

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-520108

(P2004-520108A)

(43) 公表日 平成16年7月8日(2004.7.8)

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 B 5/05
A 6 1 B 5/0408
A 6 1 B 5/0478

F I

A 6 1 B 5/05 B
A 6 1 B 5/04 3 0 0 M

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 131 頁)

(21) 出願番号 特願2002-553983 (P2002-553983)
(86) (22) 出願日 平成13年12月14日 (2001.12.14)
(85) 翻訳文提出日 平成15年6月30日 (2003.6.30)
(86) 国際出願番号 PCT/CA2001/001788
(87) 国際公開番号 W02002/053028
(87) 国際公開日 平成14年7月11日 (2002.7.11)
(31) 優先権主張番号 09/749, 613
(32) 優先日 平成12年12月28日 (2000.12.28)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503236544
ズィーテック (カナダ) インコーポ
レイテッド
Z-Tech (Canada) Inc
.
カナダ国 エム5エイ 4 ジェイ5 オン
タリオ州 トロント パークリー ストリ
ート 2 スイート 310
(74) 代理人 100073184
弁理士 柳田 征史
(74) 代理人 100090468
弁理士 佐久間 剛

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疾患を検出及び診断するための改善された電気インピーダンス法及び装置

(57) 【要約】

発明は、複数の電気インピーダンス測定値を用いることにより生体の疾患状態を検出及び診断するための改善された方法及び装置に関し、特に、人間の乳房における疾患状態の存在を診断するための改善された電極アレイを提供し、第1の身体部位から得られる多数のインピーダンス値が、別の、相同の、第2の身体部位から得られる多数のインピーダンス測定値に可能な限り正確に、高い再現性をもって、対応することを確実にする、乳房へのアレイの貼付方法を開示する。あらかじめ確立された閾値との比較により疾患状態を表示するために用いられる多くの計量の計算及び身体部位の扇形セクターに疾患の位置を示すための多くのグラフィック表示の構成を含む、相同電氣的差解析に基づく、多くの診断方法が開示される。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

生体における疾患状態の存在を診断するための電極アレイにおいて、前記電極アレイが：

- a) 可撓体；
- b) 前記可撓体から延在する複数本の可撓アーム；及び
- c) 前記複数本の可撓アームにより提供される複数の電極；

を備え：

前記複数の電極が、該複数の電極のそれぞれの間のインピーダンス測定値を得るために前記アーム上に配列されている；

ことを特徴とする電極アレイ。

10

【請求項 2】

前記複数本の可撓アームが前記可撓体の周囲に間隔をおいて配されていることを特徴とする請求項 1 に記載の電極アレイ。

【請求項 3】

前記複数本の可撓アームのそれぞれに電極対が設けられていることを特徴とする請求項 2 に記載の電極アレイ。

【請求項 4】

診断されている前記生体の組織の平らにされる部分に適合された補剛部材が前記可撓体に備えられていることを特徴とする請求項 3 に記載の電極アレイ。

【請求項 5】

20

前記補剛部材がリングの形態にあることを特徴とする請求項 4 に記載の電極アレイ。

【請求項 6】

前記補剛部材が皮膚への固定のための粘着材を含むことを特徴とする請求項 4 に記載の電極アレイ。

【請求項 7】

前記複数の電極のそれぞれが皮膚への固定のための粘着材を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の電極アレイ。

【請求項 8】

前記粘着材がヒドロゲルであることを特徴とする請求項 7 に記載の電極アレイ。

【請求項 9】

30

前記粘着材がゲルフォームパッドであることを特徴とする請求項 7 に記載の電極アレイ。

【請求項 10】

前記ゲルフォームパッドがヒドロゲルで満たされるウェルを形成することを特徴とする請求項 9 に記載の電極アレイ。

【請求項 11】

前記可撓体及び前記可撓アームがポリエステルフィルムからなることを特徴とする請求項 1 に記載の電極アレイ。

【請求項 12】

前記複数の電極を少なくともある程度互いに電氣的に分離するために前記複数本の電極のそれぞれの間に少なくともある程度延在する手段をさらに備えることを特徴とする請求項 1 に記載の電極アレイ。

40

【請求項 13】

前記手段が接地導電路を含むことを特徴とする請求項 12 に記載の電極アレイ。

【請求項 14】

前記複数本の可撓アームのそれぞれに電極対が設けられ、前記電極対のそれぞれが電流電極及び電圧電極からなることを特徴とする請求項 13 に記載の電極アレイ。

【請求項 15】

前記接地導電路が前記電流電極と前記電圧電極の間に少なくともある程度延在していることを特徴とする請求項 14 に記載の電極アレイ。

【請求項 16】

50

前記電流電極及び前記電圧電極のそれぞれが導電路により随伴端子に接続されていることを特徴とする請求項 15 に記載の電極アレイ。

【請求項 17】

前記導電路を少なくともある程度は互いに電氣的に分離するために、前記接地導電路が前記電流電極及び前記電圧電極のそれぞれの前記導電路の間に少なくともある程度延在していることを特徴とする請求項 16 に記載の電極アレイ。

【請求項 18】

前記端子を少なくともある程度互いに電氣的に分離するために、前記接地導電路が前記電流電極及び前記電圧電極のそれぞれの前記端子の間に少なくともある程度延在していることを特徴とする請求項 17 に記載の電極アレイ。

10

【請求項 19】

生体における疾患状態の存在を診断するための電極アレイにおいて、前記電極アレイが：

- a) 可撓裏当て材；
 - b) 前記裏当て材の周囲に間隔をおいて配された複数の電極；及び
 - c) 前記複数の電極を少なくともある程度互いに電氣的に分離するために前記複数の電極のそれぞれの間に少なくともある程度延在している手段；
- を備えることを特徴とする電極アレイ。

【請求項 20】

前記手段が接地導電路を含むことを特徴とする請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記複数の電極が前記裏当て材の周囲に間隔をおいて配された電極対を含み、前記電極対のそれぞれが電流電極及び電圧電極を含むことを特徴とする請求項 20 に記載の電極アレイ。

20

【請求項 22】

前記接地導電路が前記電流電極と前記電圧電極との間に少なくともある程度延在していることを特徴とする請求項 21 に記載の電極アレイ。

【請求項 23】

前記電流電極及び前記電圧電極のそれぞれが導電路により随伴端子に接続されていることを特徴とする請求項 22 に記載の電極アレイ。

【請求項 24】

前記導電路を少なくともある程度互いに電氣的に分離するために、前記接地導電路が前記電流電極及び前記電圧電極のそれぞれの前記導電路の間に少なくともある程度延在していることを特徴とする請求項 23 に記載の電極アレイ。

30

【請求項 25】

前記端子を少なくともある程度互いに電氣的に分離するために、前記接地導電路が前記電流電極及び前記電圧電極のそれぞれの前記端子の間に少なくともある程度延在していることを特徴とする請求項 24 に記載の電極アレイ。

【請求項 26】

生体のある部位の診断に使用するための電極アレイが電子モジュールに適切に接続されているか否かを確認する方法において、前記電極アレイが導電路及び前記導電路を前記電子モジュールに連結するためのコネクタを備え、前記方法が：

40

- a) 前記導電路を前記コネクタの端子に取り付ける工程；
 - b) 前記コネクタを用いて前記電極アレイを前記電子モジュールに接続する工程；及び
 - c) 前記導電路が前記コネクタの前記端子に適切に接続されているか否かを試験する工程；
- を含むことを特徴とする方法。

【請求項 27】

前記導電路が接地ループを含むことを特徴とする請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記端子を前記コネクタの複数の端子から選択し得ることを特徴とする請求項 27 に記載

50

の方法。

【請求項 29】

診断されるべき前記生体の前記部位が人間の乳房であり、前記導電路が右乳房または左乳房に該当するコネクタに取り付けられることを特徴とする請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

疾患状態の存在について診断されるべき生体のある部位上の電極アレイの位置を決めるためのテンプレートにおいて、前記テンプレートが：

a) 複数本の間隔をおいて配された平行線を有する本体；及び

b) 前記複数本の間隔をおいて配された平行線上に配置された少なくとも 2 つの位置合せマーク；

を備えることを特徴とするテンプレート。

10

【請求項 31】

前記本体が前記平行線に垂直な方向に細長いことを特徴とする請求項 30 に記載のテンプレート。

【請求項 32】

前記本体が前記平行線に垂直に延在する線を少なくとも 1 本有することを特徴とする請求項 31 に記載のテンプレート。

【請求項 33】

前記平行線に垂直に延在する前記線上に配置された少なくとも 2 つの位置合せマークをさらに備えることを特徴とする請求項 32 に記載のテンプレート。

20

【請求項 34】

診断されるべき前記生体の前記部位の少なくとも一部を、それを通して、目視できる開口を前記本体が提供することを特徴とする請求項 33 に記載のテンプレート。

【請求項 35】

前記位置合せマークが前記開口の周囲に間隔をおいて配されていることを特徴とする請求項 34 に記載のテンプレート。

【請求項 36】

前記本体が可撓性で透明な材料からなることを特徴とする請求項 35 に記載のテンプレート。

【請求項 37】

疾患状態の存在について診断されるべき生体のある部位上の電極アレイの位置を決める方法において、前記電極アレイがテンプレートを用いて位置決めされ、前記テンプレートが複数本の間隔をおいて配された平行線及び前記複数本の間隔をおいて配された平行線上に配置された少なくとも 2 つの位置合せマークを有し、前記電極アレイが前記テンプレートにより提供される前記位置合せマークに対応する少なくとも 2 つの位置合せマークを有し、前記方法が：

30

a) 診断されるべき前記部位上またはその近くで、前記生体に線で印を付ける工程；

b) 診断されるべき前記部位上に前記位置決めテンプレートを配置する工程及び前記生体上に付けられた前記線に前記複数本の間隔をおいて配された平行線の内の少なくとも 1 本を合せる工程；

40

c) 前記テンプレートの前記位置合せマークの位置で前記生体上に印を付ける工程；及び

d) 前記テンプレートからの前記生体上に付けられた前記印に前記電極アレイの前記対応する位置合せマークを合せることにより、診断されるべき前記部位上の前記電極アレイの位置を決める工程；

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 38】

前記テンプレートの本体が前記平行線に垂直に延在する少なくとも 1 本の線及び前記垂直に延在する少なくとも 1 本の線の上に配置された少なくとも 2 つの位置合せマークを有することを特徴とする請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

50

診断されるべき前記生体の前記部位の少なくとも一部を、それを通して、目視できる開口を前記テンプレート本体が提供することを特徴とする請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記位置合せマークが前記開口の周囲に間隔をおいて配されていることを特徴とする請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記生体上に付けられた前記線が前記生体の垂直軸であることを特徴とする請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

生体における疾患状態の存在を診断するための電極アレイを、電子モジュールに前記電極アレイを電氣的に連結する、コネクタに接続するための接続部材において、前記接続部材が：

a) 前記電極アレイ及び前記コネクタを受け入れて互いに対して電氣的に接触している状態におくための保持部材；及び

b) 前記電極アレイ及び前記コネクタを合わせてクランプし、前記電極アレイ及び前記コネクタの間の前記電氣的接触を確実に保つためのクランプ部材；

を備えることを特徴とする接続部材。

【請求項 43】

前記クランプ部材が前記電極アレイ及び前記コネクタに圧縮力を印加するための圧縮部材を備えることを特徴とする請求項 42 に記載の接続部材。

【請求項 44】

前記保持部材が台座及び、前記電極アレイの一部及び前記コネクタに嵌まり込む、前記台座から延在する突起を備えることを特徴とする請求項 43 に記載の接続部材。

【請求項 45】

前記クランプ部材が、前記電極アレイ及び前記コネクタを嵌合させるための、前記保持部材の前記台座から延在する前記突起に通して配置されるべきワッシャをさらに備えることを特徴とする請求項 44 に記載の接続部材。

【請求項 46】

前記保持部材の前記台座が、前記電極アレイ及び前記コネクタを前記ワッシャとは逆の側で嵌合させるための、前記台座から突き出す少なくとも 1 本の畝を備えることを特徴とする請求項 45 に記載の接続部材。

【請求項 47】

前記突起がねじ溝付管であり、前記圧縮部材が締付ナットであることを特徴とする請求項 45 に記載の接続部材。

【請求項 48】

前記保持部材の前記台座が、前記電極アレイ及び前記コネクタを前記ワッシャとは逆の側で嵌合させるための、前記台座から突き出す少なくとも 2 本の同心の畝を備えることを特徴とする請求項 47 に記載の接続部材。

【請求項 49】

前記台座が、前記電極アレイ及び前記コネクタが互いに対して正しい電氣的接触状態にあることを確実にするための、位置合せピンをさらに備えることを特徴とする請求項 48 に記載の接続部材。

【請求項 50】

少なくとも 1 本の溝が前記ワッシャに設けられ、前記溝は前記台座から突き出している前記同心の畝の内のそれぞれが前記溝の中に嵌まり込むように適合されていることを特徴とする請求項 48 に記載の接続部材。

【請求項 51】

少なくとも 2 本の溝が前記ワッシャに設けられ、前記溝のそれぞれは前記台座から突き出している前記畝の内の少なくとも 1 本が前記溝の中に嵌まり込むように適合されていることを特徴とする請求項 48 に記載の接続部材。

10

20

30

40

50

【請求項 5 2】

間隔をおいて配された少なくとも 2 本の同心の畝が前記ワッシャに設けられ、前記台座から突き出している前記同心の畝のそれぞれが前記ワッシャに設けられた前記少なくとも 2 本の同心の畝の間に嵌まり込むことを特徴とする請求項 4 8 に記載の接続部材。

【請求項 5 3】

生体における疾患状態の存在を診断するための電極アレイを、電子モジュールに前記電極アレイを電氣的に連結する、コネクタに接続する方法において、前記方法が：

a) 前記電極アレイ及び前記コネクタを互いに対して電氣的に接触している状態におく工程；及び

b) 前記電極アレイ及び前記コネクタの間の前記電氣的接触を確実に保つために前記電極アレイ及び前記コネクタを合せてクランプする工程；

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 5 4】

前記電極アレイ及び前記コネクタを互いに対して電氣的に接触している状態におく前記工程が、台座及び前記台座から延びて前記電極アレイの一部及び前記コネクタに嵌まり込む突起を備える保持部材により補助されることを特徴とする請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記電極アレイ及び前記コネクタを合せてクランプするためにクランプ部材が用いられ、前記クランプ部材が前記保持部材の前記台座から延在している前記突起に通して配置されて前記電極アレイ及び前記コネクタを嵌合させためのワッシャ及び前記ワッシャに圧縮力を印加するための圧縮部材を備えることを特徴とする請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記保持部材の前記台座が、前記ワッシャとは逆の側で前記電極アレイ及び前記コネクタを嵌合させるための前記台座から突き出す少なくとも 1 本の畝を備えることを特徴とする請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記突起がねじ溝付管であり、前記圧縮部材が締付ナットであることを特徴とする請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記台座が、前記電極アレイ及び前記コネクタが互いに対して正しい電氣的接触状態にあることを確実にするための、位置合せピンをさらに備えることを特徴とする請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

生体における疾患状態の存在を診断するための電極アレイの導電路及び前記電極アレイを電子モジュールに電氣的に連結するコネクタにおける接続数を最小限に抑える方法において、前記方法が：

a) 前記電極アレイ上に複数の間隔をおいて配された未連結導電面を設ける工程；

b) 前記コネクタ上に複数の間隔をおいて配された未連結導電面を設ける工程であって、前記導電面の内の 2 つが前記導電路と接続されるべく選ばれる工程；及び

c) 前記電極アレイの前記間隔をおいて配された未連結導電面を前記コネクタの前記間隔をおいて配された未連結導電面と重ねて前記 2 つの選ばれた導電面間に連続導電路を形成することにより、前記電極アレイ及び前記コネクタを互いに対して電氣的に接触している状態におく工程；

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 6 0】

前記電極アレイ上の前記間隔をおいて配された未連結導電面が前記アレイに設けられた開口の概ね周囲に間隔をおいて配され、前記コネクタ上の前記間隔をおいて配された未連結導電面が前記コネクタにより提供される同様の開口の周囲に間隔をおいて配されることを特徴とする請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記コネクタの前記 2 つの選ばれた導電面が隣り合っていることを特徴とする請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記電極アレイの前記未連結導電面の間に間隙が設けられ、前記間隙は、前記電極アレイと前記コネクタが重なり合う関係におかれたときに、前記連続導電路が前記コネクタの前記隣り合う選ばれた導電面の間を直接に連結することがないように、前記コネクタの前記隣り合う選ばれた導電面に対して配置されることを特徴とする請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記電極アレイ及び前記コネクタが前記 2 つの選ばれた導電面の間に連続導電路を形成するように重なり合うことを確実にするための位置合せ手段が備えられることを特徴とする請求項 6 2 に記載の方法。 10

【請求項 6 4】

前記導電路が接地導電路であることを特徴とする請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

電極アレイの複数の間隔をおいて配された未連結導電面とコネクタの複数の間隔をおいて配された未連結導電面の間の有効な電氣的接触を確認する方法において、前記方法が：

a) 前記 2 つの選ばれた導電面の間に連続導電路を形成するために、前記電極アレイの前記間隔をおいて配された未連結導電面を前記コネクタの前記間隔をおいて配された未連結導電面に重ねることにより、前記電極アレイ及び前記コネクタを互いに対して電氣的に接触している状態におく工程；及び 20

b) 有効な電氣的接触が確立されているか否かを見るために、前記 2 つの選ばれた導電面の間の前記導電路にかかる試験信号を測定する工程；

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 6 6】

前記導電路が接地導電路であることを特徴とする請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

電気抵抗値が測定され、有効な電氣的接触に対してあらかじめ確立された値と比較されることを特徴とする請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記電極アレイ及び前記コネクタを互いに対して電氣的に接触している状態におく前記工程が前記電極アレイの電極に対する端子のそれぞれを前記コネクタの前記導電面のそれぞれと電氣的に接触している状態におき、前記試験信号を測定する工程が前記それぞれの端子と前記それぞれの導電面の間に適切な電氣的接触が確立されているか否かを確定することを特徴とする請求項 6 7 に記載の方法。 30

【請求項 6 9】

生体における疾患状態の存在を診断するための電極アレイを複数の電極アレイ素子から形成する方法において、前記複数の電極アレイ素子のそれぞれが少なくとも 1 本のアームを有する本体を備え、前記少なくとも 1 本のアームは前記本体から延び、少なくとも 1 つの電極が前記アーム上に設けられ、前記方法が：

a) 前記電極アレイの主本体を形成するために前記複数の電極アレイ素子を前記電極アレイ素子の前記本体において重ね合わせる工程であって、前記複数の電極アレイ素子の前記アームは間隔をおかれた関係で前記主本体から延在するものである工程；及び 40

b) 前記複数の電極アレイ素子を合せてクランプする工程；

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 7 0】

前記複数の電極アレイ素子のそれぞれの前記アームが間隔をおかれた関係で前記電極アレイの前記主本体の周囲に延在することを確実にするための位置合せ手段が備えられることを特徴とする請求項 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記複数の電極アレイ素子を合せてクランプする前記工程に保持部材が用いられ、前記保 50

持部材が診断されている生体の組織の平らにされる部分に適合された補剛部材を備えることを特徴とする請求項 70 に記載の方法。

【請求項 72】

前記補剛部材がリングの形態にあることを特徴とする請求項 71 に記載の方法。

【請求項 73】

生体における疾患状態の存在を診断するために電極アレイからインピーダンス測定値を得て処理するための装置において、前記装置が：

- a) 前記装置を前記電極アレイに接続するための手段；
- b) インピーダンス測定値の集合をつくるために前記接続手段を制御するための手段；
- c) 前記制御手段を動作させるためのコンピュータ手段；及び
- d) 前記インピーダンス測定値及び前記インピーダンス測定値のいかなる解析結果も表示するための前記コンピュータ手段に接続された手段；

10

を備えることを特徴とする装置。

【請求項 74】

前記接続手段がマルチプレクサを含むことを特徴とする請求項 73 に記載の装置。

【請求項 75】

前記インピーダンス測定値の集合をつくるための選択パターンを収める、少なくとも 1 つの E E P R O M チップをさらに備えることを特徴とする請求項 74 に記載の装置。

【請求項 76】

前記インピーダンス測定値の集合により前記マルチプレクサのシーケンスを司るためのカウンタをさらに備えることを特徴とする請求項 75 に記載の装置。

20

【請求項 77】

前記表示手段がプリンタを含むことを特徴とする請求項 73 に記載の装置。

【請求項 78】

前記表示手段が表示スクリーンを含むことを特徴とする請求項 73 に記載の装置。

【請求項 79】

前記インピーダンス測定値のそれぞれが格子要素として表示されることを特徴とする請求項 78 に記載の装置。

【請求項 80】

与えられた格子要素により表わされる前記インピーダンス測定値を得るために用いられた前記電極アレイの対応する電極を識別するための手段が備えられていることを特徴とする請求項 79 に記載の装置。

30

【請求項 81】

前記格子要素により表わされる前記インピーダンス測定値を提供するために前記識別手段を用い得ることを特徴とする請求項 80 に記載の装置。

【請求項 82】

前記格子要素により表わされる前記インピーダンス測定値があらかじめ定められた期待値に相当していないことを示すための手段を前記表示手段に設け得ることを特徴とする請求項 81 に記載の装置。

【請求項 83】

2 つの実質的に同等のマルチプレクサを用いる、前記マルチプレクサの内の 1 つを逆動作させるものであるマルチプレクサの試験方法において、前記方法が：

- a) 前記 2 つのマルチプレクサの出力のそれぞれを互いに接続する工程；
- b) 前記逆動作するマルチプレクサの入力に較正負荷を与える工程；
- c) 同等の出力選択シーケンスにより前記 2 つのマルチプレクサの動作を同時に制御する工程；及び
- d) 正動作しているマルチプレクサの入力において前記較正負荷を測定する工程；

40

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 84】

前記較正負荷の前記測定がインピーダンス測定であることを特徴とする請求項 83 に記載

50

の方法。

【請求項 8 5】

生体の第 1 及び第 2 の実質的に同様な部位の内の 1 つにおける疾患状態の可能性を診断する方法において、前記方法が：

a) インピーダンス測定値の第 1 及び第 2 の集合をつくるために前記部位のそれぞれのあらかじめ定められた部分にかけて複数のインピーダンス測定値を得る工程であって、前記第 1 の集合は前記第 1 の部位についての集合であり、前記第 2 の集合は前記第 2 の部位についての集合であり、前記インピーダンス測定値が前記部位のそれぞれの対応する部分にかけてとられたときに、前記第 1 の集合の測定値のそれぞれに対応する測定値が前記第 2 の集合にある工程；

b) 平均インピーダンス値が小さい方の前記集合を識別する工程；

c) 前記平均インピーダンス値が小さい方の前記集合の前記測定値のそれぞれを他方の集合の前記対応する測定値から差し引くことにより絶対差集合を作成する工程；及び

d) 疾患状態の可能性を診断するために前記絶対差集合を解析する工程；

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 8 6】

前記第 1 及び第 2 の集合のそれぞれが対応する数学行列に配列され、前記絶対差集合が絶対差行列であることを特徴とする請求項 8 5 に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記絶対差行列が、疾患状態の可能性を診断するためのあらかじめ確立された閾値と比較される行列ノルムを計算するために用いられることを特徴とする請求項 8 6 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記絶対差行列が、疾患状態の可能性を診断するためのあらかじめ確立された閾値と比較される行列式を計算するために用いられることを特徴とする請求項 8 6 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記絶対差行列にある全ての値の総和が計算され、疾患状態の可能性を診断するためのあらかじめ確立された閾値と比較されることを特徴とする請求項 8 6 に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記絶対差行列のそれぞれの列にある値の総和をとり、これらの総和を棒グラフで表わすことにより、疾患状態の位置を診断するための視覚表示が提供されることを特徴とする請求項 8 6 に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記絶対差行列のそれぞれの要素の値を前記行列の前記それぞれの要素の位置の関数としてプロットすることにより疾患状態の可能性及び疾患状態の位置を診断するための視覚表示が提供されることを特徴とする請求項 8 6 に記載の方法。

【請求項 9 2】

生体の第 1 及び第 2 の実質的に同様な部位の内の 1 つにおける疾患状態の可能性を診断する方法において、前記方法が：

a) インピーダンス測定値の第 1 及び第 2 の集合をつくるために前記部位のそれぞれのあらかじめ定められた部分にかけて複数のインピーダンス測定値を得る工程であって、前記第 1 の集合は前記第 1 の部位についての集合であり、前記第 2 の集合は前記第 2 の部位についての集合であり、前記インピーダンス測定値が前記部位のそれぞれの対応する部分にかけてとられたときに、前記第 1 の集合の測定値のそれぞれに対応する測定値が前記第 2 の集合にある工程；

b) 前記第 1 の集合からのそれぞれの測定値と前記第 2 の集合の前記対応する測定値との間の相対差を計算することにより相対差集合を作成する工程；及び

c) 疾患状態の可能性を診断するために前記相対差集合を解析する工程；

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 9 3】

10

20

30

40

50

前記第 1 及び第 2 の集合のそれぞれが対応する数学行列に配列され、前記相対差集合が相対差行列であることを特徴とする請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記相対差行列が、疾患状態の可能性を診断するためのあらかじめ確立された閾値と比較される行列ノルムを計算するために用いられることを特徴とする請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記相対差行列が、疾患状態の可能性を診断するためのあらかじめ確立された閾値と比較される行列式を計算するために用いられることを特徴とする請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記相対差行列にある全ての値の総和が計算され、疾患状態の可能性を診断するためのあらかじめ確立された閾値と比較されることを特徴とする請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 7】

前記相対差行列のそれぞれの列にある値の総和をとり、これらの総和を棒グラフで表わすことにより、疾患状態の位置を診断するための視覚表示が提供されることを特徴とする請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 8】

前記相対差行列のそれぞれの要素の値を前記行列の前記それぞれの要素の位置の関数としてプロットすることにより疾患状態の可能性及び疾患状態の位置を診断するための視覚表示が提供されることを特徴とする請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 9】

生体の第 1 及び第 2 の実質的に同様な部位の内の 1 つにおける疾患状態の可能性を診断する方法において、前記方法が：

a) インピーダンス測定値の第 1 及び第 2 の集合をつくるために前記部位のそれぞれのあらかじめ定められた部分にかけて複数のインピーダンス測定値を得る工程であって、前記第 1 の集合は前記第 1 の部位についての集合であり、前記第 2 の集合は前記第 2 の部位についての集合であり、前記インピーダンス測定値が前記部位のそれぞれの対応する部分にかけてとられたときに、前記第 1 の集合の測定値のそれぞれに対応する測定値が前記第 2 の集合にある工程；

b) 前記第 1 及び第 2 の集合の中の最小インピーダンス測定値を前記第 1 及び第 2 の集合の中の最大インピーダンス測定値から差し引くことによりインピーダンス範囲を計算する工程；

c) 前記インピーダンス範囲を複数のより狭い範囲に細分し、次いで前記複数のより狭い範囲に連続番号を付すことにより複数の番号付ピンを作成する工程；

d) 前記第 1 及び第 2 の集合からの前記インピーダンス測定値のそれぞれにピン番号を割り当てる工程；

e) 前記第 1 及び第 2 の集合の内の 1 つからの前記インピーダンス測定値のそれぞれの前記ピン番号を他方の集合の前記対応するインピーダンス測定値のそれぞれの前記ピン番号から差し引くことによりピン差集合を作成する工程；及び

f) 疾患状態の可能性を診断するために前記ピン差集合を解析する工程；

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 0 0】

前記ピン差集合の全ての前記ピン差値の総和が計算され、疾患状態の可能性を診断するためにあらかじめ確立された閾値と比較されることを特徴とする請求項 9 9 に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

生体の第 1 及び第 2 の実質的に同様な部位の内の 1 つにおける疾患状態の可能性を診断する方法において、前記方法が：

a) インピーダンス測定値の第 1 及び第 2 の集合をつくるために前記部位のそれぞれのあらかじめ定められた部分にかけて複数のインピーダンス測定値を得る工程であって、前記第 1 の集合は前記第 1 の部位についての集合であり、前記第 2 の集合は前記第 2 の部位に

10

20

30

40

50

ついでに集合であり、前記インピーダンス測定値が前記部位のそれぞれの対応する部分にかけてとられたときに、前記第 1 の集合の測定値のそれぞれに対応する測定値が前記第 2 の集合にある工程；

b) 前記第 1 の集合の最小インピーダンス測定値を最大インピーダンス測定値から差し引くことにより前記第 1 の集合についての第 1 のインピーダンス範囲を計算する工程及び前記第 2 の集合の最小インピーダンス測定値を最大インピーダンス測定値から差し引くことにより前記第 2 の集合についての第 2 のインピーダンス範囲を計算する工程；

c) 前記第 1 のインピーダンス範囲を第 1 のより狭い範囲の群に細分し、次いで前記第 1 のより狭い範囲の群に連続番号を付すことにより複数の第 1 の番号付ピンを作成する工程及び前記第 2 のインピーダンス範囲を第 2 のより狭い範囲の群に細分し、次いで前記第 2 のより狭い範囲の群に連続番号を付すことにより複数の第 2 の番号付ピンを作成する工程；

10

d) 前記第 1 の集合からの前記インピーダンス測定値のそれぞれに前記第 1 のピン番号の内の 1 つを割り当てる工程及び前記第 2 の集合からの前記インピーダンス測定値のそれぞれに前記第 2 のピン番号の内の 1 つを割り当てる工程；

e) 前記第 1 及び第 2 の集合の内の 1 つからの前記インピーダンス測定値のそれぞれの前記ピン番号を他方の集合の前記対応するインピーダンス測定値のそれぞれの前記ピン番号から差し引くことによりピン差集合を作成する工程；及び

f) 疾患状態の可能性を診断するために前記ピン差集合を解析する工程；

を含むことを特徴とする方法。

20

【請求項 102】

前記ピン差集合の全ての前記ピン差値の総和が計算され、疾患状態の可能性を診断するためにあらかじめ確立された閾値と比較されることを特徴とする請求項 101 に記載の方法。

【請求項 103】

生体の第 1 及び第 2 の実質的に同様な部位の内の 1 つにおける疾患状態の可能性を診断する方法において、前記方法が：

a) インピーダンス測定値の第 1 及び第 2 の集合をつくるために前記部位を取り囲むあらかじめ定められた複数の点の間でとられた複数のインピーダンス測定値を得る工程であって、前記第 1 の集合は前記第 1 の部位についての集合であり、前記第 2 の集合は前記第 2 の部位についての集合であり、前記インピーダンス測定値が対応する複数の点の間でとられたときに、前記第 1 の集合の測定値のそれぞれに対応する測定値が前記第 2 の集合にある工程；

30

b) 前記第 1 及び第 2 の集合からの前記インピーダンス測定値のそれぞれにピン番号を割り当てる工程；

c) 前記複数の点を前記部位のそれぞれを取り囲む経路上のノードとし、前記複数の点の間でとられた前記インピーダンス測定値を前記ノードのそれぞれの間に延在するピン弦として、グラフィック表示することにより、前記部位のそれぞれについてのピン弦プロットを作成する工程；

d) 前記グラフィック表示のそれぞれを扇形セクターに分割する工程；及び

40

e) 疾患状態の可能性を診断するために、ある扇形セクター内の与えられたノードに収束する前記ピン弦を解析する工程；

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 104】

前記扇形セクターのそれぞれが、前記それぞれの扇形セクター内に含まれる前記ノードの全てに収束するピン弦の総数をグラフィック表示することを特徴とする請求項 103 に記載の方法。

【請求項 105】

前記部位のそれぞれについての対応するピン弦の間の差が、ピン番号が小さい方の前記部位についてのグラフィック表示上にピン差弦としてプロットされることを特徴とする請求

50

項 1 0 3 に記載の方法。

【請求項 1 0 6】

与えられたノードに収束するピン差弦の数の計算値に、前記第 1 の集合からのピン番号と前記第 2 の集合からの対応するピン番号との差に依存して重みが付けられることを特徴とする請求項 1 0 5 に記載の方法。

【請求項 1 0 7】

前記線形セクターのそれぞれが、前記それぞれの扇形セクター内の前記ノードの全てに収束するピン差弦の総数をグラフィック表示することを特徴とする請求項 1 0 6 に記載の方法。

