated by reference in their entireties.

It will be understood that certain of the above-described structures, functions and operations of the pacing systems of the preferred embodiments are not necessary to practice the present invention and are included in the description simply for completeness of an exemplary embodiment or embodiments. It will also be understood that there may be other structures, functions and operations ancillary to the typical operation of an AV synchronous, three or four chamber pacemaker that are not disclosed and are not necessary to the practice of the present invention.

In addition, it will be understood that specifically described structures, functions and operations set forth in the above-referenced patents can be practiced in conjunction with the present invention, but they are not essential to its practice. It is therefore to be understood, that within the scope of the appended claims, the invention may be practiced otherwise than as specifically described without actually departing from the spirit and scope of the present invention.

WO 03/037427

PCT/US02/31136

26

What is claimed is:

1. In a multi-site, cardiac pacing system for delivering ventricular pacing pulses, a method of timing the delivery of left ventricular pacing pulses from a preceding atrial event and following, in time, the depolarization of the right ventricle comprising:
 - establishing a left ventricular atrio-ventricular delay (A-LVp) from an atrial event (A) to time the delivery of a left ventricular pacing pulse (LVp) by:
 - sensing ventricular depolarizations of the left ventricle as a left ventricular sense (LVs) event;
 - measuring the intrinsic atrial-left ventricular delay between an atrial event and the LVs event as an intrinsic A-LVs delay;
 - sensing ventricular depolarizations of the right ventricle as a right ventricular sense (RVs) event;
 - measuring the intrinsic atrial-right ventricular delay between an atrial event and the RVs event as an intrinsic A-RVs delay; and
 - determining a left ventricular A-LVp delay that is shorter than the intrinsic A-LVs delay and longer than the intrinsic A-RVs delay;
 - timing out the A-LVp delay from each atrial event; and
 - delivering a left ventricular pacing pulse to the left ventricle at the time-out of the A-LVp delay to effect fusion pacing of the left ventricle with intrinsic depolarization of the right ventricle.
2. The method of Claim 1, wherein the determining step further comprises setting the A-LVp delay to be shorter than the intrinsic A-LVs delay by a programmable factor.
3. The method of Claim 2, further comprising:
 - comparing the determined A-LVp delay with the intrinsic A-RVs delay;
 - if the determined A-LVp delay is shorter than the intrinsic A-RVs delay, then determining a right ventricular A-RVp delay that is shorter than the intrinsic A-RVs delay and the determined A-LVp; and

timing out the A-RVp delay from the atrial event and delivering a right ventricular pacing pulse to the right ventricle at the time-out of the A-RVp delay to effect bi-ventricular pacing of the right ventricle and the left ventricle.

4. The method of Claim 2, further comprising:
comparing the determined A-LVp delay with the intrinsic A-RVs delay;
if the determined A-LVp delay is longer than the intrinsic A-RVs delay, then determining a right ventricular A-RVp delay that is longer than the intrinsic A-RVs delay.
5. The method of Claim 4, further comprising:
comparing the determined A-LVp delay with the intrinsic A-RVs delay;
if the determined A-LVp delay is shorter than the intrinsic A-RVs delay, then determining a right ventricular A-RVp delay that is shorter than the intrinsic A-RVs delay and the determined A-LVp; and
timing out the A-RVp delay from the atrial event and delivering a right ventricular pacing pulse to the right ventricle at the time-out of the A-RVp delay to effect bi-ventricular pacing of the right ventricle and the left ventricle.
6. The method of Claim 1, further comprising:
comparing the determined A-LVp delay with the intrinsic A-RVs delay;
if the determined A-LVp delay is shorter than the intrinsic A-RVs delay, then determining a right ventricular A-RVp delay that is shorter than the intrinsic A-RVs delay and the determined A-LVp; and
timing out the A-RVp delay from the atrial event and delivering a right ventricular pacing pulse to the right ventricle at the time-out of the A-RVp delay to effect bi-ventricular pacing of the right ventricle and the left ventricle.
7. The method of Claim 1, further comprising:
monitoring a rate control parameter indicative of the patient's physiological demand for cardiac output; and

WO 03/037427

PCT/US02/31136

28

adjusting the determined A-LVp delay to reflect the monitored rate control parameter.

