

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6963822号
(P6963822)

(45) 発行日 令和3年11月10日 (2021. 11. 10)

(24) 登録日 令和3年10月20日 (2021. 10. 20)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 B 3/12 (2006. 01)	A 6 1 B 3/12 3 0 0
A 6 1 B 3/16 (2006. 01)	A 6 1 B 3/16
A 6 1 B 5/026 (2006. 01)	A 6 1 B 5/026 1 1 0

請求項の数 11 (全 58 頁)

(21) 出願番号	特願2018-543617 (P2018-543617)	(73) 特許権者	518291039
(86) (22) 出願日	平成29年2月24日 (2017. 2. 24)		オキユフロー、インク、
(65) 公表番号	特表2019-510545 (P2019-510545A)		アメリカ合衆国 2 1 2 1 5 メリーラン
(43) 公表日	平成31年4月18日 (2019. 4. 18)		ド州 ボルチモア ウェスト・ベルベディ
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/019250		ア・アベニュー 2 4 0 1 シャピロ・ビ
(87) 国際公開番号	W02017/147357		ルディング スイート 3 1 2
(87) 国際公開日	平成29年8月31日 (2017. 8. 31)	(74) 代理人	100082072
審査請求日	令和2年2月21日 (2020. 2. 21)		弁理士 清原 義博
(31) 優先権主張番号	15/053, 063	(72) 発明者	デュボワ、ロバート、オグデン、クレーン
(32) 優先日	平成28年2月25日 (2016. 2. 25)		アメリカ合衆国 2 1 0 5 7 メリーラン
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		ド州 グレン・アーム ディアー・ビット
			・レーン 1 2 0 2 0

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複合の眼の血流解析装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複合の眼の血流解析装置であって、
 ヒトの眼に接触して置かれるように適合された圧力プローブ；
 空圧流体を制御された実質的に一定の流速でプローブに供給するように適合された空
 圧流体供給源であって、空圧流体供給源は、
 眼の表面に力を適用するための圧力プローブに空圧流体の圧流を提供するように適合
 された出力部を有しているポンプ；
 入力部および出力部を有している圧力補償された流量制御装置であって、流量制御装置
 の入力部はポンプの出力部に接続され、流量制御装置の出力部は圧力プローブに接続され
 、圧力補償された流量制御装置は、ポンプから圧力プローブに流量の圧力補償された一定
 速度を提供するように適合されている、流量制御装置；
 圧力プローブ中の流体圧力を表わす電気アナログ信号を生成するように適合された、プ
 ローブに供給された流体に反応する圧力変換器；および
 圧力変換器からの生のプローブ圧力信号に反応する電子回路であって、該電子回路が、
 生のプローブ圧力信号におけるノイズを除去するようフィルター処理された対象の領域を
 識別するように構成される、電子回路；
 を含む空圧流体供給源；
 から構成される、複合の眼の血流解析装置。

【請求項 2】

眼内の血流に関する情報を表わす信号を生成するための圧力プローブに反応する信号プロセッサをさらに含む、請求項 1 に記載の複合の眼の血流解析装置。

【請求項 3】

眼の血流情報が、眼内の単位時間の血流速度当たりの量である、請求項 2 に記載の複合の眼の血流解析装置。

【請求項 4】

圧力プローブが、患者によって示される可能性のある眼内圧の範囲に実質的にわたって眼内圧と直線的に関連する圧力信号を生成する、請求項 1 に記載の複合の眼の血流解析装置。

【請求項 5】

時間に応じた圧力プローブの生の空気圧を表わすプローブ圧力データを生成するように適合された、圧力プローブに反応するデジタル信号プロセッサをさらに含む、請求項 1 に記載の複合の眼の血流解析装置。

【請求項 6】

プローブ圧力データにおける対象の脈動領域を識別するように適合された、プローブ圧力データに反応する電子回路をさらに含む、請求項 5 に記載の複合の眼の血流解析装置。

【請求項 7】

電子回路が、

平滑化されたプローブ圧力データを生成するように適合された、プローブ圧力データに反応する平滑化回路；

平滑化されたプローブ圧力データを微分するように適合された、平滑化されたプローブ圧力データに反応する微分回路；および

第 1 の予め決められた値より上の及び第 2 の予め決められた値より下の微分回路出力を検出するように適合された閾値回路であって、対象の脈動領域が、第 1 の予め決められた値の出現と第 2 の予め決められた値の出現との間の期間内にある、閾値回路を含む、請求項 6 に記載の複合の眼の血流解析装置。

【請求項 8】

プローブ圧力データが、少なくとも 50 - 200 Hz の比率で得られた少なくとも 5 - 15 秒間の 14 ビットのサンプルである、請求項 5 に記載の複合の眼の血流解析装置。

【請求項 9】

時間に応じた眼の血流を表わすデータを生成するように適合された、圧力プローブに反応する電子回路をさらに含む、請求項 1 に記載の複合の眼の血流解析装置。

【請求項 10】

ポンプの出力部からの流体の圧力を制御するためのポンプに接続されたブラシレス DC 電気モーターをさらに含む、請求項 1 に記載の複合の眼の血流解析装置。

【請求項 11】

圧力補償された流量制御装置が、

圧力プローブへ向かう所望の流体の流速に結果としてつながる圧力低下をもたらすように適合された流量制限器；および

圧力プローブに対する実質的に一定の流体流速を維持するように流量制限器によってもたらされた圧力低下の変化に反応する補償構造を含む、請求項 1 に記載の複合の眼の血流解析装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本特許文書の開示の一部は、著作権保護の対象である材料を含んでいる。著作権保所有者は、特許庁の特許のファイルまたは記録にあるために、特許文書または特許開示の誰によるファクシミリ複製に対しても異議はないが、そうでなければ、すべての著作権を有する。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 2 】

本開示は、眼科学、特に眼の血流および人体の他の作用の解析に関する。より具体的には、本開示は、眼の血流（OBF）についての信頼性の高いデータが得られる時間に応じた眼内圧（IOP）の正確な、安定した、および反復可能な低い歪測定値を生成する新規のシステムに関する。医療提供者は、眼および身体の他の部位における異常および疾患を検知するために、追加の試験、観察、および過去の患者情報などの、適切な臨床相関に関連する眼の血流データを評価することができる。例えば、医療提供者は、緑内障、頸動脈閉塞症、および脳血管疾患を検知することができる。また、医療提供者は、眼の血流における変化を検知することができ、薬剤および手術などの適切な治療介入を提供することができる。

10

【 0 0 0 3 】

本開示は、眼などの閉じた、流体が充填された弾性室内の微小且つ急速な流体圧力変動を正確に測定する及び記録するために使用するための方法および装置に関する。眼内圧における変動は、眼に入り後に眼から排出する血液の塊を生成する各心周期に応じて生じる。本開示の主題によって可能となった眼内圧における変動の急速で、正確な、および連続的な記録から、限定されないが、眼内圧脈幅、脈動性の眼の血流、脈動性の眼の血液量、および等価なGosling脈動指数（Gosling pulsatility index）を含む、様々な診断情報が確認され得る。

【 背景技術 】

【 0 0 0 4 】

20

眼圧計は、一般に眼内圧またはIOPと呼ばれる、眼内の流体圧力を測定するためにアイケアプロバイダーによって使用されるデバイスである。IOPを測定するための最も一般的なデバイスは、圧平眼圧計であり、これは、角膜に対して抑制された力を、角膜を平らにする又は圧平することに向ける。IOPは、適用された力に対抗する及びそれと平衡を保つ。角膜の予め決められた領域が圧平されたときに、適用された力は、IOPと等しいと考えられ、そのように記録することができる。圧平眼圧計の主張される代表的なものは、ほぼすべての眼の検査の使用されるゴールドマン眼圧計 [Whitacre, 1993年] である。しかしながら、ゴールドマン眼圧計および他の圧平眼圧計は、経時的に平均された静的なIOP結果を供給するだけであるという点で限定されるが、本文書に開示且つ請求されるデバイスは、時間分解されたIOPを明らかにしている。先の圧平眼圧計はまた、眼の血流の指標を提供しない。

30

【 0 0 0 5 】

ニューマチック圧平眼圧計（Langham, 1989）によって戻されたIOPデータからのOBFを確認する試みがなされており、ここで眼に適用される力は、眼に接触して置かれたプローブに配向された空気または他の気体の流れによって作り出されるが、これらの機器からのIOPの読み取り値が、不正確で、不安定であり、反復可能ではないため、その結果は満足できるものではなかった。例えば、もはや市場には出ていない、Langham OcularおよびCerebral Vasculometer、OBFシステム、Paradigm Ocular Blood Flow Analyzer、およびBlood Flow機器を備えるTonoplus（商標）[Oppenheim, 1993; Spraul, 1998]を参照。

40

【 0 0 0 6 】

ニューマチック眼圧プローブ（Pneumatic ocular pressure probes）は、経時的な眼内圧の変動を測定し、記録する。ニューマチック眼圧プローブの動作原理の詳細な説明および理論解析がなされ（Langham, 1968）、経時的な眼内圧の変動を正確且つ急速に測定し、記録するその能力の解析がなされている（Walker and Langham, 1975, Walker et al. 1975, Walker & Litovitz 1972）。

【 0 0 0 7 】

眼圧は、眼に流れ込む血液を反映するものである。眼に流れ込む眼の血液は、心臓から

50

直接生じる、内頸動脈から来る。眼動脈は、頭蓋中の頸動脈から離れた第1の分枝である。頸動脈からの第2の分枝は、脳に供給する主要な動脈になる。内頸動脈狭窄などの攪乱が、内部頸動脈および眼動脈 (Langham, 2009) を通って眼に入る眼の血流の測定において見られる。

【0008】

眼内の眼の血流は眼動脈から生じる。眼動脈は、視神経、および網膜の外層および眼の色素層に栄養を与える、脈絡膜を含む血管の広大な豊富な神経叢を供給するために、9本の後部の毛様体動脈に枝分かれする。眼動脈はまた、単一の網膜中心動脈を生じさせ、その分枝は眼の内網膜に栄養を与える。

【0009】

眼の血流のパラメータを測定するデバイスの2つの一般的なカテゴリーがある：(1) 非圧縮性流体で満たされた眼球の膨張から血流を引き出すデバイスのカテゴリー、および(2) ドップラー法、網膜血管解析、および赤血球追跡 (tracking) と組み合わせた、広く使用されている眼のコンピューター断層撮影 (Ocular Computerized Tomography) (OCT) プラットフォームまたは走査レーザー検眼鏡 (SLO) 技術から発展した光学ベースのデバイスであるカテゴリー。

【0010】

脈動性の眼の血流 (POBF) は、心臓の各脈動とともに眼に入る血液の塊が要因である。眼の血流の90%が脈絡膜循環に由来するため、POBFは、脈絡膜循環に等価なものとして一般に容認されている。POBFを測定する2つの方法がある：(1) 眼の確立された圧力容積関係に基づく眼の表面での測定、および(2) レーザー干渉法を使用する眼底脈動振幅の測定。圧力容積関係に基づいた、脈動性の眼の血流および脈動性の眼の血液量への眼内圧の振動波形の変換の妥当性は、文献 (Eisenlohr, 1962; Silver and Farrell, 1994; Silver and Geyer, 2000) に記載されている。レーザー干渉法を使用する眼底脈動振幅に基づいた脈絡膜の血流の測定も、脈絡膜または複合血流の尺度として容認されている (Schmetterer, 2000, Berisha 2010)。しかしながら、眼の表面で測定されたPOBFのみが、透光体 (clear ocular media) の必要性とは無関係である。

【0011】

眼の着色層が、網膜または黄斑の絶対中心における脈絡膜以外の脈絡膜の可視化を妨げるため、脈絡膜の血流の測定は、光学ベースの技術においては困難である。この可視化された領域は、合計で約1094平方mmを測定する網膜および脈絡膜の全領域の約5.5平方mmしか含まない (Schmetterer, 2012 and Harris 2010)。

【0012】

掃引光源 (swept source) の眼のコンピューター断層撮影および眼のコンピューター断層血管撮影 (Jia, 2015) などの、より新しい光学ベースの技術が、現在開発段階にある。これらは、脈絡膜のより大きな領域を測定する可能性を有しているが、製造および開発するのに高価である。さらに、すべての光学ベースの技術は、眼または水晶体を通る角膜の前面から、網膜および視神経が脳に視覚情報を送信する眼の後部まで、透光体に依存している。したがって、白内障などの一般的な疾病は、光学ベースの技術を使用する眼内の眼の血流の測定を変更させるかもしれない。結果として、これらの技術は、白内障などの併存症の眼の疾病を有しているかもしれない高齢の患者の多くにおいて正確ではない。

【0013】

網膜の血流の測定は、主として光学ベースの技術 (Schmetterer 2012, Harris, 2010) によって達成される。これらの技術のほとんどは、脈絡膜血管を検出することができない及びほとんどのデバイスにおいて約50~150 μm の網膜血管の小さな部分を測定するだけである網膜血管解析装置の使用に基づくため、網膜の血流

10

20

30

40

50

(眼の血流の10%のみ)の測定に焦点を置いている。統計的な定量化技術は、発展するにつれこれらの測定の妥当性を増大させる。

【0014】

眼への及び眼内の眼の血流の攪乱は、複数の盲目の疾病、例えば、糖尿病性網膜症、緑内障、および加齢黄斑変性症の病因に大きく寄与するものとして科学文献に記載されている。他の疾病は、虚血性視神経症、網膜静脈閉塞性疾患、および未熟児網膜症を含む。眼の疾病に加えて、眼の血流の変化も、アルツハイマー病および頸動脈閉塞症などの全身性の疾病において特定されている(Langham, 2009)。

【0015】

眼の血流の攪乱の測定に関する科学文献の大多数は、眼の血流のわずか10 - 15%にしか相当しない網膜循環に関する試験に基づいている。しかしながら、脈絡膜循環は、眼の血流の85 - 90%に相当する。最近になって、糖尿病性網膜症(Lutty, 2013)、加齢黄斑変性症(Bhutto, 2012, McLeod 2009)、および緑内障(Flammer 2002, Grunwald 1998, Grieshaber 2005, Marangoni 2012、およびCherecheanu 2012)の初期発症に寄与するものとしての脈絡膜の循環の重要性が認識されてきた。脈絡膜循環の急速且つ正確な測定を提供する方法は、これらの盲目の疾病の早期診断にとって不可欠であり、その結果、疾病の進行を遅らせる予防的治療を利用することができる。

【0016】

POBFの測定に影響を及ぼし得る多くの因子がある。文献(Yang, 1997)は、緑内障および他の疾患における正常値と異常値の重複範囲に加えて、女性よりも男性において一般に高いPOBF値について記載している。POBFは、屈折異常、眼軸長、中央角膜厚、年齢、性別、および民族起源による影響を受ける(Zion, 2007)。個人間の変動のために、その技術は再現性の制限を特徴とする(Spraul, 1998; Yang, 1997)。これらの変動は、特定の疾患の指標としてPOBFを使用する感受性および特異性の統計的評価を困難なものにするだろう。しかしながら、個々の患者におけるPOBF測定の高レベルの精度、再現性および反復率は、その臨床的価値にとってキーとなる。この点に関して、局所および全身への薬剤の適用によるPOBFの変化を測定する及び経時的な個々の患者におけるPOBFの変化を測定する能力は、患者にアイケアを提供する臨床医にとって有益な指標である。

【0017】

眼内圧、眼内圧脈幅、脈動性の眼の血流、脈動性の眼の血液量、等価なGosling脈動指数、および眼の血流の他の態様における変動の急速且つ正確な連続的な測定および記録への眼内圧の振動波形の変換の長年にわたって望まれているが、実現していない必要性が、文献において十分に確立されてきている(Silver and Farrell, 1994; Silver and Geyer, 2000)。さらに、多くの同業者による審査を受けた記事が国際的な文献に存在し、これらは脈動性の眼の血流指数の性質と多くの眼の疾患および疾病との間の関係性を実証している。しかしながら、この文献の解析は、脈動性の眼の血流および脈動性の眼の血液量の測定を困難なものにすると知られている因子を指摘している。それらの因子は、性別、角膜厚(特に、角膜屈折手術または角膜架橋手順後)、屈折または軸長によって測定された眼球のサイズ、ヒステリシス、弾性、および眼または強膜の硬性を含む。それ故、脈動性の眼の血流の正確な測定が、眼および人体における他の領域における異常な疾病の評価および処置の成功にとって重大であるが、適切な測定装置は現在入手可能ではない。

【0018】

先のニューマチックベースの機器は、10 ~ 40 mmHgのIOPの範囲にわたる安全な操作を確かなものとするために、眼の内圧と適合性のあるプローブに対する空気または気体の流量および圧力の制約を有するように操作された。例えば、FDAに承認されたParadigm機器は、10 mmHgのIOPに応じて50 mmHgの眼/膜界面で圧力を生成した。本発明に従う機器は、いつでもIOPに比例する有意により低い圧力を送達

10

20

30

40

50

する。

【0019】

先の技術者が直面した課題は、眼ノ膜界面が、1心拍当たりの血液循環の流入および流出によって引き起こされたIOPの変化に応じて様々であったために、プローブおよび測定システムにおける圧力の急速且つ大きな変化を引き起こすのに十分な流れを確かなものとするのであった。すべての技術者は、これが、プローブ自体からの圧力によって引き起こされたIOPとの非干渉によって課された制約内にとどまりながら、測定装置を測定するのに十分な変位(d i s p l a c e m e n t)にさらすことの成功に対する大きな障壁となることを発見した。上記の10mmHgのIOPに対する50mmHgのプローブ圧力の数値は、先の機器に典型的なものである。

10

【0020】

経時的に十分な流れを提供して、眼内の血液循環の結果としてIOPの変化に応じたプローブ圧力の異なる、急速な、および十分に大きな変化をもたらすための幾つかの試みがなされた。全体として、機器間の有意差はなく、最終結果は、各々の述語の(p r e d i c a t e)機器の製造業者の代表によって、「我々はそれをうまく働かせることができなかった」と述べて最も良く記述されている。すべての機器において基礎となるものには、実際に必要とする圧力の何倍もの圧力を産出することができる空気源が含まれる。これは、すべての場合において有意な出力振動成分を産出したダイヤフラムポンプまたはピストンポンプのいずれかであった。初期の空気源での過大圧力の理由は、経時的にポンプの振動を分割して、空気源中に生成されるノイズをできるだけ少なくすることにある。この過大圧力は、眼にさらす前に処理されなければならなかった。空気供給もノイズが多過ぎであり、これらのシステム中のこの時点でのノイズは、測定される信号振幅をはるかに超えていた。したがって、すべてのシステムにおけるポンプ後に加えられた第1のコンポーネントは、空気圧調整器であった。圧力調整器は、入口ポートおよび出口ポートにわたって定圧差を送達する。しかしながら、それらはその流れを制限する。結局のところ、圧力調整器は、機器の先端の操作のために安全な圧力に設定されたときに、よくても経時的にわずかに有用な流れの枠(e n v e l o p e)を生成するだけである。薄い空気の流れも動力を産出し、それによって、プローブは、眼表面に存在する環境変数に過敏になり、測定可能な状態を速く達成し、測定の持続時間の間その位置を維持することが困難になる。

