

(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2012-524614

(P2012-524614A)

(43) 公表日 平成24年10月18日 (2012. 10. 18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/00 (2006. 01)	A 6 1 B 5/00 1 O 2 C	4 C O 5 3
A 6 1 N 1/39 (2006. 01)	A 6 1 N 1/39	4 C 1 1 7

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 33 頁)

(21) 出願番号 特願2012-507268 (P2012-507268) (86) (22) 出願日 平成22年4月15日 (2010. 4. 15) (85) 翻訳文提出日 平成23年10月31日 (2011. 10. 31) (86) 国際出願番号 PCT/US2010/031220 (87) 国際公開番号 W02010/123749 (87) 国際公開日 平成22年10月28日 (2010. 10. 28) (31) 優先権主張番号 61/171, 636 (32) 優先日 平成21年4月22日 (2009. 4. 22) (33) 優先権主張国 米国 (US) (31) 優先権主張番号 61/257, 904 (32) 優先日 平成21年11月4日 (2009. 11. 4) (33) 優先権主張国 米国 (US) (31) 優先権主張番号 61/257, 910 (32) 優先日 平成21年11月4日 (2009. 11. 4) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 505003528 カーディアック ペースメイカーズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 55112-5798 ミネソタ, セントポール, ハムライン アベニュー ノース 4100 (74) 代理人 100068755 弁理士 恩田 博宣 (74) 代理人 100105957 弁理士 恩田 誠 (74) 代理人 100142907 弁理士 本田 淳
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 虚血中の心筋収縮能変動の測度

(57) 【要約】

システムおよび方法は、心筋収縮能の測度を取得することを含む。心筋収縮能変動が心筋収縮能の測度から判定される。心筋収縮能変動を解析すると、心臓血管系の健全性の微候が提供される。

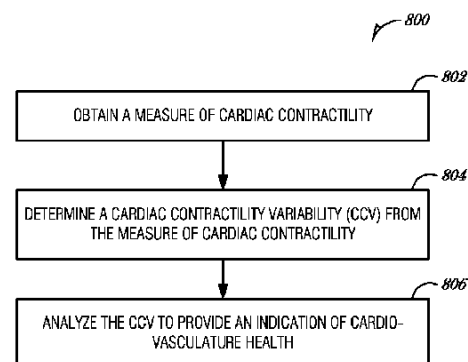


FIG. 8

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

機械可読媒体と、

該機械可読媒体に通信可能に結合された 1 つまたはそれ以上のプロセッサであって、前記機械可読媒体は命令を含み、該命令が前記 1 つまたはそれ以上のプロセッサによって実行されるとき、前記 1 つまたはそれ以上のプロセッサは、

心筋収縮能の測度を取得し、

前記心筋収縮能の測度から心筋収縮能変動を判定し、

前記心筋収縮能変動を解析して心臓血管系の健全性の微候を提供する、

1 つまたはそれ以上のプロセッサと、

を備えるシステム。

10

【請求項 2】

前記心筋収縮能の測度を取得する命令は、心音、肺動脈圧、冠静脈圧、左心室圧、右心室圧、およびタイミング間隔のうちの少なくとも 1 つの測度を取得して前記心筋収縮能の測度を提供する命令を含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記心筋収縮能変動を判定する命令は、時間領域変動パラメータを使用して心筋収縮能変動を測定する命令を含む、請求項 1 または 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記心筋収縮能変動を判定する命令は、周波数領域変動パラメータを使用して心筋収縮能変動を測定する命令を含む、請求項 1 または 2 に記載のシステム。

20

【請求項 5】

前記心筋収縮能変動を判定する命令は、時間一周波数領域変動パラメータを使用して心筋収縮能変動を測定する命令を含む、請求項 1 または 2 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記心筋収縮能変動を判定する命令は、非線形変動パラメータを使用して心筋収縮能変動を測定する命令を含む、請求項 1 または 2 に記載のシステム。

【請求項 7】

一群の非線形変動パラメータのうちの 1 つのパラメータを使用する命令は、S 1 振幅の近似エントロピ (A p E n) を測定する命令を含む、請求項 6 に記載のシステム。

30

【請求項 8】

前記心筋収縮能変動を判定する命令は、変動測定値を提供するための時間周期を用いて実行され、前記心筋収縮能変動を解析する命令は、

前記変動測定値のトレンド処理を行い、トレンド付き変動測定値を提供し、

前記トレンド付き変動測定値を閾値と比較して比較結果を提供し、

前記比較結果を使用して心臓状態を検出する、

命令を含む、請求項 1 または 2 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記機械可読媒体は、前記 1 つまたはそれ以上のプロセッサによって実行されるとき、前記 1 つまたはそれ以上のプロセッサが、

40

前記心筋収縮能変動の判定後に C R T タイミングパラメータおよび電気的位置のうちの少なくとも一方を調整し、

前記調整後に、前記収縮能変動を測定し、

前記心筋収縮能変動を増加させるように閉ループフィードバック方式で調整を継続する、命令を含む、請求項 1, 2, 3, 4, 5, 6 および 8 の何れか 1 項に記載のシステム。

【請求項 10】

前記機械可読媒体は、前記 1 つまたはそれ以上のプロセッサによって実行されるとき、前記 1 つまたはそれ以上のプロセッサが、前記心筋収縮能の測度によって前記心筋収縮能変動を正規化する命令を含む、請求項 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 および 9 の何れか 1 項

50

に記載のシステム。

【請求項 1 1】

前記機械可読媒体は、前記 1 つまたはそれ以上のプロセッサによって実行されるとき、前記 1 つまたはそれ以上のプロセッサが、関連する心拍数によって前記心筋収縮能変動を正規化する命令を含む、請求項 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 および 9 の何れか 1 項に記載のシステム。

【請求項 1 2】

心筋収縮能の測度を取得することと、
前記心筋収縮能の測度から心筋収縮能変動を判定することと、
前記心筋収縮能変動を解析して、心臓血管系の健全性の微候を提供することと、
を含む方法。 10

【請求項 1 3】

前記心筋収縮能の測度を取得することは、前記心筋収縮能の測度を提供するために心音、肺動脈圧、冠静脈圧、左心室圧、右心室圧、またはタイミング間隔の少なくとも 1 つの測度を取得することを備える、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記心筋収縮能変動を判定することは、時間領域変動パラメータを使用して、心筋収縮能変動を測定することを備える、請求項 1 2 または 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記心筋収縮能変動を判定することは、周波数領域変動パラメータを使用して、心筋収縮能変動を測定することを備える、請求項 1 2 または 1 3 に記載の方法。 20

【請求項 1 6】

前記心筋収縮能変動を判定することは、時間一周波数領域変動パラメータを使用して、心筋収縮能変動を測定することを備える、請求項 1 2 または 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記心筋収縮能変動を判定することは、非線形変動パラメータを使用して、心筋収縮能変動を測定することを備える、請求項 1 2 または 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記心筋収縮能変動を判定することは変動測定値を提供するために時間周期を用いて実施され、前記心筋収縮能変動を解析することは、
前記変動測定値のトレンドを示してトレンド付き変動測定値を提供することと、
前記トレンド付き変動測定値を閾値と比較して比較結果を提供することと、
前記比較結果を使用して心臓状態を検出することと、
を備える、請求項 1 2 または 1 3 に記載の方法。 30

【請求項 1 9】

前記心筋収縮能変動の判定後に、C R T タイミングパラメータ、リード線位置、または電氣的位置の少なくとも 1 つを調整することと、
前記調整後に前記収縮能変動を測定することと、
前記心筋収縮能変動を増加させるために閉ループフィードバック方式で調整を継続することと、
をさらに備える、請求項 1 2 ～ 1 8 の何れか 1 項に記載の方法。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、虚血中の心筋収縮能変動の測度に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

(優先権主張)

本出願は 2 0 0 9 年 4 月 2 2 日に出願された米国仮特許出願第 6 1 / 1 7 1 , 6 3 6 号明細書、2 0 0 9 年 1 1 月 4 日に出願された同第 6 1 / 2 5 7 , 9 0 4 号明細書、および 50

2009年11月4日に出願された同第61/257,910号明細書に対して35 U.S.C. § 119(e)の下で優先権の利益を主張し、これらは全体が参照によって本明細書に組み入れられる。

【0003】

心臓は、人の循環系の中心である。これは、2つの主要なポンプ機能を行う電気機械システムを含む。心臓の左部は肺から酸素と結合した血液を取り出し、これを体内の臓器に送り出して酸素を提供する。心臓の右部は体内の臓器から脱酸素化された血液を取り出し、これを血液を酸素と結合させる肺に送り出す。これらのポンプ機能は、心筋すなわち心臓の筋肉の収縮から得られる。正常な心臓では、心臓の天然のペースメーカーである洞房結節が電気伝導系を通して心臓の様々な領域に伝播して、これらの領域の心筋組織を興奮させる電気インパルスを発生する。正常な電気伝導系における電気インパルスの伝播の協調遅延は、心臓の様々な部分を同期的に収縮させ効率的なポンプ機能をもたらす。ブロックされた、あるいは異常電気伝導および／または悪化した心筋組織は心臓の非同期収縮を引き起こす。非同期収縮は不整脈として特徴付けられ、さらに、不整脈は、徐脈、頻脈、自動能、不整脈の再発、及び徐細動等として特徴付けられる。不整脈によって、血流動態性能の低下及び血液供給の低下をもたらす。

10

【0004】

虚血とは、身体の一部が十分な酸素と、血管の閉塞によって生じる血液供給の中断により代謝産物除去とが損なわれた状態である。虚血の一例は心虚血である。すなわち、心虚血とは、冠動脈の閉塞などにより、心筋における十分な酸素と血液の供給が中断され、代謝産物除去が損なわれた状態である。

20

【0005】

心筋梗塞(MI)は、心虚血から生じる心筋組織の一部の壊死である。梗塞組織として知られる壊死組織は、正常な健康心筋組織の収縮特性を失っている。したがって、心筋の全体的な収縮能は低下しており、血流動態性能が損なわれる。心筋梗塞が発症すると、梗塞組織の領域の拡張を伴って心臓リモデリングが開始され、左心室全体のサイズが慢性的に広範な拡張をきたし形状変化に進行する。その結果は、血流動態性能のさらなる低下と心不全発症のリスクの顕著な増大、ならびに心筋梗塞を再発するリスクを含む。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0006】

本発明者らは、とりわけ、不整脈、心虚血、心筋梗塞、およびその他の心臓適応症に先行または同時に生じる患者の状態の早期検出および診断が重要であることを認識している。

【課題を解決するための手段】

【0007】

例1は、機械可読媒体を備えるシステムを表わす。この機械可読媒体が、1つまたはそれ以上のプロセッサによって実行されるとき、1つまたはそれ以上のプロセッサに心筋収縮能の測度を取得させる命令を含みうる。この心筋収縮能の測度からは、心筋収縮能変動が判定されうる。心筋収縮能変動は、この後、心臓血管系の健全性の微候を提供するために解析されうる。

40

【0008】

例2では、例1のシステムは、任意選択的に、心筋収縮能の測度を提供するために心音、肺動脈圧、冠静脈圧、左心室圧、右心室圧、またはタイミング間隔の少なくとも1つの測度を取得するように構成されうる。

【0009】

例3では、例1または2のシステムは、任意選択的に、心筋収縮能変動を判定するための命令が、心筋収縮能変動を測定するための時間領域変動パラメータを使用する命令を含むように構成されうる。

【0010】

50

例 4 では、例 1 ～ 3 のいずれか 1 つまたはそれ以上のシステムは、任意選択的に、心筋収縮能変動を判定するための命令が、心筋収縮能変動を測定するための周波数領域変動パラメータを使用する命令を含むように構成されうる。

【0011】

例 5 では、例 1 ～ 4 のいずれか 1 つまたはそれ以上のシステムは、任意選択的に、心筋収縮能変動を判定するための命令が、心筋収縮能変動を測定するための時間一周波数領域変動パラメータを使用する命令を含むように構成されうる。

【0012】

例 6 では、例 1 ～ 5 のいずれか 1 つまたはそれ以上のシステムは、任意選択的に、心筋収縮能変動を判定するための命令が、心筋収縮能変動を測定するための非線形変動パラメータを使用する命令を含むように構成されうる。