8. The method of Claim 7, wherein the adjusting step further comprises:
 - decreasing the A-LVp delay when the monitored rate control parameter signifies an increased demand for cardiac output; and
 - increasing the A-LVp delay when the monitored rate control parameter signifies an decreased demand for cardiac output.
9. The method of Claim 1, further comprising:
 - monitoring the intrinsic atrial rate of the patient's heart; and
 - adjusting the determined A-LVp to reflect the monitored atrial rate.
10. The method of Claim 9, wherein the adjusting step further comprises:
 - decreasing the A-LVp delay when the monitored intrinsic atrial rate shortens; and
 - increasing the A-LVp delay when the monitored intrinsic atrial rate lengthens.
11. The method of Claim 1, further comprising:
 - sensing any intrinsic LVs event during time-out of the A-LVp delay; and
 - decreasing the A-LVp delay in response to a sensed intrinsic LVs event.
12. The method of Claim 1, further comprising:
 - sensing any intrinsic RVs event during time-out of the A-RVp delay; and
 - decreasing the A-RVp delay in response to a sensed intrinsic RVs event.
13. A multi-site, cardiac pacing system for delivering ventricular pacing pulses to a left ventricular site of the heart synchronously timed from a preceding atrial event and following, in time, the depolarization of the right ventricle comprising:
 - left ventricular sense means for sensing ventricular depolarizations of the left ventricle as a left ventricular sense (LVs) event;

means for measuring the intrinsic atrial-left ventricular delay between an atrial event and the LVs event as an intrinsic A-LVs delay;
right ventricular sense means for sensing ventricular depolarizations of the right ventricle as a right ventricular sense (RVs) event;
means for measuring the intrinsic atrial-right ventricular delay between an atrial event and the RVs event as an intrinsic A-RVs delay;
means for determining a left ventricular A-LVp delay that is shorter than the intrinsic A-LVs delay and longer than the intrinsic A-RVs delay;
means for timing out the A-LVp delay from the atrial event; and
means for delivering a left ventricular pacing pulse to the left ventricle at the time-out of the A-LVp delay to effect fusion pacing of the left ventricle with intrinsic depolarization of the right ventricle.

14. The system of Claim 13, wherein the determining means comprises means for setting the A-LVp delay to be shorter than the intrinsic A-LVs delay by a programmable factor.

15. The system of Claim 14, wherein:
the determining means comprises means for comparing the determined A-LVp delay with the intrinsic A-RVs delay and determining a right ventricular A-RVp delay that is shorter than the intrinsic A-RVs delay and the determined A-LVp if the determined A-LVp delay is shorter than the intrinsic A-RVs delay; and further comprising:
means for timing out the A-RVp delay from the atrial event and delivering a right ventricular pacing pulse to the right ventricle at the time-out of the A-RVp delay to effect bi-ventricular pacing of the right ventricle and the left ventricle.

16. The system of Claim 14, wherein the determining means further comprises means for comparing the determined A-LVp delay with the intrinsic A-RVs delay, and if the determined A-LVp delay is longer than the intrinsic A-RVs delay, then determining a right ventricular A-RVp delay that is longer than the intrinsic A-RVs delay.

