

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Februar 2012 (23.02.2012)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/022680 A1

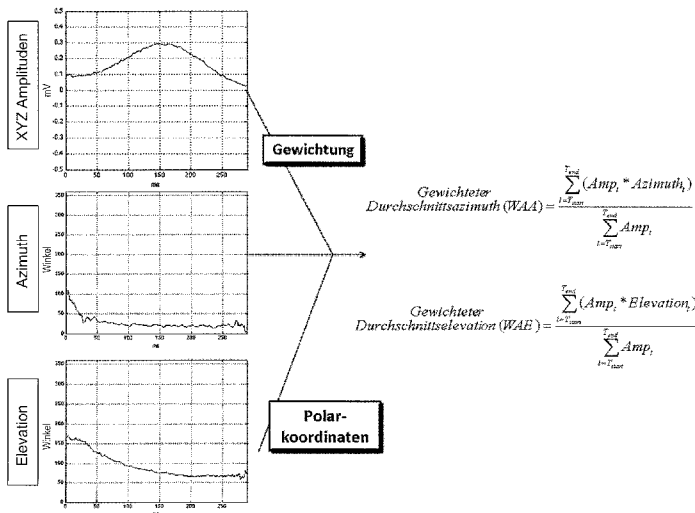
- (51) Internationale Patentklassifikation:
A61B 5/04 (2006.01) *A61B 5/0402* (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/063898
- (22) Internationales Anmeldedatum:
12. August 2011 (12.08.2011)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2010 035 308.6
18. August 2010 (18.08.2010) DE
- (72) Erfinder; und
(71) Anmelder : BAUER, Axel [DE/DE]; Kronenstr. 13, 72070 Tuebingen (DE). RIZAS, Konstantinos [DE/DE]; Schleifmuehlenweg 30, 72070 Tuebingen (DE).
- (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMIDT, Georg [DE/DE]; Klinikum Rechts der Isar, 1. Medizinische Klinik, Ismaninger Str. 22, 81675 Muenchen (DE).
- (74) Anwalt: WITTE, WELLER & PARTNER / Zusammenschluss EPA Nr. 314; Postfach 10 54 62, 70047 Stuttgart (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DETERMINATION OF CHANGES IN AN AT LEAST THREE-Dimensionally IDENTIFIABLE SIGNAL THAT OCCURS PERIODICALLY IN A LIVING BEING

(54) Bezeichnung : ERMITTLUNG VON VERÄNDERUNGEN EINES BEI EINEM LEBEWESEN PERIODISCH AUFTRETENDEN, ZUMINDEST DREIDIMENSIONAL IDENTIFIZIERBAREN SIGNALS

Fig. 3A



Amplituden...amplitudes
Winkel...angle
Gewichtung...weighting
Polarkoordinaten...polar coordinates
Gewichteter...weighted
Durchschnittsazimuth...average azimuth
Durchschnittselevation...average elevation

(57) Abstract: The present invention relates to a method for determining a change in an at least three-dimensionally identifiable signal that occurs periodically over time in a living being in relation to a reference living being. It further relates to a device for carrying out this method, a computer program designed to carry out this method, and a computer-readable data carrier.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung einer Veränderung eines bei einem Lebewesen über die Zeit periodisch auftretenden, zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals gegenüber einem Referenzlebewesen, eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens, ein Computerprogramm, ausgestaltet zur Durchführung dieses Verfahrens, sowie einen computerlesbaren Datenträger

WO 2012/022680 A1



RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

Ermittlung von Veränderungen eines bei einem Lebewesen periodisch auftretenden,
zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung einer Veränderung eines bei einem Lebewesen über die Zeit periodisch auftretenden, zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals gegenüber einem entsprechenden Signal bei einem Referenzlebewesen, eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens, ein Computerprogramm, ausgestaltet zur Durchführung dieses Verfahrens, sowie einen computerlesbaren Datenträger.

[0002] Die Ermittlung einer Veränderung eines bei einem Lebewesen über die Zeit periodisch auftretenden, zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals gegenüber einem Referenzlebewesen ist in vielen Bereichen der Technik und insbesondere der Medizin von Relevanz.

[0003] Dreidimensionale über die Zeit periodisch auftretende Signale lassen sich in biologischen Systemen finden. Ein Beispiel hierfür ist die summierte elektrische Aktivität des Gehirns, die im Rahmen der so genannten Elektroenzephalographie (EEG) gemessen wird. Auch bei den vom Herzen generierten Potentialdifferenzen handelt es sich um derartige dreidimensionale über die Zeit periodisch auftretende Signale. Diese lassen sich mittels der Vektor-Elektrokardiographie bzw. der Vektorkardiographie (VKG) messen, mit der der zeitliche Verlauf der Potentialdifferenzen, wie sie sich auf der Körperoberfläche projizieren, räumlich erfasst wird. Veränderungen der vom Herzen generierten Potentialdifferenzen über die Zeit gegenüber bei gesunden Lebewesen ermittelten Referenzwerten können Rückschlüsse auf eine Veranlagung für die Entwicklung einer Herzerkrankung bzw. bereits auf das Vorliegen einer Herzerkrankung erlauben.

[0004] So stellt der plötzliche Herztod eine der häufigsten Todesursachen der westlichen Welt dar. Die Identifizierung gefährdeter Hochrisikopatienten ist ein großes klinisches Problem und gelingt gegenwärtig nur unzureichend. Es gibt starke experimentelle und klinische Hinweise darauf, dass Abnormalitäten der Repolarisation des Herzens mit dem plötzlichen Herztod assoziiert sind.

