

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7519045号
(P7519045)

(45)発行日 令和6年7月19日(2024.7.19)

(24)登録日 令和6年7月10日(2024.7.10)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 B	5/1455(2006.01)	A 6 1 B	5/1455
A 6 1 B	5/0295(2006.01)	A 6 1 B	5/0295
A 6 1 B	5/02 (2006.01)	A 6 1 B	5/02 3 1 0 A
請求項の数 55 (全92頁)			
(21)出願番号	特願2021-575408(P2021-575408)	(73)特許権者	517099409
(86)(22)出願日	令和2年3月26日(2020.3.26)		アナリティクス フォー ライフ インコ
(65)公表番号	特表2022-537558(P2022-537558		ーポレイテッド
	A)		カナダ国 エム4ダブリュー 1ビー9
(43)公表日	令和4年8月26日(2022.8.26)		オンタリオ, トロント, ブロアー ス
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/052890		トリート イースト 1 6 0, スイート
(87)国際公開番号	WO2020/254882		9 1 0
(87)国際公開日	令和2年12月24日(2020.12.24)	(74)代理人	100078282
審査請求日	令和5年3月24日(2023.3.24)		弁理士 山本 秀策
(31)優先権主張番号	62/862,991	(74)代理人	100113413
(32)優先日	令和1年6月18日(2019.6.18)		弁理士 森下 夏樹
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100181674
(31)優先権主張番号	62/863,005		弁理士 飯田 貴敏
(32)優先日	令和1年6月18日(2019.6.18)	(74)代理人	100181641
	最終頁に続く		弁理士 石川 大輔
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 心臓シグナル及びフォトブレチスモグラフィシグナルの動力学的解析を使用して疾患を評価するための方法及びシステム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】
対象の疾患状態又は異常状態を非侵襲的に評価するためのシステムの作動方法であって、前記システムは、1つ又は複数のプロセッサを備え、前記方法が：
前記1つ又は複数のプロセッサが、赤色フォトブレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトブレチスモグラフィシグナルを含む、酸素化又は脱酸素化ヘモグロビンの飽和に関連付けられる、対象の第1の生物物理学的シグナルデータセットを得ること；
前記1つ又は複数のプロセッサが、心臓シグナルに関連付けられる、前記対象の第2の生物物理学的シグナルデータセットを得ること；
前記1つ又は複数のプロセッサが、酸素化及び／又は脱酸素化ヘモグロビンの前記飽和に関連付けられる前記第1の生物物理学的シグナルデータセットと前記心臓シグナルに関連付けられる前記第2の生物物理学的シグナルデータセットとの間の1つ又は複数の同期性動力学的特性を決定すること；ならびに
前記1つ又は複数のプロセッサが、前記決定された1つ又は複数の同期性動力学的特性に基づいて、疾患状態の存在についての推定値を決定することを含む、方法。

【請求項2】
前記疾患状態又は異常状態が、評価された指標ならびに／あるいは上昇した又は異常な左心室拡張末期圧（LVEDP）の存在、非存在、及び／又は重症度の推定に基づいて診断されることができる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記疾患状態又は異常状態が冠動脈疾患を含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記疾患状態又は異常状態が肺高血圧症を含む、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記疾患状態又は異常状態が肺動脈性高血圧症を含む、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記疾患状態又は異常状態が、左心疾患に起因する肺高血圧症を含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記疾患状態又は異常状態が、肺高血圧症につながる稀な障害を含む、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記疾患状態又は異常状態が左心室心不全又は左側心不全を含む、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記疾患状態又は異常状態が右心室心不全又は右側心不全を含む、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記疾患状態又は異常状態が収縮期心不全を含む、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記疾患状態又は異常状態が拡張期心不全を含む、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記疾患状態又は異常状態が虚血性心疾患を含む、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記疾患状態又は異常状態が不整脈を含む、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記 1 つ又は複数の同期性動力学的特性が、前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義されるランドマークでの前記心臓シグナルの値の統計的評価を含む、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義される前記ランドマークが、前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの値が交差する時間で定義される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記 1 つ又は複数の同期性動力学的特性が、前記心臓シグナルにおいて定義される前記ランドマークでの前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル又は前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルのうちの 1 つの値の統計的評価を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記心臓シグナルにおいて定義される前記ランドマークが、心室脱分極に関連付けられる関連ピークを含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

10

20

30

40

50

前記心臓シグナルにおいて定義される前記ランドマークが、心室再分極又は心房脱分極に関連付けられる関連ピークを含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記 1 つ又は複数の同期性動力学的特性が、i) 前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナルと前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルとの間で定義されるランドマークの第 1 セットと、ii) 前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの第 2 セットとの間の時間間隔の統計的評価を含む、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの前記第 2 セットが、心室脱分極に関連付けられる前記心臓シグナルにおける関連ピークを含む、請求項 19 に記載の方法。

10

【請求項 21】

前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの前記第 2 セットが、心室再分極又は心房脱分極に関連付けられる前記心臓シグナルにおける関連ピークを含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義されるランドマークの前記第 1 セットが、前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの値が交差する時間で定義される、請求項 19 ～ 20 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 23】

前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記 1 つ又は複数の同期性動力学的特性が、前記赤色又は赤外フォトプレチスモグラフィシグナルのうちの 1 つの期間と前記心臓シグナルの期間との間の位相関係の統計的評価を含む、請求項 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記 1 つ又は複数のプロセッサが、前記疾患状態の存在についての前記推定値の視覚化の生成を起こすことをさらに含み、前記生成された視覚化が、コンピューティングデバイスのディスプレイでレンダリング及び表示され、ならびに／あるいはレポート中で提示される、請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 25】

前記 1 つ又は複数のプロセッサが、前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの同期性のヒストグラムを決定すること；ならびに

前記ヒストグラムの第 1 統計パラメータを抽出することであって、前記ヒストグラムの前記第 1 統計パラメータは、平均値、最頻値、中央値、歪度、尖度からなる群より選択され、前記抽出された第 1 統計パラメータが、前記疾患状態の存在についての前記推定値の前記決定において使用される、こと

をさらに含む、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記 1 つ又は複数のプロセッサが、前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性のポアンカレマップを決定すること；ならびに

40

前記ポアンカレマップの第 2 統計パラメータを抽出することであって、前記ヒストグラムの前記第 2 統計パラメータは、平均値、最頻値、中央値、歪度、尖度からなる群より選択され、前記抽出された第 2 統計パラメータが、前記疾患状態の存在についての前記推定値の前記決定において使用される、こと

をさらに含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記 1 つ又は複数のプロセッサが、前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性のポアンカレマップを決定すること；ならびに

前記ポアンカレマップのクラスタに適合されたエクリプスの幾何学的特性を抽出するこ

50

とであって、前記抽出された前記エクリプスの幾何学的特性が、前記疾患状態の存在についての前記推定値の前記決定において使用される、ことをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 28】

前記ポアンカレマップが、 x 軸において、第 1 指標 $x - 1$ 及び第 2 指標 x での前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性に関連付けられるパラメータを、ならびに y 軸において、前記第 2 指標 x 及び第 3 指標 $x + 1$ での前記パラメータを、反復的にプロットすることにより生成される、請求項 26 または 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記パラメータが、心臓シグナルのランドマークと、赤色及び赤外フォトフォトレチスモグラフィシグナルの間のクロスオーバーとの間の時間間隔である、請求項 28 に記載の方法。

10

【請求項 30】

前記パラメータが、前記赤色及び赤外フォトフォトレチスモグラフィシグナルの間で定義されるクロスオーバーランドマークでの心臓シグナルの振幅シグナル値である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記パラメータが、前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークでのフォトフォトレチスモグラフィシグナルの振幅シグナル値である、請求項 28 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 32】

プロセッサ；及び

その中に記憶された命令を有するメモリであって、前記プロセッサによる前記命令の実行によって、前記プロセッサに請求項 1 ～ 30 の方法のいずれかを実施させるメモリ、を含む、システム。

【請求項 33】

プロセッサによる命令の実行によって、前記プロセッサに請求項 1 ～ 30 の方法のいずれかを実施させる、その中に記憶された前記命令を有するコンピュータ可読媒体。

【請求項 34】

プロセッサ；及び

30

その上に記憶された命令を有するメモリであって、前記プロセッサによる前記命令の実行によって、前記プロセッサに：

赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルを含む、酸素化又は脱酸素化ヘモグロビンの飽和に関連付けられる、対象の第 1 の生物物理学的シグナルデータセットを得ること；

心臓シグナルに関連付けられる、前記対象の第 2 の生物物理学的シグナルデータセットを得ること；

前記酸素化及び／又は脱酸素化ヘモグロビンの前記飽和に関連付けられる前記第 1 の生物物理学的シグナルデータセットと前記心臓シグナルに関連付けられる前記第 2 の生物物理学的シグナルデータセットとの間の 1 つ又は複数の同期性動力学的特性を決定すること；ならびに

40

前記決定された 1 つ又は複数の同期性動力学的特性に基づいて、疾患状態の存在についての推定値を決定すること、を実施させるメモリ、を含む、システム。

【請求項 35】

前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記 1 つ又は複数の同期性動力学的特性が、前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義されるランドマークでの前記心臓シグナルの値の統計的評価を含む、請求項 34 に記載のシステム。

【請求項 36】

前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシ

50

グナルの両方により定義される前記ランドマークが、前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの値が交差する時間で定義される、請求項 3 5 に記載のシステム。

【請求項 3 7】

前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記 1 つ又は複数の同期性動力学的特性が、前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークでの前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル又は前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルのうちの 1 つの値の統計的評価を含む、請求項 3 4 ～ 3 6 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 3 8】

前記心臓シグナルにおいて定義される前記ランドマークが、心室脱分極に関連付けられる関連ピークを含む、請求項 3 5 ～ 3 7 のいずれか一項に記載のシステム。

10

【請求項 3 9】

前記心臓シグナルにおいて定義される前記ランドマークが、心室再分極又は心房脱分極に関連付けられる関連ピークを含む、請求項 3 5 ～ 3 8 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 4 0】

前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記 1 つ又は複数の同期性動力学的特性が、i) 前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナルと前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルとの間で定義されるランドマークの第 1 セットと、ii) 前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの第 2 セットとの間の時間間隔の統計的評価を含む、請求項 3 4 ～ 3 9 のいずれか一項に記載のシステム。

20

【請求項 4 1】

前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの前記第 2 セットが、心室脱分極に関連付けられる前記心臓シグナルにおける関連ピークを含む、請求項 4 0 に記載のシステム。

【請求項 4 2】

前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの前記第 2 セットが、心室再分極又は心房脱分極に関連付けられる前記心臓シグナルにおける関連ピークを含む、請求項 4 0 又は 4 1 に記載のシステム。

【請求項 4 3】

前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義されるランドマークの前記第 1 セットが、前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの値が交差する時間で定義される、請求項 4 0 ～ 4 2 のいずれか一項に記載のシステム。

30

【請求項 4 4】

前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記 1 つ又は複数の同期性動力学的特性が、前記赤色又は赤外フォトプレチスモグラフィシグナルのうちの 1 つの期間と前記心臓シグナルの期間との間の位相関係の統計的評価を含む、請求項 3 4 ～ 4 3 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 4 5】

前記プロセッサによる前記命令の実行によって、前記プロセッサはさらに、前記疾患状態の存在についての前記推定値の視覚化の生成を起こし、前記生成された視覚化が、コンピューティングデバイスのディスプレイでレンダリング及び表示され、ならびに／あるいはレポート中で提示される、請求項 3 4 ～ 4 4 のいずれか一項に記載のシステム。

40

【請求項 4 6】

前記プロセッサによる前記命令の実行によって、前記プロセッサはさらに、前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの同期性のヒストグラムを決定し；ならびに前記ヒストグラムの第 1 統計パラメータを抽出し、前記ヒストグラムの前記第 1 統計パラメータは、平均値、最頻値、中央値、歪度、尖度からなる群より選択され、前記抽出された第 1 統計パラメータが、前記疾患状態の存在についての前記推定値の前記決定において使用される、請求項 3 4 ～ 4 5 のいずれか一項に記載のシステム。

50

【請求項 4 7】

前記プロセッサによる前記命令の実行によって、前記プロセッサはさらに、前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性のポアンカレマップを決定し；ならびに前記ポアンカレマップの第 2 統計パラメータを抽出し、前記ヒストグラムの前記第 2 統計パラメータは、平均値、最頻値、中央値、歪度、尖度からなる群より選択され、前記抽出された第 2 統計パラメータが、前記疾患状態の存在についての前記推定値の前記決定において使用される、請求項 4 6 に記載のシステム。

【請求項 4 8】

前記プロセッサによる前記命令の実行によって、前記プロセッサはさらに、前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性のポアンカレマップを決定し；ならびに前記ポアンカレマップにおけるクラスタに適合されるエクリプスの幾何学的特性を抽出し、前記抽出された前記エクリプスの幾何学的特性が、前記疾患状態の存在についての前記推定値の前記決定において使用される、請求項 3 4 ～ 4 7 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 4 9】

前記ポアンカレマップが、 x 軸において、第 1 指標 $x - 1$ 及び第 2 指標 x での前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性に関連付けられるパラメータを、ならびに y 軸において、前記第 2 指標 x 及び第 3 指標 $x + 1$ での前記パラメータを、反復的にプロットすることにより生成される、請求項 4 7 ～ 4 8 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 5 0】

前記パラメータが、心臓シグナルのランドマークと、赤色及び赤外フォトフォトレチスモグラフィシグナルの間のクロスオーバーとの間の時間間隔である、請求項 4 9 に記載のシステム。

【請求項 5 1】

前記パラメータが、前記赤色及び赤外フォトフォトレチスモグラフィシグナルの間で定義されるクロスオーバーランドマークでの心臓シグナルの振幅シグナル値である、請求項 5 0 に記載のシステム。

【請求項 5 2】

前記パラメータが、前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークでのフォトフォトレチスモグラフィシグナルの振幅シグナル値である、請求項 4 9 ～ 5 1 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 5 3】

1 つ又は複数のフォトプレチスモグラフィシグナルを取得するように構成された測定システムをさらに含む、請求項 3 4 ～ 5 2 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 5 4】

1 つ又は複数の心臓シグナルを取得するように構成された測定システムをさらに含む、請求項 3 4 ～ 5 3 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 5 5】

1 つ又は複数のフォトプレチスモグラフィシグナルを取得するように構成された第 1 測定システム；及び

1 つ又は複数の心臓シグナルを取得するように構成された第 2 測定システムをさらに含む、請求項 3 4 ～ 5 4 のいずれか一項に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

この国際 PCT 出願は、2019 年 6 月 18 日に出願された「Method and System to Assess Disease Using Dynamical Analysis of Cardiac and Photoplethysmograph

10

20

30

40

50

ic Signals」と表題が付けられた米国仮特許出願第62／863，005号、及び2019年6月18日に出願された「Method and System to Assess Disease Using Dynamical Analysis of Biophysical Signals」と表題が付けられた米国仮特許出願第62／862，991号への優先権及び利益を主張し、その各々が、その全体において参照により本明細書中に組み入れられる。

【0002】

本開示は、一般的に、1つ又は複数の生理学的システムならびにそれらの関連付けられる機能、活性、及び異常を特徴付けるための非侵襲的方法及びシステムに関する。より具体的には、一態様において、本開示は、とりわけ心血管疾患、肺疾患、及び心肺疾患、過程又は病態の存在、非存在、重症度、及び／又は局在化を予測及び／又は検出するために、単独で、又は生理学的現象及びシステムの他の種類の測定との併用において心臓測定及びフォトプレチスモグラフィ関連測定を利用する非侵襲的方法に関する。

【背景技術】

【0003】

用語「生物物理学的シグナル」は、以下により詳細に記載するように、情報が得られうる任意の生理学的シグナルを包含する。限定することを望まないが、生物物理学的シグナルは、部分的には、そのようなシグナルが取るエネルギーの形態（例えば、電気、音響、化学、熱、磁気、光学など）により、それらが起こりうる及び／又は関連付けられうる1つ又は複数の生理学的システム（例、循環／心血管、神経、呼吸など）により、関連器官系により、組織型により、細胞型により、細胞成分、例えばオルガネラなど（それらの組み合わせを含む）により特徴付けられうる。生物物理学的シグナルは、受動的もしくは能動的に、又はその両方で取得されうる。

【0004】

しばしば、生物物理学的シグナルは、侵襲的又は最小侵襲的技術（例、カテーテルを介して）及び／又は放射線の使用（例、核画像）、運動／ストレス（例、トレッドミル又は核ストレス検査）ならびに／あるいは薬理学的及び／又は他の薬剤（例、血管拡張剤、造影剤）の投与との関連において、又はそれを介して取得される。これらの種々のモダリティによって、そのようなシグナルを取得するコストが適度に又は著しく増加しうる。なぜなら、それらは、しばしば患者が移動することを要求する、さらには時折、例えば、病院又はホテルなどでの一泊の滞在を要求する高価な機器をしばしば介して、特殊な環境において投与されることが必要になりうるからである。これらのモダリティの一部は、副作用、例えば、例、感染症又はアレルギー反応などについて患者へのリスクを増加させうる。一部は、望ましくない放射線の線量に患者を曝露させる。及び、例えば、運動又はトレッドミルの場合では、検査は、別の場合では起こらなかったであろう中程度の又はさらには重篤な有害事象（例、心筋梗塞）を誘発しうる。さらに、これらの種々のモダリティによって、一般的に、その生物物理学的シグナルが特徴付けられている患者の健康の状態、疾患、又は病態を確認するために要求される時間が、時折、数週間又は数ヶ月のオーダーで、しばしば、中程度の又はさらには重篤な健康状態である、あるいはそれに苦しんでいる患者について増加される。このことによって、失われた仕事の生産性及び社会にとってのより高い全体的な医療費が招かれる。そのような遅延はまた、患者（それ自体が患者の健康に有害でありうる）、彼らの家族、友人、及び患者のニーズに対応する他の介護者に勘定的な犠牲を強要しうる。

【0005】

そのようなものとして、哺乳類又は非哺乳類の生物における種々の疾患、病変、又は病態の存在、非存在、重症度及び（一部の 경우에는）局在を評価（例、予測及び／又は検出）することが、現在の方法及びシステムが提供するよりもより安全に、より低いコストで、及び／又はより短い時間で達成されうるように、侵襲及び／又は低侵襲技術、放射線、運動／ストレス、ならびに／あるいは薬理学的な及び／又は他の薬剤を使用する必要性を最小限にする、又はさらには排除する生物物理学的シグナルから情報を得ることが望まれ

る。

【0006】

本明細書中に記載する方法及びシステムは、この必要性に対処し、多種多様な環境において一病院から救急室、研究所、戦場又はリモート設定まで、患者のプライマリケアの医師又は他の介護者とのポイントオブケア、及びさらには家庭で、多種多様な臨床及びさらには研究の必要性のために使用されうる。限定しないが、以下の記載によって、心臓又は心血管関連の疾患状態及び病態；特に、種々の形態における肺高血圧症（PH）、種々の形態における冠動脈疾患（CAD）、及び種々の形態における心不全の状況におけるそのような使用のための例示的な方法及びシステムが提供される。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

例示される方法及びシステムによって、本明細書中で考察されるように、とりわけ、異常な心血管状態又は疾患（例えば、冠動脈疾患、異常左心室拡張末期圧疾患（LVEDP）、肺高血圧症及びそのサブカテゴリー、心不全（HF）などを含むが、それらに限定しない）の存在、非存在、重症度、及び／又は局在化（該当する場合）を予測及び／又は推定するために、取得された心臓シグナルとフォトプレチスモグラフィシグナルの間の同期性を特徴付け及び特定することができる1つ又は複数の動力的解析が容易になる。一部の実施形態では、1つ又は複数の心臓シグナルと1つ又は複数のフォトプレチスモグラフィシグナルの間の同期性の統計的特性が評価される。一部の実施形態では、1つ又は複数の心臓シグナルと1つ又は複数のフォトプレチスモグラフィシグナルの間の同期性のヒストグラムの統計的特性が評価される。一部の実施形態では、1つ又は複数の心臓シグナルと1つ又は複数のフォトプレチスモグラフィシグナルの間の同期性のポアンカレマップの統計的及び／又は幾何学的特性が評価される。1つ又は複数の心臓シグナル及び1つ又は複数のフォトプレチスモグラフィシグナルは、本明細書中に開示されるような同期性の種々の評価のために同時に取得される（本明細書中では用語「同時に取得される」と互換的に使用される）。

【0008】

用語「同期性」及び「同期」は、第1モダリティ（例、心臓シグナル）と第2モダリティ（例、フォトプレチスモグラフィシグナル）の1つ又は複数のシグナルの間の生理学的関係を指す。例えば、測定システムの電極又はセンサを介して検出される心臓の電気活動によって、筋肉が刺激され、左心室に、酸素化された血液を身体へ駆出させる。この血液の一部は次に指先に移動し、その酸素化レベルが1つ又は複数のフォトプレチスモグラフィセンサを介して検出される。最大の左心室電気活動（例、心臓シグナルにおけるRピークに対応する）と指先におけるピーク酸素化の間のタイムラグは、経時的測定である「脈波伝播時間」（PTT）として定義されうる。PTTは（心臓の）拍動から拍動で変化する。なぜなら、心臓の電気活動（心臓の生体電位シグナルを使用して測定）と脈動酸素灌流（PPGシグナルを使用して測定）の間の生理学的同期が変化するためである。本明細書中に開示されるポアンカレ同期化技術及び対応する特色によって、とりわけ、同期におけるその変動が特徴付けされる。

【0009】

用語「同時に取得される」は、第2モダリティ（例、フォトプレチスモグラフィシグナルのチャンネル）、あるいは第3又はそれ以上のモダリティについて時間nで対応するデータ点を有する、時間nでの第1モダリティ（例、心臓シグナルのチャンネル）の取得されたデータ点を指す。この複数のモダリティシグナル取得のタイミング、又は経時的精度は、典型的には、例えば、シグナル取得デバイス回路、ファームウェアなどにより規定される。本明細書中に開示される実施形態については、異なるモダリティから取得されたシグナルの間での又はその中での高い程度の経時的精度（例、最小の経時的歪度）。一部の実施形態では、異なるモダリティについての同時シグナル／データ点取得が、例えば、単一の集積ハードウェアコンポーネント又はシグナル取得デバイス中に、あるいはさらに単一の

10

20

30

40

50

プリント回路基板又はその中のコンポーネント内に位置づけられる1つ又は複数の回路を介して実施される。他の実施形態では、異なるモダリティについての同時シグナル／データ点取得は、共通／共有クロック、シグナル取得トリガ、及び／又は他のコンポーネントを有する異なるシグナル取得デバイス上に位置づけられる1つ又は複数の回路を介して実施される。さらに、シグナル取得デバイス内及びその中の回路、他のハードウェア、付属品（例えばリード、電極、PPGセンサなど）の種々の構成によって、この経時的精度が達成されうる。

【0010】

本明細書中で使用する「心臓シグナル」は、例えば、心筋の収縮を起こす、心血管系の構造、機能、及び／又は活動に関連付けられる1つ又は複数のシグナル—そのシグナルの電気／電気化学伝導の側面を含む—を指す。心臓シグナルは、一部の実施形態では、心電図シグナル、例えば、例、心電図（ECG）又は他のモダリティなどを介して取得されるものを含みうる。

【0011】

本明細書中で使用する「フォトプレチスモグラフィシグナル」は、酸素化及び脱酸素化ヘモグロビンによる光吸収における測定変化に対応する、光センサから取得されるシグナル波形、例えば赤色及び赤外線スペクトル中の波長を有する光などを指す。フォトプレチスモグラフィシグナルは、一部の実施形態では、パルスオキシメータ又はフォトプレチスモグラム（PPG）を介して取得されたローシグナルを含む。一部の実施形態では、フォトプレチスモグラフィシグナルは、疾患又は異常状態を診断する目的のために、そのようなシグナル波形を取得するように構成されているカスタム又は専用装置又は回路（既製のデバイスを含む）から取得される。フォトプレチスモグラフィシグナルは、典型的には、赤色フォトプレチスモグラフィシグナル（例、約625～740ナノメートルの波長を最も支配的に有する可視光スペクトル中の電磁シグナル）及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナル（例、可視スペクトルの公称赤色端から約1mmまで伸長する電磁シグナル）を含むが、他のスペクトル、例えば近赤外線、青色及び緑色などが、用いられているPPGの型及び／又は最頻値に依存して、異なる組み合わせにおいて使用されうる。

【0012】

「生物物理学的シグナル」は、心臓シグナル、神経学的シグナル、又はフォトプレチスモグラフィシグナルに限定されず、情報が得られうる任意の生理学的シグナルを包含する。例により限定することを意図しないが、生物物理学的シグナルを、例えば、電氣的（例、技術、例えば種々の領域、例えば時間及び／又は周波数などにおける電圧／電位、インピーダンス、抵抗、導電、電流などの測定などにより観察、特定、及び／又は定量化することができる特定の心臓及び神経系に関連するシグナル）、磁気、電磁、光学（例、技術、例えば反射、インターフェロメトリー、分光、吸光、透過、目視観察、フォトプレチスモグラフィなどにより観察、特定、及び／又は定量化することができるシグナル）、音響、化学、機械（例、流量、圧力、運動、振動、変位、歪度に関連するシグナル）、熱、及び電気化学（例、特定の分析物、例えばグルコースなどの存在に相関させることができるシグナル）を含むことができる型又はカテゴリ中に分類してもよい。生物物理学的シグナルは、一部の 경우에는、生理学的システム（例、呼吸器系、循環器系（心血管、肺）、神経系、リンパ系、内分泌系、消化器系、排泄系、筋肉系、骨格系、腎／泌尿器／排泄系、免疫系、外皮／内分泌系及び生殖系）、器官系（例、心臓及び肺に固有でありうるシグナルであって、なぜなら、それらは一緒に働くからである）の状況において、又は組織（例、筋肉、脂肪、神経、結合組織、骨）、細胞、オルガネラ、分子（例、水、タンパク質、脂肪、糖、ガス、フリーラジカル、無機イオン、ミネラル、酸、ならびに他の化合物、元素及びそれらの亜原子成分）の状況において記載されうる。別に述べない限り、用語「生物物理学的シグナルの取得」は、一般的に、生理学的系、例えば哺乳類又は非哺乳類の生物などから生物物理学的シグナルを取得する任意の受動的又は能動的な手段を指す。受動的及び能動的な生物物理学的シグナルの取得は、一般的に、身体組織の自然又は誘導された電気、磁気、光学、及び／又は音響のエミッタンスの観察を指す。受動的及び能動的な

10

20

30

40

50

生物物理学のシグナル取得手段の非限定的な例は、例えば、電圧／電位、電流、磁気、光学、音響、ならびに身体組織の自然なエミッタンスを観察する、及び一部の例では、そのようなエミッタンスを誘導する他の非能動的な方法を含む。受動的及び能動的な生物物理学のシグナルの取得手段の非限定的な例は、例えば、超音波、電波、マイクロ波、赤外線及び／又は可視光（例、パルスオキシメトリ又はフォトプレチスモグラフィにおける使用のため）、可視光、紫外線、及び電離エネルギー又は放射線（例、X線）を含まない身体組織を能動的に調べる他の方法を含む。能動的な生物物理学のシグナルの取得は、励起－発光分光法（例、励起－発光蛍光を含む）を含みうる。能動的な生物物理学のシグナルの取得はまた、電離エネルギー又は放射線（例、X線）（また、「電離生物物理学のシグナル」として言及される）を身体組織に伝達することを含みうる。受動的及び能動的な生物物理学のシグナルの取得手段は、侵襲的手順（例、手術又は侵襲的放射線介入プロトコルを介して）との併用で又は非侵襲的に（例、画像化を介して）実施することができる。

10

【0013】

本明細書中の種々の実施形態において記載する方法及びシステムは、それほど限定されず、生体の別の生理学的システム又はシステム、器官、組織、細胞などの任意の状況において利用されうる。例としてだけ、心血管系の状況において有用でありうる2つの生物物理学のシグナル型は、従来の心電図（ECG／EKG）装置を介して取得されうる心臓シグナル、他の装置、例えば本明細書中に記載するものなどから取得されうる双極広帯域生物電位（心臓）シグナル、及び、種々のプレチスモグラフィ技術、例えばフォトプレチスモグラフィなどにより取得されうるシグナルを含む。

20

【0014】

本開示の状況において、生物物理学のシグナルを取得及び解析するための技術が、特に、例えば、肺高血圧症、冠動脈疾患、及び心不全（例、左側又は右側心不全）を含む、心血管（又は心臓）系における、それに関連付けられる、又はそれに影響を及ぼす特定の疾患状態又は病態の存在、非存在、局在化（適用可能である場合）、及び／又は重症度を診断する際での使用について記載されている。

【0015】

肺高血圧症、心不全、及び冠動脈疾患は、心血管系又は心臓系に関する3つの疾患／病態である。肺高血圧症（PH）は、一般的に、肺の動脈における高い血圧を指し、広範な状態を含むことができる。PHは、典型的には、複雑で多因子の病因、及び変動する重症度を伴う潜行性の臨床的発症を有する。PHは、合併症、例えば右心不全などに進行するが、多くの場合で、致死性である。世界保健機関（WHO）は、PHを5つの群又は型に分類している。WHOにより分類された最初のPH群は、肺動脈性高血圧症（PAH）である。PAHは、とりわけ、肺の動脈の壁を固く、硬直させる慢性的で、現在是不治の疾患である。PAHは、診断のために、最低でも心臓カテーテル法を要求する。PAHは、肺動脈の脈管障害により特徴付けられ、心臓カテーテル法で、平均肺動脈圧25 mmHg又はそれ以上として定義される。肺動脈性高血圧症の1つの形態は、特発性肺動脈性高血圧症として公知であり、明確な原因を伴わずに生じるPAHである。とりわけ、PAHのサブカテゴリーは、遺伝性PAH、薬物及び毒素誘導性PAH、ならびに他の全身性疾患、例えば、例、結合組織病、HIV感染、門脈圧亢進症、及び先天性心疾患などに関連付けられるPAHを含む。PAHは、肺血管の構造的狭窄につながる全ての原因を含む。PAHでは、肺動脈床の進行性狭窄は、プロスタサイクリン、一酸化窒素、及びエンドセリン-1を含む血管作動性メディエーターの不均衡から起因する。これは、増加した右心室後負荷、右心不全、及び早死につながる。WHOにより分類される第2のPH群は、左心疾患に起因する肺高血圧症である。この群の障害は、一般的に心臓の左側での問題により特徴付けられる。そのような問題は、経時的に、肺動脈内の変化につながりうる。特定のサブグループは、左室収縮機能障害、左室拡張機能障害、弁膜疾患ならびに、最後に、弁膜疾患に起因しない先天性心筋症及び閉塞を含む。この第2のPH群の処置は、根本的な問題に焦点を当てる傾向がある（例、心臓弁を交換するための手術、種々の薬物療法など）。WHOにより分類される第3のPH群は、大きく、多様であり、一般的に肺疾患又

30

40

50

は低酸素症に関連する。サブグループは、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、肺胞低換気障害、慢性的な高地暴露、及び発達性肺疾患を含む。第4のPH群は、血栓が肺内に侵入又は形成し、肺動脈を通じた血液の流れを遮断する場合に起こる慢性血栓塞栓性肺高血圧症としてWHOにより分類されている。第5のPH群は、WHOにより、PHにつながる稀な障害、例えば血液学的障害など、全身性障害、例えば肺の関与を有するサルコイドーシスなど、代謝性障害、及び他の疾患のサブグループを含むとして分類される。この第5の群におけるPHの機構は、不十分に理解されている。

【0016】

PHを、その形態の全てにおいて、ルーチ的な診察において診断することは困難でありうる。なぜなら、PHの最も一般の症状（息切れ、疲労、胸痛、浮腫、心臓の動悸、眩暈）は、かなり多くの他の状態に関連付けられるためである。血液検査、胸部X線、心電図及び心エコー、肺機能検査、運動負荷検査、ならびに核スキャンは全て、医師がPHをその特定の形態において診断するのに役立てるために、多様に使用される。上で述べたように、PH、特にPAHについて診断するための「ゴールドスタンダード」は、肺動脈中の圧力を直接的に測定することによる、心臓の右側の心臓カテーテル法である。PAHが対象において疑われる場合、いくつかの調査の1つを実施し、その状態を確認してもよい（とりわけ、例えば心電図、胸部X線撮影、肺機能検査など）。心電図検査での右心負荷及び胸部X線検査での顕著な肺動脈又は心肥大のエビデンスが、典型的に見られる。しかし、正常な心電図及び胸部X線検査によって、必ずしもPAHの診断を除外することはできない。さらなる検査が、診断を確認し、原因及び重症度を確定するために必要になりうる。例えば、血液検査、運動検査、及び終夜オキシメトリー検査が実施されうる。さらに、画像検査がまた、実施されうる。画像検査の例は、アイソトープ灌流肺スキャン、高解像度コンピュータ断層撮影、コンピュータ断層撮影肺血管造影、及び磁気共鳴肺血管造影を含む。これらの（及び、恐らくは他の）非侵襲的な調査によって、PAHの診断が裏付けられた場合、右心カテーテル法が、典型的には、肺圧を直接的に測定することにより診断を確認するために必要である。それによって、また、心拍出量の測定及び肺動脈楔入圧を使用した左房圧の推定が可能になる。非侵襲的な技術が、PAHが対象において存在しうるか否かを決定するために存在する一方で、これらの技術では、侵襲的な右心カテーテル法が実施されない限り、PAHの診断を確実に確認することはできない。PHを評価するための方法及びシステムの態様及び実施形態が、共通所有されている米国特許出願第16／429,593号において開示されており、その全体が、参照により本明細書により組み入れられる。

【0017】

心不全は、米国単独でもほぼ600万人が罹患しており、87万を上回る人々が毎年、心不全と診断されている。用語「心不全」（時折、うっ血性心不全又はCHFとして言及される）は、一般的に、心臓の筋肉が弱くなる、又は硬直するため、あるいは適切な循環を妨げる欠陥が存在するため、心臓の筋肉が身体のニーズを満たすのに十分な血液を送り出すことができない慢性で進行性の状態又は過程を指す。これは、例えば、肺中への血液及び体液のバックアップ、浮腫、疲労、眩暈、失神、頻脈及び／又は不整脈、空咳、嘔気、及び息切れを招く。心不全の一般の原因は、冠動脈疾患（CAD）、高血圧、心筋症、不整脈、腎臓疾患、心臓の欠陥、肥満、タバコの使用、及び糖尿病である。拡張期心不全（DHF）、左又は左側心不全／疾患（また、左心室心不全として言及される）、右又は右側心不全／疾患（また、右心室心不全として言及される）、及び収縮期心不全（SHF）が、心不全の一般の型である。