17. The system of Claim 16, wherein:
the determining means comprises means for comparing the determined A-LVp delay with the intrinsic A-RVs delay and determining a right ventricular A-RVp delay that is shorter than the intrinsic A-RVs delay and the determined A-LVp if the determined A-LVp delay is shorter than the intrinsic A-RVs delay; and further comprising:
means for timing out the A-RVp delay from the atrial event and delivering a right ventricular pacing pulse to the right ventricle at the time-out of the A-RVp delay to effect bi-ventricular pacing of the right ventricle and the left ventricle.
18. The system of Claim 13, wherein:
the determining means comprises means for comparing the determined A-LVp delay with the intrinsic A-RVs delay and determining a right ventricular A-RVp delay that is shorter than the intrinsic A-RVs delay and the determined A-LVp if the determined A-LVp delay is shorter than the intrinsic A-RVs delay; and further comprising:
means for timing out the A-RVp delay from the atrial event and delivering a right ventricular pacing pulse to the right ventricle at the time-out of the A-RVp delay to effect bi-ventricular pacing of the right ventricle and the left ventricle.
19. The system of Claim 13, further comprising:
means for monitoring a rate control parameter indicative of the patient's physiological demand for cardiac output; and
means for adjusting the determined A-LVp delay to reflect the monitored rate control parameter.
20. The system of Claim 19, wherein the adjusting means further comprises:
means for decreasing the A-LVp delay when the monitored rate control parameter signifies an increased demand for cardiac output; and
increasing the A-LVp delay when the monitored rate control parameter signifies an decreased demand for cardiac output.

WO 03/037427

PCT/US02/31136

31

21. The system of Claim 13, further comprising:
means for monitoring the intrinsic atrial rate of the patient's heart; and
means for adjusting the determined A-LVp to reflect the monitored atrial rate.
22. The system of Claim 21, wherein the adjusting means further comprises:
means for decreasing the A-LVp delay when the monitored intrinsic atrial rate shortens; and
means for increasing the A-LVp delay when the monitored intrinsic atrial rate lengthens.
23. The system of Claim 13, further comprising:
means for sensing any intrinsic LVs event during time-out of the A-LVp delay; and
means for decreasing the A-LVp delay in response to a sensed intrinsic LVs event.
24. The system of Claim 13, further comprising:
means for sensing any intrinsic RVs event during time-out of the A-RVp delay;
and
means for decreasing the A-RVp delay in response to a sensed intrinsic RVs event.
25. In a multi-site, cardiac pacing system for delivering ventricular pacing pulses to at least one of the right and left ventricles of the heart (V1), a method of timing the delivery of the ventricular pacing pulse from a preceding atrial event and following, in time, the depolarization of the other of the right and left ventricles (V2) comprising:
establishing an atrio-ventricular delay (A-V1p) from an atrial event (A) to time the delivery of a ventricular pacing pulse (V1p) to ventricle V1 by:
sensing ventricular depolarizations of ventricle V1 as a ventricular sense (V1s) event;
measuring the intrinsic atrial-ventricular delay between an atrial event and the V1s event as an intrinsic A-V1s delay;
sensing ventricular depolarizations of the ventricle V2 as a ventricular sense (V2s) event;

WO 03/037427

PCT/US02/31136

32

measuring the intrinsic atrial-ventricular delay between an atrial event and the V2s event as an intrinsic A-V2s delay; and

determining an atrio-ventricular A-V1p delay that is shorter than the intrinsic A-V1s delay and longer than the intrinsic A-V2s delay;

timing out the A-V1p delay from each atrial event; and

delivering ventricular pacing pulse V1p to the ventricle V1 at the time-out of the A-V1p delay to effect fusion pacing of the ventricle V1 with intrinsic depolarization of the ventricle V2.

26. The method of Claim 25, wherein the ventricle V1 comprises the right ventricle and the ventricle V2 comprises the left ventricle.

27. The method of Claim 25, wherein the ventricle V1 comprises the left ventricle and the ventricle V2 comprises the right ventricle.

