

(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2004-503316
(P2004-503316A)

(43) 公表日 平成16年2月5日(2004.2.5)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/00	A 6 1 B 5/00	G 4 C 0 1 7
A 6 1 B 5/0245	A 6 1 B 10/00	H 4 C 0 2 7
A 6 1 B 5/0402	G 0 6 F 17/17	5 B 0 5 6
A 6 1 B 10/00	G 0 6 F 17/18	A
G 0 6 F 17/17	G 0 6 F 17/18	D
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 55 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2002-511199 (P2002-511199)
 (86) (22) 出願日 平成13年5月1日 (2001.5.1)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年12月12日 (2002.12.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/014057
 (87) 国際公開番号 W02001/097066
 (87) 国際公開日 平成13年12月20日 (2001.12.20)
 (31) 優先権主張番号 09/592, 955
 (32) 優先日 平成12年6月13日 (2000.6.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), CA, JP

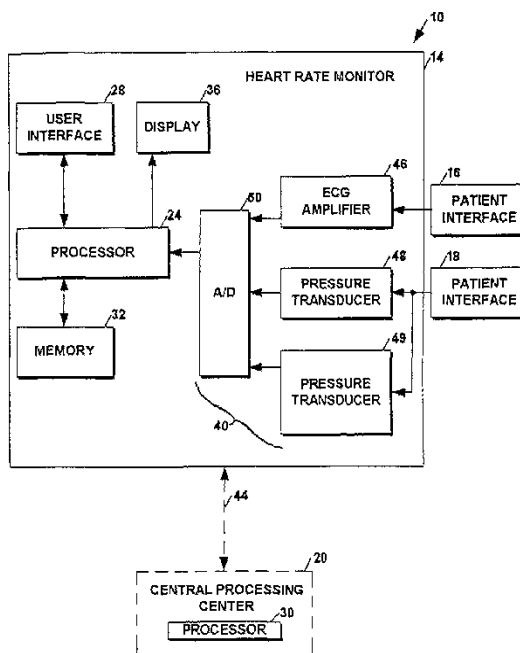
(71) 出願人 500150481
 ボストン メディカル テクノロジーズ
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 01880 マサチュー
 セッツ、ウエイクフィールド、ノース ア
 ペニュー 591、スイート15
 (74) 代理人 100067817
 弁理士 倉内 基弘
 (74) 代理人 100085774
 弁理士 風間 弘志
 (72) 発明者 マーセロー アール. リスク
 アメリカ合衆国 02176 マサチュー
 セッツ、メルローズ、メイン ストリート
 278、アパートメント 3ビー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自律神経系機能の指標を与えるための方法及び装置

(57) 【要約】

本発明は患者の自律神経系機能の正確で、単一の指標を与えるための方法及び装置に関する。指標は患者に対して実施され、横断面的な母集団 (cross-sectional population) と照合された、複数の異なった自律神経系試験の結果の結合である。1つの実施例において、複数の異なった自律神経系試験の結果は横断面的な母集団の年齢が限定されたグループと照合される。本発明に従った方法は横断面的な母集団の生理学的データの関数として、自律神経系試験の各々に対する数値式を生成すること、試験の各々に対する出力値を計算するために患者の測定された生理学的データを数値式に代入すること；及び、自律神経機能の指標を与えるために出力値を結合することを含む。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の自律神経系機能の指標を与えるための方法であって：

前記患者の生理学的データを測定すること；

前記患者の測定された前記生理学的データ及び母集団の生理学的データへの応答で、自律神経系の複数の異なった試験の各々に対する出力値を決定すること；及び、

前記複数の試験の各々に対する前記出力値を結合すること、

のステップから成る方法。

【請求項 2】

前記自律神経系の複数の異なった試験がバルサルバ試験及び E / I 試験から成る、請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 3】

出力値を決定する前記ステップが：

前記母集団の前記生理学的データの関数として、自律神経系の複数の試験の各々に対する数値式を生成すること；及び、

前記複数の試験の各々に対する前記出力値を与えるために、前記患者の前記測定された生理学的データを前記数値式に代入すること、

のステップから成る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

数値式を生成する前記ステップが、自律神経系の前記複数の試験の各々に対する、各々が異なった年齢のグループに対応する前記複数の数値式を生成するこから成る、請求項 3 に記載の方法。 20

【請求項 5】

数値式を生成する前記ステップが各々の数値式に対して：

ソートされたデータを与えるために前記母集団の生理学的データをソートすること；

等級付けされたデータを与えるために前記ソートされたデータを等級付けすること；

正規化されたデータを与えるために前記等級付けされたデータを正規化すること；

前記ソートされたデータを前記正規化されたデータに対してプロットすること；

前記プロットされたデータを補間すること；及び、

前記補間されたデータを数値式で表すこと、 30

のステップから成る、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

補間する前記ステップが前記プロットされたデータを線形補間することから成り、数値式で表す前記ステップが前記補間されたデータを直線関数で表すことから成る、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

出力値を結合する前記ステップが：

前記複数の試験の各々に対する前記出力値の最小値を決定すること；

前記複数の試験の各々に対する前記出力値の平均値を決定すること；

前記最小値と前記平均値の重み付け平均を計算すること、 40

のステップから成る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記母集団が健康な人と糖尿病の人から成る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

患者の自律神経系の機能を評価するための方法であって：

各々が自律神経系の異なった試験に関係し、母集団の生理学的データに基づいた複数の数値式を生成すること；

患者の生理学的データを測定すること；

前記複数の数値式の各々に対する出力値を与えるために、前記測定された生理学的データを前記複数の数値式の各々に代入すること；及び、 50

前記患者の自律神経系機能の指標を与えるために、前記複数の数値式の各々に対する前記出力値を結合すること、
のステップから成る方法。

【請求項 10】

自律神経系の前記複数の試験がバルサルバ試験及び E / I 試験から成る、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

自律神経系の前記異なる試験の各々に対して、各々が異なる年齢のグループに対応した複数の数値式が生成される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

複数の数値式を生成するステップが各数値式に対して：

ソートされたデータを与えるために前記母集団の生理学的データをソートすること；

等級付けされたデータを与えるために前記ソートされたデータを等級付けすること；

正規化されたデータを与えるために前記等級付けされたデータを正規化すること；

前記ソートされたデータを前記正規化されたデータに対してプロットすること；

前記プロットされたデータを補間すること；及び、

前記補間されたデータを数値式で表すこと、

のステップから成る、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

補間する前記ステップが前記プロットされたデータを線形補間することから成り、数値式で表す前記ステップが前記補間されたデータを直線関数で表すことから成る、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記母集団が健康な人と糖尿病の人から成る、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

複数の数値式の各々に対する出力値を結合する前記ステップが：

前記複数の数値式の各々に対する前記出力値の最小値を決定すること；

前記複数の数値式の各々に対する前記出力値の平均値を決定すること；及び

前記患者の自律神経系機能の前記指標を与えるために、前記最小値と前記平均値の重み付け平均を計算すること、

のステップから成る、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 16】

患者の自律神経系機能の指標を与えるための装置であって：

前記患者の生理学的データを測定するための患者インターフェース；

母集団の生理学的データを含むデータベース；及び、

前記患者の前記生理学的データ及び前記母集団の生理学的データへの応答で、複数の異なる自律神経系試験の各々に対する結果を計算し、前記患者の自律神経系機能の前記指標を与えるために前記複数の自律神経系試験の各々に対する前記結果を結合することが可能なプロセッサ、

から成る装置。

【請求項 17】

前記データベースが年齢によってグループ化された前記母集団の複数の異なる年齢を含み、前記プロセッサが前記患者の前記生理学的データ及び前記母集団の前記患者の年齢に対応する生理学的データの部分への応答で、複数の異なる自律神経系試験の各々に対する結果を計算することが可能である、請求項 16 に記載の装置。

【請求項 18】

前記患者インターフェースが ECG 監視装置及び、前記患者の R - R 間隔を測定するための回路を含む、請求項 16 に記載の装置。

【請求項 19】

前記データベースが健康な人及び糖尿病の人から成る母集団の生理学的データを含む、請

10

20

30

40

50

求項 16 に記載の装置。

【請求項 20】

前記母集団の要素に対して計算された前記指標の分布を表示するためのディスプレイをさらに備える、請求項 16 に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の背景)

交感神経及び副交感神経を含む自律神経系は人体の心筋及び他の組織の不随意的(または無意識的な)動作を制御または調節する。内臓神経障害(visceral neuropathy)と呼ばれることもある自律神経系の神経障害は心臓や内臓に関わる神経に影響を与え、多様な処理や器官(または、組織)に変化をもたらす。自律神経の神経障害の症状は手、足、脚部の麻痺や痛み、消化器系の機能不全、性的な機能不全、起立性低血圧、腸や膀胱の不調、乳頭反射作用(papillary reflex)の異常を含む。

10

【0002】

自律神経の神経障害は通常、糖尿病によって引き起こされるが、アルコール中毒、睡眠無呼吸、及び冠状動脈の疾患等の、他の原因も考えられる。したがって、自律神経系機能の評価は糖尿病の患者の診断及び治療から心臓発作による突然死の可能性のある患者の特定を含む、多様な用途に利用することができる。

【0003】

自律神経の神経障害を検出するための1つの技術は患者の心拍数の変動(または、変動量)を分析することである。この目的のために、バルサルバ試験(Valsalva test)及び、規則的深呼吸試験(metronomic deep breathing test)と呼ばれることもある呼息/吸息試験(E/I試験(Expiration/Inspiration test))を含む多様な試験方法が自律神経系を働かせるために利用されている。

20

バルサルバ試験は患者に、心拍数を監視するための、例えば、15秒等の予め決められた時間の間、40mmHg等の予め決められた圧力まで息を吐き出すことを要求する。通常、心拍数はQRS群のピークの間隔や、R-R間隔等の、患者のECG(心電図)信号の、特定の現象の間隔を測定することによって測定されている。その後、患者は予め決められた時間の間休息する。バルサルバ試験の結果は呼吸を操作している間の、(最も短いR-R間隔等によって示される)心拍数の最大値と、呼吸を操作した後の回復期間中の、(最も長いR-R間隔等によって示される)心拍数の最小値との比で表される。

30

一方、E/I試験においては、患者は健康な人の心拍数変動(heart rate variability)の最大値を引き出すことが示されている、毎分6サイクルの頻度で深呼吸するように指示される。E/I試験の結果は心拍数のピーク値(または、最大値)の平均と心拍数の谷間(または、最小値)の平均値との比で表される。

【0004】

以下の文献には多様な心拍数の変動量の試験が記述されている：(1)D. Ziegler他の「Assessment of Cardiovascular Autonomic Function: Age-related Normal Ranges and Reproducibility of Spectral Analysis, Vector Analysis, and Standard Tests of Heart Rate Variation and Blood Pressure Responses」Diabetic Medicine第9巻166-175頁、1992年；(2)I. O'Brien他の「Heart Rate Variability in Healthy Subjects: Effect of Age and the Derivation of Normal Ranges for Test of Autonomic Function」Br Heart J1986年、55:348-54；(3)D. Ewingの「Cardiac Autonomic Neuropathy」第5章、Jarrett(ed) Diabetes and heart Disease、1984年、Ele

40

50

svier Science Publishers B.V.; (4) B. Clarke 他の「Cardiovascular Reflex Tests」New York State Journal of Medicine、1982年5月、903-908頁。また、パワースペクトル(PSD(Power Spectrum Density))上の高周波数領域、PSD上の低周波数、及びPSD上の超低周波を含む心拍数変動試験がJ. Saulの「Beat-to-Beat Variations of Heart Rate Reflect Modulation of Cardiac Autonomic Outflow」NIPS、第5巻、32-7、1990年2月に記載されている。

【0005】

通常、医師は患者の試験結果を判定するために、その患者の試験結果及び、結果を評価または比較するための標準的なデータを利用する。自律神経系機能の測定としての心拍数変動評価の精度は試験の患者内(intra-patient)再現性に影響を与える患者の指示された呼吸規則への追従の正確さ、試験の患者間(inter-patient)再現性、及びECG信号のR-R間隔の検出に関連する精度を含む多様な要因に依存する。これまでに、心拍数変動評価の精度を上げるための多様な改善がなされてきた。例えば、患者の予め決められた呼吸規則への追従性を高めるためのシステムは米国特許出願No. 08/942,710「METHOD AND APPARATUS FOR ENHANCING PATIENT COMPLIANCE DURING INSPIRATION MEASUREMENTS」に記載されている。また、R-R間隔の検出精度を高めるための方法及び装置は米国特許No. 5,984,954「METHODS AND APPARATUS FOR R-WAVE DETECTION」に記載されている。