10

【0013】

例 7 では、例 1 ～ 6 のいずれか 1 つまたはそれ以上のシステムは、任意選択的に、当該種の非線形変動パラメータから選択されたパラメータを使用する命令が、S 1 振幅の近似エントロピ (A p E n) を測定する命令を含むように構成されうる。

【0014】

例 8 では、例 1 ～ 7 のいずれか 1 つまたはそれ以上のシステムは、任意選択的に、心筋収縮能変動を判定する命令が、変動測定値を提供するために時間周期を用いて実施され、心筋収縮能変動を解析する命令が、変動測定値のトレンドを示す命令を含み、トレンド付き変動測定値を提供するように構成されうる。1 つまたはそれ以上のプロセッサは、この後、トレンド付き変動測定値を閾値と比較して、比較結果を提供しうる。この比較結果を用いて、1 つまたはそれ以上のプロセッサは心臓状態を検出する。

20

【0015】

例 9 では、例 1 ～ 8 のいずれか 1 つまたはそれ以上のシステムは、任意選択的に、時間周期が 30 秒～24 時間の持続時間を有するエポックであるように構成されうる。

例 10 では、例 1 ～ 9 のいずれか 1 つまたはそれ以上のシステムは、任意選択的に、1 つまたはそれ以上のプロセッサによって実行されるとき、心筋収縮能変動の判定後に 1 つまたはそれ以上のプロセッサに C R T タイミングパラメータまたは電気的位置の少なくとも一方を調整させる命令を含むように構成される。1 つまたはそれ以上のプロセッサは、この後、調整後に収縮能変動を測定して、心筋収縮能変動を増加させるために閉ループフィードバック方式で調整を継続しうる。

30

【0016】

例 11 では、例 1 ～ 10 のいずれか 1 つまたはそれ以上のシステムは、任意選択的に、1 つまたはそれ以上のプロセッサによって実行されるとき、1 つまたはそれ以上のプロセッサに心筋収縮能変動を心筋収縮能の測度によって正規化させる命令を含むように構成されうる。

【0017】

例 12 では、例 1 ～ 11 のいずれか 1 つまたはそれ以上のシステムは、任意選択的に、1 つまたはそれ以上のプロセッサによって実行されるとき、1 つまたはそれ以上のプロセッサに心筋収縮能変動を関連心拍数によって正規化させる命令を含むように構成されうる。

40

【0018】

例 13 は、心筋収縮能の測度を取得することと、心筋収縮能の測度から心筋収縮能変動を判定することと、心筋収縮能変動を解析して心臓血管系の健全性の微候を提供することとを含む方法を表わす。

【0019】

例 14 では、例 13 の方法は、任意選択的に、心筋収縮能の測度を取得することが、心音、肺動脈圧、冠静脈圧、左心室圧、右心室圧、またはタイミング間隔の少なくとも 1 つの測度を取得して、心筋収縮能の測度を提供することを含むように実施されうる。

【0020】

50

例 15では、例 13または 14の方法は、任意選択的に、心筋収縮能変動を判定することが、時間領域変動パラメータを使用して、心筋収縮能変動を測定することを含むように実施されうる。

【0021】

例 16では、例 13～15のいずれか 1つまたはそれ以上の方法は、任意選択的に、心筋収縮能変動を判定することが、周波数領域変動パラメータを使用して、心筋収縮能変動を測定することを含むように実施されうる。

【0022】

例 17では、例 13～16のいずれか 1つまたはそれ以上の方法は、任意選択的に、心筋収縮能変動を判定することが、時間一周波数領域変動パラメータを使用して、心筋収縮能変動を測定することを含むように実施されうる。

10

【0023】

例 18では、例 13～17のいずれか 1つまたはそれ以上の方法は、任意選択的に、心筋収縮能変動を判定することが、非線形変動パラメータを使用して、心筋収縮能変動を測定することを含むように実施されうる。

【0024】

例 19では、例 13～18のいずれか 1つまたはそれ以上の方法は、任意選択的に、当該種の非線形変動パラメータから選択されたパラメータを使用することが、S1振幅の近似エントロピ (ApEn) を測定することを含むように実施されうる。

【0025】

例 20では、例 13～19のいずれか 1つまたはそれ以上の方法は、任意選択的に、心筋収縮能変動を判定することが、時間周期を用いて変動測定値を提供するように実施され、心筋収縮能変動を解析することが、変動測定値のトレンドを示してトレンド付き変動測定値を提供することと、トレンド付き変動測定値を閾値と比較して、比較結果を提供することと、この比較結果を使用して心臓状態を検出することとを含むように実施されうる。

20

【0026】

例 21では、例 13～20のいずれか 1つまたはそれ以上の方法は、任意選択的に、時間周期が 30 秒～24 時間の持続時間を有するエポックであるように実施されうる。

例 22では、例 13～21のいずれか 1つまたはそれ以上の方法は、任意選択的に、心筋収縮能変動の判定後に、CRT タイミングパラメータ、リード線位置、または電気的位置の少なくとも 1つを調整することと、調整後に収縮能変動を測定することと、心筋収縮能変動を増加させるために閉ループフィードバック方式で調整を継続することとをさらに含むように実施されうる。

30

【0027】

例 23では、例 13～22のいずれか 1つまたはそれ以上の方法は、任意選択的に、心筋収縮能の測度によって心筋収縮能変動を正規化することをさらに含むように実施されうる。

【0028】

例 24では、例 13～23のいずれか 1つまたはそれ以上の方法は、任意選択的に、心筋収縮能変動を関連心拍数によって正規化することをさらに含むように実施されうる。

40

例 25は、メモリ素子とこのメモリ素子に結合されたセンサ素子とからなる装置を表わし、当該センサは複数の心周期の複数の心臓徴候を感知し、複数の心周期の複数の計量をメモリ素子に保存するように構成される。当該装置は、複数の心周期の複数の心臓徴候を使用して心筋収縮能の測度を取得する手段を含む。また、当該装置は、心筋収縮能の測度から心筋収縮能変動を判定する手段と、この心筋収縮能変動を解析して、心臓血管系の健全性の徴候を提供する手段とを含む。

【0029】

本概要は、本特許出願の主題の概要を提供するものである。これは、排他的または網羅的な説明を提供するものではない。本特許出願に関するさらなる情報を提供するために「発明を実施するための形態」が含まれる。

50

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】医師－患者間の通信を可能にするシステムの各部を示す図。

【図2】埋め込み型医療機器（IMD）システムを示す接続図。

【図3】埋め込み型医療機器（IMD）を示すブロック図。

【図4】RR間隔およびS1振幅の2つの非線形変動計量に従う、 $\max dP/dT$ 、RR間隔、およびS1振幅を示す一群のグラフ。

【図5】選択された心拍変動計量の変化と $\max dP/dT$ の変化との関係の一例を示す一群の散布図。

【図6】RR間隔ベースの変動計量、収縮変動計量、および $\max dP/dT$ の関係を示す表。

10

【図7】選択されたS1変動計量の変化と $\max dP/dT$ の変化との関係の例を示す一群の散布図。

【図8】心臓血管系の健全性の微候を生成する方法を示すフローチャート。

【図9】患者用の装置を管理するための方法を示すフローチャート。

【図10】コンピュータ・システムの形態例における機械を示すブロック図であり、コンピュータ・システム内では、本明細書に記載される方法のいずれか1つを機械に実施させる1組または一連の命令が様々な実施形態に従って実行されてもよいことを示す図。

【発明を実施するための形態】

【0031】

20

図面は必ずしも一定の縮尺で描かれておらず、同様の参照符合は別の図においても同様のコンポーネントを表わす場合がある。異なる添え字を有する同様の参照符合は、同様のコンポーネントの別の事例を表わす場合がある。一部の実施形態は、以下の添付図面の図において、制限的なものではなく例示的なものとして示される。

【0032】

本明細書に記載する例は、心筋収縮能変動の測度を測定し、心筋収縮能変動の測度を使用するシステムおよび方法を含む。心筋収縮能は、前負荷及び後負荷と独立した刺激によって活性化される場合に筋繊維が縮む度合いとして一般に理解される。収縮能は、心筋機能の測度として使用されうる。心筋収縮能の測度は、異なる方法で取得でき、駆出率、心室収縮、冠状静脈、又は動脈圧力の間の圧力変化率、あるいはそうした測定値の代用物等を使用する。

30

【0033】

慢性心不全（CHF）において、収縮能は経時的に変化する。収縮能を経時的に記録する及びトレンド処理することによって、いくつかの予測値及び診断値を提供できる一方、収縮能変動は、新たな見識を患者の進行中の症状に提供するように使用できる。従って、心拍及び心拍変動に類似している方法によって、特定の時間周期の収縮能変動は、同じ期間の開始時の収縮能と終了時の収縮能とを単に比較するよりも様々な情報を提供することができる。同様に、収縮能変動をトレンド処理することによって、時間内に離散点において収縮能をトレンド処理するよりも様々な情報を提供できる。以下に、心筋収縮能変動（CCV）測度を計算及び使用する様々なシステム及び方法が記載される。

40

【0034】

システムの概要

図1は、医師－患者間の通信を可能にするシステムの各部を示す。図1の例では、患者100には、移動式または埋め込み型医療機器（埋め込み型医療機器）102が提供される。埋め込み型医療機器の例として、ペースメーカ、埋め込み型除細動器（ICD）、心臓再同期治療ペースメーカ（CRT-P）、心臓再同期治療除細動器（CRT-D）、肺動脈（PA）圧力センサ、神経刺激装置、深部脳刺激装置、人口内耳、または網膜インプラントが挙げられる。一部の例では、埋め込み型医療装置102は、生理学的データを感知し、生理学的測度／相関を導出し、後に通信または参照するためのデータを保存することができる。生理学的データの例として、埋め込み型電位図、体表面心電図、心拍間隔（

50

例えば、A A、V V、A V、またはV A間隔)、頻拍性不整脈識別用などの電位図テンプレート、圧力(例えば、心内圧または全身圧)、酸素飽和度、身体活動、心拍変動、心音、インピーダンス、呼吸、内因性脱分極振幅などが挙げられる。図1には唯一の埋め込み型医療装置102が示されているが、複数の埋め込み型医療装置102が埋め込まれてもよいことは理解される。例えば、特定の機能を有する医療機器が、それらの機能に従って設置されうる。さらに、埋め込み型医療装置102は、各々の装置が1つまたはそれ以上の機能を有する複数の装置から構成されうる。

【0035】

埋め込み型医療装置102は、計算装置106との接続104を用いた双方向通信が可能である。計算装置は、入力を受信し、命令を処理し、データを保存し、人間が読める形式でデータを提示し、他の装置と通信することができる装置でありうる。場合によっては、計算装置は「トランシーバ」と呼ばれうる。埋め込み型医療装置102は、計算装置106からコマンドを受け取り、1つまたはそれ以上の患者徴候を計算装置106に通信することもできる。患者徴候の例として、心拍、心拍変動、頻拍性不整脈エピソード、血流動態安定性、身体活動、治療歴、自律平衡運動トレンド、頻拍性不整脈識別用電位図テンプレート、心拍変動トレンドまたはテンプレート、または感知された生理学的データから得られるトレンド、テンプレート、または抽象概念が挙げられる。患者徴候は、前述の生理学的データなど、1つまたはそれ以上の生理学的徴候を含む。また、埋め込み型医療装置102は、1つまたはそれ以上の装置示度を計算装置106に通信しうる。装置示度の例として、リード／衝撃インピーダンス、ペーシング振幅、ペーシング閾値などの装置計量が挙げられる。ある一定の例では、埋め込み型医療装置102は、感知された生理学的信号データを計算装置106に通信することができ、この後、計算装置106は信号データを処理するために遠隔装置に通信することができる。

【0036】

典型的には、計算装置106は、患者100にごく近接させて配置されうる。計算装置106は、パーソナルコンピュータ、または医療機器プログラマなどの特殊装置に取り付けたり、結合したり、一体化したり、組み込みうる。ある例では、計算装置106は携帯装置でありうる。いくつかの例では、計算装置106は、特殊装置またはパーソナルコンピュータでありうる。ある例では、計算装置106は、リモート・サーバ・システム108と通信するように構成されうる。計算装置106とリモート・サーバ・システム108との通信リンクは、コンピュータまたは遠隔通信ネットワーク110を介して行なわれうる。ネットワーク110は、様々な例において、インターネット、衛星テレメトリ、セルラーテレメトリ、マイクロ波テレメトリ、またはその他の長距離通信ネットワークなど、1つまたはそれ以上の有線または無線ネットワーキングを含みうる。