【請求項 1 0 8】

前記第 1 及び前記第 2 の集合の内の最小インピーダンス測定値を前記第 1 及び第 2 の集合の内の最大インピーダンス測定値から差し引くことにより得られるインピーダンス範囲を複数のより狭い範囲に細分し、前記複数のより狭い範囲に連続番号を付すことにより前記ピン番号がつくられることを特徴とする請求項 1 0 3 に記載の方法。

10

【請求項 1 0 9】

前記第 1 のインピーダンス測定値集合の最小インピーダンス測定値を最大インピーダンス測定値から差し引くことにより得られる第 1 のインピーダンス範囲を第 1 のより狭い範囲の群に細分し、次いで前記第 1 のより狭い範囲の群に連続番号を付すことにより、また前記第 2 のインピーダンス測定値集合からの最小インピーダンス測定値を最大インピーダンス測定値から差し引くことにより得られる第 2 のインピーダンス範囲を第 2 のより狭い範囲の群に細分し、次いで前記第 2 のより狭い範囲の群に連続番号を付すことにより、前記ピン番号がつくられることを特徴とする請求項 1 0 3 に記載の方法。

20

【請求項 1 1 0】

生体の第 1 及び第 2 の実質的に同様な部位の内の 1 つにおける疾患状態の可能性を診断する方法において、前記方法が：

a) インピーダンス測定値の第 1 及び第 2 の集合をつくるために前記部位を取り囲むあらかじめ定められた複数の点の間でとられた複数のインピーダンス測定値を得る工程であって、前記第 1 の集合は前記第 1 の部位についての集合であり、前記第 2 の集合は前記第 2 の部位についての集合であり、前記インピーダンス測定値が対応する複数の点の間でとられたときに、前記第 1 の集合の測定値のそれぞれに対応する測定値が前記第 2 の集合にある工程；

30

b) 前記複数の点の間でとられた前記インピーダンス測定値によりつくられる弦プロットからピクセル格子をつくる工程；及び

c) 疾患状態の可能性を診断するために前記ピクセル格子を解析する工程；

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 1 1】

前記ピクセル格子内のあるピクセルの強度が前記ピクセルを通過する前記弦から決定されることを特徴とする請求項 1 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 1 2】

前記ピクセルを通過する、弦の本数、弦の前記インピーダンス値及び弦線分の長さが前記ピクセルの前記強度の決定に用いられることを特徴とする請求項 1 1 1 に記載の方法。

40

【請求項 1 1 3】

ピクセル強度がインピーダンス値だけを示すピクセル格子をつくるため、様々なピクセルを通過する弦の本数及び弦線分の長さの差を補償するために、前記ピクセル格子の前記ピクセルの前記強度が等化されることを特徴とする請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 1 4】

前記ピクセルの前記インピーダンス強度が視覚表示されることを特徴とする請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 1 5】

前記ピクセルの前記インピーダンス強度の前記視覚表示が、様々な強度レベルを表すため

50

の複数のレベルをつくるために、コンピュータにより生成されることを特徴とする請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

前記コンピュータで生成される前記視覚表示が、様々な強度レベルを表すために 2 5 6 レベルを有することを特徴とする請求項 1 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 1 7】

前記ピクセル格子が、前記第 1 の部位及び前記第 2 の部位の前記複数の点からの対応するインピーダンスピクセルの間の差をとることにより導かれるピクセル差プロットであることを特徴とする請求項 1 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 1 8】

前記ピクセル格子が、前記第 1 の部位及び前記第 2 の部位の前記複数の点からの対応するインピーダンスピクセルの間の相対差を計算することにより導かれるピクセル差プロットであることを特徴とする請求項 1 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 1 9】

前記ピクセルの前記インピーダンス強度に、一定の、あらかじめ確立されたスケールファクターが乗じられることを特徴とする請求項 1 1 7 または 1 1 8 に記載の方法。

【請求項 1 2 0】

前記ピクセル格子が複数の扇形セクターに分割され、前記複数の扇形セクターのそれぞれが前記それぞれの扇形セクター内の全てのピクセルに対する前記インピーダンス強度の総和をグラフィック表示することを特徴とする請求項 1 1 7 または 1 1 8 に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

前記第 1 及び第 2 の集合の内の 1 つからの前記ピクセルインピーダンス値を他方の集合のそれぞれに対応するインピーダンス値から差し引くことによりピクセル差集合が得られ、前記ピクセル差集合が疾患状態の可能性を診断するために解析されることを特徴とする請求項 1 1 3 に記載の集合。

【請求項 1 2 2】

前記ピクセル差集合の前記ピクセル差値の全ての総和が計算され、疾患状態の可能性を診断するためにあらかじめ確立された閾値と比較されることを特徴とする請求項 1 2 1 に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

前記ピクセル差集合が、前記第 1 及び第 2 の部位の前記複数の点の間でとられた対応する前記ピクセルインピーダンス値の間の差をとることにより得られたピクセル代数差格子であることを特徴とする請求項 1 2 1 に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

前記ピクセル差集合が、前記第 1 及び第 2 の部位の前記複数の点の間でとられた対応する前記ピクセルインピーダンス値間の相対差を計算することにより導かれたピクセル相対差格子であることを特徴とする請求項 1 2 1 に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

前記ピクセル格子が複数の扇形セクターに分割され、前記複数の扇形セクターのそれぞれが前記それぞれの扇形セクター内の全てのピクセルについての前記インピーダンス値の総和をグラフィック表示することを特徴とする請求項 1 2 3 または 1 2 4 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、複数の電気インピーダンス測定値の使用による生体の疾患状態を検査及び診断するための改善された方法及び装置に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

体内の疾患状態を検査及び診断するための方法は、身体組織の物理的性質または生理学的属性の検知及び、これに続く、それらの性質または属性における変化による正常状態と異

10

20

30

40

50

常状態との弁別に基づく。例えば、X線法は組織の物理的密度を測定し、超音波は音響的密度を測定し、熱検知法は組織熱における差を測定する。測定可能な別の組織特性は電気インピーダンス、すなわち、組織を通して流れる電流に対して組織が与える抵抗である。様々な身体組織の電気インピーダンス値は、健康な人間についての研究により、あるいは外科治療処置後に利用できた切除組織から周知である。さらに、組織に癌性変化が生じると電気インピーダンスの低下がおこることが文献で十分に裏付けられている。この知見は、例えばヒトの乳房癌を含む、多くの動物種及び組織タイプにわたって一貫している。

【0003】

これまで、例えば特許文献1のような、電気インピーダンス画像化を用いて乳房腫瘍を検出しようとする報告が数多くなされている。しかし、インピーダンスデータから画像を構成しようとするときには、基本的な難点がある。電流が直線または単一平面に沿って流れることはない。電流は最小抵抗経路にしたがい、最小抵抗経路は必然的に不規則であり、3次元である。この結果、インピーダンス画像を構成するための演算は非常に複雑であり、画像の忠実度及び解像度を大きく低下させる単純化仮定が必要である。

10

【0004】

しかし、癌は、検出されるために“見られる”必要はない。癌の存在は癌にともなうマーカ、この場合は電気インピーダンスの変化、及びマーカに敏感な手法により検出することができる。

【0005】

電気インピーダンスを用いる身体内の疾患状態のスクリーニング及び診断のための一手法が特許文献2に開示されている。特許文献2によれば、データが、その内の1つは疾患に冒されているかもしれない、2つの解剖学的に相同の身体領域からの編成されたパターンで得られる。そのようにして得られたデータの部分集合が、データ値を $n \times n$ 行列の要素として構成することにより、処理され、解析される。行列の特徴はさらに、行列の固有値及び固有ベクトルにより決定することができる。これらの行列及び/または行列の固有値及び固有ベクトルは、既知の正常または疾患の行列または固有値及び固有ベクトルのパターンとの一致を調べるために、パターン認識処理にかけることができる。相同身体領域のそれぞれから得られた行列及び/または行列の固有値及び固有ベクトルのそれぞれを様々な解析法を用いて互いに比較し、次いで、正常状態と疾患状態とを弁別するために確立された規準と対照することができる。

20

30

【特許文献1】米国特許第4486835号明細書

【特許文献2】米国特許第6122544号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

電気インピーダンス法による疾患状態の検出及び診断の能力を改善する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、複数の電気インピーダンス測定値の使用による生体の疾患状態を検出及び診断するための改善された方法及び装置に向けられる。本発明はいかなる2つの相同身体領域にも適用できるが、論じられる用途は、乳房の異状の、特に良性腫瘍及び悪性腫瘍の有無についての精査である。いずれか特定の理論に束縛されるつもりはないが、本発明の方法は以下の仮定及び仮説を基にすることができる：

40

1. 1つまたは複数の腫瘍は右乳房または左乳房のいずれか一方だけに生じるか、両方に生じる場合は、相異なる相同位置に生じるであろう；
2. 右乳房及び左乳房は構造的に同等であり、したがってそれぞれのインピーダンス特性に関してほぼ鏡像(相同)になると考えることができる；
3. (本出願ではインピーダンススキャンと呼ばれる)インピーダンス測定が乳房にかけて多数の方向または経路でなされる場合には、腫瘍に変わる前の正常な組織よりかなり低いインピーダンスを有することが知られている腫瘍の存在が、少なくともいくつかの電流経

50

路においてインピーダンスを歪ませるかまたは変えるであろう；

4．悪性腫瘍に対するインピーダンスの低下量は良性腫瘍に対する低下量より大きく、悪性腫瘍と良性腫瘍を弁別するための方法を提供する；及び

5．正常な個人において右乳房と左乳房との間にはいくらかのインピーダンス差が必ず存在するであろうが、そのような差は癌が存在する場合の差よりも小さいであろう。

【0008】

本発明の方法は、本発明の特別な要件に対して開発されたデータ収集及び解析装置により実施される。乳房表面へのアレイの優れた従形性及び電極の精確な位置決めを可能にする設計及び構成の、改善された乳房電極アレイも提供される。これにより、第1の身体部分からインピーダンス測定値が得られる多数の位置が他方の、相同の、第2の身体部位からインピーダンス測定値が得られる多数の位置に可能な限り精確に対応することが保証される。本装置は、非常に多くの電極組合せからの迅速で正確なインピーダンス測定値並びに事実上即時のデータ解析及び表示を提供する、数多くの新機軸を有する。インピーダンスデータは、その内の1つは疾患に冒されているかもしれない、2つの解剖学的に相同の身体領域からの編成されたパターンで得られる。

10

【0009】

本発明の一実施形態では、得られるインピーダンスデータが $n \times n$ インピーダンス行列の要素を表すと見なされ得るように、電極が選ばれる。次いで、それぞれから診断用計量を得るために、2つの行列の差が計算される。1つでは、要素毎に、相同の右乳房と左乳房の行列の絶対差が計算される。第2では、相対行列要素差が計算されることを除いて、同じ手順が繰り返される。

20

【0010】

本発明の別の実施形態では、疾患の存在の指標として、あるいは特定の乳房四分円または扇形セクターへの疾患の位置局限に、役立ち得る、計量の計算を可能にする様々な手段で、2つの身体部位において対応するインピーダンス読み値間の差が比較される。インピーダンス差は、本開示においては乳房前面を表す円ピクセルプロットで表示されるが、同じかまたは別の面における別の形状のプロットも、電極の形状寸法及び配置を適切に選択することで有効につくることができよう。一般に正常な状況下では、相同な2つの身体部位においては電流経路が実質的に同じであると考えられることができるから、インピーダンス差の使用により、不規則で3次元の電流経路で生じる輻輳した大量のインピーダンスデータが消去される。残りの差は疾患状態によるものと見なされ、解析する上ではるかに取り扱いやすい。

30

【0011】

説明される本発明の例は新規の改善された方法及び、乳癌を検出し、位置を特定するための装置であるが、本発明は疾患または状態の結果として弁別し得る電気インピーダンスの差が組織にある、その他の疾患または状態にも適用することができる。本発明は、疾患または状態がある領域の電気インピーダンスを本質的に同等の正常な身体領域と比較することができるいかなる身体領域、例えば右及び左前腕、右及び左大腿または右及び左腓における、疾患または状態も検出し、その位置を特定するために用いることもできる。さらに、本発明は、疾患または状態がある領域の電気インピーダンスを、完全には同等ではないが、一貫して変わることのない違いがある別の正常な身体領域と比較することができる身体領域、例えば右及び左腹部における、疾患または状態を検出し、その位置を特定するために用いることができる。言い換えれば、比較される2つの領域の間の差は健康な個人では既知で一定であり、したがって、比較を行う際に消去することができる。

40

【0012】

特に、本発明は生体における疾患状態の存在を診断するための電極アレイを提供し、電極アレイは、可撓体、可撓体から延在する複数の可撓アーム及び複数の可撓アームに設けられた複数の電極を備え、電極はそれぞれの電極間の電気インピーダンス測定値が得られるようにアーム上に配置される。好ましい実施形態において、複数の可撓アームは可撓体の周りに間隔をおいて配置され、電極対が設けられる。

50

【0013】

さらに、電極アレイの可撓体には、診断されている生体の組織の平らにされる部位に適合された補剛部材を備えることができる。本発明の好ましい実施形態において、補剛部材はリングの形態にあり、皮膚への固定のための粘着材が付けられている。

【0014】

さらに、電極アレイの電極のそれぞれに皮膚への固定のための粘着材を付けることができる。好ましい実施形態において、粘着材はヒドロゲルである。別の実施形態において、粘着材はゲルフォームパッドであり、特にヒドロゲルで満たさるウエルの形態にあるゲルフォームパッドである。

【0015】

電極アレイは、少なくともある程度電極を互いに電氣的に分離するための、電極間に少なくともある程度延在する手段も備えることができる。好ましい実施形態において、前記手段は接地導電路を含む。さらに、複数の電極は電極対を含むことができ、それぞれの電極対は電流電極及び電圧電極を有する。本実施形態において、接地導電路は電流電極と電圧電極との間に少なくともある程度延在する。さらに、それぞれの電極は導電路により随伴端子に接続され、接地導電路はそれぞれの電極の導電路及び随伴端子間に、少なくともある程度導電路及び端子を互いに電氣的に分離するために、少なくともある程度延在することができる。

【0016】

複数の電極アレイ素子から電極アレイを形成する方法も開示される。それぞれの電極アレイ素子は、少なくとも1本のアームを有する本体を有し、アームは本体から延びだし、アーム上には少なくとも1つの電極が設けられる。本方法は：

a) 電極アレイの主本体を形成するために、複数の電極アレイ素子のそれぞれのアームが互いに間隔をおいた関係をもって主本体から延在するように、複数の電極アレイ素子本体のそれぞれにおいて複数の電極アレイ素子を重ねる工程；及び

b) 複数の電極アレイ素子を合せてクランプする工程；を含む。

【0017】

それぞれの電極アレイ素子のアームが互いに間隔をおいて電極アレイの主本体の周りに延びだすことを確実にするための位置合せ手段を備えることができる。さらに、複数の電極アレイ素子を合せてクランプするために保持部材が用いられ、保持部材は補剛部材を備えることができる。

【0018】

本発明は、生体のある部位の診断に用いるための電極アレイが電子モジュールに適切に接続されているか否かを確認する方法も提供する。電極アレイは導電路及び導電路を電子モジュールに連結するためのコネクタを備える。本方法は、導電路をコネクタの端子に取り付ける工程、コネクタを用いて電極アレイを電子モジュールに接続する工程、及び導電路がコネクタの端子に適切に接続されているか否かを試験する工程を含む。開示される実施形態では、導電路は接地ループである。

【0019】

本発明は、疾患状態の存在について診断されるべき生体の部位上に電極アレイを位置決めするためのテンプレートも提供する。テンプレートは、複数本の間隔がとられた平行線及び複数本の間隔がとられた平行線上に配置された少なくとも2つの位置合わせマークを有する本体を備える。本体は可撓性で透明な材料からなることができる。さらに、本体は平行線に垂直な方向に細長い形状とすることができ、平行線に垂直な方向に延在する線を少なくとも1本有することができる。テンプレートは平行線に垂直な方向に延在する線上に配置された少なくとも2つの位置合わせマークを有することが好ましい。テンプレートの本体は、診断されるべき生体の部位の少なくとも一部を、それを通して目視できる開口を提供することができる。位置合わせマークは、開口の周りに間隔をおいて配することができる。

10

20

30

40

50

【0020】

テンプレートを用いて生体のある部位上に電極アレイを位置決めする方法も、開示される。本方法は：

- a) 診断されるべき部位上またはその近傍で生体に線で印を付ける工程；
 - b) 診断されるべき部位上に位置決めテンプレートを載せる工程及び間隔をおかれた平行線の内の少なくとも1本を生体上に付けられた線に合せる工程；
 - c) テンプレートの位置合せマークの位置で生体上に印をつける工程；及び
 - d) テンプレートによる生体上の印に電極アレイの対応する位置合せマークを合せることにより診断されるべき部位上に電極アレイを位置決めする工程；
- を含む。

10

【0021】

本発明は、電極アレイを電子モジュールに電氣的に連結するコネクタに電極アレイを接続するための接続部材も開示する。接続部材は、電極アレイ及びコネクタを受け入れるて互いに対して電氣的に接触している状態におくための保持部材並びに、電極アレイ及びコネクタを合せてクランプし、電極アレイとコネクタとの間の電氣的接触を確実に保つためのクランプ部材を備える。クランプ部材は電極アレイ及びコネクタに圧縮力を印加するための圧縮部材を含む。保持部材は、台座及び、電極アレイの一部分及びコネクタを嵌め込むことができる、台座から延在する突起を備える。クランプ部材は、保持部材の突起に嵌まり込み、電極アレイ及びコネクタに嵌合するワッシャをさらに備えることができる。保持部材の台座は、ワッシャとは逆の側で電極アレイ及びコネクタと嵌合するための、台座から突き出す少なくとも1本の畝を備えることができる。好ましい実施形態では、突起はねじ溝付管であり、圧縮部材は締付ナットである。さらに、台座は電極アレイ及びコネクタが互いに対して正しい電氣的接触状態におかれていることを確実にするための位置合せピンをさらに備えることができる。

20

【0022】

ワッシャは少なくとも1本の溝を備えることができ、溝は台座から突き出す同心の畝のそれぞれが溝内に嵌まり込むように適合される。開示される一実施形態では、ワッシャに少なくとも2本の溝が設けられ、それぞれの溝は台座から突き出す畝の内の少なくとも1本が溝内に嵌まり込むように適合されている。別の実施形態では、ワッシャに少なくとも2本の間隔がおかれた同心の畝が設けられ、それらの間に、台座から突き出す同心の畝のそれぞれが嵌まり込む。

30

【0023】

電極アレイを電子モジュールに電氣的に連結するコネクタに電極アレイを接続する方法も開示される。本方法は：

- a) 電極アレイ及びコネクタを互いに対して電氣的に接触している状態におく工程；及び
 - b) 電極アレイとコネクタとの間の電氣的接触を確実に保つために電極アレイとコネクタを合せてクランプする工程；
- を含む。

【0024】

さらに、電極アレイの導電路及びコネクタにおける接続数を最小限に抑える方法が開示される。本方法は：

40

- a) 電極アレイ上に複数の間隔をとられた未連結導電面を設ける工程；
 - b) コネクタ上に複数の間隔をとられた未連結導電面を設ける工程であって、導電面の内の2つが導電路に接続されるべく選ばれる工程；及び
 - c) 2つの選ばれた導電面の間に連続導電路を形成するように電極アレイの間隔をとられた未連結導電面をコネクタの間隔をとられた未連結導電面に重ねることにより、電極アレイ及びコネクタを互いに対して電氣的に接触している状態におく工程；
- を含む。

【0025】

好ましい実施形態では、電極アレイ上の間隔をとられた未連結導電面はアレイにより提供

50

される開口の概ね周囲に間隔をおいて配され、コネクタ上の間隔をとられた未連結導電面はコネクタにより提供される同様の開口の周囲に間隔をおいて配される。コネクタの2つの選ばれる導電面は隣り合っており、電極アレイの未連結導電面の間には間隙が設けられていて、コネクタの隣り合う選ばれた導電面に対して間隙が配置されるような重ね合わせの関係に電極アレイとコネクタがおかれたときには、コネクタの選ばれた隣り合う導電面の間を直接に連結する連続経路はない。好ましい実施形態では、電極アレイとコネクタが重なって2つの選ばれた導電面の間に連続導電路を形成することを確実にするために、位置合せ手段が備えられる。さらに、開示される実施形態において、導電路は接地導電路である。

【0026】

10

さらに、電極アレイの複数の間隔をおかれた未連結導電面とコネクタの複数の間隔をとられた未連結導電面との間の有効な電氣的接触を確認するための方法が開示される。本方法は：

a) 2つの選択された導電面の間に連続導電路を形成するように電極アレイの間隔をとられた未連結導電面をコネクタの間隔をとられた未連結導電面と重ね合わせることで電極アレイとコネクタを互いに対して電氣的に接触している状態におく工程；及び

b) 有効な電氣的接触が確立されているか否かを見るために2つの選択された導電面の間の導電路にかかる試験信号を測定する工程；を含む。

【0027】

20

開示される実施形態では、導電路は接地導電路であり、電気抵抗値が測定されて、有効な電氣的接触についてあらかじめ確定された値と比較される。さらに、電極アレイとコネクタを互いに対して電氣的に接触している状態におく工程は、電極アレイの電極に対するそれぞれの端子をコネクタのそれぞれの導電面と電氣的に接触している状態におく。試験は、それぞれの端子と導電面との間の適切な電氣的接触が確立されているか否かを確定する。

【0028】

さらに、本発明はインピーダンス測定値を電極アレイから得て処理するための装置を開示し、本装置は、装置を電極アレイに接続するための手段(例えば、マルチプレクサ)、インピーダンス測定シーケンスを発生するために接続手段を制御するための手段(例えば、マルチプレクサコントローラ)、シーケンス制御手段を制御するためのコンピュータ手段及びインピーダンス測定値及びそのどのような解析結果も表示するためのコンピュータ手段に接続された手段を備える。好ましい実施形態では、装置は、インピーダンス測定シーケンスを発生するための選択パターンを収める少なくとも1つのEEPROMチップ及び一連のインピーダンス測定を通してマルチプレクサをシーケンス制御するためのカウンタをさらに備える。表示手段は、インピーダンス測定値及びその解析結果の目視確認を提供するための表示スクリーンまたはインピーダンス測定値及びその解析結果のハードコピーのためのプリンタを備えることができる。

30

【0029】

開示される実施形態では、インピーダンス測定値のそれぞれが格子要素として表示される。与えられた格子要素により表されるインピーダンス測定値を得るために用いられた電極アレイの対応する電極を識別するための手段が備えられる。さらに、識別手段は、格子要素で表されるインピーダンス測定値を与えるために用いることができる。加えて、格子要素で表されるインピーダンス測定値があらかじめ定められた期待値に相当していないことを表示するための手段を、表示手段に与えることができる。

40

【0030】

2つの実質的に同等のマルチプレクサを用いる、本発明のマルチプレクサ試験方法も開示される。本方法はマルチプレクサの内の1つを逆動作させる。本方法は：

a) 2つのマルチプレクサの出力のそれぞれを互いに接続する工程；

b) 逆動作マルチプレクサの入力に較正負荷を与える工程；

50

- c) 同等の出力選択シーケンスにより2つのマルチプレクサの動作を同時に制御する工程；及び
- d) 正動作マルチプレクサの入力を通して較正負荷を測定する工程；を含む。

【0031】

詳しくは、較正負荷の測定はインピーダンス測定である。

【0032】

本発明は生体の実質的に同様の第1及び第2の部位の内の1つにおける疾患状態の可能性を診断するための多くの方法も提供する。一方法は：

- a) 第1の集合及び第2の集合のインピーダンス測定値をつくるためにそれぞれの部位のあらかじめ定められた部分にかけて複数のインピーダンス値を得る工程であって、第1の集合は第1の部位についての集合であり、第2の集合は第2の部位についての集合であり、インピーダンス測定値がそれぞれの部位の対応する部分にかけてとられたときに、第1の集合の測定値のそれぞれに対応する測定値が第2の集合にある工程；
- b) 平均インピーダンス値が小さい方の集合を識別する工程；
- c) 平均インピーダンス値が小さい方の集合のそれぞれの測定値を他方の集合の対応する測定値から差し引くことにより絶対差集合をつくる工程；及び
- d) 疾患状態の可能性を診断するために絶対差集合を解析する工程；を含む。

10

【0033】

開示される実施形態では、第1及び第2の集合のそれぞれはそれぞれの数学的行列に配列され、絶対差集合は絶対差行列である。絶対差行列は、疾患状態の可能性を診断するためにあらかじめ確立された閾値と比較される行列ノルムを計算するために用いることができる。絶対差行列は、疾患状態の可能性を診断するためにあらかじめ確立された閾値と比較される行列式を計算するために用いることもできる。さらに、絶対差行列の要素の全ての総和を計算し、疾患状態の可能性を診断するためにあらかじめ確立された閾値と比較することができる。

20

【0034】

疾患状態の可能性及びその位置を診断するための視覚表示を、絶対差行列のそれぞれの列の値の総和を得て、次にそれらの総和をグラフに、例えば2次元グラフにおける棒の高さとして表すことにより、提供することもできる。絶対差行列のそれぞれの要素の値を行列における値の位置の関数としてプロットすることにより、疾患状態の可能性及びその位置を診断するための別の視覚表示を得ることができる。そのようなプロットは3次元グラフとすることができる。

30

【0035】

生体の第1及び第2の実質的に同様の部位の1つにおける疾患状態の可能性を診断する別の方法は：

- a) インピーダンス測定値の第1の集合及び第2の集合をつくるために、それぞれの部位のあらかじめ定められた部分にかけて複数のインピーダンス測定値を得る工程であって、第1の集合は第1の部位についての集合であり、第2の集合は第2の部位についての集合であり、インピーダンス測定値がそれぞれの部位の対応する部分にかけてとられたときに、第1の集合の測定値のそれぞれに対応する測定値が第2の集合にある工程；
- b) 第1の集合からのそれぞれの測定値の第2の集合の対応する測定値との間の相対差を計算することにより、相対差集合をつくる工程；及び
- c) 疾患状態の可能性を診断するために相対差集合を解析する工程；を含む。

40

【0036】

この場合も、第1及び第2の集合のそれぞれはそれぞれの数学的行列に配列することができ、相対差集合は相対差行列である。相対差行列は、疾患状態の可能性を診断するために絶対差行列と同様の態様で用いることができる。

50

【 0 0 3 7 】

別の方法は：

- a) インピーダンス測定値の第 1 の集合及び第 2 の集合をつくるために、それぞれの部位のあらかじめ定められた部分にかけて複数のインピーダンス測定値を得る工程であって、第 1 の集合は第 1 の部位についての集合であり、第 2 の集合は第 2 の部位についての集合であり、インピーダンス測定値がそれぞれの部位の対応する部分にかけてとられたときに、第 1 の集合の測定値のそれぞれに対応する測定値が第 2 の集合にある工程；
 - b) 第 1 及び第 2 の集合からの最小インピーダンス測定値をそれぞれの集合の最大インピーダンス測定値から差し引くことにより、インピーダンス範囲を計算する工程；
 - c) インピーダンス範囲を複数のより狭い範囲に細分することにより複数の番号付ピンをつくり、次いで複数のより狭い範囲に連続番号を付す工程； 10
 - d) 第 1 及び第 2 の集合からのインピーダンス値のそれぞれにピン番号を割り当てる工程；
 - e) 第 1 及び第 2 の集合の内の 1 つからのそれぞれのインピーダンス測定値のピン番号を他方の集合の対応するそれぞれのインピーダンス測定値のピン番号から差し引くことにより、ピン差集合をつくる工程；及び
 - f) 疾患状態の可能性を診断するためにピン差集合を解析する工程；
- を含む。

【 0 0 3 8 】

本方法では、ピン差集合のピン差値の全ての総和が計算されて、疾患状態の可能性を診断するためのあらかじめ確定された閾値と比較される。 20

【 0 0 3 9 】

同様の方法は：

- a) インピーダンス測定値の第 1 の集合及び第 2 の集合をつくるために、それぞれの部位のあらかじめ定められた部分にかけて複数のインピーダンス測定値を得る工程であって、第 1 の集合は第 1 の部位についての集合であり、第 2 の集合は第 2 の部位についての集合であり、インピーダンス測定値がそれぞれの部位の対応する部分にかけてとられたときに、第 1 の集合の測定値のそれぞれに対応する測定値が第 2 の集合にある工程；
 - b) 第 1 の集合の最大インピーダンス測定値から最小インピーダンス測定値を差し引くことにより、第 1 の集合に対する第 1 のインピーダンス範囲を計算する工程及び第 2 の集合の最大インピーダンス測定値から最小インピーダンス測定値を差し引くことにより、第 2 の集合に対する第 2 のインピーダンス範囲を計算する工程； 30
 - c) 第 1 のインピーダンス範囲を複数の第 1 のより狭い範囲に細分することにより複数の第 1 の番号付ピンをつくり、複数の第 1 のより狭い範囲に連続番号を付す工程、及び第 2 のインピーダンス範囲を複数の第 2 のより狭い範囲に細分することにより複数の第 2 の番号付ピンをつくり、次いで複数の第 2 のより狭い範囲に連続番号を付す工程；
 - d) 第 1 の集合からのインピーダンス測定値のそれぞれに第 1 のピン番号の 1 つを割り当てる工程及び第 2 の集合からのインピーダンス測定値のそれぞれに第 2 のピン番号の 1 つを割り当てる工程；
 - e) 第 1 及び第 2 の集合の内の 1 つからのインピーダンス測定値のそれぞれのピン番号を他方の集合の対応するインピーダンス測定値のそれぞれのピン番号から差し引くことによりピン差集合をつくる工程；及び 40
 - f) 疾患状態の可能性を診断するためにピン差集合を解析する工程；
- を含む。

【 0 0 4 0 】

開示される実施形態では、ピン差集合のピン差値の全ての総和が計算されて、疾患状態の可能性を診断するためのあらかじめ確定された閾値と比較される。

【 0 0 4 1 】

生体の第 1 及び第 2 の実質的に同様な部位の 1 つにおける疾患状態の可能性を診断するまた別の方法は：

a) インピーダンス測定値の第1の集合及び第2の集合をつくるために、それぞれの部位を取り囲むあらかじめ定められた複数の点の間でとられた複数のインピーダンス測定値を得る工程であって、第1の集合は第1の部位についての集合であり、第2の集合は第2の部位についての集合であり、インピーダンス測定値が対応する複数の点の間でとられたときに、第1の集合の測定値のそれぞれに対応する測定値が第2の集合にある工程；

b) 第1及び第2の集合からのインピーダンス測定値のそれぞれにピン番号を割り当てる工程；

c) 複数の点をそれぞれの部位に対する部位を取り囲む経路上のノードとし、複数の点の間でとられたインピーダンス測定値をそれぞれのノード間に延在する弦としてグラフィック表示することによりそれぞれの部位に対するピン弦図をつくる工程；

10

d) それぞれの部位を取り囲むグラフィック表示のそれぞれを扇形セクタに分割する工程；及び

e) 疾患状態の可能性を診断するために、扇形セクタ内の与えられたノードに収束するピン弦を解析する工程；

を含む。

【0042】

開示される実施形態では、それぞれの扇形セクタが、それぞれの扇形セクタ内に含まれるノードの全てに収束するピン弦の総数をグラフィック表示する。さらに、好ましい実施形態では、それぞれの部位に対して対応するピン弦間の差がより小さいピン番号を有する部位に対するグラフィック表示上のピン差弦としてプロットされる。次いで与えられたノードに収束するピン差弦の数の計算値に、第1の集合からのピン番号と第2の集合からの対応するピン番号との間の差に依存する重みが付けられる。

20

【0043】

生体の第1及び第2の実質的に同様の部位の内の1つにおける疾患状態の可能性を診断するまた別の方法は：

a) インピーダンス測定値の第1の集合及び第2の集合をつくるために、それぞれの部位を取り囲むあらかじめ定められた複数の点の間でとられた複数のインピーダンス測定値を得る工程であって、第1の集合は第1の部位についての集合であり、第2の集合は第2の部位についての集合であり、インピーダンス測定値が対応する複数の点の間でとられたときに、第1の集合の測定値のそれぞれに対応する測定値が第2の集合にある工程；

30

b) 複数の点の間でとられたインピーダンス値により作られた弦プロットからピクセル格子をつくる工程；及び

c) 疾患状態の可能性を診断するためにピクセル格子を解析する工程；

を含む。

【0044】

本方法のため、ピクセル格子におけるピクセル強度が、そのピクセルを通過する弦から、すなわち、そのピクセルを通過する弦の本数、そのピクセルを通過する弦線分の長さ及びそのピクセルを通過する弦のインピーダンス値により決定される。ピクセル強度は、様々なピクセルを通過し得る弦の本数及びピクセルを通過する弦線分の長さの差を補償するために、等化することができる。等化してしまえば、ピクセル強度はインピーダンス値だけを示す。