【0006】

(発明の要約)

本発明の目的は患者の自律神経系機能の正確な指標を与えることである。本発明のもう一つの目的は患者の自律神経系機能の、単一の測定値を与えることである。

【0007】

本発明のこれら及び他の目的は、単一の自律神経機能の指標を与えるために、各々が横断面的な母集団(cross-sectional population)と照合された(または、各々が横断面的な母集団に参照された)、異なった自律神経系試験の結果を結合する(または、組み合わせる)ことによって達成される。本発明に従った方法は、各々が異なった自律神経系試験に関連した、横断面的な母集団からの生理学的データの関数である複数の数値式を生成するステップを含む。方法はさらに、患者の生理学的データを測定すること、及び各数値式に対する出力値を与えるために、測定された生理学的データを各数値式に代入(または、挿入)することを含む。各数値式からの出力値は患者の自律神経系機能の指標を与えるために結合される。

【0008】

上述の方法及び結果として生ずる自律神経機能の指標は以下に説明される理由により、非常に精度の高い患者の自律神経系機能の評価を与えることができる。すなわち、第1に、本発明の自律神経機能指標は複数の自律神経系の測定値の合成であるので、個々の試験の実施及び評価に関連する誤差が最小化され、患者内(intra-patient)及び患者間(inter-patient)の両方に対する再現性を高める。さらに、従来の自律神経系試験の結果に比べ、本発明の健康な人の自律神経機能指標と自律神経神経障害を持った人の自律神経機能指標との間には、より大きな差異が存在するので、得られた指標に対する正確な判断を可能にする。

また、本発明の自律神経機能指標は指標を与えるために実施または使用された、異なった試験の数に関係なく、(例えば、0から1の間の数値等の)標準化(または、正規化)された判定値を与えることが可能な標準的な形式で与えられる。自律神経系機能指標は患者の自律神経系機能及び、それに対する治療等の効果の長期間の追跡を行うために便利な「ツール」(または、手段)を与える。

【0009】

10

20

30

40

50

図示された実施例において、各数値式は横断面的な母集団 (c r o s s - s e c t i o n a l p o p u l a t i o n) の生理学的データをソートし(または、並び替え)、ソートされたデータを等級付けし、等級付けされたデータを正規化し、ソートされたデータを等級付けかつ正規化されたデータに対してプロット(または、グラフ化)し、プロットされたデータを補間(または、内挿)し、そして、補間されたデータを数値式として(または、数値式によって)表すことによって生成される。好まれるものとして、補間(または、内挿)は線形補間(または、一次補間)であり、結果として生ずる数値式は直線関数 (l i n e f u n c t i o n) または線形関数である。

【0010】

本発明のさらなる側面に従うと、各自律神経系試験に対して生成された数値式は患者の年齢の関数である。このように構成することにより、年齢と共に起こる自律神経系の自然的な機能低下が指標に影響を与えないようにすることができる。

10

【0011】

本発明及び本発明の前述の特徴は以下の詳細な説明及び図面により、より明らかになるだろう。

【0012】

(発明の詳細な説明)

図1を参照すると、心拍数監視システム10は心拍数監視装置(または、心拍数モニター)14、患者インターフェース16及び18、並びに、選択的な中央処理センター20を含む。心拍数監視装置14はプロセッサ24、ユーザーインターフェース28、メモリー32、ディスプレイ36、及びデータ取得用部材40を含む。心拍数監視システム10は測定された患者の生理学的データへの応答で患者の心拍数の変動を分析し、前述したように、患者の自律神経系機能の指標を与えるように構成されている。自律神経機能指標を与えるための信号処理は心拍数監視装置のプロセッサ24によって実施されてもよいし、あるいは、中央処理センターのプロセッサ30、または、それら2つのプロセッサの組み合わせによって実施されてもよい。

20

【0013】

ここで、心拍数監視装置14は医師のオフィス(または、院内)に配置され、中央処理センター20は医師のオフィスから離れたところにあると想定している。心拍数監視システム10の1つの例においては、予備的な心拍数変動分析が医師のオフィス内でプロセッサ24により実施され、本発明の自律神経機能指標の計算を含む、より複雑な分析が中央処理センター20のプロセッサ30によって遠隔的に実施されてもよい。

30

【0014】

心拍数監視装置14は電話を含む通信接続44によって中央処理センター20に接続されてもよい。通信接続44は多様なタイプの有線または無線媒体と共に実施されてもよいし、ローカルエリアネットワーク(LAN)やインターネット等を含むワイドエリアネットワーク(WAN)等の、1つまたは複数の公共または個人のネットワークを含んでもよい。1つの好まれる実施例において、通信接続44はモデム及び無線(RF)接続を含む。RF接続は監視装置14のオペレーターが電話線等への配線を必要とせずに、監視装置を移動することを可能にする。

40

【0015】

プロセッサ24、30はECG(心電図)信号等の、測定された生理学的データへの応答で患者の心拍数の変動を分析するためのプログラム命令を実施し、標準的なパソコン、ワークステーション、または他のマイクロプロセッサ駆動式の装置のマイクロプロセッサ等の、多様な形式で実施することができるだろう。1つの例として、プロセッサ24、30はマイクロソフトウィンドウズグラフィックユーザーインターフェースを起動している、IBM互換のパソコン内の、INTEL互換のマイクロプロセッサであってもよい。実際、心拍数監視装置14及び(または)中央処理センター20はパソコンのI/Oポートへの挿入が可能なサーキットモジュールの形式で備えられた、(例えば、ECGモニター46及び圧力変換器(または、圧力トランスデューサー)48、49等の)特定

50

の構成要素を含む標準的なパソコン本体を使用して実施されてもよい。そして、心拍数監視装置 14 内のモデムは中央処理センター 20 とのダイヤルアップ接続を可能にする。

【0016】

メモリー 32 は一時的なデータ格納のための RAM 及び、ハードディスク等の、恒久的なデータ格納のための装置を含む。ユーザーインターフェース 28 はキーボード、タッチスクリーン、及び（または）マウス等の、複数の通常の装置を備えていてもよい。1つの実施例において、ユーザーインターフェース 28 はディスプレイ 36 に組み込まれたタッチスクリーンを含み、ディスプレイ自体はフラットパネルの LCD ディスプレイであってもよい。本発明の技術がハードウェア及びソフトウェアの両方を含む、多様な装置で実施されてもよいことは当業者に明白であるだろう。

10

【0017】

心拍数監視装置 14 のデータ取得用部材 40 は ECG 増幅器 46、バルサルバ試験で利用される患者の呼吸の圧力を測定するための第 1 圧力変換器（または、圧力トランスデューサー）48、及び呼息/吸息試験（E/I 試験）で利用される患者の吸息の流量（または、流速）を測定するための第 2 圧力変換器（または、圧力トランスデューサー）49 を含む。ECG 増幅器 46 は患者の胸に取り付けられる電極パッド等の、通常の ECG 患者インターフェース 16 と共に機能し、測定された ECG 信号を次の処理で利用可能にするために、測定された ECG 信号を調節するための信号処理回路を含む。商業上利用可能な ECG 増幅器の例は Serena Medical Electronics Co., Inc. (San Jose, Calif) から商品名 ECG Isolation Amplifier Module Model ECG-170 で販売されているタイプのものである。ECG 増幅器 46 の出力はアナログ・デジタル変換器 50 によってデジタル信号に変換される。

20

【0018】

圧力変換器 48 は患者が呼吸のために使用するマウスピース等の、通常の患者インターフェース 18 に接続されている。圧力変換器 48 は患者の呼吸の圧力を示す圧力変換器出力信号を与えるために、マウスピース内のダイアフラム（または、隔膜）の両側の圧力差を測定する。圧力変換器出力信号は A/D 変換器 50 によってデジタル化される。圧力変換器 49 は一方が覆われた状態でマウスピース 18 に接続される。圧力変換器 49 は患者の吸息の流量（または、流速）を示す出力信号を A/D 変換器に送る。デジタル化された ECG 信号、圧力信号、及び吸息の流量（または、流速）信号はプロセッサ 24 に送られ、また、選択的に中央処理センターにも送られる。圧力信号及び吸息の流量（または、流速）信号は、米国特許出願 No. 08/942,710 に記載されているように、患者が特定の試験をどの程度正確に実施しているかを評価するために、また、患者にフィードバックを与えることによって、患者の特定の呼吸規則への追従を高めるために使用される。

30

【0019】

図 2 を参照すると、患者の自律神経系機能の指標を与えるための方法が図示されている。概略的に述べると、方法は横断面的な母集団（cross-sectional population）と照合された（または、横断面的な母集団に対して実施された）複数の異なった自律神経系試験に対する数値式を生成するための予備的なステップ 74 - 82、及び特定の患者から生理学的データを収集（または、測定）し、患者の自律神経機能指標を計算するためにそのデータを使用する患者試験ステップ 86 - 94 を含む。予備的処理ステップ 74 - 82 は特定の患者に固有のものではないので、これらのステップは一度だけ実施され、結果として得られた数値式は、その後の患者試験のためにメモリーに格納されてもよい。

40

【0020】

方法はステップ 70 で開始され、標準の母集団（すなわち、健康であることが判っている人から成る母集団）から複数の異なった従来の自律神経系試験の結果が収集される。説明を簡略化するために、本発明は従来のバルサルバ試験（Valsalva test）及び E/I 試験（Expiration/Inspiration test）と共に説明

50

される。しかしながら、図1に示されている心拍数監視装置14を使用して、または、付加的なデータ取得及び患者インターフェース構成要素を備えた改良された装置を使用して、標準偏差試験 (Standard Deviation test)、平均円形合成試験 (Mean Circular Resultant test)、変動係数 (Coefficient of Variation)、姿勢指標 (Posture Index) 等の、自律神経系の他の多様な試験及びそれらの組み合わせが実施されてもよいことは当業者に理解されなければならない。さらに、それらの他の自律神経系試験が本発明の指標を与えるために使用されてもよいことも当業者には明白であるだろう。

【0021】

システム10の選択的な出力(または、入力)として、標準の母集団に対して実施された従来の試験の結果や、自律神経神経障害を持っていることが判っている母集団(すなわち、糖尿病患者の母集団)に対して実施された試験の結果が医師やシステムのオペレーターに与えられてもよい。ここで、自律神経系の神経障害が糖尿病や他の多様な病気の合併症として起こる可能性があることは当業者に明白であるだろう。しかしながら、説明を簡略化するために、自律神経神経障害を持った母集団は本願において、単に糖尿病母集団と呼ぶ。

10

【0022】

そのような付加的な情報が望まれる用途においては、ステップ78で、糖尿病母集団に対する自律神経系試験の結果が収集される。図示された実施例において、これらの試験結果は(E/I試験に対する図3の箱型図及び、バルサルバ試験に対する図3Aの箱型図で示されているような四分位分布(quartile distribution)等の)四分位分布を決定及び表示するために処理される。図において、試験結果の中央値(または、メジアン)は60a、62a、64a、66a; 最大値は60b、62b、64b、66b; 最小値は60c、62c、64c、66c; 75パーセンタイル(percentile)は60d、62d、64d、66d; 及び25パーセンタイルは60e、62e、64e、66eでラベル付けされている。

20

【0023】

ステップ82において、異なった自律神経系試験の各々に対して、標準母集団及び糖尿病母集団の両方の組み合わせ(すなわち、横断面的な母集団)に基づいた数値式または関数が生成される。数値式を生成する方法は図4と共に後で説明される。ステップ82の結果は横断面的な母集団(cross-sectional population)に照合された(または、横断面的な母集団に対して実施された)特定の試験に対する数値式である。ステップ82で生成された数値式は、後で説明されるように、特定の年齢のグループを表す横断面的な母集団の部分と照合または比較されてもよい。

30

【0024】

ステップ86で、試験を実施している患者の生理学的データが測定される。自律神経系試験がバルサルバ試験及びE/I試験である、図示された実施例において、生理学的データは患者がバルサルバ呼吸規則及びE/I呼吸規則を実施している間に測定され、ECG増幅器(図1)によって与えられるECG信号である。

