

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-505011

(P2012-505011A)

(43) 公表日 平成24年3月1日(2012.3.1)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/026 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 3 4 O A	4 C O 1 7
A 6 1 B 5/05 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 3 4 O D	4 C O 2 7
	A 6 1 B 5/02 3 4 O Z	
	A 6 1 B 5/05 B	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 35 頁)

(21) 出願番号	特願2011-530615 (P2011-530615)
(86) (22) 出願日	平成21年10月7日 (2009.10.7)
(85) 翻訳文提出日	平成23年4月7日 (2011.4.7)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2009/054392
(87) 國際公開番号	W02010/041205
(87) 國際公開日	平成22年4月15日 (2010.4.15)
(31) 優先権主張番号	61/103, 287
(32) 優先日	平成20年10月7日 (2008.10.7)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(71) 出願人	511088287 オルサン メディカル テクノロジーズ リミテッド イスラエル, 42504 ナタニア, サッピール インダストリアル パーク, アリー レジェブ ストリート 4
(74) 代理人	100103816 弁理士 風早 信昭
(74) 代理人	100120927 弁理士 浅野 典子
(72) 発明者	ポープコ, ペン, ジオン イスラエル, 74051 ネス ジオナ , イタマール ペン アヴィ ストリー ト 7

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】急性脳卒中患者のモニタリング

## (57) 【要約】

急性脳卒中患者をモニタリングする方法であって、この方法は、a ) 患者において、少なくとも1時間に1回、少なくとも6時間、インピーダンスプレチスマグラフィ (IPG) 、フォトプレチスマグラフィ (PPG) 、または両方の信号を得るステップと、b ) 1つ以上の信号を処理して、患者の脳血行動態の尺度を1つ以上得るステップと、c ) 前記尺度の値、変化の量、および変化の方向および速度のいずれかに基づいて医療スタッフへ警報するかまたは警報しない規則を適用するステップとを含む。

【選択図】図 1

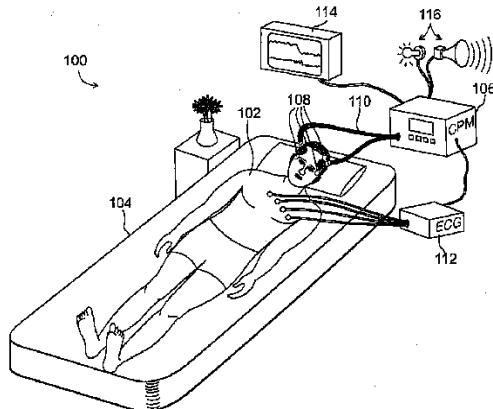


FIG. 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

急性脳卒中患者をモニタリングする方法であって、

a ) 患者において、少なくとも 1 時間に 1 回、少なくとも 6 時間、インピーダンスプレチスモグラフィ ( I P G ) 、フォトプレチスモグラフィ ( P P G ) 、または両方の信号を得るステップと、

b ) 1 つ以上の信号を処理して、患者の脳血行動態の尺度を 1 つ以上得るステップと、

c ) 前記尺度の値、変化の量、および変化の方向および速度のいずれかに基づいて医療スタッフへ警報するかまたは警報しない規則を適用するステップと、

を含む方法。

10

**【請求項 2】**

測定を行ないかつ規則を適用するステップは、人間の介在無しに自動的に行なわれる、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

医療スタッフの警告に応答して、医学的検査または治療または両方を実行するステップをも含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

患者は虚血性脳卒中患者である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 5】**

患者はくも膜下出血 ( S A H ) 患者である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

20

**【請求項 6】**

尺度は脳血流 ( C B F ) 、脳血量 ( C B V ) 、平均通過時間 ( M T T ) 、およびピーク到達時間 ( T T P ) の全脳、脳半球、および局所尺度のうちの 1 つ以上、ならびに上記パラメータの数学関数の推定値を単独で、または任意の組合せで含む、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 7】**

信号は少なくとも主として頭部の左側の測定から得られる第 1 信号と、第 1 測定の実質的な鏡像である頭部の右側の測定から主として得られる第 2 信号とを含み、処理ステップは、第 1 および第 2 信号を比較することを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 8】**

1 つ以上の信号は、患者の頭部の両側性対称面に対して実質的に対称または非対称に行なわれるインピーダンス測定から得られる少なくとも 1 つの信号を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

30

**【請求項 9】**

1 つ以上の信号を処理するステップは、心周期の有効立上り時間間隔を求めるることを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 10】**

有効立上り時間間隔は、信号が信号の最小値より上の信号の最大範囲の固定百分率に最初に達したときに開始する、請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 11】**

有効立上り時間間隔は、信号が信号の最大値より低い信号の最大範囲の固定百分率に最初に達したときに終了する、請求項 9 又は 10 に記載の方法。

40

**【請求項 12】**

有効立上り時間間隔は、有効立上り時間間隔の開始後の信号の最大勾配で、または正の 3 次微分による信号の最初の変曲点で、または信号の最初の局所最大値で終了する、請求項 9 又は 10 に記載の方法。

**【請求項 13】**

1 つ以上の信号を処理するステップは、有効立上り時間間隔にわたる信号の積分を求めることを含む、請求項 9 ~ 12 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 14】**

50

1つ以上の信号を処理するステップは、有効立上り時間間隔にわたる前記信号の積分を、心周期の有効立下り時間間隔にわたる前記信号の積分と比較することを含む、請求項13に記載の方法。

**【請求項15】**

1つ以上の信号を処理するステップは、有効立上り時間間隔中の信号の曲率を求めるこことを含む、請求項9～14のいずれかに記載の方法。

**【請求項16】**

処理ステップは、信号を正規化して、信号の増幅度に依存しない尺度を得ることを含む、請求項1～15のいずれかに記載の方法。

**【請求項17】**

処理ステップは、時間間隔を心周期に対して正規化することを含む、請求項1～16のいずれかに記載の方法。

**【請求項18】**

患者の心電図(ECG)信号を得るステップをも含み、処理ステップは、ECG信号を使用して心周期におけるIPGまたはPPG信号の特徴のタイミングを較正することを含む、請求項1～17のいずれかに記載の方法。

**【請求項19】**

尺度は脳血流の推定値を含み、脳血流の推定値が脳血流の推定値の初期値の少なくとも10%にあたる所定の相対量だけ低下した場合、医療スタッフに警報が出される、請求項1～18のいずれかに記載の方法。

**【請求項20】**

所定の相対量は、脳血流の推定値の初期値の30%を超えない、請求項19に記載の方法。

**【請求項21】**

尺度は脳血流の推定値を含み、脳血流の推定値が所定の相対量または絶対量だけ増加した場合、医療スタッフに警報が出される、請求項1～20のいずれかに記載の方法。

**【請求項22】**

1つ以上の信号は、主として頭部の片側で行なわれる測定から得られる信号を含み、処理ステップは、少なくとも前記信号を使用して、頭部の前記片側で、または頭部の反対側で、脳半球または局所脳血行動態パラメータの推定値である尺度を求めることを含む、請求項1～21のいずれかに記載の方法。

**【請求項23】**

脳半球または局所脳動脈流パラメータは、臨床上の証拠が脳卒中の発生を示している側の頭部のものである、請求項22に記載の方法。

**【請求項24】**

処理ステップは、  
 a) 信号のうちの最初の信号に第1アルゴリズムを適用して第1尺度を計算するステップと、  
 b) 信号のうちの2番目の信号に第1アルゴリズムと同一または実質的に同一の第2アルゴリズムを適用して、第2尺度を計算するステップと、  
 c) 第1尺度と第2尺度を比較するステップと、  
 を含む、請求項1～23のいずれかに記載の方法。

**【請求項25】**

最初の信号は、両側性対称面に対して頭部に実質的に対称に行なわれる測定から得られ、信号のうちの2番目の信号は、主として頭部の片側に行なわれる測定から得られる、請求項24に記載の方法。

**【請求項26】**

最初の信号および2番目の信号は両方とも、主として頭部の同一側で行なわれる測度から得られる、請求項24に記載の方法。

**【請求項27】**

10

20

30

40

50

最初の信号および2番目の信号のうちの1つはIPG信号であり、もう1つはPPG信号である、請求項24～26のいずれかに記載の方法。

#### 【請求項28】

- 急性脳卒中が疑われる患者を評価する方法であって、
- 患者において、インピーダンスプレチスマグラフィ(IPG)、フォトプレチスマグラフィ(PPG)、または両方の信号を得るステップと、
  - 1つ以上の信号を処理して、患者の脳血行動態の尺度を1つ以上得るステップと、
  - 少なくとも前記尺度を利用して、患者が血栓溶解療法の恩恵を受ける可能性の高い虚血性脳卒中を患者が患ったか否かを評価するステップと、
  - 患者が血栓溶解療法の恩恵を受ける可能性が高いと評価された場合、患者を血栓溶解療法で治療するステップと、
  - 血栓溶解療法の後、請求項1の方法に従って患者をモニタリングするステップと、を含む方法。

#### 【請求項29】

- 急性脳卒中患者をモニタリングするためのシステムであって、
- 電流源と、
  - 患者の頭部に配置するように適応された少なくとも2つのセンサであって、各々が、電流源からの電流を頭部に通してインピーダンスを測定するように適応されたIPG電極構造を含むか、電流源によって付勢されるPPGセンサを含むか、または両方を含んで成るセンサと、
  - センサから1つ以上の信号の1つ以上の波形を受け取り、この波形を処理して患者の脳血行動態の1つ以上の尺度を取得し、かつ前記尺度に基づいた医学的警報を発するときを決定する規則を適応するコントローラと、
  - 医学的警報をコントローラが発するときにコントローラによって活性化される警報装置であって、活性化されると医療スタッフに警報する警報装置と、を含むシステム。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

#### 関連出願

本願は、同日に出願された二つの他のPCT特許出願に関連し、一つは名称「Measurement of Cerebral Hemodynamic Parameters」(弁理士整理番号47320)であり、もう一つは名称「Diagnosis of Acute Stroke」(弁理士整理番号44066)である。

#### 【0002】

本願は、2008年10月7日に出願された米国仮出願61/103287からの35USC119(e)下の優先権を主張する。その出願は、2007年11月15日に出願されたPCT特許出願PCT/IL2007/001421に関連し、そのPCT出願は、2006年12月14日に出願された米国特許出願11/610553からの優先権を取得し、その米国特許出願は、二つの関連するPCT特許出願PCT/IL2005/000631及びPCT/IL2005/000632(ともに2005年6月15日出願)の一部継続出願である、2006年1月17日に出願されたPCT特許出願PCT/IB2006/050174の一部継続出願でありかつそこからの優先権を主張する。それらの二つのPCT出願はともに、2004年7月15日に出願された米国特許出願10/893570の一部継続出願であり、それは、2003年1月15日に出願されたPCT特許出願PCT/IL03/00042の一部継続出願であり、それは2002年1月15日に出願された米国仮特許出願60/348278からの35USC119(e)下の利益を主張する。

#### 【0003】

上記の出願の全ての内容は、参照として本書に完全に記載されているように援用される

10

20

30

40

50

。

## 【0004】

技術分野

本発明は、その一部の実施形態では、インピーダンスプレチスマグラフィ( I P G )および／またはフォトプレチスマグラフィ( P P G )を用いて急性脳卒中患者をモニタリングする方法に関し、さらに詳しくは、脳血行動態パラメータの有意な変化に対して虚血性脳卒中患者およびくも膜下出血( S A H )患者をモニタリングすることに関するが、それに限定されない。

