

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6513644号  
(P6513644)

(45) 発行日 令和1年5月15日 (2019.5.15)

(24) 登録日 平成31年4月19日 (2019.4.19)

(51) Int. Cl.	F I
<b>A 6 1 M 1/36 (2006.01)</b>	A 6 1 M 1/36 1 7 5
<b>A 6 1 F 7/00 (2006.01)</b>	A 6 1 F 7/00 3 0 0

請求項の数 15 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2016-518291 (P2016-518291)	(73) 特許権者	515337866
(86) (22) 出願日	平成26年6月3日 (2014.6.3)		ビテル・ハイパーテルミア・ベスローテン・フエンノートシャップ
(65) 公表番号	特表2016-523141 (P2016-523141A)		V I T H E R H Y P E R T H E R M I A
(43) 公表日	平成28年8月8日 (2016.8.8)		B . V .
(86) 国際出願番号	PCT/NL2014/050352		オランダ、エン・エルー 3 8 6 3 ハー・
(87) 国際公開番号	W02014/196855		ペー・ネイケルク、ファン・シブルグスト
(87) 国際公開日	平成26年12月11日 (2014.12.11)		ラート、3 4
審査請求日	平成29年5月18日 (2017.5.18)	(74) 代理人	110001195
(31) 優先権主張番号	2010911		特許業務法人深見特許事務所
(32) 優先日	平成25年6月4日 (2013.6.4)	(72) 発明者	ミフノット、マルセル・ヘンリ
(33) 優先権主張国	オランダ (NL)		オランダ、エン・エルー 1 2 6 1 ヘー・
			エル・ブラリクム、ハイデベーク、1 0

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 患者の内部温度を制御するための方法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の脳温度を制御するための装置であって、

- 前記患者の外部で流体回路を形成するための少なくとも1つのカテーテルと；
- 前記カテーテルと関連付けられ、前記流体回路および前記患者を通して流体を圧送するためのポンプと；
- 前記流体回路が通って流れ、前記流体の温度に影響を及ぼすための熱交換器と；
- 前記患者の脳温度を推定し、推定された脳温度に基づいて、前記熱交換器に供給される電力を制御するよう構成されるコントローラとを含み、

脳温度は、脳温度およびある数の入力パラメータのパラメトリック相関関数を含むモデルによって推定され、

前記パラメトリック相関関数は、前記パラメトリック相関関数のパラメータの較正を含み、以下のステップを含む方法によって、前記患者以外の動物上で得られた、装置。

- 前記動物と、電力供給がコントローラによって制御される前記熱交換器と、を含む流体回路を形成するステップ；

- 前記熱交換器を設定温度プロファイルに制御するステップ；
- 前記熱交換器に前記流体回路における流体の少なくとも一部をさらすステップ；
- さらされた流体を前記動物に、および前記動物内に向けて、前記動物の温度を変化させるステップ；

- 時間  $t$  における前記動物の少なくとも1つの身体部分の温度、および、時間  $t$  より以

10

20

前に前記熱交換器に供給される電力を含む、対応する入力パラメータを測定するステップ；

- 時間  $t$  で前記動物の脳温度を測定するステップ；
- 前記動物の推定された脳温度と前記動物上で測定された入力パラメータとの間のパラメトリック相関関数を確立するステップ；
- 前記パラメトリック相関関数で計算された推定された脳温度と測定された脳温度との間の差が最小にされるように、前記パラメトリック相関関数の前記パラメータを判断するステップ

【請求項 2】

前記患者の複数の身体部分の温度を測定するための少なくとも 2 つの温度センサを含み、前記コントローラは、前記少なくとも 2 つの温度センサの温度および時間  $t$  より以前に前記熱交換器に供給された電力を含む入力パラメータを測定することによって、脳温度を推定するよう構成される、請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 3】

前記患者の身体上の複数の位置上の前記患者の温度を測定するための少なくとも 2 つの温度センサと、前記流体の流量を測定するための手段と、前記患者に出入りする際の前記流体の温度を測定するための手段とを含み、前記コントローラは、前記少なくとも 2 つの温度センサの温度、前記患者内への流体流量、および前記患者に出入りする流体温度を含む入力パラメータを測定することによって、脳温度を推定するよう構成される、請求項 1 または請求項 2 に記載の装置。

20

【請求項 4】

前記患者の身体上の複数の位置上の前記患者の温度を測定するための少なくとも 2 つの温度センサを含み、前記コントローラは、時間 0 における前記少なくとも 2 つの温度センサの温度および時間 0 における推定された脳温度を含む入力パラメータを測定することによって、脳温度を推定するよう構成される、請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれか 1 つに記載の装置。

【請求項 5】

前記熱交換器はヒータおよび / または冷却器である、請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれか 1 つに記載の装置。

【請求項 6】

30

前記少なくとも 2 つの温度センサは、膀胱、皮膚、左鼓室、右鼓室、肛門、肺動脈、大腿静脈、および / または食道の位置の 1 つに置かれるよう構成される、請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれか 1 つに記載の装置。

【請求項 7】

前記コントローラは、前記入力パラメータの測定値に基づいて前記患者の脳温度を推定し、推定された脳温度が、上側しきい値脳温度より下および / または下側しきい値脳温度より上にとどまるように、前記熱交換器に供給される電力を制御するよう構成される、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれかに記載の装置。

【請求項 8】

前記コントローラは前記温度を同時に測定するよう構成される、請求項 1 ~ 請求項 7 のいずれか 1 つに記載の装置。

40

【請求項 9】

前記入力パラメータは前記患者の身体質量を含む、請求項 1 ~ 請求項 8 のいずれか 1 つに記載の装置。

【請求項 10】

前記熱交換器に供給される電力を時間  $t$  で中断し、時間  $t$  の後の今後の脳温度を、時間  $t$  より以前に前記熱交換器に供給された電力から推定するよう構成される、請求項 1 ~ 請求項 9 のいずれか 1 つに記載の装置。

【請求項 11】

前記コントローラは、各入力パラメータについて時間  $t$  で脳温度を導出し、すべての入

50

力パラメータについての導出された脳温度の算術平均をとって、推定される脳温度を得ることにより、時間  $t$  における脳温度を推定する、請求項 1 ～ 請求項 10 のいずれか 1 つに記載の装置。

【請求項 12】

前記算術平均は、測定された各温度について導出された脳温度の最高値および最低値を含まない、請求項 11 に記載の装置。

【請求項 13】

1 つの温度センサ「 $i$ 」のためのパラメトリック相関関数は、

【数 1】

$$T_{\text{brain}}(t) = C_i + f_{\text{skin}} \cdot T_{\text{skin}} + f_i \cdot T_{\text{sensor}}^i + 1/M \sum f_j \cdot P(\Delta t_j)$$