【0018】

左側心不全はさらに、2つの主な型に分類される：収縮不全（又は低下した駆出率もしくは低下した左心室機能を伴う心不全）及び拡張不全／機能不全（又は保たれた駆出率もしくは保たれた左心室機能を伴う心不全）。患者が左側心不全を有するか否かを決定するために一般に使用される手順及び技術は、心臓カテーテル法、X線、心エコー、心電図（EKG）、電気生理学的試験、放射性核種画像、及び種々のトレッドミル検査（ピークV

10

20

30

40

50

O₂を測定する検査を含む)を含む。駆出率(EF)は、心室(及び左側心不全の場合では左心室)が各々の収縮で送り出す血液量のパーセンテージとして表される測定値であり、しばしば、心エコーを介して非侵襲的に得られる。正常な左心室駆出率(LVEF)は約55%から約70%に及ぶ。

【0019】

収縮不全が起こる場合、左心室は、血液を身体全体に正常に循環させるために十分に力強く収縮できなくなり、それによって、身体から血液の正常な供給が奪われる。左心室が、それを補うために強く送り出すにつれて、それは弱く、薄くなる。その結果、血液が器官中に逆流し、肺における体液貯留及び／又は身体他の部分における腫脹を起こす。心エコー、磁気共鳴画像、及び核医学スキャン(例、マルチゲート取得)は、収縮不全の診断において補助するために、左心室の充填容量に対する、左心室により送り出される血液の容量のパーセンテージとして表される駆出率(EF)を非侵襲的に測定するために使用される技術である。特に、55%を下回る左室駆出率(LVEF)は、心臓の送り出し能力が正常を下回ることを示し、重度の場合では約35%未満と測定されうる。一般的に、収縮不全の診断は、これらのLVEF値が正常を下回る場合に行う、又は補助することができる。

【0020】

拡張期心不全が起こる場合、左心室が硬直する、又は厚くなり、正常に弛緩するその能力が失われ、それによって次に、心臓の左下室が適切に血液で満たされなくなる。これによって、身体に送り出される血液の量が低下する。経時的に、これによって、血液が左心房の内部、及び次に肺において貯留し、体液のうっ滞及び心不全の症状につながる。この場合では、LVEF値は正常範囲内に保たれる傾向がある。そのようなものとして、他の検査、例えば侵襲的カテーテル法などを使用して左室拡張末期圧(LVEDP)を測定し、拡張期心不全ならびに保たれたEFを伴う心不全の他の形態の診断において補助しうる。典型的には、LVEDPは、左心室中でのカテーテルの留置により直接的に測定される、又は肺動脈中にカテーテルを留置して肺毛細血管楔入圧を測定することにより間接的に測定される。そのようなカテーテル技術は、それらの性質により、患者への感染及び他の合併症のリスクを増加させ、高価になる傾向がある。そのようなものとして、拡張期心不全の存在もしくは非存在及び／又は重症度、ならびに保たれたEFを伴う無数の他の形態の心不全を診断する際にLVEDPを決定又は推定するための非侵襲的方法及びシステムが望ましい。また、異常なLVEDPの決定又は推定を必ずしも含むことなく、拡張期心不全の存在もしくは非存在及び／又は重症度、ならびに保たれたEFを伴う無数の他の形態の心不全を診断するための非侵襲的方法及びシステムが望まれる。本開示の実施形態は、これらのニーズの全てに対処する。

【0021】

右側心不全はしばしば、弱くなった及び／又は硬直した左心室が、血液を身体に残り部分に効率的に送り出す力を失う場合に、左側心不全に起因して起こる。その結果、体液が肺を通じて押し戻され、心臓の右側が弱くなり、右側心不全を引き起こす。この逆流は静脈中で逆流し、脚、足首、消化管、及び肝臓において体液を腫脹させる。他の場合では、特定の肺疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患及び肺線維症などは、心臓の左側が正常に機能しているにもかかわらず、右側心不全を起こしうる。患者が左側心不全を有するか否かを決定するために一般に使用される手順及び技術は、血液検査、心臓CTスキャン、心臓カテーテル法、X線、冠動脈造影、心エコー、心電図(EKG)、心筋生検、肺機能検査、及び種々の形態のストレステスト、例えばトレッドミル検査などを含む。

【0022】

肺高血圧症は心不全と密接に関連付けられる。上で述べるように、PAH(第1のWHO PH群)は、増加した右心室後負荷、右心不全、及び早死につながりうる。左心不全に起因するPH(第2のWHO PH群)は、PHの最も一般の原因であると考えられている。

【0023】

虚血性心疾患（また、心臓虚血又は心筋虚血として公知である）、及び関連する病態又は病変がまた、本明細書中に開示する技術を用いて推定又は診断されうる。虚血性心疾患は、通常、冠動脈疾患（C A D）に起因する、心臓の筋肉への低下した血液供給により特徴付けられる疾患又は疾患の群である。C A Dは心不全と密接に関連しており、その最も一般の原因である。C A Dは、典型的には、血液を心筋、又は心臓の筋肉に供給する冠動脈内の内膜が、アテローム性動脈硬化症（内膜の硬化又は硬直及びそこでのプラークの蓄積、しばしば異常な炎症を伴う）を発症した場合に起こる。経時的に、C A Dはまた心臓の筋肉を弱め、例えば、狭心症、心筋梗塞（心停止）、心不全、及び不整脈に寄与しうる。不整脈は、異常な心臓リズムであり、心臓の電気伝導の正常な順序からの任意の変化を含みうるが、一部の 경우에는心停止につながりうる。P H、心不全、C A D、及び他の疾患及び／又は病態の評価は複雑でありうるが、多くの侵襲的な技術及びツールを使用して、上に述べる病態の存在及び重症度を評価する。また、これらの疾患及び／又は病態の症状の間での共有性、ならびに呼吸器系と心血管系の間での基本的な関係は—それらが、身体の細胞及び組織を酸素化するために一緒に働くという事実—に起因して—、そのような疾患及び／又は病態の検出及び究極的な処置を改善するために活用されうる複雑な生理学的な相互関連性を指摘する。この状況においてこれらの生物物理学的シグナルを評価するための従来の方法は、医療従事者に、そのような疾患及び病態の存在又は非存在を正確に検出／診断するためのツールを提供する際、依然として重大な課題を提起する。

【0024】

例えば、心電図—心臓の電氣的活動を解析し、その構造及び機能に関する情報を得る心臓病学の分野—においては、著しい虚血性心疾患によって、冠動脈の狭窄又は閉塞の下流にある灌流床における心筋の心室伝導特性が変化しうるということが観察されており、病変は、心臓の異なる部位で及び重症度の異なる段階で出現し、正確な診断を困難にしてきた。さらに、心筋の電気伝導特徴は人から人で変動しうるが、他の要因、例えば測定用プローブの留置に関連付けられる測定変動性、ならびにプローブ及びその関連部品に関連付けられる寄生損失などがまた、心臓の電気生理検査の間に捕捉される生物物理学的シグナルに影響を及ぼしうる。さらに依然として、心筋の伝導特性が比較的長い心臓位相勾配シグナルとして捕捉される場合、それらは、伝統的なモデリング技術により効率的に捕捉することができない複雑な非線形変動性を示しうる。

【0025】

上で考察されるように、例示される方法及びシステムによって、本明細書中で考察されるように、とりわけ、異常な心血管状態又は疾患（例えば、冠動脈疾患、異常左心室拡張末期圧疾患（L V E D P）、肺高血圧症及びそのサブカテゴリー、心不全（H F）などを含むが、それらに限定しない）の存在、非存在、重症度、及び／又は局在化を予測及び／又は推定するために、取得された心臓シグナルとフォトプレチスモグラフィシグナルの間の同期性を特徴付け及び特定することができる1つ又は複数の動力的解析が容易になる。一部の実施形態では、動力的特色は、1つ又は複数の心臓シグナルの取得された組と1つ又は複数のフォトプレチスモグラフィシグナルの取得された組の間の位相関係の統計的又は動力的解析を含む。一部の実施形態では、動力的特色は、1つ又は複数の心臓シグナルの取得された組と1つ又は複数のフォトプレチスモグラフィシグナルの取得された組の間のランドマークの間の分散の統計的又は動力的解析を含む。一部の実施形態では、動力的特色は、1つ又は複数のフォトプレチスモグラフィシグナルの取得された組において決定されるランドマークにおける分散の統計的又は動力的解析を含み、それにおいてランドマークは心臓シグナルにより定義される。

【0026】

一態様では、方法が、対象の疾患状態又は異常状態を非侵襲的に評価するために開示されており、この方法は、1つ又は複数のプロセッサにより（例、保存されたデータベースから又は測定システムから）、酸素化又は脱酸素化ヘモグロビンの飽和に関連付けられる、対象の第1の生物物理学的シグナルデータセット（赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルを含む）を得ること；1つ又は複数のプ

ロセッサにより（例、保存されたデータベースから又は測定システムから）、心臓シグナルに関連付けられる、対象の第2の生物物理学的シグナルデータセット（例、位相空間レコーダからECGデバイスから取得される）を得ること；1つ又は複数のプロセッサにより、酸素化及び／又は脱酸素化ヘモグロビンの飽和に関連付けられる第1の生物物理学的シグナルデータセットと心臓シグナルに関連付けられる第2の生物物理学的シグナルデータセットの間の1つ又は複数の同期性動力学的特性を決定すること；ならびに、1つ又は複数のプロセッサにより、決定された1つ又は複数の同期性動力学的特性に基づいて、疾患状態の存在、非存在、重症度、及び／又は局在化（該当する場合）についての推定値を決定することを含み、それにおいて疾患状態は、冠動脈疾患（例、重大な冠動脈疾患）又は異常な左心室拡張末期圧の存在、非存在、重症度、及び／又は局在化（該当する場合）を含む。

10

【0027】

一部の実施形態では、疾患又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度は、異常なLVEDPを含む、左心室拡張末期圧（LVEDP）の評価に基づいて評価することができる。

【0028】

一部の実施形態では、疾患状態又は病態は、重大な冠動脈疾患を含む。

【0029】

一部の実施形態では、疾患状態又は病態は、肺高血圧症を含む。

【0030】

一部の実施形態では、疾患状態又は病態は、肺動脈性高血圧症（PAH）を含む。

20

【0031】

一部の実施形態では、疾患状態又は病態は、左心疾患に起因する肺高血圧症を含む。

【0032】

一部の実施形態では、疾患状態又は病態は、肺高血圧症につながる稀な障害を含む。

【0033】

一部の実施形態では、疾患状態又は病態は、左心不全又は左側心不全を含む。

【0034】

一部の実施形態では、疾患状態又は病態は、右心不全又は右側心不全を含む。

【0035】

一部の実施形態では、疾患状態又は病態は、収縮期心不全（SHF）を含む。

30

【0036】

一部の実施形態では、疾患状態又は病態は、拡張期心不全を含む。

【0037】

一部の実施形態では、疾患状態又は病態は、虚血性心疾患を含む。

【0038】

一部の実施形態では、疾患状態又は病態は、不整脈を含む。

【0039】

一部の実施形態では、この方法は、1つ又は複数のプロセッサにより、疾患又は病態の2つ又はそれ以上の存在、非存在、局在化、及び／又は重症度についての1つ又は複数の第2推定値を決定することをさらに含む。

40

【0040】

一部の実施形態では、第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性動力学的特性（例、例PM#1）は、赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義されるランドマークでの心臓シグナルの値の統計的評価を含む。

【0041】

一部の実施形態では、赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義されるランドマークは、赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの値が交差する時間で定義される。

50

【0042】

一部の実施形態では、第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性動力学的特性（例、例2による）は、心臓シグナルにおいて定義されるランドマークでの赤色フォトプレチスモグラフィシグナル又は赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの1つの値の統計的評価を含む。

【0043】

一部の実施形態では、心臓シグナルにおいて定義されるランドマークは、心室脱分極に関連付けられる関連ピークを含む。

【0044】

一部の実施形態では、心臓シグナルにおいて定義されるランドマークは、心室再分極又は心房脱分極に関連付けられる関連ピークを含む。

10

【0045】

一部の実施形態では、第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性動力学的特性（例、例3）は、i）赤色フォトプレチスモグラフィシグナルと赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの間で定義されるランドマークの第1セット及びii）心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの第2セットの間の時間間隔の統計的評価を含む。

【0046】

一部の実施形態では、心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの第2セットは、心室脱分極に関連付けられる心臓シグナルにおける関連ピークを含む。

【0047】

一部の実施形態では、心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの第2セットは、心室再分極又は心房脱分極に関連付けられる心臓シグナルにおける関連ピークを含む。

20

【0048】

一部の実施形態では、赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義されるランドマークの第1セットは、赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの値が交差する時間で定義される。

【0049】

一部の実施形態では、第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性動力学的特性（例、例4）は、赤色又は赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの1つの期間と心臓シグナルの期間の間の位相関係の統計的評価を含む。

30

【0050】

一部の実施形態では、この方法は、1つ又は複数のプロセッサにより、疾患状態の存在、非存在、重症度、及び／又は局在化（該当する場合）についての推定値の視覚化の生成を起こすことをさらに含み、それにおいて、生成された視覚化は、コンピューティングデバイス（例、コンピューティングワークステーション；外科、診断、又は器具装置）のディスプレイでレンダリング及び表示され、ならびに／あるいはレポート（例、電子レポート）中で提示される。

【0051】

一部の実施形態では、方法は、1つ又は複数のプロセッサにより、第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性のヒストグラムを決定すること；及びヒストグラムの第1統計パラメータを抽出することをさらに含み、それにおいてヒストグラムの第1統計パラメータは、平均値、最頻値、中央値、歪度、尖度からなる群より選択され、それにおいて抽出された第1統計パラメータは、疾患状態の存在、非存在、重症度、及び／又は局所化（該当する場合）についての推定値の決定において使用される。

40

【0052】

一部の実施形態では、方法は、1つ又は複数のプロセッサにより、第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性のポアンカレマップを決定すること；及びポアンカレマップの第2統計パラメータを抽出することをさらに含み、それにおいてヒストグラムの第2統計パラメータは、平均値、最頻値、中央値、歪度、尖度からなる群より選択さ

50

れ、それにおいて抽出された第2統計パラメータは、疾患状態の存在、非存在、重症度、及び／又は局所化（該当する場合）についての推定値の決定において使用される。

【0053】

一部の実施形態では、方法は、1つ又は複数のプロセッサにより、第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性のポアンカレマップを決定すること；及びポアンカレマップにおけるクラスタに適合されるエクリプスの幾何学的特性（例、楕円の長径／短径、楕円の角度）を抽出することをさらに含み、それにおいて抽出されたエクリプスの幾何学的特性は、疾患状態の存在、非存在、重症度、及び／又は局在化（該当する場合）についての推定値の決定において使用される。

【0054】

一部の実施形態では、ポアンカレマップは、x軸において、指標x及び指標x+1での第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性に関連付けられるパラメータを、ならびにy軸において、指標x及び指標x-1でのパラメータを反復的にプロットすることにより生成される。

【0055】

一部の実施形態では、パラメータは、心臓シグナルのランドマーク（例、Rピーク）と、赤色及び赤外フォトフォトレチスモグラフィシグナルの間のクロスオーバーの間の時間間隔である。

【0056】

一部の実施形態では、パラメータは、赤色及び赤外フォトフォトレチスモグラフィシグナルの間で定義されるクロスオーバーランドマークでの心臓シグナルの振幅シグナル値である。

【0057】

一部の実施形態では、パラメータは、心臓シグナルにおいて定義されるランドマークでのフォトフォトレチスモグラフィシグナルの振幅シグナル値である。

【0058】

別の態様では、システムが開示され（例、対象の疾患状態又は異常状態を非侵襲的に評価するために）、このシステムはプロセッサ；及びそれに記憶された命令を含むメモリを含み、それにおいてプロセッサによる命令の実行によって、プロセッサは、酸素化又は脱酸素化ヘモグロビンの飽和に関連付けられる、対象の第1の生物物理学的シグナルデータセット（赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルを含む）を（例、保存されたデータベースから又は測定システムから）得て；心臓シグナルに関連付けられる、対象の第2の生物物理学的シグナルデータセット（例、位相空間レコーダから又はECGデバイスから取得される）を（例、保存されたデータベースから又は測定システムから）得て；酸素化及び／又は脱酸素化ヘモグロビンの飽和に関連付けられる第1の生物物理学的シグナルデータセットと心臓シグナルに関連付けられる第2の生物物理学的シグナルデータセットの間の1つ又は複数の同期性動力的特性を決定し；ならびに決定された1つ又は複数の同期性動力的特性（例、それにおいて疾患状態が、冠動脈疾患（例、重大な冠動脈疾患）あるいは異常な左心室拡張末期圧に関連付けられる疾患又は病態の存在を含む）に基づいて、疾患状態の存在についての推定値を決定する。

【0059】

一部の実施形態では、第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性動力的特性（例、例PM#1）は、赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義されるランドマークでの心臓シグナルの値の統計的評価を含む。

【0060】

一部の実施形態では、赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義されるランドマークは、赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの値が交差する時間で定義される。

10

20

30

40

50

【0061】

一部の実施形態では、第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性動力学的特性（例、例2による）は、心臓シグナルにおいて定義されるランドマークでの赤色フォトプレチスモグラフィシグナル又は赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの1つの値の統計的評価を含む。

【0062】

一部の実施形態では、心臓シグナルにおいて定義されるランドマークは、心室脱分極に関連付けられる関連ピークを含む。

【0063】

一部の実施形態では、心臓シグナルにおいて定義されるランドマークは、心室再分極又は心房脱分極に関連付けられる関連ピークを含む。

10

【0064】

一部の実施形態では、第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性動力学的特性（例、例3）は、i）赤色フォトプレチスモグラフィシグナルと赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの間で定義されるランドマークの第1セット及びii）心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの第2セットの間の時間間隔の統計的評価を含む。

【0065】

一部の実施形態では、心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの第2セットは、心室脱分極に関連付けられる心臓シグナルにおける関連ピークを含む。

【0066】

一部の実施形態では、心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの第2セットは、心室再分極又は心房脱分極に関連付けられる心臓シグナルにおける関連ピークを含む。

20

【0067】

一部の実施形態では、赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義されるランドマークの第1セットは、赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの値が交差する時間で定義される。

【0068】

一部の実施形態では、第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性動力学的特性（例、例4）は、赤色又は赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの1つの期間と心臓シグナルの期間の間の位相関係の統計的評価を含む。

30

【0069】

一部の実施形態では、プロセッサによる命令の実行はさらに、プロセッサに、疾患状態の存在についての推定値の視覚化の生成を起し、それにおいて、生成された視覚化は、コンピューティングデバイス（例、コンピューティングワークステーション；外科、診断、又は器具装置）のディスプレイでレンダリング及び表示され、ならびに／あるいはレポート（例、電子レポート）中で提示される。

【0070】

一部の実施形態では、プロセッサによる命令の実行によって、プロセッサはさらに、第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性のヒストグラムを決定し；ならびにヒストグラムの第1統計パラメータを抽出し、それにおいてヒストグラムの第1統計パラメータは、平均値、最頻値、中央値、歪度、尖度からなる群より選択され、それにおいて抽出された第1統計パラメータは、疾患状態の存在についての推定値の決定において使用される。

40

【0071】

一部の実施形態では、プロセッサによる命令の実行によって、プロセッサはさらに、第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性のポアンカレマップを決定し；ならびにポアンカレマップの第2統計パラメータを抽出し、それにおいてヒストグラムの第2統計パラメータは、平均値、最頻値、中央値、歪度、尖度からなる群より選択され、それにおいて抽出された第2統計パラメータは、疾患状態の存在についての推定値の決定

50

において使用される。

【0072】

一部の実施形態では、プロセッサによる命令の実行によって、プロセッサはさらに、第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性のポアンカレマップを決定し；ならびにポアンカレマップにおけるクラスタに適合されるエクリプスの幾何学的特性（例、楕円の長径／短径、楕円の角度）を抽出し、それにおいて抽出されたエクリプスの幾何学的特性は、疾患状態の存在についての推定値の決定において使用される。

【0073】

一部の実施形態では、ポアンカレマップは、x軸において、指標x及び指標x+1での第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性に関連付けられるパラメータを、ならびにy軸において、指標x及び指標x-1でのパラメータを反復的にプロットすることにより生成される。

【0074】

一部の実施形態では、パラメータは、心臓シグナルのランドマーク（例、Rピーク）と、赤色及び赤外フォトフォトプレチスモグラフィシグナルの間のクロスオーバーの間の時間間隔である。

【0075】

一部の実施形態では、パラメータは、赤色及び赤外フォトフォトプレチスモグラフィシグナルの間で定義されるクロスオーバーランドマークでの心臓シグナルの振幅シグナル値である。

【0076】

一部の実施形態では、パラメータは、心臓シグナルにおいて定義されるランドマークでのフォトフォトプレチスモグラフィシグナルの振幅シグナル値である。

【0077】

一部の実施形態では、このシステムは、1つ又は複数のフォトプレチスモグラフィシグナルを取得するように構成された測定システムをさらに含む。

【0078】

一部の実施形態では、このシステムは、1つ又は複数の心臓シグナルを取得するように構成された測定システムをさらに含む。

【0079】

一部の実施形態では、このシステムは、1つ又は複数のフォトプレチスモグラフィシグナルを取得するように構成された第1測定システム及び1つ又は複数の心臓シグナルを取得するように構成された第2測定システムをさらに含む。

【0080】

別の態様では、プロセッサ；及びその中に記憶された命令を有するメモリを含むシステムを開示し、それにおいてプロセッサによる命令の実行は、プロセッサに、上で考察される方法のいずれかを実施させる。

【0081】

別の態様では、コンピュータ可読媒体が開示され、その中に記憶された命令を有し、それにおいてプロセッサによる命令の実行は、プロセッサに、上で考察する方法のいずれかを実施させる。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

（項目1）

対象の疾患状態又は異常状態を非侵襲的に評価するための方法であって、前記方法が：
1つ又は複数のプロセッサにより、赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルを含む、酸素化又は脱酸素化ヘモグロビンの飽和に関連付けられる、対象の第1の生物物理学的シグナルデータセットを得ること；

前記1つ又は複数のプロセッサにより、心臓シグナルに関連付けられる、前記対象の第2の生物物理学的シグナルデータセットを得ること；

前記1つ又は複数のプロセッサにより、酸素化及び／又は脱酸素化ヘモグロビンの前記

10

20

30

40

50

飽和に関連付けられる前記第1の生物物理学的シグナルデータセットと前記心臓シグナルに関連付けられる前記第2の生物物理学的シグナルデータセットの間の1つ又は複数の同期性動力学的特性を決定すること；ならびに

前記1つ又は複数のプロセッサにより、前記決定された1つ又は複数の同期性動力学的特性に基づいて、疾患状態の存在についての推定値を決定することを含む、方法。

(項目2)

前記疾患又は病態が、評価された指標ならびに／あるいは上昇した又は異常な左心室拡張末期圧 (LVEDP) の存在、非存在、及び／又は重症度の推定に基づいて診断することができる、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記疾患状態又は病態が冠動脈疾患を含む、項目1又は2に記載の方法。

(項目4)

前記疾患状態又は病態が肺高血圧症を含む、項目1～3のいずれか一項に記載の方法。

(項目5)

前記疾患状態又は病態が肺動脈性高血圧症を含む、項目1～4のいずれか一項に記載の方法。

(項目6)

前記疾患状態又は病態が、左心疾患に起因する肺高血圧症を含む、項目1～5のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

前記疾患状態又は病態が、肺高血圧症につながる稀な障害を含む、項目1～6のいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

前記疾患状態又は病態が左心室心不全又は左側心不全を含む、項目1～7のいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

前記疾患状態又は病態が右心室心不全又は右側心不全を含む、項目1～8のいずれか一項に記載の方法。

(項目10)

前記疾患状態又は病態が収縮期心不全を含む、項目1～9のいずれか一項に記載の方法。

(項目11)

前記疾患状態又は病態が拡張期心不全を含む、項目1～10のいずれか一項に記載の方法。

(項目12)

前記疾患状態又は病態が虚血性心疾患を含む、項目1～11のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

前記疾患状態又は病態が不整脈を含む、項目1～12のいずれか一項に記載の方法。

(項目14)

前記第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性動力学的特性が、前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義されるランドマークでの前記心臓シグナルの値の統計的評価を含む、項目1～13のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義される前記ランドマークが、前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの値が交差する時間で定義される、項目1～14のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

前記第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性動力学的特性が、

10

20

30

40

50

前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークでの前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル又は前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルのうちの1つの値の統計的評価を含む、項目1～15のいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

前記心臓シグナルにおいて定義される前記ランドマークが、心室脱分極に関連付けられる関連ピークを含む、項目16に記載の方法。

(項目18)

前記心臓シグナルにおいて定義される前記ランドマークが、心室再分極又は心房脱分極に関連付けられる関連ピークを含む、項目1～17のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

前記第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性動力学的特性が、i) 前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナルと前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの間で定義されるランドマークの第1セットとii) 前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの第2セットとの間の時間間隔の統計的評価を含む、項目1～18のいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの前記第2セットが、心室脱分極に関連付けられる前記心臓シグナルにおける関連ピークを含む、項目1～19のいずれか一項に記載の方法。

(項目21)

前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの前記第2セットが、心室再分極又は心房脱分極に関連付けられる前記心臓シグナルにおける関連ピークを含む、項目1～20のいずれか一項に記載の方法。

(項目22)

前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義されるランドマークの前記第1セットが、前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの値が交差する時間で定義される、項目19～20のいずれか一項に記載の方法。

(項目23)

前記第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性動力学的特性が、前記赤色又は赤外フォトプレチスモグラフィシグナルのうちの1つの期間と前記心臓シグナルの期間との間の位相関係の統計的評価を含む、項目1～21のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

前記1つ又は複数のプロセッサにより、前記疾患状態の存在についての前記推定値の視覚化の生成を起こすことをさらに含み、前記生成された視覚化が、コンピューティングデバイスのディスプレイでレンダリング及び表示され、ならびに／あるいはレポート中で提示される、項目1～22のいずれか一項に記載の方法。

(項目25)

前記1つ又は複数のプロセッサにより、前記第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの同期性のヒストグラムを決定すること；ならびに

前記ヒストグラムの第1統計パラメータを抽出することであって、前記ヒストグラムの前記第1統計パラメータは、平均値、最頻値、中央値、歪度、尖度からなる群より選択され、前記抽出された第1統計パラメータが、前記疾患状態の存在についての前記推定値の前記決定において使用される、抽出すること、をさらに含む、項目1～20のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

前記1つ又は複数のプロセッサにより、前記第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性のポアンカレマップを決定すること；ならびに

前記ポアンカレマップの第2統計パラメータを抽出することであって、前記ヒストグラ

10

20

30

40

50

ムの前記第2統計パラメータは、平均値、最頻値、中央値、歪度、尖度からなる群より選択され、前記抽出された第2統計パラメータが、前記疾患状態の存在についての前記推定値の前記決定において使用される、抽出すること、をさらに含む、項目1～25のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

前記1つ又は複数のプロセッサにより、前記第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性のポアンカレマップを決定すること；ならびに

前記ポアンカレマップのクラスタに適合されたエクリプスの幾何学的特性を抽出することであって、前記抽出された前記エクリプスの幾何学的特性が、前記疾患状態の存在についての前記推定値の前記決定において使用される、抽出すること、をさらに含む、項目1～26のいずれか一項に記載の方法。

(項目28)

前記ポアンカレマップが、 x 軸において、第1指標 $x-1$ 及び第2指標 x での前記第1及び第2の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性に関連付けられるパラメータを、ならびに y 軸において、前記第2指標 x 及び第3指標 $x+1$ での前記パラメータを、反復的にプロットすることにより生成される、項目1～28のいずれか一項に記載の方法。

(項目29)

前記パラメータが、心臓シグナルのランドマークと、前記赤色及び赤外フォトフォトプレチスモグラフィシグナルの間のクロスオーバーとの間の時間間隔である、項目1～29のいずれか一項に記載の方法。

(項目30)

前記パラメータが、前記赤色及び赤外フォトフォトプレチスモグラフィシグナルの間で定義されるクロスオーバーランドマークでの心臓シグナルの振幅シグナル値である、項目1～30のいずれか一項に記載の方法。

(項目31)

前記パラメータが、前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークでのフォトフォトプレチスモグラフィシグナルの振幅シグナル値である、項目1～30のいずれか一項に記載の方法。

(項目32)

プロセッサ；及び

その中に記憶された命令を有するメモリであって、前記プロセッサによる前記命令の実行によって、前記プロセッサに項目1～30の方法のいずれかを実施させるメモリ、を含む、システム。

(項目33)

プロセッサによる命令の実行によって、前記プロセッサに項目1～30の方法のいずれかを実施させる、その中に記憶された前記命令を有するコンピュータ可読媒体。

(項目34)

プロセッサ；及び

その上に記憶された命令を有するメモリであって、前記プロセッサによる前記命令の実行によって、前記プロセッサに：

赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルを含む、酸素化又は脱酸素化ヘモグロビンの飽和に関連付けられる、対象の第1の生物物理学的シグナルデータセットを得ること；

心臓シグナルに関連付けられる、前記対象の第2の生物物理学的シグナルデータセットを得ること；

前記酸素化及び／又は脱酸素化ヘモグロビンの前記飽和に関連付けられる前記第1の生物物理学的シグナルデータセットと前記心臓シグナルに関連付けられる前記第2の生物物理学的シグナルデータセットとの間の1つ又は複数の同期性動力的特性を決定すること；ならびに

前記決定された1つ又は複数の同期性動力的特性に基づいて、疾患状態の存在につい

10

20

30

40

50

ての推定値を決定すること、を実施させるメモリ、を含む、システム。

(項目 3 5)

前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性動力学的特性が、前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義されるランドマークでの前記心臓シグナルの値の統計的評価を含む、項目 3 4 に記載のシステム。

(項目 3 6)

前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義される前記ランドマークが、前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの値が交差する時間で定義される、項目 3 4 又は 3 5 に記載のシステム。

(項目 3 7)

前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性動力学的特性が、前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークでの前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル又は前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルのうちの 1 つの値の統計的評価を含む、項目 3 4 ～ 3 6 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 3 8)

前記心臓シグナルにおいて定義される前記ランドマークが、心室脱分極に関連付けられる関連ピークを含む、項目 3 4 ～ 3 7 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 3 9)

前記心臓シグナルにおいて定義される前記ランドマークが、心室再分極又は心房脱分極に関連付けられる関連ピークを含む、項目 3 4 ～ 3 8 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 4 0)

前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性動力学的特性が、i) 前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナルと前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの間で定義されるランドマークの第 1 セットと ii) 前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの第 2 セットとの間の時間間隔の統計的評価を含む、項目 3 4 ～ 3 9 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 4 1)

前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの前記第 2 セットが、心室脱分極に関連付けられる前記心臓シグナルにおける関連ピークを含む、項目 3 4 ～ 4 0 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 4 2)

前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークの前記第 2 セットが、心室再分極又は心房脱分極に関連付けられる前記心臓シグナルにおける関連ピークを含む、項目 3 4 ～ 4 1 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 4 3)

前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方により定義されるランドマークの前記第 1 セットが、前記赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び前記赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの値が交差する時間で定義される、項目 3 4 ～ 4 2 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 4 4)

前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性動力学的特性が、前記赤色又は赤外フォトプレチスモグラフィシグナルのうちの 1 つの期間と前記心臓シグナルの期間との間の位相関係の統計的評価を含む、項目 3 4 ～ 4 3 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 4 5)

前記プロセッサによる前記命令の実行によって、前記プロセッサはさらに、前記疾患状態の存在についての前記推定値の視覚化の生成を起こし、前記生成された視覚化が、コンピューティングデバイスのディスプレイでレンダリング及び表示され、ならびに／あるい

10

20

30

40

50

はレポート中で提示される、項目 3 4 ~ 4 4 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 4 6)

前記プロセッサによる前記命令の実行によって、前記プロセッサはさらに、前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの同期性のヒストグラムを決定し；ならびに前記ヒストグラムの第 1 統計パラメータを抽出し、前記ヒストグラムの前記第 1 統計パラメータは、平均値、最頻値、中央値、歪度、尖度からなる群より選択され、前記抽出された第 1 統計パラメータが、前記疾患状態の存在についての前記推定値の前記決定において使用される、項目 3 4 ~ 4 5 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 4 7)

前記プロセッサによる前記命令の実行によって、前記プロセッサはさらに、前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性のポアンカレマップを決定し；ならびに前記ポアンカレマップの第 2 統計パラメータを抽出し、前記ヒストグラムの前記第 2 統計パラメータは、平均値、最頻値、中央値、歪度、尖度からなる群より選択され、前記抽出された第 2 統計パラメータが、前記疾患状態の存在についての前記推定値の前記決定において使用される、項目 3 4 ~ 4 6 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 4 8)

前記プロセッサによる前記命令の実行によって、前記プロセッサはさらに、前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性のポアンカレマップを決定し；ならびに前記ポアンカレマップにおけるクラスタに適合されるエクリプスの幾何学的特性を抽出し、前記抽出された前記エクリプスの幾何学的特性が、前記疾患状態の存在についての前記推定値の前記決定において使用される、項目 3 4 ~ 4 7 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 4 9)

前記ポアンカレマップが、 x 軸において、第 1 指標 $x - 1$ 及び第 2 指標 x での前記第 1 及び第 2 の生物物理学的シグナルデータセットの前記同期性に関連付けられるパラメータを、ならびに y 軸において、前記第 2 指標 x 及び第 3 指標 $x + 1$ での前記パラメータを、反復的にプロットすることにより生成される、項目 3 4 ~ 4 8 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 5 0)

前記パラメータが、心臓シグナルのランドマークと、前記赤色及び赤外フォトーフोटプレチスモグラフィシグナルの間のクロスオーバーとの間の時間間隔である、項目 3 4 ~ 4 9 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 5 1)

前記パラメータが、前記赤色及び赤外フォトーフोटプレチスモグラフィシグナルの間で定義されるクロスオーバーランドマークでの心臓シグナルの振幅シグナル値である、項目 3 4 ~ 5 0 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 5 2)

前記パラメータが、前記心臓シグナルにおいて定義されるランドマークでのフォトーフोटプレチスモグラフィシグナルの振幅シグナル値である、項目 3 4 ~ 5 1 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 5 3)