## 【背景技術】

## 【0005】

多くの脳血行動態パラメータは、脳血管系の機能に影響を及ぼし得る脳卒中、外傷、および他の状態を診断するのに臨床的に有用である。これらのパラメータとして局所脳血量、脳血流、脳灌流圧、平均通過時間、ピーク到達時間、および頭蓋内圧が挙げられる。これらのパラメータを測定するために使用される多くの方法は、正確な結果を出すが、侵襲性であるため、あるいは高価かつ／または非携帯型の機器を必要とするため、連続モニタリング用または病院環境外での初期診断用には実用的でない。そのような方法として、脳脊髄液内または動脈内へのプローブの挿入、コンピュータ断層撮影( C T )、灌流コンピュータ断層撮影( P C T )、陽電子放射断層撮影( P E T )、磁気共鳴撮像( M R I )、および経頭蓋ドップラ超音波法( T C D )が挙げられる。この先行技術の幾つかは、U S 2 0 0 7 / 0 2 8 7 8 9 9 および W O 2 0 0 8 / 0 7 2 2 2 3 として公開された米国特許出願 1 1 / 6 1 0 5 5 3 、ならびに上に列挙した他の関連出願に概説されている。

## 【0006】

脳血行動態パラメータを求めるための灌流コンピュータ断層撮影の使用、および、脳卒中患者の治療コースの評価および選択におけるこれらのパラメータの使用は、C h r i s t i a n B a u m g a r t n e r らの「F u n c t i o n a l C l u s t e r A n a l y s i s o f C T P e r f u s i o n M a p s : A N e w T o o l f o r D i a g n o s i s o f A c u t e S t r o k e s 」、J . o f D i g i t a l I m a g i n g 1 8 、 2 1 9 ~ 2 2 6 ( 2 0 0 5 ) ; R o l a n d B r u e n i n g 、 A x e l K u e t t n e r 、 および T h o m a s F l o h r によるP r o t o c o l s f o r M u l t i s l i c e C T ( S p r i n g e r 、 2 0 0 5 ) 、特に 9 6 ページ；E l l e n G . H o e f f n e r らの「C e r e b r a l P e r f u s i o n C T : T e c h n i q u e a n d C l i n i c a l A p p l i c a t i o n s 」、R a d i o l o g y 2 3 1 、 6 3 2 ~ 6 4 4 ( 2 0 0 4 ) ；ならびに H i r o s h i H a g i w a r a らによる「P r e d i c t i n g t h e F a t e o f A c u t e I s c h e m i c L e s i o n s U s i n g P e r f u s i o n C o m p u t e d T o m o g r a p h y 」、J . C o m p u t . A s s i s t . T o m o g r . 3 2 、 6 4 5 ~ 6 5 0 ( 2 0 0 8 ) に記載されている。

## 【0007】

A . M . W e i n d l i n g 、 N . M u r d o c h 、 および P . R o l f e の「E f f e c t o f E l e c t r o d e s i z e o n t h e c o n t r i b u t i o n s o f i n t r a c r a n i a l a n d e x t r a c r a n i a l b l o o d f l o w t o t h e c e r e b r a l e l e c t r i c a l i m p e d a n c e p l e t h y s m o g r a m 」、M e d . & B i o l . E n g . & C o m p u t . 2 0 、 5 4 5 ~ 5 4 9 ( 1 9 8 2 ) は、頭の前部および後部に別々の電流および電圧電極を使用し、心周期にわたるインピーダンスのピークピーク変化を測定して血流を求める、頭部の血流の測定を記載している。測定された血流のうちのどれだけが頭皮血流によるか、かつどれだけが頭蓋内血流によるかを決定するために、頭部に止血帯を巻いて頭皮血流を一時的に停止させ、次いで解放した。心臓周波数で P P G センサからの信号に検出可能な変動が無いときに、頭皮血流は完全に遮断されたとみなした。

## 【0008】

10

20

30

40

50

J. Gronlund、J. Jalonen、およびI. Valimaki (「Transcephalic electrical impedance provides a means for quantifying pulsatile cerebral blood volume changes following head up tilt」、Early Human Development 47 (1997) 11~18) は、早産新生児の頭部の電気インピーダンス測定を記載している。心周期に関連付けられるインピーダンスの変化は、脳の総血液量の変化を反映していると言われてあり、これを実証していると言われる以前の論文を参照する。1.5から4Hzの範囲のインピーダンスの変動は、乳幼児の頭部が20度上に傾けられたときに、平均して27%減少することが明らかになった。同じグループによる関連研究を記載する従前の論文として、J. Gronlundらの「High Frequency Variability of Transcephalic Electric Impedance: A New Parameter for Monitoring of Neonatal Cerebral Circulation?」、(Proceedings of the Annual International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society、Paris、1992年10月29日~11月1日、New York、IEEE、US、第6巻、Conf. 14、1992年10月29日、2513~2515頁) がある。

## 【0009】

レオエンセファログラフィ( REG )は、頭部の生体インピーダンス測定を用いて脳の血液循環および循環障害に関する情報を得る技術である。一般的に、特定の電極配置に対し、頭部のインピーダンス  $Z$  の変化は、頭部の血液の量および分布の変化による、心周期にわたり、時には呼吸周期にわたる時間  $t$  の関数として測定される。W. Traczewskiら (「The Role of Computerized Rheoencephalography in the Assessment of Normal Pressure Hydrocephalus」、J. Neurotrauma 22, 836~843 (2005) ) によって記載される通り、REGは通常、循環抵抗の問題および動脈の弾性の問題を測定または診断するために使用される。例えば正常圧水頭症の患者で、Traczewskiらは、脳の小動脈の弾性によって異なる2種類の  $Z(t)$  のパターンを見つけている。所定の患者に見られる  $Z(t)$  のパターンは、水頭症に対する異なる治療の起こり得る結果について予測をするために有用であると言われている。これらの患者は全員、ICPの同様の正常値を有する。

## 【0010】

G. BonmassarおよびS. Iwakiの「The Shape of Electric Impedance Spectroscopy (EIS) is altered in Stroke Patients」(Proceedings of the 26th Annual Conference of IEEE EMBS、San Francisco、CA、USA、2004年9月1~5日) は、電気インピーダンスを用いて、脳卒中患者に存在するが健常者には存在しない脳髄液の分布の非対称性を測定するシステムを記載している。システムは、被検者の頭部の周りに対称的に配置された10個の電極を使用して、全ての電極の電位を測定しながら、選択された任意の電極対の間に0ないし25kHzの白色雑音電流を通す。システムは、頭の前部と後部との間に電流を通した場合に、最もよく機能することが分かったが、論文は頭の左側および右側に対称的に配置された電極間の電流の通過についても記載している。

## 【0011】

BridgerらのWO 02 / 071923は、音響信号から得られた頭部のパルス波形の測定および解析を記載している。頭部外傷患者、および程度はそれより低いが脳卒中患者も、正常な被検者とは違いがあることが分かる。外傷および脳卒中の患者は、5ないし10Hzの心拍数の高調波で、正常な被検者より高い振幅を有することが分かっている

10

20

30

40

50

。

#### 【0012】

Yu. E. Moskalenkoらの「Slow Rhythmic Oscillations within the Human Cranium: Phenomenology, Origin, and Informational Significance」、Human Physiology 27、171～178 (2001) は、明らかに脳の血液供給および酸素消費量の調節および脳脊髄液の循環に関する周波数0.08ないし0.2Hzの低速波の研究に、頭部の電気インピーダンス測定値およびTCD超音波測定値を使用することを記載している。この研究は健康な被検者および頭蓋内高血圧を患っている患者で行なわれた。A. Ragauskasらの「Implementation of non invasive brain physiological monitoring concepts」、Medical Engineering and Physics 25、667～687 (2003) は、頭部外傷患者において、そのような低速波のみならず、心臓周波数のパルス波、頭蓋内血液量をも非侵襲的に監視するために超音波を使用することを記載し、それらを使用して頭蓋内圧を決定できることを明らかにしている。10

#### 【0013】

追加的な背景技術として、NaisbergらのWO02/087410; Kidwell CSらのComparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage、JAMA; 2004; 292: 1823～1830; Horowitz SHらのComputed tomographic angiographic findings within the first 5 hours of cerebral infarction、Stroke; 1991; 22: 1245～1253; The ATLANTIS、ECASS、and NINDS rt PA study group investigatorsのAssociation of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt PA stroke trials、Lancet; 363: 768～774; Albers GWらのAntithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy、Chest 2004; 126: 483～512; Kohrman MらのMRI versus CT based thrombolysis treatment within and beyond the 3 hour time window after stroke onset: a cohort study、Lancet Neurol 2006; 5: 661～667; Albers GWらのMagnetic resonance profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study、Ann Neurol 2006; 60: 508～517; Johnston SCらのNational stroke association guidelines for the management of transient ischemic attacks、Ann Neurol 2006; 60: 301～313が挙げられる。203040

#### 【発明の概要】

#### 【0014】

本発明の一部の実施形態の態様は、IPGおよび/またはPPGを使用して急性脳卒中患者を連続的にまたは頻繁にモニタリングして、脳血行動態パラメータを推定し、即座の50

医学的介入を必要とするかもしれないこれらのパラメータの変化を検出する方法に関する。  
。

【0015】

本発明の例示的実施形態では、急性脳卒中患者をモニタリングする方法であって、  
a) 患者において、少なくとも1時間に1回、少なくとも6時間、インピーダンスプレチスモグラフィ(IPP)、フォトプレチスモグラフィ(PPG)、または両方の信号を得るステップと、  
b) 1つ以上の信号を処理して、患者の脳血行動態の尺度を1つ以上得るステップと、  
c) 前記尺度の値、変化の量、および変化の方向および速度のいずれかに基づいて医療スタッフへ警報するかまたは警報しない規則を適用するステップと、  
を含む方法を提供する。

10

【0016】

任意選択的に、測定を行ないかつ規則を適用するステップは、人間の介在無しに自動的に行なわれる。

【0017】

任意選択的に、この方法は、医療スタッフの警告に応答して、医学的検査または治療または両方を実行するステップをも含む。

【0018】

任意選択的に、患者は虚血性脳卒中患者である。

20

【0019】

あるいは、患者はくも膜下出血(SAH)患者である。

【0020】

本発明の一実施形態では、尺度は脳血流(CBF)、脳血量(CBV)、平均通過時間(MTT)、およびピーク到達時間(TTP)の全脳、脳半球、および局所尺度のうちの1つ以上、ならびに上記パラメータの数学関数の推定値を単独で、または任意の組合せで含む。

30

【0021】

任意選択的に、信号は少なくとも主として頭部の左側の測定から得られる第1信号と、第1測定の実質的な鏡像である頭部の右側の測定から主として得られる第2信号とを含み、処理ステップは、第1および第2信号を比較することを含む。

30

【0022】

任意選択的に、1つ以上の信号は、患者の頭部の両側性対称面に対して実質的に対称または非対称に行なわれるインピーダンス測定から得られる少なくとも1つの信号を含む。

【0023】

本発明の実施形態では、1つ以上の信号を処理するステップは、心周期の有効立上り時間間隔を求ることを含む。

【0024】

任意選択的に、有効立上り時間間隔は、信号が信号の最小値より上の信号の最大範囲の固定百分率に最初に達したときに開始する。

40

【0025】

加えて、または代替的に、有効立上り時間間隔は、信号が信号の最大値より低い信号の最大範囲の固定百分率に最初に達したときに終了する。

【0026】

代替的に、有効立上り時間間隔は、有効立上り時間間隔の開始後の信号の最大勾配で、または正の3次微分による信号の最初の変曲点で、または信号の最初の局所最大値で終了する。