10

によって与えられ、式中、

$T_{\text{brain}}(t)$  = 時間  $t$  における脳温度；

$C_i$  = センサ「 $i$ 」に対するパラメータ定数（ ）；

$f_{\text{skin}}$  = パラメータ定数（ - ）；

$T_{\text{skin}}$  = 測定された皮膚温度（ ）；

$f_i$  =  $i$  番目の温度センサに対するパラメータ定数（ - ）；

$T_{\text{sensor}}^i$  =  $i$  番目の温度センサの測定された温度（ ）；

$M$  = 前記患者の身体質量（ $\text{kg}$ ）；

20

$f_j \cdot P(\Delta t_j)$  = 各  $j$  番目の時間間隔についてのパラメータ定数  $f_j$  で、時間  $t$  より以前において時間間隔  $\Delta t_j = t_j - t_{j-1}$  における前記熱交換器の熱出力の重み付けされた和である、請求項 1 ～ 請求項 12 のいずれか 1 つに記載の装置。

【請求項 14】

1 つの温度センサ「 $i$ 」のためのパラメトリック相関関数は、

【数 2】

$$T_{\text{brain}}(t) = C_i + f_i \cdot T_{\text{sensor}}^i + 1/M \int f_j \cdot Q(t) \cdot (T_{\text{fin}} - T_{\text{fout}}) dt$$

によって与えられ、式中、

30

$T_{\text{brain}}(t)$  = 時間  $t$  における脳温度；

$C_i$  = センサ「 $i$ 」に対するパラメータ定数（ ）；

$f_i$  =  $i$  番目の温度センサに対するパラメータ定数（ - ）；

$T_{\text{sensor}}^i$  =  $i$  番目の温度センサの測定された温度（ ）；

$M$  = 前記患者の身体質量（ $\text{kg}$ ）；

$f_j \cdot Q(t) \cdot (T_{\text{fin}} - T_{\text{fout}}) dt$  = 各  $j$  番目の時間間隔についてのパラメータ定数  $f_j$  で、時間  $t$  より以前において時間間隔  $\Delta t_j = t_j - t_{j-1}$  における、流量  $Q$  ( $\text{m}^3 / \text{sec}$ ) と、身体に入るときの流体の測定された温度  $T_{\text{fin}}$ （ ）と身体を出るときの流体の測定された温度  $T_{\text{fout}}$ （ ）との間の温度差との積の、 $t_j$  から  $t_{j-1}$  までの積分である、請求項 1 ～ 請求項 13 のいずれか 1 つに記載の装置。

40

【請求項 15】

1 つの温度センサ「 $i$ 」のためのパラメトリック相関関数は、

【数 3】

$$T_{\text{brain}}(t) = C_i + T_{\text{estimate}}(0) + f_i \cdot (T_{\text{sensor}}^i - T_{\text{sensor}}^{i0}) + 1/M \sum f_j \cdot P(\Delta t_j)$$

によって与えられ、式中、

$T_{\text{brain}}(t)$  = 時間  $t$  における脳温度；

$C_i$  = センサ「 $i$ 」に対するパラメータ定数（ ）；

$T_{\text{estimate}}(0)$  = 時間 0 における推定された脳温度；

$f_i$  =  $i$  番目の温度センサに対するパラメータ定数（ - ）；

50

$T_{\text{sensor}}^i = i$  番目の温度センサの測定された温度 ( ) ;

$T_{\text{sensor}}^{i0}$  = 時間 0 における  $i$  番目の温度センサの測定された温度 ( ) ;

$M$  = 前記患者の身体質量 ( k g ) ;

$f_j \cdot P(t_j)$  = 各  $j$  番目の時間間隔についてのパラメータ定数  $f_j$  で、時間  $t$  より以前において時間間隔  $t_j = t_j - t_{j-1}$  における前記熱交換器の熱出力の重み付けされた和である、請求項 1 ~ 請求項 1 4 のいずれか 1 つに記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、患者の内部温度を制御するための方法および装置に関する。この発明は、さらに、患者の内部温度を、全身ハイパーサーミアを受けるときに制御するための方法および装置に関する。この発明は、さらに、患者の臓器の温度を推定するためのモデルを得るための方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

患者の核心温度の増大または減少は、いくつかの疾病に対する周知の治療法であり、1960年代以来適用されてきた。核心温度の増大（またはハイパーサーミア）は、いくつかの態様において既に適用されている。US 5,354,277 および WO 00/71072 は、たとえば両方とも、ヒトにおいてハイパーサーミアを誘導する方法を開示し、患者の核心温度は  $41.5$  から  $42$  に上げられる。核心温度で意味されるのは、平均核心身体体温であり、それは、安静時のヒトでは、約  $37$  である。具体的な単一の核心温度は存在しそうでなく、なぜならば、異なる身体部分は異なる温度を有し得るからである。

20

【0003】

核心温度を増大させることによる患者の治療では、患者の臓器における温度がある上側のしきい値より下にとどまることが重要である。他方では、温度は、効率的な治療を得るように、可能な限り高くあるべきである。温度がこのしきい値より下にとどまるべき最も重要な臓器は脳である。たとえば全身ハイパーサーミアでは、患者はより長い期間の間、 $43$  の温度にさらされ得る。しかしながら、患者が  $30$  分を超える  $44$  の温度にさらされると、患者は脳損傷を受ける可能性がある。脳における温度が  $43$  を超えるべきでないことは特に確立されている。

30

【0004】

WO 97/06840 A1 は、患者の内部温度を制御する方法および装置を開示する。開示された方法は、とりわけ、患者を通して流体回路を確立することを含み、患者の温度は、内部の温度があるしきい値より下にとどまるように、熱交換器によって制御される。いくつかの温度が身体上で測定され、コントローラは多数の測定された温度差に作用する。WO 97/06840 A1 の方法および装置は患者の臓器温度の予測において精度を欠く。

【0005】

米国 6,579,496 B1 は患者に全身ハイパーサーミアを受けさせるための装置を開示する。装置は、ポンプと、約  $52$  の温度で保持されたりザーバと、少なくとも圧力センサ、温度センサおよび警報器を含む、コンピュータ化された制御回路とを含み、20分未満内に所望の患者温度に到達するように適合される。米国 6,579,496 B1 は、脳の温度などのような臓器温度を推定するためのいかなる手段も開示しない。

