

(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2004-523250
(P2004-523250A)

(43) 公表日 平成16年8月5日(2004.8.5)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/0402	A 6 1 B 5/04 3 1 O M	4 C O 2 7
A 6 1 B 5/00	A 6 1 B 5/00 G	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 34 頁)

(21) 出願番号	特願2001-552772 (P2001-552772)	(71) 出願人	502261543 レブ - エルダイアグノスティクス オブ ハート ディジーズ リミテッド イスラエル国、アリアル、ピー. オー. ボックス 3
(86) (22) 出願日	平成13年1月18日 (2001.1.18)	(74) 代理人	100066692 弁理士 浅村 皓
(85) 翻訳文提出日	平成14年7月19日 (2002.7.19)	(74) 代理人	100072040 弁理士 浅村 肇
(86) 国際出願番号	PCT/IL2001/000051	(74) 代理人	100091339 弁理士 清水 邦明
(87) 国際公開番号	W02001/052715	(74) 代理人	100094673 弁理士 林 拓三
(87) 国際公開日	平成13年7月26日 (2001.7.26)		
(31) 優先権主張番号	134123		
(32) 優先日	平成12年1月19日 (2000.1.19)		
(33) 優先権主張国	イスラエル (IL)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心拍数のばらつきを測定するための方法およびシステム

(57) 【要約】

患者の心拍数のばらつき (HRV) を測定するためのシステムであって、心拍動から心拍動までの間隔を所定の時間期間にわたって取得し記録するための記録手段と、前記間隔をデジタル化し、回帰プロットを形成し、かつ1つの測定した間隔を表しているプロット上の各点に単位質量を割り当てること、並びに、次式

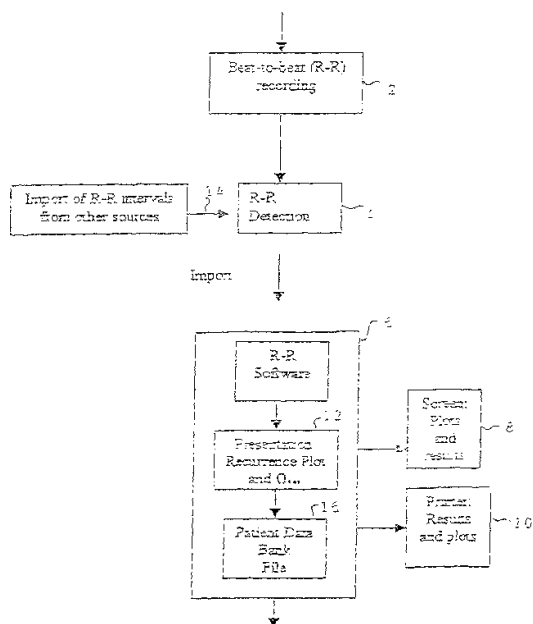
$$Q_{det} = Q_{xx} \times Q_{yy}$$

Q_{xx} は主座標のX軸に対する四重極モーメント、

Q_{yy} は主座標のY軸に対する四重極モーメント、

Q_{det} は Q_{xx} と Q_{yy} の積

により表現される行列式を計算することを行うための処理手段とを備えるシステムである。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の心拍数のばらつき（HRV）を測定するためのシステムであって、心拍動から心拍動までの間隔を所定の時間期間にわたって取得し記録するための記録手段と、

前記間隔をデジタル化し、回帰プロットを形成し、かつ 1 つの測定した間隔を表しているプロット上の各点に単位質量を割り当てること、並びに、次式

$$Q_{det} = Q_{xx} \times Q_{yy}$$

Q_{xx} は主座標の X 軸に対する四重極モーメント、

Q_{yy} は主座標の Y 軸に対する四重極モーメント、

Q_{det} は Q_{xx} と Q_{yy} の積

により表現される行列式を計算することを行うための処理手段と

を備えるシステム。

10

【請求項 2】

前記記録手段がさらに、別の供給元から取得した心拍動から心拍動までの間隔に関するデータを入力するための入力端末を備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記回帰プロットが画面上に形成されている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記回帰プロットがプリンタにより生成される、請求項 1 に記載のシステム。

20

【請求項 5】

将来使用できるように患者データ・バンク・ファイルをさらに備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 6】

患者の心拍数のばらつき（HRV）を測定するための方法であって、

心拍動から心拍動までの間隔に関するデータを収集するステップと、

所定の時間期間中に前記間隔を決定するステップと、

前記決定した間隔から回帰プロットを作成するステップと、

次式

$$Q_{det} = Q_{xx} \times Q_{yy}$$

Q_{xx} は主座標の X 軸に対する四重極モーメント、

Q_{yy} は主座標の Y 軸に対する四重極モーメント、

Q_{det} は Q_{xx} と Q_{yy} の積

により表現される行列式を計算するステップと

を含む方法。

30

【請求項 7】

回帰プロットを作成する前に前記間隔をデジタル化するステップをさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記回帰プロットを画面上に提示するステップをさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

40

【請求項 9】

前記回帰プロットをプリントするステップをさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

取得した HRV 測定値に基づいて患者の交感神経および副交感神経系の状態を評価する、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 HRV 測定値および計算した行列式を患者データ・バンク・ファイルに転送するステップをさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 12】

添付の図面を参照しながら本明細書に記載するものと実質的に同様にして心拍数のばらつ

50

きを測定するためのシステム。

【請求項 13】

添付の図面を参照しながら本明細書に記載するものと実質的に同様にして心拍数のばらつきを測定するための方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、心拍数のばらつき(HRV)を測定するための方法およびシステムに関する。

【0002】

(発明の背景)

HRVの検査は臨床上の予後判定作業の一部として長年使用されてきており、従来のHRVパラメータを評価するための国際的なガイドラインが存在している。この従来のパラメータは、その一部は周波数領域パラメータ(パワー・スペクトル)であり、また一部は時間領域パラメータ(さまざまなRMS推定値)である。これらの方法は、概してうまく機能しているものの、常に確実ではない。

10

【0003】

この数年間に、ヒトの心拍動波形を表すPQRSプロットのR-R間隔を解析する新たな方法が出現してきており、これらのすべてが、診断および予後判定の成績の改善を示している。ある心機能不全にかかっている患者から健康な被検者を分離することに関しては、いわゆるスケール依存の方法の方がスケールに依存しない方策より成績が優れていることが分かっている。しかし、臨床での実施において重要なことは、心臓患者のグループの中で、リスク(たとえば、心臓突然死に関してのリスク)を負っている患者のサブグループを抽出できるか否かを検証することであって、健康な被検者のグループに属さないという十分想定される周知の事実を検証することではない。スケール依存の方法は前者のケースでは機能するが、後者のケースではスケールに依存しない方策を使用しなければならないということが分かっている。