[0005] Die zuverlässige Diagnose von Repolarisationsstörungen des Herzens ist deshalb von großer medizinischer Bedeutung, da betroffenen Patienten mit der Bereitstellung oder Implantation eines geeigneten medizinischen Gerätes, bspw. eines Defibrillators, zielgerichtet geholfen und der Eintritt des plötzlichen Herztodes in vielen Fällen verhindert werden könnte.

[0006] Derzeit werden solche Repolarisationsstörungen des Herzens mittels Verfahren diagnostiziert, die auf die Identifizierung eines so genannten "T-Wellen-Alternans" abzielen. T-Wellen-Alternans beschreibt ein physiologisches Phänomen, das bei Individuen im Elektrokardiogramm identifizierbar ist. Das T-Wellen-Alternans stellt sich als eine Schlag-zu-Schlag-Variation der T-Wellen-Amplitude dar, das auch als ABAB-Verhalten bezeichnet wird. Um ein T-Wellen-Alternans zu induzieren, muss

die zu untersuchende Person in der Regel physisch belastet werden, beispielsweise durch körperliche Betätigung auf einem Ergometer. Erst ab hohen Herzfrequenzen ist dieses Phänomen gegebenenfalls zu beobachten. Potentiell kranke Patienten zu belasten ist jedoch aufgrund der damit verbundenen gesundheitlichen Risiken kaum zu vertreten und mit einem hohen Aufwand verbunden. Hinzu kommt, dass bei etwa einem Drittel aller Patienten der Test auf T-Wellen-Alternans kein Ergebnis liefert. Hinzu kommt ferner, dass in letzter Zeit Studien veröffentlicht wurden, in denen die Identifizierung von T-Wellen-Alternans keine Aussagekraft gezeigt hat. Eine Alternative ist die Suche nach einem sporadisch auftretenden T-Wellen-Alternans in einem gewöhnlichen Langzeit-EKG, das unter Alltagsbedingungen angefertigt wird. Die Aussagekraft dieses Verfahrens ist jedoch bislang unzureichend untersucht.

[0007] Vor diesem Hintergrund liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein verbessertes Verfahren zur Ermittlung einer Veränderung eines bei einem Lebewesen über die Zeit periodisch auftretenden, zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals gegenüber einem entsprechenden Signal bei einem Referenzlebewesen bereitzustellen, bei dem die im Stand der Technik bekannten Nachteile vermieden werden.

[0008] Diese Aufgabe wird durch ein Verfahren gelöst, das folgende Schritte aufweist:

1. Bereitstellen eines eine Vielzahl von zeitlich aufeinanderfolgenden zumindest dreidimensional identifizierbaren Signalen enthaltenden Datensatzes,
2. Bestimmung eines gewichteten Hauptvektors für jedes zumindest dreidimensional identifizierbare Signal des Datensatzes,
3. Bestimmung der Änderungen $dT(t)_p$ der räumlichen Lage des gewichteten Hauptvektors eines jeden zumindest dreidimensional identifizierbaren

ren Signals gegenüber der räumlichen Lage des gewichteten Hauptvektors eines zeitlich nachfolgenden zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals.

4. Vergleich von $dT(t)_p$ mit einer für das Referenzlebewesen entsprechend ermittelten Referenzfunktion $dT(t)_R$, und
5. Korrelation von $dT(t)_p \neq dT(t)_R$ mit dem Vorliegen der Veränderung.

[0009] Die erfindungsgemäße Aufgabe wird mit einem solchen Verfahren vollkommen gelöst.

[0010] Erfindungsgemäß wird unter einem zumindest dreidimensional identifizierbaren bzw. lokalisierbaren Signal ein solches, vorzugsweise biologischen Phänomenen bzw. Vorgängen zuordenbares Signal verstanden, welchem im dreidimensionalen Raum eine definierte Position zugewiesen werden kann. Dieses räumlich identifizierbare Signal kann jedoch auch in Bezug auf eine weitere 4., 5., 6. bzw. n-te Dimensionen identifizierbar sein. So kann sich das räumlich identifizierbare Signal bspw. über die Zeit ändern und folglich zumindest vierdimensional identifizierbar sein. Dem räumlich identifizierbaren Signal können weitere physikalische Größen bzw. Dimensionen zugeordnet werden, wie die bspw. die Temperatur.

[0011] Der im Schritt 1 bereitgestellte Datensatz enthält sämtliche Informationen, mit denen ein jedes Signal räumlich und vorzugsweise zeitlich lokalisiert bzw. identifiziert werden kann. Der Datensatz kann eine Vielzahl des zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals in konsekutiver zeitlicher Abfolge aufweisen. Bei den Daten kann es sich beispielsweise um kartesische Koordinaten oder aber auch um Polarkoordinaten handeln, mittels derer das Signal im Raum in Abhängigkeit der Zeit identifizierbar ist.

[0012] Erfindungsgemäß wird in Schritt 2 für jedes zumindest dreidimensional identifizierbare Signal ein sog. gewichteter Hauptvektor bestimmt, der auch als ein durch die Amplitude gewichteter Mittelhauptvektor bezeichnet werden kann. Dieser ergibt sich vorzugsweise aus den Polarkoordinaten des Signals für einen jeden Zeitpunkt, also dem Azimut- und Elevationswinkel, die mit der Amplitude bzw. dem Radius des Signals gewichtet werden.

[0013] Es versteht sich, dass alternativ anstelle des gewichteten Hauptvektors auch ein solcher Hauptvektor ermittelt werden kann, der das dreidimensional identifizierbare Signal charakterisiert. So kann bspw. der Richtungsvektor durch die Richtung des Signals zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude definiert sein.