40

【0006】

WO 2010/111778 A1 は、患者が加熱された流体回路にさらされたときに患者の脳温度を制御する方法および装置を開示する。WO 97/06840 A1 のように、いくつかの温度が身体上で測定される。段落 223 以降によれば、患者に供給された熱は、患者の身体に入る血流の測定された温度、脳を出る血流の温度、および患者の核心温度に基づいて制御される。患者の臓器温度の予測における WO 2010/11

50

1778 A1の方法および装置の精度は改善され得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

先行技術の方法および装置は、特に内部臓器損傷に対する危険性を十分に低くかつ制御可能に保持することにおいてそれほど適切ではない。

【0008】

したがって、この発明の目的は、先行技術の欠点を克服すること、または少なくとも特に全身ハイパーサーミアを受けるときに患者の内部の臓器温度、特に脳温度を制御する、好適な代替物を提示することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

この発明は、それに対して、たとえば臓器への損傷を防止するために患者の内部温度を制御するための方法を提案し、患者および熱交換器を含む流体回路を形成するステップを含み、それへの電力供給は、コントローラによって制御され；この方法はさらに、熱交換器に前記回路における流体の少なくとも一部をさらすステップと；さらされた流体を患者に、および患者内に向けて、患者の温度を制御するステップと；患者の臓器の温度を推定するステップと；推定された臓器温度が、上側しきい値臓器温度より下および/または下側しきい値臓器温度より上にとどまるように、熱交換器への電力供給を制御するステップとを含む。時間tにおける患者の臓器の温度を推測することは、好ましくは患者とは異なる哺乳動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはブタ上で得られたモデルによって実行される。

【0010】

推定された臓器温度が制御機構のパラメータであるような方法は、臓器温度が損傷を与える限界を越えないことを保証することを可能にする。推定された臓器温度が、たとえばあるしきい値温度を超えるかまたは超える傾向があると、流体回路における流体がもはや熱交換器と熱エネルギーを交換されないように、熱交換器に供給される電力を低減することができる。これは体温およびしたがって臓器温度がさらに増大すること防止し、より詳細に以下に説明されるように臓器に対する損傷を防止する。

【0011】

先の段落は、脳を、あるしきい値温度より下に保持することに明示的に言及するが、この発明は、脳以外の臓器の温度を制御することに対して、両方とも、ハイポサーミア（身体を冷却し、温度があるしきい値より下に下がるのを防止すること）のように、ハイパーサーミア（身体を加熱すること）に対して等しく適している。

【0012】

この発明に従う方法は、患者が全身ハイパーサーミアを受けるときに温度を制御するのに特に好適であり、患者の身体温度はある疾病の治療を促進するために増大させられるが、患者の臓器温度、および好ましい方法では脳温度は、損傷を与える限度を越えるべきではない。この発明は、したがって、さらに、患者の内部温度を、全身ハイパーサーミアを受けるときに制御するための方法に関し、患者および熱交換器を含む流体回路を形成するステップを含み、それへの電力供給は、コントローラによって制御され；この方法はさらに、熱交換器に前記回路における流体の少なくとも一部をさらすことによって患者に全身ハイパーサーミアを受けさせるステップと；さらされた流体を患者に、および患者内に向けて、患者の温度を制御するステップと；患者の臓器温度を推定するステップと；推定された臓器温度が、しきい値臓器温度より下にとどまるように、熱交換器への電力供給を制御するステップとを含む。

【0013】

方法が機能する典型的な態様では、身体に対する所望の血液温度が設定され、身体は全身ハイパーサーミア装置に対して固定され、血管は熱交換器を含む流体回路によってバイパスされる。熱交換器は、たとえば通って流れる血液を加熱するよう設定され、コントロ

10

20

30

40

50

ーラは、熱交換器に供給される電力を制御する。コントローラが、推定された臓器温度に基いて、臓器温度があるしきい値を超えそうであると判断すると、コントローラは、臓器温度が損傷を与える限度を超えるのを防止するために、熱交換器への電力を切る。所望の臓器温度は、あるしきい値を超えないことと両立する血液の最高温度である。しきい値は血液それ自体の最大許容温度および選択された臓器の最大許容温度によって判断される。

【0014】

熱交換器が好ましくは用いられ、なぜならば、それは別々の導管の使用を可能にするからである。したがって、この方法は患者を冷却するようにも用いることができ、たとえば、患者における細胞のプロセスを遅くするために、患者の血液から熱を除去するように熱交換器を設定することができ得る。その場合、臓器温度は、最大しきい値より下にとどまる代りに、最小しきい値より上にとどまることになる。

10

【0015】

この発明のある実施の形態では、モデルは、温度が制御される臓器の温度およびある数の入力パラメータのパラメトリック相関関数を含む。この発明の局面では、パラメトリック相関関数は、さらに以下に説明されるように、患者以外の哺乳動物、好ましくは動物上で得られる。相関関数は、温度が推定されることになっている患者の臓器に対応する哺乳動物臓器に対して確立される。入力パラメータはさらに実質的に同じであるべきである。

【0016】

この発明の実施の形態では、時間  $t$  における患者の現在の臓器温度は、臓器以外の患者の少なくとも1つの身体部分の温度および時間  $t$  より以前に熱交換器に供給される電力を含む入力パラメータを測定することにより、推定される。時間  $t$  の前に熱交換器に供給された電力を考慮に入れることは臓器温度推定値を改善し、なぜならば、それは、流体回路における流体の実際の加熱（または冷却）と臓器温度における後の増大（または減少）との間に存在するタイムラグへの相応の考慮を与えるからである。熱交換器に供給された電力は、たとえば時間  $t$  の前に流体回路における流体と交換された熱エネルギーに対応する。この熱の量は、時間  $t$  の前の関係のある時間期間を多くの期間、たとえば10個の期間において分割し、各期間に対して異なる（一定の）熱出力を割当てることにより計算することができる。時間期間の量は、各期間が臓器温度推定値になす寄与に依存する。パラメトリック相関関数の使用は、さらに、身体との熱交換の制御において、推定された今後の臓器温度を考慮に入れることを可能にする。

20

30

【0017】

臓器温度は患者の身体部分上での温度測定値を用いて推定することができる。これらの身体部分は皮膚（それは容易に到達可能である）、および皮膚以外の身体部分を含んでもよい。皮膚は容易に到達可能であるので、多くの測定が皮膚上で行われ得、温度は患者の身体の皮膚上の異なる位置で測定することができる。次いで、皮膚の温度は測定された皮膚温度の平均をとることによって判断されてもよい。

