

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-507298

(P2005-507298A)

(43) 公表日 平成17年3月17日(2005.3.17)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/145	A 6 1 B 5/14 3 1 0	2 G 0 5 9
A 6 1 B 5/022	G 0 1 N 21/31	4 C 0 1 7
A 6 1 B 5/026	G 0 1 N 21/35 Z	4 C 0 3 8
G 0 1 N 21/31	A 6 1 B 5/02 3 4 0 Z	
G 0 1 N 21/35	A 6 1 B 5/02 3 3 2 C	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 150 頁)

(21) 出願番号 特願2003-541424 (P2003-541424)
 (86) (22) 出願日 平成13年11月7日 (2001. 11. 7)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年5月6日 (2004. 5. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/046855
 (87) 国際公開番号 WO2003/039326
 (87) 国際公開日 平成15年5月15日 (2003. 5. 15)
 (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, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, D E, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, U G, US, UZ, VN, YU, ZW

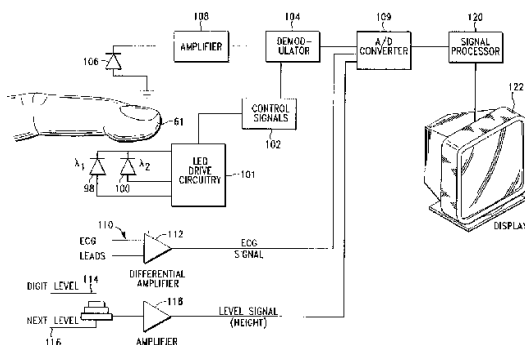
(71) 出願人 504175501
 ミルズ、アレキサンダー・ケー
 Mills, Alexander, K
 .
 アメリカ合衆国テキサス州78230、サン・アントニオ、カラガン9010
 9010 Callaghan, San Antonio, Texas 78230, United States of America
 (74) 代理人 100069899
 弁理士 竹内 澄夫
 (74) 代理人 100096725
 弁理士 堀 明▲ひこ▼

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生理学的特性を、非侵襲的に連続測定する方法

(57) 【要約】

【解決手段】 本発明は、患者の血液の生理学的特性を非侵襲的にモニターする方法を含む。血液成分の濃度の決定は、経路長および血圧のような変化するパラメータにおける輻射の吸収度を比較することによりなされる。好適に、血圧における変化は、患者の心臓に対するプローブの高さを変化させることによりなされる。血液のpHの決定は、異なる波長における血液の吸収度を比較することによりなされる。血液の温度、したがって、患者の中心の温度は正確に決定することができる。さらに、心拍出量の特長、血圧は本発明の方法を使用して非侵襲的に決定することができる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血液成分の濃度を非侵襲的に決定する方法であって、
第一の波長を有する第一の輻射エミッタ、および患者の血液の輻射経路長を通過して吸収した後に、第一の波長を受け取るように構成された第一の輻射検出器を有する組織プローブを用意する工程と、
第一の波長の輻射を患者の血液を通過するように放出し、患者の血液の通過後の輻射を検出することにより、患者の血液の吸収度を測定する工程と、
多数の経路長を与えるべく、組織プローブの経路長を変化させるために、血液の容量を変化させる工程と、
多数の経路長のそれぞれで、患者の血液の吸収度を測定する行程と、
吸収度の変化に基づいて血液成分の濃度を決定する工程と、
を含む方法。

10

【請求項 2】

血液成分がヘモグロビンを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

血液が静脈血である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

血液が動脈血である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

さらに、決定された濃度を乗じた輻射経路長を測定された吸収度と比較することにより濃度の決定を確認する工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

組織プローブを用意する工程が、第一および第二の波長を有する第一および第二の輻射エミッタ、ならびに血液の輻射経路長を通過した後、それぞれ、第一および第二の波長を受け取るように構成された第一および第二の輻射検出器を有する組織プローブを用意する工程からなり、吸収度を測定する工程が、第一および第二の波長の吸収度を測定する工程からなる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

患者の生理学的パラメータを非侵襲的に決定する方法であって、
第一の波長を有する第一の輻射エミッタ、および患者の血液の輻射経路長を通過して吸収した後に、第一の波長を受け取るように構成された第一の輻射検出器を有する第一の組織プローブを用意する工程と、
第一の波長の輻射を患者の血液を通過するように放出し、患者の血液の通過後の輻射を検出することにより、患者の血液の吸収度を測定する工程と、
第二の波長を有する第二の輻射エミッタ、および患者の血液の輻射経路長を通過して吸収した後に、第二の波長を受け取るように構成された第二の輻射検出器を有する第二の組織プローブを用意する工程と、
第一および第二のプローブで、吸収度を測定する工程と、
第一および第二のプローブでヘモグロビンの吸収度の決定を実行する工程と、
第一および第二のプローブでヘモグロビンの吸収度を比較することにより、第一および第二のプローブで、パルスおよび流量波の到達時間を計る工程と、
第一および第二のプローブへのパルスおよび流量波の到達時間に基づいて、心臓の特性を決定する工程と、
を含む方法。

30

40

【請求項 8】

患者の血液成分の濃度を非侵襲的に決定する方法であって、
第一の波長を有する第一の輻射エミッタ、および患者の心臓に対する第一の位置で患者の血液の第一の輻射経路長を通過して吸収後に、第一の波長を受け取るように構成された第一の輻射検出器をそれぞれ有する第一および第二の組織プローブを用意する工程と、

50

第一の波長の輻射を患者の血液を通過するように放出し、患者の血液の第一の経路長の通過後の輻射を検出することにより、患者の血液の吸収度を測定する工程と、第一および第二のプローブ内の血液の容量および圧力を変化させる工程と、血液の容量および圧力が変化したときに、血液の吸収度を測定する工程と、変化した血液の圧力における吸収度に基づき血液成分の濃度を計算する工程と、を含む方法。

【請求項 9】

血液の圧力を変化させる工程が、患者の心臓に対するプローブの位置を変化させる工程からなる、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

濃度を計算する工程が、プローブを患者の心臓に対して移動させた距離を計算する工程からなる、請求項 9 に記載の方法。

10

【請求項 11】

血液成分がヘモグロビンを含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 12】

血液が静脈血である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 13】

血液が動脈血である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 14】

さらに、決定された濃度を乗じた第一の経路長を測定された吸収度と比較することにより、濃度の決定を確認する工程を含む、請求項 8 に記載の方法。

20

【請求項 15】

さらに、第一および第二のプローブの経路長を変化させる工程を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 16】

第一および第二の組織プローブを用意する工程が、第一および第二の波長を有する第一および第二の輻射エミッタ、ならびに血液の輻射経路長を通過した後、それぞれ、第一および第二の波長を受け取るように構成された第一および第二の輻射検出器を有するそれぞれ有する第一および第二の組織プローブを用意する工程からなり、吸収度を測定する工程が、第一および第二の波長の吸収度を測定する工程からなる、請求項 8 に記載の方法。

30

【請求項 17】

患者の生理学的パラメータを非侵襲的に決定する方法であって、第一の波長を有する第一の輻射エミッタ、および患者の心臓に対する第一の位置で、患者の血液の輻射経路長を通過して吸収した後、第一の波長を受け取るように構成された第一の輻射検出器をそれぞれ有する第一および第二の組織プローブを用意する工程と、第一の波長の輻射を患者の血液を通過するように放出し、患者の血液の通過後の輻射を検出することにより、患者の血液の吸収度を測定する工程と、第一および第二のプローブ内の血液の容量および体積を変化させる工程と、容量および圧力が変化したときに、血液の吸収度を測定する工程と、第一および第二のプローブでヘモグロビンの吸収度を比較することにより、第一および第二のプローブへの、パルスおよび流量波の到達時間を計る工程と、圧力が変化して、パルスおよび流量波が第一および第二のプローブに到達したことに基いて心臓特性を決定する工程と、を含む方法。

40

【請求項 18】

さらに、吸収度の測定のタイミングの相関を取るために、心電図を利用する工程を含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

患者の血液の pH を非侵襲的に決定する方法であって、第一および第二の波長をそれぞれ有する第一および第二の輻射エミッタ、ならびに患者の

50

血液の通過吸収後に、第一および第二の波長をそれぞれ受け取るように構成された第一および第二の検出器を有する第一の組織プローブを用意する工程であって、第一の波長の吸収が血液のpHに依存し、第二の波長の吸収が血液のpHに実質的に依存しない、ところの第一の組織プローブを用意する工程と、

第一および第二の波長の輻射を、患者の血液を通過するように放射し、患者の血液の通過後の輻射を検出することにより患者の血液の吸収度を測定する工程と、

第一および第二の波長における、測定吸収度に基づいて血液のpHを計算する工程と、を含む方法。

【請求項 20】

第一および第二の波長がヘモグロビン種の吸収度に基づき選択される、請求項 19 に記載の方法。 10

【請求項 21】

ヘモグロビンが、メトヘモグロビン、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビンおよび一酸化炭素ヘモグロビンからなるグループから選択される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

第一の波長が、約535nm、約577nmおよび約600nmからなるグループから選択され、第二の波長が近赤外線波長からなる、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

さらに、血液温度を変化させる工程を含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 24】

さらに、第一および第二の波長をそれぞれ有する第一および第二の輻射エミッタ、ならびに患者の血液の通過吸収後に、第一および第二の波長をそれぞれ受け取るように構成された第一および第二の検出器を有する第一の組織プローブを用意する工程であって、第一の波長の吸収が血液のpHに依存し、第二の波長の吸収が血液のpHに実質的に依存しない、ところの第二の組織プローブを用意する工程と、

第一および第二のプローブで、患者の血液の吸収度を測定する工程と、

第一および第二のプローブで、第一および第二の波長における、測定吸収度に基づいて血液のpHを計算する工程と、

計算されたpHに基づき血液の温度を決定する工程と、

を含む方法。 20

【請求項 25】

第一のプローブが静脈血の吸収度を測定し、第二のプローブが動脈血の吸収度を測定する、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

血液成分の濃度を非侵襲的に決定する方法であって、

動脈血および静脈血の吸収度を測定する工程と、

動脈および静脈の酸素飽和度を決定する工程と、

動脈および静脈対飽和度に基づいて、ヘモグロビンの吸収度を取り除く工程と、

残りの吸収度に基づいて血液成分の濃度を決定する工程と、

を含む方法。 30

【請求項 27】

血液成分がグルコースを含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

さらに、複数の波長における吸収度を測定する工程と、各波長における動脈および静脈の吸収度を比較する工程とを含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

患者の血液の化学分析対象を非侵襲的に決定する方法であって、

既知の濃度の分析対象を含むフィルムを含む組織プローブを用意する工程と、

患者の組織およびフィルムの吸収度を測定する工程と、

患者の心臓に対して組織を上下動させることにより、患者の組織の血液容量を変更する工 40

程と、

患者の組織の分析対象の、フィルム内のものとの相対濃度を決定するために、組織吸収度とフィルム吸収度とを比較工程と、
を含む方法。

【請求項 3 0】

患者の心臓特性を非侵襲的に決定する方法であって、
パルス波速度を第一の先端部で測定する工程と、
流量波速度を決定する工程と、
流量波速度を使用して心拍出量を計算する工程と、
を含む方法。

10

【請求項 3 1】

心臓特性を計算する工程が、心拍出量、心係数、一回心臓拍出量、心臓駆出分、および血液容量からなるグループから選択される特性を決定することを含む、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

さらに、パルス波速度を反対側の第二の先端部で測定する工程を含み、
流量波速度を決定する工程が、第一および第二の先端部におけるパルス波速度の比を使用して、流量波速度を計算することを含む、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 3】

第一および第二の先端部が患者の手である、請求項 3 2 に記載の方法。

20

【請求項 3 4】

パルス波速度を測定する工程が、第一および第二の先端部でのパルスの到達の時間間隔を測定する工程を含む、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 5】

さらに、血圧を測定する工程を含み、
流量波速度を決定する工程が、血圧とパルス波速度を使用して、流量波速度を計算する工程を含む、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 6】

パルス波速度を測定する工程が、組織プローブを患者の体の異なる部位に配置する工程と、
患者の血液中の酸素飽和度を組織プローブにより連続してモニターする工程と、酸素飽
和度に変化を誘導する工程と、組織プローブへの飽和度の変化の到達時間を比較する工程
とを含む、請求項 3 2 に記載の方法。

30

【請求項 3 7】

酸素濃度に変化を誘導する工程が、患者が息留めをする工程からなる、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

さらに、酸素濃度に変化を誘導する工程を含む、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 9】

心臓特性が、心係数、一回心臓拍出量、および心拍出量からなるグループから選択され、
心臓特性が、酸素飽和度の変化の誘導と、酸素飽和度の第一の測定変化との間の時間間隔
を決定することにより計算される請求項 3 8 に記載の方法。

40

【請求項 4 0】

心臓特性が心臓駆出分からなり、心臓特性が、酸素飽和度の第一の測定変化と酸素飽和度の最大変化との間の時間間隔を決定することにより計算される、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 1】

心臓特性が血液容量からなり、心臓特性が、酸素飽和度の誘導変化とベース測定酸素飽和度への戻りとの間の時間間隔を決定することにより計算される、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 2】

50

酸素飽和度に変化を誘導する工程が、酸素が豊富な大気を与える工程からなる、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 3】

患者の血圧を非侵襲的に決定する方法であって、
第一の血圧をもって、患者の第一の先端部でパルス波速度を測定する工程と、
第一の先端部において血圧に変化を誘導する工程と、
第二の血圧をもって、患者の第一の先端部でパルス波速度を測定する工程と、
パルス波速度の比と、第一および第二の血圧の流体圧差を使用して血圧を計算する工程と、
を含む方法。

10

【請求項 4 4】

先端部に血圧の変化を誘導する工程が、患者の心臓に対する先端部の高さを変化させることを含む、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

さらに、パルス波速度を第二の先端部で測定する工程を含む、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 6】

さらに、第二の先端部で血圧に変化を誘導する工程を含む、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

患者の血圧を非侵襲的に決定する方法であって、
第一の血圧をもって、第一の先端部の或る点にパルスが到達する時間間隔を測定する工程と、
患者の心臓に対して、第一の先端部の高さを変化させることにより、先端部で血圧に変化を誘導する工程と、
第二の血圧をもって、第一の先端部の或る点にパルスが到達する時間間隔を測定する工程と、
時間間隔の比と、第一の血圧と第二の血圧の流体圧差を使用して血圧を計算する工程と、
を含む方法。

20

【請求項 4 8】

さらに、パルスが第二の先端部の或る点に到達する時間間隔を測定する工程を含む、請求項 4 7 に記載の方法。

30

【請求項 4 9】

さらに、第二の先端部で圧力に変化を誘導する工程を含む、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

患者の血圧を非侵襲的に決定する方法であって、
両側の二つの先端部でパルス波速度を測定する工程と、
パルス波速度の比を使用して血圧を計算する工程と、
を含む方法。

【請求項 5 1】

患者の血圧を非侵襲的に決定する方法であって、
両側のふたつの先端部でパルスの到達時間間隔を測定する工程と、
二つの時間間隔の比を使用して血圧を計算する工程と、
を含む方法。

40

【請求項 5 2】

患者の中心静脈血圧を非侵襲的に決定する方法であって、
患者の心臓に対する第一の位置に先端部を上昇させる工程と、
先端部で光吸収度を連続的に測定する工程と、
患者の心臓に対する第二の位置に先端部を下降させる工程と、
第一の位置と第二の位置との間の流体圧差を使用して中心静脈血圧を計算する工程と、
を含み、
第二の位置は、その位置での光吸収度が第一の位置での光吸収度に関して増加するところ

50

の位置からなる，ところの方法。

【請求項 5 3】

血液成分の濃度を非侵襲的に決定する方法であって，
 第一の波長を有する第一の輻射エミッタ，および患者の血液の第一の経路長を通過して吸収した後に，第一の波長を受け取るように構成された第一の輻射検出器を有する組織プローブを用意する工程と，
 第一の波長の輻射を患者の血液を通過するように放出し，患者の血液の通過後の輻射を検出することにより，患者の血液の吸収度を測定する工程と，
 複数の経路長における患者の血液の吸収度を計算する工程と，
 吸収度の変化に基づいて血液成分の濃度を決定する工程と，
 を含む方法。

10

【請求項 5 4】

血液成分の濃度を非侵襲的に決定する方法であって，
 第一の波長を有する第一の輻射エミッタ，および患者の血液の吸収後に，第一の波長を受け取るように構成された第一の輻射検出器を有する組織プローブを用意する工程と，
 第一の波長の輻射を患者の血液を通過するように放出し，患者の血液の通過後の輻射を検出することにより，患者の血液の吸収度を測定する工程と，
 血液の飽和度を変化させる工程と，
 変化した飽和度における患者の血液の吸収度を測定する工程と，
 変化した飽和度における吸収度に基づいて血液の濃度を決定する工程と，
 を含む方法。

20

【請求項 5 5】

血液成分の濃度を非侵襲的に決定する方法であって，
 第一の波長を有する第一の輻射エミッタ，および患者の血液の吸収後に，輻射を受け取るように構成された第一の輻射検出器を有する組織プローブを用意する工程と，
 第一の波長の輻射を患者の血液を通過するように放出し，患者の血液の通過後の輻射を検出することにより，患者の血液の吸収度を測定する工程と，
 第二の波長の輻射を患者の血液を通過するように放出し，患者の血液の通過後の輻射を検出することにより，患者の血液の吸収度を測定する工程と，
 第一および第二の波長における吸収度に基づいて血液成分の濃度を決定する工程と，
 を含む方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は，一般的に，心臓血管機能および呼吸器機能に関連した種々の生理学的なパラメータを，定量的に測定する非侵襲的な方法に関する。特に，本発明は，ヘモグロビン，グルコースおよび他の血液の組成の濃度，血液pHおよび酸塩基平衡，血流のばらつき（differential），血液温度，動脈血圧，静脈血圧，動脈酸素飽和度，静脈酸素飽和度，動脈の脈波速度，大動脈の脈波速度，大動脈の流速，心臓の一回拍出量，心係数，心像拍出量，心拍数，呼吸数，および心臓駆出分を，連続して非侵襲的に測定する方法および装置に関する。

40

【背景技術】

【0002】

重体および重傷患者には，不断の介護と注意が必要となる。医師，看護師，医療技術者は，看護の下で，多数の患者についての連続した情報を必要とする。心拍数および血圧の測定は看護の下で，患者の健康状態を示すふたつの主要な生命の兆候である。これらふたつの一般的な健康についての指標が定常の値以下に落ちたとき，患者は通常危険な状態にあり，緊急の治療を必要としている。

【0003】

心臓血管または肺血管の疾患，重いトラウマ，または薬物乱用により誘発される危険な状

50

態は、肺や心臓への、活発な酸素をもつ血流の供給の欠乏によることがある。このよう致命的な欠乏が、酸素を運ぶ血流中のヘモグロビンの量を連続して計量することにより検出することができる。この第三の生命の兆候（血液の酸素飽和度を示す）は、血液中の酸素の急激な減少が患者の死亡率の増加に関連していることから特に重要である。

【0004】

血圧が、液で満たされたカテーテルを血管内に直接配置し、これを電子機械トランスデューサーに接続することにより、直接測定できることは知られていることはよく知られている。これは最も正確な手段ではあるが、挿入時に苦痛、感染または疾患の伝染の危険性、出血または血栓症の危険性、さらには非常に費用がかかるという侵襲的測定にともなう全ての欠点をもつ。さらに悪いことに、有害な医療廃棄物（注射針、手袋、皮膚包帯）が生じる。

10

【0005】

血圧測定も、閉鎖血圧計バンド（occlusive cuff）（決定をなすために聴診器かオシロメータとともに）を使用して直接測定することができる。このことは、血圧測定の最も一般的な手段である。このことは特許文献1ないし4に示されている。

【特許文献1】

米国特許第5,582,179号明細書

【特許文献2】

米国特許第5,048,533号明細書

【特許文献3】

米国特許第5,152,296号明細書

20

【特許文献4】

米国特許第4,793,360号明細書

【0006】

他の閉鎖血圧計バンド装置が特許文献5に示されている。本発明にしたがって、この装置は、複数の「加圧された空気式圧力計バンド」（「循環パラメータが多数の患者の指や手足から迅速に測定、記録できるように複数の個々の指や手足から、血圧および/または血流の波形をグラフにとるために」使用される）を含む。

【0007】

閉鎖血圧計バンドは一般的に使用されてはいるが、不快感を伴い、測定が断続的で、信頼性に乏しいという多くの欠点をもつ。

30

【0008】

血圧測定の他の手段は、「パルス波速度」を見積もるものである。このような手段を使用する方法や装置が文献5に開示されている。

【特許文献5】

米国特許第5,766,130号明細書

【0009】

「パルス波の振幅」の見積もりによる、血圧を決定する方法および/または装置が特許文献6ないし14に開示されている。

【特許文献6】

米国特許第4,735,213号明細書

40

【特許文献7】

米国特許第4,872,461号明細書

【特許文献8】

米国特許第4,793,360号明細書

【特許文献9】

米国特許第5,265,011号明細書

【特許文献10】

米国特許第5,385,149号明細書

【特許文献11】

50

米国特許第5,511,303号明細書

【特許文献12】

米国特許第5,582,179号明細書

【特許文献13】

米国特許第5,680,867号明細書

【特許文献14】

米国特許第5,882,311号明細書

【0010】

さらに、血液温度およびpHのような、生理学的な特性が患者の状態に関連した情報を提供する。また、測定の見合わせは、特定の心肺パラメータを決定するために使用することができる。 10

【0011】

酸-塩基平衡（最も一般的な測定はpH）はおそらく、生物学的システムおよび非生物学的システムの両方の化学反応において、最も重要な要因である。それは反応の速度（実際に、反応が多少なりとも生じるとき）を示す。最も生物学的システムにおいて、pHの決定は実験室での分析を必要とする。その時間的コストは高く、手順は患者、研究者に対しリスクをもたらす。有害な医療廃棄物（注射器、手袋など）が生じ、安全について配慮されなければならない。他のシステム（生物学的システムの一部）で、pH測定はふたつの一般的な方法（比色分析上および電気化学上）のひとつでなされる。動脈血のpHの非侵襲的測定は特許文献15に開示されている。 20

【特許文献15】

米国特許第5,978,691号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

多くの知られた非侵襲的モニタリング方法および装置、特に閉鎖血圧計バンドが健康管理に携わる人たちにより多年にわたって採用されてきたが、この在来の方法および装置は、別個の較正が必要という重大で一般的な欠点をもつ。

【0013】

したがって、個別に較正をする必要のない、血圧、中心静脈血圧および心拍出量のような種々の生理学的特性を連続的に決定することのできる、非侵襲性の方法および装置の必要性がある。ヘモグロビン、グルコースおよび他の血液の組成の濃度、血液pHおよび酸-塩基平衡、血流のばらつき、血液温度、血圧ならびに圧力波形のばらつきを含む種々の血液パラメータを決定する、非侵襲性の方法および装置の必要性が同様にある。当業者であれば、本発明がこれらの必要性を充たすことは理解されよう。 30

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、血液の成分の濃度を非侵襲的に決定する方法であって、波長を有する放射エミッタ、および患者の血液の経路長を通して吸収された後の波長を受信する検出器を有する組織プローブを用意する工程と、放射を發しそして患者の血液の通過後に検出することにより患者の血液の吸収度を測定する工程と、多数の経路長となるように、経路長を変化させる工程と、多数の経路長のそれぞれで、患者の血液の吸収度を測定する工程と、吸収度の変化に基づいて、血液の成分の濃度を決定する工程を含む。好適には決定は連続的になされる。決定はまた、計算された多数の経路長を使用することによりなすことができる。 40

【0015】

これに代え、本発明は、波長をもつ放射エミッタ、患者の心臓に相対する位置で、患者の血液の経路長を通して吸収された後に波長を受信する検出器をそれぞれが有する第一および第二の組織プローブを用意する工程と、放射を發しそして患者の血液の第一の経路長の通過後に検出することにより患者の血液の吸収度を測定する工程と、第一および第二のプローブ内で血液の圧力を変化させる工程と、圧力が変化したときの吸収度に基づいてパル 50

ス（脈）の到達時間および振幅を計算する工程とを含む。好適には、プローブ内の血液の圧力は、プローブの高さを変化させ、心臓に相対する静的な圧力を変えることにより、変化させることができる。

【0016】

これらの技術は、動脈または静脈血液に適用することができる。好適に、測定されるべき血液の成分にはヘモグロビンが含まれる。異なるプローブの位置で、ヘモグロビン酸素飽和度または血液pHを測定することにより、ひとつの流量波に対応する血液を識別することができる。プローブのいろいろな異なる位置で、流量波の到達時間を比較することにより、心臓の多数の特性が決定でき、その中には、動脈のパルス波速度、大動脈の脈波速度、大動脈の流速、心臓の一回拍出量、心係数、心拍出量、心拍数、呼吸数、および心臓駆出分（cardiac ejection fraction）が含まれる。他の実施例では、ひとつ以上の放射エミッタと検出器の対をもつ組織プローブを利用することができる。

10

【0017】

本発明はまた、患者の血液のpHを非侵襲的に決定する方法であって、一般的に、第一および第二の波形をそれぞれもつ第一および第二の放射エミッタ、および患者の血液の経路長を通して吸収された後に第一および第二の波長をそれぞれ受信する第一および第二の検出器を有する第一の組織プローブを容易する工程と、第一および第二の波長の放射を患者の血液を通して発しそして患者の血液の通過後に放射を検出することにより患者の血液の吸収度を測定する工程と、第一および第二の波長の測定された吸収度に基づいて血液のpHを計算する工程とを含む。第一および第二の波長は、第一の波長の吸収度が血液のpHに依存し、第二の波長の吸収度が血液のpHに実質的に独立するように、選択される。好適には、本方法は、あるpH依存吸収ピークをもつ、ヘモグロビン種の吸収スペクトルを測定することに合わせられる。pHがまた温度に依存することから、血液温度が変化すると、より正確な結果が得られる。逆に、血液のpHが特徴付けられると、血液の温度は正確に決定される。

20

【0018】

本発明の他の実施例は、血液成分の濃度を非侵襲的に決定する方法であって、動脈および静脈の酸素飽和度を決定する工程と、動脈および静脈の飽和度に基づいてヘモグロビンの吸収度を差し引く工程と、残りの吸収度に基づいて酸素の成分の濃度を決定する工程を含む。好適には、血液の成分はグルコースである。

30

【0019】

本発明はまた、患者の血液の生理学的特性を非侵襲的にモニターする装置を含む。一実施例では、装置は、放射エミッタ、および患者の血液を通して吸収された後の放出を受信する検出器を有する組織プローブと、患者の心臓に対応するレベルと比較して、プローブの相対的な高さを決定する位置センサーと、放射の第一の波長の吸収およびプローブの相対高さに基づいて患者の血液の生理学的特性を計算するための制御器とを含む。本発明の放射エミッタは、ひとつまたは複数の分離した波長を利用し、可視光、赤外線、および紫外線を含む。プローブは、手、指、脚、足の指、耳、耳たぶ、鼻孔、唇、舌などに適用することができる。他の放射エミッタおよび検出器も使用することができる。好適には、プローブはECGリード線（lead）を含む。

40

【0020】

本発明の装置の他の実施例は、組織プローブ、および患者の心臓に対応するレベルに関してプローブの位置の変化を誘導する、移動発生器と連結する制御器を含む。好適に、移動発生器はプローブの既知の位置変化を誘導し、患者の心臓に対応するレベル上およびその下にプローブを移動する。

【0021】

本発明はまた、患者の血液の生理学的特性を、非侵襲的に決定する方法を含む。一実施例では、血液の吸収度の特性が、患者の心臓のレベルに対して相対位置を変化させて測定される。パルス振幅、パルス速度、パルス遅延、脈の外形、流量速度、および流量遅延を、位置の変化により誘導される静的な圧力変化と比較することにより、動脈および中心静脈

50

の血圧，ならびに心拍出量のような特性が決定される。これに代え，連結した組織または向かい合った組織の間の脈の遅れを計算するために，ふたつのプローブが使用される。

【0022】

本発明は，生理学的特性を非侵襲的に決定する新規な方法に関する。第一の新規でユニークな方法および装置が，測定を容易にするために，位置の変化により誘導される静的な圧力における変化を利用する。体の両側の結合した組織または部位において，パルスの到達時間の遅れを測定することにより心拍出量の非侵襲的測定のための，第二の新規でユニークな方法および装置も記述される。ふたつの方法は，互いに都合よく使用することができるものである。

【0023】

抹消部における静的な圧力を変化させることにより，血圧決定のための自己較正が達成されるばかりか，パルス波速度およびパルス伝搬の遅れも両側の先端に関して，変化させることができる。この情報で，パルス波速度（pulse wave velocity），そして結局大動脈起始部における流量波速度（flow wave velocity）が決定される。

【0024】

静的な圧力を変化させる同様の技術も，静脈の圧力および飽和度を見積もるために使用することができる。位置または他の変数を変えながら行う反復決定技術は，多数の付加な分析を可能にする。決定は間欠的または連続的になされる。

【0025】

本発明の他の目的は，次の潜在的な応用例により証明される。

【0026】

(A-1) 外科手術のために患者に麻酔がかけられる。プローブが各手の人差し指に取り付けられ，移動発生器が片腕に配置される。生命兆候および生理学的特性の完全なセット（動脈の血圧，静脈の血圧，動脈の酸素飽和度，静脈の酸素飽和度，動脈の脈波速度，大動脈の脈波速度，大動脈の流速，心臓の一回拍出量，心拍出量，心拍数，および呼吸数を含む）が連続的に生成される。必要であれば，他の特性も計算される。

【0027】

(A-2) 心臓外科手術のために患者に麻酔がかけられる。腕への取り付けが難しいときは，パッドが患者のこめかみに取り付けられる。生命兆候および生理学的特性の完全なセットが連続して生成される。

【0028】

(A-3) 心臓外科手術のために患者に麻酔がかけられる。今回の手術には，弁の修復や取り替えが含まれる。心拍出量および他の特性は連続的に計算でき，外科的修復が満足いくものかが，瞬時に判断し得る。

【0029】

(A-4) 内視鏡または最低限の侵襲的な心臓外科手術の症例数が増加するようになってきていることから，より侵襲的でないモニタリングの要求もまた高まっている。ここに記述した装置は，心臓血管の全て特性を基本的に，非侵襲的にかつ連続してモニターすることを含む。

【0030】

(A-5) 心臓カテーテル法処理がしばしば，危篤状態の患者に施される。これら処理が通常，比較的短時間で，一般的に，全身麻酔をかけることなく行われることから，侵襲的なモニタリング法は，しばしば患者の病気にもかかわらず，望ましくない。ここで記述の装置は，典型的に，非常に侵襲的で高価な，時間のかかるモニターによりなされる必要なモニタリングを提供する。

【0031】

(A-6) 患者が心臓発作のあと，病院の集中治療室に入院する。プローブが各手の人差し指に取り付けられ，移動発生器が腕か脚に取り付けられる。生命兆候および生理学的な特性の完全なセットが連続して生成される。さらに，不整脈が検出され，診断され得る。

【0032】

10

20

30

40

50

(A-7) 上記患者は、集中治療室から「ステップダウン」または遠隔測定室に移される。ここで記述の装置は侵襲的モニタリングを必要としていないことから、生命兆候および生理学的特性の完全なセットが依然として、連続的に生成される。患者の腕や脚は動かせることから、移動発生器がもはや必要ではなく、寝ている間でさえも、患者の自発的な動きは、手足の静的な圧力を生成し、すべての計算をすることができる。さらに、プローブはワイヤレスであってもよく、赤外線または無線周波通信により中央看護ステーションに連結されてもよい。

【0033】

(A-8) 上記6および7の場合の患者は、通常のベッドに移され、連続的なモニタリングを必要としない。しかし、生命兆候は、ベッドからベッドに、カートに載せた装置を移動する操作者により記録することができる。この装置は、高度にトレーニングされた看護師が操作する必要がない。

10

【0034】

(A-9) 上記6、7および8の場合の患者は病院を退院し、定期検診のために、主治医のところに通院する。同じ装置は、低コストで管理できることから、医者のところでも使用することができる。

【0035】

(A-10) 装置は、操作が簡単で、得ることが困難なデータをリアルタイムで提供することから、救急車、緊急車両、軍事車両もまたこの装置を採用することができる。さらに、医療関係者の支援と助言が得られる中央ステーションに情報が移され得る。

20

【0036】

(A-11) 本発明の装置および方法は、在宅看護施設、介護施設、および他の健康関連施設に、患者をモニターし、生命兆候をチェックする手段を提供する。

【0037】

(A-12) 血圧検査クリニックやドラッグストアは、患者の血圧および他の生命兆候を決定する非常に改良された手段をもつであろう。空港や航空機も、医療設備を購入できるが、設備を操作するための訓練を受けた操作者がいない。この装置は、簡単に迅速に操作することができる。

【0038】

(A-13) 上記6ないし9の場合の患者は、家庭で心臓疾患や健康状態をモニターすることができる。本装置の操作は最小限の指示のもとで通常の人でもできるほど単純であり、個人的な使用もできるほど安価である。患者は心臓血管の特性を、日々または患者および担当医師が必要とする頻度で、測定することができる。モデムのような通信手段が容易に装置に組み込むことができる。このことは、適切なソフトウェアおよびサポートがあれば、主治医のオフィス、診療所、または病院と同時に通信を可能にする。さらに、恒久的な記録がなされ電子的に保存することもできる。必要であれば、本装置は自動的に、インターネットまたは他のネットワークに「加入」し、適切なウェブサイトや他のアドレスにリンクする。自己の健康管理により完全に管理することができる個人の健康福祉が改善される。

30

【0039】

(A-14) 上記患者は、病院の救急室に胸部に痛みを伝える。ER医師がインターネットや他の手段を介して、患者の生命兆候歴（ECGを含む）にアクセスできる。このことにより、医師は、異常が新しいものか、それとも慢性的なものかを決定することができる。律動不整のような変化が、最初に起きたのはいつかを数分以内に時間枠に絞り込むことができる。

40

【0040】

(A-15) 心臓血管の疾患を診断されない人たちは、自ら健康管理に参加するために本装置を使用することができる。このことにより、問題の診断が事実上即座に行え、早期の介入が可能となる。さらに、恒久的な記録が必要であれば生成することができる。

【0041】

50

(A-16) 本装置は、フィットネスや肉体的な訓練を行う素人から軍人、スポーツ選手まで関わるものである。

【0042】

(A-17) 本装置は、末梢血管の疾患の診断および管理に利用することができる。末端部におけるパルス波速度の測定、特に下肢の特別な作動パルス波速度の測定は、末梢血管の疾患を診断するために使用することができる。測定はリアルタイムであり、連続的であることから、管理においても使用することができる。たとえば、動脈のバルーン血管形成が実施されるならば、臨床医は、流量が改善されたかどうかを瞬時に判断することができる。冠動脈の血管形成の場合、臨床医は拍動毎に、心臓の特性を追跡することができる。

【0043】

(A-18) 末梢血管の疾患に加え、腹部大動脈瘤のような他の疾患も診断でき、管理することができる。パルス波速度および波形の変化が、必要であれば数年にわたって追跡できる。

【0044】

(A-19) 本装置のいくつかの最も重要な使用の可能性は新生児や幼児の健康管理に関するものである。これらの患者では、血圧のような一般的な特性の測定は、よく設備のそろった施設で非常に訓練を受けた者によっても非常に難しい。指にプローブを単に配置することにより、このことは軽減する。本装置は、先天的な心臓血管や異常の診断を非侵襲的になすことができる。差動パルス波速度および血圧の分析により、ファロー四徴症や大血管転位症を含む、多くの異常を、迅速で、正確な特別診断が可能となる。動脈および静脈の飽和度および血圧の両方を区別することができることから、動脈管、総動脈幹、心房中隔欠損症および心室中隔欠損症の診断が可能である。差動腕および脚のパルス波速度および血圧は大動脈狭窄の診断を確認することができる。連続した測定のため、本装置は、診断のみのために使用できるが、手術中も含めて修復が完全であるかを確認できる。装置が安価であり操作が容易であることから、新生児や幼児のスクリーニング器具とすることができる。

【0045】

(A-20) 本装置は、動脈内バルーンポンプ(LABP)カウンターパルゼーションと関連して使用することができる。拍動毎にカウンターパルゼーションからの引き離し能力および有効性の分析をなすことができる。

【0046】

(A-21) 本装置は、心臓ペースメーカーと接続して、適切なレートおよびタイミング間隔をセットして、使用することができる。さらに、ペースメーカーの有効性が所望に頻度で検査することができ、再プログラムまたは再配置のスケジュール作製の自動化が可能となる。

【0047】

(A-22) 脳波装置(EEG)、筋電図装置(EMG)を本発明のプローブに組み込むことは容易である。汎用性のモニターとして、本装置は、特別な追加物を加えることを可能にしている。

【0048】

(A-23) 本発明では多くの向上がなし得る。たとえば、胸部(水平な)リード線の付加は、完全な診断ECGの実施を可能にする。

【0049】

(A-24) 危険な低血圧のような環境下で、脈(パルス)は末梢では識別できない。このような場合、本発明の多くの決定はなすことができない。静脈血を識別する装置の能力は、依然として重要な情報を与えることができる。

【0050】

(A-25) 重力以外の力も利用できる。地球の周りをまわっている宇宙ステーションのような微小重力の下で、上述した装置が、重力により加速に代えて、運動により生じる加速を利用して全ての指示決定をなすように構成できる。

10

20

30

40

50

【0051】

(A-26) 上記の例において述べたように、自宅療養において、ウェブサイトへの自動加入や接続の可能性とともに使用が予想される。使用者は既に健康管理に参加していることから、インターネットを介して関連した健康や他の情報にアクセスすることができるように拡張するのは当然のことである。

【0052】

(A-27) 指紋走査のような認証手段が、装置を使用する個人に属する医学上の情報を確実に集めることができるように、個人用の装置に組み込むことができる。

【0053】

(A-28) 本装置は、必要であれば、Penaz法または血圧計バンドや他の手段と一緒に校正の方法とともに使用することができる。 10

【0054】

(A-29) 脊髄、硬膜外膿瘍のような神経ブロックが、動脈および静脈の両方の肥大をもたらす交感神経システムの機能を障害する。本装置はこれらの影響を見積もることができる。

【0055】

(A-30) 下肢の末梢血管の疾患の疑いがある患者がテストされる。本発明のプロープが片脚のつま先に配置され、同じプロープが他の脚のつま先に配置される。パルス速度および二つの下肢の間の予想されるパルスの遅れが測定される。

【0056】

(A-31) 上記30の場合の患者は、さらにテストされる。他の同じプロープが指に配置される。パルス速度および二つの下肢の間の予想されるパルスの遅れが測定される。さらに、上肢のパルス速度および伝達時間との比較がなされる。 20

【0057】

(A-32) 上記30および31の場合の患者はさらにテストされる。このとき、脚部が、パルス速度および伝達時間に関する情報を得るために上下動させられる。

【0058】

(A-33) 車両事故で下肢に重大なトラウマを受けた人の場合である。医者は、「仕切り症候群」(傷ついた組織の腫れのために血液の供給に危うくなる)の可能性を考慮する。本発明のプロープが、血管の供給の完全性をモニターするために脚に配置される。 30

【0059】

(A-34) 医薬会社は高血圧、CHF、不整脈を管理する新しい薬を開発する。長期の試み、侵襲的な試みに代え、本装置を利用して、薬が対象に誘導される。

【0060】

(A-35) 宇宙ステーションの生命兆候を得る場合である。ここで記述の技術は、このユニークな環境での特別な問題にも対応する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0061】

さらに、特性および利点は下述する、添付図面(同じ要素には同じ符号が付されている)を参照してより具体的な本発明の好適な実施例の説明から明らかになる。 40

【0062】

機能上、心臓は二つの側部または区分に分けられる。右または肺循環区分は、血液を体の静脈から受け取り、肺を通して送り出し、左または肺循環区分は血液を肺から受け取り、体に送り出す。血液は、心臓の右側部に戻るように、静脈に集められる。

【0063】

図1に示されているように、動脈システムは大動脈1(心臓の左心室が送り出す)で始まる。大動脈は最初に三つに分岐し、ひとつは腕頭動脈2、もうひとつは左(共通)頸動脈3、最後のひとつが左鎖骨下動脈4である。腕頭動脈は右鎖骨下動脈5および右(共通)頸動脈6に分岐する。これら動脈は頭部および上部末梢部への血液の供給を行う。大動脈は体内を通過し、臓器への動脈分岐部となり、腸骨動脈を形成する分岐部となって終わる。腕 50

頭動脈は動脈の第一の分岐部である。そして、順に右鎖骨下動脈と右頸動脈とに分かれる。対照的に、左鎖骨下動脈および左頸動脈は直接大動脈弓から分かれる。したがって、鎖骨下動脈および頸動脈、さらに体の片側への分岐部のどれも、体の反対側における対応する部分から異なる経路をもつ。

【0064】

動脈からの由来が異なり、動脈の分岐部のパターンが異なるため、左心室から出た血液は、反対側の腕もしくは体、または頭の反対側へ対称的な経路をたどらないことは分かるであろう。同様に、左心室から出た血流に関連した圧力パルス波も異なる経路をたどり、対となった臓器または上半身の構成組織、または下半身と比較して上半身の構成組織に対して、異なる時間で到達すると考えられる。

10

【0065】

発明者が実行した測定は、対象や環境に依存するが、1ミリ秒以下から数ミリ秒の範囲にある遅延を見出した。さらに、発明者は、ここで開示の方法によりこの遅延を変動させることができることを見出した。この伝搬遅延、その変動、他の要因により、非侵襲的な方法では不可能な従来決定が可能となった。

【0066】

血圧は、血管の壁への、血管内部の血液による圧力である。単位面積当たりの力の単位で測定される。中心の静脈圧は胸部および右心房における大静脈内の圧力であり、静脈システムの共通の空虚点(emptying point)である。心排出量は心臓により押し出される血液の量を時間当たりの体積の単位で表したものである。

20

【0067】

中心静脈圧力(CW)は胸部(心臓近傍)の静脈内の拡張圧力であると定義され、右心房における圧力(これは静脈システムの空虚点である)に等しいと考えられる。圧力は静脈システムを通して同じとなるべきであるが、血液が心臓に向けて流れ戻ることを実証する弁が存在する(たとえば、静脈血が上り勾配で流れ続けなければならない、動脈側にポンプが存在しないときである)。

【0068】

以下で詳細されるように、本発明は一般に、患者の組織を通して患者の血液に適用される少なくともひとつの波長を有する放射エミッタ；この血液を通過吸収後の少なくともひとつの波長の受け取りを検知する放射検知器；組織にける位置変化を誘導する移動発生器；および種々の位置レベルにおいて放射の少なくともひとつの波長の吸収に基づいて種々の特性を計算するための制御器を備える。好適な実施態様においては、放射エミッタと検知器は、測定する組織/血液の周りに置くことができるプローブ内に挿入される。多数の好適なプローブ形状が図2～図8に示され、共同出願中の特許文献16(ここに参考文献として組み込まれる)に開示されている。

30

【特許文献16】

米国特許出願第09/684,104号明細書

【0069】

たとえば、図2は一つの発生器-検知器の対12をもつ典型的なプローブ10を示す。このエミッタと検知器は体の部分、たとえば手の指13を通る透過が測定されるように置かれる。一般に、使用される放射エネルギーで正常に透照することができる、体のどの部分を利用することができる。したがって、足の指、耳なども使用できよう。さらに、本実施例および以下のすべての実施例でパルス酸素測定法を行うことができる。図3は、手の指のような体の部分の反射を測定するように置かれた一対の発生器-検知器16を有する代表的なプローブを示す。さらに、図4は既知の距離を置いたふたつの発生器-検知器対20および22を有するプローブ18を示す。これはプローブ自体の中のパルス波の速度を測定するのに使用することができる。

40

【0070】

本発明のある実施態様では、プローブはひとつ以上の心電図(ECG)電極とエミッタ-検知器対とを備える。たとえば、図5はひとつのエミッタ-検知器対26とひとつの心電図

50

(E C G) 電極 28 とを有するプローブ 24 を示す。同様に、図 6 はひとつのエミッタ - 検知器対 32 とふたつの心電図 (E C G) 電極 34 および 36 とを有するプローブ 30 を示し、図 7 は、二つのエミッタ - 検知器対 40 および 42 とふたつの心電図 (E C G) 電極 44 および 46 とを有するプローブ 38 を示す。これらのプローブは、患者の両側の末端部の上に配置されると、中心および末梢パルス波速度および E C G を測定するのに使用することができる。他の形状、たとえばふたつのエミッタ - 検知器対とひとつの E C G 電極を考慮することができる。

【 0 0 7 1 】

さらに、本発明の他の実施態様では、プローブはさらに、位置検知または測定装置をエミッタ - 検知器対および/または E C G 電極とともに備える。図 8 は、図 7 に示すものと同様のプローブ 48 に位置センサー 50 を付加したものである。この位置センサーは心臓のレベルに配置された位置センサーと接続してふたつの位置センサー間の流体圧差を決定するのに使用することもできよう。

10

【 0 0 7 2 】

本明細書中で詳細されるように、本発明は流体圧を使用して完全に非浸襲的な方法により装置の正確な自己較正を可能にする。流体圧はすべての液体に影響を与える。重力その他の加速度が循環の動脈側および静脈側の両方に影響する。加速度は血圧のすべての局面 - 平均、収縮期、弛緩期に等しく影響する。たとえば、10 torr の変化を生じる高さの増加があると、この量だけ心臓サイクル中の各圧力測定が変化する。

【 0 0 7 3 】

たとえば、「真の」血圧 (心臓と同じレベル) が 120/80 であるとする、10 torr だけ測定圧力を減少させるのに必要な分腕が持ち上げられると、腕の測定血圧は 110/70 となる。脈拍圧は同じであるが、経壁圧はいつでも 10 torr 低い。さらに、血管はすべての点でより小さい。