【0027】

任意選択的に、1つ以上の信号を処理するステップは、有効立上り時間間隔にわたる信号の積分を求ることを含む。

50

【0028】

任意選択的に、1つ以上の信号を処理するステップは、有効立上り時間間隔にわたる前記信号の積分を、心周期の有効立下り時間間隔にわたる前記信号の積分と比較することを含む。

**【0029】**

加えて、または代替的に、1つ以上の信号を処理するステップは、有効立上り時間間隔中の信号の曲率を求ることを含む。

**【0030】**

任意選択的に、処理ステップは、信号を正規化して、信号の増幅度に依存しない尺度を得ることを含む。

**【0031】**

任意選択的に、処理ステップは、時間間隔を心周期に対して正規化することを含む。

**【0032】**

任意選択的に、この方法はまた、患者の心電図（ECG）信号を得るステップをも含み、処理ステップは、ECG信号を使用して心周期におけるIPGまたはPPG信号の特徴のタイミングを較正することを含む。

**【0033】**

任意選択的に、尺度は脳血流の推定値を含み、脳血流の推定値が脳血流の推定値の初期値の少なくとも10%にあたる所定の相対量だけ低下した場合、医療スタッフに警報が出される。

**【0034】**

追加的に、または代替的に、所定の相対量は、脳血流の推定値の初期値の30%を超えない。

**【0035】**

任意選択的に、尺度は脳血流の推定値を含み、脳血流の推定値が所定の相対量または絶対量だけ増加した場合、医療スタッフに警報が出される。

**【0036】**

任意選択的に、1つ以上の信号は、主として頭部の片側で行なわれる測定から得られる信号を含み、処理ステップは、少なくとも前記信号を使用して、頭部の前記片側で、または頭部の反対側で、脳半球または局所脳血行動態パラメータの推定値である尺度を求ることを含む。

**【0037】**

任意選択的に、脳半球または局所脳動脈流パラメータは、臨床上の証拠が脳卒中の発生を示している側の頭部のものである。

**【0038】**

本発明の一実施形態では、処理ステップは、

a) 信号のうちの最初の信号に第1アルゴリズムを適用して第1尺度を計算するステップと、

b) 信号のうちの2番目の信号に第1アルゴリズムと同一または実質的に同一の第2アルゴリズムを適用して、第2尺度を計算するステップと、

c) 第1尺度と第2尺度を比較するステップと、  
を含む。

**【0039】**

任意選択的に、最初の信号は、両側性対称面に対して頭部に実質的に対称に行なわれる測定から得られ、信号のうちの2番目の信号は、主として頭部の片側に行なわれる測定から得られる。

**【0040】**

代替的に、最初の信号および2番目の信号は両方とも、主として頭部の同一側で行なわれる測度から得られる。

**【0041】**

任意選択的に、最初の信号および2番目の信号のうちの1つはIPG信号であり、もう

10

20

30

40

50

1つは P P G 信号である。

【 0 0 4 2 】

さらに、本発明の例示的実施形態によれば、急性脳卒中が疑われる患者を評価する方法であって、

- a ) 患者において、インピーダンスプレチスマグラフィ ( I P G ) 、フォトプレチスマグラフィ ( P P G ) 、または両方の信号を得るステップと、
- b ) 1つ以上の信号を処理して、患者の脳血行動態の尺度を1つ以上得るステップと、
- c ) 少なくとも前記尺度を利用して、患者が血栓溶解療法の恩恵を受ける可能性の高い虚血性脳卒中を患者が患ったか否かを評価するステップと、
- d ) 患者が血栓溶解療法の恩恵を受ける可能性が高いと評価された場合、患者を血栓溶解療法で治療するステップと、
- e ) 血栓溶解療法の後、請求項1の方法に従って患者をモニタリングするステップと、を含む方法を提供する。

【 0 0 4 3 】

さらに、本発明の例示的実施形態では、急性脳卒中患者をモニタリングするためのシステムであって、

- a ) 電流源と、
- b ) 患者の頭部に配置するように適応された少なくとも2つのセンサであって、各々が、電流源からの電流を頭部に通してインピーダンスを測定するように適応されたI P G電極構造を含むか、電流源によって付勢されるP P Gセンサを含むか、または両方を含んで成るセンサと、
- c ) センサから1つ以上の信号の1つ以上の波形を受け取り、この波形を処理して患者の脳血 행동態の1つ以上の尺度を取得し、かつ前記尺度に基づいた医学的警報を発するときを決定する規則を適応するコントローラと、
- d ) 医学的警報をコントローラが発するときにコントローラによって活性化される警報装置であって、活性化されると医療スタッフに警報する警報装置と、を含むシステムを提供する。

【 0 0 4 4 】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的用語および／または科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載される方法および材料と類似または同等である方法および材料を本発明の実施または試験において使用することができるが、例示的な方法および／または材料が下記に記載される。矛盾する場合には、定義を含めて、本特許明細書が優先する。加えて、材料、方法および実施例は例示にすぎず、限定であることは意図されない。

【 0 0 4 5 】

本発明の実施形態の方法および／またはシステムを実行することは、選択されたタスクを、手動操作で、自動的にまたはそれらを組み合わせて実行または完了することを含んでいる。さらに、本発明の装置、方法および／またはシステムの実施形態の実際の機器や装置によって、いくつもの選択されたステップを、ハードウェア、ソフトウェア、またはファームウェア、あるいはオペレーティングシステムを用いるそれらの組合せによって実行できる。

【 0 0 4 6 】

例えば、本発明の実施形態による選択されたタスクを実行するためのハードウェアは、チップまたは回路として実施されることができる。ソフトウェアとして、本発明の実施形態により選択されたタスクは、コンピュータが適切なオペレーティングシステムを使って実行する複数のソフトウェアの命令のようなソフトウェアとして実施されることができる。本発明の例示的な実施形態において、本明細書に記載される方法および／またはシステムの例示的な実施形態による1つ以上のタスクは、データプロセッサ、例えば複数の命令を実行する計算プラットフォームで実行される。任意選択的に、データプロセッサは、命令および／またはデータを格納するための揮発性メモリ、および／または、命令および／

10

20

30

40

50

またはデータを格納するための不揮発性記憶装置（例えば、磁気ハードディスク、および／または取り外し可能な記録媒体）を含む。任意選択的に、ネットワーク接続もさらに提供される。ディスプレイおよび／またはユーザ入力装置（例えば、キーボードまたはマウス）も、任意選択的にさらに提供される。

【図面の簡単な説明】

【0047】

本明細書では本発明のいくつかの実施形態を単に例示し添付の図面を参照して説明する。特に詳細に図面を参照して、示されている詳細が例示として本発明の実施形態を例示考察することだけを目的としていることを強調するものである。この点について、図面について行う説明によって、本発明の実施形態を実施する方法は当業者には明らかになるであろう。

10

【0048】

【図1】図1は、本発明の例示的実施形態に係る、病院において急性脳卒中患者をモニタリングする脳灌流モニタリングシステムを概略的に示す。

【0049】

【図2】図2は、図1のシステムを用いて患者をモニタリングする方法を示すフローチャートである。

【0050】

【図3】図3は、患者の頭部に配置された、図1のシステムに使用することのできる例示的IPG電極構造およびPPGセンサを概略的に示す詳細図である。

20

【0051】

【図4】図4は、図3に示すIPG電極構造の詳細概略図である。

【0052】

【図5】図5は、図3に示すPPGセンサの詳細概略図である。

【0053】

【図6A】図6Aは、全脳CBVが高い患者のIPGおよびPPG信号を概略的に示す。

【図6B】図6Bは、全脳CBVが低い患者のIPGおよびPPG信号を概略的に示し、本発明の例示的実施形態に係るIPGおよびPPG信号を解析する方法を例証する。

【発明を実施するための形態】

【0054】

本発明は、その一部の実施形態では、インピーダンスプレチスマグラフィ(IPG)および／またはフォトプレチスマグラフィ(PPG)を用いて急性脳卒中患者をモニタリングする方法に関し、さらに詳しくは、脳血行動態パラメータの有意な変化に対して虚血性脳卒中患者およびくも膜下出血(SAH)患者をモニタリングすることに関するが、それに限定されない。

30

【0055】

本発明の一部の実施形態の態様は、インピーダンスプレチスマグラフィ(IPG)および／またはフォトプレチスマグラフィ(PPG)を用いて急性脳卒中患者をモニタリングして、医学的介入を必要とするかもしれない脳血行動態パラメータの著しい変化を検出し、かつそのような変化が検出されたときに医療スタッフに警報を出す方法に関する。患者を連続的に、または少なくとも一定の頻繁な間隔でモニタリングし、例えば少なくとも1時間に1回、または少なくとも1時間に2回、または少なくとも10分毎に、または5分毎に、または1分毎にデータを取得する。少なくとも1時間に1回のモニタリングは、ペナンブラ脳組織が完全に損傷するまでの3時間の典型的な時間窓内に数回の試みがたとえ失敗したとしても、医学的介入を成功裏に実行することを可能にし、より頻繁なモニタリングは安価であり、かつ安全域を改善する。モニタリングの期間は少なくとも6時間、または少なくとも12時間、または少なくとも24時間、または少なくとも48時間である。これらの期間のモニタリングは、初発脳卒中の後、または血栓溶解療法または脳卒中を治療するための血管内処置の後、患者が合併症を発症する可能性が最も高い期間をカバーする。期間が長ければ長いほど、合併症を発症する可能性は低くなる。

40

50

## 【0056】

連続モニタリングとは、脳血行動態パラメータを推定するために解析するのに充分な I P G および / または P P G データ、例えば数回の心周期相当量のデータがひとたび蓄積されると、脳血行動態パラメータの次の推定を行なうために、さらなるデータが間断なく蓄積され始めるこを意味する。

## 【0057】

本発明の例示的実施形態では、連続的または非常に頻繁なモニタリングに使用するのに適さない灌流 C T および灌流 M R I のような、脳血行動態パラメータを測定する先行技術の方法とは対照的に、連続的または頻繁なモニタリングが、非侵襲性で、電離放射線を出さず、比較的小型であり、かつ / または比較的低コストの I P G および P P G 測定のための機器によって実用的になる。そのような連続的または頻繁なモニタリングによって可能になる、例えば 1 時間以下以内の適時の医学的介入は、患者の脳の損傷を防止または最小限に止めるために決定的に重要であり得る。例えば、患者は虚血性脳卒中患者であるかもしけず、脳血行動態パラメータの変化は、特に患者が血栓溶解療法を受けた場合に一般的な合併症である虚血の出血性変化を示しているかもしだれない。血行動態パラメータの他の変化は、新しい虚血、または浮腫、または脳出血のリスクを高め得る高血圧を示しているかもしだれない。代替的に、患者はくも膜下出血 ( S A H ) 患者であり、脳血行動態パラメータの変化は、S A H 患者の死亡および罹病の主要な原因である血管痙攣を示しているかもしだれない。

10

## 【0058】

任意選択的に、臨床用の 1 つ以上の標準脳血行動態パラメータ、例えば脳血流 ( C B F ) 、脳血量 ( C B V ) 、平均通過時間 ( M T T ) 、およびピーク到達時間 ( T T P ) の値は I P G および / または P P G 信号から推定され、これらの標準パラメータの 1 つまたは組合せが変化した場合、または変化が期待されていたときに変化しない場合、医学的介入が必要であることを示すように、医療スタッフに警報が出される。代替的に、または追加的に、医療スタッフに警報を出すための条件は、I P G および / または P P G 信号の特徴に関して直接策定される。いずれにせよ、これを本書では、脳血行動態の 1 つ以上の尺度の変化に応答する医療スタッフへの警報と呼ぶ。