[0014] Im darauffolgenden Schritt 3 werden die Änderungen der räumlichen Lage des gewichteten Hauptvektors eines dreidimensional identifizierbaren Signals gegenüber der räumlichen Lage des gewichteten Hauptvektors eines zeitlich nachfolgenden dreidimensional identifizierbaren Signals bestimmt, wodurch ein Zeitsignal $dT(t)_p$ erhalten wird, bei dem es sich vorzugsweise um ein Winkelmaß handelt. "P" steht hierbei für "Patient". Dieses Zeitsignal ist der entscheidende Parameter, der Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Veränderung, bspw. einer Repolarisationsstörung des Herzens, zulässt.

[0015] Alternativ kann die Änderung der räumlichen Lage des gewichteten Hauptvektors des dreidimensional identifizierbaren Signals gegenüber der räumlichen Lage des durchschnittlichen gewichteten Hauptvektors über einen beliebigen Zeitraum, von bspw. 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 oder 30 Minuten, bestimmt werden, um das Zeitsignal $dT(t)_p$ zu erhalten.

[0016] Im nächsten Schritt 4 erfolgt deshalb erfindungsgemäß ein Vergleich von $dT(t)_p$ mit einer für das Referenzlebewesen entsprechend ermittelten Referenzfunktion $dT(t)_R$. "R" steht hierbei für "Referenzlebewesen". Das Referenzlebewesen ist ein solches Lebewesen, bspw. eine Mensch, das bzw. der gesund, d.h. keinerlei

Veränderung, bspw. keinerlei Repolarisationsstörung des Herzens aufweist, bzw. langzeitüberlebend ist und gegenüber dem ggf. eine zeitliche Veränderung des bei dem Patienten zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals festgestellt werden soll. Das Referenzlebewesen ist ab der Ermittlung von $dT(t)_R$ für einen längeren Zeitraum von vorzugsweise zumindest 5 Jahren nicht verstorben. "Entsprechend ermittelt" bedeutet erfindungsgemäß, dass die Methodik zur Bestimmung von $dT(t)_R$ jene ist, mit der $dT(t)_p$ bestimmt wird.

[0017] Im darauffolgenden Schritt 5 wird dann das Vorliegen einer Veränderung diagnostiziert, wenn $dT(t)_p$ ungleich $dT(t)_R$ ist.

[0018] Die Erfinder haben erkannt, dass sich die zeitlichen Veränderungen der räumliche Lage der gewichteten Hauptvektoren von einem zum zeitlich nachfolgenden Signal, d.h. die Zeitsignale $dT(t)$, zwischen verschiedenen Gruppen von Lebewesen, beispielsweise gesunden und solchen mit Repolarisationsstörungen, überraschenderweise signifikant voneinander unterscheiden und deshalb diagnostisches Potenzial aufweisen.

[0019] Dabei ist es erfindungsgemäß bevorzugt, wenn im Schritt 4 eine Quantifizierung von $dT(t)_p$ zum Erhalt eines Indikatorwertes und eine entsprechende Quantifizierung von $dT(t)_R$ zum Erhalt eines entsprechenden Referenzwertes und ein Vergleich von Indikatorwert und Referenzwert erfolgt, und in Schritt 5 eine Korrelation von Indikatorwert \neq Referenzwert mit dem Vorliegen der Veränderung erfolgt.

[0020] Diese Maßnahme hat den Vorteil, dass die Veränderung oder Repolarisationsstörungen des Herzens noch einfacher ermittelt werden kann, da kein Zeitsignal mit einem anderen Zeitsignal verglichen werden muss sondern lediglich ein quantifizierter Indikatorwert mit einem quantifizierten Referenzwert. "Entsprechende Quantifizierung" bedeutet erfindungsgemäß, dass die Methodik zur Quantifizierung von $dT(t)_R$ jene ist, mit der $dT(t)_p$ quantifiziert wird.

[0021] Die Erfinder haben erkannt, dass sich in dem Zeitsignal $dT(t)$ Periodizitäten bzw. Schwingungen finden lassen, die bspw. eine Frequenz von $\sim 0.03\text{Hz}$ aufweisen und über die Analyse der T-Wellen-Alternans nicht nachweisbar sind. Das Zeitsignal $dT(t)$ kann deshalb durch verschiedene Verfahren der Zeit- und Frequenzdomäne analysiert werden, wie beispielsweise mittels der Spektralanalyse, der Wavelet-Analyse oder der "phase-rectified signal averaging"-Analyse (PRSA-Analyse).

[0022] Erfindungsgemäß ist es ferner bevorzugt, wenn es sich bei der Ermittlung der zeitlichen Veränderung eines bei einem Lebewesen über die Zeit periodisch auftretenden zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals gegenüber einem entsprechenden Signal bei einem Referenzlebewesen um die Diagnose einer Repolarisationsstörung des Herzens bei einem Lebewesen handelt.