20

【0004】

実際の医療では、R-R間隔の回帰プロット(recurrence plots)が視覚的調査による診断のために用いられている。プロットの視覚的提示においては点の密度が無視されているため、異なるHRVをもつ記録に対しても同じパターンが見いだされることがある。点の密度を包含させようとする幾つかの試みが行われてきたが、この手順は手作業で実施されており、したがって術者の技能に依存している。このため、回帰プロットのトポロジーに関する重要な情報は、欠落することがあり得る。

30

【0005】

図1はECG信号波形を表している。心臓の電気生理学的特徴は一般に心電計により測定されており、また心臓機能の電気生理学的記録はECGまたはEKGと呼ばれている。6つの特徴P、Q、R、S、T、U(図1)は、Rの電位を最高のピークとするような2つのサイクルからなるシーケンスを描いている。したがって、その他の5つの特徴と次シーケンスのRピークを区別することは容易である。このR-R間の距離はミリ秒単位で測定されており、心拍数(HR)の逆数を表している。このHRは通常は一定でないが、その平均レベル付近で絶えず揺れ動いている。これらサイクルの短期的な変動は、主に心臓の自律的変動に起因している。

40

【0006】

HRおよびそのばらつきの計算を使用すると、詳細には、心臓の機能に対する自律神経系の影響を評価することなど、心臓の機能に対する自律的活動を推定することができる。自律神経系(ANS)は、内臓(心臓血管系を含む)、各腺、および末梢の不随意筋を通る遠心神経のすべてを含んでいる。ANSは一般に、アドレナリン活量により制御される交感神経系と、コリン性制御を受ける副交感神経系という、バランスを取り相互に影響しあう主要な2つの系の組合せとして説明されている。心臓の活動を制御している主要神経のうちの一つは、速効型で副交感神経性の迷走神経である。

50

【0007】

今日では、HRV測定値もANSの状態の判定のための有用なツールであることが一般に認められている。迷走神経の活性が変化することにより、HRの瞬時値は瞬間的に大きな変化を受け、一方、交感神経の活性の変化は、より段階的で緩やかな変化に関する。

【0008】

HRおよびその律動性(HRV)の測定は、心臓学分野において1つの診断ツールとしてよく使用されている。心拍数が安定していることは、心臓が外部からの影響に反応しないことの1つの証であり、こうした反応は主にANSにより制御されている。こうした状況となることは、その個人にとって危険であり、また病的徴候にあると見なされる。研究によって、HRV(心臓の離散的な拍動間ばらつき)を定量化することは、広範な疾病、拳動不全、死亡率、さらには老化に関連するリスクに関する他のリスク係数と独立なインジケータとして、予後判定の重要な役割を演じることが指摘されている。

10

【0009】

HRVが偏平で低いことは、心筋梗塞発症後の心臓イベントに対する強力な予測因子であることが分かっている。したがって、健全なHRプロフィールとリスクをもつ患者のプロフィールの間の識別をつけるために、HRVの測定を確立すると共に、さまざまな病理学症例のHRVを定量的に分類することが重要である。

【0010】

HRVを検出するための市販の医療機器はホルター式24時間記録/解析測定器である。ホルター測定器モニターは、患者に取り付けた電極からの心臓パターンを、24時間にわたり絶えず記録する。このホルター式記録技法ではECGをアナログ磁気テープ上に記録しており、またホルター・スキャナによりこのテープが60または120回解析され最終レポートが作成される。ホルター・スキャナのレポートには、心臓活動の統計的計算値、および洞停止や拍動のプロップなど心臓の異常イベントの詳細レポートが含まれることがある。このテクノロジーの制約因子の1つは、測定時間が24時間と長く、検査期間全体をまとめたグラフのプリントアウトや全体の測定の数学的な評価がないことである。

20

【0011】

米国特許第5,682,901号(Kamen)には、短い継続時間で患者の自律的活動を測定するための方法および装置が開示されている。この方法では、回帰プロットの視覚的記述を利用し、パターンの違いに基づいてさまざまな病理学的状態間の区別をしている。しかし、この方法では、回帰プロットの格好により輪郭全体にわたって変動しているデータ点の密度を調べることができないという欠点があり、プロットの全体的な形に関する情報しか提供されない。Kamenの方法および装置は、心不全の程度を定量化するために相関次元の計算を実行することを含んでいるが、この計算には部分的に視覚的な主観調査に基づくような次元が必要となる。こうした視覚的調査は信頼性がないことが分かっている。

30

【0012】

(発明の概要と目的)

したがって、本発明の概略の目的は、60分以下の比較的短い時間にわたってHRVを測定するための正確な方法およびシステムを提供することである。

40

【0013】

本発明の別の目的は、より厳密でありかつ評価がより簡単である結果が得られるような、HRVを測定するための方法およびシステムを提供することである。

【0014】

本発明のさらに別の目的は、心不全や心臓機能障害の程度を定量化することにより心不全や障害のある心臓機能の病歴をもつ患者の状態に関する予後判定を可能とするような方法およびシステムを提供することである。

【0015】

本発明のさらに別の目的は、心不全や障害された心臓機能の病歴をもつ患者を、心不全による死亡のリスクに従って順に(1)健康な個人のリスクに匹敵するような突然死のリス

50

クが最小の患者、(2) 突然死のリスクが増加している (i n c r e a s e d) 患者、および(3) 突然死のリスクが高い患者、という3つのグループに分類することを可能にするような方法およびシステムを提供することである。

【0016】

したがって、本発明によれば、患者の心拍数のばらつき (H R V) を測定するためのシステムであって、心拍動から心拍動までの間隔を所定の時間期間にわたって取得し記録するための記録手段と、前記間隔をデジタル化し、回帰プロットを形成し、かつ1つの測定した間隔を表しているプロット上の各点に単位質量を割り当てること、並びに、次式

$$Q_{d e t} = Q_{x x} \times Q_{y y}$$

$Q_{x x}$ は主座標の X 軸に対する四重極モーメント、

$Q_{y y}$ は主座標の Y 軸に対する四重極モーメント、

$Q_{d e t}$ は $Q_{x x}$ と $Q_{y y}$ の積

により表現される行列式を計算することを行うための処理手段とを備えるシステムが提供される。

10

【0017】

本発明はさらに、患者の心拍数のばらつき (H R V) を測定するための方法であって、心拍動から心拍動までの間隔に関するデータを収集するステップと、所定の時間期間中に前記間隔を決定するステップと、前記決定した間隔から回帰プロットを作成するステップと、次式

$$Q_{d e t} = Q_{x x} \times Q_{y y}$$

$Q_{x x}$ は主座標の X 軸に対する四重極モーメント、

$Q_{y y}$ は主座標の Y 軸に対する四重極モーメント、

$Q_{d e t}$ は $Q_{x x}$ と $Q_{y y}$ の積

により表現される行列式を計算するステップとを含む方法を提供する。

20

【0018】

ここで、本発明をより十分に理解できるように、添付の図面を参照しながらある好ましい実施形態に関連して本発明について記載することにする。

【0019】

ここで具体的に図面を詳細に参照するにあたり、図示した各事項は、一例であると共に、本発明のこの好ましい実施形態に関する例示的検討のみを目的としたものであること、並びに本発明の原理および概念上の態様の説明が最も有用かつ容易に理解できると考えられるものとして提供する理由から提示されていること、を強調しておく。この点において、本発明の構造上の詳細を本発明の基本的理解に必要とする以上に、より詳細を示そうとは試みてはならず、当業者には、本図面に関して取り上げた説明により本発明の幾つかの形態を実際に具現化する方法は明らかとなる。