【0037】

ある例では、1つまたはそれ以上の患者歩行可能または不能な外部センサ112は、計算装置106またはリモート・サーバ・システム108と通信するように構成されうるし、感知されたデータなどの情報の送受信が可能である。外部センサ112は、温度(例えば、体温計)、血圧(血圧計)、血液特性(例えば、血糖値)、体重、体力、知力、食事、または心臓特性など、患者の生理学的データを測定するために使用されうる。また、外部センサ112は、1つまたはそれ以上の環境センサを含みうる。外部センサ112は、様々な地理的位置(患者にごく近接させて、あるいは集団全体に分散されて)に設置されうるし、例えば、温度、大気質、湿度、一酸化炭素濃度、酸素濃度、大気圧、光度、および音など、非患者特性を記録しうる。

【0038】

また、外部センサ112は、患者からの主観的データを測定する装置を含みうる。主観的データは、客観的な生理学的データとは対照的に、患者の感情、知覚、および／または意見に関係している情報を含む。例えば、「主観的な」装置は、「ご気分はいかがですか?」、「痛みはいかがですか?」、「おいしいですか?」などの質問に対する患者の応答を測定しうる。また、このような装置は、「空はどんな色ですか?」や「外は晴れていま

すか？」など、観察データに関係している質問を提示するように構成されうる。当該装置は、患者を刺激して、視覚的な合図および／または聴覚的な合図を用いて患者からの応答データを記録する。例えば、患者は符号化された応答ボタンを押したり、キーパッドで適切な応答を入力したりすることができる。あるいは、応答データは、患者にマイクに向かって話し掛けさせ、この応答を処理するために音声認識ソフトウェアを使用することによって収集されうる。

【0039】

一部の例では、リモート・サーバ・システム108は、データベースサーバ114、メッセージングサーバ116、ファイルサーバ118、アプリケーションサーバ120、およびウェブサーバ122など、1つまたはそれ以上のコンピュータを備える。データベースサーバ114は、リモート・サーバ・システム108における他のサーバでありうるクライアントにデータベースサービスを提供するように構成されうる。メッセージングサーバ116は、リモート・サーバ・システム108のユーザに対して通信プラットフォームを提供するように構成されうる。例えば、メッセージングサーバ116は、電子メール通信プラットフォームを提供しうる。ショート・メッセージ・サービス(SMS)、インスタントメッセージ、またはページングサービスなどの他のタイプのメッセージングが使用されうる。ファイルサーバ118は、文書、画像、およびウェブサーバ122用または汎用の文書リポジトリとして他のファイルを保存するために使用されうる。アプリケーションサーバ120は、1つまたはそれ以上のアプリケーションをウェブサーバ122に提供し、あるいはクライアント-サーバアプリケーションをクライアント端末126に提供しうる。これらのサーバ114、116、118、120、および122によって提供されるこれらのサービスの一部を有効にするために、リモート・サーバ・システム108は運用データベース124を含みうる。運用データベース124は、様々な機能に使用されるし、1つまたはそれ以上の論理的または物理的に明確なデータベースから構成されうる。運用データベース124は、個々の患者、患者集団、患者臨床試験などの臨床医データを保存するために使用されうる。さらに、運用データベース124は、個々の患者、患者集団、患者臨床試験などの患者データを保存するために使用されうる。例えば、運用データベース124は、電子機器による医療記録システムからのコピー、一部、要約、またはその他のデータを含みうる。さらに、運用データベース124は、特定の患者または患者群に関する装置設定、特定臨床医または臨床医群に関する好ましい装置設定などの装置情報、装置メカ情報などを保存しうる。さらに、運用データベース124は、患者徴候の生データ、中間データ、または要約データを転帰見込み(例えば、患者集団プロファイルおよび対応する1年生存率曲線)とともに保存するために使用されうる。

【0040】

ある例では、1つまたはそれ以上のクライアント端末126は、ネットワーク110を介してローカルまたはリモートでリモート・サーバ・システム108に接続されうる。クライアント端末112は、様々な例において有線または無線でありうる接続128を用いてリモート・サーバ・システム108に通信可能に結合されうる。クライアント端末126の例としては、パーソナルコンピュータ、専用端末コンソール、携帯端末(例えば、携帯情報端末(PDA)または携帯電話)、または他の特殊装置(例えば、キオスク)が挙げられうる。様々な例では、1つまたはそれ以上のユーザは、クライアント端末126を用いてリモート・サーバ・システム108にアクセスしうる。例えば、顧客サービス担当者は、クライアント端末126を使用し、リモート・サーバ・システム108に保存された記録にアクセスして患者記録を更新しうる。別の例として、医師または臨床医は、患者診察に関するコメント、試験から、あるいはセンサまたはモニタによって収集された生理学的データ、治療履歴(例えば、埋め込み型医療機器でのショックまたはペーシング治療)、あるいは他の医師所見など、患者関連データを授受するためにクライアント端末126を使用しうる。

【0041】

一部の例では、埋め込み型医療装置102は、患者データを保存して状況に応じた治療

を提供するためのデータを使用するように構成されうる。例えば、過去の生理学的データを使用すると、埋め込み型医療装置 102 は、致死的な不整脈と非致死的な不整脈を識別して適切な治療を提供しうる。しかしながら、埋め込み型医療装置 102 で十分な量のデータを収集することによって履歴データの正確なベースラインを確立することが望ましい場合が多い。一部の例では、1 つまたはそれ以上の生理学的信号に対するベースラインを確立するために、ある「学習期間」（例えば、30 日間）が採用されうる。埋め込み型医療装置 102 は、ある例では、学習期間に等しい期間など、運用データの移動ウィンドウを保存することができ、さらに、その情報を患者のバイオリズムや生物学的事象の徴候のベースラインとして利用することができる。

【0042】

ベースラインが確立されると、次に、患者の急性疾患と慢性疾患が確率的に判定される。ベースラインは、過去の病歴を使用することによって、あるいは患者を患者集団と比較することによって確立されうる。ある例では、経時的な患者の病態変化を検出するためにある診断法において患者に基づくベースラインが採用される。患者由来のベースラインを使用する診断法の例を次節で説明する。

【0043】

ある例では、患者の診断法は、埋め込み型医療装置 102 によって自動的に収集されて保存されうる。これらの値は一定の時間周期（例えば、24 時間周期）を通じた患者の心拍や身体活動に基づくことができ、各診断パラメータは、時間周期の関数として保存されうる。一例では、心拍に基づく診断法において正常な内因性の拍動のみが利用される。心拍変動（HRV）患者診断法では、時間周期内の各間隔、例えば、24 時間の間に生じる 288 個の 5 分の間隔の各間隔における平均心拍が測定されうる。これらの間隔値から、最小心拍（Min HR）、平均心拍（Avg HR）、最大心拍（Max HR）、および平均 NN 間隔の標準偏差（SDANN）が計算されて保存されうる。一例では、埋め込み型医療装置 102 は、HRV Footprint（登録商標）患者診断を計算する。HRV Footprint（登録商標）患者診断は、心拍（連続する拍動間の間隔）と拍動間変動（連続する間隔と間隔との絶対差）の各組合せにおいて生じる 1 日の心拍数を計数する二次元ヒストグラムを含みうる。ヒストグラムの各ビン（bin）は、その組合せに対する 1 日の総数を含む。1 以上の計数を含むヒストグラムビンの百分率は、フットプリントパーセント（Footprint%）として日毎に保存されうる。また、埋め込み型医療装置 102 は、Activity Log（登録商標）患者診断（Activity%）を提供することができ、これは患者身体活動の一般的な測度を含みうるし、装置ベースの加速度計信号が閾値を超えた期間毎の百分率として報告されうる。

【0044】

他の例では、心拍変動は、1 つまたはそれ以上の時間、周波数、時間一周波数、または非線形測定値を単独で、あるいは組み合わせて使用して計算されうる。このタイプの計算に使用されうる 23 個の変動パラメータは、11 個の時間領域計量、すなわち、平均値、中央値、正常拍動間の標準偏差（SDNN）、正常拍動間の四分位範囲（IQRNN）、変動係数（CV）、逐次差分の標準偏差（SDSD）、逐次差分の四分位範囲（IQRSD）、正規化 IQRSD（NIQRSD）、逐次差分の二乗平均平方根（RMSSD）、逐次差分の変動係数（CVS）、および $> 50 \text{ ms}$ の隣接する正常間隔間の差の百分率（pNN50）；4 つの周波数領域計量：高および低周波数範囲（HF、LF）における出力、出力比（LF/HF）、および総出力；3 つの時間一周波数計量：高および低周波ウェーブレット出力（HFW、LFW）および出力比（LFW/HFW）；5 つの非線形計量：近似エントロピー（ApEn）、ポアンカレプロットによる X-Y 散布図（SigXY）、フラクタクル次元（FD）、およびトレンド除去ゆらぎ解析（DFA1 および DFA2）を含む。時間、周波数、または時間一周波数タイプの計量の 1 つでない他の計量に加えて、5 つの非線形計量に関連する変動パラメータは、一般に、「非線形計量の群（class）」と称されうる。それゆえ、この説明を目的としてある種の非線形計量を参照するとき、このような参照は、5 つの既知の非線形計量および非線形計量であると後に認識

10

20

30

40

50

される他のすべての心拍変動計量（すなわち、時間、周波数、または時間一周波数計量として分類されない計量）とを含んでいるものと理解されるであろう。

【0045】

図2は、埋め込み型医療機器（IMD）システム200を示す接続図である。埋め込み型医療機器システム200は、心臓206内部に配置されるリードシステム204に結合された埋め込み型医療機器202を含む。リードシステム206は、心臓再同期治療（CRT）を目的として冠状静脈に埋め込むように設計されうる。リードシステム206は、リードシステム206を能動的に測定し制御して心臓ペーシング治療を提供する検出／エネルギー供給システム208を含む埋め込み型医療機器202に結合されうる。

【0046】

検出器／エネルギー供給システム208は、典型的に、電源と、アナログ／デジタル（A／D）コンバータ（図示せず）に結合されたプログラマブル回路（例えば、マイクロプロセッサ）とを含む。電極および圧力センサなどの様々なリードシステム装置が、感知／データ収集用のA／Dコンバータにインタフェース接続されうる。あるいは、アナログ調整（例えば、フィルタ処理）がA／Dコンバータとインタフェース接続する前のセンサ信号に適用されうる。また、検出器／エネルギー供給システム208は、エネルギー供給システム（図示せず）を利用する。エネルギー供給システムは、充電キャパシタおよび信号調整回路を含みうる。エネルギーシステムは、D／Aコンバータを介してプログラマブル回路にインタフェース接続されうる。検出器／エネルギー供給システム208のコンポーネントおよび機能については、図3を参照して以下でさらに説明する。

【0047】

埋め込み型医療機器システム200は、電気機械的タイミングに基づく治療制御法を実施するために使用されうる。埋め込み型医療機器202は、リードシステム204に電気的および物理的に結合されうる。埋め込み型医療機器202のハウジングおよび／またはヘッダは、心臓206に電気刺激エネルギーを供給して心臓の電気活性を感知するために使用される1つまたはそれ以上の電極220および222を組み込みうる。埋め込み型医療機器202は、缶（can）電極222として埋め込み型医療機器ハウジングのすべてまたは一部を利用しうる。埋め込み型医療機器202は、例えば、埋め込み型医療機器202のヘッダまたはハウジングに設置される不関電極220を含みうる。埋め込み型医療機器202が缶電極222および不関電極220の両方を含む場合、電極220および222は電氣的に互いに絶縁されうる。

【0048】

心臓206は、右心房210、右心室212、左心房214、および左心室216などの、複数の生理学的構造物を含む。リードシステム204は、様々な方法を用いて冠状静脈洞の中に埋め込まれうる。図2に示すこのような1つの方法は、左鎖骨下静脈または左橈側皮静脈などの経皮アクセス血管に開口を形成することを伴う。ペーシングリード線は、上大静脈を経由して心臓の右心房210内に導かれうる。リードシステム204は、右心房210から冠静脈洞入口部の中に送られうる。冠静脈洞入口部は、右心房210への冠状静脈洞218の開口部である。リードシステム204は、冠状静脈洞218を経由して左心室216の冠状静脈に導かれうる。リードシステム204の遠位端は、冠状静脈の中に留まりうる。