1 つ又は複数のフォトプレチスモグラフィシグナルを取得するように構成された測定システムをさらに含む、項目 3 4 ~ 5 2 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 5 4)

1 つ又は複数の心臓シグナルを取得するように構成された測定システムをさらに含む、項目 3 4 ~ 5 3 のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 5 5)

1 つ又は複数のフォトプレチスモグラフィシグナルを取得するように構成された第 1 測定システム；及び

1 つ又は複数の心臓シグナルを取得するように構成された第 2 測定システムをさらに含

10

20

30

40

50

む、項目 3 4 ～ 5 4 のいずれか一項に記載のシステム。

【 0 0 8 2 】

添付の図面は、本明細書中に組み入れられ、本明細書の一部を構成し、実施形態を例証し、記載と一緒に、方法及びシステムの原理を説明するために役立つ。

【 0 0 8 3 】

本発明の実施形態は、添付の図面との組み合わせにおいて読まれる場合、以下の詳細な説明からより良く理解されるであろう。そのような実施形態は、例証目的だけのためであり、本発明の新規の及び非自明な態様を描写している。図面は、以下の図を含む：

【図面の簡単な説明】

【 0 0 8 4 】

【図 1】図 1 は、例証的な実施形態に従って、そのような生理学的システムにおける疾患又は病態、あるいはその指標の存在、非存在、重症度、及び／又は局在化（該当する場合）を予測及び／又は推定するために生理学的システムの動力学的特性を非侵襲的に評価するよう構成された例示的なシステムの図である。

【図 2 A】図 2 A 及び図 2 B は、例証的な実施形態に従って、図 1 の測定システムを介して取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルの例を示す。

【図 2 B】同上。

【図 2 C】図 2 C は、例証的な実施形態に従って、図 2 A のフォトプレチスモグラフィシグナルを取得するための例示的なセンサ構成を示す。

【図 2 D】図 2 D は、別の例証的な実施形態に従って、図 2 A のフォトプレチスモグラフィシグナルを取得するための別の例示的なセンサ構成を示す。

【図 2 E】図 2 E 及び図 2 F は、各々が、高周波ノイズを除去した図 2 A のフォトプレチスモグラフィシグナルのそれぞれのパワースペクトル密度を示す。

【図 2 F】同上。

【図 3 A】図 3 A は、例証的な実施形態に従って、図 1 の測定システムを介して取得された例示的な生物物理学的シグナルとしての例示的な心臓シグナル（例、生体電位シグナル）を示す。

【図 3 B】図 3 B は、例証的な実施形態に従って、そのような生理学的システムにおける疾患又は病態、あるいはその指標の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測及び／又は推定するために生理学的システムの動力学的特性を評価するために使用される生物物理学的シグナルを非侵襲的に測定するよう構成された、図 1 に描写されたような例示的な測定システムである。

【図 3 C】図 3 C は、例証的な実施形態に従った、臨床環境における患者での図 3 B の測定システムの例示的な使用を示す。

【図 3 D】図 3 D は、例証的な実施形態に従って図 3 A の心臓シグナルを取得するための、患者の胸部及び背部での図 3 B の測定システムの表面電極の例示的な配置の図である。

【図 4 A】図 4 A は、例証的な実施形態に従って赤外線センサを介して取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルの 3 次元位相空間プロットを示す。

【図 4 B】図 4 B は、例証的な実施形態に従った、図 4 A の同じデータの 2 次元投影を示す。

【図 5 A】図 5 A、図 5 B、及び図 5 C は、例証的な実施形態に従った、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の同期性の例示的な動力学的特性を例証する。

【図 5 B】同上。

【図 5 C】同上。

【図 5 D】図 5 D は、例証的な実施形態に従った、図 5 C のポアンカレマップから抽出することができる例示的な適合楕円特色を示す。

【図 5 E】図 5 E は、C A D 陰性患者（即ち、C A D を有さない患者）から取得されたデータセットの例示的なポアンカレマップを示す。

【図 5 F】図 5 F は、C A D 陽性患者（即ち、何らかの形態において C A D を有する患者

10

20

30

40

50

）から取得されたデータセットの例示的なポアンカレマップ示す。

【図 5 G】図 5 G 及び 5 H はさらに、例証的な実施形態に従った、ポアンカレマップにおけるフォトプレチスモグラフィシグナルの分析を誘発するために使用することができる、位相空間レコーダを介して取得された 3 つの心臓シグナルに関するクロスオーバーランドマークを示す。

【図 5 H】同上。

【図 5 I】図 5 I、図 5 J、図 5 K、及び図 5 L は、例証的な実施形態に従った、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の同期性の動力学的特性の別の例を例証する。

【図 5 J】同上。

【図 5 K】同上。

【図 5 L】同上。

【図 6 A】図 6 A、図 6 B、及び図 6 C は、例証的な実施形態に従った、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の同期性の例示的な動力学的特性の別のセットを例証する。

【図 6 B】同上。

【図 6 C】同上。

【図 6 D】図 6 D は、例証的な実施形態に従った、C A D 陰性患者のヒストグラム及びポアンカレマップの結果を示す。

【図 6 E】図 6 E は、例証的な実施形態に従った、C A D 陽性患者のヒストグラム及びポアンカレマップの結果を示す。

【図 7 A】図 7 A、図 7 B、及び図 7 C は、例証的な実施形態に従った、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の同期性のさらに別の例示的な動力学的特性を例証する。

【図 7 B】同上。

【図 7 C】同上。

【図 7 D】図 7 D は、例証的な実施形態に従った、C A D 陰性患者のヒストグラムマップ及びポアンカレマップの結果を示す。

【図 7 E】図 7 E は、例証的な実施形態に従った、C A D 陽性患者のヒストグラムマップ及びポアンカレマップの結果を示す。

【図 7 F】図 7 F、図 7 G、図 7 H、及び図 7 I は、例証的な実施形態に従った、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の同期性の他の例示的な動力学的特性を例証する。

【図 7 G】同上。

【図 7 H】同上。

【図 7 I】同上。

【図 8 A】図 8 A、図 8 B、及び図 8 C は、例証的な実施形態に従った、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の同期性の例示的な動力学的特性の別のセットを例証する。

【図 8 B】同上。

【図 8 C】同上。

【図 8 D】図 8 D は、例証的な実施形態に従った、取得された赤外フォトプレチスモグラフィシグナルと取得された心臓シグナルの間に生成された C A D 陰性患者の位相差解析を示す。

【図 8 E】図 8 E は、例証的な実施形態に従った、取得された赤外フォトプレチスモグラフィシグナルと取得された心臓シグナルの間に生成された C A D 陽性患者の位相差解析を示す。

【図 9 - 1】図 9 は、例証的な実施形態に従った、疾患又は異常状態、あるいはその指標の存在及び非存在を示すフォトプレチスモグラフィシグナル及び心臓シグナルのポアンカレ及び位相分析から抽出された特定の動力学的特色の臨床的予測値を示す試験からの実験

10

20

30

40

50

結果を示す。

【図 9 - 2】 同上。

【図 9 - 3】 同上。

【図 10 A】 図 10 A 及び図 10 B は、それぞれ、例証的な実施形態に従った、2 つのデータセットに関するトレーニング済みエラスティックネットモデルを使用した、重大な CAD の分類の ROC 曲線を示す。

【図 10 B】 同上。

【図 10 C】 図 10 C 及び図 10 D は、それぞれ、例証的な実施形態に従った、2 つのデータセットに関するトレーニング済み X G B o o s t モデルを使用した、上昇した又は異常な L V E D P の分類の ROC 曲線を示す。

【図 10 D】 同上。

【図 10 E】 図 10 E 及び図 10 F は、それぞれ、例証的な実施形態に従った、ポアンカレマップに基づく特色及びより大きなトレーニングデータセットだけを使用した、その後トレーニングされたエラスティックネットモデルを使用した、重大な CAD 及び上昇した又は異常な L V E D P の存在の正確な分類のための ROC 曲線を示す。

【図 10 F】 同上。

【図 10 G】 図 10 G 及び図 10 H は、それぞれ、CAD 及び L V E D P の分類についての、図 10 E 及び 10 F の分類器モデルにおける特色寄与を示す。

【図 10 H】 同上。

【図 11 A】 図 11 A ~ 図 11 F は、例証的な実施形態に従った、上昇した L V E D P を予測するためのトレーニング済み分類器についての実験結果を示す。

【図 11 B】 同上。

【図 11 C】 同上。

【図 11 D】 同上。

【図 11 E】 同上。

【図 11 F】 同上。

【図 12】 図 12 は、解析システム及びその態様の例示的な実施形態が実行されうる例示的なコンピューティング環境を示す。

【発明を実施するための形態】

【0085】

本明細書中に記載される各々の及びすべての特色、ならびにそのような特色の 2 つ又はそれ以上の各々の及びすべての組み合わせが、そのような組み合わせにおいて含まれる特色が相互に矛盾しないことを条件として、本発明の範囲内に含まれる。

【0086】

本開示は、心臓関連の病変及び病態の診断及び処置における、生物物理学的シグナル、例えば、生の又は前処理されたフォトプレチスモグラフィシグナル、心臓シグナルなどの有益な評価に向けられている一方で、そのような評価は、生物物理学的シグナルが生体の任意の関連システム中に含まれる任意の病変又は病態の診断及び処置（外科的な、低侵襲の、及び／又は薬理学的な処置を含む）に適用することができる。心臓（又は心血管）の状況では、この評価は、冠動脈疾患（CAD）ならびに異常な左心室拡張末期圧（L V E D P）に関連付けられる疾患及び／又は病態の診断及び処置に適用することができる。この評価は、任意の数の治療での診断及び処置、例えば冠動脈中のステントの留置、アテレクトミーの実施、血管形成術、薬物治療の命令、ならびに／あるいは運動、栄養、及び他のライフスタイルの変化の命令などについて、単独で又は組み合わせにおいて、適用することができる。診断されうる他の心臓関連の病変又は病態は、例えば、不整脈、うっ血性心不全、弁不全、肺高血圧症（例、肺動脈性高血圧症、左心疾患に起因する肺高血圧症、肺疾患に起因する肺高血圧症、慢性血栓に起因する肺高血圧症、及び他の疾患、例えば血液又は他の障害に起因する肺高血圧症）、ならびに他の心臓関連の病変、病態、及び／又は疾患を含む。一部の実施形態では、この評価は、神経関連の病変及び病態に適用される。診断されうる神経関連の疾患、病変、又は病態の非限定的な例は、例えば、てんかん

10

20

30

40

50

、統合失調症、パーキンソン病、アルツハイマー病（及び全ての他の形態の認知症）、自閉症スペクトラム（アスペルガー症候群を含む）、注意欠陥多動性障害、ハンチントン病、筋ジストロフィー、うつ病、双極性障害、脳／脊髄腫瘍（悪性及び良性）、運動障害、認知障害、言語障害、種々の精神病、脳／脊髄／神経損傷、慢性外傷性脳症、群発頭痛、片頭痛、神経障害（末梢神経障害を含む、その種々の形態）、幻肢／疼痛、慢性疲労症候群、急性及び／又は慢性疼痛（腰痛、腰部手術失敗症候群などを含む）、ジスキネジア、不安障害、感染症又は異物により起こされる状態（例、ライム病、脳炎、狂犬病）、ナルコレプシー及び他の睡眠障害、心的外傷後ストレス障害、脳卒中、動脈瘤、出血性損傷などに関連する神経学的状態／影響、耳鳴り及び他の聴覚関連疾患／病態、ならびに視覚関連疾患／病態を含む。

10

【0087】

一部の参考文献は、種々の特許、特許出願、及び出版物を含みうるが、参考文献リストにおいて引用されており、本明細書中で提供する開示において考察されている。そのような参考文献の引用及び／又は考察は、開示された技術の説明を単に明確にするために提供されており、任意のそのような参考文献が、本明細書中に記載する、開示された技術の任意の態様への「先行技術」であることの承認ではない。表示法に関して、“[n]”はリスト中のn番目の参考文献に対応する。例えば、[36]は、リスト中の36番目の参考文献、すなわち、F. Pedregosa, G. Varoquaux, A. Gramfort, V. Michel, B. Thirion, O. Grisel, M. Blondel, P. Prettenhofer, R. Weiss, V. Dubourg, et al., “Scikit-learn: Machine learning in python,” *Journal of machine learning research* 12, 2825–2830 (Oct 2011) を指す。本明細書中で引用され、考察される全ての参考文献が、それらの全体において参照により、各々の参考文献が個別に参照により組み入れられるのと同じ程度まで本明細書中に組み入れられる。

20

【0088】

例示的なシステム

図1は、例証的な実施形態に従って、そのような生理学的システムにおける疾患又は病態、あるいはその指標の存在、非存在、局在化、及び／又は重症度を予測及び／又は推定（例、決定）するために、生理学的システムの動力学的特性を非侵襲的に評価するように構成された例示的なシステム100の図である。実際に、本明細書中で使用される場合、用語「予測」は、将来の事象（例、疾患又は病態の潜在的な発生）を予測することを指す一方で、用語「推定」は、例えば、疾患又は病態、あるいはその指標の存在、非存在、局在化、及び／又は重症度についての、利用可能な情報に基づく一部の計量の定量化を指すことができる。予測及び推定の操作は、一般的に、決定として言及することができる。

30

【0089】

本明細書中で述べるように、「生理学的システム」は、心血管系、肺系、腎系、神経系、ならびに身体他の機能的システム及びサブシステムを指すことができる。心血管系の状況では、システム100によって、多くの心臓サイクルにわたる心臓の複雑で非線形な動力学的特性の調査が容易になる。

40

【0090】

図1では、非侵襲性測定システム102（「測定システム」102として示す）によって、対象108（場所108a及び108bで示す）から測定プローブ106（プローブ106a、106b及びプローブ124a～124fとして示す）を介して2つ又はそれ以上のセットの生物物理学的シグナル104（セット104a及び104bとして示す）が取得され、生物物理学的シグナルデータセット110（第1型及び第2型（110a及び110bとして示す）を含む）が産生される。

【0091】

第1型は、場所108a（例、対象の指）で対象からプローブ106a、106bを介して取得され、フォトプレチスモグラフィシグナル104aから生のフォトプレチスモグ

50

ラフィシグナルデータセット110aを生成する。一部の実施形態では、生のフォトプレチスモグラフィシグナルデータセット110aは、酸素化及び／又は脱酸素化ヘモグロビンの光吸収における測定変化に関連付けられる1つ又は複数のフォトプレチスモグラフィシグナルを含む。

【0092】

第2型は、対象108からプローブ124a～124fを介して取得され、心臓シグナル104bから心臓シグナルデータセット110bを生成する。一部の実施形態では、心臓シグナルデータセット110bは、複数のチャネルにわたって取得された生体電位シグナルに関連付けられるデータを含む。一部の実施形態では、心臓シグナルデータセット110bは、例えば、参照によりその全体において本明細書中に組み入れられる、「Method and Apparatus for Wide-Band Phase Gradient Signal Acquisition」と表題が付けられた米国特許公開第2017/0119272号において記載されているように、位相空間レコーダを介して取得される広帯域生体電位シグナルを含む。一部の実施形態では、心臓シグナルデータセットは、例えば、参照によりその全体において本明細書中に組み入れられる、「Method and Apparatus for Wide-Band Phase Gradient Signal Acquisition」と表題が付けられた米国特許公開第2018/0249960号において記載されているように、位相空間レコーダを介して取得された双極広帯域生体電位シグナルを含む。他の実施形態では、心臓シグナルデータセット110bは、従来の心電図（ECG／EKG）装置（例、ホルターデバイス、12リードECGなど）から取得された1つ又は複数の生体電位シグナルを含む。

【0093】

例示的なフォトプレチスモグラフィシグナル

図2A及び2Bは、例証的な実施形態に従った、測定システム102を介して取得されたフォトプレチスモグラフィシグナル104a（また、本明細書中ではPPGシグナルとして言及される）の例を示す。具体的には、図2Aは、患者の指からの脱酸素化ヘモグロビンによる光の赤色スペクトルの吸収レベルに関連付けられる赤色フォトプレチスモグラフィシグナルを含む第1シグナル波形302を示す。一部の実施形態では、赤色フォトプレチスモグラフィシグナルは、660nmに及ぶ関連波長を有する。図2Aはまた、患者の指からの酸素化ヘモグロビンによる赤外スペクトル光（例、940nmに及ぶ波長を有する）の吸収レベルの第2シグナル波形304（また、本明細書中で赤色フォトプレチスモグラフィシグナルとして言及される）を示す。他のスペクトルが、所望の場合に取得されうる。また、測定を、身体の他の部分で実施してもよい。図2Aでは、X軸は時間（秒）を示し、Y軸はシグナル振幅（ミリボルト（mv））を示す。図2Bは、より大きな時間スケール（x軸）にわたる図2Aのシグナルを示し、追加データを波形中に含む。図2Cは、例証的な実施形態に従ったフォトプレチスモグラフィシグナル104aを取得するための例示的なセンサ構成を示し；他の構成が可能である。図2Cでは、透過システムは、光源（例、赤色LED及び赤外LED）及びフォトリランジスタ（例、赤色検出器及び赤外検出器）を含み；フォトリランジスタは、光源から遠位に位置づけられる。

【0094】

図2Dは、別の例証的な実施形態に従ってフォトプレチスモグラフィシグナル104を取得するための別の例示的なセンサ構成を示す。図2Dでは、システムはまた、光源（例、赤色LED及び赤外LED）及びフォトリランジスタ（例、赤色検出器及び赤外検出器）を含み；しかし、フォトリランジスタは、反射率を測定するために光源に対して近位に位置づけられる。

【0095】

フォトプレチスモグラフィは、光が、典型的には特定の波長で、LED又は他の源から照射された血液灌流組織（例、皮膚、皮下、軟骨）の容量の変動を光学的に測定するために使用される。組織（例、指先、耳たぶなど）を通過した後のこの光の強度を次に、光検出器により記録し、フォトプレチスモグラフィシグナルを提供する。吸収される光の量は

、検査対象の組織を灌流する血液の容積に依存する。吸収された光における変動は、フォトプレチスモグラフィシグナルにおいて観察可能であり、心臓の活動、肺機能、それらの相互作用、及び他の生理学的システムの機能に関する貴重な情報を提供することができる[13]。

【0096】

一部の実施形態では、測定システム102は、疾患又は異常状態を診断する目的のために、そのようなシグナル波形を取得するように構成された、カスタム又は専用の装置又は回路（既製のデバイスを含む）を含む。他の実施形態では、測定システム102は、解析のために、取得された生のシグナルを出力することができるパルスオキシメータ又は光学的フォトプレチスモグラフィデバイスを含む。実際に、一部の実施形態では、取得された波形104は、「SpO2読み取り」として図1中に示される血液の酸素飽和度のレベルを算出するために解析されうる。例示された解析アプリケーションについては、しかし、波形だけが処理され、利用される。

【0097】

図2E及び2Fは、各々が、高周波ノイズを除去した図2A及び図2Bのフォトプレチスモグラフィシグナルのそれぞれのパワースペクトル密度を示す。図2E及び図2Fでは、x軸は周波数（ヘルツ）を示し、y軸はシグナルの対数パワーを示す。

【0098】

フォトプレチスモグラフィシグナル104は、心臓シグナルと同様に、身体における動力学的システムの状態の測定値として考えてもよい。動力学的システムの挙動は、心臓系及び呼吸器系の作用により影響されうる。任意のシステム異常（疾患又は異常状態に起因する）が、特定の相互作用機構を介してフォトプレチスモグラフィシグナル104の動力学において現れうると仮定される。

【0099】

一部の実施形態では、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナル104は、250 Hzにダウンサンプリングされる。他の周波数範囲を使用してもよい。一部の実施形態では、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナル104を処理し、ベースラインワンドを除去し、ノイズ及び／又はメインの周波数についてフィルタリングする。

【0100】

取得されたフォトプレチスモグラフィシグナル104を、特定のより高次元の空間に埋め込み（例、位相空間埋め込み）、基礎となる動力学的システムによって作製されるマニフォールド（位相空間）を再構築してもよい。取得されたフォトプレチスモグラフィシグナル104（104cとして示す）の例示的な3次元視覚化及びその2次元投影を、それぞれ図4A及び図4Bにおいて示す。具体的には、図4Aは、赤外センサを介して取得された、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナル104の3D位相空間プロットを示す。軸は変換された電圧値である。色は、この幾何学的物体内でコヒーレントな構造を示すように選択される。PPGの動力学的特色は、図により表される埋め込みに基づいて算出される。埋め込みの記載は、Sauer et al., Embedology, Jour. Of Statistical Physics, Vol. 65: 3-4, pp 579-616 (Nov. 1991)において見出されうる。図4Bは同の2次元投影を示し、図4Aの同じ軸が示されている。

【0101】

例示的な心臓シグナル

心電図シグナルによって、心臓組織（即ち、心筋細胞）の活動電位が測定される。本開示の状況においてこれらのシグナルを得るために、哺乳類の身体において、特にヒトにおいて使用することができるリードの種々の構成がある。例示的な構成では、7つのリードが使用される。この構成によって、3つの直交チャネル／シグナル；例えば、X、Y、及びZがもたらされ、それぞれ冠状面、矢状面、及び横断面に対応する。

【0102】

上で考察するように、一部の実施形態では、心臓シグナルデータセット110bは、複

数のチャンネルにわたって取得された生体電位シグナルに関連付けられるデータを含む。一部の実施形態では、心臓シグナルデータセット110bは、広帯域生体電位シグナル、例えば、参照によりその全体において本明細書中に組み入れられる、「Method and Apparatus for Wide-Band Phase Gradient Signal Acquisition」と表題が付けられた米国特許公開第2017/0119272号において記載されているように位相空間レコーダを介して取得されるシグナルを含む。一部の実施形態では、心臓シグナルデータセットは、例えば、参照によりその全体において本明細書中に組み入れられる、「Method and Apparatus for Wide-Band Phase Gradient Signal Acquisition」と表題が付けられた米国特許公開第2018/0249960号において記載されているように、位相空間レコーダを介して取得された双極広帯域生体電位シグナルを含む。他の実施形態では、心臓シグナルデータセット110bは、従来の心電図（ECG/EKG）装置（例、ホルターデバイス、12リードECGなど）から取得された1つ又は複数の生体電位シグナルを含む。

【0103】

2017/0119272において記載される位相空間レコーダは、一部の実施形態では、心臓シグナル104bと共にフォトプレチスモグラフィシグナル104aを同時に取得するように構成される。このように、一部の実施形態では、測定システム102bは、2つの型の生物物理学的シグナルを取得するように構成される。

【0104】

図3Aは、例証的な実施形態に従って、図1の測定システムを介して取得された例示的な生物物理学的シグナルとしての例示的な心臓シグナル（例、生体電位シグナル）を示す。シグナルは、ベースラインワンダ及び高周波ノイズが除去されて示されている。一部の実施形態では、心臓シグナル104bは、例えば、米国特許公開第2017/0119272号において記載されているように、位相空間レコーダデバイスを使用して取得される。シグナル104bは、3つのシグナル302、304、306（また、チャンネル「x」、チャンネル「y」、及びチャンネル「z」として、又はそれぞれ冠状面、矢状面、及び横断面として言及される）を提供するために3つのチャンネルにわたり取得された双極性生体電位測定値を含む。図3Aでは、X軸は時間（秒）を示し、Y軸はシグナル振幅（ミリボルト（mv））を示す。

【0105】

図3Bは、心臓シグナル104bを取得するように構成された、例えば、米国特許公開第2017/0119272号において記載されている位相空間レコーダデバイスの図である。位相空間レコーダデバイスは、フォトプレチスモグラフィシグナル104aも取得するようにさらに構成される。図3Cは、ヒト患者での図3Bの測定システムの例示的な配置を示す。

【0106】

図1Bをさらに参照すると、非侵襲的な測定システム102bは、例えば、通信システム及び／又はネットワークを通じて、あるいは直接接続を通じて、取得された心臓シグナルデータセット110b、あるいはそこから由来する又は処理されたデータセットを、非侵襲的な生物物理学的シグナル評価システムにアクセス可能であるリポジトリ112（例、記憶領域ネットワーク）に送信するように構成される。非侵襲的な生物物理学的シグナル評価システム114（解析エンジン114として示す）は、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルの動力学的特性を解析するように構成される。

【0107】

心臓及び／又は心電図の状況では、測定システム102は、哺乳類対象（例えばヒトなど）の心臓関連の生体電位又は電気生理学的シグナルを生体電位心臓シグナルデータセットとして捕捉するように構成される。一部の実施形態では、測定システム102は、生体電位シグナル、電流シグナル、インピーダンスシグナル、磁気シグナル、超音波又は音響シグナルなどとして広帯域の心臓位相勾配シグナルを取得するように構成される。取得さ

10

20

30

40

50

れたシグナル、及びそれに対応するデータセットを参照した用語「広帯域」は、目的の生理学的システムの最高支配周波数のナイキストサンプリング率よりも実質的に大きい周波数範囲を有するシグナルを指す。心臓シグナルについては、それらは典型的には約0.5 Hz～約80 Hzの間の支配的な周波数成分を有し、広帯域心臓位相勾配シグナル又は広帯域心臓生物物理学的シグナルは、約0.1 Hz～1 KHzの間、約0.1 Hz～約2 KHzの間、約0.1 Hz～約3 KHzの間、約0.1 Hz～約4 KHzの間、約0.1 Hz～約5 KHzの間、約0.1 Hz～約6 KHzの間、約0.1 Hz～約7 KHzの間、約0.1 Hz～約8 KHzの間、約0.1 Hz～約9 KHzの間、約0.1 Hz～約10 KHzの間、及び約0.1 Hz～10 KHz以上（例、0.1 Hz～50 KHz又は0.1 Hz～500 KHz）の間からなる群より選択される周波数で心臓周波数情報を含む。支配的な周波数成分を捕捉することに加えて、広帯域の捕捉によって、目的の他の周波数の捕捉も容易になる。目的のそのような周波数の例は、とりわけ、QRS周波数プロファイル（250 Hzまでの周波数範囲を有することができる）を含むことができる。取得されたシグナル、及び対応するデータセットを参照した用語「位相勾配」は、目的の生理学的システムの一連の異なる事象／機能についての位相情報を観察するために、身体の異なる位置で取得されたシグナルを指す。シグナル取得に続いて、用語「位相勾配」は、非歪みシグナル処理ならびに前処理ハードウェア、ソフトウェア、及び技術（例、位相線形フィルタならびにシグナル処理演算子及び／又はアルゴリズム）の使用を介した位相情報の保存を指す。

【0108】

一部の実施形態では、心臓シグナルデータセット110bは、広帯域生体電位シグナル、例えば、参照によりその全体において本明細書中に組み入れられる、「Method and Apparatus for Wide-Band Phase Gradient Signal Acquisition」と表題が付けられた米国特許公開第2017/0119272号において記載されているように位相空間レコーダを介して取得されるシグナルを含む。一部の実施形態では、心臓シグナルデータセットは、例えば、参照によりその全体において本明細書中に組み入れられる、「Method and Apparatus for Wide-Band Phase Gradient Signal Acquisition」と表題が付けられた米国特許公開第2018/0249960号において記載されているように、位相空間レコーダを介して取得された双極広帯域生体電位シグナルを含む。他の実施形態では、心臓シグナルデータセット110bは、従来の心電図（ECG／EKG）装置（例、ホルターデバイス、12リードECGなど）から取得された1つ又は複数の生体電位シグナルを含む。

【0109】

米国特許公開第2017/0119272号において記載される位相空間レコーダは、一部の実施形態では、心臓シグナル104bと共にフォトプレチスモグラフィシグナル104aを同時に取得するように構成される。このように、一部の実施形態では、測定システム102bは、2つの型の生物物理学的シグナルを取得するように構成される。

【0110】

神経学的な状況では、測定システム102は、神経学的な生物物理学的シグナルデータセットとして哺乳類対象（例えばヒトなど）の神経学的関連の生体電位又は電気生理学的シグナルを捕捉するように構成される。一部の実施形態では、測定システム102は、広帯域神経学的位相勾配シグナル、例えば生体電位シグナル、電流シグナル、インピーダンスシグナル、磁気シグナル、超音波又は音響シグナル、光シグナルなどを取得するように構成される。測定システム102の一例が、米国特許公開第2017/0119272号において及び米国特許公開第2018/0249960号において記載されており、それらは参照によりその全体において本明細書中に組み入れられる。

【0111】

一部の実施形態では、測定システム102は、シグナルのスペクトル成分が変わらないように、フィルタリングされていない哺乳類電気生理学的シグナルとして広帯域生体電位

10

20

30

40

50

の生物物理的位相勾配シグナルを捕捉するように構成される。実際に、そのような実施形態では、広帯域生体電位の生物物理学的位相勾配シグナルは、（例、デジタル化の前に）フィルタリング（例、ハードウェア回路及び／又はデジタルシグナル処理技術などを介して）されることなく捕捉、変換、及びさらには解析され、そうでなければ、目的の生物物理学的シグナルの位相線形性に影響しうる。一部の実施形態では、広帯域生体電位の生物物理学的位相勾配シグナルは、従来の心電図、脳波、及び他の生物物理学的シグナル取得器具のノイズフロアである、それを下回る、又はそれを有意に下回る、マイクロボルト又はサブマイクロボルト分解能において捕捉される。一部の実施形態では、広帯域生体電位の生物物理学的シグナルを同時にサンプリングし、約1マイクロ秒未満の時間的スキュー又は「ラグ」を有し、他の実施形態では、約10フェムト秒以下の時間的スキュー又はラグを有する。注目すべきは、例示された実施形態は、取得された広帯域位相勾配シグナルにおける非線形の歪み（例、特定のフィルタを介して導入されうるもの）を最小限にし、その中の情報に影響を与えない。

【0112】

図3Dは、例証的な実施形態に従って、図3Aの心臓シグナルを取得するための、患者での表面電極106a-106gの例示的な留置の図である。具体的には、図3Dは、例証的な実施形態に従って広帯域心臓位相勾配シグナルに関連付けられる生体電位シグナルを取得するための、患者の胸部及び背部での表面電極106a-106gの例示的な留置を示す。図3Dの左ペインでは、表面電極106a-106gが、患者の胸部及び背部で留置されて示されている。図3Dの右ペインでは、表面電極106a-106gの留置の側面図が示されている。

【0113】

図3D中に示す例示的な構成では、表面電極106a-106gを、i) 第5肋間腔に対応する右前腋窩線の近位の第1位置；ii) 第5肋間腔に対応する左前腋窩線の近位の第2位置；iii) 第1肋間腔に対応する左胸骨縁の近位の第3位置；iv) 胸骨の下及び患者の剣状突起の外側の左胸骨境界線の近位の第4位置；v) 第3肋間腔に対応する左胸骨境界線の近位の第5位置；vi) 第5の位置の真反対及び患者の脊椎の左の患者の背部の近位の第6位置；ならびにviii) 左腋窩線に沿った、第2肋間腔に対応する右上腹の近位の第7位置で患者の皮膚上に配置される。共通リード（「CMM」として示す）も示す。個々の表面電極の位置は、他の電極構成が有用であるため、本開示の他の実施形態において変動しうる。

【0114】

図1を参照すると、非侵襲的な測定システム102は、回路及びコンピューティングハードウェア、ソフトウェア、ファームウェア、ミドルウェアなどを伴って構成され、心臓シグナル及びフォトプレチスモグラフィシグナルの両方を取得し、生物物理学的シグナルデータセット110を生成する。他の実施形態では、非侵襲的な測定システム102は、心臓シグナルを取得するための第1装置（示さず）を含み、フォトプレチスモグラフィシグナルを取得するための第2装置（示さず）を含む。

【0115】

図1をさらに参照すると、非侵襲的な測定システム102は、例えば、通信システム及び／又はネットワークを通じて、あるいは直接接続を通じて、取得された生物物理学的シグナルデータセット110、あるいはそこから由来する又は処理されたデータセットを、非侵襲的な生物物理学的シグナル評価システムにアクセス可能であるリポジトリ112（例、記憶領域ネットワーク）（図示しない）に送信するように構成される。非侵襲的な生物物理学的シグナル評価システム114（解析エンジン114として示す）は、例えば、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルの動力学的特性を解析するように構成される。

【0116】

一部の実施形態では、解析エンジン114は、取得された生物物理学的シグナルから1つ又は複数の特色抽出モジュール（例、118、120）を介して決定された特色のセッ

10

20

30

40

50

トを評価し、臨床的意義のある特色を決定するように構成された機械学習モジュール116を含む。一度、特色がPPGシグナル又は心臓シグナルから抽出されると、次に、任意の型の機械学習を使用することができる。機械学習モジュール116の実施形態の例は、限定しないが、決定木、ランダムフォレスト、SVM、ニューラルネットワーク、線形モデル、ガウス過程、最近傍法、SVM、ナイーブベイズを実行するように構成される。一部の実施形態では、機械学習モジュール116は、例えば、「Discovering Novel Features to Use in Machine Learning Techniques, such as Machine Learning Techniques for Diagnosing Medical Conditions」と表題が付けられた米国特許出願第15/653,433号、及び「Discovering Genomes to Use in Machine Learning Techniques」と表題が付けられた米国特許出願第15/653,431号において記載されるように実行してもよい；それらの各々は、参照によりその全体において本明細書中に組み入れられる。フォトプレチスモグラフィシグナルを他の取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルと組み合わせて、評価された動力学的特色のセットの評価において機械学習モジュール116用のトレーニングデータセット又は検証データセットにおいて使用されてもよい。フォトプレチスモグラフィシグナルは、所与の疾患状態又は異常状態、あるいはその指標についての関連ラベル122を有する。臨床的意義があると決定された場合、評価された動力学的特色（例、118又は120から）を、その後、所与の疾患又は異常状態の予測因子、あるいはその指標として使用してもよい。

【0117】

一部の実施形態では、解析エンジン114は、例えば、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルからベースラインワンドを正規化及び／又は除去するように構成された、前処理モジュールを含む。

【0118】

一部の実施形態では、システム100は、疾患又は異常状態、あるいはその指標の存在、非存在、重症度、及び／又は局在化（該当する場合）を予測及び／又は推定する際に、解析エンジン114のスコア又は種々の出力を、例えば、レポートにおいて表示するための医療提供者ポータルを含む。医師又は臨床医ポータルは、一部の実施形態では、リポジトリ（例、記憶領域ネットワーク）からレポートにアクセスし、回収するように構成される。医師又は臨床医ポータル及び／又はリポジトリは、種々のプライバシー法及び規制、例えば1996年の医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律（HIPAA）などに準拠することができる。例示的な医療提供者ポータルのさらなる記載が、「Method and System for Visualization of Heart Tissue at Risk」と表題が付けられた米国特許第10,292,596号において提供され、それは、その全体において参照により本明細書中に組み入れられる。特定の実施形態では、ポータルは、医療専門家への患者の医療情報の提示のために構成され、他の実施形態では、医療提供者ポータルは、患者、研究者、学者、及び／又は他のポータル利用者にアクセス可能にすることができる。