【0025】

ステップ88において、測定されたデータが複数の異なった自律神経系試験の各々に対する結果を計算するために使用される。例えば、図示された実施例において、バルサルバ呼吸操作中に測定された最小のR-R間隔と休息中に測定された最長のR-R間隔との比によってバルサルバ比(Valsalva ratio)が与えられ、心拍数のピーク値(または、最大値)の平均と心拍数の谷間(または、最小値)の平均との比によってE/I比(E/I ratio)が与えられる。したがって、ステップ88はECG信号からのR-R間隔の検出及び、それぞれの比の計算を含む。R-R間隔の検出は単純な閾値技術や米国特許No. 5, 984, 954に記載されているような、より厳密な技術等を含む、多様な技術によって達成することができる。

40

【0026】

50

ステップ90において、実施された各自律神経系試験に対してステップ88によって得られた患者の試験結果は、対応する数値式に対する出力値を産出するために、対応する数値式に代入（または、挿入）される。例えば、ステップ88で得られた患者のバルサルバ比はステップ82でバルサルバ試験に対して生成された数値式に代入され、ステップ88で得られた患者のE/I比はステップ82でE/I試験に対して生成された数値式に代入される。結果として生ずる各数値式に対する出力値は横断面的な母集団と照合された（または、横断面的な母集団に参照された）試験結果を与える。

横断面的な母集団が年齢に対して限定されている応用例においては、結果的な数値式の出力値は、患者の自律神経系機能が年齢以外の要因によって機能低下していないかぎり、一定であるだろう。これは、通常、年齢と共に自律神経系機能の機能低下を示す患者の試験結果が、やはり同様に年齢と共に自律神経系機能に機能低下を示す試験結果を持った、年齢に対して限定された横断面的な母集団に対して実施された試験の結果と照合されるからである。

【0027】

ステップ94で、患者の自律神経機能の合成された指標を得るために、異なった自律神経系試験の各々に対する数値式の出力値が結合される。そして処理はステップ98で終了する。関数の出力値を結合する方法は図5と共に後で説明される。

【0028】

結果として得られた指標は5%程度の再現性を持った自律神経機能の、非常に正確な測定値を与える。自律神経系機能指標は自律神経機能の合成された測定値であるので、個人の試験の実施及び試験結果の評価に関連する誤差は最小化される。換言すると、試験の実施に伴う変動量等の要因に対する自律神経系指標の感度（または、影響の受けやすさ）は個々の試験結果に比べて最小化される。また、本発明の自律神経系機能指標は健康な人の結果と神経障害を持った人との間に、より大きな差異を与え、試験結果の正確な評価を容易にする。さらに、自律神経系指標は実施される試験の数に関係なく、標準的な判定または判断のための標準的な形式（または、正規化された形式）で与えられ、患者の自律神経系機能の長期的な追跡のために利便性の高いツール（または、手段）を与える。

【0029】

図4を参照すると、複数の異なった自律神経系試験の各々に対する数値式を生成する方法が図示されている。処理ステップ104-132は自律神経機能指標を計算するために利用される自律神経系試験の各々に対して繰り返される。しかしながら、説明の簡略化のために、図4の方法はE/I試験に基づいた例と共に説明される。

【0030】

処理はステップ100で開始され、標準の母集団のデータと糖尿病母集団のデータとが組み合わされる。データは各母集団に対して実施された、複数の異なった自律神経系試験の結果から成る。結合ステップ104の結果は、以後のステップで読み出し及び操作が可能な形式の、横断面的な母集団（cross-sectional population）の要素（member）の試験結果を含むデータベースである。

【0031】

自律神経機能指標がバルサルバ試験及びE/I試験の関数である図示された実施例において、ステップ104で与えられたデータの形式は $2 \times n$ のマトリクスである。2つの列の各々は一方の試験に対応し、値 n は横断面的な母集団を構成している個人の数（すなわち、データセットのデータポイントの数）である。1つの図示された実施例において、データベースは240人の健康な人と240人の糖尿病患者に対するデータから成る 2×480 のマトリクスである。

【0032】

ステップ104で与えられたデータベースに含まれる糖尿病データ（すなわち、糖尿病患者のデータ）は糖尿病の人に対して実施された自律神経系試験の結果であってもよいが、好まれるものとしては、この母集団に対するワーストケース（worst case）の形式で与えられる。詳細に述べると、糖尿病神経障害のワーストケースはバルサルバ試験

10

20

30

40

50

のデータポイントから成り、そのプロット（y軸：E/I比（UNIQUDATA）、x軸：指標）は図4Cに示されている。

1.00, 1.05, 1.09, 1.11, 1.14, 1.16, 1.17, 1.18, 1.19, 1.20, 1.21, 1.23, 1.25, 1.29, 1.32, 1.35, 1.36, 1.37, 1.52, 1.53, 1.55.

【0037】

ステップ124で、「一意等級付けセット」（UNIQRANKS set）を与えるために、各試験に対する正規化されたデータの重複するデータポイントが特定され、取り除かれる。図示された例において、一意等級付けセット（UNIQRANKS set）は以下のデータポイントから成り、そのプロット（y軸：E/I比（UNIQRANKS）、x軸：指標）は図4Dに示されている。

0.2592593, 0.5277778, 0.5555556, 0.5740741, 0.5925926, 0.6111111, 0.6388889, 0.6666667, 0.6851852, 0.7129630, 0.7407407, 0.7592593, 0.7777778, 0.7962963, 0.8148148, 0.8518519, 0.8981481, 0.9351852, 0.9629630, 0.9814815, 1.0000000.

【0038】

ステップ128で、結果として得られた（2つの）データセットは互いに対して（または、一方をx軸、もう一方をy軸にして）プロット（または、グラフ化）される。図示された実施例において、y軸は一意等級付けセット（UNIQRANKS）を表し、x軸は一意データセット（UNIQUDATA）を表す。図示された実施例において、結果として得られたプロットが図4Eに示されている。

【0039】

このプロットに対し、線形補間（linear interpolation）及び多項式補間（polynomial interpolation）等の、多様な補間法を使用することが可能である。好まれるものとして、選択された補間法は試験結果と等級との間の非減少性関係（non-decreasing relationship）に対して矛盾がない、非減少性関数（non-decreasing function）を生成する。図示された実施例において、データポイントは直線関数（straight line function）（すなわち、線形補間）に適合される。図示された例において、線形補間の結果として得られたグラフ（y軸：UNIQRANKS、x軸：UNIQUDATA）が図4Fに示されている。

【0040】

ステップ128の補間によって、結果として得られた直線はステップ132で数値式の形式で表される。そして、処理はステップ136で終了する。データがステップ128で線形的に補間される、図示された実施例において、結果として得られる数値式は以下の形式である： $y = mx + b$ 、ここで、x及びyは変数であり、a及びbは定数であり、それらは横断面的な母集団の関数である。ここで、標準の母集団の試験結果の時間及び地理的な領域に対する変動を考慮する場合に望まれるように、数値式の基礎となっている母集団を容易に変更させることができることは当業者に理解されなければならない。

【0041】

図4の処理によって得られた数値式の特定の患者（または、試験を実施している患者）に対する出力値は、図2のステップ90において、（図2のステップ88で得られた）特定の患者の自律神経系試験結果を（図2のステップ82で生成された）対応する数値式に代入（または、挿入）することによって得られる。

例えば、図示された実施例において、ステップ88で計算された患者のバルサルバ比は関数の出力値yを得るために、ステップ82でバルサルバ試験に対して得られた式 $y = mx + b$ で使用される変数xを与える。線形補間は一連の相互に接続した線分の結果となるので、各々が異なった傾き及びy切片を持った、複数の数値式を与える。特定の数値式（すなわち、傾きがm、y切片がb）は患者のバルサルバ比に対応する特定の線分の関数である。例えば、患者のバルサルバ比が1.45である場合、数値式は図4Fのラベル138

10

20

30

40

50

の線分によって与えられ、 $y = (0.2)(x - 1.36) + 0.87$ で表される。患者のバルサルバ比を変数 x に代入することにより、 $y = (0.2)(1.45 - 1.36) + 0.87$ または 0.888 の出力値が得られる。同様に、患者の E / I 比は、E / I 試験に対して得られた関数 $y = mx + b$ の出力値 y を得るために、関数の変数 x に代入される。

【0042】

好まれる実施例において、処理ステップ 104 で収集され、組み合わされた横断面的なデータ (cross-sectional data) は年齢に対して限定されており、図 4 の処理は、各々が異なった年齢のグループに対応する複数の異なる自律神経系試験に対する複数の数値式を生成するために、複数の年齢のグループの各々に対して繰り返される。特定の患者を試験するときには、自律神経機能指標を生成するために、患者の年齢に対応する数値関数 (mathematical functions) が使用される。この方法により、年齢と共に起こる自律神経系の自然的な機能低下が指標に影響を与えないようにすることができる。

10

【0043】

図 5 を参照すると、図 2 のステップ 90 で得られた各関数に対する出力値を結合する方法が図示されている。処理はステップ 150 で開始され、複数の異なる自律神経系試験に対する数値式は最小値を決定するために分析される。図 5 の処理での最小値の使用は、指標を与えるために使用される全ての自律神経系試験において、スコアが低いほど神経障害を強く示すという仮定に基づいている。

20

指標を与えるために使用される 1 つまたは複数の自律神経系試験において、スコアが高いほど神経障害を強く示すような試験においては、それらの試験結果は対応する数値式を生成する前に、神経障害性の結果が通常の結果より小さい値となるような処理が実施される。1 つの例として、健康な人の自律神経系試験の結果が値 40 であり、糖尿病患者の結果が値 80 である試験を考える。この場合、試験結果に -1 を乗算し、その積に値 120 を加算することによって、これらの試験結果の尺度 (または、スケール) を反転することができる。この結果、健康な人の試験結果は $(-1)(40) + 120 = 80$ となり、糖尿病の人の結果は $(-1)(80) + 120 = 40$ となる。

【0044】

ステップ 158 で、(ステップ 154 で使用されたのと同じの) 複数の異なる自律神経系試験に対する数値式の出力値は平均値を計算するために分析される。そしてステップ 162 で、ステップ 154 で決定された最小値及びステップ 158 で決定された平均値が、本発明に従った自律神経機能指標を生成するために線形に結合 (または、線形結合) される。そして、処理はステップ 166 で終了する。

30

詳細に述べると、平均値及び最小値の各々は結合される前に、以下の式で表される様に、0 と 1 の間の値を持った、予め決められた係数によって乗算される： $(\text{係数})(\text{最小値}) + (1 - \text{係数})(\text{平均値}) = (\text{指標})$ 。図示された実施例において、予め決められた係数は 0.5 である。しかしながら、結果として得られる指標における最小値及び平均値の有意性 (すなわち、重み付け) を変化させるために、係数を変化させてもよいことは当業者に理解されなければならない。例えば、自律神経機能指標を構成する全ての試験が神経障害を同等な正確さで表すことがわかっている場合、結果として得られる指標において平均値が強調されてもよい。一方、1 つの試験が他の試験より、より強く神経障害を表すことが判っている場合、平均値は神経障害の効果を薄める可能性があるため、結果として得られる指標において最小値が強調されてもよい。

40

【0045】

自律神経機能指標は横断面的な母集団 (cross-sectional population) と照合される (または、横断面的な母集団に参照される)、患者の自律神経系の 2 つ以上の異なる測定に基づいた、患者の自律神経系機能の単一の測定値を与える。図示された実施例において、自律神経指標は 0 から 1 の間の値を持ち、低い値は高い値より強く神経障害を示す。

50

【0046】

指標を構成する自律神経系試験の1つが他の試験より価値のある(または、有意性を持った)自律神経機能指標であることが判った場合、試験に対する相対的な重要性または有意性を強調するために、個人の(または、試験を実施している患者の)試験結果が適宜に重み付けされてもよいことは当業者に理解されなければならない。

【0047】

図6を参照すると、糖尿病母集団及び標準母集団の自律神経指標を、それぞれ示している箱型図180、184が図示されている。自律神経指標の中央値(または、メジアン)は180a、184a;最大値は180b、184b;最小値は180c、184c;75パーセンタイル(percentile)は180d、184d;及び25パーセンタイルは180e、184eでラベル付けされている。

10

【0048】

図6の自律神経指標のプロットを図3のバルサルバ比のプロット及び図3AのE/I比のプロットと比較すると、自律神経指標が健康な人と糖尿病の人との間により大きな差異を与え、自律神経指標の判定または判断をより容易にしていることが判る。すなわち、本発明の自律神経指標は2つの母集団に対して比較的小さいオーバーラップ(または、重なり)を持つので、本発明の自律神経機能指標に基づいた、自律神経神経障害を持った患者の特定は比較的容易であることが判る。