【0049】

リードシステム204は、ペーシング信号を心臓206に提供し、心臓206によって生成される電気心臓信号を検出し、血液酸素飽和度を感知するために使用されうるし、さらに、不整脈などの心臓疾患を治療するためにある一定の予め定められた条件下で心臓206に電気エネルギーを供給するために使用されうる。リードシステム204は、ペーシング、感知、および／または除細動に使用される1つまたはそれ以上の電極を含みうる。図2に示す例では、リードシステム204は、心臓内右心室（RV）リードシステム224、心臓内右心房（RA）リードシステム226、心臓内左心室（LV）リードシステム228、および心臓外左心房（LA）リードシステム230を含む。リードシステム204

は、電気機械的タイミング法に基づく治療に使用されうる。他のリード線および／または電極は追加的または代替的に使用されうる。

【0050】

リードシステム204は、人体に埋め込まれた心臓内リード線224、226、228を含み、心臓内リード線224、226、228の各部は心臓206に挿入されうる。心臓内リード線224、226、228は、心臓206の電気活性を感知し、心臓206に電気刺激エネルギー、例えば、様々な不整脈を治療するためのペーシングパルスおよび／または除細動ショックを供給する心臓206内に定置可能な1つまたはそれ以上の電極を含む。

【0051】

また、リードシステム204は、電極、例えば、1つまたはそれ以上の心腔を感知および／またはペーシングする、心臓206の外部の位置に定置された心外膜電極またはセンサ232および234を有する1つまたはそれ以上の心臓外リード線230を含みうる。

【0052】

右心室リードシステム224は、SVCコイル236、右心室コイル238、右心室チップ電極240、および右心室リング電極242を含む。右心室リードシステム224は、右心房210を通して右心室212の中に延在する。特に、右心室チップ電極240、右心室リング電極242、および右心室コイル電極238は、心臓への電気刺激パルスを感じ取りこれを供給するために右心室212内の適切な位置に定置されうる。SVCコイル236は、心臓206の右心房210内の適切な位置に、または右心房210につながる大静脈に定置されうる。

【0053】

一構成では、缶電極222を基準とした右心室チップ電極240は、右心室212における単極ペーシングおよび／または感知を実施するために使用されうる。右心室212における双極ペーシングおよび／または感知は、右心室チップ電極240および右心室リング電極242を用いて実施されうる。さらに別の構成では、右心室リング電極242は、任意選択的に、省略され、双極ペーシングおよび／または感知が、例えば、右心室チップ電極240および右心室コイル238を用いて実現されうる。右心室リードシステム224は、一体化された双極ペースおよび／またはショックリード線として構成されうる。右心室コイル238およびSVCコイル236は、除細動電極でありうる。

【0054】

左心室リード線228は、左心室216をペーシングおよび／または感知する左心室216内またはその周囲の適切な位置に設置された左心室遠位電極244および左心室近位電極246を含む。左心室リード線228は、上大静脈を経由して心臓の右心房210内に導かれうる。左心室リード線228は、右心房210から、冠静脈洞入口部、冠状静脈洞218の開口部の中に配置されうる。左心室リード線228は、冠状静脈洞218を通して左心室216の冠状静脈に導かれうる。この静脈は、リード線が心臓の右側から直接アクセスできない左心室216の表面に達して心筋を去る血液の血中酸素濃度を感知するアクセス経路として使用されうる。左心室リード線228の配置は、鎖骨下静脈アクセスと、左心室に最も近くに左心室電極244および246を挿入するように予め形成されたガイドカテーテルとによって達成されうる。

【0055】

左心室216内の単極ペーシング／感知は、例えば、缶電極222を基準とした左心室遠位電極244を使用することによって実施されうる。左心室遠位電極244および左心室近位電極246は、左心室216の双極感知および／またはペース電極として一緒に使用されうる。左心室リード線228および右心室リード線224は、埋め込み型医療機器202とともに、心不全の様々な症状に苦しむ患者の心拍出効率を高めて心室が実質的に同時にあるいは段階的にペーシングされるように心臓再同期治療を提供するために使用されうる。

【0056】

右心房リード線 226 は、右心房 210 を感知しペースングするために右心房 210 内の適切な位置に定置された右心房チップ電極 248 および右心房リング電極 250 を含む。一構成では、例えば、缶電極 222 を基準とした右心房チップ電極 248 は、右心房 210 内に単極ペースングおよび／または感知を提供するために使用されうる。別の構成では、右心房チップ電極 248 および右心房リング電極 250 は、双極ペースングおよび／または感知を提供するために使用されうる。

【0057】

左心室リード線 228 は、圧力トランスデューサ 252 を含む。圧力トランスデューサ 252 は、例えば、マイクロ電気機械システム (MEMS) でありうる。MEMS 技術では、シリコンなどの材料で微小な機械装置を組み立てるために半導体技術が採用される。圧力トランスデューサ 252 は、血流に曝される微小測定容量のトランスデューサまたは圧電抵抗トランスデューサを含む。また、抵抗歪みゲージなどの他の圧力トランスデューサ技術が圧力トランスデューサ 252 として採用されうる。圧力トランスデューサ 252 は、左心室リード線 228 の長さに沿って配置される 1 つまたはそれ以上の導体に結合されうる。圧力トランスデューサ 252 は、左心室リード線 228 と一体化されうる。圧力トランスデューサ 252 などのトランスデューサは、電気機械的遅延 (EMD) 情報を測定するのに有用な肺動脈 (PA) 圧情報を測定するために使用されうる。

【0058】

図 3 は、埋め込み型医療機器 (IMD) 202 を示すブロック図である。埋め込み型医療機器 202 は、電気機械的タイミングに基づく治療制御に適している場合がある。埋め込み型医療機器 202 は、機能ブロックに分割されうる。これらの機能ブロックが配置されうる構成は数多く存在し、図 3 に示す例は可能な 1 つの配置にすぎないことは当業者によって理解されるであろう。さらに、埋め込み型医療機器 202 は、プログラマブル・マイクロプロセッサ・ベースの論理回路を意図するが、他の回路による実施も採用されうる。

【0059】

埋め込み型医療機器 202 は、心臓から心臓信号を受信して電気刺激エネルギーをペースングパルスおよび／または除細動ショックの形で心臓に供給する回路を含む。一実施形態では、P 型埋め込み型医療機器 900 の回路は、ケースに収められ人体に埋め込むのに適したハウジングに密閉される。埋め込み型医療機器 202 への電源は、電気化学バッテリー 300 によって供給されうる。コネクタブロック (図示せず) は、リード線システムの導体を埋め込み型医療機器 202 の回路に物理的および電氣的に取り付けるために提供される埋め込み型医療機器 202 のハウジングに取り付けられうる。

【0060】

埋め込み型医療機器 202 は、制御システム 302 およびメモリ 304 を含むプログラマブル・マイクロプロセッサ・ベース・システムでありうる。メモリ 304 は、様々なペースング、除細動、および感知モードを他のパラメータとともに保存しうる。さらに、メモリ 304 は、埋め込み型医療機器 202 の他のコンポーネントによって受信される信号を示すデータを保存しうる。メモリ 302 は、例えば、過去の EMT/EMD 情報、血中酸素濃度、血流情報、灌流情報、心音、心運動、EGM、および／または治療データの保存に使用されうる。病歴データストレージは、例えば、トレンド処理 (trending) またはその他の診断目的に使用される長期の患者モニタリングから得られたデータを含む。病歴データは、他の情報と同様に、必要または要望に応じて外部プログラマ 306 に送信されうる。

【0061】

制御システム 302 およびメモリ 304 は、埋め込み型医療機器 202 の動作を制御するために埋め込み型医療機器 202 の他のコンポーネントと連携しうる。制御システム 302 は、ペースング刺激に対する心臓応答を分類する心臓応答分類プロセッサ 308 を組み込む。制御システム 302 は、ペースメーカー制御回路 310、不整脈検出器 312、心臓信号形態解析用テンプレートプロセッサ 314、1 つまたはそれ以上のセンサに基づく

血液灌流、血流、および／または血圧を測定するように構成された血液検出器 316 などのさらなる機能部品を含みうる。制御システム 302 は、任意選択的にあるいは追加的に、例えば、加速度計、マイクロフォン、圧力トランスデューサ、インピーダンスセンサ、または他の運動または音を感知する装置からのセンサ情報を用いて機械的な心臓活動を検出するように構成された機械的心臓活動検出器 318 を含みうる。

【0062】

テレメトリ回路 320 は、埋め込み型医療機器 202 と外部プログラマ 306 との間に通信を提供するために実現されうる。ある例では、テレメトリ回路 320 およびプログラマ 306 は、信号およびデータを送受信するためにワイヤ・ループ・アンテナおよび無線周波数遠隔測定リンクを用いて通信する。こうして、プログラミングコマンドおよび他の情報、埋め込み中および埋め込み後にプログラマ 306 から制御システム 302 に転送されうる。さらに、例えば、EMT/EMD、捕捉閾値、捕捉検出、および／または心臓応答の分類に関する保存された心臓データは、他のデータとともに、埋め込み型医療機器 202 からプログラマ 306 に転送されうる。

【0063】

また、テレメトリ回路 320 によって、埋め込み型医療機器 202 は埋め込み型医療機器 202 の外部にある 1 つまたはそれ以上の受信装置またはシステムと通信しうる。例として、埋め込み型医療機器 202 は、テレメトリ回路 320 を経由して患者装用、患者携帯、またはベッドサイド通信システムと通信しうる。一構成では、1 つまたはそれ以上の生理学的または非生理学的センサ（患者の皮下、皮膚、または外部）は、BLUETOOTH（登録商標）または IEEE 802 規格などの周知の通信規格に適応するインタフェースなど、短距離無線通信インタフェースが装備されうる。このようなセンサによって取得されるデータは、テレメトリ回路 320 を介して埋め込み型医療機器 202 に通信されうる。なお、無線トランスミッタまたはトランシーバを備える生理学的または非生理学的センサは、患者外部の受信システムと通信しうる。埋め込み型医療機器 202 と通信する外部センサは、本発明の実施形態に従って電気機械的タイミングおよび／または遅延を測定するために使用されうる。

【0064】

図 2 に示され図 3 で再現されるように、1 本または複数本のリード線が埋め込み型医療機器 202 に結合され、感知および治療のために提供されうる。図 3 に示す例では、電極は、右心房チップ 248、右心房リング 250、右心室チップ 240、右心室リング 242、右心室コイル 238、SVC コイル 236、左心室遠位電極 244、左心室近位電極 246、左心房遠位電極 234、左心房近位電極 232、不関電極 220 を含み、缶電極 222 はスイッチマトリクス 322 を介して感知回路 324、326、328、330、および 332 に結合されうる。

【0065】

右心房感知回路 324 は、心臓の右心房から電気信号を検出して増幅する働きをする。右心房の双極感知は、例えば、右心房チップ 248 と右心房リング 250 の間に発生する電圧を感知することによって実施されうる。単極感知は、例えば、右心房チップ 248 と缶電極 222 の間に発生する電圧を感知することによって実施されうる。右心房感知回路 324 からの出力は、制御システム 320 に結合されうる。

【0066】

右心室感知回路 326 は、心臓の右心室から電気信号を検出して増幅する働きをする。右心室感知回路 326 は、例えば、右心室心拍数チャネル 334 および右心室ショックチャネル 336 を含みうる。右心室チップ電極 240 を使用して感知された右心室心臓信号は、右心室近接場信号でありうるし、右心室心拍数チャネル信号によって表わされうる。双極右心室心拍数チャネル信号は、右心室チップ 240 と右心室リング 242 の間に発生する電圧として感知されうる。代替的には、右心室の双極感知は、右心室チップ電極 240 および右心室コイル 238 を用いて実施されうる。右心室の単極心拍数チャネル感知は、例えば、右心室チップ 240 と缶電極 222 の間に発生する電圧を感知することによ