【0119】

心臓シグナルと生のフォトプレチスモグラフィシグナルの間の同期性評価

図1をさらに参照すると、動力学的特色抽出モジュール118は、一部の実施形態では、1つ又は複数の取得されたフォトプレチスモグラフィシグナル104aと1つ又は複数の取得された心臓シグナル104bの間の同期性の1つ又は複数の非線形動力学的特性を評価するように構成される。同期性のいくつかの例が開示されている。

【0120】

心臓の電気生理学的活動は非線形過程であり、それは、筋細胞の機械電氣的フィードバックとの協働において、非常に複雑な非線形応答を産生する[26]。これらの挙動は、正常（外因性条件への反応）である又は疾患に起因するかを問わず、心臓の非線形動力学及びカオス性に関連する非線形統計学を使用して試験し、特徴付けることができる。心臓

シグナル及びフォトプレチスモグラフィシグナルにおいて観察される動力学に基づく同期性特色は、心臓の健康状態をコード化しうるが、種々の疾患状態についての予測のための機械学習モデルをトレーニングするために使用される。

【0121】

ポアンカレマップでは、マッピング $X_{n+1} = P(X_n)$ は、トリガ（例、 Σ との交点）を使用して定義してもよく、ポアンカレ点の集合 $\{X_0, X_1, \dots, X_n\}$ を幾何学的及び／又は統計的に分析し、システムに関するより多くの情報を推論することができる。

【0122】

同期性特色例 PM#1

図5A、図5B、及び図5Cは、例証的な実施形態に従った、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の同期性の例示的な動力学的特性を例証する。具体的には、図5A、図5B、及び図5Cでは、同期性は、ヒストグラム／ポアンカレマップ分析を介して、フォトプレチスモグラフィシグナルにより定義されるランドマークを使用して決定される。

【0123】

具体的には、図5Aは、第1プロット502において、赤色フォトプレチスモグラフィシグナル302と赤外フォトプレチスモグラフィシグナル304の間で定義されるクロスオーバーランドマーク504a及び504bを示す。第2プロット506は、取得された心臓シグナル104bのチャンネルの1つとの関係におけるクロスオーバーランドマーク504a及び504bを示す。図5Aでは、X軸は時間（秒）を示し、Y軸はシグナル振幅（ミリボルト（mV））を示す。

【0124】

図5Bは、クロスオーバーランドマーク504a、504bでの心臓シグナル104bの値の分布のヒストグラムを示す。具体的には、図5Bは、それぞれの第1組及び第2組のクロスオーバーランドマーク（504a、504b）での心臓シグナルの振幅値に対応する分布508、510を示す。図5Bでは、ヒストグラムのX軸はシグナル振幅（mV）を示し、Y軸は頻度／カウントを示す。

【0125】

一部の実施形態では、動力学的特色抽出モジュール118は、ヒストグラムを生成し（例、図5Bにより生成されるように）、生成されたヒストグラムから統計的及び幾何学的特性を抽出するように構成される。一部の実施形態では、抽出されたヒストグラムの特色は、例えば、最頻値、標準偏差（standard deviation）、歪度、尖度、及び相互情報を含むが、それらに限定しない。最頻値は、日付設定において最もしばしば現れるデータ値のセットを指す。歪度は、その平均値に関するデータセットの確率分布の非対称性の尺度を指す。尖度は、分布曲線のピークの鋭さを指す。一部の実施形態では、相互情報は、取得されたシグナルにおける情報の確率的依存性を定量化するために使用され、最初に各々の時系列のヒストグラムの確率正規化を算出し、次に2つの時系列の2次元ヒストグラムを構築し、正規化することにより決定される。2つの確率変数XとYの間の相互情報 $I(X, Y)$ は、式1により定義される別の変数Yを仮定し、1つの確率変数、例えばXの不確実性における低下の量でありうる。

【数1】

$$I(X, Y) = \sum_{y \in Y} \sum_{x \in X} p(x, y) \log \left(\frac{p(x, y)}{p(x)p(y)} \right) \quad (\text{式1})$$

【0126】

式5において、 $p(\cdot, \cdot)$ は、指定された変数にわたる確率分布である。

【0127】

図5Cは、クロスオーバーランドマーク504a及び504bでの心臓シグナル104bの値のポアンカレマップ512を示す。すなわち、ポアンカレマップは、クロスオーバ

ーランドマーク 504a、504b により定義されるトリガに基づいて、心臓シグナル 104b の値、又はチャンネルの少なくとも 1 つを記録する。図 5C において、x 軸及び y 軸は、各々が、サイクルからサイクルへの心臓シグナルについての振幅値における差を示す。

【0128】

一部の実施形態では、ポアンカレマップ 512 を生成するために、システムは、フォトプレチスモグラフィシグナルの間に形成されたクロスオーバーランドマーク点での心臓シグナルの振幅値の点 $[x_i, x_{i-1}]$ (例、 (x_0, x_1) 、 (x_1, x_2) など) に対する点 $[x_i, x_{i+1}]$ (例、 (x_1, x_2) 、 (x_2, x_3) など) の 2D ペアをプロット／生成する。

【0129】

一部の実施形態では、動力学的特色抽出モジュール 118 は、ポアンカレマップ 512 を生成するように構成される。ポアンカレマップ 512 の生成に続いて、動力学的特色抽出モジュール 118 は、一部の実施形態では、マップデータから幾何学的オブジェクトを生成するように構成される。図 5C では、一部の実施形態では、動力学的特色抽出モジュール 118 は、クラスタ (例、510a) に関連付けられるデータの楕円適合操作に基づいて、楕円 511 を決定する。適合された楕円に基づいて、動力学的特色抽出モジュール 118 は、一部の実施形態では、図 5D において示すように、幾何学的パラメータ、例えば、限定しないが、半軸「a」(514)、半軸「b」(516)、長軸に沿った長さ (518)、及び短軸に沿った長さ (520) など決定するよう構成される。

【0130】

動力学的特色抽出モジュール 118 によって、一部の実施形態では、他のパラメータ、例えば、とりわけ、空隙面積、表面積、多孔性、外周長、密度などが抽出されうる。

【0131】

実際に、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナル (例、ここで、取得された生シグナルは、ベースラインワンダ及び高周波ノイズを除去するために単に処理される) とフォトプレチスモグラフィシグナルにおいて定義されるトリガに基づく心臓シグナルの間の同期性は、他の疾患及び病態の中で、冠動脈疾患 (CAD)、肺高血圧症、種々の形態における心不全の存在、非存在、重症度、及び／又は局在化 (該当する場合) を評価するために使用されうる。CAD の状況では、図 5E は、CAD 陰性患者 (即ち、CAD を有さない患者) から取得されたデータセットの例示的なポアンカレマップを示す。図 5F は、CAD 陽性患者 (即ち、何らかの形態において CAD を有する患者) から取得されたデータセットの例示的なポアンカレマップを示す。CAD 陰性患者と CAD 陽性患者の間の図 5E 及び図 5F のポアンカレマップが異なることは、容易に明らかである。図 5E 及び図 5F は、フォトプレチスモグラフィシグナルにより定義されるランドマークでの心臓シグナルの振幅値から生成された例示的なポアンカレマップを示す。x 軸及び y 軸において、ポアンカレマップは、x 軸中の第 1 指標 $x-1$ 及び第 2 指標 x ならびに y 軸中の第 2 指標 x 及び第 3 指標 $x+1$ での心臓シグナルのシグナル振幅 (例、高周波及びベースラインワンダが除去されて正規化されている) を示す。実際に、ポアンカレマップにおいて、指標値により表示される時間及びデータ位置は同義であり、本明細書中で互換的に使用される。加えて、他の指標又は時間増分を使用してもよい。すなわち、所与の時間／データ点での各々の評価パラメータ (例、シグナル振幅) は、次の時間／データ点 (例、 $[x_{i-1}, x]$ 対 $[x, x_{i+1}]$) に関してポアンカレマップ中に示される。ポアンカレマップによって、このように、取得されたデータセットにおけるサイクルの間の所与のパラメータの変動 (例、最低ピークランドマークにおける変動) の解析が容易になる。同様の解析を、本明細書中で考察されるパラメータ及び特色のいずれに適用してもよい。

【0132】

図 5G 及び 5H はさらに、ポアンカレマップにおけるフォトプレチスモグラフィシグナルの分析を誘発するために使用することができる、位相空間レコーダを介して取得された 3 つの心臓シグナルに関するクロスオーバーランドマーク (504a、504b) を示す。例示的な位相空間レコーダ及びその関連付けられるプローブ位置の説明は、例えば、「

10

20

30

40

50

Method and Apparatus for Wide-Band Phase Gradient Signal Acquisition」と表題が付けられた米国特許公開第2018/0249960号において記載されており、それは、その全体において参照により本明細書中に組み入れられる。図5Gでは、データセットが、CAD陰性患者について示されている。図5Hでは、データセットが、CAD陽性患者について示されている。

【0133】

具体的には、図5Gでは、フォトプレチスモグラフィシグナルからのクロスオーバーランドマークは、一般的に、心臓シグナル104b（104b__チャンネルx、104b__チャンネルy、及び104b__チャンネルzとして示す）のP波（522）及びT波（524）に対応することが観察される。P波は、一般的に、心房収縮及び心房収縮に関連付けられる心房脱分極に対応する。T波は、一般的に、心室再分極に対応する。

10

【0134】

対照的に、図5H中に示すように、CAD陽性患者について、フォトプレチスモグラフィシグナルからのクロスオーバーランドマークがP波及びT波に関してシフトしていることが観察される。ポアンカレマップ（例、図5Cに関連して記載する）によって、疾患一本明細書では、冠動脈疾患又はCAD-の状態であると理解されるこの結果として生じるシフトの定量化、及び一部の実施形態では、視覚化が容易になる。

【0135】

図5G及び図5Hでは、フォトプレチスモグラフィシグナルのランドマークでの心臓シグナルの振幅値が対でプロットされている（例、x軸中の第1時間x-1及び第2時間xならびにy軸中の第2時間x及び第3時間x+1）。

20

【0136】

図5I、図5J、図5K、及び図5Lは、例証的な実施形態に従った、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の同期性の動力的特性の別の例を例証する。具体的には、図5Iは、健常な患者（即ち、CAD陰性患者）について、例えば、図5Aにおいて示すようなPx1及びPx2のポアンカレ点の分布のヒストグラムを示し、図5Jは、データ分布を幾何学的に特徴付ける楕円適合とともに同じデータのポアンカレマップを示す。図5Kは、健常ではない患者（即ち、CAD陽性患者）についての、例えば、図5Aにおいて示すようなPx1及びPx2のポアンカレ点の分布のヒストグラムを示し、図5Lは、対応するポアンカレマップ及び同の楕円適合を示す。

30

【0137】

これらの分布の統計的特性（例、平均値、中央値、偏差、尖度など）及び包含する楕円の幾何学的特性（例、長径及び短径ならびに傾き）を計算し、特色として使用してもよい。

【0138】

表1は、ポアンカレマップ解析PM#1に関連付けられる例示的な同期性特色抽出パラメータのリストを、それらの対応する説明として提供する。

40

50

【表 1 - 1】

表 1

パラメータ名	説明
dXDmj	P S R / E C G 「X」 チャンネルについてのポアンカレマップ P M # 1 からの楕円の長径。
dXDmn	P S R / E C G 「X」 チャンネルについてのポアンカレマップ P M # 1 からの楕円の短径。
dZDmn	P S R / E C G 「Z」 チャンネルでのポアンカレマップ解析 P M # 1 からの楕円の短径。
dYAlpha	P S R / E C G 「Y」 チャンネルでのポアンカレマップ解析 P M # 1 からの楕円の傾斜角アルファ。
dZAlpha	P S R / E C G 「Z」 チャンネルでのポアンカレマップ解析 P M # 1 からの楕円の傾斜角アルファ。
dXMean1	フォトプレチスモグラフィシグナルの第 1 交差点 / クロスオーバー点での P S R / E C G 「X」 チャンネルの振幅平均値（例、ポアンカレマップ解析 P M # 1 における）。
dXStd1	フォトプレチスモグラフィシグナルの第 1 クロスオーバーランドマークにより誘発される P S R / E C G 「X」 チャンネルの分布の標準偏差（例、ポアンカレマップ解析 P M # 1 における）。
dXStd2	フォトプレチスモグラフィシグナルの第 2 クロスオーバーランドマークにより誘発される P S R / E C G 「X」 チャンネルの分布の標準偏差（例、ポアンカレマップ解析 P M # 1 における）。
dYStd2	フォトプレチスモグラフィシグナルの第 2 クロスオーバーランドマークで誘発される P S R / E C G 「Y」 チャンネルデータの分布の標準偏差（例、ポアンカレマップ解析 P M # 1 における）。
dYKurt2	フォトプレチスモグラフィシグナルの第 2 クロスオーバーランドマークで誘発される P S R / E C G 「Y」 チャンネルデータの分布の尖度（例、ポアンカレマップ解析 P M # 1 における）。
dZKurt2	フォトプレチスモグラフィシグナルの第 2 クロスオーバーランドマークで誘発される P S R / E C G 「Y」 チャンネルデータの分布の尖度（例、ポアンカレマップ解析 P M # 1 における）。

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

dYMode2	フォトプレチスモグラフィシグナルの第 2 クロスオーバーランドマークで誘発される P S R / E C G 「Y」チャネルデータの分布の最頻値（例、ポアンカレマップ解析 P M # 1 における）。
dZMode2	フォトプレチスモグラフィシグナルの第 2 クロスオーバーランドマークで誘発される P S R / E C G 「Z」チャネルデータの分布の最頻値（例、ポアンカレマップ解析 P M # 1 における）。
dZSkew1	フォトプレチスモグラフィシグナルの第 1 クロスオーバーで誘発される P S R / E C G 「Z」チャネルデータの分布の尖度（例、ポアンカレマップ解析 P M # 1 における）。
dZSkew2	フォトプレチスモグラフィシグナルの第 2 クロスオーバーで誘発される P S R / E C G 「Z」チャネルデータの分布の尖度（例、ポアンカレマップ解析 P M # 1 における）。
dYRelStdMAD2	フォトプレチスモグラフィシグナルの第 2 クロスオーバーで誘発される P S R / E C G 「Y」チャネルデータの分布の標準偏差と中央絶対偏差（MAD）の間の相対差（例、ポアンカレマップ解析 P M # 1 における）。
dZRelStdMAD1	フォトプレチスモグラフィシグナルの第 1 クロスオーバーで誘発される P S R / E C G 「Z」チャネルデータの分布の標準偏差と中央絶対偏差（MAD）の間の相対差（例、ポアンカレマップ解析 P M # 1 における）。

【 0 1 3 9 】

同期性特色例 P M # 2

図 6 A、図 6 B、及び図 6 C は、例証的な実施形態に従った、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の同期性の例示的な動力学的特性の別のセットを例証する。図 6 A、図 6 B、及び図 6 C では、同期性は、ヒストグラム／ポアンカレマップ解析を介して、心臓シグナルにおけるランドマークを使用して決定される。

【 0 1 4 0 】

図 6 A は、取得された赤色フォトプレチスモグラフィシグナル 3 0 2 及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナル 3 0 4 に関する、取得された心臓シグナルデータセットの 1 つのチャネルを示す。x 軸は時間領域（データセットの指標カウント）を示し、y 軸は取得されたシグナルの振幅（ミリボルト）を示す。

【 0 1 4 1 】

図 6 B は、心臓シグナルの Q R S 波形（また、R ピークとして言及する）の評価ピークでのフォトプレチスモグラフィシグナルの 1 つの振幅の大きさの値のヒストグラム 6 0 4 を示す。本明細書では、赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの大きさが示されている。他の実施形態では、赤色及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの両方の振幅の大きさが記録され、統計的及び幾何学的特色について分析される。図 6 B では、ヒストグラムの X 軸はシグナル振幅（m V）を示し、Y 軸は頻度／カウントを示す。

【 0 1 4 2 】

一部の実施形態では、動力学的特色抽出モジュール 1 1 8 は、例えば、図 5 B との関係において考察されるように、ヒストグラムを生成し、生成されたヒストグラムから、統計的特性、例えば、限定しないが、最頻値、スケール、歪度、尖度、及び相互情報量などを抽出するように構成される。

【 0 1 4 3 】

図 6 C は、取得された心臓シグナルの評価 R ピークでの、取得された赤外フォトプレチスモグラフィシグナル 3 0 4 の振幅の大きさの値のポアンカレマップ 6 0 6 を示す。図 6

Cでは、心臓シグナルにおけるランドマークでのフォトプレチスモグラフィシグナルの振幅値が対でプロットされている（例、x軸中の第1時間 $x-1$ 及び第2時間 x ならびにy軸中の第2時間 x 及び第3時間 $x+1$ ）。

【0144】

ポアンカレマップ606の生成に続いて、動力学的特色抽出モジュール118は、一部の実施形態では、データから幾何学的オブジェクトを生成するように構成される。図6Cでは、動力学的特色抽出モジュール118は、クラスタ（例、510a）に関連付けられるデータの楕円適合操作に基づいて、楕円611を決定する。適合された楕円に基づいて、動力学的特色抽出モジュール118は、一部の実施形態では、図5Dとの関係において記載されるように、幾何学的パラメータ、例えば半軸「a」（514）、半軸「b」（516）の長さ、長軸に沿った長さ（518）、及び短軸に沿った長さ（520）などを決定するよう構成される。動力学的特色抽出モジュール118によって、一部の実施形態では、他のパラメータ、例えば、とりわけ、空隙面積、表面積、多孔性、外周長、密度などが抽出される。

【0145】

実際に、心臓シグナルにおいて定義されるトリガに基づく、取得された生のフォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の同期性を使用して、他の疾患、病態、及び関連病態の中で、冠動脈疾患、肺高血圧症、心不全などの存在、非存在、重症度、及び／又は局在化が評価される。

【0146】

一部の実施形態では、ポアンカレマップ512を生成するために、モジュール118は、心臓シグナルのランドマークでの（例、チャンネル「x」、「y」、又は「z」の1つでの）所与のフォトプレチスモグラフィシグナル（例、赤色又は赤外フォトプレチスモグラフィシグナル）の振幅値の点 $[x_{i-1}, x_i]$ （例、 (x_0, x_1) 、 (x_1, x_2) ）に対する点 $[x_i, x_{i+1}]$ （例、 (x_1, x_2) 、 (x_2, x_3) など）の2Dペアをプロット／生成する。

【0147】

図6Dは、例証的な実施形態に従った、CAD陰性患者のヒストグラム及びポアンカレマップの結果を示す。具体的には、図6Dは、取得された心臓シグナル104bの1つのRピークでの取得された赤色フォトプレチスモグラフィシグナルの振幅の大きさの値から生成された、CAD陰性患者のヒストグラム608及びポアンカレマップ610ならびに取得された心臓シグナル104bの1つのRピークでの取得された赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの振幅の大きさの値から生成されたヒストグラム612及びポアンカレマップ614を示す。ヒストグラム608、612では、ヒストグラムのX軸はシグナル振幅（mV）を示し、Y軸は周波数／カウントを示す。ポアンカレマップ610、610a、614、614aでは、x軸及びy軸は、各々が、心臓シグナルにおけるランドマークでのフォトプレチスモグラフィシグナルの振幅値をペアでプロットしたものとして示す（例、x軸中の第1時間 $x-1$ 及び第2時間 x ならびにy軸中の第2時間 x 及び第3時間 $x+1$ ）。プロットはまた、所与のデータセットについて表示される指標値に関して行うことができる。

【0148】

図6Eは、例証的な実施形態に従った、CAD陽性患者のヒストグラム及びポアンカレマップの結果を示す。具体的には、図6Eは、取得された心臓シグナル104bの1つのRピークでの取得された赤色フォトプレチスモグラフィシグナルの振幅の大きさの値から生成された、CAD陽性患者のヒストグラム616及びポアンカレマップ618ならびに取得された心臓シグナル104bの1つのRピークでの取得された赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの振幅の大きさの値から生成されたヒストグラム620及びポアンカレマップ622を示す。ヒストグラム616、620では、ヒストグラムのX軸はシグナル振幅（mV）を示し、Y軸は周波数／カウントを示す。ポアンカレマップ618、618a、622、622aでは、x軸及びy軸は、各々が、心臓シグナルにおけるランドマ

クでのフォトプレチスモグラフィシグナルの振幅値をペアでプロットしたものとして示す（例、 x 軸中の第 1 時間 $x-1$ 及び第 2 時間 x ならびに y 軸中の第 1 時間 x 及び第 3 時間 $x+1$ ）。プロットはまた、所与のデータセットについて表示される指標値に関して行うことができる。

【0149】

表 2 は、ポアンカレマップ解析 PM # 2 に関連付けられる例示的な同期性特色抽出パラメータのリストを、それらの対応する説明として提供する。

【表 2】

表 2

dDmjL	心臓シグナルの R ピークでの赤外フォトーフोटプレチスモグラフィシグナルの振幅から由来するポアンカレマップにおける楕円の長径（例、ポアンカレマップ解析 PM # 2 による）。	10
dDmjU	心臓シグナルの R ピークでの赤色フォトーフोटプレチスモグラフィシグナルの振幅から由来するポアンカレマップにおける楕円の長径（例、ポアンカレマップ解析 PM # 2 による）。	
dDmnU	心臓シグナルの R ピークでの赤色フォトーフोटプレチスモグラフィシグナルの振幅から由来するポアンカレマップにおける楕円の短径（例、ポアンカレマップ解析 PM # 2 による）。	
dAlphaL	心臓シグナルの R ピークでの赤外フォトーフोटプレチスモグラフィシグナルの振幅から由来するポアンカレマップにおける楕円の傾斜角アルファ（例、ポアンカレマップ解析 PM # 2 による）。	20
dAlphaU	心臓シグナルの R ピークでの赤色フォトーフोटプレチスモグラフィシグナルの振幅から由来するポアンカレマップにおける楕円の傾斜角アルファ（例、ポアンカレマップ解析 PM # 2 による）。	
dKurtL	赤外フォトプレチスモグラフィシグナルのポアンカレマップ解析「PM 2」のヒストグラムの尖度。	
dMeanL	赤外フォトプレチスモグラフィシグナルのポアンカレマップ解析「PM 2」のヒストグラムの平均値。	
dMeanU	赤色フォトプレチスモグラフィシグナルのポアンカレマップ解析 PM # 2 のヒストグラムの平均値。	30
dModeLP	赤外フォトプレチスモグラフィシグナルについてのポアンカレマップ解析 PM # 2 の分布（ヒストグラム）の最頻値。	
dModeUP	赤外フォトプレチスモグラフィシグナルについてのポアンカレマップ解析 PM # 2 の分布（ヒストグラム）の最頻値。	
dStdU	赤色フォトプレチスモグラフィシグナルについてのポアンカレマップ解析 PM # 2 のヒストグラムの標準偏差。	

【0150】

同期性特色例 PM # 3

図 7 A、図 7 B、及び図 7 C は、例証的な実施形態に従った、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の同期性のさらに他の例示的な動力学的特性を例証する。図 7 A、図 7 B、及び図 7 C では、同期性は、ヒストグラム／ポアンカレマップ解析を介して、1 つ又は複数の心臓シグナルにおける及び 1 つ又は複数のフォトプレチスモグラフィシグナルにおけるランドマークの間の位相関係を使用して決定される。

【0151】

具体的には、図 7 A は、第 1 プロット 702 において、図 5 A との関係において記載されるように、クロスオーバーランドマーク 504 a 及び 504 b が赤色フォトプレチスモグラフィシグナル 302 と赤外フォトプレチスモグラフィシグナル 304 の間で定義され

10

20

30

40

50

ることを示す。第2プロット704は、取得された心臓シグナル104bのチャンネルの1つとの関係におけるクロスオーバーランドマーク504a及び504bを示す。プロット704はさらに、心臓シグナル104bの位相差Rピーク602（「TP」706及び「TT」708として示す）ならびにフォトプレチスモグラフィシグナルのクロスオーバーランドマーク504a及び504bを示す。x軸は時間領域（データセットの指標カウント）を示し、y軸は取得されたシグナルの振幅（ミリボルト）を示す。

【0152】

図7Bは、心臓シグナル104bとそれぞれのクロスオーバーランドマーク504a及び504bの間の位相関係の分布のヒストグラムを示す。具体的には、図7Bは、心臓シグナルのRピークと第1及び第2セットのクロスオーバーランドマーク（504a、504b）の間の位相関係に対応する分布710、712を示す。図7Bでは、ヒストグラムのX軸はシグナル振幅（ビン数）を示し、Y軸は周波数／カウントを示す。

10

【0153】

一部の実施形態では、動力学的特色抽出モジュール118は、ヒストグラムを生成し（例、図5Bにより生成されるように）、生成されたヒストグラムから統計的及び幾何学的特性を抽出するように構成される。一部の実施形態では、抽出されたヒストグラムの特色は、例えば、最頻値、標準偏差、歪度、尖度、及び相互情報を含むが、それらに限定しない。本明細書中で使用する用語「最頻値」は、日付設定において最もしばしば現れるデータ値のセットを指す。本明細書中で使用する用語「歪度」は、その平均値に関するデータセットの確率分布の非対称性の尺度を指す。本明細書中で使用する用語「尖度」は、分布曲線のピークの鋭さを指す。

20

【0154】

図7Cは、心臓シグナル104bとそれぞれのクロスオーバーランドマーク504a及び504bの間の位相関係のポアンカレマップ714を示す。図7Cでは、フォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間で定義されるTP間隔及びTT間隔の時間値が対でプロットされている（例、x軸中の第1時間 $x-1$ 及び第2時間 x ならびにy軸中の第2時間 x 及び第3時間 $x+1$ ）。

【0155】

図7Cでは、心臓シグナルにおけるランドマークでのフォトプレチスモグラフィシグナルの振幅値（例、ビット）が対でプロットされている（例、x軸中の第1時間 $x-1$ 及び第2時間 x ならびにy軸中の第2時間 x 及び第3時間 $x+1$ ）。

30

【0156】

すなわち、ポアンカレマップ714を生成するために、システムは、TT間隔指標／時間の点 $[x_i, x_{i+1}]$ （例、 (x_1, x_2) 、 (x_2, x_3) など）に対するTP間隔指標／時間の点 $[x_i, x_{i+1}]$ （例、 (x_1, x_2) 、 (x_2, x_3) など）の2Dペアをプロット／生成する。

【0157】

一部の実施形態では、動力学的特色抽出モジュール118は、ポアンカレマップ714を生成するように構成される。ポアンカレマップ714の生成に続いて、動力学的特色抽出モジュール118は、一部の実施形態では、マップデータから幾何学的オブジェクトを生成するように構成される。図7Cでは、一部の実施形態では、動力学的特色抽出モジュール118は、クラスタ（例、712a）に関連付けられるデータの楕円適合操作に基づいて、楕円716を決定する。適合された楕円に基づいて、動力学的特色抽出モジュール118は、一部の実施形態では、図5Dにおいて示すように、幾何学的パラメータ、例えば、限定しないが、半軸「a」（514）、半軸「b」（516）、長軸に沿った長さ（518）、及び短軸に沿った長さ（520）などを決定するよう構成される。

40

【0158】

動力学的特色抽出モジュール118によって、一部の実施形態では、他のパラメータ、例えば、とりわけ、空隙面積、表面積、多孔性、外周長、密度などが抽出されうる。

【0159】

50

実際に、フォトプレチスモグラフィシグナルにおける及び心臓シグナルにおけるランドマークの間の位相関係に基づく、1つ又は複数の取得された生のフォトプレチスモグラフィシグナルと1つ又は複数の心臓シグナルの間の同期性を使用し、他の疾患、病態、及び関連病態の中で、冠動脈疾患、肺高血圧症、心不全の存在、非存在、重症度、及び／又は局在化（該当する場合）について評価しうる。図7Dは、CAD陰性患者から取得されたデータセットの例示的なポアンカレマップを示す。図7Eは、CAD陽性患者から取得されたデータセットの例示的なポアンカレマップを示す。

【0160】

図7Dは、例証的な実施形態に従った、CAD陰性患者のヒストグラム及びポアンカレマップの結果を示す。具体的には、図7Dは、取得された赤外フォトプレチスモグラフィシグナルと、取得された心臓シグナル104bの1つのRピークの間の位相関係（例、TP及びTT）から生成された、CAD陰性患者のヒストグラム716及びポアンカレマップ718を示す。

10

【0161】

図7Eは、例証的な実施形態に従った、CAD陽性患者のヒストグラム及びポアンカレマップの結果を示す。具体的には、図7Eは、取得された赤外フォトプレチスモグラフィシグナルと、取得された心臓シグナル104bの1つのRピークの間の位相関係（例、TP間隔及びTT間隔に基づく）から生成された、CAD陽性患者のヒストグラム720及びポアンカレマップ722を示す。ポアンカレマップ718a及び722aは、それぞれのプロット718及び722における適合された楕円をさらに示す。

20

【0162】

図7F、図7G、図7H、及び図7Iは、例証的な実施形態に従った、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の同期性の他の例示的な動力学的特性を例証する。具体的には、図7Fは、フォトプレチスモグラフィシグナルにおける事前に定義されたランドマークと、健常な患者（即ち、CAD陰性患者）についての心臓シグナルの間の時間間隔（図7Aにおいて示す時間間隔について）の分布を示すヒストグラムであり、図7Gは、データ分布を幾何学的に特徴付ける楕円適合とともに同じデータのポアンカレマップを示す。図7Hは、フォトプレチスモグラフィシグナルにおける事前に定義されたランドマークと、健常ではない患者（即ち、CAD陽性患者）についての心臓シグナルの間の時間間隔（図7Aにおいて示す時間間隔について）の分布を示すヒストグラムであり、図7Iは、対応するポアンカレマップ及び同の楕円適合を示す。

30

【0163】

表3は、ポアンカレマップ解析PM#3に関連付けられる例示的な同期性特色抽出パラメータのリストを、それらの対応する説明として提供する。

【表3-1】

表3

dDmjLUXR	i) 心臓シグナルにおけるRピークとii) 取得された赤色及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの間のクロスオーバーランドマークの間の時間間隔TT及びTPにおける差から由来するポアンカレマップにおける楕円の長径（例、例示的なポアンカレマップ解析PM#3による）。
----------	--

40

【表 3 - 2】

dDmnLUXR	i) 心臓シグナルにおける R ピークと i i) 取得された赤色及び赤外フォトフォトプレチスモグラフィシグナルの間のクロスオーバーランドマークの間の時間間隔 T T 及び T P における差から由来するポアンカレマップにおける楕円の短径 (例、例示的なポアンカレマップ解析 P M # 3 による)。
dMeanLURP1	T P 時間間隔の平均値 (P S R / E C G X チャンネルの R ピークと、ポアンカレマップ解析 P M # 3 ランドマークにおける赤色及び赤外フォトフォトプレチスモグラフィシグナルの間の第 1 クロスオーバーランドマークの間の時間間隔)。
dMeanLURP2	T T 時間間隔の平均値 (P S R / E C G X チャンネルの R ピークと、ポアンカレマップの例示的な解析 P M # 3 ランドマークにおける赤色及び赤外フォトフォトプレチスモグラフィシグナルの間の第 2 クロスオーバーランドマークの間の時間間隔)。
dModeLURP1	赤色フォトプレチスモグラフィシグナルについての T P 時間間隔 (P S R / E C G X チャンネルの R ピークと、ポアンカレマップ解析 P M # 3 ランドマークの第 1 発生) の最頻値。
dModeLURP2	T T 時間間隔の最頻値 (P S R / E C G X チャンネルの R ピークと、赤色フォトプレチスモグラフィシグナルについてのポアンカレマップ解析 P M # 3 ランドマークの第 2 発生) の間の時間間隔)。
dSkewLURP1	T P 時間間隔の歪度 (P S R / E C G X チャンネルの R ピークと、ポアンカレマップ解析 P M # 3 ランドマークの第 1 発生) の間の時間間隔)。
dStdLURP2	T T 時間間隔の標準偏差 (P S R / E C G X チャンネルの R ピークと、ポアンカレマップ解析 P M # 3 ランドマークの第 2 発生) の間の時間間隔)。
dRelMeanMedDiffLURP1	ポアンカレマップ解析 P M # 3 から由来する 2 つのヒストグラム (T P についての 1 つ及び T T についての 1 つ) の平均値 - 中央値 / 平均値の比率 (例、図 7 B による)。

10

20

30

【0164】

同期性特色例 # 4

図 8 A、図 8 B、及び図 8 C は、例証的な実施形態に従った、1 つ又は複数の取得されたフォトプレチスモグラフィシグナルと 1 つ又は複数の心臓シグナルの間の同期性の例示的な動力学的特性の別のセットを例証する。図 8 A、図 8 B、及び図 8 C では、同期性は、位相解析を介して、心臓シグナルにおけるランドマークを使用して決定される。

40

【0165】

図 8 A は、1 つの R ピーク (例、602) から次の R ピーク (例、602) までの 1 つの完全な回転 / 期間において定義される心臓シグナル 104 b の位相 802 を示し、位相データを生成するために使用される、基礎となる心臓シグナルデータセットの上に重ねて示されている。

【0166】

図 8 B は、1 つの完全な回転 / 期間において定義される赤色及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの位相 804、806 を示す。赤色フォトプレチスモグラフィシグナル

50

及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの位相は、ヒルベルト変換を使用して $-\pi$ から π (y 軸) まで示され; x 軸は時間 (データセットの指標カウント) である。図 8 B において示すように、2 つの位相、赤色及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルは同時であり、2 つが同期的であることを示している。

【0167】

図 8 C は、フォトプレチスモグラフィシグナルの期間と心臓シグナルの期間の差により決定される、心臓シグナルとフォトプレチスモグラフィシグナルの 1 つの間の位相差を示す。図 8 C では、x 軸は時間 (データセットの指標カウント) を示し、y 軸は算出された差の大きさの値を示す。

【0168】

実際に、心臓シグナルとフォトプレチスモグラフィシグナルの間の位相差に基づく、取得された生のフォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の同期性を使用し、他の疾患、病態、及び関連病態の中で、冠動脈疾患、肺高血圧症、心不全の存在、非存在、重症度、及び／又は局在化 (該当する場合) について評価しうる。