【0049】

本発明の好まれる実施例が説明されてきたが、本発明の概念を用いて他の多様な実施例を実施できることは当業者に明白であるだろう。それゆえ、本発明は説明されたこれらの実施例に限定されるものではなく、付随する請求の範囲によって限定されるものである。さらに、本願で引用された全ての文献は、その全文が参照として本願に組み込まれる。

20

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明に従って患者の自律神経系機能の指標を与える心拍数監視システムのブロック図である。

【図2】

本発明の自律神経機能指標を与えるための方法を図示しているフローチャートである。

【図3】

健康な人の母集団と糖尿病の人の母集団とのE/I比を図示している箱型図である。

30

【図3A】

健康な人の母集団と糖尿病の人の母集団とのバルサルバ比を図示している箱型図である。

【図4】

図2の方法で使用される数値式を生成する方法を図示している流れ図である。

【図4A】

ソートされたE/I試験のデータの例を示しているグラフである。

【図4B】

データを等級付けした後の図4Aのデータを示しているグラフである。

【図4C】

重複するデータポイントを取り除いた図4Aのデータを示しているグラフである。

40

【図4D】

重複するデータポイントを取り除いた図4Bのデータを示しているグラフである。

【図4E】

図4Dのデータに対してプロットされた図4Cのデータのグラフである。

【図4F】

図4Eのデータの線形補間を図示している。

【図5】

図2の方法で使用される複数の数値式の出力値を結合する方法を図示している流れ図である。

50

【図6】

健康な人の母集団及び糖尿病の人の母集団に対する、本発明の自律神経機能指標を図示している箱型図である。

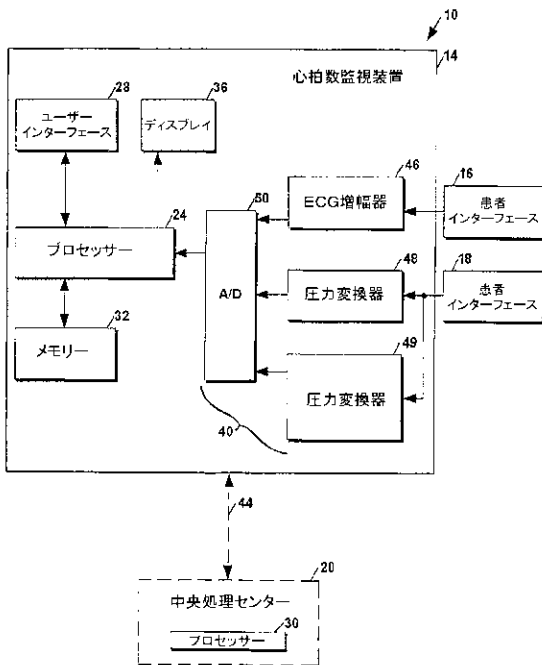
【符号の説明】

- 10 心拍数監視システム
- 14 心拍数監視装置
- 16, 18 患者インターフェース
- 20 中央処理センター
- 24 プロセッサ
- 28 ユーザーインターフェース
- 30 プロセッサ
- 32 メモリー
- 36 ディスプレイ
- 40 データ取得用部材
- 44 通信接続
- 46 ECG増幅器
- 48, 49 圧力変換器
- 50 アナログ・デジタル変換器
- 60 糖尿病母集団のE/I比の箱型図
- 62 標準の母集団のE/I比の箱型図
- 64 糖尿病母集団のバルサルバ比の箱型図
- 66 標準の母集団のバルサルバ比の箱型図
- 180 本発明の糖尿病の人に対する自律神経機能指標の箱型図
- 184 本発明の健康な人に対する自律神経機能指標の箱型図

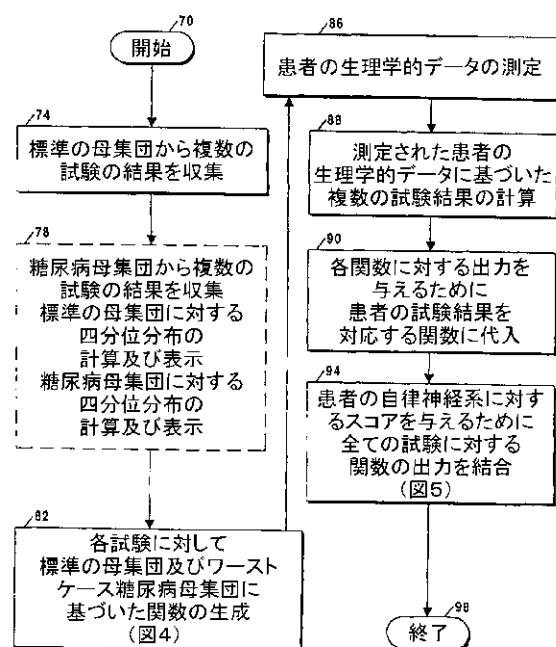
10

20

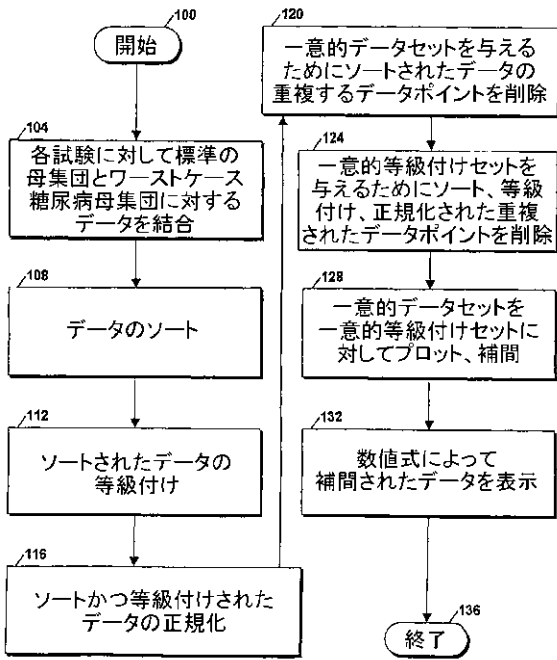
【図1】



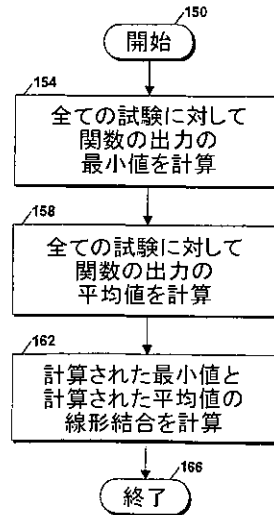
【図2】



【 図 4 】



【 図 5 】



【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
20 December 2001 (20.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/97066 A1

(51) International Patent Classification: G06F 17/00, A61B 5/0205

(72) Inventors: RISK, Marcelo, R., 278 Main Street, Apt. 3B, Melrose, MA 02176 (US); COHEN, Alan, M., 50 Arlington Street, Newton, MA 02458 (US); KAPLAN, Daniel, T., 1912 Eleanor Avenue, St. Paul, MN 55116 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/14057

(74) Agents: CROWLEY, Judith, C. et al., Daly, Crowley & Moffatt, LLP, Suite 101, 275 Turnpike Street, Canton, MA 02021 (US).

(22) International Filing Date: 1 May 2001 (01.05.2001)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): CA, JP.

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (regional): European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(30) Priority Data: 09/592,955 13 June 2000 (13.06.2000) US

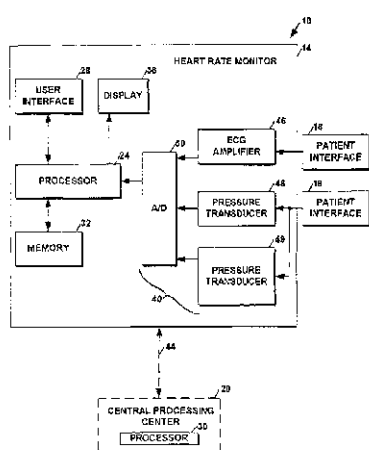
(71) Applicant: BOSTON MEDICAL TECHNOLOGIES, INC., 1150A St., 501 North Avenue, Suite 15, Wakefield, MA 01880 (US).

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

[Continued on next page]

(54) Title: METHODS AND APPARATUS FOR PROVIDING AN INDICATOR OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM FUNCTION

WO 01/97066 A1



(57) Abstract: Methods and apparatus for providing a single, accurate indicator of a patient's autonomic nervous system function are described. The indicator is a combination of results of a plurality of different autonomic nervous system tests performed on the patient and referenced to a cross-sectional population. In one embodiment, the results of the different autonomic nervous system tests are referenced to a limited age group of the cross-sectional population. A method according to the invention includes generating a mathematical expression for each of the autonomic nervous system tests as a function of physiological data of the cross sectional population, inserting measured physiological data of the patient into the mathematical expressions to compute output values for each of the tests, and combining the output values to provide the autonomic function indicator.

WO 01/97066 A1



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.

WO 01/97066

PCT/US01/14057

5 METHODS AND APPARATUS FOR PROVIDING AN INDICATOR OF
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM FUNCTION

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 The autonomic nervous system, which includes the sympathetic and the
parasympathetic systems, governs involuntary actions of cardiac muscle and certain
tissues of the human body. Autonomic nervous system neuropathy, which is sometimes
referred to as visceral neuropathy, affects the nerves that serve the heart and internal
organs and produces changes in many processes and systems. Symptoms of autonomic
neuropathy include numbness and pain in the hands, feet, or legs, digestive dysfunction,
15 sexual dysfunction, and orthostatic hypotension, disordered bowel, bladder or abnormal
papillary reflexes.

Autonomic neuropathy is most commonly linked to diabetes, however, several
causes are possible, including alcoholism, sleep apnea, and coronary artery disease.
20 Thus, evaluation of the autonomic nervous system function has wide applicability, from
diagnosing and treating patients with diabetes to detecting patients at risk for sudden
death due to cardiac arrest.

One technique for detecting autonomic neuropathy is to analyze the variability of
25 a patient's heart rate. Various tests have been used to exercise the autonomic nervous
system for this purpose, including the Valsalva test and the Expiration/Inspiration (E/I)
test which is sometimes referred to as the metronomic deep breathing test. The Valsalva
test requires that the patient forcibly exhale to a predetermined pressure, such as
40mmHg, for a predetermined duration, such as 15 seconds, during which the heart rate
30 is monitored. Conventionally, the heart rate is measured by measuring the interval
between certain phenomena of the patient's ECG signal, such as the interval between
peaks of the QRS complex, or the R-R interval. Thereafter, the patient rests for a
predetermined duration. The result of the Valsalva test is a ratio of the highest heart rate

WO 01/97066

PCT/US01/14057

(as indicated by the shortest R-R interval) during the breathing maneuver to the lowest heart rate (as indicated by the longest R-R interval) during a recovery period after the maneuver. In accordance with the E/I test, the patient is instructed to breathe deeply at a frequency of 6 cycles/minute, which has been shown to produce maximal heart rate variability in healthy individuals. The result of the E/I test is a ratio of the average of the heart rate peaks to the average of the heart rate troughs.

Several additional tests of heart rate variability are described in one or more of the following papers: (1) D. Ziegler, et al. entitled "Assessment of Cardiovascular Autonomic Function: Age-related Normal Ranges and Reproducibility of Spectral Analysis, Vector Analysis, and Standard Tests of Heart Rate Variation and Blood Pressure Responses," *Diabetic Medicine*, Vol. 9, pgs. 166-175, 1992; (2) I. O'Brien et al. entitled "Heart Rate Variability in Healthy Subjects: Effect of Age and the Derivation of Normal Ranges for Test of Autonomic Function," *Br Heart J*, 1986, 55:348-54; (3) D. Ewing, entitled "Cardiac Autonomic Neuropathy," Chapter 5, Jarret (ed) *Diabetes and heart Disease*, 1984 Elsevier Science Publishers B.V.; and (4) B. Clarke, et al. entitled "Cardiovascular Reflex Tests," *New York State Journal of Medicine*, May 1982, pages 903-908. Further heart rate variability tests including high frequency area under the Power Spectrum Density (PSD), low frequency area under the PSD, and very low frequency area under the PSD are described by J. Saul in "Beat-to-Beat Variations of Heart Rate Reflect Modulation of Cardiac Autonomic Outflow," *NIPS*, Volume 5: 32-7, February 1990.