20

【 0 0 7 4 】

心臓は循環システムの中心であるとされており、すべての値がそれに関連している。これは本発明の実施に必要なではないが、現在の医療文献における値の基準点となっている。

【 0 0 7 5 】

本明細書における電磁波は可視および赤外範囲をいうが、特許請求の範囲に記載したように、他の形の使用も考えられる。

30

【 0 0 7 6 】

同様に、本発明は主に透照の使用を説明しているが、これに代えて、反射率分光測定法も使用できる。

【 0 0 7 7 】

操作原理

よく知られているように、体の部分を通る入射放射は組織中で減衰 (吸収) される。分光測光法の理論的根拠は Beer の法則 (Beer-Lambert-Bouguer の法則) であり、この法則は入射強度を放射が通過した組織の区画の透過強度と吸光係数により表す。式は次のように書ける。

【 0 0 7 8 】

$$\text{式 1} \quad \ln(I/I_0) = E * C * L$$

40

ここで、

I_0 = 放射源の入射強度

I = サンプルを通過する放射源の透過強度

E = 対象の成分の吸光係数

C = 組織自体における、対象の成分の濃度

L = 吸収体を通る光路長 (距離)

$E * C * L$ = 吸光度である。

【 0 0 7 9 】

Beer の法則と分光測光法および酸素測定法の実施は文献に網羅的に検討されている。一般

50

に、パルス酸素測定法は、事実上は脈動するもの（AC）以外の信号を濾波する。体では信号の脈動成分は動脈血であり、一方他のすべての組織吸収体は非脈動性（DC）であると仮定することができる。

【0080】

これまでに開示されていない本発明の追加の特性は液体圧変化を使用して、動脈結の量のみならず、手の指のような体の部分内の静脈血の量を変化させることである。したがって、流体圧変化を同様の方法で脈拍に用いて動脈血および静脈血の両方について測定を行うことができる。手の指がプローブ内に含まれていると、プローブを持ち上げると手の指内の動脈、静脈の両方の、すべての血管の流体圧が低下する。動脈と静脈（そして小動脈と小静脈）の両方とも血管壁を拡張させる血圧が低下したために小さくなる。変化の多くは低血圧により循環の静脈側で起こる。手の指の全吸収が減少する。動脈の酸素飽和度はパルス酸素測定法により測定できるので、静脈酸素飽和度は同様に計算することができる。

10

【0081】

既知の強度と波長の光信号が、現在用いられている酸素測定装置におけるように発光ダイオード（LED）により生成され、または一つの可能な実施態様におけるように回転フィルターまたは拡散格子により波長を分離する広帯域光源により生成される。後者の場合、発生された光は、既知の波長と強度の光を透過することができるフィルターを通して純化させる。同調可能なレーザー、または他の装置も使用することが可能である。光源が使用点の近傍にあると、伝搬モードはそれ以上必要としない。そうでなければ、光は、光ファイバーケーブルのような手段により波長と強度を保ちながら所望の地点まで運ばれる。

20

【0082】

いくつかの移動誘導手段が可能である。種々の位置測定手段も可能である。たとえば、大気開放された一端をもつ、液体が充填されて管を使用することができる。他の位置センサーが当業者には知られており、電磁的、分光測光的および化学的手段を含む。好適に、広帯域光検知器（可視光および赤外光の場合）または他の手段を用いて伝搬された光の量を測定する。

【0083】

ひとつのデータ点を生成するために、移動誘導手段は、手の指（または他の対象スペース）を心臓に対して既知の位置に移動させる。既知の波長および強度の光を、対象の表面に放射される（必要であれば伝送される）。別個の点（通常対向する面）における光信号の検知がなされ、信号の相対吸収および吸光が計算される。信号処理を用いて信号の脈動位置が計算される。パルス到達時間がパルス幅および波形と同様記録される。この測定が1回以上繰り返えされ、測定の正確さが確保される。これは非常に短い時間枠（ミリ秒未満）内で行うことができる。

30

【0084】

多数のデータ点を生成させるために、前工程において大要を述べた方法が次の選択された波長ではあるが、依然として同じ所定の位置において反復される。波長の幅および数は異なる応用例に対して選択および変更することができる。

【0085】

一旦所望の数の波長が検査されると、移動誘導手段は、手の指または他の体積を所定の第二の位置に移動し、データ収集工程が繰り返される。この第二の位置についての測定および決定が完了すると、移動誘導手段がスペースを第三の所定の位置に移動させ、測定と決定が繰り返えされる。この工程は、所望の範囲の位置が精査されるまで継続する。

40

【0086】

パルス伝搬遅延の計算をするために、同じ測定が、体の対向する側の同じ部分の上のプローブを用いて同時に行われる。たとえば、一方のプローブが右手の人差指の上に配置されると、他方のプローブが左手の人差指上に配置される。

【0087】

腕に至る動脈経路は、鎖骨下動脈後は、本質的に同じであり、パルス波速度およびパルス波伝搬時間の差はこの点以前、すなわち、大動脈起始部に非常に近い位置で起きる筈であ

50

る。いずれにしても、パルス波が大動脈を下って末梢内に伝搬するにつれて、パルス波速度は急速に増加する (Fung)。したがって、末梢におけるタイミングの差があると高い波速度により低減され、もっとも卓越した中心効果が残る。

【0088】

本発明の装置は間欠的または連続的に操作することができる。間欠モードでは、単一セットの計算が、分析のために使用され、請求される決定がなされる。しかしながら、本装置はまた連続モードでも容易に操作することができ、上記のように大要を述べた工程を所望の頻度で (所望ならば一定に) 繰り返す。さらに、正確な値の正確な見積もりを与える最低限の数の測定を行って、迅速 (「緊急」) モードを行うことができる。そのような迅速モードは緊急の状況において有効である。

10

【0089】

この方法は正確な値を与える筈であるが、理論的測定値と生体での測定値との間の乖離を補償するために調整が望まれる。現在の酸素測定装置は實際上、酸素飽和度を決定するときは較正曲線を使用し、この較正曲線は正常な志願者からのデータを用いて作製される。

【0090】

計算および分析

以下のアルゴリズムは本発明の使用のさらなる例である。いくつかの変数はある程度の相互依存を有する。これらの場合、値は反復計算技術により計算される。

【0091】

本発明にしたがって、パルス波振幅およびタイミングの測定が図2に示すもののようなプローブを用い、従来技術に記載されている標準酸素測定法と同様の方法を用いて行われる。図9に示されているように、第一のプローブ52が手の指上に配置され、心臓に関し既知の位置にセットされる。第一のプローブの手と反対の手の指上に配置された第二のプローブによって、パルス波振幅およびタイミングの同時測定がなされる。これらふたつの測定値の間に生じるパルス遅延が測定される。これに代え、図10に示されているように、プローブ52および54は、患者の対向する側頭部上に配置され、パルス波の値と遅延を測定する。これらのプローブは患者の耳に置いた。

20

【0092】

この情報のみから、大動脈起始部におけるパルス波速度の見積もりを、中心の解剖学的差の距離についての正常値の表を用いて行うことができる。

30

【0093】

次いで血圧の測定をすると、次式の計算をすることができる。

$$\text{式 2 } p = c * u *$$

ここで、

c = パルス位相速度

u = フロー位相速度 (flow wave velocity)

= 血液の密度 (約 1.055g/cm³)

【0094】

本発明に従って、pおよびcが測定された。は既知である。これによりuを解くことが可能になる。uは大動脈起始部における流動波速度である。これはそれ自体が心拍出量の測定値である。大動脈起始部の直径の見積もりがなされると、一回拍出量を計算することができる。

40

【0095】

本発明にしたがって、種々の既知で、従前の再構成技術が、末梢血圧および波形を対応する大動脈起始部における血圧および波形に変換し、または「変形」するために使用できる。理想的には、大動脈起始部における血圧をFungの式の圧力の項として使用すべきである。

【0096】

上記の決定をいくつかの方法により改良することができる。第一の方法は末梢パルス波速度を追加測定することによる。これを行うために、パルス波振幅およびタイミングの測定

50

が図5に示されているようにプローブのような第一のプローブによりなされる。このプローブは心臓に対して、設定された既知の位置にある。もう一つのパルス波振幅およびタイミングの同時測定が、第一のプローブが配置された手と反対の手の指上に配置された第二のプローブによりなされる。ふたつの測定間に生じるパルス遅延の測定が行われる。それぞれの末梢パルス波速度も計算される。これらパルス波速度が異なる場合は、それぞれのパルスが移動した中心の解剖学的構造が異なるためであると推定することができる。この情報のみで正常値の表から中心パルス波速度を計算するのに十分であるかもしれないが、パルス波遅延情報と組み合わせられると、このデータは末梢から大動脈起始部に戻るパルス波速度の関数を構成することを可能にし、従って中心パルス波速度のもう一つの基準を与える。

10

【0097】

本発明のもう一つの方法は心臓に対するプローブの位置を変えることである。第一のプローブが心臓のレベルであり、第二のプローブが（心臓に対して）上に持ち上げられている場合は、第二のプローブ内の血管の流体圧は第一のプローブ内の血管よりも低い。その結果として、上述のFungの式にしたがうと、このことは第二のプローブ内の動脈血管のパルス波速度が第一のプローブ内の動脈血管内のものよりも低いことを意味する。これはふたつのプローブ間の測定されたパルス遅延と測定された末梢パルス波速度の両方を変化させる。これが中心パルス波速度を計算する追加的測定値を形成する。

【0098】

本発明にしたがって、流体圧の変化は下記式により制御される。

20

$$\text{式 3 } p = \rho * g * h$$

ここで、

ρ = 血液の密度

g = 重力の加速度（約 9.8m/s^2 ）、および

h = 基準点から上の高さ（地球に対して）

である。

【0099】

ふたつのプローブ内の血管の間の流体圧の差はそれらの心臓に対する（地表面を基準とする）高さの差に完全に支配される。したがって、位置における既知の差は流体圧の既知の変化を生じる。

30

【0100】

本発明にしたがって、上記測定値は多数の生理学的特性を導出するために使用することができる。好適に、本発明のプローブは制御器に接続されて所望の決定をするためのデータの収集および分析を支援するようにする。制御器は計算装置すなわち標準のパーソナルコンピュータ（PC）にモニターを備えたものである。制御器内には直接測定しない変数の計算のためのアルゴリズムが含まれる。

【0101】

たとえば、図11に示されているように、ひとつ以上の波長の光脳波図のための回路の概略を示す。エミッタ56および58ならびに検知器60が、測定する組織、たとえば手の指61に隣接配置される。エミッタ56および58は駆動回路62により駆動され、駆動回路62は制御信号回路64により支配される。検知器60は増幅器66に接続される。増幅器66からの信号は復調器（デモジュレータ）68に送られ、復調器68も制御信号回路62に同期させる。復調器68からの信号はアナログ・デジタル・コンバータ（A/Dコンバータ）70に送られる。所望の計算が信号処理器（変換器）72により。コンバータ70からの出力で行われ、その結果はディスプレイ74に送られる。エミッタ56および58は特定の波長、たとえば805nmで動作し、発光ダイオード（LED）またはレーザーダイオードを備えていてもよい。検知器60はシリコン・フォトダイオードを備えていることが好ましい。そのようなエミッタ - 検知器対が図2および図3に示されている。

40

【0102】

図12は適切な回路の別の実施態様の概略を示す。図10に示されているように、エミッ

50

タ76および78はLED駆動回路79および制御信号回路80を介して復調器82に接続されている。検知器84からの信号は回路ブロック86で増幅され、復調器82に送られる。復調器82からの出力はA/Dコンバータ88に送られる。さらに、ECGリード線90は差動増幅器92に接続され、信号をコンバータ88に送られる。コンバータ88からの出力をブロック94で処理し、その結果がディスプレイ96に送られる。図5および図6に示されているようなプローブがこの回路とともに使用されてもよい。ECGリード線は銀/塩化銀またはステンレス鋼製が好ましい。

【0103】

本発明のさらに別の実施態様が図13に示されている。エミッタ98および100がLED駆動回路101および制御信号回路102を介して復調器104に接続される。検知器106からの信号は回路ブロック108で増幅され、復調器104に送られる。復調器104からの出力がA/Dコンバータ109に送られる。ECGリード線110が差動増幅器112に接続され、信号がコンバータ109に送られる。デジタルレベルセンサー114および心臓レベルセンサー116が増幅器118に接続され、信号はコンバータ109に送られる。コンバータ109からの出力はブロック120で処理し、その結果がディスプレイ122に送られる。

【0104】

図14はふたつの物理的に独立したチャンネルを有するプローブ、たとえば図4に示すプローブとともに使用するのに好適な回路の概略を示す。エミッタ124および126ならびに検知器128を備える第一のエミッタ-検知器対が、測定されるべき組織、たとえば手の指の近くに配置される。エミッタ132および134ならびに検知器136を備える第二の対が、第一の対から選定された距離を置いて配置される。エミッタ124、126、132および134は駆動回路138により駆動され、駆動回路138は制御信号回路140により支配する。検知器128からの信号はブロック142により増幅され、復調器144に送られる。独立に、検知器136からの信号がそれぞれブロック146および148により増幅され、復調される。復調器144および148からの信号がアナログ/デジタルコンバータ(A/Dコンバータ)150に送られる。所望の計算がコンバータ150からの信号で信号処理器(変換器)152により行われ、その結果がディスプレイ154に送られる。

【0105】

ふたつの物理的に独立したチャンネルとECGリード線とを有するプローブ、たとえば図7に示されるプローブとともに使用するよう構成された別の実施態様の概略を図15に示されている。エミッタ156および158ならびに検知器160を備える第一のエミッタ-検知器対が、測定されるべき組織、たとえば手の指に隣接して配置される。エミッタ164および166ならびに検知器168を備える第二の対が第一の対から選定された距離を置いて配置される。エミッタ154、158、164および166は駆動回路170により駆動され、駆動回路168は制御信号回路172により支配される。検知器160からの信号がブロック174により増幅され、復調器176に送られる。独立に、検知器168からの信号が、それぞれブロック178および180により増幅され、復調される。復調器176および180からの出力が、アナログ/デジタルコンバータ(A/Dコンバータ)182に送られる。ECGリード線184が差動増幅器186に接続され、信号はコンバータ182にも送られる。所望の計算がコンバータ182からの信号で、信号処理器(変換器)188により行われ、その結果はディスプレイ190に送られる。

【0106】

当業者には分かるように、上述のように種々にプローブを配置することで、それぞれのタイプの測定を行うことができる。上述したように、図9および図10は対向する末端部上に配置され、パルス波遅延の測定を可能にするプローブを示す。図16は測定プローブ52、たとえば図1に示すプローブを指上に配置し、プローブ54、たとえば図2に示すようなプローブを腕頭動脈近傍の腕上に配置してともに用いる本発明の実施態様を示す。これにより腕におけるパルス波速度(ならびにパルス酸素測定)を測定することが可能となる。同様の実施態様により脚におけるパルス波速度を測定することができる。図17は手の指および足の指上に配置されパルス波遅延を測定するプローブ52および54を示す。図18は対向する指上に配置されるプローブ52および54ならびに足の指上に配置されるプローブ55

10

20

30

40

50

を示す。これにより手の指と足の指の間の差動パルス波遅延を測定することが可能になり、手の指プローブの代わりに使用する足の指プローブ（手の手術におけるように、ひとつだけの手の指プローブしか使用できない場合）の較正を可能にする。適当なプローブを使用すると診断品質のECGを可能にする。図19および図20は対向する指上に配置されたプローブ52および54を示す。被験者の一方の腕が心臓のレベルに置かれ、もう一方の腕が異なる位置に移動してそれぞれ心臓の上および下にくるようにされる。血管内に異なる流体圧を発生させることによりパルス波速度、したがってパルス波遅延が変化する。さらに、パルス波振幅および静脈吸収振幅が変化する。これにより動脈血圧および静脈血圧の追加の計算が可能になる。図21は対向する指上に配置されたプローブ52および54上に、ならびに足の指上に配置されたプローブ55を示す。血管内の差動流体圧によりパルス波速度およびパルス波遅延、ならびに動脈血圧および静脈血圧の測定が可能になる。好適なECGリード線を備えたプローブを使用すると本発明で診断品質のECGを行うことも可能になる。また、心拍数および呼吸数を計算することができ、心臓拍出量およびいくつかの他の心臓血管特性を計算することができる。

10

20

30

40

50

【0107】

上述のように、本発明の制御器は、測定結果および計算結果をディスプレイに出力することが好ましい。図22はオシロスコープ・スクリーンを示す。ふたつの記録（追跡）は、両手の人差指上に配置されたパルス酸素測定プローブ、たとえば図1に示すプローブによるものである。パルス波遅延はふたつの記録間のわずかな位相差として可視化される。これらのプローブは同じレベルにあるためパルス幅は本質的に同じである。

【0108】

図23は心臓よりも高いレベルのある手にあるプローブに対するオシロスコープの記録（曲線A）、心臓よりも低いレベルのある手にあるプローブに対するオシロスコープの記録（曲線B）を示す。これらふたつのプローブ間の圧力差の誘導はパルス遅延の変化を生じさせる。圧力の変化はまたそれに応じてパルス幅を変える。

【0109】

図24は心臓よりも低いレベルのある手にあるプローブに対するオシロスコープの記録（曲線A）、心臓よりも高いレベルのある手にあるプローブに対するオシロスコープの記録（曲線B）を示す。ここでは、パルス遅延は実質的にパルス振幅と同様に逆転している。図25はパルス波形（曲線B）とともに心電図ECG（曲線A）を表示するオシロスコープの記録を示す。

【0110】

以下に概略が示されるアルゴリズムは例示であるが、示された結果に到達するように変更を加えることが可能であり、そのような変更も本発明の範囲に含まれるものである。本装置の種々の追加要素が下記の例示的な決定に関連して以下に詳細に説明される。

【0111】

（D-1）動脈血圧の決定

図1に示されているようなプローブが末端部に配置され、その末端部は心臓に対して移動させられる。上述のように、動脈および小動脈内の流体圧は心臓に対する高さの関数として変化する。このため、パルス波速度とパルス波振幅の両方がプローブの高さの関数として変化する。これらふたつのパラメータが心臓の上または下の既知の距離に対して作図され得る。このようにして、圧力対パルス波振幅および圧力対パルス波速度の関数曲線が描かれる。たとえば、立っている大人が腕をいっぱい動かすと、両方向に50cmの水圧よりも大きな流体圧が生じる。腕と脚を用いて優に200cmの水圧を超える勾配を発生させることができる。これは正常な血圧範囲内の優位の部分であり、上述の関数曲線を作成するのに確かに十分である。

【0112】

動脈の挙動を記載する医学文献は多数あるので、必要に応じて曲線を外挿することもできる。これらの曲線は較正として役立つ。

【0113】

したがって、「再較正」が必要であるか - すなわち、パルス振幅またはパルス波速度のいずれかが変化し、かつ他のパラメータがそれに応じた変化をしないかを決定することができる。換言すると、一方の曲線上のシフトが他方の曲線上の対応するシフトに合致している筈である。このシフトが予想通り起こらない場合、再較正が必要とされる。もちろん、再較正の方法は上述したように簡単な手順である。

【0114】

好適な実施態様において、位置センサーを有する第一のプローブが患者の心臓と同じ高さに配置される。第二のプローブ、たとえば図8に示されるような、位置センサーとパルス検知器とを有するプローブが患者の手の指に配置される。患者の腕が心臓の高さに掲げられ、プローブ間の変位がゼロであるようにする。パルス振幅がプローブにより記録される。患者の腕が徐々に持ち上げられ、その間にパルス振幅とプローブの相対変位が記録される。プローブ間の流体圧差も計算される。記録されたパルス振幅を流体圧差と比較することにより、圧力をパルス振幅に関係付ける数学関数が導かれる。好適に、図13に示される回路と同様の回路が使用されてこの過程が支援される。腕を降ろして心臓レベルに戻し、ついで、腕を心臓レベルの下まで下降させ、最終的に腕を上昇させて心臓レベルまで戻す間、この工程は繰り返される。同様の工程がパルス遅延、パルス波速度およびパルス形状に適用することができる。また、好適に、周波数またはフーリエ分析が必要な決定をなすために使用され得る。

10

【0115】

(D-2) 心拍出量の決定

心拍出量は、連結した体の反対側の器官または部分へのパルス到達時間の遅れを測定することにより決定することができる。本発明の好適な実施態様では、図1に示されるプローブのような、患者の脈拍を検出するセンサーを有するプローブが患者の対向する手の指にそれぞれ配置される。患者は両腕を脇からまっすぐに伸ばした位置に置く。患者の血圧は従来手段または本発明の方法のいずれにかにより決定することができる。ふたつのプローブ間のパルス遅延は、たとえば図14または図15に示される回路のような回路を利用して測定することができる。パルスの重複隆起を標準的な方法により測定し、タイミングに基づいて排出時間を計算するのに使用されてもよい。大動脈起始部の大きさは、標準的手段により見積もることができ、大動脈起始部におけるパルス距離差を見積もることができる。これにより大動脈ルートにおけるパルス速度 c を下記式により計算することが可能となる。

20

30

$$\text{式 4 } c = (\text{パルス距離}) / (\text{パルス遅延})$$

【0116】

上記 c の値を用いて下記式に基づいて流動波速度を決定することができる。

$$\text{式 5 } p = c * u *$$

ここで、

c = パルス位相速度

u = フロー位相速度

= 血液の密度 (約 1.055g/cm^3)

である。

40

【0117】

本発明にしたがって、一回拍出量を、大動脈起始部面積に流量波速度および心臓排出時間を乗じることにより決定することができる。心臓分拍出量は一回拍出量に脈拍数を乗じることにより決定することができる。これらの工程は患者の腕を相互に上げ下げして圧力とパルス波速度とを変えて増やしてもよい。

【0118】

以下で概説する「酸素のひと呼吸」法を使用した実験は、腕を異なるレベルに置くこと(したがって、異なる動脈血圧)が腕に異なる血流をもたらすことを示した。血液流はしたがって、オームの法則の古典的な流量版にしたがう。

$$\text{式 6 } p = f * r$$

50

ここで、
 p = 血圧
 f = 流量
 r = 抵抗
 である。

【0119】

上記により、血圧を微少量（多量の場合は、自己調整に変化をもたらす）変化させることが、血の流量、したがって心拍出量を計算するために使用できる。パルスが異なる時間で、両腕に到達することから、「早いほうの」腕が持ち上げられると、パルス波速度はゆっくりとなる。両腕にパルスが同時に到達するのに必要な圧力差は計算することができる。10
 血圧と流量の上記関係から、圧力比は、流量の比と同じであるべきである。心臓と同じレベルにある両腕での、流量の到達の時間差、または拍動の数は計算することができる。そして、これは、流量到達時間が接近すればするほど、心拍出量が高くなるように、心係数を与える。同様に、流量到達時間が値かがってくばくるほど、心拍出量は低くなる。

【0120】

これに代えて、心拍出量は、図5に示されるプローブのようなプローブを患者の手の指および足の指に配置することにより決定することもできる。これらのプローブは各脈拍時の酸素飽和度を測定する。第一のプローブにおける各脈拍時の酸素飽和度を第二のプローブにおけるその脈拍およびその後の脈拍時の酸素飽和度と比較する。連続的にモニターすることで、これにより、与えられた許容範囲内でプローブからのパルスの酸素飽和度に合致20
 する決定が可能になる。患者の血液の体積およびプローブの物理的な分離は標準的な方法にしたがって決定することができる。これにより一回拍出量の計算を、多数のパルスにより変位される血液容量を脈拍数で除することにより計算することができる。そして、心臓分拍出量を、一回拍出量を脈拍数で乗することにより計算することができる。図11または図12に示される回路のような回路を本実施態様に使用するのが好適である。

【0121】

さらに、他の実施例では、上記使用した原理は、パルス波とは対照に、流量波伝搬に基づき、心拍出量を計算するために使用することができる。上述したように、流量波の伝搬（動脈システムを通った血液の物理的な経路）は、パルス波のもの（速さ（celerity））よりもはるかにゆっくりと生じる。したがって、一回の心周期の間に拍出される血液は僅かに30
 異なった時間で、両腕に到達するが、手と足での到達時間の違いは遙かに長く、数秒のオーダーである。

【0122】

同じ心周期の間に放出される血液を決定するため際に、難しさがある。これを決定するために使用することができるふたつのパラメータがヘモグロビンの酸素飽和度とそのpH（酸-塩基平衡）である。上述してきたように、ヘモグロビンおよび血液pHはプローブおよび本発明の技術を使用して測定することができる。一回の心周期の間に拍出される全血液は、血液が放出前に左心房および左心室において非常によく混合されることから、同じ飽和度およびpHをもつと仮定することができる。また、動脈が最小の代謝で血液を運んで、パイプのように機能することから、血液が動脈システムを通過する間、飽和度およびpHは40
 ほとんど変化しないと仮定することができる。

【0123】

飽和度とpHの両方は、呼吸のサイクルおよび他の要因のために、連続して僅かに変化する。さらに、自発的過換気または呼吸停止のような操作により、大きな変化を生じさせることができる。このため、飽和度かpHのいずれかでパターンが認められ、同じ呼吸の間、拍出血液を示すパルスを「整合」（match）させられる。到達時間の違いは、心拍出量を計算するために使用することができる。図26に示されているように、第一のパルス列（曲線A）は手に対応する。第二のパルス列（曲線B）（遅れて到達する）は足に対応する。

【0124】

図27は、同様に、異なるpHのパルスに対するこの現象を示す。第一のパルス列（曲線A 50

) (早く到達する) は手に対応する。第二のパルス列 (曲線B) は足に対応する。本発明にしたがって、酸素飽和度およびpHに加えて他の既知のパラメータも利用できる。

【0125】

従来から知られているように、酸素飽和度は、「安定状態」でさえ、通常僅かな量の変化がある。この考えは、このバリエーションが、同じ飽和度であるが、位相が不一致のパルスを「整合」させるために使用され得るということである。すなわち、それらパルスは、異なる時間に、体の異なる部位 (たとえば、両腕、手と足) に到達する。pHの変化も同様のパターンをもつ。図28ないし図30は、一回の呼吸による酸素により生じる酸素飽和度 (足の指 (図28)、左手 (図29)、右手 (図30) にあるプローブで測定) に生じた変化を示す。

10

【0126】

酸素飽和度またはpHに誘導した変化に関する概念は非常に重要である。一回以上の呼吸による酸素は酸素飽和度を上昇させる。酸素治療を既に受けていると、一回以上の呼吸で酸素濃度が非常に高まる (「豊富な混合」)。逆に、呼吸止めまたは窒素のような酸素以外のガスを吸い込むことは、酸素飽和度を減少させる。pHに関し、急速な呼吸はpHを高めるが、呼吸留めまたは二酸化炭素を含むガスを吸い込むことは、酸素のpHを下げる。図28ないし図30に示されているように、左手と比較して右手の場合に、心拍数が早いうちに上昇が開始し、足では心拍数が高くなって上昇する。

【0127】

心拍出量の値を計算する方法は、指数が患者の身長または体の表面領域 (BSA) に基づいて生成されるものである。体の異なる部位の間の、与えられたパルス (飽和度またはpHにより識別される) の到達の遅延は、各対となる点に対して指数を生成する。たとえば、手と足との間の遅延が遅ければ遅いほど、心拍出量は低くなる。遅延が短くなればなるほど、心拍出量は高くなる。

20

【0128】

誘導された飽和度 (またはpH) の変化に加え、これらすべての指数がより簡単に計算できる (変化はより顕著で、測定が容易であるから)。しかし、重要なことは、他の指数もあることである (酸素増加をもたらす呼吸と、変化が分かる第一の心拍との間の時間)。これは同じ原理である (この時間が短ければ短いほど、心拍出量は増加し、その時間が長ければ長いほど、その流量は低下する)。

30

【0129】

要するに、一度の酸素呼吸をなし、手足での酸素飽和度を連続して測定することは、三回の測定のために使用できる。まず、吸気から先端部 (手足) における飽和度の変化 (ベースラインから異なる飽和度をもつ最初のパルス) までの心拍の時間または数は、心拍係数 (したがって心拍出量および一回拍出量) を計算するために使用することができる。第二に、飽和度における変化の開始から最大の変化までの心拍の時間または数は、心臓駆出分を計算するために使用することができる。最後に、吸気から、飽和度がベースラインに戻るまで全時間、ベースラインに戻るための飽和度の変化の開始からベースラインに戻った後、飽和度における「跳ね返り」の全時間は血液容量を計算するために使用することができる。

40

【0130】

(D-3) 静脈酸素飽和度および血圧

動脈酸素飽和度の決定はパルス酸素測定法および特許および医学文献によく記載されている技法により決定することができる。本明細書に記載した流体圧変化により静脈酸素飽和度および血圧も決定することができる。

【0131】

図1に示されているようなプローブが手の指上に配置される。総吸収および脈動吸収の両方を測定する。既知の距離だけプローブを持ち上げる。再び総吸収および脈動吸収を測定する。両方とも減少する。これは (流体圧の減少により) プローブ内の動脈血圧が少なくなるためパルス振幅が少なくなるからである。しかしながら、総吸収も減少するのは、静

50

脈システムにおける拡張圧力が少なくなるため、静脈および小静脈が小さくなるからである。吸収のすべての変化が血液容量の変化によるものと推定される。飽和度は異なる波長の吸収の比を用いて計算される。

【0132】

一つの実施態様において、中心静脈圧（CVP）を見積もることができる。位置センサーを含むプローブが患者の心臓と同じ高さで配置される。第二のプローブ、たとえば図8に示されているプローブのような、やはり位置センサーを備えるプローブが患者の手の指上に配置される。患者は腕を第二のプローブが最初は第一のプローブよりも低く位置させる。第二のプローブにおいて測定する総吸収を連続的に測定する。患者の腕が徐々に持ち上げられ、第二のプローブの吸収の変化率は第1のプローブに対する相対変位に関して計算される。急激な減少を示す所定の量だけこの変化率が変化すると、中心静脈排出点に対応する腕の位置に到達したことになる。次いで、その腕の位置における第一のプローブと第二のプローブの間の流体圧差を計算することによりCVPは計算することができる。図13に示される回路はこの実施態様とともに使用するのに適している。

10

【0133】

(D-4) ヘモグロビン濃度の決定

臨床で、パルス酸素計が異なるふたつの波長、660および940nmでのヘモグロビン吸収度を測定する。ふたつの波長におけるふたつの吸収度の比率分析（ratiometric analysis）により、二種類のヘモグロビン、すなわちオキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビン（通常血液を構成する）の相対量が決定できる。標準二波長酸素計では、これら二種類が

20

【0134】

上述してきたように、光の吸収を支配する基本式はBeerの法則である。

$$\text{式7} \quad A = E * C * L$$

ここで、

A = 吸収度

E = 減衰係数

L = 光の経路、および

C = ヘモグロビンの濃度

である。

30

【0135】

光が伝達されて通過する媒体の減衰係数は透明さまた不透明さとして理解することができる。

【0136】

専門用語を使用して、660nm波長の吸収度は A_{660} と、940nm波長の吸収度は A_{940} となる。また、oxyはオキシヘモグロビンを、deoxはデオキシヘモグロビンを示す。

【0137】

Beerの法則で吸収度を書き直すと、

$$\text{式8} \quad A_{660} = E_{660oxy} * C_{oxy} * L + E_{660deox} * C_{deox} * L$$

$$\text{式9} \quad A_{940} = E_{940oxy} * C_{oxy} * L + E_{940deox} * C_{deox} * L$$

40

【0138】

サンプリングが非常に素早く（光学的または電子的に）なされると、経路Lはふたつの連続した測定の間で変化すると仮定することができる。したがって、Lが、割られて消去される。

$$A_{660} / A_{940} = (E_{660oxy} * C_{oxy} * L + E_{660deox} * C_{deox} * L) / (E_{940oxy} * C_{oxy} * L + E_{940deox} * C_{deox} * L)$$

$$= (E_{660oxy} * C_{oxy} + E_{660deox} * C_{deox}) / (E_{940oxy} * C_{oxy} + E_{940deox} * C_{deox})$$

【0139】

これは次のように書ける。

$$E_{660oxy} * C_{oxy} * A_{940} + E_{660deox} * C_{deox} * A_{940} = E_{940oxy} * C_{oxy} * A_{660} + E_{940deox} * C_{deox} * A_{660}$$

50

A_{660}

これを整理すると、

$$E_{660oxy} * C_{oxy} * A_{940} - E_{940oxy} * C_{oxy} * A_{660} = E_{940deox} * C_{deox} * A_{660} - E_{660deox} * C_{deox} * A_{940}$$

$$C_{oxy} * (E_{660oxy} * A_{940} - E_{940oxy} * A_{660}) = C_{deox} * (E_{940deox} * A_{660} - E_{660deox} * A_{940})$$

$$C_{oxy}/C_{deox} = (E_{940deox} * A_{660} - E_{660deox} * A_{940}) / (E_{660oxy} * A_{940} - E_{940oxy} * A_{660})$$

【0140】

吸収度は測定され、減衰係数は既知であるから、 C_{oxy}/C_{deox} の計算ができる。この比Rsを指定すると、血液の酸素飽和度(S)は計算でき、血液のオキシヘモグロビンの割合は次のとおりである。

$$\text{式 1 0} \quad S = Rs / (1 + Rs)$$

【0141】

残念ながら、式10は、ヘモグロビンの全濃度ではなく（一般的には「血球数」という）、二種類のヘモグロビンの比のみが決定できる。

【0142】

Beerの法則では、CおよびLが知られておらず、唯一測定Aが分かるのみであることから、吸収度の測定からヘモグロビンの濃度を求める従来の試みはうまく行かなかった。CとLは積になっており、両者を区別することは不可能である。吸収度の他の測定を、たとえば、異なる経路で行うことにより他の式、新しい吸収度を作ることは、単に最初のものかけ算であり、何ら新しい情報も得られない。

【0143】

必要なことは、線形に結合しないように、CがLのいずれかに対する置換であることは分かるであろう。非線形の結果が望ましいので、乗法または対数が式を操作するための良い選択となる。

【0144】

ヘモグロビンの吸収度の測定がつぎのように表せる。

$$\text{式 1 1} \quad A = C * L * k$$

ここで、

k = 波長および血液の酸素飽和度に対する減数係数に基づく値

【0145】

一種類のヘモグロビンのみが存在するとして、kはその波長の減数係数である。この既知の値を消去するように割ると次のようになる。

$$\text{式 1 2} \quad A_1 = C * L_1$$

【0146】

吸収度の測定は、つぎに、異なる経路長でなされ、 A_1 および L_1 に対して異なる値となる。しかし、ある経路長に対する吸収度の値が知られると、他の全ての経路長に対する値もそうであることから、測定を繰り返す必要はない。これは飽和度に対してもいうことができる。

$$\text{式 1 3} \quad A_2 = C * L_2$$

式11と式12とを掛けると、

$$A_1 * A_2 = C * L_1 * C * L_2 = C^2 * L_1 * L_2$$

さらに、この対数をとると、次のようになる。

$$\text{式 1 4} \quad \log(A_1 * A_2) = 2 \log(C) + \log(L_1) + \log(L_2)$$

左右を入れ替える算術を行うと、つぎのようになる。

$$\text{式 1 5} \quad \log(L_1) + \log(L_2) = \log(A_1 * A_2) - 2 \log(C)$$

まず、次の対を作る。

$$\text{式 1 6} \quad \log(A_1) = \log(C) + \log(L_1)$$

$$\text{式 1 7} \quad \log(A_2) = \log(C) + \log(L_2)$$

両辺をかけると、

$$\text{式 1 8} \quad \log(A_1) * \log(A_2) = [\log(C) + \log(L_1)] * [\log(C) + \log(L_2)]$$

10

20

30

40

50

$$\text{式 1 9} \quad = \log^2(C) * \log(C) * [\log(L_1) + \log(L_2)] + \log(L_1) * \log(L_2)$$

この式の $[\log(L_1) + \log(L_2)]$ を置き換えると、

$$\text{式 2 0} \quad \log(A_1) * \log(A_2) = \log^2(C) * \log(C) * [\log(A_1 * A_2) - 2\log(C)] + \log(L_1) * \log(L_2)$$

これを整理すると、

$$\text{式 2 1} \quad \log(A_1) * \log(A_2) = \log(L_1) * \log(L_2) + \log(C) * \log(A_1 * A_2) - \log(C) * 2\log(C) + \log^2(C)$$

$$= \log(L_1) * \log(L_2) + \log(C) * \log(A_1 * A_2) - 2\log^2(C) + \log^2(C)$$

$$= \log(L_1) * \log(L_2) + \log(C) * \log(A_1 * A_2) - \log^2(C)$$

【 0 1 4 7 】

上記のように、異なる経路長で吸収度の測定がなされると、 A_1 および A_2 ならびに L_1 および L_2 に対して異なる値が得られる。これらの新しい値はもともとの A_1 および L_1 の倍数である。添え字3および4を使用して新しい式を書く。それらの式は次の通りとなる。

$$\text{式 2 2} \quad \log(A_1) * \log(A_2) = \log(L_1) * \log(L_2) + \log(C) * \log(A_1 * A_2) - \log^2(C)$$

$$\text{式 2 3} \quad \log(A_3) * \log(A_4) = \log(L_3) * \log(L_4) + \log(C) * \log(A_3 * A_4) - \log^2(C)$$

【 0 1 4 8 】

$\log^2(C)$ が両式に現れるので、この項を消去するために、両式の各辺を引く。したがって、式22から式23を引くと、

$$\text{式 2 4} \quad \log(A_1) * \log(A_2) - \log(A_3) * \log(A_4) = \log(L_1) * \log(L_2) + \log(C) * \log(A_1 * A_2) - \log^2(C) - [\log(L_3) * \log(L_4) + \log(C) * \log(A_3 * A_4) - \log^2(C)]$$

$$= \log(L_1) * \log(L_2) - \log(L_3) * \log(L_4) + \log(C) * \log(A_1 * A_2) - \log(C) * \log(A_3 * A_4)$$

$$= \log(L_1) * \log(L_2) - \log(L_3) * \log(L_4) + \log(C) * [\log(A_1 * A_2) - \log(A_3 * A_4)]$$

【 0 1 4 9 】

この操作は、 C と L の線形結合をなくし、 L は式で平方となり、 C は1の指数 (exponent) となる。さらに A の項は、式の両辺で異なる組み合わせとなっている。さらに、 C か L に、ある因子を乗すると、異なる式を作ることができ、これは同じ式の倍数ではない。新しい式は、 L が C の倍数をとることにより作ることができる。この式はつぎの問いに答える。 C と L をどのように分離するのか。 C は半分の大きさではなく、 L は二倍の大きさであるどのようにして知るのか。吸収度の測定は依然として同じである。

【 0 1 5 0 】

L_1 が二倍になり、 C が半分になっても、 A の値は変化しない。したがって、式24の左辺は変化しない。右辺では、 C を半分にすると、 C の項はつぎの分だけ減少する。

$$\text{式 2 5} \quad \log 2 * [\log(A_1 * A_2) - \log(A_3 * A_4)]$$

L の値は $\log 2$ だけ増加するので、 L 項の量はつぎの通りとなる。

$$\text{式 2 6} \quad \log(L_1 * 2) * \log(L_2 * 2) - \log(L_3 * 2) * \log(L_4 * 2)$$

$$= [\log(L_1) + \log 2] * \log[(L_2) + \log 2] - [\log(L_3) + \log 2] * [\log(L_4) + \log 2]$$

$$= \log(L_1) * \log(L_2) + \log 2 * (\log L_1 + \log L_2) + \log^2 2 - [\log(L_3) * \log(L_4) + \log 2 * (\log L_3 + \log L_4) + \log^2 2]$$

$$= \log(L_1) \log(L_2) - \log(L_3) * \log(L_4) + \log 2 * (\log L_1 + \log L_2 - \log L_3 - \log L_4)$$

もともとの L 項を引くとつぎのようになる。

$$\text{式 2 7} \quad \log 2 * (\log L_1 + \log L_2 - \log L_3 - \log L_4)$$

【 0 1 5 1 】

これは C 項の変化に等しくなく (もし等しいと、 L は A の項において解くことができる)、 C および L は交換不可能である。

【 0 1 5 2 】

式24において、四つの異なる経路長についての新しい式が作られ、処理が繰り返されると、 $\log(C)$ 項は消去されることは分かるであろう。四つの経路長について多くの式を式を作ることができ、すべて異なるものとなることから、このことを妨げるものは何もない。

$$\text{式 2 8} \quad \log(A_5) * \log(A_6) - \log(A_7) * \log(A_8) = \log(L_5) * \log(L_6) - \log(L_7) * \log(L_8) + \log(C) * [\log(A_5 * A_6) - \log(A_7 * A_8)]$$

10

20

30

40

50

【 0 1 5 3 】

式 2 4 から式 2 8 を引くと , $\log(C)$ 項の係数は等しくなければならず , 式 2 8 に以下の項を乗する。

$$[\log(A_1 * A_2) - \log(A_3 * A_4)] / [\log(A_5 * A_6) - \log(A_7 * A_8)]$$

【 0 1 5 4 】

$$\text{式 2 9 } k_{1234} = \log(A_1) * \log(A_2) - \log(A_3) * \log(A_4)$$

$$\text{式 3 0 } k_{5678} = \log(A_5) * \log(A_6) - \log(A_7) * \log(A_8)$$

$$\text{式 3 1 } k_d = [\log(A_1 * A_2) - \log(A_3 * A_4)] / [\log(A_5 * A_6) - \log(A_7 * A_8)]$$

【 0 1 5 5 】

新しい式が式 2 8 に k_d を乗することにより形成される。このことは , $\log(C)$ 項が等しいことを確実にする。式 2 5 からこの新しい式を引くことで , $\log(C)$ 項が消去される。 10

$$k_{1234} - (k_d * k_{5678}) = \log(L_1) * \log(L_2) - \log(L_3) * \log(L_4) - k_d * [\log(L_5) * \log(L_6) - \log(L_7) * \log(L_8)]$$

【 0 1 5 6 】

この時点で , 一方の辺で定数 (既知の数値) を , 他方の辺で四つの $\log(C)$ をもつ式が作られる。八つの経路長について式が使用されたが , これら経路長は , 互いにすべて既知のかけ算である。したがって , これら式は次のように書ける。

$$\text{式 3 2 } L_2 = L_1 * A_2 / A_1$$

$$\text{式 3 3 } L_3 = L_1 * A_3 / A_1$$

$$\text{式 3 4 } L_4 = L_1 * A_4 / A_1$$

$$\text{式 3 5 } L_5 = L_1 * A_5 / A_1$$

$$\text{式 3 6 } L_6 = L_1 * A_6 / A_1$$

$$\text{式 3 7 } L_7 = L_1 * A_7 / A_1$$

$$\text{式 3 8 } L_8 = L_1 * A_8 / A_1$$

こうして , 式は次のようになる。

$$\begin{aligned} \text{式 3 9 } k_{1234} - (k_d * k_{5678}) &= \log(L_1) * \log(L_1 * A_2 / A_1) - \log(L_1 * A_3 / A_1) * \log(L_1 * A_4 / A_1) \\ &- k_d * \log(L_1 * A_5 / A_1) * \log(L_1 * A_6 / A_1) + k_d * \log(L_1 * A_7 / A_1) * \log(L_1 * A_8 / A_1) \\ &= \log(L_1) * [\log(L_1) + \log(A_2 / A_1)] - [\log(L_1) + \log(A_3 / A_1)] * [\log(L_1) + \log(A_4 / A_1)] - k_d \\ &* [\log(L_1) + \log(A_5 / A_1)] * [\log(L_1) + \log(A_6 / A_1)] + k_d * [\log(L_1) + \log(A_7 / A_1)] * [\log(L_1) + \log(A_8 / A_1)] \\ &= [\log^2(L_1) + \log(L_1) * \log(A_2 / A_1)] - [\log^2(L_1) + [\log(L_1) * \log(A_3 / A_1) + \log(A_4 / A_1)] + \log(A_3 / A_1) * \log(A_4 / A_1)] \\ &- k_d * [\log^2(L_1) + \log(L_1) * [\log(A_5 / A_1) + \log(A_6 / A_1)] + \log(A_5 / A_1) * \log(A_6 / A_1)] \\ &+ k_d * [\log^2(L_1) + \log(L_1) * (\log(A_7 / A_1) + \log(A_8 / A_1)) + \log(A_7 / A_1) * \log(A_8 / A_1)] \end{aligned}$$

【 0 1 5 7 】

上記のように , \log^2 項は係数 1 をもつ。さらに 2 項が加えられる一方 2 が引かれることから , それらは消去される。

【 0 1 5 8 】

係数として出てくる全ての A 項 (既知) を組み合わせると , k_{Ac} を作る。つぎに , 単独で出てくる全ての A 項を組み合わせると (k_{Aa}) , 式は次の通りとなる。 40

$$\text{式 4 0 } k_{1234} - (k_d * k_{5678}) = \log(L_1) * k_{Ac} + k_{Aa}$$

ここで ,

$$\log(L_1) = [k_{1234} - (k_d * k_{5678}) - k_{Aa}] / k_{Ac}$$

$$L_1 = \text{antilog} \{ [k_{1234} - (k_d * k_{5678}) - k_{Aa}] / k_{Ac} \}$$

【 0 1 5 9 】

これはひとつの未知のもの (L_1) を残す。全ての A 値は異なることから , 式のいずれの辺もゼロとなるべきでない。こうすると , ひとつ以上の異なる A 値の選択はゼロでない結果を保証する。

【 0 1 6 0 】

L_1 についての式は解けることから , もともとの式に戻るって , 50

$$\text{式 4 1 } A_1 = C * L_1$$

$$\text{式 4 2 } C = A_1 / L_1$$

【 0 1 6 1 】

今や、ヘモグロビンの濃度Cが解かれた。適切なコンピュータアルゴリズムの例が図3.3に示されている。

【 0 1 6 2 】

Lに代えCを変化させることで、同様の分析を実行できる。ヘモグロビンが二種類のみであるとの仮定で、波長吸収度は次のように表わすことができる。

$$\text{式 4 3 } A_{660} = A_{660oxy} + A_{660deox}$$

$$\text{式 4 4 } A_{940} = A_{940oxy} + A_{940deox}$$

$$\text{式 4 5 } A_{oxy} = A_{660oxy} + A_{940deox}$$

$$\text{式 4 6 } A_{deox} = A_{660deox} + A_{940deox}$$

そして、

$$\text{式 4 7 } A_{oxy} = E_{660oxy} * C_{oxy} * L + E_{940oxy} * C_{oxy} * L$$

$$\text{式 4 8 } A_{deox} = E_{660deox} * C_{deox} * L + E_{940deox} * C_{deox} * L$$