[0023] Diese Maßnahme hat den Vorteil, dass ein neues Verfahren bereitgestellt wird, mit dem auf zuverlässige Art und Weise Repolarisationsstörungen des Herzens diagnostiziert werden können. Im Vergleich zu den derzeit im Stand der Technik verwendeten Verfahren ist eine physische Belastung des zu untersuchenden Lebewesens bzw. Patienten nicht erforderlich, wodurch das erfindungsgemäße Verfahren auch bei bereits erkrankten Personen einsetzbar ist. Die Erfinder konnten bspw. zeigen, dass mittels des neuen Verfahrens bzw. der zeitlichen Funktion $dT(t)_p$ und dem entsprechenden quantifizierten Wert, der sich aus dieser Funktion ergibt, das relative Risiko eines Patienten nach einem Myokardinfarkt in der Folgezeit zu versterben, deutlich genauer vorhersagbar ist als mittels der herkömmlichen Risikofaktoren. Mit anderen Worten, das erfindungsgemäße Verfahren liefert einen deutlich höheren prognostischen Wert als dies die derzeit verwendeten Verfahren können und lässt deshalb viel zuverlässiger eine therapeutische Entscheidung zu, bspw. ob prophylaktische Maßnahmen wie die Implantation eines Defibrillators sinnvoll erscheint. Dies konnten die Erfinder im Rahmen einer klinischen retrospektiven Untersuchung an 908 Infarktpatienten überprüfen, die über fünf Jahre nach Auftreten des Infarktes beobachtet wurden.

[0024] Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren lassen sich nicht nur Repolarisationsstörungen des Herzens als solches diagnostizieren. Es ist auch möglich, die untersuchten Lebewesen bzw. Patienten Risikogruppen zuzuordnen. So kann bspw. eine Zuordnung zu sog. Hochrisikopatienten erfolgen, wenn Indikatorwert \neq Referenzwert gilt.

[0025] Erfindungsgemäß ist es bevorzugt, wenn es sich bei dem zumindest dreidimensional identifizierbaren Signal um die Spannungsentwicklung im Herzen während der ventrikulären Repolarisation (T-Schleife) handelt.

[0026] Diese erfindungsgemäße Maßnahme hat den Vorteil, dass ein Signal über die Zeit analysiert wird, das nach Erkenntnissen der Erfinder in ursächlichem Zusammenhang mit dem plötzlichen Herztod zu stehen scheint. Dabei wird der räumliche Verlauf der ventrikulären Repolarisation aufgrund seiner Darstellung im Vektorkardiogramm auch als T-Schleife bzw. T-Vektorschleife bezeichnet und stellt das dreidimensionale Pendant zur T-Welle im zweidimensionalen EKG dar.

[0027] In dieser erfindungsgemäßen Weiterbildung des Verfahrens entspricht das zumindest dreidimensional identifizierbare Signal zumindest einem Teil, d.h. einem zeitlichen Abschnitt der T-Schleife, bspw. zumindest dem ersten/letzten zeitlichen 1/8, zumindest dem ersten/letzten zeitlichen 1/4, zumindest dem ersten/letzten zeitlichen 1/3, zumindest der ersten/letzten zeitlichen Hälfte, vorzugsweise der zeitlich gesamten T-Schleife. Alternativ entspricht das zumindest dreidimensional identifizierbare Signal dem zeitlichen Abschnitt von Beginn (T_{Beginn}) bis zur Spitze der T-Schleife bzw. T-Welle (T_{Spitze}) oder aber von der Spitze (T_{Spitze}) bis zum Ende der T-Schleife bzw. T-Welle (T_{Ende}).

[0028] Dabei ist es erfindungsgemäß bevorzugt, wenn der in Schritt 1 bereitgestellten Datensatz Messdaten aus einer Vektorkardiographie aufweist.

[0029] Diese Maßnahme hat den Vorteil, dass ein in der klinischen Routine erprobtes, einfach durchführbares und zuverlässiges Messverfahren genutzt wird, das sämtliche für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens erforderlichen Daten liefert. Mittels der Vektorkardiographie lässt sich der zeitliche Verlauf der vom Herzen generierten Potentialdifferenzen, wie sie sich auf der Körperoberfläche projizieren, messen und beispielsweise mittels eines Vektorkardiogramms (VKG) darstellen. Im Gegensatz zum klassischen zweidimensionalen Elektrokardiogramm (EKG), das den zeitlichen Spannungsverlauf von empirisch festgelegten Ableitungen als skalare Spannungs-Zeit-Kurve darstellt, gibt die Vektorkardiographie bzw. das Vektorkardiogramm zusätzlich den räumlichen Verlauf der Spannungsänderungen zum Zeitpunkt von atrialer und ventrikulärer Depolarisation sowie ventrikulärer Repolarisation vektoriell, d.h. in Form von so genannten Vektorschleifen, wieder. Die Vektorkardiographie erfordert deshalb die Verwendung bestimmter Ableitungssysteme, die die Spannungsverzerrungen der zwischen Herz und Körperoberfläche gelagerten Organe ausgleichen. Im klinischen Kontext werden meist die orthogonalen Frank-Ableitungen oder herkömmliche 12-Kanal-EKG-Ableitungen verwendet.

[0030] Im Vektorkardiogramm repräsentieren die P- und R-Schleife den räumlichen Verlauf der Spannungsvektoren der atrialen (P-Schleife) bzw. ventrikulären (R-Schleife) Depolarisation. Die T-Schleife repräsentiert die Spannungsentwicklung während der ventrikulären Repolarisation. Der Vektor zeigt mit seiner Pfeilspitze zu jedem Zeitpunkt von dem elektrischen Nullpunkt des Herzens in eine bestimmte Richtung im Raum. Der Betrag des Vektors bzw. Summenpotentials, die Magnitude, wird durch die Länge des Pfeils repräsentiert. Durch die Winkel, die der Summenvektor mit der Frontalebene bildet, der so genannte Elevationswinkel, und die der Summenvektor mit der Horizontalebene bildet, der so genannte Azimuthwinkel, ist seine räumliche Ausrichtung eindeutig definiert.