【0169】

図 8 D は、取得された赤外フォトプレチスモグラフィシグナル 304 と取得された心臓シグナル 104 b の間に生成された CAD 陰性患者 (即ち、冠動脈疾患の陰性診断を有する患者) の位相差解析を示す。具体的には、図 8 D は、心臓シグナルの期間 802 及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの期間 804 のプロット 808 を示す。プロット 808 では、x 軸は時間 (データセットの指標カウント) であり、y 軸は位相 (ラジアン) を示す。プロット 810 は、期間 802 と 804 の間の算出されたラグを示す。一部の実施形態では、時間／指標ラグは、2 つのシグナルの間の相互相関を介して算出される。ラグは、最大相互相関 (又は最小相互相関) をもたらすために、1 つのシグナルが、他に関してシフトする必要がある時間間隔である。プロット 810 では、x 軸は時間 (データセットの指標カウント) であり、y 軸は相互相関値 (単位なし) を示す。

【0170】

プロット 812 は、プロット 810 の差分データの周波数解析を示す。プロット 812 では、x 軸は周波数 (Hz 単位) であり、y 軸はシグナルの相対振幅である。プロット 814 は、赤外フォトプレチスモグラフィシグナル 304 と心臓シグナル 104 b の間の差を示す。プロット 814 では、x 軸は時間 (データセットの指標カウント) である。プロット 816 は、プロット 814 の差分データのフィルタリングされたバージョンを示す。プロット 818 は、プロット 816 のフィルタリングされた差分データのヒストグラムを示す。ヒストグラム 818 では、ヒストグラムの x 軸は、差の振幅 (差分データから由来するビン) を示し、y 軸は周波数／カウントを示す。

【0171】

図 8 E は、取得された赤外フォトプレチスモグラフィシグナル 304 と取得された心臓シグナル 104 b の間で生成された CAD 陽性患者の位相差解析を示す。具体的には、図 8 E は、心臓シグナルの期間 802 及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの期間 804 のプロット 820 を示す。プロット 820 では、x 軸は時間 (データセットの指標カウント) であり、y 軸は位相 (ラジアン) を示す。プロット 822 は、期間 802 と 804 の間の算出されたラグを示す。プロット 824 は、プロット 822 の差分データの周波数解析を示す。プロット 822 では、x 軸は時間 (データセットの指標カウント) であり、y 軸は相互相関値 (単位なし) を示す。プロット 824 では、x 軸は周波数 (Hz 単位) であり、y 軸はシグナルの相対振幅である。プロット 826 は、赤外フォトプレチスモグラフィシグナル 304 と心臓シグナル 104 b の間のフィルタリングされた差を示す。プロット 826 では、x 軸は時間 (データセットの指標カウント) である。プロット 828 は、プロット 824 のフィルタリングされた差分データのヒストグラムを示す。ヒストグラム 828 では、ヒストグラムの x 軸は、差の振幅 (差分データから由来するビン) を示し、y 軸は周波数／カウントを示す。

【0172】

10

20

30

40

50

表 4 は、位相解析 # 4 に関連付けられる例示的な同期性特色抽出パラメータのリストを、それらの対応する説明として提供する。

【表 4】

表 4

dPhiDiffXL1Med	フォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の位相差後の部分 1 分布に属する位相差分布の中央値は、2 つの部分に分割される：より高い平均値平均値を伴う部分 1。
dPhiDiffXL2Med	フォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の位相差後の部分 1 分布に属する位相差分布の中央値は、2 つの部分に分割される：ここでは、より低い平均値を伴う部分 2。
dPhiDiffXL1Std	フォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の位相差後の部分 2 分布に属する位相差分布の標準偏差は、2 つの部分に分割される：より高い平均値を伴う部分 1。
dPhiDiffXL2Std	フォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の位相差後の部分 2 分布に属する位相差分布の標準偏差は、2 つの部分に分割される：より高い平均値を伴う部分 1 及びより低い平均値を伴う部分 2。
dPhiDiffXLMean	フォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の位相差分布についての全分布の平均値。
dPTT	パルス通過時間：P S R / E C G X チャンルの位相と赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの位相の間の時間差（ラグ）。

【 0 1 7 3 】

機械学習ベースの分類器

機械学習技術によって、入力データのセットに基づいて結果が予測される。例えば、機械学習技術は、パターン及び画像を認識し、医学的診断を補足するなどのために使用されている。一部の機械学習技術は、データのトレーニングセット（即ち、観測のデータセット、その各々において、予測される結果が公知である）を使用して生成される一連の特色に依存し、その各々が、観測されたデータの一部の測定可能な側面を表し、1 つ又は複数の予測モデルを生成し、調整する。例えば、観察されたシグナル（例、多数の対象からの心臓シグナル、プレチスモグラフィシグナル、又は他の生物物理学的シグナルを単独で又は任意の数の組み合わせにおいて）を解析し、これらのシグナルに関する頻度、平均値、及び他の統計情報を収集してもよい。機械学習技術では、これらの特色を使用し、これらの特色を 1 つ又は複数の病態、例えばある形態の心血管疾患又は病態（例、冠動脈疾患、心不全、肺高血圧症などを含む）などに分類又は関連させるモデルを生成及び調整し、次に、そのモデルをデータ、例えば 1 名又は複数名のヒトの生物物理学的データなどに適用し、そうでなければ同程度に検出可能又は理解可能にはならないであろう 1 つ又は複数の疾患又は病態（本明細書中に記載される）の存在、非存在、重症度を検出する及び／又はその理解を得うる。従来、心血管疾患の状況では、これらの特色は、従来の心電図シグナルから手動で選択され、領域専門家と働くデータ科学者により組み合わせられる。

【 0 1 7 4 】

機械学習の実施形態の例は、限定しないが、決定木、ランダムフォレスト、SVM、ニューラルネットワーク、線形モデル、ガウス過程、最近傍法、SVM、及びナイーブベイズを含む。本開示の一部の実施形態では、機械学習技術は、例えば、「Discovering Novel Features to Use in Machine Learning Techniques, such as Machine Learning T

techniques for Diagnosing Medical Conditions」と表題が付けられた米国特許出願第15／653,433号、及び「Discovering Genomes to Use in Machine Learning Techniques」と表題が付けられた米国特許出願第15／653,431号において記載されるように実行してもよい；それらの各々は、参照によりその全体において本明細書中に組み入れられる。

【0175】

実験結果及び他の実施形態

図9は、例証的な実施形態に従って、疾患又は異常状態の存在、非存在、重症度、及び／又は局在化（該当する場合）、あるいはその指標を示す1つ又は複数のフォトプレチスモグラフィシグナル（赤色フォトプレチスモグラフィシグナル及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナル）及び1つ又は複数の心臓シグナルのポアンカレ及び位相分析から抽出された特定の動力学的特色の臨床予測値を示す試験からの実験結果を示す。

【0176】

本試験では、候補特色を、t検定、相互情報量、又はAUCを使用して評価した。t検定を、正常なLVEDPの帰無仮説及び陰性の冠動脈疾患の帰無仮説に対して行った。t検定は、未知の分散を伴う2つの集団からの2つのサンプル平均値の間に差があるか否かを決定することができる統計検定である。t検定の出力は、p値として公知の無次元量である。小さなp値（典型的には ≤ 0.05 ）は、帰無仮説に対する強いエビデンスを示す。本試験は、置換を伴うランダムサンプリング（ブートストラッピング）を使用して検定セットを生成した。

【0177】

相互情報量を行って、上昇した又は異常なLVEDPの依存性あるいは特定の特色セットでの有意な冠動脈疾患を評価した。相互情報量は、2つの確率変数間での相互依存性の情報理論的な尺度を指す。MIをピンの数により正規化し、高い及び低いMIを、

【数2】

$$\frac{\text{normMI}}{\text{最大 (normMInoise)}}$$

の高値及び低値として算出する。選択された特色は、1.0より大きい高値及び1.0より大きい低値を有する。

【0178】

表1は、ポアンカレマップ解析PM#1に関連付けられる図9の評価された同期性抽出パラメータの各々の説明を提供する。表2は、ポアンカレマップ解析PM#2に関連付けられる図9の評価された同期性抽出パラメータの各々の説明を提供する。表3は、ポアンカレマップ解析PM#3に関連付けられる図9の評価された同期性抽出パラメータの各々の説明を提供する。

【0179】

表4は、位相解析例#4に関連付けられる図9の評価された同期性抽出パラメータの各々の説明を提供する。パラメータは倍精度変数として構成してもよい。

【0180】

ポアンカレマップ解析#1の特色についての実験結果

上で考察するように、表1は、ポアンカレマップ解析PM#1に関連付けられる図9の評価された同期性抽出パラメータの各々の説明を提供する。図9は、ポアンカレマップ解析PM#1によりポアンカレプロットから抽出された種々の幾何学的及び統計的特色が、本明細書中に記載するように、冠動脈疾患及び上昇した又は異常なLVEDP（疾患及び／又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる）の存在、非存在、重症度、及び／又は局在化（該当する場合）を予測及び／又は推定する際に潜在的な臨床的関連性を有することを示す。

【0181】

具体的には、図9（ならびに表1－A及び表1－B中に再現される）は、PSR／ECG「x」チャンネル（「dXDmj」及び「dXDmn」として示す）についてのポアンカレマップPM#1からの生成された楕円の長径及び短径が、上昇した又は異常なLVED（疾患及び／又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる）の存在、非存在、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、それぞれ0.012及び0.003のt検定p値を有することを示す。さらに、図9は、PSR／ECG「z」チャンネル（「dZDmn」として示す）についてのポアンカレマップPM#1からの生成された楕円の短径が、上昇した又は異常なLVED（それは、疾患及び／又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を予測／推定する際に0.037のt検定p値を有することを示す。小さなp値（典型的には ≤ 0.05 ）は、帰無仮説（即ち、上昇した又は異常なLVEDPの存在がない；上昇した又は異常なLVEDPを伴わない正常なデータセット）に対する強いエビデンスを示す。

10

【表5】

表1－A

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dXDmj	LVEDP	女性	0.012
説明：PSR／ECG「X」チャンネルについてのポアンカレマップPM#1からの楕円の長径。			

20

【表6】

表1－B

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dXDmn	LVEDP	女性	0.003
dZDmn	LVEDP	男女	0.037
説明：PSR／ECG「X」及び「Z」チャンネルについてのポアンカレマップPM#1からの楕円の短径。			

【0182】

30

さらに、図9（ならびに表1－C中に再現される）は、PSR／ECG「y」及び「z」チャンネル（「dYAlpha」及び「dZAlpha」として示す）でのポアンカレマップ解析PM#1からの楕円の傾斜角アルファが、冠動脈疾患の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、0.049のt検定p値；上昇した又は異常なLVED（疾患及び／又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる）の存在、非存在、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、0.039のt検定p値を有することを示す。小さなp値（典型的には ≤ 0.05 ）は、帰無仮説（即ち、上昇した又は異常なLVEDPの存在がない）に対する強いエビデンスを示す。

【表7－1】

40

表1－C

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dYAlpha	CAD	男女	0.049
dZAlpha	LVEDP	男性	0.039

【表7－2】

説明：PSR／ECG「Y」及び「Z」チャンネルでのポアンカレマップ解析PM#1からの楕円の傾斜角アルファ。

50

【0183】

さらに、図9（及び表1-D中に再現される）は、フォトプレチスモグラフィシグナルの第1交差点／クロスオーバー点でのPSR／ECG「x」チャネル（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）（「dXMean1」として示す）の振幅平均値が、特定の集団における冠動脈疾患の存在、非存在、局在化、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、それぞれ0.00064のt検定p値及び0.548のAUC値；0.011のt検定p値及び0.518のAUC値を有することを示す。小さなp値（典型的には ≤ 0.05 ）は、帰無仮説（即ち、上昇した又は異常なLVEDPの存在がない）に対する強いエビデンスを示し；0.5より大きなAUCは、CADの存在を示す際に有意性を有する（それは、血管造影による70%より大きい狭窄又はフローワイヤによる0.80未満のフラクシオンフローを有するとして定義される）。

10

【表8】

表1-D

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値	ROC-AUC
dXMean1	CAD	女性	0.00064	0.548
	CAD	女性	0.011	0.518
説明：フォトプレチスモグラフィシグナルの第1交差点／クロスオーバー点でのPSR／ECG「X」チャネルの振幅平均値（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）。				

20

【0184】

また、図9（ならびに表1-E、表1-F、及び表1-G中に再現される）は、フォトプレチスモグラフィシグナルの第1及び第2クロスオーバーランドマークにより誘発されるPSR／ECG「x」チャネル（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）（「dXStd1」及び「dXStd2」として示す）の分布の標準偏差が、上昇した又は異常なLVED（疾患及び／又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる）の存在、非存在、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、それぞれ0.037及び0.042のt検定p値を有することを示す。さらに、図9は、フォトプレチスモグラフィシグナルの第2クロスオーバーランドマークにより誘発されるPSR／ECG「y」チャネル（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）（「dYStd2」として示す）の分布の標準偏差が、冠動脈疾患の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測／推定する際に、1.143の相互情報量値を有することを示す。1.0より大きい相互情報量は有意性を有し；0.05未満のp値は有意性を有する。

30

【表9】

表1-E

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dXStd1	LVEDP	女性	0.037
説明：フォトプレチスモグラフィシグナルの第1クロスオーバーランドマークにより誘発されるPSR／ECG「X」チャネルの分布の標準偏差（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）。			

40

【表10-1】

表1-F

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dXStd2	LVEDP	男女	0.042

50

【表 10 - 2】

説明：フォトプレチスモグラフィシグナルの第2クロスオーバーランドマークにより誘発されるPSR/ECG「X」チャンネルの分布の標準偏差（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）。

【表 11】

表 1 - G

特色名	疾患状態	性別	相互情報量
dYStd2	CAD	男性	1.143
説明：フォトプレチスモグラフィシグナルの第2クロスオーバーランドマークで誘発されるPSR/ECG「Y」チャンネルデータの分布の標準偏差（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）。			

10

【0185】

さらに、図9（及び表1 - H中に再現される）は、フォトプレチスモグラフィシグナルの第2クロスオーバーランドマークにより誘発されるPSR/ECG「y」チャンネル（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）（「dYKurt2」として示す）の分布の尖度が、冠動脈疾患の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測／推定する際に、それぞれ1.061の相互情報量を有することを示す。1.0より大きい相互情報量は、有意性を有する。

20

【表 12】

表 1 - H

特色名	疾患状態	性別	相互情報量
dYKurt2	CAD	男性	1.061
説明：フォトプレチスモグラフィシグナルの第2クロスオーバーランドマークで誘発されるPSR/ECG「Y」チャンネルデータの分布の尖度（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）。			

30

【0186】

さらに、図9（及び表1 - I中に再現される）は、フォトプレチスモグラフィシグナルの第2クロスオーバーランドマークにより誘発されるPSR/ECG「z」チャンネル（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）（「dZKurt2」として示す）の分布の尖度が、上昇した又は異常なLVED（疾患及び／又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる）の存在、非存在、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、1.076の相互情報量値；冠動脈疾患の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、1.192の相互情報量値を有することを示す。1.0より大きい相互情報量は、有意性を有する。

40

【表 13】

表 1 - I

特色名	疾患状態	性別	相互情報量
dZKurt2	LVEDP	男女	1.076
	CAD	女性	1.192
説明：フォトプレチスモグラフィシグナルの第2クロスオーバーランドマークで誘発されるPSR/ECG「Y」チャンネルデータの分布の尖度（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）。			

【0187】

さらに、図9（及び表1 - J中に再現される）は、フォトプレチスモグラフィシグナル

50

の第2クロスオーバーランドマークにより誘発されるPSR/ECG「y」及び「z」チャンネル（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）（「dYMode2」及び「dZMode2」として示す）の分布の最頻値が、冠動脈疾患の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測／推定する際に、それぞれ1.104及び1.036の相互情報量値を有することを示す。1.0より大きい相互情報量は、有意性を有する。

【表14】

表1-J

特色名	疾患状態	性別	相互情報量
dYMode2	CAD	男女	1.104
dZMode2	CAD	男性	1.036
説明：フォトプレチスモグラフィシグナルの第2クロスオーバーランドマークで誘発されるPSR/ECG「Y」及び「Z」チャンネルデータの分布の最頻値（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）。			

10

【0188】

さらに、図9（ならびに表1-K及び表1-L中に再現される）は、フォトプレチスモグラフィシグナルの第1及び第2クロスオーバーランドマークにより誘発されるPSR/ECG「z」チャンネル（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）（「dZSkew1」及び「dZSkew2」として示す）の分布の最頻値が、冠動脈疾患の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、それぞれ1.094及び1.058の相互情報量値を有することを示す。1.0より大きい相互情報量は、有意性を有する。

20

【表15】

表1-K

特色名	疾患状態	性別	相互情報量
dZSkew1	CAD	女性	1.094
説明：フォトプレチスモグラフィシグナルの第1クロスオーバーランドマークで誘発されるPSR/ECG「Z」チャンネルデータの分布の尖度（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）。			

30

【表16】

表1-L

特色名	疾患状態	性別	相互情報量
dZSkew2	CAD	男女	1.058
説明：フォトプレチスモグラフィシグナルの第2クロスオーバーランドマークで誘発されるPSR/ECG「Z」チャンネルデータの分布の尖度（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）。			

40

【0189】

また、図9（及び表1-M中に再現される）は、フォトプレチスモグラフィシグナルの第2クロスオーバーランドマークで誘発されるPSR/ECG「y」チャンネル（例、ポアンカレマップ解析PM#1における）（「dYRelStdMAD2」として示す）の分布の標準偏差と中央絶対偏差の間の相対差が、上昇した又は異常なLVED（疾患及び／又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる）の存在、非存在、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、0.042のt検定p値及び1.048の相互情報量値を有することを示す。

50

【表 17-1】

表 1-M

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値	相互情報量
-----	------	----	----------	-------

【表 17-2】

dYRelStdMAD2	CAD	男性	0.042	1.048
説明：フォトプレチスモグラフィシグナルの第 2 クロスオーバーランドマークで誘発される P S R / E C G 「Y」チャンネルデータの分布の標準偏差と中央絶対偏差 (MAD) の間の相対差 (例、ポアンカレマップ解析 P M # 1 における)。				

10

【0190】

さらに、図 9 (及び表 1 - N 中に再現される) は、フォトプレチスモグラフィシグナルの第 1 クロスオーバーランドマークで誘発される P S R / E C G 「z」チャンネル (例、ポアンカレマップ解析 P M # 1 における) (「d Z R e l S t d M A D 1」として示す) の分布の標準偏差と中央絶対偏差の間の相対差が、上昇した又は異常な L V E D (疾患及び／又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる) の存在、非存在、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、0.041 の t 検定 p 値を有することを示す。0.05 未満の p 値は有意性を有し；1.0 より大きい相互情報量値は有意性を有する。

20

【表 18】

表 1-N

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dZRelStdMAD1	LVEDP	女性	0.041
説明：フォトプレチスモグラフィシグナルの第 1 クロスオーバーランドマークで誘発される P S R / E C G 「Z」チャンネルデータの分布の標準偏差と中央絶対偏差 (MAD) の間の相対差 (例、ポアンカレマップ解析 P M # 1 における)。			

【0191】

ポアンカレマップ解析 # 2 の特色についての実験結果

上で考察するように、表 2 は、ポアンカレマップ解析 P M # 2 に関連付けられる図 9 の評価された同期性抽出パラメータの各々の説明を提供する。図 9 は、ポアンカレマップ解析 P M # 2 によりポアンカレプロットから抽出された種々の幾何学的及び統計的特色が、本明細書中に記載するように、冠動脈疾患及び上昇した又は異常な L V E D (疾患及び／又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる) の存在を予測する際に潜在的な臨床的関連性を有することを示す。

30

【0192】

具体的には、図 9 (ならびに表 2 - A 及び表 2 - B 中に再現される) は、心臓シグナルの R ピークでの赤外及び赤色フォト - フォトプレチスモグラフィシグナルの振幅から由来するポアンカレマップにおける生成された楕円の長径 (「d D m j L」及び「d D m j U」として示す) が、上昇した又は異常な L V E D (疾患及び／又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる) の存在、非存在、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、それぞれ 0.031 及び 0.007 の t 検定 p 値を有することを示す。さらに、図 9 は、心臓シグナルの R ピークでの赤外フォト - フォトプレチスモグラフィシグナルの振幅から由来するポアンカレマップにおける生成された楕円の長径 (「d D m j L」として示す) が、冠動脈疾患の存在、非存在、局在化 (該当する場合)、及び／又は重症度を予測／推定する際に、0.035 の t 検定 p 値；1.104 の相互情報量値；及び 0.502 の A U C 値を有することを示す。

40

50

【表 19 - 1】

表 2 - A

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値	相互情報量	ROC-AUC
dDmjL	CAD	女性	0.035	1.104	0.502
	LVEDP	男女	0.031	不明	不明

【表 19 - 2】

説明：心臓シグナルの R ピークでの赤外フォトフォトプレチスモグラフィシグナルの振幅から由来するポアンカレマップにおける楕円の長径（例、ポアンカレマップ解析 P M # 2 による）。

10

【表 20】

表 2 - B

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dDmjU	LVEDP	男女	0.007
説明：心臓シグナルの R ピークでの赤色フォトフォトプレチスモグラフィシグナルの振幅から由来するポアンカレマップにおける楕円の長径（例、ポアンカレマップ解析 P M # 2 による）。			

20

【0193】

さらに、図 9（及び表 2 - C 中に再現される）は、心臓シグナルの R ピークでの赤色フォト - フォトプレチスモグラフィシグナルの振幅から由来するポアンカレマップにおける生成された楕円の短径（「dDmnU」として示す）が、上昇した又は異常な L V E D（疾患又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる）の存在、非存在、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、それぞれ 0.0380 の t 検定 p 値を有することを示す。1.0 より大きい相互情報量は有意性を有し；1.0 より大きい A U C 値は有意性を有し；0.05 未満の p 値は有意性を有する。

30

【表 21】

表 2 - C

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dDmnU	LVEDP	男女	0.038
説明：心臓シグナルの R ピークでの赤色フォトフォトプレチスモグラフィシグナルの振幅から由来するポアンカレマップにおける楕円の短径（例、ポアンカレマップ解析 P M # 2 による）。			

【0194】

また、図 9（ならびに表 2 - D 及び表 2 - E 中に再現される）は、心臓シグナルの R ピークでの赤外及び赤色フォトフォトプレチスモグラフィシグナルの振幅から由来するポアンカレマップにおける楕円の傾斜角アルファ（例、例示的なポアンカレマップ解析 P M # 2 による）（「dAlphaL」及び「dAlphaU」として示す）が、冠動脈疾患の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、それぞれ 1.043 及び 1.03 の相互情報量値を有することを示す。1.0 より大きい相互情報量は、有意性を有する。

40

【表 2 2】

表 2-D

特色名	疾患状態	性別	相互情報量
dAlphaL	CAD	女性	1.043
説明：心臓シグナルのRピークでの赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの振幅から由来するポアンカレマップにおける楕円の傾斜角アルファ（例、例示的なポアンカレマップ解析PM# 2による）。			

【表 2 3 - 1】

表 2-E

特色名	疾患状態	性別	相互情報量
-----	------	----	-------

【表 2 3 - 2】

dAlphaU	CAD	男女	1.03
説明：心臓シグナルのRピークでの赤色フォトプレチスモグラフィシグナルの振幅から由来するポアンカレマップにおける楕円の傾斜角アルファ（例、例示的なポアンカレマップ解析PM# 2による）。			

【0 1 9 5】

また、図 9（及び表 2-F 中に再現される）は、心臓シグナルの R ピークでの赤外フォトプレチスモグラフィシグナルのヒストグラムの尖度（「dKurtL」として示す）が、上昇した又は異常な LVED（疾患又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる）の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、1.171 の相互情報量値を有することを示す。1.0 より大きい相互情報量値は、有意性を有する。

【表 2 4】

表 2-F

特色名	疾患状態	性別	相互情報量
dKurtL	LVEDP	男女	1.171
説明：赤外フォトプレチスモグラフィシグナルのポアンカレマップ解析「PM2」のヒストグラムの尖度。			

【0 1 9 6】

また、図 9（ならびに表 2-G 及び表 2-H 中に再現される）は、心臓シグナルの R ピークでの赤外及び赤色フォトプレチスモグラフィシグナルのヒストグラムの平均値（「dMeanL」及び「dMeanU」として示す）が、上昇した又は異常な LVED（疾患又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる）の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、それぞれ 0.033 及び 0.003 の t 検定 p 値を有することを示す。さらに、図 9 は、心臓シグナルの R ピークでの赤外及び赤色フォトプレチスモグラフィシグナルのヒストグラムの平均値（「dMeanL」及び「dMeanU」として示す）が、冠動脈疾患の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測／推定する際に、それぞれ 1.012 の相互情報量値及び 0.516 の AUC 値；相互情報量値 1.091 を有することを示す。1.0 より大きい相互情報量は有意性を有し；1.0 より大きい AUC 値は有意性を有する。

【表 2 5】

表 2 - G

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値	相互情報量	ROC-AUC
dMeanL	CAD	女性	不明	1.012	0.516
	LVEDP	男性	0.033	不明	不明
説明：赤外フォトプレチスモグラフィシグナルのポアンカレマップ解析「PM2」のヒストグラムの平均値。					

10

【表 2 6 - 1】

表 2 - H

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値	相互情報量
dMeanU	CAD	女性	不明	1.091
	LVEDP	男女	0.003	不明

【表 2 6 - 2】

説明：赤色フォトプレチスモグラフィシグナルのポアンカレマップ解析PM#2のヒストグラムの平均値。

20

【0197】

また、図9（ならびに表2-I及び表2-J中に再現される）は、心臓シグナルのRピークでの赤外及び赤色フォトプレチスモグラフィシグナルのヒストグラムの最頻値（「dModeLP」及び「dModeUP」として示す）が、上昇した又は異常なLVED（疾患又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる）の存在、非存在、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、それぞれ0.024及び0.004のt検定p値を有することを示す。さらに、図9は、心臓シグナルのRピークでの赤外フォトプレチスモグラフィシグナルのヒストグラムの最頻値（「dModeLP」として示す）が、冠動脈疾患の存在を予測する際に、0.507のAUC値を有することを示す。1.0より大きいAUC値は有意性を有し；0.05未満のp値値は有意性を有する。

30

【表 2 7】

表 2 - I

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値	ROC-AUC
dModeLP	CAD	男女	不明	0.507
	LVEDP	男女	0.024	不明
説明：赤外フォトプレチスモグラフィシグナルについてのポアンカレマップ解析PM#2の分布（ヒストグラム）の最頻値。				

40

【表 2 8】

表 2 - J

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dModeUP	LVEDP	男女	0.004
説明：赤外フォトプレチスモグラフィシグナルについてのポアンカレマップ解析PM#2の分布（ヒストグラム）の最頻値。			

【0198】

50

また、図 9（及び表 2－K 中に再現される）は、心臓シグナルの R ピークでの赤色フォトプレチスモグラフィシグナルのヒストグラムの標準偏差（「dStdU」として示す）が、冠動脈疾患の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、0.511 の AUC 値を有することを示す。1.0 より大きい AUC 値は有意性を有する。

【表 2 9】

表 2－K

特色名	疾患状態	性別	ROC-AUC
dStdU	CAD	女性	0.511
説明：赤色フォトプレチスモグラフィシグナルについてのポアンカレマップ解析 PM# 2 のヒストグラムの標準偏差。			

10

【0199】

ポアンカレマップ解析 # 3 の特色についての実験結果

上で考察するように、表 3 は、ポアンカレマップ解析 PM # 3 に関連付けられる図 9 の評価された同期性抽出パラメータの各々の説明を提供する。図 9 は、ポアンカレマップ解析 PM # 3 によりポアンカレプロットから抽出された種々の幾何学的及び統計的特色が、本明細書中に記載するように、冠動脈疾患及び上昇した又は異常な LVED（疾患又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる）の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に潜在的な臨床的関連性を有することを示す。

20

【0200】

具体的には、図 9（ならびに表 3－A 及び表 3－B 中に再現される）は、i）心臓シグナルにおける R ピークと i i）取得された赤色及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの間のクロスオーバーランドマーク（「dDmjLUXR」として示す）の間の時間間隔 TT 及び TP における差から由来するポアンカレマップにおける生成された楕円の長径が、冠動脈疾患の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、0.501 の AUC 値を有することを示す。具体的には、図 9 は、i）心臓シグナルにおける R ピークと i i）取得された赤色及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの間のクロスオーバーランドマーク（「dDmLUXR」として示す）の間の時間間隔 TT 及び TP における差から由来するポアンカレマップにおける生成された楕円の短径が、上昇した又は異常な LVED（それは、疾患又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる）の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測／推定する際に、.02 の t 検定 p 値を有することを示す。0.05 未満の p 値は有意性を有し；0.5 より大きい AUC 値は有意性を有する。

30

【表 3 0】

表 3－A

特色名	疾患状態	性別	ROC-AUC
dDmjLUXR	CAD	男女	0.501
説明：i）心臓シグナルにおける R ピークと i i）取得された赤色及び赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの間のクロスオーバーランドマークの間の時間間隔 TT 及び TP における差から由来するポアンカレマップにおける楕円の長径（例、例示的なポアンカレマップ解析 PM # 3 による）。			

40

50

【表 3 1】

表 3 - B

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dDmnLUXR	LVEDP	女性	0.02
説明：i) 心臓シグナルにおける R ピークと i i) 取得された赤色及び赤外フォト ーフォトプレチスモグラフィシグナルの間のクロスオーバーランドマークの間の時間 間隔 T T 及び T P における差から由来するポアンカレマップにおける楕円の短径 (例、例示的なポアンカレマップ解析 P M # 3 による)。			

【0 2 0 1】

10

また、図 9 (ならびに表 3 - C 及び表 3 - D 中に再現される) は、T P 及び T T 時間間隔の平均値 (即ち、P S R / E C G 「x」チャネルの R ピークと、取得された赤色及び赤外フォトーフォトプレチスモグラフィシグナルの間のそれぞれの第 1 及び第 2 クロスオーバーランドマークの間の時間間隔) (「d M e a n L U R P 1」及び「d M e a n L U R P 2」として示す) が、上昇した又は異常な L V E D (疾患又は病態の存在、非存在、及び / 又は重症度を示しうる) の存在、非存在、局在化 (該当する場合)、及び / 又は重症度を予測及び / 又は推定する際に、それぞれ 0 . 0 1 3 及び 0 . 0 2 の t 検定 p 値を有することを示す。

【表 3 2】

表 3 - C

20

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dMeanLURP1	LVEDP	男女	0.013
説明：T P 時間間隔の平均値 (P S R / E C G X チャネルの R ピークと、ポアン カレマップ解析 P M # 3 ランドマークにおける赤色及び赤外フォトーフォトプレチ スモグラフィシグナルの間の第 1 クロスオーバーランドマークの間の時間間隔)。			

【表 3 3】

表 3 - D

30

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dMeanLURP2	LVEDP	男性	0.02
説明：T T 時間間隔の平均値 (P S R / E C G X チャネルの R ピークと、ポアンカ レマップの例示的な解析 P M # 3 ランドマークにおける赤色及び赤外フォトーフォト プレチスモグラフィシグナルの間の第 2 クロスオーバーランドマークの間の時間間 隔)。			

【0 2 0 2】

40

また、図 9 (ならびに表 3 - E 及び表 3 - F 中に再現される) は、T P 及び T T 時間間隔の最頻値 (即ち、P S R / E C G 「x」チャネルの R ピークと、取得された赤色及び赤外フォトーフォトプレチスモグラフィシグナルの間のそれぞれの第 1 及び第 2 クロスオーバーランドマークの間の時間間隔) (「d M o d e L U R P 1」及び「d M o d e L U R P 2」として示す) が、上昇した又は異常な L V E D (疾患又は病態の存在、非存在、及び / 又は重症度を示しうる) の存在、非存在、局在化 (該当する場合)、及び / 又は重症度を予測及び / 又は推定する際に、それぞれ 0 . 0 1 3 及び 0 . 0 2 8 の t 検定 p 値を有することを示す。

50

【表 3 4】

表 3－E

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dModeLURP1	LVEDP	男女	0.013
説明：赤色フォトプレチスモグラフィシグナルについてのTP時間間隔（PSR／ECG XチャンネルのRピークと、ポアンカレマップ解析PM# 3 ランドマークの第1発生の間の時間間隔）の最頻値。			

【表 3 5】

表 3－F

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dModeLURP2	LVEDP	男性	0.028
説明：TT時間間隔の最頻値（PSR／ECG XチャンネルのRピークと、赤色フォトプレチスモグラフィシグナルについてのポアンカレマップ解析PM# 3 ランドマークの第2発生の間の時間間隔）。			

【0 2 0 3】

また、図 9（及び表 3－G 中に再現される）は、TP 時間間隔の歪度（即ち、PSR／ECG「x」チャンネルのRピークと、取得された赤色及び赤外フォト－フォトプレチスモグラフィシグナルの間の第1クロスオーバーランドマークの間の時間間隔）（「dSkewLURP1」として示す）が、冠動脈疾患の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、0.034のt検定p値を有することを示す。

【表 3 6】

表 3－G

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dSkewLURP1	CAD	男女	0.034
説明：TP 時間間隔の歪度（PSR／ECG XチャンネルのRピークと、ポアンカレマップ解析PM# 3 ランドマークの第1発生の間の時間間隔）。			

【0 2 0 4】

また、図 9（及び表 3－H 中に再現される）は、TT 時間間隔の標準偏差（PSR／ECG XチャンネルのRピークと、ポアンカレマップ解析PM# 3 ランドマークの第2発生の間の時間間隔）（「dStdLURP2」として示す）が、冠動脈疾患の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、1.486の相互情報量値及び0.541のAUC値を有することを示す。

【表 3 7】

表 3－H

特色名	疾患状態	性別	相互情報量	ROC-AUC
dStdLURP2	CAD	男女	1.486	0.541
説明：TT 時間間隔の標準偏差（PSR／ECG XチャンネルのRピークと、ポアンカレマップ解析PM# 3 ランドマークの第2発生の間の時間間隔）。				

【0 2 0 5】

また、図 9（及び表 3－I 中に再現される）は、TT 時間間隔の標準偏差（PSR／ECG「x」チャンネルのRピークと、取得された赤色及び赤外フォト－フォトプレチスモグ

ラフィシグナルの間の第2クロスオーバーランドマークの間の時間間隔) (「dRelMeanMedDiffLURP1」として示す) が、冠動脈疾患の存在、非存在、局在化 (該当する場合)、及び／又は存在の重症度を予測及び／又は推定する際に、0.5のAUC値を有することを示す。