したがって、

$$\text{式 4 9 } A_{660oxy} / A_{660deox} = (E_{660oxy} * C_{oxy} * L) / (E_{660deox} * C_{oxy} * L)$$

【 0 1 6 3 】

$C_{oxy} : C_{deox}$ の比が知られていることから、式は次の通りとなる(Lが消去)。

$$\text{式 5 0 } A_{660oxy} / A_{660deox} = (E_{660oxy} * C_{tot} * S) / (E_{660deox} * C_{tot} * (1 - S)) = (E_{660oxy} * S) / (E_{660deox} * (1 - S))$$

【 0 1 6 4 】

飽和度Sおよび減衰係数を知ることで、 R_{660} と定義される比を解くことができる。飽和度の式 A_{660oxy} および $A_{660deox}$ に戻ると、

$$A_{660oxy} = A_{660} * [R_{660} / (1 + R_{660})]$$

$$A_{660deox} = A_{660} - A_{660oxy}$$

【 0 1 6 5 】

このプロセスは、940nm吸収度 A_{940} に対して繰り返すことができる。要するに、個々の吸収度 A_{660oxy} 、 $A_{660deox}$ 、 A_{940oxy} 、 $A_{940deox}$ のそれぞれが決定された。それらを上記のように組み合わせると、 A_{oxy} 、 A_{deox} は次のように書き直すことができる。

$$\text{式 5 1 } A_{oxy} = C_{oxy} * L * (E_{660oxy} + E_{940oxy})$$

$$\text{式 5 2 } A_{deox} = C_{deox} * L * (E_{660deox} + E_{940deox})$$

【 0 1 6 6 】

ここで、既知の減衰係数を除して、以下のように、 A'_{oxy} および A'_{deox} とすることが便利である。

$$\text{式 5 3 } A'_{oxy} = C_{oxy} * L$$

$$\text{式 5 4 } A'_{deox} = C_{deox} * L$$

【 0 1 6 7 】

上記のように、これらの式は、乗法と対数で操作することができる。まず、乗すると、

$$\text{式 5 5 } A'_{oxy} * A'_{deox} = C_{oxy} * L * C_{deox} * L = C_{oxy} * C_{deox} * L^2$$

対数をとると、

$$\text{式 5 6 } \log(A'_{oxy} * A'_{deox}) = \log(C_{oxy}) + \log(C_{deox}) + 2\log(L)$$

これは次のように書き直せる。

$$\text{式 5 7 } \log(C_{oxy}) + \log(C_{deox}) = \log(A'_{oxy} * A'_{deox}) - 2\log(L)$$

【 0 1 6 8 】

この操作は、逆の順序でも行える。

$$\text{式 5 8 } \log(A'_{oxy}) = \log(C_{oxy}) + \log(L)$$

$$\text{式 5 9 } \log(A'_{deox}) = \log(C_{deox}) + \log(L)$$

これらを乗すると、

$$\text{式 6 0 } \log(A'_{oxy}) * \log(A'_{deox}) = [\log(C_{oxy}) + \log(L)] * [\log(C_{deox}) + \log(L)]$$

10

20

30

40

50

$$= \log(C_{oxy}) * \log(C_{deox}) + \log(L) * [\log(C_{oxy}) + \log(C_{deox})] + \log^2(L)$$

式 5 7 の $\log(C_{oxy}) + \log(C_{deox})$ を式 6 0 の代入すると,

$$\text{式 6 1 } \log(A'_{oxy}) * \log(A'_{deox}) = \log(C_{oxy}) * \log(C_{deox}) + \log(L) * [\log(A'_{oxy} * A'_{deox}) - 2\log(L)] + \log^2(L)$$

この式を整理すると,

$$\text{式 6 2 } \log(A'_{oxy}) * \log(A'_{deox}) = \log(C_{oxy}) * \log(C_{deox}) + \log(L) * \log(A'_{oxy} * A'_{deox}) - \log(L) * 2\log(L) + \log^2(L)$$

$$= \log(C_{oxy}) * \log(C_{deox}) + \log(L) * \log(A'_{oxy} * A'_{deox}) - 2\log^2(L) + \log^2(L)$$

$$= \log(C_{oxy}) * \log(C_{deox}) + \log(L) * \log(A'_{oxy} * A'_{deox}) - \log^2(L)$$

【 0 1 6 9 】

異なる飽和度で吸収度の測定が行われると, A'_{oxy} および A'_{deox} ならびに C_{oxy} および C_{deox} に対して, 異なる値が与えられる。上記のように, ある飽和度に対して吸収度の値が知られると, それらは全ての可能な飽和度に対して知られる。

【 0 1 7 0 】

したがって, A'_{oxy} および A'_{deox} は異なる飽和度に対して計算をすることができ, 乗法および対数操作を行うことで, 新しい式が得られる。 A'_{oxy} および A'_{deox} のもとの値が A_{oxy1} および A_{deox1} と特定され, 新しい値は A_{oxy2} および A_{deox2} と特定される。

【 0 1 7 1 】

したがって, 式は次の通りとなる。

$$\text{式 6 3 } \log(A_{oxy1}) * \log(A_{deox1}) = \log(C_{oxy1}) * \log(C_{deox1}) + \log(L) * \log(A_{oxy1} * A_{deox1}) - \log^2(L) \quad 20$$

$$\text{式 6 4 } \log(A_{oxy2}) * \log(A_{deox2}) = \log(C_{oxy2}) * \log(C_{deox2}) + \log(L) * \log(A_{oxy2} * A_{deox2}) - \log^2(L)$$

【 0 1 7 2 】

項 $\log^2(L)$ は両式に現れることから, 式の両辺を引くことにより消去できる。式 6 3 から式 6 4 を引くと次の通りとなる。

$$\begin{aligned} \text{式 6 5 } & \log(A_{oxy1}) * \log(A_{deox1}) - \log(A_{oxy2}) * \log(A_{deox2}) \\ & = \log(C_{oxy1}) * \log(C_{deox1}) + \log(L) * \log(A_{oxy1} * A_{deox1}) - \log^2(L) - [\log(C_{oxy2}) * \log(C_{deox2}) \\ & + \log(L) * \log(A_{oxy2} * A_{deox2}) - \log^2(L)] \\ & = \log(C_{oxy1}) * \log(C_{deox1}) - \log(C_{oxy2}) * \log(C_{deox2}) + \log(L) * \log(A_{oxy1} * A_{deox1}) - \log(L) * \log(A_{oxy2} * A_{deox2}) \end{aligned} \quad 30$$

$$\text{式 6 6 } = \log(C_{oxy1}) * \log(C_{deox1}) - \log(C_{oxy2}) * \log(C_{deox2}) + \log(L) * [\log(A_{oxy1} * A_{deox1}) - \log(A_{oxy2} * A_{deox2})]$$

【 0 1 7 3 】

式 6 6 において, $\log(L)$ 項が本発明にしたがって, ふたつの異なる飽和度での新しい式を作り, プロセスを繰り返すことにより, 消去される。また, 異なる飽和度での多くの式が作られ, すべては異なる。

【 0 1 7 4 】

参照符号 3 および 4 を使用して, これら新しい関係を示すと次の通りである。

$$\begin{aligned} \text{式 6 7 } & \log(A_{oxy3}) * \log(A_{deox3}) - \log(A_{oxy4}) * \log(A_{deox4}) \\ & = \log(C_{oxy3}) * \log(C_{deox3}) - \log(C_{oxy4}) * \log(C_{deox4}) + \log(L) * [\log(A_{oxy3} * A_{deox3}) - \log(A_{oxy4} * A_{deox4})] \end{aligned} \quad 40$$

【 0 1 7 5 】

式 6 6 から式 6 7 を引くために, $\log(L)$ 項の係数は等しくなければならず, 式 6 7 に以下を乗する。

$$[\log(A_{oxy1} * A_{deox1}) - \log(A_{oxy2} * A_{deox2})] / [\log(A_{oxy3} * A_{deox3}) - \log(A_{oxy4} * A_{deox4})]$$

【 0 1 7 6 】

簡単にするために, 既知であり, または既に測定もしくは決定された定数値を次のようにする。

10

20

30

40

50

$$\text{式 6 8 } k_{12} = \log(A_{oxy1}) * \log(A_{deox1}) - \log(A_{oxy2}) * \log(A_{deox2})$$

$$\text{式 6 9 } k_{34} = \log(A_{oxy3}) * \log(A_{deox3}) - \log(A_{oxy4}) * \log(A_{deox4}) k_m \\ = [\log(A_{oxy1} * A_{deox1}) - \log(A_{oxy2} * A_{deox2})] / [\log(A_{oxy3} * A_{deox3}) - \log(A_{oxy4} * A_{deox4})]$$

【 0 1 7 7 】

さらに式が式 6 7 に k_m を乗することにより作られる。このことは $\log(L)$ 項が等しくなることを確実にする。式 6 6 からこの新しい式を引くと、 $\log(L)$ 項が消去される。

$$\text{式 7 1 } k_{12} - (k_m * k_{34}) = \log(C_{oxy1}) * \log(C_{deox1}) - \log(C_{oxy2}) * \log(C_{deox2}) - k_m [\log(C_{oxy3}) * \log(C_{deox3}) - \log(C_{oxy4}) * \log(C_{deox4})]$$

【 0 1 7 8 】

ここで、この式は一方の辺で定数をもち、他方の辺で $\log^2(C)$ の四つの項をもつ。四つの値の飽和度の式が使用されるが、これらの飽和度の値は全て既知である。したがって、

$$\text{式 7 2 } C_{oxy1} = C_{tot} * S_1$$

$$\text{式 7 3 } C_{deox1} = C_{tot} * (1 - S_1)$$

$$\text{式 7 4 } C_{oxy2} = C_{tot} * S_2$$

$$\text{式 7 5 } C_{deox2} = C_{tot} * (1 - S_2)$$

$$\text{式 7 6 } C_{oxy3} = C_{tot} * S_3$$

$$\text{式 7 7 } C_{deox3} = C_{tot} * (1 - S_3)$$

$$\text{式 7 8 } C_{oxy4} = C_{tot} * S_4$$

$$\text{式 7 9 } C_{deox4} = C_{tot} * (1 - S_4)$$

かくして、式は次の通りとなる。

$$\text{式 8 0 } k_{12} - (k_m * k_{34}) = \log(C_{tot} * S_1) * \log(C_{tot} * (1 - S_1)) - \log(C_{tot} * S_2) * \log(C_{tot} * (1 - S_2)) - k_m * \log(C_{tot} * S_3) * \log(C_{tot} * (1 - S_3)) + k_m * \log(C_{tot} * S_4) * \log(C_{tot} * (1 - S_4))$$

この式の右辺の4つの項はそれぞれ、

$$\text{式 8 1 } \log(C_{tot} * S_1) * \log(C_{tot} * (1 - S_1))$$

$$= [\log(C_{tot}) + \log(S_1)] * [\log(C_{tot}) + \log(1 - S_1)]$$

$$= \log^2(C_{tot}) + \log(C_{tot}) * \log(S_1) + \log(C_{tot}) * \log(1 - S_1) + \log(S_1) * \log(1 - S_1)$$

$$= \log^2(C_{tot}) + \log(C_{tot}) * [\log(S_1) + \log(1 - S_1)] + \log(S_1) * \log(1 - S_1)$$

【 0 1 7 9 】

\log^2 の項は係数として1をもつ。四つの対称な項があり、二つの加算および二つの引き算で、 \log^2 の項は消去される。すなわち、

$$\text{式 8 2 } k_{12} - (k_m * k_{34})$$

$$= \log(C_{tot}) * [\log(S_1) + \log(1 - S_1)] + \log(S_1) * \log(1 - S_1) - \log(C_{tot}) * [\log(S_2) + \log(1 - S_2)] - \log(S_2) * \log(1 - S_2) - k_m * [\log(C_{tot}) * [\log(S_3) + \log(1 - S_3)] + \log(S_3) * \log(1 - S_3)] + k_m * [\log(C_{tot}) * [\log(S_4) + \log(1 - S_4)] + \log(S_4) * \log(1 - S_4)]$$

【 0 1 8 0 】

$\log(S)$ または $\log(1 - S)$ を含む全項は知られていることから、それらは集めることができ、これを k_s と置く。 C_{tot} をもつ全ての項を集めると、次の通りとなる。

$$\text{式 8 3 } k_{12} - (k_m * k_{34})$$

$$= \log(C_{tot}) * [[\log(S_1) + \log(1 - S_1)] - [\log(S_2) + \log(1 - S_2)]] - k_m * [\log(S_3) + \log(1 - S_3)] + k_m * [\log(S_4) + \log(1 - S_4)] + k_s$$

【 0 1 8 1 】

さらに、 $\log(S)$ または $\log(1 - S)$ を含む全項は知られていることから、それらは集めることができ、これを k_{cs} と置く。飽和度が全て異なっていることから、 k_{cs} はゼロとはならない。したがって、式は次の通りとなる。

$$\text{式 8 4 } k_{12} - (k_m * k_{34}) = \log(C_{tot}) * k_{cs} + k_s$$

ここで、

$$k_{12} - (k_m * k_{34}) - k_s = \log(C_{tot}) * k_{cs}$$

$$\log(C_{tot}) = [k_{12} - (k_m * k_{34}) - k_s] / k_{cs}$$

10

20

30

40

50

$$C_{tot} = \text{antilog}\{[k_{12} - (k_m * k_{34}) - k_s] / k_{cs}\}$$

【0182】

要するに、ヘモグロビンの濃度 C_{tot} は、既知のまたは測定値に基づいて全体的に決定された。この分析は、二種類のヘモグロビンを仮定してはいるが、こうした決定は、追加の波長を使用することにより、さらなる種に対しても行える。

【0183】

飽和度が知られていると、こうした決定は、ひとつの波長の光からひとつの吸収度の測定を使用してなすことができる。説明の目的で、660nmの波長を使用する吸収度は次の通りとなる。

$$\text{式 8 5 } A_{660} = A_{660oxy} + A_{660deox}$$

$$A_{660} = E_{660oxy} * C_{oxy} * L + E_{660deox} * C_{deox} * L$$

$$A_{660oxy} / A_{660deox} = (E_{660oxy} * C_{oxy} * L) / (E_{660deox} * C_{oxy} * L)$$

既知の飽和度 S をこの式に組み込むと、

$$\text{式 8 6 } A_{660oxy} / A_{660deox} = (E_{660oxy} * C_{tot} * S) / (E_{660deox} * C_{tot} * (1 - S))$$

$$= (E_{660oxy} * S) / (E_{660deox} * (1 - S))$$

【0184】

上述のように、この式は、比 R_{660} を与えて、解くことができる。実際の A_{660oxy} および $A_{660deox}$ は次の通りとなる。

$$\text{式 8 7 } A_{660oxy} = A_{660} * [R_{660} / (1 + R_{660})]$$

$$A_{660deox} = A_{660} - A_{660oxy}$$

【0185】

最後に、既知の減数係数値で割ると、 A'_{660oxy} および $A'_{660deox}$ は次の通りである。

$$\text{式 8 8 } A'_{660oxy} = C_{oxy} * L$$

$$\text{式 5 4 } A'_{660deox} = C_{deox} * L$$

【0186】

このとき、同じ対数操作がひとつの波長に対してなされ、全吸収度に対して、660nmの吸収度を代入することができる。すなわち、 A'_{oxy} に対して A'_{660oxy} の代入。両方法（ C の操作または L の操作）による分析の実行は、いずれかの技術で得られた結果を証明するために独立して使用することができることは分かるであろう。

【0187】

静脈の吸収度を利用する他の測定は次の通りである。この技術は、動脈の測定に対して等しく適切なものである。図8に示されたようなふたつのプローブが二つの別個の指に配置される。これらプローブは固定式で、既知の寸法をもつものである。プローブは、図9のように、片手または両手に配置される。心臓より上に手を持ち上げると、プローブの高さが、プローブ内の静脈システムの圧力をCVP以下にすることから、静脈球種度はゼロ近辺に下がる。ゆっくりと指を下降させると、血管はつぶれなくなる。このことは両プローブに対して起こるが、本技術の特性ではない。指を連続して下降させると、容量および血圧はゼロ以上に上昇し、指の下降とともに連続して上昇する。この重要な概念は、吸収度が両プローブで同じではないということである。親指と五番目の指のような、異なる指を選択することはできるが、同じような指の間でも吸収度は同じにならない。図1に示されているような回路が測定を容易にするために使用され得る。

【0188】

プローブの大きさが知られていることから、プローブ内の血液の濃度 C は転嫁させることができる。もちろん、この C は、プローブ内の空間が他の組織により占められ、小さな部分のみが血液であることから、正しい濃度よりも非常に高い。プローブが静脈の吸収度の始まり（グラフのためにゼロ点を設定することは便利なことである）から移動した流体圧の距離を H が表わすと、 H 対 C のグラフは、ふたつのプローブ内の吸収血液の量が異なることから、ふたつのプローブに対して違ってくる。血液中のヘモグロビンの正しい濃度は、静脈システムを通して同じであるとする、第二のプローブと同じ濃度を達成するために、低い濃度の第一のプローブが物理的に下降させなければならない距離 D （ H の一部）がある

10

20

30

40

50

。好適には、プローブの大きさは、プローブの経路長が血液の経路長よりも長いことから、濃度の見積もり精度を高めるために、最小化されるべきである。たとえば、プローブの直径を半分にすると、測定濃度は二倍になる。

【0189】

非散乱血液の吸収度の正しい経路長が非常に短いことから、Hおよび(H+D)が転嫁濃度と同じ比率にあるところの点は正しいの濃度を生じさせる。すなわち、濃度の比率が1:2(一方のプローブにおける吸収度の二倍)であると、正しい濃度は、HとDが等しい所である。ヘモグロビンの実際の濃度は、点(H, C)でのものである。Dはさらに、他方のプローブによる付加的な非血液の経路長を表わす。このCは一点のみで生じること注目されたい。Hは正しい経路長ではないが、Cは実際正しい濃度である。

10

【0190】

利点として、本技術は片腕の移動に対して何度でも繰り返すことができ、動脈の測定および静脈の測定の両方に対して使用することができ、動脈の測定および静脈の測定は同時に行え、さらに互いに検査することができる。

【0191】

本発明の他の実施例では、ヘモグロビンの濃度が異なる血圧での吸収度の比率を取ることにより導き出し得る。血圧は、ダインを経路長の平方で除したものに等しい。すなわち、

$$\text{式 9 0 } P = D/L^2$$

上記したように、Beerの法則は

$$\text{式 9 1 } A = E * C * L$$

である。

PにA²を掛けると

$$\text{式 9 2 } E^2 * C^2 * D$$

である。

【0192】

連続した測定は、比率を形成することができるE² * C² * D₁, E² * C² * D₂, ... E² * C² * D_xを与える。次に、値P+A²およびP⁻¹+A²は既知の量であり、Beerの法則と圧力対長さの関係を置換すると、後者は次のように書くことができる。

$$\text{式 9 3 } L^2/D^2 + E^2 * C^2 * L^2$$

L²で割ると、

$$\text{式 9 4 } L^2 * (D^{-2} + E^2 * C^2)$$

【0193】

連続した測定は、L₁² * (D₁⁻² + E² * C²), L₂² * (D₂⁻² + E² * C²), ... L_x² * (D_x⁻² + E² * C²)を与える。経路長の比率は既知であることから、値はLで割ることでき、連続した値は次の比率を与えるために除することができる。

$$\text{式 9 5 } (D_1^{-2} + E^2 * C^2) / (D_2^{-2} + E^2 * C^2) = m$$

【0194】

さらに、D₁⁻²/D₂⁻²は、前述のように、既知の比率であるD₂/D₁に関して表わすことができる。E² * C²は一定で、式95は既知の比率を取り、定数を分子および分母に加え、他の既知の比率に達する。したがって、定数の値はユニークでかつ正確に決定することができる。Eは知られているので、このことはC、すなわちヘモグロビンの濃度を決定することを可能にする。Cが決定されると、A=ECLがL、すなわち経路長を計算することを可能にし、Lの決定は妥当性をもってDの計算を可能にする。

40

【0195】

pHおよび酸-塩基平衡の決定

本発明のプローブおよび方法は、患者の血液のpHおよび酸-塩基平衡を、非侵襲的、連続的にさらにリアルタイムで決定することを可能にする。一般的に、上述し、ひとつ以上の輻射光を含むようなプローブがたとえば、図5および図8に示されたように使用される。好適には、発明は可視光および近赤外線スペクトルにある光を使用するが、他の波長もうまく利用できる。透過光の検出は光検出器によりなされる。適切な回路がたとえば、図11

50

および図14に示されている。放出された光の吸収度の決定は、Beerの法則を使用してなされる。放出、検出および上記の吸収度の決定は、近代的な病院に一般に備えられた酸素計に使用されたものと同様である。パルス酸素計（すべての非拍動信号成分を除去する）または在来の分光測光法を使用して、人のヘモグロビンの種類である、メトヘモグロビン、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビンおよび一酸化炭素ヘモグロビンの識別が図34に示されたような既知の吸収度スペクトルを使用することによりなされる。

【0196】

オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、および一酸化炭素ヘモグロビン、より一般的なヘモグロビン種の吸収度スペクトルは、より一般的に使用されている650 - 100nmのスペクトル範囲にあたって、基本的に酸-塩基平衡により影響を受けないと、従前より理解されている。しかし、全ての蛋白質および有機分子はpHにより影響を受ける。図35は、四つの異なるpH値、すなわち6、7、8および9に対して、500から650nmの間でのヘモグロビンA（デオキシヘモグロビン）の吸収スペクトルを示す。pHが吸収スペクトルに重大な影響をもつことは明らかである。したがって、ヘモグロビン種のスペクトルは実際、臨床の範囲のpHにより変化する。変化は小さく、酸素飽和度の測定に対して、臨床的に重大であると考慮するには余りにも小さいことから、従来では大半は無視されてきた。

10

【0197】

多くの波長が影響を受けるものの、特定の変化は波長535、577および600nmで見られた。たとえば、オキシヘモグロビンは、より大きなpHではより大きくなる535および577nmに吸収ピークを示すが、図36に示されているように、600nm近傍での谷部の深さは僅かとなる。上パネルは、吸収パターンを明確に示すため、拡大された差スペクトルである。両曲線での全ヘモグロビン濃度は波長506nmで任意に正規格化された。計算された飽和度において、pH7.6からpH6.8で約3%の違いを生じさせると見積もられる。したがって、0.1パーセントの飽和度の精度は、0.05pH単位でpHを定義すべきである。

20

【0198】

パルス酸素測定に似たレシオメータ技術を、血液のpHを決定すべく、これらのスペクトル差を活用するために使用することができる。pHが近赤外線波長で比較的影響をもたないことから、660および940nmのような二つの波長を使用して酸素測定法を実行することが、「正しい」血液の酸素飽和度を決定するために使用され得る（ここで、オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビンの二種のみと仮定する）。さらに、pHにより影響のあるものとして知られている、たとえば、535または577nmの少なくともひとつのは波長の同時測定が実行される。全ての波長で、比率のペアワイズ比較を行うことにより、pHは飽和度から測定することができる。好適には、多数波長スペクトロメーターが多数の比較を可能にする。

30

【0199】

同様に、一酸化炭素ヘモグロビンおよび胎児ヘモグロビンの吸収スペクトルに僅かなpHに依存した変化がある。一酸化炭素ヘモグロビン（COHb）吸収スペクトルにおいて、pHの影響が決定された。pHが考慮されないと、pH単位当たり約3%のCOHbの偏りがある。図37は吸収スペクトルを示すが、535および577nmに吸収のピークがより高くなり、600nm近くの谷部はより高いpH値で僅かに低くなっていることを示す。したがって、酸素測定技術を使用して非侵襲的に酸素のpHを計算するために、一酸化炭素ヘモグロビンの予想と実測部分の比例決定法を使用することができる。pHにより、胎児ヘモグロビンの種、特に胎児一酸化炭素ヘモグロビンの吸収スペクトルに違いが見出された。これは図31および図32に示されている。かくして、非侵襲的なpH決定が、その吸収度比から決定され得る。

40

【0200】

上述したように、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、および一酸化炭素ヘモグロビン、さらにより一般的なヘモグロビン種の吸収スペクトルは、酸-塩基平衡により、比較的ほとんど影響されない。本発明の他の実施例は、メトヘモグロビンの光学吸収スペクトル（生理学的範囲内のpHに非常に敏感）を利用する。特に、pHが7以下であるとき、アクオメトヘモグロビン（aquomethemoglobin）のスペクトルの最大の吸収は波長630nmで

50

観測された。アルカリのpHでは、ヒドロキシメトヘモグロビン (hydroxymethemoglobin) のスペクトルにおいて、最大の消滅が630nmで見られた。鉄原子の電子スピン状態を示す電子常磁性共鳴スペクトルでは、アクオメトヘモグロビンでは、鉄原子は、「高いスピン」状態をもち、強い常磁性のものである。増加するpHおよびヒドロキシメトヘモグロビンの構成では、鉄原子は、原子半径の減少に伴って低スピン状態となる。メトヘモグロビンが構成物の平衡混合のように存在することから、それぞれの相対量は媒体である、血液のpHを決定するために使用することができる。

【0201】

表1は、吸収が血液の酸-塩基平衡とともに変化することから、選択された波長の光に対するメトヘモグロビンの減衰係数を決定することができる表である。

10

【表1】

種	波長				
	540	560	570	576	640
Oxyhemoglobin	1.53	0.906	1.23	1.65	0.015
deoxyhemoglobin	1.08	1.34	1.16	1.01	0.115
carboxyhemoglobin	1.44	1.22	1.51	1.13	0.023
pH	メトヘモグロビン				
6.2	0.609	0.373	0.355	0.358	0.412
6.4	0.610	0.374	0.356	0.360	0.410
6.6	0.613	0.379	0.365	0.370	0.409
6.8	0.623	0.389	0.380	0.385	0.406
7.0	0.638	0.405	0.400	0.406	0.401
7.2	0.658	0.424	0.425	0.433	0.393
7.4	0.682	0.450	0.455	0.465	0.380
7.6	0.710	0.481	0.492	0.507	0.360
7.8	0.746	0.520	0.537	0.558	0.324
8.0	0.788	0.567	0.590	0.620	0.306
8.2	0.835	0.616	0.647	0.682	0.280
8.4	0.882	0.665	0.703	0.745	0.254
8.6	0.926	0.710	0.755	0.800	0.230
8.8	0.964	0.749	0.801	0.850	0.208

20

30

【0202】

表1の情報から、表IIAおよびIIB(いろいろなpH値での、メトヘモグロビンの減衰係数の比を与える)を作ることが出来る。表IIAおよびIIBを使用してpHを決定するために、当該波長のそれぞれでの、メトヘモグロビンによる吸収度、または他のヘモグロビン種と比較したメトヘモグロビンの割合を決定する。これらの決定は、本明細書または他の文献にある技術を使用してなされる。このことがなされると、異なる波長における吸収度の比はpHを計算するために使用することができる。

40

【0203】

たとえば、波長が540nmの光源に対するメトヘモグロビンの吸収度と、波長が560nmの光源に対するメトヘモグロビンの吸収度の比が1.633であると、pHは6.2である。比が1.516であると、pHは約7.4である。同様の計算が他の波長についてなされ、その結果は、正確を期すために比較された。

【表2A】

pH	メトヘモグロビン				
	540/560	540/570	540/576	540/640	560/570
6.2	1.633	1.715	1.701	1.478	1.051
6.4	1.631	1.713	1.694	1.488	1.051
6.6	1.617	1.679	1.657	1.499	1.038
6.8	1.602	1.639	1.618	1.534	1.024
7.0	1.575	1.595	1.571	1.591	1.013
7.2	1.552	1.548	1.520	1.674	0.998
7.4	1.516	1.499	1.467	1.795	0.989
7.6	1.476	1.443	1.400	1.972	0.978
7.8	1.435	1.389	1.337	2.302	0.968
8.0	1.390	1.336	1.271	2.575	0.961
8.2	1.356	1.291	1.224	2.982	0.952
8.4	1.326	1.255	1.184	3.472	0.946
8.6	1.304	1.226	1.158	4.026	0.940
8.8	1.287	1.203	1.134	4.635	0.935

10

20

【表 2 B】

pH	メトヘモグロビン				
	560/576	560/540	570/576	570/640	576/640
6.2	1.042	0.905	0.992	0.862	0.869
6.4	1.039	0.912	0.989	0.868	0.878
6.6	1.024	0.927	0.986	0.892	0.905
6.8	1.010	0.958	0.987	0.936	0.948
7.0	0.998	1.010	0.985	0.998	1.012
7.2	0.979	1.079	0.982	1.081	1.102
7.4	0.968	1.184	0.978	1.197	1.224
7.6	0.949	1.336	0.970	1.367	1.408
7.8	0.932	1.605	0.962	1.657	1.722
8.0	0.915	1.853	0.952	1.928	2.026
8.2	0.903	2.200	0.949	2.311	2.436
8.4	0.893	2.618	0.944	2.768	2.933
8.6	0.888	3.087	0.944	3.283	3.478
8.8	0.881	3.601	0.942	3.851	4.087

30

40

【0204】

本発明のこれらの実施例において、他のヘモグロビン種の実際の濃度を計算する必要はない。実際、他の種と比較した比または相対量は、血液のpHおよび酸-塩基平衡を決定するための十分な情報を与える。一般に、n個の種を別個に識別するには、使用される光源の波長は少なくともn個を必要とする。望ましくは、最小数の波長以上が使用される。

【0205】

本発明のこれら実施例は、血液のpHにおける温度の影響を考慮することにより、補完することができる。温度は、ヘモグロビンの酸素解離に影響を及ぼすばかりでなく、pHに対し独立した影響を及ぼす。図38は、通常のヘモグロビン酸素解離曲線(HODC)のグラフで

50

ある。図39は、図38のHODCへの温度およびpHの影響を示す。したがって、スペクトルの測定は、ひとつの温度以上（したがって、ひとつのpH以上）でなして、決定の精度を改良する。Henderson-Hasselbach式は、pH、pK（分解または解離定数）、および酸およびその塩または塩基の濃度に関して、酸の分解を記述する。二酸化炭素（CO₂）の溶解度、およびCO₂のpKもまた、温度に依存する。CO₂に対して、Henderson-Hasselbach式は $\text{pH} = \text{pK} + \log([\text{HCO}_3^-] / \text{PCO}_2)$ となるが、他の方法も使用できる。炭酸に対するpKの温度依存性は以下の表IIIAないし表IIIEに示されている。

【表3A】

温度	PH							
	7.6	7.59	7.58	7.57	7.56	7.55	7.54	7.53
40	6.07	6.0705	6.071	6.0715	6.072	6.0725	6.073	6.0735
39	6.07	6.0705	6.071	6.0715	6.072	6.0725	6.073	6.0735
38	6.08	6.0805	6.081	6.0815	6.082	6.0825	6.083	6.0835
37	6.08	6.0805	6.081	6.0815	6.082	6.0825	6.083	6.0835
36	6.09	6.0905	6.091	6.0915	6.092	6.0925	6.093	6.0935
35	6.1	6.1005	6.101	6.1015	6.102	6.1025	6.103	6.1035
33	6.1	6.1005	6.101	6.1015	6.102	6.1025	6.103	6.1035
30	6.12	6.1205	6.121	6.1215	6.122	6.1225	6.123	6.1235

10

20

【表3B】

温度	PH								
	7.52	7.51	7.5	7.49	7.48	7.47	7.46	7.45	7.44
40	6.074	6.0745	6.075	6.0755	6.076	6.0765	6.077	6.0775	6.078
39	6.074	6.0745	6.075	6.0755	6.076	6.0765	6.077	6.0775	6.078
38	6.084	6.0845	6.085	6.0855	6.086	6.0865	6.087	6.0875	6.088
37	6.084	6.0845	6.085	6.0855	6.086	6.0865	6.087	6.0875	6.088
36	6.094	6.0945	6.095	6.0955	6.096	6.0965	6.097	6.0975	6.098
35	6.104	6.1045	6.105	6.1055	6.106	6.1065	6.107	6.1075	6.108
33	6.104	6.1045	6.105	6.1055	6.106	6.1065	6.107	6.1075	6.108
30	6.124	6.1245	6.125	6.1255	6.126	6.1265	6.127	6.1275	6.128

30

【表3C】

温度	PH								
	7.43	7.42	7.41	7.4	7.39	7.38	7.37	7.36	7.35
40	6.0785	6.079	6.0795	6.08	6.0805	6.081	6.0815	6.082	6.0825
39	6.0785	6.079	6.0795	6.08	6.0805	6.081	6.0815	6.082	6.0825
38	6.0885	6.089	6.0895	6.09	6.0905	6.091	6.0915	6.092	6.0925
37	6.0885	6.089	6.0895	6.09	6.0905	6.091	6.0915	6.092	6.0925
36	6.0985	6.099	6.0995	6.1	6.1005	6.101	6.1015	6.102	6.1025
35	6.1085	6.109	6.1095	6.11	6.1105	6.111	6.1115	6.112	6.1125
33	6.1085	6.109	6.1095	6.11	6.1105	6.111	6.1115	6.112	6.1125
30	6.1285	6.129	6.1295	6.13	6.1305	6.131	6.1315	6.132	6.1325

40

【表3D】

温度	PH								
	7.34	7.33	7.32	7.31	7.3	7.29	7.28	7.27	7.26
40	6.083	6.0835	6.084	6.0845	6.085	6.0855	6.086	6.0865	6.087
39	6.083	6.0835	6.084	6.0845	6.085	6.0855	6.086	6.0865	6.087
38	6.093	6.0935	6.094	6.0945	6.095	6.0955	6.096	6.0965	6.097
37	6.093	6.0935	6.094	6.0945	6.095	6.0955	6.096	6.0965	6.097
36	6.103	6.1035	6.104	6.1045	6.105	6.1055	6.106	6.1065	6.107
35	6.113	6.1135	6.114	6.1145	6.115	6.1155	6.116	6.1165	6.117
33	6.113	6.1135	6.114	6.1145	6.115	6.1155	6.116	6.1165	6.117
30	6.133	6.1335	6.134	6.1345	6.135	6.1355	6.136	6.1365	6.137

10

【表 3 E】

温度	PH					
	7.25	7.24	7.23	7.22	7.21	7.2
40	6.0875	6.088	6.0885	6.089	6.0895	6.09
39	6.0875	6.088	6.0885	6.089	6.0895	6.09
38	6.0975	6.098	6.0985	6.099	6.0995	6.1
37	6.0975	6.098	6.0985	6.099	6.0995	6.1
36	6.1075	6.108	6.1085	6.109	6.1095	6.11
35	6.1175	6.118	6.1185	6.119	6.1195	6.12
33	6.1175	6.118	6.1185	6.119	6.1195	6.12
30	6.1175	6.118	6.1185	6.119	6.1195	6.12

20

【0206】

[TCO₂]は、[HCO₃⁻]と PCO₂の合計に非常に近いことから、[HCO₃]=[TCO₂]- PCO₂であることから、

$$\text{式 9 6 } \text{pH} = \text{pK} + \log\left(\frac{[\text{TCO}_2] - \text{PCO}_2}{\text{PCO}_2}\right)$$

である。

30

HODCのシフトの程度は次のように計算することができる。

$$\text{式 9 7 } \text{温度因子} = \text{antilog}\{0.024 * (37 - \text{温度})\}$$

$$\text{式 9 8 } \text{pH因子} = \text{antilog}\{0.48 * (\text{pH} - 7.40)\}$$

$$\text{式 9 9 } \text{塩基過剰因子} = \text{antilog}\{-0.0013 * \text{塩基過剰}\}$$

血液の酸素含有量容の計算は次のようになされる。

$$\text{式 1 0 0 } \text{含有量 (ml O}_2\text{/dl)} = \text{THb (g/dl)} * 502 * 1.38 (\text{ml O}_2\text{/g HbO}_2) + 0.003 * \text{PO}_2$$

【0207】

PO₂からSO₂(SO₂からPO₂)への換算は、Adair式またはKelmanの計算の修正を使用してなされる。

$$\text{式 1 0 1 } \text{SO}_2 = (25 * (0.0257 * \text{PO}_2 + 2 * 0.00075 * \text{PO}_2^2 + 3 * 0.00000444 * \text{PO}_2^3 + 4 * 0.00000255 * \text{PO}_2^4) / ((1 + 0.0257 * \text{PO}_2 + 0.00078 * \text{PO}_2^2 + 0.00000444 * \text{PO}_2^3 + 0.00000255 * \text{PO}_2^4)))$$

塩基の過剰の計算は、以下の式または他の既知の方法によってなすことができる。式 1 0 2

$$\text{式 1 0 2 } \text{塩基の過剰} = (1 - 0.0143 * \text{Hb}) * ([\text{HCO}_3^-] - 24)$$

【0208】

これらの計算および換算は、当業者には分かるように近似値を示すが、本発明はこれらに限定されない。改良された見積もりを利用できることから、それらを本発明とともに使用することができる。このアルゴリズムの変更も当業者によりなすことができ、本発明の範囲および思想内に含まれるものである。

【0209】

これに代えて、PCO₂および二酸化炭素の値が、pHがふたつ以上の値で分かるならば、温度

50

の摂動を使用することなく計算され得る。たとえば，本明細書で記述した技術は，動脈血および静脈血の同時測定が可能であることを示している。二つの区分は，同じ温度であるが異なるpH値をもち，このことはHenderson-Hasselbach式を二つの未知のもの，すなわち PCO_2 および $[HCO_3^-]$ に対して二つの式を作ることを可能にする。

【0210】

(D-6) 温度の決定

図39に示されたHODCの，図38に示された曲線に対するシフトは主にふたつの因子，すなわちpHおよび温度が原因である。したがって，同じ温度の，ふたつの血液サンプルのpHは，血液がどの曲線にあるのか，したがって血液の温度がどれほどかを決定することができる。本明細書で記述した技術は，プローブ内の動脈血および静脈血のpHの同時決定をなすために使用することができる。これらpH値が僅かに異なることから，HODCが決定され，温度が非常に正確に計算され得る。本発明のこの方法は，血液温度の非侵襲的な正しい測定を与える。プローブ内の指または他の部位への血液の流れは連続して補給されることから，測定は，中央または「コア」の温度の，非常に正確な見積もりとなる。

10

【0211】

(D-7) グルコース濃度の決定

血液中の多くの物質は基本的に動脈および静脈の血液中で同じとなる。しかし，代謝過程過程で多量に消費される物質では，このことは正しくない。これらのうちの顕著なものは酸素とグルコースである。このことは，分光測光法でのように，モル量で取り扱うときは，特に正しい。静脈の酸素飽和度を決定する技術は上述の通りである。動脈および静脈の両方の飽和度が決定されると，それらの吸収度は「正規化」され得る。このことはまた，上記のようにpHに対して実行することができる。ヘモグロビンの吸収度の引き算がそれを有効に除去するために実行され得る。残っているものは，非ヘモグロビンの吸収体による吸収度である。このことは，最も大きな非ヘモグロビン吸収体がグルコースであることから，グルコース濃度の見積もりを与える。さらに，各波長での吸収度は動脈および静脈の血液に対して比較される。グルコース以外の，非ヘモグロビン吸収体の大多数は，動脈および静脈の両方の血液において同じ濃度である。動脈血と静脈血との間で，一定の吸収度を引くとことにより，残りのグルコースの吸収度を測定することができ，グルコース濃度を正確に決定することができる。

20

【0212】

(D-8) 化学的分析物の決定

ヘモグロビンの濃度が分かると，多数の物質の濃度は，ヘモグロビンの濃度の比として決定することができる。多数の波長を使用することにより，分子間で区別化ができ，経路長の知識を必要とせず，ヘモグロビンの濃度との比較をなすことができる。本発明の他の実施例により，当該分析物の既知の量を含む層またはフィルムを形成することにより，標準が確立される。これらは，プローブ内の血液容量のシフトによる変化と光学的に比較することができる。この技術は，フィルムからの信号が，他の変化しない(DC)信号から単に分離されことから，従前のパルス酸素計では不可能である。本発明は静脈測定を使用してこの欠点を解消し，したがって拍動(AC)信号に限定されない。

30

【0213】

指用に形状付けられたプローブシステム内の，既知の濃度分析物を含むフィルムを配置する工程が，例示の方法に含まれる。指の血液容量は，心臓に対して上げ下げすると(本明細書で説明されているように)，変化する。吸収度の変化が血液容量の変化によると仮定すると，血液吸収度をフィルム吸収度と比較すること，したがって血液中の分析物の，フィルム中のものの相対濃度を取ることができる。血液中には潜在的に多数の吸収体があることから，問題の分析物を特定するために十分な波長を調べる必要がある。

40

【0214】

(D-9) 先天性心疾患および解剖学的異常の決定

解剖学的異常をもつ多くの障害の診断は，左右の組織の間の異常な伝搬遅延，予想しない伝搬時間の測定によりなすことができる。静脈および静脈の両方の飽和度，ならびに動脈

50

および静脈の血圧を測定することができることは、検査をさらに支援することができる。

【0215】

たとえば、大動脈縮窄症は一般的な先天性異常である。それは胸部大動脈を狭く、あるいは圧縮することである。左鎖骨下動脈の起点の前後で生じる。いずれの場合も、血圧は腕よりも足で非常に低下する。圧縮のため、血圧と流量波の両方が、上肢と比較して下肢の手足において顕著に遅延する。子供が左鎖骨下動脈の起点の近傍に縮窄をもつと、両腕において、（右が左に先たつように）パルスおよび流量波の到達時間に顕著な不一致が生じる。

【0216】

(D-10) 律動不整の決定

血圧と心電図とを同時に測定することにより、律動不整の診断は非常に支援される。動脈および静脈の両方の血圧がECGとともに、同時に測定されることで、心房対心室の不整脈、ならびにQ-T間隔の区別化が可能となる。

【0217】

心室の状態の律動不整から心房の状態の律動不整を区別することは困難である。しかし、これらは、しばしば異なる血液動態を明白にする。正常な心室状態の律動不整および拍出はしばしば、正常に近い心拍出量および血圧を維持する。

【0218】

(D-11) 追加の心血管パラメータの決定

血圧と心電図とを同時に測定することにより、収縮期血圧および拡張期血圧指数のような追加のパラメータが決定され得る。莫大な量の情報が、静圧摂動と組み合せて、体の両側にあるプローブの使用から集められる。対となる部位へのパルスの到達時間が異なるが、パルスの速度もまた異なる。パルス伝搬時間、パルス伝搬位相または遅延、パルス速度、およびパルス振幅の検査は、各摂動に対して、異なった仕方で変化する四つのパラメータを与える。図13に示されたような回路が、このような実施例での使用に適している。一実施例では、同じ量だけ一方の腕を上げ下げすることは異なる違いを与える。同じ量だけに他方の腕を上げ下げすることも異なる違いを与える。他の実施例では、ある量だけ一方の腕を持ち上げ、そして同じ量だけ上げることは異なる違いを与える。ある量だけ他方の腕を持ち上げ、そして同じ量だけ再度上げることも異なる違いを与える。同様に、腕の下げについて測定される。

【0219】

(D-12) 大動脈血圧の決定

本発明の方法およびプローブを使用することで、大動脈の血圧の決定、大動脈の血圧曲線の再構成が可能となる。このことは、流体力により、または下肢の抹消からの反射波を変化させることにより達成される。例示の技術の詳細は、特許特許文献9、特許文献14、および特許文献17に開示されている。

【特許文献17】

米国特許第6,010,457号明細書

【0220】

(D-13) 頸動脈狭窄の決定

頸動脈は、胸部から頸部を通り頭部へ伸びる対となった動脈で、頭部および脳に多量の血液を供給する。それらは異なつ起点をもつことから、脳への血流およびパルスの伝達に対して、異なる経路長をもつ。一方と他方の頸動脈のパルスおよび流量波速度の顕著な不一致、または頸動脈からの対となった（顔面動脈のような）動脈における顕著な不一致は、遅延を示す側において狭窄を示唆する。

【0221】

(D-14) 末梢血管の疾患の決定

末梢血管の疾患は、末梢動脈の管腔、より一般的には足の太い動脈の管腔を狭める結果となる。この狭窄のために、影響を受けた動脈の血流特性は変わり、したがって閉塞したところから末梢のパルスおよび流量波は変わる。プローブが閉塞したところから末梢に配置

10

20

30

40

50

されると、顕著な遅延が見出されよう。また、このことは、対となる器官について比較するとき、たとえば、両脚部の動脈の流量波特性を比較するために、両足の親指にプローブを配置して比較するとき、よく分かる。

【0222】

(D-15) 仕切り症候群の決定

仕切り症候群は、灌流不足であり、体の部位、一般的には腕や脚、二次的には組織の損傷による腫れについて虚血をもたらす。腫れがひどいと、組織の容積が増加し、末梢（仕切り）の圧力が増加して、動脈血の供給が停止する。このことは、パルスおよび流量波速度を測定するために、仕切よりも末梢にプローブを配置することによりモニターすることができる。このことは好適に、両者を比較するために、対となった器官で行われる。パルス波が遅くなること、到達時間の増加は、仕切り内の血圧を減少させること（血圧を、通常では手術により軽減しない限り、いずれは虚血をもたらす）を示す。

10

【0223】

(D-16) 自律神経活動、鎮静作用および麻酔深度の決定

パルスベースライン、パルス振幅、およびビート対ビート可変性に正常な変化がある。これらの要因は、自律神経活動または「調子」の指標と考えられている。これら全ての要因は、本発明の装置および技術により測定することができる。本他の実施例発明は、自律神経活動、鎮静作用または麻酔深度のモニターとして利用され得る。

【0224】

(D-17) 心拍数の決定

本発明にしたがって、心拍数が、決められた時間間隔の間で、パルス動脈信号を計数することにより、またはECGインパルスにより決定され得る。

20

【0225】

(D-18) 呼吸数の決定

吸い込みおよび吐き出しによる、胸部のインピーダンスの変化は、心電図の追跡から測定することができる。通常の呼吸のために、隔膜の降下、および胸郭の膨張により胸部内に負圧が生じる。この負圧により、血液が、末梢から中心静脈へと急速に空になる。このことはまた、「鉄肺 (iron lung)」のような負圧発生装置により呼吸が支援されているときでも当てはまる。