【0018】

この発明の方法の実施の形態では、時間  $t$  における患者の現在の臓器温度は、患者の皮膚温度および皮膚以外の患者の少なくとも1つの身体部分の温度ならびに時間  $t$  より以前に熱交換器に供給された電力を含む入力パラメータを測定することにより、推定される。優先的には、少なくとも1つの他の身体部分は複数の臓器を含み、それらは現在の脳温度を推定する基礎を形成し、その少なくとも1つの他の身体部分は臓器温度によって表され、具体的な臓器（たとえば脳）温度を推定する基礎を形成するよう用いられる。

40

【0019】

複数入力パラメータは測定の質を高め、なぜならば、皮膚の温度の測定は他の身体部分の温度と比較することができるからである。皮膚以外の少なくとも1つの身体部分は、好ましくは、膀胱、左鼓室、右鼓室、肛門、肺動脈、大腿静脈、および/または食道を含む。これらの臓器は広範囲な手術なしに到達可能である。さらに、複数入力パラメータを有することは冗長性を形成する。温度を測定するために用いられるプローブの1つが故障するか、または信頼性のない読取値を与える場合に、他の影響を受けなかった入力パラメー

50

タのみを用いることによって、臓器温度の継続的な正確な推定値が与えられる。技術者は問題を修正しながら、治療を継続することができる。したがって、ある実施の形態では、入力パラメータは、皮膚以外の患者の少なくとも5つの身体部分の温度を含む。

【0020】

各入力パラメータは、患者の身体部分に配置された温度センサによって測定された温度を含んでもよい。患者の皮膚は容易に到達可能であるので、多くの温度センサが、皮膚に配置でき、好ましくは配置されることになる。他のすべての測定は皮膚に対して測定することができ、それらは、この皮膚測定との組合せにおいて、パラメータの相関関係のための入力パラメータを与える。

【0021】

この発明の他の実施の形態では、温度は同時に測定される。温度の同時測定は臓器温度の推定の精度を増大させて、実時間制御を可能にする。

【0022】

さらに別の実施の形態では、入力パラメータは患者の身体質量を含む。この実施の形態では、患者の質量は、臓器温度の推定において考慮に入れられ、臓器温度の、より正確な予測を可能にする。実際は、より重い人は、概して過熱または冷却に、より多くの時間を費やし、なぜならば、そのような人の内部における供給された熱または冷熱は、より大きな表面にわたって散逸し得、それはより低い温度変化を結果として生じさせ、なぜならば、より重い患者はより軽い患者と比較してより高い熱容量を有するからである。この実施の形態では、モデルが得られた哺乳動物の身体質量は患者の身体質量と入れ替えられる。

【0023】

この発明のさらに別の実施の形態では、熱交換器への電力供給は時間 $t$ で中断され、時間 $t$ の後の臓器温度は、時間 $t$ より以前に熱交換器に供給された電力から推定される。熱交換器への電力供給が中断され得るのは、たとえばコントローラが、計算された臓器温度推定値に基いて、今後の臓器温度が設定しきい値を越えるかそれに近くなるのではないかと疑うときである。この実施の形態に従う方法は熱交換器を切る前に熱交換器に供給された電力に基づいて今後の臓器温度を推定することを可能にする。

【0024】

この発明のさらに別の実施の形態では、時間 $t$ における臓器温度は、時間 $t$ で各測定された入力パラメータについて時間 $t$ で臓器温度を導出し、すべての測定された入力パラメータについての導出された臓器温度の算術平均をとって、推定される臓器温度を得ることにより、推定される。この手順は改善された精度を与える。たとえば、所定の時間に、臓器温度は、膀胱、右鼓室および左鼓室で測定された温度を用いて推定される。次いで、指定された臓器の1つにおける測定された温度にその各々が基く3つの臓器温度推定値の算術平均をとることによって、臓器温度の正確な推定値をこの好ましい実施の形態において得ることができる。

【0025】

別の改善された実施の形態では、算術平均は、各温度センサについて臓器温度推定値の最高値および最低値を含まない。臓器温度の推定の精度は入力パラメータの一番端の測定値を除去することによってさらに改善され得、なぜならば、一番端の値は誤った測定値を含む可能性がよりありそうであるからである。この実施の形態は冗長性を導入し、一番端の値の除去によって誤った測定値を考慮に入れる。

【0026】

この発明の他の局面は、患者の臓器の温度を時間 $t$ で推定するためのモデルを得るための方法を与え、モデルは、臓器温度およびある数の入力パラメータのパラメトリック相関関数を含む。この方法は、患者以外の哺乳動物、好ましくは動物および熱交換器を含む流体回路を形成するステップを含み、それへの電力供給は、コントローラによって制御され；この方法はさらに、熱交換器を設定温度プロファイルに制御するステップと；熱交換器に前記回路における流体の少なくとも一部をさらすステップと；さらされた流体を哺乳動物に、および哺乳動物内に向けて、哺乳動物の温度を変化させるステップと；時間 $t$ にお

10

20

30

40

50

ける哺乳動物の皮膚温度、皮膚温度以外の哺乳動物の少なくとも1つの身体部分の温度、および時間  $t$  より以前に熱交換器に供給された電力を含む、対応する入力パラメータを測定するステップと；時間  $t$  で哺乳動物の臓器温度を測定するステップと；哺乳動物の推定された臓器温度と哺乳動物上で測定された入力パラメータとの間のパラメトリック相関関数を確立するステップと；パラメトリック相関関数で計算された推定された臓器温度と測定された臓器温度との間の差が最小にされるように、パラメトリック相関関数のパラメータを判断するステップとを含む。哺乳動物、および好ましくは動物上で行われる方法は、相関関数のパラメータを校正するよう働く。他の動物と比較して、ブタは、循環および重量の類似性の結果、ヒトにおいても適用可能なある相関関数を試験することにおいて好ましい動物であり；したがって、ヒト患者において正確な臓器温度の推定値を与えることは、十分に、ブタにおける関係のある入力パラメータの測定に基づき得る。実施の形態では、よりよい相関関係を達成するために、哺乳動物、好ましくは動物の重量は、患者の重量に対して、測定、比較、および/または調整もされる。