40

【0045】

さらに、第1及び第2の集合の内の1つからのピクセルインピーダンス値を他方の集合の対応するそれぞれのピクセルのインピーダンス値から差し引くことによりピクセル差集合をつくることができる。本方法では、ピクセル差集合の差値の全ての総和が計算され、疾患状態の可能性を診断するためのあらかじめ確定された閾値と比較される。

【0046】

ピクセル強度は視覚表示され、視覚表示は、様々なインピーダンス値を表わす複数のレベルを表示するように、コンピュータで生成することができる。好ましい実施形態では、コンピュータで生成される視覚表示は様々なインピーダンス値を表わすための256の強度

50

レベルを有する。

【 0 0 4 7 】

ピクセル格子は、第 1 の部位及び第 2 の部位の複数の点の間でとられた対応するインピーダンスピクセル測定値の間の差をとることにより導かれる、ピクセル代数差プロットとすることができる。さらに、ピクセル格子は、第 1 及び第 2 の部位の複数の点からの対応するインピーダンスピクセル間の相対差を計算することにより導かれる、ピクセル相対差プロットとすることができる。

【 0 0 4 8 】

さらに、ピクセル代数差プロットに対して、またはピクセル相対差プロットに対して、ピクセルインピーダンス強度の範囲を、代数差プロットについて、及び相対差プロットについて導かれた、スケールファクターを用いてスケールを変更することができ、それぞれのタイプのプロットに対するスケールファクターは、最大ピクセル差が見られた被験者に適用されたときに最大ピクセル強度レベルが 2 5 6 になるように、あらかじめ確定されている。

10

【 0 0 4 9 】

さらにまた、ピクセル代数差プロットに対しても、ピクセル相対差プロットに対しても、ピクセル格子を複数の扇形セクターに分割し、複数の扇形セクターのそれぞれについて、それぞれの扇形セクター内にある全てのピクセルに対するインピーダンス値の総和がグラフィック表示される。

【 発明を実施するための最良の形態 】

20

【 0 0 5 0 】

ここで、本発明のよりよい理解のため及び本発明がどのように実施され得るかをより明確に示すために、本発明の好ましい実施形態を示す添付図面を、例として、参照する。

【 0 0 5 1 】

電気インピーダンス及び 4 電極測定法

電気インピーダンスは、図 1 に示されるような 4 電極を用いて測定される。外側対電極 1 は電流 I の印加のために用いられ、内側対電極 2 は、電流により組織 3 のような材料にかけて生じる電圧 V を測定するために用いられる。電極 1 の間を流れる電流 I は矢印 4 で示される。インピーダンス Z は、 V の I に対する比、すなわち：

【 数 1 】

30

$$Z = \frac{V}{I}$$

【 0 0 5 2 】

である。電流注入及び電圧測定に対して独立の電極対を用いることにより、電圧測定電極における偏倚効果が最小限に抑えられ、より正確なインピーダンス測定値を得ることができる。

【 0 0 5 3 】

インピーダンスは、抵抗及び容量性リアクタンス(あるいは、等価的に、インピーダンスの大きさ及び位相角)の、2 つの成分からなる。本発明では、いずれの成分も測定され、表示され、解析される。しかし、本発明の説明のため、抵抗成分だけを用い、互換的に、抵抗またはより普遍的な名辞のインピーダンスと称することとする。

40

【 0 0 5 4 】

乳房電極アレイ

図 2 は、1 6 対の電極を有し、それぞれの電極対が電流注入のための外側電極 8 及び電圧測定のための内側電極 9 からなる、本発明の乳房電極アレイ 5 を開示する。図を簡単にするため、導電経路及び電気コネクタは示されていない。図示されるアレイの実施形態は主部 6 及び尾部 7 を有する。円形に配置された 1 6 対の矩形電極が示されるが、本発明とともに有利に用いられ得る多くの代替形態；より多いか少ない電極対；様々な電極形状及び

50

寸法；アレイの主部及び尾部の別の形状；及び、電極の別の幾何学的配置、例えば3つまたはそれより多くの電極をもつ放射状扇形セクター、がある。電極配置にかかわらず、それぞれのインピーダンス測定のためには、その間に電流が注入される2つの電極及びその間にかかる電圧が測定される2つの電極の、4つの電極が用いられなければならない。電圧測定電極及び電流注入電極は、図2に示されるように必ず物理的に内側及び外側にある必要はない。

【0055】

電極8及び9は、導電性であり、アレイが皮膚上におかれて皮膚に押し付けられたときに電極の粘着性が良好な皮膚固定を確実にするように、ヒドロゲルのような自然粘着性の材料でつくられる。あるいは、アレイの固定のため、アレイの主部6及び/または尾部7上の様々な位置に粘着性材料を用いることができる。乳房の全領域におけるインピーダンス測定を確実にするため、電極アレイ5は、乳房のカップサイズが異なる女性に使用するための様々な大きさにつくられる。

10

【0056】

乳房電極アレイ5の裏当て材は、乳房表面形状に追従し、良好な電極接触を確実にするため、あらゆる方向に可撓でなければならない(説明の目的のため、あらゆる方向に可撓な材料は、例えば綿であるが、例えば、一方向に曲げられると直交方向には曲がりにくくなるポリエステルのような材料ではない)。裏当て材は、電極への電気経路を与えるための導電性インクの被着も可能でなければならない。これらの要件の全てを満たす材料の例は、デュポン(Dupont)社のTyvek(登録商標)ポリエチレンファイバである。形状追従性はさらに、切込みすなわちダーツ11により補助される。ダーツ11は主部6の内縁、または外縁あるいは両者の様々な位置に配することができる。

20

【0057】

図3に示される、可撓性で透明な材料13でつくられた本体を有する位置決めテンプレート12を用いて皮膚上に付けられた位置合せマークに、乳房電極アレイ5の主部6の内縁の4つの位置に示される位置合せマーク10の位置を合わせることにより、両乳房への電極アレイの、より正確で、一貫性のある同等な配置が補助される。これらのマークの配置は、1つの点(乳首の中心)及び1つの角度または等価的に1つの軸(身体の垂直軸)により一意的に識別される。この軸は、被験者が立っているかまたは背を伸ばして座っている間に下げ振り糸を用いて、皮膚上に垂直軸線をマークすることにより識別することができる。テンプレート12は、乳首を中心にして中央孔16をおいて、乳房上に配置される。テンプレートは次いで、線15が身体にマークされた垂直軸に平行になるように、回転される。テンプレートに何本かの線15を設ければ、身体にマークされた垂直軸に最も近い1本またはそれより多くの線15を用いることにより、線15と身体にマークされた垂直軸との垂直位置合せが容易になる。テンプレート12が透明であることから、裏返すことで身体の右側でも左側でもテンプレートを用いることが可能になる。乳房電極アレイ5の位置合せマーク10に正確に対応する、2つが垂直軸14上で、2つが水平軸17上の、4つの小孔18がある。位置決めテンプレート12の孔18を通して、インクマークまたはその他のマークが皮膚表面につけられる。次いでテンプレートが取り外され、電極アレイが、電極アレイの位置合わせマーク10を皮膚上のインクマークに合わせて、貼り付けられる。

30

40

【0058】

図4は、図2の乳房電極アレイ5の改変形態である乳房電極アレイ19を開示する。図4は電極リード配線20(導電路)及びコネクタ21の実装形態も示し、コネクタ21は、後に説明される、本発明のフロントエンド電子モジュールに取り付けられるケーブルに挿入するためのものである。乳房電極アレイ5のダーツ11が乳房電極アレイ19には示されていないが、図4の乳房電極アレイにもダーツを有益に用いることができる。乳房電極アレイ19の尾部23は、被験者の中心または胸部の中央上部近くにおかれるフロントエンドモジュールのケーブルへの連結を容易にするために、身体の正中線を指して内側に向けるため、図4に示されるように角度をつけることができる。右側アレイ及び左側アレイは

50

、それぞれの尾部 23 が互いに鏡像である点で異なり、それぞれ身体の正中線に向けて適切に角度がつけられている。

【0059】

乳房電極アレイ 19 は、電気接地ループ 24 を形成するための、コネクタ 25 及び 26 で終端する、特別の導電路を備える。接地ループ 24 により、電流注入電極 28 の電圧測定電極 29 からの絶縁分離が改善される。さらに、接地ループ 24 により、右側アレイと左側アレイが正しい側に貼り付けられていることを確認するための電気試験が可能になる。接地ループ 24 のリムの 1 つは右乳房用とされるアレイ上ではコネクタ 25 の端子に接続し、左乳房用とされるアレイ上では、同じリムがコネクタ 25 から取り外され、使用されていないコネクタ 27 のうちの 1 つの端子に接続される。接地ループ 24 の期待される右側用または左側用の導通に対する試験により、右側アレイ及び左側アレイが識別される。

10

【0060】

アレイの尾部 23 は、長くすることも短くすることも、角度をつけることも真直にすることも、様々な形状(例えば砂時計形)をもつこともでき、導電路 20 の間隔を縮めるかあるいは両面電気コネクタの使用に対応して導電路 20 を両面印刷することにより幅を狭くすることができる。図 2 に示されるような乳房電極アレイ 5 の位置合せマーク 10 と同等に、位置合せマーク 30 が用いられる。

【0061】

図 5 及び 5A は、本発明の、別の、好ましい乳房電極アレイ 31 を開示する。本体 32' の周りで間隔がおかれた、16 本のアレイアーム 32 が示される(図 5 を参照されたい)。それぞれのアレイアーム 32 には、電流注入電極 33 及び電圧測定電極 34 が設けられる。アーム数を減らしたか、またはアーム数を増やしてアーム幅を狭くした、その他の実施形態もあり得よう。電極アレイ 31 用の裏当て材 35 は薄く、一般には約 0.005 インチ(0.127 mm)であり、好ましくは透明であって、一方向に曲げられると他の全ての方向で不撓になる。この材料の表面は、導電性インクで印刷可能でなければならず、ヒドロゲルのような自然粘着性電極材料が着かなければならない。本発明に適するそのような材料の例はポリエステルフィルムである。裏当て材 35 は、後に説明される、ケーブル保持具 62 がそれを通して嵌め込まれる中心孔 36 を有する。乳房電極アレイ 31 は、中心孔 36 と同心で、乳房電極アレイ 31 にとりつけられた、補剛リング 37 を有する。補剛リング 37 は、平らで、厚さが約 0.06 インチ(約 1.5 mm)であり、16 辺のリングである。辺のそれぞれは、アレイアーム 32 の基部に揃えられる。図示されてはいないが、それぞれのアレイアームの間の鋭角の連結部 38 は、その点における裏当て材の裂けを防止するために小径の切欠きで優先的に置き換えられている。補剛リング 37 は、適当な接着剤またはその他の手段を用いて乳房電極アレイ 31 の被験者の皮膚に向けられることになる側の上に取り付けられる。補剛リング 37 の自由面には粘着材が塗布され、続いて粘着材塗布面が皮膚に取り付けられることになろう。乳房電極アレイ 31 上には、多くの位置合せマークが印刷されている。これらのマークは、それぞれの乳房へのアレイの正確な位置合わせを確実にするために、例えば、図 3 に示され、上で論じられたようなテンプレート 12 を用いて乳房につけられた消去可能なマークに合わせられる。位置合せマーク 39 の 1 つには矢印 40 が付帯し、矢印 40 は、矢印 40 で定められる軸が身体の垂直軸に平行になるべきであることを示す。説明されるような態様で、ケーブル保持具のピンを受け入れるための位置合せ孔 41 を裏当て材 35 に設けることもできる。

20

30

40

【0062】

図 5A に示されるように、電流注入電極 33 及び電圧測定電極 34 は、導電性インクの基層 33' 及び導電性粘着層 33'' の、2 つの構成要素からなる。普通の導電性粘着材の 1 つは、心電図検査法のような用途に用いられる、ヒドロゲルである。硬化するまでは液体であるヒドロゲルは、いくつかの手段で導電性インク電極基層に塗布することができる。一方法は、表面張力特性により、導電性インクに対しては比較的高い親和性を持ち、ポリエステルに対しては低い親和性をもつ、ヒドロゲルを用いることである。そうであれば、液体形態で塗布されたヒドロゲルが導電性基層上に均等に広がり、電極の寸法及び形状に

50

正確にしたがうことができるであろう。塗布に続いて、ヒドロゲルを硬化させて、固化させる。別の方法では、寸法及び形状が電極と同じ孔をもつ粘着性ゲルフォームパッドが用いられる。ゲルフォームパッドはポリエステルに貼り付けられ、底が導電層のウエルを形成する。ウエルをヒドロゲルで満たし、次いでヒドロゲルを硬化させる。別の方法では、適切な電極寸法及び形状に切り取られて導電性基層に貼り付けられる、固化し、硬化した、ヒドロゲルシートが用いられる。裏当て材 35 の皮膚に向けられる腹側とは逆の背側には、図 6 に示されるように、補剛リング 37 の(破線で示される)内径 47 に対応する内円部分を除いて、乳房電極アレイ 31 の背側を全て覆う、薄く、透明な絶縁層がある。絶縁層は、何があっても被験者の皮膚に接触しないように、導電路を保護する。補剛リング 37 並びに電極 33 及び 34 の粘着面は、使用するときまで、剥離裏地をもつ剥ぎ取り可能なシートで保護される。

【0063】

図 6 は、乳房電極アレイ 31 の電気配線の一例を示す。導電路 42, 43 及び 44 が裏当て材 35 の被験者の皮膚に向けられない側(背側)の上に印刷される。導電路 42 及び 43 はスルーホール(図示せず)を通して裏当て材 35 の被験者の皮膚に向けられる側(腹側)に延びて、それぞれ、電流注入電極 33 及び電圧測定電極 34 の基層を形成する一般には同じ導電性インクとの電氣的接続を形成する。

【0064】

導電路 42 及び 43 は他端でコネクタタブ 45 に接続する。16 本の接地導電路 44 もあり、接地導電路 44 のそれぞれ 1 本は、電流注入電極 33 と電圧測定電極 34 の間及びそれぞれの電極の導電路 42 と 43 の間に配置されて、電氣的分離を強化し、これらの回路素子間のクロストークを低減する。接地導電路 44 はコネクタタブ 46 に接続する。隣り合う 2 つのコネクタタブ 45 に接続される隣り合う 2 本の電流路 42, コネクタタブ 46 に接続される介在接地路 44, 次いで、隣り合う 2 つのコネクタタブ 45 に接続される隣り合う 2 本の電圧路 43 という繰返しシーケンスになっており、さらに、どの電流コネクタタブ 45 と電圧コネクタタブ 45 との間にも接地路が挿入されていることにより、電流回路側と電圧回路側の間のクロストークがさらに低減されていることに注意されたい。コネクタタブ 45 の形状が台形であることは、以下の節で説明されるように、特別な機能を果たす。

【0065】

図 7 A は、個別のリボン 49 及び 50 からなる、可撓性の平リボンケーブル対 48 を開示し、リボン 49 及び 50 のそれぞれには、一端が円形コネクタリング 53 のコネクタタブ 51 及び 52 で終端する、図には示されていない、34 本の導電路がある。これらのリングは中心孔 54 を有し、中心孔 54 の直径は乳房電極アレイ 31 の中心孔 36 の直径と実質的に同じである。リボン 49 及び 50 の導電路は他端で標準の 2 列 7 2 ピンコネクタ 55 の個々の列で終端し、コネクタ 55 は、続いて、後に説明される、本発明のフロントエンド電子モジュールの接合コネクタに取り付けられる。フレキシブル回路の製造で標準的に行われているように、リボン 49 及び 50 はポリイミド材であり、導電路には銅が用いられ、コネクタタブ 51 及び 52 はスズ/鉛でメッキされた銅である。リボン 49 及び 50 のそれぞれには、標準的な両面態様で印刷された 34 本の導電路がある。導電路の内の 16 本が電流注入電極用であり、16 本が電圧測定電極用であって、2 本の導電路が電気接地に接続されるが、一般には、より多くの接地接続を用いることができよう。リボン 49 及び 50 の表面はいずれも、コネクタタブ 51 の外縁の直径 57 で定められるコネクタリング 53 の内側非絶縁部分を除き、薄いポリイミド層で絶縁される。

【0066】

図 7 B は、コネクタリング 53 の電気配線及びリボン 49 または 50 の隣接部分の詳細を示す。導電路の両面印刷は、一方の面については実線 58 で、他方の面については破線 59 で示される。導電路のそれぞれ 1 本はそれぞれのコネクタタブ 51 で終端する。しかし、2 つの接続 60 だけが導電路で接地コネクタタブ 52 となされ、残る 14 の接地コネクタタブは以下の節で説明される態様で接続されることになる。図に示されるように、リボ

ン 49 及び 50 には、以下で説明されるようにケーブル保持具の位置合せピンを受け入れるための位置合せ孔 61 も設けることができる。図 7 B には 2 つの位置合せ孔 61 が示されているが、より多くの位置合せ孔を用いることもできよう。そのような位置合せ孔の位置は、電極アレイの裏返しまたは電極アレイの右と左の入れ違いを検出及び/または防止する方法を提供するためにリボン 49 と 50 とで異ならせることができよう。

【0067】

乳房電極アレイ 31 を可撓リボン 49 及び 50 のそれぞれに取り付けるためのコネクタ部材が開示される。コネクタ部材は、電極アレイ及び可撓リボンを受け入れて互いに対して電氣的接触状態におくための保持部材並びに、電極アレイと可撓リボンを含わせてクランプして、電極アレイと可撓リボンとの間の電氣的接触を確実に保つための、クランプ部材を備える。図 8 に示される実施形態において、コネクタ部材はケーブル保持具 62 である。ケーブル保持具 62 は、台座部品 63 , ワッシャ 64 及び締付ナット 65 の、3 つの構成要素を有する。これらの構成要素は、強度、剛性、硬度、寸法安定性及び非導電特性のため、例えばデュポン社の Delrin (登録商標) アセチルコポリマーのような材料から作製される。同様の特性の組合せをもつその他の材料も用いることができよう。台座部品 63 は平環フランジ 66 及び、中央にある、中空のねじ溝付円筒管 67 からなる。環フランジ 66 は、表面に、同心の 2 本の畝 68 及び 2 本の位置合せピン 69 を有する。これらのピンは、Delrin のような材料またはステンレス鋼のような金属から作製することができる。台座部品 63 のさらに詳細が、図 8 と同じ参照数字が適用されている、図 9 A - 1 及び 9 A - 2 に示される。特に図 9 A - 2 に示されるように、畝 68 は、図 9 B - 2 に示されるワッシャ 64 の溝 70 のような、好ましくはテーパ付の、嵌合溝との位置合わせを容易にする、テーパ付側面を有する。

10

20

【0068】

ワッシャ 64 は、図 9 B - 1 及び図 9 B - 2 に示されるように、2 本の円周溝 70 及び 2 つの位置合せ孔 71 を有する。ワッシャ 64 の別の実施形態は、図 9 C - 1 及び図 9 C - 2 に示されるワッシャ 72 である。この実施形態では、ワッシャ 72 が、ワッシャ 72 の主本体に溝様構造を形成する 2 本の円周畝 73 及び 74 、並びに 2 つの位置合せ孔 75 を有する。図 9 C - 2 に示されるように、外周畝 73 は内周畝 74 より高い。

【0069】

図 8 のケーブル保持具 62 の第 3 の構成要素は締付ナット 65 である。締付ナット 65 は刻み付ノブ 76 , フランジ 77 及び内部ネジ溝 78 を有する。

30

【0070】

図 9 D は、組立て後の、乳房電極アレイ 31 , 可撓リボンケーブル 48 及びケーブル保持具 62 を、台座部品 63 , ワッシャ 72 及び締付ナット 65 とともに示す。

【0071】

組立作業においては、乳房電極アレイ 31 が以下のようにして可撓リボンケーブル 48 に連結される。ケーブル保持具 62 の台座部品 63 のねじ溝付円筒管 67 が乳房電極アレイ 31 の中心孔 36 にアレイ 31 の、補剛リング 37 が取り付けられている側である、腹側から挿入され、台座部品 63 の位置合せピン 69 が乳房電極アレイ 31 の位置合せ孔 41 を通して挿入される。補剛リング 37 の乳房の皮膚への接触を確実にするため、台座部品 63 の環フランジ 66 の直径は補剛リング 37 の内径より若干小さく、環フランジ 66 の厚さは補剛リングの厚さより薄い。この時点で補剛リング 37 の保護粘着シートを剥ぎ取ることができ、台座部品 63 を内にもつ乳房電極アレイ 31 が乳首を中心にして配置される。乳房電極アレイ 31 が回されて正しい位置につけられてから、補剛リング 37 が押し付けられて皮膚にしっかりと接触させられる。これは位置合せマーク 39 の指示矢印 40 (図 5 を参照されたい) を頭部を指すように上方に向け、次いで、位置合せマーク 39 の全てを、図 3 で説明されたテンプレート 12 のような位置決めテンプレートを用いて先に付けられた、皮膚マークの上に直接重ねることにより達成される。必要に応じて、乳房電極アレイの可撓リボンケーブルへの組み付けはアレイを乳房に取り付ける前に完了させることができる。

40

50

【0072】

次いで、以下の条件：(1)コネクタリング53の露出した電極タブ51及び52が乳房電極アレイ31の電極タブ45及び46に向かい合う；(2)コネクタリング53の位置合せ孔61が台座部品63の位置合せピン69に嵌合する；及び(3)72ピンコネクタ55が被験者の頭部を向くように可撓リボンケーブル48の向きが定められる；が満たされるように、可撓リボンケーブル48のコネクタリング53が台座部品63の円筒管67に滑り嵌めされる。上記の条件を満たすことにより、コネクタリング53の電極タブ51が乳房電極アレイ31の電極タブ45に完全に重ねられることになり、コネクタリング53の台形電極タブ52が乳房電極アレイ31の台形電極タブ46と若干重ねられてスタガー連結連続電気経路が形成されることになろう。本発明のこの態様には2つの特徴がある。第1に、電極タブ46及び52が、図7Bに示される2つの接地接続60の間に連続電気経路を形成するから、2本の接地導電路しか必要ではない。第2に、正しい取付け以外のどのような取付けも連続電気経路に中断(開回路)を生じさせ、さらに、コネクタリング53の電極タブ51が乳房電極アレイ31の電極タブ45と正しく位置合せされていないことも示すであろうから、コネクタリング53の乳房電極アレイ31への適切な取付けの電気試験が提供される。接合電極タブ46及び52の、寸法、形状及び重ね合わせの度合いの選択により、所望の大きさの回転位置合せずれ感度が確立され、これらの電極タブが提供する導電路の抵抗値の測定を位置合せずれの度合い及び接触圧力の指標を得るために用いることもできよう。接地電極タブの失われる接続の数及びパターンを変え、次いで、コネクタリング53及び乳房電極アレイ31上の接地電極タブの正しいスタガー連結回転位置合せを必要とする接地接続回路の確立に依存することにより、上記手法のその他の実施態様が可能である。

【0073】

台座部品63の円筒管67へのコネクタリング63の取付けに続いて、ワッシャ72、次いで締付ナット65が、円筒管72に取り付けられる。ワッシャ72の位置合せ孔71が台座部品63の位置合せピン69に嵌合し、よって嵌合後のワッシャ72の回転が防止されるように、ワッシャ72が回される。さらに、ワッシャ72(またはワッシャ64)は、それだけで、あるいは可撓リボンケーブル48及び乳房電極アレイ31と組み合わせられて、図9D及び9Eに示されるように、位置合せピン69の高さと少なくとも同じ高さになっている。次いで、締付ナット65を回して、ワッシャ72をコネクタリング53にしっかりと接触させることができる。このようにして、コネクタリング53の電極タブ51及び52が乳房電極アレイ31の電極タブ45及び46と接触させられる。この接触は、コネクタリング53の可撓ポリイミド材料と乳房電極アレイ31の可撓ポリエステルに対する、それぞれが台座部品63の畝68と、ワッシャ72の相補的な畝73及び74との間に、あるいはワッシャ64の相補的な溝70との間に、クランプされているときの圧縮力の効果により確実に保たれる。圧縮力は可撓性物質を曲げ、台座部品63の畝68が、図9Eに示されるように、円形曲げ梁の支点である皿バネの態様の作用を可撓性物質に生じさせる。この作用により、可撓性物質が圧縮の下で浅い皿形状をとるので、電極タブの所望のこすり付け接触作用も生じる。ワッシャとケーブル保持具62の締付ナットの接触表面は、圧縮の度合いの触覚及び聴覚的案内を提供するために、一方の面上の突起と他方の面上の孔とが符合するか、または両者の面上の突起が食い違いになるような構造にすることができる。突起の孔への嵌め込みまたは表面突起の突き合わせにより、締付ナットの緩みをさらに確実に防止することもできよう。

【0074】

乳房電極アレイ31が正しい向きで可撓リボンケーブル48に連結され、補剛リング37上の粘着材により乳房に取り付けられると、電極33及び34の全ての取付けを正確に、また高い再現性をもって、進めることができる。特に、平らな、補剛リング37の作用は、乳房電極アレイ31が取り付けられた乳房の皮膚を強制的に同じ平らな面にすることである。したがって、補剛リング37の直辺から出ているそれぞれのアレイーム32は、径方向で外側に向けて緩やかに押されていくと、容易に曲がって乳房表面の輪郭にしたが

い、同時に、先に述べたように、ポリエステルフィルムの性質のため、アームは径方向輪郭以外のどの方向に沿っても剛性が高くなり不撓になる。それぞれのアレイアーム 32 の末端にある自然粘着性電極 33 または 34 を (保護シートが剥ぎ取られていれば) 正しい径方向位置において皮膚に押し付けて貼り付けることにより、貼付けプロセスが完了する。上記の特徴 - 補剛リングによる皮膚の平坦化、その周りで可撓である直線軸をもつそれぞれのアレイアームを設けるための多辺補剛リング構造、アレイアームが乳房表面形状にしたがうように原可撓方向におけるアレイ材料の好ましい曲がり及び、逆に、他の全ての方向における高剛性 - の全ての複合により、全てが本発明で説明されるような相同電気インピーダンス解析の有意な使用に必要な条件である、一貫した (用いられる例においては等しい) 電極間隔及び、再現性が高く正確な、並行電極配置が保証される。

10

【0075】

図 10 は乳房電極アレイ 79 を開示し、この乳房電極アレイ 79 は、別の電気配線を示す、乳房電極アレイ 31 の改変態様である。本改変態様では、アレイアームの内の 1 本が、図 4 の乳房電極アレイ 19 と同様の接続尾部 80 を形成するため、幅が広げられ、延長されている。電流注入電極 81 及び電圧測定電極 82 の位置は、本例では、全ての電極の幾何学的パターンを乳房電極アレイ 31 と同じに保つため、変更されていない。アレイアームの幅を広げることで、残りの 15 対の電流注入電極 85 及び電圧測定電極 86 のそれぞれからの導回路 83 及び 84 が、電極 81 及び 82 のための導回路とともに、接続尾部 80 における経路をとることが可能になる。両面印刷導回路が、一方の面については実線で、他方の面については破線で示されている。導回路は全てコネクタ 86 で終端し、一般に、乳房電極アレイの正しい右側及び左側配置の確認のための接地コネクタ 87 の使用のような、図 4 の尾部 23 に備わる特徴の全てを、本例にも同等に適用することができる。図示されてはいないが、電流注入回路側と電圧測定回路側の改善された絶縁分離のための接地導回路の使用を、介在導回路及び / または導電インク領域として実施することができよう。

20

【0076】

図 11 A 及び 11 B は、多アーム電極アレイの別の実施方法を開示する。特に図 11 A は、基本 4 アーム電極アレイ 88 を開示する。基本 4 アーム電極アレイ 88 は、薄く透明なポリエステルフィルム上に、通常の、粘着性ヒドロゲル電流注入電極 89 及び電圧測定電極 90 を有する。アレイのそれぞれのアーム 91 は位置合せマーク 92 及び位置合せ孔 93 を有する。使用時に乳首が中心におかれる中央穴 94 がある。図を簡潔にするため、電極配線は示されていない。アームがより少ないか多い、異なる長さのアームが組み合わされた、及びアームが互いに対して等しくまたは不等に回転されている、その他の基本構成も、様々な寸法及び形状の電極アレイをつくるために用いることができよう。さらに、径方向に、あるいは別の幾何学的配置でインピーダンスを測定するために、それぞれのアーム 91 に 3 つまたはそれより多くの電極を配することもできるであろう。

30

【0077】

図 11 B は、4 つの 4 アーム電極アレイ 88 を集成した、16 アーム電極アレイ 95 の電極側の平面図を示す。電極アレイ 88 は、アレイ保持具 96 の (底しか見ることができない) ねじ溝付中空円筒 97 を穴 94 に嵌め込み、さらに電極アレイ 88 を回転させてアレイ保持具 96 の (底しか見ることができない) 位置合せピン 96 を電極アレイ 88 の位置合せ孔 93 に嵌め込むことによりあらかじめ定められた位置に配し、続いて、ねじ溝付中空円筒 97 にワッシャ及びナットを通してクランプすることにより、結合される。アレイ保持具 96 の底は、底面が概ね平らで剛性が高く、集成体の皮膚への初期貼付けを提供するための粘着性被覆をもつ点で、補剛リング 37 と同様である。乳房電極アレイ 31 の補剛リング 37 について述べた理由のため、アレイ保持具 96 は、アレイ保持具 96 が貼り付けられる皮膚表面を強制的に平らな面にする。乳房上の電極アレイ 95 の正しい位置は、先に説明したように、位置決めテンプレートにより皮膚上に付けられたインクマークに電極アレイ 95 の位置合せマーク 92 を重ねることにより得られる。

40

【0078】

50

一般に、本明細書の様々な開示における電極は矩形として描かれ、電極対は並行して配置される。円形、卵形、環状及びC字形を含むがこれらには限定されない様々な形状の電極を備えるその他の多くの構成を有利に用いることができよう。電流注入電極と電圧測定電極とは、同じ形状である必要はなく、同じ寸法である必要も、並行している必要もない。例えば、C字形電圧測定電極及びC字形電圧測定電極の開放端の間に配置された小さい円形の電流注入電極には、寸法及び有効性の面で利点があり得る。

【0079】

インピーダンスデータ収集

図12は、インピーダンスデータの、自動的な、測定、処理及び解析のためのデータ収集及び解析装置99のブロック図を開示する。図示の目的のため、装置99は、乳癌のスクリーニング、位置決定及び診断のために用いられるとして説明される。しかし、本発明の方法及び装置が他の身体部位におけるスクリーニングまたは診断のため並びにその他の状況及び疾患のために同様の態様で使用され得ることは当然である。本例については、乳房電極アレイ100が、図5の好ましい乳房電極アレイ31のように、16対の電極を有する。先に述べたように、電気インピーダンス(またはその逆数のアドミッタンス)を測定するために4電極法が用いられる。50キロヘルツの定振幅連続正弦波電流Iが電極アレイの外周101にある2つの電流注入電極間に印加され、この結果生じる電圧Vが、電極アレイの内周102にある2つの電圧測定電極間で測定される。電流電極の外周配置及び電圧電極の内周配置は本発明に対して限定的ではなく、その他の多くの電極の配置及び構成を用いることができよう。50キロヘルツ正弦波の使用は多くの生体インピーダンス測定で標準的に行われているが、より広い範囲の使用可能な周波数があり、利用の度合いは少ないが、その他の波形がある。インピーダンスZは：

【数2】

$$\frac{V}{I}$$

【0080】

から計算される。後に説明するように、図示される実施形態ではそれぞれの乳房について330個のそのようなインピーダンス値が得られる(スキャンされる)。

【0081】

装置99は、主要コンポーネントとして、フロントエンドモジュール103、及びラップトップPC105を有する。レポート及び結果のハードコピーのためのプリンタ106もある。フロントエンドモジュール103内には、右マルチプレクサ107及び左マルチプレクサ108がある。これらのマルチプレクサは、右及び左乳房電極アレイのそれぞれの接続を提供する。それぞれの測定に対して、一度に、乳房電極アレイの外周101にある電流注入電極の内の2つへの接続及び同じアレイの内周102にある電圧測定電極の内の2つへの接続の、4つの接続がなされる。現在実施されているように、一方の側について330回の測定の全てが完了してから他方の側についての測定プロセスが始まる。一度に一方の側だけが作動させられる限り、その他の多くの可能性がある；例えば、一方の側についての一回だけの測定とこれに続く他方の側についての相同測定の間を交互するルーチンにしたがうことができよう。測定のための4つの接続の選択は、右及び左マルチプレクサ107及び108へのデジタルアドレス制御を与えるフロントエンドモジュール用マルチプレクサコントローラ(マルチプレクサコントローラFEM)109により与えられる。