【0226】

近代的機械支援通気（ベンチレーター）の際には、肺内に空気を強制的に送り込んで正圧が胸部内に形成される。正圧および負圧の通気のいずれについても、呼吸作用は受動的である。この呼吸変化はそれ自体心臓の充満、左心臓の圧力の見積もりに使用することができる。この決定は上述の流体静力学的技法による支援を受けることができる。

30

【0227】

(D-19) EEGおよびEMGの決定

心電図 (ECG) 信号を検出し、送信するリード線が（本明細書に概説したように）プローブ内に含まれ、同様の技術により、脳波図 (EEG) および筋電図 (EMG) のモニタリングが可能となる。

【0228】

(D-20) 心臓駆出分の決定

この決定は飽和度の変化の割合に基づいてなされる。コンテナ内の血液が安定的で、その飽和度が既知で、異なる飽和度の血液が加えられると、変化の割合は、ふたつの事柄、すなわち加えられる血液の飽和度および流れ込む（流出する血液と同等）血液の量に依存する。左右の心室の一回拍出量は同じでなければならないことから、心拍毎の左心室への流入は、流出と同じでなければならない。肺から左心臓への流れ込む血液の飽和度は、正確には知られないが、迅速に平衡化する。この平衡プロセスにより、行われる心臓駆出分の決定が可能となる。

40

【0229】

心臓の左側、特に左心室の血液の飽和度は、右心室により、肺に送られる血液の酸素に完

50

全に依存する。左心室により動脈に送られる血液は、器官の毛細管床に到達するまで、その飽和度を保つ。心臓の右側に戻る血液は、(いろいろな器官の非常に異なる抽出のため)飽和度が非常に変化する。しかし、心臓の右側により送り出される血液は、肺の膨大な毛細管ネットワークにわたって平衡化する。さらに、肺静脈システムの血液の飽和度の違いは、左心房および左心室で十分に混合される。

【0230】

酸素が豊富なガスを吸い込むことは肺胞の酸素濃度を変化させる。呼気の後の一度の深い吸気が好適な方法であろう。健康な人は全肺気量(TLC)に近い肺活量(VCII)を吸い込むことができるが、全ての患者がそうできるわけではない。しかし、肺内の正確な酸素レベルを知る必要はない。必要なことのすべては飽和度の変化を誘導することである。疾患状態において、飽和度の変化を形成することが非常に容易であるとき、このことはこの決定によく機能する。その理由は、患者は100%の最大値よりはるかに少ない状態で開始するからである。好適には、このことは、吸気後の息留めにより達成される。ウォッシュアウトが原因とされ得るが(吸ったガスは酸素であることは分かっている)、しかし、このことは単純な数学を複雑にする。息留めは数心拍数のみの間で要求され、通常は数秒のみである。

10

【0231】

息留めを行っているときでさえも、肺の中の酸素レベルは、血液により吸収されるために、低下する。しかし、高いヘモグロビンレベルでは、血液により運ばれる酸素の通常量は、約20cc/dLで、混合した静脈の飽和度は通常約75%であるから、約5cc/dLのみが取り出される。心臓の一回拍出量が100cc(通常よりも高い)とすると、これは心拍当たり5ccのみである。軽い呼吸が数心拍(必要とされている)の間十分な酸素を与える。

20

【0232】

したがって、酸素吸入後に、肺の中の酸素の濃度が数度の心拍の間安定しているといえる。吸入後の最初の心拍は、肺から左心臓に入り、血液の飽和度に変化をもたらす(二番目の心拍では、静脈の「デッドスペース」を示すかもしれない)。これは、最後の心臓拍出で残った血液と混合する。この残った血液は、左心室の収縮終期容量である。これは、最後の心臓拡張容積から一回出量を引いたものである。混合後左心室の血液の飽和度は、収縮終期の血液の飽和度と、肺からの新鮮な血液の飽和度の中間である。混合した血液の飽和度は、周囲に拍出した後に測定される。周囲に血液が到達したどうかは、ベースラインの測定からの飽和度の変化により判定することができる。飽和度は、最終終期血液の一回拍出量に対する比に依存して上昇する。一回拍出量が高くなればなるほど、飽和度の変化が早くなる。このことは、「ウォッシュイン(wash in)」作用または「ウォッシュアウト(wash out)」作用のいずれかで、観察することができる。

30

【0233】

したがって、高心臓駆出分が図40に示されているように、飽和度に急激な変化をもたらす。急激な変化は、グラフにおいて比較的急勾配で現れる。対照的に、低心臓駆出分では、図41に示されているように、飽和度において変化が緩やかになる。こらに対して、緩やかな変化は、グラフにおいて比較的緩やかな勾配で現れる。同じ正確な生理学的なプロセスは、心拍出量についての情報を明らかにする。血液は、左心室を出ると、大動脈に、そして周辺に進む。与えられた心拍の血流となることから、パルスは異なる時間で、体のいろいろな点に到達する。血液は、パルス波より非常に遅く進み、そのために時間の遅延が大きくなる。酸素濃度の変化は、体のいろいろな部位への到達時間を追跡するために、血液を個々の心拍から識別する。パルス酸素計プローブを体のいろいろな点(たとえば、ゆび、つま先)に配置し、連続して飽和度をモニターすると、酸素吸入により形成された飽和度の変化が、異なる時間間隔ではあるが、動脈網のあらゆるところで生じる。これら間隔の比とタイミングは、心拍出量によって決定される(飽和度の変化の到達時間が長ければ長いほど(指とつま先の間隔が大きければ大きいほど)、心拍出量は低くなる)。逆に、飽和度の変化の到達時間が短ければ短いほど(指とつま先の間隔が小さければ小さいほど)、心拍出量は高くなる。単に、飽和度の変化が必要となるだけであるから

40

50

、測定を通して、息留めを維持する必要はない。

【0234】

心臓駆出分の模範的な決定がベースライン飽和度で開始するが、飽和度は酸素を豊富に含むガスの吸気のために増加する。

・飽和度Dの変化をdSとする。

・1時定数後、dSは最終値の約63%に上昇。

・2時定数後、dSは最終値の約86.5%に上昇。

・3時定数後、dSは最終値の約95%に上昇。

・5時定数後、dSは最終値の約99%に上昇。

・安静時（「制御」）飽和度は、参加の後に95%に上昇すると、全dSは4.0%である。したがって、 $95.0+2.5=97.5\%$ の飽和度に対して、1時定数は $0.63 \times 4.0 = 2.52\%$ である。 10

・ $95.0+3.46=98.5\%$ の飽和度に対して、1時定数は $0.865 \times 4.0 = 3.46\%$ である。

・ $95.0+3.=98.8\%$ の飽和度に対して、3時定数は $0.95 \times 4.0 = 3.8$ である。

・ $95.0+2.=98.96\%$ の飽和度に対して、5時定数は $0.99 \times 4.0 = 3.96\%$ である。

【0235】

このシステムで、時定数は、心室を空の状態から満たすのに、または心室を充満状態からにするのに要する心拍の数である。たとえば、50%の拍出分は心室を満たしまたは空にするために、二つの心拍を要し、時定数は2心拍である。EFが80%では、時定数は、1.25拍であるが、5心拍が4時定数であるように生理学的に表わされる。EFが20%程度である「悪い状態」は5心拍の時定数に対応する。臨床的には、あるタイプの較正が必要となり、実際の測定は、これらの理論値と正確に対応しない。 20

【0236】

最小の2時定数が満足にいく測定をなすために必要となり、EFは10またはそれ異常の心拍となろう。しかし、多くの心拍数と分析とはトレードオフの関係があり、曲線はより正確に整合させる。したがって、全ての場合で、飽和度の変化が生じたあと、数心拍内で正確な決定をなすことが可能である。

【0237】

本発明の精神および範囲から逸脱することなく、当業者は本発明に種々の変更および改変を施して種々の用途および条件に適合させることができる。かかるものとして、これらの変更および改変は適切にかつ公平に請求の範囲の均等の範囲内に完全に入るものである。 30

【図面の簡単な説明】

【0238】

【図1】図1は、中心心臓血管システム（血管の起点から歪んでずれた大動脈弓を示す）の図である。

【図2】図2は、本発明にしたがった、ひとつのエミッタ - 検出器の対をもつ生理学的な「組織」プローブの実施例の部分斜視図である。

【図3】図3は、本発明にしたがった、ひとつのエミッタ - 検出器の対をもつ組織プローブの他の実施例の部分斜視図である。

【図4】図4は、本発明にしたがった、ふたつのエミッタ - 検出器をもつ組織プローブの他の実施例の部分斜視図である。 40

【図5】図5は、本発明にしたがった、ひとつのエミッタ - 検出器の対と、一つの心電図（ECG）電極をもつ組織プローブの他の実施例の部分斜視図である。

【図6】図6は、本発明にしたがった、ひとつのエミッタ - 検出器の対と、ふたつの心電図（ECG）電極をもつ組織プローブの他の実施例の部分斜視図である。

【図7】図7は、本発明にしたがった、ふたつのエミッタ - 検出器の対と、ふたつの心電図（ECG）電極をもつ組織プローブの他の実施例の部分斜視図である。

【図8】図8は、本発明にしたがった、位置センサーを有する組織プローブの他の実施例の部分斜視図である。

【図9】図9は、本発明にしたがって、左右手の指に組織プローブが取り付けられた患者の略示図である。 50

【図10】図10は、本発明にしたがって、左右のこめかみに組織プローブが取り付けられた患者の略示図である。

【図11】図11は、本発明にしたがった、光プレチスモグラムを含む基本的回路の実施例である。

【図12】図12は、本発明にしたがった、ECG増幅器を有する、光プレチスモグラムを含む基本的回路の他の実施例である。

【図13】図13は、本発明にしたがった、ECG増幅器およびレベル信号を有する、光プレチスモグラムを含む基本的回路の他の実施例である。

【図14】図14は、本発明にしたがった、ふたつの独立したチャンネルをもつ、光プレチスモグラムを含む基本的回路の他の実施例である。

10

【図15】図15は、本発明にしたがった、ふたつの独立したチャンネルおよびECG増幅器を有する、光プレチスモグラムを含む基本的回路の他の実施例である。

【図16】図16は、本発明にしたがった、組織プローブが上腕動脈の近くの腕および指に取り付けられている患者の略示図である。

【図17】図17は、本発明にしたがった、組織プローブが手足の指に取り付けられている患者の略示図である。

【図18】図18は、本発明にしたがった、組織プローブが左右の手の指とつま先に取り付けられている患者の略示図である。

【図19】図19は、本発明にしたがって、組織プローブが患者の心臓に対してさまざま高さに位置にある左右の指に取り付けられている患者の略示図である。

20

【図20】図20は、本発明にしたがって、組織プローブが患者の心臓に対してさまざま高さに位置にある左右の指に取り付けられている患者の略示図である。

【図21】図21は、本発明にしたがった、組織プローブがつま先と、高さが異なる左右の指に取り付けられている患者の略示図である。

【図22】図22は、本発明の方法を使用した記録を示すオシロスコープの軌跡のグラフである（ここで、プローブは左右の手の人差し指に取り付けられ、プローブの高さを心臓に対して変えることにより、パルス波速度および相対的な到達時間が変化する）。

【図23】図23は、本発明の方法を使用した記録を示すオシロスコープの軌跡のグラフである（ここで、プローブは左右の手の人差し指に取り付けられ、プローブの高さを心臓に対して変えることにより、パルス波速度および相対的な到達時間が変化する）。

30

【図24】図24は、本発明の方法を使用した記録を示すオシロスコープの軌跡のグラフである（ここで、プローブは左右の手の人差し指に取り付けられ、プローブの高さを心臓に対して変えることにより、パルス波速度および相対的な到達時間が変化する）。

【図25】図25は、本発明の方法を使用した記録を示すオシロスコープの軌跡のグラフである（ここで、プローブは左右の手の人差し指に取り付けられ、プローブの高さを心臓に対して変えることにより、パルス波速度および相対的な到達時間が変化する）。

【図26】図26は、酸素飽和値が変化したときの、パルス列を示す、オシロスコープの軌跡のグラフである。

【図27】図27は、pH値が変化したときの、パルス列を示す、オシロスコープの軌跡のグラフである。

40

【図28】図28は、つま先で測定された酸素飽和度における誘導された変化の影響を示す酸素飽和度対心拍数のグラフである。

【図29】図29は、左手で測定された酸素飽和度における誘導された変化の影響を示す酸素飽和度対心拍数のグラフである

【図30】図30は、右手で測定された酸素飽和度における誘導された変化の影響を示す酸素飽和度対心拍数のグラフである

【図31】図31は、100%酸素で平衡化した臍帯血サンプルに対する、プラズマpHの酸素飽和測定への影響を示す、酸素飽和度（ SO_2 ）対pHのグラフである。

【図32】図32は、100%酸素で平衡化した臍帯血サンプルに対する、プラズマpHの酸素飽和測定への影響を示す、酸素飽和度（ SO_2 ）対pHのグラフである。

50

【図33】図33は、本発明にしたがった、ヘモグロビン濃度を決定するコンピュータアルゴリズムである。

【図34】図34は、600から950nmの範囲にある光波長をつかった、四種のヘモグロビンの光減衰曲線のグラフである。

【図35】図35は、四つの異なるpH値で、かつ500から600nmの範囲にある光波長をつかった、ヘモグロビンAの光減衰曲線のグラフである。

【図36】図36は、pH7.5およびpH6.8の測定間での、ヘモグロビンの吸収スペクトルである。

【図37】図37は、pH7.5およびpH6.8の測定間での、カルボキシヘモグロビンの吸収スペクトルである。

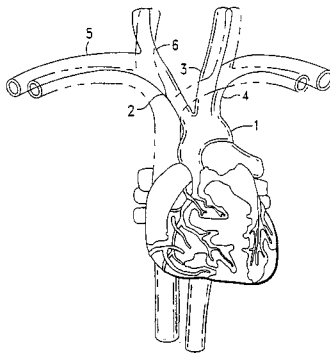
【図38】図38は、ヘモグロビン対酸素解離曲線（HODC）のグラフである。

【図39】図39は、pHおよび温度によるシフトを示すHODCのグラフである。

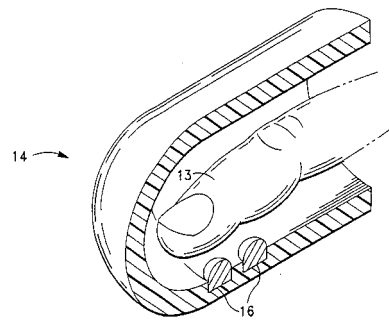
【図40】図40は、高心駆出率に対応する酸素飽和度の変化を示す酸素飽和度対心拍数のグラフである。

【図41】図41は、低心駆出率に対応する酸素飽和度の変化を示す酸素飽和度対心拍数のグラフである。

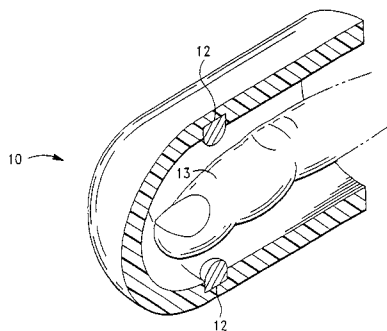
【図1】



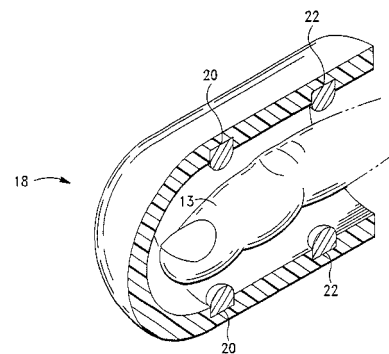
【図3】



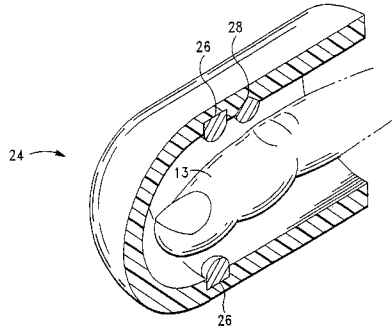
【図2】



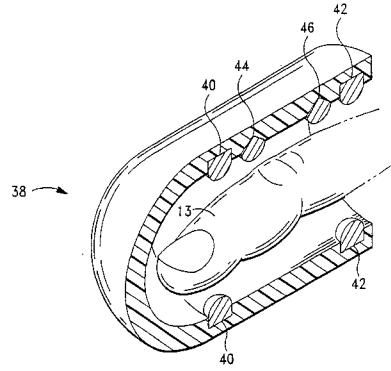
【図4】



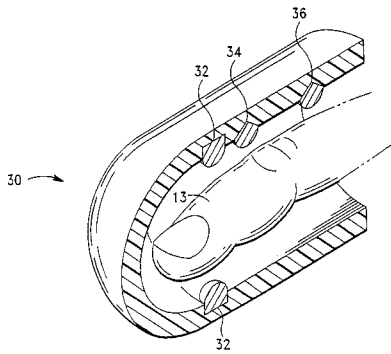
【図5】



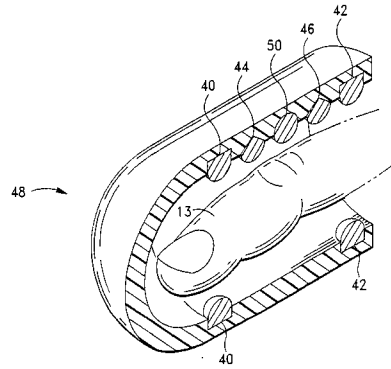
【図7】



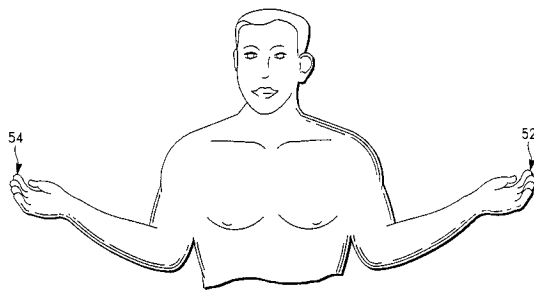
【図6】



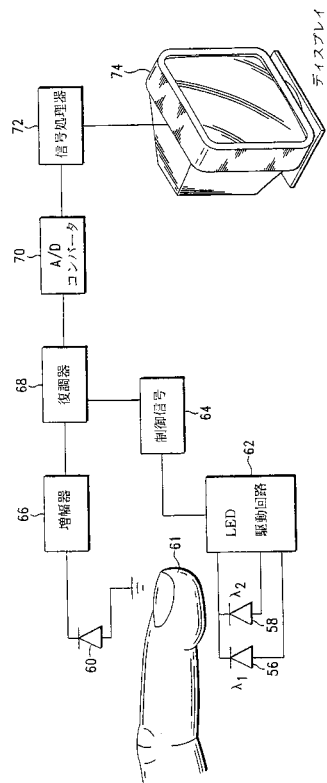
【図8】



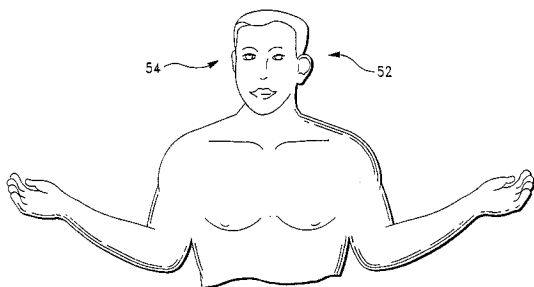
【図9】



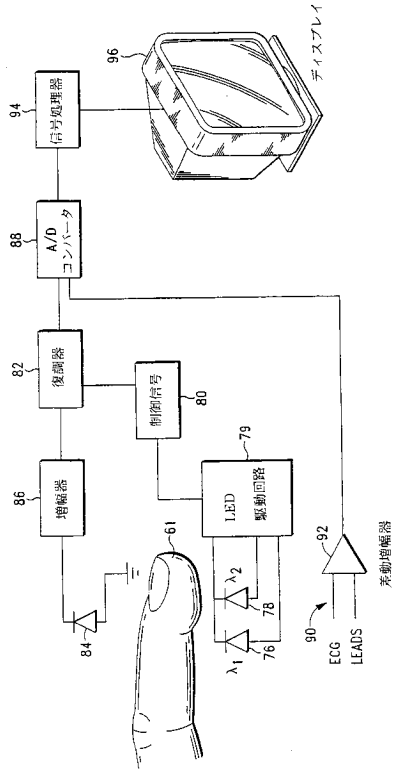
【図11】



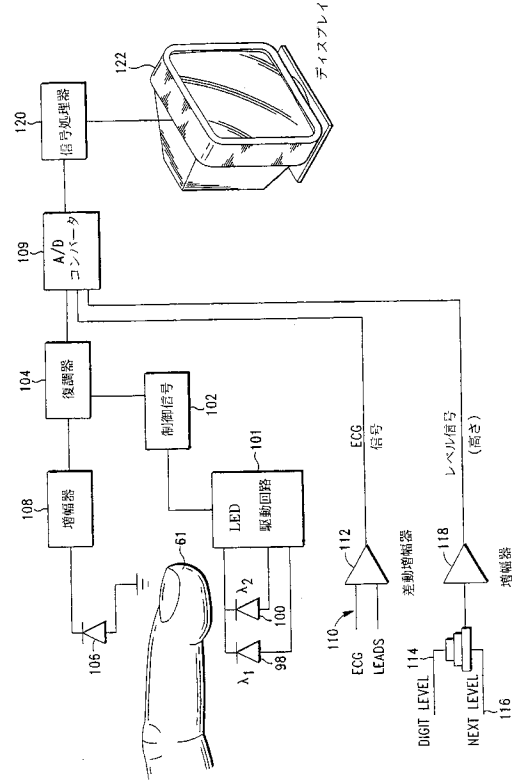
【図10】



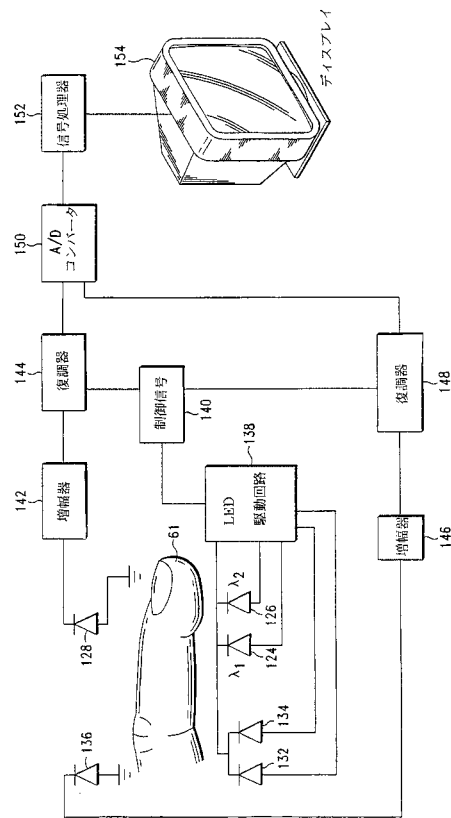
【図 1 2】



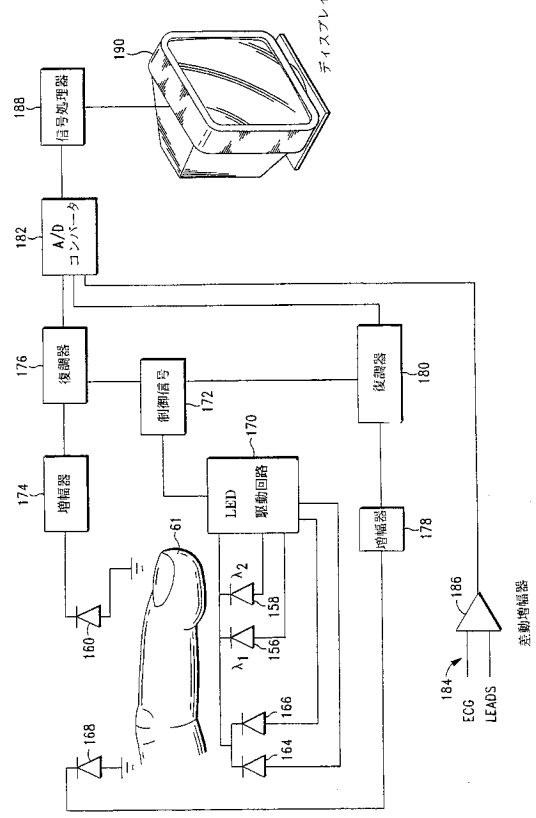
【図 1 3】



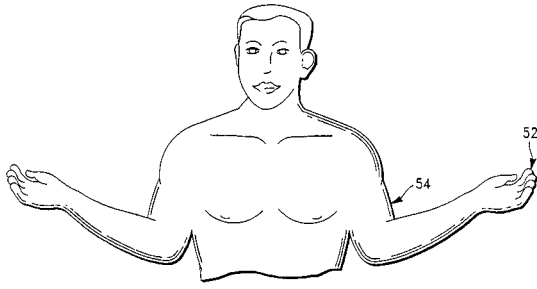
【図 1 4】



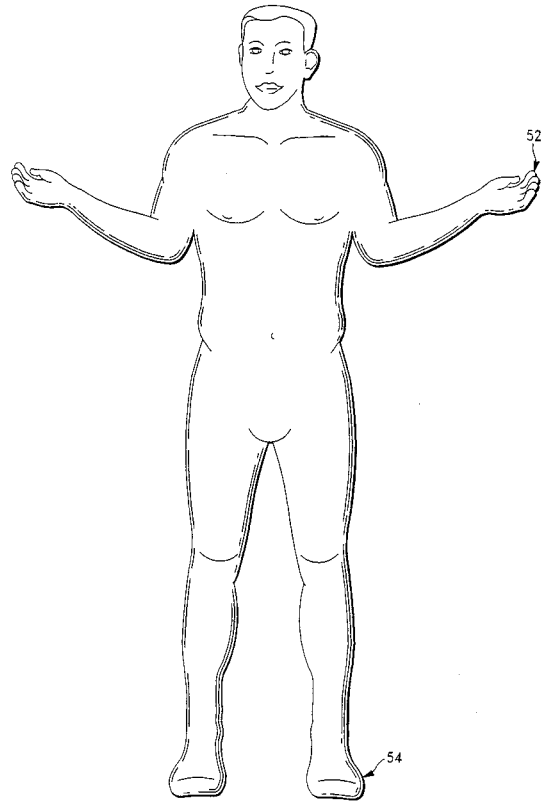
【図 1 5】



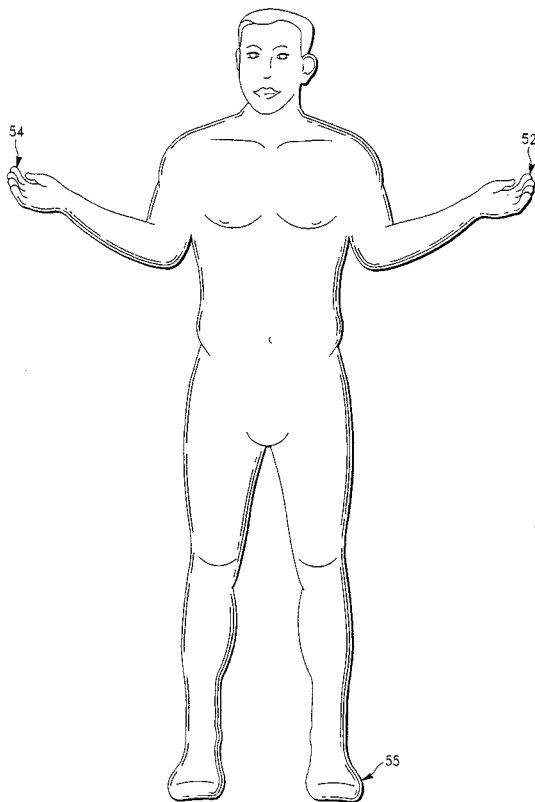
【図 16】



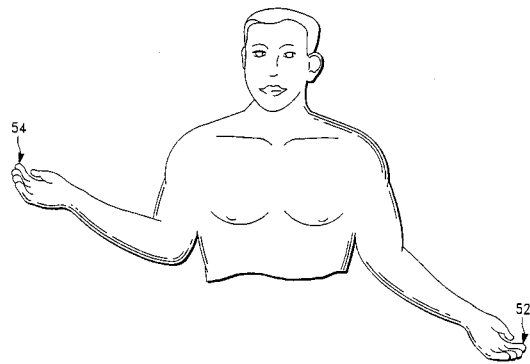
【図 17】



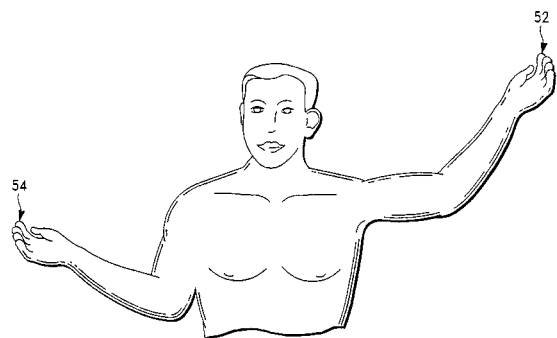
【図 18】



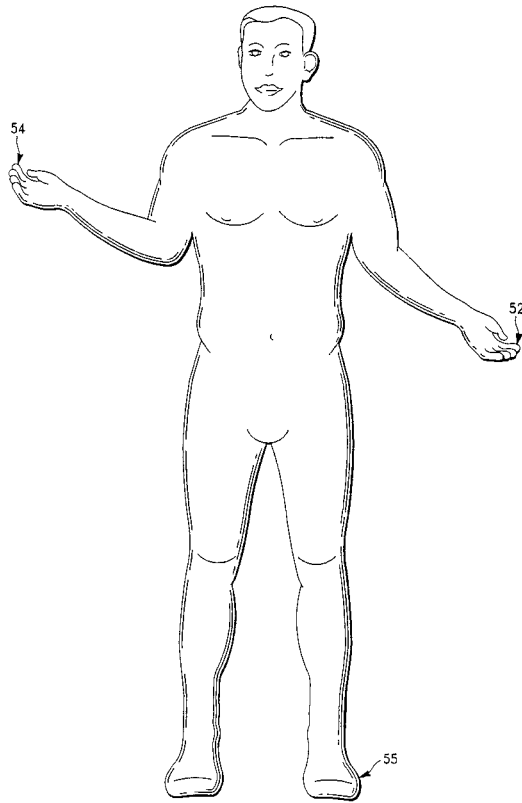
【図 19】



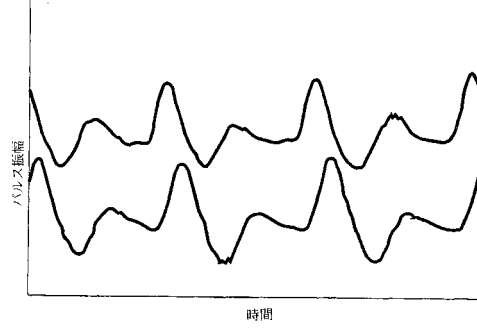
【図 20】



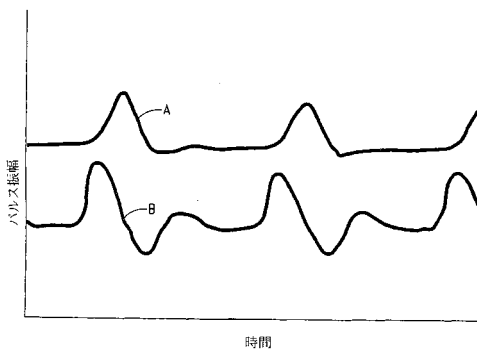
【図 2 1】



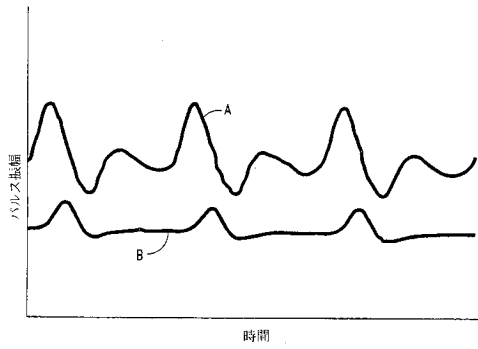
【図 2 2】



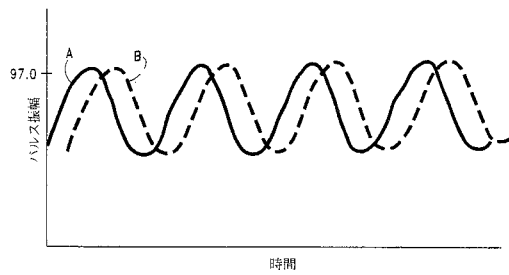
【図 2 3】



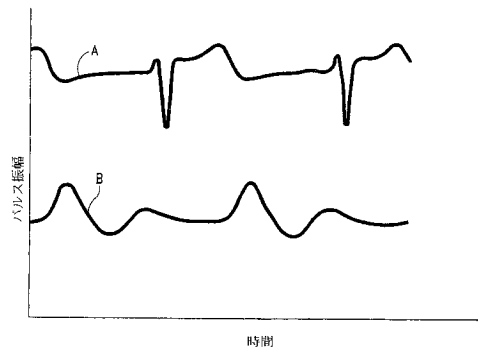
【図 2 4】



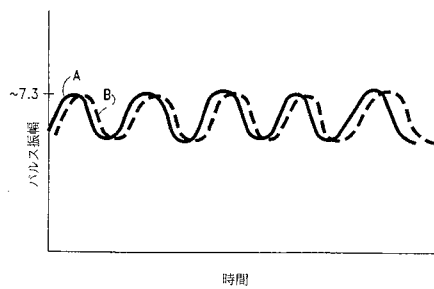
【図 2 6】



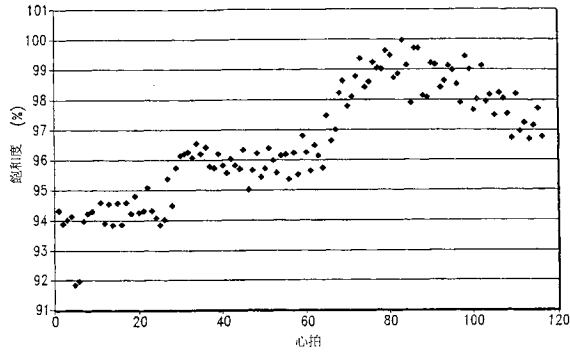
【図 2 5】



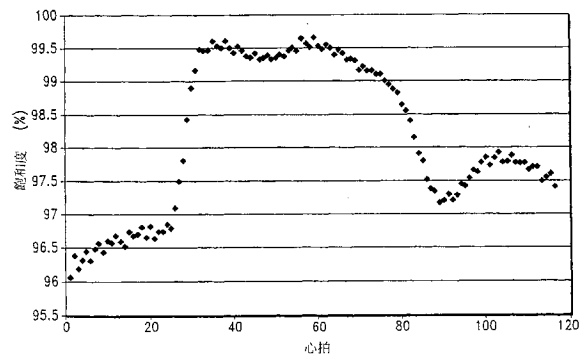
【図 2 7】



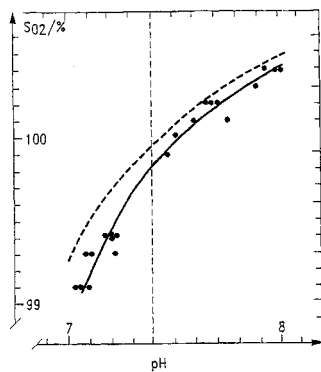
【 図 2 8 】



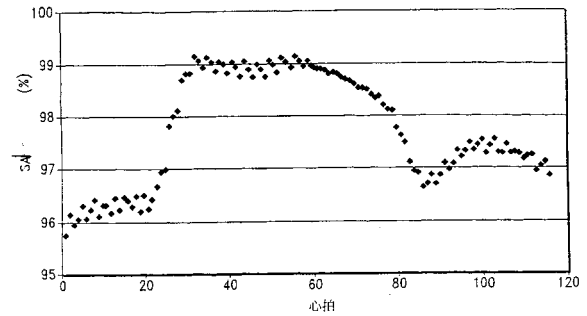
【 図 2 9 】



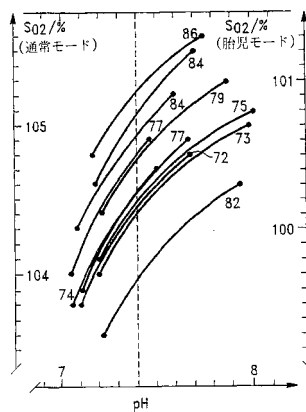
【 図 3 2 】



【 図 3 0 】



【 図 3 1 】

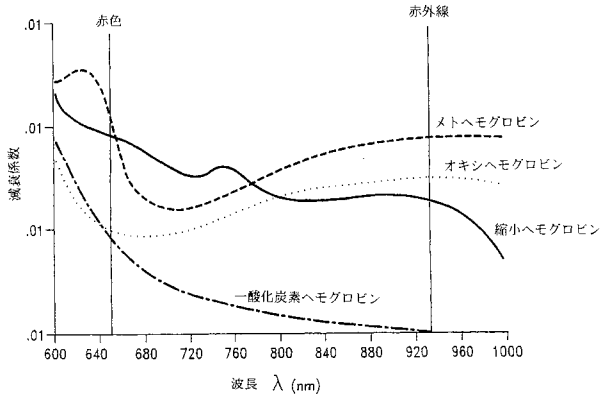


【 図 3 3 】

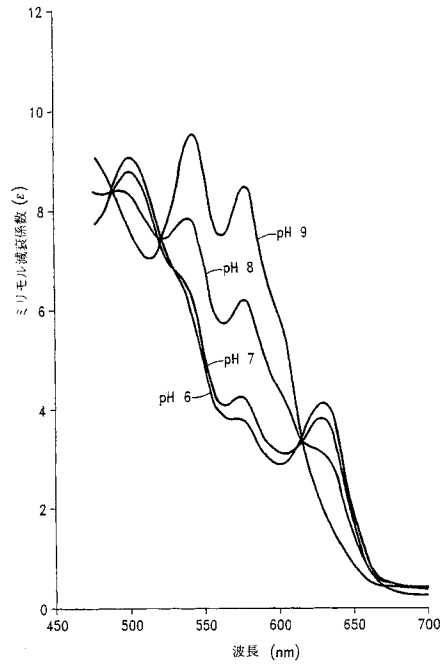
```

Computational Algorithm for Determination of Hemoglobin Concentration
C
C A is the measured absorbance
C A1 is the absorbance after dividing out extinction coefficients
C and correcting for saturation
C A2,A3, ... will be the absorbances at different path lengths,
C created by multiplying by constants
C A1,A3, ... and L2,L3, etc.
C constant M2=0.9
C constant M3=0.8
C constant M4=0.7
C constant M5=0.6
C constant M6=0.5
C constant M7=0.4
C constant M8=0.3
C
C read in the value for hemoglobin absorbance and a value k
C representing the extinction coefficient for the wavelength and
C the oxygen saturation
C Begin
C Read, A
C Read, k
C A1:=A/k
C A2:=A1*M2
C A3:=A1*M3
C A4:=A1*M4
C A5:=A1*M5
C A6:=A1*M6
C A7:=A1*M7
C A8:=A1*M8
C
C k1234 = log(A1) * log(A2) - log(A3) * log(A4)
C k5678 = log(A5) * log(A6) - log(A7) * log(A8)
C kd:=[ log(A1*A2) - log(A3*A4) ] / [ log(A5*A6) - log(A7*A8) ]
C
C combine all the A terms that occur as coefficients,
C kAc := log(A2/A1) - log(A3/A1) - log(A4/A1) - [(kd * log(A5/A1)) -
C - [kd * log(A6/A1) + [kd * log(A7/A1) + [kd * log(A8/A1)
C
C combine all the A terms that occur alone
C kAa := - [log(A3/A1) * log(A4/A1)] -
C - kd * [log(A5/A1) * log(A6/A1)] +
C + kd * [(log(A7/A1) * log(A8/A1)
C
C k1234 - ( kd * k5678) = klg(L) * kAc + kAa
C log(L) = [k1234 - (kd * k5678) - kAa] / kAc
C L = antilog([k1234 - (kd * k5678) - kAa] / kAc)
C use EXP or antilog function
C L = EXP([k1234 - (kd * k5678) - kAa] / kAc)
C L is the path length
C C is the concentration of hemoglobin
C C = A1 / L
C
END
    
```

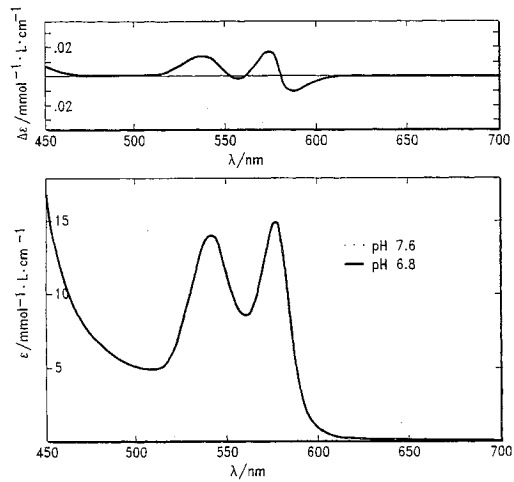
【 図 3 4 】



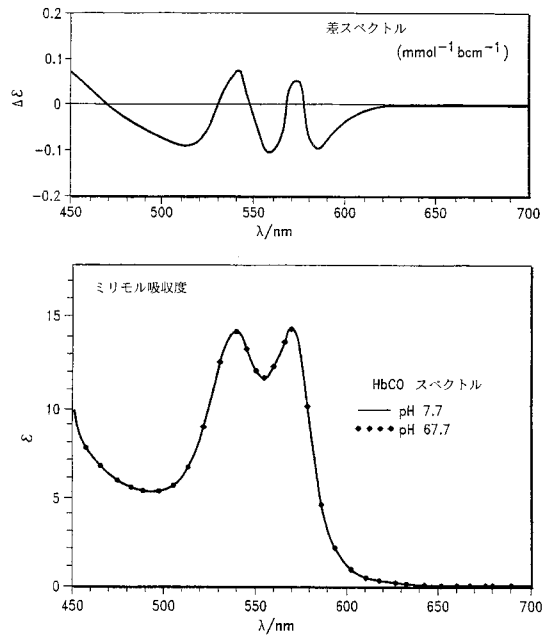
【 図 3 5 】



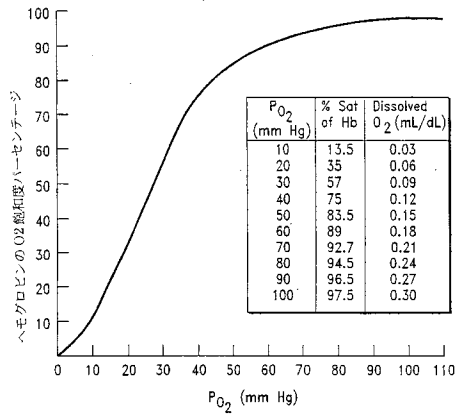
【 図 3 6 】



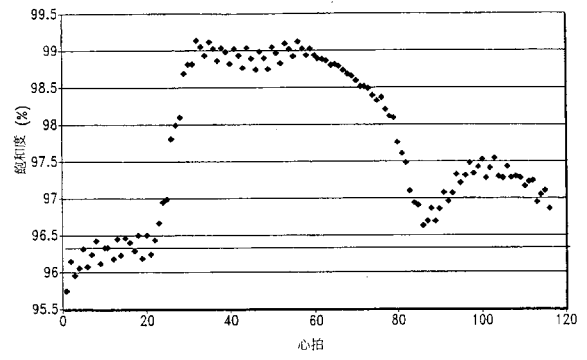
【 図 3 7 】



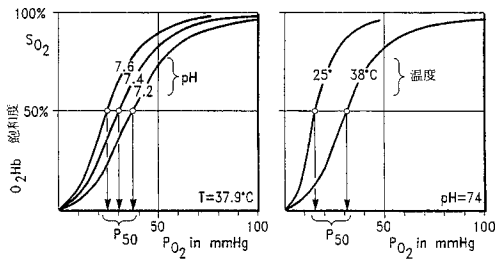
【 図 3 8 】



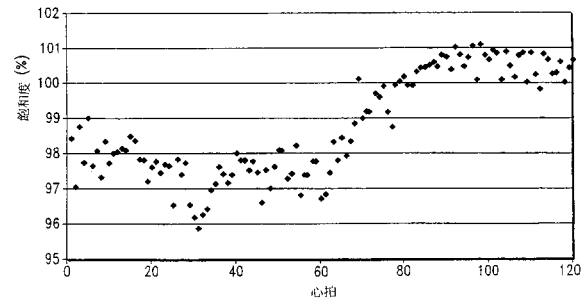
【 図 4 0 】



【 図 3 9 】



【 図 4 1 】



【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



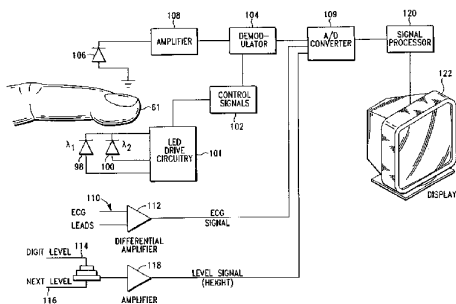
(43) International Publication Date
15 May 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/039326 A2

- (51) International Patent Classification: **A61B** B1, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KI, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW.
 - (21) International Application Number: PCT/US01/46855
 - (22) International Filing Date: 7 November 2001 (07.11.2001)
 - (25) Filing Language: English
 - (26) Publication Language: English
 - (71) Applicant: **MILLS, Alexander, K.** [CA/US]; 9010 Callaghan, San Antonio, TX 78230 (US).
 - (74) Agent: **FRANCIS, Ralph, C.**; Francis Law Group, 1808 Santa Clara Avenue, Alameda, CA 94501 (US).
 - (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, UJ, TM), European patent (AT, AU, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GU, GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that 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.*
- (81) Designated States (national): AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES,

(54) Title: METHOD FOR NONINVASIVE CONTINUOUS DETERMINATION OF PHYSIOLOGIC CHARACTERISTICS



(57) Abstract: The invention comprises methods for noninvasively monitoring physiological characteristics of a patient's blood. Determinations of blood constituent concentrations may be made by comparing absorbance of radiation at varying parameters, such as path length and blood pressure. Preferably, changes in pressure are effected by changing the height of the probes relative to the patient's heart. Determinations of blood pH may be made by comparing absorbance of the blood at different wavelengths. The temperature of the blood, and thus of the patient's core, may also be accurately determined. Further, cardiac output characteristics and blood pressures may be noninvasively determined using the methods of the invention.