て実施されうる。

【0067】

右心室コイル電極238を使用して感知される右心室心臓信号は、右心室形態または右心室ショックチャネル信号とも称される非近接場信号でありうる。具体的には、右心室ショックチャネル信号は、右心室コイル238とSVCコイル236の間に発生する電圧として検出されうる。また、右心室ショックチャネル信号は、右心室コイル238と缶電極222の間に発生する電圧として検出されうる。別の構成では、缶電極222とSVCコイル電極236は、電氣的に短絡可能であり、右心室ショックチャネル信号は、右心室コイル238と缶電極222／SVCコイル236の組合せとの間に発生する電圧として検出されうる。

10

【0068】

左心房心臓信号は、心外膜電極として構成されうる1つまたはそれ以上の左心房電極232、234を使用して感知されうる。左心房感知回路328は、心臓の左心房からの電気信号を検出して増幅する働きをする。左心房の双極感知および／またはペーシングは、例えば、左心房遠位電極234および左心房近位電極232を用いて実施されうる。左心房の単極感知および／またはペーシングは、例えば、左心房遠位電極234から缶電極222または左心房近位電極232から缶電極222を用いて達成されうる。

【0069】

左心室感知回路330は、心臓の左心室からの電気信号を検出して増幅する働きをする。左心室の双極感知は、例えば、左心室遠位電極244と左心室近位電極246の間に発生する電圧を感知することによって実施されうる。単極感知は、例えば、左心室遠位電極244または左心室近位電極246と缶電極222との間に発生する電圧を感知することによって実施されうる。任意選択的に、左心室コイル電極（図示せず）は、患者の心臓血管系、例えば、左心臓に隣接する冠状静脈洞に挿入されうる。左心室電極244、246、左心室コイル電極（図示せず）、および／または缶電極222の組合せを用いて検出された信号は、左心室感知回路330によって感知されて増幅されうる。左心室感知回路330の出力は、制御システム302に結合されうる。

20

【0070】

誘発応答感知回路332は、心臓応答を分類するための電極の様々な組合せを用いて発生する電圧を感知して増幅する働きをする。

30

1つまたはそれ以上の感知回路324、326、238、330、332は、心収縮に対応する電氣的脱分極を含む内因性心臓信号を受信する感知増幅器（図示せず）を含む。感知増幅器は、このような入力心臓脱分極を検出して出力電気信号を制御システム302または埋め込み型医療機器202の他の部分に提供しうる。ある例では、感知増幅器は、さらに、心収縮に関連する所望の電気脱分極を検出するためにフィルタ回路またはその他の信号処理回路も含む。また、埋め込み型医療機器202は、検知された電気脱分極信号を受信してその出力デジタル表現を提供するアナログーデジタル（A／D）コンバータ（図示せず）を含む。ある例では、A／Dコンバータは、感知増幅器によって電気信号出力をサンプリングする関連のサンプルホールド回路を含む。ピーク検出器（図示せず）が、A／Dコンバータからデジタル化された信号を受け取って、心収縮に関連する信号ピークを検出しうる。これらの信号ピークは、心室心収縮に関連するQRS群にR波を含む。心房性脱分極に関連するP波を用いて心房心収縮を検出するために開示された構造および技術も使用されうる。ことが理解される。

40

【0071】

ピーク検出器は、各R波のタイミングに関する情報を心拍間隔抽出モジュール（図示せず）に出力しうる。この情報に基づいて、心拍間隔抽出モジュールは、定期的にサンプリングされうる、例えば、このようなサンプル間の時間差が均一でありうる離散時間信号を提供する。このような各サンプルは、検出された心拍に対応する関連の時間間隔（「心拍間隔」）を含む。

【0072】

50

制御システム 320 内にあるペースメーカ制御 310 は、適切な条件下で予め確立されたペースング療法に従ってペースング信号をそれぞれ右心室チップ電極 240 および右心房チップ電極 248 に通信する。ペースング療法に従って発生する制御信号は、右心房ペースング回路 334、左心房ペースング回路 336、左心室ペースング回路 338、および右心室ペースング回路 340 の 1 つまたはそれ以上のペースング回路に送信されるペースメーカ制御 310 で開始されうる。ある例では、ペースングパルスは、右心室ペースング回路 338 によって右心室に、かつ／または右心房ペースング回路 334 によって右心房に提供されてもよい。

【0073】

電氣的除細動または除細動の制御信号は、高いエネルギーパルスを開始させるために制御システム 302 で発生されてもよい。高エネルギー電氣的除細動または除細動パルスは、細動または頻脈の検出に応答して除細動パルス発生器 342 によって発生されうる。高エネルギー電氣的除細動または除細動パルスは、例えば、心室頻脈または心室細動を停止させるために、リード線によって右心室に導かれうる。

【0074】

ケーススタディ

実験動物の冠動脈閉塞を管理する間に様々な心拍変動 (HRV) 測度を解析する研究が行なわれていた。生理学的データが、閉塞前および閉塞後に収集された。データは、左心室圧力、心音、および心電図 (ECG) 記録を含んでいた。左心室 (LV) 圧力は侵襲的カテーテルを用いて得られ、心音は表面加速度計を用いて得られた。心電図から、R ピークが検出された。これらの R ピークは、その後に測定される RR 間隔を識別するために使用された。RR 間隔は、5 分のエポックに分解され、各種の時間領域、周波数領域、時間一周波数領域、および非線形計量を含む 23 個の心拍変動計量を用いて解析された。

【0075】

詳細には、23 個の変動計量は、11 個の時間領域計量、すなわち、平均値、中央値、正常拍動間の標準偏差 (SDNN)、正常拍動間の四分位範囲 (IQRNN)、変動係数 (CV)、逐次差分の標準偏差 (SDSD)、逐次差分の四分位範囲 (IQRSD)、正規化した逐次差分の四分位範囲 (NIQRSD)、逐次差分の二乗平均平方根 (RMSSD)、逐次差分の変動係数 (CVS)、および $> 50 \text{ ms}$ の隣接する正常間隔間の差の百分率 (pNN50)；4 つの周波数領域計量：高および低周波範囲 (HF、LF) における出力、出力比 (LF/HF)、および総出力；3 つの時間一周波数計量：高および低周波ウェーブレット出力 (HFW、LFW) および出力比 (LFW/HFW)；5 つの非線形計量：近似エントロピー (ApEn)、ポアンカレプロットによる X-Y 散布図 (SigXY)、フラクタル次元 (FD)、およびトレンド除去ゆらぎ解析 (DFA1 および DFA2) を含む。

【0076】

また、R ピークは、左心室圧および心音から血流動態測定を開始する合図を送るために使用された。左心室圧信号は、まず個々の拍動を抽出するために R 波マーカを用いて解析された。各拍動は、この後、左心室 dP/dT 信号を発生するために微分された。R ピーク位置の後に開始する 200 ms ウィンドウを用いて、左心室 dP/dT の最大値 ($\max \text{ dP/dT}$) が抽出された。 $\max \text{ dP/dT}$ は、虚血に起因する左心室性能 (収縮能) の低下を定量化するための基準測度として使用されうる。

【0077】

また、R ピークは、心音信号を解析するために使用された。最初の各心音拍動は、R ピークマーカを用いて取得された。各波形は、この後、20 Hz ~ 90 Hz の遮断周波数を有する帯域通過フィルタでフィルタ処理された。R ピーク後の 250 ms ウィンドウは、候補 S1 ピークを測定するために使用された。この後、試験期間中の最大の最も整合性のある S1 ピークを測定するために、動的プログラミングによる追跡アルゴリズムが採用された。

【0078】

種々のパラメータ（例えば、RR間隔、 $\max dP/dT$ 、およびS1振幅）と一定の変動計量との関係の例を示すために代表的なデータセットが提示されうる。図4は、RR間隔およびS1振幅の2つの非線形変動計量とともに、 $\max dP/dT$ 、RR間隔、およびS1振幅を示す一群のグラフである。示される変動計量は、虚血に起因する左心室性能（ $\max dP/dT$ ）の変化を最も予測しているものと思われる。試験の過程において、 $\max dP/dT$ が減少し、閉塞後に著しく低下している。バルーン拡張閉塞は、自律的補償機構によるものと考えられる収縮能の反射性増加をもたらした。収縮能の増加はまた、RR間隔およびこのRR間隔から生じたSigXYの変化にも反映された。バルーン拡張の直後の期間は、自律反射によるものと考えられる比較的高いSigXYを有した。

10

【0079】

虚血プロトコル中、左心室収縮能は、 $\max dP/dT$ による測定では平均で18.5%に減少していた。部検中に測定された乏血性腫瘍と $\max dP/dT$ の変化との間に一定の関係は見られなかった。虚血に起因する変化を評価するために、 $\max dP/dT$ の変化が左心室収縮能変化の基準として採用された。

【0080】

先に触れた23個の計量は、プロトコル中にすべての5分エポックからのRR間隔に対して測定された。計量は閉塞の前後に解析され、これらの計量の変化は $\max dP/dT$ の変化と比較された。変動計量の多くは、 $\max dP/dT$ の変化と十分な相関が見られた。図5は、選択された心拍変動計量と $\max dP/dT$ の変化との関係の例を示す一群の散布図である。図6は、RR間隔ベースの変動計量、収縮変動計量、および $\max dP/dT$ の関係を示す表である。RR間隔の線形測度は $\max dP/dT$ （ $r \sim 0.7$ ）と中程度の相関を示したが、RR間隔のポアンカレプロット（SigXY）によるX-Y拡がりなどの非線形測度の一部は、 $\max dP/dT$ （ $r = -0.92$ ）と比較的高い相関を示した。図5を再び参照すると、散布図は、RR間隔が虚血中の収縮能の変化と高い相関がないかもしれないが、変動パラメータ（例えば、SigXY）は新たな予測情報を提供しうる。

20

【0081】

また、先に触れた23個の計量は、プロトコル中にすべての5分エポックの間のS1振幅に対して測定された。閉塞前後のこれらの計量の変化は、この後、対応する期間中に $\max dP/dT$ の変化と比較された。図7は、選択されたS1変動計量の変化と $\max dP/dT$ の変化との関係の例を示す一群の散布図である。図6を再び参照すると、S1間隔ベースの変動計量と $\max dP/dT$ の変化とのすべての関係の例が示される。S1振幅ベースの計量の変化と $\max dP/dT$ の変化との間には緩やかな相関があるが、非線形測度、例えば、S1振幅のApEnの少なくとも1つは、虚血に起因する収縮能の変化と高い相関が（ $r = 0.96$ ）があることが観察された。

30

【0082】

前述のように、RR間隔およびS1振幅の多数の線形および非線形変動計量が虚血検出に使用されうる。心拍変動（SigXY）およびS1（ApEn）の変化は、バルーン閉塞プロトコル中に $\max dP/dT$ によって測定されるような左心室収縮能と高い相関がある。これらの調査結果は、心臓負荷の増加を補償するためのメカニズムとして虚血事象中の自律神経系の緊張の変化に関係している場合がある。非線形測度によって計算される、2つの非侵襲的センサ、心電図および心音図からの信号の変動は、左心室圧の変化と高い相関がありうる。

40

【0083】

運用例

図8は、心臓血管系の健全性の微候を生成する方法800を示すフローチャートである。802において、心筋収縮能の測度が取得されうる。心筋収縮能は様々な方法で得られうる。ある例では、心筋収縮能の測度は、心音、肺動脈圧、冠静脈圧、左心室圧、右心室圧、またはタイミング間隔の少なくとも1つを測定することによって取得されうる。

50

【0084】

804において、心筋収縮能変動（CCV）は、心筋収縮能の測度から判定されうる。変動は、5分エポック、20分エポックなどの様々な時間周期にわたって、あるいは時間毎、日毎、週毎、月毎など、さらに大きい間隔で判定されうる。

【0085】

ある例では、CCVは、心筋収縮能変動を測定するために時間領域変動パラメータを使用することによって判定されうる。時間領域パラメータは、平均値、中央値、正常拍動間隔の標準偏差（SDNN）、正常拍動間の四分位範囲（IQRNN）、変動係数（CV）、逐次差分の標準偏差（SDSD）、逐次差分の四分位範囲（IQRSD）、正規化IQRSD（NIQRSD）、逐次差分の二乗平均平方根（RMSSD）、逐次差分の変動係数（CVS）、および $>50\text{ms}$ の隣接する正常間隔間の差の百分率（pNN50）を、時間の関数である他のパラメータとともに含みうる。