Typically, the physician is provided with the individual test results and standard data against which to assess the results. The accuracy of heart rate variability evaluation as a measure of autonomic nervous system function is dependent on many factors, including the precision with which the patient follows the prescribed breathing regimen which affects the intra-patient reproducibility of the tests, the inter-patient reproducibility of the tests, and the accuracy with which the R-R intervals of the ECG signal are detected. Many improvements to the accuracy of heart rate variability evaluation have been made. For example, a system for enhancing a patient's compliance with a

WO 01/97066

PCT/US01/14057

predetermined breathing regimen is described in U.S. Patent Application No. 08/942,710 entitled "METHOD AND APPARATUS FOR ENHANCING PATIENT COMPLIANCE DURING INSPIRATION MEASUREMENTS." Further, methods and apparatus for enhancing the accuracy of detection of R-R intervals are described in U.S. Patent No. 5,984,954 entitled "METHODS AND APPARATUS FOR R-WAVE DETECTION."

SUMMARY OF THE INVENTION

It is an object of the present invention to provide an accurate indicator of a patient's autonomic nervous system function.

Another object of the invention is to provide a single value measure of a patient's autonomic nervous system function.

These and other objects of the invention are achieved by combining the results of different autonomic nervous system tests, each referenced to a cross-sectional population, to provide a single autonomic function indicator. A method according to the invention includes the steps of generating a plurality of mathematical expressions, each associated with a different autonomic nervous system test and being a function of physiological data from the cross-sectional population. The method further includes measuring physiological data of the patient and inserting the measured physiological data into each of the mathematical expressions to provide an output value for each of the mathematical expressions. The output values of each of the mathematical expressions are combined to provide the indicator of the patient's autonomic nervous system function.

The above-described method and the resulting autonomic function indicator provide a highly accurate assessment of a patient's autonomic nervous system function for several reasons. First, since the autonomic function indicator of the present invention is a composite of a plurality of autonomic nervous system measurements, errors associated with the performance and evaluation of individual tests are minimized, thereby enhancing both intra-patient and inter-patient reproducibility. Also, there is greater contrast between the autonomic function indicator of healthy individuals and those with

WO 01/97066

PCT/US01/14057

autonomic neuropathy, as compared to conventional autonomic nervous system test results, thereby facilitating accurate interpretation of the indicator. Further, the autonomic function indicator of the present invention is provided in a standard form suitable for standardized interpretation (e.g., a value between 0 and 1) regardless of the number of different tests which are performed and used to provide the indicator. The autonomic nervous system function indicator provides a convenient tool for long-term tracking of a patient's autonomic nervous system function, and the efficacy of intervention.

10 In an illustrative embodiment, each mathematical expression is generated by sorting physiological data of the cross-sectional population, ranking the sorted data, normalizing the ranked data, plotting the sorted data with respect to the normalized data, interpolating the plotted data, and representing the interpolated data as the mathematical expression. Preferably, the interpolation is a linear interpolation and the resulting
15 mathematical expression is a line function.

In accordance with a further aspect of the invention, the mathematical expression generated for each autonomic nervous system test is a function of the age of the patient. With this arrangement, the natural degradation of the autonomic nervous system which
20 occurs with age does not affect the indicator.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The foregoing features of this invention, as well as the invention itself, may be more fully understood from the following description of the drawings in which:

25

Figure 1 is a block diagram of a heart rate monitor system providing an indicator of a patient's autonomic nervous system function according to the invention;

Figure 2 is a flow diagram illustrating a method of providing the autonomic
30 function indicator of the invention;

WO 01/97066

PCT/US01/14057

Figure 3 contains box plots illustrating E/I ratios of normal and diabetic populations;

5 Figure 3A contains box plots illustrating Valsalva ratios of normal and diabetic populations;

Figure 4 is a flow diagram illustrating a method of generating a mathematical expression for use in the method of Figure 2;

10 Figure 4A is a plot showing an example of sorted E/I test data;

Figure 4B is a plot showing the data of Figure 4A after the data has been ranked;

15 Figure 4C is a plot showing the data of Figure 4A with duplicate data points removed;

Figure 4D is a plot showing the data of Figure 4B with duplicate data points removed;

20 Figure 4E is a plot of the data of Figure 4C versus the data of Figure 4D;

Figure 4F illustrates a linear interpolation of the data of Figure 4E;

25 Figure 5 is a flow diagram illustrating a method of combining the output values of a plurality of mathematical expressions for use in the method of Figure 2; and

Figure 6 contains box plots illustrating the autonomic function indicator of the invention for both normal and diabetic populations.

30

WO 01/97066

PCT/US01/14057

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Referring to Figure 1, a heart rate monitor system 10 includes a heart rate monitor 14, patient interfaces 16, 18 and an optional central processing center 20 including a processor 30. The heart rate monitor 14 includes a processor 24, a user interface 28, a memory 32, a display 36 and data acquisition elements 40. The heart rate monitor system 10 is operable to analyze the variability of a patient's heart rate in response to measured physiological data of the patient and to provide an indicator of the patient's autonomic nervous system function, as will be described. The signal processing by which the autonomic function indicator is provided may be performed by the heart rate monitor processor 24, the central processing center processor 30, or by a combination of the two processors.

It is contemplated that the heart rate monitor 14 be located in a physician's office and that the central processing center 20 be located some distance from the physician's office. In one illustrative heart rate monitor system 10, preliminary heart rate variability analysis is performed by the processor 24 at the physician's office and more extensive analysis, including computation of the autonomic function indicator of the invention, is performed remotely, by the processor 30 at the central processing center 20.

The heart rate monitor 14 is coupled to the central processing center 20 by a communication connection 44 which includes the public telephone system and may be implemented with various types of hard-wire or wireless media and may further include one or more public or private networks, such as a local area network (LAN) or a wide area network (WAN) which may be part of the Internet. In one preferred embodiment, the communication connection 44 includes a modem and a radio frequency (RF) connection. The RF connection allows the operator of the monitor 14 to move the monitor without requiring a hard-wire connection to a telephone line.

Processors 24, 30 execute programming instructions by which a patient's heart rate variability is analyzed in response to measured physiological data, such as an ECG signal, and may take various forms, such as conventional microprocessors of a standard

WO 01/97066

PCT/US01/14057

personal computer, workstation or other microprocessor-driven device. As one example, the processors 24, 30 are INTEL-compatible microprocessors of IBM-compatible personal computers running the MICROSOFT WINDOWS graphical user interface. In fact, the heart rate monitor 14 and/or the central processing center 20 may be
5 implemented using a standard personal computer chassis with certain components (e.g., ECG monitor 46 and pressure transducers 48, 49) provided in the form of circuit modules adapted for insertion into I/O ports of the computer. A modem at the heart rate monitor 14 permits a dial-up connection to be established with the processing center 20.

10 The memory 22 includes a Random Access Memory (RAM) for temporary data storage and a device with read/write access for permanent data storage, such as a hard drive. The user interface 28 may be provided by a number of conventional devices, such as a keyboard, touch screen, and/or mouse. In one illustrative embodiment, the user interface 28 includes a touch screen incorporated into the display 36 and the display is a
15 flat panel LCD display. It will be appreciated by those of ordinary skill in the art that the techniques of the present invention may be implemented with various apparatus, both hardware and software.

The data acquisition components 40 of the heart rate monitor 14 include an ECG
20 amplifier 46, a first pressure transducer 48 for measuring the pressure at which the patient breathes for use in connection with the Valsalva test and a second pressure transducer 49 for measuring the patient's inspiration flow for use in connection with the Expiration/Inspiration (E/I) test. The ECG amplifier 46 operates with a conventional ECG patient interface 16, such as electrode pads adapted for attachment to a patient's
25 chest, and includes signal processing circuitry for conditioning the measured ECG signal for further processing. One suitable commercially available ECG amplifier is of the type sold by Serena Medical Electronics Co., Inc. of San Jose, California under the product name ECG Isolation Amplifier Module Model ECG-170. The output of the ECG amplifier 46 is converted into a digital signal by an analog-to-digital (A/D) converter 50.

30

WO 01/97066

PCT/US01/14057

The pressure transducer 48 is coupled to a conventional patient interface 18, such as a mouthpiece into which a patient breathes. The pressure transducer 48 measures the pressure differential across a diaphragm within the mouthpiece to provide a pressure transducer output signal indicative of the pressure at which the patient breathes. The pressure transducer output signal is digitized by the A/D converter 50. The pressure transducer 49 is coupled to a mouthpiece 18 with one end covered. The pressure transducer 49 provides an output signal indicative of the patient's inspiration flow to the A/D converter. The digitized ECG, pressure, and inspiration flow signals are coupled to the processor 24 and optionally also to the central processing center 20. The pressure and inspiration flow signals are used to evaluate the accuracy with which the patient performed the particular tests and may also be used to provide feedback to the patient in order to enhance patient compliance with a particular breathing regimen, as is described in U.S. Patent Application No. 08/942,710.

Referring also to Figure 2, a method for providing an indicator of a patient's autonomic nervous system function is illustrated. In general, the method includes preliminary steps 74-82 by which mathematical expressions are generated for a plurality of different autonomic nervous system tests referenced to a cross-sectional population and patient testing steps 86-94 in which physiological data from a particular patient is collected and used to compute the autonomic function indicator of the patient. Since the preliminary process steps 74-82 are not specific to a given patient, these steps may be performed once and the resulting mathematical expressions stored in memory for later use during patient testing.

The method commences at step 70, following which results of a plurality of different conventional autonomic nervous system tests are collected from a normal population (i.e., a population comprising individuals known to be healthy). For purposes of discussion, the invention will be described in connection with the conventional Valsalva and E/I tests. It will be appreciated by those of ordinary skill in the art however, that various other tests or combinations of tests of the autonomic nervous system, such as the Standard Deviation test, the Mean Circular Resultant test, the Coefficient of

WO 01/97066

PCT/US01/14057

Variation, the Posture Index, and any other tests, may be performed using the heart rate monitor 14 as shown in Figure 2 or as modified by the addition of further data acquisition and patient interface components. Further, such other autonomic nervous system tests may be used to provide the indicator of the present invention.

5

As an optional output of the system 10, the physician or other system operator may be provided with information regarding the results of the conventional tests performed on the normal population and also results of such tests performed on a population known to have autonomic neuropathy (e.g., a diabetic population). It will be appreciated by those of ordinary skill in the art that neuropathy of the autonomic nervous system may stem from complications due to diabetes or various other illnesses. For simplicity of illustration however, a population having autonomic neuropathy will be referred to herein as a diabetic population.

15

In applications in which it is desired to provide such additional information, in step 78, the results of the autonomic nervous system tests on a diabetic population are collected. In the illustrated embodiment, these test results are processed to determine and display quantile distributions, such as the quartile distributions shown in the box plots of Figure 3 for the EI test and in Figure 3A for the Valsalva test. The median test results are labeled 60a, 62a, 64a, and 66a, the maxima are labeled 60b, 62b, 64b, and 66b, the minima are labeled 60c, 62c, 64c, and 66c, the seventy-fifth percentiles are labeled 60d, 62d, 64d, and 66d, and the twenty-fifth percentiles are labeled 60e, 62e, 64e, and 66e.

20

In step 82, for each of the different autonomic nervous system tests, a mathematical expression, or function, is generated which is based on a combination of both the normal and diabetic populations (i.e., a cross-sectional population). The method of generating the mathematical expressions is described below in conjunction with Figure 4. The result of step 82 is a mathematical expression for the particular test referenced to the cross-sectional population. The mathematical expressions generated in step 82 may be referenced to a portion of the cross-sectional population representing a particular age group, as will be described.

25

30

WO 01/97066

PCT/US01/14057

In step 86, physiological data of the patient to be tested is measured. In the illustrative embodiment in which the autonomic nervous system tests are the Valsalva test and the E/I test, the physiological data is the ECG signal provided by the ECG amplifier 46 (Figure 1) and measured while the patient performs the Valsalva and E/I breathing regimens.

In step 88, the measured data is used to compute the result of each of the plurality of different autonomic nervous system tests. For example, in the illustrative embodiment, the Valsalva ratio is provided by the ratio of the shortest measured R-R interval during the Valsalva breathing maneuver to the longest measured R-R interval at rest to and the E/I ratio is provided by a ratio of the average of the heart rate peaks to the average of the heart rate troughs. Thus, step 88 includes detection of R-R intervals from the ECG signal and computation of the respective ratios. Detection of R-R intervals may be achieved by various techniques, such as a simple threshold technique or the more rigorous techniques described in the above-mentioned U.S. Patent No. 5,984,954.