WO 03/039326 A2

WO 03/039326

PCT/US01/46855

**METHOD FOR NONINVASIVE CONTINUOUS
DETERMINATION OF PHYSIOLOGIC CHARACTERISTICS**

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates generally to noninvasive methods of quantitatively
determining various physiologic parameters relating to cardiovascular and respiratory
function. More particularly, the invention relates to methods and devices for continuous,
noninvasive determination of: hemoglobin, glucose and other blood constituent
concentrations, blood pH and acid-base balance, blood flow differentials, blood
10 temperature, arterial blood pressure, venous pressure, arterial oxygen saturation, venous
oxygen saturation, arterial pulse wave velocity, aortic pulse wave velocity, aortic pulse
flow velocity, cardiac stroke volume, cardiac index, cardiac output, heart rate, respiratory
rate and cardiac ejection fraction.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 Critically ill and seriously injured patients require constant care and attention.
Doctors, nurses, and hospital technicians need a continuous flow of information about the
many patients under their care. Heart rate and blood pressure measurements are two
primary vital signs that indicate the health of patients under their care. When these two
common indices of wellness fall below normal readings, a patient is usually in distress and
20 requires immediate attention.

Dangerous conditions brought about by a cardio-vascular or pulmonary disease,
severe trauma, or drug abuse may bring about a failure of the lungs and heart to supply the
bloodstream with life-giving oxygen. Such a fatal deficiency can be detected by
continually gauging the amount of hemoglobin in the bloodstream that is carrying oxygen.
25 This third vital sign, which manifests oxygen saturation of the blood, is especially critical
because a rapid decline in oxygen in the bloodstream is associated with increased risk of
patient mortality.

It is well known that blood pressure can be directly measured by placing a fluid-
filled catheter directly into the vessel and coupling this to an electro-mechanical
30 transducer. This is the most accurate means, but has all the disadvantages of invasive
measurement, including pain on insertion, risk of infection or disease transmission, risk of
bleeding or thrombosis, and great expense. A further disadvantage is the creation of toxic
medical waste (needle, gloves, skin dressing, etc).

WO 03/039326

PCT/US01/46855

Blood pressure measurement can also be measured indirectly using an occlusive cuff (with either auscultation or oscillometry to make the determination). This is the most common means of blood pressure measurement. Illustrative is Pat. Nos. 5,582,179, 5,048,533, 5,152,296 and 4,793,360.

5 A further occlusive cuff apparatus is disclosed in U.S. Pat. No. 5,766,130. According to the invention, the apparatus includes multiple "pressurized pneumatic cuffs" that are used to "plot blood pressure and/or volumetric blood flow wave forms from a plurality of separate digits and/or extremities of a patient so that circulatory parameters may be measured rapidly and recorded from a great number of the patient's digits or
10 limbs".

Although commonly employed, the occlusive cuff also has numerous disadvantages, which include discomfort, intermittent readings, and poor reliability.

An additional means of determining blood pressure is through an assessment of "pulse wave velocity". Several prior art references disclose methods and/or apparatus
15 employing such means. Illustrative is U.S. Pat. No. 5,649,543.

There are also several prior art references that disclose methods and/or apparatus for determining blood pressure through a "pulse wave amplitude" assessment. Illustrative
20 are U.S. Pat. Nos. 4,735,213, 4,872,461, 4,793,360, 5,265,011, 5,385,149, 5,511,303, 5,582,179, 5,680,867 and 5,882,311.

Additional physiologic characteristics such as blood temperature and pH provide further information regarding the status of the patient. Moreover, combinations of
25 measurements can be used to determine specific cardio-pulmonary parameters.

Acid-base balance (the most common measure is pH) is perhaps the most important factor in the chemistry of both biologic and non-biologic systems. It figures in
30 speed of reactions; indeed, if a reaction will occur at all. In most biologic systems, determination of pH requires laboratory analysis. The monetary costs are high, and procedures involve risk for patient subject and laboratory technicians among others. Toxic medical waste (syringes, gloves, etc.) is created and must be disposed of safely. In other systems (and to some extent in biologic systems), pH measurement is done in one of two common ways: colorimetric and electrochemical. Noninvasive measurement of arterial
blood pH is described in U.S. Patent No. 5,978,691.

Although most of the noted noninvasive monitoring methods and apparatus, particularly the occlusive cuff, have been employed for many years by health care

WO 03/039326

PCT/US01/46855

personnel, the conventional methods and apparatus have one major, common drawback - the need for separate calibration.

Accordingly, there is a need for noninvasive methods and devices capable of continuously determining various physiological characteristics, such as blood pressure, central venous pressure and cardiac output, without separate calibration. There is also a similar need for noninvasive methods and devices for determining various blood parameters including hemoglobin, glucose and other blood constituent concentrations, blood pH and acid-base balance, blood flow differentials, blood temperature, blood pressures and pressure wave differentials. As will be appreciated by one having ordinary skill in the art, the present invention satisfies these and other needs.

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention comprises methods for noninvasively determining the concentration of a blood constituent, generally including the steps of providing a tissue probe having a radiation emitter with a wavelength and a detector configured to receive the wavelength after absorbance through a path length of the patient's blood; measuring absorbance of the patient's blood by emitting and detecting radiation after passage through the patient's blood; varying the path length of to provide multiples of path length; measuring absorbance of the patient's blood at each multiple of the path length; and determining the concentration of the blood constituent based upon the changing absorbance. Preferably, the determination is made continuously. The determination can also be made using calculated multiples of the path length.

Alternatively, the invention comprises the steps of providing a first and second tissue probe each having a radiation emitter with a wavelength and a radiation detector configured to receive the wavelength after absorbance through a path length of the patient's blood at a position relative to the heart of the patient; measuring absorbance of the patient's blood by emitting radiation and detecting radiation after passage through a first path length of the patient's blood; varying the pressure of the blood within the first and second probes; measuring absorbance of the blood as the pressure is varied; and computing the time of arrival and amplitude of the pulse based on the absorbance at the varying pressures. Preferably, the pressure of the blood within the probes can be varied by changing the hydrostatic pressure relative to the heart such as by changing the height of the probe.

WO 03/039326

PCT/US01/46855

These techniques can be applied to arterial or venous blood. Preferably, the blood constituent being measured comprises hemoglobin. By measuring hemoglobin oxygen saturation or blood pH at different probe locations, blood corresponding to a single flow wave can be identified. By comparing the timing of the flow wave arrival at the different probe locations, multiple determinations of cardiac characteristics can be made, including arterial pulse wave velocity, aortic pulse wave velocity, aortic pulse flow velocity, cardiac stroke volume, cardiac index, cardiac output, heart rate, respiratory rate and cardiac ejection fraction. In other embodiments, tissue probes having more than one radiation emitter and detector pairs can be employed.

The invention also comprises methods for noninvasively determining the pH of blood of a patient, generally including the steps of providing a first tissue probe having a first and second radiation emitter with a first and second wavelength, respectively, and a first and second radiation detector configured to receive the first and second wavelength, respectively, after absorbance through the patient's blood; measuring absorbance of the patient's blood by emitting radiation at the first and second wavelength through the patient's blood and detecting the radiation after passage through the patient's blood; and computing the pH of the blood based upon the measured absorbance at the first and second wavelengths. The first and second wavelengths are selected so that the absorbance of the first wavelength depends upon the pH of the blood and the absorbance of the second wavelength is substantially independent of the pH of the blood. Preferably, the method is tailored to measuring the absorbance spectrum of hemoglobin species that have certain pH dependent absorption peaks. Since pH is also dependant upon temperature, more accurate results can be obtained if the blood temperature is varied. Alternatively, if the pH of the blood is characterized, the temperature of the blood can accurately be determined.

Yet another embodiment of the invention is a method for non-invasively determining the concentration of a blood constituent comprising the steps of measuring absorbance of arterial and venous blood; determining arterial and venous oxygen saturation; subtracting hemoglobin absorbance based upon the arterial and venous saturation; and determining the concentration of a blood constituent based upon remaining absorbance. Preferably, the blood constituent comprises glucose.

The invention also includes a device for the noninvasive monitoring of a physiologic characteristic of a patient's blood. In one embodiment, the device comprises a tissue probe having a radiation emitter and a radiation detector configured to receive the

WO 03/039326

PCT/US01/46855

radiation after absorbance through the patient's blood; a position sensor for determining the relative height of the probe compared to a level corresponding to the patient's heart; and a controller for computing the physiologic characteristic of the patient's blood based on the absorbance of the first wavelength of radiation and the relative height of the probe.

5 The radiation emitters of the invention can utilize a single wavelength or a plurality of discrete wavelengths and may include visible light, infrared light, and ultraviolet light. The probes are adapted for use with hands, fingers, feet, toes, ears, earlobes, nares, lips, tongue and the like. Additional radiation emitters and detectors may also be used. Preferably, the probe further comprises ECG leads.

10 An alternative embodiment of the device of the invention comprises a tissue probe and controller in conjunction with a movement generator for inducing a position change of the probe with respect to a level corresponding to the patient's heart. Preferably, the movement generator induces a known position change of the probe and moves the probe to positions above and below a level corresponding to the patient's heart.

15 The invention also comprises methods for determining other physiological characteristics of a patient's blood noninvasively. In one embodiment, absorbance characteristics of the blood are measured at varying positions relatively to the level of the patient's heart. By comparing blood parameters such as pulse amplitude, pulse velocity, pulse delay, pulse contour, flow velocity and flow delay to hydrostatic pressure differences induced by the position changes, characteristics such as arterial and central

20 venous blood pressure and cardiac output can be determined. Alternatively, two probes are used to compute pulse delays between coupled tissues or opposing tissues.

The subject invention relates novel methods for noninvasive determination of physiologic characteristics. The first new and unique method and device utilizes changes

25 in hydrostatic pressure induced by positional changes to facilitate measurements. A second new and unique method and device for noninvasive determination of cardiac output by measuring delays in pulse arrival times in coupled organs or members on opposite sides of the body is also described. The two methods are such that they can advantageously be used together.

30 By varying the hydrostatic pressure in an extremity, one can not only perform self-calibration for a blood pressure determination, but also change the pulse wave velocity and pulse propagation delay with respect to the opposite extremity. With this information,

WO 03/039326

PCT/US01/46855

pulse wave velocity, and consequently flow wave velocity at the aortic root can be determined.

5 Similar techniques of varying hydrostatic pressure can be used to assess venous pressure and saturation. The technique of repetitious determinations made while altering position or other variables allows a multitude of additional analyses to be made. The determinations can be made intermittently or continuously.

Further objects of the invention are exemplified by the following potential applications:

10 (A-1). A patient is anesthetized for a surgical procedure. Probes are attached to the index fingers of each hand, and a movement generator is placed on one arm. A complete set of vital signs and physiologic characteristics is generated continuously, including: arterial blood pressure, venous pressure, arterial oxygen saturation, venous oxygen saturation, arterial pulse wave velocity, aortic pulse wave velocity, aortic pulse flow velocity, cardiac stroke volume, cardiac output, heart rate, and respiratory rate. Other characteristics can be calculated if desired.

(A-2). A patient is anesthetized for a cardiac surgical procedure. As access to the arms is difficult, probes are attached to the patient's temples. A complete set of vital signs and physiologic characteristics is continuously generated.

20 (A-3). A patient is anesthetized for a cardiac surgical procedure; this time the procedure includes valvular repair or replacement. Since the cardiac output and other characteristics can be continuously computed, the adequacy of the surgical repair can be judged immediately.

25 (A-4). As the number of endoscopic or minimally invasive cardiac surgical procedures is expected to increase, the demand for less invasive monitoring will also increase. The device described herein provides noninvasive, continuous monitoring of essentially all cardiovascular characteristics.

(A-5). Cardiac catheterization procedures are often done on critically ill patients. As the procedures are usually relatively brief and accomplished without general anesthesia, invasive monitoring methods are often not desired despite the illness of the patients. The device described herein will provide the necessary monitoring that is typically provided by much more invasive, expensive, and time consuming monitors

(A-6). A patient is hospitalized in the intensive care unit of a hospital after a heart attack. Probes are attached to the index fingers of each hand, and a movement generator is

WO 03/039326

PCT/US01/46855

placed on an arm or a leg. A complete set of vital signs and physiologic characteristics can be continuously generated. In addition, arrhythmias can be detected and diagnosed.

5 (A-7). The patient noted above is now moved to a "step-down" or telemetry unit from the intensive care unit. Because the device described herein eliminates the need for invasive monitoring lines, a complete set of vital signs and physiologic characteristics can still be continuously generated. As the patient has mobility of arms and legs, a movement generator is no longer needed, as the patient's spontaneous motion, even during sleep, will generate hydrostatic pressures in the limbs, allowing all computations to be made. In addition, the probes may be made wireless, and connected to a central nursing station by
10 means of infrared or radio frequency communication.

(A-8). The patient noted in applications 6 and 7 above is now moved to a regular hospital bed, and does not require continuous monitoring. However, vital signs can still be recorded by a technician moving the device from bedside to bedside on a cart. The device does not require highly trained nursing personnel to operate.

15 (A-9). The patient noted in applications 6, 7, and 8 above has now been discharged from the hospital, and now presents to his physician's office for follow-up. The same device can be used in physician's offices, as it provides better care at lower cost.

(A-10). Ambulances, emergency vehicles, and military vehicles can also employ this device as it is very simple to operate, and provides data that currently is impossible for
20 them to obtain. In addition, the information can be transmitted to central stations where medical personnel are available for help and advice.

(A-11). The device and methods of the invention will provide means of monitoring patients or checking vital signs for extended care facilities, nursing homes, and other health-related facilities

25 (A-12). Blood pressure screening clinics and drugstores will have a greatly improved means of determining patient's blood pressures and other vital signs. Airports and airplanes are able to purchase medical equipment, but often do not have personnel trained to operate the equipment. The device is simple and quick to operate.

(A-13). The patient noted in applications 6 through 9 above can also monitor his
30 heart disease and health care at home. The operation of the device is straightforward enough to be used by the layman with minimal instruction, and inexpensive enough for personal home use. The patient can measure his cardiovascular characteristics daily, or as frequently as he and his physician desire. A communication means, such as a modem, can

WO 03/039326

PCT/US01/46855

easily be incorporated into the device. This, with appropriate software and support, would allow essentially instantaneous communication with a physician's office, clinic, or hospital. In addition, a permanent record can be made and stored electronically. If desired, the device could automatically "sign on" to the Internet or other network, and link
5 to the appropriate website or other address. The ability to participate more fully in their own health care will improve the welfare of individuals.

(A-14) The patient of above presents to the emergency room of a hospital with chest pain. The ER physician can access, via the Internet or other means, the patient's vital sign history, including ECG. This allows the physician to determine if abnormalities
10 are new or chronic. Changes, such as dysrhythmias, can be identified as to when they first occurred, perhaps to within a time frame of hours or less.

(A-15) People without diagnosed cardiovascular disease can use the device to allow themselves to participate in their own health care. This will allow virtually immediate diagnosis of any problems, allowing early intervention. In addition, a
15 permanent record can be created if desired.

(A-16) The device will impact fitness and physical training for everyone from lay people to military personnel to professional athletes.

(A-17) The device can be employed in the diagnosis and management of peripheral vascular disease. Measurement of pulse wave velocity in the extremities, and
20 particular differential pulse wave velocities in the lower extremities, can be used to diagnose peripheral vascular disease. Since measurements are real time and continuous, they can also be used in management. For example, if balloon angioplasty of an artery is performed, the clinician can tell immediately if flow has improved. In the case of angioplasty of coronary arteries, the clinician can follow cardiac characteristics on a beat-
25 by-beat basis.

(A-18) In addition to peripheral vascular disease, other diseases, such as abdominal aortic aneurysm, can be diagnosed and managed. Changes in pulse wave velocity and waveform can be followed for years if desired.

(A-19) Some of the most important potential uses of the device relate to the
30 health care of neonates and young children. For these patients, the measurement of common characteristics such as blood pressure can be difficult even for highly trained personnel in well-equipped facilities. The simple placement of probes on fingers will alleviate this. The device will also allow noninvasive diagnosis of congenital cardiac

WO 03/039326

PCT/US01/46855

- defects and anomalies. Analysis of differential pulse wave velocity and blood pressure will allow rapid, accurate, and specific diagnosis of many disorders, including Tetralogy of Fallot and transposition of the great vessels. The ability to distinguish both arterial and venous saturations and pressures will allow diagnosis of patent ductus arteriosus, truncus arteriosus, atrial septal defect, and ventricular septal defect. Differential arm and leg pulse wave velocities and pressures will confirm diagnosis of coarctation of the aorta. Because of its continuous measurements, the device can be used for only for diagnosis but confirmation of adequacy of repair, including intraoperatively. As the device is inexpensive and easy to operate, it may become a screening tool for newborns and infants.
- 5
- (A-20). The device can be used in conjunction with intra-aortic balloon pump (IABP) counterpulsation. Beat-by-beat analysis of effectiveness and ability to wean from counterpulsation can be made.
- (A-21). The device can be used in conjunction with placement of cardiac pacemakers, to set proper rate and timing intervals. In addition, efficacy of pacemakers can be checked as frequently as desired, and scheduling of reprogramming or replacement made automatically.
- 15
- (A-22). It is straightforward to incorporate other devices, such as the electroencephalogram (EEG) or electromyogram (EMG), into probes of the invention. As a general-purpose monitor, the device will invite the addition of specialized add-ons.
- 20
- (A-23). Many enhancements are included in the invention. For example, addition of chest (horizontal) leads allows full diagnostic ECGs to be performed.
- (A-24). Under some circumstances, such as severe hypotension, the pulse cannot be identified in the periphery. In such cases, many of the determinations claimed herein cannot be made. However, the ability of the device to identify venous blood can still give important information.
- 25
- (A-25). Forces other than gravity can be used. In a microgravity environment such as a space station orbiting the Earth, a device such as the one described could be constructed to perform all indicated determinations using acceleration caused by movement in place of gravitational acceleration.
- 30
- (A-26). As mentioned in the examples above, an anticipated use is in the field of home health care, with the possibility of automatic sign-on and direction to a website. As the user is already participating in his or her health care, the extension of providing access to related health or other information via the Internet® is a natural one.

WO 03/039326

PCT/US01/46855

(A-27). A verification means, such as fingerprint scanning, can be incorporated into a personal-use device, to ensure that any medical information gathered belonged to the individual using the device.

5 (A-28). The device will be used in conjunction with the Penaz technique or other methods, such as calibration with a cuff or other means, as desired.

(A-29). Nerve blocks, such as spinal or epidural anesthesia, block the actions of the sympathetic nervous system, producing both arterial and venous dilation. This device can be used to assess these effects.

10 (A-30). A patient with suspected peripheral vascular disease of the lower extremities is tested. A probe of the invention is placed on a toe of one foot, and an identical probe is placed on a toe of the other foot. Pulse velocities and possible pulse delay between the two extremities are measured.

15 (A-31). The patient from application 30 is tested further. Another identical probe is placed on a finger. Pulse velocities and possible pulse delay between the two lower extremities are measured. In addition, comparison is made with pulse velocity and propagation time in the upper extremity.

(A-32). The patient from applications 30 and 31 is tested further. This time, the legs are raised and lowered to gain further information on pulse velocities and propagation times.

20 (A-33). A person suffers severe trauma to the lower extremities in a motor vehicle accident. His physicians are concerned about the possibility of his developing "compartment syndrome", which is compromise of blood supply due to swelling of injured tissues. Probes of the invention are placed on his feet to monitor the integrity of the vascular supply.

25 (A-34). A pharmaceutical company develops a new drug to manage hypertension, CHF, arrhythmias. Instead of long trials or invasive trials, they are conducted on subjects using this device.

(A-35). Taking vital signs on a space station. The techniques described herein lend themselves well to the special problems of this unique environment.

30

WO 03/039326

PCT/US01/46855

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Further features and advantages will become apparent from the following and more particular description of the preferred embodiments of the invention, as illustrated in the accompanying drawings, and in which like referenced characters generally refer to the same parts or elements throughout the views, and in which:

- 5
- FIGURE 1 is a diagram of the central cardiovascular system, showing the asymmetry of origins of the vessels off the aortic arch;
- FIGURE 2 is a partial perspective view of one embodiment of a physiologic "tissue" probe with a single emitter-detector pair, according to the invention;
- 10
- FIGURE 3 is a partial perspective view of an alternative embodiment of a tissue probe with a single emitter-detector pair, according to the invention;
- FIGURE 4 is a partial perspective view of an alternative embodiment of a tissue probe with two emitter-detectors, according to the invention;
- 15
- FIGURE 5 is a partial perspective view of an alternative embodiment of a tissue probe with a single emitter-detector pair and a single electrocardiogram (ECG) electrode, according to the invention;
- FIGURE 6 is a partial perspective view of an alternative embodiment of a tissue probe with a single emitter-detector pair and two ECG electrodes, according to the invention;
- 20
- FIGURE 7 is a partial perspective view of an alternative embodiment of a tissue probe with two emitter-detector pairs and two ECG electrodes, according to the invention;
- FIGURE 8 is a partial perspective view of an alternative embodiment of a tissue probe having a position sensor, according to the invention;
- 25
- FIGURE 9 is a schematic illustration of a patient with tissue probes placed on opposite digits according to the invention;
- FIGURE 10 is a schematic illustration of a patient with probes placed on opposite temples, according to the invention;
- 30
- FIGURE 11 is one embodiment of a circuit schematic including a photoplethysmogram, according to the invention;
- FIGURE 12 is an alternative embodiment of a circuit schematic having a photoplethysmogram with an ECG amplifier, according to the invention;

WO 03/039326

PCT/US01/46855

FIGURE 13 is an alternative embodiment of a circuit schematic having a photoplethysmogram with an ECG amplifier and a level signal, according to the invention;

FIGURE 14 is an alternative circuit schematic having a photoplethysmogram with two independent channels, according to the invention;

5 FIGURE 15 is an alternative circuit schematic having a photoplethysmogram with two independent channels and an ECG amplifier, according to the invention;

FIGURE 16 is a schematic illustration of a patient with tissue probes placed on the digit and arm near the brachial artery, according to the invention;

10 FIGURE 17 is a schematic illustration of a patient with tissue probes placed on a finger and toe, according to the invention;

FIGURE 18 is a schematic illustration of a patient with tissue probes placed on opposite fingers and a toe, according to the invention;

15 FIGURES 19 and 20 are schematic illustrations of patients with tissue probes placed on opposite digits and positioned at differential heights relative to the patients' heart, according to the invention;

FIGURE 21 is a schematic illustration of a patient with tissue probes placed on a toe and opposite fingers positioned at different heights, according to the invention;

20 FIGURES 22-25 are graphical illustrations of oscilloscope tracings showing recordings using methods of the invention wherein the probes are placed on index fingers of opposite hands, and the pulse velocities and relative arrival times are varied by changing the heights of the probes relative to the heart;

FIGURE 26 is a graphical illustration of oscilloscope tracings showing trains of pulses with varying oxygen saturation values;

25 FIGURE 27 is a graphical illustration of oscilloscope tracings showing trains of pulses with varying pH values;

FIGURE 28 is a graphical illustration of oxygen saturation versus heart rate showing the effects of induced changes in oxygen saturation measured at the toe;

FIGURE 29 is a graphical illustration of oxygen saturation versus heart rate showing the effects of induced changes in oxygen saturation measured at the left hand;

30 FIGURE 30 is graphical illustration of oxygen saturation versus heart rate showing the effects of induced changes in oxygen saturation measured at the right hand;

WO 03/039326

PCT/US01/46855

FIGURES 31 and 32 are graphical illustrations of oxygen saturation (SO_2) versus pH showing the effect of plasma pH on oxygen saturation measurements for umbilical cord blood samples equilibrated with 100% oxygen;

5 FIGURE 33 is a computer algorithm for determining hemoglobin concentration, according to the invention;

FIGURE 34 is a graphical illustration of optical extinction curves of four species of hemoglobin at light wavelengths in the range of 600 to 950 nm;

10 FIGURE 35 is a graphical illustration of optical extinction curves for hemoglobin A at four different pH values and at light wavelengths in the range of 500 to 600 nm;

FIGURE 36 is an absorption spectrum for oxyhemoglobin between measurements at pH 7.6 and pH 6.8;

FIGURE 37 is an absorption spectrum for carboxyhemoglobin between measurements at pH 7.6 and pH 6.8;

15 FIGURE 38 is a graphical illustration of a normal hemoglobin-oxygen dissociation curve (HODC);

FIGURE 39 is a graphical illustration of HODC's showing shifts due to pH and temperature;

20 FIGURE 40 is a graphical illustration of oxygen saturation versus heart rate showing the change of oxygen saturation corresponding to high cardiac fraction ejection; and

FIGURE 41 is a graphical illustration of oxygen saturation versus heart rate showing a change of oxygen saturation corresponding to low cardiac fraction ejection.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

25 Functionally the heart is divided into two sides or sections. The right or pulmonary circulation section that receives blood from the veins of the body and pumps it through the lungs and the left or systemic circulation section that receives the blood from the lungs and pumps it to the body. The blood is then collected in the veins to be returned to the right side of the heart.

30 Referring to Figure 1, the arterial system begins at the aorta 1, to which the left ventricle of the heart pumps. The first three branches of the aorta are the brachiocephalic or innominate artery 2, the left (common) carotid artery 3, and the left subclavian artery 4. The brachiocephalic artery branches into the right subclavian 5 and right (common) 6 carotid arteries. These arteries provide the blood supply for the head and upper

WO 03/039326

PCT/US01/46855

extremities. The aorta then passes down (caudal) through the body, continuing to provide arterial branches to organs, terminating as a bifurcation creating the iliac arteries. The brachiocephalic or innominate artery is the first branch of the aorta. It in turn branches into the right subclavian and right carotid arteries. In contrast, the left subclavian and left carotid arteries originate directly off the aortic arch. Thus, the subclavian and carotid arteries and any of their branches to one side of the body have different paths from their counterparts on the opposite side of the body.

Because of the different origins from the aorta and different branching pattern of the arterial tree, it can be appreciated that blood ejected from the left ventricle will not follow symmetrical pathways to opposite arms or body or opposite sides of the head. Similarly, the pressure pulse wave associated with left ventricular ejection will follow different pathways, and can be expected to arrive at different times for paired organs or members of the upper body, or members of the upper body compared to the lower body.

Measurements performed by the inventor have shown this delay can range from less than one millisecond to several milliseconds, depending on the subject and circumstances. In addition, the inventor has found that this delay can be altered by several methods disclosed herein. This propagation delay, its alterations, and other factors make possible several determinations heretofore not possible by noninvasive means.

Blood pressure is the pressure exerted by the blood within a vessel upon the wall of the vessel. It is measured in units of force per unit area. Central venous pressure is the pressure within the large veins in the chest and the right atrium, which is the common emptying point for the venous system. Cardiac output is the amount of blood pumped by the heart, expressed in units of volume per time.

Central venous pressure (CVP) is defined as the distending pressure present in the veins in the chest (proximate to the heart), and is considered equal to the pressure in the right atrium (which is the emptying point for the venous system). Pressure should be the same throughout the venous system, but there are valves to ensure that the blood does flow back toward the heart (for example, when standing the venous blood must flow uphill, and there is no pump as on the arterial side).

As discussed in detail below, the present invention generally includes a radiation emitter having at least one wavelength being applied through a patient's tissue to the patient's blood; a radiation detector which detects reception of the at least one wavelength after absorbance through the blood, a movement generator for inducing position changes

WO 03/039326

PCT/US01/46855

in the tissue; and a controller for computing the various characteristics based on the absorbance of the at least one wavelength of radiation at various position levels. In a preferred embodiment, the radiation emitter and detector are inserted in a probe which can be placed about the tissue/blood to be measured. A number of suitable configurations for probes are shown in Figures 2-8 and disclosed in Co-Pending Application S/N 09/684,104, which is incorporated by reference herein.

For example, Figure 2 shows a representative probe 10 with a single emitter-detector pair 12. The emitter and detector are placed such that transmittance through a body member, such as a finger 13, is measured. Generally, any part of the body that can be successfully transilluminated with the radiant energy used can be utilized. Thus, toes, ears, etc. could also be used. In addition, pulse oximetry can be accomplished with this and all of the following embodiments. Figure 3 shows a representative probe 14 with a single emitter-detector pair 16 placed such that reflectance of a body member, such as a finger, is measured. Further, Figure 4 shows a probe 18 with two emitter-detector pairs 20 and 22 spaced a known distance apart. This can be used to measure the velocity of the pulse wave within the probe itself.

In certain embodiments of the invention, the probe comprises one or more electrocardiogram (ECG) electrodes in conjunction with the emitter-detector pairs. For example, Figure 5 shows a probe 24 with a single emitter-detector pair 26 and a single electrocardiogram (ECG) electrode 28. Similarly, Figure 6 shows a probe 30 with a single emitter-detector pair 32 and two ECG electrodes 34 and 36 and Figure 7 shows a probe 38 with two emitter-detector pairs 40 and 42 and two ECG electrodes 44 and 46. Such probes, if placed on opposite extremities of a patient, can be used to measure central and peripheral pulse wave velocity as well as ECG. Other configurations, such as double emitter-detector pairs and single ECG electrode, can be envisioned.

In yet other embodiments of the invention, the probe further comprises a position sensing or measuring device together with the emitter-detector pairs and/or ECG electrodes. Figure 8 shows a probe 48 similar to that shown in Figure 7 with the addition of a position sensor 50. This position sensor could be used in conjunction with a position sensor placed at heart level in order to determine the hydrostatic pressure difference between the two position sensors.

As discussed in detail herein, the invention employs hydrostatic pressure to enable precise self-calibration of the devices in a completely noninvasive manner. Hydrostatic

WO 03/039326

PCT/US01/46855

pressure affects all liquids. Gravity or other acceleration will affect both the arterial and venous sides of the circulation. It affects all aspects of the blood pressure equally -- mean, systolic, diastolic. For example, an increase in height that causes a change of 10 torr will change every pressure measurement during the cardiac cycle by this amount.

5 For example, if the "true" blood pressure (taken level with the heart) is 120/80, when the arm is raised an amount needed to decrease the measured pressure by 10 torr, the measured pressure in the arm will be 110/70. The pulse pressure will be the same, but the transmural pressure will be 10 torr lower at all times. In addition, the vessel will be smaller at all points.

10 The heart is taken to be the center of the circulatory system, and all values are in reference to it. This is not necessary for the practice of the invention, but serves as reference points for values in the current medical literature.

The electromagnetic radiation in this description will refer to light in the visible and infrared range although, as noted in the attached claims, it is conceivable that other forms could be used.

15 Similarly, while the present invention primarily describes the use of transillumination, it will be appreciated that reflectance spectrophotometry may alternatively be employed.

Operating Principles

20 It is well known that Incident radiation passing through a body part is attenuated (absorbed) in the tissue. The theoretical basis for spectrophotometric techniques is Beer's law (the Beer-Lambert-Bouguer law) which expresses the incident intensity in terms of transmitted intensity and extinction coefficients of the tissue compartments through which the radiation has passed. The equation can be written as:

25 Eq. 1 $\ln(I / I_0) = E * C * L$

where:

I_0 = the incident intensity of the source radiation;
 I = the transmitted intensity of the source through the sample;
 E = the extinction coefficient of the component of interest;
30 C = the concentration of the component in the tissue itself;
 L = the optical path length (distance) through the absorber; and
 $E * C * L$ = absorbance.

WO 03/039326

PCT/US01/46855

Beer's law and the practice of spectrophotometry and oximetry have been exhaustively reviewed in the literature. Generally, pulse oximetry in effect filters out signals other than pulsating (AC). In the body, it can be assumed that the pulsatile component of the signal is arterial blood, while all other tissue absorbers should be non-pulsatile (DC).

An additional feature of this invention, not found in any previous disclosure, is the use of hydrostatic pressure changes to vary not only the amount of arterial blood, but also the amount of venous blood within a body member such as a finger. Thus, hydrostatic changes can be used in a similar manner to the pulse to perform measurements on both arterial and venous blood. If a finger is contained within a probe, raising the probe will lower the hydrostatic pressure of all vessels in the finger, both arterial and venous. Both arteries and veins (and arterioles and venules) will be smaller due to lower pressure distending their walls. Most change will occur on the venous side of the circulation due to lower pressure. Total absorbance of the finger will decrease. As the arterial oxygen saturation can be measured by pulse oximetry, the venous oxygen saturation can be calculated in a similar manner.

A light signal of a known intensity and wavelength is produced by means of light-emitting diodes (LEDs) as in currently used oximeters or, as in one possible embodiment, a broad-band light source whereby wavelengths are isolated by a rotating filter or diffusion grating. In the latter case, the emitted light is distilled through a filter which allows a known wavelength and intensity of light to penetrate. Use of tunable lasers or other equipment is also possible. If the light source is proximate to the point of use, no further mode of transmission will be needed. If it is not, the light will be transported to the desired point by means such as a fiber optic cable, preserving the wavelength and intensity.

Several means of motion induction are possible. While a movement induction means is described herein, voluntary movement or other means are certainly possible. Various means of position measurement are also possible. For example, a liquid filled tube with an end open to the atmosphere can be employed. Other position sensors are known to those having skill in the art, and include electromagnetic, spectroscopic, ultrasonic, and chemical means. Preferably, a broad-band photo detector (in the case of visible or infrared light) or other means is employed to measure the quantity of transmitted light.

WO 03/039326

PCT/US01/46855

To generate a single data point, the movement induction means is used to bring the finger (or other space of interest) to a known position relative to the heart. Light of known wavelength and intensity is emitted (and transmitted if necessary) on the surface of interest. Detection of the light signal at a distinct point (normally opposing surface) is made and the relative absorbance and extinction of the signal is calculated. Signal processing is used to determine the pulsatile portion of the signal. The arrival time of the pulse is recorded, as is the amplitude and waveform. This measurement may be repeated one or more times to ensure the accuracy of the measurement; this can be done within a very short time frame (less than a millisecond).

To generate multiple data points, the process outlined in the previous step will be repeated at the next chosen wavelength, while still at the same predetermined position. The range and number of wavelengths can be selected, and changed for different applications.

Once the desired number of wavelengths has been examined, the movement induction means would bring the finger or other volume to a predetermined second position, and the data collection of steps would be repeated. At the completion of measurements and determinations for this second position, the movement induction means will bring the space to a third predetermined position, and the measurements and determinations repeated. This process would be continued until the desired range of positions has been scrutinized.

In order to make computations of pulse propagation delay, identical measurements would be made simultaneously with a probe on the same member on the opposite side of the body. For example, if one probe were placed on the index finger of the right hand, the other probe would be placed on the index finger of the left hand.

Because the arterial path to the arm is essentially identical after the second part of the subclavian artery, any differences in pulse wave velocity and pulse wave propagation time must occur prior to this point; that is, very close to the root of the aorta. In any case, pulse wave velocity increases rapidly as the pulse wave propagates down the aorta and into the periphery (Fung). Thus, any timing differences in the periphery will be greatly reduced by the high wave velocity, leaving central effects as the most prominent.

The apparatus of the invention can be operated intermittently or continuously. In the intermittent mode, a single set of calculations can be used for analysis to produce the determinations claimed. However, the device can also be easily operated in continuous

WO 03/039326

PCT/US01/46855

mode, with the process outlined above repeated as often as wished (constantly if desired). In addition, a rapid ("stat") mode can be offered with the minimum number of measurements made that will provide an accurate estimation of correct values. Such a rapid mode would be useful in emergency situations.

5 While this methodology should give precise values, further adjustment may be desired to compensate for any discrepancies between theoretical and *in vivo* measurements. Contemporary oximeters in fact use a calibration curve when determining oxygen saturation, with the curve being generated with data from normal volunteers.

Calculations and Analysis

10 The following algorithms are further examples of the use of the present invention. Some variables have degrees of co-dependence. In these cases, values are calculated by iterative computational techniques.

According to the invention, measurement of pulse wave amplitude and timing is made using probes such as that shown in Figure 2, using methods similar to standard oximetry described in the prior art. Referring to Figure 9, a first probe 52 is placed on a finger and set at a known position relative to the heart. Another, simultaneous measurement of pulse wave amplitude and timing is made by a second probe 54 placed on a finger on the hand opposite that of the first probe. The pulse delay occurring between the two measurements is made. Alternatively, as shown in Figure 10, probes 52 and 54 can be placed on opposite temples of the patient to measure pulse wave values and delay. The probes can also be placed on the patient's ears.

From this information alone, an estimate of pulse wave velocity at the aortic root could be made, by utilizing a table of normal values for the distance of the central anatomical difference.

25 If a measurement of blood pressure is then made, one can perform the following calculation:

$$\text{Eq. 2} \quad p = c * u * \rho$$

where:

c = pulse wave velocity;
30 u = flow wave velocity; and
 ρ = the density of the blood (approximately 1.055 grams/cm³).

WO 03/039326

PCT/US01/46855

According to the invention, p and c are measured, and ρ is known. This allows one to solve for u , which is the flow wave velocity at the aortic root. This by itself is a measure of cardiac output. If one makes an estimate of aortic root diameter, one can then compute cardiac stroke volume.

5 According to the invention, various well-known, conventional reconstruction techniques can be employed to convert or "transform" peripheral blood pressures and waveforms to the corresponding pressure and waveform at the aortic root. Ideally, the blood pressure at the aortic root should be used as the pressure term in Fung's equation.

10 One can improve on the above determination in several ways. The first way is by additionally measuring the peripheral pulse wave velocity. To do this, measurement of pulse wave amplitude and timing is made by a first probe such as that shown in Figure 5. The probe is at a set known position relative to the heart. Another, simultaneous measurement of pulse wave amplitude and timing is made by a second probe placed on a finger on the hand opposite that of the first probe. The pulse delay occurring between the
15 two measurements is made. The respective peripheral pulse wave velocities are also computed. If the peripheral pulse wave velocities are different, it can be assumed that this is because of the different central anatomies from which the respective pulses traveled. This information alone may be enough to compute central pulse wave velocity from a table of normals. However, when combined with the pulse wave delay information, this
20 data enables one to construct a function of pulse wave speed from the periphery back to the aortic root, thus giving another measure of central pulse wave velocity.

Another method of the invention is to vary the position of the probes relative to the heart. If the first probe is at heart level and the second probe is raised above (with respect to the earth) heart level, the hydrostatic pressure of the blood vessels within the second
25 probe will be lower than those within the first probe. In turn, in accordance with Fung's equation stated above, this means that the pulse wave velocity of the arterial vessels within the second probe will be lower than that in the arterial vessels within the first probe. This will change both the measured pulse delay between the two probes, and the measured peripheral pulse wave velocities. This creates additional measurements by which to
30 compute central pulse wave velocity.

According to the invention, changes in hydrostatic pressure are controlled by the

WO 03/039326

PCT/US01/46855

following equation:

$$\text{Eq. 3} \quad p = \rho * g * h$$

where:

ρ = blood density;

5 g = gravitational acceleration (approximately 9.8 meters/sec²); and

h = height above a reference point (with respect to the earth).

The difference in hydrostatic pressure between the vessels in two probes is thus governed completely by their difference in heights relative to the heart (referenced to the surface of the earth). Therefore, a known change in position produces a known change in hydrostatic pressure.

10 According to the invention, the above measurements can be employed to derive a number of physiological properties. Preferably, the probes of the invention are connected to a controller to aid the data collection and analysis used to make the desired determination. The controller includes a computing device or standard personal computer (PC) with a monitor. Included within the controller are algorithms for the calculation of variables not measured directly.

For example, referring to Figure 11, there is shown a circuit schematic for a one or two wavelength photo-plethysmograph. Emitters 56 and 58 and detector 60 are positioned adjacent the tissue being measured, such as a finger 61. Emitters 56 and 58 are driven by drive circuitry 62, which is in turn governed by control signal circuitry 64. Detector 60 is connected to amplifier 66. The signal from amplifier 66 is sent to demodulator 68, which is also synched to control signal circuitry 62. The signal from the demodulator 68 is sent to analog-digital converter 70. The desired computations are performed on the output from the converter 70 by signal processor 72 and the results sent to display 74. Emitters 56 and 58 operate specific wavelengths, such as 805 nm, and may comprise light emitting diodes (LEDs) or laser diodes. Detector 60 preferably comprises a silicon photodiode. Such emitter-detector pairs are shown in Figures 2 and 3.

Referring now to Figure 12, there is shown a schematic of an alternate embodiment of suitable circuitry. As with Figure 10, emitters 76 and 78 are connected via LED drive circuitry 79 and control signal circuitry 80 to demodulator 82. Signal from detector 84 is amplified at circuit block 86 and sent to demodulator 82. Output from demodulator 82 is sent to A/D converter 88. In addition, ECG leads 90 are connected to differential amplifier 92 and the signal is sent to converter 88. Output from converter 88 is processed

WO 03/039326

PCT/US01/46855

at block 94 and the results sent to display 96. A probe such as those shown in Figures 5 and 6 may be used with the circuitry. The ECG leads are preferably silver/silver chloride or stainless steel.

5 Yet another embodiment of the invention is shown in Figure 13. Emitters 98 and 100 are connected via LED drive circuitry 101 and control signal circuitry 102 to demodulator 104. Signal from detector 106 is amplified at circuit block 108 and sent to demodulator 104. Output from demodulator 104 is sent to A/D converter 109. ECG leads 110 are connected to differential amplifier 112 and the signal is sent to converter 109. Digit level sensor 114 and heart level sensor 116 are connected to amplifier 118 and the
10 signal is sent to converter 109. Output from converter 109 is processed at block 120 and the results sent to display 122.

Referring to Figure 14, there is shown a circuit schematic suitable for use with a probe having two physically independent channels, such as the one shown in Figure 4. A first emitter-detector pair comprising emitters 124 and 126 and detector 128 are positioned
15 adjacent the tissue being measured, such as a finger. A second pair comprising emitters 132 and 134 and detector 136 are positioned a selected distance from the first pair. Emitters 124, 126, 132 and 134 are driven by drive circuitry 138, which is in turn governed by control signal circuitry 140. Signal from detector 128 is amplified by block 142 and sent to demodulator 144. Independently, signal from detector 136 is amplified
20 and demodulated at blocks 146 and 148, respectively. Output from demodulators 144 and 148 is sent to analog-digital converter 150. The desired computations are performed on the output from the converter 150 by signal processor 152 and the results sent to display 154.

An alternative embodiment configured for use with a probe having two physically
25 independent channels and an ECG lead, such as the one shown in Figure 7, is schematically illustrated in Figure 15. A first emitter-detector pair comprising emitters 156 and 158 and detector 160 are positioned adjacent the tissue being measured, such as a finger. A second pair comprising emitters 164 and 166 and detector 168 are positioned a selected distance from the first pair. Emitters 156, 158, 164 and 166 are driven by drive
30 circuitry 170 which is in turn governed by control signal circuitry 172. Signal from detector 160 is amplified by block 174 and sent to demodulator 176. Independently, signal from detector 168 is amplified and demodulated at blocks 178 and 180, respectively. Output from demodulators 176 and 180 is sent to analog-digital converter

WO 03/039326

PCT/US01/46855

182. ECG leads 184 are connected to differential amplifier 186 and the signal is also sent to converter 182. The desired computations are performed on the output from the converter 182 by signal processor 188 and the results sent to display 190.

5 As one of ordinary skill in the art will appreciate, the placement of the various probes discussed above will affect the types of measurements that can be taken. As discussed above, Figures 9 and 10 show probes placed on opposite extremities to enable measurement of pulse wave delay. Figure 16 shows an embodiment of the invention with probe 52, such as in Figure 1, placed on the digit, and a probe 54, such as in Figure 2, placed on the arm near the brachial artery. This could measure the pulse wave velocity in 10 the arm (as well as pulse oximetry). A similar embodiment could measure pulse wave velocity in the leg. Figure 17 shows probes 52 and 54 placed on a finger and on a toe to measure the pulse wave delay. Figure 18 shows probes 52 and 54 placed on opposite digits and probe 55 placed on a toe. This allows measurement of the differential pulse wave delay between the fingers and toe, and allows calibration of the toe probe to be used in place of a finger probe (if only one finger probe could be used, such as in hand surgery). 15 The use of appropriate probes also allows a diagnostic-quality ECG. Figures 19 and 20 show probes 52 and 54 placed on opposite digits. One arm of the subject is placed at the level of the heart, while one arm is moved to different positions, both above and below the level of the heart. By generating different hydrostatic pressures in the vessels, the pulse velocity and hence pulse wave delay changes. In addition, the amplitude of the pulse wave, and amplitude of venous absorbance changes. This allows the additional 20 computations of arterial blood pressure and venous pressure. Figure 21 shows probes 52 and 54 placed on opposite digits and probe 55 placed on a toe. The differential hydrostatic pressures in the vessels allow measurements of pulse wave velocity and pulse wave delay, as well as arterial blood pressure and venous pressure. Use of probes with suitable ECG 25 leads will also allow the invention to perform a diagnostic-quality ECG. In addition, heart rate and respiratory rate can be calculated, and cardiac output and several other cardiovascular characteristics computed.

30 As discussed above, the controllers of the invention preferably output the results of the measurements and computations to a display. Referring now to Figure 22, there are shown two oscilloscope tracings from pulse oximeter probes, such as those shown in Figure 1, placed on the index fingers of both hands. The pulse wave delay is visible as the

WO 03/039326

PCT/US01/46855

slight phase difference between the two tracings. As the probes are at the same level, the pulse amplitudes are essentially identical.

Referring to Figure 23, there are shown oscilloscope tracings for a probe on a hand placed at a level higher than the heart (Curve A) and a probe on a hand placed at a level lower than the heart (Curve B). The induction of a pressure differential between the two probes effects a change in the pulse delay. The change in pressure also correspondingly alters the pulse amplitudes.