[0031] Dabei ist es erfindungsgemäß bevorzugt, wenn Schritt 3 des erfindungsgemäßen Verfahrens durch mathematische Transformation der kartesischen Koordinaten x , y , z des zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals bzw. der T-Schleife in die Polarkoordinaten Azimuthwinkel, Elevationswinkel und Radius bzw.

Amplitude erfolgt. Weiter ist es bevorzugt, wenn in Schritt 3 $dT(t)_p$ als Winkelmaß bestimmt wird.

[0032] Durch diese Maßnahmen wird das zumindest dreidimensional identifizierbare Signal bzw. die T-Schleife zu jedem Zeitpunkt optimal abgebildet und die Maximalerregung erfasst. Diese Maßnahmen haben den Vorteil, dass die im darauffolgenden Schritt erfolgende Bestimmung des gewichteten Hauptvektors vereinfacht möglich wird.

[0033] Dabei ist es bevorzugt, wenn in Schritt 3 die zeitliche Änderung $dT(t)_p$ der räumlichen Lage des gewichteten Hauptvektors eines jeden zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals bzw. einer jeden T-Schleife gegenüber der räumlichen Lage des gewichteten Hauptvektors des zeitlich nächstfolgenden zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals bzw. der zeitlich nächstfolgenden T-Schleife bestimmt wird.

[0034] Obgleich die Erfinder erkannt haben, dass relativ gute Ergebnisse auch dann erzielt werden, wenn beispielsweise nur jedes dritte Signal bzw. jede dritte T-Schleife analysiert wird, werden durch die Analyse jedes einzelnen Signals bzw. jeder einzelnen Schleife besonders gute und zuverlässige Ergebnisse erzielt.

[0035] Dabei ist es erfindungsgemäß bevorzugt, wenn in Schritt 4 $dT(t)_p$ mittels "phase-rectified signal averaging" (PRSA) in ein $PRSA_p$ -Signal transformiert wird und ein Vergleich mit einem entsprechend in ein $PRSA_R$ -Signal transformierten $dT(t)_R$ erfolgt.

[0036] Die PRSA-Analyse ist beispielsweise in Bauer et al. (2006), Phase rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data; Physica. A. 364:423-434, oder in Bauer et al. (2006), Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study; Lancet 367(9523):1674-81, beschrieben. Der Inhalt der vorstehend genannten Publikationen

ist durch Inbezugnahme Bestandteil der Offenbarung der vorliegenden Erfindung. Die PRSA-Analyse eignet sich besonders bei nicht-stationären, verrauschten Signalen, also Signalen, deren Charakteristika sich über die Zeit ändern können. Dies ist bei den meisten biologischen Signalen der Fall, beispielsweise auch bei dem Repolarisationssignal im Herzen bzw. der T-Schleife. Die PRSA-Analyse transformiert ein beliebig langes Zeitsignal in ein neues, wesentlich kürzeres Zeitsignal, das so genannte PRSA-Signal. In diesem sind sämtliche periodischen bzw. oszillatorischen Anteile des Originalsignals enthalten. Nicht-Periodizitäten und Rauschen werden jedoch weitgehend eliminiert. "Entsprechend transformiert" bedeutet erfindungsgemäß, dass die Methodik zur Transformation des PRSA_R-Signals jene ist, die zur Transformation des PRSA_P-Signals verwendet wurde.

[0037] Dabei ist es bevorzugt, wenn bei dem erfindungsgemäßen Verfahren der Indikatorwert ein Maß für die Amplitude im Zentrum des PRSA_P-Signals ist und der Referenzwert ein Maß für die Amplitude im Zentrum des PRSA_R-Signals ist.

[0038] Diese Maßnahme hat den Vorteil, dass ein besonders geeigneter Indikatorwert bzw. Referenzwert ermittelt wird. Diese lassen sich beispielsweise mittels der Haar-Wavelet-Transformation bestimmen. Über die Haar-Wavelet-Transformation wird sozusagen die Amplitude im Zentrum der PRSA-Signale quantifiziert. Dort befinden sich methodenbedingt alle Oszillationen in Phase, und deren Amplituden addieren sich.

[0039] Dabei ist es erfindungsgemäß bevorzugt, wenn in Schritt 6 Folgendes gilt: Korrelation von Indikatorwert \geq Referenzwert mit dem Vorliegen der Veränderung bzw. der Diagnose einer Repolarisationsstörung des Herzens.

[0040] Diese Maßnahme hat den Vorteil, dass die von den Erfindern erkannte Tatsache, dass in der Nachbeobachtungszeit verstorbene Patienten deutlich größere Indikatorwerte aufweisen als nicht-verstorbene Patienten, diagnostisch genutzt wird.

[0041] So ist es mittels dem erfindungsgemäßen Verfahren auch möglich, nicht nur eine Repolarisationsstörung des Herzens zu diagnostizieren, sondern die untersuchten Patienten auch einer Hochrisikogruppe zuzuordnen, wenn Indikatorwert \geq Referenzwert gilt, oder einer Niedrigrisikogruppe zuzuordnen, wenn Indikatorwert $<$ Referenzwert gilt.

[0042] Dabei ist es bevorzugt, wenn in Schritt 1 des erfindungsgemäßen Verfahrens der bereitgestellte Datensatz zumindest 60, vorzugsweise zumindest 120, 180, 240, 300, 600, 900, 1200 und höchst bevorzugt zumindest 2000 zumindest dreidimensional identifizierbare Signale bzw. T-Schleifen repräsentiert. Alternativ ist es bevorzugt, wenn über einen Zeitraum von zumindest einer Minute, vorzugsweise zumindest über 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 und höchst bevorzugt zumindest 30 Minuten eine Vektorkardiographie durchgeführt wurde.