【0082】

メインモジュール104内には5つのサブモジュール110～114がある。本発明は、12ビットカウンタ並びにフロントエンドマルチプレクサ電極選択及び制御に主として用いられるワードブロック(すなわち、以下で論じられるように、図示される実施形態について、図13に示されるシーケンス及びパターンのような、“記憶された”電極選択パターン)を収める3つのEEPROMチップをもつ、マルチプレクサコントローラメインモ

ジュール(マルチプレクサコントローラMM)110を開示する。12ビットカウンタにより迅速に作動させられるEEPROMチップからの多数のワードを用いることにより、マルチプレクサコントローラMMは330回のインピーダンス測定を迅速に(本発明では30秒より短時間で)完了させることができる。インピーダンス測定モジュール111の動作は一般に、ラップトップPC105のシリアルポートを介するRS232信号により、ラップトップPC105によって制御される。PCインターフェースボード112はラップトップPC105のシリアル及びパラレルポートのいずれにも接続する。パラレルポートは電源の全般的制御及びマルチプレクサコントローラMM110との通信に用いられる。与えられる例では、ラップトップPC105のシリアル及びパラレルポートのいずれもが用いられる。したがって、PCインターフェースボード112はプリンタ106への接続を提供するためのシリアルポートデュプリケータを有する。電源113及びレギュレータ114により様々なサブモジュールへの調整済電力が供給される。絶縁分離インターフェース115においては光カプラにより、電源113においてはDC-DC電圧変換により、電気的分離が得られる。

10

【0083】

本発明は、2つの同等なマルチプレクサを、それらの内の1つを逆動作させることにより試験できる方法を開示する。図12Aは、一般に、入力における4線を、多数の組合せの、出力において利用できる32線の内の4線に接続するように機能する、2つの同等なマルチプレクサ、マルチプレクサ200及びマルチプレクサ201、の例を示す。試験を実施するため、マルチプレクサの出力が互いに接続される。逆動作させられるマルチプレクサ201の4入力が、ここでは単純なRC回路網である、較正負荷204に接続される。マルチプレクサコントローラ205が2つのマルチプレクサの多数の出力選択を同時に制御し、較正負荷204のインピーダンスがマルチプレクサ200の入力にあるインピーダンス測定モジュール203により読み取られる。適切なマルチプレクサ動作に対して、測定される負荷値は、マルチプレクサ出力の全組合せに対して不変で、較正負荷に等しくなければならない。そうでなければ、マルチプレクサの内の少なくとも1つが適切に機能しておらず、修理が必要である。本発明のフロントエンドモジュール103は同等の右及び左マルチプレクサをもっているから、装置99は、必要に応じて、説明されるようなマルチプレクサ試験モードに切り替わるように構成することができる。

20

【0084】

右乳房については電極対に、最上部の電極対の番号を1として、時計回りに1から16まで番号が付され、左乳房については、鏡像関係にある電極対が必ず比較されるであろうように、同様の態様で反時計回りに1から16まで番号が付される、電極アレイ付番規約が確立されている。電流電極と電圧電極との対は機能的に単一電極であり、よって、それぞれの対をn電極の内の1つと見なせば、インピーダンス値行列を得るためにそのような電極間で必要なインピーダンス測定数は $(n-1) \times (n-1)$ である。したがって、16(対)電極アレイに対しては $15 \times 15 = 225$ 回一組の測定が必要である。この測定値集合は以下のようにして得られる：電極対1及び2の外側電極間に電流が印加され、次いで、電極対1の内側電極と他の全ての内側電極との間の電圧、すなわち $V_{1,2}, V_{1,3}, \dots, V_{1,16}$ が次々に測定される。これらの電圧のそれぞれを、電極対1及び2の外側電極間の電流 $I_{1,2}$ で除せば、第1の15個のインピーダンス値が得られる。次に、電極対1及び3の外側電極間に電流 $I_{1,3}$ が印加され、電流 $I_{1,3}$ は新しい電場ポテンシャルパターンをつくるであろう。次いで、電極対1の内側電極と他の全ての内側電極との間の電圧($V_{1,2}, V_{1,3}, \dots, V_{1,16}$)が再び測定される。それぞれの電圧を $I_{1,3}$ で除せば、次の15個のインピーダンス値が得られる。電極対1と4, 1と5, \dots , 1と16の外側電極間に印加された電流により、最終的に15個のインピーダンス値の15の集合がつくられるまで、上記の手順が繰り返される。これらのインピーダンス値(要素)を15行 \times 15列の格子に配置することにより、インピーダンス行列が得られる。

30

40

【0085】

225要素集合には、15個のインピーダンス値 - 電流注入及び電圧測定に同じ電極対を

50

用いるインピーダンス値 - からなる特別の部分集合がある；例えば、電極対 1 及び 1 3 の外側電極間に印加された電流 $I_{1,13}$ 及び同じ電極対の内側電極間で測定された電圧 $V_{1,13}$ は、インピーダンス：

【数 3】

$$Z = \frac{V_{1,13}}{I_{1,13}}$$

【0086】

を与える。

【0087】

この部分集合のインピーダンスは、 $Z_{同}$ 型インピーダンスと呼ばれる。これらは、 $Z_{1,2}, Z_{1,3}, \dots, Z_{1,16}$ で示される。後に「データ解析」の項で開示されるように、その他の全ての可能な $Z_{同}$ インピーダンスの測定にはさらに、以下に挙げられるような値がある：

【数 4】

$$\begin{array}{ccccccc} Z_{2,3} & Z_{2,4} & Z_{2,5} & & \dots & & Z_{2,16} \\ & Z_{3,4} & Z_{3,5} & Z_{3,6} & & \dots & Z_{3,16} \\ & & Z_{4,5} & Z_{4,6} & Z_{4,7} & \dots & Z_{4,16} \\ & & & & \dots & & \\ & & & & \dots & & \\ & & & & & Z_{13,14} & Z_{13,15} & Z_{13,16} \\ & & & & & & Z_{14,15} & Z_{14,16} \\ & & & & & & & Z_{15,16} \end{array}$$

【0088】

したがって、16 対電極アレイが用いられる場合、片方の乳房についてのインピーダンス測定の完全な組合せは、インピーダンス行列のための 225 回の測定及び $Z_{同}$ に対する全ての値を得るためのさらに 105 回の測定からなり、この結果、それぞれの乳房について合計 330 回のインピーダンス測定を行うことになる。この回数は、もちろん、電極数が変われば変わるであろう。リードの組合せの選択及び測定取得の上記の過程は、インピーダンススキャンと呼ばれる。

【0089】

図 13A は、ラップトップ PC 105 の 1 つの表示スクリーンにおいて、インピーダンスデータの取得を実時間でモニタし、得られた 660 個のインピーダンス測定値 (すなわち、それぞれの乳房について 330 個の測定値) のどの値でも閲覧し、測定エラーの発生を表示する方法を開示する。右及び左乳房についての 330 個のインピーダンス測定値のそれぞれは、ここでは正方形で描かれているがこの形態には限定されない、ピクセル 117 で表される。図 13B の外側正方形 119' でさらに示されるように、それぞれの側の下部の 15×15 個のピクセルはインピーダンス行列を作成するために用いられる 225 個の測定値である。これには正方形の対角線上の、“×” で埋められ、参照数字 117' が付された正方形で示される 15 個の $Z_{同}$ 測定値が含まれる。上部傾斜区画 117'' は、インピーダンス行列内の 15 個の $Z_{同}$ 値を補完するために必要な、“×” で埋められている) 残りの 105 個の $Z_{同}$ 測定値を表す。初めは、図 13A の全てのピクセルが空白である。まず右乳房について、それぞれの測定値が得られる毎に、右下隅のピクセル 118 が初めに埋められ、次いで最下段の行が右から左に順次埋められてゆく (この行は電極 1 と

10

20

30

40

50

2の間に注入された電流及び電極1と2, 1と3, ..., 1と16の間で測定された電圧を表す)。次に、1段上の行のピクセル119が埋められ、次いでプロセスの進行とともにこの行が右から左に順次埋められてゆく(この行は電極1と3の間に注入された電流及び電極1と2, 1と3, ..., 1と16の間で測定された電圧を表す)。ピクセル120から始まる、15段目の行(この行は電極1と16の間に注入された電流及び電極1と2, 1と3, ..., 1と16の間で測定された電圧を表す)が完全に埋まるまで、プロセスが繰り返される。これらの225個のピクセルは、上述したように、インピーダンス行列を表す。残りの105個のZ_同測定値については、同様の態様で、ピクセル121から始まり、右から左に順次ピクセルを埋めていきながら、330番目のピクセル122が埋まるまで、ピクセル埋めが進行する。測定値の実時間エラーチェックは、一貫性及び期待値範囲内への適合のような要因に対して実施され、エラーは、ピクセル埋めプロセス中にエラー随伴ピクセルにおいて動的に表示される。エラーが検出されたピクセル(測定値)を正常に測定されたピクセル(測定値)と区別するために、グレイスケールまたはカラーコードが用いられる。エラーチェックを含む全プロセスにかかる時間は30秒より短い。

【0090】

いずれの乳房電極アレイも検査前に貼り付けられるから、左乳房についてのインピーダンス測定及び、その結果としての、ピクセル埋めは右乳房完了後事実上直ちに開始される。ピクセル埋めは、右乳房についてのシーケンスの鏡像関係で進行し、左下隅のピクセル123から開始され、次いで、行に沿って左から右に進む。表示は、相同並行測定の感覚を伝えるため、上記の態様で進行するようになされる。インピーダンススキャンが完了すると、どの測定値も、矢印カーソルを対応するピクセルに重ねてクリックすることにより、ウインドウ124で閲覧することができる。ウインドウ124は、用いられた電流注入電極及び電圧測定電極を表示し、抵抗及びリアクタンスの値を表示する。本発明のエラー検出システムにしたがい、一貫していないか、または(一般に臨床データから決定される)正常なまたは疾患のある組織に対する期待値限界の外にある、測定値に対応するどのピクセルも、色またはグレイスケールにより、本例では黒の塗りつぶしとして、表示される。矢印カーソルをそのようなピクセルに重ねてクリックすれば、問題をおこしたと思われる1つ(または複数の)電極を示す平文メッセージがウインドウに表示されるであろう。

【0091】

データ解析

(A) 差インピーダンス行列

乳房は、M+1個の(本議論においては、単に“電極”と称され、1つの電極が電極偏倚なしに電流注入にも電圧測定にも用いられ得る)電極対をもつ、非一様導電物体と見なすことができる。電位ゼロの基準電極として、1つの電極が割り当てられる。基準電極における電流は他のM個の電極に印加される電流の総和である。インピーダンス行列Zは、 $i = 1, 2, 3, \dots, M$ として、 i 番電極を通る電流である、電流 I_i と、 i 番電極と基準電極の間の電位差である、電圧 V_i の間を、下式：

【数5】

$$\begin{bmatrix} V_1 \\ V_2 \\ V_3 \\ \vdots \\ V_M \end{bmatrix} = Z \times \begin{bmatrix} I_1 \\ I_2 \\ I_3 \\ \vdots \\ I_M \end{bmatrix}$$

【0092】

で関係付け、この式は $V = Z \times I$ と簡約することができる。

【 0 0 9 3 】

上述したような $M + 1$ 個の電極をもつ物体に対しては、インピーダンス行列は $M \times M$ 行列：

【 数 6 】

$$Z = \begin{bmatrix} Z_{11} & Z_{12} & Z_{13} & \cdot & \cdot & Z_{1M} \\ Z_{21} & Z_{22} & Z_{23} & \cdot & \cdot & Z_{2M} \\ Z_{31} & Z_{32} & Z_{33} & \cdot & \cdot & Z_{3M} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ Z_{M1} & Z_{M2} & Z_{M3} & \cdot & \cdot & Z_{MM} \end{bmatrix}$$

10

【 0 0 9 4 】

として定義される。

【 0 0 9 5 】

それぞれの行列要素 Z_{ij} ($i, j = 1, 2, 3, \dots, M$) は、 j 番電極における電流を除く全ての電流がゼロに等しい場合には：

20

【 数 7 】

$$\frac{V_i}{I_j}$$

【 0 0 9 6 】

に等しい。ある与えられた被験者において、インピーダンス行列は、ある与えられた乳房電極パターンに対して一意的であり、したがってその乳房の“署名”を表す。本発明で構築されるインピーダンス行列を含む、あるタイプの行列には固有値と呼ばれる特性値及び固有ベクトルと呼ばれる特性ベクトルがともなう。これらの行列、本例においては 15×15 インピーダンス行列のそれぞれは、数学的解析により、それぞれの行列に特有の 15 個一組の数値すなわち 15 個の固有値で表され得るという意味において、独特である。さらに、それぞれの固有値には、その固有ベクトルである、一意的な 15 元ベクトルがともなう。固有値及び固有ベクトルは行列の特性を表わし、インピーダンスは疾患から生じる組織変化に敏感であるから、本発明は、固有値及び固有ベクトルを疾患状態の検出及び診断手段として用いる。これは、 Z 行列にも、 Z が抵抗成分及び容量性リアクタンス成分のそれぞれに分解されれば、 R 及び X_c 行列にも、適用できる。この目的のために利用できる固有値及び固有ベクトルの数は、インピーダンス行列の大きさによって変わり、アレイに用いられる電極の数の増加にともなって、多くなるであろう。

30

40

【 0 0 9 7 】

ここで、診断のために 15×15 インピーダンス行列を用いる方法が開示される。本方法は、絶対差行列 (ADM) 及び相対差行列 (RDM) を得ることによる右及び左乳房の間の相同行列比較に基づく。 ADM を計算するため、平均インピーダンス (あるいは R または X_c) 値が小さい方の行列が、その行列がつけられた側が悪性細胞をより有していそうであるから、識別される。 ADM は、平均値が高いインピーダンス方の行列から平均値が低い方のインピーダンス行列を要素毎に差し引くことにより得られる。相対差行列は、2つの行列の間の相対差を要素毎に計算することにより得られる。得られる行列 (ADM 及び RDM) は、特性を明らかにすることができ、これらの方法を用いる臨床研究により統計的に有意なノルム及び閾値が確立されていると想定すれば、診断のために以下の手法で用い

50

ることができる：

- (1) A D M 及び R D M 行列のノルムを計算する(行列要素の大きさをただ 1 つの数値で特徴づける標準的な数学的方法)ことによる。あらかじめ確立された閾値より大きいノルムは、平均インピーダンス値が低い方の乳房における悪性腫瘍の指標である；
- (2) A D M 及び R D M の行列式を計算することによる。あらかじめ確立された閾値より大きい行列式は、平均インピーダンス値が低い方の乳房における悪性腫瘍の指標である；
- (3) A D M 及び R D M における全ての要素の総和を得ることによる。あらかじめ確立された閾値より大きい総和は、平均インピーダンス値が低い方の乳房における悪性腫瘍の指標である；
- (4) A D M (または R D M) の列毎の要素の総和を示す 2 次元プロットによる。値がより高い列は、対応する電極の近傍に腫瘍がある確率がより高いことを示すから、腫瘍の位置に関する情報が本手法により提供されるであろう；
- (5) 行列の要素の位置の関数として(A D M の場合には)絶対差または(R D M の場合には)相対差の大きさを示す 3 次元プロットによる。

10

【0098】

(B) 代数ピン差の総和

本発明は、先に Z_同 と称した、特別なインピーダンス値の集合も、疾患状態の検出及び診断の手段として用いることができる。この集合は、16 対電極アレイに対して、120 個の要素を有する(図 13 を参照されたい)。正常な被験者についての相同 Z_同 インピーダンス測定値(及びその他の全ての Z 測定値)には、右側対左側で解剖学的及び生理学的な小さな差が必ずあるから、何らかの重要ではない差はある。しかし、一方の側がその電気的特性を変化させる疾患の影響を受けている場合に生じる大きな差を、これらの正常な変動が隠蔽することはない。本発明における一解析方法は、ここでは代数ピン差(S A B i D)として知られる計量を用いる。S A B i D は以下のようにして得られる。240 個の Z_同 インピーダンス測定値(右側及び左側についてそれぞれ 120 個)の内の最小値及び最大値がその被験者についてのインピーダンス範囲を定めるために用いられ、次いでこの範囲が、ピンと呼ばれる、12 の(または別の数の)、等しく、より狭い範囲に細分される。本発明については、ピンに 1 から 12 まで番号が付され、240 個のインピーダンス値のそれぞれに、それぞれが入る範囲のピン番号が割り当てられる。付番システムは、ピン 1 に最小インピーダンス値が入り、ピン 12 に最大インピーダンス値が入るまで割り当てが進行するように、指定される。次いで、120 個の相同 Z_同 部位のそれぞれの間で、代数ピン差がとられる。一般に、癌の位置は知られてはいないであろうから、左ピン番号が右ピン番号から差し引かれるという規約が確立される。与えられた S A B i D に 120 個の代数ピン差値が加算される。乳房に癌が存在すれば、癌が存在する側の Z_同 測定値にいくらかの量のインピーダンス減少が生じるであろう。これは、その側に対応するより小さなピン番号として、したがって、より大きなピン差として、現れるであろう。加算されるピン差が大きいほど S A B i D 値は大きくなるであろう。あらかじめ確立された閾値より大きな S A B i D 値は悪性腫瘍の指標である。あらかじめ確立された閾値は一般に、乳疾患のない被験者からの S A B i D 値範囲を乳疾患と診断された被験者からの S A B i D 値範囲と比較する臨床データにより決定される。ピン番号によるインピーダンス値表現は、インピーダンス値を規格化し、S A B i D の被験者間比較を確実なものとする。減算に対する上述した規約を用いれば、S A B i D 値は、右乳房にある腫瘍については負になり、左乳房にある腫瘍については正になるであろう。

20

30

40

【0099】

ピン割り当ての別の方法は、右側及び左側のそれぞれに対する 120 個の Z_同 インピーダンス値の最小値及び最大値を用いて、インピーダンス範囲及びそれぞれのピン範囲を、右側及び左側のそれぞれに対して別個に、定めることである。本例においては、やはり 1 から 12 までの番号がピンに付され、右側及び左側のそれぞれについての 120 個のインピーダンス値に右側及び左側のそれぞれに関係付けられた適切なピン番号が割り当てられる。次いで S A B i D の計算が上と同様にして進められる。

50

【 0 1 0 0 】

(C) 扇形セクターノードカウント

乳房は前平面における円(またはその他の閉じた軌跡)として表すことができ、電極対間の $Z_{\text{同}}$ インピーダンスは電極対の位置における円の弦として引くことができる。インピーダンスの大きさは割り当てられたピン番号である。しかし、本明細書に開示される検出方法の基礎は右及び左乳房間の相同比較であるから、好ましいプロットはそれらの差を示すことになる。したがって、相同弦についてピン番号が比較され、右乳房からの弦のピン番号が左乳房の相同対合のピン番号から差し引かれる。ピン番号が等しければ弦はプロットされない; 差があれば、ピン番号が小さい側に弦がプロットされる。ピン差は、適用される[右側 - 左側]規約にしたがえば、右乳房のプロットについては負になり、左乳房のプロットについては正になるであろう。16対電極アレイに対するピン差弦プロット125が図14に示される。ピン差126は色またはグレイスケールでコード化され、“ピン差1”と表示された最小差は最も薄い灰色で表され、“ピン差9”と表示された最大ピン差は黒の塗りつぶしで示される。図14の構成に用いられたデータは、右乳房の上部内側四分円にある癌により生じている変化を表す。上述したように、次第に濃くなるグレイスケールにしたがうことにより、腫瘍性細胞のより低いインピーダンスで生じたピン差がより大きい領域 - この場合は上部内側四分円 - に、眼が誘導される。これは基になっている乳房の構造の画像ではなく、それどころか、インピーダンス画像を構成しようとする際の複雑性及び非実際性が意識的に回避されていることを改めて強調しておく。代わりに、多数のインピーダンス測定値が右乳房及び左乳房の精確に相同の部位から得られ、差だけがピン差弦の概念を用いてグラフィック表示される。

【 0 1 0 1 】

本発明は、弦プロットにより提供される視覚化の能力を高める乳癌位置の数値指標としての、(参照数字127で示される)扇形セクターノードカウントの使用を開示する。この解析方法は、ピン差コードプロットから出発し、それぞれの電圧/電流電極対を、そこに収束する与えられた数の弦を有するノードと見なす。あるノードにおける総弦収束数カウントは以下の態様で重み付けされる。ピン差が1の収束弦の全てに対してそのノードにカウント1が加えられ、ピン差が2の収束弦の全てに対してそのノードにカウント2が加えられ、ピン差がより大きい弦に対しても同様にカウントが加えられて、そのノードにおける重み付けされた収束カウントとして最終総和が与えられる。図14の例では、円形乳房図が四分円に分割されているが、空間解像度を高めるために扇形セクター数を増やすことができる。16対アレイについては、四分円当たり、境界ノードを含めて、5つのノードがある(境界ノードは2倍のカウントで、すなわち隣接四分円のいずれにも現れる)。含まれる5つのノードについてのノードカウントの和をとることにより、その四分円についての総ノードカウント(例えば、四分円128については - 178)が得られる。ノードカウントが最大の四分円、ここでは右乳房の上部内側四分円が、腫瘍の位置を示す。ノードカウントの符号は上述した[右側 - 左側]規約にしたがう。

【 0 1 0 2 】

(D) ピクセルインピーダンス表示及びピクセル等化

本発明の別の開示は、説明される例では、円周に沿って一様に配された16対の電極から得られる120個の $Z_{\text{同}}$ 値のようなデータからの前平面における、組織インピーダンス分布を表示するための有効で信頼できる方法を明らかにする。本表示方法は、図15A及び15Bに示されるように、円形領域の 17×17 ピクセル格子(空間解像度)へのデジタルに基づく。8ビット(256レベル)のグレイスケールまたは彩色が強度分解能のために用いられる。それぞれの弦に沿う測定されたインピーダンスの分布は等しいとし、様々なピクセルの内部における弦長(弦線分)は相異なり、様々なピクセルを通る弦の数は相異なるであろうことを認めれば、あるピクセルについてインピーダンス強度または値を計算できる。そのようなピクセルの全ての表示がピクセルインピーダンスプロットである。図15Aのピクセルインピーダンスプロット(P I P)129は、全ての $Z_{\text{同}}$ 値が同じになっている、特別な事例である。P I P 129におけるピクセル強度の大きな変動は、様々なピ

クセルに対する弦の総寄与が一樣ではないから、ピクセル等化のための方法が必要であることを示す。上述したように、弦線分はピクセルの境界内部における弦長である。例えば、PIP129の、電極対3と11の間の弦130は13個のピクセルを通過し、その内の始点と終点のピクセルにおいては弦線分が短く、その他の11個のピクセルにおいては弦線分が等しく、より長い。より長い弦線分は、実際は、正方形内でとり得る最大長である、ピクセルの対角線である。単位正方形を仮定すれば、対角線分は2の平方根 = 1.414である。したがって、弦130が通過する11個のピクセルのそれぞれへの弦130の弦線分寄与は1.414である。その他の弦は、様々な長さで、これらの同じ11個のピクセルを通過し、それぞれのピクセルに弦線分の寄与をして、与えられたピクセルに対する総弦線分を与える。16対電極モデルでは、どのピクセルについても、最大総弦線分は12.44であり、最小総弦線分は0.014である。これらの値は、それぞれの弦について、それぞれのピクセルに対する弦線分寄与を与え、次いでそれぞれのピクセルについて弦線分寄与を総和して総弦線分を与える式から導かれる。デジタル8ビット視覚化に対しては、0から12.44の範囲を0から255に写像するため、20.50(255/12.44)のスケールファクターが用いられる。これにより、最大総弦線分に対する値は12.44から255(12.44 × 20.50)に変わり、最小総弦線分に対する値は0.014から0.287(0.014 × 20.50)に変わる。図15Aでは、総弦線分0に黒が割り当てられ、総弦線分255に白が割り当てられた、グレイスケールが用いられている。

10

【0103】

図15Bは、それぞれのピクセルの値が示されるPIP129の数値版を与える(インピーダンス値が等しいことを想起されたい)。図15Bにおける値には、20.50のスケールファクターが適用されている。境界ピクセル(一部が円内部にあり一部が円の外側にあるピクセル)を考慮に入れなければ、最大総弦線分はPIP129の中央のピクセル131で生じ、全ての $Z_{\text{同}}$ 値が同じである本例については187に等しい。最小総弦線分は中央ピクセル131に辺を接する4つのピクセル132に生じ、それぞれで、値は53である。最大ピクセル総弦成分値(255)は、一部が円内部にあり一部が円の外側にある、8つの境界ピクセル133に生じる。この理由は、これらの8つの境界ピクセルを通過する弦の数が多く、これらのピクセル内部に入る弦線分が比較的長いことに関係する。境界ピクセル133の10.5%が円の外側にあるという事実を考慮しても、調整された228という値はやはり最大の値である。ピクセルインピーダンスプロットを図15Bのデータで除せば、等化ピクセルインピーダンスプロットが得られる。PIP129の等化により、全てに等しいグレイスケールが与えられたピクセルが得られ、よって真のピクセルインピーダンス値が反映される。

20

30

【0104】

本発明は疾患を診断するために $Z_{\text{同}}$ データの並行相同比較を用いるから、(先に用いた規約を守り)[右側 - 左側]として相同ピクセル値の差をとり、次いで、ピクセル値が小さい方の側にピクセル差をプロットすることにより、ピクセル差インピーダンスプロットを構成できる。このプロットは代数差PIPと称される。未等化代数差PIP135が図16Aに示される。このプロットは右側だけのプロットであり、図14と同じデータ、すなわち右乳房上部内側四分円にある癌を反映するデータを用いて得られた。ピクセル差プロットでは、ピクセル差ゼロに白が割り当てられ、255にスケール変更される最大ピクセル差に黒が割り当てられるように、グレイスケールがコード化される。図16Bは、代数差PIP135のピクセル等化版136を示し、本図では、相同インピーダンス差が区分化され、局限された結果、明解さが向上していることがわかる。

40

【0105】

相同ピクセル差(代数差)減算の代替として：

【数8】

$$\frac{[\text{値}_{\text{右側}} - \text{値}_{\text{左側}}]}{[\text{値}_{\text{小}}]}$$

【0106】

のような相対相同ピクセル差を、先に述べたように、計算し、等化して、プロットすることができ、このプロットは相対差 P I P と称される。

【0107】

ピクセルインピーダンス差の範囲は、代数差 P I P 及び相対差 P I P に対し、別個に導かれるスケールファクターでスケール変更することができる。それぞれのスケールファクターは、スケール変更後の差の最大強度レベルが 255 になるように、大きな標本母集団で測定された、最大(代数または相対)測定ピクセル差から導かれる。したがって、他のどの被験者のピクセル差も、スケール変更された場合にはより低いレベルになり、よってインピーダンス差の、確実に、一貫した、被験者間比較が可能になる。

【0108】

上述の展開には等化ピクセル差インピーダンスプロットの 2 次元プロット化が用いられているが、本技術の長所は、立体導体においては電流が本質的に 3 次元流であるから、3 次元インピーダンス差が明らかにされることである。それぞれのピクセルは、ウインドウ面の向こうに延在する組織体積における局限化されたインピーダンス変化へのウインドウのようなものである。

【0109】

(E) 代数ピクセル差の総和 (S A P i D)

インピーダンスピン差法による S A B i D 及び扇形セクターノードカウントに類似の、代数ピクセル差の総和 (S A P i D) 及び扇形セクターピクセルカウントの 2 つの計量を得ることができる。S A P i D は等化された右側 P I P 及び左側 P I P の、ピクセル - 対応相同ピクセル毎の相同代数ピクセル差の総和であり、S A B i D と同じ機能を果たす。すなわち(一般に臨床データにより決定される)あらかじめ確立された閾値より大きい S A P i D 値は悪性腫瘍の指標であり、先に説明した減算規約を用いれば、S A P i D 値は、右乳房にある腫瘍については負になり、左乳房にある腫瘍については正になるであろう。S A P i D 計量のダイナミックレンジ、したがって蓋然的診断有用性は、S A B i D よりもかなり高い。S A B i D では一般に 16 レベルまでのピンが用いられ、S A P i D については 256 レベルが容易に用いられる。

【0110】

(F) 扇形セクターピクセルカウント

代数差 P I P または相対差 P I P を用い、乳房撮影法に準じて、それぞれの扇形セクター、通常は四分の一円のピクセル値の総和をとることにより、腫瘍の位置の指標が与えられる。本応用の目的のため、これは扇形セクターピクセルカウントと呼ばれる。S A P i D があらかじめ確立された閾値をこえていれば、扇形セクターピクセルカウントが最大の四分の一円が腫瘍の蓋然的位置を与える。扇形セクターピクセルカウントは等化データを用い、したがって、扇形ノードカウントより正確に腫瘍の位置を特定すると考えることができる。扇形セクターピクセルカウントは、疑わしい領域の拡大像が X 線乳房撮影法で撮影される仕方とほとんど同じ仕方で、疑わしい領域に“焦点を合わせる”ため、その扇形セクターとは別の、区分化された円領域で行うことができる。

【0111】

ピクセルインピーダンスプロット、ピクセル等化、ピクセル差インピーダンスプロット、代数または相対ピクセル差の総和及び扇形セクターピクセルカウントの概念を、円周上に一様に配された 16 対の電極から得られたインピーダンスデータ及び 17 × 17 ピクセル格子への円領域のデジタイズを実例として用いて開示した。これらの開示は、より多くの(またはより少ない)電極数から得られるデータ、より高い空間解像度のためのより多数の

ピクセルの使用、より高い強度分解能のためのより多くのレベル(例えば12ビットまたは16ビット)のピクセルのグレイスケール化または彩色にも、円形、あるいはその他の幾何学的形状に配置することができる非一様配置電極にも、同様に適用される。

【0112】

本発明に対する変形が当業者には容易に明らかであろうことは当然であり、本発明はどのような別形を含むとされる。

【図面の簡単な説明】

【0113】

【図1】4電極インピーダンス測定法を示す図である

【図2】乳房電極アレイの一実施形態を示す図である

10

【図3】乳房電極アレイ用位置決めテンプレートを示す図である

【図4】図2の乳房電極アレイの改変形態及びリード配線の実装を示す

【図5】本発明の乳房電極アレイの別の実施形態を説明する図である

【図5A】図5の線A-Aに沿ってとられた乳房電極アレイの断面図である

【図6】図5の乳房電極アレイの電気配線を示す

【図7A】図5の乳房電極アレイに電氣的に連結するための可撓リボンケーブルを示す図である

【図7B】図7Aの可撓リボンケーブルの電気配線の詳細を示す

【図8】図5の乳房電極アレイを図7Aの可撓リボンケーブルに取り付けるために用いられる3部品ケーブル保持具を示す図である

20

【図9A-1】図8のケーブル保持具の台座部品の詳細を示す

【図9A-2】図9A-1の線A-Aに沿ってとられた台座部品の断面図である

【図9B-1】図8のケーブル保持具のワッシャ部品の詳細を示す

【図9B-2】図9B-1の線B-Bに沿ってとられたワッシャ部品の断面図である

【図9C-1】図8のケーブル保持具のワッシャ部品の別の実施形態の詳細を示す

【図9C-2】図9C-1の線C-Cに沿ってとられたワッシャ部品の断面図である

【図9D】3部品ケーブル保持具を用いて可撓リボンケーブルに接続された乳房電極アレイの断面図である

【図9E】図7Aの可撓リボンケーブル及び図5の乳房電極アレイに対する図8のケーブル保持具の台座部品及びワッシャ部品の圧縮作用を示す、図9Dで9Eとして表示される領域の拡大断面図である