Referring now to Figure 24, there are shown oscilloscope tracings for a probe on a hand placed at a level lower than the heart (Curve A) and a probe on a hand placed at a level higher than the heart (Curve B). Here, the pulse delay has substantially reversed as have the pulse amplitudes. Figure 25 are oscilloscope tracings showing an electrocardiogram (Curve A) in conjunction with a pulse waveform (Curve B).

The algorithms outlined below serve as examples, but modifications are possible to arrive at the indicated results, and are meant to be included within the spirit of this application. Various additional components of the device will be discussed in more detail below with reference to the following exemplary determinations.

(D-1). Determination of Arterial Blood Pressure

A probe, such as that shown in Figure 1, is placed on an extremity that is moved in relation to the heart. As mentioned above, the hydrostatic pressure within the arteries and arterioles changes as a function of height with respect to the heart. Because of this, both the pulse wave velocity and pulse wave amplitude change as a function of probe height. These two parameters can be mapped against known distance above or below the heart. In this way, function curves of pressure vs. pulse wave amplitude and pressure vs. pulse wave velocity can be drawn. For example, a full excursion of the arm in a standing adult produces hydrostatic changes of greater than 50 cm of water in both directions. Using an arm and a leg, a gradient of well over 200 cm of water can be generated. This is a significant portion of the normal blood pressure range, and certainly enough to produce the function curves mentioned above.

There is a huge amount of medical literature describing arterial behavior, so the curves can be extrapolated if necessary. These curves serve as calibration.

It can thus be determined if "recalibration" is necessary -- if either pulse amplitude or pulse wave velocity changes, and the other parameter does not change correspondingly. In other words, a shift on one curve should be matched by a corresponding shift on the

WO 03/039326

PCT/US01/46855

other curve. If this shift does not occur as predicted, recalibration is required. Of course, the process of recalibration is the simple procedure outlined above.

In a preferred embodiment, a first probe having a position sensor is placed level with the patient's heart. A second probe, such as one shown in Figure 8, having a position sensor and a pulse detector is placed on the patient's finger. The patient's arm is held out level with the heart so there is zero displacement between probes. Pulse amplitude is recorded from probe. The patient's arm is slowly raised, while pulse amplitude and relative displacement of probe are recorded. The hydrostatic pressure difference between probes is also computed. By comparing the recorded pulse amplitude to the hydrostatic pressure difference, a mathematical function relating pressure to pulse amplitude can be derived. Preferably, circuitry similar to that shown in Figure 13 is used to aid the process. This process is repeated while lowering the arm back to heart level, then lowering the arm to below heart level and, finally, raising the arm back to heart level. Similar steps can be applied to measure pulse delay, pulse velocity and pulse contour. Also preferably, frequency or Fourier analysis may be used to make the requisite determinations.

(D-2). Determination of Cardiac Output

Cardiac output can be determined by measuring delays in pulse arrival times in coupled organs or members on opposite sides of the body. In a preferred embodiment of the invention, probes such as those shown in Figure 1, having sensors for detecting a patient's pulse are placed on opposite fingers of the patient. The patient positions both arms straight out from the side. The blood pressure of the patient can be determined either through conventional means or by the methods of the invention. The pulse delay between the two probes can be measured utilizing circuitry such as that shown in Figures 14 or 15, for example. The dirotic notch of the pulse may be determined by standard methods, and used to calculate the ejection time based on the timing. The size of the aortic root can be estimated by standard means and the consequently the pulse distance differential at the aortic root. This allows the calculation of the pulse velocity c at the aortic route by the following equation:

$$\text{Eq. 4} \quad c = (\text{pulse distance})/(\text{pulse delay})$$

The value of c can then be used to determine the flow wave velocity based on the following equation:

$$\text{Eq. 5} \quad p = c \cdot u \cdot \rho$$

WO 03/039326

PCT/US01/46855

where:

c = pulse wave velocity;

u = flow wave velocity; and

ρ = density of the blood (approximately 1.055 grams/cm³).

5 According to the invention, cardiac stroke volume can be determined by multiplying the aortic root area by the flow wave velocity and by the cardiac ejection time. Cardiac minute output can be calculated by multiplying the cardiac stroke volume by the pulse rate. These steps can be augmented by raising and lowering the patient's arms with respect to each other to vary the pressure and the pulse wave velocity.

10 Experiments by the inventor using a "single breath of oxygen" technique outlined below have shown that having the arms at different levels (and thus, different arterial blood pressures) results in different blood flows to the arms. The blood flow is thus obeying the classic fluidic version of Ohm's law:

Eq. 6 $p = f \cdot r$

15 where:

p = pressure

f = flow

r = resistance

20 Because of this, varying the pressure by small amounts (large amounts would cause changes in autoregulation) can be used to calculate blood flow and thus cardiac output. Since the pulse arrives at the two hands at different times, if the "faster" arm is raised, the pulse wave velocity slows. The pressure difference necessary to make the pulse arrive in both hands simultaneously can be calculated. In view of the pressure-flow relationship above, the ratio of pressure should be the same as the ratio of flow. The time difference, or number of heartbeats, of the flow arrivals in the two hands when they are level with the heart can be computed. In turn, this gives the cardiac index, as the closer the flow arrival times are, the higher the cardiac output. Likewise, the greater the flow arrival time difference is, the lower the cardiac output.

30 Alternatively, cardiac output can be determined by placing probes such as those shown in Figure 5 on a patient's finger and toe. The probes measure oxygen saturation at each pulse. The oxygen saturation for each pulse at the first probe is compared to the oxygen saturation of that pulse and subsequent pulses at the second probe. With continuous monitoring, this allows the determination matching oxygen saturation, within

WO 03/039326

PCT/US01/46855

given tolerance limits, of the pulses from the probes. The patient's blood volume and the physical separation of the probes can be determined by standard methods. This allows the computation of cardiac stroke volume by dividing the blood volume displaced by the number of pulses. Then, the cardiac minute output can be calculated by multiplying the cardiac stroke volume by pulse rate. Circuitry such as that shown in Figures 11 or 12 is suitable for use with this embodiment.

In yet another embodiment, the principles used above may be used to calculate cardiac output on the basis of flow wave propagation as opposed to pulse wave. As described above, the propagation of the flow wave (physical passage of blood through the arterial system) happens much more slowly than that of the pulse wave (celerity). Thus, blood that is ejected during a single cardiac cycle will arrive at the two hands at a slightly different time, while the time difference between the arrival at a hand versus a foot may be much longer, in the order of several seconds.

The difficulty lies in determining the blood that was ejected during the same cardiac cycle. Two parameters that can be used to determine this are the hemoglobin oxygen saturation and the pH (acid-base balance). As will be discussed below in their respective sections, hemoglobin concentration and blood pH can be measured using the probes and techniques of the invention. All blood that is ejected during a single cardiac cycle can be assumed to have the same saturation and pH, because blood is very well mixed in the left atrium and left ventricle prior to ejection. Also, it can be assumed that the saturation and pH change very little during the passage of the blood through the arterial system, as the arteries behave like pipes, conveying the liquid but consuming or releasing minimal metabolites.

Both the saturation and pH change slightly in a continuous fashion due to the respiratory cycle and other factors. In addition, large changes can be caused by maneuvers such as voluntary hyperventilation or breathholding. Because of this, a pattern in either the saturation or the pH can be recognized, allowing one to "match" the pulses which reflect the blood ejected during the same heartbeat. The difference in arrival times can then be used to compute the cardiac output. By way of illustration, referring to Figure 26, the first pulse train (Curve A) corresponds to the hand. The second pulse train (Curve B), which arrives later, corresponds to the foot.

Figure 27 similarly illustrates this phenomenon for pulses of differing pH. The first pulse train (Curve A), which arrives earlier, corresponds to the hand. The second pulse

WO 03/039326

PCT/US01/46855

train (Curve B) corresponds to the foot. According to the invention, additional, known parameters in addition to oxygen saturation and pH can also be employed.

As is well known in the art, oxygen saturation varies a small amount normally, even in the "steady state". The idea is that this variation can be used to "match" pulses that are of the same saturation, but are "out of phase." That is, they arrive at different parts of the body (opposite hands or hand and foot, for example) at different times. Changes in pH follow similar patterns. Referring to figures 28-30, there are shown induced changes in oxygen saturation caused by a single breath of oxygen, as measured by probes on the toe (Figure 28), left hand (Figure 29) and right hand (Figure 30), respectively.

The concept of induced change in either oxygen saturation or pH is very important. Taking one or more breaths of oxygen will raise one's oxygen saturation. If one is already receiving oxygen therapy, then taking one or more breaths of a higher inspired concentration of oxygen ("richer mixture") will do. Conversely, breath holding, or breathing a gas other than oxygen, such as nitrogen, will decrease your oxygen saturation. For pH, breath holding or breathing a gas mixture containing carbon dioxide will lower your blood pH, whereas rapid breathing will raise your pH. As shown in Figures 28-30, the rise starts a few heartbeats earlier on the right hand compared to the left, and the foot is many beats later.

For computing a value for cardiac output, the method is that an index can be generated based on patient's height or body surface area (BSA). The delay in the arrival of a given pulse (identified by saturation or pH) between different parts of the body generates an index for each pair of points. For example, the longer the delay between hand and foot, the lower the cardiac output. The shorter the delay, the higher the cardiac output.

With the addition of the induced saturation change (or pH), one can calculate all these indices more easily (since the change is more noticeable and easier to measure). Importantly, however, there is another index – the time between the breath inspiring the increased oxygen and the first heart beat in which the change is noted. This is the same principle – the shorter this time period, the greater the cardiac output, and the longer the time, the lower the flow.

In summary, giving a subject a single breath of oxygen and continuously measuring the oxygen saturation in an extremity can be used for 3 measurements. First, the time or number of heartbeats from the inspiration to the first change of saturation in

WO 03/039326

PCT/US01/46855

the extremity (first pulse that has different saturation from baseline) can be used to compute the cardiac index (and thus cardiac output and stroke volume). Second, the time or number of heartbeats from the beginning of the change in saturation to the maximum change can be used to compute the cardiac ejection fraction. Finally, the time intervals of total time from inspiration until the saturation has returned to baseline, total time from beginning of saturation change to return to baseline and "rebound" in saturation after return to baseline can be used to compute blood volume.

(D-3). Determination of Venous Saturation and Pressure

Determination of arterial oxygen saturation can be determined by pulse oximetry and techniques well delineated in both the patent and medical literature. Hydrostatic changes as described in this application allow the determination of venous saturation and pressure as well.

Place a probe, such as that shown in Figure 1, on a finger. Make measurements of both total absorbance and pulsatile absorbance. Raise the probe a known distance. Again measure both total absorbance and pulsatile absorbance. Both will be decreased. This is because the pulse amplitude is less because the arterial blood pressure within the probe is less (due to decrease in hydrostatic pressure). However, the total absorbance will also decrease, as the distending pressure in the venous system is less, and hence the veins and venules are smaller. All changes in absorbance can be assumed to be due to changes in blood volume. Saturation is calculated using the ratios of absorbance of distinct wavelengths.

In one embodiment, the central venous pressure (CVP) can be estimated. A probe containing a position sensor is placed level with a patient's heart. A second probe, such as the one shown in Figure 8, also comprising a position sensor is placed on the patient's finger. The patient positions the arm so that the second probe is initially lower than the first probe. The total absorbance measured at the second probe is continuously monitored. The patient's arm is slowly raised, and the rate of change of absorbance of the second probe is computed with respect to the relative displacement to the first probe. When the rate of change changes by a predetermined amount representing an abrupt decrease, the arm position corresponding to the point of central venous drainage has been reached. The CVP can then be calculated by computing the hydrostatic pressure difference between the first probe and the second probe at that arm position. The circuitry shown in Figure 13 is suitable for use with this embodiment.

WO 03/039326

PCT/US01/46855

(D-4). Determination of Hemoglobin Concentration

Pulse oximeters in clinical use measure hemoglobin absorbance at 2 different wavelengths, commonly 660 and 940 nanometers (nm). Ratiometric analysis of the 2 absorbances at the 2 wavelengths allow determination of the relative amounts of the 2 species of hemoglobin, oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin, which normally constitute blood. Standard 2 wavelength oximeters assume that there only these 2 species. Though others may be present, they are usually so in very low concentrations.

As discussed above, the basic equation governing the absorbance of light is Beer's Law:

Eq. 7 $A = E * C * L$

where:

A = absorbance;

E = the extinction coefficient;

L = the path length of light travel; and

C = concentration of hemoglobin.

The extinction coefficient of the medium through which the light is being transmitted can be thought of as transparency or opacity.

Using this nomenclature, the absorbance of the 660 nm wavelength is A_{660} , and the absorbance of the 940 nm wavelength is A_{940} . Also, oxy will refer to oxyhemoglobin and deox to deoxyhemoglobin.

Writing out the absorbances in terms of Beer's Law provides:

Eq. 8 $A_{660} = E_{660oxy} * C_{oxy} * L + E_{660deox} * C_{deox} * L$

Eq. 9 $A_{940} = E_{940oxy} * C_{oxy} * L + E_{940deox} * C_{deox} * L$

As sampling can be performed very quickly (optically and electronically), it can be assumed that path length L does not change between 2 successive measurements. Thus, L will cancel out when a division is performed.

$$\frac{A_{660}}{A_{940}} = \frac{E_{660oxy} * C_{oxy} * L + E_{660deox} * C_{deox} * L}{E_{940oxy} * C_{oxy} * L + E_{940deox} * C_{deox} * L}$$

$$= \frac{E_{660oxy} * C_{oxy} + E_{660deox} * C_{deox}}{E_{940oxy} * C_{oxy} + E_{940deox} * C_{deox}}$$

WO 03/039326

PCT/US01/46855

This can then be combined:

$$E_{660\text{oxy}} * C_{\text{oxy}} * A_{940} + E_{660\text{deox}} * C_{\text{deox}} * A_{940} = E_{940\text{oxy}} * C_{\text{oxy}} * A_{660} + E_{940\text{deox}} * C_{\text{deox}} * A_{660}$$

With rearrangement:

$$E_{660\text{oxy}} * C_{\text{oxy}} * A_{940} - E_{940\text{oxy}} * C_{\text{oxy}} * A_{660} = E_{940\text{deox}} * C_{\text{deox}} * A_{660} - E_{660\text{deox}} * C_{\text{deox}} * A_{940}$$

$$5 \quad C_{\text{oxy}} * (E_{660\text{oxy}} * A_{940} - E_{940\text{oxy}} * A_{660}) = C_{\text{deox}} * (E_{940\text{deox}} * A_{660} - E_{660\text{deox}} * A_{940})$$

$$C_{\text{oxy}} / C_{\text{deox}} = (E_{940\text{deox}} * A_{660} - E_{660\text{deox}} * A_{940}) / (E_{660\text{oxy}} * A_{940} - E_{940\text{oxy}} * A_{660})$$

As the absorbances are measured and the extinction coefficients are known experimentally, this allows computation of $C_{\text{oxy}} / C_{\text{deox}}$. Designating this ratio R_s , the oxygen saturation of the blood (S) can be computed and the percentage of the blood that is oxyhemoglobin from the following:

$$10 \quad \text{Eq. 10} \quad S = R_s / (1 + R_s)$$

Unfortunately, Eq. 10 only allows determination of the ratio of the 2 species of hemoglobin, not the total concentration of hemoglobin, more commonly termed the "blood count".

15 The inability of previous attempts to determine hemoglobin concentration from absorbance measurements is because Beer's Law has 2 unknowns, C and L, with only a single measurement, A. As C and L are products, it is impossible to distinguish between them. Forming another equation by making another measurement of absorbance at, for example, a different path length, the new absorbance is simply a multiple of the first, and no new information is gained.

It will thus be appreciated that what is needed is the substitution for either C or L in a way that they are no longer linearly coupled. Since a non-linear result is desirable, multiplication or logarithms would be good choices to manipulate the equation.

An absorbance measurement for hemoglobin can be expressed as:

$$25 \quad \text{Eq. 11} \quad A = C * L * k$$

where:

k = a value based on the extinction coefficients for the wavelength and the oxygen saturation of the blood.

If there is only one species of hemoglobin present, k is the extinction coefficient for that wavelength. Dividing out this known value to provides:

$$30 \quad \text{Eq. 12} \quad A_1 = C * L_1$$

WO 03/039326

PCT/US01/46855

The absorbance measurements can then be taken at a different path length, resulting in different values for A_1 as well as L_1 . However, it is not necessary to repeat measurements, as once absorbance values for a given path length are known, so are the values for all possible path lengths. This also holds for saturation.

5 Eq. 13 $A_2 = C * L_2$

Multiplying these Equations 11 and 12 provides:

$$A_1 * A_2 = C * L_1 * C * L_2 = C^2 * L_1 * L_2$$

Further, taking the logarithm of the new equation provides:

10 Eq. 14 $\log(A_1 * A_2) = 2 \log(C) + \log(L_1) + \log(L_2)$

Since the arithmetic operations may be performed in reverse order, this can be rewritten as:

Eq. 15 $\log(L_1) + \log(L_2) = \log(A_1 * A_2) - 2 \log(C)$

Taking logarithms first:

Eq. 16 $\log(A_1) = \log(C) + \log(L_1)$

15 Eq. 17 $\log(A_2) = \log(C) + \log(L_2)$

Next, multiplying these terms provides:

Eq. 18 $\log(A_1) * \log(A_2) = [\log(C) + \log(L_1)] * [\log(C) + \log(L_2)]$

Eq. 19 $= \log^2(C) * \log(C) * [\log(L_1) + \log(L_2)] + \log(L_1) * \log(L_2)$

Substituting the term $[\log(L_1) + \log(L_2)]$ in Equation H2 provides:

20 Eq. 20 $\log(A_1) * \log(A_2) = \log^2(C) + \log(C) * [\log(A_1 * A_2) - 2 \log(C)]$
 $+ \log(L_1) * \log(L_2)$

Rearrangement provides:

Eq. 21 $\log(A_1) * \log(A_2) = \log(L_1) * \log(L_2) + \log(C) * \log(A_1 * A_2)$

$$- \log(C) * 2 \log(C) + \log^2(L)$$

25 $= \log(L_1) * \log(L_2) + \log(C) * \log(A_1 * A_2) - 2 \log^2(C) + \log^2(C)$

$$= \log(L_1) * \log(L_2) + \log(C) * \log(A_1 * A_2) - \log^2(C)$$

As above, taking the absorbance measurements at different path lengths, will give different values for A_1 and A_2 , as well as L_1 and L_2 . These new values are all multiples of our original A_1 and L_1 . Subscripts 3 and 4 are used to denote these new equations

30 (measurements). The equations thus become:

Eq. 22 $\log(A_1) * \log(A_2) = \log(L_1) * \log(L_2) + \log(C) * \log(A_1 * A_2) - \log^2(C)$

Eq. 23 $\log(A_3) * \log(A_4) = \log(L_3) * \log(L_4) + \log(C) * \log(A_3 * A_4) - \log^2(C)$

WO 03/039326

PCT/US01/46855

Since the term $\log^2(C)$ occurs in both equations, the term will be eliminated if the equations are subtracted from each other. Thus subtracting Equation 23 from Equation 22 provides:

$$\begin{aligned}
 \text{Eq. 24} \quad & \log(A_1) \cdot \log(A_2) - \log(A_3) \cdot \log(A_4) = \log(L_1) \cdot \log(L_2) \\
 & + \log(C) \cdot \log(A_1 \cdot A_2) - \log^2(C) - [\log(L_3) \cdot \log(L_4) \\
 & + \log(C) \cdot \log(A_3 \cdot A_4) - \log^2(C)] \\
 & = \log(L_1) \cdot \log(L_2) - \log(L_3) \cdot \log(L_4) + \log(C) \cdot \log(A_1 \cdot A_2) \\
 & - \log(C) \cdot \log(A_3 \cdot A_4) \\
 & = \log(L_1) \cdot \log(L_2) - \log(L_3) \cdot \log(L_4) + \log(C) \cdot [\log(A_1 \cdot A_2) \\
 & - \log(A_3 \cdot A_4)]
 \end{aligned}$$

These manipulations have broken the linear coupling of C and L, as L occurs as a square in this expression, while C has an exponent of 1. Further, the A terms are in different combinations on opposite sides of the equation. In addition, multiplying either C or L by a given factor results in a different equation, not just a multiple of the same equation. New equations can thus be formed by taking multiples of either L or C. This equation also answers the questions: How can you tell C and L apart? How do you know that C is not half as large and L twice as large? The absorbance measurement is still the same.

If L1 is doubled and C halved, the A values should not change. Thus the left hand side of Equation 24 will not change. For the right hand side, halving C causes the value of the C term to decrease by:

$$\text{Eq. 25} \quad \log 2 \cdot [\log(A_1 \cdot A_2) - \log(A_3 \cdot A_4)]$$

Since the value of all the L will increase by $\log 2$, the quantity of the L term will be:

$$\begin{aligned}
 \text{Eq. 26} \quad & \log(L_1 \cdot 2) \cdot \log(L_2 \cdot 2) - \log(L_3 \cdot 2) \cdot \log(L_4 \cdot 2) = [\log(L_1) + \log 2] \\
 & \cdot [\log(L_2) + \log 2] - [\log(L_3) + \log 2] \cdot [\log(L_4) + \log 2] \\
 & = \log(L_1) \cdot \log(L_2) + \log 2 \cdot (\log L_1 + \log L_2) + \log^2 2 - [\log(L_3) \\
 & \cdot \log(L_4) + \log 2 \cdot (\log L_3 + \log L_4) + \log^2 2] \\
 & = \log(L_1) \cdot \log(L_2) - \log(L_3) \cdot \log(L_4) + \log 2 \cdot (\log L_1 + \log L_2 - \log L_3 - \log L_4)
 \end{aligned}$$

Subtracting the original L term causes a change of:

$$\text{Eq. 27} \quad \log 2 \cdot (\log L_1 + \log L_2 - \log L_3 - \log L_4)$$

This is not equal to the change in the C term (if it were, L could be solved in terms of A), so C and L are not interchangeable.

WO 03/039326

PCT/US01/46855

Referring to Equation 24, it is noted that the $\log(C)$ term could be eliminated if new equations with 4 different path lengths were formed and the process repeated. There is nothing preventing this, as any number of equations at different path lengths can be formed, and all will be different.

$$\begin{aligned} \text{Eq. 28} \quad & \log(A_5) * \log(A_6) - \log(A_7) * \log(A_8) = \log(L_5) * \log(L_6) - \log(L_7) \\ & * \log(L_8) + \log(C) * [\log(A_5 * A_6) - \log(A_7 * A_8)] \end{aligned}$$

To subtract Equation 28 from Equation 24, the coefficients of the $\log(C)$ terms must be equal, so Equation 28 is multiplied by the following term:

$$[\log(A_1 * A_2) - \log(A_3 * A_4)] / [\log(A_5 * A_6) - \log(A_7 * A_8)]$$

To simplify, constants values that are known or already measured or determined are represented.

$$\text{Eq. 29} \quad k_{1234} = \log(A_1) * \log(A_2) - \log(A_3) * \log(A_4)$$

$$\text{Eq. 30} \quad k_{5678} = \log(A_5) * \log(A_6) - \log(A_7) * \log(A_8)$$

$$\text{Eq. 31} \quad k_d = [\log(A_1 * A_2) - \log(A_3 * A_4)] / [\log(A_5 * A_6) - \log(A_7 * A_8)]$$

A new equation is formed by multiplying Equation 28 by k_d . This ensures that the $\log(C)$ terms are equal. Subtracting this new equation from Equation 24 eliminates the $\log(C)$ term:

$$\begin{aligned} k_{1234} - (k_d * k_{5678}) &= \log(L_1) * \log(L_2) - \log(L_3) * \log(L_4) \\ &- k_d * [\log(L_5) * \log(L_6) - \log(L_7) * \log(L_8)] \end{aligned}$$

At this point, an equation with a constant (known number value) on one side, and 4 terms in $\log(L)$ on the other is obtained. Equations at 8 path lengths have been used, but these path lengths are all known multiples of each other. Thus, the equations can be expressed as:

$$\text{Eq. 32} \quad L_2 = L_1 * A_2 / A_1$$

$$\text{Eq. 33} \quad L_3 = L_1 * A_3 / A_1$$

$$\text{Eq. 34} \quad L_4 = L_1 * A_4 / A_1$$

$$\text{Eq. 35} \quad L_5 = L_1 * A_5 / A_1$$

$$\text{Eq. 36} \quad L_6 = L_1 * A_6 / A_1$$

$$\text{Eq. 37} \quad L_7 = L_1 * A_7 / A_1$$

$$\text{Eq. 38} \quad L_8 = L_1 * A_8 / A_1$$

WO 03/039326

PCT/US01/46855

The equation now becomes:

$$\begin{aligned}
 \text{Eq. 39} \quad & k_{1234} - (k_d * k_{5678}) = \log(L_1) * \log(L_1 * A_2/A_1) - \log(L_1 * A_3/A_1) \\
 & * \log(L_1 * A_4/A_1) - k_d * \log(L_1 * A_5/A_1) * \log(L_1 * A_6/A_1) + k_d \\
 & * \log(L_1 * A_7/A_1) * \log(L_1 * A_8/A_1) \\
 5 \quad & = \log(L_1) * [\log(L_1) + \log(A_2/A_1)] - [\log(L_1) + \log(A_3/A_1)] * [\log(L_1) \\
 & + \log(A_4/A_1)] - k_d * [\log(L_1) + \log(A_5/A_1)] * [\log(L_1) + \log(A_6/A_1)] \\
 & + k_d * [\log(L_1) + \log(A_7/A_1)] * [\log(L_1) + \log(A_8/A_1)] \\
 & = \log^2(L_1) + \log(L_1) * \log(A_2/A_1) - [\log^2(L_1) + [\log(L_1) * (\log(A_3/A_1) \\
 & + \log(A_4/A_1)) + \log(A_3/A_1) * \log(A_4/A_1)] - k_d * [\log^2(L_1) + \log(L_1) \\
 10 \quad & * (\log(A_5/A_1) + \log(A_6/A_1)) + \log(A_5/A_1) * \log(A_6/A_1)] + k_d * [\log^2(L_1) \\
 & + [\log(L_1) * (\log(A_7/A_1) + \log(A_8/A_1)) + \log(A_7/A_1) * \log(A_8/A_1)]
 \end{aligned}$$

As noted, the \log^2 terms have coefficient 1. Further, since 2 terms are added while 2 are subtracted they will be eliminated.

Combining all the A terms (which are known) that occur as coefficients, creates k_{Ac} . Then, combining all the A terms that occur alone (k_{An}), the equation becomes:

$$\text{Eq. 40} \quad k_{1234} - (k_d * k_{5678}) = \log(L_1) * k_{Ac} + k_{An}$$

where:

$$\begin{aligned}
 \log(L_1) &= [k_{1234} - (k_d * k_{5678}) - k_{An}] / k_{Ac} \\
 L_1 &= \text{antilog} \{ [k_{1234} - (k_d * k_{5678}) - k_{An}] / k_{Ac} \}
 \end{aligned}$$

This leaves a single unknown, L_1 . Note that all A values are different, so neither side of the equation should be zero. If this does occur, choice of one or more different A values will guarantee a non-zero result.

Since the equation has been solved for L_1 , returning to the original equation provides:

$$\text{Eq. 41} \quad A_1 = C * L_1$$

$$\text{Eq. 42} \quad C = A_1 / L_1$$

Now, the concentration of hemoglobin, C, can be solved. An example of a suitable computational algorithm is provided in Figure 33.

A similar analysis can be performed, varying C instead of L. Maintaining the assumption of only 2 species of hemoglobin, then the wavelength absorbances can be expressed as:

$$\text{Eq. 43} \quad A_{660} = A_{660\text{oxy}} + A_{660\text{deox}}$$

$$\text{Eq. 44} \quad A_{940} = A_{940\text{oxy}} + A_{940\text{deox}}$$

WO 03/039326

PCT/US01/46855

Furthermore,

$$\text{Eq. 45} \quad A_{\text{oxy}} = A_{660\text{oxy}} + A_{940\text{oxy}}$$

$$\text{Eq. 46} \quad A_{\text{deox}} = A_{660\text{deox}} + A_{940\text{deox}}$$

and

$$\text{Eq. 47} \quad A_{\text{oxy}} = E_{660\text{oxy}} * C_{\text{oxy}} * L + E_{940\text{oxy}} * C_{\text{oxy}} * L$$

$$\text{Eq. 48} \quad A_{\text{deox}} = E_{660\text{deox}} * C_{\text{deox}} * L + E_{940\text{deox}} * C_{\text{deox}} * L$$

Thus:

$$\text{Eq. 49} \quad \frac{A_{660\text{oxy}}}{A_{660\text{deox}}} = \frac{E_{660\text{oxy}} * C_{\text{oxy}} * L}{E_{660\text{deox}} * C_{\text{deox}} * L}$$

Since the ratios of $C_{\text{oxy}}:C_{\text{deox}}$ are known, the equations can be written (canceling L in the process):

$$\text{Eq. 50} \quad \frac{A_{660\text{oxy}}}{A_{660\text{deox}}} = \frac{E_{660\text{oxy}} * C_{\text{tot}} * S}{E_{660\text{deox}} * C_{\text{tot}} * (1-S)} = \frac{E_{660\text{oxy}} * S}{E_{660\text{deox}} * (1-S)}$$

Knowing saturation S and the extinction coefficients, permits the ratio, defined as R_{660} , to be solved. Returning to the absorbance equations $A_{660\text{oxy}}$ and $A_{660\text{deox}}$:

$$A_{660\text{oxy}} = A_{660} * [R_{660} / (1 + R_{660})]$$

$$A_{660\text{deox}} = A_{660} - A_{660\text{oxy}}$$

The process can be repeated for the 940 nm absorbance, A_{940} . In summary, each of the individual absorbances, i.e., $A_{660\text{oxy}}$, $A_{660\text{deox}}$, $A_{940\text{oxy}}$, $A_{940\text{deox}}$ has been determined.

Combining them as above provides: A_{oxy} , A_{deox} , which can be rewritten:

$$\text{Eq. 51} \quad A_{\text{oxy}} = C_{\text{oxy}} * L * (E_{660\text{oxy}} + E_{940\text{oxy}})$$

$$\text{Eq. 52} \quad A_{\text{deox}} = C_{\text{deox}} * L * (E_{660\text{deox}} + E_{940\text{deox}})$$

At this point it is convenient to divide out the known extinction coefficient values to get A'_{oxy} and A'_{deox} , which remain known values:

$$\text{Eq. 53} \quad A'_{\text{oxy}} = C_{\text{oxy}} * L$$

$$\text{Eq. 54} \quad A'_{\text{deox}} = C_{\text{deox}} * L$$

As above, these equations can be manipulated with multiplication and logarithms.

Multiplying first:

$$\text{Eq. 55} \quad A'_{\text{oxy}} * A'_{\text{deox}} = C_{\text{oxy}} * L * C_{\text{deox}} * L = C_{\text{oxy}} * C_{\text{deox}} * L^2$$

Then taking the logarithm:

$$\text{Eq. 56} \quad \log(A'_{\text{oxy}} * A'_{\text{deox}}) = \log(C_{\text{oxy}}) + \log(C_{\text{deox}}) + 2 \log(L)$$

WO 03/039326

PCT/US01/46855

This can be rewritten as:

$$\text{Eq. 57} \quad \log(C_{\text{oxy}}) + \log(C_{\text{deox}}) = \log(A'_{\text{oxy}} * A'_{\text{deox}}) - 2 \log(L)$$

The operations can now be performed in reverse order.

Taking the logarithms first:

$$5 \quad \text{Eq. 58} \quad \log(A'_{\text{oxy}}) = \log(C_{\text{oxy}}) + \log(L)$$

$$\text{Eq. 59} \quad \log(A'_{\text{deox}}) = \log(C_{\text{deox}}) + \log(L)$$

Now multiplying these terms:

$$\text{Eq. 60} \quad \log(A'_{\text{oxy}}) * \log(A'_{\text{deox}}) = [\log(C_{\text{oxy}}) + \log(L)] * [\log(C_{\text{deox}}) + \log(L)] \\ = \log(C_{\text{oxy}}) * \log(C_{\text{deox}}) + \log(L) * [\log(C_{\text{oxy}}) + \log(C_{\text{deox}})] + \log^2(L)$$

10 Now substituting for $\log(C_{\text{oxy}}) + \log(C_{\text{deox}})$ from Equation 57 into Equation 60:

$$\text{Eq. 61} \quad \log(A'_{\text{oxy}}) * \log(A'_{\text{deox}}) = \log(C_{\text{oxy}}) * \log(C_{\text{deox}}) + \log(L) \\ * [\log(A'_{\text{oxy}} * A'_{\text{deox}}) - 2 \log(L)] + \log^2(L)$$

Rearranging this equation provides:

$$15 \quad \text{Eq. 62} \quad \log(A'_{\text{oxy}}) * \log(A'_{\text{deox}}) = \log(C_{\text{oxy}}) * \log(C_{\text{deox}}) + \log(L) * \log(A'_{\text{oxy}} \\ * A'_{\text{deox}}) - \log(L) * 2 \log(L) + \log^2(L) \\ = \log(C_{\text{oxy}}) * \log(C_{\text{deox}}) + \log(L) * \log(A'_{\text{oxy}} * A'_{\text{deox}}) - 2 \log^2(L) + \log^2(L) \\ = \log(C_{\text{oxy}}) * \log(C_{\text{deox}}) + \log(L) * \log(A'_{\text{oxy}} * A'_{\text{deox}}) - \log^2(L)$$

20 Taking absorbance measurements at a different saturation gives different values for A'_{oxy} and A'_{deox} , as well as C_{oxy} and C_{deox} . As above, once absorbance values for a given saturation are known, they are known for all possible saturations.

Therefore, A'_{oxy} and A'_{deox} can be calculated for a different saturation, and performing the multiplication and logarithm manipulations will generate a new equation. The original values of A'_{oxy} and A'_{deox} are specified as $A_{\text{oxy}1}$ and $A_{\text{deox}1}$, and the new values, $A_{\text{oxy}2}$ and $A_{\text{deox}2}$.

25 The equations thus become:

$$\text{Eq. 63} \quad \log(A_{\text{oxy}1}) * \log(A_{\text{deox}1}) = \log(C_{\text{oxy}1}) * \log(C_{\text{deox}1}) + \log(L) \\ * \log(A_{\text{oxy}1} * A_{\text{deox}1}) - \log^2(L)$$

$$\text{Eq. 64} \quad \log(A_{\text{oxy}2}) * \log(A_{\text{deox}2}) = \log(C_{\text{oxy}2}) * \log(C_{\text{deox}2}) + \log(L) \\ * \log(A_{\text{oxy}2} * A_{\text{deox}2}) - \log^2(L)$$

30 Since the term $\log^2(L)$ occurs in both equations, it will be eliminated by subtracting the equations from each other. Thus, subtracting Equation 64 from Equation 63 provides:

WO 03/039326

PCT/US01/46855

$$\begin{aligned} \text{Eq. 65} \quad & \log(A_{\text{oxy1}}) * \log(A_{\text{deox1}}) - \log(A_{\text{oxy2}}) * \log(A_{\text{deox2}}) = \log(C_{\text{oxy1}}) \\ & * \log(C_{\text{deox1}}) + \log(L) * \log(A_{\text{oxy1}} * A_{\text{deox1}}) - \log^2(L) - [\log(C_{\text{oxy2}}) \\ & * \log(C_{\text{deox2}}) + \log(L) * \log(A_{\text{oxy2}} * A_{\text{deox2}}) - \log^2(L)] \\ & = \log(C_{\text{oxy1}}) * \log(C_{\text{deox1}}) - \log(C_{\text{oxy2}}) * \log(C_{\text{deox2}}) + \log(L) \\ & * \log(A_{\text{oxy1}} * A_{\text{deox1}}) - \log(L) * \log(A_{\text{oxy2}} * A_{\text{deox2}}) \end{aligned}$$

5

$$\begin{aligned} \text{Eq. 66} \quad & = \log(C_{\text{oxy1}}) * \log(C_{\text{deox1}}) - \log(C_{\text{oxy2}}) * \log(C_{\text{deox2}}) + \log(L) \\ & * [\log(A_{\text{oxy1}} * A_{\text{deox1}}) - \log(A_{\text{oxy2}} * A_{\text{deox2}})] \end{aligned}$$

Referring to Eq. 66, it can be seen that the $\log(L)$ term could be eliminated according to the invention, by forming new equations with 2 different saturations and repeating the process. Again, any number of equations at different saturations can be formed, and all will be different.

10

Using reference numerals 3 and 4 to denote these new relationships, provides:

$$\begin{aligned} \text{Eq. 67} \quad & \log(A_{\text{oxy3}}) * \log(A_{\text{deox3}}) - \log(A_{\text{oxy4}}) * \log(A_{\text{deox4}}) = \log(C_{\text{oxy3}}) \\ & * \log(C_{\text{deox3}}) - \log(C_{\text{oxy4}}) * \log(C_{\text{deox4}}) + \log(L) * [\log(A_{\text{oxy3}} * A_{\text{deox3}}) \\ & - \log(A_{\text{oxy4}} * A_{\text{deox4}})] \end{aligned}$$

15

To subtract Equation 67 from Equation 66, the coefficients of the $\log(L)$ terms must be equal, so Equation 67 can be multiplied by the following:

$$[\log(A_{\text{oxy1}} * A_{\text{deox1}}) - \log(A_{\text{oxy2}} * A_{\text{deox2}})] / [\log(A_{\text{oxy3}} * A_{\text{deox3}}) - \log(A_{\text{oxy4}} * A_{\text{deox4}})]$$

To simplify, representing by values of constants that are known or already

20

measured or determined:

$$\text{Eq. 68} \quad k_{12} = \log(A_{\text{oxy1}}) * \log(A_{\text{deox1}}) - \log(A_{\text{oxy2}}) * \log(A_{\text{deox2}})$$

$$\text{Eq. 69} \quad k_{34} = \log(A_{\text{oxy3}}) * \log(A_{\text{deox3}}) - \log(A_{\text{oxy4}}) * \log(A_{\text{deox4}}) \quad k_m$$

$$\begin{aligned} \text{Eq. 70} \quad & = [\log(A_{\text{oxy1}} * A_{\text{deox1}}) - \log(A_{\text{oxy2}} * A_{\text{deox2}})] / [\log(A_{\text{oxy3}} * A_{\text{deox3}}) \\ & - \log(A_{\text{oxy4}} * A_{\text{deox4}})] \end{aligned}$$

25

A further equation is formed by multiplying Equation 67 by k_m . This ensures that the $\log(L)$ terms are equal. Subtracting this new equation from Equation 66 eliminates the $\log(L)$ term:

$$\begin{aligned} \text{Eq. 71} \quad & k_{12} - (k_m * k_{34}) = \log(C_{\text{oxy1}}) * \log(C_{\text{deox1}}) - \log(C_{\text{oxy2}}) * \log(C_{\text{deox2}}) \\ & - k_m * [\log(C_{\text{oxy3}}) * \log(C_{\text{deox3}}) - \log(C_{\text{oxy4}}) * \log(C_{\text{deox4}})] \end{aligned}$$

30

At this point, the equation has a constant on one side, and 4 terms in $\log^2 C$ on the other. Equations at 4 values of saturation have been used, but these saturation values are

WO 03/039326

PCT/US01/46855

all known. Thus:

$$\text{Eq. 72} \quad C_{\text{oxy1}} = C_{\text{tot}} * S_1$$

$$\text{Eq. 73} \quad C_{\text{deox1}} = C_{\text{tot}} * (1 - S_1)$$

$$\text{Eq. 74} \quad C_{\text{oxy2}} = C_{\text{tot}} * S_2$$

$$5 \quad \text{Eq. 75} \quad C_{\text{deox2}} = C_{\text{tot}} * (1 - S_2)$$

$$\text{Eq. 76} \quad C_{\text{oxy3}} = C_{\text{tot}} * S_3$$

$$\text{Eq. 77} \quad C_{\text{deox3}} = C_{\text{tot}} * (1 - S_3)$$

$$\text{Eq. 78} \quad C_{\text{oxy4}} = C_{\text{tot}} * S_4$$

$$\text{Eq. 79} \quad C_{\text{deox4}} = C_{\text{tot}} * (1 - S_4)$$

10 The equation now becomes:

$$\begin{aligned} \text{Eq. 80} \quad k_{12} - (k_m * k_{34}) &= \log(C_{\text{tot}} * S_1) * \log(C_{\text{tot}} * (1 - S_1)) - \log(C_{\text{tot}} * S_2) \\ &* \log(C_{\text{tot}} * (1 - S_2)) - k_m * \log(C_{\text{tot}} * S_3) * \log(C_{\text{tot}} * (1 - S_3)) + k_m \\ &* \log(C_{\text{tot}} * S_4) * \log(C_{\text{tot}} * (1 - S_4)) \end{aligned}$$

Inspecting the 4 terms on the right hand side of this equation individually:

$$\begin{aligned} 15 \quad \text{Eq. 81} \quad \log(C_{\text{tot}} * S_1) * \log(C_{\text{tot}} * (1 - S_1)) &= [\log(C_{\text{tot}}) + \log(S_1)] * [\log(C_{\text{tot}}) \\ &+ \log(1 - S_1)] \\ &= \log^2(C_{\text{tot}}) + \log(C_{\text{tot}}) * \log(S_1) + \log(C_{\text{tot}}) * \log(1 - S_1) + \log(S_1) * \log(1 - S_1) \\ &= \log^2(C_{\text{tot}}) + \log(C_{\text{tot}}) * [\log(S_1) + \log(1 - S_1)] + \log(S_1) * \log(1 - S_1) \end{aligned}$$

Note that the \log^2 term has 1 as coefficient. Since there are 4 symmetrical terms, 220 adding and 2 subtracting, the \log^2 terms will cancel out i.e.,

$$\begin{aligned} \text{Eq. 82} \quad k_{12} - (k_m * k_{34}) &= \log(C_{\text{tot}}) * [\log(S_1) + \log(1 - S_1)] + \log(S_1) \\ &* \log(1 - S_1) - \log(C_{\text{tot}}) * [\log(S_2) + \log(1 - S_2)] - \log(S_2) \\ &* \log(1 - S_2) - k_m * [\log(C_{\text{tot}}) * [\log(S_3) + \log(1 - S_3)] + \log(S_3) \\ &* \log(1 - S_3)] + k_m * [\log(C_{\text{tot}}) * [\log(S_4) + \log(1 - S_4)] + \log(S_4) \\ &* \log(1 - S_4)] \end{aligned}$$

All terms containing only $\log(S)$ or $\log(1 - S)$ are known, so they can be collected and replaced with k_s . Further, collecting all terms with C_{tot} provides:

$$\begin{aligned} \text{Eq. 83} \quad k_{12} - (k_m * k_{34}) &= \log(C_{\text{tot}}) * [[\log(S_1) + \log(1 - S_1)] - [\log(S_2) \\ &+ \log(1 - S_2)] - k_m * [\log(S_3) + \log(1 - S_3)] + k_m * [\log(S_4) \\ &+ \log(1 - S_4)]] + k_s \end{aligned}$$

30

WO 03/039326

PCT/US01/46855

Again, all terms with $\log(S)$ or $\log(1-S)$ are known, so they can be collected and replaced with k_{cs} . Note that k_{cs} cannot be zero, as the saturations are all different. The equation thus becomes:

$$\text{Eq. 84} \quad k_{12} - (k_m * k_{34}) = \log(C_{tot}) * k_{cs} + k_s$$

5 where:

$$\begin{aligned} k_{12} - (k_m * k_{34}) - k_s &= \log(C_{tot}) * k_{cs} \\ \log(C_{tot}) &= [k_{12} - (k_m * k_{34}) - k_s] / k_{cs} \\ C_{tot} &= \text{antilog} \{ [k_{12} - (k_m * k_{34}) - k_s] / k_{cs} \} \end{aligned}$$

10 In summary, C_{tot} , the concentration of hemoglobin, has been determined based entirely on known or measured values. It will be appreciated that, while this analysis assumes only 2 species of hemoglobin, the determinations can be made with additional species present by utilizing additional wavelengths of light.

If the saturation is known, the determination can be made using a single absorbance measurement from a single wavelength of light. For illustration, absorbance employing a 15 wavelength of 660 nm is detailed below.

$$\begin{aligned} \text{Eq. 85} \quad A_{660} &= A_{660oxy} + A_{660deox} \\ A_{660} &= E_{660oxy} * C_{oxy} * L + E_{660deox} * C_{deox} * L \\ \frac{A_{660oxy}}{A_{660deox}} &= \frac{E_{660oxy} * C_{oxy} * L}{E_{660deox} * C_{deox} * L} \end{aligned}$$

20

Rewriting this equation to incorporate the known saturation S gives:

$$\text{Eq. 86} \quad \frac{A_{660oxy}}{A_{660deox}} = \frac{E_{660oxy} * C_{tot} * S}{E_{660deox} * C_{tot} * (1-S)} = \frac{E_{660oxy} * S}{E_{660deox} * (1-S)}$$

25

As above, this equation can be solved, providing the ratio R_{660} . Returning and solving for the actual absorbances A_{660oxy} and $A_{660deox}$ provides:

$$\begin{aligned} \text{Eq. 87} \quad A_{660oxy} &= A_{660} * [R_{660} / (1 + R_{660})] \\ A_{660deox} &= A_{660} - A_{660oxy} \end{aligned}$$

30

Finally, dividing out the known extinction coefficient values provides A'_{660oxy} and $A'_{660deox}$:

$$\begin{aligned} \text{Eq. 88} \quad A'_{660oxy} &= C_{oxy} * L \\ \text{Eq. 89} \quad A'_{660deox} &= C_{deox} * L \end{aligned}$$

35

WO 03/039326

PCT/US01/46855

At this point, the same algorithm as above will work for the single wavelength, allowing the substitution of the 660 nm absorbances for the total absorbances. That is, substituting $A'_{660\text{oxy}}$ for A'_{oxy} , etc. It will also be appreciated that performing analysis by both methods (manipulating C or manipulating L) independently can be used to verify results obtained by either technique.