[0043] Diese Maßnahme hat den Vorteil, dass ausreichend viele Signale bzw. T-Schleifen analysiert werden, um so ein besonders aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten.

[0044] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens, die weiter vorzugsweise einen Datenträger enthaltend den Datensatz aus Schritt 1 des erfindungsgemäßen Verfahrens, sowie eine Auswerteeinrichtung aufweist, die zur Bestimmung des gewichteten Hauptvektors für jede T-Schleife, zur Bestimmung der Zeitfunktion $dT(t)_p$, zur Quantifizierung der Zeitfunktion $dT(t)_p$ und Erhalt eines Indikatorwertes, zur Korrelation des Indikatorwertes mit einem Referenzwert, und zur Stellung der Diagnose eingerichtet ist.

[0045] Für die erfindungsgemäße Vorrichtung gelten die im Zusammenhang mit dem erfindungsgemäßen Verfahren genannten Merkmale und Vorteile entsprechend.

[0046] Der Datensatz wird über ein Ableitungssystem vorzugsweise eine orthogonale bzw. bipolare Ableitung, bspw. eine Frank-Ableitung gewonnen.

[0047] Diese Maßnahme hat den Vorteil, dass damit die im zeitlichen Verlauf vom Herzen generierten Potentialdifferenzen räumlich erfasst werden können.

[0048] Erfindungsgemäß weist die Auswerteeinrichtung vorzugsweise einen Prozessor auf.

[0049] Bei der Auswerteeinrichtung kann es sich folglich um einen Computer handeln.

[0050] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein Computerprogramm, das zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens ausgestaltet ist, sowie einen computerlesbaren Datenträger, der das erfindungsgemäße Computerprogramm aufweist.

[0051] Es versteht sich, dass die vorstehend genannten und die nachstehend noch zu erläuternden Merkmale nicht nur in der jeweils angegebenen Kombination, sondern auch in anderen Kombinationen oder in Alleinstellung verwendbar sind, ohne den Rahmen der vorliegenden Erfindung zu verlassen.

[0052] Die vorliegende Erfindung wird nun anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert, in denen auf die beiliegenden Figuren Bezug genommen wird. In diesen ist Folgendes dargestellt:

Fig. 1 veranschaulicht die räumliche Darstellung eines dreidimensionalen Vorganges zu einem bestimmten Zeitpunkt als Punkt im kartesischen Koordinatensystem. Dieser Punkt wird definiert durch einen x-, y- und z-Wert. Im Polarkoordinatensystem wird dieser Punkt

durch die beiden Winkel Azimuth und Elevation sowie eine Amplitude (Radius) definiert;

- Fig. 2 zeigt den zeitlichen Verlauf einer T-Schleife, dargestellt im kartesischen Koordinatensystem (Teilabbildungen A, B und C) bzw. im Polarkoordinatensystem (Teilabbildungen D, E und F), auf der x-Achse ist die Zeit in Millisekunden (ms), auf der y-Achse die Spannung in Millivolt (mV) aufgetragen;
- Fig. 3 veranschaulicht die Bestimmung des gewichteten Durchschnittsazimuths (WAA) und der gewichteten Durchschnittselevation (WEE) ausgehend von den Polarkoordinaten für jeden Messwert einer T-Schleife (A) und zeigt beispielhaft die mathematische Ermittlung anhand von 6 Messwerten (B);
- Fig. 4 zeigt exemplarisch den gewichteten Hauptvektor einer T-Schleife in Projektion auf eine Kugel;
- Fig. 5 veranschaulicht die Ermittlung des Zeitsignals $dT(t)$ durch Berechnung des Winkels zwischen zwei benachbarten T-Schleifen bzw. T-Wellen;
- Fig. 6 veranschaulicht die zeitliche Veränderung von $dT(t)$, ermittelt für 3 T-Schleifen bzw. T-Wellen in Projektion auf eine Kugel;
- Fig. 7 zeigt typische $dT(t)$ -Zeitsignale eines innerhalb von 5 Jahren nach Aufzeichnung des Signals überlebenden (untere unausgefüllte Linie) und verstorbenen Patienten (obere ausgefüllte Linie) über 200 Herzschläge;

- Fig. 8 zeigt die Quantifizierung des Zeitsignals $dT(t)$ eines verstorbenen Patienten mittels Frequenzanalyse (Teilabbildung A) und mittels PRSA-Analyse (Teilabbildung B);
- Fig. 9 zeigt das Ergebnis einer PRSA-Analyse eines Zeitsignals $dT(t)$ eines überlebenden (links) und eines verstorbenen (rechts) Patienten, TWR = "T-Wave Rhythmicity";
- Fig. 10 veranschaulicht die unterschiedlichen TWR-Werte bei überlebenden (links) und verstorbenen Patienten (rechts);
- Fig. 11 zeigt das Ergebnis einer Logrank-Teststatistik zur Ermittlung des optimalen Trennwertes zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten.
- Fig. 12 zeigt die Mortalitätsraten bei Patienten mit normaler TWR sowie mit abnormer TWR.