【表38】

表3-I

特色名	疾患状態	性別	ROC-AUC
dRelMeanMedDiffLURP1	CAD	男女	0.5
説明：ポアンカレマップ解析PM#3から由来する2つのヒストグラム (TPについての1つ及びTTについての1つ) の平均値－中央値／平均値の比率 (例、図7Bによる)。			

10

【0206】

位相解析#4の特色についての実験結果

上で考察するように、表4は、位相解析例#4に関連付けられる図9の評価された同期性抽出パラメータの各々の説明を提供する。図9はまた、位相解析#4から抽出された種々の幾何学的及び統計的特色が、本明細書中に記載するように、冠動脈疾患及び上昇した又は異常なLVED (疾患又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる) の存在、非存在、局在化 (該当する場合)、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に潜在的な臨床的関連性を有することを示す。

20

【0207】

具体的には、図9 (及び表4-A中に再現される) は、フォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の位相差後の第1分布に属する位相差分布の中央値が、2つの部分：より高い平均値を伴う部分1及びより低い平均値を伴う部分2 (「dPhiDiffXL1Med」として示す) に分割され、冠動脈疾患の存在、非存在、局在化 (該当する場合)、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、0.015のt検定p値を有することを示す。0.05未満のp値は有意性を有する。

【表39】

表4-A

特色名	疾患状態	性別	t検定p値
dPhiDiffXL1Med	CAD	男女	0.015
説明：フォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の位相差後の部分1分布に属する位相差分布の中央値は、2つの部分に分割される：より高い平均値を伴う部分1。			

30

【0208】

具体的には、図9 (及び表4-B中に再現される) は、フォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の位相差後の第2分布に属する位相差分布の標準偏差が、2つの部分：より高い平均値を伴う部分1及びより低い平均値を伴う部分2 (「dPhiDiffXL2Std」として示す) に分割され、冠動脈疾患の存在、非存在、局在化 (該当する場合)、及び／又は重症度を予測及び／又は推定することの0.502のAUC値を有することを示す。0.5より大きいAUCは有意性を有する。

40

【表 4 0】

表 4－B

特色名	疾患状態	性別	ROC-AUC
dPhiDiffXL2Std	CAD	男性	0.502
説明：フォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の位相差後の部分 2 分布に属する位相差分布の標準偏差は、2 つの部分に分割される：より低い平均値を伴う部分 2。			

【0 2 0 9】

また、図 9（及び表 4－C 中に再現される）は、フォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の位相差分布の平均値（「d P h i D i f f X L M e a n」として示す）が、冠動脈疾患の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、0.26 の t 検定 p 値を有することを示す。0.05 未満の p 値は有意性を有する。

10

【表 4 1】

表 4－C

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dPhiDiffXLMean	CAD	男女	0.026
説明：フォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の位相差分布についての全分布の平均値。			

20

【0 2 1 0】

また、図 9（及び表 4－D 中に再現される）は、パルス通過時間（即ち、P S R / E C G「x」チャンネルの位相と赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの位相の間の時間差（ラグ））（「d P T T」として示す）が、上昇した又は異常な L V E D（疾患又は病態の存在、非存在、及び／又は重症度を示しうる）の存在、非存在、局在化（該当する場合）、及び／又は重症度を予測及び／又は推定する際に、0.045 の t 検定 p 値を有することを示す。0.05 未満の p 値は有意性を有する。

【表 4 2】

表 4－D

特色名	疾患状態	性別	t 検定 p 値
dPTT	LVEDP	女性	0.045
説明：パルス通過時間：P S R / E C G Xチャンネルの位相と赤外フォトプレチスモグラフィシグナルの位相の間の時間差（ラグ）。			

30

【0 2 1 1】

冠動脈疾患－学習アルゴリズム開発試験

「Coronary Artery Disease－Learning Algorithm Development」（CADLAD）試験を試み、取得されたフォトプレチスモグラフィシグナル及び心臓シグナルが機械学習アルゴリズムの開発及びテストをサポートする。

40

【0 2 1 2】

この試験では、対になる臨床データを使用し、開発の前処理、特色抽出、及び機械学習段階の設計及び開発をガイドする。すなわち、収集された臨床試験データは、以下のコホートに分割される：トレーニングコホート、検証コホート、及び立証コホート。本試験では、各々の取得されたデータセットを最初に前処理して、データのクリーニング及び正規化する。前処理過程に続いて、一組の特色をシグナルから抽出し、それにおいて特色の各々の組を、真の状態の表示－例えば、有意な C A D の存在又は非存在の二値分類あるいは所与の冠動脈における有意な C A D の存在のスコア化分類－と対にする。

【0 2 1 3】

50

評価システム（例、114、114a、114b）によって、一部の実施形態では、特色に基づく予測と成功裏に一致することができるそれらの組み合わせを見出すことを目的として、種々の機能順列における特色の組み合わせが自動的に及び反復的に探索される。トレーニングデータへの解答の過剰適合を回避するために、検証セットを比較対象として使用する。一度、候補予測因子が開発されると、それらを次に、立証データセットに手動で適用し、予測因子を生成するために全く使用されていないデータに対して予測因子の性能を評価する。データセットが十分に大きいという条件で、立証セットに対する選択された予測因子の性能は、新たなデータに対するその予測因子の性能に近いであろう。

【0214】

この試験では、また、心臓の生体電位及びフォトレチスモグラフィシグナルデータから物理的に意味のある有意な特色を抽出するために、非線形動力学及びカオスを用いた機械学習ベースの予測モデルを開発及び評価した。シグナルの線形特徴に基づく従来の特色によって、シグナル中に隠されたより複雑で非線形のパターンを検出することは可能ではない。この試験では、非線形動力学を用いることにより、3つのカテゴリーの特色が開発された：(i) 生体電位シグナルにより表される心臓システムの動力学に基づく特色、(ii) PPGシグナルにより表される動力学に基づく特色、及び(iii) 2つの動力学の間の同期性を特徴付ける特色。

【0215】

第1の2セットについて、動力学の不変測度、例えばリアプノフ指数（LE）、フラクタル次元（D2）、及びエントロピーの率（K2）などが計算された。リアプノフ指数は、指数関数的発散の強さを特徴付ける包括的な尺度である[30]。カオスのシステムについては、最大リアプノフ指数は、システムが過去のより少ない記憶を有することを示す正の数である。所与の動力学システムについて、リアプノフ指数の値が大きくなるほど、過去の情報を使用して未来を予測することができるタイムホライズンは短くなる。エントロピー（KS）（又はコルモゴロフ・シナイ・エントロピーK2[31, 32]）は、時間に伴うエントロピーの変化率を表す。フラクタル次元（D2）は位相空間におけるアトラクタのトポロジー特性を特徴付け、アトラクタの幾何学的情報（フラクタル性）及び動力学がその上でどのように進化するかを組み合わせる際に、動力学についてより多くを明らかにするために使用することができる[33]。取得された心臓及びフォトレチスモグラフィシグナルのアトラクタの例を図4A及び図4B中に示す。

【0216】

非線形動力学及びカオス理論を体系的に使用し、線形システム系の複雑さを説明することができ、それらの挙動を定量的に解析するためのツールを提供する[19]。線形システムは、指数関数的に成長／減衰する応答、又は周期的に振動する応答、あるいはそれらの組み合わせを生成することができ、それにおいて、応答中の不規則なパターンは、これらのシステムへの入力における不規則性又はランダム性に起因しうる。線形システムは現実の単純化であり、大半の動力学システムは、自然界又は人工物を問わず、本質的に非線形であり、ランダム性の任意の供給源を伴わなくとも、複雑で不規則な挙動を産生することができる。これらの挙動はしばしば決定論的カオスと呼ばれる。非線形動力学及びカオスツールが、種々の複雑な生物学的及び生理学的現象を説明するために使用されてきた[20、21、22、23]；例えば、心房細動を分類し[24]、心拍変動を特徴付けるために[25]、これらの各々が、参照により本明細書でその全体において組み入れられる。これらの動力学的特色のさらなる説明が、2019年6月18日に出願された「Method and System to Assess Disease Using Dynamical Analysis of Biophysical Signals」と表題が付けられた米国仮特許出願第62/862,991号において記載されており、それは、参照によりその全体において本明細書中に組み入れられる。

【0217】

動力学の他の不変測度は、特色セットとして使用されうる。カオスの挙動を示す決定論的動力学システムは、しばしば、観察がいつ行われるかに依存せず、このように、シス

10

20

30

40

50

テムの進化に非依存的である不変特性を持つ。

【0218】

同期性特色セットについては、3つの型のポアンカレマップが定義され、結果として得られるセットは統計的及び幾何学的に特徴付けられた。適したラベルと一致させた、計算された特色セットを次に使用し、いくつかの機械学習モデルをトレーニングした。モデルは、ホールドアウトテストセットでのそれぞれのAUC成績に基づいて選択された。この試験では交差検証及びグリッド検索を実施し、分類器のトレーニングにおいて使用されるハイパーパラメータを調整した。この試験では、開発されたエラスティックネットモデルが、2つのテストされたデータセットでのCAD分類において0.78及び0.61のAUCを有することが観察された。及び、開発されたXGBoostモデルは、2つのテストされたデータセットで0.86及び0.63のAUCを有することが観察された。この試験では、疾患又は異常状態の予測のための機械学習操作のための非侵襲的モダリティの高度な非線形特色抽出過程を使用する効率的で費用効果の高い手段が実証された。

【0219】

エラスティックネット、Lasso、又はRidge分類器は、一般的に、多数の特色を伴うより小さなデータセットについて適している。なぜなら、それらは、過剰適合を防止するために調整できるためである。エラスティックネットは、Lasso及びRidgeのハイブリッドであって、そこでは、絶対値ペナルティ(Lasso)及び2乗ペナルティ(Ridge)の両方が含まれる。各々のペナルティについて、より強いモデルを生成するために最適化することができるハイパーパラメータが存在する。Lasso及びRidgeは、単一のハイパーパラメータを各々有するだけであり、それによって最適化がさらに限定される。

【0220】

データ説明

この試験では、平均年齢63歳(群A)及び28歳(群B)の2つのヒト対象コホートがデータ収集のために募集された。コホートの対象は、資格スクリーニング過程を受けた後に選択された。より高齢の群については、CADラベル及びLVEDP値は、対応するゴールドスタンダードテストにより決定された一方で、より若い群は、臨床基準により健康であると考えられた。すなわち、より若い群はCADを有さず、それらのLVEDP値は異常に高くなく、又は上昇していなかった。

【0221】

群A及びBにおける各々の対象から、時系列データとしての心臓シグナル(生体電位シグナルとして)及びフォトプレチスモグラフィシグナルが取得された。両方のシグナルモダリティのデータは3.5分にわたり取得され、全手順は対象1名当たり平均で約10分かかった。心臓シグナルは、各々が、図3A~図3Eとの関係において記載されるように、位相空間レコーダを使用し、8KHzのサンプリング率(即ち、210秒にわたり収集された6つのチャンネルの各々について1秒当たり8,000サンプル)で収集された。3つの差動入力ペアが、参照リードとともに対象の胸部に直交性に配置された。取得されたシグナルは、ベースラインワンダを除去し、電力線及び高周波ノイズをフィルタリング除去した後、特色抽出のために使用された。

【0222】

心臓シグナルが対象から収集されたのと同じ手順の間に、フォトプレチスモグラフィシグナルが、同じ位相空間レコーダを使用して500Hzのサンプリング率で収集された。赤色及び赤外チャンネルの光吸収データは、各々が、同じ210秒の期間にわたり毎秒500サンプルで記録された。これらのフォトプレチスモグラフィシグナル及び心臓シグナルは、各々の対象について同時に取得された。データ中のジッター(モダリティ間ジッター)は約10マイクロ秒(μs)未満であった。心臓シグナルチャンネル間のジッターはおおよそ10フェムト秒(fs)であった。

【0223】

CAD特色試験

この試験では、70%より大きな狭窄を有する、又は血流制限についての機能的閾値を超えた患者のいずれかとして、重大な冠動脈閉塞についての定義を使用した〔14、15〕。群Aについて、2血管疾患（即ち、この定義を満たす病変を伴う2血管）は疾患陽性と考えられ、非疾患症例は、冠動脈疾患の評価のために侵襲的カテーテル法を受けたが、しかし、任意の冠動脈病変を有さなかった健常なコントロール対象として定義した。表5は、試験のための冠動脈疾患の特色の開発において使用される冠動脈疾患データセットにおける陽性及び陰性症例の数を列挙する。表5は、データセットにおける対象に関連付けられる平均年齢及び性別の構成をさらに示す。この試験では、冠動脈疾患についての「ゴールドスタンダード」である侵襲性冠動脈造影をグラウンドトゥルースメトリックとして使用した。冠動脈造影では、蛍光透視法を使用して、放射線不透過性造影剤の注入後に冠動脈を画像化する。冠動脈造影を用いて、動脈中の狭窄（閉塞）が検出されるが、その後、患者はCAD陽性又はCAD陰性としてラベル付けされる。

【表43】

表5

群	合計	陽性	陰性	男性	女性	年齢 IQR
A	1211	463	748	61%	39%	56-71
B	358	0	358	42%	58%	21-31
合計	1569	463	1106	57%	43%	-

【0224】

試験結果は、フォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の同期性は、本明細書中に記載するフォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の分析からの同期性特色により表され、重大な冠動脈疾患の存在又は非存在を予測するために使用することができることを示す。

【0225】

LVDEP特色実行可能性試験

左心室拡張末期圧（LVDEP）は、心臓カテーテル法を受けている患者における心臓の左側充満圧を記載するために使用される、侵襲的に得られた血行動態測定値である。LVDEPは、収縮期又は拡張期のいずれかのLV機能障害を伴う患者の血行動態評価における決定的なパラメータであり、それらは、両方が、減少したLVコンプライアンスに関連付けられる。著しく上昇した充填圧力をもたらす圧力-体積関係における変化は、心筋症の特徴である〔10〕。

【0226】

充填圧力の測定は、リスク層別化及び適した処置戦略の開発を評価するために使用される。さらに、LVDEPは重要な予後情報を提供する。なぜなら、上昇したLVDEPは、急性心筋梗塞〔16〕、心原性ショック〔17〕、心臓手術の術後成功〔18〕、及び経皮的な心臓インターベンションの設定における有害転帰の独立した予測因子として確立されているからである。表6は、表5のデータセットにおけるLVDEP特色の評価において使用されるLVDEPの陽性症例及び陰性症例の数を示す。

【表 4 4】

表 6

群	合計	高	低	男性	女性	年齢 IQR
A	470	211	259	60%	40%	57-71
B	418	0	418	42%	58%	21-35
合計	888	211	677	52%	48%	—

【0 2 2 7】

試験結果は、フォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の同期性は、本明細書中に記載するフォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間の分析からの同期性特色により表され、異常な L V E D P の存在又は非存在を予測するために使用することができることを示す。

【0 2 2 8】

機械学習分類器解析

この試験では、取得されたデータセットから抽出された特色セット（フォトプレチスモグラフィシグナルと心臓シグナルの間で定義された 9 4 の同期特色（例、ポアンカレマップ 1、2、及び 3 の同期性解析による）、ならびに、とりわけ、位相解析 # 4 の 6 つの特色（例、動力学的特色など）を含む）が抽出され、機械ベースの分類器解析において評価された。特色セット（同期性特色を含む）が、対応する C A D 又は L V E D P ラベルとペアにされて、機械学習モデルへの入力として提供された。特色セットは、心臓シグナル（即ち、生体電位シグナル）に関連付けられる 3 6 の他の動力学的特色を含み、フォトプレチスモグラフィシグナルに関連付けられる 2 9 のさらなる動力学的特色がまた評価された。これらの特色は、本願と同時的に出願された（及び米国仮特許出願第 6 2 / 8 6 3 , 0 0 5 号への優先権を主張し、2 0 1 9 年 6 月 1 8 日に出願された）「Method and System to Assess Disease Using Dynamical Analysis of Biophysical Signals」と表題が付けられた米国特許出願第 ____ / ____ において記載されており、それは、参照によりその全体において本明細書中に組み入れられる。

【0 2 2 9】

分類器解析では、C A D 及び L V E D P についてのデータは、各々が、トレーニング検証セット及びテストセットに分割された。表 7 は、機械学習モデルトレーニング及び評価のためのトレーニング検証データセット及びテストデータセットの構成を示す。上で記述するように、C A D データセットについての群 A 及び B に関する情報を表 5 中に列挙し、L V E D P データセットについての群 A 及び B に関する情報を表 6 に示す。

【表 4 5】

表 7

ML データセット	構成
トレーニング検証	80% A+50% B
テスト 1	20% A+50% B
テスト 2	20% A

【0 2 3 0】

トレーニング検証セットは、5 分割交差検証を使用し、候補機械学習モデルをトレーニング及び微調整するために使用される。表 8 は、C A D データセット及び L V E D P データセットの両方についてのトレーニング及びモデル選択のための試験において使用される分類器を列挙する。データスケーリング、モデルトレーニング、グリッド検索、及びモデ

ル評価のためのパイプラインは、Scikit-learnパッケージを使用してPythonにおいて実行された[36]。

【表 4 6】

表 8

1	勾配ツリーブースティング (XGBClassifier) [37]
2	K最近傍分類器 (KNeighborsClassifier)
3	サポートベクター分類器
4	ランダムフォレスト分類器
5	ロジスティック回帰
6	エラスティックネット (ElasticNet) [38]

10

【0231】

各々のモデルについての最適なハイパーパラメータのセットを見出すために、この試験では、事前に定義された範囲のハイパーパラメータにわたりグリッド検索を実施した。平均AUCをパフォーマンスメトリックとして使用し、最良のハイパーパラメータセットが各々のモデルについて選択される。選択されたモデルが次に、全トレーニング検証セットでトレーニングされ、ホールドアウトテストセットでのAUCパフォーマンスがランク付けされる。

20

【0232】

この試験では、エラスティックネットモデル及びサポートベクター分類器モデルが、重大なCAD予測について最も予測的であることが見出され、XGBoostモデル及びエラスティックネットモデルが、上昇した又は異常なLVEDP状態について最も予測的であることが見出された。表9は、重大なCADを予測するためのエラスティックネットモデル及びサポートベクター分類器モデルの予測パフォーマンスを示す。表10は、重大なCAD状態を予測するためのエラスティックネットモデル及びXGBoostモデルの予測パフォーマンスを示す。

【表 4 7 - 1】

表 9

ランク	モデル	AUC		
		トレーニング	テスト 1	テスト 2

30

【表 4 7 - 2】

1	エラスティックネット	0.71	0.78	0.61
2	線形 SVC	0.75	0.65	0.52

40

【表 4 8】

表 10

ランク	モデル	AUC		
		トレーニング	テスト 1	テスト 2
1	XGBoost	1.0	0.86	0.63
2	ElasticNet	0.79	0.84	0.51

50

【0233】

図10A及び図10Bは、それぞれ、テスト1及びテスト2でのトレーニング済みエラスティックネットモデルを使用した、重大なCADの分類のROC曲線を示す。図10C及び図10Dは、それぞれ、テスト1及びテスト2でのトレーニング済みXGBoostモデルを使用した、異常なLVEDP分類のROC曲線を示す。

【0234】

図10A、図10B、図10C、及び図10Dに示すように、CAD及びLVEDP分類タスクは、比較的良好なAUCパフォーマンスを達成することができる。CAD予測の場合では、テスト1での $AUC = 0.78$ 及びテスト2での $AUC = 0.61$ が観察された。上昇した又は異常なLVEDP予測については、テスト1での $AUC = 0.86$ 及びテスト2での $AUC = 0.63$ が観察された。

【0235】

モデルは、表5及び表6との関係において記載されているように、群A及びB（それぞれより高齢の対象及びより若い対象）の両方のデータセットでトレーニングされた。群Bのデータセットの使用によって、群Aのデータセットのトレーニングが強化され、モデルは罹患対象から非常に健常に学習することが可能になる。その結果、このタスクについて磨き上げられたモデルは、テスト2（群Aだけから）と比較し、テスト1（群A及びBの両方からの対象を含む）でより良好なパフォーマンスを示す。さらに、取得されたデータセットは、表5及び表6中に示すように、非罹患症例に偏っているため、結果的に、トレーニング済みモデルは、この試験において、CAD陰性対象を検出する際により良好である。罹患症例と非罹患症例の間でよりバランスの取れているデータセットを用いて、テスト2についてのモデルパフォーマンスが改善されることが期待される。XGBoostのパフォーマンスはまた、より洗練されたハイパーパラメータ検索及びより強い正則化を実施することにより改善されうる。

【0236】

第2のエラスティックネットモデルへのさらなる改善が、同期特色セットだけを使用し、より大きなデータセットを用いてなされた。

【0237】

図10Eは、例証的な実施形態による、同期性特色セットだけを使用した、その後にトレーニング済みのエラスティックネットモデルを使用した、重大なCADの存在の正確な分類のためのROC曲線を示す。

【0238】

図10Fは、例証的な実施形態に従った、同期性特色セットだけを使用した、その後にトレーニング済みのエラスティックネットモデルを使用した、上昇した又は異常なLVEDPの存在の正確な分類のROC曲線を示す。

【0239】

図10E及び図10Fは、同期性特色セットを特色との組み合わせにおいて使用し、高い特異性及び感度を伴う分類を実現することができることを示す。

【0240】

図10G及び図10Hは、それぞれ、CAD及びLVEDPの分類についての、図10E及び10Fの分類器モデルにおける特色寄与を示す。図10Gでは、特色は、それらを生成するために使用されたポアンカレマップ（PM）に基づき、3つのサブグループ（PM1、PM2、PM3）に分割される。図10Hでは、LVEDP及びCAD分類モデルにおいて使用される特色寄与における差の絶対値が示されている。より大きな差を伴う特色は、その特色がより疾患特異的な特色であることを示す。表1は、図10G及び図10H中に示すPM1の特色の一部を含む。表2は、図10G及び10H中に示すPM2の特色の一部を含む。表3は、図10G及び図10H中に示すPM3の特色の一部を含む。

【0241】

表11は、図10G及び図10H中表示されるように、サブグループPM1～PM3の各々における累積的な特色寄与を列挙する。表11中に示されるように、PM3特色は

10

20

30

40

50

CAD及びLVEDPの両方の分類において最も高い寄与を有する一方で、PM1は最も低い寄与を有する。表11中では、CAD及びLVEDPの分類のためにエラスティックネットモデルにおいて使用されるポアンカレマップの特色寄与の合計を示す。

【表49】

表11

標的	ポアンカレマップ1	ポアンカレマップ2	ポアンカレマップ3
CAD	0.116	0.207	0.677
LVEDP	0.214	0.325	0.461

10

【0242】

エラスティックネット分類器は、CAD及びLVEDPを分類するための最良の実施モデルであることが見出されたが、同期化特色は2つの疾患にわたり異なって寄与する。特色寄与における差の絶対値を図11中にプロットする。これは、LVEDP対象とCAD対象の間で異なる分布を有する同期化特色の有用性を反映する。これらのPMは、シグナルの観点から有用であると考えられたトリガ及び他の情報に基づいて開発された；本研究では、疾患評価におけるそれらの有用性が記載されているが、しかし、これらの特色により捕捉された根本的な生理学的特徴は不明であり、将来の研究ではその機構的な側面が探索されるであろう。

20

【0243】

LVDEP特色パフォーマンス試験

第2のLVDEP関連試験は、主要転帰として、上昇したLVEDPを予測するために行われた。この試験では、また、二次転帰として、(i)増加するLVEDP(≥ 20 mmHg、 ≥ 25 mmHg、及び ≥ 30 mmHg)の3つのサブグループの間の機械学習予測因子の診断感度ならびに(ii)年齢及び性別の傾向が一致したコホート内の予測因子の予測パフォーマンスを検討した。

【0244】

第2のLVDEP関連試験では、心臓の位相空間解析試験からの、本明細書において記載する様式において(即ち、図3A～図3Eとの関係において記載される位相空間レコーダを使用して)収集したデータセットを使用し、機械学習予測因子を遡及的に開発及び評価した。生体電位(心臓)シグナル及びフォトレチスモグラフィシグナルは、選択的血管造影の直前に21のセンターにわたり登録された1,919名の連続的な対象から取得された。21ヶ所の2つにわたり登録された、心血管疾患を伴わない634名の健常な対象の比較(コントロールアーム)では、1,919名の対象について記載されたのと同じ様式において収集されたデータを受けた。

30

【0245】

両方のシグナルモダリティのデータは3.5分にわたり取得され、全手順全体は約10分かった。生体電位シグナルは、8KHzのサンプリング率を伴って収集された(即ち、210秒にわたり6つのチャンネルの各々について1秒当たり8,000サンプル)。3つの差動入力ペアが、参照リードとともに患者の胸部に直交性に配置された。取得されたシグナルは、ベースラインワンドを除去し、電力線及び高周波ノイズをフィルタリングした後、特色抽出のために使用された。

40

【0246】

待機的血管造影を受けた1,919名の症候性対象のうち、256名の対象がカテテル法でLVEDP ≥ 20 mmHgを有することが見出され；これらの256名の対象が試験コホートを形成した。記述するように、患者は症状の評価のために血管造影法に照会され、上昇した又は異常なLVEDPが、各々の患者について、存在する場合、心室造影の間の直接LV圧測定を用いた心臓カテテル法の間に決定された。

【0247】

50

機械学習予測因子を開発するために、交差検証が100回反復にわたり実施され、対象の70%がトレーニングのために、30%がテストのために使用された。対象は、セットにわたる疾患の有病率を層別化する($LVEDP \geq 20 \text{ mmHg}$)ために分割されたが、しかし、そうでなければランダムに分割された。トレーニングの対象の特色は、過剰適合を低下させるために、加えられた正則化ペナルティを伴って構成されるエラスティックネットモデルに入力された。一度、トレーニングされると、モデルが検証対象に適用され、診断パフォーマンスを評価した。

【0248】

図11A～図11Fは、例証的な実施形態に従った、上昇した $LVEDP$ を予測するためのトレーニング済み分類器についての実験結果を示す。図11Aは、上昇した $LVEDP \geq 20 \text{ mmHg}$ を予測するための分類のROC曲線を示す。分類はエラスティックネットモデルに基づく。図11A中に示すように、機械学習された心臓位相空間予測因子は、0.97のAUCを伴う、上昇した $LVEDP \geq 20$ のロバストな予測を提供する。予測因子アルゴリズムはまた、 $LVEDP$ における漸進的な増加にわたり、増加する診断感度を伴って実施する。アルゴリズムは、0.88の $LVEDP \geq 20$ の予測のための曲線下面積を伴う、年齢及び性別の傾向の一致後でさえ、高レベルの忠実度を維持した。ROC曲線は、RパッケージROCを用いて計算され、AUC、感度、特異度、PPV、及びNPVの値を含む。

【0249】

図11Bは、 $LVEDP \geq 20 \text{ mmHg}$ を予測するための傾向が一致された二次解析（年齢及び性別）における機械学習アプローチの診断パフォーマンスを例証するROC曲線を示す。解析では、上昇した $LVEDP$ を伴う対象は、トレーニング及びテストのデータセット中への階層化分割前の5年以内に、性別及び年齢に基づいて上昇していない $LVEDP$ を伴う対象に対して傾向が一致された。マッチング、トレーニング、及びテストが次に100回反復にわたり実施され、データセットの異質性を捕捉した。

【0250】

図11Cは、他の2次解析における $LVEDP \geq 20 \text{ mmHg}$ 、 $LVEDP \geq 25 \text{ mmHg}$ 、及び $LVEDP \geq 30 \text{ mmHg}$ での機械学習アプローチの感度の結果を示す。図11D、図11E、及び図11Fは、各々がそれぞれ、 $LVEDP \geq 20 \text{ mmHg}$ 、 $LVEDP \geq 25 \text{ mmHg}$ 、及び $LVEDP \geq 30 \text{ mmHg}$ を予測するための傾向一致解析（年齢及び性別）における機械学習アプローチの診断パフォーマンスを例証するROC曲線を示す。

【0251】

医療提供者ポータル

図1（ならびに図1A及び図1B）を参照すると、システム100（例、100a、100b）は、一部の実施形態では、疾患状態又は病態（例、異常な $LVEDP$ ならびに／あるいは冠動脈疾患及び／又は肺高血圧症などの存在に関連付けられる）の評価をレポート中に呈示するための医療提供者ポータルを含む。一部の実施形態では、レポートは、血管造影等価レポートとして構成される。医師又は臨床医ポータルは、一部の実施形態では、リポジトリ（例、記憶領域ネットワーク）からレポートにアクセスし、回収するように構成される。医師又は臨床医ポータル及び／又はリポジトリは、HIPAA準拠（及び等価）し、種々の他のプライバシー要件に準拠することができる。例示的な医療提供者ポータルが、「Method and System for Visualization of Heart Tissue at Risk」と表題が付けられた米国特許第15／712,104号において提供され、それは、その全体において参照により本明細書中に組み入れられる。特定の実施形態では、ポータルは、医療専門家への患者の医療情報の提示のために構成され、他の実施形態では、医療提供者ポータルは、患者、他の介護者、家族、研究者、学者、及び／又は他にアクセス可能にすることができる。このポータルは、多種多様な環境において一病院から救急室、研究所、戦場又はリモート設定まで、患者のプライマリケアの医師又は他の介護者とのポイントオブケア、及びさらには家庭で、多種

10

20

30

40

50

多様な臨床及びさらには研究の必要性のために使用されうる。

【0252】

例示的なコンピューティングデバイス

図12は、解析システム114及びその態様の例示的な実施形態が、例えば、とりわけ、デバイス又はデバイス（複数）において実行されうる例示的なコンピューティング環境を示す。

【0253】

コンピューティングデバイス環境は、適切なコンピューティング環境のわずかに1つの例であり、使用の範囲又は機能性に関する任意の限定を示唆することを意図しない。

【0254】

多数の他の多目的又は特殊目的のコンピューティングデバイス環境又は構成を使用してよい。使用のために適切でありうる周知のコンピューティングデバイス、環境、及び／又は構成の例は、パーソナルコンピュータ、サーバコンピュータ、ハンドヘルド又はラップトップデバイス、携帯電話、ウェアラブルデバイス、マルチプロセッサシステム、マイクロプロセッサベースのシステム、ネットワークパーソナルコンピュータ（PC）、ミニコンピュータ、メインフレームコンピュータ、組み込みシステム、上のシステム又はデバイスのいずれかを含む分散コンピューティング環境などを含むが、それらに限定しない。

【0255】

コンピュータにより実行されているコンピュータ実行可能な命令、例えばプログラムモジュールなどを使用してもよい。一般的に、プログラムモジュールは、特定のタスクを実施する、又は特定の抽象データ型を実行するルーチン、プログラム、オブジェクト、コンポーネント、データ構造などを含む。分散コンピューティング環境を使用してもよく、ここで、タスクは、通信ネットワーク又は他のデータ伝送媒体を通じて連結されている遠隔処理デバイスにより実施される。分散コンピューティング環境では、プログラムモジュール及び他のデータは、ローカル及びリモートコンピュータ記憶装置媒体（メモリ記憶デバイスを含む）の両方において位置づけられうる。

【0256】

図12を参照すると、本明細書中に記載される態様を実行するための例示的なシステムは、コンピューティングデバイス、例えばコンピューティングデバイス1000などを含む。その最も基本的な構成において、コンピューティングデバイス1000は、典型的には、少なくとも1つの処理ユニット1002及びメモリ1004を含む。コンピューティングデバイスの正確な構成及び型に依存して、メモリ1004は、揮発性（例えばランダムアクセスメモリ（RAM）など）、不揮発性（例えば読み取り専用メモリ（ROM）、フラッシュメモリなど）、又はその2つのある組合せでありうる。この最も基本的な構成を、図12中に破線1006により例証する。

【0257】

コンピューティングデバイス1000は、追加の特色／機能性を有しうる。例えば、コンピューティングデバイス1000は、追加の記憶装置（リムーバブル及び／又は非リムーバブル）を含みうるが、磁気ディスクもしくは光ディスク又はテープを含むが、それらに限定しない。そのような追加の記憶装置は、図12中に、リムーバブル記憶装置1008及び非リムーバブル記憶装置1010により例証される。

【0258】

コンピューティングデバイス1000は、典型的には、多様なコンピュータ可読媒体を含む。コンピュータ可読媒体は、デバイス1000によりアクセスすることができる任意の利用可能な媒体でありうるが、揮発性媒体及び不揮発性媒体、リムーバブル媒体及び非リムーバブル媒体の両方を含む。

【0259】

コンピュータ記憶装置媒体は、情報の記憶のための任意の方法又は技術、例えばコンピュータ可読命令、データ構造、プログラムモジュール又は他のデータなどにおいて実行される揮発性及び不揮発性、ならびにリムーバブル及び非リムーバブル媒体を含む。メモリ

10

20

30

40

50

1004、リムーバブル記憶装置1008、及び非リムーバブル記憶装置1010は、コンピュータ記憶装置媒体の全ての例である。コンピュータ記憶装置媒体は、RAM、ROM、電氣的に消去可能なプログラム読み取り専用メモリ（EEPROM）、フラッシュメモリ又は他のメモリ技術、CD-ROM、デジタル多用途ディスク（DVD）又は他の光記憶装置、磁気カセット、磁気テープ、磁気ディスク記憶装置デバイス又は他の磁気記憶装置デバイス、あるいは所望の情報を記憶するために使用でき、コンピューティングデバイス1000によりアクセスすることができる他の任意の媒体を含むが、それらに限定しない。任意のそのようなコンピュータ記憶装置媒体は、コンピューティングデバイス1000の一部でありうる。

【0260】

コンピューティングデバイス1000は、デバイスが他のデバイスと通信することを可能にする通信接続1012を含む。コンピューティングデバイス1000はまた、入力デバイス1014、例えばキーボード、マウス、ペン、音声入力デバイス、タッチ入力デバイスなどを単独で又は組み合わせにおいて有してもよい。出力デバイス1016、例えばディスプレイ、スピーカ、プリンタ、振動機構などがまた、単独で又は組み合わせにおいて含まれる。全てのこれらのデバイスが当技術分野において周知であり、本明細書で長々と考察する必要はない。

【0261】

本明細書中に記載される種々の技術が、ハードウェアコンポーネント又はソフトウェアコンポーネントとの、あるいは適する場合、両方の組み合わせとの関連において実行されることを理解すべきである。使用することができるハードウェアコンポーネントの例証的な型は、フィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）、特定用途向け集積回路（ASIC）、特定用途向け標準品（ASSP）、システムオンチップシステム（SOC）、複合プログラマブルロジックデバイス（CPLD）などを含む。現在開示されている主題の方法及び装置、又はそれらの特定の態様もしくは部分は、プログラムコードが機械、例えばコンピュータなどにロードされ、それにより実行される際に、その機械が、現在開示されている主題を実践するための装置となる、有形媒体、例えばフロッピーディスク、CD-ROM、ハードドライブ、又は任意の他の機械可読記憶装置媒体などにおいて具現されたプログラムコード（即ち、命令）の形態を取りうる。