30

【0020】

(例示的な実施形態の詳細な説明)

ここで、図2を参照しながら、本発明に従ってH R Vを測定するシステムを説明することにする。

【0021】

患者は寝台上に安静位に寝かされており、また患者に取り付けた電極は配線によるかワイヤレス・テクノロジーによるかのいずれかによりレコーダ2に接続されている。R - R間の距離を1 m s e cの感度および精度で測定し記録することができるような、たとえば、従来式E C G装置、ホルター式24時間レコーダ、または特殊設計の測定器など任意の測定器の利用が可能である。この記録は15分間~24時間までのある所定の時間期間にわたって実施される。

40

【0022】

次いで、記録したR - R間隔は、P Q R S検出器4によりE C Gから取得するか、または特定の専用レコーダから取得することができ、さらにこの記録したR - R間隔は、Rピークを検出し、隣接するピーク間のR - R間隔をm s e c単位で計算し、並びに取得したデ

50

ータを処理するソフトウェア・プログラムを装備したパーソナル・コンピュータとしてもよい処理システム6に転送される。任意選択では、検出器4はさらに、別の供給元からR-R間隔を入力するための端末14と、将来使用するための患者データ・バンク・ファイル16とを含んでもよい。このプロットおよび計算値は、患者に関する臨床データや個人データと共に、画面8上に提示されており、またプリンタ10はプリントアウトを提供することができる。

【0023】

このR-R間隔データは、このHRVの例示のようにして、2次元または3次元回帰またはポアンカレ

(Poincaré)

10

・プロット12(図3)の形にプロットする。以下で記載するような四重極モーメント法(QMM)と呼ぶ特定の数学的処理を用いることにより、HRVに関する定量的尺度にあたるいくつかの指標または値 Q_{det} を計算する。

【0024】

ここで、図4を参照しながら、本発明による方法を説明することとする。

【0025】

患者のECGを、参照番号18において、収集し、レコーダ2により記録し、さらにデジタル化する。デジタル化したECGから、R-R間隔を測定し2次元アレイ(たとえば、第1の縦列を整数1、2、3...で表される間隔の番号とし、第2の縦列を各R-R間隔に対して典型的には500~1500msecであるようなmsec単位で表現したR-R間隔とした縦列状とするなど)の形で配列させる。典型的には長さ 2^m (ここで、mは正の整数)をもつような実行中ウィンドウ内のR-R時系列の局所平均値を計算することにより、デトレンド(detrending)が達成される。この平均値を、実行中ウィンドウの中心位置においてR-R系列から引き算し、これにより局所的にデトレンドさせたR-R間隔時系列が得られる。

20

【0026】

第1のR-R間隔は第2のR-R間隔と協同させて、そのX座標を第1のR-R間隔としかつそのY座標を第2の間隔とした2次元座標系20上の1つの点としてマークを付ける。これ以降、この第2の間隔を次のX座標とし、続く間隔を次のY座標としてマークを付ける。この手順は、次の点においてY座標が永久にX座標に切り替わるようになるまで繰り返す。この手順は、そのファイル内の第1番目から開始されると共に、明らかに最終番で終了となる。この手順を「デトレンド(detrending)」といい、全体の平均値に対して心拍数のばらつきの各偏差が測定されることを意味しており、心臓リズムの内部変数に起因しないが外的条件の強制は受けるような、短期的な局所的ゆらぎについては勘案していない。長い時間期間(たとえば、24時間)にわたる測定や、測定する患者が非管理状態にあるような各測定においては、デトレンドが特に重要となる。デトレンドの重要性は、これに依存する予後判定と診断の両方に関する正確さにある。

30

【0027】

図4の散布した点を展開型回帰プロット22とすることにより点の密度が示される。回帰プロット12(図3)の各データ点には1つの単位質量を割り当てている。次いで、2次元のボディを次の重力多重極展開の各項の形で解析する。

40

$$\phi = \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r' = \frac{M}{r} + \frac{\vec{R}_m \cdot \vec{r}}{r^3} + \frac{1}{2} \sum Q_i \frac{x_i x_i}{r^5} + \dots \quad (1)$$

(r')は点(r')における質量密度(ここでは、1に等しい)であり、

\vec{r}

は観測点の位置ベクトルであり、

\vec{r}

は r' にある質量の位置ベクトルであり、

d^3r'

は r' のまわりの無限小面積であり、

M は質量の個数であり、

$$\vec{R}_{cm} = \int \vec{r}' d^3r' = 0$$

10

は双極子モーメントであり、

Q_{ij} は正規化した四重極モーメントであり、

$$Q_{ij} = \frac{1}{M} \sum_{\text{masses}} (3x_i x_j - r'^2 \delta_{ij}) \quad (2)$$

x_i はベクトル r_i の X または Y 座標であり、かつ、

$x_i x_j$ はこれら 2 つの座標の積である。

主軸に関しては、

20

$$Q_i = \begin{pmatrix} Q_{xx} & 0 \\ 0 & Q_{yy} \end{pmatrix} =$$

$$Q_{det} \equiv Q_{xx} \cdot Q_{yy}$$

による幾何学的表記。

【0028】

式(1)の第1項は単極子であって、HRVの解析にとって無関係なデータ点の個数を表している。第2項は重力双極子モーメントであって、座標系の原点を質量中心に選択することにより消去できる。したがって、意味のある最初の項は、四重極モーメントである式(1)の第3項となる。このモーメントは 2×2 行列として表現されており、データ点の個数で割り算することによりデータ点の個数とは無関係としている。対角化により、この行列の対角外の (off-diagonal) 要素がゼロに等しくなるように設定している。この手順により、実際には、新たな座標軸、主軸が規定される。消去されない2つの項を、 Q_{xx} と Q_{yy} という記号で示す。この式は式(2)で与えられる。

30

【0029】

最後に、参照番号24において、行列 $Q_{det} = Q_{xx} \cdot Q_{yy}$ の行列式を計算する。この行列式は、そのECGが測定してある患者の心臓の状態をさらに調べる際に用いることができるパラメータの1つである。

40

【0030】

さまざまなデトレンド・スケールに関して回帰プロットの形状が異なる場合と同様に、ある種のケースでは、多重極展開を継続させることが必要である。

【0031】

より高次元の回帰プロットからはより多くの比較パラメータが抽出される。すなわち、次元が n の場合、その回帰プロットは n 次元ベクトル $R - R_i, R - R_{i+1}, R - R_{i+2}, \dots, R - R_{i+n}$ から作成される。この場合、多重極展開は n 次元のラプラス方程式を解くことにより実行される。