20

## 【0059】

I P G および P P G 信号を解析する多種多様な方法が任意選択的に、標準パラメータを推定するために、または脳血行動態の他の尺度を得るために使用されることができる。典型的には、尺度は心周期の位相の関数としての信号の挙動に依存するが、低速波振幅のようなより長い時間スケールにわたる挙動に基づく尺度を求めるることもできる。脳卒中障害の容量と低速波振幅の間の関係は、例えば関連する仮出願 6 1 / 1 0 3 2 8 7 、および同時出願「 Measurement of Cerebral Hemodynamic Parameters 」に記載されている。信号は平滑化するか、複数の心周期で平均するか、あるいは他の方法で変換し、雑音を含むまたは範囲外にある心周期を除外することができる。尺度は、様々な方法で画定される心周期中の信号の有効立上り時間間隔、または有効立下り時間間隔に関係するかもしだれない。尺度は、信号の積分、例えば有効立上り時間または心周期全体にわたる積分に依存するかもしけず、例えば信号が、積分を実施する前に積分の限界で平滑に落ちる関数で重み付けされる重み付け積分に依存するかもしだれない。尺度を取得するステップは、異なる信号に適用される実質的に同一のアルゴリズムから求められた尺度を比較すること、例えば I P G および P P G 信号を比較すること、または頭部の異なる側に関係するデータに基づいて信号を比較すること、または頭部の両側に対称的に関係するデータからの信号を頭部の片側だけに関係するデータからの信号と比較することを含むかもしだれない。尺度は信号の增幅利得に依存せず、無次元であるかもしだれない。本発明の一部の実施形態では、尺度を得るのに E C G データが使用され、例えば E C G データは、心周期に対する信号の特徴のタイミングを較正するために使用される。

30

## 【0060】

本発明の少なくとも 1 つの実施形態を詳細に説明する前に、本発明は、その適用におい

40

50

て、下記の説明に示されかつ図面によって例示される細部に限定されないことを理解しなければならない。本発明は他の実施形態が可能であり、あるいは、様々な方法で実施、または、実行される。

#### 【0061】

ここで図面を参照すると、図1は、例えば病院のベッド104に横たわる急性脳卒中患者102を任意選択的に連続的にモニタリングするために使用される脳灌流モニタリングシステム100を示す。患者102は例えば虚血性脳卒中患者、任意選択的に血栓溶解療法を受け、脳出血に発展しやすい患者である。あるいは、患者102は、血管痙攣を起こしやすいSAH患者である。コントローラ106は、患者の頭部に配置されたセンサ108にケーブル110で接続される。コントローラは、例えば汎用目的のコンピュータ、または専用回路である。センサはIPG用の電極および/またはPPGセンサを含み、それはコントローラ106によって解析されるIPGおよびPPG信号を生成する。好適なセンサの一例は以下で図3～5により詳細に示す。任意選択的に、ECG装置112は患者の胸部に配置されたECG電極に接続され、ECGデータは、センサ108からの信号を解析する際にコントローラ106によって使用される。任意選択的に、ディスプレイスクリーン114は、センサデータからコントローラ106によって計算された1つ以上の脳血行動態パラメータまたは他の尺度を、時間の関数として表示する。コントローラ106によって計算された脳血行動態の1つ以上の尺度が、コントローラ106にプログラムされた規則に従って患者に医学的介入が必要であることを示す量だけ、またはその方向に変化した場合、コントローラ106は1つ以上の警報装置116、例えば点滅ランプまたは可聴アラームを起動させて、医療スタッフに警報を出す。警報に対応するスタッフは、ディスプレイスクリーン114を見ることによって、警報を発生させた患者の状態を一目で理解することができる。任意選択的に、警報装置は、例えばナースステーションのディスプレイスクリーンに表示される画面上アイコンまたは同様の要素を含む。任意選択的に、画面上要素は、警報をトリガした脳血行動態の尺度の値についての情報をも提供する。

10

20

30

40

50

#### 【0062】

図1では患者102は横たわっている状態で示されているが、システム100は、歩行する患者をモニタリングするためにも使用することができる。

#### 【0063】

図2は、システム100によって使用される、患者をモニタリングする方法のフローチャート200を示す。202で、IPG電極および/またはPPGセンサは患者の頭部に配置される。本発明の一部の実施形態では、電極および/またはPPGセンサは、例えば頸動脈または頸部の別の動脈における血流の信号を測定するために、患者の頸部に配置することもできる。電極およびセンサは任意選択的に、入院後に、かつ任意選択的に灌流CTまたはMRI撮像のような初期検査が行なわれた後に、かつ初期治療、例えば血栓溶解療法が施された後で、患者に配置される。同時係属出願「Diagnosis of Acute Strokes」に記載する通り、入院前または入院後に脳卒中患者を最初に評価するために、システム100と同様の脳灌流モニタリングシステムが使用されることもあり、任意選択的に、その目的のために患者の頭部にすでに配置された電極およびセンサは、患者が病棟に移され、かつシステム100によってモニタリングされるときに所定の位置に残される。電極およびセンサを患者の頭部にどのように配置するかの詳細は、図3に関連して下述する。

#### 【0064】

204で、IPG電極からの1つ以上のIPG信号および/またはPPGセンサからの1つ以上のPPG信号をコントローラ106によって取得し、かつ206でこのコントローラによって処理する。これがどのように行なわれるかの実施例は以下で、見出し「IPGおよびPPG信号の例示的解析方法」の下に掲げる。コントローラ106は信号から1つ以上の推定脳血行動態パラメータ、例えばCBF、CBV、MTT、およびTTP、または他の脳血行動態の尺度を計算し、それは、患者の状態の医学的に有意な変化を検出するために使用されることができる。発明者らは、臨床試験で、パラメータが2倍または3

倍の範囲にわたって変動する多くの異なる患者のサンプルで、 I P G および P P G 信号から計算された局所、脳半球、および全脳血行動態パラメータの推定値が、灌流 C T によって測定された同一脳血行動態パラメータに対し、約 0 . 5 ないし 0 . 7 の相関を有することを見出した。パラメータが経時的に変化していく場合、所与の患者の推定値とパラメータとの間になおいっそう高い相関が見出される可能性が高い。

#### 【 0 0 6 5 】

推定脳血行動態パラメータまたは他の尺度は任意選択的に、 2 0 8 で記録される。これは、例えば一定の頻繁な間隔で行なわれ、記録されたデータは、例えばディスプレイスクリーン 1 1 4 用に尺度の経時的なグラフを作成するために使用される。

#### 【 0 0 6 6 】

2 1 0 で、パラメータまたは他の尺度の現在の推定値が、 2 0 8 で記録された過去の値と比較される。尺度の 1 つ以上が相対的にまたは絶対的に大きすぎる量変化した場合、 2 1 2 で、例えば警報音を鳴らすことによって、任意選択的に医療スタッフに警報が出される。警報は任意選択的に、アルゴリズムまたはテーブルまたはファジー論理条件等の形でコントローラ 1 0 6 のメモリに格納された 1 つ以上の基準に従って、コントローラ 1 0 6 によって自動的にトリガされる。基準は、例えば患者の状態の診断に応じて、または臨床症状に応じて、異なる患者に対して個人化することができ、かつ医師によってプログラム可能にすることができる。例えば、警報は、 C B F 、 C B V 、 M T T 、または T T P の推定値が、任意選択的に患者の状態の悪化を示す、例えば C B F もしくは C B V の低下または M T T もしくは T T P の増加の方向にだけ、その初期値の 1 0 % 超、または 2 0 % 超、または 3 0 % 超変化した場合に、出すことができる。任意選択的に、警報は、最小限の期間中、例えば少なくとも 1 分、または少なくとも 5 分、または少なくとも 1 0 分、または少なくとも 2 0 分、または少なくとも 3 0 分、変化が持続する場合にだけ出される。そのような待機期間を要求することにより、依然として適時の医療的対応を可能にする一方で、誤警報が低減される。患者の状態の改善が期待されるときに、脳血行動態パラメータがそれを示すことができない場合にも、例えば血栓溶解療法が施された後、 1 時間以内または別の期間内に C B F が増加しない場合に、警報が出されることがある。脳血行動態パラメータの値が、 1 方向の傾向を示すこともなく、通常より大きく、例えばその通常の標準偏差の少なくとも 2 倍、急転する場合にも、これは脳の血液循環の不安定さおよび初発変化を示しているかもしれない、警報を出すことができる。

10

20

30

40

#### 【 0 0 6 7 】

幾つかのパラメータでは、いずれかの方向の変化が警報を出す理由になるかもしれない。例えば、 C B F の低下は虚血性脳卒中を示しているかもしれない一方で、 C B F の上昇は、脳出血の機会を高めるおそれのある血圧の上昇を示しているかもしれない。代替的に、患者の状態の改善を示す尺度の変化に対しても警報が出される。例えば、患者が血栓溶解療法を受けた場合、 C B F が正常レベルに上昇して、遮断された動脈が療法のおかげで再開通したことが示されると、警報が出るかもしれない。応答して、おそらく他の検査により再開通が検証された後、患者は集中治療室から出ることができ、あるいはリスクおよびトレードオフの変化を反映して、患者の治療計画を変更することができる。

#### 【 0 0 6 8 】

任意選択的に、警報をトリガするために要求される変化の閾値は、変化が短時間で発生する場合には小さくなる。任意選択的に、パラメータが絶対閾値を超えると、変化量に関係なく、必ず警報が出される。または、パラメータが絶対閾値を超えるかあるいは特定の相対量または絶対量だけ変化すると、必ず警報が出される。例えば、局所 C B F の推定値が特定の値、例えば毎分 1 0 0 グラム当たり 2 0 ミリリットルより低くなると、たとえ局所 C B F の変化はあまり大きくなても、これは医学的介入の必要性を示しているかもしれない。警報をトリガするパラメータの値またはパラメータの変化は任意選択的に、脳血行動態の 1 つ以上の他の尺度の値、またはモニタリングされる他の医療パラメータ、例えば脈拍数、血圧、もしくは体温によって異なる。

#### 【 0 0 6 9 】

50

図3は、患者302の頭部の適位置に配置された脳灌流モニタシステム用の組合せセンサ300を示す。別の組合せセンサ310、任意選択的にセンサ300の鏡像的センサが、患者の頭部の反対側で任意選択的に使用されるが、図3では大部分が隠れている。このセンサ設計は任意選択的に、図1のセンサ108に使用される。センサ300は、皮膚との良好な電気的接触を確実にするために任意選択的に導電性ゲルにより、任意選択的に患者の前額部の一角に配置された、任意選択的に橢円形のIPG電極構造304を含む。任意選択的に円形のPPGセンサ306は、任意選択的に患者のこめかみに配置される。ケーブル308はセンサ300を脳灌流モニタのコントローラ、例えば図1のコントローラ106に接続する。ケーブルには任意選択的に、電極304用の2本のワイヤ、およびPPGセンサ306用の4本のワイヤ（光源用および光検出器用にそれぞれ2本ずつ）を含めて8本のワイヤが入っている。ケーブル中のワイヤのうちの2本はセンサ300には使用されず、頭部のそれぞれの側に2つのIPG電極を使用する開発中の新しい設計用に含まれる。

10

#### 【0070】

代替的に、IPG電極および/またはPPGセンサ用の任意の先行技術の設計または既製設計を含め、一体構造に組み合わされるかまたは別々のIPG電極および/またはPPGセンサの任意の他の設計を使用してもよい。システムはIPG電極およびPPGセンサの両方を使用する必要はなく、任意選択的にどちらか一方だけを使用する。