20

【0021】

経時的な十分に大量な空気流は、流れの変動に起因する圧力変化の電子測定の適切な操作にとって重大である。圧力調整器から下流で使用される第2のコンポーネントは、調整器の出口からの乱れた空気の流入に対する背圧を作り出すためのニードルバルブ装置であった。これは、空気流における以前容認しがたいほど高いノイズを平滑にするが、経時的なIOPの変化に応じたプローブにおける圧力の急速且つ信頼性の高い変化をもたらすために必要とされる気体または空気の有用な流れをさらに制限する。また、この時間までに、先端への空気の流入は、先端とともに得られた、また同じ製造ロットさえからも得られた反復可能な測定が、先端を眼界面のダイナミクスに変更するために小さな空気流に対して十分である製造における微細な変動が原因で同じ条件下で同じ眼の異なる測定を結果としてもたらしたポイントに抑制された。この同じ欠点は、微細な摩耗が原因の異なるプローブの動作間の変動および製造上の変動において明らかである。多くのノイズを出すことのない、確立された安全な圧力範囲で動作させるなかでの十分に大量の空気流は、技術者が解決しようとする主要な課題であった。

30

40

【0022】

この課題に対応するために、第3のタイプのデバイスが利用され、これは、プローブの直前の気流中のチャンバまたはプレナムであった。これは、気流中でノイズをフィルタ処理するか又は平滑にする試みであった。この特定の機器は、より容易且つ反復可能な測定を可能にしながら、測定された波形を抑制する。古いマシンにおいて観察された最良の結果は、測定されている信号を抑制するか、または測定の非反復率および非線形性をもたらすことである。

50

【0023】

<参考文献>

1. Whitacre M, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol* 1993;38(1):1-30
2. Langham ME, Farrell RA, O'Brien VO, Silver DM, Schilder P. Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmologica* 1989:191(Suppl):9-13.
3. Oppenheim B, Dickersin K, Min YI, Schockett S (1993) Reliability of measurements using the Langham ocular blood flow system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993:34 [Suppl]:940.
4. Spraul C, Lang GE, Ronzani M, Hogel J, Lang GK. Reproducibility of measurements with a new slit lamp mounted ocular blood flow tonograph. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:274-279.
5. Langham ME, McCarthy, E, A rapid pneumatic applanation tonometer: Comparative findings and evaluation. *Arch Ophthalmol* 1968;79:389-399.
6. Walker RE, , ME. Pneumatic applanation tonometer studies. III. Analysis of the floating tip sensor. *Exp Eye Res* 1975;20:167-172.
7. Walker RE, Compton GA, Langham, ME. Pneumatic applanation tonometer studies. IV. Analysis of pulsatile response. *Exp Eye Res* 1975;20:245-253
8. Walker RE, Litovitz TL. Pneumatic applanation tonometer studies. II. Rabbit cornea data. *Exp Eye Res* 1972;13:187-193.
9. Langham ME. Ischemia and Loss of Vascular Autoregulation in Ocular and Cerebral Disease: A New Perspective. Springer Science + Business Media, LLC, New York, NY, 2009.
10. Zion IB, Harris A, Siesky B, Shulman S, McCranor, Garzozzi HJ. Pulsatile ocular blood flow: relationship with flow velocities in vessels supplying the retina and choroid. *Br J Ophthalmol* 2007;91:882-884.
11. Eisenlohr JE, Langham ME, Maumenee AE. Manometric studies of the pressure-volume relationship in living and enucleated eyes of individual human subjects. *Br J Ophthalmol* 1962;46:536-548.
12. Silver DM, Farrell RA. (1994). Validity of pulsatile ocular blood flow measurement

- s. *Surv Ophthalmol* 1994;38:S72-S80.
13. Silver DM, Geyer O. Pressure-volume relation for the living human eye. *Curr Eye i?es* 2000;20(2):115-120.
14. Schmetterer L, Dallinger S, Findl O, Eichler H-G, Wolzt M. A comparison between laser interferometric measurement of fundus pulsation and pneumotonometric measurement of pulsatile ocular blood flow. *Eye* 2000;14:39-45. 10
15. Berisha F, Findl O, Last M, Kiss B, Schmetterer L. A study comparing ocular pressure pulse and ocular fundus pulse in dependence of axial length and ocular volume. *Acta Ophthalmologica* 2010;88:766-772.
16. Schmetterer L, Kiel JW (editors). *Ocular Blood Flow*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Heidelberg New York Dordrecht London, 2012.
17. Harris A, Jonescu-Cuyper CP, Kagemann L, Cuilla TA, Kreigelstein GK. *Atlas of Ocular Blood Flow: Vascular Anatomy, Pathophysiology, and Metabolism*. Butterworth, 2010 20
18. Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, McClintic SM, Gao SS, Pennesi ME, Flaxel CJ, Lauer AK, Wilson DJ, Horneegger J, Fujimoto JG, Huang D. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci* 2015 May 5;112(18):E2395-40 30
19. Luttly GA. Effects of diabetes on the eye. *IOVS* 2013 Dec;54(14):81-87.
20. Bhutto I, Luttly GA. Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med*. 2012 Aug;33(4):295-317.
21. McLeod DS, Grebe R, Bhutto I, Merges C, Baba T, Luttly GA. Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4982-4991. 40
22. Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Kriegelstein GK, Serra LM, Renard J-P, Stefansson E. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Ret Res* 2002;21:359-393.
23. Grunwald JE, Piltz J, Hariprasad SM, Dupont J. Optic Nerve and Choroidal Circulation in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1 50

998; 39: No. 12: 2329 - 2336.

24. Grieshaber MD, Flammer F. Blood flow in glaucoma. Curr Opin Ophthalmol, 2005; 16: 79 - 83.

25. Marangoni D, Falsini B, Colotto A, Salgarello T, Anselmi G, Fadda A, DiRenzo AD, Campos EC, Riva CE. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in early glaucoma. Acta Ophthalmol. 2012; 90: e288 - e294

10

26. Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmidl D, Werkmeister R, Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. Curr Opin Pharmacol 2013, 13: 36 - 42.

27. Yang YC, Hulbert MFG, Batterbury M, Clearkin LG. Pulsatile ocular blood flow measurements in healthy eyes: reproducibility and reference values. / Glaucoma 1997; 6: 175 - 179.

28. Armaly MF. On the distribution of applanation pressure. I. Statistical features and the effect of age, sex, and family history of glaucoma. Arch Ophthalmol 1965; 73: 11 - 18.

20

【発明の概要】

【0024】

一実施形態では、本開示の主題の発明者は、眼の血流、具体的には、複合の眼の血流、およびより具体的には、脈動性の眼の血流の網膜および脈絡膜の成分を含む複合の脈動性の眼の血流に関する正確且つ反復可能なデータの生成を可能にする、眼内圧の正確な、線形の、およびノイズがない読み取り値を生成することができる、圧力プローブと組み合わせた新規の空気送達システムを開発することによって、先の眼の血流解析装置の問題を解決した。本発明者はまた、現在まで利用可能であった正確さ及び精度を有意に超える正確さ及び精度を有する、プローブから生の圧力データを迅速に取得および処理し、IOPおよび眼の血流に関するデータを生成する新規の電子回路を開発した。本発明によって生成された正確なIOPおよび脈動性の眼の血流のデータは、眼および身体の他の部位における異常を経時的に検知する且つ評価する実務者の能力を増大させる。

30

【0025】

本発明の一実施形態に従う機器の空気供給における主要な物理的相違は、ポンプでの及び以前に使用された圧力調整器の代わりとしての異なるタイプのデバイスの使用にある。最初に、ポンプは、空気の比較的平滑な流出とともに高速動作を可能にする、強力なブラ

40

【0026】

その従来品 (predecessors) のように、新しいポンプ装置からの空気は、機器 / 眼界面のために既に確立された安全操業枠内に適合する流れ及び圧力より高い流れ及び圧力での空気である。これは、純粋に機械的に動作され得る圧力補償された流量調整装置デバイスの使用で解決される。圧力補償された流量調整装置は、電子バージョンとしても利用可能であり、これも使用することができる。流量調整装置の原理は、このデバイ

50

すが、流れを犠牲にする経時的な定圧に対して経時的な一定の容積流量を維持しようとするという点で圧力調整器と対極にある。同時に、それは、ノイズフィルターとして（圧力調整器が行うように）作用し、ポンプからのノイズの閾値を測定が求められる信号より下に低下させる。圧力低下が付随した、生成された流れの増加は、10 mmHgのIOPに対して20 mmHgのプロープ圧力と同じくらい安定して低く動作することが実証され、10～40 mmHgのIOPの範囲にわたる線形の及び比例する上昇があった。新規のハードウェアは、本発明において、十分なエネルギーを流体流中に維持しながらノイズを減少させて、IOP信号の検出を可能にするのに有意な役割を果たす。使用および反応性における著しくより高い安全域、精度、反復率、および安定性が、実験結果によって示されている。

10

【0027】

詳細な実施形態において、閉じた臓器自体内の圧力を増大させることなく、該臓器内の急速且つ正確な流体圧力を測定する及び記録する際の使用のための方法および装置に係る。特に、システムは、とりわけ、以下の指標を測定し得る：（１）眼内圧の変動、（２）眼内圧脈幅、（３）脈動性の眼の血流、（４）脈動性の眼の血液量、および（５）等価なGosling脈動指数。

【0028】

本発明の一例では、測定装置における空気圧プロープおよび先端は、最初にチューブの遠心端を覆う可撓性膜と接触し、プロープ中のゲージ圧を増大させる空気ポンプに接続される、薄壁のチューブを含有している。プロープ圧力測定は、指数（１～５）の測定のために、約10～15秒の期間にわたってまたは以上の間、毎秒少なくとも100回の割合で行われ得る。圧力測定は、毎秒200回またはそれ以上などの、さらにより高い割合で行われ得る。血流測定装置の具体的な例では、プロープハンドルに包まれた圧力チャンバと連通する柔軟なプラスチックチューブを備えたプロープに、ポンプが接続される。プロープ圧力を測定するために、圧力変換器が圧力チャンバと連通する。圧力変換器によって測定された圧力変化は、時間に応じた眼内圧の変動を表わす振動波形を作り出す信号プロセッサに通して電子信号に変換される。例示的に、眼との接触は、角膜をプロープ内部の空気圧から分離する、清潔な、または無菌で、患者ごとの単回使用の可撓性膜によって覆われたプロープ先端を用いた眼表面での接触である。可撓性膜は圧力を角膜に移す。角膜に押しつけるチューブの内部のゲージ圧が幾分か眼内圧を超過するとき、プロープ内部のゲージ圧によって生成された内向きの力は、眼内圧および角膜によって誘発された外向きの力を上回る。その圧力で、チューブと可撓性膜との間の間隙が形成され、チューブから流体を放出し、プロープ圧力を安定させ、内部のプロープ圧力を第2の柔軟なプラスチックチューブに通して圧力変換器に戻す。代替的に、圧力変換器は、可撓性チューブによって圧力チャンバに接続されるよりもむしろプロープハウジングと一体化され得る。

20

30

【0029】

眼内圧において観察された振動は、各心周期によって作り出された動脈血の塊によって誘発された眼内の血液量の変化に適応させた（accommodating）結果として眼表面で生じる。振動は、圧力感知デバイスまたは圧力変換器によって記録される。連続的に変化するプロープ圧力変化を表わすアナログ電気信号が生成され、処理される。脈動性の眼の血流は、プロープ圧力を眼内圧、眼容積の変化、および眼容積の流れに関連付ける予め決められた関連性を利用してプロープから取得された連続的な振動圧力測定に由来する。

40

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】本発明に従って構築された眼の血流解析装置の主要なコンポーネントのブロック図である。

【図1A】図1の圧力補償された流量制御装置の概要のブロック図である。

【図2】図1に示される圧力プロープの概略断面図である。

【図3A】図1に示されるコンピューターにおけるソフトウェアの一例の動作を描写する

50

フローチャートである。

【図 3 B】図 1 に示されるコンピューターにおけるソフトウェアの一例の動作を描写するフローチャートである。

【図 3 C】図 1 に示されるコンピューターにおけるソフトウェアの一例の動作を描写するフローチャートである。

【図 4】例示的な第 1 の眼の検査の結果として得られたプローブ圧力対時間のプロットである。

【図 5】時間に応じた図 4 のプローブ圧力の導関数の例示的なプロットである。

【図 6】三次多項式が適合された図 4 のプローブ圧力データに由来する時間に応じた眼内圧の例示的なプロットである。

10

【図 7】プロット上で示されたピーク発見プロセスの結果を伴う図 6 の眼内圧プロットに由来する対象の平らになったゼロベースの領域の例示的なプロットである。

【図 8】プロット上で示されたピーク発見プロセスの結果を伴う図 7 の眼内圧プロットにおける対象のゼロベースの領域に基づく眼内圧プロットにおける平らになった I O P の脈動領域の例示的なプロットである。

【図 9】図 8 に示される I O P データに基づく時間に応じた眼容積の変化の例示的なプロットである。

【図 10】プロット上で示されたピーク発見プロセスの結果を伴う図 9 に示される時間に応じた眼容積の変化の例示的なプロットである。

【図 11】プロット上で示されたピーク発見プロセスの結果を伴う図 10 の時間に応じた眼容積の変化の導関数の例示的なプロットである。

20

【図 12】本発明に従うマシンによって生成された数的に提示された例示的な眼の血流データの例である。

【図 13】図 1 に示されるコンピューターにおけるソフトウェアの別の例の動作を描写するフローチャートである。

【図 14】例示的な第 2 の眼の検査の結果として得られたプローブ圧力のプロットである。

【図 15】図 14 におけるプローブ圧力データの導関数の例示的なプロットである。

【図 16】三次多項式が適合された図 14 の眼内圧データの例示的なプロットである。

【図 17】図 16 の眼内圧プロットにおける対象の平らになった領域の例示的なプロットである。

30

【図 18】図 17 の I O P データに基づく時間に応じた眼容積の変化の例示的なプロットである。

【図 19】図 18 に示される時間に応じた眼容積の変化の例示的なプロットである。

【図 20】ピーク発見プロセスの動作を示す時間に応じた眼内圧の例示的な平らになったゼロベースのプロットである。

【図 21】ヒトの眼の圧力挙動をシミュレートする圧力計の斜視図である。

【図 22】先行技術の旧来のマシンから得られた脈動性の眼データのプロットである。

【図 23】本発明に従うマシンから得られた脈動性の眼データのプロットである。

【図 24】先行技術のマシンの非線形性および本発明に従うマシンの線形性を例示する且つ比較するグラフである。

40

【発明を実施するための形態】

【0031】

図 1 は、本発明に従う眼の血流解析装置の例を示す。図 1 に示される眼の血流 (O B F) 解析装置のアーキテクチャは、O B F に関するそのようなデータを提供すると主張する過去および現在のデバイスおよびシステムによって生成された眼の血流データより優れた眼の血流データを生成する、電気コンポーネント、電子コンポーネント、および空気圧コンポーネントのシステムを含む。

【0032】

図 1 に示されるアーキテクチャは、ブラシレス D C モーター (102) に変数および一

50

定量の電力を送達する電源（１００）を含む。電源（１００）とモーター（１０２）との間に置かれたモーターコントローラー（１０３）は、モーター（１０２）に送達された電力の量を決定する。モーターコントローラー（１０３）によってモーター（１０２）に送達された電力の量は、制御信号発生器（１０１）によって生成された制御電圧の大きさによって決定される。制御信号発生器（１０１）は、直流電圧源に接続された電位差計上の手動で設定されたタップとして実装されてもよい。電位差計上のタップの位置によって設定された電圧は、モーターコントローラー（１０３）によってモーター（１０２）に送達される望ましい量の電力を構成している。代替的に、制御信号発生器（１０１）は、モーター（１０２）に予め決められた量の電力を送達するためにモーターコントローラー（１０３）に対する命令を構成している電圧を出すコンピューターであってもよい。コンピューターは、以下に記載されるコンピューター（１２２）またはモーター（１０２）およびモーターコントローラー（１０３）の挙動を制御する幾つかの他のコンピューターであってもよい。

10

【００３３】

モーター（１０２）は空気ポンプ（１０４）を駆動するために一定の制御された出力トルクを提供し、空気ポンプ（１０４）は、あらかじめ決められる制御された、および、比較的脈動のない空気圧で、空気あるいは他の空圧流体の供給を、可撓性を有するホースまたはチューブであり得る流体供給ライン（１０６）へもたらす。供給ライン（１０６）を通る流体のこの供給は、圧力補償された流量制御装置（１０８）の入力部に向けられる。流量制御装置（１０８）は、圧力変動にかかわらずその出力部から一定の容積流量を提供する。例示的に、流量制御装置（１０８）は、約２０ - ６０ mmHgの圧力で約０ - １６０ cc / 秒で図１のデバイスを通して空圧流体の流れを維持する。さらに例示的に、出力部（１０６）と供給ライン（１１０）は、ポンプ（１０４）から流量制御装置（１０８）まで、および流量制御装置（１０８）からプローブ（１１２）まで空圧流体をそれぞれ伝達する可撓性を有するホースあるいは管類であってもよい。

20

【００３４】

流量制御装置（１０８）の出力部は、可撓性を有するホースまたはチューブであり得る空気圧供給ライン（１１０）上で、空気圧トノメータープローブ（１１２）の入力部に向けられる。プローブ（１１２）上のプローブ先端（１１４）は、測定されている眼（１１５）に接して置かれる。プローブ（１１２）からの圧力検出ライン（１１６）は直列接続された圧力検出器（１１８）を有し、これは、プローブ（１１２）内の圧力のレベルを表わす生のアナログ圧力信号を生成する。圧力検出器（１１８）は、例示的に、可撓性を有するホースまたは導管の形態で、ライン（１１６）経由でプローブ（１１２）に接続されてもよい。代替的に、圧力検出器（１１８）は、プローブ（１１２）内の圧力チャンバと直接連通するように、プローブ（１１２）に直接取り付けられることもある。プローブ（１１２）の先端（１１４）の眼（１１５）との接触は、生のプローブ圧力の微小な変動を引き起こし、これがＯＢＦ分析器の電子機器によって処理されることで、正確で、安定して、反復可能な低歪みＩＯＰとＯＢＦの読み取りがもたらされる。これまでに記載された配置によって、発明者らは、安定した低い圧力と一定の空気の流れがプローブ（１１２）に送達可能であり、このことが、従来の機器の性能を上回るように分析器の性能を改善することを発見した。この配置は、各心周期の間の眼（１１５）へのおよび眼（１１５）からの血液の流れに由来する微小な圧力の変動の正確かつドリフトのない測定を可能にする。

30

40

【００３５】

圧力補償された流量制御装置（１０８）は、圧力プローブ（１１２）へ向かう所望の実質的に一定の流体の流速を確立し、所望の値からの流速の偏差に応じて、とりわけ、所望の流速からの偏差を引き起こす圧力変動に応じて、流速を所望の速度に戻すために補償作用を開始する任意の制御システムであってもよい。流量制御装置（１０８）は、ポンプ（１０４）の空気圧供給ライン（１０６）と、流量制御装置（１０８）およびプローブ（１１２）の間の空気圧供給ライン（１１０）と直列な流量制御バルブなどの制御可能な制限