【0032】

50

実際には、診断および予後判定の評価は参照番号26において、計測結果に基づいて実行される。たとえば、図5A~5Cから分かるように、健康な個人に匹敵するような突然死のリスクが、最小の患者では図5Aに示すような回帰プロットを示すことになり、リスクが上昇した患者では図5Bに示すような回帰プロットを示すことになり、またリスクが高い患者では図5Cに示すような回帰プロットを示すことになる。

【0033】

当業者であれば、本発明が上に例示した実施形態の詳細に限定されないこと、並びに本発明はその精神や基本的特質を逸脱することなく別の具体的な形態で具現化することができることを理解するであろう。したがって、提示した実施形態は、すべての点において、例示的であると考えらるべきであって限定的と考えるべきではなく、本発明の趣旨は上述した説明ではなく添付の特許請求の範囲により指示されており、したがって、本特許請求の範囲と等価な意味および範囲にあるようなすべての変更は、本発明の域内に包含させるように意図している。

10

【図面の簡単な説明】

【図1】

従来の心電計の測定図である。

【図2】

HRVを測定するための本発明によるシステムのブロック図である。

【図3】

回帰プロットまたはポアンカレ・プロットの図である。

20

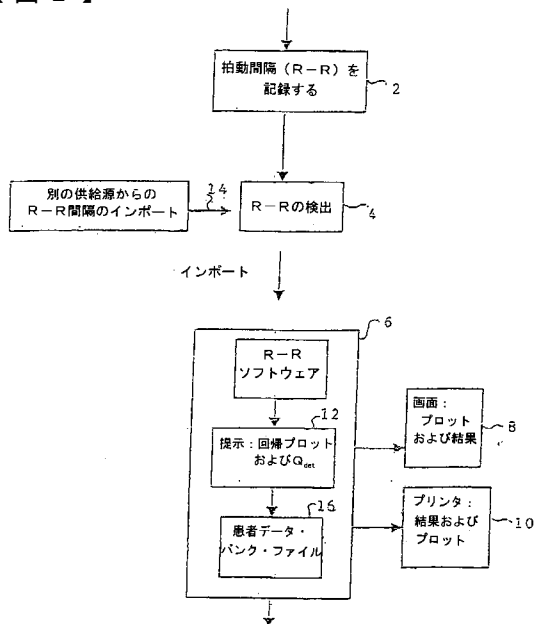
【図4】

HRVを測定するための本発明の方法のブロック図である。

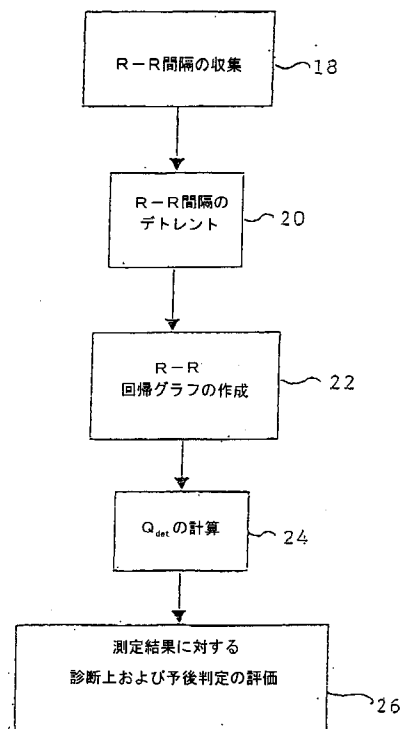
【図5A~5C】

心不全に起因するさまざまな程度のリスクを有する患者を示した回帰プロットである。

【図2】



【図4】



【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
26 July 2001 (26.07.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/52715 A2

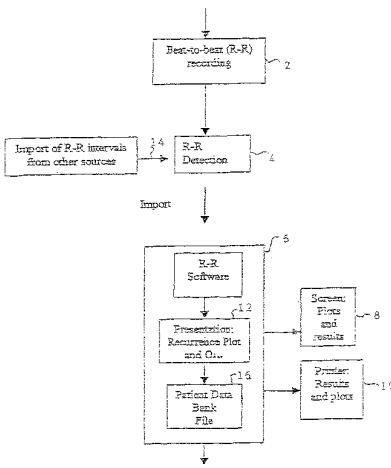
- (51) International Patent Classification: **A61B** [DK/IL]; Batsheva St. 13, 46740 Herzliya Pituach (IL). LEWKOWICZ, Meir [IL/IL]; Mishol Hatzori St. 1, 44833 Elon Moreh (IL).
- (21) International Application Number: PCT/IL01/00051
- (22) International Filing Date: 18 January 2001 (18.01.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 134123 19 January 2000 (19.01.2000) IL
- (71) Applicant (for all designated States except US): LEV-EL DIAGNOSTICS OF HEART DISEASE LTD. [IL/IL]; P.O. Box 3, 44837 Ariel (IL).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): LEVITAN, Jacob
- (74) Agent: **CHRONOMAS, Mordechai**; Shibolet, Yisraeli, Roberts, Zisman & Co., Montefiore St. 46, 65201 Tel Aviv (IL).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,

[Continued on next page]

(54) Title: METHOD AND SYSTEM FOR MEASURING HEART RATE VARIABILITY



WO 01/52715 A2



(57) Abstract: A system for measuring heart rate variability (HRV) of a patient comprises: recording means for obtaining and recording heartbeat-to-heartbeat intervals for a predetermined period of time; processing means for digitizing said intervals, forming a recurrence plot, and assigning a unit mass to each point on the plot representing a measured interval, and calculating the determinant by the expression $Q_{xx}Q_{yy}$, wherein: Q_{xx} is the quadrupole moment relative to the X axis of the principal coordinate, Q_{yy} is the quadrupole moment relative to the y axis of the principal coordinate; and Q_{xy} is the product of Q_{xx} and Q_{yy} .

WO 01/52715 A2



IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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.

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

WO 01/52715

PCT/IL01/00051

METHOD AND SYSTEM FOR MEASURING
HEART RATE VARIABILITY

Field of the Invention

The present invention relates to a method and a system for measuring heart rate variability (HRV).

Background of the Invention

The study of HRV has been in use for many years as part of clinical, prognostic work; there are international guidelines for evaluating conventional HRV parameters. The conventional parameters are partly frequency domain parameters (power spectra), and partly time domain parameters (various RMS estimates). These methods, though in general successful, are not always conclusive.

Over the last few years, new methods of analyzing R-R intervals of PQRS plots representative of the human heartbeat wave have appeared, all of them showing improved diagnostic and prognostic performance. It has been shown that so-called scale-dependent methods outperform scale-independent measures with respect to separating healthy subjects from patients suffering from certain cardiac dysfunctions. But in clinical practice, it is of interest to examine whether, within a group of heart patients, one can extract a subgroup of patients who are at risk, e.g., with respect to sudden cardiac death, rather than to verify the presumably known fact that they do not belong to a group of healthy subjects. It has been shown that, while scale-dependent methods worked in the former case, one had to use scale-independent measures in the latter case.