20

#### 【0071】

患者の頭部の両側で使用される組合せセンサは任意選択的に、頭部の両側性対称面に対して互いに鏡像または互いに略鏡像の位置および向きに配置される。同様に、2つの組合せセンサは互いに鏡像、または互いに略鏡像となるように構成される。設計および配置がそのような対称性を持つセンサの使用は、互いに実質的に鏡像である測定を比較することによって、脳卒中を示唆することのできる頭部の血液循環の小さい非対称性さえも検出するために、これらを使用することができるという潜在的利点を有する。電極およびセンサの構成が「略鏡像」であると言う場合、頭部の両側の対応する電極およびセンサは全て、互いに鏡像である場所から2cm、もしくは1cm、もしくは5mm、もしくは2mm、もしくは1mm以内に、または頭部の両側性対称の精度内に配置される。代替的に、対応する電極およびセンサが鏡像位置に着くにはあまりに近すぎる場合、これらの間違った位置に置かれたセンサおよび電極のIPGおよびPPG信号から推論される左右の脳半球の脳血行動態パラメータの差異は、虚血性脳卒中患者に典型的に見られる左右の脳半球の脳血行動態パラメータの実際の差と比較して、または虚血性脳卒中患者の無作為のサンプルの間に典型的に見られるこれらのパラメータの値の範囲と比較して小さく、少なくとも2分の1、または5分の1、または10分の1、または20分の1になる。2つの測定は、構造が略鏡像である対応するセンサおよび/または電極により行なわれた場合、「互いに実質的に鏡像」である。測定の各々が頭部の両側性対称に対して非対称であるので、互いに鏡像であるが同一ではない2つの測定は、健康な被検者で通常そうであるように、頭部の血液循環が両側性対称である場合、同一信号を生じるはずである。そのような対の信号における差異は、頭部の血液循環の非対称性を明らかにできる。

30

#### 【0072】

患者によっては、頭皮もしくは脳の以前の外傷、または以前の脳外科手術が、頭部のインピーダンスに大きい非対称性を生じることがあるので、脳血液循環の非対称性を2つの鏡像測定からのインピーダンス信号の差異から単純に推論することはできない。同様に、火傷または他の外傷による広範囲かつ非対称な傷痕は、頭部の両側に対称的に配置されたセンサからのPPG信号に非対称性を生じることがある。これらの患者でさえ、初期差異が適切に較正されると、鏡像のIPGまたはPPG信号間の差異の変化から、脳の血液循環の非対称性の変化を検出することが可能である。

40

#### 【0073】

本発明の一部の実施形態では、追加的電極および/またはPPGセンサを使用する。例えば、頭部の各側に2つの電極が存在し、インピーダンス測定を非対称的に、例えば頭部

50

の各側で局的に、行なうことを可能にする。多数のそのような選択肢が、前掲の「Measurement of Cerebral Hemodynamic Parameters」と称する同時係属出願に記載されている。本書で使用する場合、インピーダンス測定は、それが対称でなく（例えば電流が前額部の中央から後頭部に流れる）、反対称でもなければ（例えば電流が右こめかみから左こめかみに流れる）、「非対称」であると言ふ。

#### 【0074】

図4は電極構造304をより詳細に示す。楕円リング状の電流電極400は楕円形電圧電極402を取り囲む。ケーブル308のワイヤの1本は電流電極に接続し、それは頭部に電流を通し、ワイヤの1本は電圧電極に接続し、それは高インピーダンス回路を介して電位を測定し、電流をほとんど通さない。どちらも絶縁保持器404に埋め込まれ、コネクタ406は、図3に示すケーブル308の端部のコネクタに嵌め込まれる。中心の電圧電極を取り囲むリング状電流電極を使用する潜在的利点の幾つかは、前掲の2つの関連特許出願、U.S.2005/0054939として公開された米国特許出願10/893570、およびWO2006/011128として公開されたPCT出願PCT/IL2005/000632に記載されているが、これらの出願では電極は楕円形というよりむしろ円形である。リング状電流電極は、同一面積のより小型の電流電極を使用した場合、より広範囲の電流分布を生じることができ、結果的に脳内に流れる電流が多くなり、頭皮に流れる電流は少なくなる。電流電極とは絶縁された別個の高インピーダンス電圧電極は、電流を通しつつ電圧を測定するために同一電極を使用した場合より、高インピーダンスの皮膚および頭蓋からの寄与が比較的わずかに低下し、頭蓋内部における電圧降下を効果的に測定することができる。安全上の理由から、電極は少なくとも数kHzの周波数および2.5mA以下の電流を使用する。以下で実施例に示す試験データの場合、25kHzの周波数および1mA以下の電流を使用した。

10

20

30

#### 【0075】

図5は、皮膚と接触するセンサの表面を示すPPGセンサ306の詳細図を示す。センサは、迷光を入れさせない不透明な保持器504内に埋め込まれた赤色LED500およびフォトダイオード502を含む。適切なLEDとして、例えば、III-V Compoundsによって販売された型式TF281-200がある。適切なフォトダイオードとして、例えば、同じくIII-V Compoundsによって販売された型式TFMD5000Rがある。LEDからの赤色光は、青色または緑色の光と比較して吸収が比較的少なく、皮膚の血液から散乱する。任意選択的にフォトダイオードを被覆する赤色フィルタによって迷光からさらに遮蔽されるフォトダイオードによって検出される散乱光の振幅は、LEDおよびフォトダイオードに近接する皮膚の血液量の増加により増大し、心周期による特徴的な上昇および下降パターンを示す。

#### 【0076】

##### 脳灌流モニタによって検出できる状態

システム100を使用して、フローチャート200の方法により、検出することのできる状態は次の通りである。

#### 【0077】

1) 虚血性脳卒中患者における新しい虚血性脳卒中。新しい虚血性脳卒中は、組織が梗塞に進行する可能性の高い虚血の中心コア、および血流が低下するが、血餅を除去することができれば組織が回復することのできるペナンブラの両方において、局所および脳半球CBFの突然の低下、ならびに対応する局所および脳半球TTTの増加を引き起こし得る。他方、CBVは、虚血の中心コアのみにおいて低くなる傾向があるが、ペナン布拉ではほぼ正常レベルである。システム100によって検出されるCBFの突然の低下およびTTTの増加は、新しい虚血性脳卒中を示していることがあり得、CBVの低下の大きさはコアおよびペナン布拉の相対的大きさを示していることがあり得る。医療スタッフにこの可能性が適時に、例えば虚血の発生から1時間以内、または30分以内、または15分以内に警鐘されると、事象の性質を検証することができ、かつ灌流CTおよびMRIのような

40

50

技術によって、その正確な位置を見つけることができる。特に、大きいペナンブラが存在する場合、速やかな介入によりそれ以上の損傷を防止することができる。例えば、塞栓除去術のような血管内処置を用いて、閉塞の除去を試みることができる。ペナン布拉の永久損傷を防止するために閉塞を除去する機会の窓は、約3時間である。

#### 【0078】

2) S A H 患者における血管痙攣。S A H の一般的な合併症である血管痙攣は、脳血行動態パラメータに対し虚血性脳卒中と同様の効果を生じると予想され、その発生を検証し、例えばC T 血管撮影を用いて位置を見つけることができる。速やかな医学的介入により生存可能な脳組織を救うことができる。可能な処置として、トリプルH療法、血管拡張薬、および血管内血管形成術が挙げられる。

10

#### 【0079】

3) 虚血性脳卒中患者における過灌流。正常値を例えれば10%、20%、30%、50%、または100%超えるC B F の上昇は、虚血の出血性変化または新しい脳出血のリスクを高め得る、血圧の上昇を示しているかもしれない。システム100によって検出され、他の検査によって検証された場合、血圧低下薬物療法によって治療することができる。

#### 【0080】

4) 虚血性脳卒中または浮腫の出血性変化。脳出血は、頭蓋内圧が例えば1時間または数時間かけて上昇するので、C B F を徐々に低下させることができが予想される。浮腫は同様の効果をもたらすかもしれない。C B F の充分に大きい低下はシステム100によって検出することができ、医療スタッフに警報が出されると、C T またはM R I のような撮像技術を使用して原因を見つけることができ、適時に、1時間または数時間以内に治療することができる。

20

#### 【0081】

5) 最初の数時間の血栓溶解療法の成否。血栓溶解療法は通常、静脈内投与される。血栓溶解療法を受けている患者はその後直ちに、システム100を用いて、例えはC B F の回復によって示されるように、血餅が溶解したか否かを調べるためにモニタリングすることができる。血餅を1~2時間で溶解することができなければ、システム100によって患者のモニタリングを続けながら、大腿動脈を介して血栓溶解療法を再び施すことができる。依然として血餅を溶解することができない場合、血管内処置を用いて血餅の除去を試みることができる。この種のモニタリングは時々、非常にリスクの高い患者に対して、血餅が溶解したか否かを決定するために、システム100を用いる代わりにC T 血管撮影を用いて行なわれるが、それは大部分の患者にとって日常的に行なうには高価すぎる。システム100を用いるモニタリングはずっと安価であり、かつ血栓溶解療法を受ける全ての患者に日常的に行なうことができる。

30

#### 【0082】

##### I P G および P P G 信号の例示的解析方法

I P G および P P G 信号を解析する多くの方法が、実施例で下述する臨床研究の結果によって示される通り、標準脳血行動態パラメータを推定するのに有用であることが発明者らによって明らかになった。これらの方法の大半は、各心周期でほぼ繰り返される信号の特徴の解析を含む。これらの特徴のために、雑音の多いまたは異常な心周期を除去し、かつ互いに同相の複数の心周期からの信号の移動平均を取ることによって、例えは9心周期にわたって移動平均を取ることによって、各周期の拡張点で常に同一レベルになるように、任意選択的に信号をトレンド除去することによって雑音を低減することができる。WO 2008 / 072223として公開された前掲の関連P C T 出願P C T / I L 2007 / 001421に記載する通り、結果的に心位相の関数として比較的に低い雑音信号が得られ、それは拡張点におけるその最低値から収縮点における最大値まで比較的短い立上り時間で上昇し、次いでより長い立下り時間をかけて次の拡張点におけるその最低値まで降下する。そのようなトレンド除去されかつ平均化されたI P G および P P G 信号の実施例を、以下で図6Aおよび6Bに示す。解析に使用する信号は、I P G 電極およびP P G センサに直接由来する線形増幅信号である必要はなく、任意の方法で非線形的に変形されても

40

50

よい。

#### 【0083】

頑健な有効立上り時間間隔を定義することができ、それは信号解析に対する雑音の影響をさらに低減するかもしれない。例えば、頑健な立上り時間間隔は、信号が最小値から信号の全範囲（最大値マイナス最小値）の特定の割合だけ高くなつたときに、例えば最小値から5%または10%または15%または20%高くなつたときには開始する。頑健な立上り時間間隔は任意選択的に、信号が最大値からその全範囲の特定の割合だけ低い点、例えば最大値から5%、10%、15%、20%、25%、または30%低い点に最初に達したときに終了する。下で実施例で解析されるデータの場合、頑健な立上り時間間隔は、最小値から10%高い点から、最大値から20%低い点まで延びるものと定義される。

10

#### 【0084】

他の有効立上り時間は、最大勾配または最初の局所的ピークの点位置で終了すると定義される。有効立上り時間の終了のこれらの定義により、立上り時間間隔およびそれに依存する他の数量は、立上り時間が信号全体の最大値で終了すると定義された場合より、雑音による変化を受けにくい。