30

【図10】別の電気配線を示す、図5の乳房電極アレイの改変形態を示す図である

【図11A】また別の複アーム電極アレイを示す

【図11B】また別の複アーム電極アレイを示す

【図12】本発明に用いられるデータ収集及び解析装置のブロック図である

【図12A】本発明に用いられるデータ収集及び解析装置の試験方法を示す

【図13A】図12の装置の表示スクリーンを示す図である

【図13B】図13Aのインピーダンス表示をさらに詳細に示す

【図14】ピン差弦プロット及びノードカウントを示す図である

【図15A】ピクセルプロットとして示される組織インピーダンス分布を示す図であり、組織インピーダンスは全て等しいとして理想化されている

40

【図15B】図15Aのプロットのピクセル値の数値表示である

【図16A】図14に用いられたデータと同じデータから得られたピクセルインピーダンス差プロットである

【図16B】図16Aのプロットのピクセル等化版である

【符号の説明】

【0114】

31 乳房電極アレイ

32 アレイアーム

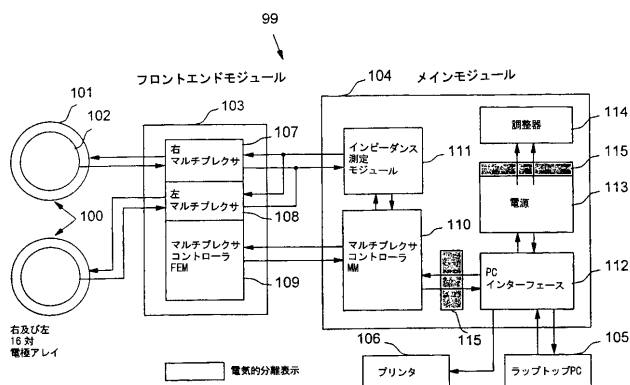
33 電流注入電極

50

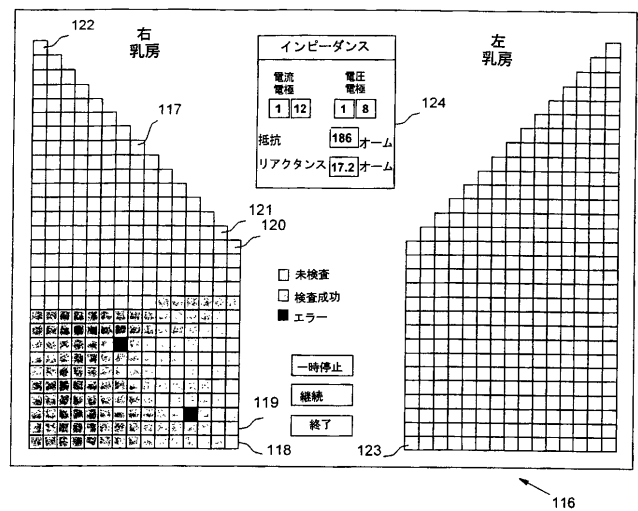
- 3 4 電圧測定電極
- 3 5 裏当て材
- 3 6 中心孔
- 3 7 補剛リング
- 3 8 アレイアーム連結部
- 3 9 位置合せマーク
- 4 0 矢印
- 4 1 位置合せ孔
- 4 2 , 4 3 , 4 4 導電路
- 4 5 コネクタタブ
- 4 6 接地導電路

10

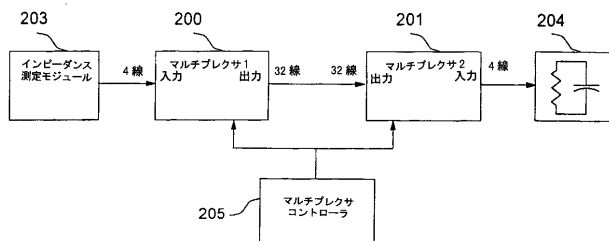
【図 1 2】



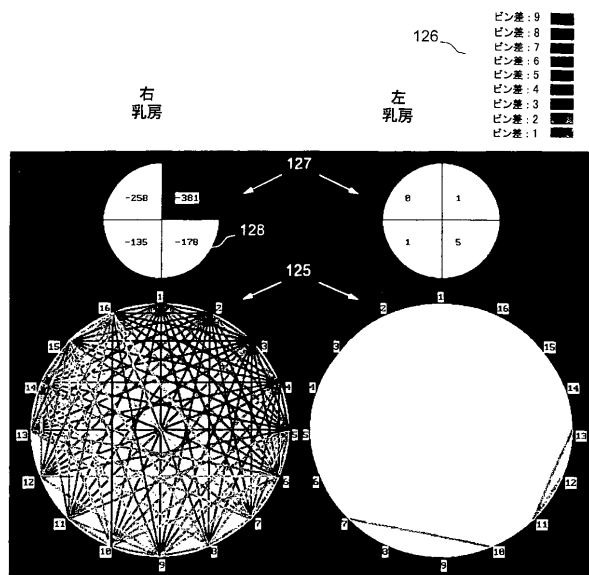
【図 1 3 A】



【図 1 2 A】



【図 1 4】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
11 July 2002 (11.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/053028 A2(51) International Patent Classification: **A61B 5/05**

(21) International Application Number: PCT/CA01/01788

(22) International Filing Date:
14 December 2001 (14.12.2001)

(25) Filing Language: English

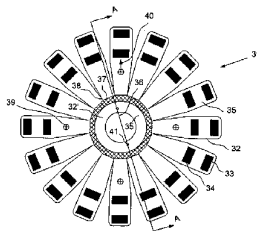
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/749,613 28 December 2000 (28.12.2000) US(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part
(CIP) to earlier application:
US 09/749,613 (CON)
Filed on 28 December 2000 (28.12.2000)(71) Applicant (for all designated States except US): **Z-TECH
(CANADA) INC.** [CA/CA]; Suite 1300, 30 Adelaide
Street East, Toronto, Ontario M5C 2T6 (CA).

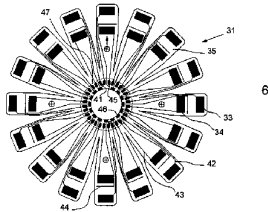
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ORGAN, Leslie,
W.** [CA/US]; 1837 Kempton Road, Charleston, SC 29412
(US). **SMITH, Kenneth, C.** [CA/CA]; 56 Torbrick Road,
Toronto, Ontario M4J 4Z5 (CA). **SAFAEE-RAD, Reza**
[CA/CA]; 196 Edenbridge Drive, Etobicoke, Ontario M9A
3G8 (CA). **GRAOVAC, Milan** [CA/CA]; Suite 1706,
111 Ridelle Avenue, Toronto, Ontario M6B 1J7 (CA).
DARMOS, George, P. [AU/CA]; 54 Sandbourne Cres-
cent, Willowdale, Ontario M2J 3A6 (CA). **GAVRILOV,
Ilya** [CA/CA]; Unit 33, 6 Leonard Street, Richmond Hill,
Ontario L4C 0L6 (CA).(74) Agent: **BERESKIN & PARR**; 40 King Street West, 40th
Floor, Toronto, Ontario M5H 3Y2 (CA).

[Continued on next page]

(54) Title: IMPROVED ELECTRICAL IMPEDANCE METHOD AND APPARATUS FOR DETECTING AND DIAGNOSING
DISEASES

(57) Abstract: The present invention relates to an improved method and apparatus for detecting and diagnosing disease states in a living organism by using a plurality of electrical impedance measurements. In particular, the invention provides for an improved electrode array for diagnosing the presence of a disease state in the human breast, and discloses a method of application of the array to the breast that ensures that the multiplicity of impedance measurements obtained from a first body part correspond as precisely and reproducibly as possible to the multiplicity of impedance measurements that are obtained from another, homologous, second body part. A number of diagnostic methods based on homologous electrical difference analysis are disclosed, including the calculation of a number of metrics used to indicate disease states by comparison with pre-established threshold values, and the construction of a number of graphical displays for indicating the location of disease to a body part sector.



WO 02/053028 A2

WO 02/053028 A2



(81) **Designated States (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GU, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR). OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(84) **Designated States (regional):** ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

1

**Title: IMPROVED ELECTRICAL IMPEDANCE METHOD AND APPARATUS FOR
DETECTING AND DIAGNOSING DISEASES**

5 FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to an improved method and apparatus for detecting and diagnosing disease states in a living organism by using a plurality of electrical impedance measurements.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

Methods for screening and diagnosing diseased states within the body are based on sensing a physical characteristic or physiological attribute of body tissue, and then distinguishing normal from abnormal states from changes in the characteristic or attribute. For example, X-ray techniques measure tissue physical density, ultrasound measures acoustic density, and thermal sensing techniques measures differences in tissue heat. Another measurable property of tissue is its electrical impedance; i.e., the resistance tissue offers to the flow of electrical current through it. Values of electrical impedance of various body tissues are well known through studies on intact humans or from excised tissue made available following therapeutic surgical procedures. In addition, it is well documented that a decrease in electrical impedance occurs in tissue as it undergoes cancerous changes. This finding is consistent over many animal species and tissue types, including, for example human breast cancers.

There have been a number of reports of attempts to detect breast tumors using electrical impedance imaging, such as, for example, U.S. Pat. No. 4,486,835. However, there are basic problems when trying to construct an image from impedance data. Electrical current does not proceed in straight lines or in a single plane; it follows the path of least resistance, which is inevitably irregular and three-dimensional. As a result, the mathematics for constructing the impedance image is very complex and requires simplifying assumptions that greatly decrease image fidelity and resolution.

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

2

A cancer, however, need not be "seen" to be detected; its presence can be detected by a marker associated with it, in this case a change in its electrical impedance, and a technique sensitive to the marker.

One technique for screening and diagnosing diseased states within the body using electrical impedance is disclosed in U. S. Pat. No. 6,122,544. In this patent data are obtained in organized patterns from two anatomically homologous body regions, one of which may be affected by disease. One subset of the data so obtained is processed and analyzed by structuring the data values as elements of an $n \times n$ impedance matrix. The matrices can be further characterized by their eigenvalues and eigenvectors. These matrices and/or their eigenvalues and eigenvectors can be subjected to a pattern recognition process to match for known normal or disease matrix or eigenvalue and eigenvectors patterns. The matrices and/or their eigenvalues and eigenvectors derived from each homologous body region can also be compared, respectively, to each other using various analytical methods and then subject to criteria established for differentiating normal from diseased states.

SUMMARY OF THE PRESENT INVENTION

The present invention is directed to an improved method and apparatus for detecting and diagnosing disease states in a living organism by using a plurality of electrical impedance measurements. Although the present invention can be applied to any two homologous body regions, the application discussed scans for the presence or absence of breast abnormalities, and particularly benign and malignant tumors. While not intending to be bound by any particular theory, the method of the invention may arise from the following assumptions and hypotheses:

1. The tumor or tumors will occur either in only one breast, or if in both, at different homologous locations;
2. Both breasts are structurally similar, and therefore can be expected to be approximate mirror images (homologous) with respect to their impedance characteristics;

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

3

3. If impedance measurements are taken in a multiplicity of directions or paths across the breast (called an impedance scan in the present application), the presence of tumors, which are known to have a significantly lower impedance than the normal tissue they replace, will distort or change the impedance in at least some of the paths of current flow;
4. The magnitude of decreased impedance is greater for malignant tumors than for benign ones, providing a method for differentiating between these tumor types; and
5. There will always be some differences in impedance between breasts in a normal individual; but these differences will be less than the differences when a cancer is present.

The methodology of the present invention is implemented by a data acquisition and analysis apparatus that was developed for the special requirements of the invention. An improved breast electrode array is also provided of a design and construction that allows excellent conformability of the array to a breast surface and precise positioning of electrodes. This ensures that the multiplicity of positions that impedance measurements are obtained from in a first body part correspond as precisely as possible to the multiplicity of positions that measurements are obtained from in another, homologous, second body part. The apparatus has a number of innovations that provide rapid, accurate impedance measurements from a large number of electrode combinations, and virtually immediate data analysis and display. Impedance data are obtained in organized patterns from two anatomically homologous body regions, one of which may be affected by disease.

In one embodiment of the invention, electrodes are selected so that the impedance data obtained can be considered to represent elements of an $n \times n$ impedance matrix. Then two matrix differences are calculated to obtain a diagnostic metric from each. In one, the absolute difference between homologous right and left matrices, on an element-by-element basis, is calculated; in the second, the same procedure is followed except relative matrix element difference is calculated.

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

4

In another embodiment of the invention, the differences between corresponding impedance readings in the two body parts are compared in variety of ways that allow the calculation of metrics that can serve either as an indicator of the presence of disease or localize the disease to a specific breast quadrant or sector. Impedance differences are also displayed in a circular pixel plot in a representation of the frontal plane of the breast in this disclosure, although other shape plots in the same or other planes could effectively be produced with suitable choice of electrode geometry and positioning. The use of impedance differences subtracts out a voluminous and complex amount of impedance data produced by irregular, three-dimensional current paths, since under generally normal circumstances, the paths can be expected to be substantially identical in both body parts. Remaining differences are assumed to be due to disease states, and are much more manageable analytically.

Whereas the illustrated example of the present invention is a novel and improved method and apparatus for detecting and locating breast cancers, the invention can also be applied to other diseases or conditions in which there is a distinguishable difference in electrical impedance in the tissue as a result of the disease or condition. The present invention can also be used for detecting and locating diseases or conditions in any region of the body in which the electrical impedance of the region containing the disease or condition can be compared to an essentially identical, normal body region; for example, right and left forearms, right and left thighs, or right and left calves. Moreover, the present invention can be used to detect and locate diseases or conditions in any region of the body in which the electrical impedance of the region containing the disease or condition can be compared to another normal body region that, while not entirely identical, is consistently and constantly different; for example, right and left sides of the abdomen. In other words, the differences between the two regions being compared is a known constant in a healthy person and therefore can be subtracted out when performing a comparison.

In particular, this invention provides for an electrode array for diagnosing the presence of a disease state in a living organism, wherein the electrode array comprises a flexible body, a plurality of flexible arms extending

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

5

from the body, and a plurality of electrodes provided by the plurality of flexible arms, wherein the electrodes are arranged on the arms to obtain impedance measurements between respective electrodes. In a preferred embodiment the plurality of flexible arms are spaced around the flexible body and are provided with an electrode pair.

Moreover, the flexible body of the electrode array can be provided with a stiffening member adapted to flatten part of the tissue of the living organism being diagnosed. In a preferred embodiment of the invention, the stiffening member is in the form of a ring and includes adhesive for fixation to the skin.

Further, each electrode of the electrode array can comprise an adhesive for fixation to the skin. In a preferred embodiment the adhesive is hydrogel. In another embodiment the adhesive is a gel foam pad, and particularly a gel foam pad in the form of a well that is filled with hydrogel.

The electrode array can also include means extending at least partially between the electrodes to at least partially electrically isolate the electrodes from each other. In a preferred embodiment the means comprises a ground conductive path. Moreover, the plurality of electrodes can comprise electrode pairs with each electrode pair having a current electrode and a voltage electrode. In this embodiment, the ground conductive path can extend at least partially between the current electrode and voltage electrode. Further, each electrode is connected to an associated terminal by a conductive path and the ground conductive path can extend at least partially between the conductive paths and associated terminals of respective electrodes to at least partially electrically isolate the conductive paths and the terminals from each other.

A method of forming an electrode array from a plurality of electrode array elements is also disclosed. Each electrode array element comprises a body having at least one arm extending from the body with at least one electrode provided on the arm. The method comprises:

a) overlying the plurality of electrode array elements at the respective bodies thereof to form a main body of the electrode array with the arms of the respective electrode array elements extending from the main body in spaced relation; and

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

6

b) clamping the plurality of electrode array elements together.

An alignment means can be provided to ensure that the arms of the respective electrode array elements extend around the main body of the electrode array in spaced relation. Moreover, a retaining member is used to clamp the plurality of electrode array elements together, and the retaining member can comprise a stiffening member.

This invention also provides a method of confirming whether an electrode array for use in diagnosing a part of a living organism has been properly connected to an electronic module. The electrode array includes a conductive path and a connector to link the conductive path to the electronic module. The method comprises attaching the conductive path to a terminal of the connector, connecting the electrode array to the electronic module using the connector, and testing whether the conductive path is properly connected to the terminals of the connector. In the embodiment disclosed the conductive path is a ground loop.

This invention also provides for a template for positioning an electrode array on a part of a living organism to be diagnosed for the presence of a disease state. The template comprises a body having a plurality of spaced parallel lines, and at least two alignment marks positioned on the plurality of spaced parallel lines. The body can be comprised of a flexible and transparent material. Moreover, the body can be elongate in a direction perpendicular to the parallel lines and have at least one line extending perpendicular to the parallel lines. The template preferably has at least two alignment marks positioned on the line extending perpendicular to the parallel lines. The body of the template can present an opening through which at least a portion of the part of the living organism to be diagnosed is visible. The alignment marks can be spaced around the opening.

A method of positioning an electrode array on a part of a living organism using the template is also disclosed. The method comprises:

a) marking the living organism on or near the part to be diagnosed with a line;

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

7

b) placing the positioning template on the part to be diagnosed and aligning at least one of the spaced parallel lines to the line marked on the living organism;

5 c) marking on the living organism the location of the alignment marks of the template; and

d) positioning the electrode array on the part to be diagnosed by aligning its corresponding alignment marks to the markings on the living organism from the template.

The invention also discloses a connecting member for
10 connecting the electrode array to a connector that electrically links the electrode array to an electronic module. The connector member comprises a retaining member to receive the electrode array and connector in electrical contact with respect to one another, and a clamping member to clamp the electrode array and connector together and secure the electrical contact therebetween. The
15 clamping member comprises a compressive member to apply a compressive force to the electrode array and connector. The retaining member comprises a base and a projection extending from the base over which a portion of the electrode array and connector can fit. The clamping member can further include a washer to fit over the projection of the retaining member and engage the
20 electrode array and connector. The base of the retaining member can include at least one ridge extending from the base to engage the electrode array and connector on the opposite side from the washer. In the preferred embodiment the projection is a threaded tube and the compressive member is a fastening nut. Moreover, the base can further comprise alignment pins to ensure that the
25 electrode array and connector are in correct electrical contact with respect to one another.

The washer can be provided with at least one channel adapted to fit therewithin the respective concentric ridges extending from the base. In one of the embodiments disclosed the washer is provided with at least two
30 channels with each channel adapted to fit therewithin at least one of the ridges extending from the base. In another embodiment the washer is provided with at least two concentric ridges spaced to fit the respective concentric ridges extending from the base therebetween.

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

8

A method of connecting the electrode array to the connector that electrically links the electrode array to the electronic module is also disclosed. The method comprises:

- 5 a) placing the electrode array and connector in electrical contact with respect to one another; and
- b) clamping the electrode array and connector together to secure the electrical contact therebetween.

Moreover, a method of minimizing the number of connections in a conductive path of the electrode array and the connector is disclosed. The method comprises:

- 10 a) providing a plurality of spaced unlinked conducting surfaces on the electrode array;
- b) providing a plurality of spaced unlinked conducting surfaces on the connector, with two of the conducting surfaces selected to be connected to the conductive path; and
- 15 c) placing the electrode array and connector in electrical contact with respect to one another by overlapping the spaced unlinked conductive surfaces of the electrode array with the spaced unlinked conductive surfaces of the connector to form
- 20 a continuous conductive path between the two selected conducting surfaces.

In a preferred embodiment the spaced unlinked conducting surfaces on the electrode array are spaced generally around an opening provided by the array, and the spaced unlinked conducting surfaces on the connector are spaced around a similar opening provided by the connector. The two selected conducting surfaces of the connector are adjacent to one another and a gap is provided in the spacing of the unlinked conducting surfaces of the electrode array so that when the electrode array and connector are placed in overlapping relation the gap is positioned with respect to the adjacent selected

25 conducting surfaces of the connector so that the continuous path does not extend directly therebetween. In the preferred embodiment an alignment means is provided to ensure that the electrode array and connector overlies to form a continuous conductive path between the two selected conducting surfaces.

30

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

9

Moreover, in the embodiment disclosed the conductive path is a ground conductive path.

Further, a method is disclosed for confirming an operable electrical contact between a plurality of spaced unlinked conducting surfaces of an electrode array and a plurality of spaced unlinked conducting surfaces of a connector. The method comprising:

- a) placing the electrode array and connector in electrical contact with respect to one another by overlapping the spaced unlinked conductive surfaces of the electrode array with the spaced unlinked conductive surfaces of the connector to form a continuous conductive path between two selected conducting surfaces; and
- b) measuring a test signal over the conductive path between the two selected conducting surfaces to see if an operable electrical contact has been established.

In the embodiment disclosed the conductive path is a ground conductive path and electrical resistance is measured and compared to a pre-established value for an operable electrical contact. Moreover, placing the electrode array and connector in electrical contact with respect to one another places respective terminals for electrodes of the electrode array into electrical contact with respective conductive surfaces of the connector. The test establishes whether proper electrical contact between the respective terminals and conductive surfaces has been established.

Further, this invention discloses apparatus for obtaining and processing impedance measurements from an electrode array comprising means to connect the apparatus to the electrode array (for example, a multiplexer), means to control the connection means to produce a sequence of impedance measurements (for example, a multiplexer controller), computer means to control the sequence controlling means, and means connected to the computer means to display the impedance measurements and any analyses thereof. In a preferred embodiment the apparatus further comprises at least one EEPROM chip containing a selection pattern to produce the sequence of impedance measurements and a counter to sequence the multiplexer through

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

10

the set of impedance measurements. The display can comprise display screen to provide monitoring of the impedance measurements and analyses thereof, or a printer for hard copy of the impedance measurements and analyses thereof.

In the embodiment disclosed each impedance measurement
5 is displayed as a grid element. Means are provided to identify the corresponding electrodes of the electrode array used to obtain the impedance measurement represented by a given grid element. Moreover, the identifying means can be used to provide a value of the impedance measurement represented by the grid element. In addition, the display can be provided with means to indicate that the
10 value of the impedance measurement represented by the grid element does not correspond to a predetermined expected value.

A method of testing a multiplexer of this invention using two substantially identical multiplexers is also disclosed. The method reversely operates one of the multiplexers. The method comprises:

- 15 a) connecting the respective outputs of the two multiplexers to one another;
 b) providing a calibration load to the input of the reversely operating multiplexer;
 c) simultaneously controlling operation of the two
20 multiplexers through a sequence of identical output selections; and
 d) measuring the calibration load through the input of the normally operating multiplexer.

In particular, the measurement of the calibration load is an
25 impedance measurement.

This invention also provides for a number of methods for diagnosing the possibility of a disease state in one of first and second substantially similar parts of a living organism. One method comprises:

- 30 a) obtaining a plurality of impedance measurements across predetermined portions of each of the parts to produce first and second sets of impedance measurements, the first set for the first part and the second set for the second part, and wherein each measurement of the first set has a

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

11

corresponding measurement in the second set when taken across corresponding portions of each of the parts;

- b) identifying the set with a lower mean impedance value;
- c) creating an absolute difference set by subtracting each measurement of the set with the lower mean impedance value from the corresponding measurement of the other set; and
- d) analyzing the absolute difference set to diagnose the possibility of a disease state.

In the embodiment disclosed each of the first and second sets are arranged in respective mathematical matrices, and the absolute difference set is an absolute difference matrix. The absolute difference matrix can be used to calculate a matrix norm that is compared to a pre-established threshold to diagnose the possibility of a disease state. The absolute difference matrix can also be used to calculate a matrix determinant that is compared to a pre-established threshold to diagnose the possibility of a disease state. Moreover, a sum of all of the elements in the absolute difference matrix can be calculated and compared to a pre-established threshold to diagnose the possibility of a disease state.

A visual display for diagnosing the possibility of a disease state and its location can also be provided by obtaining a sum of the values in each of the absolute difference matrix columns, then representing these sums in a graph, for example, as bar heights in a 2D graph. Another visual display can be obtained for diagnosing the possibility of a disease states and its location by plotting the value of each element in the absolute difference matrix as a function of the location of the value in the matrix. Such a plot can be in 3D.

Another method of diagnosing the possibility of a disease state in one of first and second substantially similar parts of a living organism comprises:

- a) obtaining a plurality of impedance measurements across predetermined portions of each of the parts to produce first and second sets of impedance measurements, the first set for the first part and the second set for the second part, and wherein each measurement of the first set has a

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

12

corresponding measurement in the second set when taken across corresponding portions of each of the parts;

b) creating a relative difference set by calculating the relative differences between each measurement from the first set with the corresponding measurement of the second set; and

c) analyzing the relative difference set to diagnose the possibility of a disease state.

Again, each of the first and second sets can be arranged in respective mathematical matrices, and the relative difference set is an relative difference matrix. The relative difference matrix can be used in a similar manner as the absolute difference matrix to diagnose the possibility of a disease state.

A further method comprises:

a) obtaining a plurality of impedance measurements across predetermined portions of each of the parts to produce first and second sets of impedance measurements, the first set for the first part and the second set for the second part, and wherein each measurement of the first set has a corresponding measurement in the second set when taken across corresponding portions of each of the parts;

b) calculating an impedance range by subtracting the minimum impedance measurement from either of the first and second sets from the maximum impedance measurement from such sets;

c) creating a plurality of numbered bin by subdividing the impedance range into smaller range sizes, then numbering the smaller range sizes consecutively;

d) assigning a bin number to each of the impedance measurements from the first and second sets;

e) creating a bin difference set by subtracting the bin number of each impedance measurement from one of the first and second sets from the bin number of each corresponding impedance measurement of the other set; and

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

13

f) analyzing the bin difference set to diagnose the possibility of a disease state.

In this method, a sum of all of the bin difference values in the bin difference set is calculated and compared to a pre-established threshold to
5 diagnose the possibility of a disease state.

A similar method comprises:

- a) obtaining a plurality of impedance measurements across predetermined portions of each of the parts to produce first and second sets of impedance measurements, the first
10 set for the first part and the second set for the second part, and wherein each measurement of the first set has a corresponding measurement in the second set when taken across corresponding portions of each of the parts;
- b) calculating a first impedance range for the first set by
15 subtracting the minimum impedance measurement from the maximum impedance measurement of that set, and calculating a second impedance range for the second set by subtracting the minimum impedance measurement from the maximum impedance measurement of that set;
- c) creating a plurality of first numbered bins by subdividing
20 the first impedance range into a first set of smaller range sizes, then numbering the first set of smaller range sizes consecutively, and creating a plurality of second numbered bins by subdividing the second impedance range into a
25 second set of smaller of range sizes, then numbering the second set of smaller range sizes consecutively;
- d) assigning one of the first bin numbers to each of the impedance measurements from the first set, and assigning one of the second bin numbers to each of the impedance
30 measurements from the second set;
- e) creating a bin difference set by subtracting the bin number of each impedance measurement from one of the first

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

14

and second sets from the bin number of each corresponding impedance measurement of the other set; and

f) analyzing the bin difference set to diagnose the possibility of a disease state.

5 In the embodiment disclosed a sum of all of the bin difference values in the bin difference set is calculated and compared to a pre-established threshold to diagnose the possibility of a disease state.

Yet a further method of diagnosing the possibility of a disease state in one of first and second substantially similar parts of a living organism
10 comprises:

a) obtaining a plurality of impedance measurements taken between a predetermined plurality of points encircling the parts to produce first and second sets of impedance measurements, the first set for the first part and the second set
15 for the second part, and wherein each measurement of the first set has a corresponding measurement in the second set when taken between a corresponding plurality of points;

b) assigning a bin number to each of the impedance measurements from the first and second sets;

20 c) producing a bin chord plot for each of the parts by graphically depicting the plurality of points as nodes on an encircling path for each part and the impedance measurements taken between the plurality of points as a chord extending between the respective nodes;

25 c) dividing each graphical depiction encircling each part into sectors; and

d) analyzing the bin chords that converge on a given node within a sector to diagnose the possibility of a disease state.

In the embodiment disclosed each sector graphically displays
30 the total number of bin chords that converge on all the nodes included within that sector. Moreover, in the preferred embodiment the difference between corresponding bin chords for each part is plotted as a bin difference chord on the graphical depiction for the part having a lower bin number. The calculation of

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

15

the number of bin difference chords that converge on a given node is then weighted depending on the differences between bin numbers from the first set and corresponding bin numbers from the second set.

Yet a further method of diagnosing the possibility of a disease state in one of first and second substantially similar parts of a living organism is disclosed. The method comprises:

- a) obtaining a plurality of impedance measurements taken between a predetermined plurality of points encircling the parts to produce first and second sets of impedance measurements, the first set for the first part and the second set for the second part, and wherein each measurement of the first set has a corresponding measurement in the second set when taken between a corresponding plurality of points;
- b) producing a pixel grid from a chord plot produced by the impedance measurements taken between the plurality of points; and
- c) analyzing the pixel grid to diagnose the possibility of a disease state.

For this method the intensity of a pixel in the pixel grid is determined from the chords that pass through the pixel, i.e., by the number of chords that pass through the pixel, the size of the segments of the chords that pass through the pixels, and the impedance values of the chords that pass through the pixels. The intensity of the pixels can be equalized to account for differences in the number of chords that can pass through the various pixels and the size of the segments of the chords that pass through the pixels. Once equalized the pixel intensity indicates only impedance value.

Moreover, a pixel difference set can be created by subtracting the pixel impedance value from one of the first and second sets from the pixel impedance value of each corresponding pixel of the other set. In this method, a sum of all of the difference values in the pixel difference set is calculated and compared to a pre-established threshold to diagnose the possibility of a disease state.

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

16

The intensity of the pixels is displayed visually and can be generated by a computer to produce a plurality of levels that represent different impedance values. In a preferred embodiment the visual display generated by the computer has 256 intensity levels for representing different impedance values.

The pixel grid can be a pixel algebraic difference plot derived by subtracting corresponding impedance pixel measurements taken between the plurality of points of the first part and the second part. Further, the pixel grid can be a pixel relative difference plot derived by calculating the relative difference between corresponding impedance pixels from the plurality of points of the first and second part.

Further, for either pixel algebraic difference plots or for pixel relative difference plots the range of pixel impedance intensity can be scaled with a scale factor, derived for algebraic difference plots and for relative difference plots, pre-established such that the scale factor for the respective plot types, when applied to a subject having maximum observed pixel difference, would result in the maximum pixel intensity level of 256.

Yet further, for either pixel algebraic difference plots or for pixel relative difference plots the pixel grid can be divided into sectors with each sector graphically displaying the sum of the impedance values for all pixels that are within the sector.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING FIGURES

For a better understanding of the present invention and to show more clearly how it may be carried into effect, reference will now be made, by way of example, to the accompanying drawings, which show a preferred embodiment of the present invention and in which:

FIG. 1 is an illustration of a four electrode impedance measurement technique;

FIG. 2 is an illustration of one embodiment of a breast electrode array;

FIG. 3 is an illustration of a positioning template for a breast electrode array;

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

17

FIG. 4 shows a modification of the breast electrode array of Fig. 2, and an implementation of lead wiring;

FIG. 5 is an illustration of an alternative embodiment of the breast electrode array of the invention;

5 FIG. 5A is a cross-sectional view of the breast electrode array taken along the lines A-A of FIG. 5;

FIG. 6 illustrates electrical wiring of the breast electrode array of Fig. 5;

10 FIG. 7A is an illustration of a flexible ribbon cable for electrical connection to the breast electrode array of Fig. 5;

FIG. 7B provides detail of the electrical wiring of the flexible ribbon cable of Fig. 7A;

15 FIG. 8 is an illustration of a three-part cable retainer used for attaching the breast electrode array of Fig. 5 to the flexible ribbon cable of Fig. 7A;

FIG. 9A-1 provides detail of a base part of the cable retainer of Fig. 8;

FIG. 9A-2 is a cross-sectional view of the base part taken along the lines A-A of FIG. 9A-1;

20 FIG. 9B-1 provides detail of the washer part of the cable retainer of Fig. 8;

FIG. 9B-2 is a cross-sectional view of the washer part taken along the lines B-B of FIG. 9B-1;

25 FIG. 9C-1 provides detail of another embodiment of the washer part of the cable retainer of Fig. 8;

FIG. 9C-2 is a cross-sectional view of the washer part of FIG. 9C-1 taken along the lines C-C;

FIG. 9D is a sectional view of the breast electrode array connected to the flexible ribbon cable using the three-part cable retainer;

30 FIG. 9E is an enlarged sectional view of the area indicated as 9E in FIG 9D, illustrating the compressive action of the base and washer parts of the cable retainer of FIG. 8 against the flexible ribbon cable of FIG. 7A and the breast electrode array of FIG. 5;

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

18

FIG. 10 is an illustration of a modification of the breast electrode array of Fig. 5 showing alternative electrical wiring;

FIGS. 11A and 11B illustrate further alternative multi-arm electrode arrays;

5 FIG. 12 is a block diagram of a data acquisition and analysis apparatus used in the invention;

FIG. 12A illustrates a method of testing the data acquisition and analysis apparatus used in the invention;

10 FIG. 13A is an illustration of a display screen of the apparatus of FIG. 12;

FIG. 13B provides further detail about the impedance display of FIG. 13A;

FIG. 14 is an illustration of a bin difference chord plot and node counts;

15 FIG. 15A is an illustration of a tissue impedance distribution shown as a pixel plot, where all tissue impedances have been idealized as being equal;

FIG. 15B is a numerical representation of the pixel values of the plot of FIG. 15A;

20 FIG. 16A is a pixel impedance difference plot obtained from the same data as used in FIG. 14; and

FIG. 16B is a pixel equalized version of the plot of FIG. 16A.

DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENT

ELECTRICAL IMPEDANCE AND THE FOUR ELECTRODE MEASUREMENT TECHNIQUE

Electrical impedance is measured by using four electrodes as shown in FIG. 1. The outer pair of electrodes 1 is used for the application of current I , and the inner pair of electrodes 2 is used to measure the voltage V that is produced across a material, such as tissue 3, by the current. The current I flowing between electrodes 1 is indicated by the arrows 4. The impedance Z is

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

19

the ratio of V to I ; i.e., $Z = \frac{V}{I}$. By using separate electrode pairs for current

injection and voltage measurement polarization effects at the voltage measurement electrodes are minimized and a more accurate measurement of impedance can be produced.

5 Impedance consists of two components, resistance and capacitive reactance (or equivalently, the magnitude of impedance and its phase angle). Both components are measured, displayed, and analyzed in the present invention. However, for the purpose of explanation of the invention, only resistance will be used and will interchangeably be referred to as either
10 resistance or the more general term impedance.

BREAST ELECTRODE ARRAYS

FIG. 2 discloses a breast electrode array 5 of the invention that
15 has sixteen electrode pairs, each pair consisting of an outer electrode 8 for current injection and an inner electrode 9 for voltage measurement. To simplify the figure, conductive pathways and electrical connectors are not shown. The illustrated implementation of the array has a main section 6 and a tail section 7. Sixteen pairs of rectangular electrodes in circular orientation are shown, but
20 there are many alternatives that could be advantageously used with the present invention: more or fewer electrode pairs; different electrode shapes and sizes; other shapes for the main body and tail sections of the array; and other geometrical arrangements of the electrodes, e.g., radial sectors with three or more electrodes. Regardless of the electrode arrangement, four electrodes
25 must be used for each impedance measurement, two electrodes between which current is injected, and two electrodes across which voltage is measured. They need not necessarily be physically inner and outer as shown in FIG. 2.

The electrodes 8 and 9 are made of an electrically conductive, self-adhesive material such as a hydrogel so that when the array is positioned
30 on the skin and pressed against it, the adhesive quality of the electrodes assures good skin fixation. Alternatively, adhesive material can be used at various positions on the main section 6 and/or the tail section 7 of the array for

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

20

fixation of the array. In order to assure impedance is measured in all regions of the breast, electrode arrays 5 are made in different sizes for use in women with different breast cup sizes.

The backing material of breast electrode array 5 must be flexible in all directions (for purposes of illustration a material flexible in all directions is, for example, cotton but not, for example, a material like polyester which when flexed in one direction becomes rigid in the transverse direction) in order to conform to the breast surface and ensure good electrode contact. The backing material must also allow for the deposition of conductive ink to provide the electrical pathways for the electrodes. An example of a material that meets all these requirements is Tyvek® Dupont polyethylene fibre. Shape conformity is further aided by cutouts or darts 11. The darts 11 can be placed at various positions at the inner edge of the main section 6, or the outer edge, or combinations thereof.

More accurate and consistently identical placement of electrode arrays on both breasts is aided by positioning the alignment marks 10 shown at four locations on the inner edge of the main section 6 of breast electrode array 5 over alignment marks put on the skin using positioning template 12 having a body made of flexible, transparent material 13, shown in FIG. 3. Placement of these marks is uniquely identified by one point (the centre of the nipple) and one angle or equivalently one axis (the vertical axis of the body). This axis can be identified by using a plumb line while the subject is standing or sitting erect, and marking a vertical axial line on the skin. Template 12 is positioned on the breast with central cutout 16 centered about the nipple. The template is then rotated so that lines 15 are parallel to the marked vertical axis of the body. Providing template 12 with several lines 15 facilitates vertically aligning lines 15 and the marked vertical axis of the body by using one or more of the lines 15 closest to the marked vertical axis of the body. The transparency of template 12 allows its reversal for use on both sides of the body. There are four small holes 18, two on vertical axis 14 and two on horizontal axis 17 which correspond exactly to the alignment marks 10 of breast electrode array 5. An ink or other mark is made on the skin surface through the holes 18 of the

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

21

positioning template **12**. The template is then removed and the electrode array is applied with its alignment marks **10** aligned with the ink marks on the skin.

FIG. 4 discloses breast electrode array **19**, which is a modification of breast electrode array **5** of FIG. 2. FIG. 4 also shows an implementation of electrode lead wiring **20** (conductive paths) and connectors **21**, the latter for insertion into a cable attached to the front end electronic module of the invention, to be described later. The darts **11** of breast electrode array **5** are not shown in breast electrode array **19**, but they can be beneficially used in the breast electrode array of FIG. 4. The tail section **23** of the breast electrode array **19** can be made angular as shown in FIG. 4 to point inwards toward the body midline in order to facilitate connection to the cable of the front end module that is positioned centrally on the subject or close to the upper mid-chest. Right and left side arrays differ in that their tails **23** are mirror images, each angled appropriately toward the body midline.

Breast electrode array **19** includes a special conductive path, terminating at connectors **25** and **26**, to form an electrical ground loop **24**. Ground loop **24** improves the isolation of current injection electrodes **28** from voltage measurement electrodes **29**. Moreover, ground loop **24** allows for an electrical test to confirm that right and left side arrays have been applied to the correct side. One limb of the ground loop **24** attaches to a terminal for connector **25** on arrays intended for the right breast; this same limb is removed from connector **25** and is attached to a terminal of one of the unused connectors **27** on arrays intended for the left breast. Testing for expected right or left side continuity of the ground loop **24** identifies right and left side arrays.

The array tail **23** may be longer or shorter, angled or straight, of various shapes (e.g., hour glass), and made narrower by reducing the separation of the conductive paths **20** or double-sided printing of the paths **20** with corresponding use of a double sided electrical connector. Alignment marks **30** are used identically to their counterparts **10** in breast electrode array **5** as shown in FIG. 2.

FIGS. 5 and 5A disclose an alternative, preferred breast electrode array **31** of the invention. Sixteen array arms **32** are shown (see FIG. 5), spaced around a body **32'**. Each array arm **32** is provided with a current

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

22

injection electrode **33** and voltage measurement electrode **34**. Other embodiments could have fewer arms, or more, narrower arms. The backing material **35** for electrode array **31** is thin, typically about .005 inch, is preferentially transparent, and when flexed in one direction becomes relatively inflexible in all other directions. The surface of this material must be printable with conductive ink and accept self-adhesive electrode material such as hydrogels. An example of such a material suitable for this invention is polyester film. The backing material **35** has a central cutout **36** through which cable retainer **62**, to be described later, fits. Breast electrode array **31** has a stiffening ring **37**, concentric with cutout **36**, attached to it. Stiffening ring **37** is flat, about 0.06 inch thick, and is 16-sided. Each of its sides is aligned with the base of an array arm **32**. Although not illustrated, the sharp junction **38** between each array arm is preferentially replaced by a small radius cutout to prevent tearing of backing material **35** at that point. Stiffening ring **37** is attached using a suitable adhesive or other means to breast electrode array **31** on the side meant to face the subject's skin. The free side of stiffening ring **37** has an adhesive applied to it so that it, in turn, will attach to the skin. There are a number of alignment marks **39** printed on breast electrode array **31**. These marks are matched to erasable markings applied to the breast, using, for example, template **12** as illustrated and discussed in FIG. 3 above, to ensure accurate positioning of the array to each breast. One of the alignment marks **39** has an arrow **40** associated with it to indicate that the axis defined by arrow **40** is to be parallel to the vertical axis of the body. Backing material **35** can also be provided with alignment holes **41** to accept pins of a cable retainer, in a manner to be described.

As illustrated in FIG. 5A current injection electrode **33** and voltage measurement electrode **34** are comprised of two components: a base layer of conductive ink **33'** and a conductive adhesive layer **33''**. One common conductive adhesive is hydrogel, used in applications such as electrocardiography. The hydrogel, which is liquid before it is cured, can be applied to the conductive ink electrode base layer in several ways. One method is to use a hydrogel whose surface tension properties cause it to have a relatively high affinity to conductive ink and low affinity to polyester. As such, the

hydrogel can be applied in liquid form where it will distribute evenly over the conductive base layer made the exact size and shape of the electrode. Following application, the hydrogel is cured to solidify. Another method uses adhesive gel foam pads with a cutout of the size and shape of the electrodes.

- 5 The gel foam pads are applied to the polyester to form a well with the conductive layer as its base. The well is filled with hydrogel, which is then cured. Another method uses solidified, cured sheets of hydrogel that are cut to proper electrode size and shape and applied to the conductive layer base. The non-skin side of backing material 35 has a thin, transparent layer of insulation, covering all of
- 10 that side of breast electrode array 31 except for an inner circular portion corresponding to the inner diameter 47 (shown as dashed lines) of stiffening ring 37 as shown in FIG. 6. The insulation shields the conductive paths from accidental contact with the subject's skin. The adhesive surfaces of stiffening ring 37 and electrodes 33 and 34 are protected before use by a removable
- 15 covering with a release liner.

FIG. 6 shows one example of electrical wiring of breast electrode array 31. Conductive paths 42, 43 and 44 are printed on the side of backing material 35 away from the subject's skin (non-skin side). Conductive paths 42 and 43 extend through through-holes (not illustrated) to the side of

20 backing material 35 toward the subject's skin (skin side) to form electrical connections with a generally identical conductive ink that forms the base layer of current injection electrodes 33 and voltage measurement electrodes 34 respectively.

- Conductive paths 42 and 43 connect on their other ends to
- 25 connector tabs 45. There are also 16 ground conductive paths 44, one each positioned between current injection electrodes 33 and voltage measurement electrodes 34 and their conductive paths 42 and 43, to enhance electrical isolation and reduce cross-talk between these circuit elements. Ground conductive paths 44 connect to connector tabs 46. Note the repeating sequence
- 30 of two adjacent current paths 42 connected to two adjacent connector tabs 45, an intervening ground path 44 connected to its connector tab 46, then two adjacent voltage paths 43 connected to two adjacent connector tabs 45, with the insertion of a ground path between all current and voltage connector tabs 45,

results in further reduction of cross-talk between current and voltage circuit sides. The trapezoidal shape of connector tabs **46** serve a special function, as will be described in the following section.

FIG. 7A discloses a flexible, flat ribbon cable pair **48**
5 constructed of separate ribbons **49** and **50** each of which contain 34 conductive paths, not shown in the figure, that terminate on one end at connector tabs **51** and **52** of the circular connector rings **53**. These rings have a central cutout **54** whose diameter is identical to substantially that of central cutout **36** of breast electrode array **31**. The conductive paths of ribbons **49** and **50** terminate at their
10 other end at separate rows of a standard two-row, 72-pin connector **55**, which in turn attaches to a mating connector of a front-end electronic module of the invention, to be described later. As is standard practice for the manufacture of flexible circuits, the ribbons **49** and **50** are polyimide material, copper is used for the conductive paths, and connector tabs **51** and **52** are copper with a tin/lead
15 coating. Each ribbon **49** and **50** has its thirty four conductive paths printed in standard double-sided manner. Sixteen of the conductive paths serve current injection electrodes, sixteen serve voltage measurement electrodes, and two conductive paths connect to electrical ground, although in general more ground connections could be used. Both surfaces of ribbons **49** and **50** are insulated
20 with a thin polyimide layer **56** except for an inner uninsulated portion of connector rings **53** defined by a diameter **57** at the outside edge of connector tabs **51**.

FIG. 7B provides detail of the electrical wiring of connector ring **53** and the adjacent portion of ribbon **49** or **50**. Double-sided printing of
25 conductive paths is indicated by solid lines **58** for one side and dashed lines **59** for the other side. One conductive path terminates in each connector tab **51**. However, there are only two connections **60** made by conductive paths with ground connector tabs **52**, leaving the remaining 14 ground connector tabs **52** to be connected in a manner to be described in the following section. Ribbons
30 **49** and **50** can also be provided with alignment holes **61**, as indicated in the figure, to accept alignment pins of a cable retainer, as described below. Two alignment holes **61** are indicated in FIG. 7B but more could be used. The position of such alignment holes could be different for ribbons **49** and **50** to

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

25

provide a method of detection and/or prevention of reversal of an electrode array, or right-left electrode array interchange.

A connector member is disclosed for attaching the breast electrode array 31 to each of the flexible ribbons 49 and 50. The connecting member comprises a retaining member to receive the electrode array and the flexible ribbons in electrical contact with respect to one another, and a clamping member to clamp the electrode array and flexible ribbons together and secure the electrical contact therebetween. In the embodiment illustrated in FIG. 8 the connector member is cable retainer 62. Cable retainer 62 has three components: a base part 63, a washer 64, and a fastening nut 65. These components are fabricated from a material such as, for example, Delrin® Dupont acetyl copolymer because of its strength, stiffness, hardness, dimensional stability, and electrically non-conductive properties. Other materials, with a similar combination of properties, could also be used. Base part 63 consists of a flat annular flange 66 and a central, hollow, threaded cylindrical tube 67. Annular flange 66 has, on its surface, two concentric ridges 68 and two alignment pins 69. These pins can be fabricated from a material such as Delrin® or a metal such as stainless steel. More detail of base part 63 is shown in FIGS. 9A-1 and 9A-2 where the same identification numbers as in FIG. 8 apply. As particularly shown in FIG. 9A-2 ridges 68 have tapered sides that facilitate alignment with matching and preferably tapered channels, such as channels 70 of washer 64 as illustrated in FIG. 9B-2.

Washer 64, as illustrated in FIGS. 9B-1 and 9B-2 has two circular channels 70 and two alignment holes 71. An alternative embodiment of washer 64 is washer 72, illustrated in FIGS. 9C-1 and 9C-2. In this embodiment washer 72 has two circular ridges 73 and 74 that form with the main body of washer 72 a channel-like formation, and two alignment holes 75. As illustrated in FIG. 9C-1 the outer ridge, ridge 73, is higher than the inner ridge, ridge 74.

The third component of cable retainer 62 of FIG. 8 is fastening nut 65. It has a knurled knob 76, flange 77, and interior thread 78.

FIG. 9D shows an assembled breast electrode array 31, flexible ribbon cable 48, and cable retainer 62 with its base part 63, washer 72, and fastening nut 65.

In operation, breast electrode array 31 is connected to the flexible ribbon cable pair 48 as follows. The threaded cylindrical tube 67 of base part 63 of cable retainer 62 is inserted into the central cutout 36 of breast electrode array 31 from the skin side of the array, the side that has the attached stiffening ring 37, with alignment pins 69 of base part 63 inserted through alignment holes 41 of breast electrode array 31. The diameter of annular flange 66 of base part 63 is slightly less than that of the inner diameter of stiffening ring 37 and the height of annular flange 66 is less than that of the stiffening ring in order to ensure that stiffening ring 37 makes contact with the skin of the breast.

At this point, the protective adhesive covering of stiffening ring 37 can be removed and breast electrode array 31, containing base part 63 within it, is centered about the nipple. Before stiffening ring 37 is pressed into firm contact with the skin, breast electrode array 31 is brought into correct rotational alignment. This is accomplished by directing arrow 40 of alignment mark 39 (see FIG. 5) upward toward the head, then superimposing all alignment marks 39 directly over the skin markings previously applied with the aid of a positioning template such as template 12 described in FIG. 3. Optionally, the assembly of the breast electrode array to the flexible ribbon cable can be completed before the array is attached to the breast.

Connector ring 53 of flexible ribbon cable 48 is then slipped onto cylindrical tube 67 of base part 63 so that the following conditions are satisfied: (1) the exposed electrode tabs 51 and 52 of connector ring 53 face electrode tabs 45 and 46 of breast electrode array 31; (2) alignment holes 61 of the connector ring 53 engage alignment pins 69 of base part 63; and (3) flexible ribbon cable 48 is oriented such that 72-pin connector 55 is directed toward the subject's head. Satisfying these conditions will cause electrode tabs 51 of connector ring 53 to fully overlap electrode tabs 45 of breast electrode array 31 and cause trapezoidal electrode tabs 52 of connector ring 53 to be staggered with and slightly overlap trapezoidal electrode tabs 46 of breast electrode array 31 making a continuous electrical path. This aspect of the invention has two features. Firstly, since electrode tabs 46 and 52 form a continuous electrical path between the two ground connections 60, shown in FIG. 7B, only two ground conductive paths are required. Secondly, it provides an electrical test of proper

application of connector ring 53 to breast electrode array 31 because any application other than the correct one, will cause a break (open circuit) in the continuous electrical path and indicate, as well, that electrode tabs 51 of connector ring 53 are not aligned correctly with electrode tabs 45 of breast electrode array 31. Choice of size, shape, and degree of overlap of mating electrodes tabs 46 and 52 establishes the desired degree of rotational misalignment sensitivity, and measuring the resistance of the conductive paths serving these electrode tabs could also be used to provide an indication of the degree of misalignment and the contact pressure. Other implementations of this technique are possible by varying the number and pattern of missing connections to ground electrode tabs, then relying on establishing a ground connection circuit that requires correct rotationally staggered alignment of ground electrode tabs on connector ring 53 and breast electrode array 31.

Following the attachment of connector ring 53 to cylindrical tube 67 of base part 63, washer 72 and fastening nut 65 are, in turn, applied to cylindrical tube 67. Washer 72 is rotated so that its alignment holes 71 engage into alignment pins 69 of base part 63, thereby preventing rotation of washer 72. Moreover, washer 72 (or washer 64) alone, or in combination with flexible ribbon cable 48 and breast electrode array 31, is of a height at least as great as that of alignment pins 69, as shown in FIGS. 9D and 9E. Fastening nut 65 can then be turned to bring washer 72 firmly into contact with connector ring 53. In this manner, electrode tabs 51 and 52 of connector ring 53 are brought in contact with electrode tabs 45 and 46 of breast electrode array 31. This contact is secured by the effects of the compressive force against the flexible polyimide material of connector ring 53 and the flexible polyester of breast electrode array 31 as they are clamped between the ridges 68 of base part 63 and the complementary ridges 73 and 74 of washer 72, or alternatively the complementary channels 70 of washer 64. The compressive force bends the flexible substrates causing them to act in the manner of a dish spring in which the ridges 68 of base part 63 are the fulcrum points of a circular bent beam as illustrated in FIG. 9E. This action also produces a desirable contact wiping action of the electrode tabs as the flexible substrates assume a slight dish shape under compression. The contacting surfaces of the washer and the

fastening nut of cable retainer **62** can be designed with matching bumps on one part and holes on the other, or staggered bumps on both surfaces, to provide tactile and audible guides to the degree of compression. Locking of bumps into holes, or abutment of surface bumps, could also provide additional assurance
5 against unscrewing.

Once breast electrode array **31** is connected to the flexible ribbon cable **48** in a correct orientation, and attached to the breast by the adhesive material on stiffening ring **37**, attachment of all electrodes **33** and **34** can proceed accurately and reproducibly. In particular, the action of stiffening
10 ring **37**, which is flat, is to force the skin of the attached breast into the same, flat plane. Therefore, each array arm **32**, as it originates from a straight side of stiffening ring **37** will, as it is gently pressed radially outward, easily flex and conform to the contour of the breast surface, while at the same time the arm becomes rigid and inflexible along any other direction but its radial contour
15 because of the nature of the polyester film, as previously described. The application process is completed by pressing and attaching self-adhesive electrodes **33** or **34** at the end of each array arm **32** (once their protective covering has been removed) to the skin in a true radial position. The combination of these features—the flattening of the skin by the stiffening ring,
20 the design of a many sided stiffening ring to provide each array arm with a straight axis around which to flex, the preferred bending of the array material in its initial direction of flexing as the array arm conforms to the breast surface, and conversely its rigidity in all other directions—all ensure consistent inter-electrode spacing (equal in the example used), and reproducible, accurate
25 side-to-side electrode positioning, all necessary conditions for the meaningful use of homologous electrical impedance analysis as described in this invention.

FIG. 10 discloses breast electrode array **79**, a modification of breast electrode array **31**, that shows alternative electrical wiring. In this
30 modification one of the array arms has been widened and elongated to form a connecting tail section **80** similar to that of breast electrode array **19** of FIG. 4. The positions of current injection electrode **81** and voltage measurement electrode **82** have not been changed to maintain, in this instance, the identical

geometrical pattern of all electrodes as in breast electrode array 31. Widening of the array arm allows conductive paths 83 and 84, from the remaining fifteen pairs of current injection electrodes 85 and voltage measurement electrodes 86 respectively, to be routed in connecting tail 80 along with conductive paths serving electrodes 81 and 82. Double-sided printing of conductive paths is indicated by solid lines for one side and dashed lines for the other side. All conductive paths terminate at connectors 86 and, in general, all the features attributed to tail section 23 of FIG. 4, such as the use of ground connectors 87 for confirmation of correct right and left side breast electrode array placement, are equally applicable here. The use of ground conductive paths for improved isolation of current injection and voltage measurement circuit sides, although not shown, could be implemented either as intervening conductive paths and/or areas of conductive ink.

FIGS. 11A and 11B disclose an alternative method of effecting multi-arm electrode arrays. In particular FIG. 11A discloses a basic four-arm electrode array 88. It has conventional adhesive hydrogel current injection electrodes 89 and voltage measurement electrodes 90 on thin, transparent polyester film. Each arm 91 of the array has alignment marks 92 and alignment holes 93. There is a central cutout 94 that in use is centered about the nipple. For simplicity of illustration, electrical wiring is not shown. Other basic arrangements, with fewer or more arms, combinations of different length arms, and arms equally or unequally rotated from one another, could be used to create various sized and shaped electrode arrays. In addition, there could be three or more electrodes on each arm 91 to measure impedance radially or in other geometric configurations.

FIG. 11B shows a plan view, electrode side, of the assembly of four of the four-arm electrode arrays 88 into a sixteen-arm electrode array 95. Electrode arrays 88 are held together by engaging their cutouts 94 over the threaded hollow cylinder 97 (bottom only can be seen) of array retainer 96, rotating them into predetermined positions by further engagement of their alignment holes 93 with alignment pins 98 (bottom only can be seen) of array retainer 96, followed by clamping with a washer and nut over threaded hollow cylinder 97. The bottom of array retainer 96 is similar to stiffening ring 37 in that

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

30

its bottom surface is generally flat and stiff with an adhesive covering for providing initial attachment of the assembly to the skin. For reasons stated for stiffening ring 37 of breast electrode array 31, array retainer 96 forces the skin surface attached to it into a flat plane. Correct positioning of electrode array 95
5 on the breast is obtained by overlying its alignment marks 92 with ink marks placed on the skin with a positioning template, as previously described.

In general, electrodes in various disclosures herein have been depicted as rectangular, and electrode pairs positioned side-by-side. A number of other configurations could beneficially be used, including electrodes of
10 various shapes including but not limited to circular, ovoid, annular, and C-shaped. Current injection and voltage measurement electrodes need not be of similar shape, nor be the same size or be side by side. For example, a C-shaped voltage measurement electrode and a small, circular current injection electrode positioned between the open ends of the C-shaped voltage
15 measurement electrode may have advantages of size and effectiveness.

IMPEDANCE DATA ACQUISITION

FIG. 12 discloses a block diagram of the data acquisition and
20 analysis apparatus 99 for automatically measuring, processing and analyzing impedance data. For the purposes of illustration, the apparatus 99 will be described as employed for screening, locating and diagnosing breast cancer. However, it should be recognized that the method and apparatus of the invention could be employed in a similar manner for screening or diagnosis at
25 other body sites and for other conditions and diseases. Breast electrode arrays 100 have, for this example, sixteen pairs of electrodes as in the preferred breast electrode array 31 of FIG. 5. As previously described, the four electrode technique is used to measure electrical impedance (or its reciprocal, admittance). A continuous 50 kilohertz sine wave current of constant amplitude I
30 is applied between two current injection electrodes in the outer circumference 101 of an electrode array, and the resultant voltage V is measured between two voltage measurement electrodes in the inner circumference 102 of the electrode array. The positioning of current electrodes in an outer circumference,

and voltage electrodes in an inner circumference is not exclusive for the invention; many other arrangements and configurations of electrodes could be used. Use of a 50 kilohertz sine wave is standard practice for many bioimpedance applications, but there is an extended range of useable frequencies and, to a lesser degree, other waveforms. Impedance Z is calculated from $\frac{V}{I}$. As will be described later, with the illustrated embodiment,

three hundred and thirty such impedance values are obtained (scanned) for each breast.

Apparatus 99 has as its major components front-end module 103, main module 104, and laptop PC 105. There is also a printer 106 for a hard copy of reports and results. Within front-end module 103 there is a right multiplexer 107 and a left multiplexer 108. These multiplexers provide connections to the right and left breast electrode arrays respectively. For each measurement, four connections are made at a time, two to current injection electrodes in outer circumference 101 of a breast electrode array and two to voltage measurement electrodes in inner circumference 102 of the same array. As presently performed, all three hundred and thirty measurements are completed on one side before the measurement process begins on the other side. There are many other possibilities so long as only one side is activated at a time; for example, a routine could be followed that alternated between a single measurement on one side, then the homologous measurement on the other side. The selections of the four connections for measurement are given by multiplexer controller for the front-end module (multiplexer controller FEM) 109 that provides digital address control to right and left multiplexers 107 and 108.

There are five sub-modules 110 to 114 within main module 104. The current invention discloses a multiplexer controller main module (multiplexer controller MM) 110 with a 12-bit counter and three EEPROM chips that contain blocks of words (i.e., "memorized" electrode selection patterns, such as, for the illustrated embodiment, the sequence and pattern illustrated in FIG. 13, as discussed below) used primarily for front-end module multiplexer electrode selection and control. Using a multiplicity of words from the EEPROM chips activated rapidly by the 12-bit counter, multiplexer controller MM enables

the three hundred and thirty impedance measurements to be completed quickly (less than thirty seconds in the present invention). Operation of impedance measuring module 111 is controlled generally by laptop PC 105 by RS232 signals through its serial port. PC interface board 112 connects to both the serial and parallel ports of laptop PC 105. The parallel port is used for general control of power supplies and communication with multiplexer controller MM 110. In the example provided both the serial and parallel ports of laptop PC 105 are used. Consequently, PC interface board 112 has a serial port duplicator to provide connection to printer 106. Regulated power to the various sub-modules is supplied by power supply 113 and regulators 114. Electrical isolation is obtained at isolation interfaces 115 by optocouplers and, at power supply 113, by dc-to-dc voltage conversion.

The present invention discloses a method by which two identical multiplexers can be tested by reversely operating one of them. FIG. 12A shows an example of two identical multiplexers, multiplexer 200 and multiplexer 201, generally functioning to switch four wires at their inputs to a multiplicity of combinations of four of the thirty two wires available at their outputs. To perform the test, the outputs of the multiplexers are connected together. Multiplexer 201, which is reversely operated, has its four inputs connected to calibration load 204, here a simple RC network. As multiplexer controller 205 simultaneously controls the multiplicity of output selections of the multiplexers, the impedance of calibration load 204 is read by impedance measuring module 203 at the input of multiplexer 200. For proper multiplexer operation, the load value measured must remain constant and equal to the calibration load for all multiplexer output combinations. If this is not so, then at least one of the multiplexers is not functioning properly and needs repair. Since front end module 103 of the present invention contains identical right and left multiplexers, apparatus 99 can be configured and switched as required into a multiplexer test mode as described.

An electrode array numbering convention has been established in which electrode pairs are numbered clockwise one to sixteen for the right breast, with the uppermost electrode pair numbered one, and counterclockwise in similar fashion for the left breast so that mirror-imaged

electrode pairs will always be compared. Current and voltage electrode pairs are functionally single electrodes, so if each pair is considered as one of n electrodes, then the number of impedance measurements required between such electrodes to obtain a matrix of impedance values is $(n-1) \times (n-1)$.

- 5 Therefore, a set of $15 \times 15 = 225$ measurements are required for a sixteen (pair) electrode array. This set is obtained as follows: Current is applied between the outer electrodes of electrode pairs 1 and 2 and then, in turn, the voltage between the inner electrode of electrode pair 1 and all other inner electrodes are measured, i.e., $V_{1,2}, V_{1,3} \dots V_{1,16}$. Dividing each of these voltages by $I_{1,2}$, the
- 10 current between outer the electrodes of electrode pairs one and two, gives the first fifteen impedance values. Current is next applied between the outer electrodes of electrode pairs one and three, $I_{1,3}$, which will create a new pattern of electric field potentials. Then, the voltage is again measured between the inner electrode of electrode pair 1 and all other inner electrodes ($V_{1,2}, V_{1,3} \dots$
- 15 $V_{1,16}$). Dividing each of the voltages by $I_{1,3}$ gives the next fifteen impedance values. This process is repeated for current applied between the outer electrodes of electrode pairs one and four, one and five, ..., one and sixteen, to produce, finally, fifteen sets of fifteen impedance values. Placing these impedance values (elements) in a fifteen-row by fifteen-column grid results in
- 20 an impedance matrix.

There is a special subset of fifteen impedance values in the 225 element set – those that use the same pair of electrodes for current injection and voltage measurement; for example, current $I_{1,13}$ applied between the outer electrodes of electrode pairs 1 and 13, and voltage $V_{1,13}$ measured

25 between inner electrodes of the same electrode pairs gives impedance

$$Z = \frac{V_{1,13}}{I_{1,13}}$$

Impedances in this subset are called Z_{same} type impedances.

They are indicated by $Z_{1,2}, Z_{1,3}, \dots, Z_{1,16}$. There is additional value, as will be disclosed later under Data Analysis, in measuring all other possible Z_{same}

- 30 impedances, as listed below:

5

FIG. 13A discloses a method in a single display screen 116 of laptop PC 105 of real-time monitoring of acquisition of impedance data, reviewing any of the 660 impedance values obtained (i.e., 330 measurements for each breast), and displaying the occurrence of measurement errors. Each of the 330 impedance measurements for the right and left breasts is represented by a pixel 117, here depicted as a square, but not limited to this form. As further illustrated by the outline square 119' of FIG. 13B, the bottom 15 x 15 pixels on either side are the two hundred and twenty five measurements used to form the impedance matrix. Included in this, on the diagonal of the square, are fifteen Z_{same} measurements, indicated at 117' by squares with an "X." The sloping top section 117'' represents the remaining one hundred and five Z_{same} measurements (filled with an "X") needed to complement the fifteen Z_{same} values within the impedance matrix. Initially, all pixels in FIG. 13A are blank. As each value is obtained, first for the right breast, pixels fill in starting at the lower right

corner pixel 118, and then continue to fill in the bottom row from right to left (this row represents current injected between electrodes one and two, and voltage measured between one and two, one and three, ..., one and sixteen). Pixel 119, at the next row higher is filled next, then the process continues as this row is

5 filled from right to left (this row represents current injected between electrodes one and three, and voltage measured between one and two, one and three, ..., one and sixteen). The process is repeated until the fifteenth row, starting with pixel 120, has been completed (this row represents current injected between electrodes one and sixteen, and voltage measured between one and two, one

10 and three, ..., one and sixteen). These two hundred and twenty five pixels, as noted above, represent the impedance matrix. Filling in continues in similar manner for the remaining one hundred and five Z_{same} measurements, starting with pixel 121, filling in from right to left, until the 330th pixel 122 is filled. Real time error checking of measurement is performed for factors such as

15 consistency and fit within a range of expected values, and errors are indicated dynamically at their associated pixels during the filling process. Shading or color coding is used to differentiate those pixels (measurements) with successful measurements from those detected with errors. The entire process, including error checking, takes less than 30 seconds.