In practical medicine, recurrence plots of the R-R intervals are used for diagnostic purposes by visual inspection. Since the density of the points is ignored in a visual presentation of the plot, sometimes similar patterns are found for recordings with different HRV's. Although some attempts have been made to include the density of points, this procedure is performed manually and is thus dependent on the performer's skills. Hence, crucial information about the topology of the recurrence plot might be lost.

WO 01/52715

PCT/IL01/00051

Fig. 1 illustrates an ECG signal wave. The electro-physiological features of the heart are generally measured by an electrocardiograph, and the electro-physiological recording of the heart function is known as the ECG or EKG. The six features P, Q, R, S, T, U (Fig. 1) describe the sequence of two cycles wherein the R potential is the highest peak. It is therefore easy to distinguish the other five features and the R-peak of the next sequence. The R-R distance is measured in milliseconds and represents the inverse heart rate (HR). The HR is normally not constant, but continually oscillates around its mean level. These short-term cyclic changes are primarily caused by cardiac autonomic modulation.

The calculation of HR and its variability can be used to estimate autonomic activity as such, and in particular, to evaluate autonomic nervous system influences on heart functions. The autonomic nervous system (ANS) comprises all of the efferent nerves through the visceral organs, including the cardiovascular system, the glands, and the peripheral involuntary muscles. The ANS is generally described as a combination of two main systems that balances and interacts; the sympathetic, regulated by adrenergic activities, and the parasympathetic, cholinergically regulated. One of the main nerves controlling the activity of the heart is the fast-acting, parasympathetic Vagus nerve.

It is generally accepted today that HRV measurement is also a valuable tool for the determination of the status of the ANS. Changes in vagal activity cause immediate large changes in instantaneous HR, whereas changes in sympathetic activities are associated with more gradual, slow changes.

The measurement of HR and its rhythmicity, HRV, are commonly used as a diagnostic tool in cardiology. A stable heart rate is a sign that the heart does not respond to external influences, which responses are mainly regulated by the ANS. Such a situation is dangerous for the individual and is considered to be a pathological symptom. Research has indicated that a quantification of HRV, the discrete beat-to-beat variability in the heart, plays an important prognostic role as an indicator of risk associated with a large variety of diseases, behavioral disorders, mortality and also aging, independent of other risk factors.

Depressed, low HRV has been shown to be a powerful predictor of cardiac events after myocardial infarct. It is therefore crucial to establish a measure of HRV and to quantitatively

WO 01/52715

PCT/IL01/00051

classify the HRVs of different pathological cases, in order to discriminate between healthy HR profiles and those of patients at risk.

The commercially available medical device for detection of HVR is the Holter 24-hour recording and analysis instrument. A Holter instrument monitor continuously records heart patterns from electrodes attached to the patient for a 24-hour period. The Holter recording technique records the ECG on analog magnetic tape, and a Holter scanner analyzes the tape 60 or 120 times to produce a final report. A Holter scanner report may contain statistical calculations of the heart activity and a detailed report of abnormal cardiological events, such as sinus pauses and propped beats. A limited factor of this technology is the long, 24-hour measurement time and the lack of a graphic print-out summarizing the entire examination period as well as a mathematical evaluation of the total measurement.

U.S. Patent No. 5,682,901 (Kamen) discloses a method and apparatus for measuring autonomic activity of a patient during a short duration. The method utilizes a visual description of the recurrence plot and separates between different pathological states, according to different patterns. The method, however, suffers from the fact that the figures of the recurrence plots do not allow the inspection of the density of the data points, which varies over the whole contour, but only renders information of the general shape of the plot. The method and apparatus of Kamen include performing a calculation of the correlation dimension in order to quantify the degree of heart failure, but such a calculation necessitates a dimension that is partly based on a visual, subjective inspection. Such a visual inspection is known to be unreliable.

Summary and Objects of the Invention

It is therefore a broad object of the present invention to provide an accurate method and system for measuring HRV over a relatively short period of time of 60 minutes or less.

It is a further object of the present invention to provide a method and a system for measuring HRV, giving results which are more precise and easier to evaluate.

It is a still further object of the present invention to provide a method and system enabling a prognosis of the status of a patient with a history of heart failure or impaired heart function, by quantification of the degree of heart failure or heart function impairment.

WO 01/52715

PCT/IL01/00051

It is a yet further object of the present invention to provide a method and a system allowing for the classification of patients with a history of heart failure or impaired heart function into the following three groups, ordered according to the risk of death due to heart failure: (1) patients with a minimal risk of sudden death, comparable to that of healthy individuals; (2) patients with an increased risk of sudden death, and (3) patients with a high risk of sudden death.

In accordance with the present invention, there is therefore provided a system for measuring heart rate variability (HRV) of a patient, comprising recording means for obtaining and recording heartbeat-to-heartbeat intervals for a predetermined period of time; processing means for digitizing said intervals, forming a recurrence plot, and assigning a unit mass to each point on the plot representing a measured interval, and calculating the determinant by the expression

$$Q_{det} = Q_{xx} Q_{yy}$$

wherein:

Q_{xx} is the quadrupole moment relative to the X axis of the principal coordinate,
 Q_{yy} is the quadrupole moment relative to the Y axis of the principal coordinate; and
 Q_{det} is the product to Q_{xx} and Q_{yy} .

The invention further provides a method for measuring the heart rate variability (HRV) of a patient, comprising collecting data of heartbeat-to-heartbeat intervals; determining the intervals during a predetermined period of time; generating a recurrence plot from said determined intervals, and calculating the determinant by the expression

$$Q_{det} = Q_{xx} Q_{yy}$$

wherein:

Q_{xx} is the quadrupole moment relative to the X axis of the principal coordinate,
 Q_{yy} is the quadrupole moment relative to the X axis of the principal coordinate; and
 Q_{det} is the product of Q_{xx} and Q_{yy} .

WO 01/52715

PCT/IL01/00051

Brief Description of the Drawings

The invention will now be described in connection with certain preferred embodiments with reference to the following illustrative figures so that it may be more fully understood.

With specific reference now to the figures in detail, it is stressed that the particulars shown are by way of example and for purposes of illustrative discussion of the preferred embodiments of the present invention only, and are presented in the cause of providing what is believed to be the most useful and readily understood description of the principles and conceptual aspects of the invention. In this regard, no attempt is made to show structural details of the invention in more detail than is necessary for a fundamental understanding of the invention, the description taken with the drawings making apparent to those skilled in the art how the several forms of the invention may be embodied in practice.

In the drawings:

Fig. 1 is an illustration of a conventional electrocardiograph measurement;

Fig. 2 is a block diagram of the system according to the present invention for measuring HRV;

Fig. 3 illustrates a recurrence or Poincaré plot;

Fig. 4 is a block diagram of the method of the present invention for measuring HRV; and

Figs. 5A-5C are recurrence plots indicative of patients with various degrees of risk due to heart failure.