【0262】

例示的な実行は、1つ又は複数のスタンドアロンコンピュータシステムの状況において本開示の主題の態様を利用することを指しうるが、本主題はそれほど限定されず、しかし、むしろ、任意のコンピューティング環境、例えばネットワーク又は分散コンピューティング環境などとの関連において実行される。さらに、現在開示されている主題の態様は、複数の処理チップ又はデバイスにおいて、あるいはそれらにわたり実行されてもよく、記憶装置が同様に、複数のデバイスにわたりもたらされてもよい。そのようなデバイスは、例えば、パーソナルコンピュータ、ネットワークサーバ、ハンドヘルドデバイス、及びウェアラブルデバイスを含む。

【0263】

主題は、構造的特色及び／又は方法論的行為に特有の言語において記載されてきたが、添付の請求項において定義される主題は、上に記載される特定の特色又は行為に必ずしも限定されないことを理解すべきである。むしろ、上に記載される特定の特色及び行為は、請求項を実行するための例示的な形態として開示される。

【0264】

例示された方法及びシステムと使用される処理のさらなる例が、以下に記載されている：「Non-invasive Method and System for Characterizing Cardiovascular Systems」と表題が付けられた米国特許番号9,289,150；「Non-invasive Method and System for Characterizing Cardiovascular Systems」と表題が付けられた米国特許番号9,655,536；「Non

10

20

30

40

50

-invasive Method and System for Characterizing Cardiovascular Systems」と表題が付けられた米国特許番号9,968,275;「System and Method for Evaluating an Electrophysiological Signal」と表題が付けられた米国特許番号8,923,958;「Non-invasive Method and System for Characterizing Cardiovascular Systems and All-Cause Mortality and Sudden Cardiac Death Risk」と表題が付けられた米国特許番号9,408,543;「Non-invasive Method and System for Characterizing Cardiovascular Systems and All-Cause Mortality and Sudden Cardiac Death Risk」と表題が付けられた米国特許番号9,955,883;「Non-invasive Electrocardiographic Method for Estimating Mammalian Cardiac Chamber Size and Mechanical Function」と表題が付けられた米国特許番号9,737,229;「Noninvasive Electrocardiographic Method for Estimating Mammalian Cardiac Chamber Size and Mechanical Function」と表題が付けられた米国特許番号10,039,468;「Noninvasive Method for Estimating Glucose, Glycosylated Hemoglobin and Other Blood Constituents」と表題が付けられた米国特許番号9,597,021;「Method and System for Characterizing Cardiovascular Systems From Single Channel Data」と表題が付けられた米国特許番号9,968,265;「Methods and Systems Using Mathematical Analysis and Machine Learning to Diagnose Disease」と表題が付けられた米国特許番号9,910,964;「Method and Apparatus for Wide-Band Phase Gradient Signal Acquisition」と表題が付けられた米国特許公開番号2017/0119272;「Method and Apparatus for Wide-Band Phase Gradient Signal Acquisition」と表題が付けられたPCT公開番号WO2017/033164;「Non-invasive Method and System for Measuring Myocardial Ischemia, Stenosis Identification, Localization and Fractional Flow Reserve Estimation」と表題が付けられた米国特許公開番号2018/0000371;「Non-invasive Method and System for Measuring Myocardial Ischemia, Stenosis Identification, Localization and Fractional Flow Reserve Estimation」と表題が付けられたPCT公開番号WO2017/221221;「Method and System for Visualization of Heart Tissue at Risk」と表題が付けられた米国特許番号10,292,596;「Method and System for Visualization of Heart Tissue at Risk」と表題が付けられた米国特許出願番号16/402,616;「Method and System for Wide-band Phase Gradient Signal Acquisition」と表題が付けられた米国特許公開番号2018/0249960;「Method and System to Assess Disease Using Phase Space Volumetric Objects」と表題が付けられた米国特許出願番号16/232,801;「Method and System to Asse

10

20

30

40

50

ss Disease Using Phase Space Volumetric Objects」と表題が付けられたPCT出願番号IB/2018/060708;「Methods and Systems of De-Noising Magnetic-Field Based Sensor Data of Electrophysiological Signals」と表題が付けられた米国特許公開番号US2019/0117164;「Method and System to Assess Disease Using Phase Space Tomography and Machine Learning」と表題が付けられた米国特許出願番号16/232,586;「Method and System to Assess Disease Using Phase Space Tomography and Machine Learning」と表題が付けられたPCT出願番号PCT/IB2018/060709;「Methods and Systems to Quantify and Remove Asynchronous Noise in Biophysical Signals」と表題が付けられた米国特許出願番号16/445,158;「Method and System to Assess Disease Using Phase Space Tomography and Machine Learning」と表題が付けられた米国特許出願番号16/725,402(代理人整理番号10321-034pv1を有し、米国仮特許出願第62/784,984号への優先権を主張する);「Method and System to Assess Pulmonary Hypertension Using Phase Space Tomography and Machine Learning」と表題が付けられた米国特許出願番号16/429,593;「Method and System for Automated Quantification of Signal Quality」と表題が付けられた米国特許出願番号16/725,416;「Method and System to Configure and Use Neural Network To Assess Medical Disease」と表題が付けられた米国特許出願番号16/725,430;「Discovering Novel Features to Use in Machine Learning Techniques, such as Machine Learning Techniques for Diagnosing Medical Conditions」と表題が付けられた米国特許出願番号15/653,433;「Discovering Genomes to Use in Machine Learning Techniques」と表題が付けられた米国特許出願番号15/653,431。それらの各々が、その全体において参照により本明細書中に組み入れられる。

【0265】

別に明示的に記述しない限り、本明細書中に示す任意の方法が、その工程が特定の順番において実施されることが要求されているとして解釈されることは、決して意図されていない。したがって、方法の請求項によって、その工程により従うべき順番が実際に列挙されていない、又は工程が特定の順番に限定されることが請求項又は説明において別に具体的に記述されていない場合、順番が任意の点において推測されることは意図されていない。これは、工程の配置又は操作の流れに関する論理の問題;文法的構成又は句読点から由来する平易な意味;本明細書中に記載される実施形態の数又は型を含む、解釈のための任意の可能な非表現的根拠について該当する。

【0266】

方法及びシステムを特定の実施形態及び具体例との関連において記載してきた一方で、その範囲を、示される特定の実施形態に限定することを意図しない。なぜなら、本明細書中の実施形態は、全ての点において制限的であるよりむしろ、例証的であることが意図されているためである。

【0267】

本明細書中に記載される方法、システム、及び過程を使用し、手順、例えば血管、例えば生きている(例、ヒト)対象の動脈などの内での血管ステントの留置など、ならびに他

の介入及び外科システム又は過程との関連における使用のために、狭窄及びFFR出力を生成する。一実施形態では、本明細書中に記載される方法、システム、及び過程は、FFR／狭窄出力を使用し、操作中に、生きている（例、ヒト）において留置されるべきステントの数（とりわけ、所与の血管内の配置のそれらの最適位置を含む）を決定及び／又は修正するように構成することができる。

【0268】

例示的な方法及びシステムを使用して全体的に、又は部分的に解析されうる他の生物物理学的シグナルの例は、心電図（ECG）データセット、脳波（EEG）データセット、ガンマ同期シグナルデータセット；呼吸機能シグナルデータセット；パルスオキシメトリシグナルデータセット；灌流データシグナルデータセット；準周期生物学的シグナルデータセット；胎児ECGデータセット；血圧シグナル；心臓磁場データセット、及び心拍シグナルデータセットを含むが、それらに限定しない。

10

【0269】

例示的な解析は、心臓関連の病変及び病態ならびに／あるいは神経関連の病変及び病態の診断及び処置において使用することができ、そのような評価は、生物物理学的シグナルが、生体の任意の関連システム中に含まれる任意の病態又は病態の診断及び処置（外科的、低侵襲、及び／又は薬学的処置を含む）に適用することができる。心臓の状況における1つの例は、CADならびに本明細書中で開示される他の疾患及び病態の診断、及び、単独での又は組み合わせにおける任意の数の治療、例えば冠動脈中のステントの留置、アテレクトミーの実施、血管形成術、薬物治療の処方、ならびに／あるいは運動、栄養、及び他のライフスタイルの変化の処方などによるその処置である。診断されうる他の心臓関連の病態又は病態は、例えば、不整脈、うっ血性心不全、弁不全、肺高血圧症（例、肺動脈性高血圧症、左心疾患に起因する肺高血圧症、肺疾患に起因する肺高血圧症、慢性血栓に起因する肺高血圧症、及び他の疾患、例えば血液又は他の障害に起因する肺高血圧症）、ならびに他の心臓関連の病変、病態、及び／又は疾患を含む。診断されうる神経関連の疾患、病変、又は病態の非限定的な例は、例えば、てんかん、統合失調症、パーキンソン病、アルツハイマー病（及び全ての他の形態の認知症）、自閉症スペクトラム（アスペルガー症候群を含む）、注意欠陥多動性障害、ハンチントン病、筋ジストロフィー、うつ病、双極性障害、脳／脊髄腫瘍（悪性及び良性）、運動障害、認知障害、言語障害、種々の精神病、脳／脊髄／神経損傷、慢性外傷性脳症、群発頭痛、片頭痛、神経障害（末梢神経障害を含む、その種々の形態）、幻肢／疼痛、慢性疲労症候群、急性及び／又は慢性疼痛（腰痛、腰部手術失敗症候群などを含む）、ジスキネジア、不安障害、感染症又は異物により起こされる状態（例、ライム病、脳炎、狂犬病）、ナルコレプシー及び他の睡眠障害、心的外傷後ストレス障害、脳卒中、動脈瘤、出血性損傷などに関連する神経学的状態／影響、耳鳴り及び他の聴覚関連疾患／病態、ならびに視覚関連疾患／病態を含む。

20

30

【0270】

以下に列挙する、及び本書全体を通じた特許、出願、及び刊行物は、それらの全体において参照により本明細書により組み入れられる。

【0271】

参考文献のリスト

40

【表 5 0】

- [1] I. Kononenko, "Machine learning for medical diagnosis: history, state of the art and perspective," *Artificial Intelligence in medicine* 23 (1) 89-109 (2001).
- [2] B. A. Mobley, E. Schechter, W. E. Moore, P. A. McKee, J. E. Eichner, "Predictions of coronary artery stenosis by artificial neural network," *Artificial Intelligence in Medicine* 18 (3) 187-203 (2000).
- [3] V. L. Patel, E. H. Shortliffe, M. Stefanelli, P. Szolovits, M. R. Berthold, R. Bellazzi, A. Abu-Hanna, "The coming of age of artificial intelligence in medicine," *Artificial intelligence in medicine* 46 (1) 5-17 (2009). 10
- [4] V. Jahmunah, S. L. Oh, V. Rajinikanth, E. J. Ciaccio, K. H. Cheong, U. R. Acharya, et al., "Automated detection of schizophrenia using nonlinear signal processing methods," *Artificial Intelligence in Medicine*, Vol. 100, 101698 (September 2019).
- [5] A. M. Tai, A. Albuquerque, N. E. Carmona, M. Subramanieapillai, D. S. Cha, M. Sheko, Y. Lee, R. Mansur, R. S. McIntyre, "Machine learning and big data: Implications for disease modeling and therapeutic discovery in psychiatry," *Artificial Intelligence in Medicine* 101704 (2019).
- [6] G. K. Hansson, "Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease," *New England Journal of Medicine* 352 (16) 1685-1695 (2005). 20
- [7] W. G. Members, D. Lloyd-Jones, R. J. Adams, T. M. Brown, M. Carnethon, S. Dai, G. De Simone, T. B. Ferguson, E. Ford, K. Furie, et al., "Executive summary: heart disease and stroke statistics2010 update: a report from the American heart association," *Circulation* 121 (7) 948-954 (2010).
- [8] G. A. Mensah, D. W. Brown, "An overview of cardiovascular disease burden in the united states," *Health affairs* 26 (1) 38-48 (2007).
- [9] Y. N. Reddy, A. El-Sabbagh, R. A. Nishimura, "Comparing pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular end diastolic pressure for assessment of left-sided filling pressures," *JAMA cardiology* 3 (6) 453-454 (2018).
- [10] M. J. Kern, T. Christopher, "Hemodynamic rounds series II: the LVEDP," *Catheterization and cardiovascular diagnosis* 44 (1) 70-74 (1998). 30
- [11] J.-H. Park, T. H. Marwick, "Use and limitations of e/e' to assess left ventricular filling pressure by echocardiography," *Journal of cardiovascular ultrasound* 19 (4) 169-173 (2011).

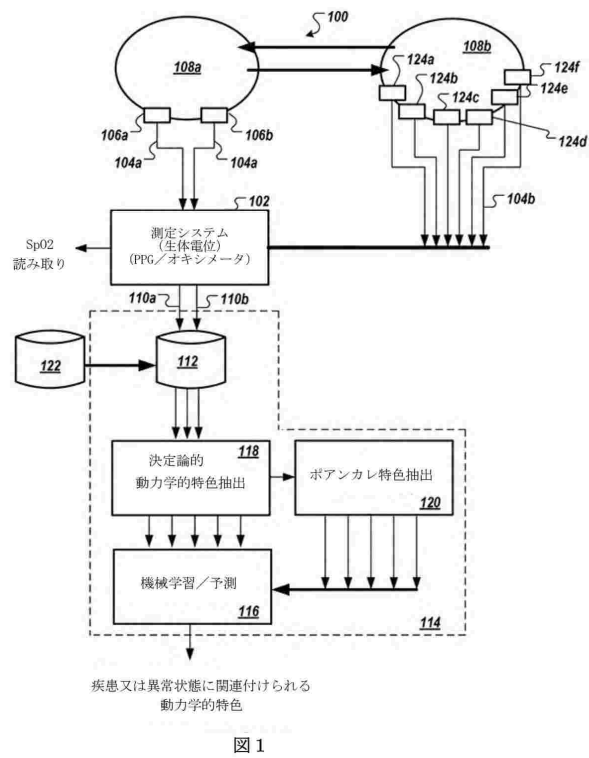
【表 5 1】

- [12] S. R. Ommen, R. A. Nishimura, C. P. Appleton, F. Miller, J. K. Oh, M. M. Redfield, A. Tajik, "Clinical utility of doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous doppler-catheterization study," *Circulation* 102 (15) 1788-1794 (2000).
- [13] J. Allen, "Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement," *Physiological measurement* 28 (3) R1 (2007).
- [14] S. D. Fihn, J. M. Gardin, J. Abrams, K. Berra, J. C. Blankenship, A. P. Dallas, P. S. Douglas, J. M. Foody, T. C. Gerber, A. L. Hinderliter, et al., "2012 accf/aha/acp/aats/pcna/scai/sts guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease.," *Journal of the American College of Cardiology* 60 (24) 2564-2603 (2012). 10
- [15] G. N. Levine, E. R. Bates, J. C. Blankenship, S. R. Bailey, J. A. Bittl, B. Cercek, C. E. Chambers, S. G. Ellis, R. A. Guyton, S. M. Hollenberg, et al., "2011 accf/aha/scai guideline for percutaneous coronary intervention: executive summary.," *Journal of the American College of Cardiology* 58 (24) 2550-2583 (2011).
- [16] L. M. Mielniczuk, G. A. Lamas, G. C. Flaker, G. Mitchell, S. C. Smith, B. J. Gersh, S. D. Solomon, L. A. Moye, J. L. Rouleau, J. D. Rutherford, et al., "Left ventricular end-diastolic pressure and risk of subsequent heart failure in patients following an acute myocardial infarction," *Congestive Heart Failure* 13 (4) 209-214 (2007).
- [17] J. J. Russo, N. Aleksova, I. Pitcher, E. Couture, S. Parlow, M. Faraz, S. Visintini, T. Simard, P. Di Santo, R. Mathew, et al., "Left ventricular unloading during extracorporeal membrane oxygenation in patients with cardiogenic shock," *Journal of the American College of Cardiology* 73 (6) 654-662 (2019). 20
- [18] R. Salem, A. Denault, P. Couture, S. Belisle, A. Fortier, M.-C. Guertin, M. Carrier, R. Martineau, "Left ventricular end-diastolic pressure is a predictor of mortality in cardiac surgery independently of left ventricular ejection fraction," *BJA: British Journal of Anaesthesia* 97 (3) 292-297 (2006).
- [19] S. H. Strogatz, "Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering," CRC Press, (2018).
- [20] A. L. Goldberger, D. R. Rigney, B. J. West, "Chaos and fractals in human physiology," *Scientific American* 262 (2) 42-49 (1990).
- [21] A. L. Goldberger, "Nonlinear dynamics, fractals and chaos: applications to cardiac electrophysiology," *Annals of biomedical engineering* 18 (2) 195-198 (1990). 30
- [22] L. Glass, A. Beuter, D. Larocque, "Time delays, oscillations, and chaos in physiological control systems," *Mathematical Biosciences* 90 (1-2) 111-125 (1988).
- [23] L. Glass, "Synchronization and rhythmic processes in physiology," *Nature* 410 (6825) 277 (2001).
- [24] M. I. Owis, A. H. Abou-Zied, A.-B. Youssef, Y. M. Kadah, "Study of features based on nonlinear dynamical modeling in ecg arrhythmia detection and classification," *IEEE transactions on Biomedical Engineering* 49 (7) 733-736 (2002).
- [25] A. Voss, S. Schulz, R. Schroeder, M. Baumert, P. Caminal, "Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability," 40

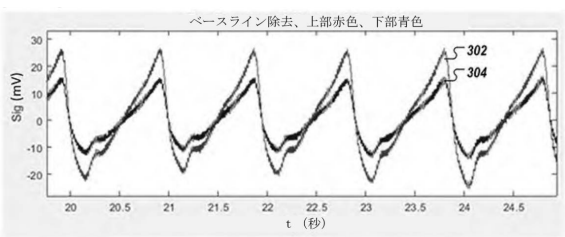
【表 5 2】

- Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences 367 (1887) 277-296 (2008).
- [26] L. Glass, P. Hunter, A. McCulloch, "Theory of heart: biomechanics, biophysics, and nonlinear dynamics of cardiac function," Springer Science & Business Media, (2012).
- [27] P. Billingsley, "Ergodic theory and information," Vol. 1, Wiley New York, 1965.
- [28] T. Sauer, J. A. Yorke, M. Casdagli, "Embedology," Journal of statistical Physics 65 (3-4) 579-616 (1991). 10
- [29] A. Chatterjee, "An introduction to the proper orthogonal decomposition," Current science 808-817 (2000).
- [30] A. Wolf, J. B. Swift, H. L. Swinney, J. A. Vastano, "Determining Lyapunov exponents from a time series," Physica D: Nonlinear Phenomena 16 (3) 285-317 (1985).
- [31] A. N. Kolmogorov, "Entropy per unit time as a metric invariant of automorphisms," Doklady of Russian Academy of Sciences, Vol. 124, pp. 754-755 (1959).
- [32] P. Grassberger, I. Procaccia, "Estimation of the kolmogorov entropy from a chaotic signal," Physical review A 28 (4) 2591 (1983).
- [33] J. Theiler, "Efficient algorithm for estimating the correlation dimension from a set of discrete points," Physical review A 36 (9) 4456 (1987). 20
- [34] A. Pikovsky, J. Kurths, M. Rosenblum, J. Kurths, "Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences," Vol. 12, Cambridge university press (2003).
- [35] D. Dubin, "Rapid interpretation of EKG's: an interactive course," Cover Publishing Company (2000).
- [36] F. Pedregosa, G. Varoquaux, A. Gramfort, V. Michel, B. Thirion, O. Grisel, M. Blondel, P. Prettenhofer, R. Weiss, V. Dubourg, et al., "Scikit-learn: Machine learning in python," Journal of machine learning research 12, 2825-2830 (Oct 2011). 30
- [37] T. Chen, C. Guestrin, "Xgboost: A scalable tree boosting system," Proceedings of the 22nd acm-sigkdd international conference on knowledge discovery and data mining, ACM, pp. 785-794 (2016).
- [38] H. Zou, T. Hastie, "Regularization and variable selection via the elastic net," Journal of the royal statistical society: series B (statistical methodology) 67 (2) 301-320 (2005).