10

## 【0027】

身体他の部分上における温度測定に基いて臓器温度を推定するパラメトリック相関関数は、患者以外の哺乳動物、好ましくは動物を用いて形成することができる。哺乳動物および熱交換器を含む同様の流体回路が形成され得、熱交換器への電力供給は、ここでもコントローラによって制御される。先に記載されるような方法との間の差は、哺乳動物の臓器温度が哺乳動物の臓器において温度センサによって直接測定されるということである。哺乳動物の実際の臓器温度および他の部分上で測定された温度で、相関関数を導出することができる。この関数の精度を増大させるために、測定は、好ましくは、ブタなどのような、ヒトのような同様の生理学的な特性を有する哺乳動物上で行われる。たとえばポンプ速度、流れ速度、環境温度、および熱交換器のパワーのような、推定される臓器温度に影響を及ぼすかもしれない他の因数を、パラメトリック相関関数において考慮することがある。患者上で実行される好ましい装置および方法では、これらの因数の設定値が、哺乳動物上で校正方法を実行するのに用いられた値に等しいかまたは略等しく選択される。

20

## 【0028】

この発明の実施の形態では、1つの温度センサ「 $i$ 」のためのパラメトリック相関関数は、

## 【0029】

30

## 【数1】

$$T_{\text{organ}}(t) = C_i + f_{\text{skin}} * T_{\text{skin}} + f_i * T_{\text{sensor}}^i + 1/M \sum f_{ij} * P(\Delta t_j)$$

## 【0030】

によって与えられ、式中、

$T_{\text{organ}}(t)$  = 時間  $t$  における臓器温度；

$C_i$  = センサ「 $i$ 」に対するパラメータ定数（ ）；

$f_{\text{skin}}$  = パラメータ定数（ - ）；

$T_{\text{skin}}$  = 測定された皮膚温度（ ）；

40

$f_i$  =  $i$  番目の温度センサに対するパラメータ定数（ - ）；

$T_{\text{sensor}}^i$  =  $i$  番目の温度センサの測定された温度（ ）；

$M$  = 患者の身体質量（ $kg$ ）；および

$f_{ij} * P(\Delta t_j)$  = 各  $j$  番目の時間間隔についてのパラメータ定数  $f_{ij}$  で、時間  $t$  より以前において時間間隔  $\Delta t_j = t_j - t_{j-1}$  における加えられた/引かれたエネルギーの重み付けされた和である。

## 【0031】

この関数では時間  $t$  における推定された臓器温度は、定数、皮膚の温度、他の身体部分の測定された温度、および時間  $t$  より以前に熱交換器によって供給された電力の重み付けされた和に依存し、熱交換器への電力供給と臓器温度の増大との間のタイムラグは患者の

50



身体質量で重み付けされる。和における重み係数は哺乳動物または動物上での較正によって得られる。入力パラメータ（測定された温度などのような）は、モデルを較正するために用いられる哺乳動物または動物上と同じ、患者の同じであるかまたは少なくとも同様の身体部分で好ましくは測定される。

【 0 0 3 2 】

臓器温度の推定は規則的に、たとえば数秒ごとに繰り返すことができる。そうすることは、実際および今後の臓器温度の、移動する推定値を与える。これらの温度に基いて、臓器温度が臨界のしきい値を超え得るかどうかを判断することができる。それがそのようであるように見える場合、熱交換器への電力供給は低減されてもよく、一方で、測定と臓器温度推定は継続する。推定された臓器温度が予め定められる期間の間臨界のしきい値より下にとどまる場合、熱交換器への電力供給は増大されてもよい。

10

【 0 0 3 3 】

時間  $t$  における臓器温度は、パラメトリック相関関数で 1 つの温度センサ「 $i$ 」に対して時間  $t$  で臓器温度を導出し、すべての入力パラメータについての導出された臓器温度の算術平均をとって、推定される臓器温度を得ることにより、推定することができ、たとえば膀胱の温度に基いた導出された臓器温度、食道の温度に基いた導出された臓器温度、および右耳の温度に基いた導出された臓器温度の算術平均をとることにより、推定することができる。

【 0 0 3 4 】

この発明の実施の形態ではパラメトリック関数の定数  $C$ 、 $f_{skin}$ 、 $f_i$ 、 $f_j$  は、哺乳動物を用いた方法によって得られる。得られたパラメータ値は次いで、患者の臓器の温度を推定するのに用いられる。パラメータ値は臓器に特異である。たとえば、腎臓温度または任意の他の臓器温度の推定と比較して、脳温度を推定するときに、値は異なり得る。この発明によれば、温度が推定される臓器、ならびに入力パラメータおよびモデルパラメータ定数は、較正哺乳動物と患者との間において好ましくは同じである。

20

【 0 0 3 5 】

予測モデルを得るための方法のさらなる改善された実施の形態は、1 つの温度センサ「 $i$ 」のためのパラメトリック相関関数を含み、この関数は、

【 0 0 3 6 】

【 数 2 】

30

$$T_{organ}(t) = C_i + f_i * T_{sensor}^i + 1/M \int f_j \cdot Q(t) \cdot (T_{fin} - T_{fout}) dt$$

【 0 0 3 7 】

によって与えられ、式中、

$T_{organ}(t)$  = 時間  $t$  における臓器温度；

$C_i$  = センサ「 $i$ 」に対するパラメータ定数（ ）；

$f_i$  =  $i$  番目の温度センサに対するパラメータ定数（ - ）；

$T_{sensor}^i$  =  $i$  番目の温度センサの測定された温度（ ）；

$M$  = 哺乳動物の身体質量（ $kg$ ）；

40

$f_j \cdot Q(t) \cdot (T_{fin} - T_{fout}) dt$  = 各  $j$  番目の時間間隔についてのパラメータ定数  $f_j$  で、時間  $t$  より以前において時間間隔  $t_j = t_j - t_{j-1}$  における、流量  $Q(m^3/sec)$  と、身体に入るときの流体の測定された温度  $T_{fin}$ （ ）と身体を出るときの流体の測定された温度  $T_{fout}$ （ ）との間の温度差との積の、 $t_j$  から  $t_{j-1}$  までの積分である。

【 0 0 3 8 】

予測モデルを得るための方法のさらに別の実施の形態は、1 つの温度センサ「 $i$ 」のためのパラメトリック相関関数を含み、この関数は、

【 0 0 3 9 】

## 【数 3】

$$T_{\text{organ}}(t) = C_i + T_{\text{estimate}}(0) + f_i \cdot (T_{\text{sensor}}^i - T_{\text{sensor}}^{i0}) + 1/M \sum f_j \cdot P(\Delta t_j)$$