20 Since both breast electrode arrays are applied before testing, impedance measurement and consequently pixel filling begins for the left breast virtually immediately after the right breast is completed. Filling proceeds in a mirror image of the sequence for the right breast, starting at pixel 123 in the lower left corner, then running along rows from left to right. The display is made

25 to unfold in this manner to convey a sense of homologous side-to-side measurement. Upon completion of the impedance scan, any measurement can be reviewed in window 124 by bringing the arrow cursor over its corresponding pixel and clicking. The window indicates the current injection and voltage measurement electrodes used, and displays the values of resistance and

30 reactance. Pixels corresponding to any measurements that, according to the error-detecting algorithms of the invention are inconsistent or outside of expected limits for either normal or diseased tissue (generally determined by clinical data), are indicated by color or shading, here as black. Bringing the

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

36

arrow cursor over such a pixel and clicking will display a window with a text message indicating the electrode(s) likely responsible for the problem.

DATA ANALYSIS

(A) THE DIFFERENCE IMPEDANCE MATRIX

The breast can be considered as a non-homogeneous, electrically conducting object with $M+1$ electrode pairs (to be referred to in this discussion simply as an "electrode," one that can be used for both current injection and voltage measurement without electrode polarization). One electrode is assigned as the reference electrode with zero potential. The current at the reference electrode is the sum of the currents that are applied to the other M electrodes. The impedance matrix \mathbf{Z} relates the currents I_i , the current through the i th electrode, and the voltages V_i , the potential difference between the i th electrode and the reference electrode, where $i=1, 2, 3, \dots, M$, is as follows:

$$\begin{bmatrix} V_1 \\ V_2 \\ V_3 \\ \vdots \\ V_M \end{bmatrix} = \mathbf{Z} \times \begin{bmatrix} I_1 \\ I_2 \\ I_3 \\ \vdots \\ I_M \end{bmatrix}$$

which can be condensed as $\mathbf{V} = \mathbf{Z} \times \mathbf{I}$.

For an object with $M+1$ electrodes as described above, the impedance matrix \mathbf{Z} is defined as an $M \times M$ matrix:

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

37

$$Z = \begin{bmatrix} Z_{11} & Z_{12} & Z_{13} & \cdots & Z_{1M} \\ Z_{21} & Z_{22} & Z_{23} & \cdots & Z_{2M} \\ Z_{31} & Z_{32} & Z_{33} & \cdots & Z_{3M} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ Z_{M1} & Z_{M2} & Z_{M3} & \cdots & Z_{MM} \end{bmatrix}$$

Each matrix element Z_{ij} ($i, j = 1, 2, 3, \dots, M$) is equal to $\frac{V_i}{I_j}$ when all

currents except the current at the j th electrode are equal to zero. In a given subject, the impedance matrix Z is unique for a given pattern of breast electrodes and therefore represents the "signature" of the breast. Associated with certain types of matrices, including the impedance matrices as structured in the present invention, are characteristic values called eigenvalues, and characteristic vectors called eigenvectors. They are characteristic in the sense that by mathematical analysis each 15×15 impedance matrix, in the present example, can be represented by a set of fifteen numbers, i.e., fifteen eigenvalues, that are unique to that matrix. Furthermore, associated with each eigenvalue is a unique 15D vector, its eigenvector. Since the eigenvalues and eigenvectors characterize the matrix, and impedance is sensitive to tissue changes resulting from disease, the present invention uses eigenvalues and eigenvectors as a means of detecting and diagnosing disease states. This is applicable to either a Z matrix, or R and X_c matrices, if Z is resolved into its resistive and capacitive reactive components respectively. The number of eigenvalues and eigenvectors available for this purpose will vary with the size of the impedance matrix, increasing as the number of electrodes used in the array becomes larger.

A method of using the 15×15 impedance matrix for diagnosis is now disclosed. It is based on homologous matrix comparison between the right and left breasts by obtaining an Absolute Difference Matrix (ADM) and a Relative Difference Matrix (RDM). In order to calculate the ADM, the matrix with lower

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

38

mean impedance (or R or X_c) value is identified, as it is the side more likely to have malignant cells. The ADM is obtained by subtracting element-by-element the impedance matrix with the lower mean value from the matrix with the higher mean value. The Relative Difference Matrix is obtained by calculating relative differences between the two matrices element-by-element. The resulting matrices (ADM and RDM) can be characterized and used in the following ways for diagnosis assuming that clinical studies using these methods have established statistically significant norms and thresholds:

- (1) By calculating the ADM and RDM matrix norm (a standard mathematical method of characterizing magnitude of matrix elements with a single number). A norm higher than a pre-established threshold is an indicator of a malignant tumor in the breast with the lower mean impedance value.
- (2) By calculating the ADM and RDM matrix determinant. A determinant higher than a pre-established threshold is an indicator of a malignant tumor in the breast with the lower mean impedance value.
- (3) By obtaining the sum of all the elements in an ADM and RDM. A sum higher than a pre-established threshold is an indicator of the malignant tumor in the breast with the lower mean impedance value.
- (4) With a 2D plot showing sums of elements in ADM (or RDM) columns. This will provide information regarding the location of the tumor because columns with higher values indicate a higher probability of the tumor being in the vicinity of the corresponding electrode.
- (5) With a 3D matrix plot showing the absolute (in the case of ADM) or relative (in the case of RDM) difference magnitudes as a function of the location of the element in the matrix.

(b) SUM OF ALGEBRAIC BIN DIFFERENCES

The present invention can also use the special set of impedance values, referred to previously as Z_{same} , as a means of detecting and diagnosing disease states. This set, for a sixteen pair electrode array, has 120 elements (see FIG. 13). Homologous Z_{same} impedance measurements (and all other Z measurements) for normal subjects have some minor differences because there are always small anatomic or physiologic side-to-side differences. These normal variations, however, do not mask larger differences that result when one side is affected by a disease that changes its electrical properties. One method of analysis in the present invention uses a metric, known herein as Sum of Algebraic Bin Differences (SABiD). The SABiD is obtained as follows. The minimum and maximum values of the two hundred and forty Z_{same} impedance measurements (one hundred and twenty per side) are used to define the impedance range for that subject, then the range is subdivided into twelve (or other number of) equal, smaller sized ranges called bins. Bins for the present invention are numbered one to twelve, and the two hundred and forty impedance values are assigned the bin number into whose range they fall. The numbering system is specified such that bin one contains the lowest impedance values, proceeding through to bin twelve that contains the highest impedance values. The algebraic bin difference is then taken between each of the one hundred and twenty homologous Z_{same} sites. Since the location of a cancer will not, in general, be known, a convention is established wherein the left bin number is subtracted from the right bin number. The one hundred and twenty algebraic bin difference values are added to give SABiD. The presence of a cancer in a breast will cause a decrease in impedance of some quantity of Z_{same} measurements on that side. This will manifest as correspondingly lower bin numbers for that side and therefore greater bin differences. Greater bin differences will add to give a larger SABiD value. A SABiD value higher than a pre-established threshold is an indicator of a malignant tumor. The pre-established threshold is generally determined by clinical data comparing the ranges of SABiD values from subjects with no breast disease to the range of SABiD values from subjects with diagnosed breast disease. Expressing impedance values by their bin number normalizes them and validates intersubject comparison of SABiD.

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

40

Using the convention for subtraction indicated, the SABiD value will be negative for tumors in the right breast, and positive for tumors in the left breast.

An alternative method of bin allocation is the use of minimum and maximum of the one hundred and twenty Z_{same} impedance values for each side, thereby defining the impedance range, and the limits of each bin, separately for each side. Bins are again numbered one to twelve in our example, and the one hundred and twenty impedance values on each side are assigned the appropriate bin numbers related to their side. Calculation of SABiD then proceeds as before.

(c) SECTOR NODE COUNTS

Breasts can be represented as circles (or other encircling loci) in the frontal plane, and the Z_{same} impedances between electrode pairs drawn as chords of the circle at the positions of the electrode pairs. Impedance magnitudes are assigned bin numbers. However, since a basis of the detection method disclosed herein is homologous comparison between right and left breasts, a preferred plot would indicate these differences. Therefore bin numbers for homologous chords are compared, subtracting the bin number of the chord from the right breast from the bin number of its homologous match in the left breast. If the bin numbers are equal, no chord is plotted; if they are different, the chord is plotted on the side that has the lower bin number. The bin differences will be negative for plots in the right breast, and positive for plots in the left breast, according to the right side minus the left side convention adopted. A bin difference chord plot **125** for a sixteen-pair electrode array is shown in FIG. 14. Bin differences **126** are color coded in shades of grey with the smallest difference, labelled "Bin Diff.: 1", the lightest shade and the largest bin difference, labelled "Bin Diff.: 9", shown as black. The data used to construct this plot are representative of changes occurring with a cancer in the upper inner quadrant of the right breast. As indicated above, by following increasingly darker shades, the eye is led to areas of larger bin differences that are produced by the lower impedance of neoplastic cells; in this case, the upper inner quadrant. It is again emphasized that this is not an image of the structure of the underlying

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

41

breast, and indeed the complexity and impracticality of attempting to construct impedance images are purposely avoided. Instead, a multiplicity of impedance measurements are obtained from precisely homologous sites in the left and right breasts, and differences only are graphically represented using the concept of bin difference chords.

The present invention discloses the use of sector node counts (displayed at 127), as a numerical indicator of breast cancer location that improves upon the visualization offered by chord plots. This method of analysis starts with a bin difference chord plot and considers each electrode voltage/current pair as a node that has a given number of chords converging on it. Counting the total number of chord convergences at a node is weighted in the following manner. A count of one is added at the node for all its convergent chords with bin difference one, a count of two is added at the node for all its convergent chords with bin difference two, and so on for higher bin difference chords, to give a final sum as the count of weighted convergences at that node. In the example of FIG. 14 the circular breast representation is divided into quadrants, although the number of sectors could be increased for greater spatial definition. For a 16 pair array, there are five nodes per quadrant, including the border nodes (border nodes appear twice in the count, i.e., in adjacent quadrants). Adding the node counts for the five included nodes gives a total node count for that quadrant (for example, -178 for quadrant 128). The quadrant with the highest node count indicates the tumor location, here the upper inner quadrant of the right breast. Node count sign is according to the right minus left side subtraction convention noted above.

(D) PIXEL IMPEDANCE DISPLAYS AND PIXEL EQUALIZATION

Another disclosure of the present invention reveals an effective and reliable method for displaying the distribution of tissue impedance, in the described example, in the frontal plane from data such as the one hundred and twenty Z_{same} values obtained from sixteen pairs of electrodes uniformly distributed along the circumference of a circle. The display method is based on digitization of the circular region into a 17 x 17 pixel grid (spatial resolution) as

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

42

shown in FIGS. 15A and 15B. Eight-bit (256 levels) shading or coloring is used for intensity resolution. Assuming equal distribution of the measured impedance along each chord, and recognizing that there will be different lengths of a chord (chord segment) within various pixels, and different numbers of chords through various pixels, the impedance intensity or value for a pixel can be calculated. A display of all such pixels is a pixel impedance plot. Pixel impedance plot (PIP) 129 of FIG. 15A is a special case in which all Z_{same} values have been made identical. The large variation in pixel intensity in PIP 129 demonstrates that since the total contribution of chords to various pixels is not uniform, a method for pixel equalization is necessary. As noted, a chord segment is the length of a chord within the boundaries of a pixel. For example, chord 130 of PIP 129, between electrode pairs three and eleven, passes through thirteen pixels, of which the first and last pixels have small chord segments and the other 11 pixels have equal and larger segments. The larger chord segments are, in fact, the diagonals of the pixels, which is the longest possible length within the square. If a unit square is assumed, then the diagonal segment is the square root of 2 = 1.414. Therefore chord 130 contributes 1.414 chord segments to each of the eleven pixels through which it passes. Other chords, to varying degrees, pass through these same eleven pixels, contributing chord segments to each pixel to give the total chord segments for a given pixel. With the sixteen pair electrode model the maximum total chord segments for any pixel is 12.44 and the minimum is 0.014. These values are derived from equations that give, for each chord, its chord segment contribution to each pixel, then summing the total chord segments for each pixel. For digital 8-bit visualization a scale factor of 20.50 (255/12.44) is used to map the range of 0 to 12.44 to 0 to 255. This changes the value for the maximum total chord segments from 12.44 to 255 (12.44 X 20.50) and the minimum from 0.014 to 0.287 (0.014 X 20.50). In FIG 15A a grey scale is used, with 0 total chord segments assigned black and 255 total chord segments assigned white.

FIG. 15B gives a numerical version 134 of PIP 129 in which the value of each pixel is shown (recall that impedance values are equal). The values in FIG. 15B have had the scale factor of 20.50 applied to them. If the

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

43

boundary pixels (the pixels that are partially inside and partially outside of the circle) are not considered, then the maximum total chord segments occur at pixel 131 at the centre of PIP 129, and equals for this example where all Z_{same} values are identical, 187. The minimum occurs at the four pixels 132 beside centre pixel 131, each with value of 53. The highest pixel total chord segment value (255) occurs at the eight boundary pixels 133 that are partially inside and partially outside the circle. The reason for this relates to the large number of chords passing through the eight boundary pixels and the relatively long chord segments falling inside them. Even allowing for the fact that 10.5% of boundary pixels 133 lie outside the circle, the adjusted value of 228 remains the largest one. Dividing a pixel impedance plot by the data of FIG. 15B results in an equalized pixel impedance plot. Equalizing PIP 129 produces equally shaded pixels throughout, thereby reflecting the true pixel impedance values.

Since the present invention uses side-to-side homologous comparison of Z_{same} data to diagnose disease, pixel difference impedance plots can be constructed by subtracting homologous pixel values, right side minus left side (maintaining the convention previously used) then plotting the pixel difference on the side with the lower pixel value. This is termed an algebraic difference PIP. An unequalized algebraic difference PIP 135 is shown in FIG. 16A. This plot is of the right side only, and was obtained using the same data as for FIG. 14; i.e., data reflecting a cancer in the upper inner quadrant of the right breast. In pixel difference plots, the grey scale is coded so that zero pixel difference is assigned white and maximum pixel difference, which is scaled to 255, is assigned black. FIG. 16B shows a pixel equalized version 136 of the algebraic difference PIP 135, to demonstrate the resultant improvement in clarity with which homologous impedance differences can be delineated and localized.

As an alternative to subtracting homologous pixel difference (algebraic difference), a relative homologous pixel difference such as:

$$\frac{(\text{value right side} - \text{value left side})}{(\text{smaller value})}$$

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

44

can be calculated, equalized, and plotted, as previously described, and is referred to as a relative difference PIP.

The range of pixel impedance difference can be scaled with a scale factor, derived separately for algebraic difference PIPs and for relative difference PIPs. The respective scale factors are derived from the greatest observed pixel difference (algebraic or relative) observed in a large sample population, such that the difference when scaled would have the maximum intensity level of 255. Therefore, any other subject's pixel differences would have lesser levels when scaled, thereby allowing valid, consistent intersubject comparison of impedance differences.

Even though the foregoing development used 2-dimensional plotting of equalized pixel difference impedance plots, a strength of the technology is that 3-dimensional impedance differences are revealed because of the natural 3-dimensional flow of current in volume conductors. It is as if each pixel is a window to localized impedance changes in a volume of tissue extending beyond its plane.

(E) SUM OF ALGEBRAIC PIXEL DIFFERENCES (SAPiD)

Two metrics, sum of algebraic pixel differences (SAPiD) and sector pixel counts, analogous to SABiD and sector node counts from the impedance bin difference method, can be obtained. SAPiD is the sum of homologous algebraic pixel differences of equalized right and left PIPs, pixel by corresponding homologous pixel, and serves the same function as SABiD; i.e., a SAPiD value higher than a pre-established threshold (generally determined by clinical data) is an indicator of a malignant tumor and, using the convention for subtraction indicated previously, the SAPiD value will be negative for tumors in the right breast, and positive for tumors in the left breast. The dynamic range, and therefore the probable diagnostic usefulness, of the SAPiD metric is much larger than that of SABiD. The latter generally uses up to a 16-level bin; for SAPiD, 256 levels are easily used.

(F) SECTOR PIXEL COUNTS

An indication of tumor location is provided by using either algebraic difference or relative difference PIPs, and summing pixel values in each sector, usually quadrants of a circle in conformity with mammography practice. For purposes of this application, this is called the sector pixel count. The quadrant with the highest sector pixel count gives the probable location of the tumor, given that SAPID exceeds a pre-established threshold. Sector pixel counts use equalized data, and therefore can be expected to more accurately locate a tumor than sector node counts. Sector pixel counting may be performed in delineated areas of the circle other than its sectors to "focus in" on a suspicious area, much in the same way magnification views of suspicious areas are taken in X-ray mammography.

The concepts of pixel impedance plots, pixel equalization, pixel difference impedance plots, sum of algebraic or relative pixel differences, and sector pixel counts have been disclosed using as illustration impedance data obtained from 16 pairs of electrodes uniformly distributed in a circle, and digitization of the circular region into a 17 x 17 pixel grid. These disclosures apply as well to data obtained from greater (or lesser) numbers of electrodes, the use of larger number of pixels for greater spatial resolution, more levels of pixel shading or coloring (e.g., 12-bit or 16-bit) for higher intensity resolution, and to non-uniformly distributed electrodes that may be arranged in circular or other geometrical configurations.

It can be appreciated that variations to this invention would be readily apparent to those skilled in the art, and this invention is intended to include those alternatives.

WE CLAIM:

1. An electrode array for diagnosing the presence of a disease state in a living organism, said electrode array comprising:
 - a) a flexible body;
 - b) a plurality of flexible arms extending from the body; and
 - c) a plurality of electrodes provided by the plurality of flexible arms, wherein the electrodes are arranged on the arms to obtain impedance measurements between respective electrodes.
2. An electrode array according to claim 1 wherein the plurality of flexible arms are spaced around the flexible body.
3. An electrode array according to claim 2 wherein each of the plurality of flexible arms is provided with an electrode pair.
4. An electrode array according to claim 3 wherein the flexible body is provided with a stiffening member adapted to flatten part of the tissue of the living organism being diagnosed.
5. An electrode array according to claim 4 wherein the stiffening member is in the form of a ring.
6. An electrode array according to claim 4 wherein the stiffening member includes adhesive for fixation to the skin.
7. An electrode array according to claim 1 wherein each electrode comprises an adhesive for fixation to the skin.
8. An electrode array according to claim 7 wherein the adhesive is hydrogel.

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

47

9. An electrode array according to claim 7 wherein the adhesive is a gel foam pad.
10. An electrode array according to claim 9 wherein the gel foam pad forms a well that is filled with hydrogel.
11. An electrode array according to claim 1 wherein the flexible body and the flexible arms are comprised of a polyester film.
12. An electrode array according to claim 1 further comprising means extending at least partially between the electrodes to at least partially electrically isolate the electrodes from each other.
13. An electrode array according to claim 12 wherein said means comprises a ground conductive path.
14. An electrode array according to claim 13 wherein each of the plurality of flexible arms is provided with an electrode pair and each electrode pair is comprised of a current electrode and a voltage electrode.
15. An electrode array according to claim 14 wherein the ground conductive path extends at least partially between the current electrode and voltage electrode.
16. An electrode array according to claim 15 wherein each electrode is connected to an associated terminal by a conductive path.
17. An electrode array according to claim 16 wherein the ground conductive path extends at least partially between the conductive paths of respective electrodes to at least partially electrically isolate the conductive paths from each other.

18. An electrode array according to claim 17 wherein the ground conductive path extends at least partially between the terminals of respective electrodes to at least partially electrically isolate the terminals from each other.

19. An electrode array for diagnosing the presence of a disease state in a living organism, said electrode array comprising:

- a) a flexible backing material;
- b) a plurality of electrodes spaced around the backing material;
- and
- c) means extending at least partially between the electrodes to at least partially electrically isolate the electrodes from each other.

20. An electrode array according to claim 19 wherein said means comprises a ground conductive path.

21. An electrode array according to claim 20 wherein the plurality of electrodes comprise electrode pairs spaced around the backing material, and each electrode pair comprising a current electrode and a voltage electrode.

22. An electrode array according to claim 21 wherein the ground conductive path extends at least partially between the current electrode and voltage electrode.

23. An electrode array according to claim 22 wherein each electrode is connected to an associated terminal by a conductive path.

24. An electrode array according to claim 23 wherein the ground conductive path extends at least partially between the conductive paths of respective electrodes to at least partially electrically isolate the conductive paths from each other.

25. An electrode array according to claim 24 wherein the ground conductive path extends at least partially between the terminals of respective electrodes to at least partially electrically isolate the terminals from each other.

26. A method of confirming whether an electrode array for use in diagnosing a part of a living organism has been properly connected to an electronic module, the electrode array comprising a conductive path and a connector to link the conductive path to the electronic module, the method comprising:

- a) attaching the conductive path to a terminal of the connector;
- b) connecting the electrode array to the electronic module using the connector; and
- c) testing whether the conductive path is properly connected to the terminal of the connector.

27. A method according to claim 26 wherein the conductive path comprises a ground loop.

28. A method according to claim 27 wherein the terminal can be selected from a plurality of terminals of the connector.

29. A method according to claim 28 wherein the part of the living organism to be diagnosed is a breast of a person, and the conductive path is attached to a connector representing either the right or left breast.

30. A template for positioning an electrode array on a part of a living organism to be diagnosed for the presence of a disease state, the template comprising:

- a) a body having a plurality of spaced parallel lines; and
- b) at least two alignment marks positioned on the plurality of spaced parallel lines.

31. A template according to claim 30 wherein the body is elongate in a direction perpendicular to the parallel lines.

32. A template according to claim 31 wherein the body has at least one line extending perpendicular to the parallel lines.

33. A template according to claim 32 further comprising at least two alignment marks positioned on the line extending perpendicular to the parallel lines.

34. A template according to claim 33 wherein the body presents an opening through which at least a portion of the part of the living organism to be diagnosed is visible.

35. A template according to claim 34 wherein the alignment marks are spaced around the opening.

36. A template according to claim 35 wherein the body is comprised of a flexible and transparent material.

37. A method of positioning an electrode array on a part of a living organism to be diagnosed for the presence of a disease state, the electrode array positioned using a template, the template comprising a body having a plurality of spaced parallel lines and at least two alignment marks positioned on the plurality of spaced parallel lines, and the electrode array having at least two alignment marks corresponding to the alignment marks presented by the template, the method comprising:

- a) marking the living organism on or near the part to be diagnosed with a line;
- b) placing the positioning template on the part to be diagnosed and aligning at least one of the spaced parallel lines to the line marked on the living organism;

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

51

- c) marking on the living organism the location of the alignment marks of the template; and
- d) positioning the electrode array on the part to be diagnosed by aligning its corresponding alignment marks to the markings on the living organism from the template.

38. A method according to claim 37 wherein the template body has at least one line extending perpendicular to the parallel lines and at least two alignment marks positioned on such line.

39. A method according to claim 38 wherein the template body presents an opening through which at least a portion of the part of the living organism to be diagnosed is visible.

40. A method according to claim 39 wherein the alignment marks are spaced around the opening.

41. A method according to claim 40 wherein the line marked on the living organism is a vertical axis of the living organism.

42. A connecting member for connecting an electrode array for diagnosing the presence of a disease state in a living organism to a connector that electrically links the electrode array to an electronic module, the connector member comprising:

- a) a retaining member to receive the electrode array and connector in electrical contact with respect to one another; and
- b) a clamping member to clamp the electrode array and connector together and secure the electrical contact therebetween.

43. A connecting member according to claim 42 wherein said clamping member comprises a compressive member to apply a compressive force to the electrode array and connector.

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

52

44. A connecting member according to claim 43 wherein the retaining member comprises a base and a projection extending from the base over which a portion of the electrode array and connector fit.

45. A connecting member according to claim 44 wherein the clamping member further comprises a washer to be positioned over the projection extending from the base of the retaining member to engage the electrode array and connector.

46. A connecting member according to claim 45 wherein the base of the retaining member comprises at least one ridge extending from the base to engage the electrode array and connector on an opposite side from the washer.

47. A connecting member according to claim 45 wherein the projection is a threaded tube and the compressive member is a fastening nut.

48. A connecting member according to claim 47 wherein the base of the retaining member comprises at least two concentric ridges extending from the base to engage the electrode array and connector on an opposite side from the washer.

49. A connecting member according to claim 48 wherein the base further comprises alignment pins to ensure that the electrode array and connector are in correct electrical contact with respect to one another.

50. A connecting member according to claim 48 wherein the washer is provided with at least one channel adapted to fit therewithin the respective concentric ridges extending from the base.

51. A connecting member according to claim 48 wherein the washer is provided with at least two channels with each channel adapted to fit therewithin at least one of the ridges extending from the base.

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

53

52. A connecting member according to claim 48 wherein the washer is provided with at least two concentric ridges spaced to fit the respective concentric ridges extending from the base therebetween.

53. A method of connecting an electrode array for diagnosing the presence of a disease state in a living organism to a connector that electrically links the electrode array to an electronic module, the method comprising:

- a) placing the electrode array and connector in electrical contact with respect to one another; and
- b) clamping the electrode array and connector together to secure the electrical contact therebetween.

54. A method according to claim 53 wherein placing of the electrode array and connector in electrical contact with respect to one another is aided by a retaining member comprising a base and a projection extending from the base over which a portion of the electrode array and connector fit.

55. A method according to claim 54 wherein a clamping member is used to clamp the electrode array and connector together, the clamping member comprising a washer positioned over the projection extending from the base of the retaining member and to engage the electrode array and connector, and a compressive member to apply compressive force to the washer.

56. A method according to claim 55 wherein the base of the retaining member comprises at least one ridge extending from the base to engage the electrode array and connector on an opposite side from the washer.

57. A method according to claim 56 wherein the projection is a threaded tube and the compressive member is a fastening nut.

58. A method according to claim 57 wherein the base further comprises alignment pins to ensure that the electrode array and connector are in correct electrical contact with respect to one another.

59. A method of minimizing the number of connections in a conductive path of an electrode array for diagnosing the presence of a disease state in a living organism and a connector that electrically links the electrode array to an electronic module, the method comprising:

- a) providing a plurality of spaced unlinked conducting surfaces on the electrode array;
- b) providing a plurality of spaced unlinked conducting surfaces on the connector, with two of the conducting surfaces selected to be connected to the conductive path; and
- c) placing the electrode array and connector in electrical contact with respect to one another by overlapping the spaced unlinked conductive surfaces of the electrode array with the spaced unlinked conductive surfaces of the connector to form a continuous conductive path between the two selected conducting surfaces.

60. A method according to claim 59 wherein the spaced unlinked conducting surfaces on the electrode array are spaced generally around an opening provided by the array, and the spaced unlinked conducting surfaces on the connector are spaced around a similar opening provided by the connector.

61. A method according to claim 60 wherein the two selected conducting surfaces of the connector are adjacent to one another.

62. A method according to claim 61 wherein a gap is provided in the spacing of the unlinked conducting surfaces of the electrode array so that when the electrode array and connector are placed in overlapping relation the gap is positioned with respect to the adjacent selected conducting surfaces of the connector so that the continuous conductive path does not extend directly therebetween.

63. A method according to claim 62 wherein an alignment means is provided to ensure that the electrode array and connector overlies to form a continuous conductive path between the two selected conducting surfaces.

64. A method according to claim 63 wherein the conductive path is a ground conductive path.

65. A method of confirming an operable electrical contact between a plurality of spaced unlinked conducting surfaces of an electrode array and a plurality of spaced unlinked conducting surfaces of a connector, the method comprising:

- a) placing the electrode array and connector in electrical contact with respect to one another by overlapping the spaced unlinked conductive surfaces of the electrode array with the spaced unlinked conductive surfaces of the connector to form a continuous conductive path between two selected conducting surfaces; and
- b) measuring a test signal over the conductive path between the two selected conducting surface to see if an operable electrical contact has been established.

66. A method according to claim 65 wherein the conductive path is a ground conductive path.

67. A method according to claim 66 wherein electrical resistance is measured and compared to a pre-established value for an operable electrical contact.

68. A method according to claim 67 wherein placing the electrode array and connector in electrical contact with respect to one another places respective terminals for electrodes of the electrode array into electrical contact with respective conductive surfaces of the connector and the test establishes whether proper electrical contact between the respective terminals and conductive surfaces has been established.

69. A method of forming an electrode array for diagnosing the presence of a disease state in a living organism from a plurality of electrode array elements, wherein each electrode array element comprises a body having at least one arm extending from the body with at least one electrode provided on the arm, the method comprising:

- a) overlying the plurality of electrode array elements at the respective bodies thereof to form a main body of the electrode array with the arms of the respective electrode array elements extending from the main body in spaced relation; and
- b) clamping the plurality of electrode array elements together.

70. A method according to claim 69 wherein alignment means is provided to ensure that the arms of the respective electrode array elements extend around the main body of the electrode array in spaced relation.

71. A method according to claim 70 wherein a retaining member is used in clamping the plurality of electrode array elements together, and the retaining member comprises a stiffening member adapted to flatten part of the tissue of the living organism being diagnosed.

72. A method according to claim 71 wherein the stiffening member is in the form of a ring.

73. Apparatus for obtaining and processing impedance measurements from an electrode array for diagnosing the presence of a disease state in a living organism, the apparatus comprising:

- a) means to connect the apparatus to the electrode array;
- b) means to control the connection means to produce a set of impedance measurements;
- c) computer means to operate the control means; and
- d) means connected to the computer means to display the impedance measurements and any analysis thereof.

74. Apparatus according to claim 73 wherein the connection means comprises a multiplexer.

75. Apparatus according to claim 74 further comprising at least one EEPROM chip containing a selection pattern for producing the set of impedance measurements.

76. Apparatus according to claim 75 further comprising a counter to sequence the multiplexer through the set of impedance measurements.

77. Apparatus according to claim 73 wherein the display means comprises a printer.

78. Apparatus according to claim 73 wherein the display means comprises a display screen.

79. Apparatus according to claim 78 wherein each impedance measurement is displayed as a grid element.

80. Apparatus according to claim 79 wherein means are provided to identify the corresponding electrodes of the electrode array used to obtain the impedance measurement represented by a given grid element.

81. Apparatus according to claim 80 wherein the identifying means can be used to provide a value of the impedance measurement represented by the grid element.

82. Apparatus according to claim 81 wherein means can be provided on the display to indicate that the value of the impedance measurement represented by the grid element does not correspond to a predetermined expected value.

83. A method of testing a multiplexer using two substantially identical multiplexers, wherein one of the multiplexers will be reversely operated, the method comprising:

- a) connecting the respective outputs of the two multiplexers to one another;
- b) providing a calibration load to the input of the reversely operating multiplexer;
- c) simultaneously controlling operation of the two multiplexers through a sequence of identical output selections; and
- d) measuring the calibration load at the input of the normally operating multiplexer.

84. A method according to claim 83 wherein the measurement of the calibration load is an impedance measurement.

85. A method of diagnosing the possibility of a disease state in one of first and second substantially similar parts of a living organism, the method comprising:

- a) obtaining a plurality of impedance measurements across predetermined portions of each of the parts to produce first and second sets of impedance measurements, the first set for the first part and the second set for the second part, and wherein each measurement of the first set has a corresponding measurement in the second set when taken across corresponding portions of each of the parts;
- b) identifying the set with a lower mean impedance value;
- c) creating an absolute difference set by subtracting each measurement of the set with the lower mean impedance value from the corresponding measurement of the other set; and
- d) analyzing the absolute difference set to diagnose the possibility of a disease state.

86. A method according to claim 85 wherein each of the first and second sets are arranged in respective mathematical matrices, and the absolute difference set is an absolute difference matrix.

87. A method according to claim 86 wherein the absolute difference matrix is used to calculate a matrix norm that is compared to a pre-established threshold to diagnose the possibility of a disease state.

88. A method according to claim 86 wherein the absolute difference matrix is used to calculate a matrix determinant that is compared to a pre-established threshold to diagnose the possibility of a disease state.

89. A method according to claim 86 wherein a sum of all of the values in the absolute difference matrix is calculated and compared to a pre-established threshold to diagnose the possibility of a disease state.

90. A method according to claim 86 wherein a visual display for diagnosing the location of a disease state is provided by summing the values in each of the absolute difference matrix columns and representing these sums in a bar graph.

91. A method according to claim 86 wherein a visual display for diagnosing the possibility of a disease state and its location is provided by plotting the value of each element in the absolute difference matrix as a function of the location of the element in the matrix.

92. A method of diagnosing the possibility of a disease state in one of first and second substantially similar parts of a living organism, the method comprising:

- a) obtaining a plurality of impedance measurements across predetermined portions of each of the parts to produce first and second sets of impedance measurements, the first set for the first part and the second set for the second part, and wherein each

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

60

measurement of the first set has a corresponding measurement in the second set when taken across corresponding portions of each of the parts;

b) creating a relative difference set by calculating the relative differences between each measurement from the first set with the corresponding measurement of the second set; and

c) analyzing the relative difference set to diagnose the possibility of a disease state.