50

部を含むことがある。基本的な流量制御バルブは、流速を増加させるために開くか、流速を遅くするために閉じる、変更可能な開口部からなる。任意のタイプのバルブが使用されてもよいが、低い流体流速の正確な制御を可能にするニードルバルブが好ましい。これらのバルブは、流体の流れを制限するか許可するために調整可能なニードルおよびバルブシステムを使用する。ニードルバルブが流体の流れを妨害する量を制御することによって、すなわち、一定の量によってニードルバルブを開くか閉じることによって、オペレーターは所望の流速を設定することができる。

【 0 0 3 6 】

前述のニードルバルブなどの流量制御バルブを通る流速は、一般にバルブの圧力低下に関連付けられる。バルブでの圧力低下が高ければ高いほど、流路内での制限部も増え、したがって、出力流速も低下する。圧力補償された流量制御装置は、バルブを通る流速の変動を引き起こす流量制御バルブでの圧力低下の変動を感知する。これを受けて、流量制御装置 (1 0 8) は補償作用を開始して、圧力低下と流速を目標値に戻す。供給ライン (1 0 6) と直列して、ニードルバルブでの圧力低下の変動によって調節されるバルブは、補償作用を行うこともある。

【 0 0 3 7 】

図 1 A は、上に記載された点を具体的に例示する図 1 の圧力補償された流量制御装置 (1 0 8) の詳細なブロック図である。流量制御装置 (1 0 8) は、ポンプ (1 0 4) からの供給ライン (1 0 6) と直列した入口補償バルブ (1 0 3) を含む。流体通路 (1 0 5) は、好ましくは上に記載されたニードルバルブであり得る流量調節バルブ (1 0 7) の入力部に、入口補償バルブ (1 0 3) を接続する。流量調節バルブ (1 0 7) の出力部は、空圧流体をプローブ (1 1 2) の入力部に方向づける供給ライン (1 1 0) に接続される。流量調節バルブ (1 0 7) は、バルブ (1 0 7) の入力部から、プローブ (1 1 2) への流体の流れの速度を決定するバルブ (1 0 7) の出力部まで、圧力低下を生じさせる。バルブ (1 0 7) での圧力低下は、バルブ (1 0 7) の一方の側での圧力変動に直面してプローブ (1 1 2) への流体の流速を一定に維持するために、一定値に保たれる。バルブ (1 0 7) が開かれる程度が、バルブ (1 0 7) での圧力低下の大きさを決定し、ゆえに、プローブ (1 1 2) へ向かう所望の流体流速を決定する。この圧力低下を一定に維持し、それにより、プローブ (1 1 2) への流速を一定に維持することは、流体通路 (1 1 1) によってバルブ (1 0 7) の入力部に、および流体通路 (1 1 3) によってバルブ (1 0 7) の出力部に接続された補償構造 (1 0 9) の操作によって達成される。流体通路 (1 1 1) は、バルブ (1 0 7) の入口側の上流の流体圧力の大きさに関して補償構造 (1 0 9) に情報を伝達する。同様に、流体通路 (1 1 3) は、バルブ (1 0 7) の出口側の下流の流体圧力の大きさに関して補償構造 (1 0 9) に情報を伝達する。こうして、補償構造 (1 0 9) はバルブ (1 0 7) の圧力低下に反応する。補償構造 (1 0 9) は、入力補償バルブ (1 0 3) の開口部を制御する出力部 (1 1 7) を有する。補償構造 (1 0 9) は、流体通路 (1 1 1) と (1 1 3) 、ならびに出力接続部 (1 1 7) によってバルブ (1 0 7) の圧力低下に反応して、バルブ (1 0 7) の圧力低下を一定に維持し、それによって、たとえ、上流または下流の流体圧力が変化することがあっても、プローブ (1 1 2) への流体流速を一定に維持する。適切な圧力補償された一定の流速バルブおよび関連する制御構造の一例は、B e s w i c k らの米国特許第 6 , 3 1 4 , 9 8 0 号に記載されている。

【 0 0 3 8 】

好ましくは、選択されたポンプ (1 0 4) はできるだけ脈動なしの出力を生じさせなければならない。完全に脈動のない空気の流れは存在せず、とりわけ、ここで使用されているナノ圧力レベルでは存在しないが、適切なポンプは小さなダイヤフラムポンプであり、これは、こうしたダイヤフラムポンプがより小さく、軟らかな出力脈動を生成するという点で、他の代替物ほどノイズが多くない。加えて、ブラシレス DC モーター (1 0 2) はポンプを駆動する。新型のブラシレス DC モーター技術は、r p m 範囲にわたってフラットなトルクカーブを生成する。この適用では、ポンプが変動荷重下でさほど行き詰まるこ

10

20

30

40

50

とがないため、正確な空気の流れが望ましい。モーター（１０２）の高いまたは低いrpmは両方とも高トルクを生成する。したがって、ポンプとモーターの重要性は、流量制御デバイスに安定したベースライン圧力入力を供給することにある。それが背圧の形態の負荷の変動に無反応であるという事実は、測定条件対ブラシ付きモーターや他の技術の反復率で大きな違いを生み出す。従来の機器は、強力な力により安定した入力を得るためにシステムの高圧側を過剰駆動するためのピストンポンプを使用した。その後、古い機器は攻撃的なフィルタ処理によってノイズを克服したが、これは圧力プローブ（１１２）に適切な流れを送達する際に大きな問題を引き起こした。

【００３９】

フラットな速度トルク特性を示すことに加えて、ブラシレスDCモーターはブラシ付きモーターのようにスパークしない。ブラシ付きモーターによって生成されたスパークは一般的に医療デバイスでは許容されない。スパークは、本明細書で開示された測定装置で使用するそのような電子回路によって生成される信号へノイズと歪みを導入することができる。スパークの発生はこのOBF分析器の繊細な電子回路も破損しかねず、患者と機器のオペレーターに危険なことがあり得る。したがって、ポンプ（１０４）を駆動するためにブラシレスDCモーター（１０２）を使用することが有利である。

【００４０】

図１のOBF分析器はさらにコンピューター（１２２）を含み、これは、データ収集を迅速に行い、その後、プローブ（１１２）からの生の圧力データを、患者の健康を評価するために実務家によって使用されるIOPデータとOBFデータに変換するデジタル信号処理を行う。コンピューター（１２２）は最初に、圧力検出器（１１８）からのライン（１２０）上のアナログの生のプローブ圧力信号を、コンピューター（１２２）内でデータテーブルをポピュレートする時間に応じて生のプローブ圧力を表すデジタルサンプルのストリームに変換する。代替的に、圧力検出器（１１８）によって生成されたアナログの生の圧力信号は、圧力検出器（１１８）と一体的なアナログデジタル変換器によってデジタルの生のプローブ圧力信号サンプルに変換されてもよい。圧力検出器（１１８）のアナログ出力から作成されたデジタルサンプルは、コンピューター（１２２）内でデータテーブルをポピュレートする。

【００４１】

コンピューター（１２２）は、デジタルの生のプローブ圧力サンプルを、時間に応じて測定されたIOPを表すデジタルサンプルに変換する。コンピューター（１２２）はその後、IOPデータをOBFデータに変換する。このOBFデータは、流速、流量、脈幅、およびパルス数の１つ以上を含んでもよい。OBFデータはさらに脈動性指数も含むことがある。OBFデータは、安全なWiFiネットワーク（１２４）、あるいは、医療保険の相互運用性と説明責任（HIPAA）に関する法律などの医療や医学の法律や規制に準拠する病院や医療機関によって使用される任意の他の安全なネットワークに向けられてもよい。POBFデータは、ラップトップまたはデスクトップコンピューター（１２６）に接続されたディスプレイ上で認証されたユーザーに示されることもある。データは、数的に、あるいは、時間に応じた測定の波形として、表示されることがある。本発明の１つの実施形態では、コンピューター（１２６）は、２進コードにコンパイルされた適切なバイソンまたはIDLコンピューターコードで説明的にプログラムされたリナックス（登録商標）オペレーティングシステムを実行するラズベリーパイであってもよい。本発明はラズベリーパイを使用する実装に限定されない。任意の適切にプログラムされたMicrosoft Windowsベースのパーソナルコンピューター、Appleのパーソナルコンピューター、あるいは他のコンピューターなどの適切にプログラム可能な任意のコンピューターは、使用可能である。図２は、図１の圧力プローブ（１１２）の一例の断面を示す。プローブ（１１２）は、一般に円筒状の圧力チャンバ（２０２）を画定する中空の細長いハウジング（２００）を含む。圧力チャンバ（２０２）は、ハウジング（２００）の内部に近位端（２０４）と遠位端（２０６）を有する。ハウジング（２００）への入口（２０８）は、ポンプ（１０４）と流速制御装置（１０８）からの空気を圧力チャンバ（２

10

20

30

40

50

02)の近位端(204)に入れるのに適している。ハウジング(200)のポート(210)は、圧力チャンバ(202)内の気圧を測定する圧力センサー(118)と連通するのに適している。近位端(214)と遠位端(216)を有するシャフト(212)は、圧力チャンバ(202)の内部からハウジング(200)の遠位端(206)を通してプローブ(112)の外部まで延びている。シャフト(212)は、シャフト(212)の外部表面と、シャフト(212)が延びる際に通るハウジング(200)の遠位端壁部(220)の開口部の内部表面との間で画定された円筒状の軸受(218)によってハウジング(200)に対して軸方向に摺動する。軸方向に向けられた穴(222)はシャフト(212)内に形成される。穴(222)は近位端(224)と遠位端(226)をそれぞれ有する。穴(222)は、近位端(224)の圧力チャンバ(202)内の空気と連通している。シャフト(212)の遠位端に取り付けられた先端(228)内の通路は穴(222)と同軸であり、ポンプ(104)から生じる空気を眼(115)に向かって方向づける噴出口またはノズル(213)を形成する。

10

【0042】

先端(228)はノズル(213)が延びている円筒状の通気チャンバ(230)を有する。円形の可撓性膜(232)は、ノズル(213)の遠位端と通気チャンバ(230)の開放端を覆い、したがって、ノズル(213)と通気チャンバ(230)を密閉する。空気は、ポンプ(104)から圧力チャンバ(202)まで、および、その後、シャフト(212)の穴(222)とノズル(213)の中を通して、IOPを測定するために眼に接して置かれた可撓性膜(232)の内部表面に向かって流れる。ポンプ(104)からの圧力が膜(232)を噴出口(213)の遠位端から分離させるのに十分であるときに、通気口(236)は通気チャンバ(230)から空気を排出する。

20

【0043】

定常状態では、ポンプ(104)は加圧された空圧流体を流量制御装置(108)の入力部に方向づける。流量制御装置(108)は実質的に一定の容積流量でプローブ(112)の入力ポート(208)へ空圧流体を出力する。空圧流体は、圧力チャンバ(202)に流れ込み、ロッド(212)内の通路(222)に入り、その後、ノズル(213)へ流れ込む。ノズル(213)から出る流体は膜(232)の内部表面に対して力を加え、それをノズル(213)から遠ざける。これにより、先端(114)内の通気チャンバ(230)に対してノズル(213)が開かれる。その後、流体は通気チャンバ(230)へ流れ込み、先端(114)内の排気ポート(236)を通して機器から出ることができる。

30

【0044】

プローブ(112)への流体の流れの実質的に一定の速度を維持するために、流量制御装置(108)は、流量制御装置(108)の内部の流量制限器で実質的に一定の圧力低下を維持する。流量制御装置(108)の上流と下流の圧力妨害は、流量制限器での圧力低下を変えることがあり、したがってプローブに対する流体流速を変えることがある。例えば、プローブ先端(114)が患者の検査を行う目的のための眼に置かれる場合、膜(232)はノズル(213)に対して押圧され、通気チャンバ(230)からノズル(213)を閉め出す。これは、流量調整装置の下流側の流体圧力を増加させ、流量制限器の圧力低下を減少させ、およびプローブ(112)への流体流速を減少させる。流量制御装置(108)内の補償構造は、圧力低下の減少に反対し、それを目標値まで回復させ、したがって、これにより流速を目標値まで回復させる。補償構造は制御装置(108)の入口内のバルブであってもよく、これが開くことで、流量制御装置(108)により多くの流体が入ることを認めることにより流量制限器の入口側の圧力を増加させ、それによって前述の圧力低下を増加させる。プローブ(112)への実質的に一定の所望の流速を維持するために、制御装置(108)の下流側の流体圧力の減少は、反対方向での補償をもたらすことになる。ポンプ(104)からの脈動などの制御装置(108)の入口側の圧力妨害は、同様の補償作用をもたらす。

40

【0045】

50

トノメーターの圧力データが約 0 . 0 5 mm H g 以上の精度、および少なくとも 5 0 H z (つまり、2 0 m s のサンプリング間隔で) の頻度で測定される場合、価値のある臨床情報が得られることもある。好ましくは、サンプリングレートは少なくとも 1 0 0 H z 以上、例えば、2 0 0 H z 以上である。最初に、図 1 と 2 のデバイスはティー (t e e) から生のプローブ入力圧力を得る。ティーから、新しいライン (プローブラインと必ず同じ圧力である) は、圧力測定およびデジタル化デバイス (1 1 8) に接続する。埋め込まれた制御装置と協調して、圧力データは繰り返しダウンロードされて記録される。上に記載された装置に由来するデータは、上で説明された精度と一時的なサンプリング要件を超えて、非常に高品質なこともある (1 0 0 H z 以上で 1 4 ビット以上の圧力デジタル化)。

【 0 0 4 6 】

10

コンピューター (1 2 2) 内の信号処理コードは、デバイスから生成されたデータを自動的に読み取り、多くのキーパラメータを抽出する。より具体的には、コンピューター (1 2 2) に保存されたプログラムは、圧力データの脈動領域の開始と終了を感知し、その後、脈拍数、脈幅、脈容量、および眼の血流を抽出する。アルゴリズムはさらに平均の I O P を回復させる。

【 0 0 4 7 】

壁の薄いチューブ (2 1 2) の端部のノズル (2 1 3) は当初、可撓性膜 (2 3 2) に接している。チューブ (2 1 2) は、圧力チャンバ (2 0 2) の内部のゲージ圧を増加させる空気ポンプ (1 0 4) に接続される。膜 (2 3 2) は、当該ポンプ (1 0 4) から眼 (1 1 5) の角膜まで圧力を伝達する。

20

【 0 0 4 8 】

角膜を押圧するチューブ (2 1 2) 内部のゲージ圧がある量だけ I O P を超えると、気圧によって生成された内部へ方向付けられた力は I O P によって引き起こされた外部に向かう力を克服し、圧平として知られている角膜の変形によって発現される。その圧力で、チューブ (2 1 2) と膜 (2 3 2) との間の空隙が形成され、チューブ (2 1 2) から通気チャンバ (2 3 0) へ空気を放出し、およびプローブ (1 1 2) から出て通気口 (2 3 6) を通って放出し、プローブ圧力を安定させる。

【 0 0 4 9 】

角膜がチューブの縁で不意に変形することができないので、I O P によって外へ向かう圧力はチューブ領域よりも大きな領域に広げられる。空気粘性などの追加の因子のおかげで、プローブ圧力は I O P よりも常に大きい。しかしながら、プローブ圧力と I O P との間にはある関係があり、これは、所定の流れと圧力で所定のプローブ設計にとって特有である。このプローブ - I O P の圧力関係により、プローブ圧力から I O P を計算することができる。開示されたデバイスの場合、この関係は線形であると経験的に観察され、以下の式によって与えられる： $PP = 1.96(IOP) + 1.75$ 、ここで、PP はプローブ圧力であり、I O P は眼の圧力である。この関係は部分的にプローブ設計のたまものであり、それぞれの設計について経験的に決定されなければならないことに留意する。従来のデバイスの場合、基本的には流量制御装置が欠けていることが理由で、簡易な数学的關係がない。本発明はプローブの圧力と眼内圧との間のこの特定の関係に限定されない。この関係は、眼の血流分析器を実装するために使用されている特定の装置を用いて経験的に観察された関係でなければならない。この経験的観察は、水圧計または空気圧力計などの実際の眼あるいは他のモデルの眼の圧力をシミュレートするあらゆる正確なメカニズムによって生成された既知の圧力と、血流分析器によって測定された圧力を比較することにより行うことができる。既知の圧力特性を有する実際の眼のインビボ測定も使用されてもよい。この作業を実行する例示的な水圧計の使用が以下に記載される。圧力計の別の可能性は、方形波圧力パルスを生成する脈動性の空気圧力計である。

30

40

【 0 0 5 0 】

プローブが眼に接しているとき、プローブ圧力は、約 6 ~ 1 0 mm H g の振幅、および脈拍数と等しい頻度で振動する。脈動性の眼の圧力は約 3 ~ 5 mm H g の振幅で振動する。図 4 を参照する。これは、本発明の 1 つの例に合わせて眼の血流分析器から生の空気圧

50

プローブ圧力データの一例を示している。さらに図 6 を参照する。これは、プローブ圧力データに由来する I O P の一例を示す。両方のケースで、振動信号が圧力信号全体で影響を受けることに留意する。患者の脈拍数は約 77 拍 / 分である。

【 0 0 5 1 】

トノメーターのプローブ圧力は、収縮期 / 拡張期サイクルにより周期的に膨張する眼の血管に応じて振動する。そのプロセスは以下のように要約されてもよい。眼の血管が膨張するにつれて、眼容積が増加する。増加した眼容積は、眼の弾性による抵抗を受け、それにより、I O P を増加させる。これは膨張したバルーンに類似している。体積が増え、膜はよりきつく伸ばされ、内圧は高くなる。

【 0 0 5 2 】

眼の圧力の変動と眼容積の変動との間にはある関係が存在する。I O P - 体積の関係を考慮すると、I O P 振動は、眼容積の変動に翻訳することができる。眼の内部の流体が本質的には圧縮不可能であるため、容積の変動は、正常な眼でほぼ完全に、血管の体積（わずかな流出成分は無視する）の変動によるものでなければならず、ゆえに、眼に入る正味の血流量を表すものでなければならない。これをすべて考慮すると、正味の脈動性の血流を計算することができる。

【 0 0 5 3 】

信号処理の実施形態 1

図 3 A、3 B、および 3 C は、本発明の信号処理部を行うコンピューター（122）内のソフトウェアの第 1 の例の操作を詳細に描いたフローチャートを含む。プログラムは図 3 A の開始ブロック（300）で始まる。次に、ブロック（301）では、プログラムはメモリーにロードされ、生の圧力データのテキストファイルがプローブ（112）から集められる。データのテキストファイルをロードした後に、ソフトウェアは、ブロック（302）において、図 4 に示されるような時間（400）の関数として生のプローブ圧力データのプロットを作成する。