Detailed Description Of the Exemplary Embodiments

The system of measuring HRV according to the present invention will now be described with reference to Fig. 2.

WO 01/52715

PCT/IL01/00051

The patient is placed in a resting position on a table and electrodes attached to the patient are connected to a recorder 2, either by wires or by means of wireless technology. Any instruments that can measure and record the R-R distance with the sensitivity and accuracy of 1 msec can be applied, such as, for example, a conventional ECG apparatus, a Holter 24-hour recorder, or a specifically designed instrument. The recording is made for a predetermined period of time, from 15 minutes to 24 hours.

The recorded R-R intervals can then be obtained from an ECG by a PQRS detector 4, or from a specific dedicated recorder, and are transferred to a processing system 6, which may be a personal computer equipped with a software program which detects the R peaks, calculates the R-R intervals between adjacent peaks in msec, and processes the data obtained. Optionally, detector 4 may also include terminal 14 for inputting R-R intervals from other sources, and a patient data bank file 16 for future use. The plots and calculations, together with clinical and personal data regarding the patient, will be presented on a screen 8; a printer 10 can provide a printout.

The R-R interval data is plotted in a two- or three-dimensional recurrence or Poincaré plot 12 (Fig. 3), as an illustration of the HRV. By using a specific mathematical procedure called the Quadrupole Moment Method (QMM) as will be described below, a certain index or value Q_{det} , a quantitative measure for the HRV, is calculated.

Referring now to Fig. 4, the method according to the present invention will be described.

The patient's ECG is collected, recorded by the recorder 2 and digitized at 18. From the digitized ECG, the R-R intervals are measured and arranged in a two-dimensional array, e.g., in columns, where one column is the number of the interval, represented by the integers 1, 2, 3 ..., and the second column is the R-R interval expressed in msec, typically between 500-1500 msec for each R-R interval. The detrending is achieved by calculating the local average value of the R-R time series in a running window, typically of the length 2^m , where m is a positive integer. This average value is subtracted from the R-R series at the center position of the running window, resulting in the locally detrended R-R interval time series.

The first R-R interval, together with the second R-R interval, is marked as a point on a two-dimensional coordinate system 20, wherein the X coordinate is the first R-R interval and the

WO 01/52715

PCT/IL01/00051

Y coordinate is the second interval. The second interval is hereafter marked as the next X coordinate and the consecutive interval as the next Y-coordinate. This procedure is continued, the Y coordinate being permanently switched to an X-coordinate in the following point. The procedure starts from the first number in the file and obviously ends with the last. This procedure is termed "detrending," meaning that every deviation in the heart rate variability is measured relative to an overall average and there is no due consideration given to short term local fluctuations that are not caused by internal variables of the heart rhythm, but are enforced by external conditions. Detrending becomes especially crucial in measurements over an extended period of time, e.g., 24 hours, and in every measurement where the patients measured are left in uncontrolled conditions. The importance of detrending resides in the accuracy of both prognosis and diagnosis, which depend thereon.

The evolving recurrence plot 22 of scattered points in Fig. 4 exhibits the density of the points. Each data point in the recurrence plot 12 (Fig. 3) is assigned a unit mass. The two-dimensional body is then analyzed in terms of a gravitational, multi-pole expansion Φ :

wherein:

$$\phi = \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^2r' \approx \frac{M}{r} + \frac{\vec{R}_{em} \cdot \vec{r}}{r^3} + \frac{1}{2} \sum Q_{ij} \frac{x_i x_j}{r^5} + \dots \quad (1)$$

$\rho(r')$ is the density of mass (here equal to 1) at the point (r');

\vec{r} is the position vector of the observation point;

\vec{r}' is the position vector of the mass at r' ;

d^2r' is an infinitesimal area around r' ;

M is a number of masses;

$$\vec{R}_{em} = \int \vec{r}' d^2r' = 0$$

is the dipole moment;

WO 01/52715

PCT/IL01/00051

Q_{ij} is the normalized quadrupole moment:

$$Q_{ij} = \frac{1}{M} \sum_{\text{masses}} (3 x_i x_j - r^2 \delta_{ij}) \quad (2)$$

x_i is the X or Y coordinate of the vector \mathbf{r}_i ; and

$x_i x_j$ is the product of two such coordinates.

For the principal axis:

$$Q_{ij} = \begin{pmatrix} Q_{xx} & 0 \\ 0 & Q_{yy} \end{pmatrix} =$$

geometrical description by $Q_{\text{det}} = Q_{xx} \cdot Q_{yy}$.

The first term in equation (1) is the monopole, and represents the number of data points, which is irrelevant to the analysis of the HRV. The second term is the gravitational dipole moment and vanishes by choosing the origin of the coordinate system in the center of the mass. The first significant term is hence the third term in the equation (1), the quadrupole moment. This moment is expressed as a 2 x 2 matrix and is rendered independent of the number of data points by dividing it by the number of data points. By diagonalization, the off-diagonal elements of this matrix are set equal to zero. This procedure defines, in fact, a new coordinate axis, the Principal Axis. The two non-vanishing terms are symbolized by Q_{xx} and Q_{yy} . The expressions are given in equation (2).

Finally, the determinant of the matrix $Q_{\text{det}} = Q_{xx} \cdot Q_{yy}$ is calculated at 24. This determinant is one of the parameters which can be used in the further investigation of the state of the heart of the patient whose ECG has been measured.

In certain cases, as with different-shaped recurrence plots for different detrending scales, the multipole expansion has to be continued.

More comparative parameters are extracted from a higher dimensional recurrence plot, i.e., for n 's dimension, the recurrence plot is constructed from the n 's dimensional vector $R-R_1, R-R_2, R-R_3, \dots, R-R_{n+1}$. Here, the multipole expansion is performed on the solution of the Laplace Equation in n dimensions.

WO 01/52715

PCT/IL01/00051

Eventually, diagnostic and prognostic evaluation is performed at 26, on the basis of the measurement results. For example, as seen in Figs. 5A to 5C, a patient with a minimal risk of sudden death, comparable to that of a healthy individual, will have a recurrence plot as shown in Fig. 5A; a patient with an increased risk will have a recurrence plot as shown in Fig. 5B, and a patient with a high risk will have a recurrence plot as shown in Fig. 5C.

It will be evident to those skilled in the art that the invention is not limited to the details of the foregoing illustrated embodiments and that the present invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential attributes thereof. The present embodiments are therefore to be considered in all respects as illustrative and not restrictive, the scope of the invention being indicated by the appended claims rather than by the foregoing description, and all changes which come within the meaning and range of equivalency of the claims are therefore intended to be embraced therein.

WO 01/52715

PCT/IL01/00051

What is claimed is:

1. A system for measuring heart rate variability (HRV) of a patient, said system comprising:

recording means for obtaining and recording heartbeat-to-heartbeat intervals for a predetermined period of time;

processing means for digitizing said intervals, forming a recurrence plot, and assigning a unit mass to each point on the plot representing a measured interval, and calculating the determinant by the expression

$$Q_{det} = Q_{xx} Q_{yy}$$

wherein:

Q_{xx} is the quadrupole moment relative to the X axis of the principal coordinate,

Q_{yy} is the quadrupole moment relative to the Y axis of the principal coordinate; and

Q_{det} is the product of Q_{xx} and Q_{yy} .