93. A method according to claim 92 wherein each of the first and second sets are arranged in respective mathematical matrices, and the relative difference set is an relative difference matrix.

94. A method according to claim 93 wherein the relative difference matrix is used to calculate a matrix norm that is compared to a pre-established threshold to diagnose the possibility of a disease state.

95. A method according to claim 93 wherein the relative difference matrix is used to calculate a matrix determinant that is compared to a pre-established threshold to diagnose the possibility of a disease state.

96. A method according to claim 93 wherein a sum of all of the values in the relative difference matrix is calculated and compared to a pre-established threshold to diagnose the possibility of a disease state.

97. A method according to claim 93 wherein a visual display for diagnosing the location of a disease state is provided by summing the values in each of the relative difference matrix columns and representing these sums in a bar graph.

98. A method according to claim 93 wherein a visual display for diagnosing the possibility of a disease state and its location is provided by

plotting the value of each element in the relative difference matrix as a function of the location of the element in the matrix.

99. A method of diagnosing the possibility of a disease state in one of first and second substantially similar parts of a living organism, the method comprising:

- a) obtaining a plurality of impedance measurements across predetermined portions of each of the parts to produce first and second sets of impedance measurements, the first set for the first part and the second set for the second part, and wherein each measurement of the first set has a corresponding measurement in the second set when taken across corresponding portions of each of the parts;
- b) calculating an impedance range by subtracting the minimum impedance measurement from either of the first and second sets from the maximum impedance measurement from such sets;
- c) creating a plurality of numbered bins by subdividing the impedance range into smaller range sizes then numbering the smaller range sizes consecutively;
- d) assigning a bin number to each of the impedance measurements from the first and second sets;
- e) creating a bin difference set by subtracting the bin number of each impedance measurement from one of the first and second sets from the bin number of each corresponding impedance measurement of the other set; and
- f) analyzing the bin difference set to diagnose the possibility of a disease state.

100. A method according to claim 99 wherein a sum of all of the bin difference values in the bin difference set is calculated and compared to a pre-established threshold to diagnose the possibility of a disease state.

101. A method of diagnosing the possibility of a disease state in one of first and second substantially similar parts of a living organism, the method comprising:

- a) obtaining a plurality of impedance measurements across predetermined portions of each of the parts to produce first and second sets of impedance measurements, the first set for the first part and the second set for the second part, and wherein each measurement of the first set has a corresponding measurement in the second set when taken across corresponding portions of each of the parts;
- b) calculating a first impedance range for the first set by subtracting the minimum impedance measurement from the maximum impedance measurement of that set, and calculating a second impedance range for the second set by subtracting the minimum impedance measurement from the maximum impedance measurement of that set;
- c) creating a plurality of first numbered bins by subdividing the first impedance range into a first set of smaller range sizes then numbering the first set of smaller range sizes consecutively, and creating a plurality of second numbered bins by subdividing the second impedance range into a second set of smaller range sizes then numbering the second set of smaller range sizes consecutively;
- d) assigning one of the first bin numbers to each of the impedance measurements from the first set, and assigning one of the second bin numbers to each of the impedance measurements from the second set;
- e) creating a bin difference set by subtracting the bin number of each impedance measurement from one of the first and second sets from the bin number of each corresponding impedance measurement of the other set; and
- f) analyzing the bin difference set to diagnose the possibility of a disease state.

102. A method according to claim 101 wherein a sum of all of the bin difference values in the bin difference set is calculated and compared to a pre-established threshold to diagnose the possibility of a disease state.

103. A method of diagnosing the possibility of a disease state in one of first and second substantially similar parts of a living organism, the method comprising:

- a) obtaining a plurality of impedance measurements taken between a predetermined plurality of points encircling the parts to produce first and second sets of impedance measurements, the first set for the first part and the second set for the second part, and wherein each measurement of the first set has a corresponding measurement in the second set when taken between a corresponding plurality of points;
- b) assigning a bin number to each of the impedance measurements from the first and second sets;
- c) producing a bin chord plot for each of the parts by graphically depicting the plurality of points as nodes as an encircling path for each part and the impedance measurements taken between the plurality of points as a bin chord extending between the respective nodes;
- d) dividing each graphical depiction into sectors; and
- e) analyzing the bin chords that converge on a given node within a sector to diagnose the possibility of a disease state.

104. A method according to claim 103 wherein each sector graphically displays the total number of bin chords that converge on all the nodes included within that sector.

105. A method according to claim 103 wherein the difference between corresponding bin chords for each part is plotted as a bin difference chord on the graphical depiction for the part having a lower bin number.

106. A method according to claim 105 wherein the calculation of the number of bin difference chords that converge on a given node is weighted depending on the differences between bin numbers from the first set and corresponding bin numbers from the second set.

107. A method according to claim 106 wherein each sector graphically displays the total number of bin difference chords that converge on all the nodes included within that sector.

108. A method according to claim 103 wherein the bin numbers are created by subdividing an impedance range obtained by subtracting the minimum impedance measurement from either of the first and second sets from the maximum impedance measurement from such sets into smaller range sizes then numbering the smaller range sizes consecutively.

109. A method according to claim 103 wherein the bin numbers are created by subdividing a first impedance range obtained by subtracting the minimum impedance measurement from the maximum impedance measurement of the first set of impedance measurements into a first set of smaller range sizes then numbering the first set of smaller range sizes consecutively, and by subdividing a second impedance range obtained by subtracting the minimum impedance measurement from the maximum impedance measurement of the second set of impedance measurements into a second set of smaller range sizes then numbering the second set of smaller range sizes consecutively.

110. A method of diagnosing the possibility of a disease state in one of first and second substantially similar parts of a living organism, the method comprising:

- a) obtaining a plurality of impedance measurements taken between a predetermined plurality of points encircling the parts to produce first and second sets of impedance measurements, the

first set for the first part and the second set for the second part, and wherein each measurement of the first set has a corresponding measurement in the second set when taken between a corresponding plurality of points;

b) producing a pixel grid from a chord plot produced by the impedance measurements taken between the plurality of points; and

c) analyzing the pixel grid to diagnose the possibility of a disease state.

111. A method according to claim 110 wherein the intensity of a pixel in the pixel grid is determined from the chords that pass through the pixel.

112. A method according to claim 111 wherein the number of chords, the impedance value of a chord, and the size of a chord segment that passes through the pixel are used in determining the intensity of the pixel.

113. A method according to claim 112 wherein the intensity of the pixels in the pixel grid is equalized to account for differences in the number of chords and the size of chord segments that pass through the various pixels to produce a pixel grid wherein pixel intensity indicates impedance value only.

114. A method according to claim 113 wherein the impedance intensity of the pixels is displayed visually.

115. A method according to claim 114 wherein the visual display of the impedance intensity of the pixels is generated by a computer to produce a plurality of levels to represent different levels of intensity.

116. A method according to claim 115 wherein the visual display generated by the computer has 256 levels to represent different levels of intensity.

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

66

117. A method according to claim 115 wherein the pixel grid is a pixel difference plot derived by subtracting corresponding impedance pixels from the plurality of points of the first part and the second part.

118. A method according to claim 115 wherein the pixel grid is a pixel difference plot derived by calculating the relative difference between corresponding impedance pixels from the plurality of points of the first part and the second part.

119. A method according to claims 117 or 118 wherein a constant, pre-established scale factor is applied to the impedance intensity of the pixels.

120. A method according to claims 117 or 118 wherein the pixel grid is divided into sectors and each sector graphically displays the sum of the impedance intensities for all pixels that are within the sector.

121. A method according to claim 113 wherein a pixel difference set is obtained by subtracting the pixel impedance value from one of the first and second sets from the pixel impedance value from each corresponding impedance measurement of the other set and the pixel difference set is analyzed to diagnose the possibility of a disease state.

122. A method according to claim 121 wherein a sum of all of the pixel difference values in the pixel difference set is calculated and compared to a pre-established threshold to diagnose the possibility of a disease state.

123. A method according to claim 121 wherein the pixel difference set is a pixel algebraic difference grid obtained by subtracting corresponding pixel impedance values taken between the plurality of points of the first part and the second part.

124. A method according to claim 121 wherein the pixel difference set is a pixel relative difference grid derived by calculating the relative difference

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

67

between corresponding impedance values taken from the plurality of points of the first part and the second part.

125. A method according to claims 123 or 124 wherein the pixel grid is divided into sectors with each sector graphically displaying a sum of the impedance values for all pixels within that sector.

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

1/18

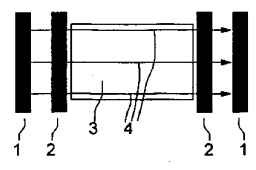


FIG. 1

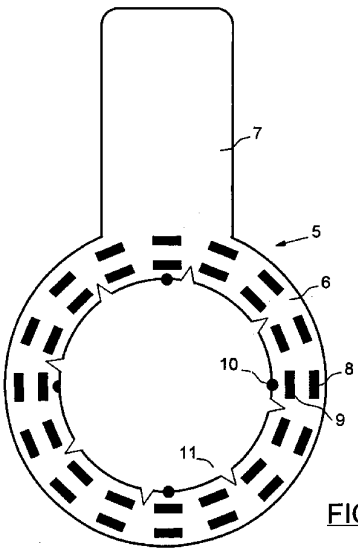


FIG. 2

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

2/18

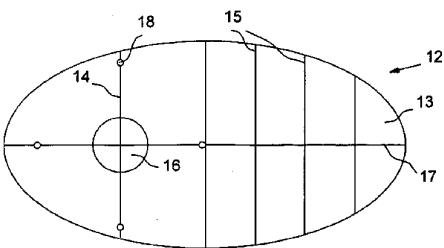


FIG. 3

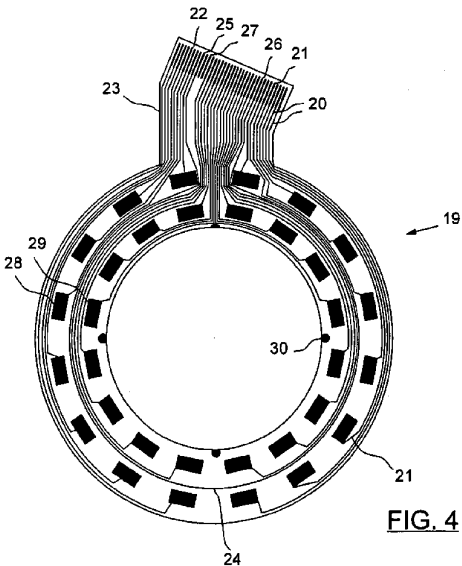


FIG. 4

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

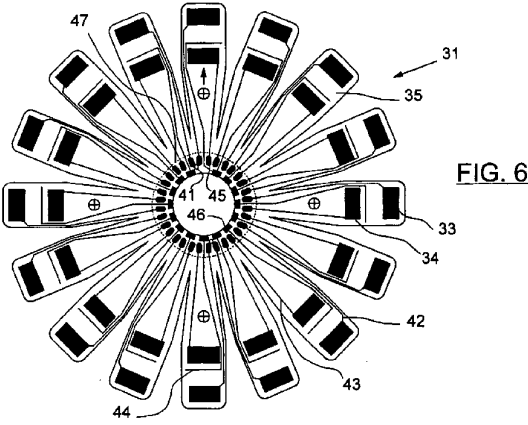
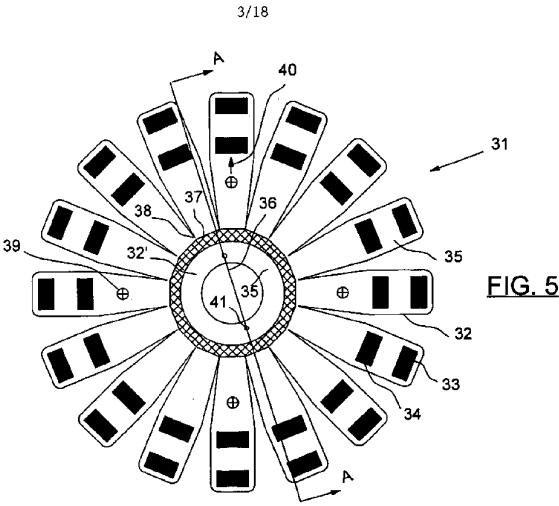
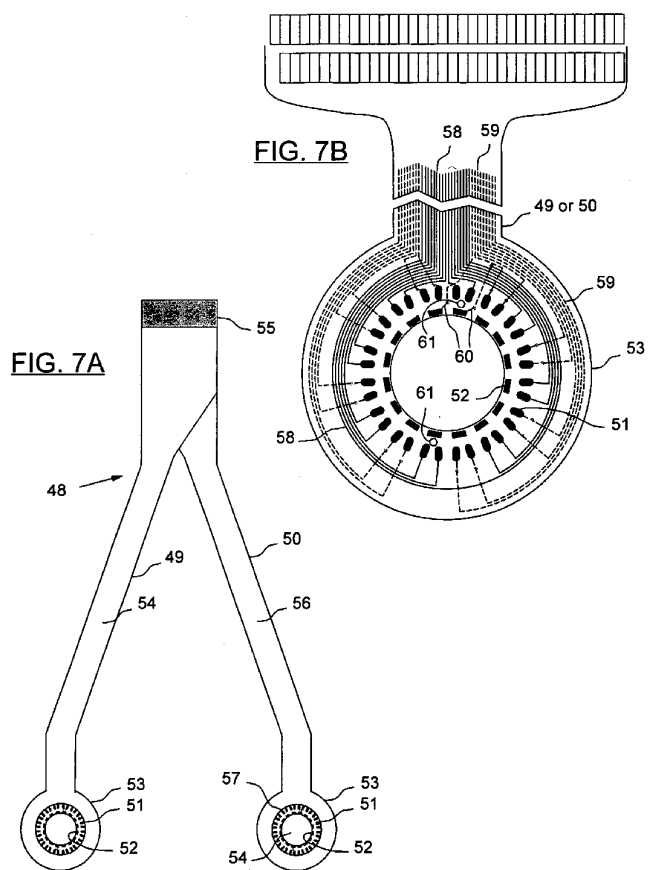


FIG. 5A

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

5/18



WO 02/053028

PCT/CA01/01788

6/18

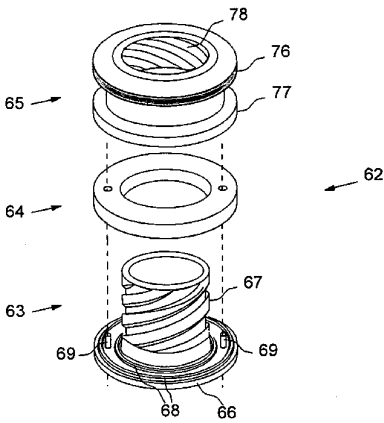


FIG. 8

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

7/18

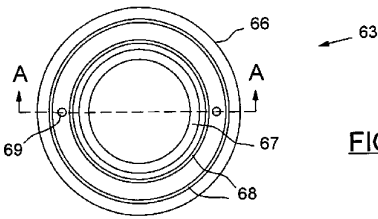


FIG. 9A-1

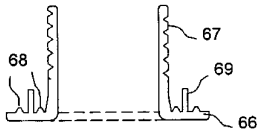


FIG. 9A-2

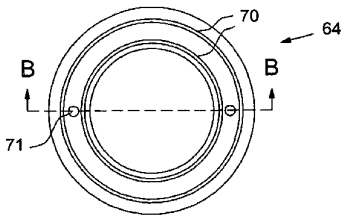


FIG. 9B-1

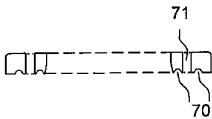


FIG. 9B-2

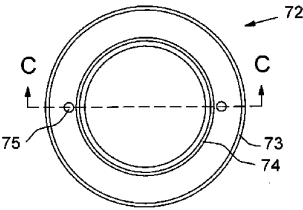


FIG. 9C-1

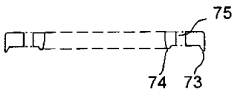


FIG. 9C-2

FIG. 9C

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

9/18

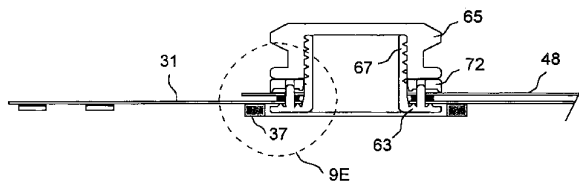


FIG. 9D

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

10/18

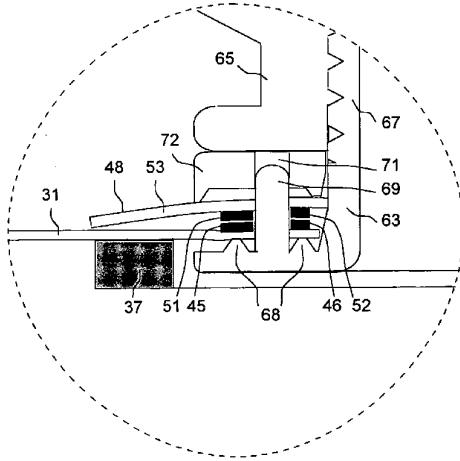


FIG. 9E

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

11/18

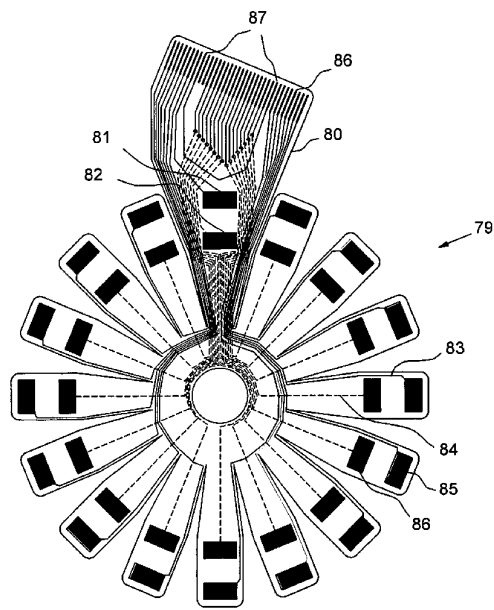


FIG. 10

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

12/18

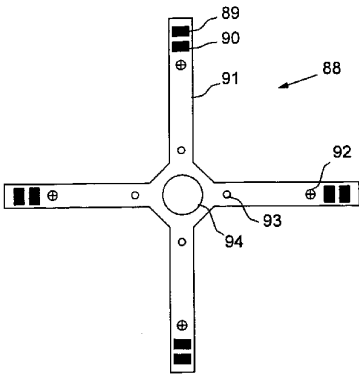


FIG. 11A

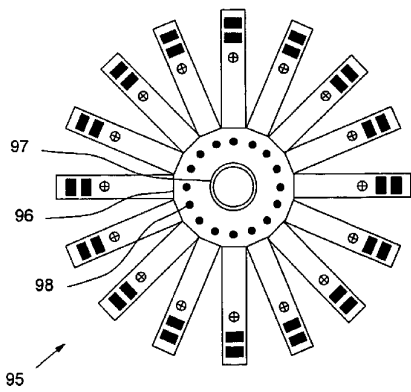


FIG. 11B

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

13/18

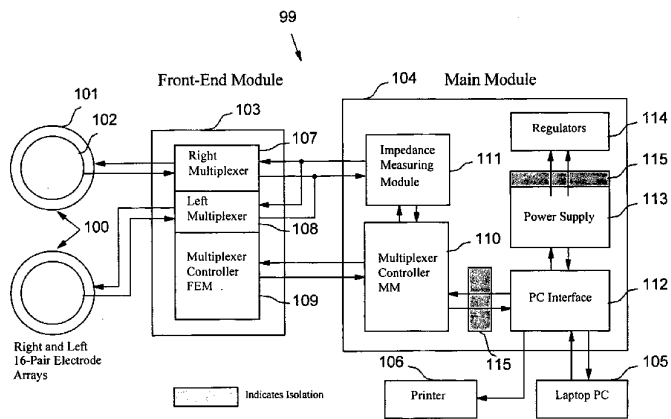


FIG. 12

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

14/18

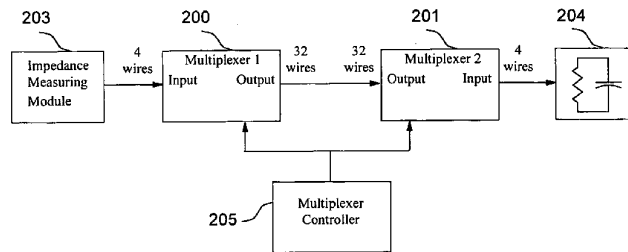


FIG. 12A

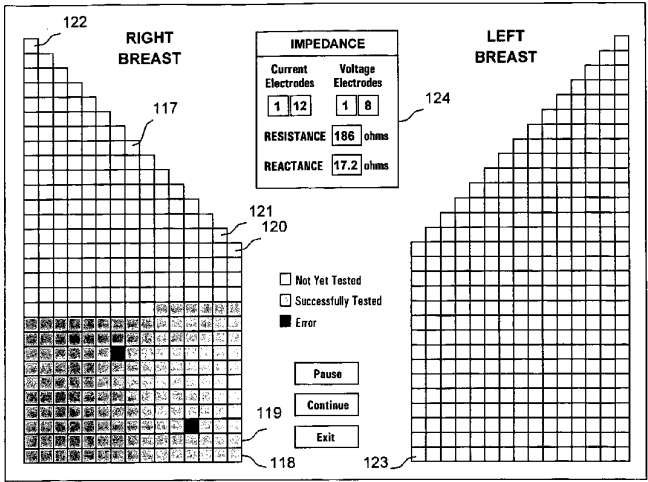


FIG. 13A

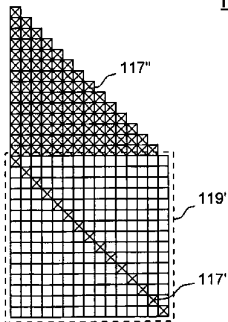


FIG. 13B

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

16/18

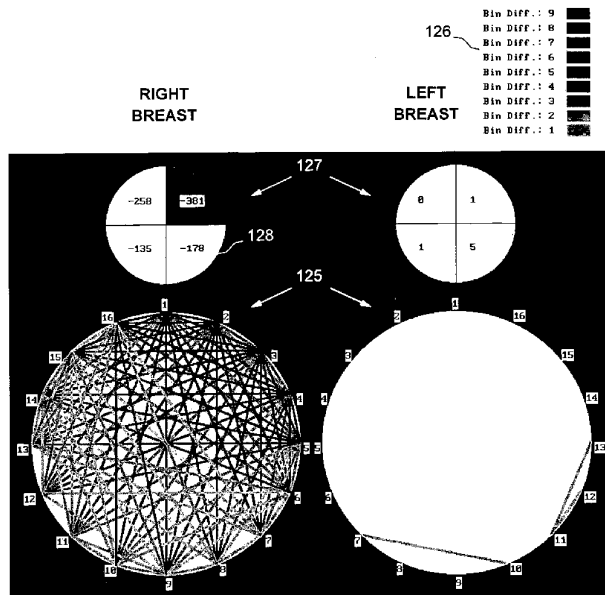


FIG. 14

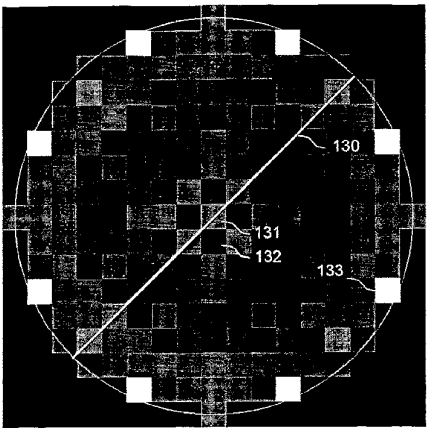


FIG. 15A

129

0	0	0	0	0	0	20	42	124	42	20	0	0	0	0	0
0	0	0	0	43	255	134	152	168	152	134	255	43	0	0	0
0	0	53	121	128	142	144	128	140	120	144	142	128	121	53	0
0	0	121	176	128	132	182	115	183	115	182	132	128	176	121	0
0	43	128	128	146	99	135	187	78	187	135	99	146	128	128	43
0	255	142	132	99	186	186	119	132	119	186	186	99	132	142	255
20	134	144	182	135	186	114	90	121	90	114	186	135	182	144	20
42	152	120	115	187	119	90	129	53	129	90	119	187	115	120	42
174	160	140	183	78	132	131	53	187	53	131	132	78	183	140	174
42	152	120	115	187	119	90	129	53	129	90	119	187	115	120	42
20	134	144	182	135	186	114	90	121	90	114	186	135	182	144	20
0	255	142	132	99	186	186	119	132	119	186	186	99	132	142	255
0	43	128	128	146	99	135	187	78	187	135	99	146	128	128	43
0	0	121	176	128	132	182	115	183	115	182	132	128	176	121	0
0	0	53	121	128	142	144	128	140	120	144	142	128	121	53	0
0	0	0	0	43	255	134	152	168	152	134	255	43	0	0	0
0	0	0	0	0	0	20	42	124	42	20	0	0	0	0	0

FIG. 15B

134

WO 02/053028

PCT/CA01/01788

18/18

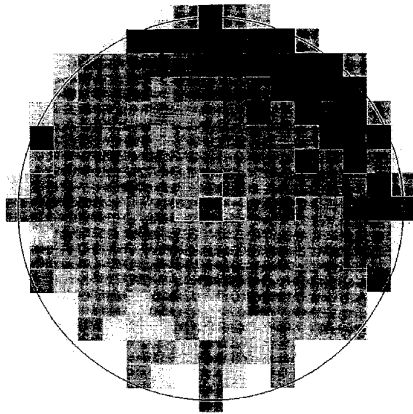


FIG. 16A

135

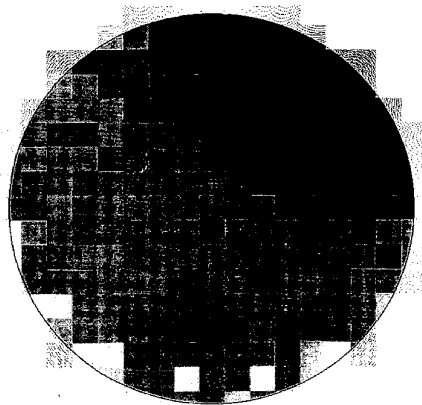


FIG. 16B

136

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

REVISED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
11 July 2002 (11.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/053028 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **A61B 5/05**
- (21) International Application Number: PCT/CA01/01788
- (22) International Filing Date:
14 December 2001 (14.12.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
09/749,613 28 December 2000 (28.12.2000) US
- (63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:
US 09/749,613 (CON)
Filed on 28 December 2000 (28.12.2000)
- (71) Applicant (for all designated States except US): **Z-TECH (CANADA) INC.** [CA/CA]; Suite 1200, 20 Adelaide Street East, Toronto, Ontario M5C 2T6 (CA).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **ORGAN, Leslie, W.** [CA/US]; 1837 Kempton Road, Charleston, SC 29412 (US); **SMITH, Kenneth, C.** [CA/CA]; 55 Torbrick Road, Toronto, Ontario M4J 4Z5 (CA); **SAFAEE-RAD, Reza** [CA/CA]; 195 Edenbridge Drive, Etobicoke, Ontario M9A 3G8 (CA); **GRAOVAC, Milan** [CA/CA]; Suite 1706, 111 Ridelle Avenue, Toronto, Ontario M6B 1J7 (CA); **DARMOS, George, P.** [AU/CA]; 54 Sandbourne Crescent, Willowdale, Ontario M2J 3A6 (CA); **GAVRILOV, Ilya** [CA/CA]; Unit 33, 6 Leonard Street, Richmond Hill, Ontario L4C 0L6 (CA).
- (74) Agent: **BERESKIN & PARR**, 40 King Street West, 40th Floor, Toronto, Ontario M5H 3Y2 (CA).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GI, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with declaration under Article 17(2)(a); without abstract; title not checked by the International Searching Authority
- (48) Date of publication of this revised version:
5 December 2002
- (15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 49/2002 of 5 December 2002, Section II
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 02/053028 A2

(54) Title: ELECTRICAL IMPEDANCE METHOD AND APPARATUS FOR DETECTING AND DIAGNOSING DISEASES

(57) Abstract:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT


DECLARATION OF NON-ESTABLISHMENT OF INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 17(2)(a), Rules 13ter.1(c) and Rule 39)

Applicant's or agent's file reference 8092-15	IMPORTANT DECLARATION	Date of mailing(day/month/year) 24/05/2002
International application No. PCT/CA 01/ 01788	International filing date(day/month/year) 14/12/2001	(Earliest) Priority date(day/month/year) 28/12/2000
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61B5/05		
Applicant Z-TECH (CANADA) INC.		

This International Searching Authority hereby declares, according to Article 17(2)(a), that no international search report will be established on the international application for the reasons indicated below

1. ☒ The subject matter of the international application relates to:
- a. ☐ scientific theories.
 - b. ☐ mathematical theories
 - c. ☐ plant varieties.
 - d. ☐ animal varieties.
 - e. ☐ essentially biological processes for the production of plants and animals, other than microbiological processes and the products of such processes.
 - f. ☐ schemes, rules or methods of doing business.
 - g. ☐ schemes, rules or methods of performing purely mental acts.
 - h. ☐ schemes, rules or methods of playing games.
 - i. ☐ methods for treatment of the human body by surgery or therapy.
 - j. ☐ methods for treatment of the animal body by surgery or therapy.
 - k. ☒ diagnostic methods practised on the human or animal body.
 - l. ☐ mere presentations of information.
 - m. ☐ computer programs for which this International Searching Authority is not equipped to search prior art.
2. ☐ The failure of the following parts of the international application to comply with prescribed requirements prevents a meaningful search from being carried out:
- ☐ the description
 - ☐ the claims
 - ☐ the drawings
3. ☐ The failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions prevents a meaningful search from being carried out:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.
4. Further comments: **see additional sheet**

Name and mailing address of the International Searching Authority
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL-2280 HV Rijswijk
 Tel.: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer
Johannes Van Brummelen

International Application No. PCT/CA 01/01788

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 203

Claims 1, 19, 26, 30, 37, 42, 53, 59, 65, 69, 73, 83, 85, 92, 99, 101, 103 and 110 are drafted as independent claims, differing from one another by their technical content and/or the definition of their technical content, and relating to an extremely large number of possible devices and methods.

In view of the large number and also the wording of the claims presently on file, which render it difficult, if not impossible, to determine the matter for which protection is sought, the present application fails to comply with the clarity and/or conciseness requirements of Article 6 PCT (see also Rule 6.1(a) PCT) to such an extent that a meaningful search is impossible. Consequently, no search report can be established for the present application.

Although no formal objection concerning lack of unity has been made at this stage because of the above clarity and conciseness objection, it would appear that several of the independent claims define inventions which are not so linked as to form a single inventive concept. In addition to this, it will be noted that the prior art cited in the application itself is of such relevance at least to independent claim 1 that dependent claims 2 to 18 would be subject to "a posteriori" non-unity analysis.

Further to the above, it will be noted that claims 85 to 125, in their present form, relate to methods of diagnosing the possibility of a disease state in a part of a living organism. It would however seem possible for these claims to be re-drafted as apparatus claims, in view of what is disclosed in the description. For this reason no objection under Rule 39.1(iv) PCT has been made at this stage, in respect of these claims.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH, GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,R U,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

- (72)発明者 オーガン, レスリー ダブリュ
アメリカ合衆国 サウスカロライナ州 29412 チャールストン ケンプトン ロード 18
37
- (72)発明者 スミス, ケネス シー
カナダ国 エム4ジェイ 4ズイー5 オンタリオ州 トロント トーブリック ロード 56
- (72)発明者 サファイアー - ラド, レザ
カナダ国 エム9エイ 3ジー8 オンタリオ州 エトビコーク エデンブリッジ ドライヴ 1
96
- (72)発明者 グラオヴァク, ミラン
カナダ国 エム6ビー 1ジェイ7 オンタリオ州 トロント リデル アヴェニュー 111
スイート 1706
- (72)発明者 ダーモス, ジョージ ピー
カナダ国 エム2ジェイ 3エイ6 オンタリオ州 ウィローデイル サンドボーン クレセント
54
- (72)発明者 ガヴリロフ, イルヤ
カナダ国 エル4シー 0エル6 オンタリオ州 リッチモンド ヒル レオナード ストリート
6 ユニット 33