10

【0086】

ある例では、CCVは、心筋収縮能変動を測定するために周波数領域変動パラメータを使用することによって判定されうる。周波数領域パラメータは、高および低周波数範囲（HF、LF）の出力、出力比（LF/HF）、および総出力を周波数の関数である他のパラメータとともに含みうる。

【0087】

ある例では、CCVは、心筋収縮能変動を測定するために時間一周波数領域変動パラメータを使用することによって判定されうる。時間一周波数領域パラメータは、高および低周波数ウェーブレット出力（HFW、LFW）および出力比（LFW/HFW）を時間および周波数の関数である他のパラメータとともに含みうる。

20

【0088】

ある例では、CCVは、心筋収縮能変動を測定するために非線形変動パラメータを使用することによって判定されうる。非線形変動パラメータは、近似エントロピ（ApEn）、ポアンカレプロットからのX-Y散布図（SigXY）、フラクタル次元（FD）、およびトレンド除去ゆらぎ解析（DFA1およびDFA2）を、時間、周波数、および時間一周波数パラメータに含まれない他のパラメータとともに含む。さらなる例では、当該種の非線形変動パラメータから選択されたパラメータを使用することは、S1振幅の近似エントロピ（ApEn）を測定することを含む。

30

【0089】

ある例では、心筋収縮能変動を判定することは、変動測定値を提供するためにある時間周期を用いて実施されうる。ある例では、時間周期は30秒～24時間の持続時間を有するエポックでありうる。特定の例では、時間周期は5分エポックでありうる。さらなる例では、日毎、月毎、四半期毎など、他の時間間隔が使用されうる。

【0090】

心筋収縮能変動を解析することは、トレンド付き変動測定値を提供するために変動測定値のトレンドを示すことを含みうる。トレンド付き変動測定値は、この後、閾値と比較され比較結果を提供し、この比較結果を用いて心臓状態が検出されうる。ある例では、ベースライン値が比較において使用されうる。ベースライン値は、閾値の代わりにあるいは閾値に加えて使用されうる。例えば、ベースライン値および閾値の小さい方が比較において使用されうる。別の例として、2つの値の平均など、ベースライン値および閾値に関係する数学関数が使用されうる。ベースライン値は、個々の患者病歴、患者集団、臨床研究、許容値または目標値の医学会における一般認識などを用いて確立されうる。

40

【0091】

806において、CCVは、心臓血管系の健全性の微候を提供するために解析されうる。ある例では、心臓血管系の健全性の微候は、虚血性心臓状態に関係している可能性がある。例えば、比較的大きな変動は、比較的健康な心臓状態に関連している可能性がある。逆に、低いCCVは、虚血性心臓状態を示している可能性がある。特定のCCV値に基づいて心臓血管系の健全性の具体的な微候を検出するために、閾値、フィルタ、トレンド、

50

およびその他の方法が採用されうる。

【0092】

ある例では、CCVのトレンドを示すことは、トレンドデータの解析から独立して実施されうる。例えば、CCVが1つまたはそれ以上の期間にわたってトレンドとして示されうるし、その後、トレンドデータは、人、システム、またはプロセスに提供されうる。トレンド付きCCVは、この後、例えば、病状の進行を評価するために臨床医によって、あるいは心筋収縮能変動と他の心臓血管系の状態との相関を調査するために研究者によって様々な方法で採用されうる。

【0093】

さらなる例では、心筋収縮能変動の判定後、CRTタイミングパラメータ、リード線位置、または電気的位置の少なくとも1つが調整されうる。収縮能変動は、当該調整の後に再び測定されうるし、その後、心筋収縮能変動を高めるために継続的に調整されうる。CCVの減少は、心不全の一般的な悪化と相関性がありうる。しかしながら、人が正常よりも高いCCVに直面している場合、人のCCVを正常レベルに向けて調整するためにCCVの減少が採用されうる。それゆえ、ある例はCCVを増加させるための調整を含むが、CCVの測定後、正常なCCV、すなわち目標CCVを実現すべくCCVを増減するためにCRTタイミングパラメータ、リード線位置、または電気的位置の1つまたは複数に対して継続的な調整がなされうる。

【0094】

さらにあるいは選択的に、他の治療が1つまたはそれ以上のCCV測定値に基づいて経時的に適応調整されうる。例えば、薬物療法、運動療法などがCCVを改善する（CCVを増減させて正常または目標レベルに導く）ために調整されうる。

【0095】

さらなる例では、心筋収縮能変動は心筋収縮能の測度によって正規化されうる。さらなる例では、心筋収縮能変動は関連心拍数によって正規化されうる。心筋収縮能または心拍のいずれか一方または両方を正規化することによって、比較がより容易になされ、より正確になりうる。

【0096】

図9は、患者装置を管理する方法900を示すフローチャートである。902において、1つまたはそれ以上の測定が開始される。例えば、心音及び心電図が体内の又は体外の装置から取得される。心電図信号が解析され、R波マーカが取得され、このR波マーカは、次に心音信号内の個々の拍動を抽出するために使用される。次に、各拍動は微分され、左心室dP/dT信号を発生する。これは、拍動間の収縮能の測度を提供する。904において、1つまたはそれ以上のペーシングパラメータが設定されうる。ペーシングパラメータは、様々なペーシング、除細動、感知モードに関するパラメータを含むが、これらに限定されない。例えば、ペーシング装置に関連して、ペーシング振幅、ペーシング頻度、およびパルス幅などの様々なパラメータが臨床医などの診療従事者によって設定または調整されうる。906において、心筋収縮能変動（CCV）が測定されうる。ある例では、CCVは、S1振幅の近似エントロピを測定することによって判定される。ある例では、CCVは、前述のように、方法800を用いて実施されうる。908において、CCVが最適であるか、あるいは向上しているかが判定されうる。CCVが最適ではないか、あるいは少なくとも改善していないとき、方法900はペーシングパラメータを修正するためにブロック904に戻り、方法900はブロック906において再びCCVを評価する流れに従う。ペーシングパラメータは図9に関連して説明されているが、CCVを最適化するためのリード線再配置や電気的再配置など、患者の装置に対するいかなる変更もブロック904において実施されうる。例として、複数組のペーシングパラメータを経時的に発生させて使用し、使用される各組の有効性を追跡し、ペーシングパラメータを変更してCCVを増加または最適化しうる。

【0097】

機械構造の例

10

20

30

40

50

図10は、コンピュータ・システム1000の例の機械のブロック図であり、この機械に本明細書に記載されるいずれか1つまたはそれ以上の方法を実体化する1組の命令が実行されう。ある代替的な例では、機械は独立した装置として機能し、他の機械に接続（例えば、ネットワーク化）される。ネットワーク化配置において、機械は、サーバの容量、またはサーバ・クライアント・ネットワーク環境におけるクライアント機械容量、あるいはピア・ツー・ピア（又は分配された）ネットワーク環境におけるピア機械として機能する。機械は、サーバ・コンピュータ、クライアント・コンピュータ、パーソナル・コンピュータ（PC）、タブレットPC、携帯情報端末（PDA）、携帯電話、ウェブ装置、装置プログラム、リピータ、またはその機械によって行われる動作を特定する1組の命令を実行することが可能な任意の機械である。さらに、一つの機械のみが説明されているが、用語「機械」は、本明細書に記載されるいずれか1つまたはそれ以上の方法を実体化する1組の命令を個々にまたは連携して実行する任意の機械群を含むことがありうる。

10

【0098】

コンピュータシステム1000の例は、プロセッサ1002（例えば、中央演算処理装置（CPU）、グラフィックス・プロセッシング・ユニット（GPU）、またはこれらの両方）、メインメモリ1004、およびスタティックメモリ1006を含み、これらはバス1008を介して互いに通信する。コンピュータシステム1000は、さらにビデオディスプレイ1010（例えば、液晶ディスプレイ（LCD）または陰極線管（CRT））を含んでいてもよい。また、コンピュータシステム1000は、英数字入力装置1012（例えば、キーボード）、ユーザ・インタフェース・ナビゲーション装置1014（例えば、マウス）、ディスク・ドライブ・ユニット1016、信号発生装置1018（例えば、スピーカ）、およびネットワーク・インタフェース・デバイス1020を含む。

20

【0099】

ディスク・ドライブ・ユニット1016は、本明細書に記載されるいずれか1つまたはそれ以上の方法または機能を具体化する1組または複数組の命令（例えば、ソフトウェア1024）を保存する機械可読媒体1022を含む。また、ソフトウェア1024は、コンピュータシステム1000によってソフトウェア1024を実行中に、メインメモリ1004内および／またはプロセッサ1002内に完全に、あるいは少なくとも部分的に常駐していてもよく、メインメモリ1004およびプロセッサ1002も機械可読媒体を構成する。ソフトウェア1024は、さらに、ネットワーク・インタフェース・デバイス1020を介してネットワーク1026上で送受信されてもよい。

30

【0100】

コンピュータシステム1000は、プロセッサ1002とともに示されているが、本明細書に記載されるシステムおよび方法は、マルチプロセッサコンピュータ（例えば、2つまたはそれ以上の独立したプロセッサあるいは単一プロセッサ内の2つまたはそれ以上のコア）、マルチコンピュータシステム（例えば、分散コンピューティング環境）、または分散型の単一プロセッサおよびマルチプロセッサコンピュータの混合体を含むが、これらに限定されない1つまたはそれ以上のコンピュータシステム上の1つまたはそれ以上のプロセッサで実施されることが理解される。

【0101】

機械可読媒体1022は実施形態例では単一媒体として示されるが、「機械可読媒体」という用語は、1組または複数組の命令を保存する単一媒体または複数媒体（例えば、集中型または分散型データベース、および／または関連のキャッシュまたはサーバ）を含むものと解釈されるべきである。また、「機械可読媒体」という用語は、機械によって実行される1組の命令を保存し、符号化し、実行することができ、しかも本発明の方法のいずれか1つまたはそれ以上を機械に実施させる任意の媒体を含むものと解釈されるべきである。したがって、「機械可読媒体」という用語は、半導体メモリ、光媒体、および磁気媒体など、有形的表現媒体を含むが、これらに限定されないものと解釈されるべきである。

40

【0102】

補注

50

前述の「発明を実施するための形態」は、「発明を実施するための形態」の一部を形成する添付図面への参照を含む。図面は、本発明が実施されうる具体的な実施形態を実例として示す。また、これらの実施形態は、本明細書では「例」と称される。このような例は、図示されて説明されるもの以外の要素を含みうる。上記の記載は、説明を意図したものであり、限定を意図したものではない。例えば、前述の例（あるいはその1つまたはそれ以上の態様）は、互いに組み合わせて使用されてもよい。上記の記載を検討すると、当業者によって認識される実施形態などが採用されうる。

【0103】

本明細書で参照されるすべての出版物、特許、および特許文献は、あたかも参照によって個別に組み入れられるように、その全体が参照によって本明細書に組み入れられる。本明細書と参照によってこのように組み入れられたこれらの文献との間に使用法の矛盾する場合、組み入れられた参考文献における使用法は本明細書の使用法に対する補足と考えられるべきであり、すなわち、相容れない矛盾に対しては本明細書に記載の使用法が基準となる。

10

【0104】

本明細書では、「a」または「an」という用語は、特許文献において一般的であるように、「少なくとも1つの」または「1つまたはそれ以上の」のあらゆる他の事例または用法と無関係に1つまたは1つ以上を含むものとして使用される。本明細書では、「または（or）」という用語は、他に指示がない限り、「AまたはB」が「AであるがBでない」、「BであるがAでない」、および「AおよびB」を含むように非排他的論理和を指すために使用される。添付の特許請求の範囲では、「含む（including）」および「ここで（in which）」という用語は「備える（comprising）」「ここに（wherein）」というそれぞれの用語の同等の平易な英語として使用される。また、以下の特許請求の範囲において、「含む（including）」および「備える（comprising）」という用語は非限定的であり、すなわち、請求項のそのような用語の後に列挙されるものに加えて要素を含むシステム、装置、項目、または処理は、やはりその請求項の範囲に入るものと見なされる。さらに、以下の特許請求の範囲では、「第1の（first）」、「第2の（second）」、および「第3の（third）」などの用語は、単に標識としてのみ使用され、それらの対象に数値的要件を課すことを意図するものではない。