2. The system as claimed in claim 1, wherein said recording means further comprises an input terminal for inputting data concerning heartbeat-heartbeat intervals obtained from other sources.
3. The system as claimed in claim 1, wherein said recurrence plot is formed on a screen.
4. The system as claimed in claim 1, wherein said recurrence plot is produced by a printer.
5. The system as claimed in claim 1, further comprising a patient data bank file for future use.
6. A method for measuring the heat rate variability (HRV) of a patient, said method comprising:

WO 01/52715

PCT/IL01/00051

collecting data of heartbeat-to-heartbeat intervals;
determining the intervals during a predetermined period of time;
generating a recurrence plot from said determined intervals, and
calculating the determinant by the expression

$$Q_{det} = Q_{xx} Q_{yy}$$

wherein:

Q_{xx} is the quadrupole moment relative to the X axis of the principal coordinate,

Q_{yy} is the quadrupole moment relative to the Y axis of the principal coordinate; and

Q_{det} is the product of Q_{xx} and Q_{yy} .

7. The method as claimed in claim 6, further comprising digitizing said intervals prior to generating a recurrence plot.
8. The method as claimed in claim 6, further comprising exhibiting said recurrence plot on a screen.
9. The method as claimed in claim 6, further comprising printing said recurrence plot.
10. The method as claimed in claim 6, evaluating the state of the patient's sympathetic and parasympathetic nervous system, based on the HRV measurements obtained.
11. The method as claimed in claim 6, further comprising transferring the HRV measurements and calculated determinant to a patient data bank file.

WO 01/52715

PCT/IL01/00051

12. A system for measuring heart rate variability, substantially as hereinbefore described and with reference to the accompanying drawings.
13. A method for measuring heart rate variability, substantially as hereinbefore described and with reference to the accompanying drawings.

1/7

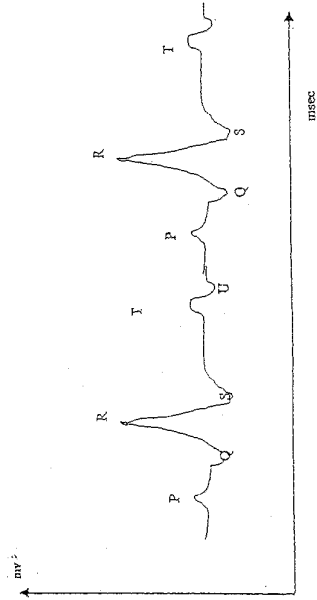


FIG. 1

2/7

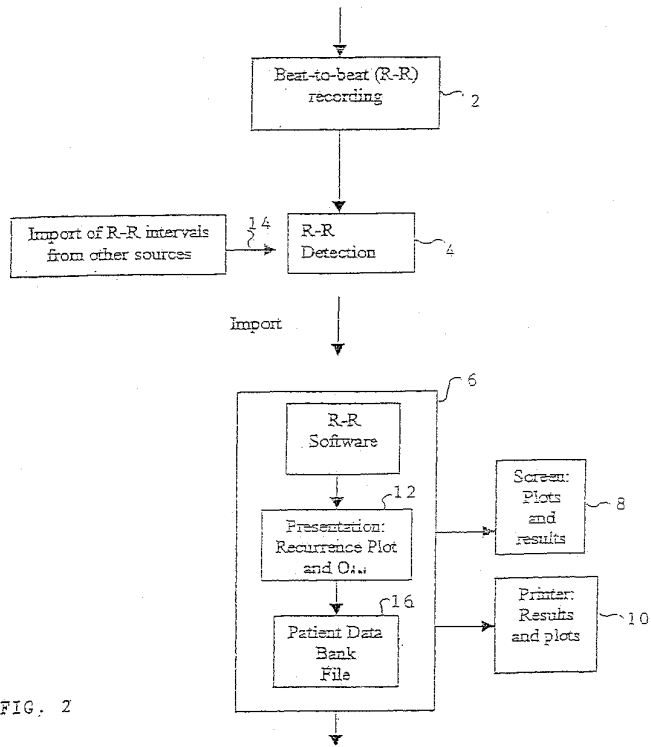


FIG. 2

WO 01/52715

PCT/IL01/00051

3/7

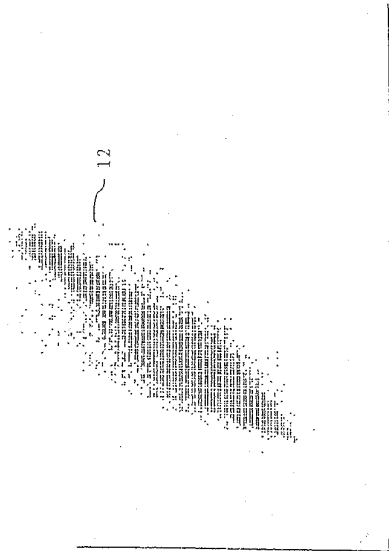


FIG. 3

4/7

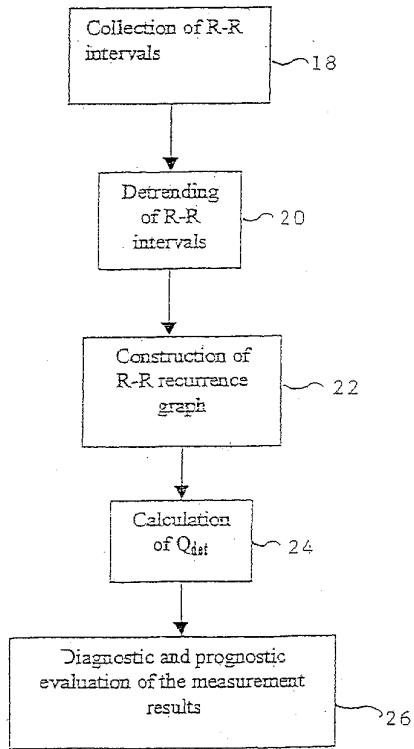
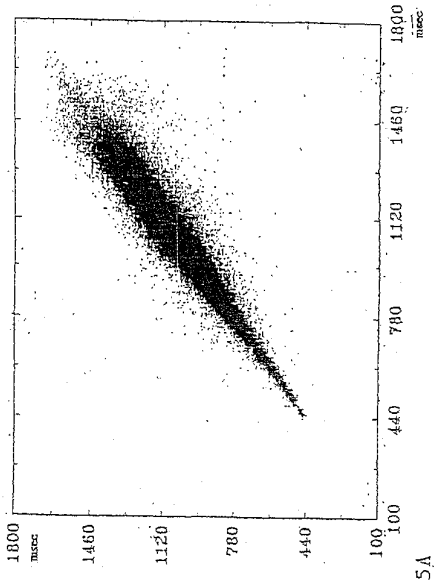