【図面】
【図 1】



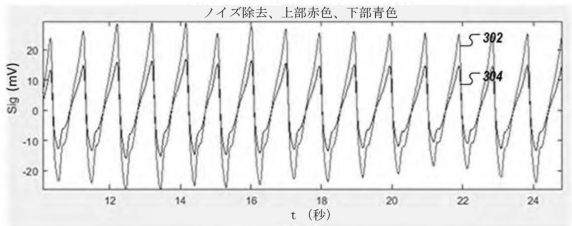
【図 2 A】



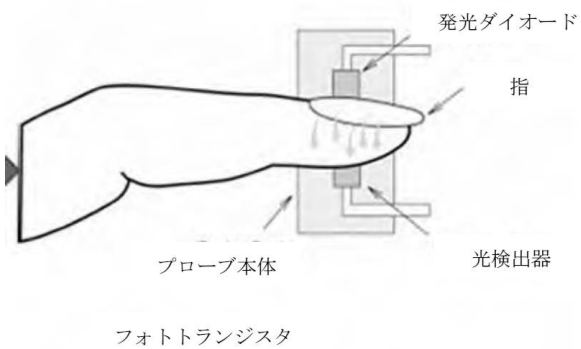
10

20

【図 2 B】



【図 2 C】

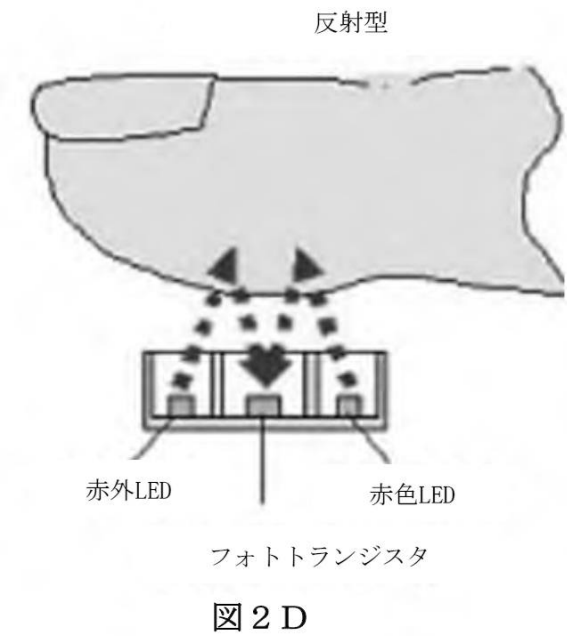


30

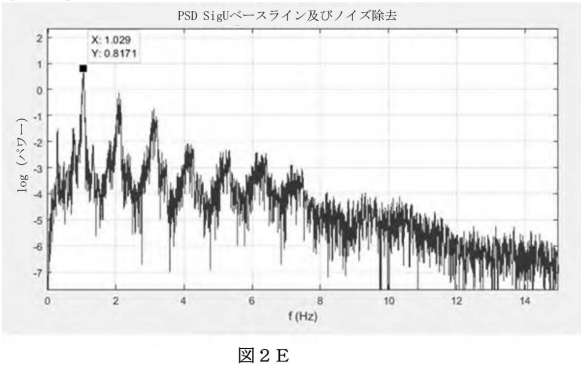
40

50

【図 2 D】

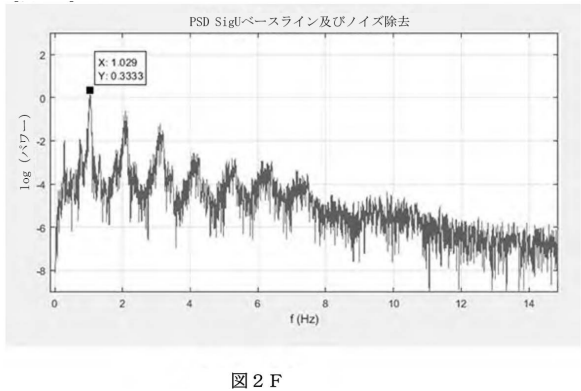


【図 2 E】

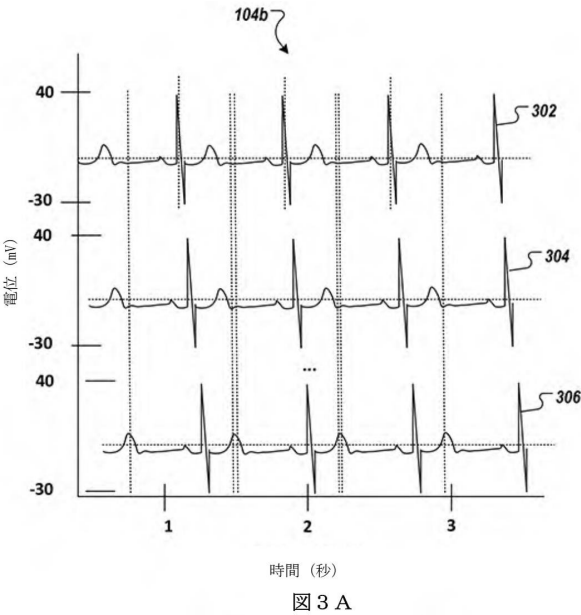


10

【図 2 F】



【図 3 A】



20

30

40

50

【図 3 B】

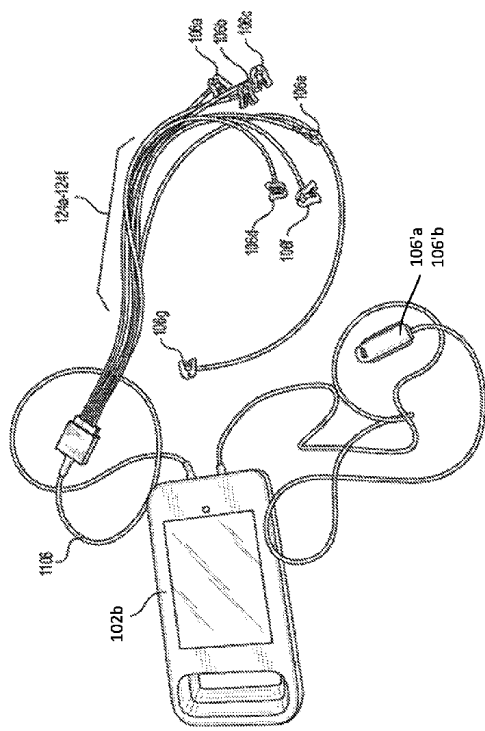


FIG. 3B

【図 3 C】



図 3 C

【図 3 D】

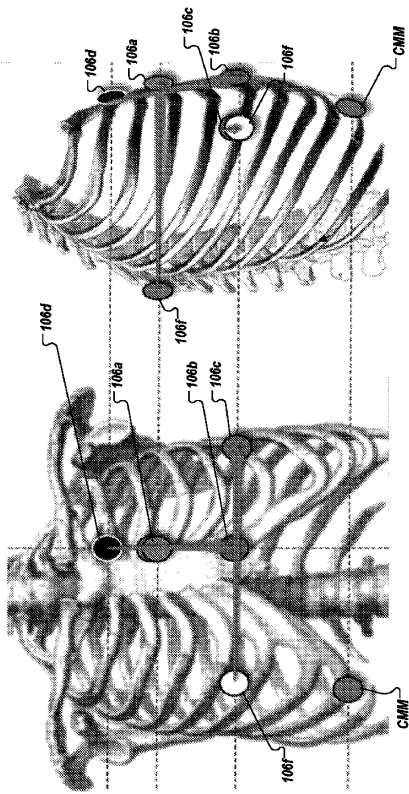


FIG. 3D

【図 4 A】

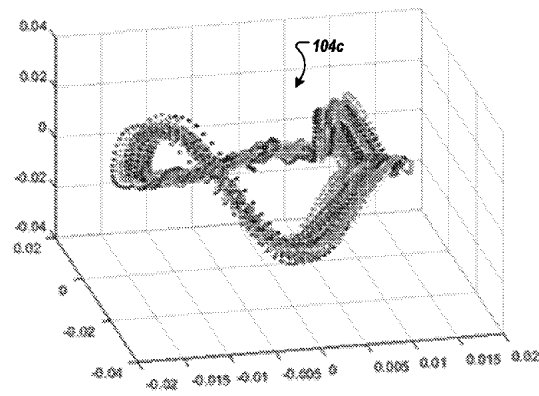


FIG. 4A

10

20

30

40

50

【図 4 B】

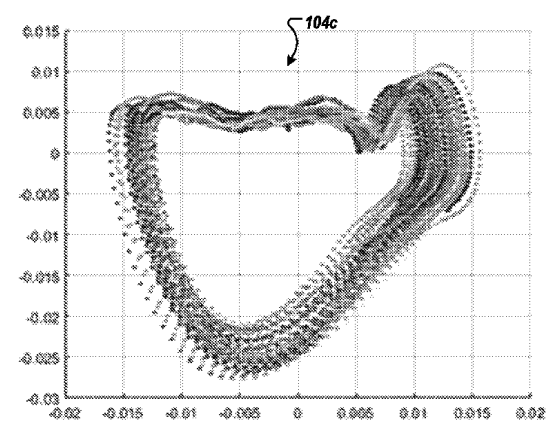


FIG. 4B

【図 5 A】

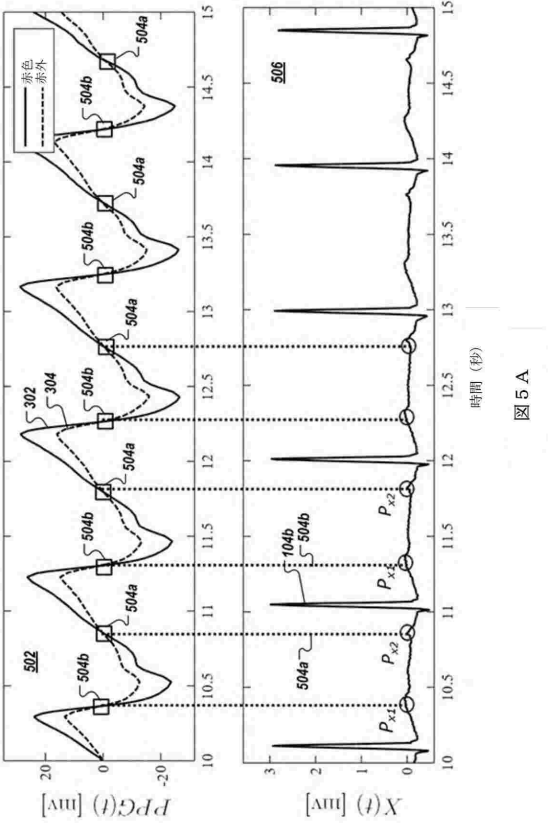


図 5 A

【図 5 B】

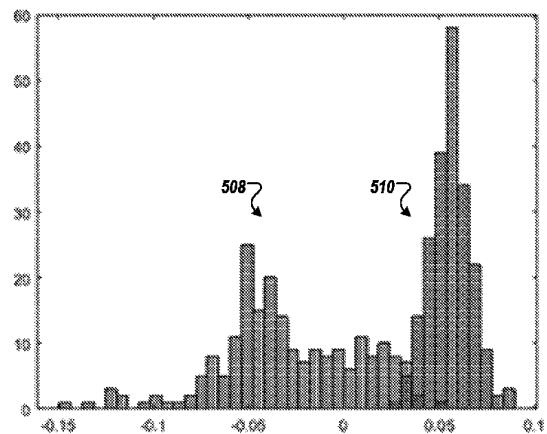


FIG. 5B

【図 5 C】

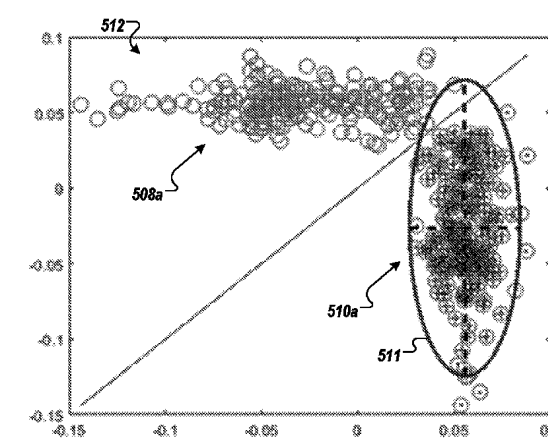


FIG. 5C

【図 5 D】

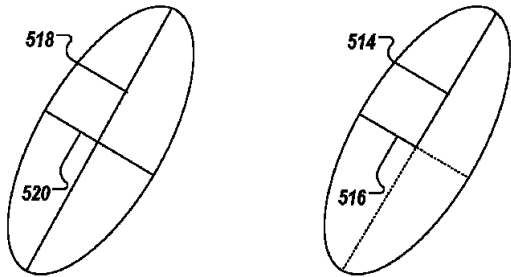


FIG. 5D

【図 5 E】

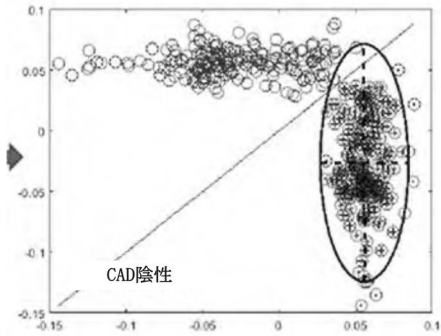


図 5 E

10

【図 5 F】

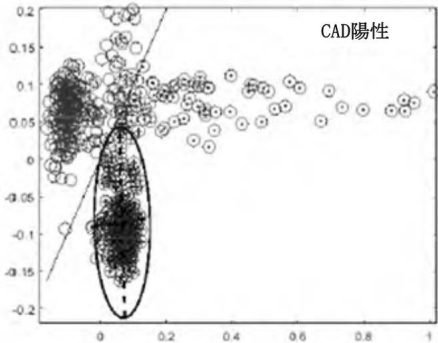


図 5 F

【図 5 G】

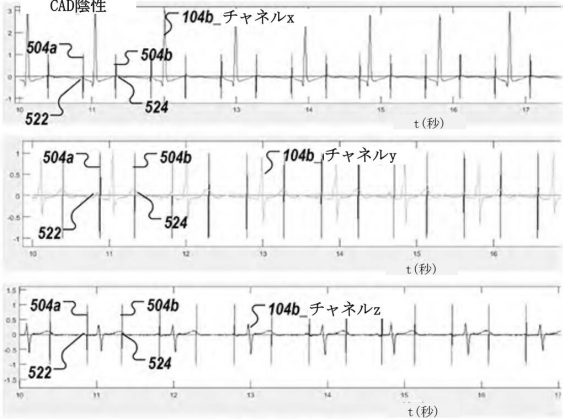


図 5 G

20

30

40

50

【図 5 H】

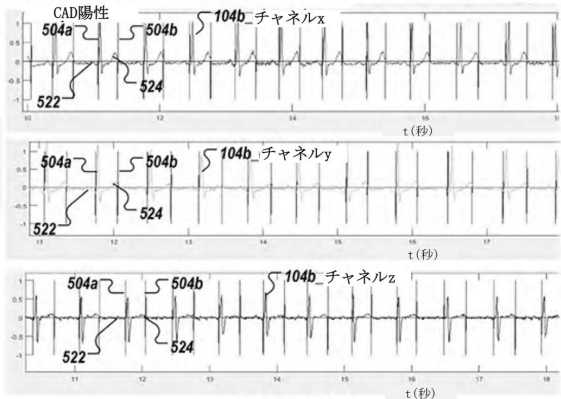


図 5 H

【図 5 I】

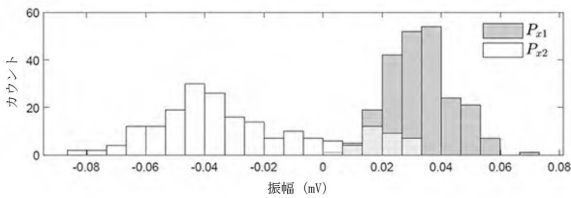


図 5 I

10

【図 5 J】

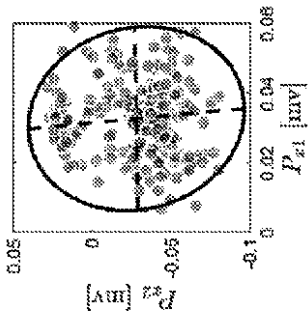


FIG. 5J

【図 5 K】

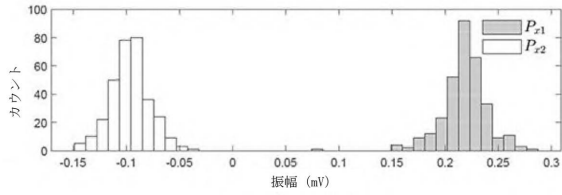


図 5 K

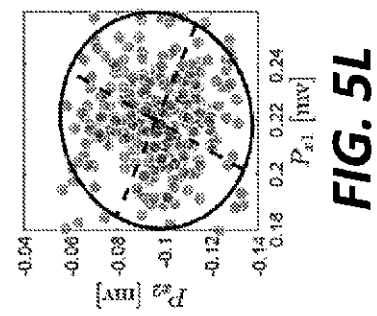
20

30

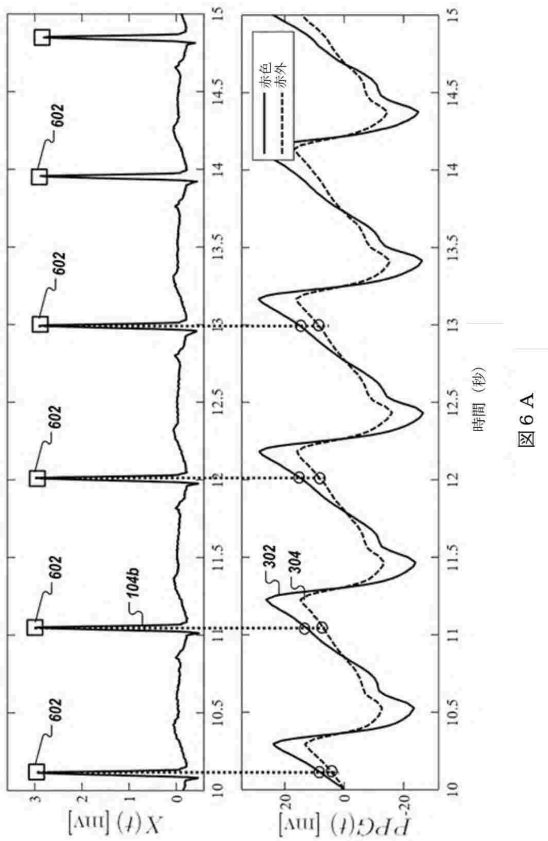
40

50

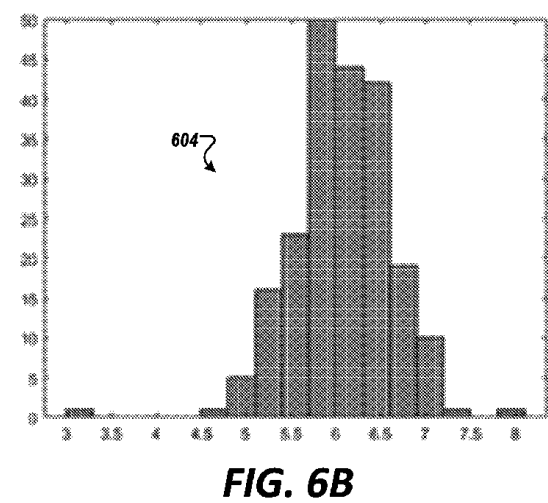
【図 5 L】



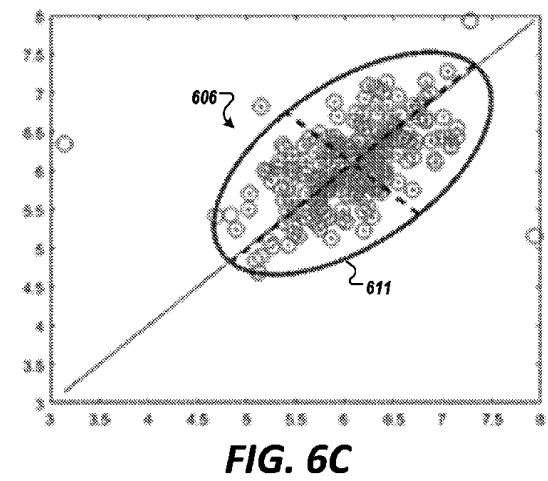
【図 6 A】



【図 6 B】



【図 6 C】



10

20

30

40

50

【図 6 D】

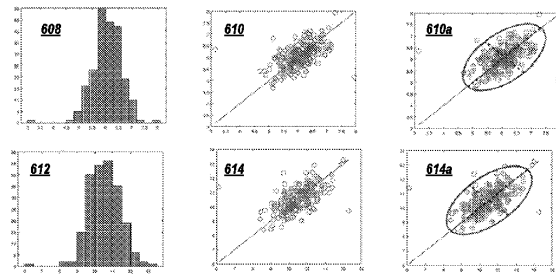


FIG. 6D

【図 6 E】

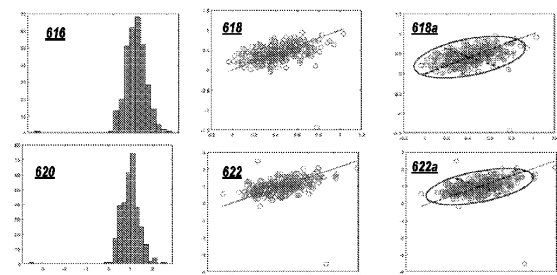


FIG. 6E

10

【図 7 A】

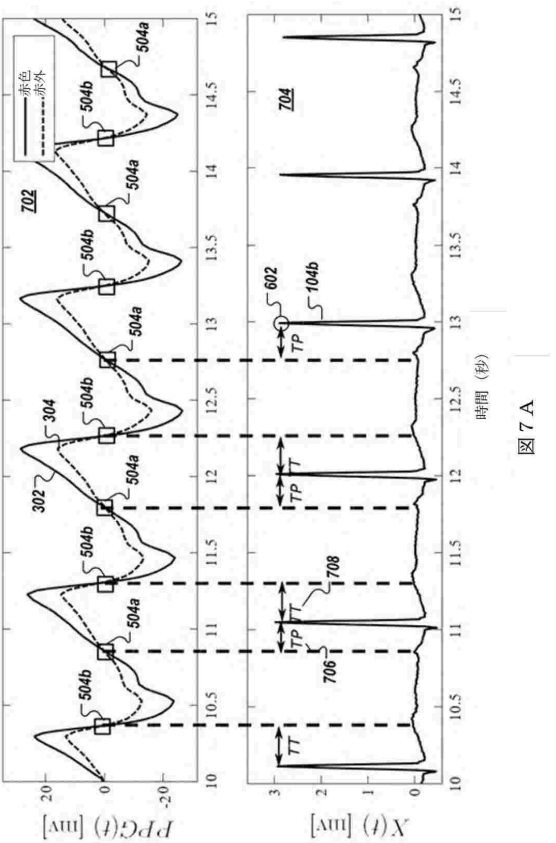


図 7 A

【図 7 B】

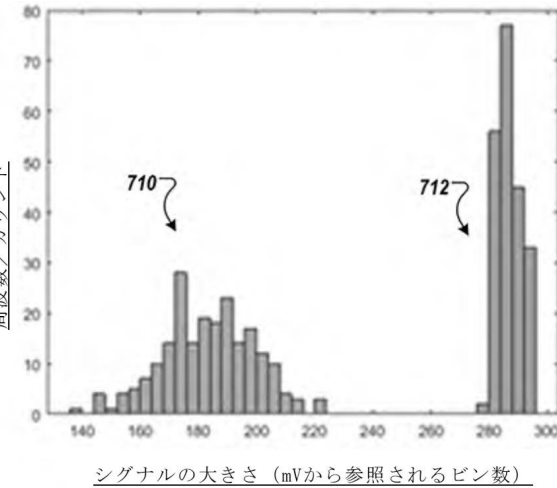


図 7 B

20

30

40

50

【図 7 C】

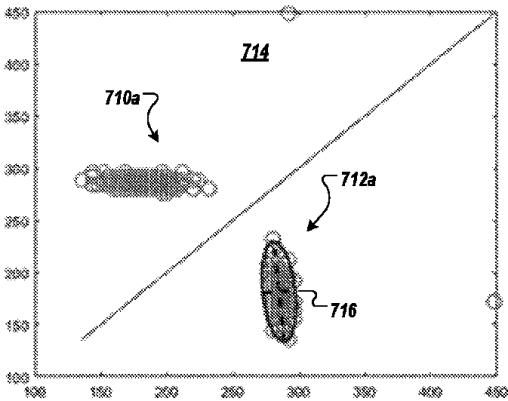


FIG. 7C

【図 7 D】

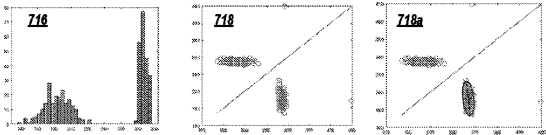


FIG. 7D

10

【図 7 E】

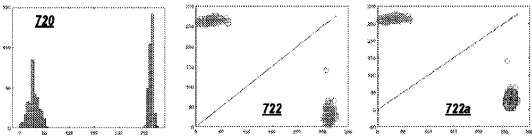


FIG. 7E

【図 7 F】

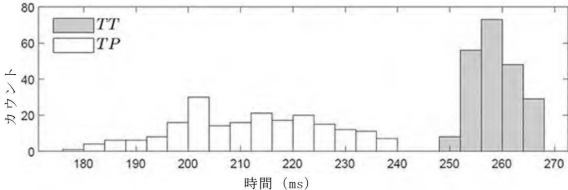


図 7 F

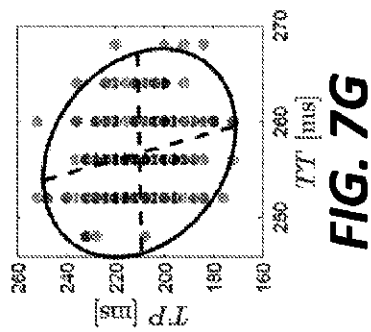
20

30

40

50

【図 7 G】



【図 7 H】

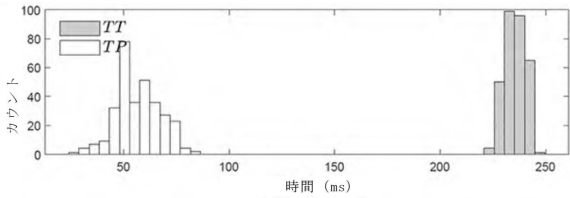
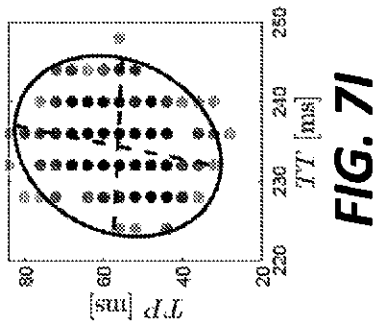


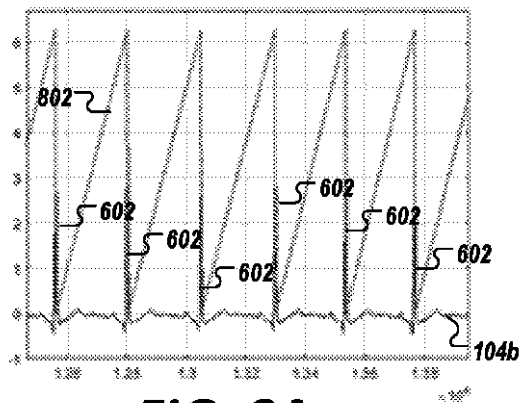
図 7 H

10

【図 7 I】



【図 8 A】



20

30

40

50

【図 8 B】

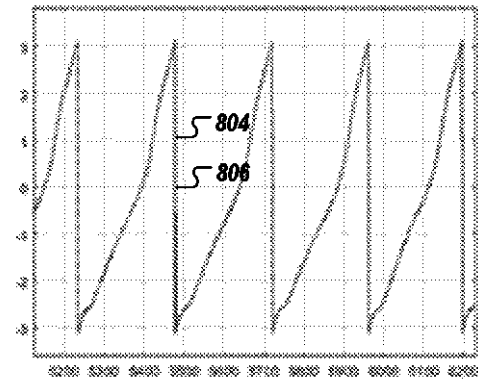


FIG. 8B

【図 8 C】

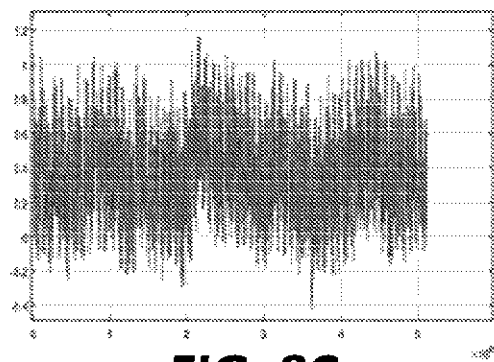


FIG. 8C

【図 8 D】

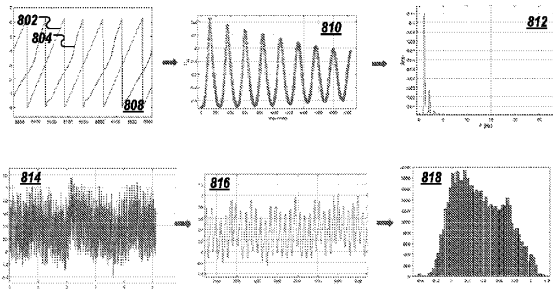


FIG. 8D

【図 8 E】

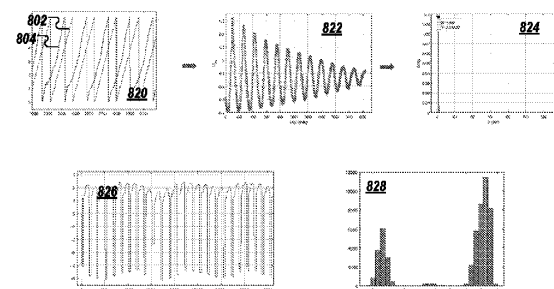


FIG. 8E

10

20

30

40

50

【図 9 - 1】

特色名	疾患 状態	性別	t検定 p値	相互情報	ROC-AUC
dAlphaL	CAD	女性	n/s	1.043	n/s
dAlphaU	CAD	男女	n/s	1.03	n/s
dDmjL	CAD	女性	0.035	1.104	0.502
	LVEDP	男女	0.031	n/s	n/s
dDmjLUXR	CAD	男女	n/s	n/s	0.501
dDmjU	LVEDP	男女	0.007	n/s	n/s
dDmnLUXR	LVEDP	女性	0.02	n/s	n/s
dDmnU	LVEDP	男女	0.038	n/s	n/s
dKurtL	LVEDP	男女	n/s	1.171	n/s
dMeanL	CAD	女性	n/s	1.012	0.516
	LVEDP	男性	0.033	n/s	n/s
dMeanLURP1	LVEDP	男女	0.013	n/s	n/s
dMeanLURP2	LVEDP	男性	0.02	n/s	n/s
dMeanU	CAD	女性	n/s	1.091	n/s
	LVEDP	男女	0.003	n/s	n/s
dModeLP	CAD	男女	n/s	n/s	0.507
	LVEDP	男女	0.024	n/s	n/s
dModeLURP1	LVEDP	男女	0.013	n/s	n/s
dModeLURP2	LVEDP	男性	0.028	n/s	n/s

図 9

【図 9 - 2】

特色名	疾患 状態	性別	t検定 p値	相互情報	ROC-AUC
dModeUP	LVEDP	男女	0.004	n/s	n/s
dPhiDiffXL1Med	CAD	男女	0.015	n/s	n/s
dPhiDiffXL2Std	CAD	男性	n/s	n/s	0.502
dPhiDiffXLMean	CAD	男女	0.026	n/s	n/s
dPTT	LVEDP	女性	0.045	n/s	n/s
dRelMeanMedDiffLURP1	CAD	男女	n/s	n/s	0.5
dSkewLURP1	CAD	男女	0.034	n/s	n/s
dStdLURP2	CAD	男女	n/s	1.486	0.541
dStdU	CAD	女性	n/s	n/s	0.511
dXDmj	LVEDP	女性	0.012	n/s	n/s
dXDmn	LVEDP	女性	0.003	n/s	n/s
dXMean1	CAD	女性	0.00064	n/s	0.548
	CAD	女性	0.011	n/s	0.518
dXStd1	LVEDP	女性	0.037	n/s	n/s

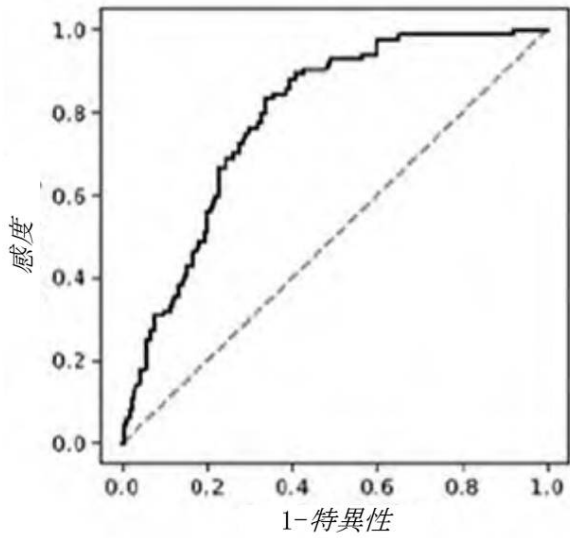
図 9 (続き)

【図 9 - 3】

特色名	疾患 状態	性別	t検定 p値	相互情報	ROC-AUC
dXStd2	LVEDP	男女	0.042	n/s	n/s
dYAlpha	CAD	男女	0.049	n/s	n/s
dYKurt2	CAD	男性	n/s	1.061	n/s
dYMode2	CAD	男女	n/s	1.104	n/s
dYRelStdMAD2	CAD	男性	0.042	1.048	n/s
dYStd2	CAD	男性	n/s	1.143	n/s
dZAlpha	LVEDP	男性	0.039	n/s	n/s
dZDmn	LVEDP	男女	0.037	n/s	n/s
dZKurt2	LVEDP	男女	n/s	1.076	n/s
	CAD	女性	n/s	1.192	n/s
dZMode2	CAD	男性	n/s	1.036	n/s
dZRelStdMAD1	LVEDP	女性	0.041	n/s	n/s
dZSkew1	CAD	女性	n/s	1.094	n/s
dZSkew2	CAD	男女	n/s	1.058	n/s

図 9 (続き 2)

【図 1 0 A】



10

20

30

40

50

【図 1 0 B】

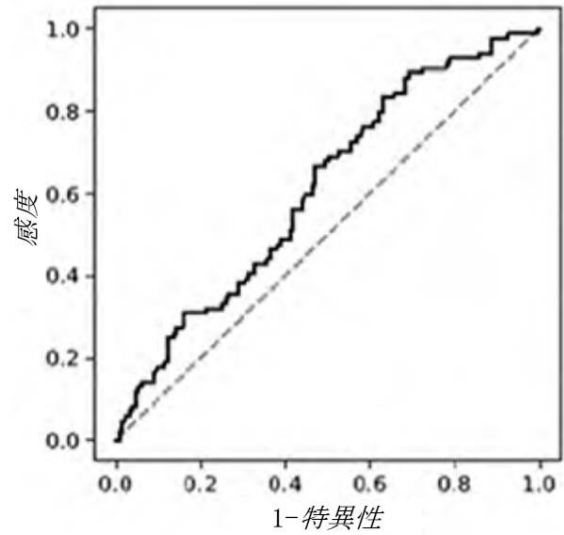


図 1 0 B

【図 1 0 C】

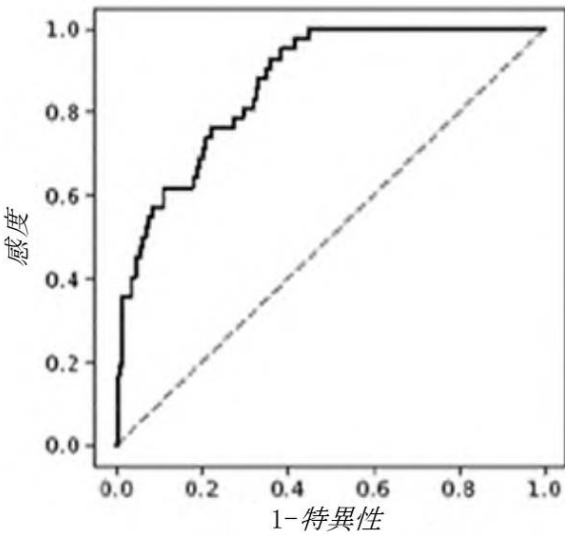


図 1 0 C

【図 1 0 D】

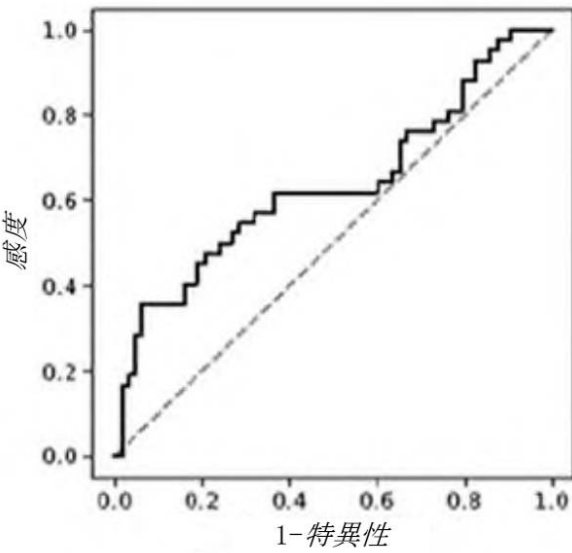


図 1 0 D

【図 1 0 E】

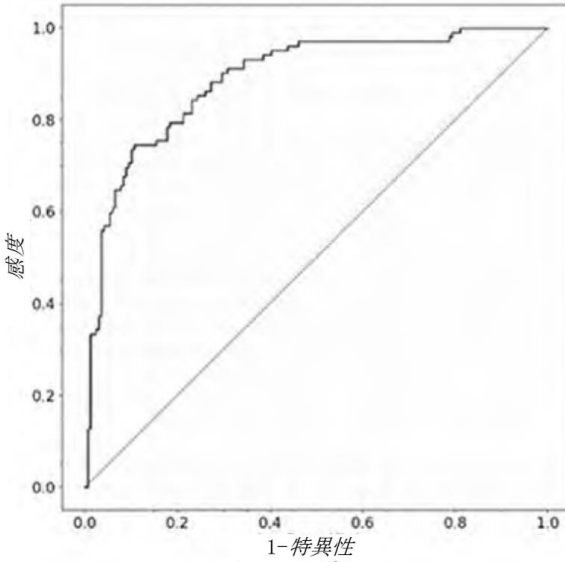


図 1 0 E

10

20

30

40

50

【図 10 F】

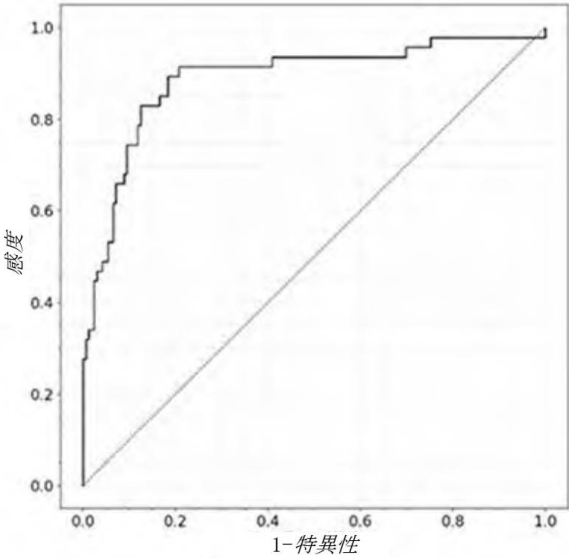


図 10 F

【図 10 G】

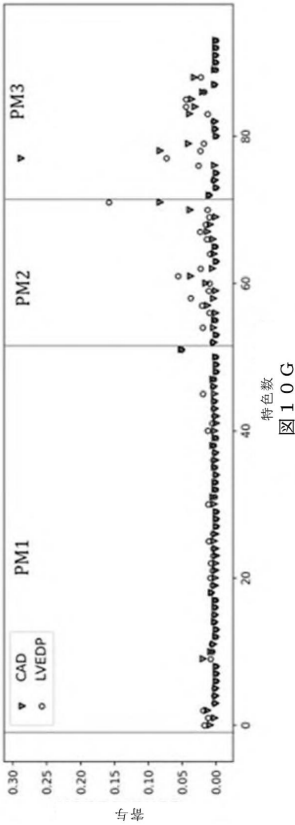


図 10 G

【図 10 H】

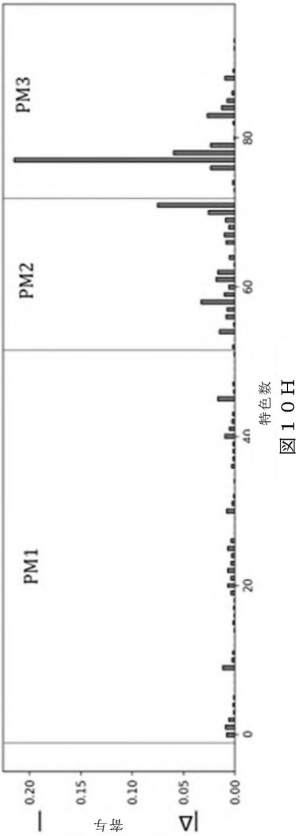


図 10 H

【図 11 A】

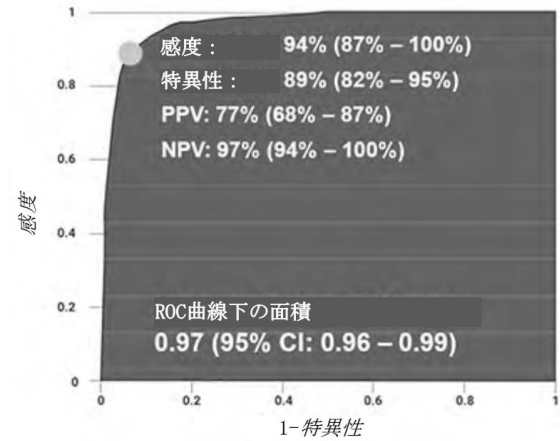


図 11 A

10

20

30

40

50

【図 1 1 B】

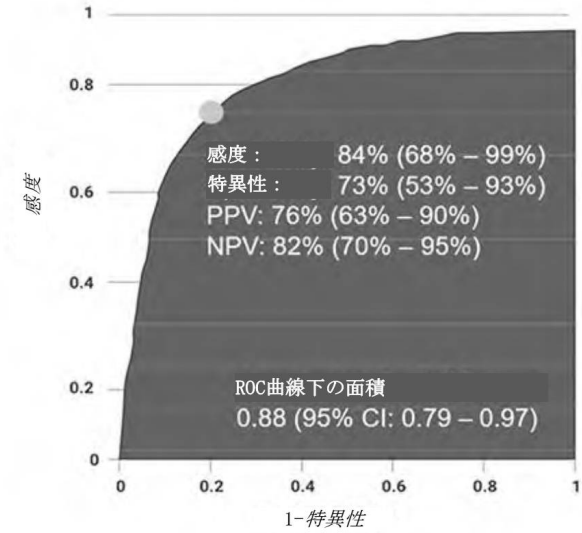
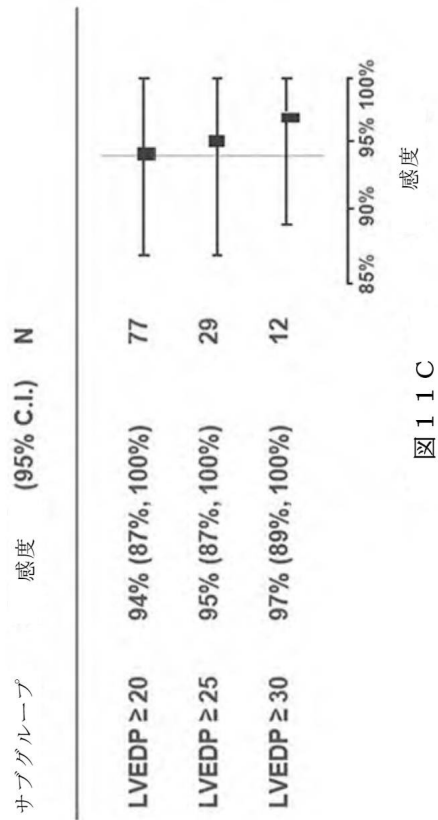


図 1 1 B

【図 1 1 C】



【図 1 1 D】

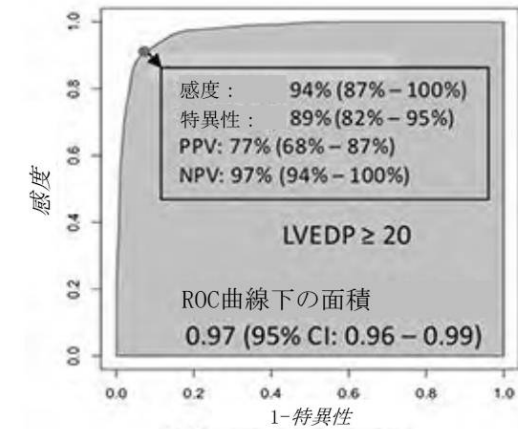


図 1 1 D

【図 1 1 E】

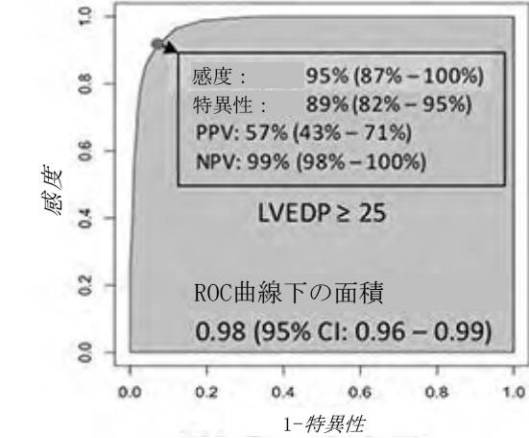


図 1 1 E

10

20

30

40

50

【図 1 1 F】

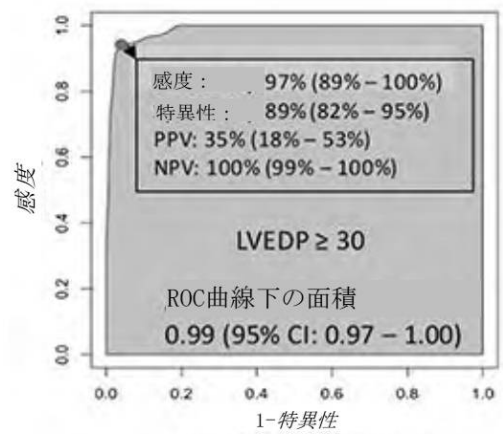


図 1 1 F

【図 1 2】

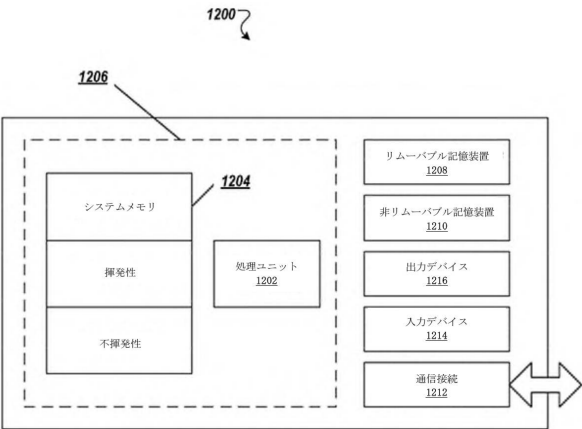


図 1 2

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 パーク, メヘディ

カナダ国 エム4ダブリュー 1ビー9 オンタリオ, トロント, ブロアー ストリート イースト
160, スイート 910

(72)発明者 バートン, ティモシー ウィリアム フォーセット

カナダ国 エム5ブイ 0エイチ5 オンタリオ, トロント, ネルソン ストリート 30-1808

(72)発明者 ラムチャンダニ, シャムラル

カナダ国 ケー7エル 3ワイ6 オンタリオ, キングストン, ビバリー ストリート 82

審査官 佐々木 創太郎

(56)参考文献 特表2015-530225 (JP, A)

米国特許出願公開第2017/0277858 (US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61B 5/00- 5/0538

5/06- 5/398

9/00-10/06

G06Q 50/22

G16H 10/00-80/00