28. A cardiac pacing system for delivering ventricular pacing pulses to at least one of the right and left ventricles of the heart (V1) timed from a preceding atrial event and following, in time, the depolarization of the other of the right and left ventricles (V2) comprising:

means for establishing an atrio-ventricular delay (A-V1p) from an atrial event (A) to time the delivery of a ventricular pacing pulse (V1p) to ventricle V1 by:

sensing ventricular depolarizations of ventricle V1 as a ventricular sense (V1s) event;

measuring the intrinsic atrial-ventricular delay between an atrial event and the V1s event as an intrinsic A-V1s delay;

sensing ventricular depolarizations of the ventricle V2 as a ventricular sense (V2s) event;

measuring the intrinsic atrial-ventricular delay between an atrial event and the V2s event as an intrinsic A-V2s delay; and

determining an atrio-ventricular A-V1p delay that is shorter than the intrinsic A-V1s delay and longer than the intrinsic A-V2s delay;

WO 03/037427

PCT/US02/31136

33

means for timing out the A-V1p delay from each atrial event; and

means for delivering ventricular pacing pulse V1p to the ventricle V1 at the time-out of the A-V1p delay to effect fusion pacing of the ventricle V1 with intrinsic depolarization of the ventricle V2.

29. The system of Claim 28, wherein the ventricle V1 comprises the right ventricle and the ventricle V2 comprises the left ventricle.

30. The system of Claim 28, wherein the ventricle V1 comprises the left ventricle and the ventricle V2 comprises the right ventricle.