#### 【0085】

有効立上り時間間隔における信号の特徴は、有効立上り時間間隔を除いて任意選択的に心周期の任意の部分として定義される有効立下り時間間隔における信号の同様の特徴と比較することができる。例えば、有効立下り時間間隔に対する有効立上り時間間隔の比、または有効立下り時間間隔にわたる積分信号に対する有効立上り時間間隔にわたる積分信号の比を計算することができる。そのような比はそれぞれ、全心周期に対して正規化された有効立上り時間に、かつ全心周期にわたる積分信号に対して正規化された有効立上り時間にわたる積分信号に単純に関連する。後者の尺度は、実施例で下述する通り、幾つかの標準脳血行動態パラメータを推定するのに特に有用であることが明らかになった。

20

#### 【0086】

実施例で使用する別の尺度は、有効立上り時間間隔中の信号の正規化された曲率である。曲率は、例えば、最初に立上り時間間隔中に信号を直線に適合し、次いで立上り時間間隔中に信号を放物線に適合し、心位相または時間の差を取ることによって定義され、ここで2つの適合は信号の最小値と最大値との間の中間のレベルを交差する。この差は立上り時間間隔の長さに対して正規化することができる。曲率のこの定義は、有効立上り時間間隔中に単純に信号の平均2次微分を取るだけの場合ほど雑音に対して敏感ではない。

30

#### 【0087】

2つの異なる信号から同一または実質的に同一のアルゴリズムによって計算された尺度を比較することが有用であるかもしれない、これは両方の信号に基づく尺度として役立てることができる。（2つのアルゴリズムは、発生する可能性の高い少なくとも大部分の信号に対して、それらが所与の信号から同様の結果を生じる場合、実質的に同一とみなすことができる）。例えば、各信号の尺度が、特定の方法で定義された有効立上り時間である場合、2つの信号に基づく尺度は、同じ方法または実質的に同じ方法で定義された第2信号の有効立上り時間に対する第1信号の有効立上り時間の比とすることができます。同様に、各信号の尺度が上述した頑健な立上り時間で積分した正規化信号である場合、両方の信号に基づく尺度は、同じ方法または実質的に同じ方法で定義された、第2信号の正規化された積分に対する第1信号の正規化された積分の比とすることができます。2つの信号は、例えば、頭部の同じ側で測定したIPG信号およびPPG信号、または頭部の両側で対称的に測定したIPG信号および頭部の片側で測定したPPG信号、または頭部の両側で測定された同一モダリティの2つの信号とすることができます。尺度が頭部の片側で測定される信号だけを使用する場合、信号は、半身麻痺のような臨床データに基づいて脳卒中の疑いのある側と同じ頭部の側とすることができます、あるいは脳卒中の疑いのある側とは反対の頭部の側とすることができます。例えば、頭部の片側の虚血は頭部の反対側に正常より大きい血流を引き起こすことがあるので、脳卒中とは反対の頭部の側の血液循環パターンも一般的に脳卒中に影響されることに留意すべきである。

40

50

## 【0088】

本書で使用する場合、手順が2つの信号間の差を計算するステップ、または2つの信号の比を計算するステップ、または2つの信号が互いにどれだけ異なるかに依存する任意の数量を計算するステップを含む場合、手順は2つの信号を比較するステップを含むと言える。

## 【0089】

本明細書中で使用される用語「約」は、±10%を示す。

## 【0090】

用語「含む／備える（comprises, comprising, includes, including）」、「有する（having）」、およびそれらの同根語は、「含むが、それらに限定されない（including but not limited to）」ことを意味する。この用語は、「からなる（consisting of）」および「から本質的になる（consisting essentially of）」を包含する。10

## 【0091】

表現「から本質的になる」は、さらなる成分および／または工程が、特許請求される組成物または方法の基本的かつ新規な特徴を実質的に変化させない場合にだけ、組成物または方法がさらなる成分および／または工程を含み得ることを意味する。

## 【0092】

本明細書中で使用される場合、単数形態（「a」、「an」および「the」）は、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、複数の参照物を包含する。例えば、用語「化合物（a compound）」または用語「少なくとも1つの化合物」は、その混合物を含めて、複数の化合物を包含し得る。20

## 【0093】

用語「例示的」は、本明細書では「例（example, instance又はillustration）として作用する」ことを意味するために使用される。「例示的」として記載されたいかなる実施形態も必ずしも他の実施形態に対して好ましいもしくは有利なものとして解釈されたりかつ／または他の実施形態からの特徴の組み入れを除外するものではない。30

## 【0094】

用語「任意選択的」は、本明細書では、「一部の実施形態に与えられるが、他の実施形態には与えられない」ことを意味するために使用される。本発明のいかなる特定の実施形態も対立しない限り複数の「任意選択的」な特徴を含むことができる。

## 【0095】

本開示を通して、本発明の様々な態様が範囲形式で提示され得る。範囲形式での記載は単に便宜上および簡潔化のためであり、本発明の範囲に対する柔軟性のない限定として解釈すべきでないことを理解しなければならない。従って、範囲の記載は、具体的に開示された可能なすべての部分範囲、ならびに、その範囲に含まれる個々の数値を有すると見なさなければならない。例えば、1～6などの範囲の記載は、具体的に開示された部分範囲（例えば、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6など）、ならびに、その範囲に含まれる個々の数値（例えば、1、2、3、4、5および6）を有すると見なさなければならない。このことは、範囲の広さにかかわらず、適用される。40

## 【0096】

数値範囲が本明細書中で示される場合には常に、示された範囲に含まれる任意の言及された数字（分数または整数）を含むことが意味される。第1の示された数字および第2の示された数字「の範囲である／の間の範囲」という表現、および、第1の示された数字「から」第2の示された数「まで及ぶ／までの範囲」という表現は、交換可能に使用され、第1の示された数字と、第2の示された数字と、その間のすべての分数および整数とを含むことが意味される。

## 【0097】

10

20

30

40

50

明確にするため別個の実施形態の文脈で説明されている本発明の特定の特徴が、単一の実施形態に組み合わせて提供されることもできることは分かるであろう。逆に、簡潔にするため単一の実施形態で説明されている本発明の各種の特徴は別個にまたは適切なサブコンビネーションで、あるいは本発明の他の記載される実施形態において好適なように提供することもできる。種々の実施形態の文脈において記載される特定の特徴は、その実施形態がそれらの要素なしに動作不能である場合を除いては、それらの実施形態の不可欠な特徴であると見なさるべきではない。

#### 【0098】

本明細書中上記に描かれるような、および、下記の請求項の節において特許請求されるような本発明の様々な実施形態および態様のそれぞれは、実験的裏付けが下記の実施例において見出される。

10

#### 【実施例】

#### 【0099】

次に下記の実施例が参照されるが、下記の実施例は、上記の説明と一緒に、本発明を非限定様式で例示する。

#### 【0100】

脳卒中患者を使用して臨床研究を実施し、そこで特定の標準脳血行動態パラメータを灌流CTによって測定し、かつ心周期位相の関数としてIPGおよびPPG信号に基づく種々の無次元尺度を使用して推定した。IPG電極およびPPGセンサを図3に示すように構成し、約25kHzで1mAまでの電流を使用してIPG信号を求めた。信号をトレンド除去し、各心周期の最小値を同一レベルに設定し、かつ全部ではなく一部の事例では、心周期位相の関数としての信号の形状を維持しながら、雑音を低減するために、幾つかの連続心周期を同相で平均した。IPGおよびPPG信号および灌流CTによって測定されたパラメータの値に基づいて、無次元尺度の最良線形適合および相関を計算した。相関は約0.5から0.7の範囲であることが明らかになり、パラメータの値はサンプル内の異なる患者の間で、一般的に約2倍または3倍、時にはそれ以上の範囲に及んだ。本書に列挙する最良線形適合は、IPGおよびPPGデータからこれらの脳血行動態パラメータの推定値を提供するための出発点として使用することができた。例えば、頑健な立上り時間にわたって正規化された積分が、脳卒中と同じ側の頭部のIPG信号およびPPG信号で正確に同一であることが明らかになると、以下に列挙する尺度#2は1.0に等しくなり、尺度のこの値を尺度#2の最良線形適合に代入すると、尺度 = -パラメータ / 6.9 + 1.49となり、パラメータ、この場合は全脳CBVの値がおそらく約3.5であることを暗示する。パラメータに対し標準単位を使用する。すなわち、CBVの場合、組織100グラム当たりミリリットル単位、CBFの場合、毎分組織100グラム当たりミリリットル単位、TTTの場合、秒単位である。

20

#### 【0101】

1) この尺度は、脳卒中の反対側の頭部のPPG信号に基づく尺度に対する、頭部を横切るIPG信号に基づく尺度の比であった。これらの信号の各々について、尺度は、拡張点から始まり最大勾配点で終了する立上り時間間隔であった。この尺度を使用して、脳卒中側の脳半球CBVパラメータを推定した。相関は $R^2 = 0.54$ であり、最良線形適合は、

30

$$\text{尺度} = \text{パラメータ} / 4.8 + 0.06$$

であり、サンプル中の患者の大部分で、脳半球CBVは100グラム当たり約2から4.5ミリリットルの範囲であった。

40

#### 【0102】

2) この尺度は、脳卒中と同じ側の頭部のPPG信号に基づく尺度に対する、頭部を横切るIPG信号に基づく尺度の比であった。これらの信号の各々について、尺度は、上に定義した頑健な立上り時間間隔にわたる信号の正規化された積分であった。この尺度を使用して全脳CBVパラメータを推定した。相関は $R^2 = 0.72$ であり、最良線形適合は、

50

尺度 = - パラメータ / 6 . 9 + 1 . 4 9

であり、サンプル中の患者の大部分で、全脳 C B V は 1 0 0 グラム当たり約 2 から 4 . 5 ミリリットルの範囲であった。

#### 【 0 1 0 3 】

3 ) この尺度は、脳卒中とは反対側の頭部の P P G 信号に基づく尺度に対する、頭部を横切る I P G 信号に基づく尺度の比であった。これらの信号の各々について、尺度は、上に定義した頑健な立上り時間間隔にわたる信号の正規化された積分であった。この尺度を使用して、全脳 C B V パラメータを推定した。相関は  $R^2 = 0 . 5 9$  であり、最良線形適合は、

尺度 = - パラメータ / 8 . 3 + 1 . 4

であった。

#### 【 0 1 0 4 】

4 ) この尺度は、脳卒中と同じ側の頭部の P P G 信号について、上に定義した頑健な立上り時間間隔にわたる信号の正規化された積分であった。この尺度を使用して、脳卒中と同じ側の頭部の脳半球 C B F を推定した。相関は  $R^2 = 0 . 5 6$  であり、最良線形適合は、

尺度 = パラメータ / 6 5 0 + 0 . 1 2

であり、サンプル中の患者の大部分で、脳半球 C B F は毎分 1 0 0 グラム当たり 1 3 から 4 0 ミリリットルの範囲であった。

#### 【 0 1 0 5 】

5 ) この尺度は、脳卒中と同じ側の頭部の P P G 信号について、上に定義した頑健な立上り時間間隔にわたる信号の正規化された積分であった。この尺度を使用して、脳卒中と同じ側の頭部の脳半球 T T P を推定した。相関は  $R^2 = 0 . 5 6$  であり、最良線形適合は、

尺度 = パラメータ / 4 2 0 + 0 . 0 8

であり、サンプル中の患者の大部分で、脳半球 T T P は 2 0 から 4 0 秒の範囲であった。

#### 【 0 1 0 6 】

6 ) この尺度は、頭部を横切る I P G 信号について、上に定義した頑健な立上り時間間隔にわたる信号の正規化された積分であった。この尺度を使用して全脳 T T P を推定した。相関は  $R^2 = 0 . 4 6$  であり、最良線形適合は、