## 【0040】

によって与えられ、式中、

$T_{\text{organ}}(t)$  = 時間  $t$  における臓器温度；

$C_i$  = センサ「 $i$ 」に対するパラメータ定数（ ）；

$T_{\text{estimate}}(0)$  = 時間 0 における推定された臓器温度；

$f_i$  =  $i$  番目の温度センサに対するパラメータ定数（ ）；

$T_{\text{sensor}}^i$  =  $i$  番目の温度センサの測定された温度（ ）；

$T_{\text{sensor}}^{i0}$  = 時間 0 における  $i$  番目の温度センサの測定された温度（ ）；

$M$  = 哺乳動物の身体質量（ $\text{kg}$ ）；

$f_j \cdot P(\Delta t_j)$  = 各  $j$  番目の時間間隔についてのパラメータ定数  $f_j$  で、時間  $t$  より以前において時間間隔  $\Delta t_j = t_j - t_{j-1}$  における熱交換器の熱出力の重み付けされた和である。

## 【0041】

この発明は、さらに、この発明に従う任意の方法を実行するのに適した装置に関する。この発明によれば、患者の内部温度を制御するための装置が提供され、この装置は、患者の外部で流体回路を形成するための少なくとも 1 つのカテーテルと；前記カテーテルと関連付けられ、前記流体回路および患者を通して流体を圧送するためのポンプと；前記流体回路が通って流れ、前記流体の温度に影響を及ぼすための熱交換器と；患者の臓器温度を推定し、推定された臓器温度に基づいて、熱交換器に供給される電力を制御するよう構成されるコントローラとを含み、臓器温度は、患者以外の哺乳動物上で得られたモデルによって推定される。

## 【0042】

この発明の他の実施の形態では、装置は患者が全身ハイパーサーミアを受けるときに使用可能である。この発明は、したがって、さらに、患者の内部温度を、全身ハイパーサーミアを受けるときに制御するための装置に関し、患者に全身ハイパーサーミアを受けさせる装置を含み：患者の外部で流体回路を形成するための少なくとも 1 つのカテーテルと；前記カテーテルと関連付けられ、流体を圧送するためのポンプと；前記流体回路が通って流れる熱交換器と；臓器温度を推定し、熱交換器に供給される電力を制御するよう構成されるコントローラとを含み、コントローラは、熱交換器に供給される電力を、推定された臓器温度に基づいて制御する。

## 【0043】

装置は、さらに、患者の身体上の複数の位置上の患者の温度を測定するための少なくとも 2 つの温度センサを含み、温度センサからの測定値に基づいて臓器温度を推定してもよい。

## 【0044】

ポンプは、たとえば患者の心臓のわずかにポンプ速度未満の速度で患者において流体を、たとえば  $75 \text{ kg}$  の患者に対しては毎分およそ  $1.5$  リットルの流体を圧送するよう用いられる。そのような装置において用いられる熱交換器は、典型的にはヒータとして用いられるが、流体回路を通して流れる流体（典型的には血液）を冷却するようにも用いられることがある。

## 【0045】

複数の温度センサは信頼性のある測定を可能にし、なぜならば、不良のセンサの予測値が適切なセンサから強く逸脱するためにそれらを認識し、適切に機能するセンサからの値を平均することができるからである。

## 【0046】

複数センサはさらに正確な測定も可能にし、なぜならばそれは温度平均化を可能にする

10

20

30

40

50

からである。温度センサはこの発明によれば身体部分、たとえば、膀胱、皮膚、左鼓室、右鼓室、肛門、肺動脈、大腿静脈、および／または食道に配置されるよう構成されてもよい。

【0047】

この装置の実施の形態では、コントローラは、複数の温度センサからの信号に基づいて患者の臓器温度を推定し、推定された臓器温度が、しきい値脳温度より下にとどまるように、熱交換器への電力供給を制御するよう構成される。

【0048】

この発明の別の実施の形態によれば、モデルは臓器の温度およびある数の入力パラメータのパラメトリック相関関数を含む装置が提供される。

10

【0049】

この発明に従う装置の別の実施の形態は、患者の複数の身体部分の温度を測定するための少なくとも2つの温度センサを含み、コントローラは、少なくとも2つの温度センサの温度および時間 $t$ より以前に熱交換器に供給された電力を含む入力パラメータを測定することによって、臓器温度を推定するよう構成される。

【0050】

この発明に従う装置のさらに別の実施の形態は、患者の身体上の複数の位置上の患者の温度を測定するための少なくとも2つの温度センサと、流体の流量を測定するための手段と、患者に出入りする際の流体の温度を測定するための手段とを含み、コントローラは、少なくとも2つの温度センサの温度、患者内への流体流量、および患者に出入りする流体温度を含む入力パラメータを測定することによって、臓器温度を推定するよう構成される。

20

【0051】

この発明に従う装置の別の有用な他の実施の形態は、患者の身体上の複数の位置上の患者の温度を測定するための少なくとも2つの温度センサを含み、コントローラは、時間0における少なくとも2つの温度センサの温度および時間0における推定された臓器温度を含む入力パラメータを測定することによって、臓器温度を推定するよう構成される。

【0052】

この発明の別の実施の形態に従う装置は、熱交換器をヒータおよび／または冷却器の形態で含む。

30

【0053】

この発明に従う装置のさらなる実施の形態では、少なくとも2つの温度センサは、膀胱、皮膚、左鼓室、右鼓室、肛門、肺動脈、大腿静脈、および／または食道の位置の1つに置かれるよう構成される。

【0054】

この発明に従う装置のさらに別の実施の形態は、コントローラは、温度センサからの信号に基づいて患者の臓器温度を推定し、推定された臓器温度が、上側しきい値臓器温度より下および／または下側しきい値臓器温度より上にとどまるように、熱交換器への電力供給を制御するよう構成されることにおいて特徴付けられる。好ましくは、コントローラは温度を同時に測定するよう構成される。

40

【0055】

正確な結果がこの発明に従う装置の実施の形態で得られ、入力パラメータは患者の身体質量を含む。

【0056】

この発明の別の実施の形態は、コントローラが、熱交換器への電力供給を時間 $t$ で中断し、時間 $t$ の後の今後の臓器温度を、時間 $t$ より以前に熱交換器に供給された電力から推定するよう構成される装置を提供する。

【0057】

この発明のさらに別の実施の形態は、コントローラは、各入力パラメータについて時間 $t$ で臓器温度を導出し、すべての入力パラメータについての導出された臓器温度の算術平