Ausführungsbeispiele

1. Erhalt des Datensatzes

Von den zu untersuchenden Patienten wird über einen Zeitraum von mehreren Minuten, vorzugsweise 20 bis 30 Minuten, im Ruhezustand ein Vektorelektrokardiogramm bzw. Vektorkardiogramm (VKG) aufgezeichnet. Dies erfolgt durch Ableitungen, die eine dreidimensionale Rekonstruktion der Repolarisationsvorgänge erlauben, wie dies z.B. durch eine gewöhnliche 12-Kanal-Aufzeichnung oder aber eine orthogonale Frank-Ableitung sowie eine McPhee-Ableitung möglich ist.

2. Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens

2.1 Räumliche Darstellung von Repolarisationsereignissen

Die T-Schleife als ein dreidimensionaler Vorgang kann zu jedem Zeitpunkt im kartesischen Koordinatensystem dargestellt werden, d.h. zu jedem Zeitpunkt ist der Vorgang definiert durch einen x-, y- und z-Wert. Die räumliche Richtung der Repolarisation lässt sich alternativ für jeden Zeitpunkt im Polarkoordinatensystem mittels zweier Winkel beschreiben, nämlich dem Azimut- und Elevationswinkel; vgl. Fig. 1. Die Umrechnung von Daten des kartesischen Koordinatensystems in Daten des Polarkoordinatensystems ist im Stand der Technik beschrieben.

Entsprechende Algorithmen zur Umrechnung werden automatisiert bei der Erstellung von Vektorkardiogrammen durchgeführt.

Jedes Repolarisationsereignis besteht aus einer gewissen Zahl an Messwerten entsprechend der Aufzeichnungsfrequenz. Bei der Aufzeichnungsfrequenz von 1000 Hz und einer Dauer der T-Schleife von 300 ms werden entsprechend ca. 300 Messwerte erhalten. Für jeden Zeitpunkt der T-Schleife erhält man folglich einen Wert für die Polarkoordinaten Azimut, Elevation und Amplitude.

In der Fig. 2 ist in den Teilabbildungen A, B und C der Verlauf der T-Schleife in x-, y- und z-Richtung des kartesischen Koordinatensystems über die Zeit dargestellt. Die Teilabbildungen D und E zeigen den Verlauf der Azimut- und Elevationswinkel für jeden Zeitpunkt der T-Schleife. Dabei ist zu erkennen, dass die Standardableitung in x-Richtung (Fig. 2A) die T-Schleife bereits relativ gut abbildet, d.h. zu den meisten Zeitpunkten ist die Richtung der Erregung auf die Ableitung direkt zu- oder weglaufend. Dennoch ist eine virtuelle Elektrode denkbar, die sich zu jedem Zeitpunkt der T-Welle neu positionieren könnte, um die maximale Erregung zu erfassen. Diese virtuelle Ableitung ist in

der Fig. 2F dargestellt und ähnelt in ihrer Funktionsweise einem menschlichen Auge, das sich zu jedem Zeitpunkt neu scharf stellt.

2.2 Bestimmung des gewichteten Hauptvektors für jede T-Schleife

Für jedes Repolarisationsereignis der T-Schleife wird nun ausgehend von den erhaltenen Daten ein so genannter gewichteter Hauptvektor berechnet, der das Repolarisationsereignis charakterisieren soll. Der gewichtete Hauptvektor besteht aus zwei Werten, einem gewichteten Durchschnittsazimut und einem gewichteten Durchschnittselevation.

Die Berechnung des gewichteten Durchschnittsazimuts und Durchschnittselevation geschieht auf folgende Art und Weise:

$$\text{Gewichteter Durchschnittsazimut (WAA)} \quad \frac{\sum_{t=T_{start}}^{T_{end}} (Amp_t * Azimut_t)}{\sum_{t=T_{start}}^{T_{end}} Amp_t}$$

$$\text{Gewichteter Durchschnittselevation (WAE)} \quad \frac{\sum_{t=T_{start}}^{T_{end}} (Amp_t * Elevation_t)}{\sum_{t=T_{start}}^{T_{end}} Amp_t}$$

Die Berechnung ist in der Fig. 3 veranschaulicht.

Durch den gewichteten Durchschnittsazimut und den gewichteten Durchschnittselevation ist die Hauptrichtung der Repolarisation im dreidimensionalen Raum bestimmt, entsprechend einem Pfeil in einer Kugel; vgl. Fig. 4.

Es versteht sich, dass der die Repolarisation charakterisierende Hauptvektor auf andere Arten und Weisen berechnet werden kann.

2.3 Bestimmung von $dT(t)$

Im nächsten Schritt wird die zeitliche Änderung $dT(t)$ der räumlichen Lage des gewichteten Hauptvektors einer jeden T-Schleife gegenüber der räumlichen Lage des gewichteten Hauptvektors einer zeitlich darauffolgenden T-Schleife als Winkelmaß bestimmt. Dies ist in Fig. 5A veranschaulicht.

Die Berechnung von $dT(t)$ ist im Folgenden dargestellt:

$$\begin{aligned} dT(t)_x &= \sin(WAE_1) * \cos(WAA_1) * \sin(WAE_2) * \cos(WAA_2) \\ dT(t)_y &= \cos(WAE_1) * \cos(WAE_2) \\ dT(t)_z &= \sin(WAE_1) * \sin(WAA_1) * \sin(WAE_2) * \sin(WAA_2) \\ dT(t) &= a \cos(dT(t)_x + dT(t)_y + dT(t)_z) \end{aligned}$$

Das Ergebnis für die in der Fig. 3B ermittelten Werte ist in der Fig. 5B dargestellt. Die Winkeländerung $dT(t)$ zwischen der ersten und zweiten T-Schleife beträgt $6,86^\circ$.