【 0 0 5 4 】

プローブ（112）からのデータは、眼内圧と血流の測定に不利な影響を及ぼすことがあり得るかなりの量のノイズを含んでいる。ノイズの少なくとも一部は、ノイズの多いデータに賢明な量の平滑化を適用することにより、圧力測定に不利な影響を及ぼすことなく除去可能である。これに応じて、データの平滑化されたコピーは、図 3 A のブロック（303）で作成される。例示的に、ボックスカーフィルタあるいは移動平均フィルタはデータを平滑化するために使用される。こうしたフィルタは、1 セットの非平滑化データ中の各データポイントを、1 セットの平滑化データ中の別のデータポイントにマッピングする。非平滑化データセット中の各データポイントについて、ボックスカーフィルタは、非平滑化データセット中のあらかじめ決められた数の他のデータポイントを用いてそのデータポイントの値を平均化する。その後、その平均は、平滑化データセット中のデータポイントの 1 つになる。例えば、ここで記載された実施形態では、9 エレメントボックスカーフィルタ（nine - element boxcar filter）が使用される。ボックスカーフィルタは、プローブ（112）からの前回の時間内の圧力サンプルの 4 つと、プローブ（112）からの次の時間内の圧力サンプルの 4 つを用いて、プローブ（112）からの各圧力サンプルを平均化する。その後、プローブ（112）からのサンプル中のこれらの 9 つのデータポイントの平均は、平滑化データセット内の平滑化圧力サンプルとなる。平滑化の程度は調整可能であり、移動平均の長さ（つまり、「ボックスカー」の長さ）に関連付けられる。プローブ圧力データを平滑化するために本明細書に記載されるボックスカーフィルタが使用されることが好ましいが、プローブ圧力データ中のノイズを除去することができる他の平滑化回路あるいはフィルタがその代わりに使用されることもある。

【 0 0 5 5 】

理想的には当業者がまず第 1 に平滑化フィルタを使用する必要がなくなるように、通常は本明細書で要求されるいくつかの技巧が存在する。しかし、実際の世界ではデータには

10

20

30

40

50

ノイズが多い。平滑化は、そのノイズとの戦いを支援するものであるが、信号を平滑化することにも明らかに費用がかかる。典型的には、当業者は、ノイズの典型的なコヒーレンス長さよりも大きい、その一方で、所望の信号の最も小さなコヒーレンス長さよりも有意に小さい平滑化長さを求める。信号のコヒーレンス長さはその波形の期間である。ノイズのコヒーレンス長さは、ノイズの最小限の望ましくない周波数成分の期間であってもよい。コヒーレンス長さはノイズ周波数の期間の平均であり得るか、あるいはいくつかの他のある数学関数でもあり得る。信号に所望の最も小さなコヒーレンス長さは、所望の、この場合、脈拍数の小さな周波数の期間である。上に記載された患者は、77拍/分の脈拍数、あるいは1.28拍/秒を有していた。したがって、期間は1/1.28秒あるいは780ミリ秒である。発明者らは、本発明のこの例のボックスカーフィルタの適切な一時的な幅が約200ミリ秒であり、それは所望の信号のコヒーレンス長さよりも有意に小さいことを発見した。これは、サンプリングレートが100Hzである場合に、9または11の連続するサンプルのボックスカーの一時的な幅に変わる。この一時的なボックスカー幅で良好な平滑化が得られることから、ノイズのコヒーレンス長さは実質的に200ミリ秒のボックスカー長さ未満である。要約すると、当業者は、ノイズのコヒーレンス長さと情報量のコヒーレンス長さとの間でボックスカー長さを選択することになる。これが本明細書に記載された本コードで行われることである。生データと所望の信号データを用いる実証的な検査と経験は、圧力信号を砕くことなくノイズを除去するためにどの程度の量の平滑化が適切であるかを示している。

10

【0056】

20

次に、ブロック(303)の生の圧力データの平滑化の後、ソフトウェアは脈動性の関心領域(ROI)の開始と終了を自動的に感知する。これは、図3Aのブロック(304)の平滑化入力信号の微分によって行われる。微分した信号はもとの信号の局所的な勾配を表す信号である。脈動性の領域の勾配はある値を超えないが、測定が始まると、および、測定が終わると、それぞれ測定区間の初めでは正で、測定区間の終わりでは負である、やや大規模な勾配の変化がある。図5は平滑化されかつ微分された生のプローブ圧力データ(500)を示す。高い値の領域(502)と微分した生データ中の低い値の領域(504)は、生のプローブ圧力データ中で、非常に正のかつ非常に負の勾配の領域にそれぞれ対応する。こうした領域は、測定の開始と終了時、言い換えれば、関心領域の始めと終わりでのみ生じる。

30

【0057】

これらの特有の高い勾配領域は、閾値方法によって図3Aのブロック(306)で検知され、脈動性の関心領域(ROI)の始まりと終わりの位置を与えることもある。ソフトウェアは、微分した生データの値を比較し、それらを正負の閾値と比較する。正の閾値を超える場合、ソフトウェアは測定の開始を認識した。微分した生のデータが負の閾値未満である場合、測定の終わりが識別された。脈動性の関心領域は測定の始まりと終わりの間にある。その後、ソフトウェアは、サンプリングされている領域が本当に脈動性の領域を表し、および、始まりと終わりの圧力変動のみによる過度の信号を含まないことを確認するために、例えば、ブロック(308)において、発見されたROIを約1秒収縮することにより生の圧力データを切り捨てる。

40

【0058】

次に、プローブ圧力はプローブに特有のルックアップテーブルまたは分析的な表現を使用して、図3Aのブロック(309)で眼内圧に変換される。プローブ圧力をIOPに変換するために使用されてもよい分析的な表現の一例は、先に明記された表現である： $PP = 1.96(IOP) + 1.75$ 、ここで、PPはプローブ圧力であり、IOPは眼の圧力である。関心領域の時間関数(600)としてのIOPが図6に示される。

【0059】

プログラムは、図3Aのブロック(310)と図3Bのブロック(311)で示されるように、図3Aから図3Bへと進行する。その後、直線的な回帰が図3Bのブロック(312)で行われる。一次多項式は当初データに合わされる。その後、平均のIOPがプロ

50

ック(313)で決定される。ROIに対する直線的な適合の中心のIOP値が平均のIOPである。

【0060】

その後、ソフトウェアはブロック(314)において脈動性のROIに三次多項式を適合させる。図6を参照する。これは、生データがプローブ圧力(400)からIOP(600)に変換された後に、ROIに適合された三次多項式曲線(602)を示す。三次曲線(602)は一般に、図6のIOP波形(600)の振動部分の変曲点を通過する。DCオフセットと傾斜または曲線に対するデータの任意の全体的な傾向を除去するために、上で見つかった三次多項式は、ブロック(316)において切り捨てられたデータから引かれる。これは、図7において平らになったゼロベースのIOPデータ(700)をもたらす。

10

【0061】

次に、図3Bでは、IOPデータで示されるピーク(704)と谷底部(706)は、ブロック(318)において識別される。最初に、データのコピーが作成され、これはその後、平滑化される。その後、そのデータは微分される。微分の後、任意のゼロ交差も元のデータのピークと谷底部に相当する。ピーク検出器は調整可能な量のノイズ抑制を有する。コードの平滑化のすべての例は、上記のボックスカー平滑化を実行する同じサブルーチンを使用し、平滑化のためにどれだけの多くの耐性があるかによっては異なるボックスカー長さを例外とすることがある。したがって、サブルーチンは平滑化長さをパラメータとして採用する。

20

【0062】

ブロック(318)においてピークを発見するプロセスにおける第1の工程はIOPデータ(700)を平滑化することである。なぜなら、次の工程はデータを微分させることであり、これは、その性質上、ノイズを増幅する傾向があるからである。この時点での平滑化はかなり積極的であり得る。なぜなら、ここでの唯一の関心は、時間内の正確なピークがどこであるのかを発見することであり、その振幅が何であるのかを発見することではないからである。微分は、信号を、局所勾配を表すものへと変形する。勾配がゼロである場合にのみ、局所の極値(ピークまたは谷底部)が生じることがある。入力データを平滑化し、その後、微分すると、コンピューター(122)は、信号がゼロになる場所を探索する。限られた数のデータポイントしかないため、どの単一のデータポイントも実際にゼロと等しくなりそうになく、0に最も近いという称号を求めて競う複数のポイントがあり得る。さらに、コンピューター(122)は、ゼロがピークまたは谷底部であるかどうかを判断する。これを実行するために、ブロック(318)内のコンピューター(122)は別のボックスカーを構築し、これは、微分された信号に沿って摺動し、一方で、その極性が負または正であるかどうかをモニタリングする。平均値が何であるかは重要ではなく、平均が正であるか負であるかだけが重要である。ブロック(318)内のボックスカーによって計算された平均が極性を変える瞬間に、ボックスカーはゼロ点に集中する。ボックスカー計算の結果が正から負になる場合、ボックスカーはピークに集中し、ボックスカー計算の結果が負から正になる場合、ボックスカーは谷底部に集中する。

30

【0063】

図3Bのブロック(320)では、ブロック(318)で見られたIOPデータ内の正のピークは平均の正のピークを生成するために平均化され、IOPデータ内の負のピークは平均の負のピークを生成するために平均化される。コンピューター(122)は、脈幅を得るために平均の正のピークから平均の負のピークを引く。

40

【0064】

図8に示される平らになったIOP脈動性の領域(800)を得るために、ブロック(313)で計算された平均のIOPは、ブロック(321)の図7の平らになったゼロベースのIOPデータに加えられる。図8の水平線(802)は、図7の平らになったゼロベースのIOPデータに加えられた平均のIOPを表す。

【0065】

50

プログラムは、ブロック(323)と(324)によって図3Bから図3Cまで進行する。平均の脈拍数は、例えば、ROIの正のピークの数数を数えて、および、最初のピークと最後のピークとの間の時間で、正のピークの数マイナス1を割ることにより、図3Cのブロック(325)で見られる。正式には、脈拍数PRは以下のとおりである：

$$PR = (n_p - 1) / (t_n - t_0)$$

ここで、 n_p がピークの数であり、 t_n は最後のピークの時間であり、および、 t_0 は最初のピークの時間である。

【0066】

IOPと眼容積(Silver & Geyer 2000)との間のSilver & Geyer関係を利用して、脈動性の信号に反応する眼容積の時間依存的な変化は、図3Cのブロック(326)においてコンピューター(122)によって見られる。眼容積は、男性と女性についてSilver & Geyerによって与えられた平均と、ソフトウェアの性別選択とに基づく。Silver & Geyerによって、平均的なヒトについて、眼容積の変動は次のとおりである：

【0067】

【数1】

$$\Delta V = -49.8 + 30.2 \ln P + 0.242P, \quad (1)$$

ここで、 V は体積の変化であり、 P はIOPである。男性について、方程式は次のとおりである：

【0068】

【数2】

$$\Delta V = -52.2 + 31.7 \ln P + 0.254P \quad (2)$$

女性について、対応する方程式は次のとおりである：

【0069】

【数3】

$$\Delta V = -47.4 + 28.7 \ln P + 0.230P \quad (3)$$

【0070】

図9は、上記の圧力 - 体積の関係(1)を適用することにより眼容積曲線(900)の変動に翻訳されたIOPの脈動性の信号を示す。関係(2)と(3)も適用することができる。したがって、図9の振動は圧力ではなく眼容積に関するものである。

【0071】

ブロック(328)では、図10に示される V データ内の正のピーク(1000)と負のピーク(1002)が発見され、平均化される。コンピューターは、ブロック(328)で平均化を行うためにブロック(322)で見られたピークを使用する。IOPデータ内のピークは、デルタ - V データ内のピークと同じ時間座標で生じる。なぜなら、デルタ - V データへの変形は時間変数ではなく従属変数にのみ影響を与えるからである。ゆえに、コンピューターはブロック(322)で見られた時間座標でデルタ - V データの値を見る。負の平均のピークは、平均のピークからピークまでの脈動性の ΔV を得るために、正の平均ピークから引かれる。ブロック(330)では、正味の脈動流を得るために、上記の平均の ΔV は平均のパルス持続時間で割られる。これは $\mu L/s$ と $\mu L/min$ の両方の観点から計算される。体積の瞬間的な変化率を得るために、 V データはブロック(332)で微分される： $d(V)/dt$ 。その結果が図11の曲線(1100)として示される。上に記載された平滑化に類似する平滑化は、ノイズ抑制のために同様にここでも行われる。再度、信頼できるデータを得ることと、データの大きさに対する影響との間

10

20

30

40

50

にはトレードオフがある。 $d(V)/dt$ の正のピーク(1102)はブロック(334)で発見され、平均化される。この平均は平均的な瞬間的なピークの正味の脈動流である。これも $\mu L/s$ と $\mu L/min$ の両方の観点で計算される。

【0072】

平均IOP、脈拍数、脈幅、正味の脈動流、及びピークの正味の脈動流は、ブロック(336)における表示のために提示される。この血流のデータは、グラフ形式又は数値形式でディスプレイ、例えばコンピューターディスプレイ上に提示され得る。例示的な数値表示は図12に示される。

【0073】

コンピューター(122)におけるソフトウェアは、ブロック(336)において様々な眼灌流圧を計算する。コンピューター(122)は、患者の動脈血圧、SBP、及びDBPそれぞれの心収縮期及び心拡張期の成分を得る。これらの数は、従来の血圧計又は電子血圧測定装置の使用により判定され、血流測定システムの操作者によってコンピューター(122)に入力され得る。コンピューター(122)は、以下の関係に従って平均の眼灌流圧を生成する：

平均OPP = $2.0 / 3.0 * (DBP + 1.0 / 3.0 * (SBP - DBP))$ - 平均IOP。

コンピューター(122)はまた、以下の関係に従って心収縮期の眼灌流圧を生成し：

心収縮期のOPP = SBP - 平均IOP、

且つ、以下の関係に従って心拡張期の眼灌流圧を生成する：

心拡張期のOPP = DBP - 平均IOP。

これら3つの眼灌流圧の測定は、ブロック(337)における表示のために送られる。

【0074】

信号処理の実施形態2

図13は、ソフトウェアの第2の実施例に従って本発明の信号処理パートを実行するコンピューター(122)におけるソフトウェアの操作を詳細に表すフローチャートである。プログラムは開始ブロック(1300)で始まる。次に、ブロック(1302)において、プログラムは、プローブ(112)から集められた生のプローブ圧力データの文書ファイルをメモリにロードする。データの文書ファイルをロードした後、図14に示されるように、ソフトウェアは、ブロック(1304)において、時間に応じて生データのプ

【0075】

次に、ソフトウェアは自動的に、脈動性の関心領域(ROI)の始めと終わりを感知する。これは、ブロック(1306)において平滑化されたバージョンの入力信号の微分によって行われる。微分信号は、原信号の局所的な傾斜を表わすものである。脈動性の領域の傾斜は特定の値を決して超過しないが、測定が始まる時、及び測定が終わる時に、ROIの初めでは正であるが、ROIの終わりでは負である、大きな傾斜の変化が存在する。図15は微分された生のデータ(1500)を示す。高い値の領域(1502)及び低い値の領域(1504)は、生のプローブ圧力データにおいて、非常に正及び非常に負の傾斜それぞれの領域に相当する。そのような領域は単に、測定の始め及び終わりに、言い換

【0076】

これら一意的に高い傾斜領域は、閾値処理を行う方法によってブロック(1308)において感知され、脈動性の関心領域(ROI)の始め及び終わりをもち得る。ソフトウェアは、微分された生のデータの値を比較し、それらを正と負の閾値と比較する。正の閾値を超過する時、ソフトウェアは測定の開始を識別した。微分された生のデータが負の閾値未満である遠き、測定の終わりが識別された。脈動性の関心領域は測定の始めと終わりの間にある。

【0077】

その後、ソフトウェアは、サンプリングされている領域が脈動性の領域を本当に表わし

、単に始め又は終わりの圧力変動が原因で過度の信号を含まないことを確実にするために、ブロック(1310)において発見されたROIを約1秒縮小することにより生の圧力データを制限する。ここで、プローブ圧力は、プローブに特異的なルックアップテーブル又は分析表現の何れかを使用して、ブロック(1312)において眼内圧に変換される。図16は、図14におけるプローブ圧力曲線(1400)に相当する例示的な眼内圧曲線(1602)を示す。その後、ソフトウェアは、ブロック(1314)において脈動性のROIに三次多項式(1604)を適合させる。図16を参照すると、生のデータがプローブ圧力からIOPに変換された後のROIに適合された三次多項式曲線(1604)が示されている。三次多項式曲線は一般的に、図16における波形の振動部分(1602)の変曲点を通る。

10

【0078】

全体のデータセットは更に必要とはされず、そのため、ソフトウェアはここで、ROIのみを含むようにブロック(1316)においてデータを切り詰め、上記で発見される三次多項式は、ブロック(1318)において切り詰められたデータから引かれ、それによりDCオフセット、及び傾斜又は曲線に対するデータの全体的な傾向を除去して、ゼロベースの平らになったROIを作り出す。その後、ROIにわたる平均IOPがブロック(1320)において計算され、ブロック(1322)において信号に足し戻されて、平均IOP圧力で平らになったROIを結果としてもたらす。図17を参照すると、平らになったROI(1700)が示されている。水平線(1702)によって表わされる平均IOPは、図17における平らになったROI(1700)を得るためにブロック(1318)において導かれたゼロベースのROIに加えられた。

20

【0079】

IOPと目の容積の間でSilverとGeyerの関係(Silver & Geyer 2000)を使用して、脈動性の信号に応じた目の容積の時間依存的な変化が、ブロック(1324)において見出される。目の容積は、男性及び女性についてSilverとGeyerにより与えられた平均、及びソフトウェアにおける性別の選択に基づく。SilverとGeyerに従い、平均的なヒトに関して、目の容積の変化は次のとおりである：

$$AV = -49.8 + 30.2 \ln P + 0.242 P(1)$$

ここで、AVは容積の変化であり、PはIOPである。

30

男性について、方程式は次のとおりである：

$$AV = -52.2 + 31.7 \ln P + 0.254 P(2)$$

女性の対応する方程式は次のとおりである：

$$AV = -47.4 + 28.7 \ln P + 0.230 P(3)$$

図18は、上述の圧力-容積関係(1)の適用によって目の容積曲線(1800)の変化へと翻訳されたIOPの脈動性の信号を示す。関係(2)と(3)を適用することもできる。振動はここで、目の圧力ではなく容積に関するものである。

【0080】

上記で見出された変動する容積の信号はここで、ブロック(1326)において平滑化され且つ微分され、それにより時間に応じた即時的な脈動流を得る。その後、正の領域は、正味の脈動性流入量を得るためにROIにわたってブロック(1328)において積分され、その後、 $\mu L/s$ で脈動性流入速度を得るためにブロック(1330)においてROIの持続時間によって割られる。同じプロセスが、正味の脈動性流出量及び脈動性流出速度を得るために、ブロック(1330)においてブロック(1328)における負の領域に適用される。図19を参照。もちろん、流入量及び流出量は合計が(ほぼ)ゼロになると予想される。図19は即時的な脈動流曲線(1900)を示す。正の領域は積分され、平均流入速度を得るために平均化され；平均流出速度は負の領域に関して同様の方式で見出される。