20

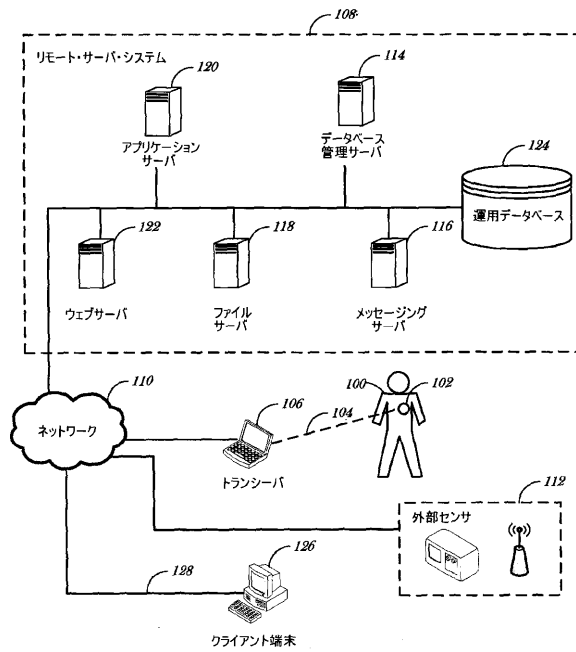
【0105】

要約は、読者が技術的開示の性質を迅速に確認しうるように、37 C. F. R. § 1.72 (b)に従って記載されている。これは、特許請求の範囲または意味を解釈または限定するために使用されないことを考慮して提示されている。また、前述の「発明を実施するための形態」において、本開示を簡素化するために様々な特徴がグループ化されている場合がある。これは、開示されてはいるが請求項に含まれない特徴がいずれの請求項にも不可欠であることを表わすものと解釈されるべきではない。むしろ、発明の主題は、開示された特定の実施形態のすべての特徴にあるものではない場合がある。それゆえ、以下の特許請求の範囲では、各請求項が個別の実施形態として独立して「発明を実施するための形態」に組み入れられている。本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲とかかる特許請求の範囲によって権利が与えられる等効物の全範囲とを参照して判定されるべきである。

30

40

【図 1】



【図 2】

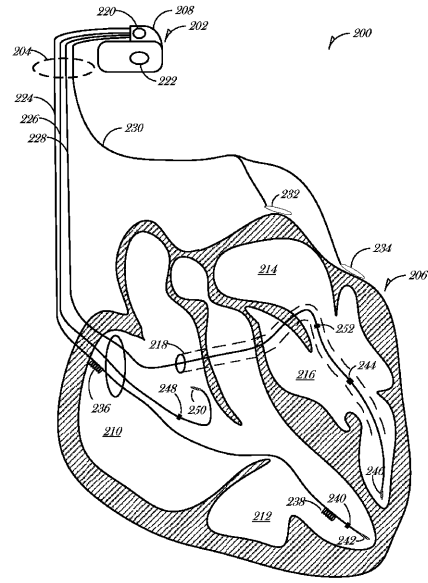
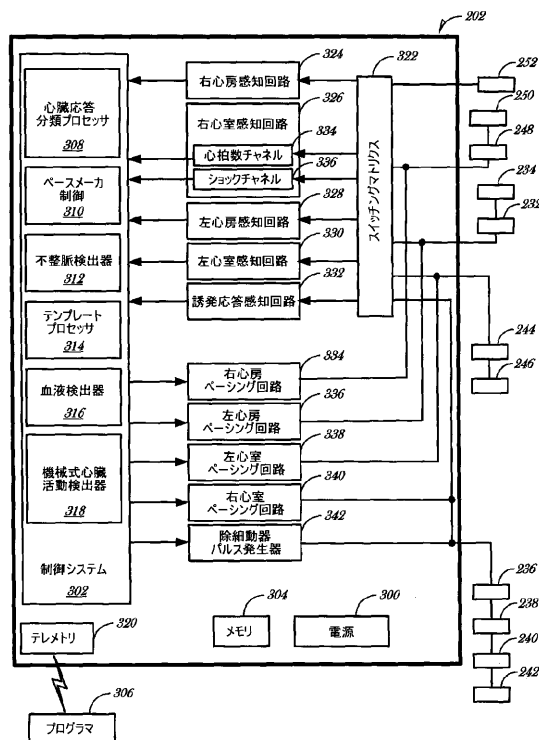
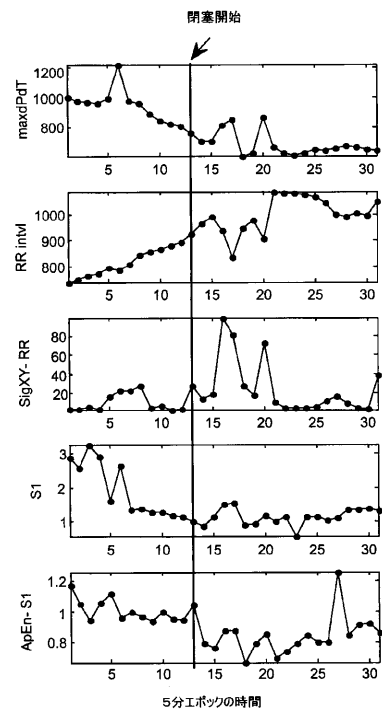


FIG. 2

【図 3】



【図 4】



【図 5】

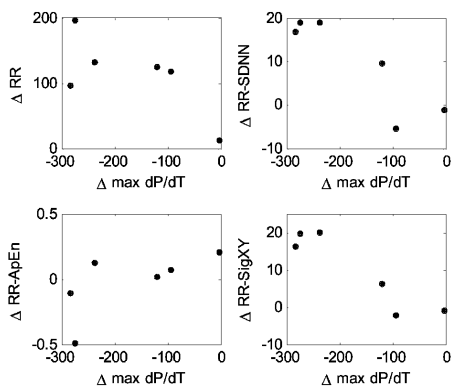


FIG. 5

【図 6】

計量 (RR間隔で測定されたときの単位)	max dP / dT の変化に伴う HRV 計量の変化に対する相関係数	max dP / dT の変化に伴う S1 計量の変化に対する相関係数
平均値 [msec]	-0.7066	-0.4705
中央値 [msec]	-0.6988	-0.512
SDNN [msec]	-0.8852 [†]	0.0399
IQRNN [msec]	-0.973 [†]	0.0608
CV [NA]	-0.8878 [†]	-0.5298
SDSD [msec]	-0.4397	0.4271
IQRSD [msec]	-0.6182	0.6623
NIQRSD [msec]	-0.5876	-0.4077
RMSSD [msec]	-0.4931	0.5287
CVS [NA]	-0.4891	-0.4688
pNN50 [%]	-0.5736	-0.4563
HF [msec ²]	-0.5662	-0.5557
LF [msec ²]	-0.5806	-0.5552
総出力 [msec ²]	-0.5929	-0.5554
LF/HF [NA]	-0.4628	-0.511
HFW [msec ²]	-0.6029	-0.5789
LFW [msec ²]	-0.6962	-0.4653
LFW/HFW [NA]	-0.4795	-0.723
ApEn [規則性]	0.6802	0.9605 [†]
SigXY [散乱]	-0.9224 [†]	0.0852
FD [空間充填]	-0.5554	0.1747
DFA1 [傾斜]	-0.8055	-0.457
DFA2 [傾斜]	-0.8412 [†]	-0.8057 [†]

[†]: p<0.05

【図 7】

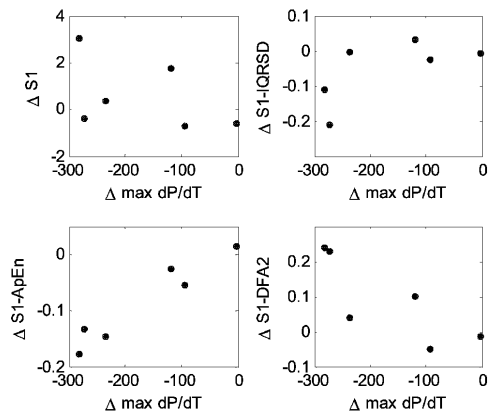
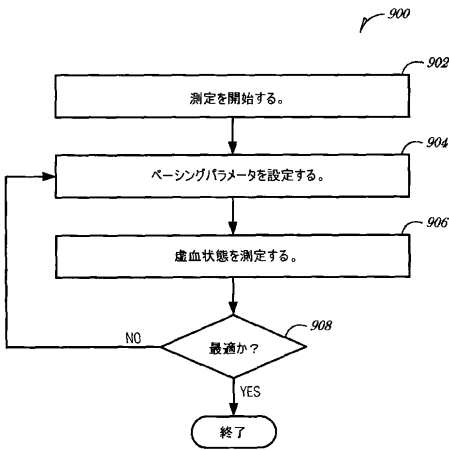
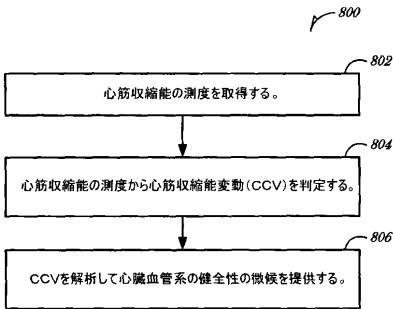


FIG. 7

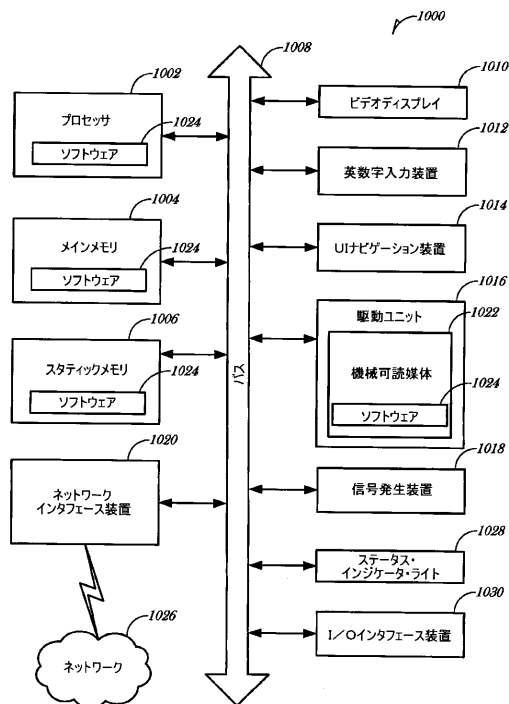
【図 9】



【図 8】



【図 10】



【手続補正書】

【提出日】平成24年4月18日(2012.4.18)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

機械可読媒体と、

該機械可読媒体に通信可能に結合された 1 つまたはそれ以上のプロセッサであって、前記機械可読媒体は命令を含み、該命令が前記 1 つまたはそれ以上のプロセッサによって実行されるとき、前記 1 つまたはそれ以上のプロセッサは、

心筋収縮能の測度を取得し、

前記心筋収縮能の測度について非線形変動パラメータを使用して心筋収縮能変動を測定することによって心筋収縮能変動を判定し、

前記心筋収縮能変動を解析して、心臓血管系の健全性の微候を提供する、1 つまたはそれ以上のプロセッサと、
を備えるシステム。

【請求項 2】

前記心筋収縮能の測度を取得する命令は、心音、肺動脈圧、冠静脈圧、左心室圧、右心室圧、および RR タイミング間隔のうちの少なくとも 1 つの測度を取得して、前記心筋収縮能の測度を提供する命令を含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記心筋収縮能変動を判定する命令は、前記心筋収縮能の測度から、非線形変動パラメ

ータである心拍変動（HRV）を取得する命令と、左心室（LV）圧の dP/dT を用いて心筋収縮能変動（CCV）を計算する命令とを含み、

前記心筋収縮能変動を解析する命令は、前記心拍変動（HRV）の変化と心筋収縮能変動（CCV）の変化との相関を判定する命令を含む、請求項1または2に記載のシステム。

【請求項4】

前記機械可読媒体は命令を含み、該命令が前記1つまたはそれ以上のプロセッサによって実行されるとき、前記1つまたはそれ以上のプロセッサが、

一群の非線形変動パラメータのうちの1つのパラメータを使用する命令を用いて、S1振幅の近似エントロピ（ApEn）を測定する命令を実行する、請求項1乃至3の何れか一項に記載のシステム。