In step 90, the patient's test results from step 88 for each of the performed autonomic nervous system tests are inserted into the respective mathematical expression in order to yield an output value for each such expression. For example, the patient's Valsalva ratio from step 88 is inserted into the mathematical expression generated in step 82 for the Valsalva test and the patient's E/I ratio from step 88 is inserted into the mathematical expression generated in step 82 for the E/I test. The resulting output value of each mathematical expression provides the test result referenced against the cross-sectional population. In applications in which the cross-sectional population is age limited, the resulting output value of the mathematical expression should be constant with age unless the patient's autonomic nervous system function is degrading as a result of factors other than age. This is because the patient's test results, which will naturally show a degradation in the autonomic nervous system function with age, are referenced against the results of the tests performed on the age-limited cross-sectional population,

WO 01/97066

PCT/US01/14057

which test results will also show a corresponding degradation in the autonomic nervous system function with age.

5 In step 94, the output values of the mathematical expressions for each of the different autonomic nervous system tests are combined in order to provide a composite indicator of the patient's autonomic function, following which the process terminates in step 98. The manner in which the function output values are combined is described in conjunction with Figure 5.

10 The resulting indicator provides a highly accurate measure of the autonomic function with a reproducibility on the order of 5%. Since the autonomic nervous system function indicator is a composite measure of autonomic function, errors associated with the performance and evaluation of the individual test results are minimized. Stated differently, the sensitivity of the autonomic nervous system indicator to factors such as
15 test performance variations is minimized as compared to individual test results. Also, the autonomic nervous system function indicator of the present invention provides greater contrast between results of healthy individuals and those with neuropathy, thereby facilitating accurate assessment of test results. Further, the autonomic nervous system indicator is provided in a standard form for standard interpretation regardless of the
20 number of tests performed and provides a convenient tool for long-term tracking of patient's autonomic nervous system function.

Referring to Figure 4, a method for generating a mathematical expression for each of a plurality of different autonomic nervous system tests is illustrated. Process steps
25 104-132 are repeated for each autonomic nervous system test used to compute the autonomic function indicator. The method of Figure 4 will be described in connection with an example based on the E/I test.

The process begins at step 100, following which data for a normal population and
30 a diabetic population are combined. The data is comprised of results of the plurality of different autonomic nervous system tests performed on the respective population. The

WO 01/97066

PCT/US01/14057

particularly, the lowest data point in the set is assigned a value of 1 and the highest data point in the set is assigned a value equal to the number of entries in the data set. If two or more entries in the data set have the same value, then each is assigned a rank equal to the average of the ranks that the entries would have been assigned had they not been equal.

5 As a simple example of the ranking process, if the data set contains the data points 1, 1, 2, and 5, then the resulting ranks are 1.5, 1.5, 3, and 4, respectively. This is because, had there not been two equal values, the resulting ranks would have been 1, 2, 3, and 4, respectively. The two occurrences of value 1 are then assigned a value equal to the average of the ranks that these entries would have been assigned had they not been equal,
10 or the average of $1+2 = 1.5$.

In step 116, the ranked data for each test is normalized to a value of one by dividing each data point by the total number of data points in the set. It will be appreciated by those of ordinary skill in the art that certain process steps may be
15 combined. As one example, the ranking of step 112 may be combined with the normalizing of step 116 into a single process step. In the illustrative example, the ranked and normalized data is shown in Figure 4B and includes the following data points:

0.2592593, 0.2592593, 0.2592593, 0.2592593, 0.2592593, 0.2592593, 0.2592593,
0.2592593, 0.2592593, 0.2592593, 0.2592593, 0.2592593, 0.2592593, 0.2592593,
20 0.2592593, 0.2592593, 0.2592593, 0.2592593, 0.2592593, 0.2592593, 0.2592593,
0.2592593, 0.2592593, 0.2592593, 0.2592593, 0.2592593, 0.2592593, 0.5277778,
0.5277778, 0.5555556, 0.5740741, 0.5925926, 0.6111111, 0.6388889, 0.6388889,
0.6666667, 0.6851852, 0.7129630, 0.7129630, 0.7407407, 0.7592593, 0.7777778,
0.7962963, 0.8148148, 0.8518519, 0.8518519, 0.8518519, 0.8981481, 0.8981481,
25 0.9351852, 0.9351852, 0.9629630, 0.9814815, 1.0000000.

In step 120, duplicate data points of the sorted data for each test are identified and removed to provide a UNIQDATA set. In the illustrative example, the UNIQDATA set is shown in Figure 4C and the data points are as follows: 1.00, 1.05, 1.09, 1.11, 1.14,
30 1.16, 1.17, 1.18, 1.19, 1.20, 1.21, 1.23, 1.25, 1.29, 1.32, 1.35, 1.36, 1.37, 1.52, 1.53, 1.55.

WO 01/97066

PCT/US01/14057

In step 124, duplicate data points of the normalized data for each test are identified and removed to provide a UNIQRANKS set. In the illustrative example, the UNIQRANKS set is shown in Figure 4D and the data points are as follows: 0.2592593, 0.5277778, 0.5555556, 0.5740741, 0.5925926, 0.6111111, 0.6388889, 0.6666667, 5 0.6851852, 0.7129630, 0.7407407, 0.7592593, 0.7777778, 0.7962963, 0.8148148, 0.8518519, 0.8981481, 0.9351852, 0.9629630, 0.9814815, 1.0000000.

In step 128, the resulting data sets are plotted with respect to each other and the data is interpolated. In the illustrative embodiment, the y axis represents the 10 UNIQRANKS set and the x axis represents the UNIQDATA set. In the illustrative example, the resulting plot is shown in Figure 4E.

Various interpolation schemes are possible, such as linear interpolation and polynomial interpolation. Preferably, the selected interpolation scheme produces a non- 15 decreasing function consistent with the non-decreasing relationship between the test results and rank. In the illustrative embodiment, the data points are fitted to a straight line function (i.e., linear interpolation). In the illustrative example, the plot resulting from linear interpolation is shown in Figure 4F.

20 The resulting straight line provided by the interpolation of step 128 is represented in the form of a mathematical expression in step 132, following which the process ends in step 136. Thus, in the illustrative embodiment, in which the data is linearly interpolated in step 128, the resulting mathematical expression is of the form: $y=mx+b$, where x and y are variables and m and b are constants which are a function of the cross-sectional 25 population. It will be appreciated by those of ordinary skill in the art that the populations on which the mathematical expressions are based can be readily varied, as may be desirable to account for variations in test results of the normal population over time and over geographical regions.

30 Output values for the mathematical expressions generated by the process of Figure 4 are provided for a particular patient in step 90 of Figure 2 by inserting the

WO 01/97066

PCT/US01/14057

autonomic nervous system test results of the patient (from step 88 in Figure 2) into the corresponding mathematical expressions (generated in step 82 in Figure 2). For example, in the illustrative embodiment, the patient's Valsalva ratio computed in step 88 provides the variable x for use in the $y=mx+b$ expression derived for the Valsalva test in step 82 in order to provide the output value y for the function. Since the linear interpolation results in a series of interconnected line segments, a plurality of mathematical expressions are provided, each having a different slope and y -intercept. The particular mathematical expression (i.e., the values of slope, m and y -intercept, b) are a function of the particular line segment corresponding to the patient's Valsalva ratio.

For example, in the case where the patient's Valsalva ratio is 1.45, the mathematical expression is provided by the line segment labeled 138 in Figure 4F and given by $y=(0.2)(x-1.36)+0.87$. Inserting the patient's Valsalva ratio as the x variable, provides the output value of $y=(0.2)(1.45-1.36)+0.87$, or 0.888. Similarly, the patient's E/I ratio is inserted into the $y=mx+b$ expression derived for the E/I test in order to arrive at the y output value for that function.

In a preferred embodiment, the cross-sectional data collected and combined in process step 104 is age-limited and the process of Figure 4 is repeated for each of several age groups in order to generate a plurality of mathematical expressions for each of the plurality of different autonomic nervous system tests, with each expression corresponding to a different age group. When a patient is tested, the mathematical functions corresponding to the patient's age are used to generate the autonomic function indicator. In this way, the natural degradation of the autonomic nervous system which occurs with age does not affect the indicator.

Referring also to Figure 5, a method of combining the output values for each function provided in step 90 of Figure 2 is illustrated. The process begins in step 150, following which the output values of the mathematical expressions for the plurality of different autonomic nervous system tests are analyzed to determine the minimum value. Use of the minimum value in the process of Figure 5 presumes that all of the autonomic nervous system tests used to provide the indicator are such that a low test score is

WO 01/97066

PCT/US01/14057

indicative of neuropathy. In applications in which one or more autonomic nervous system tests used to provide the indicator are such that a high test score is indicative of neuropathy, such test results are processed prior to generation of the corresponding mathematical expression in order to provide a result in which the neuropathetic results are lower than normal results. As one example, consider the case where the result of an autonomic nervous system test of a healthy individual is given by the value 40 and that of a diabetic individual is given by the value 80. In this case, the scale of these test results can be inverted by multiplying the test result by -1 and adding the value 120 to the product. The test result for the healthy individual then becomes $(-1)(40) + 120 = 80$ and that of the diabetic individual becomes $(-1)(80) + 120 = 40$.

In step 158, the same output values of the mathematical expressions for the plurality of different autonomic nervous system tests are analyzed to compute the average value. In step 162, the minimum determined in step 154 and the average determined in step 158 are linearly combined to provide the autonomic function indicator according to the invention, following which the process ends in step 166. More particularly, each of the average and minimum values are multiplied by a predetermined coefficient having a value between 0 and 1 before being combined as follows: $(\text{coefficient})(\text{minimum}) + (1 - \text{coefficient})(\text{average}) = \text{indicator}$. In one illustrative embodiment, the predetermined coefficient is given by 0.5. However, it will be appreciated by those of ordinary skill in the art that the coefficient may be varied in order to vary the significance (i.e., weighting) of the minimum and average values in the resulting indicator. For example, if all tests comprising the autonomic function indicator are found to be equally accurate representations of neuropathy, then it may be desirable to emphasize the average in the resulting indicator; whereas, if one test is found to represent neuropathy better than others, it may be desirable to emphasize the minimum in the resulting indicator since averaging would dilute the effects of neuropathy.

Thus, the autonomic function indicator is a single value measure of the patient's autonomic nervous system function which is based on two or more different measures of the autonomic nervous system referenced to the cross-sectional population. In the

WO 01/97066

PCT/US01/14057

illustrative embodiment, the autonomic indicator is has a value between zero and one, with lower values being more indicative of neuropathy than higher values.

It will be appreciated by those of ordinary skill in the art that, if one of the autonomic nervous system tests is determined to be a more valuable autonomic function indicator than other tests making up the indicator, the individual test results may be appropriately weighted in order to emphasize the relative importance of the tests.

Referring to Figure 6, box plots 180, 184 showing the autonomic indicator for both normal and diabetic populations, respectively, are shown. The median autonomic indicators are labeled 180a, 184a, the maxima are labeled 180b, 184b, the minima are labeled 180c, 184c, the seventy-fifth percentiles are labeled 180d, 184d, and the twenty-fifth percentiles are labeled 180e, 184e.

Consideration of the autonomic indicator plots of Figure 6 with respect to the Valsalva ratio plots of Figure 3 and the E/I ratio plots of Figure 3A reveals that the autonomic indicator provides greater contrast between healthy and diabetic individuals, thereby facilitating interpretation of the autonomic indicator. Thus, it is generally easier to characterize a patient as having autonomic neuropathy based on the autonomic function indicator of the invention, since there is relatively little overlap in the autonomic indicators for the two populations.

Having described the preferred embodiments of the invention, it will now become apparent to one of ordinary skill in the art that other embodiments incorporating their concepts may be used.

It is felt therefore that these embodiments should not be limited to disclosed embodiments but rather should be limited only by the spirit and scope of the appended claims. All publications and references cited herein are expressly incorporated herein by reference in their entirety.