40

【0081】

最終的に、ブロック(1330)で導き出されるゼロベースの平らになったIOPは、

50

ブロック(1332)において平滑化され且つ微分され、それにより正及び負の脈動性のピークを識別する。これら脈動性ピークを知ることで、ピーク間圧力と脈拍数を判定且つ平均化することが可能となる。図20は、ピーク発見プロセスによって識別される対象の平らになったゼロベースのIOP領域における、正のピーク(2000)及び負のピーク(2002)の両方を示す。これにより、ブロック(1334)において脈拍数、及びブロック(1336)において平均ピーク間圧力の両方がもたらされる。図13のデジタル信号処理回路構成によって導き出された血流データ及び曲線は、図12によって示されるように、コンピューターディスプレイ上に表示されるか、又は数的に表示されてもよい。

【0082】

図3A-3C及び13のフローチャートには示されていないが、Gosling脈動指数のデータが、コンピューター(122)におけるソフトウェアによって生成された記載のデータから導き出され得る。Gosling脈動指数(PI)は、心拍周期中に平均速度で割られた、ピーク心収縮速度と最小心拡張速度との間の差に等しい、血管中の血流速度の変動性の測定値である。同等のGosling脈動指数は、速度ではなく流量に基づく。

【0083】

例示的な技術

図1、2、3A-3C、及び13に示される眼の血流測定システムを実施するために使用され得る例示的な電子機器は、完全に機能的なデスクトップオペレーティングシステムを実行するラズベリーパイマイクロコンピューターの形で、コンピューター(122)を含んでいる。代替的に、プロトタイピング環境において、コンピューター(122)は、直列接続されたラズベリーパイ及びアルデュイーノのマイクロコントローラとして実施される場合があり、アルデュイーノは、ラズベリーパイのための保護を提供するために圧力センサー(112)とラズベリーパイとの間に、ラズベリーパイと直列状態にある。図1、2、3A、3B、3C、及び12の装置によって生成されたデータを処理する電子機器は、コンピューターである必要がない。適切な電子機器は、本明細書に記載される結果をもたらすことが可能な信号処理回路の形態でもよい。

【0084】

ブラシレスDCモーター(102)及びポンプ(104)は、Sheboygan, WisconsinのGardner Denver Thomas, Inc.によって作られた、ブラシレスDCモーターを統合したダイヤフラムポンプである、Series 1410VD、Model 14100216でもよい。圧力補償された流量制御装置(108)は、Greenland, New HampshireのBeswick Engineering Co., Inc.によって作られた圧力補償された流量制御装置である、Model PCFCD-1N1-E BRSでもよい。圧力センサー(116)は、Fremont, CaliforniaのMeasurement Specialtiesによって作られたModel MS4525プリント回路基盤を取り付けた圧力変換器でもよい。

【0085】

操作上の議論

デバイス操作の基礎は、先端(228)の穴(236)によって大気へと抜ける中空管(212)及びノズル(213)の遠位端部で遭遇した、源圧力及び抵抗性に応じて流量と圧力のみを変動させる、気体、例えば空気の列(column)内に圧力を含み、それを測定することである。

【0086】

気体は吸入管(208)を通過してプローブ本体(200)に入る。最初に、気体は、中空通路又は圧力チャンバ(202)を介してプローブ本体(200)を通り、シャフト(212)に向かい且つそこを通り、シャフト(212)の遠位端部にて噴出口又はノズル(213)を介して閉塞していないプローブ先端へと向かい且つそこを通過して流れる。主な閉塞が中央通路(222)及びノズル(213)のサイズ制限以外に存在しないため、

10

20

30

40

50

プローブ本体における圧力はこの時点では低い。

【 0 0 8 7 】

目との接触がなされる前に、プローブ (1 1 2) は、自由な流れ状態であり、或いは、使用されるプローブの特定の比率によって可能とされるのと同じくらいにまで自由な流れ状態に接近している。シャフト (2 1 2) の前進運動は、この状態でおおよそ 1 0 - 2 0 m m H g で生じる。これは、中央通路 (2 2 2) のシャフト (2 1 2) の近位端の表面領域の差が、プローブ本体 (2 0 0) における圧力の一部がシャフト (2 1 2) の後部に対してそれ自体を働かせることを可能にする対向面を作るからである。自由な流れ状態でのより大きな圧力及び流れの結果、比例して前により大きな、シャフト (2 1 2) の相対的に大きな前方への推進がもたらされる。目との接触による先端 (2 2 8) からの空気の射出 10 に対向することによって引き起こされる、より大きな圧力及びより少ない流れは、プローブ先端 (2 2 8) による目に対する推進の同様の増加をもたらす。プローブ先端 (2 2 8) において膜 (2 3 2) とノズル (2 1 3) との間の空隙を可能にする角膜の偏向を気圧が引き起こすと、平衡状態が達成される。より柔軟な目は、より低い圧力及び流れで空隙がより早く生ずることを可能にする。より硬い目は、隙間の形成により強く抵抗し、その結果、より高い圧力及び流れでの隙間成形の他、プローブ / 先端アセンブリ (1 1 2) / (2 2 8) 全体のより大きな前方への圧力がもたらされる。

【 0 0 8 8 】

プローブ本体 (2 0 0) における圧力は、既知の様式、例えば、相対的に、先端 (2 2 8) 及びノズル (2 1 3) に対する個々の目によって引き起こされる流れに対する抵抗に 20 応じて増大する。空気の立柱 (s t a n d i n g c o l u m n) は、プローブ本体のキャビティ (2 0 2) と同じ圧力で、チューブ (2 1 0) (空気力学と層流が設計において考慮されず且つ組み込まれない時、チューブ (2 0 8) と交換可能) を加圧する。この空気の立柱は、可撓性チューブを介して、 1 0 0 分の 1 m m H g の圧力変化の感知が可能な、微細加工されたシリコンベースの圧力センサー (1 1 8) に伝わる。プローブに圧力センサーを接続する可撓性チューブの代わりに、圧力センサー (1 1 8) は、プローブの上に直接取り付けられてもよい。

【 0 0 8 9 】

安定した測定値を得る間の精度及び経過時間は、ユーザーの技術、目の固有の特徴、測定プロセスにより引き起こされる目の変化、及びプローブノズル (2 1 3) の位置合わせ 30 における一定の変更によって影響を受け、角膜の表面は圧力変化を引き起こし、且つ I O P の変化は I O P における生理学的な変化を誘発する測定圧力によって引き起こされる。噴出口 (2 1 3) の全周で一定である空隙を確実に作り出すために、ノズル (2 1 3) の軸は、 9 0 度で角膜弦 (c o r n e a c h o r d) と交差しなければならない。誤った位置合わせは、経時的に反復可能、持続可能、且つ測定可能な圧力上昇及び変動を得る際の最初の困難が付随する、圧力読み取り値の漏下を引き起こす。より高圧力での目に対するシャフト先端の組み合わせの前方の圧力の増加の効果は、測定の容易さを増加させることであるが、角膜の扁平化を増加させるとともに結果として目の歪みをもたらしてしまい、且つ目の流出チャンネルを通る流体の退出を引き起こしかねない。

【 0 0 9 0 】

ユーザーは、プローブ拡大の量の自己制御性よりも、触覚フィードバックに依存しなければならない。より大きく容易になった測定は、目とのより短い接触時間、目が測定力に 40 適合する機会の少なさ、及び安全域の増加を結果としてもたすため、望ましいものである。より大きく容易になった測定は、より大きな流れ及び圧力で得られるが、測定の精度及び目の歪みに関しては望ましくないこともある。

【 0 0 9 1 】

圧力変化は、チューブ (2 1 0) を通ってシリコンベースの微細加工された圧力センサーに伝えられる。例示的な例において、センサー (1 1 8) 内に搭載された A S I C (デジタルシグナルプロセッサ) は、 1 秒につき 1 0 0 の速度で圧力の読み取り値をコード 50 する。これは、チャンバ (2 0 2) における圧力変動を正確に報告するのに必要とされる

分解能及び精度のおよそ2倍である。デジタルデータストリームは、データがファイルにキャプチャされる時にコンピュータソフトウェアモジュールに送信される。完全な測定を得ると、プローブは目から除去され、プローブが自由な流れモードを再開すると圧力は低下し、記録が終了する。第2のソフトウェアモジュールが開始され、最近のデータキャプチャファイルで自動的にロードされる。データの分析は新たなソフトウェアによって行われる。脈幅、脈拍数、脈の血流/秒、脈の血流/脈、OPP、SPP、及びDPPを含む結果は、スクリーンへとプリントされ、分析された波形のグラフ表示と共にユーザーレポートを示す。

【0092】

比較評価

10

本発明に係る装置は測定された圧力状態を直ちに獲得し、先行技術のデバイスによって得られた結果と比較して、経時的に安定した平均圧力をもたらす。

【0093】

上述の記載は、脈絡膜及び網膜の成分を含む目に対して複合の脈動性の血流を測定し且つ分析するデバイスを取り上げる。本明細書中の分析は全て、「心脈動」によって引き起こされたIOPとして知られる眼内圧における変動の測定に基づく。IOPの正確な測定に対する問題が存在する。これまでのところ、脈絡膜の血流を測定可能な唯一の方法は、気動眼圧計である。この種の機械の2つの例が先行技術に存在するが、これらは不十分なものであり、何れもこの時点で製造されていない。研究者による新たな関心は、以前の機械のうち一部の獲得及び試験に繋がった。それらは10年以上前に構築され且つ旧式のコンポーネントを含んでおり、データを集めて分析するために機械により使用されるソフトウェアは、旧式のコンポーネントに特異的である。器機はそれぞれ、測定における臨床的に有意な変動を断続的に又は一貫してもたらす。加えて、前記器機は、目の試験中に通常存在する非常に小さな障害に反応するため、使用が困難である。観察された誤差及びデータの変動性を識別し、理解し、且つ補正する試みにおいて、新たな機械によって集められたデータを以前の機械によって集められたデータと比較するための現行の技術を使用した、気動眼圧計の基本原則に基づいた新たな機械を作り出すことが、決定された。

20

【0094】

先行技術には2つの主なタイプのOBF機械が存在していた。1つはDr. Maurice Langhamによって開発されたものであり、その後Dr. Langham及び彼の関係する後継者によって市場に出されていた。他のタイプの機械はParadigmによって市場に出されていた。例えば、米国特許第4,883,056号と第5,857,969号を参照。

30

【0095】

全ての機械には先端と膜のアセンブリがあり、これは、先端が目接触到していない時に先端自体の初期抵抗によって気流を抑制するものである。プローブが目接触到すると、目/膜界面は、プローブからの空気の漏れに対する抑制を取り除くように変形される。プローブにおける圧力は、目そのものよりも高い圧力で、IOPに対する線形関係を持つように意図されている。初期の圧力と流れは、空気源で、目の方へのプローブ/プランジャーの推進の一定の成分をもたらすように設定される。この圧力が無いと、プローブは目の表面にかみ合わず；測定は行われぬ。目の接触無しに設定された基礎圧力は、圧力及び流れが原寸の10~40mmHgの眼圧にわたるため、重要な要素である。

40

【0096】

測定値は、実際の目の範囲の代わりとして較正され且つ正確であると証明された、特殊化した圧力計上にプローブ先端を置くことにより得られた。このような圧力計の例は、図21に示される。圧力計(2100)は、土台(2102)、及び土台(2102)中に設定されるメスシリンダー(2104)を含む。メスシリンダー(2104)は、予め定められた量の水などの流体を含んでいる。メスシリンダーの底部は、土台(2102)に形成された水平通路(2106)の一端と連通している。通路(2106)の他端は、その他端にて、土台(2102)に形成された円筒状圧力チャンバ(2108)に接続され

50

る。ヒトの目の外面に類似した可撓性ブラダー（2110）は、圧力チャンバ（2108）の上部を密閉する。メスシリンダー（2104）中の流体の高さは、ブラダー（2110）に当接する圧力チャンバ（2108）の流体圧力が、ヒトの目における眼内圧をシミュレートするように設定される。ブラダー（2110）に対する既知の流体圧力は、圧力プローブ先端（114）がブラダー（2110）の外面に対して配されると、本明細書記載の圧力測定システムによって得られた読み取り値と比較され得る。

【0097】

以前の器機は、試験中のユーザーの取扱、不完全な位置合わせ、及び目の動作に対する高い感度が原因で、使用が困難である。これらは、確実な測定値が最も限界的な範囲において一貫して獲得され得る点より下に流れを制限することによって達成される、非常に低い始動流にまでさかのぼる。要するに、プローブ上の背圧は非常に小さいため、非常に小さな操作者入力に応じて目/プローブの接触の断絶が可能になる。故に、10 - 17 mmHgの範囲での同じ眼圧の2つの測定の結果、測定された圧力において桁違いの差が頻繁にもたらされる。これは、大多数の患者のIOP値を含んでいる。例えば、パラダイムOBF機械は、15 mmHgの既知のIOPを持つ患者において7 mmHgの圧力を一貫して読み取る。同じ器機で同時に測定された別の患者は、21 mmHgで正確に測定された。更なる徹底的な試験は、15 mmHg以下での測定がそのタイプの他の器機において同様の誤差に従属することを示す。この圧力範囲は、この器機を使用すると多くの患者が読み違いられるため、批判的である（Armaly, 1965）。

【0098】

測定値を得る時間及び経時的な測定値の低下も、以前の器機に関する問題である。旧来のユニットは、とにかく目に関与する遅延を経験し、次にユーザーの手の摂動によって影響を受ける一連の波を生成且つ分析する傾向がある。この波はまた一貫して、プローブのまわりの漏出から結果として生じる経時的な下向き傾斜に続く。これはまた、このような現象を補うという制限された容積の空気の効果である。図22を参照すると、先行技術の機械からの実際の脈動性の目のデータの例が示されている。分析すべきクリーンな一定の眼の血流脈を獲得するために大量の時間が明らかに必要とされ、その後、脈がクリーンであったとしても、脈幅は経時的にドリフトした。図22は先行技術のプローブ設計からの典型的な優れた読み取りであり、目とのプローブ接触時間の最初の50%がプローブ接触のエラッタ（errata）であることを示しており、目の流出チャネルによる流体の

【0099】

同じ日時で同じ患者、即ち同じ目の測定において繰り返された誤差（15 mmHgの実際の眼圧は7 mmHgと読み取られた）が生じた。この誤差は15 mmHg以下で生じ始める。これは大多数の患者のIOPを含んでいる（Armaly, 1965）。綿密な観察後、制御された空気源を使用する間、先端の設計が有効であると思われる。測定における誤差及び/又は困難は、試験後、気流及び圧力を提供するために使用されるポンプからの脈動に起因する。先行技術の設計におけるポンプは、測定される眼圧におけるパルスより大きなノイズ閾値を作り出す。脈動を減らすようにポンプを動かした結果、気流があまりにも少なくなり、正確な測定条件を促すことができなくなる。ポンプから脈動の問題を解決するための試みは、ポンプから直接下流の0 - 5 psiで標準ダイヤフラム式気圧レギュレーターの挿入によって脈動をフィルタ処理することを含んでいた。本来、この種のデバイスは、入力圧力の変化にかかわらず、出力時に選択可能な最大値にまで入力圧力を下げるものである。システムの出力（目が面する）側に対する圧力がノイズを抑え込むほど十分に下げられる場合、目との頑丈な接触をもたらす流れは、およそ10 mmHgで限界となる（marginal）。他方、出力圧力の増大の結果、プローブ圧力にあまりにも高くなり、IOP範囲へのプローブ先端の前方への推進が増大される。明白に、この結果、意図しない扁平化がもたらされ、プローブ先端の操作が無効にされ、これは、目の表面に対して中立よりもわずかに上の（およそ10 mmHg）圧力で作動するように設計される。この値は大半の起こり得る低いIOPより下であるが、流れがあまりに低いと正確

な測定の達成が困難となり、器機は誤整列又は振動に対し過剰に敏感となる。これは深刻な制限ではない。なぜならば臨床的に、10 mmHgより下の圧力を測定する必要のある唯一の時間は、手術又は外傷により誘発された漏出が眼球にある時であるためである。圧力をより高くしなければならぬことが単に知られているため、又は目の内部に出血が生じるため、測定の精度は10未満ではめったに必要とされない。

【0100】

より低い眼圧を測定する時、プローブにおける超過圧力は精度と信頼性を悪化させる。プローブの始動圧力、先端（及び故に目）に加えられた前方の圧力の成分は、実際の眼圧に接近しすぎているため、その結果、臨界範囲での眼圧の範囲の実物大試験に必要とされる線形関係からの急な偏位が生じる。この現象は、常圧調節及び上述のような静的なニードルバルブ流れ制御を使用して可能な測定の精度と範囲の折衷の結果である。先行技術の機械の結果を示す図22を、本発明に係る機械の結果を示す図23と比較する。本発明に係る機械で完全なパルスを得るための時間は著しく少ないことに注意する。先行技術はソフトウェアでこれを補うことを試したが、ユーザー又は目の運動のような不正確を引き起こす他のパラメータを個々の患者で予測することができないため、成功しなかった。

【0101】

本発明に係る装置はまた、先行技術の装置よりも実質的に線形である。実際のIOPをシミュレートする既知の圧力を生み出すダイヤフラム式圧力計に対してプローブを押し、且つ既知の圧力計圧力に対してプローブ中の圧力をプロットすることは、本発明に係るプローブによって得られる圧力測定値の線形性を例示する。先行技術のプローブの非線形性は、先行技術のプローブと同じことを行うことによって決定され得る。図24は、本発明に係るプローブ及び合法市販デバイスと称される先行技術のプローブの両方に関する、プローブ圧力対圧力計圧力のプロットである。曲線(2400)は、先行技術のプローブに関するプローブ圧力対圧力計圧力を表わす。曲線(2402)は、本発明に係るプローブに関するプローブ圧力対圧力計圧力を表わす。曲線(2400)及び(2402)は、本発明に係るプローブが10 - 30 mmHgの圧力計圧力で先行技術のプローブよりも実質的に線形的であることを例示しており、このことは、実際の患者のIOPが予測される場合のものである。先行技術のプローブの15 - 10 mmHgに下降する範囲の線形性からの急な偏位に注意する。また、先行技術のプローブの圧力は、本発明に係るプローブの圧力よりも実質的に高い。例えば、10 mmHgの圧力計圧力に相当する50 mmHgのかなり高いプローブ圧力が測定されることに注意する。高いプローブ圧力はより多くの目の扁平化を引き起こし、且つ、恐らく感染症のリスクを増大することができる、角膜の小さな上皮欠損を恐らく引き起こす。