50

均をとって、推定される臓器温度を得ることにより、時間  $t$  における臓器温度を推定するよう構成される、装置を提供する。

【0058】

算術平均は重み付けされなくてもよいが、しかし、好ましくは、重み付けされた算術平均であり、たとえば、平方偏差の逆数で重み付けされる。別の好ましい実施の形態は、算術平均は測定された各温度について導出された臓器温度の最高値および最低値を含まない装置に関する。

【0059】

この発明の有用な実施の形態は、ある装置を提供し、その装置においては、1つの温度センサ「 $i$ 」のためのパラメトリック相関関数は、

【0060】

【数4】

$$T_{\text{organ}}(t) = C_i + f_{\text{skin}} \cdot T_{\text{skin}} + f_i \cdot T_{\text{sensor}}^i + 1/M \sum f_j \cdot P(\Delta t_j)$$

【0061】

によって与えられ、式中、

$T_{\text{organ}}(t)$  = 時間  $t$  における臓器温度；

$C_i$  = センサ「 $i$ 」に対するパラメータ定数（ ）；

$f_{\text{skin}}$  = パラメータ定数（ - ）；

$T_{\text{skin}}$  = 測定された皮膚温度（ ）；

$f_i$  =  $i$  番目の温度センサに対するパラメータ定数（ - ）；

$T_{\text{sensor}}^i$  =  $i$  番目の温度センサの測定された温度（ ）；

$M$  = 患者の身体質量（ $\text{kg}$ ）；

$f_j \cdot P(\Delta t_j)$  = 各  $j$  番目の時間間隔についてのパラメータ定数  $f_j$  で、時間  $t$  より以前において時間間隔  $\Delta t_j = t_j - t_{j-1}$  における熱交換器の熱出力の重み付けされた和である。

【0062】

選択の相関関数は哺乳動物上で得られた相関関数に対応するが、哺乳動物の身体質量は患者の身体質量と入れ替えられる。

【0063】

別の有用な実施の形態は、ある装置に関し、その装置においては、1つの温度センサ「 $i$ 」のためのパラメトリック相関関数は、

【0064】

【数5】

$$T_{\text{organ}}(t) = C_i + f_i \cdot T_{\text{sensor}}^i + 1/M \int f_j \cdot Q(t) \cdot (T_{\text{fin}} - T_{\text{fout}}) dt$$

【0065】

によって与えられ、式中、

$T_{\text{organ}}(t)$  = 時間  $t$  における臓器温度；

$C_i$  = センサ「 $i$ 」に対するパラメータ定数（ ）；

$f_i$  =  $i$  番目の温度センサに対するパラメータ定数（ - ）；

$T_{\text{sensor}}^i$  =  $i$  番目の温度センサの測定された温度（ ）；

$M$  = 患者の身体質量（ $\text{kg}$ ）；

$f_j \cdot Q(t) \cdot (T_{\text{fin}} - T_{\text{fout}}) dt$  = 各  $j$  番目の時間間隔についてのパラメータ定数  $f_j$  で、時間  $t$  より以前において時間間隔  $\Delta t_j = t_j - t_{j-1}$  における、流量  $Q(\text{m}^3/\text{sec})$  と、身体に入るときの流体の測定された温度  $T_{\text{fin}}$ （ ）と身体を出るときの流体の測定された温度  $T_{\text{fout}}$ （ ）との間の温度差との積の、 $t_j$  から  $t_{j-1}$  までの積分である。

【0066】

この実施の形態は、熱交換器以外の装置の他の部分からの任意のさらなる熱入力を考慮

10

20

30

40

50

する。熱入力は、流体回路を通る流体流量の測定および患者の身体に出入りする流体温度の測定によって間接的に測定される。哺乳動物上で実行される較正方法では、患者は哺乳動物と入れ替えられる。

【0067】

この発明さらに別の実施の形態では、ある装置が提供され、その装置においては、1つの温度センサ「i」のためのパラメトリック相関関数は、

【0068】

【数6】

$$T_{\text{organ}}(t) = C_i + T_{\text{estimate}}(0) + f_i \cdot (T_{\text{sensor}}^i - T_{\text{sensor}}^{i0}) + 1/M \sum f_j \cdot P(\Delta t_j)$$

10

【0069】

によって与えられ、式中、

$T_{\text{organ}}(t)$  = 時間  $t$  における臓器温度；

$C_i$  = センサ「i」に対するパラメータ定数（ ）；

$T_{\text{estimate}}(0)$  = 時間 0 における推定された臓器温度；

$f_i$  = i 番目の温度センサに対するパラメータ定数（ - ）；

$T_{\text{sensor}}^i$  = i 番目の温度センサの測定された温度（ ）；

$T_{\text{sensor}}^{i0}$  = 時間 0 における i 番目の温度センサの測定された温度（ ）；

$M$  = 患者の身体質量（kg）；

20

$f_j \cdot P(\Delta t_j)$  = 各  $j$  番目の時間間隔についてのパラメータ定数  $f_j$  で、時間  $t$  より以前において時間間隔  $\Delta t_j = t_j - t_{j-1}$  における熱交換器の熱出力の重み付けされた和である。

【0070】

この実施の形態は時間 0 で、つまり実際に治療を開始し、患者に、およびその患者内に加熱された流体を向ける前の時間に、温度を測定する。このように、安静時の動物、特定にブタの核心身体温度は動物間においてかなり変動し得るという事実に対して、相応の考慮がなされる。ヒト間の核心身体温度は、概して、それほど異ならないか、さらには無視できると考えられる。

【0071】

30

生理食塩水などのような流体がこの発明に従う装置および方法において用いられてもよいが、血液が好ましい流体である。

【0072】

この発明は、以下の図において示される非制限的な例示的な実施の形態に基づいてさらに解明される。ここに示されるのは：

【図面の簡単な説明】

【0073】

【図1】この発明に従う装置の概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0074】

40

図1は患者（2）のにおいて温度を制御するための装置（1）を示し、1つ（3）は患者を出る血液のための、1つ（4）は患者に血液を返すための、患者の外部で流体回路（5）を形成するための2つのカテーテル（3、4）と；前記カテーテルと関連付けられ、流体を圧送するためのポンプ（6）と；前記流体回路が通って流れる熱交換器（7）と；熱交換器を制御するよう構成されたコントローラ（8）とを含む装置を示す。この発明によれば、コントローラは、推定された脳（9）温度に基いて熱交換器を制御する。

【0075】

脳の温度は、この例では、左鼓室（10）、右鼓室（11）、膀胱（12）および皮膚（13）に位置する4つの温度センサ（10、11、12、13）を含む患者の複数の位置での測定に基いて推定される。温度センサは、推定された脳温度を得るためにコントロ