What is claimed is:

WO 01/97066

PCT/US01/14057

- 1 1. A method of indicating the autonomic nervous system function of a patient,
2 comprising the steps of:
3 measuring physiological data of the patient;
4 determining an output value for each of a plurality of different tests of the
5 autonomic nervous system in response to said measured physiological data of the patient
6 and physiological data of a population; and
7 combining the output values for each of said plurality of tests.
- 1 2. The method of claim 1 wherein said plurality of different tests of the autonomic
2 nervous system comprise the Valsalva test and the E/I test.
- 1 3. The method of claim 1 wherein said output value determining step comprises the
2 steps of:
3 generating a mathematical expression for each of the plurality of tests of the
4 autonomic nervous system as a function of said physiological data of said population; and
5 inserting said measured physiological data of the patient into said mathematical
6 expression for each of the plurality of tests to provide said output value for each of said
7 plurality of tests.
- 1 4. The method of claim 3 wherein said mathematical expression generating step
2 comprises generating a plurality of mathematical expressions for each of said plurality of
3 tests of said autonomic nervous system, with each one of said plurality of mathematical
4 expressions corresponding to a different age group.
- 1 5. The method of claim 3 wherein said mathematical expression generating step
2 comprises, for each mathematical expression, the steps of:
3 sorting the physiological data from said population to provide sorted data;
4 ranking the sorted data to provide ranked data;
5 normalizing the ranked data to provide normalized data;
6 plotting the sorted data with respect to said normalized data;
7 interpolating the plotted data; and

WO 01/97066

PCT/US01/14057

- 8 representing the interpolated data as the mathematical expression.
- 1 6. The method of claim 5 wherein said interpolating step comprises the step of
2 linearly interpolating the plotted data and said representing step comprises the step of
3 representing the interpolated data as a line function.
- 1 7. The method of claim 1 wherein said output value combining step comprises the
2 steps of:
3 determining a minimum of the output values for each of the plurality of tests;
4 determining an average of the output values for each of the plurality of tests; and
5 computing a weighted average of said minimum and said average.
- 1 8. The method of claim 1 wherein said population comprises healthy individuals and
2 diabetic individuals.
- 1 9. A method of assessing the function of a patient's autonomic nervous system,
2 comprising the steps of:
3 generating a plurality of mathematical expressions, each one associated with a
4 different test of the autonomic nervous system and based on physiological data of a
5 population;
6 measuring physiological data of the patient;
7 inserting the measured physiological data into each of the plurality of
8 mathematical expressions to provide an output value for each of the plurality of
9 mathematical expressions; and
10 combining the output values for each of the plurality of mathematical expressions
11 to provide an indicator of the patient's autonomic nervous system function.
- 1 10. The method of claim 9 wherein said plurality of tests of the autonomic nervous
2 system comprise the Valsalva test and the E/I test.

WO 01/97066

PCT/US01/14057

- 1 11. The method of claim 9 wherein, for each different test of said autonomic nervous
2 system, a plurality of mathematical expressions are generated, with each one
3 corresponding to a different age group.
- 1 12. The method of claim 9 the step of generating a plurality of mathematical
2 expressions comprises, for each mathematical expression, the steps of
3 sorting the physiological from said population to provide sorted data;
4 ranking the sorted data to provide ranked data;
5 normalizing the ranked data to provide normalized data;
6 plotting the sorted data with respect to the normalized data;
7 interpolating the plotted data; and
8 representing the interpolated data as the mathematical expression.
- 1 13. The method of claim 12 wherein said interpolating step comprises the step of
2 linearly interpolating the plotted data and said representing step comprises the step of
3 representing the interpolated data as a line function.
- 1 14. The method of claim 9 wherein said population comprises healthy individuals and
2 diabetic individuals.
- 1 15. The method of claim 9 wherein said step of combining the output values for each
2 of the plurality of mathematical expressions comprises the steps of:
3 determining a minimum of the output values for each of the plurality of
4 mathematical expressions;
5 determining an average of the output values for each of the plurality of
6 mathematical expressions; and
7 computing a weighted average of said minimum and said average to provide said
8 indicator of the patient's autonomic nervous system function.
- 1 16. A system for providing an indicator a patient's autonomic nervous system
2 function comprising:

WO 01/97066

PCT/US01/14057

- 3 a patient interface for measuring physiological data of the patient;
4 a database containing physiological data of a population; and
5 a processor operative to compute a result for each of a plurality of different
6 autonomic nervous system tests in response to said physiological data of the patient and
7 said physiological data of the population and to combine said results for each of said
8 plurality of autonomic nervous system tests to provide said indicator of the patient's
9 autonomic nervous system function.
- 1 17. The system of claim 16 wherein said database contains physiological data of said
2 population grouped by age and said processor is operative to compute a result for each of
3 said plurality of different autonomic nervous system tests in response to physiological
4 data of the patient and a portion of said physiological data of said population
5 corresponding to the age of the patient.
- 1 18. The system of claim 16 wherein said patient interface comprises an ECG monitor
2 and a circuit for measuring R-R intervals of the patient.
- 1 19. The system of claim 16 wherein said database contains physiological data of a
2 population comprising healthy individuals and diabetic individuals.
- 1 20. The system of claim 16 further comprising a display for displaying a distribution
2 of said indicator computed for members of said population.

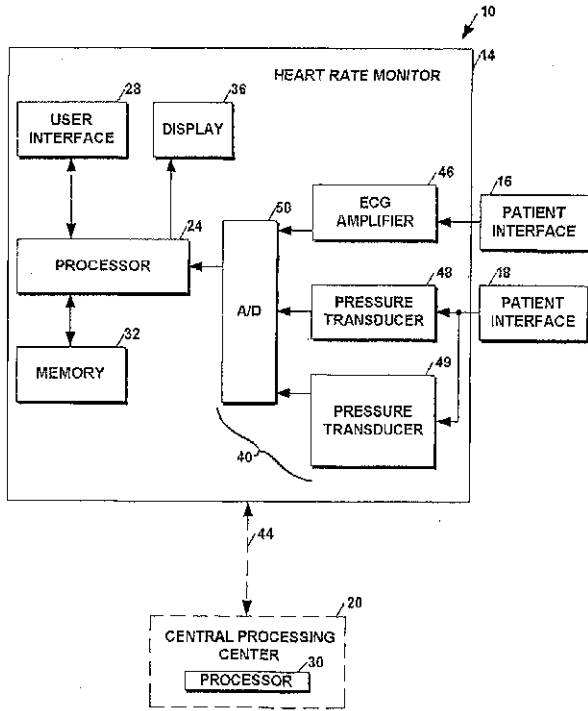


Figure 1

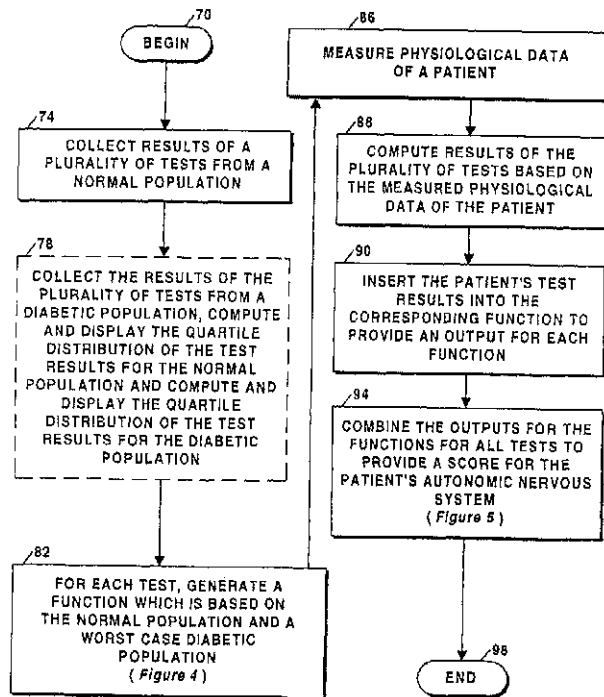


Figure 2

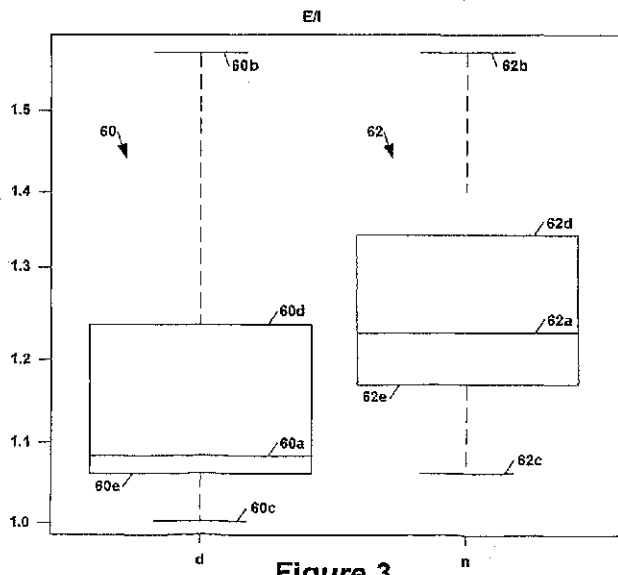
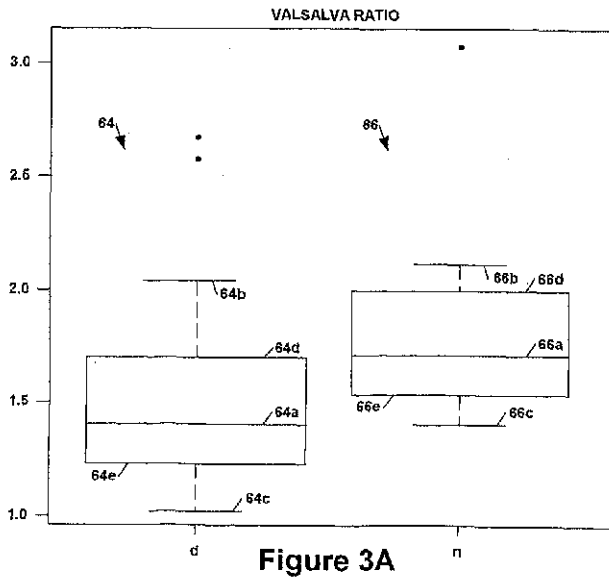