【0102】

眼圧、効果的なデータ収集、及びリアルタイムでのプロットを表わす波形の性質への視認性を持つ現存の先端及びプローブを試験する目的で、新たな原型となる機械が作り出された。空気供給における圧力及び流れ（量）の非常に正確な制御は、上述される圧力調整器を圧力補償された流量制御デバイス(108)と置き換え、且つ、より一定のトルクポンプモーター(102)、具体的にはブラシレスDCモーターと呼ばれる更に新世代のDCモーターを使用することによって、達成された。先端に対する空気の一貫した流れの制御の結果、ユーザーの一部に対するより多くの努力及び訓練無しに実質的により反復可能な正確な測定値がもたらされ、一方で実物大の線形的な10 - 40 mmHgの測定値がもたらされることを、推測した。このことは、圧力補償された流量制御装置が一定の流量を維持するために出力部で圧力を増加/減少させることによって作動するので、直観に反している。流速は、必須のユーザーアクセス可能なニードルバルブ及びロックナットを使用して、予め設定される。圧力を測定するシステムにおいて一定の流量を維持することを試みるデバイスは、最初に意味をなさない。この技術は、プローブ先端からの測定値入力とは別個に圧力を増大させると思われる。IOP/プローブ圧力の全範囲にわたって反復可能な一定の流量を持続させ、その一方でプローブ/空気の供給システムの低圧の高い流れの最初の較正設定を可能にする、という仮説があった。これは理論的に、15 - 17 mmHg

g の I O P の臨界範囲におけるより一貫し且つより反復可能な測定を可能にする。試験の原型及び旧来の機械を比較する実験の結果は、試験の原型のデバイスがより低い I O P にまで及び更に一貫して且つ確実な様式で作動する一方で、正確に抑制された比較的低いプローブ圧力でも作動することを証明した。プローブの取扱は、ユーザーによる特別な努力無しで、測定可能なパルス形態の即時開始を結果としてもたらず、目との頑丈且つ反復可能な接触を示す。

【 0 1 0 3 】

圧力補償されたデバイス (1 0 8) は、低圧で正確に予め設定され得るので圧力調整器よりも効果的にノイズを弱めるが、目からの外力に対する一定の圧力を維持しようと努める圧力調整器に対して、一定の流れを維持しつつ出力圧力の範囲上で作動するように設計される。圧力補償された流量制御装置 (1 0 8) の使用は、I O P の最も重要な 1 0 - 1 7 mm H g の範囲への目とプローブ圧力との線形関係の他、1 0 - 4 0 mm H g の範囲全体にわたる一貫した測定を確実に維持する。

10

【 0 1 0 4 】

最初に、上述の試験は、旧来の器機に使用されるような標準の D C モーター / ポンプで実行された。一定の入力圧力は、一定のトルクをもたらさず、故に変動する負荷の下で圧力の変動をもたらす傾向があるため、この種のモーターで獲得するのが困難である。ポンプモーターをブラシレス D C モーターに変更することで、一貫したトルクが維持され、それにより、圧力補償された流量制御装置に一貫した入力をもたらされ、且つ、プローブ / 先端上で反復可能且つ正確な前方の圧力を得るために非常に正確に流出を設定する能力で、一貫した流出をもたらす。このことは、一貫した測定条件が I O P の範囲にわたり維持されることを意味する。有用性及び繰り返し性に有意な改善が結果として生じた。本明細書に記載される目の血流デバイスからプロットされた実際のデータについては、図 2 3 を参照する。

20

【 0 1 0 5 】

図 2 4 は圧力計とプローブ圧力との傾斜比率における正確な相関性を示し、1 0 mm H g ~ 3 0 mm H g を読み取るために必要とされるプローブ圧力は、5 0 mm H g の旧来のプローブ圧力より下である。空気の流れにより目に圧力をかける時、より低い圧力が、より優れた安全域と一致し得る。プローブ圧力は、大半の患者が測定する領域、即ち、約 1 0 ~ 3 0 mm H g の I O P 範囲での眼内圧の、更により多くの線形関数である。図 2 4 において曲線 (2 4 0 0) を曲線 (2 4 0 2) と比較する。

30

【 0 1 0 6 】

本明細書に記載されるデバイスによって得られる脈動性の眼圧信号の性質は、旧来のユニットのものとは著しく異なる。一般的に、本発明に係るデバイスは、目との接触を達成し、且つ直ちに測定を始めるものであり、一定の安定した信号波形がプロットされる。図 2 2 を参照。この波形は高分解能であり、一定値を維持する。旧来のデバイスとは異なり、一旦測定が達成されると、脈動は上昇しない又は下降しない。本発明は、目に及ぼされている望ましくない大きな力無しに、高い精度及び繰り返し性での眼内圧の変動の測定を得ることができる。

【 0 1 0 7 】

40

診断

この特許文書は、目の血流に関する確かなデータが導き出され得る時間に応じた、眼内圧の正確で、安定した、且つ反復可能な低歪み測定をもたらす、新たなシステムを開示するものである。異常な眼内圧及び目の血流は、目だけでなく身体他の部分においても異常性及び疾患の指標となり得る。医療従事者は、そのような異常性及び疾患を識別するために適切な臨床相関と併せて眼内圧及び目の血流のデータを評価することができる。臨床相関は、他の試験、観察、及び履歴上の患者情報を含み得る。例えば、目において、医療従事者は、緑内障、黄斑変性、糖尿病性網膜症、虚血性視神経症、網膜静脈閉塞性疾患、網膜動脈閉塞性疾患、未熟児網膜症、色素性網膜炎、及び他の目の疾病を検出することができる。医療従事者はまた、眼圧及び血流のデータを使用して、アルツハイマー病、頸動

50

脈閉塞症、全身性疾患、及び脳血管疾患の検出を支援することができる。眼圧及び血流のデータの分析によってモニタリングされ得る追加の条件は、火傷を負った皮膚、脳血管流、浮腫、及び外傷性脳損傷に関連する圧力である。新生児における頭蓋内圧もこのようにモニタリングされ得る。また、医療従事者は、目の血流の変化を検出することができ、且つ、目の血流の変化に応じて薬物及び手術などの適切な治療的介入を提供することができる。

【 0 1 0 8 】

付録

以下の付録 1 は、図 3 A、3 B、及び 3 C に記載されるデジタル信号処理の機能を遂行するためにコンピューター (1 2 2) のラズベリーパイの実装にロードされ得るパイソンのコンピューター言語で書かれたコンピュータープログラムの第 1 の例の、ソースコードのリストである。付録 2 は、図 1 3 の記載されたデジタル信号処理の機能を遂行するコンピュータープログラムの第 2 の例の、ソースコードのリストである。

10

【 0 1 0 9 】

結論

表題、技術分野、背景技術、概要、図面の簡単な説明、詳細な説明、及び要約は、本発明の好ましい実施形態を例示することが目的であり、何らかの方法で本発明の範囲を制限するように意図されてはいない。本発明の範囲は、以下に記載される請求項において単独で定義され且つ制限されている。しかし、請求項は、機械的且つ電子的実装の特定の形態に制限されていないことが意図されている。例えば、本発明の電子部分の実装は、ハードウェア、ソフトウェア、及び / 又はファームウェアの何れか 1 つ又はこれらの組み合わせを含み得る。また、デジタル回路が好ましいが、請求項の範囲内の特定の实装の全て又は一部においてアナログ回路が使用され得る。

20

【 0 1 1 0 】

【 数 4 】

付録 1

```
from scipy import signal
```

```
from scipy import misc
```

30

```
import numpy as np
```

```
import matplotlib.pyplot as plt
```

```
import sys
```

```
# Parameters
```

40

```
# -----
```

```
tStep      = 20.0                # ms.
```

```
tStep      = tStep/1000.0
```

【 0 1 1 1 】

【 数 5 】

```

pptoioip      = 1/1.96                                # Characterization data from 10/28/15.
See PP2IOP_10.28.xlsx
pptoioipOffset = 1.75                                  # Characterization data from 10/28/15.
See PP2IOP_10.28.xlsx
smROIfind      = 100.0                                # Raw (PP) smoothing for purposes of
peak-finding [ms].
smROIfind      = (smROIfind/1000.0/tStep)              # Now number of elements.
smROI          = 30.0                                  # ROI smoothing for purposes of peak-
finding [ms].
smROI          = int(smROI/1000.0/tStep)               # Now number of elements.
boxROI         = 9                                     # Boxcar detection length (best if odd-
numbered).
smPuls         = 200.0                                # Smoothing prior to finding flow through
differentiation [ms].
smPuls         = int(smPuls/1000.0/tStep)              # Now number of elements.
smPulsPeak     = 300.0                                # Smoothing for purposes of peak-
finding [ms].
smPulsPeak     = int(smPulsPeak/1000.0/tStep)          # Now number of
elements.
boxPuls        = 9                                     # Boxcar detection length for peaks (best if
odd-numbered).
# -----
# Subroutines
# -----
def smooth(x, window_len=11):                          # Simple boxcar smoothing
function.
w = signal.boxcar(window_len)
smooth = np.convolve(w/w.sum(),x,mode='same')
return smooth
def deltaV(P, sex):

```

【 0 1 1 2 】

【 数 6 】

```

coef = np.arange(3, dtype=np.dtype('d'))          #dtype('d') = double precision
floating point.
coef[0] = -8.03 * pow(10, -3)
coef[1] = 4.87 * pow(10, -3)
coef[2] = 3.90 * pow(10, -5)
volume = 0
if sex == 'male':
    volume = 6500
elif sex == 'female':
    volume = 5900
return (volume * (coef[0] + coef[1] * np.log(P) + coef[2]*P))
def peakfind(data, smoothLen, tStep, window_len=7):    # Differentiate, find
zero-crossings.
data          = smooth(data, smoothLen)                # Returns positive-going and
negative-going *indices*.
data          = np.gradient(data, tStep)               # data: vector to be analyzed.
peaksPositive  = np.empty(0)                           # smoothLen: boxcar smoothing
length pre-differentiation.
peaksNegative  = np.empty(0)                           # tStep: used by differentiation
(gradients) function.
avg           = np.mean(data[0:window_len])           # window_len: length of window
in which to sense polarity change.
it            = np.nditer(data, flags=['f_index'])
while not it.finished:
if (it.index+1) + window_len + smoothLen > data.size:    # Do not crash the limit of
the data vector, and...
break
newavg = np.mean(data[it.index:it.index+window_len])
if it.index >= smoothLen:
smoothing length. Such data are often spurious.
smoothing length. Such data are often spurious.

```

【 0 1 1 3 】

【 数 7 】

```

if avg * newavg < 0:
    if it[0] < 0:
        peaksNegative = np.append(peaksNegative, (it.index + window_len/2)-1)
    elif it[0] > 0:
        peaksPositive = np.append(peaksPositive, (it.index + window_len/2)-1)
    avg = newavg
    it.iternext()
return peaksPositive, peaksNegative

def meanPeaktoPeak(data, posPeaks, negPeaks):
    posPeakValues = np.empty(0)
    negPeakValues = np.empty(0)
    for i in range(0, posPeaks.size):
        posPeakValues = np.append(posPeakValues, data[posPeaks[i]])
    for i in range(0, negPeaks.size):
        negPeakValues = np.append(negPeakValues, data[negPeaks[i]])
    return np.absolute(np.mean(posPeakValues)) + np.absolute(np.mean(negPeakValues))

def meanDeltaV(data, posPeaks, negPeaks):
    posPeakValues = np.empty(0)
    negPeakValues = np.empty(0)
    for i in range(0, posPeaks.size):
        posPeakValues = np.append(posPeakValues, data[posPeaks[i]])
    for i in range(0, negPeaks.size):
        negPeakValues = np.append(negPeakValues, data[negPeaks[i]])
    return np.absolute(np.mean(posPeakValues)) - np.mean(negPeakValues)

def meanPeakPos(data, posPeaks):
    posPeakValues = np.empty(0)
    for i in range(0, posPeaks.size):
        posPeakValues = np.append(posPeakValues, data[posPeaks[i]])
    return np.absolute(np.mean(posPeakValues))

def drawPlot(title, xlabel, ylabel, x, y):
    plt.figure(figsize=(10,10))

```

【 0 1 1 4 】


```

【 数 8 】
plt.title(title)
plt.minorticks_on()
plt.xlabel(xlabel)
plt.ylabel(ylabel)
plt.plot(x,y, 'k', linewidth=2.0)
ax = plt.gca()
ax.tick_params(axis='both', which='major',width=1, length=10)
ax.tick_params(axis='both', which='minor',width=1, length=5)
def oPlot(x,y, color="r"):
plt.plot(x,y, color, linewidth=2.0, markersize = 16.0)
def printUsage():
print "Usage: ./iopanalyze.py datafile sex plot"
print "plot is either yes or no, if plot == yes, every plot will be drawn to the screen."
print "sex must be male or female."
# -----
# Main Routine
# Acquire input parameters 'dataName', 'sex', and boolean 'drawplots'.
# -----

if __name__ == "__main__":
if len(sys.argv) != 4:
printUsage()
sys.exit()
sex      = sys.argv[2]
dataName  = sys.argv[1]
drawplots = False
if sys.argv[3] == "yes":
drawplots = True
elif sys.argv[3] == "no":
drawplots = False
# Optional OPP input (with data parsing)
【 0 1 1 5 】

```

【 数 9 】

OPP = False

print "

OPPinput = raw_input("Do you wish to calculate the OPP? (Y/N)? ")

if OPPinput == "Y" or OPPinput == "y":

badInput = True

10

while badInput == True:

systolic = raw_input("Please enter the Systolic Blood Pressure: ")

try:

systolic = float(systolic)

badInput = False

except:

20

print ("Improper format. Please try again.")

badInput = True

while badInput == True:

diastolic = raw_input("Please enter the Diastolic Blood Pressure: ")

try:

diastolic = float(diastolic)

badInput = False

30

OPP = True

except:

print ("Improper format. Please try again.")

Load PP data and synthesize time data.

PPdata = np.loadtxt(str(sys.argv[1]), dtype=np.double)

40

time = np.linspace(0.0, PPdata.size*tStep, PPdata.size)

Detect ROI.

slope = np.gradient(smooth(PPdata,smROIfind), tStep)

roileft = np.argmax(slope[10:slope.size-10]) + 0.5/tStep

roiright = np.argmin(slope[10:slope.size-10]) - 0.5/tStep

Truncate raw PP Data.

【 0 1 1 6 】

50

【 数 1 0 】

```
dataROI      = PPdata[roileft:roiright]
```

```
tROI         = time[roileft:roiright]
```

```
# Convert raw PP to IOP.
```

```
dataROI      = dataROI - pptoioffset
```

```
dataROI      *= pptoioffset
```

```
# Fit linear and cubic line to ROI, find mean IOP.
```

```
coef         = np.polyfit(tROI, dataROI, 1)
```

```
meanIOP      = coef[1] + coef[0] * time[(roileft+roiright)/2]
```

```
meanIOPvec   = np.full(dataROI.size, meanIOP)
```

```
coef         = np.polyfit(tROI, dataROI, 3)
```

```
cubic        = np.poly1d(coef)
```

```
# Flatten ROI.
```

```
dataROIzero  = dataROI - cubic(tROI)
```

```
# Find peaks in the flattened zero-based IOP data (A).
```

```
pksPosA, pksNegA = peakfind(dataROIzero, smROI, tStep, boxROI)
```

```
# Compute pulsatile amplitude (PA).
```

```
pulseamplitude = meanPeaktoPeak(dataROIzero, pksPosA, pksNegA)
```

```
# Add mean IOP back
```

```
dataROIadded  = dataROIzero + meanIOPvec
```

```
# Compute pulse rate.
```

```
pulsetime = 0
```

```
if pksPosA.size >= pksNegA.size:
```

```
    pulsetime = (tROI[pksPosA[pksPosA.size-1]] - tROI[pksPosA[0]]) / (pksPosA.size - 1)
```

```
elif pksPosA.size < pksNegA.size:
```

```
    pulsetime = (tROI[pksNegA[pksNegA.size-1]] - tROI[pksNegA[0]]) / (pksNegA.size - 1)
```

```
pulserate    = 60.0 / pulsetime
```

```
# Convert IOP to change in volume and calculate mean peak-to-peak pulsatile deltaV  
and Net Pulsatile Flow.
```

```
deltaVdat    = deltaV(dataROIadded, sex)
```

```
pulsevolume  = meanDeltaV(deltaVdat, pksPosA, pksNegA)
```

```
netPulsFlow  = pulsevolume * (pulserate/60.0)
```

【 0 1 1 7 】

10

20

30

40

【 数 1 1 】

Differentiate deltaV to get the instantaneous rate of volume change (which is the instantaneous blood flow).

deltaVdatSmooth = smooth(deltaVdat,smPuls) # Smooth the input signal (deltaVdat) before differentiation.

pulsFlow = np.gradient(deltaVdatSmooth,tStep) # Differentiate the smoothed signal to obtain flow.

Find peaks in the differentiated signal (B).

pksPosB, pksNegB = peakfind(pulsFlow[0:tROI.size],smPulsPeak, tStep, boxPuls)

Calculate peak net pulsatile flow.

peakNetPulsatileFlow = meanPeakPos(pulsFlow, pksPosB)

Console Output

print "\n"

print "Data File: " + dataName

print "....."

print "Mean IOP (mmHg): " + str(np.around(meanIOP,1))

print "Pulse Rate (1/min): " + str(np.around(pulserate,1))

print "Pulsatile Amplitude (mmHg): " + str(np.around(pulseamplitude,2))

print "\n"

print "Net Pulsatile Flow (uL/s): " + str(np.around(netPulsFlow,2))

print "Net Pulsatile Flow (uL/m): " + str(np.around(netPulsFlow * 60.0, decimals = 0))

print "Peak Net Pulsatile Flow (uL/s): " + str(np.around(peakNetPulsatileFlow,1))

print "Peak Net Pulsatile Flow (uL/m): " + str(np.around(peakNetPulsatileFlow*60,1))

if OPP:

print "\n"

print "Systolic BP (mmHg): " + str(int(systolic))

print "Diastolic BP (mmHg): " + str(int(diastolic))

print "\n"

meanOPP = 2.0/3.0 * (diastolic + 1.0/3.0 * (systolic - diastolic)) - meanIOP

【 0 1 1 8 】

【 数 1 2 】

```

print "Mean OPP (MPP)      (mmHg): " + str(np.around(meanOPP,1))
systolicOPP = systolic - meanIOP
print "Systolic OPP (SPP)   (mmHg): " + str(np.around(systolicOPP,1))
diastolicOPP = diastolic - meanIOP
print "Diastolic OPP (DPP)  (mmHg): " + str(np.around(diastolicOPP,1))
print "....."
print "\n"
# -----
# Plots
# -----
if drawplots:
    plt.rcParams.update({'font.size': 20})
    plt.rcParams.update({'axes.linewidth': 2.0})
    AddDataName = raw_input("Do you want the datafile name to appear on the plots?
(Y/N)? ")
    if AddDataName != "Y" and AddDataName != "y":
        dataName = ""
    # Probe Pressure.
    drawPlot("Probe Pressure " + dataName, "Time [s]", "Probe Pressure [mmHg]", time,
    PPdata)
    plt.savefig('PP.png', transparent=True)
    # d(PP)/dt.
    drawPlot("\n d(PP)/dt " + dataName, "Time [s]", "d(PP)/dt [mmHg/s]", time, slope)
    zeroVec = np.zeros(tROI.size)
    oPlot(tROI, zeroVec, 'k:')
    plt.savefig('d(PP)_dt.png', transparent=True)
    # IOP.
    drawPlot("\n IOP " + dataName, "Time [s]", "IOP [mmHg]", tROI, dataROI)
    oPlot(tROI, dataROI, 'k')
    oPlot(tROI, cubic(tROI), 'k:')
    plt.savefig('IOP.png', transparent=True)

```

【 0 1 1 9 】

【 数 1 3 】

Flattened Zero-Based ROI with peaks annotated.

```
drawPlot("Flattened Zero-Based ROI " + dataName, "Time [s]", 'IOP [mmHg]', tROI,
dataROIzero[0:tROI.size])
```

```
circlesNegX = np.zeros(pksNegA.size)
```

```
circlesNegY = np.zeros(pksNegA.size)
```

```
circlesPosX = np.zeros(pksPosA.size)
```

10

```
circlesPosY = np.zeros(pksPosA.size)
```

```
for i in range(0,pksNegA.size):
```

```
circlesNegX[i] = tROI[pksNegA[i]]
```

```
circlesNegY[i] = dataROIzero[pksNegA[i]]
```

```
for i in range(0,pksPosA.size):
```

```
circlesPosX[i] = tROI[pksPosA[i]]
```

20

```
circlesPosY[i] = dataROIzero[pksPosA[i]]
```

```
oPlot (circlesNegX, circlesNegY, 'kv')
```

```
oPlot (circlesPosX, circlesPosY, 'k^')
```

```
zeroVec = np.zeros(tROI.size)
```

```
oPlot(tROI, zeroVec, 'k:')
```

```
plt.savefig('FlatZeroROI.png', transparent=True)
```

Flattened ROI.