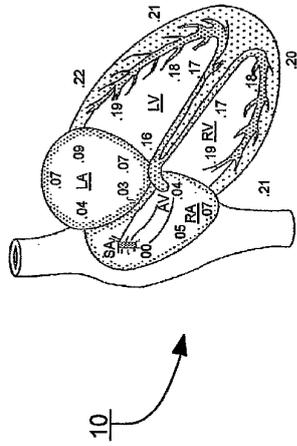


Figure 1

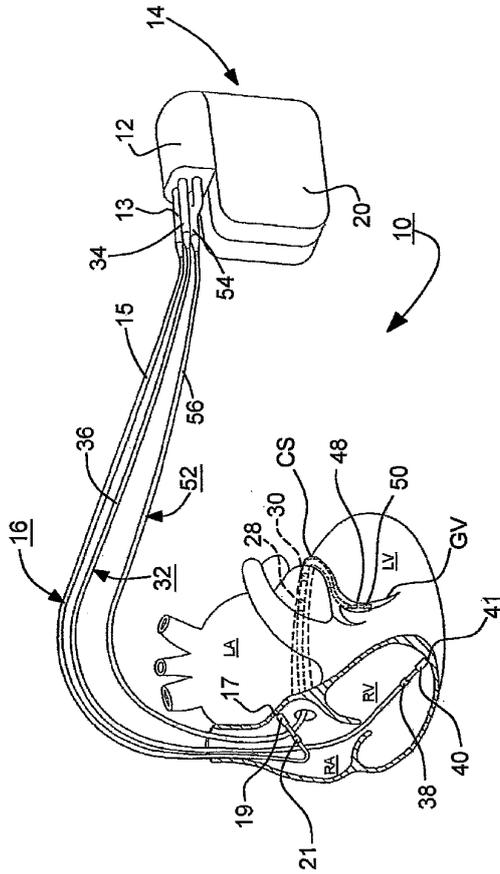


Figure 2

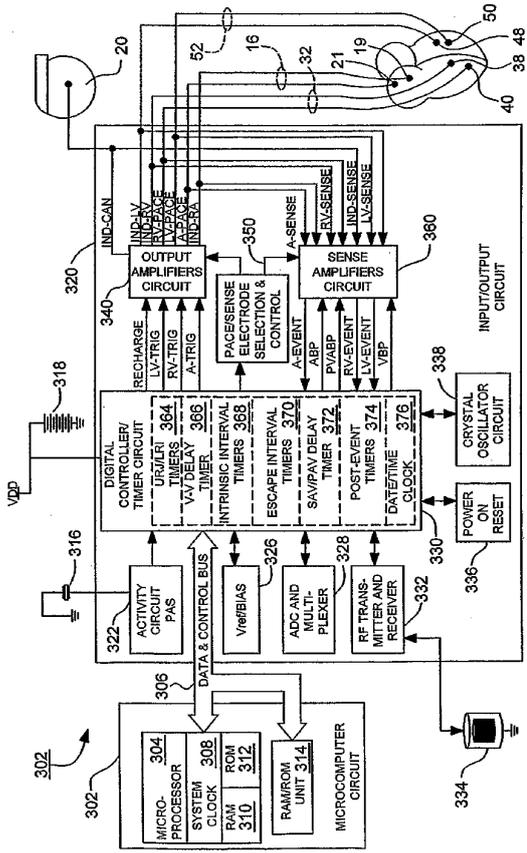


Figure 3

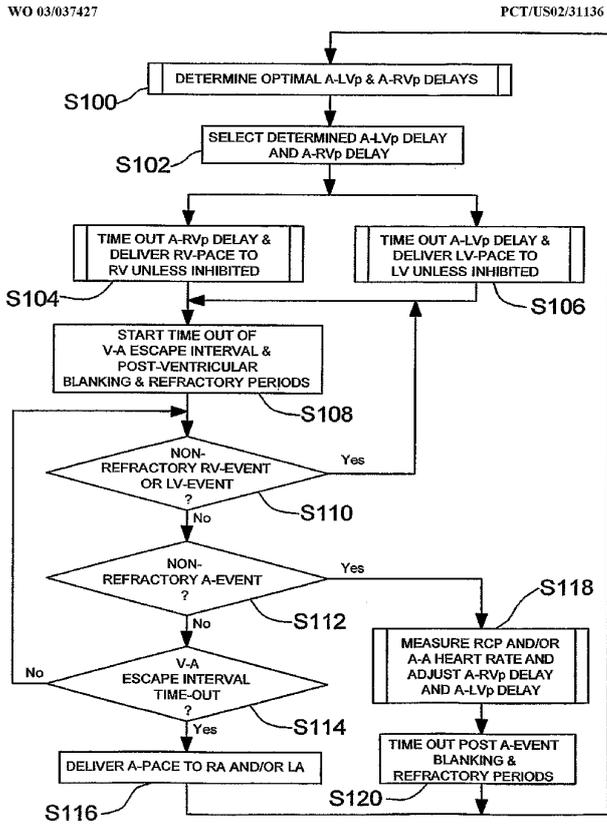


Figure 4

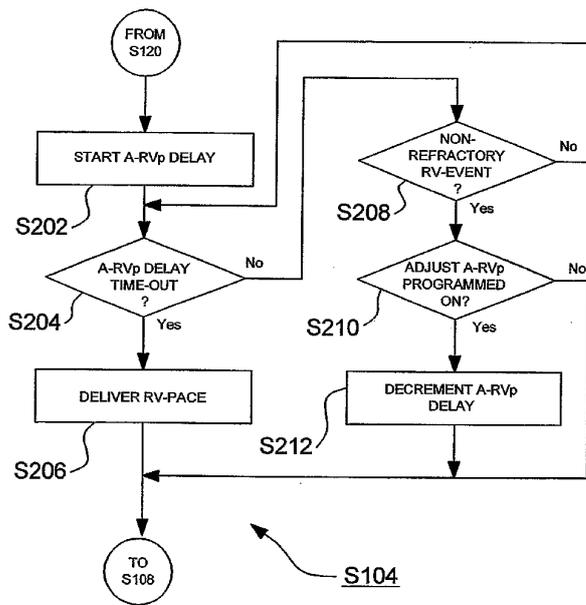


Figure 5

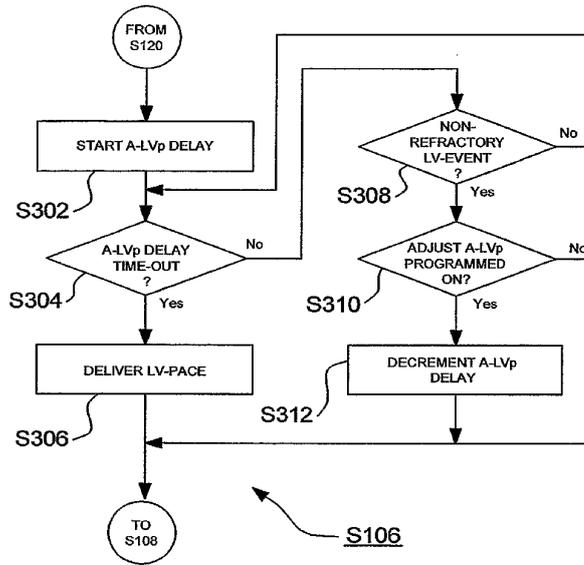


Figure 6

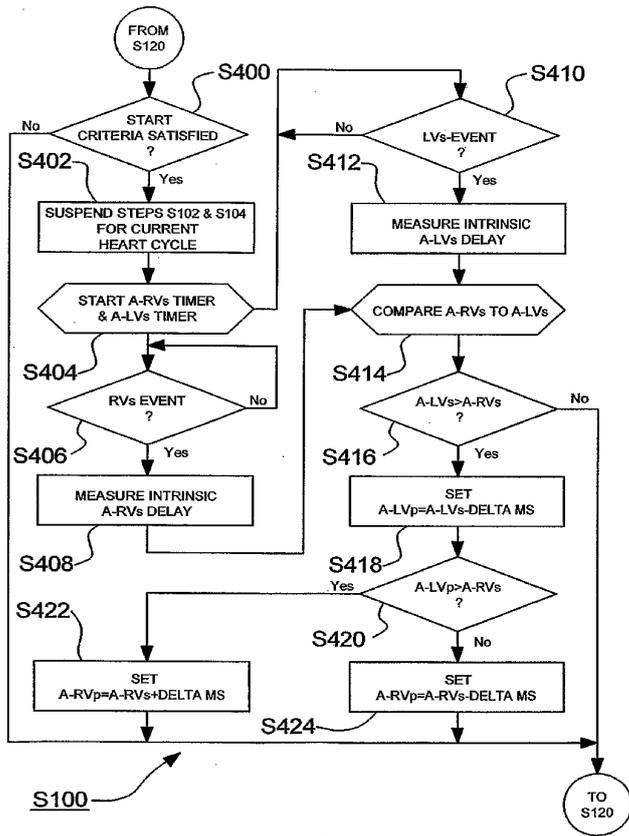


Figure 7

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/31136
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61N1/368		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 902 324 A (HUDRLIK TERENCE R ET AL) 11 May 1999 (1999-05-11) cited in the application column 9, line 35 -column 12, line 27 ---	13-24, 28-30
A	US 6 144 880 A (YU YINGHONG ET AL) 7 November 2000 (2000-11-07) column 4, line 44 -column 6, line 15 ---	13-24, 28-30
A	US 2001/012953 A1 (MOLIN ET AL.) 9 August 2001 (2001-08-09) paragraphs '0009!', '0021!', '0022!', '0038! ---	13-24, 28-30
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 January 2003		Date of mailing of the international search report 28/01/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2201 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ziegler, H-J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l application No.
PCT/US 02/31136
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 1-12, 25-27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(e).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						Intermittent application No PCT/US 02/31136
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
US 5902324	A	11-05-1999	WO	9955414 A1		04-11-1999
US 6144880	A	07-11-2000	CA	2331316 A1		18-11-1999
			EP	1079893 A1		07-03-2001
			JP	2002514478 T		21-05-2002
			US	2002049478 A1		25-04-2002
			WO	9958191 A1		18-11-1999
			US	6360127 B1		19-03-2002
			US	6351673 B1		26-02-2002
US 2001012953	A1	09-08-2001	FR	2802433 A1		22-06-2001
			EP	1108446 A1		20-06-2001
			JP	2001198228 A		24-07-2001

フロントページの続き

(72)発明者 ヒル, マイケル, アール・エス

アメリカ合衆国ミネソタ州 5 5 4 1 0 , ミネアポリス, ウォッシュバーン・アベニュー・サウス
3 9 2 8

Fターム(参考) 4C053 KK02 KK07