Figure 3



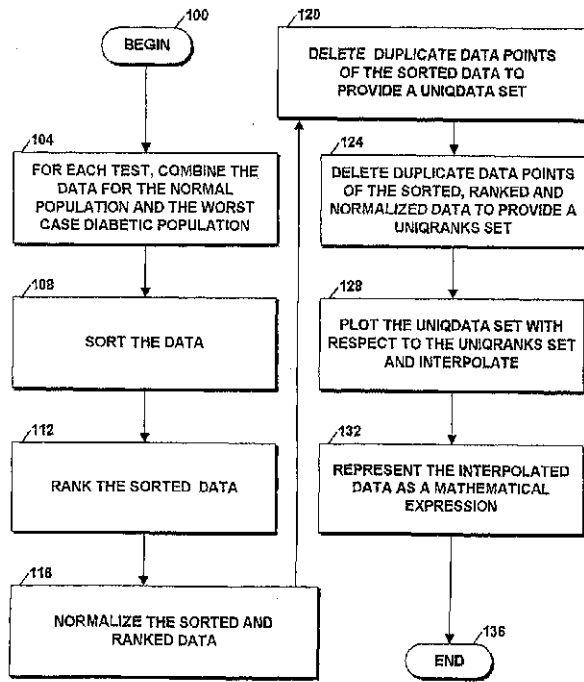


Figure 4

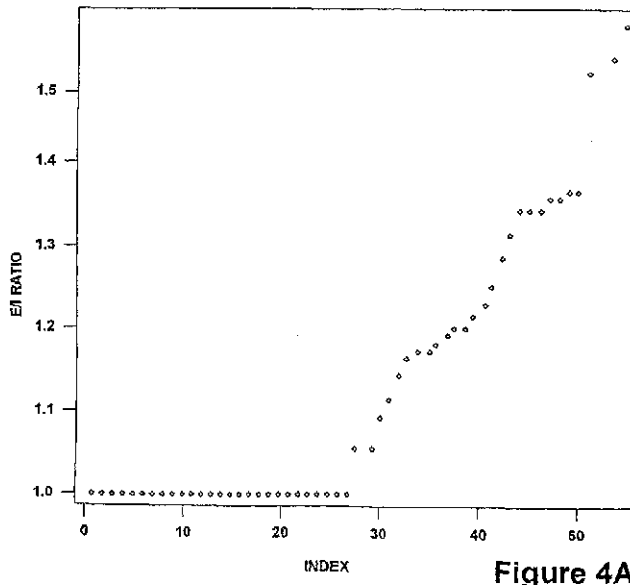


Figure 4A

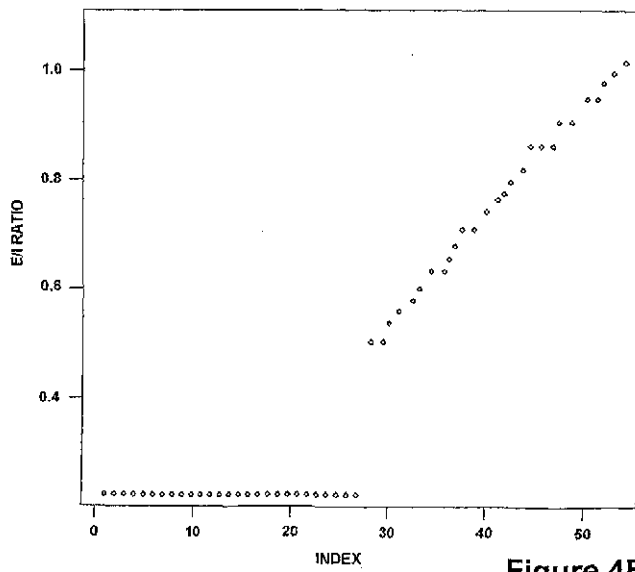


Figure 4B

WO 01/97066

PCT/US01/14057

8/13

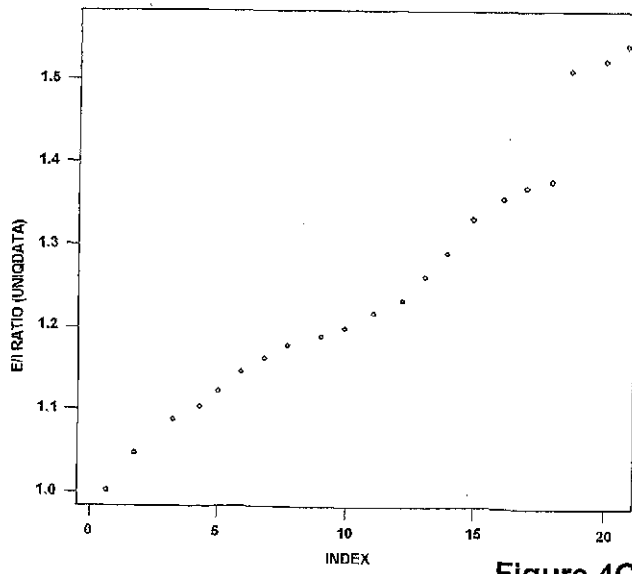


Figure 4C

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

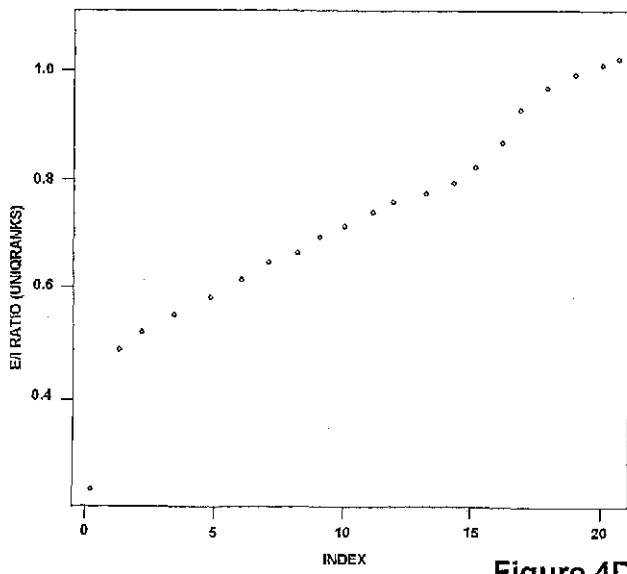


Figure 4D

WO 01/97066

PCT/US01/14057

10/13

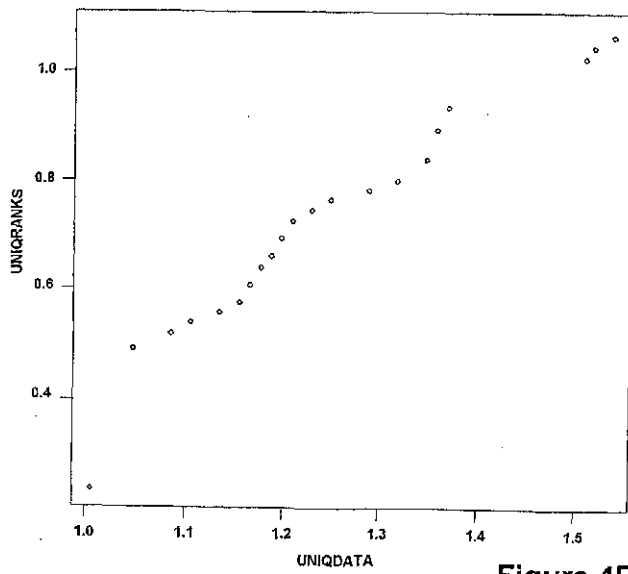


Figure 4E

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 01/97066

PCT/US01/14057

11/13

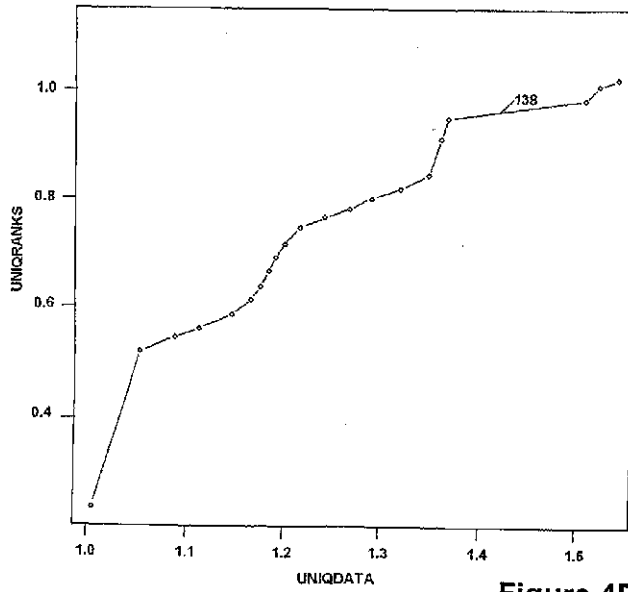


Figure 4F

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

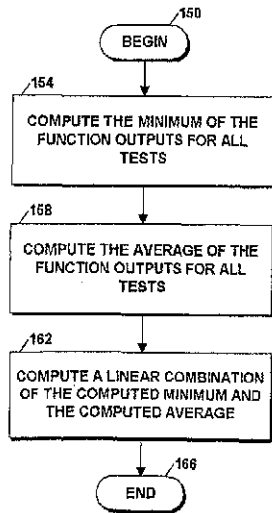


Figure 5

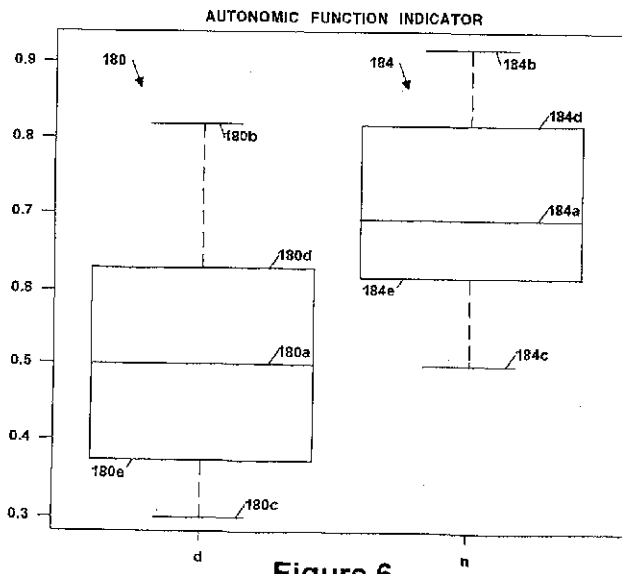


Figure 6

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/14057
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 06F17/00 A61B5/0205		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 06F 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 unit, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, INSPEC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 5 299 119 A (FRISBIE WILLIAM R ET AL.) 29 March 1994 (1994-03-29) column 1, line 56 - column 6, line 29 column 7, line 3 - line 31 column 10, line 5 - line 45 column 12, line 58 - column 17, line 38 column 20, line 32 - column 21, line 41; tables 1-4, 9-11 -/-	1,2, 8-10,14 7,15-19
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier document but published on or after the international filing date *C* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document in other Special Report (as applicable) *D* document referred to in an oral disclosure, use, exhibition or other means *E* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
F later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the applicant but cited to understate the principle or theory underlying the invention *G* 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 *H* 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. *I* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search:	Date of mailing of the international search report	
23 October 2001	30/10/2001	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5310 Patentlaan 2 NL-2000 HV Bilthoven Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 81 851 epo NL Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer: Meijs, J	

Form PCT/ISA/210 (September 2001 Ed.)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/US 01/14057

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WEINBERG C R ET AL: "AN IMPROVED METHOD FOR MEASURING HEART-RATE VARIABILITY: ASSESSMENT OF CARDIAC AUTONOMIC FUNCTION" BIOMETRICS, BIOMETRIC SOCIETY, RALEIGH, NC, US, vol. 40, no. 3, 1 September 1984 (1984-09-01), pages 855-861, XP000613857 ISSN: 0006-341X abstract page 855, line 1 -page 860, line 10; tables 1-4</p>	<p>1,2, 8-10,14, 16-19</p>
A	<p>CLARKE B F ET AL: "CARDIOVASCULAR REFLEX TESTS IN THE NATURAL HISTORY OF DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY" NEW YORK STATE JOURNAL OF MEDICINE, MEDICAL SOCIETY OF THE STATE OF NEW YORK, NY, US, vol. 82, no. 6, May 1982 (1982-05), pages 903-908, XP001014373 cited in the application page 903, left-hand column, line 1 -page 904, left-hand column, line 11 page 904, left-hand column, line 37 -page 905, left-hand column, line 13 page 907, right-hand column, line 21 -line 57</p>	<p>1,2, 8-10,14, 16-19</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 01/14057

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5299119 A	29-03-1994	CA 2033433 A1	15-06-1992

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷
G 0 6 F 17/18

F I	テーマコード(参考)
A 6 1 B 5/02	3 2 1 D
A 6 1 B 5/04	3 1 0 M

(72)発明者 アラン エム . コーエン
アメリカ合衆国 0 2 4 5 8 マサチューセッツ、ニュートン、アーリントン ストリート 5 0

(72)発明者 ダニエル ティー . カプラン
アメリカ合衆国 5 5 1 1 6 ミネソタ、セント ポール、エリナー アベニュー 1 9 1 2

Fターム(参考) 4C017 AA10 AA19
4C027 AA02 GG05
5B056 BB00 BB53 BB62 BB64 HH00 HH01

专利名称(译)	用于提供自主神经系统功能的指示的方法和设备		
公开(公告)号	JP2004503316A	公开(公告)日	2004-02-05
申请号	JP2002511199	申请日	2001-05-01
[标]申请(专利权)人(译)	波士顿医疗技术公司		
申请(专利权)人(译)	波士顿医疗技术公司		
[标]发明人	マーセローアールリスク アランエムコーエン ダニエルティーカプラン		
发明人	マーセローアール.リスク アラン エム.コーエン ダニエル ティー.カプラン		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/0205 A61B5/0245 A61B5/0402 A61B5/0456 A61B5/08 A61B10/00 G06F17/00 G06F17/17 G06F17/18 G06F19/00		
CPC分类号	A61B5/0205 A61B5/0245 A61B5/0456 A61B5/08 A61B5/4035 G06F19/321 G16H15/00 G16H50/50 G16H50/70		
FI分类号	A61B5/00.G A61B10/00.H G06F17/17 G06F17/18.A G06F17/18.D A61B5/02.321.D A61B5/04.310.M		
F-TERM分类号	4C017/AA10 4C017/AA19 4C027/AA02 4C027/GG05 5B056/BB00 5B056/BB53 5B056/BB62 5B056 /BB64 5B056/HH00 5B056/HH01		
优先权	09/592955 2000-06-13 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及用于提供患者自主神经系统功能的精确单一指示的方法和装置。该指标是对患者进行的几种不同的自主神经系统测试的结果的组合，并且针对横截面人群进行检查。在一个实施方案中，多个不同的自主神经系统测试的结果与横截面群体年龄限制组相匹配。作为根据本发明的横向横截面的人口，产生一个数字表达式为每个自主神经系统测试的方法的生理数据的功能，患者的，以便计算用于每个测试的输出值的测定这是能够在生理数据替换到数值表达式;及包括输出值耦合到提供自主神经功能的指示。