30

```
drawPlot("\n Flattened ROI " + dataName, "Time [s]", "IOP [mmHg]", tROI,
dataROIadded)
```

```
oPlot(tROI, meanIOPvec, 'k:')
```

```
circlesNegX = np.zeros(pksNegA.size)
```

```
circlesNegY = np.zeros(pksNegA.size)
```

```
circlesPosX = np.zeros(pksPosA.size)
```

40

```
circlesPosY = np.zeros(pksPosA.size)
```

```
for i in range(0,pksNegA.size):
```

```
circlesNegX[i] = tROI[pksNegA[i]]
```

```
circlesNegY[i] = dataROIadded[pksNegA[i]]
```

```
for i in range(0,pksPosA.size):
```

```
circlesPosX[i] = tROI[pksPosA[i]]
```

【 0 1 2 0 】

50

【 数 1 4 】

```

circlesPosY[i] = dataROIadded[pksPosA[i]]
oPlot (circlesNegX, circlesNegY, 'kv')
oPlot (circlesPosX, circlesPosY, 'k^')
plt.savefig('FlatROI.png', transparent=True)
# DeltaV.
drawPlot(r'$\Delta V$ [$\mu$L] ' + dataName, "Time [s]", r'$\Delta V$ [$\mu$L]', tROI,
deltaVdat)
plt.savefig('DeltaV.png', transparent=True)
# DeltaV with peaks annotated.
drawPlot('\n'+r'$\Delta V$ [$\mu$L] ' + dataName, "Time [s]", r'$\Delta V$ [$\mu$L]',
tROI, deltaVdat[0:tROI.size])
circlesNegX = np.zeros(pksNegA.size)
circlesNegY = np.zeros(pksNegA.size)
circlesPosX = np.zeros(pksPosA.size)
circlesPosY = np.zeros(pksPosA.size)
for i in range(0,pksNegA.size):
circlesNegX[i] = tROI[pksNegA[i]]
circlesNegY[i] = deltaVdat[pksNegA[i]]
for i in range(0,pksPosA.size):
circlesPosX[i] = tROI[pksPosA[i]]
circlesPosY[i] = deltaVdat[pksPosA[i]]
oPlot (circlesNegX, circlesNegY, 'kv')
oPlot (circlesPosX, circlesPosY, 'k^')
plt.savefig('DeltaVannot.png', transparent=True)
# Instantaneous Pulsatile Flow
drawPlot("\n Instantaneous Pulsatile Flow " + dataName,
"Time [s]",
r'$d(\Delta V)/dt$ [$\mu$L/s]',
tROI[smPuls:tROI.size - smPuls],
pulsFlow[smPuls:tROI.size - smPuls])
circlesNegX = np.zeros(pksNegB.size)

```

10

20

30

40

【 0 1 2 1 】

【 数 1 5 】

```

circlesNegY = np.zeros(pksNegB.size)
circlesPosX = np.zeros(pksPosB.size)
circlesPosY = np.zeros(pksPosB.size)
for i in range(0,pksNegB.size):
    circlesNegX[i] = tROI[pksNegB[i]]
    circlesNegY[i] = pulsFlow[pksNegB[i]]
for i in range(0,pksPosB.size):
    circlesPosX[i] = tROI[pksPosB[i]]
    circlesPosY[i] = pulsFlow[pksPosB[i]]
#oPlot (circlesNegX, circlesNegY, 'kv')
oPlot (circlesPosX, circlesPosY, 'k^')
    zeroVec = np.zeros(tROI.size)
    oPlot(tROI, zeroVec, 'k:')
    plt.savefig('InstPulsFlow.png', transparent=True)
plt.show()
# -----

```

付録 2

```

#!/usr/bin/python
# -*- coding: utf-8 -*-
from pyqtgraph.Qt import QtGui, QtCore
import numpy as np
import pyqtgraph as pg
import serial
import signal
import sys, io
from PySide.QtCore import QTime, QTimer
import time, datetime, shutil, os
from PyQt4.QtGui import QPixmap, QApplication
#Signal Handler for CTRL+C
def handler(signum,frame):
    print 'Closing the Application...'

```

【 0 1 2 2 】

50

【 数 1 6 】

```

    pg.exit()
    sys.exit(0)

class myMainWindow(QtGui.QMainWindow):
    def closeEvent(self,event):
        print 'Closing the Application...'
        event.accept()
        pg.exit()
        sys.exit(0)

#app = QApplication(sys.argv)
#Initialize variables
yminRange = 2  # Y Axis Range
ymaxRange = 50  # Y Axis Range
logBatchSize = 1 # Number of Samples written to Log file in one go
elapsedSecs = 0
num_points=0
log_counter=0
xRange=7
time_sample = 0.02  # time of sample 20 ms
num_sample = int(xRange/time_sample)
pressureArray = np.array([0.00]*num_sample)
timeArray = np.arange(0, xRange, time_sample)
msTimeOld = 0
#Initialize pyqtgraph objects
qtime = QTime()
app = QtGui.QApplication([])
window = myMainWindow()
w = QtGui.QWidget()
window.resize(800,650)
window.setCentralWidget(w)
btn1 = QtGui.QPushButton('Start')
btn2 = QtGui.QPushButton('Stop')

```

【 0 1 2 3 】

【 数 1 7 】

```

btn3 = QtGui.QPushButton('Save')
btn1.setMinimumHeight(35)
btn2.setMinimumHeight(35)
btn3.setMinimumHeight(35)
btn1.setMinimumWidth(100)
btn2.setMinimumWidth(100)
btn3.setMinimumWidth(100)
lab1 = QtGui.QLabel('File Name')
lab2 = QtGui.QLabel('Notes')
lab3 = QtGui.QLabel('Live')
lab4 = QtGui.QLabel('Test')
txtFName = QtGui.QLineEdit()
txtLName = QtGui.QLineEdit()
txtFName.setFixedWidth(200)
txtLName.setFixedWidth(200)
btnGrp = QtGui.QButtonGroup()
radioMale = QtGui.QRadioButton("")
radioFemale = QtGui.QRadioButton("")
btnGrp.addButton(radioMale)
btnGrp.addButton(radioFemale)
empty = QtGui.QLabel("")
layout = QtGui.QGridLayout()
plot = pg.PlotWidget()
xAxis = plot.getAxis('bottom')
xAxis.setTickSpacing(2, 1) # major tick is 2 second
yAxis = plot.getAxis('left')
#yAxis.setTickSpacing(10, 1) # major tick is 10 units, minor is 1 unit.
yAxis.setTickSpacing(10, 1)
plot.setLabel('left', 'Pressure', 'mmHg')
plot.setLabel('bottom', 'Time', 'Seconds')
layout.addWidget(plot,0,0,1,3)

```

【 0 1 2 4 】

【 数 1 8 】

```

layout.addWidget(empty,5,0,1,3)
#layout.addWidget(empty,6,0,1,3)
layout.addWidget(btn1,1,2,2,1)
layout.addWidget(btn2,3,2,2,1)
layout.addWidget(btn3,5,2,2,1)
layout.addWidget(lab1,1,0)
layout.addWidget(lab2,2,0)
layout.addWidget(lab3,3,0)
layout.addWidget(lab4,4,0)
layout.addWidget(txtFName,1,1)
layout.addWidget(txtLName,2,1)
layout.addWidget(radioMale,3,1)
layout.addWidget(radioFemale,4,1)
curve = plot.plot(clear=True)
w.setLayout(layout)
window.setWindowTitle("Live plot from serial")
window.show()
btn2.setEnabled(False)
btn3.setEnabled(False)
try:
    #Initialize/open serial port
    raw=serial.Serial("/dev/ttyACM0",9600)
    #raw=serial.Serial("/dev/ttyUSB0",9600)
except OSError as e:
    print e
    pg.exit()
    sys.exit(0)
#plot.setYRange(yminRange,ymaxRange)
def buttonStartClicked():
    global timer, timer2, qtime,msTimeOld,presureArray, timeArray,num_points,
log_counter,xAxis, fo

```

【 0 1 2 5 】

【 数 1 9 】

```

    btn1.setEnabled(False)
    btn2.setEnabled(True)
    btn3.setEnabled(True)
    pressureArray = np.array([0.00]*num_sample)
    timeArray = np.arange(0, xRange, time_sample)
#xAxis.setTicks([[(0,'0'),(1,''),(2,'2'),(3,''),(4,'4'),(5,''),(6,'6'),(7,''),(8,'8'),(9,''),(10,'10')],[]
])
xAxis.setTicks([[(0,'0'),(1,''),(2,'2'),(3,''),(4,'4'),(5,''),(6,'6'),(7,'')],[]])
fo = open("pressure.log","w")
msTimeOld = 0
log_counter=0
num_points=0
qtime = QTime()
timer = QtCore.QTimer()
timer.timeout.connect(update_graph)
timer.start(20)          # redraw graph every 20 ms
qtime.start()
timer2 = QtCore.QTimer()
timer2.timeout.connect(read_data)
timer2.start(1)          # read data as soon as possible
def buttonStopClicked():
    global timer, timer2, pressureArray, timeArray, fo
    btn1.setEnabled(True)
    btn2.setEnabled(False)
    btn3.setEnabled(True)
    timer.stop()
    timer2.stop()
    pressureArray.fill(0.0)
    timeArray.fill(0)
def buttonSaveClicked():
    global timer, timer2, pressureArray, timeArray, fo

```

10

20

30

40

【 0 1 2 6 】

【 数 2 0 】

```

    btn1.setEnabled(True)
    btn2.setEnabled(False)
    btn3.setEnabled(False)
    timer.stop()
    timer2.stop()
    pressureArray.fill(0.0)
    timeArray.fill(0)
    fileName = "/home/pi/instrument/data/"+datetime.datetime.now().strftime("%m-%d-%Y_%H:%M:%S")+txtFName.text() + txtLName.text() + ".png"
    if not os.path.exists('/home/pi/instrument/data/'):
        os.makedirs('/home/pi/instrument/data')
    QPixmap.grabWindow(window.winId(),0,-22,-1,-1).save(fileName, 'png')
    fileName = "/home/pi/instrument/data/"+datetime.datetime.now().strftime("%m-%d-%Y_%H:%M:%S")+txtFName.text() + txtLName.text() + ".txt"
    fo.close()
    shutil.copyfile('pressure.log',fileName)
    os.remove('pressure.log')
def read_data():
    global pressureArray, num_points, num_sample, log_counter
    line = raw.readline().rstrip('/r/n').rstrip()
    position = line.find('=') # find position of '=' symbol in x
    pressure = float(line[position+1:]) # find value in x
    if num_points >= num_sample:
        pressureArray[:-1] = pressureArray[1:] # shift data in the array one sample left
        pressureArray[-1] = pressure
        log_counter +=1
    if log_counter % logBatchSize == 0:
        log_counter = 0
        fo.write('\n'.join(map(str,pressureArray[num_sample-
logBatchSize:num_sample]))) + "\n")
    else:

```

【 0 1 2 7 】

【 数 2 1 】

```

    pressureArray[num_points] = pressure
    num_points += 1
    log_counter += 1
    if num_points % logBatchSize == 0:
        fo.write('\n'.join(map(str,pressureArray[num_points-logBatchSize:num_points])))
+ "\n")
def update_graph():
    global curve, elapsedSecs, timeArray, pressureArray, msTimeOld
    msTime = qtime.elapsed()
    elapsedSecs = msTime/1000
    if elapsedSecs > (xRange+1):
        s = elapsedSecs
        if (msTime - msTimeOld) > 1000:
            #xAxis.setTicks([[(0,int(s-11))),(1,"),(2,int(s-9))),(3,"),(4,int(s-7))),(5,"),(6,int(s-
5)),(7,"),(8,int(s-3))),(9,"),(10,int(s-1))],[]])
            xAxis.setTicks([[(0,int(s-(xRange+1))),(1,"),(2,int(s-(xRange-1))),(3,"),(4,int(s-
(xRange-3))),(5,"),(6,int(s-(xRange-5))),(7,"),[]])
            msTimeOld = msTime
            curve.setData(x=timeArray, y=pressureArray,_callSync='off')
            app.processEvents()
#signal handles for keyboard interrupt
signal.signal(signal.SIGINT, handler)
btn1.clicked.connect(buttonStartClicked)
btn2.clicked.connect(buttonStopClicked)
btn3.clicked.connect(buttonSaveClicked)
if __name__ == '__main__':
    import sys
    if (sys.flags.interactive != 1) or not hasattr(QtCore, 'PYQT_VERSION'):
        QtGui.QApplication.instance().exec_()
#usage: python iopanalyze.py Rhonda34mm17mm.txt female/male no/yes
#!/usr/bin/python2.7

```

【 0 1 2 8 】

【 数 2 2 】

```

from scipy import signal
from scipy import misc
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
import sys
timestep = 20.0 / 1000.0 # 20ms
pptoioip = 16.0/55.0
# smooth: A simple boxcar average smoothing function.
# The first argument is the vector to smooth, the second element (window_len)
# is the size of the boxcar filter.
# mode = 'same' assures that the length of the smoothed vector is the
# same as the vector being smoothed.
def smooth(x, window_len=11):
    #s = np.r_[x[window_len-1:0:-1],x,x[-1:-window_len:-1]]
    s = x
    w = signal.boxcar(window_len)
    return np.convolve(w/w.sum(),s,mode='same')
def deltaV(P, sex):
    coef = np.arange(3, dtype=np.dtype('d')) #dtype('d') = double precision floating point
    coef[0] = -8.03 * pow(10, -3)
    coef[1] = 4.87 * pow(10, -3)
    coef[2] = 3.90 * pow(10, -5)
    volume = 0
    if sex == 'male':
        volume = 6500
    elif sex == 'female':
        volume = 5900
    return (volume * (coef[0] + coef[1] * np.log(P) + coef[2]*P))
# peakfind: a peakfinding algorithm that takes a derivitave (DxDy)
# and finds the peaks in the source data by finding polarity shifts (zero-crossings)
# returns a np.array of indicies where source[index] is a peak

```

【 0 1 2 9 】

【 数 2 3 】

```

def peakfind(data, window_len=15):
    peaksPositive = np.empty(0)
    peaksNegative = np.empty(0)
    avg = np.mean(data[0:window_len])
    it = np.nditer(data, flags=['f_index'])
while not it.finished:
    if (it.index+1) + window_len > data.size:
        break
    newavg = np.mean(data[it.index:it.index+window_len])
    if avg * newavg < 0:
        if it[0] < 0:
            peaksNegative = np.append(peaksNegative, (it.index + window_len/2)+1)
        elif it[0] > 0:
            peaksPositive = np.append(peaksPositive, (it.index + window_len/2)-1)
    avg = newavg
    it.iternext()
    return peaksPositive, peaksNegative
def meanPeaktoPeak(data, posPeaks, negPeaks):
    posPeakValues = np.empty(0)
    negPeakValues = np.empty(0)
for i in range(0, posPeaks.size):
    posPeakValues = np.append(posPeakValues, data[posPeaks[i]])
for i in range(0, negPeaks.size):
    negPeakValues = np.append(negPeakValues, data[negPeaks[i]])
return np.absolute(np.mean(posPeakValues)) + np.absolute(np.mean(negPeakValues))
def printUsage():
    print "Usage: ./iopanalyze.py datafile sex plot"
    print "plot is either yes or no, if plot == yes, every plot will be drawn to the screen."
    print "sex must be male or female."
if __name__ == "__main__":
    if len(sys.argv) != 4:

```

10

20

30

40

【 0 1 3 0 】

【 数 2 4 】

```

    printUsage()
    sys.exit()
sex = sys.argv[2]
    drawplots = False
    if sys.argv[3] == "yes":
        drawplots = True
    elif sys.argv[3] == "no":
        drawplots = False
data = np.loadtxt(str(sys.argv[1]), dtype=np.double)
time = np.linspace(0.0, data.size*timestep, data.size)
if drawplots:
    plt.figure()
    plt.title("Probe Pressure")
    plt.minorticks_on()
    plt.xlabel("Time [s]")
    plt.ylabel("Probe Pressure [mm Hg]")
    plt.plot(time,data)
    data *= pptoioip
    slope = np.gradient(smooth(data,5), timestep)
    slopeamp = slope*data
    roileft = np.argmax(slopeamp[10:slopeamp.size-10]) + 0.5/timestep
    roiright = np.argmin(slopeamp[10:slopeamp.size-10]) - 0.5/timestep
if drawplots:
    plt.figure()
    plt.title("d(IOP)/dt")
    plt.minorticks_on()
    plt.xlabel("Time [s]")
    plt.ylabel("d(PP)/dt [mmHg/s]")
    #plt.plot(time, slope[0:time.size])
    plt.plot(time, slopeamp[0:time.size])
    #plt.plot(time[roileft:roiright], slope[roileft:roiright], 'r')

```

【 0 1 3 1 】

50

【 数 2 5 】

```

    plt.plot(time[roileft:roiright], slopeamp[roileft:roiright], 'r')
dataRoi = data[roileft:roiright]
    timeRoi = time[roileft:roiright]
    coef = np.polyfit(timeRoi, dataRoi, 1)
    meanIOP = coef[1] + coef[0] * time[(roileft+roiright)/2]
    #meanIOPvec = np.full(dataRoi.size, meanIOP)
    meanIOPvec = np.ones(dataRoi.size)
    meanIOPvec *= meanIOP
    coef = np.polyfit(timeRoi, dataRoi, 3)
    cubic = np.poly1d(coef)
if drawplots:
    plt.figure()
    plt.title("IOP")
    plt.xlabel("Time [s]")
    plt.ylabel("IOP [mm Hg]")
    plt.minorticks_on()
    plt.plot(time, data)
    plt.plot(timeRoi, dataRoi, 'r')
    plt.plot(timeRoi, cubic(timeRoi), 'g')
#data = smooth(data, 5)
    dataROIzerobased = dataRoi - cubic(timeRoi)
    dataROIadded = dataROIzerobased + meanIOPvec
if drawplots:
    plt.figure()
    plt.title("Flattened ROI")
    plt.xlabel("Time [s]")
    plt.ylabel("Intraocular Pressure [mm Hg]")
    plt.minorticks_on()
    plt.plot(timeRoi, dataROIadded)
    plt.plot(timeRoi, meanIOPvec, 'r')
deltaV = deltaV(dataROIadded, sex)