尺度 = パラメータ / 2 8 0 + 0 . 0 4

であり、サンプル中の患者の大部分で、全脳 T T P は 2 5 から 3 5 秒の範囲であった。

#### 【 0 1 0 7 】

7 ) この尺度は、脳卒中と同じ側の P P G 信号について、上に定義した信号の正規化された立上り時間曲率であった。この尺度を使用して、サンプル内の患者全体にわたって約 8 倍の範囲を持つ数量である全脳 C B F に対する、脳卒中と同じ側の頭部の局所 C B F の比を推定した。相関は  $R^2 = 0 . 5 3$  であり、最良線形適合は、

尺度 = パラメータ / 2 1 . 6 + 0 . 0 1 7

であり、サンプル中の患者の大部分で、全脳 C B F に対する局所 C B F の比は、 0 . 1 から 0 . 8 の範囲であった。

#### 【 0 1 0 8 】

I P G および P P G 信号の尺度と脳血行動態パラメータとの間に見つかった比較的高い相関は、 I P G および P P G 信号から脳血行動態パラメータの有用な推定を得ることがすでに実行可能であることを示す。近い将来に、 I P G および P P G 信号を測定するためのより洗練された技術およびこれらの信号から導出されるより良好な尺度が利用可能になったときに、脳血行動態パラメータのさらに正確な推定が可能になるかもしれない。

#### 【 0 1 0 9 】

図 6 A および 6 B は、臨床研究に参加した 2 人の虚血性脳卒中患者の I P G および P P G 信号のグラフを示す。図 6 A は、灌流 C T で測定したときに組織 1 0 0 グラム当たり 5 . 3 ミリリットルという異常に高い全脳 C B V を持つ患者の、頭部全体で測定された I P

10

20

30

40

50

G 信号のグラフ 600、および脳卒中と同じ側の頭部で測定された PPG 信号のグラフ 602 を示す。時間は分単位で示され、信号の振幅は任意単位である。9 心周期にわたって移動平均を取り、同相の異なる心周期を加算することによって、雑音を低減した。図 6B は、組織 100 グラム当たりわずか 2.1 ミリリットルという異常に低い全脳 CBV を持つ患者で同じように測定された IPG 信号のグラフ 604 および PPG 信号のグラフ 606 を示す。信号、特に IPG 信号は、彼らの全脳 CBV の大きい相違を反映して、2人の患者で非常に異なることが明白である。相違は、上述の通り、頑健な立上り時間にわたって信号の正規化された積分を取ることによって数量化することができる。グラフ 600 の信号の場合、信号は非常に迅速に立ち上がる所以、この数量は 0.08 であり、グラフ 602 の信号の場合には 0.14 であり、グラフ 600 の信号より立上りがずっと遅いグラフ 604 の信号の場合には 0.21 であり、グラフ 606 の信号の場合には 0.19 である。2つの信号のこの数量の比は、全脳 CBV パラメータが 5.3 に等しい最初の患者に対しては 0.6 の尺度をもたらし、全脳 CBV パラメータが 2.1 に等しい2番目の患者に対しては 1.1 の尺度をもたらす。これらの数量は、臨床研究でこのパラメータおよび尺度に対して求められた最良線形適合、尺度 = - パラメータ / 6.9 + 1.49 とかなりよく適合し、ずっと高価な灌流 CT 測定を行なわずとも、この関係ならびに IPG および PPG 信号に基づいて、これらの患者の全脳 CBV をかなりよく近似して推論することができた。  
10

#### 【 0110 】

本発明はその特定の実施態様によって説明してきたが、多くの別法、変更および変形があることは当業者には明らかであることは明白である。従って、本発明は、本願の請求項の精神と広い範囲の中に入るこのような別法、変更および変形すべてを包含するものである。  
20

#### 【 0111 】

本明細書で挙げた刊行物、特許および特許出願はすべて、個々の刊行物、特許および特許出願が各々あたかも具体的にかつ個々に引用提示されているのと同程度に、全体を本明細書に援用するものである。さらに、本願で引用または確認したことは本発明の先行技術として利用できるという自白とみなすべきではない。節の見出しが使用されている程度まで、それらは必ずしも限定であると解釈されるべきではない。

【図 1】

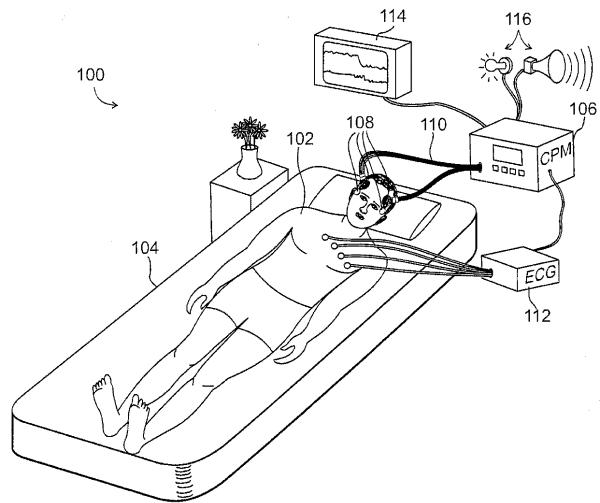


FIG. 1

【図 2】

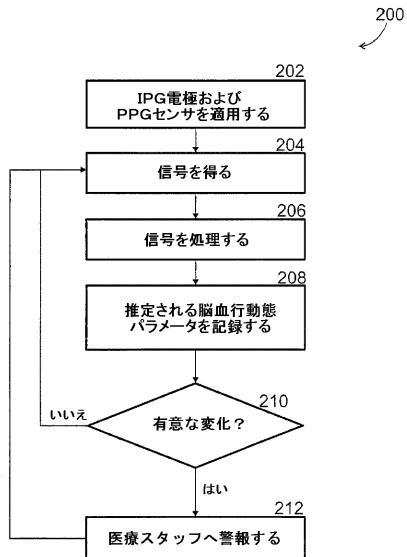


FIG. 2

【図 3】

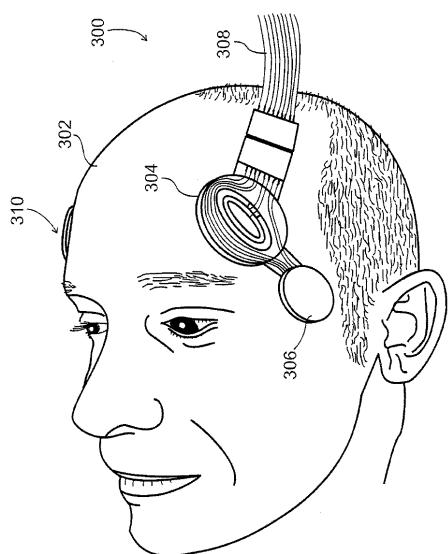


FIG. 3

【図 4】

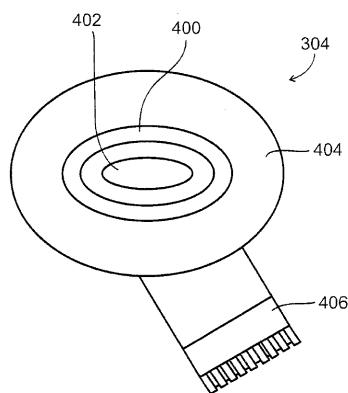


FIG. 4

【図 5】

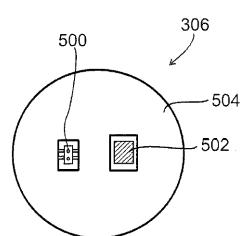


FIG. 5

【図 6 A】

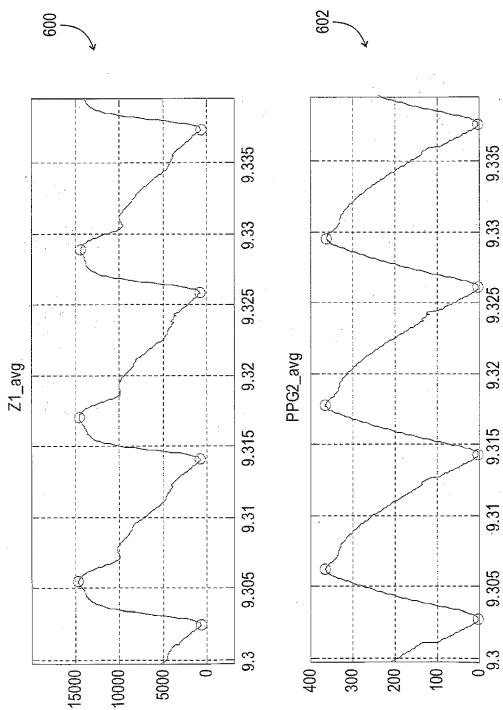


FIG. 6A

【図 6 B】

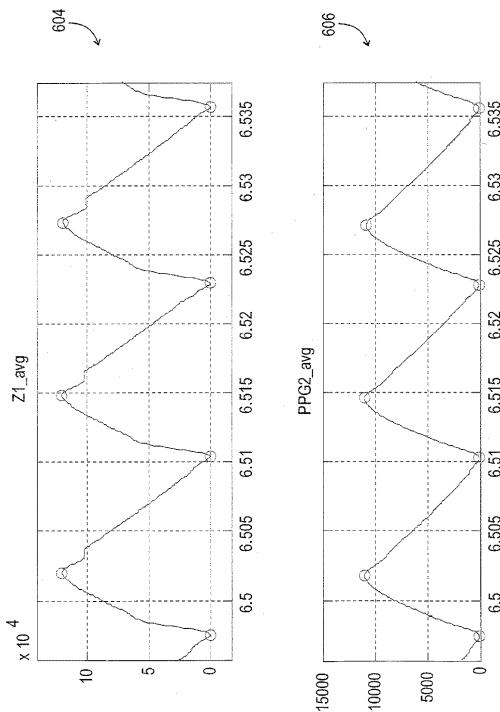


FIG. 6B

## 【手続補正書】

【提出日】平成22年12月7日(2010.12.7)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

急性脳卒中患者をモニタリングする方法であって、

a) 患者において、少なくとも1時間に1回、少なくとも6時間、インピーダンスプレチスモグラフィ(I PG)およびフォトプレチスマグラフィ(P PG)の信号を得るステップと、

b) I PGおよびP PG信号に同じまたは実質的に同じアルゴリズムを適用して患者の脳血行動態の第1および第2尺度をそれぞれ得るステップと、

c) 第1尺度と第2尺度を比較することに基づいて尺度を求めるステップと、

d) 第1尺度と第2尺度の比較に基づいて尺度の値、変化の量、および変化の方向および速度のいずれかに基づいて医療スタッフへ警報するかまたは警報しない規則を適用するステップと、

を含み、第1および第2尺度は各々、それぞれの信号の心周期の有効立上り時間間隔を使用するか、または各々、有効立上り時間間隔にわたるそれぞれの信号の積分を使用する方法。

## 【請求項2】

測定を行ないかつ規則を適用するステップは、人間の介在無しに自動的に行なわれる、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3】**

医療スタッフの警告に応答して、医学的検査または治療または両方を実行するステップをも含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

患者は虚血性脳卒中患者である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 5】**

患者はくも膜下出血（S A H）患者である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 6】**

尺度は脳血流（C B F）、脳血量（C B V）、平均通過時間（M T T）、およびピーク到達時間（T T P）の全脳、脳半球、および局所尺度のうちの 1 つ以上、ならびに上記パラメータの数学関数の推定値を単独で、または任意の組合せで含む、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 7】**