An alternative measurement method utilizing venous absorbance follows. The technique is equally suitable for arterial measurements. Two probes, such as shown in Figure 8, are placed on two separate digits. These probes should be of fixed or at least known dimensions. The probes can be on one hand or both hands, as in Figure 9. Raising the hand well above the heart causes the venous absorbance signal to fall to near zero, as height of the probes will cause the pressure in the venous system within the probes to be below the CVP. Slowly lowering the digits will cause the veins to no longer be collapsed at some point. While this should happen at the same point for both probes, it is not essential to the technique. As the lowering of the digits continues, the volume and pressure will rise above zero, and will continue rising as the digits are lowered. The important concept is that the absorbances will not be the same in both probes. Two dissimilar fingers, such as a thumb and fifth finger can be chosen, but in any case absorbances will not be identical even between similar fingers. Circuitry such as that shown in Figure 13, may be used to facilitate the measurements.

Since the dimensions of the probes are known, the concentration C of the blood within the probes can be imputed. Of course, this C will be much higher than the true concentration since the space within the probes is occupied by other tissue and only a small part is blood. If H represents the hydrostatic distance that the probes have moved since the beginning of venous absorbance (this is convenient to establish a zero point for a graph), then a graph of H vs. C will be different for the two probes, as the amount of absorbing blood within the two probes is different. Given that the true concentration of hemoglobin in the blood is the same throughout the vascular system, there is a further distance D (a fraction of H) that a first probe with the lower concentration would have to be physically lowered in order to achieve the same concentration as the second probe. Preferably, the dimensions of the probes should be minimized to increase the accuracy of the concentration estimates, since the path length of the probes is much greater than the path length of blood. For example, halving the diameter of the probes doubles the measured concentration.

WO 03/039326

PCT/US01/46855

Since the true path length of non-scattering blood absorbance is very small, the point where H and (H+D) are in the same ratio as the imputed concentrations yields the true concentrations. That is, if the concentration ratios are 1:2 (twice as much absorbance in one probe), the true concentrations would be where H and D are equal. The actual concentration of hemoglobin is that at point (H,C). The further length D represents the additional non-blood path length through the other probe. Note that this C occurs at only one point. Also note that H is not the true path length, but C is in fact the true concentration.

Advantageously, this technique can be repeated many times for one arm movement, can be used for both arterial and venous measurements, and arterial and venous measurements can be done simultaneously, and checked against each other.

In another embodiment of the invention, hemoglobin concentration can be derived by taking ratios of absorbance at different pressures. Pressure is equal to dynes divided by the square of the path length, i.e.,

$$\text{Eq. 90} \quad P = D/L^2$$

and, as indicated above, Beer's Law is:

$$\text{Eq. 91} \quad A = E * C * L$$

Multiplying P by A^2 provides:

$$\text{Eq. 92} \quad E^2 * C^2 * D$$

Successive measurements give $E^2 * C^2 * D_1, E^2 * C^2 * D_2, \dots, E^2 * C^2 * D_x$ from which ratios can be formed. Next, the values $P + A^2$ and $P^{-1} + A^2$ are known quantities, and substituting Beer's Law and the pressure to length relationship allows the latter to be written as:

$$\text{Eq. 93} \quad L^2/D^2 + E^2 * C^2 * L^2$$

Dividing by L^2 provides:

$$\text{Eq. 94} \quad L^2 * (D^{-2} + E^2 * C^2)$$

As before, successive measurements gives values $L_1^{-2} * (D_1^{-2} + E^2 * C^2), L_2^{-2} * (D_2^{-2} + E^2 * C^2), \dots, L_x^{-2} * (D_x^{-2} + E^2 * C^2)$. Since the path length ratios are known, the values can be divided by L and the successive values can be divided to give the ratio:

$$\text{Eq. 95} \quad (D_1^{-2} + E^2 * C^2) / (D_2^{-2} + E^2 * C^2) = m$$

Further, D_1^{-2}/D_2^{-2} can be expressed in terms of D_2/D_1 , which, as discussed above, is a known ratio. As $E^2 * C^2$ is a constant, equation 95 is taking a known ratio, adding a constant to the numerator and denominator, and arriving at another known ratio. Thus, the

WO 03/039326

PCT/US01/46855

value of the constant can be determined uniquely and precisely. As E is known, this allows determination of C, the concentration of hemoglobin. Once C is determined, $A = ECL$ allows computation of L, the path length and determination of L allows the computation of D as validation.

5 (D-5). Determination of pH and Acid-Base Balance

This probes and methods of this invention allow the pH and acid-base balance of a patient's blood to be determined noninvasively, continuously and in real time. Generally, a probe such as those described above, containing one or more sources of emitted light is used, for example as shown in Figures 5 and 8. Preferably, the invention utilizes light in
10 the visible and near-infrared spectra, but other wavelengths could be successfully used. Detection of transmitted light is made by a photodetector. Suitable circuitry is shown in Figures 11 and 14, for example. Determination of absorbance of the emitted light is done using Beer's law. The emission, detection, and determination of absorbance described are all similar to that used in pulse oximeters, common in modern hospital settings. Using
15 either pulse oximetry (filtering out all non-pulsatile signal components) or conventional spectrophotometry, identification of methemoglobin, oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and carboxyhemoglobin, species of human hemoglobin, is made by utilizing known absorbance spectrums, such as those shown in Figure 34.

The absorbance spectra of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and
20 carboxyhemoglobin, the more common hemoglobin species, are conventionally understood to be essentially unaffected by acid-base balance over the most commonly used spectrophotometric range of 650 - 1000 nm. However, all proteins and organic molecules are affected by pH to some extent. Figure 35 shows the absorption spectrum of hemoglobin A (deoxyhemoglobin) between 500 and 650 nm for 4 different pH values - pH
25 6, 7, 8, and 9. It can be clearly seen that pH does have a significant effect on the absorption spectrum. Thus, the spectrum of hemoglobin species is in fact altered by pH in the clinical range. The changes are small, and have largely been ignored by the prior art because they are too small to be considered clinically important for oxygen saturation measurements.

30 While many wavelengths may be affected, specific alterations have been found at wavelengths 535, 577, and 600 nm. For example, oxyhemoglobin shows absorption peaks at 535 and 577 nm that are greater at higher pH, while the trough near 600 nm is slightly deeper as illustrated in Figure 36. The upper panel is a difference spectrum magnified

WO 03/039326

PCT/US01/46855

10-fold to more clearly illustrate the absorption pattern. The total hemoglobin concentration in both curves was normalized arbitrarily at a wavelength of 506 nm. It is estimated that this produces a difference in calculated saturation of about 3% from pH 7.6 to pH 6.8. Thus, saturation measurements accurate to 0.1% should define pH to within

5 0.05 pH units.

Ratiometric techniques similar to pulse oximetry can be used to exploit these spectral differences in order to determine pH of the blood. As pH has relatively little effect at the near infrared wavelengths, performing pulse oximetry using two wavelengths such as 660 and 940 can be used to determine the "true" oxygen saturation of the blood (for now, assuming only the two species oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin). An additional simultaneous measurement of at least one other wavelength -- one known to be affected by pH, for example 535 or 577 nm -- is performed. By making pair-wise comparisons of the ratios at all the wavelengths, the pH can be measured from the saturation values. Preferably, a multi-wavelength spectrophotometer allows multiple

15 comparisons.

Similarly, there are small pH-dependent changes in the absorption spectra of carboxyhemoglobin and fetal hemoglobin. A pH effect has been determined on the carboxyhemoglobin (COHb) absorption spectrum. There is a bias of about 3% COHb per pH unit if pH is not taken into account. Figure 37 illustrates an absorption spectrum and shows that the absorption peaks at 535 and 577 nm are higher, and the trough near 600 nm is slightly lower, at the higher pH value. Thus, the use of ratiometric determinations of predicted versus actual fraction of carboxyhemoglobin can be used to calculate pH of blood noninvasively using oximetric techniques. Differences have been found in the absorption spectra of species of fetal hemoglobin due to pH, especially fetal

25 carboxyhemoglobin. This is illustrated in Figures 31 and 32. Accordingly, noninvasive pH determinations can be made from its absorption ratios.

As mentioned above, the absorbance spectra of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and carboxyhemoglobin, the more common hemoglobin species, are affected relatively little by acid-base balance. Another embodiment of the invention exploits the optical spectrum of methemoglobin, which is very sensitive to pH in the physiologic range. Specifically, at pH 7 and below, the spectrum of aquomethemoglobin with maximum at wavelength 630 nm is observed. At alkaline pH, the spectrum of hydroxymethemoglobin with disappearance of the maximum at 630 nm is seen. In terms of electron paramagnetic

WO 03/039326

PCT/US01/46855

resonance spectra reflecting the electronic spin state of the iron atom, in aquomethemoglobin the iron atom has a "high spin" state and is strongly paramagnetic. With increasing pH and the formation of hydroxymethemoglobin, the iron atom goes to a low spin state, accompanied by a decrease in atomic radius. Since methemoglobin exists as an equilibrium mixture of structures, the relative amount of each can be used to determine the pH of the medium, blood.

Referring now to Table I, there is shown a table by which the extinction coefficients for methemoglobin for selected wavelengths of light can be determined, since the absorbance varies with the acid-base balance of the blood.

TABLE I

Species	Wavelength				
	540	560	570	576	640
Oxyhemoglobin	1.53	0.906	1.23	1.65	0.015
deoxyhemoglobin	1.08	1.34	1.16	1.01	0.115
carboxyhemoglobin	1.44	1.22	1.51	1.13	0.023
pH	Methemoglobin				
6.2	0.609	0.373	0.355	0.358	0.412
6.4	0.610	0.374	0.356	0.360	0.410
6.6	0.613	0.379	0.365	0.370	0.409
6.8	0.623	0.389	0.380	0.385	0.406
7.0	0.638	0.405	0.400	0.406	0.401
7.2	0.658	0.424	0.425	0.433	0.393
7.4	0.682	0.450	0.455	0.465	0.380
7.6	0.710	0.481	0.492	0.507	0.360
7.8	0.746	0.520	0.537	0.558	0.324
8.0	0.788	0.567	0.590	0.620	0.306
8.2	0.835	0.616	0.647	0.682	0.280
8.4	0.882	0.665	0.703	0.745	0.254
8.6	0.926	0.710	0.755	0.800	0.230
8.8	0.964	0.749	0.801	0.850	0.208

From the information in Table I, Tables IIA and IIB can be created, which gives the ratios of the extinction coefficients for methemoglobin at the various pH values. To determine the pH using Tables IIA and IIB, one first determines either the absorbance due to methemoglobin at each wavelength of interest, or the percentage of methemoglobin compared to other hemoglobin species. These determinations can be done using

WO 03/039326

PCT/US01/46855

techniques described elsewhere in this application, or in other works. Once this has been done, the ratio of absorbances at the different wavelengths can be used to compute the pH.

For example, if the ratio of absorbance of methemoglobin for a 540 nm wavelength light source to the absorbance of methemoglobin for a 560 wavelength light source is 1.633, the pH is 6.2. If the ratio is instead 1.516, the pH is approximately 7.4. Similar calculations can be made for other wavelengths, and the results compared to ensure accuracy.

TABLE IIA

pH	Methemoglobin				
	540/560	540/570	540/576	540/640	560/570
6.2	1.633	1.715	1.701	1.478	1.051
6.4	1.631	1.713	1.694	1.488	1.051
6.6	1.617	1.679	1.657	1.499	1.038
6.8	1.602	1.639	1.618	1.534	1.024
7.0	1.575	1.595	1.571	1.591	1.013
7.2	1.552	1.548	1.520	1.674	0.998
7.4	1.516	1.499	1.467	1.795	0.989
7.6	1.476	1.443	1.400	1.972	0.978
7.8	1.435	1.389	1.337	2.302	0.968
8.0	1.390	1.336	1.271	2.575	0.961
8.2	1.356	1.291	1.224	2.982	0.952
8.4	1.326	1.255	1.184	3.472	0.946
8.6	1.304	1.226	1.158	4.026	0.940
8.8	1.287	1.203	1.134	4.635	0.935

TABLE IIB

pH	Methemoglobin				
	560/576	560/540	570/576	570/640	576/640
6.2	1.042	0.905	0.992	0.862	0.869
6.4	1.039	0.912	0.989	0.868	0.878
6.6	1.024	0.927	0.986	0.892	0.905
6.8	1.010	0.958	0.987	0.936	0.948
7.0	0.998	1.010	0.985	0.998	1.012
7.2	0.979	1.079	0.982	1.081	1.102
7.4	0.968	1.184	0.978	1.197	1.224
7.6	0.949	1.336	0.970	1.367	1.408
7.8	0.932	1.605	0.962	1.657	1.722
8.0	0.915	1.853	0.952	1.928	2.026
8.2	0.903	2.200	0.949	2.311	2.436
8.4	0.893	2.618	0.944	2.768	2.933
8.6	0.888	3.087	0.944	3.283	3.478
8.8	0.881	3.601	0.942	3.851	4.087

In these embodiments of the invention, it is not necessary to compute the actual concentration of any hemoglobin species. Indeed, merely the ratio or relative amount compared to other species yields sufficient information to determine blood pH and acid-base balance. In general, the separate identification of n species will require at least n different wavelengths of light to be used. If desired, more than the minimum number of wavelengths may be used.

These embodiments of the invention can be supplemented by considering the effect of temperature on the pH of blood. Temperature not only affects the hemoglobin oxygen dissociation curve, but has an independent effect on pH. Figure 38 is a graph of the normal hemoglobin-oxygen dissociation curve (HODC). Figure 39 shows the effect of temperature and pH on the HODC of Figure 38. Thus, measurements of spectra can be taken at more than one temperature (and thus more than one pH), improving the accuracy of determinations. The Henderson-Hasselbach equation, describes the dissolution of an acid in terms of pH, pK (dissolution or dissociation constant), and the concentrations of the acid and its salt or base. The solubility, λ of carbon dioxide (CO_2) is temperature-dependent and the pK for CO_2 also depends on temperature. Thus, for CO_2 the Henderson-Hasselbach equation becomes $\text{pH} = \text{pK} + \log\{[\text{HCO}_3^-]/\lambda\text{PCO}_2\}$, or an alternate form can be used. The temperature dependence of the pK for carbonic acid is shown in Tables IIIA – IIIE below.

WO 03/039326

PCT/US01/46855

TABLE IIIA

Temperature	PH							
	7.6	7.59	7.58	7.57	7.56	7.55	7.54	7.53
40	6.07	6.0705	6.071	6.0715	6.072	6.0725	6.073	6.0735
39	6.07	6.0705	6.071	6.0715	6.072	6.0725	6.073	6.0735
38	6.08	6.0805	6.081	6.0815	6.082	6.0825	6.083	6.0835
37	6.08	6.0805	6.081	6.0815	6.082	6.0825	6.083	6.0835
36	6.09	6.0905	6.091	6.0915	6.092	6.0925	6.093	6.0935
35	6.1	6.1005	6.101	6.1015	6.102	6.1025	6.103	6.1035
33	6.1	6.1005	6.101	6.1015	6.102	6.1025	6.103	6.1035
30	6.12	6.1205	6.121	6.1215	6.122	6.1225	6.123	6.1235

5

TABLE IIIB

Temperature	PH								
	7.52	7.51	7.5	7.49	7.48	7.47	7.46	7.45	7.44
40	6.074	6.0745	6.075	6.0755	6.076	6.0765	6.077	6.0775	6.078
39	6.074	6.0745	6.075	6.0755	6.076	6.0765	6.077	6.0775	6.078
38	6.084	6.0845	6.085	6.0855	6.086	6.0865	6.087	6.0875	6.088
37	6.084	6.0845	6.085	6.0855	6.086	6.0865	6.087	6.0875	6.088
36	6.094	6.0945	6.095	6.0955	6.096	6.0965	6.097	6.0975	6.098
35	6.104	6.1045	6.105	6.1055	6.106	6.1065	6.107	6.1075	6.108
33	6.104	6.1045	6.105	6.1055	6.106	6.1065	6.107	6.1075	6.108
30	6.124	6.1245	6.125	6.1255	6.126	6.1265	6.127	6.1275	6.128

10

TABLE IIIC

Temperature	PH								
	7.43	7.42	7.41	7.4	7.39	7.38	7.37	7.36	7.35
40	6.0785	6.079	6.0795	6.08	6.0805	6.081	6.0815	6.082	6.0825
39	6.0785	6.079	6.0795	6.08	6.0805	6.081	6.0815	6.082	6.0825
38	6.0885	6.089	6.0895	6.09	6.0905	6.091	6.0915	6.092	6.0925
37	6.0885	6.089	6.0895	6.09	6.0905	6.091	6.0915	6.092	6.0925
36	6.0985	6.099	6.0995	6.1	6.1005	6.101	6.1015	6.102	6.1025
35	6.1085	6.109	6.1095	6.11	6.1105	6.111	6.1115	6.112	6.1125
33	6.1085	6.109	6.1095	6.11	6.1105	6.111	6.1115	6.112	6.1125
30	6.1285	6.129	6.1295	6.13	6.1305	6.131	6.1315	6.132	6.1325

15

WO 03/039326

PCT/US01/46855

TABLE III

Temperature	PH								
	7.34	7.33	7.32	7.31	7.3	7.29	7.28	7.27	7.26
40	6.083	6.0835	6.084	6.0845	6.085	6.0855	6.086	6.0865	6.087
39	6.083	6.0835	6.084	6.0845	6.085	6.0855	6.086	6.0865	6.087
38	6.093	6.0935	6.094	6.0945	6.095	6.0955	6.096	6.0965	6.097
37	6.093	6.0935	6.094	6.0945	6.095	6.0955	6.096	6.0965	6.097
36	6.103	6.1035	6.104	6.1045	6.105	6.1055	6.106	6.1065	6.107
35	6.113	6.1135	6.114	6.1145	6.115	6.1155	6.116	6.1165	6.117
33	6.113	6.1135	6.114	6.1145	6.115	6.1155	6.116	6.1165	6.117
30	6.133	6.1335	6.134	6.1345	6.135	6.1355	6.136	6.1365	6.137

5

TABLE III

Temperature	PH					
	7.25	7.24	7.23	7.22	7.21	7.2
40	6.0875	6.088	6.0885	6.089	6.0895	6.09
39	6.0875	6.088	6.0885	6.089	6.0895	6.09
38	6.0975	6.098	6.0985	6.099	6.0995	6.1
37	6.0975	6.098	6.0985	6.099	6.0995	6.1
36	6.1075	6.108	6.1085	6.109	6.1095	6.11
35	6.1175	6.118	6.1185	6.119	6.1195	6.12
33	6.1175	6.118	6.1185	6.119	6.1195	6.12
30	6.1175	6.118	6.1185	6.119	6.1195	6.12

Since $[\text{TCO}_2]$ is very close to the sum of $[\text{HCO}_3^-]$ and λPCO_2 , $[\text{HCO}_3^-] = [\text{TCO}_2] - \lambda\text{PCO}_2$, then:

$$\text{Eq. 96} \quad \text{pH} = \text{pK} + \log\left(\frac{[\text{TCO}_2] - \lambda\text{PCO}_2}{\lambda\text{PCO}_2}\right)$$

The degree of shift of the HODC can be calculated by:

$$\text{Eq. 97} \quad \text{temperature factor} = \text{antilog}\{0.024 \cdot (37 - \text{temperature})\}$$

$$\text{Eq. 98} \quad \text{pH factor} = \text{antilog}\{0.48 \cdot (\text{pH} - 7.40)\}$$

$$\text{Eq. 99} \quad \text{base excess factor} = \text{antilog}\{-0.0013 \cdot \text{base excess}\}$$

15 Calculation of blood oxygen content can be made as follows:

$$\text{Eq. 100} \quad \text{content (ml O}_2\text{/dl)} = \text{THb(g/dl)} \cdot 502 \cdot 1.38 \cdot (\text{ml O}_2\text{/g HbO}_2) + 0.003 \cdot \text{PO}_2$$

Conversion of PO_2 to SO_2 (and of SO_2 to PO_2) is done using modifications of

20

WO 03/039326

PCT/US01/46855

Adair's equation or Kelman's computation:

$$\text{Eq. 101} \quad \text{SO}_2 = (25 * (0.0257 * \text{PO}_2 + 2 * 0.00075 * \text{PO}_2^2 + 3 * 0.0000444 * \text{PO}_2^3 + 4 * 0.0000255 * \text{PO}_2^4) / (1 + 0.0257 * \text{PO}_2 + 0.00078 * \text{PO}_2^2 + 0.0000444 * \text{PO}_2^3 + 0.0000255 * \text{PO}_2^4))$$

5 Calculation of base excess can be done by the following formula, or other known means:

$$\text{Eq. 102} \quad \text{base excess} = (1 - 0.0143 * \text{Hb}) * ([\text{HCO}_3^-] - 24)$$

10 These calculations and conversions represent approximate values as understood by those of skill in the art and the invention is not limited to them. As improved estimations become available, they may be used with the methods of the invention. Accordingly, alterations of this algorithm will be suggested to those skilled in the art, and are meant to be included within the scope and spirit of this application.

15 Alternatively, values for PCO_2 and bicarbonate can be computed without the use of temperature perturbation if the pH is known at two or more values. For example, techniques described elsewhere in this application show that we can perform simultaneous measurements for arterial and venous blood. The two compartments have the same temperature but different pH values, and this allows formation of the Henderson-Hasselbach formulation into two equations for two unknowns: PCO_2 and $[\text{HCO}_3^-]$.

(D-6). Determination of Temperature

20 The shifts in the HODC shown in Figure 39 relative to the curve shown in Figure 38 are caused primarily by two factors: pH and temperature. Thus, the pH of two samples of blood at the same temperature will define which curve the blood is at, and thus what the temperature of the blood is. The techniques described elsewhere in this application can be used to provide simultaneous determinations of arterial and venous blood pH within a probe. As these pH values will be slightly different, the HODC can be defined, and
25 temperature calculated quite accurately. This method of the invention gives a true, noninvasive measurement of blood temperature. Since the blood flow to the finger or other member within the probe is continuously refreshed, the measurement is a very accurate estimate of central or "core" temperature.

(D-7). Determination of Glucose Concentration

30 Most substances in blood are present in essentially the same concentration in arterial and venous blood. However, this is not true for substances that are consumed in significant quantities in the metabolic process. The most prominent of these are oxygen and glucose. This is especially true when dealing with molar quantities, as in

WO 03/039326

PCT/US01/46855

spectrophotometry. The technique for determining venous oxygen saturation has been described above. Once both arterial and venous saturation are determined, their absorbances can be "normalized". This can also be performed for pH, as above. A subtraction of hemoglobin absorbance may then be performed, effectively removing it. What remains is the absorbance due to non-hemoglobin absorbers. This provides an estimation of glucose concentration since the largest non-hemoglobin absorber is glucose. Additionally, the absorbance at each wavelength can be compared for arterial and venous blood. A vast majority of the non-hemoglobin absorbers, but not glucose, will be of the same concentration in both arterial and venous blood. By subtracting out the constant absorbance between arterial and venous blood, the remaining glucose absorbance can be measured, and glucose concentration can be accurately determined.

(D-8). Determination of Chemical Analytes

Once the concentration of hemoglobin is known, the concentration of many substances in blood could be determined as ratios of the concentration of hemoglobin. The use of multiple wavelengths will allow differentiation between molecules, and comparison can be made to concentration of hemoglobin even without knowledge of path length. A further embodiment of the invention establishes standards by creating layers or films containing known amounts of analytes of interest. These can then be compared optically with the changes due to blood volume shifts within a probe. Such techniques are not possible with conventional pulse oximetry as the signal from the film would simply be filtered out with all other unchanging (DC) signal. This invention overcomes this drawback by using venous measurements, and thus does not require limitation to pulsatile (AC) signal.

One exemplary method includes the steps of placing a film that contains a known concentration of an analyte within a probe system, such as one configured for a finger. The absorbance of the finger plus film system is measured for a given number of wavelengths of light. The blood volume of the finger is changed by raising or lowering it with respect to the heart (as outlined elsewhere in this application). As it can be assumed that the change in absorbance is due to change in blood volume, one can compare blood absorbance to film absorbance, and hence relative concentration of the analyte in blood to that in the film. Sufficient wavelengths must be examined to provide specificity for the analyte in question, as there are many potential absorbers in blood.

WO 03/039326

PCT/US01/46855

(D-9). Determination of Congenital Heart Disease and Anatomic Anomalies

Diagnosis of many disorders with anatomic anomalies can be made by the detection of unexpected propagation times, and abnormal propagation delays between right- and left-sided organs. The ability to measure both arterial and venous saturation, as well as arterial and venous pressures, can aid further in investigations.

For example, coarctation of the aorta is a common congenital abnormality. It is a narrowing or constriction of the thoracic aorta. It can occur before or after the origin of the left subclavian artery. In either case, the blood pressure will be much lower in the legs than the arms. Because of the constriction, both pressure and flow waves will be greatly delayed in the lower limbs as compared to the upper. If a child has a coarctation proximal to the origin of the left subclavian artery, there will be a significant discrepancy in the pulse and flow wave arrival times of the two arms, with the right preceding the left.

(D-10). Determination of Dysrhythmias

By measuring blood pressure and the electrocardiogram simultaneously, the diagnosis of dysrhythmias can be aided greatly. Both arterial and venous pressure are recorded simultaneously with the ECG, allowing differentiation of atrial vs. ventricular arrhythmias as well as correlation to Q-T interval.

It can be difficult to distinguish dysrhythmias of atrial conduction from those of ventricular conduction. However, these often manifest much different hemodynamic effects. Those with normal ventricular conduction and ejection often maintain cardiac output and blood pressure closer to normal.

(D-11). Determination of Additional Cardiovascular Parameters

By measuring blood pressure and the electrocardiogram simultaneously, many additional parameters, such as systolic and diastolic pressure time indices, can be determined. An enormous amount of information can be gleaned from the use of probes on opposite sides of the body combined with hydrostatic perturbations. The time of arrival of a pulse to paired members is different, but the velocity of the pulse is also different. Examination of pulse propagation time, pulse propagation phase or delay, pulse velocity, and pulse amplitude gives four parameters that may change in different ways for each perturbation. Circuitry such as that shown in Figure 13, is suitable for use in such embodiments. In one embodiment, raising and lowering an arm by the same amount may give different changes. Raising and lowering the other arm by the same amount may give still different changes. In an alternative embodiment, raising an arm by a given amount,

WO 03/039326

PCT/US01/46855

then raising again by the same amount, may give different changes. Raising the other arm by the given amount, then raising again by the same amount, may give still different changes. Similarly measurement can be taken for lowering.

(D-12).Determination of Aortic Pressure

5 Using the methods and probes of the invention allows the aortic pressure to be determine and the reconstruction of the aortic pressure curve. This can be accomplished through fluid mechanics or changing the reflection wave from the lower extremities. Details of exemplary techniques may be found in United States Patent Nos. 5,265,011, 5,882,311, and 6,010,457 which are hereby incorporated by reference thereto.

10 (D-13).Determination of Carotid Stenosis

The carotids are paired arteries running from the chest through the neck to the head, and provide the major source of blood supply to the head and brain. As they have different origins, they have different path lengths for pulse transmission and blood flow from the heart. A significant discrepancy in pulse and flow wave velocity in one carotid artery as compared to the other, or in paired arteries arising from the carotids (such as the facial arteries) suggest a stenosis on the side exhibiting the delay.

15 (D-14).Determination of Peripheral Vascular Disease

Peripheral vascular disease results in narrowing of the lumen of peripheral arteries, most commonly the large arteries of the leg. Because of this stenosis, the blood flow characteristics of the artery affected are altered, and thus the pulse and flow waves distal to the obstruction. If a probe is placed distal to the obstruction, significant delays will be noted. Again, this is best done when compared to a paired organ; for example, placing probes on the great toes of both feet to compare the wave characteristics of the arteries of the two legs.

20 (D-15).Determination of Compartment Syndrome

25 Compartment syndrome is hypoperfusion and resulting ischemia of a body member, commonly an arm or a leg, secondary to swelling caused by tissue damage. If the swelling is significant, the increased volume of the tissue may increase the pressure in the limb (compartment) to such an extent that it cuts off the arterial blood supply. This can be monitored by placing a probe distal to the compartment to measure the pulse and flow wave velocities. This is done preferably with a paired organ to compare the two. Slowing of the pulse wave and increase in the arrival time signal diminishing blood

WO 03/039326

PCT/US01/46855

pressure within the compartment, which can eventually result in ischemia and gangrene if steps are not taken to relieve the pressure, normally with surgery.

(D-16). Determination of Autonomic Activity, Sedation and Depth of Anesthesia

5 There are normal variations in pulse baseline, pulse amplitude, and beat-to-beat variability. These factors are thought to be indicative of autonomic nervous activity or "tone". All these factors can be measured by the device and techniques of the invention. An alternative embodiment invention can also be used as a monitor of autonomic activity, sedation, or "depth of anesthesia".

(D-17). Determination of Heart Rate

10 According to the invention, heart rate can be determined by counting the pulsatile arterial signal for a known length of time, or by the ECG impulse.

(D-18). Determination of Respiratory Rate

15 The impedance changes of the chest due to filling and emptying can be measured from the electrocardiogram tracing. During normal breathing, negative pressure is created within the chest by lowering of the diaphragm and expansion of the rib cage. This negative pressure causes blood to empty more rapidly from the peripheral into the central veins. This is also the case when respiration is assisted by a negative-pressure device such as the "iron lung".

20 During modern mechanically-assisted ventilation (with "ventilators"), positive pressure is created within the chest by forcing air into the lungs. For both positive- and negative-pressure ventilation, expiration is passive. This respiratory variation by itself can be used as an estimate of cardiac filling, giving left heart pressures. This determination can be assisted by the use of the hydrostatic techniques described above.

(D-19). Determination of EEG and EMG

25 Just as leads capable of detecting and transmitting electrocardiogram (ECG) signals can be included in the probes (as outlines elsewhere in this application), similar techniques will allow monitoring of the electroencephalogram (EEG) and electromyogram (EMG).

(D-20). Determination of Cardiac Ejection Fraction

30 This determination is made based upon the rate of change of saturation. If blood in a container is of a stable, known saturation, and blood of a different saturation is added, the rate of change is dependent on two things: the saturation of the blood being added,

WO 03/039326

PCT/US01/46855

and the amount of blood that is flowing in (equivalent to blood flowing out). The stroke volumes of the right and left ventricles must be the same, so the inflow per heartbeat to the left ventricle must be the same as the outflow. While the saturation of blood flowing from the lungs to the left heart may not be precisely known, it will quickly equilibrate. This
5 equilibration process allows the determination of ejection fraction to be made.

The saturation of the blood in the left side of the heart, specifically the left ventricle, is completely dependent on the oxygenation of the blood pumped into the lung by the right ventricle. The blood pumped by the left ventricle into the arterial tree maintains its saturation until it reaches the capillary beds of the organs. The blood
10 returning to the right heart is a combination of widely varying saturations (due to the greatly differing extractions of the various organs). However, the blood pumped by the right ventricle equilibrates over the vast capillary network of the lungs. Furthermore, any differences in saturation of blood in the pulmonary venous system are thoroughly mixed in the left atrium and left ventricle.

Breathing an oxygen-enriched gas mixture will change the alveolar concentration of oxygen. A single deep breath after exhalation may be the preferred method. While healthy subjects can inhale a vital capacity (VCI) breath of near total lung capacity (TLC), one cannot expect this of all patients. However, it is not necessary to know the precise oxygen level in the lungs. All that is necessary is to induce a change in saturation.
20 This works well for the determination, as it is much easier to produce saturation change in disease states, because the patient starts farther away from the maximum value of 100%. Preferably, this may be achieved through a breath-hold after the inspiration. Wash-out can be accounted for (one knows that the inspired gas is air), however, this complicates the otherwise simple mathematics. The breath holding is required for only several heartbeats,
25 normally only a few seconds.

Even with holding one's breath, oxygen levels within the lung drop due to absorption by blood. However, even with high hemoglobin levels, the normal amount of oxygen carried by blood is about 20 cc/dL, and, as mixed venous saturation is normally about 75%, only about 5 cc/dL are taken up. Given a cardiac stroke volume of 100 cc
30 (higher than normal), this is only 5 cc per heartbeat. A small breath will provide enough oxygen for several heartbeats, which should be all that is required.

Thus, an approximation is made that the concentration of oxygen in the lungs after oxygen inhalation is stable for several heartbeats. The first heartbeat after the inhalation

WO 03/039326

PCT/US01/46855

will result in blood of a changed saturation entering the left heart from the lungs (maybe 2nd heartbeat, accounting for "dead space" of the pulmonary veins). This will mix with the blood remaining from the last cardiac ejection. This remaining blood is the end-systolic volume of the left ventricle. It is the end-diastolic volume minus the stroke volume. The saturation of the blood in the left ventricle after mixing is between that of the end-systolic blood and the fresh blood from the lungs. The saturation of the mixed blood is measured after it is ejected to the periphery. The arrival of the blood at the periphery can be judged by the change in saturation from the baseline measurement. The saturation rises depending on the ratio of end-systolic blood to stroke volume. The higher the stroke volume, the faster the change in saturation. This can be looked at as either a "wash in" or "wash out" function.

Thus, a high ejection fraction results in a rapid change in saturation as shown in Figure 40. The rapid change is represented by the relatively steep slope of the plot. In contrast, a low ejection fraction causes a slow change in saturation as shown in Figure 41. Correspondingly, the slow change is represented by a relatively shallow slope of the plot. The exact same physiologic process reveals information about the cardiac output. As blood leaves the left ventricle, it travels to the aorta and then to the periphery. Just as the pulse arrives at different points of the body at different times, so does the blood flow from a given heartbeat. The blood travels much more slowly than the pulse wave, so the time delays are much greater. The change in oxygen saturation produces identifies the blood from individual beats to trace its arrival time to different parts of the body. By placing pulse oximeter probes at different points of the body (a finger and a toe, for example) and continuously monitoring saturation, the saturation change produced by the oxygen inhalation will occur in all parts of the arterial tree, but at different time intervals. The timing and ratio of these intervals is determined by the cardiac output - the longer the arrival time of the saturation change (and the greater the interval between finger and toe), the lower the cardiac output. Conversely, the shorter the arrival time of the saturation change (and the shorter the interval between finger and toe), the higher the cardiac output. Note that it is not necessary to maintain a breath-hold through the measurement since only a change in saturation is required.

An exemplary determination of cardiac ejection fraction starts with baseline

WO 03/039326

PCT/US01/46855

saturation and saturation increasing because of inhalation of oxygen-rich gas:

- Let dS be change in saturation S .
- After 1 time constant, dS will have risen to approximately 63% of its final value.
- After 2 time constants, dS will have risen to approximately 86.5% of its final value.
- 5 • After 3 time constants, dS will have risen to approximately 95% of its final value.
- After 5 time constants, dS will have risen to approximately 99% of its final value.
- If the resting ("control") saturation is 95%, and it rises to 99% after oxygenation, total dS is 4.0%. Thus, 1 time constant is $0.63 * 4.0 = 2.52$ percent, for a saturation value of $95.0 + 2.5 = 97.5\%$.
- 10 • 2 time constants are $0.865 * 4.0 = 3.46$ percent, for a saturation value of $95.0 + 3.46 = 98.5\%$.
- 3 time constants are $0.95 * 4.0 = 3.80$ percent, for a saturation value of $95.0 + 3.80 = 98.8\%$.
- 5 time constants are $0.99 * 4.0 = 3.96$ percent, for a saturation value of $95.0 + 3.96 = 98.96\%$.
- 15

For this system, the time constant is the number of heartbeats that it would take to fill the ventricle from the empty state, or empty the ventricle from the full state. For example, an ejection fraction of 50% implies two heartbeats to fill or empty the ventricle, so the time constant is 2 beats. An EF of 80% implies a time constant of 1.25 beats, although this might be expressed more physiologically as 5 heartbeats are 4 time constants. A "worst case" scenario of an EF around 20% corresponds to a time constant of 5 heartbeats. Clinically, some type of calibration may be required, as actual measurements may not correspond exactly to these theoretical values.

- 20
- It is expected that a minimum of 2 time constants are required to produce a satisfactory measurement, so an EF 20% would take 10 or more heartbeats. However, there is the trade-off in that there are more beats to analyze, so the curve can be fitted more precisely. Thus, it should be possible in almost all cases to produce an accurate determination within a few heartbeats after noting the saturation change.
- 25

- Without departing from the spirit and scope of this invention, one of ordinary skill can make various changes and modifications to the invention to adapt it to various usages and conditions. As such, these changes and modifications are properly, equitably, and intended to be, within the full range of equivalence of the following claims.
- 30

WO 03/039326

PCT/US01/46855

CLAIMSWhat is Claimed is:

1. A method for noninvasively determining the concentration of a blood constituent comprising the steps of:
 - 5 providing a tissue probe having a first radiation emitter with a first wavelength and a first radiation detector configured to receive the first wavelength after absorbance through a radiation path length of the patient's blood;
 - measuring absorbance of the patient's blood by emitting radiation at the
10 first wavelength through the patient's blood and detecting the radiation after passage through the patient's blood;
 - varying the volume of blood to change the path length of the probe to provide multiples of path length;
 - measuring absorbance of the patient's blood at each multiple of the path
15 length; and
 - determining the concentration of the blood constituent based upon the changing absorbance.
2. The method of claim 1, wherein the blood constituent comprises hemoglobin.
- 20 3. The method of claim 1, wherein the blood is venous blood.
4. The method of claim 1, wherein the blood is arterial blood.
5. The method of claim 1, further comprising the step of:
 - 25 verifying the determination of concentration by comparing the radiation path length multiplied by the determined concentration to the measured absorbance.
6. The method of claim 1, wherein the step of providing a tissue probe
comprises providing a tissue probe having a first and second radiation emitter with a first
and second wavelength and a first and second radiation detector configured to receive the
first and second wavelengths, respectively, after absorbance through a radiation path
length of the blood and wherein the step of measuring the absorbance comprises
30 measuring the absorbance at the first and second wavelengths.

WO 03/039326

PCT/US01/46855

7. A method for noninvasively determining physiologic parameters of a patient comprising the steps of:

providing a first tissue probe having a first radiation emitter with a first wavelength and a first radiation detector configured to receive the first wavelength after absorbance through a radiation path length of the patient's blood;

measuring absorbance of the patient's blood by emitting radiation at the first wavelength through the patient's blood and detecting the radiation after passage through the patient's blood;

providing a second tissue probe having a second radiation emitter with a second wavelength and a second radiation detector configured to receive the second wavelength after absorbance through a radiation path length;

measuring absorbance at the first and second probes;

performing a determination of hemoglobin absorbance at the first and second probes;

timing the arrival of pulse and flow waves at the first and second probes by comparing the hemoglobin absorbance at the first and second probes; and

determining a cardiac characteristic based upon the arrival of the pulse and flow waves at the first and second probes.

8. A method for noninvasively determining the concentration of a blood constituent of a patient comprising the steps of:

providing a first and second tissue probe each having a first radiation emitter with a first wavelength and a first radiation detector configured to receive the first wavelength after absorbance through a first path length of the patient's blood at a first position relative to the heart of the patient;

measuring absorbance of the patient's blood by emitting radiation at the first wavelength through the patient's blood and detecting the radiation after passage through a first path length of the patient's blood;

varying the volume and pressure of the blood within the first and second probes;

measuring absorbance of the blood as the volume and pressure are varied; and;

computing the concentration of the blood constituent based on the absorbance at the varying pressures.

WO 03/039326

PCT/US01/46855

9. The method of claim 8, wherein the step of varying the pressure of the blood comprises changing the position of the probes relative to the patient's heart.
10. The method of claim 9, wherein the step of computing the concentration comprises calculating the distance the probes have moved relative to the patient's heart.
- 5 11. The method of claim 8, wherein the blood constituent comprises hemoglobin.
12. The method of claim 8, wherein the blood is venous blood.
13. The method of claim 8, wherein the blood is arterial blood.
14. The method of claim 8, further comprising the step of:
10 verifying the determination of concentration by comparing the first path length multiplied by the determined concentration to the measured absorbance.
15. The method of claim 8, further comprising the step of changing the path length of the first and second probes.
16. The method of claim 8, wherein the step of providing a first and second
15 tissue probe comprises providing a first and second tissue probe each having a first and second radiation emitter with a first and second wavelength and a first and second radiation detector configured to receive the first and second wavelengths, respectively, after absorbance through a first path length of the blood and wherein the step of measuring the absorbance comprises measuring the absorbance at the first and second wavelengths.
- 20 17. A method for noninvasively determining physiologic parameters of a patient comprising the steps of:
providing a first and second tissue probe each having a first radiation
emitter with a first wavelength and a first radiation detector configured to receive the first
wavelength after absorbance through a radiation path length of the patient's blood at a first
25 position relative to the heart of the patient;
measuring absorbance of the patient's blood by emitting radiation at the
first wavelength through the patient's blood and detecting the radiation after passage
through the radiation path length of the patient's blood;
varying the volume and pressure of the blood within the first and second
30 probes;
measuring absorbance of the blood as the volume and pressure are varied;
timing the arrival of pulse and flow waves at the first and second probe by
comparing the hemoglobin absorbance at the first and second probe; and

WO 03/039326

PCT/US01/46855

determining a cardiac characteristic based upon the arrival of the pulse and flow waves at the first and second probes at the varying pressures.

18. The method of claim 17, further comprising the step of using an electrocardiogram to correlate timing of the absorbance measurements.

5 19. A method for noninvasively determining the pH of blood of a patient comprising the steps of:

10 providing a first tissue probe having a first and second radiation emitter with a first and second wavelength, respectively, and a first and second radiation detector configured to receive the first and second wavelength, respectively, after absorbance through the patient's blood, wherein the absorbance of the first wavelength depends upon the pH of the blood and wherein the absorbance of the second wavelength is substantially independent of the pH of the blood;

15 measuring absorbance of the patient's blood by emitting radiation at the first and second wavelength through the patient's blood and detecting the radiation after passage through the patient's blood; and

computing the pH of the blood based upon the measured absorbance at the first and second wavelengths.

20. The method of claim 19, wherein the first and second wavelengths are chosen based upon the absorbance of species of hemoglobin.

21. The method of claim 20, wherein the species of hemoglobin are selected from the group consisting of methemoglobin, oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and carboxyhemoglobin.

22. The method of claim 20, wherein the first wavelength is selected from the group consisting of about 535 nm, about 577 nm and about 600 nm and the second wavelength comprises a near infrared wavelength.

23. The method of claim 19, further comprising the step of varying the blood temperature.

24. The method of claim 19, further comprising the steps of:

30 providing a second tissue probe having a first and second radiation emitter with a first and second wavelength, respectively, and a first and second radiation detector configured to receive the first and second wavelength, respectively, after absorbance through the patient's blood, wherein the absorbance of the first wavelength depends upon

WO 03/039326

PCT/US01/46855

the pH of the blood and wherein the absorbance of the second wavelength is substantially independent of the pH of the blood;

measuring absorbance of the patient's blood at the first and second probe;
computing the pH of the blood based upon the measured absorbance at the
5 first and second wavelengths at the first and second probes; and
determining the temperature of the blood based upon the computed pH.

25. The method of claim 24, wherein the first probe measures absorbance of venous blood and the second probe measures absorbance of arterial blood.

26. A method for non-invasively determining the concentration of a blood
10 constituent comprising the steps of:

measuring absorbance of arterial and venous blood;
determining arterial and venous oxygen saturation;
subtracting hemoglobin absorbance based upon the arterial and venous
saturation; and
15 determining the concentration of a blood constituent based upon remaining
absorbance.

27. The method of claim 26, wherein the blood constituent comprises glucose.

28. The method of claim 27, further comprising the steps of measuring
absorbance at a plurality of wavelengths and comparing arterial and venous absorbance at
20 each wavelength.

29. A method for non-invasively determining a chemical analyte in a patient's
blood comprising the steps of:

providing a tissue probe comprising a film containing a known
concentration of the analyte;
25 measuring absorbance of the film and tissue of the patient;
changing the blood volume of the patient's tissue by raising or lowering the
tissue relative to the patient's heart; and
comparing tissue absorbance to film absorbance to determine the relative
concentration of the analyte in the patient's tissue to that in the film.

30. A method for non-invasively determining a cardiac characteristic of a
patient comprising the steps of:

measuring pulse wave velocity in a first extremity;
determining flow wave velocity; and

WO 03/039326

PCT/US01/46855

computing the cardiac output characteristic using the flow wave velocity.

31. The method of claim 30, wherein the step of computing the cardiac characteristic comprises determining a characteristic selected from the group comprising cardiac output, cardiac index, cardiac stroke volume, cardiac ejection fraction, and blood volume.

32. The method of claim 30, further comprising the step of measuring pulse wave velocity in a second, opposite extremity and wherein the step of determining flow wave velocity comprises computing the flow wave velocity using the ratios of the pulse wave velocities in the first and second extremities.

33. The method of claim 32, wherein the first and second extremities comprise the patient's hands.

34. The method of claim 32, wherein the steps of measuring pulse wave velocity comprise measuring the time intervals for arrival of pulses in the first and second extremities.

35. The method of claim 30, further comprises the step of measuring blood pressure and wherein the step of determining flow wave velocity comprises computing the flow wave velocity using the blood pressure and the pulse wave velocity.

36. The method of claim 32, wherein the steps of measuring pulse wave velocity comprises the steps of placing tissue probes on different locations of the patient's body, continuously monitoring oxygen saturation in the patient's blood through the tissue probes, inducing a change in oxygen saturation, and comparing the arrival time of the saturation change at the tissue probes.

37. The method of claim 36, wherein the step of inducing a change in oxygen saturation comprises having the patient breath-hold.

38. The method of claim 30, further comprising the step of inducing a change in oxygen saturation.

39. The method of claim 38, wherein the cardiac characteristic is selected from the group comprising cardiac index, cardiac stroke volume and cardiac output, and the cardiac characteristic is computed by determining the time interval between the inducement of change in oxygen saturation and a first measured change in oxygen saturation.