```

【 0 1 3 2 】

【 数 2 6 】

if drawplots:

plt.figure()

plt.title("delta V [microliters]")

plt.xlabel("Time [s]")

plt.ylabel("delta V [microliters]")

plt.minorticks_on()

plt.plot(timeRoi, deltaV)

10

pulsFlow = smooth(np.gradient(deltaV, timestep), 20)

if drawplots:

zeroLine = np.zeros(timeRoi.size)

plt.figure()

plt.minorticks_on()

plt.title("d(deltaV)/dt")

plt.xlabel("Time [s]")

plt.ylabel("Pulsatile Flow [microliters/s]")

plt.plot(timeRoi, pulsFlow[0:timeRoi.size])

plt.plot(timeRoi, zeroLine, 'r:')

20

pulsFlowPos = np.clip(pulsFlow, 0, np.max(pulsFlow))

pulsFlowNeg = np.clip(pulsFlow, np.min(pulsFlow), 0)

totalPulsFlowPos = np.trapz(pulsFlowPos, dx=timestep)

totalPulsFlowNeg = np.trapz(pulsFlowNeg, dx=timestep)

avgPulsFlowPos = totalPulsFlowPos / (np.max(timeRoi) - np.min(timeRoi))

avgPulsFlowNeg = totalPulsFlowNeg / (np.max(timeRoi) - np.min(timeRoi))

avgPulsFlow = (np.absolute(avgPulsFlowNeg) + np.absolute(avgPulsFlowPos)) / 2

peaksPos, peaksNeg = peakfind(smooth(np.gradient(dataROIzerobased, timestep), 5))

npeakpairs = float(peaksPos.size + peaksNeg.size) / 2

pulsetime = 0

40

if peaksPos.size > peaksNeg.size:

pulsetime = (timeRoi[peaksPos[peaksPos.size-1]] - timeRoi[peaksPos[0]]) /

(peaksPos.size - 1)

elif peaksPos.size <= peaksNeg.size:

【 0 1 3 3 】

【 数 2 7 】

```

    pulsetime = (timeRoi[peaksNeg[peaksNeg.size-1]] - timeRoi[peaksNeg[0]]) /
(peaksNeg.size - 1)
pulserate = 60.0 / pulsetime
pulseamplitude = meanPeaktoPeak(dataROIzerobased, peaksPos, peaksNeg)
pulsevolume = avgPulsFlow / (pulserate/60.0)
print "\n\n"
print "meanIOP: " + str(meanIOP)
print "Pulse Flow: " + str(avgPulsFlow) + " uL/s"
print "Pulse rate: " + str(pulserate)
print "Pulse Amplitude: " + str(pulseamplitude)
print "Pulse Volume: " + str(pulsevolume)
print "\n\n"
if drawplots:
    circlesP = np.zeros(peaksPos.size)
    circlesPT = np.zeros(peaksPos.size)
    circlesN = np.zeros(peaksNeg.size)
    circlesNT = np.zeros(peaksNeg.size)
    zeroLine = np.zeros(timeRoi.size)
    for i in range(0,peaksNeg.size):
        circlesN[i] = dataROIzerobased[peaksNeg[i]]
        circlesNT[i] = timeRoi[peaksNeg[i]]
        for i in range(0,peaksPos.size):
            circlesP[i] = dataROIzerobased[peaksPos[i]]
            circlesPT[i] = timeRoi[peaksPos[i]]
    plt.figure()
    plt.title("Flattened Zero-Based ROI")
    plt.xlabel("Time [s]")
    plt.ylabel("Intraocular Pressure [mm Hg]")
    plt.plot(timeRoi, dataROIzerobased)
    plt.plot(circlesPT, circlesP, 'ro')
    plt.plot(circlesNT, circlesN, 'ro')

```

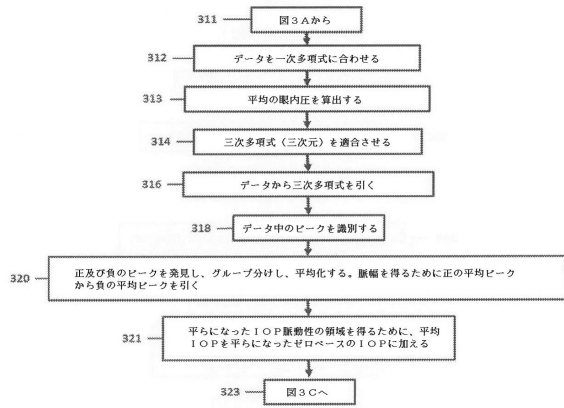
【 0 1 3 4 】

```
plt.plot(timeRoi, zeroLine, 'r:')
plt.show()
sys.exit()
```

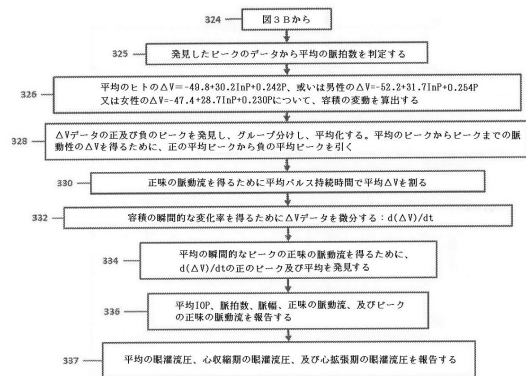
[illegible]

```
graph TD; 300[開始] --> 301[ファイルをロード]; 301 --> 302[生の圧力データをプロットする]; 302 --> 303[データの平滑化されたコピーを作成]; 303 --> 304[データを微分する]; 304 --> 306[脈動性の関心領域を判定]; 306 --> 308[データを切り捨てる]; 308 --> 309[生のプローブ圧力を眼内圧に変換]; 309 --> 310[図 3 B へ];
```

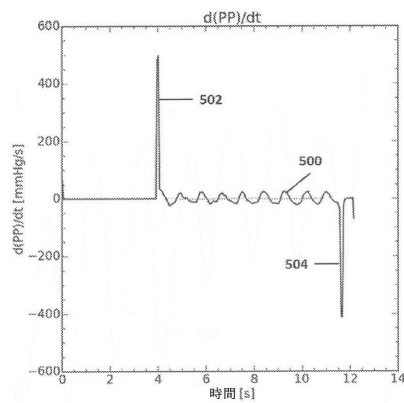
【図 3 B】



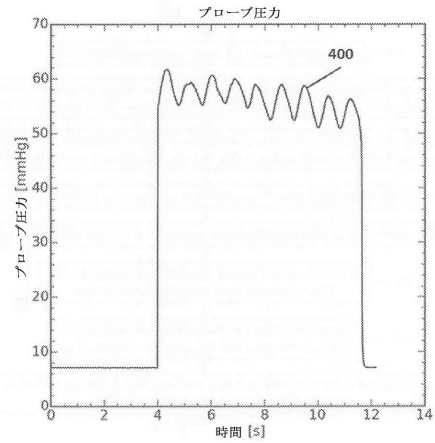
【図 3 C】



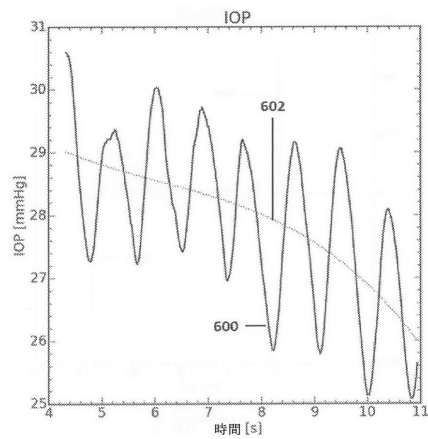
【図 5】



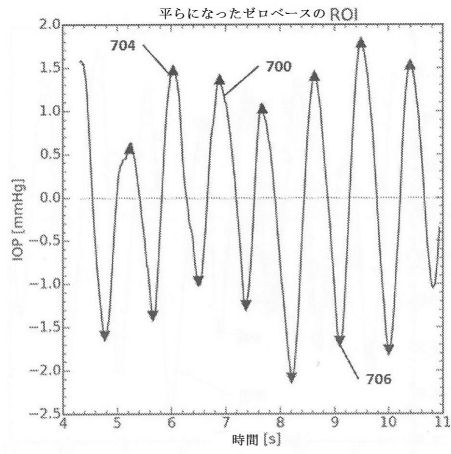
【図 4】



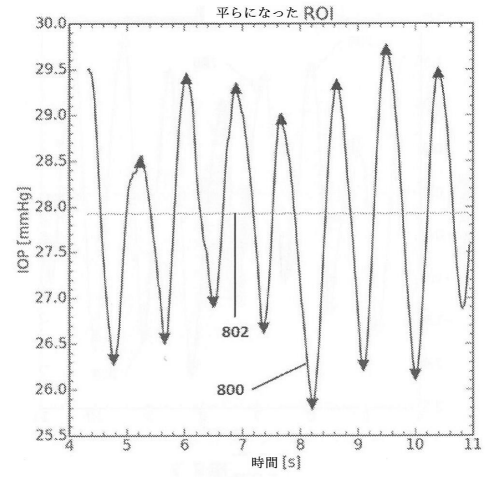
【図 6】



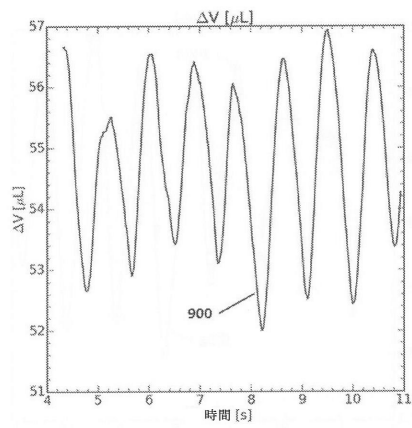
【図 7】



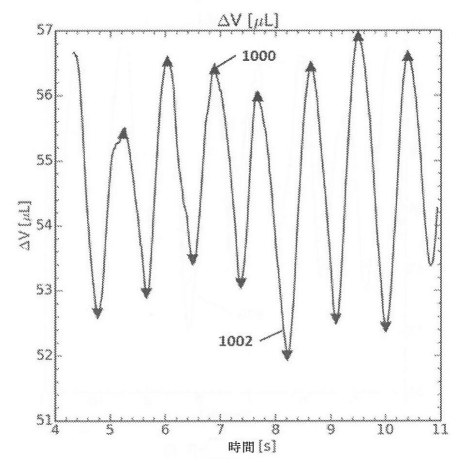
【図 8】



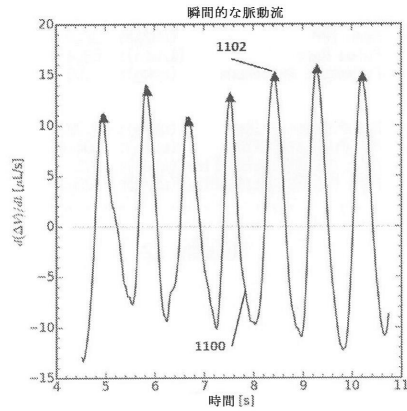
【図 9】



【図 10】



【図 11】



【図 12】

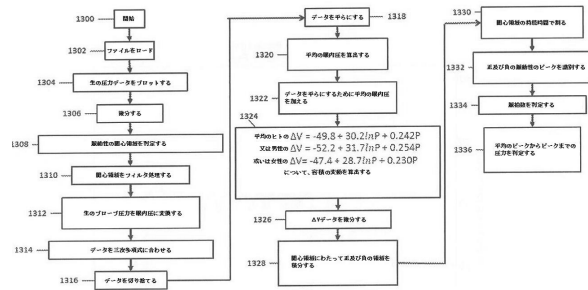
```

* * * * *
平均の IOP          (mmHg): 27.9
脈拍数              (1/min): 69.4
脈幅                (mmHg): 2.56

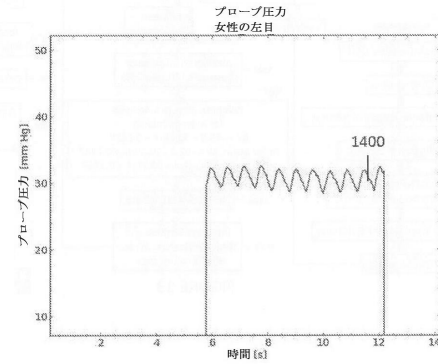
正味の脈動流        (μL/s): 3.73
正味の脈動流        (μL/m): 194.0
ピークの正味の脈動流 (μL/s): 7.1
ピークの正味の脈動流 (μL/m): 425.3
* * * * *

```

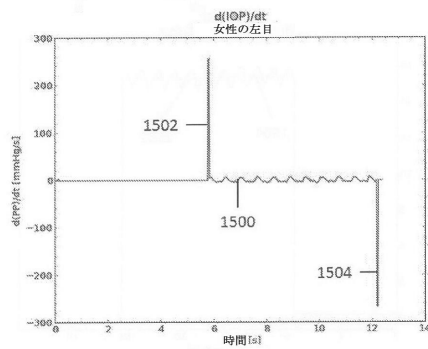
【図 13】



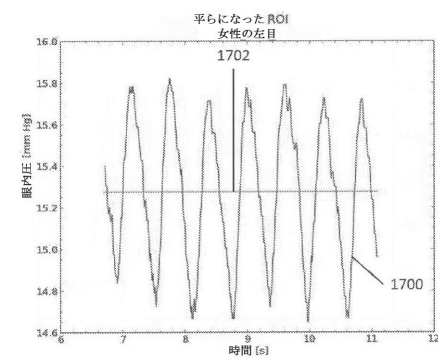
【図 14】



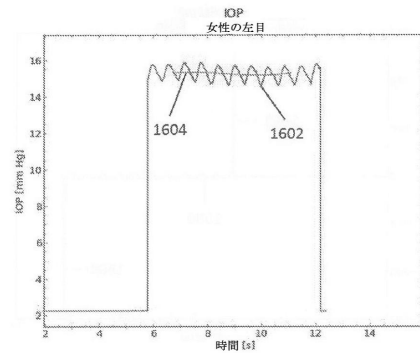
【図 15】



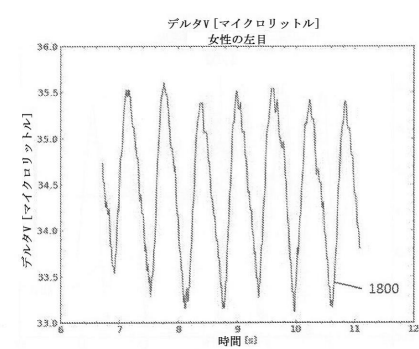
【図 17】



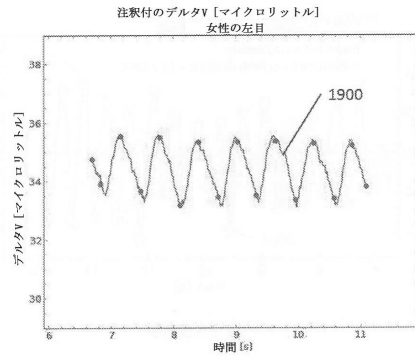
【図 16】



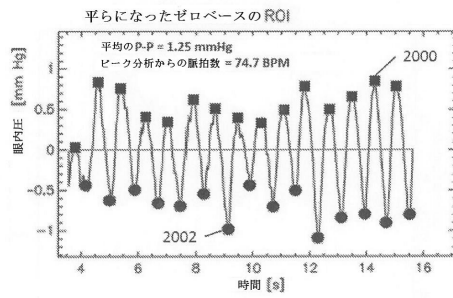
【図 18】



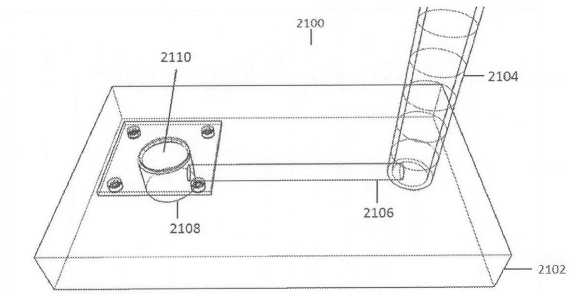
【図 19】



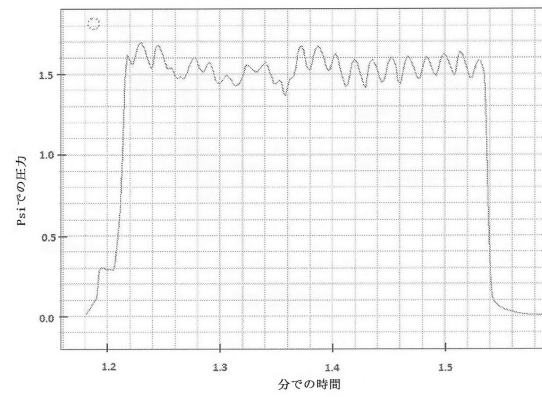
【図 20】



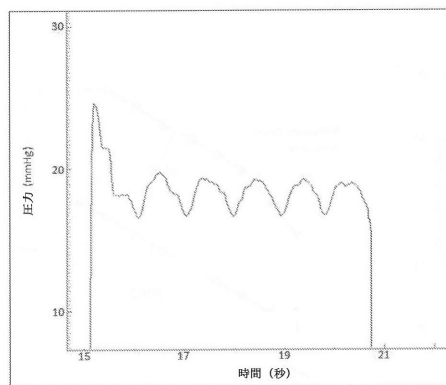
【図 21】



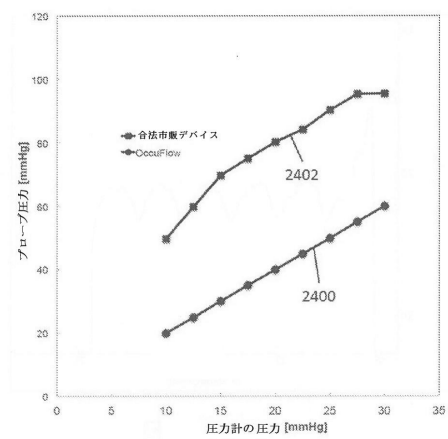
【図 22】



【図 23】



【図 24】



フロントページの続き

- (72)発明者 クレーマー, テレサ, レテュー
アメリカ合衆国 メリーランド州 グレン・アーム ディアー・ビット・レーン 1 2 0 2 0
- (72)発明者 グレーベ, ロンダ, リチャードソン
アメリカ合衆国 2 1 0 0 9 メリーランド州 アビンドン トレリス・レーン 3 3 0 4
- (72)発明者 ハウエル, ポール, ジョセフ
アメリカ合衆国 0 4 0 2 1 メイン州 カンバーランド カロール・レーン 5

審査官 後藤 順也

- (56)参考文献 特表平10-509890(JP, A)
特開平01-280441(JP, A)
D G Durham et al., PNEUMATIC APPLANATION TONOMETER, Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryn-
gol, 第69巻、第6号, 1965年, 第1029-1047頁

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 B 3 / 0 0 - 3 / 1 8
A 6 1 B 5 / 0 2 6
P u b M e d