50

ーラに測定された温度を供給することができる。

【 0 0 7 6 】

校正方法

この発明に従う以下の方法が実行され、熱交換器はヒータであり、臓器は脳だった。ブタはある方法を受け、流体回路はブタおよびヒータを含んで形成され、それへの電力供給は、図 1 の装置を用いることによって、コントローラによって制御された。ヒータは設定温度プロファイルに制御され、回路における流体はヒータによって加熱された。過熱された流体は次いでブタに、およびブタ内に向けられて、ブタの温度を変化させた。時間  $t$  でのブタの皮膚温度、皮膚温度以外のブタの選択された身体部分の温度、および時間  $t$  より以前にヒータに供給された電力を含む入力パラメータが、不連続の間隔で測定された。温度センサをブタの脳に適用して脳温度を異なる時間  $t$  で継続的に測定した。

10

【 0 0 7 7 】

動物の推定された脳温度と動物上で測定された入力パラメータとの間の、以下のパラメトリック相関関数が確立された；

【 0 0 7 8 】

【 数 7 】

$$T_{\text{brain}}(t) = C_i + f_{\text{skin}} * T_{\text{skin}} + f_i * T_{\text{sensor}}^i + 1/M \sum f_j * P(\Delta t_j)$$

【 0 0 7 9 】

パラメトリック相関関数で計算された推定された脳温度と測定された脳温度との間の差が最小にされるように、パラメトリック相関関数のパラメータを計算した。

20

【 0 0 8 0 】

以下のパラメータ値が得られた：

$$C_i = 9.6362 ( ) ;$$

$$f_{\text{skin}} = 0.03 ( - ) ;$$

$$f_i = 0.7296 ( ) ;$$

実施例 1

得られたパラメータは、上述の関数において用いられ、患者が脳の内部におけるセンサの配置を除いてブタと同じ方法を受ける状況に適用された。患者の温度は皮膚および 1 つの他の位置上で測定された。

30

【 0 0 8 1 】

以下の値が患者の全身ハイパーサーミア中においてセンサによって測定される：

$$T_{\text{skin}} = 40.2305 ( ) ;$$

$$T_{\text{sensor}}^i = 42.9612 ( ) ;$$

患者の質量は 65.0 kg だった。

【 0 0 8 2 】

4 つの前の熱出力がパラメトリック関数の重み付けされた和において考慮され、60 秒の時間間隔が用いられた：

$$3.2756 \text{ kJ の } P(0 - 60) \text{ で } f_1 = 0.0192$$

$$1.133 \text{ kJ の } P(60 - 120) \text{ で } f_2 = 0.0072$$

$$94.400 \text{ kJ の } P(120 - 180) \text{ で } f_3 = 0.0111$$

$$157.1333 \text{ kJ の } P(180 - 240) \text{ で } f_4 = 0.0240$$

40

これらの値がすべて関数に入られたときに、皮膚温センサを除いた 1 つのセンサに基いた推定された脳温度は、42.26 である。コントローラは、この値に基いて、およびこの値は 43 のしきい値より下であるとして、より多くの電力をヒータに供給して患者の体温を増大させるべきかどうか判断してもよい。

【 0 0 8 3 】

実施例 2

この例では、臓器は再び脳であり、熱交換器はヒータであるよう設定された。今後の脳

50

温度の推定が記載される。今後の脳温度は、ヒータへの電力供給がある量の時間の間中断される場合にしきい値を超えるかどうかを推定する尺度になり得る。ヒータによって供給された熱が脳温度に影響する前にある量の時間がかかるので、期待される今後の脳温度は、その時間の前に加えられた熱に依存する。

【 0 0 8 4 】

時間  $t$  から、それ以上の熱がヒータに供給されない場合、較正方法において導出されるのと同じ関数を用いて、今後の期待される脳温度を、熱出力の重み付けされた和における小さい変更で判断できる ( $1 / M \cdot f_j * P(t_j)$ )。

【 0 0 8 5 】

今後の脳温度が推定されるので、実施例 1 の 4 つの前の熱出力は 1 つの位置をシフトする。

10

【 0 0 8 6 】

重み付けされた和では、次いで、時間間隔は以下ようになる：

0 の  $P(0 - 60)$  で  $f_1 = 0.000$  (ヒータのスイッチは切られ、重み係数はここでは無関係であり、0 を乗算したものはすべて 0 になる)

3.2756 kJ の  $P(0 - 60)$  で  $f_2 = 0.0072$  (実施例 1 の  $f_1$ )

1.133 kJ の  $P(60 - 120)$  で  $f_3 = 0.0111$  (実施例 1 の  $f_2$ )

94.400 kJ の  $P(120 - 180)$  で  $f_4 = 0.0240$  (実施例 1 の  $f_3$ )

他の値は同じままであり、先の加えられた熱に基いて、および加熱が 1 つの時間期間に対してスイッチを切られるとき、42.22 の推定された今後の脳温度を与えた。

20

【 図 1 】

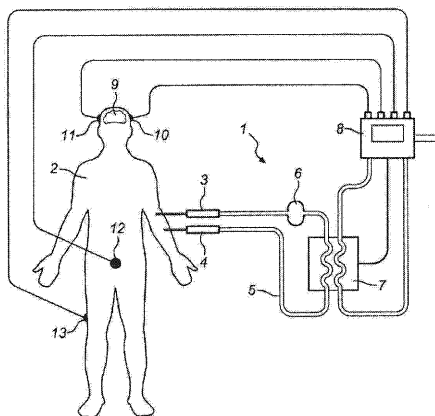


Fig. 1

---

フロントページの続き

- (72)発明者 ボッテマ, コルネリス・ワツェ  
タイ、コーン・ケーン・プロビジョナル、フラ・ユエン・ディストリクト、カム・ボム・サブ・デ  
ィストリクト、ビレッジ・ナンバー・7、45
- (72)発明者 ニクス, ロッベルト・レナルド・ルドルフ  
スイス、ツェー・ハー - 8046 チューリッヒ、ホルダーバッハベーク、28
- (72)発明者 ファン・ドールン, ロナルド・アルベルテュス・アルノルドゥス  
オランダ、エン・エル - 8043 イクス・イエー・ズウォレ、ホーイラントストラート、42

審査官 細川 翔多

- (56)参考文献 特表2002-537005(JP, A)  
特開2006-288568(JP, A)  
特表2010-531154(JP, A)  
特開2003-126139(JP, A)  
特表2007-529267(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M	1 / 36
A61F	7 / 00