WO 03/039326

PCT/US01/46855

40. The method of claim 38, wherein the cardiac characteristic comprises cardiac ejection fraction and the cardiac characteristic is computed by determining the time interval between a first measured change in oxygen saturation and maximal change in oxygen saturation.
- 5 41. The method of claim 38, wherein the cardiac characteristic comprises blood volume and the cardiac characteristic is computed by determining the time interval between the inducement of change in oxygen saturation and return to a baseline measured oxygen saturation.
- 10 42. The method of claim 36, wherein the step of inducing a change in oxygen saturation comprises providing an enriched oxygen atmosphere.
43. A method for noninvasively determining the blood pressure of a patient comprising the steps of:
- 15 measuring the pulse wave velocity in a first extremity of the patient at a first pressure;
- inducing pressure change in the first extremity;
- measuring the pulse wave velocity in the first extremity at a second pressure; and
- 20 computing the blood pressure using ratios of the pulse wave velocities and the hydrostatic pressure difference of the first and second pressures.
44. The method of claim 43, wherein the step of inducing pressure change in the extremity comprises varying the height of the extremity relative to the patient's heart.
45. The method of claim 43, further comprising the step of measuring pulse wave velocity in a second extremity.
- 25 46. The method of claim 45, further comprising the step of inducing pressure change in the second extremity.
47. A method for noninvasively determining the blood pressure of a patient comprising the steps of:
- 30 measuring the time interval for a pulse to reach a given point in a first extremity at a first pressure
- inducing pressure change in the extremity by varying the height of the first extremity relative to the patient's heart;
- measuring the time interval for a pulse to reach the given point in the first extremity at a second pressure; and

WO 03/039326

PCT/US01/46855

computing the blood pressure using the ratios of the time intervals and the hydrostatic pressure difference of the first and second pressures.

48. The method of claim 47, further comprising the step of measuring the time interval for a pulse to reach a given point in a second extremity.

5 49. The method of claim 48, further comprising the step of inducing pressure change in the second extremity.

50. A method for noninvasively determining a patient's blood pressure comprising the steps of:

10 measuring pulse wave velocities in two opposite extremities; and
computing the blood pressure using the ratios of the pulse wave velocities.

51. A method for noninvasively determining the blood pressure comprising the steps of:

measuring the time intervals for arrival of a pulse in two opposite extremities; and

15 computing the blood pressure using the ratios of the two time intervals.

52. A method for noninvasively determining a patient's central venous pressure comprising the steps of:

elevating an extremity to a first position relative to the patient's heart;
continually measuring light absorbance in the extremity;

20 lowering the extremity to a second position relative to the patient's heart,
wherein the second position comprises a position where light absorbance in the extremity increases with respect to light absorbance at the first position; and

computing central venous pressure using the hydrostatic pressure difference between the first position and the second position.

25 53. A method for noninvasively determining the concentration of a blood constituent comprising the steps of:

providing a tissue probe having a first radiation emitter with a first wavelength and a first radiation detector configured to receive the first wavelength after absorbance through a first path length of the patient's blood;

30 measuring absorbance of the patient's blood by emitting radiation at the first wavelength through the patient's blood and detecting the radiation after passage through the patient's blood;

WO 03/039326

PCT/US01/46855

calculating absorbance of the patient's blood at multiples of the path length;
and

determining the concentration of the blood constituent based upon the
changing absorbance.

5 54. A method for noninvasively determining the concentration of a blood
constituent comprising the steps of:

providing a tissue probe having a first radiation emitter with a first
wavelength and a first radiation detector configured to receive the first wavelength after
absorbance through the patient's blood;

10 measuring absorbance of the patient's blood by emitting radiation at the
first wavelength through the patient's blood and detecting the radiation after passage
through the patient's blood;

varying the saturation of the blood;

15 measuring absorbance of the patient's blood at the varied saturation; and
determining the concentration of the blood constituent based upon the
absorbance at the varied saturations.

55. A method for noninvasively determining the concentration of a blood
constituent comprising the steps of:

20 providing a tissue probe having a first radiation emitter and a first radiation
detector configured to receive radiation after absorbance through the patient's blood;

measuring absorbance of the patient's blood by emitting radiation at a first
wavelength through the patient's blood and detecting the radiation after passage through
the patient's blood;

25 measuring absorbance of the patient's blood by emitting radiation at a
second wavelength through the patient's blood and detecting the radiation after passage
through the patient's blood; and

determining the concentration of the blood constituent based upon the
absorbance at the first and second wavelengths.

30

1/27

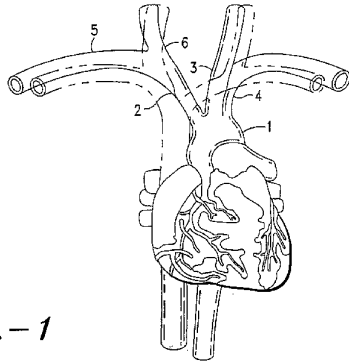


FIG.-1

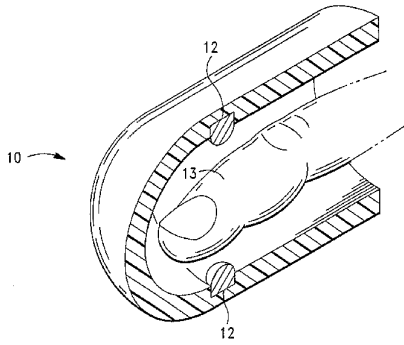
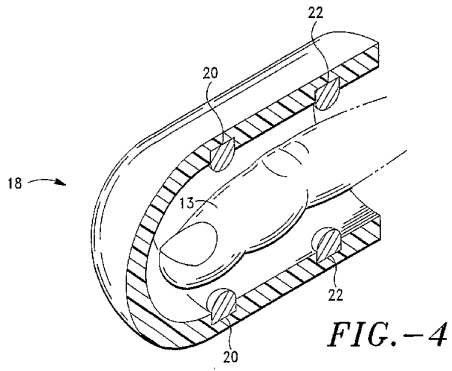
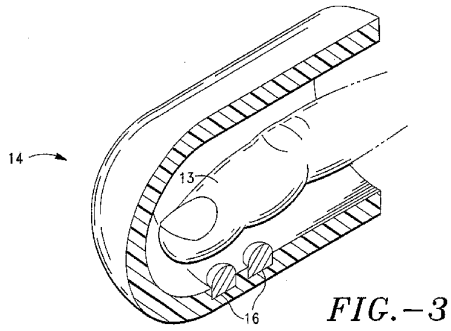


FIG.-2

2/27



WO 03/039326

PCT/US01/46855

3/27

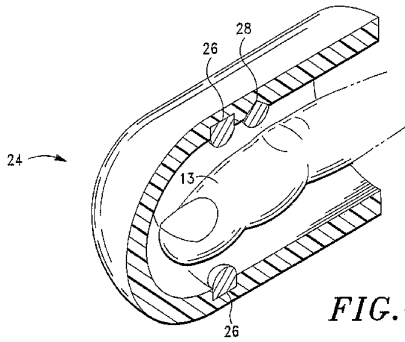


FIG.-5

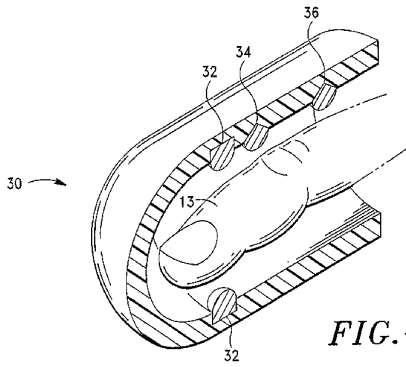
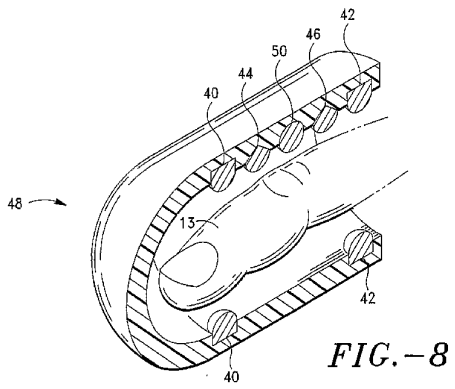
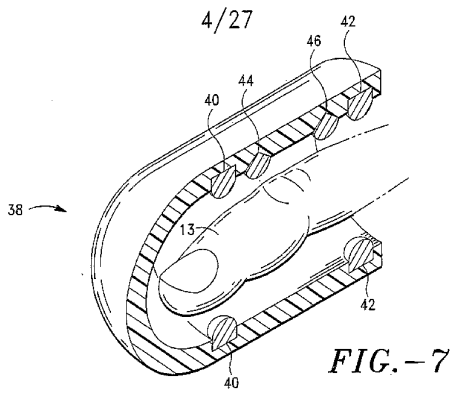


FIG.-6

WO 03/039326

PCT/US01/46855



WO 03/039326

PCT/US01/46855

5/27

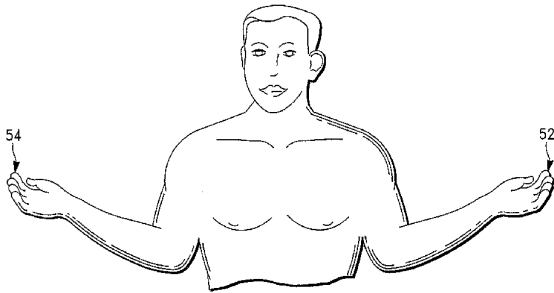


FIG. -9

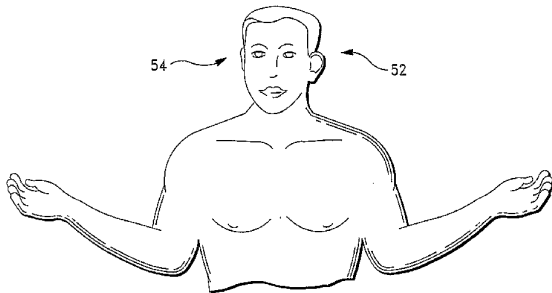


FIG. -10

6/27

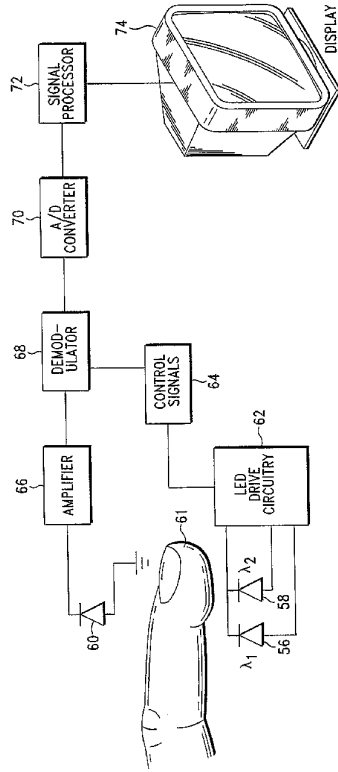


FIG.-11

7/27

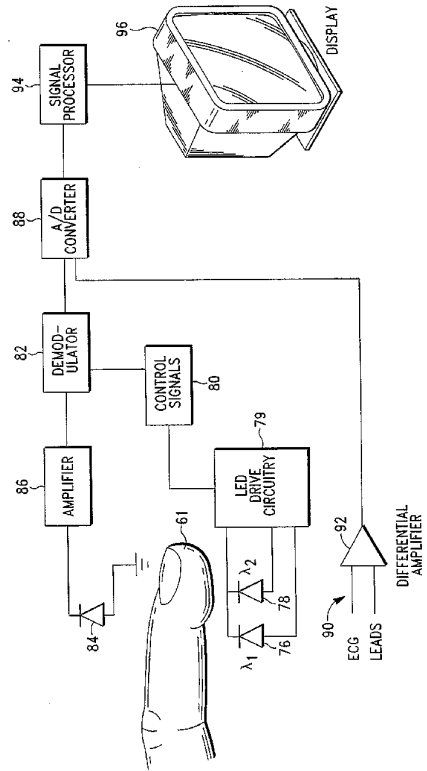


FIG. 12

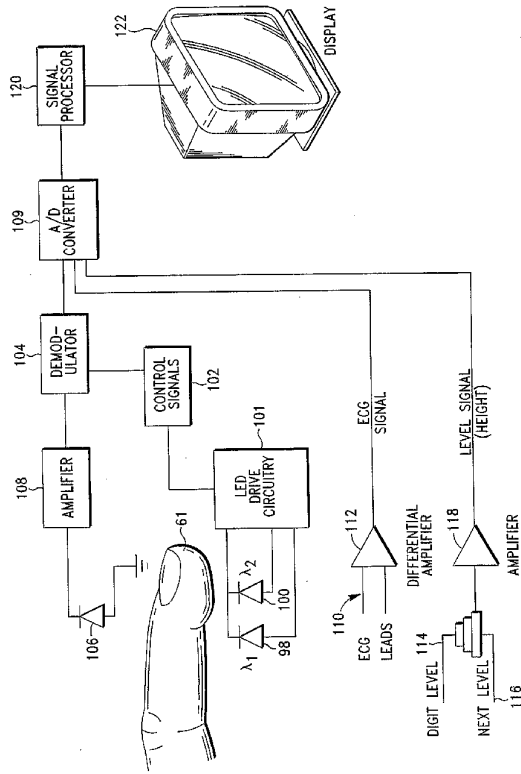


FIG. 13

9/27

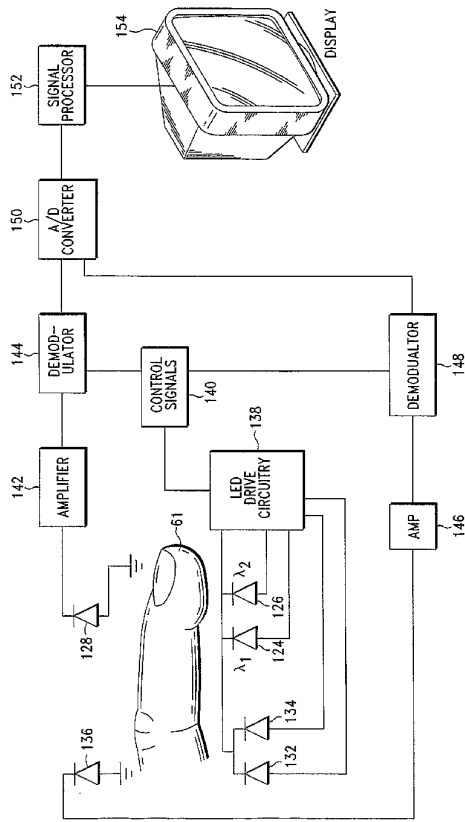


FIG. - 14

10/27

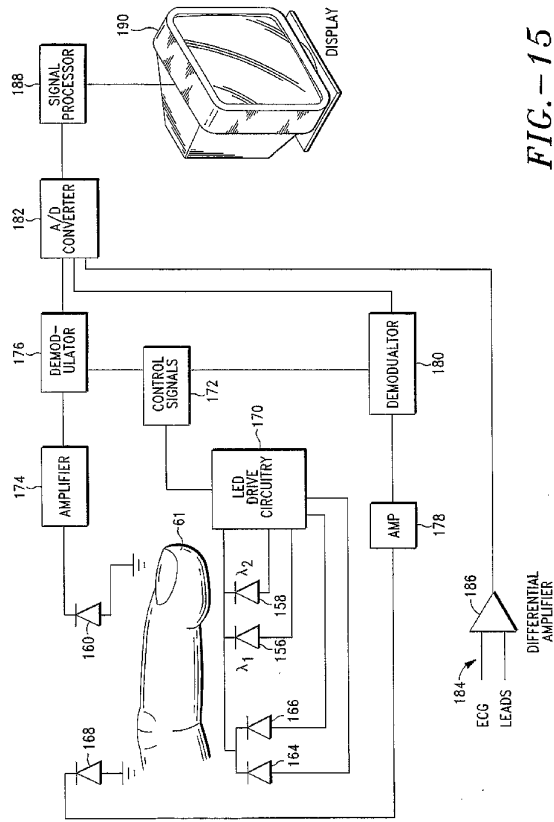


FIG. 15

WO 03/039326

PCT/US01/46855

11/27

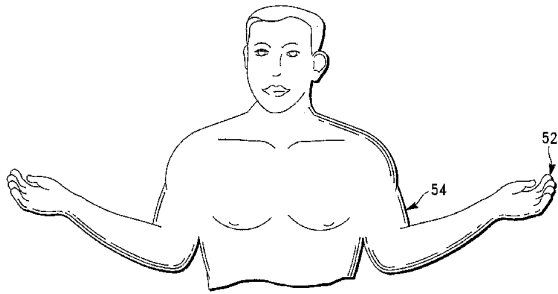


FIG. - 16

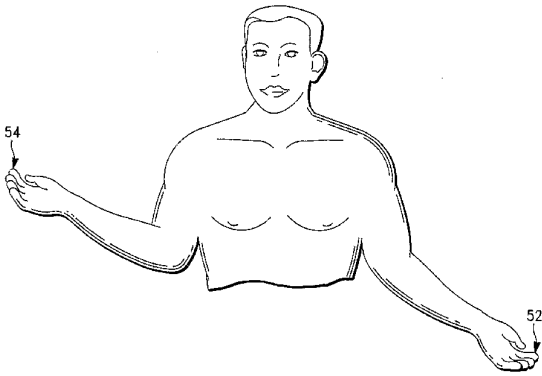


FIG. - 19

WO 03/039326

PCT/US01/46855

12/27

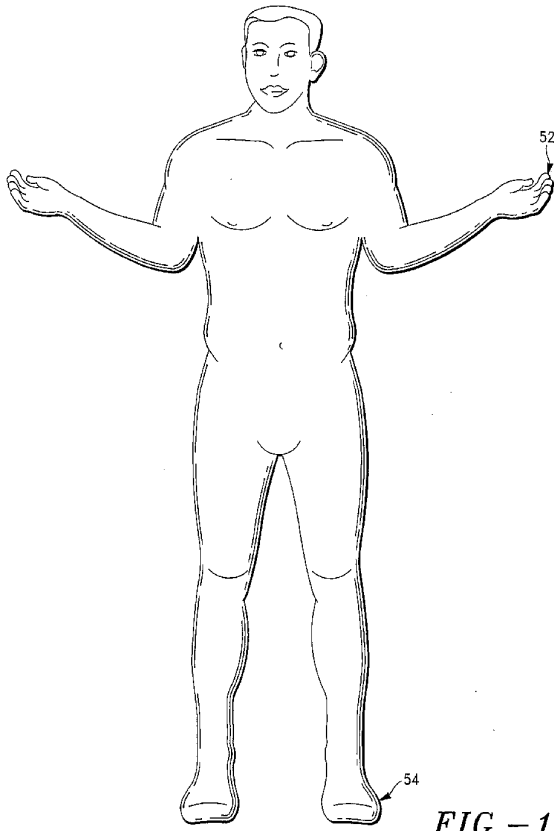


FIG.-17

WO 03/039326

PCT/US01/46855

13/27

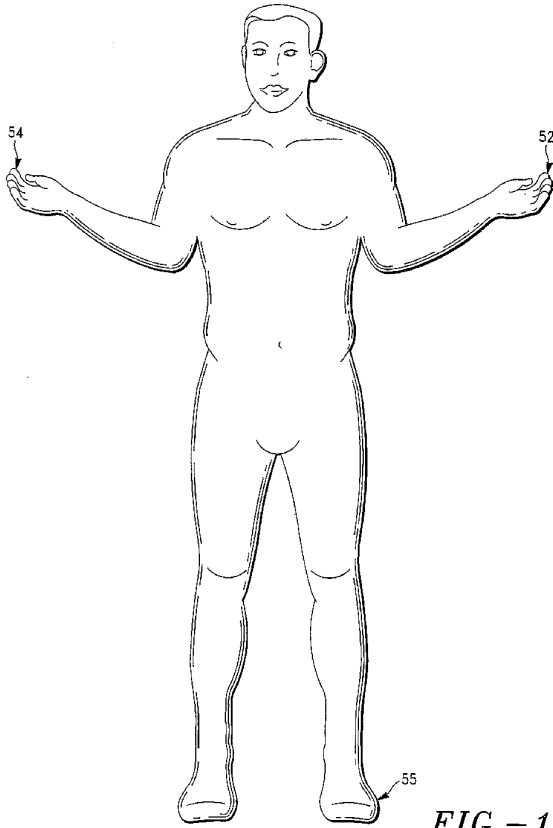


FIG. - 18

WO 03/039326

PCT/US01/46855

14/27

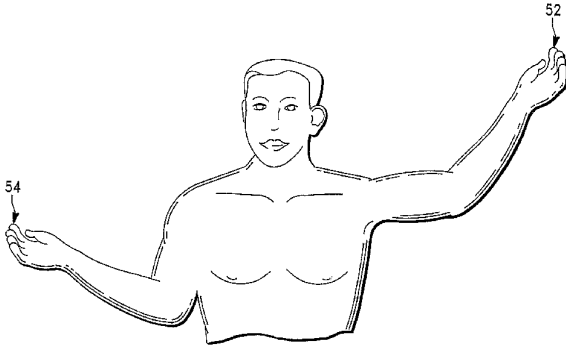


FIG.-20

WO 03/039326

PCT/US01/46855

15/27

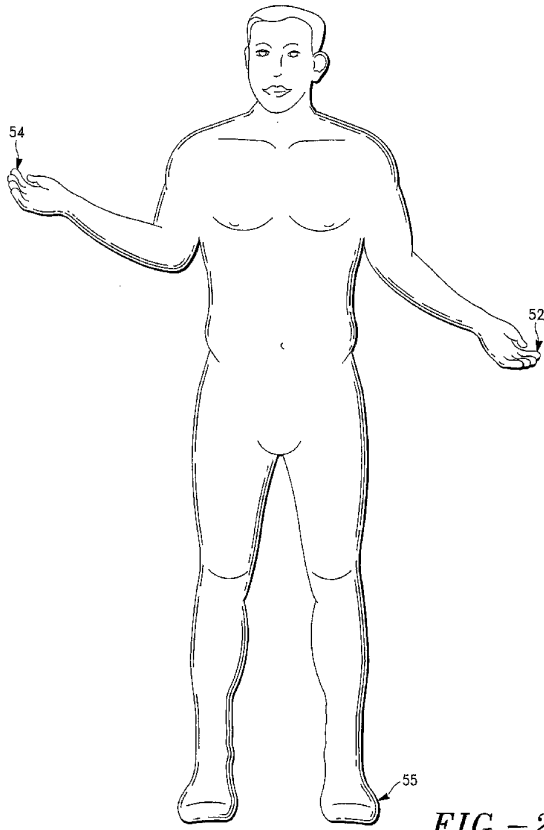


FIG.-21

WO 03/039326

PCT/US01/46855

16/27

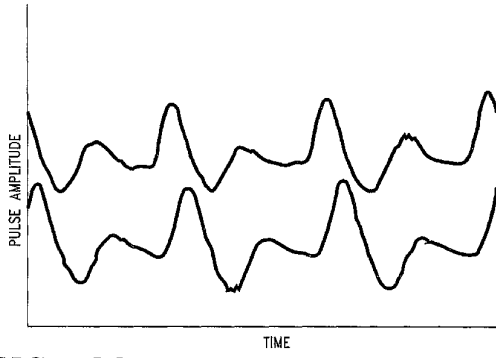


FIG.-22

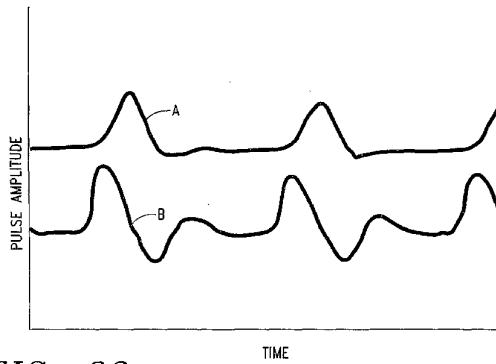


FIG.-23

WO 03/039326

PCT/US01/46855

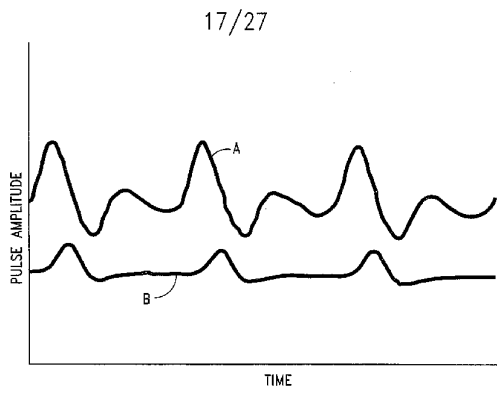


FIG.-24

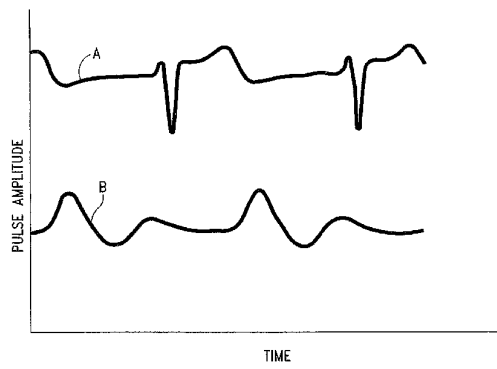


FIG.-25

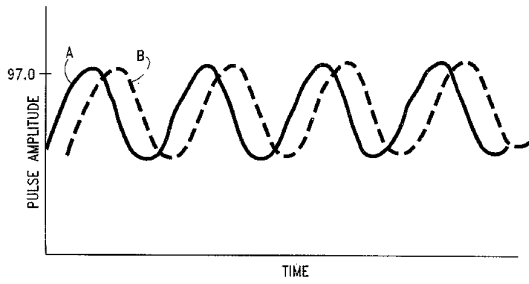


FIG.-26

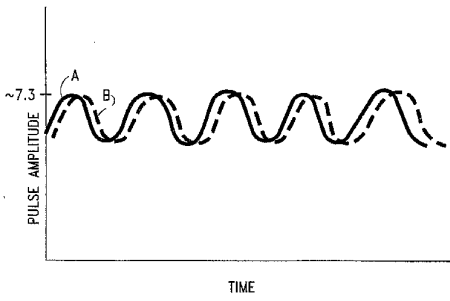


FIG.-27

WO 03/039326

PCT/US01/46855

19/27

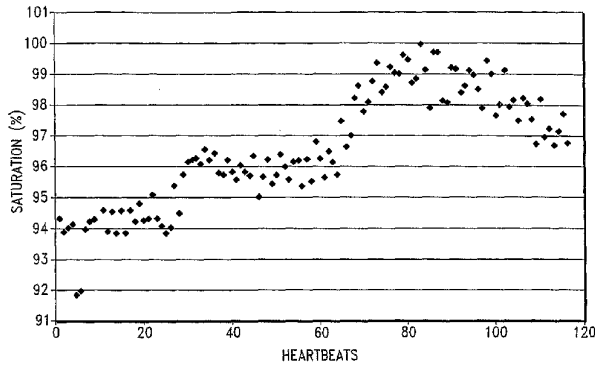


FIG.-28

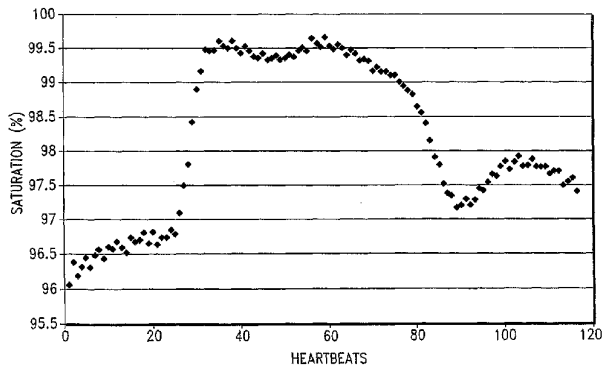


FIG.-29

WO 03/039326

PCT/US01/46855

20/27

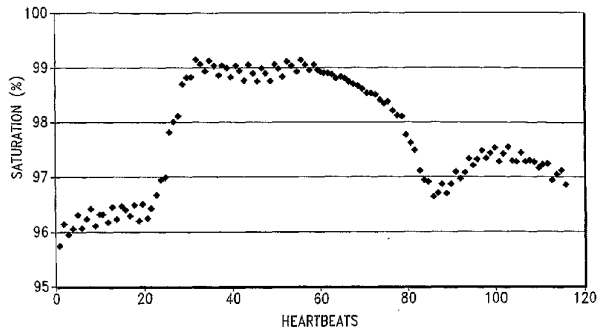


FIG.-30

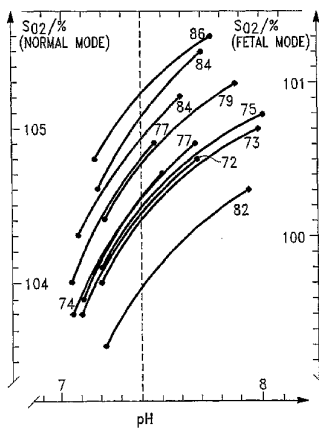


FIG.-31

WO 03/039326

PCT/US01/46855

21/27

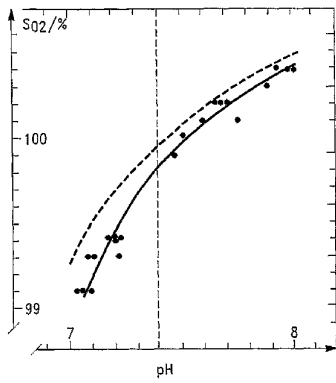


FIG.-32

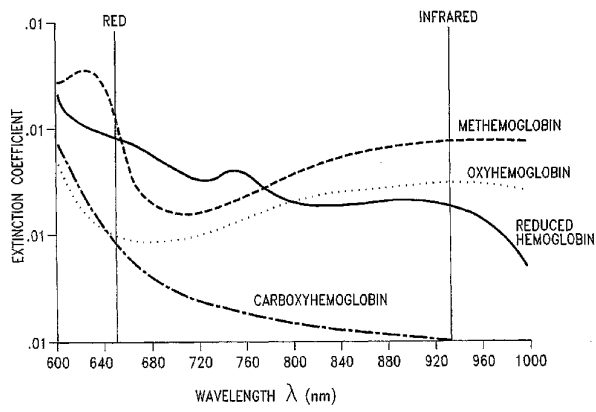


FIG.-34

WO 03/039326

PCT/US01/46855

22/27

```

Computational Algorithm for Determination of Hemoglobin Concentration
C   A is the measured absorbance
C   A1 is the absorbance after dividing out extinction coefficients
C   and correcting for saturation
C   A2,A3, ... will be the absorbances at different path lengths,
C   created by multiplying by constants
C   A1,A3, ... and L2,L3, etc.
C   constant M2=0.9
C   constant M3=0.8
C   constant M4=0.7
C   constant M5=0.6
C   constant M6=0.5
C   constant M7=0.4
C   constant M8=0.3
C
C   read in the value for hemoglobin absorbance and a value k
C   representing the extinction coefficient for the wavelength and
C   the oxygen saturation
C   Begin
C   Read, A
C   Read, k
C   A1:=A/k
C   A2:=A1*M2
C   A3:=A1*M3
C   A4:=A1*M4
C   A5:=A1*M5
C   A6:=A1*M6
C   A7:=A1*M7
C   A8:=A1*M8
C
C   k1234 = log(A1) * log(A2) - log(A3) * log(A4)
C   k5678 = log(A5) * log(A6) - log(A7) * log(A8)
C   kd:=[ log(A1*A2) - log(A3*A4) ] / [ log(A5*A6) - log(A7*A8) ]
C
C   combine all the A terms that occur as coefficients,
C   kAc := log(A2/A1) - log(A3/A1) - log(A4/A1) - [(kd * log(A5/A1)) -
C   - [kd * log(A6/A1) + [kd * log(A7/A1)] + [kd * log(A8/A1)]]
C
C   combine all the A terms that occur alone
C   kAa :=- [log(A3/A1) * log(A4/A1)] -
C   - kd * [log(A5/A1) * log(A6/A1)] +
C   + kd* [(log(A7/A1) * log(A8/A1))]
C
C   k1234 - ( kd * k5678) = klg(L) * kAc + kAa
C   log(L) = [k1234 - (kd * k5678) - kAa] / kAc
C   L = antilog{[k1234 - (kd * k5678) - kAa] / kAc}
C   use EXP or antilog function
C   L = EXP([k1234 - (kd * k5678) - kAa] / kAc)
C   L is the path length
C   C is the concentration of hemoglobin
C   C = A1 / L
C
END

```

FIG.-33

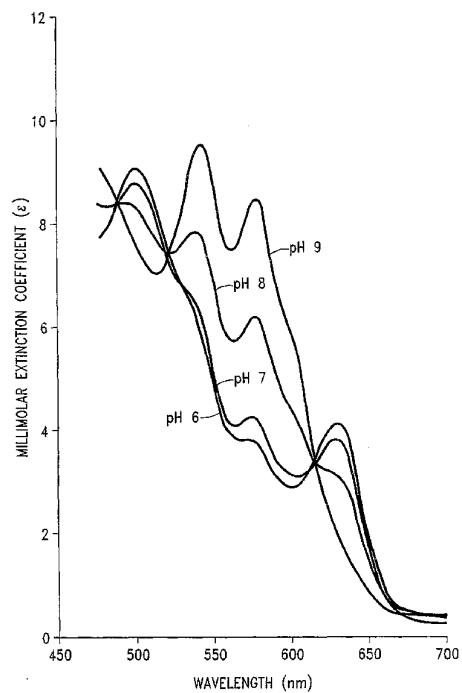


FIG.-35

WO 03/039326

PCT/US01/46855

24/27

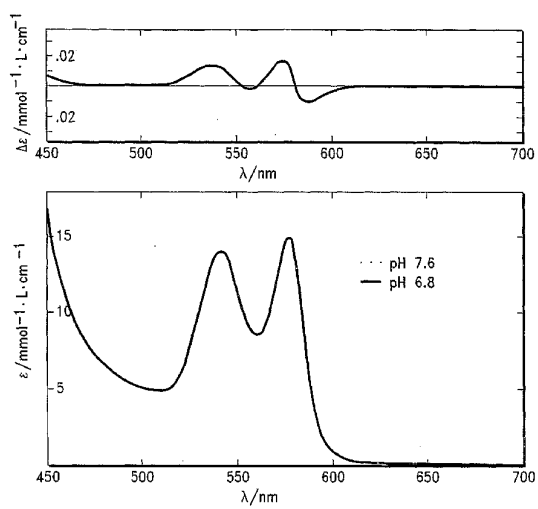


FIG.-36

WO 03/039326

PCT/US01/46855

25/27

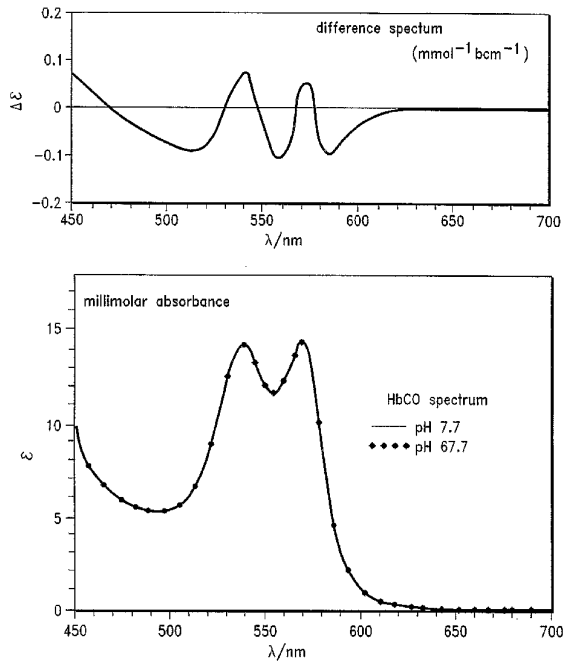


FIG.-37

WO 03/039326

PCT/US01/46855

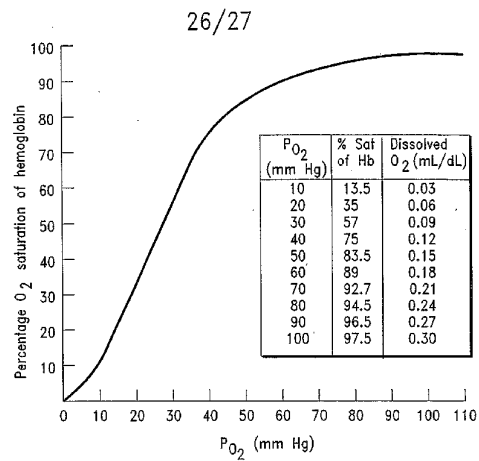


FIG.-38

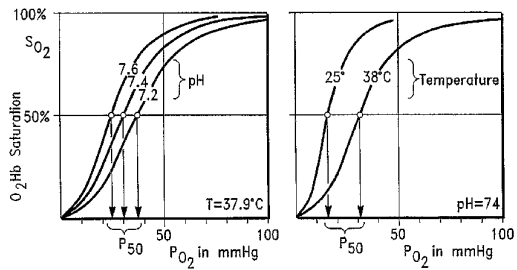


FIG.-39

WO 03/039326

PCT/US01/46855

27/27

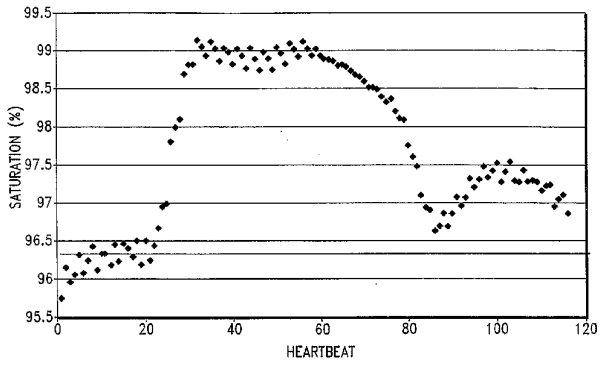


FIG.-40

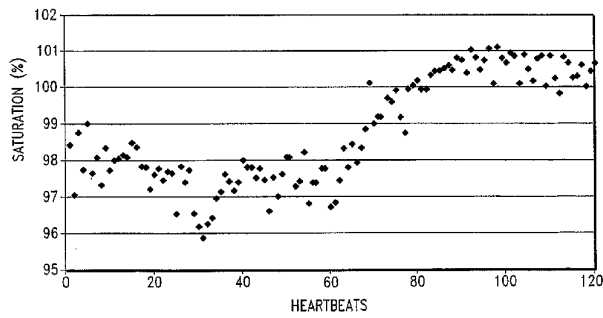


FIG.-41

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 May 2003 (15.05.2003)

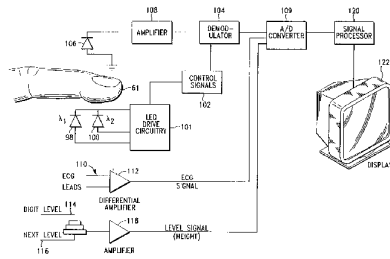
PCT

(10) International Publication Number
WO 03/039326 A3

- (51) International Patent Classification: **A61B 5/00** KR, KZ, I.C., I.K., I.R., I.S., I.T., I.U., I.V., MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US01/46855
- (22) International Filing Date: 7 November 2001 (07.11.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (71) Applicant: **MILLS, Alexander, K.** [CA/US]; 9010 Calinghan, San Antonio, TX 78230 (US).
- (74) Agent: **FRANCIS, Ralph, C.**; Francis Law Group, 1808 Santa Clara Avenue, Alameda, CA 94501 (US).
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, 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, HE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (88) Date of publication of the international search report: 24 July 2003

(81) Designated States (national): AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DL, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, ...
 For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METHOD FOR NONINVASIVE CONTINUOUS DETERMINATION OF PHYSIOLOGIC CHARACTERISTICS



(57) Abstract: The invention comprises methods for noninvasively monitoring physiological characteristics of a patient's blood. Determinations of blood constituent concentrations may be made by comparing absorbance of radiation at varying parameters, such as path length and blood pressure. In one embodiment, the changes in the height of the probes relative to the patient's heart effect the changes in pressure. This particular method uses a digital level sensor (114), a heat level sensor (116), and a probe that has emitters (98, 100) and a detector (106). The digital level sensor (114) and the heat level sensor (116) are connected to an amplifier (118) and a converter (109). The output from the converter (109) is processed and the results are sent to display (112). In other embodiments, the temperature of the blood may also be accurately determined as well as cardiac output characteristics, blood pressures, and blood pH.



WO 03/039326 A3

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/46855
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : A61B 5/00 US CL : 600/322, 323, 334, 335 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. : 600/322, 323, 334, 335, 316,310,309,324		
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) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,638,816 A (KIANI-AZARBAJANY et al.) 17 June 1997 (17.06.1997), column 7, lines 28-31; column 11, lines 37-38; column 6, lines 40-55; column 15, lines 18-26; column 16, line 15 to column 17, line 2; column 19, lines 19-23; column 4, lines 43-49.	1-6, 53, 55 ----- 7-29, 32-34, 36-52, 54
Y, P	US 6,334,065 B1 (AL-ALI et al.) 25 December 2001 (25.12.2001), Fig. 1; column 5, line 15 to column 6, line 64.	8-16, 26-28, 32-34, 36-52
Y	US 6,222,189 B1 (MISNER et al.) 24 April 2001 (24.04.2001), column 6, lines 16-24.	9-10, 29, 52, 43-44, 47-49
Y	US 5,978,691 A (MILLS) 02 November 1999 (02.11.1999); Abstract, column 5, lines 52-65.	19-25, 54, 38-42
Y	US 4,968,137 A (YOUNT) 06 November 1990 (06.11.1990), column 7, lines 45-56.	29
X	US 5,964,701 A (ASADA et al.) 12 October 1999 (12.10.1999); entire document.	30-31, 35 -----

Y		7, 17-18, 32-34, 36-51
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family	
"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 01 April 2003 (01.04.2003)	Date of mailing of the international search report 25 APR 2003	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer: Eric Winakur Telephone No. 703-308-0858	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US01/46855

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claim(s) 1-6, drawn to a method for determining the concentration of a blood constituent while varying the volume of blood.

Group II, claim(s) 7, 17-18, 30-32, drawn to a method for determining blood pressure.

Group III, claim(s) 8-16, drawn to a method for determining the concentration of a blood constituent by varying the volume of blood and using two probes.

Group IV, claim(s) 19-25, drawn to a method for determining the pH of blood.

Group V, claim(s) 29, drawn to a method for determining a chemical analyte in blood using a film containing a known concentration.

Group VI, claim(s) 54, drawn to a method of determining the concentration of a blood constituent by varying the saturation of blood.

Group VII, claim(s) 26-28, 53, and 55, drawn to a method of determining the concentration of a blood constituent that does not vary any parameters such as the volume of blood, the use of two probes, or the saturation of blood.

The inventions listed as Groups I-VII do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons. Groups I, III, V, VI, and VII relate to the determination of a concentration of a blood constituent while Group II relates to cardiac characteristics and Group IV relates to the pH of blood. The methods are measuring completely different parameters of the body and therefore do not employ the same inventive concept. Group VII employs a single probe technique that does not vary any parameters which is different from Group I which varies volume of blood, Group III which varies volume and uses a second probe technique, Group V which uses a film of known concentration, and Group VI which varies the saturation of blood. Since Groups I, III, V, VI, and VII employ distinctly different method steps to achieve the same measurement, they are considered not to employ the same inventive concept.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

EPO, JPO, Derwent, Medline, Google - search terms: oximetry, oxygen saturation, temperature, cardiac output, blood volume changes, multiple measurement sites, pressure-inducing

フロントページの続き

(72)発明者 ミルズ、アレキサンダー・ケー

アメリカ合衆国テキサス州 7 8 2 3 0、サン・アントニオ、カラガン 9 0 1 0

F ターム(参考) 2G059 AA01 AA06 BB12 CC07 CC18 DD16 EE01 EE12 FF10 FF20
GG01 GG02 GG08 GG09 HH01 HH02 JJ01 JJ02 JJ17 KK01
MM09 PP04
4C017 AA03 AA08 AA12 AA14 AA16 AA19 AB03 AB10 AC16 AC21
AC27 EE01 FF02
4C038 KK01 KK08 KK10 KL05 KL07 KX01 KY01

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2005507298A5	公开(公告)日	2005-12-22
申请号	JP2003541424	申请日	2001-11-07
[标]申请(专利权)人(译)	米尔斯亚历山大记 MILLS ALEXANDER		
申请(专利权)人(译)	米尔斯, 亚历山大记		
[标]发明人	ミルズアレキサンダーケー		
发明人	ミルズ、アレキサンダーケー		
IPC分类号	G01N21/31 A61B5/00 A61B5/0205 A61B5/022 A61B5/024 A61B5/026 A61B5/0285 A61B5/029 A61B5/0408 A61B5/0476 A61B5/0488 A61B5/145 A61B5/1455 G01N21/35		
CPC分类号	A61B5/6826 A61B5/02007 A61B5/02028 A61B5/02055 A61B5/02416 A61B5/0285 A61B5/029 A61B5/0408 A61B5/0476 A61B5/0488 A61B5/14532 A61B5/14539 A61B5/14551 A61B5/14552 A61B5/4821 A61B5/6838 A61B2560/0261		
FI分类号	A61B5/14.310 G01N21/31 G01N21/35.Z A61B5/02.340.Z A61B5/02.332.C		
F-TERM分类号	2G059/AA01 2G059/AA06 2G059/BB12 2G059/CC07 2G059/CC18 2G059/DD16 2G059/EE01 2G059/EE12 2G059/FF10 2G059/FF20 2G059/GG01 2G059/GG02 2G059/GG08 2G059/GG09 2G059/HH01 2G059/HH02 2G059/JJ01 2G059/JJ02 2G059/JJ17 2G059/KK01 2G059/MM09 2G059/PP04 4C017/AA03 4C017/AA08 4C017/AA12 4C017/AA14 4C017/AA16 4C017/AA19 4C017/AB03 4C017/AB10 4C017/AC16 4C017/AC21 4C017/AC27 4C017/EE01 4C017/FF02 4C038/KK01 4C038/KK08 4C038/KK10 4C038/KL05 4C038/KL07 4C038/KX01 4C038/KY01		
其他公开文献	JP2005507298A		

摘要(译)

本发明包括一种用于非侵入地监测患者血液的生理特征的方法。通过比较不同参数(例如路径长度和血压)中的辐射吸光度来确定血液成分浓度。优选地,血压的变化,通过改变探头相对于患者心脏的高度。通过比较不同波长的血液吸光度来确定血液的pH。可以准确地确定血液的温度并因此确定患者中心的温度。此外,心输出量的特征,可以使用本发明的方法非侵入性地确定血压。