FIG. 4

WO 01/52715

PCT/IL01/00051

5/7



WO 01/52715

PCT/IL01/00051

6/7

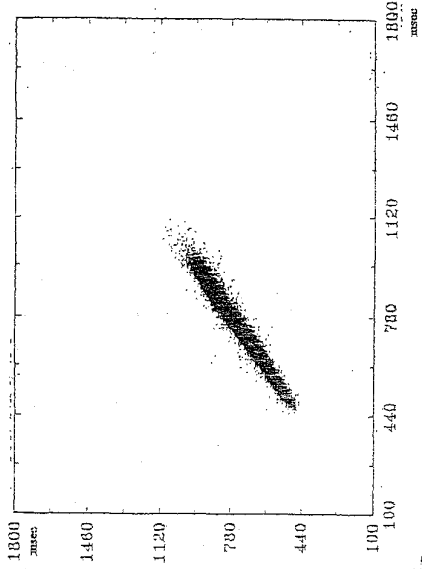


FIG. 5B

WO 01/52715

PCT/IL01/00051

7/7

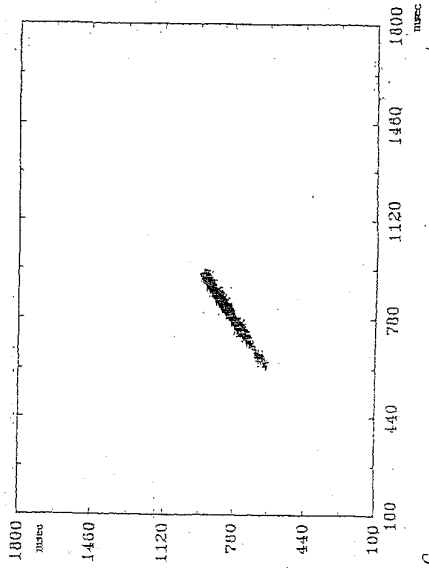


FIG. 5C

【国際公開パンフレット(コレクション)】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 July 2001 (26.07.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/52715 A3

- (51) International Patent Classification: A61B 5/0452 [DK/IL]; Batsheva St. 13, 46740 Herzliya Pituach (IL), LEWKOWICZ, Meir [IL/IL]; Mishol Hatzori St. 1, 44833 Elon Moreh (IL).
- (21) International Application Number: PCT/IL01/00051
- (22) International Filing Date: 18 January 2001 (18.01.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 134123 19 January 2000 (19.01.2000) IL
- (71) Applicant (for all designated States except US): LEV-EL DIAGNOSTICS OF HEART DISEASE LTD. [IL/IL]; P.O. Box 3, 44837 Ariel (IL).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): LEVITAN, Jacob
- (74) Agent: CHIRNOMAS, Mordechai; Shibolet, Yisraeli, Roberts, Zisman & Co., Montefiore St. 46, 65201 Tel Aviv (IL).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TL, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,

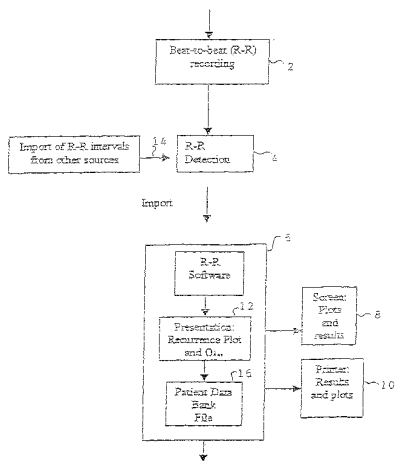
[Continued on next page]

(54) Title: METHOD AND SYSTEM FOR MEASURING HEART RATE VARIABILITY

(57) Abstract: A system (6) for measuring heart rate variability (HRV) and calculating a determinant by the expression $Q_{det} = Q_{xx}Q_{yy}$.



WO 01/52715 A3



WO 01/52715 A3



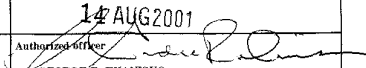
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(88) Date of publication of the international search report:
17 January 2002

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.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL01/06051																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61B 5/0452 US CL : 600515, 521 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) U.S. : 600515, 521, 508, 509, 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 practicable, search terms used)																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT																				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
A	US 6026320 A (CARLSON ET AL) 15 FEBRUARY 2000, SEE ENTIRE DOCUMENT	1-13																		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																				
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents</td> <td>**</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>**X*</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>*E* earlier document published on or after the international filing date</td> <td>**Y*</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>*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)</td> <td>**Z*</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents	**	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	*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	**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	*E* earlier document published on or after the international filing date	**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	*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)	**Z*	document member of the same patent family	*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		
* Special categories of cited documents	**	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																		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	**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																		
E earlier document published on or after the international filing date	**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																		
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)	**Z*	document member of the same patent family																		
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																				
Date of the actual completion of the international search 23 JULY 2001	Date of mailing of the international search report 14 AUG 2001																			
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20531 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer  GEORGE R. EVANSKO Telephone No. (703) 308-2612																			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet(1)) (July 1998)		International application No. PCT/IL01/00051
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 12 and 15 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: the claims are omnibus claims and/or do not contain any limitations.
3.	<input type="checkbox"/>	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 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.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input type="checkbox"/>	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.	<input type="checkbox"/>	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	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,S,G,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 レヴィタン、ヤコブ

イスラエル国 ハーツリヤ ピトゥアク、バトシェバ ストリート 13

(72)発明者 リューコウィッツ、メーエル

イスラエル国 エロン モレー、ミシヨル ハツォリ ストリート 1

Fターム(参考) 4C027 AA02 GG05 GG13

专利名称(译)	用于测量心率分布的方法和系统		
公开(公告)号	JP2004523250A	公开(公告)日	2004-08-05
申请号	JP2001552772	申请日	2001-01-18
申请(专利权)人(译)	列夫 - 心脏病有限公司厄尔尼诺诊断		
[标]发明人	レヴィタンヤコブ リュウコウイツツメイル		
发明人	レヴィタン、ヤコブ リュウコウイツツ、メイル		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/0245 A61B5/0402 G06F17/00		
CPC分类号	A61B5/0245		
FI分类号	A61B5/04.310.M A61B5/00.G		
F-TERM分类号	4C027/AA02 4C027/GG05 4C027/GG13		
代理人(译)	邦明清水		
优先权	134123 2000-01-19 IL		
其他公开文献	JP4668505B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

一种用于测量患者的心率变异性 (HRV) 的系统，其中，记录装置用于在预定时间段内获取并记录从心跳到心跳的间隔，并且将该间隔数字化以执行回归为构成该图并表示一个测量间隔的图上的每个点分配单位质量，以及 $Q_t = Q_{xx}Q_y$ 是相对于主坐标X轴的四极矩， Q_y 是围绕主坐标Y轴的四极矩， Q_t 是 Q_{xx} 和 Q_y 的乘积 以及用于计算由表示的行列式的处理单元