【請求項5】

前記心筋収縮能変動を判定する命令は、変動測定値を提供するための期間を用いて実行され、前記心筋収縮能変動を解析する命令は、

前記変動測定値のトレンド処理を行い、トレンド付き変動測定値を提供し、

前記トレンド付き変動測定値と閾値とを比較して、比較結果を提供し、

前記比較結果を使用して心臓状態を検出する、

命令を含む、請求項1または2に記載のシステム。

【請求項6】

前記機械可読媒体は、前記1つまたはそれ以上のプロセッサによって実行されるとき、前記1つまたはそれ以上のプロセッサが、

前記心筋収縮能変動の判定後に、CRTタイミングパラメータおよび電気的位置のうちの少なくとも一方を調整し、

前記調整後に、前記収縮能変動を測定し、

前記心筋収縮能変動を増加させるように閉ループフィードバック方式で調整を継続する、命令を含む、請求項1、2、および5の何れか一項に記載のシステム。

【請求項7】

前記機械可読媒体は、前記1つまたはそれ以上のプロセッサによって実行されるとき、前記1つまたはそれ以上のプロセッサが、前記心筋収縮能の測度によって前記心筋収縮能変動を正規化する命令を含む、請求項1、2、5および6の何れか一項に記載のシステム。

【請求項8】

前記機械可読媒体は、前記1つまたはそれ以上のプロセッサによって実行されるとき、前記1つまたはそれ以上のプロセッサが、関連する心拍数によって前記心筋収縮能変動を正規化する命令を含む、請求項1、2、5および6の何れか一項に記載のシステム。

【請求項9】

コンピュータ・プロセッサが心筋収縮能変動を判定する方法であって、同プロセッサによって、

心筋収縮能の測度を取得することと、

前記心筋収縮能の測度について非線形変動パラメータを使用して心筋収縮能変動を測定することによって心筋収縮能変動を判定することと、

前記心筋収縮能変動を解析して、心臓血管系の健全性の微候を提供することと、を含む方法。

【請求項10】

前記心筋収縮能の測度を取得することは、心音、肺動脈圧、冠静脈圧、左心室圧、右心室圧、およびRRタイミング間隔の少なくとも1つの測度を取得して、前記心筋収縮能の測度を提供することを含む、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記心筋収縮能変動を判定することは、心筋収縮能の測度から、非線形変動パラメータ

である心拍変動（HRV）を取得することと、左心室（LV）圧の dP/dT を用いて心筋収縮能変動（CCV）を計算することとを含み、

前記心筋収縮能変動を解析することは、前記心拍変動（HRV）の変化と心筋収縮能変動（CCV）の変化との相関を判定することを含む、請求項9または10に記載の方法。

【請求項12】

前記心筋収縮能の測度について非線形変動パラメータを使用して心筋収縮能変動を測定することによって心筋収縮能変動を判定することが、

S1振幅の近似エントロピ（ApEn）を測定することを含む、請求項9乃至11の何れか一項に記載の方法。

【請求項13】

前記心筋収縮能変動を判定することは、変動測定値を提供するための期間を用いて実施され、前記心筋収縮能変動を解析することは、

前記変動測定値のトレンド処理を行い、トレンド付き変動測定値を提供することと、

前記トレンド付き変動測定値と閾値とを比較して、比較結果を提供することと、

前記比較結果を使用して心臓状態を検出することと、

を含む、請求項9または10に記載の方法。

【請求項14】

前記心筋収縮能変動の判定後に、前記プロセッサが、

CRTタイミングパラメータ、リード線位置、または電気的位置の少なくとも1つを調整することと、

前記調整後に、前記収縮能変動を測定することと、

前記心筋収縮能変動を増加させるために閉ループフィードバック方式で調整を継続することと、

をさらに含む、請求項9、10、および13の何れか一項に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0082

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0082】

前述のように、RR間隔およびS1振幅の多数の線形および非線形変動計量が虚血検出に使用されうる。心拍変動（SigXY）およびS1（ApEn）の変化は、バルーン閉塞プロトコル中に $max\ dP/dT$ によって測定されるような左心室収縮能の変化と高い相関がある。これらの調査結果は、心臓負荷の増加を補償するためのメカニズムとして虚血事象中の自律神経系の緊張の変化に関係している場合がある。非線形測度によって計算される、2つの非侵襲的センサ、心電図および心音図からの信号の変動は、左心室圧の変化と高い相関がありうる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2010/031220

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B5/0452 ADD.		
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) A61B		
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.
X	SHOUZHONG XIAO ET AL.: "Studying the Significance of Cardiac Contractility Variability: Analyzing the Influence of Respiration, Exercise, and Psychological Activity Using Heart-Sound Analysis", IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY, vol. 19, no. 3, 1 May 2000 (2000-05-01), pages 102-105, XP011085055, ISSN: 0739-5175	1-3, 12-14
Y	the whole document	6, 17
X	US 2007/043299 A1 (WARIAR RAMESH [US] ET AL) 22 February 2007 (2007-02-22) the whole document	1-5, 12-16
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 December 2010		Date of mailing of the international search report 07/12/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Küster, Gunilla

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/031220

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	G AMIT ET AL: "Acoustic Indices of Cardiac Functionality", INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIO-INSPIRED SYSTEMS SIGNALS 2008. FIRST INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIO-INSPIRED SYSTEMS AND SIGNAL PROCESSING, 28-31 JAN. 2008, MADEIRA, PORTUGAL, vol. 2, 2008, pages 77-83, XP002587776, the whole document	1-5, 12-16
Y	VIVEK NIGAM ET AL: "Assessing heart dynamics to estimate durations of heart sounds", PHYSIOLOGICAL MEASUREMENT, vol. 26, no. 6, 1 December 2005 (2005-12-01), pages 1005-1018, XP020092248, ISSN: 0967-3334 abstract, sections 2.2 and 4	6,17
X	WENNERBLOM B ET AL: "Reduced heart rate variability in ischemic heart disease is only partially caused by ischemia. An HRV study before and after PTCA.", CARDIOLOGY, vol. 94, no. 3, 2000, pages 146-151, XP009140745, ISSN: 0008-6312 the whole document	1-4, 12-15
X	YI PENG ET AL: "Heart Rate Variability in Myocardial Ischemic Periods", IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY MAGAZINE, vol. 27, no. 5, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 14-19, XP011234527, ISSN: 0739-5175 the whole document	1,2,5, 12,13,16
X	GOMIS PEDRO ET AL: "Non-linear dynamic analysis of the cardiac rhythm during transient myocardial ischemia", BIOMEDIZINISCHE TECHNIK, vol. 51, no. 4, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 178-181, XP001539770, ISSN: 0013-5585 the whole document	1,2,6, 12,13,17

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2010/031220

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VOSS ANDREAS ET AL: "Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability", PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY A, vol. 367, no. 1887, 28 January 2009 (2009-01-28), pages 277-296, XP009134743, ISSN: 1364-503X the whole document	1,2,6, 12,13,17
X	US 5 682 901 A (KAMEN PETER WALTER [AU]) 4 November 1997 (1997-11-04) column 6, line 34 - column 7, line 5; figures	1,2,6, 12,13,17
X,P	ABHILASH PATANGAY ET AL: "Measures of cardiac contractility variability during ischemia", ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY, 2009. EMBC 2009. ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE, IEEE, PISCATAWAY, NJ, USA, 3 September 2009 (2009-09-03), pages 4198-4201, XP031566368, ISBN: 978-1-4244-3296-7 the whole document	1-7, 12-17
A	AHLSTROM C ET AL: "Assessing Aortic Stenosis Using Sample Entropy of the Phonocardiographic Signal in Dogs", IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, vol. 55, no. 8, August 2008 (2008-08), pages 2107-2109, XP002587777, ISSN: 1558-2531 the whole document	7
A	AKAY METIN ET AL: "Dynamics of Diastolic Sounds Caused by Partially Occluded Coronary Arteries", IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, vol. 56, no. 2, February 2009 (2009-02), pages 513-517, XP002587778, ISSN: 1558-2531 the whole document	7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2010/031220

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 19
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(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:
1-7, 12-17
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2010 /031220

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-7, 12-17(all partially)

heart sound analysis for determining CCV, in particular ApEn of S1 (i.e. alternative "heart sound" in claim 2)

2. claims: 1-7, 12-17(all partially)

alternative CCV measures other than heart sound, in particular RR interval (i.e. remaining alternatives in claim 2)

3. claims: 8, 10, 11, 18

trending/normalising CCV

4. claim: 9

closed-loop control of pacing therapy using CCV

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/031220

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007043299 A1	22-02-2007	US 2010087890 A1	08-04-2010
US 5682901 A	04-11-1997	WO 9503739 A1	09-02-1995

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 パタンゲイ、アブヒラシュ
アメリカ合衆国 55076 ミネソタ州 インバー グローブ ハイッ カーター パス 9010

(72)発明者 チャン、イー
アメリカ合衆国 55446 ミネソタ州 プリマス レーンウッド レーン ノース 6070

(72)発明者 レウィッケ、アaron
アメリカ合衆国 55025 ミネソタ州 フォレスト レイク トゥーハンドレッドアンドエイ ス ストリート ノース 7855

(72)発明者 トンプソン、ジュリー エイ.
アメリカ合衆国 55014 ミネソタ州 サークル パインズ タナー コート 261

Fターム(参考) 4C053 JJ01 JJ11 JJ18 JJ23 JJ24

4C117	XA01	XB01	XB04	XB11	XC19	XC21	XD24	XE13	XE15	XE16
	XE17	XE20	XE27	XE29	XE37	XE60	XE62	XF03	XF22	XH02
	XH16	XJ03	XJ12	XJ13	XJ17	XJ18	XJ21	XJ27	XJ32	XJ33
	XJ38	XJ42	XL01	XL10	XL11	XM12	XM16	XN03	XN04	

专利名称(译)	缺血时心肌收缩力波动的测量		
公开(公告)号	JP2012524614A	公开(公告)日	2012-10-18
申请号	JP2012507268	申请日	2010-04-15
[标]申请(专利权)人(译)	心脏起搏器股份公司		
申请(专利权)人(译)	心脏起搏器的公司		
[标]发明人	パタンゲイアブヒラシュ チャンイー レウィッケアーロン トンプソンジュリーエイ		
发明人	パタンゲイ、アブヒラシュ チャン、イー レウィッケ、アーロン トンプソン、ジュリー エイ.		
IPC分类号	A61B5/00 A61N1/39		
CPC分类号	A61B5/021 A61B5/024 A61B5/02405 A61B5/0452 A61B7/04 A61B2562/0219 A61N1/3627 G06F19/00 G16H40/63 G16H50/20 G16H50/30 G06F19/3418		
FI分类号	A61B5/00.102.C A61N1/39		
F-TERM分类号	4C053/JJ01 4C053/JJ11 4C053/JJ18 4C053/JJ23 4C053/JJ24 4C117/XA01 4C117/XB01 4C117/XB04 4C117/XB11 4C117/XC19 4C117/XC21 4C117/XD24 4C117/XE13 4C117/XE15 4C117/XE16 4C117/ /XE17 4C117/XE20 4C117/XE27 4C117/XE29 4C117/XE37 4C117/XE60 4C117/XE62 4C117/XF03 4C117/XF22 4C117/XH02 4C117/XH16 4C117/XJ03 4C117/XJ12 4C117/XJ13 4C117/XJ17 4C117/ /XJ18 4C117/XJ21 4C117/XJ27 4C117/XJ32 4C117/XJ33 4C117/XJ38 4C117/XJ42 4C117/XL01 4C117/XL10 4C117/XL11 4C117/XM12 4C117/XM16 4C117/XN03 4C117/XN04		
代理人(译)	昂达诚 本田 淳		
优先权	61/171636 2009-04-22 US 61/257904 2009-11-04 US 61/257910 2009-11-04 US		
其他公开文献	JP5722881B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

该系统和方法包括获取心肌收缩力的量度。心肌收缩力波动由心肌收缩力的测量确定。心肌收缩力波动的分析提供了心血管系统健康的标志。