信号は少なくとも主として頭部の左側の測定から得られる第 1 信号と、第 1 測定の実質的な鏡像である頭部の右側の測定から主として得られる第 2 信号とを含み、処理ステップは、第 1 および第 2 信号を比較することを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 8】**

1 つ以上の信号は、患者の頭部の両側性対称面に対して実質的に対称または非対称に行なわれるインピーダンス測定から得られる少なくとも 1 つの信号を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 9】**

有効立上り時間間隔は、信号が信号の最小値より上の信号の最大範囲の固定百分率に最初に達したときに開始する、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 10】**

有効立上り時間間隔は、信号が信号の最大値より低い信号の最大範囲の固定百分率に最初に達したときに終了する、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 11】**

有効立上り時間間隔は、有効立上り時間間隔の開始後の信号の最大勾配で、または正の 3 次微分による信号の最初の変曲点で、または信号の最初の局所最大値で終了する、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 12】**

1 つ以上の信号を処理するステップは、有効立上り時間間隔にわたる信号の積分を求めることを含む、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 13】**

1 つ以上の信号を処理するステップは、有効立上り時間間隔にわたる前記信号の積分を、心周期の有効立下り時間間隔にわたるまたは心周期全体にわたる前記信号の積分と比較することを含む、請求項 1 2 に記載の方法。

**【請求項 14】**

1 つ以上の信号を処理するステップは、有効立上り時間間隔中の信号の曲率を求めることを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 15】**

処理ステップは、信号を正規化して、信号の増幅度に依存しない尺度を得ることを含む、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 16】**

処理ステップは、時間間隔を心周期に対して正規化することを含む、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 17】**

患者の心電図（E C G）信号を得るステップをも含み、処理ステップは、E C G 信号を使用して心周期におけるI P G またはP P G 信号の特徴のタイミングを較正することを含む、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 18】**

尺度は脳血流の推定値を含み、脳血流の推定値が脳血流の推定値の初期値の少なくとも10%にあたる所定の相対量だけ低下した場合、医療スタッフに警報が出される、請求項1～17のいずれかに記載の方法。

**【請求項 19】**

所定の相対量は、脳血流の推定値の初期値の30%を超えない、請求項18に記載の方法。

**【請求項 20】**

尺度は脳血流の推定値を含み、脳血流の推定値が所定の相対量または絶対量だけ増加した場合、医療スタッフに警報が出される、請求項1～19のいずれかに記載の方法。

**【請求項 21】**

1つ以上の信号は、主として頭部の片側で行なわれる測定から得られる信号を含み、処理ステップは、少なくとも前記信号を使用して、頭部の前記片側で、または頭部の反対側で、脳半球または局所脳血行動態パラメータの推定値である尺度を求めることが含まれ、請求項1～20のいずれかに記載の方法。

**【請求項 22】**

脳半球または局所脳動脈流パラメータは、臨床上の証拠が脳卒中の発生を示している側の頭部のものである、請求項21に記載の方法。

**【請求項 23】**

最初の信号は、両側性対称面に対して頭部に実質的に対称に行なわれる測定から得られ、信号のうちの2番目の信号は、主として頭部の片側に行なわれる測定から得られる、請求項1～22のいずれかに記載の方法。

**【請求項 24】**

最初の信号および2番目の信号は両方とも、主として頭部の同一側で行なわれる測度から得られる、請求項1～23のいずれかに記載の方法。

**【請求項 25】**

1つ以上の信号を処理するステップは、有効立上り時間間隔中の信号の平均二次導関数を求めることが含まれ、請求項1～24のいずれかに記載の方法。

**【請求項 26】**

急性脳卒中が疑われる患者を評価する方法であって、  
a) 患者から得られた、インピーダンスプレチスモグラフィ(IPP)、フォトプレチスモグラフィ(PPG)、または両方の信号を処理して患者の脳血行動態の1つ以上の尺度を得るステップと、  
b) 少なくとも前記尺度を利用して、患者が血栓溶解療法の恩恵を受ける可能性の高い虚血性脳卒中を患者が患ったか否かを評価するステップと、  
c) b) の後、請求項1～25のいずれかに記載の方法に従って患者をモニタリングするステップと、  
を含む方法。

**【請求項 27】**

急性脳卒中患者をモニタリングするためのシステムであって、  
a) 電流源と、  
b) 患者の頭部に配置するように適応された少なくとも2つのセンサであって、電流源からの電流を頭部に通してインピーダンスを測定するように適応されたIPP電極構造を含む少なくとも1つのセンサと、電流源によって付勢されるPPGセンサを含む少なくとも1つのセンサを含んで成るセンサと、  
c) センサからIPPおよびPPG信号の波形を受け取り、同じまたは実質的に同じアルゴリズムを使用してIPPおよびPPG波形を処理して波形の心周期の有効立上り時間間隔の尺度、または波形の心周期の有効立上り時間間隔にわたる波形の積分を得、IPPおよびPPG信号に対して有効立上り時間または有効立上り時間にわたる積分を比較し、患者の脳血行動態の1つ以上の尺度を取得し、かつ前記尺度に基づいた医学的警報を発する

ときを決定する規則を適応するように適合されたコントローラと、

d ) 医学的警報をコントローラが発するときにコントローラによって活性化される警報装置であって、活性化されると医療スタッフに警報する警報装置と、  
を含むシステム。

【請求項 2 8】

急性脳卒中患者をモニタリングする方法であって、

a ) 患者において、少なくとも 1 時間に 1 回、少なくとも 6 時間、インピーダンスプレチスモグラフィ ( I P G ) 、フォトプレチスモグラフィ ( P P G ) 、または両方の信号を得るステップと、

b ) 1 つ以上の信号を処理して、患者の脳血行動態の尺度を 1 つ以上得るステップと、

c ) 前記尺度の値、変化の量、および変化の方向および速度のいずれかに基づいて医療スタッフへ警報するかまたは警報しない規則を適用するステップと、  
を含み、前記尺度は脳血流の推定値を含み、医療スタッフは、脳血流の推定値が予め決められた相対または絶対量だけ増加するとき警報を出される方法。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2009/054392

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61B5/053 A61B5/026 G08B21/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61B G01R G08B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/200787 A1 (SHAPIRA AHARON [IL] ET AL) 21 August 2008 (2008-08-21) cited in the application paragraph [0009] – paragraph [0010] paragraph [0019] paragraph [0091] – paragraph [0095] paragraph [0162] – paragraph [0168] paragraph [0178] paragraph [0203] – paragraph [0206] figure 1A -----	1-6,8, 19-21, 23,29 7,9, 12-13, 15-18, 22,24-27
Y	US 2008/004904 A1 (TRAN BAO Q [US]) 3 January 2008 (2008-01-03) paragraph [0327] – paragraph [0353] -----	1,4-5,29 -/-
X		

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

11 March 2010

20/04/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Görlach, Tobias

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2009/054392
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RU 2 141 249 C1 (LEBEDEVA VALENTINA DMITRIEVNA) 20 November 1999 (1999-11-20) abstract page 3, left-hand column, line 55 – line 63 figures 1,2	7,16,22
Y	WO 2006/011128 A1 (ORSAN MEDICAL EQUIPMENT LTD [IL]; SHAPIRA AHARON [IL]; RAPPAPORT ALON) 2 February 2006 (2006-02-02) cited in the application page 9, line 24 – page 13, line 16 page 16, line 26 – page 17, line 15 figures 1C-D,2,8	24-27
A	WO 2006/134501 A1 (ORSAN MEDICAL TECHNOLOGIES LTD [IL]; REICHMAN YOSEF [IL]; POUPKO BEN Z) 21 December 2006 (2006-12-21) cited in the application page 12, paragraph 3	9,12,15
A	LOVETT DOUST J W ET AL: "Aspects of the cerebral circulation during non REM sleep in healthy controls and psychiatric patients, as shown by rheoencephalography" PSYCHOPHYSIOLOGY 1975, vol. 12, no. 5, 1975, pages 493-498, XP002572590 ISSN: 0048-5772 abstract page 495, left-hand column, paragraph 1 page 495, left-hand column, paragraph 5 – right-hand column, paragraph 1 page 496, left-hand column figure 1 tables 1-2	1,16
Y	US 2007/287899 A1 (POUPKO BEN Z [IL] ET AL) 13 December 2007 (2007-12-13) cited in the application paragraph [0026] paragraph [0072] – paragraph [0091] paragraph [0098] – paragraph [0101] paragraph [0105] – paragraph [0106] paragraph [0121] figure 3A	9,12-13
A	US 5 265 615 A (FRANK EYAL [IL] ET AL) 30 November 1993 (1993-11-30) column 5, line 48 – column 6, line 11 column 6, line 30 – line 34 figures 4-6,10	7,17-18
Y		17-18
A		1,9,12, 16
Y		13,15
A		1,9,14
		-/-

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No PCT/IB2009/054392
---

**C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 100 61 189 A1 (STOERMER INGO [DE]; BUTTGEREIT PETER [DE]) 27 June 2002 (2002-06-27) paragraph [0036] figure 1 -----	1,9, 13-14

International Application No. PCT/IB2009 /054392

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 28(completely); 3(partially)

Claims 3 and 28: Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy Claim 3 was only searched insofar as it relates to medical tests rather than a medical treatment. Claim 28 was not searched because it relates to a method including the administration of thrombolytic therapy. Claim 28: Rule 39.1(iv) PCT - Diagnostic method practised on the human or animal body The method of claim 28 includes all the steps necessary to diagnose an ischemic stroke.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. PCT/IB2009/054392
--

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 28(completely); 3(partially)  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2009 /054392

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-8, 16, 19-27, 29

Measurement arrangements for determining cerebral hemodynamic parameters by plethysmography

1.1. claims: 1-8, 19-23, 29

Plethysmography measurements predominantly on one side of the head

1.2. claim: 16

Normalization of signal amplitude

1.3. claims: 24-27

applying first and second evaluation algorithms to respective signals.  
---

2. claims: 9-15, 17-18

Determination of characteristic time points or intervals.  
---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2009/054392

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 2008200787	A1	21-08-2008	CN	101052347 A	10-10-2007	
			CN	101052344 A	10-10-2007	
			EP	1796536 A1	20-06-2007	
			EP	1786316 A1	23-05-2007	
			WO	2006006143 A1	19-01-2006	
			JP	2008506444 T	06-03-2008	
			JP	2008506445 T	06-03-2008	
US 2008004904	A1	03-01-2008		NONE		
RU 2141249	C1	20-11-1999		NONE		
WO 2006011128	A1	02-02-2006	AT	447886 T	15-11-2009	
			CN	101242781 A	13-08-2008	
			JP	2008546438 T	25-12-2008	
			US	2008275352 A1	06-11-2008	
			US	2009227881 A1	10-09-2009	
WO 2006134501	A1	21-12-2006	EP	1895902 A1	12-03-2008	
US 2007287899	A1	13-12-2007	EP	2124741 A1	02-12-2009	
			WO	2008072223 A1	19-06-2008	
US 5265615	A	30-11-1993	AU	5950994 A	19-07-1994	
			WO	9414372 A1	07-07-1994	
DE 10061189	A1	27-06-2002		NONE		

---

フロントページの続き

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

(72)発明者 ラバポート , アロン

イスラエル , 6 9 4 0 7 テル - アヴィヴ , ハザズ ストリート 2 0

(72)発明者 ベン - アリ , シュロミ

イスラエル , 3 0 5 5 0 ビンヤミナ , ハショシャナ ストリート 2 3

F ターム(参考) 4C017 AA11 AA19 AB06 AC16 AC28 BC11 BC21 CC01  
4C027 AA02 AA06 BB05 EE01 GG01 GG05 GG07 GG15 HH06