In der Fig. 6 ist das Zeitsignal $dT(t)$ bzw. die Winkeländerung für drei zeitlich hintereinander folgende T-Schleifen dargestellt.

Das ermittelte Zeitsignal $dT(t)$ lässt sich über die Zeit graphisch darstellen. So ist in der Fig. 7 für eine Zeitdauer von 200 Herzschlägen das $dT(t)$ -Signal eines Patienten gezeigt, der innerhalb von fünf Jahren nach einem Herzinfarkt verstorben ist (obere Kurve, ausgefüllte Linie; $dT(t)_p$). Ferner ist das $dT(t)$ -Signal eines Patienten dargestellt, der nach einem Herzinfarkt einen Zeitraum von fünf Jahren überlebt hat (untere Kurve, unausgefüllte Linie; $dT(t)_R$). In diesem Beispiel stellt die untere Kurve den Referenzwert dar, mit dem die obere Kurve

verglichen wird. Die Signale sind deutlich unterschiedlich. Das Signal des verstorbenen Patienten zeigt eine deutlich ausgeprägtere Variabilität, was die Diagnose einer Repolarisationsstörung zulässt.

2.4 Quantifizierung von $dT(t)$

Die Zeitfunktion $dT(t)$ kann durch verschiedene Verfahren der Zeit- und Frequenzdomäne analysiert werden. Eine Möglichkeit ist die Spektralanalyse; vgl. Fig. 8A. Eine andere Möglichkeit ist die Wavelet-Analyse. Alternativ bietet sich die so genannte "phase-rectified-signal-averaging"- oder PRSA-Analyse an; vgl. Fig. 8B. Das PRSA-Signal zeigt eine klare Oszillation mit einer Wellenlänge von ca. 40 Schlägen.

Das PRSA-Signal lässt sich durch eine Haar-Wavelet-Transformation quantifizieren. Der sich hieraus ergebende Parameter wird von den Erfindern als TWR (T-Wave Rhythmicity) bezeichnet. In der Fig. 9 ist der TWR-Wert eines Patienten gezeigt, der zumindest fünf Jahre nach einem Myokardinfarkt komplikationsfrei überlebt hat (links; PRSA_R). Die Daten wurden kurz nach dem Eintritt des Herzinfarktes gewonnen. Demgegenüber ist der TWR-Wert eines Patienten dargestellt, der innerhalb von fünf Jahren nach einem Herzinfarkt verstorben ist (rechts; PRSA_p). Die Daten wurden ebenfalls kurz nach Eintritt des Myokardinfarktes gewonnen. In beiden PRSA-Signalen finden sich tieffrequente Schwingungen, d.h. Repolarisationsvorgänge beider Patienten werden periodisch moduliert. Die Amplituden der Schwingungen im PRSA-Signal des verstorbenen Patienten sind jedoch deutlich höher. Der durch die Quantifizierung des PRSA-Signals erhaltene TWR-Wert quantifiziert die Amplitude im Zentrum des PRSA-Signals und kann als Risikoparameter verwendet werden. In dem angegebenen Beispiel beträgt der TWR-Wert des Überlebenden $1,08^\circ$ und der TWR-Wert des Verstorbenen $6,18^\circ$. Der TWR-Wert des Verstorbenen ist also deutlich größer als der des überlebenden Patienten.

3. Klinische Studie

Der prognostische Wert des erfindungsgemäßen Verfahrens wurde in einer klinischen Studie bestätigt. 908 Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt überlebt hatten, wurden untersucht. 335 Patienten (37 %) waren älter als 65 Jahre. 85 Patienten (9 %) zeigten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von ≤ 35 %. 47 Patienten (5 %) zeigten eine LVEF von ≤ 30 %. 179 Patienten (20 %) hatten eine Diabetes mellitus. 86 Patienten (9 %) hatten bereits zu einem früheren Zeitpunkt einen Herzinfarkt.

Bei allen Patienten wurde in der zweiten Woche nach dem akuten Myokardinfarkt ein hochauflösendes (1600 Hz) dreidimensionales EKG bzw. Vektorkardiogramm mittels Frank-Ableitungen über 30 Minuten angefertigt und sämtliche Daten auf einem Speichermedium erfasst.

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von fünf Jahren beobachtet. Während dieser Zeit überlebten 839 Patienten. 69 Patienten verstarben.

Ausgehend von den gewonnenen Daten wurde mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens für jeden Patienten der TWR-Wert ermittelt. Das Ergebnis ist in der Fig. 10 in Form eines Boxplots gezeigt. Wie leicht zu erkennen ist, besteht ein statistisch hochsignifikanter Unterschied in dem TWR-Wert zwischen beiden Patientengruppen. Die verstorbenen Patienten haben deutlich größere TWR-Werte.

Mittels dem Fachmann bekannter Verfahren lässt sich der Referenzwert bzw. Trennwert zwischen beiden Gruppen ermitteln. Dies erfolgt beispielsweise mittels der Maximierung des so genannten Logrank- bzw. Mantel-Cox-Tests. In dem untersuchten Kollektiv lag der optimale Trennwert, d.h. Referenzwert, zwischen Überlebenden und Verstorbenen bei $4,2^\circ$. Verwendet man diesen Trennwert, so ist die Logrank-Teststatistik maximal. Patienten mit einem

TWR-Wert von $\geq 4,2^\circ$ werden folglich als Risikopatienten betrachtet, und Patienten mit einem Wert von $< 4,2^\circ$ als Niedrigrisiko-Patienten; vgl. Fig. 11.

In der Fig. 12 sind die Absterberaten von Patienten des untersuchten Kollektivs, stratifiziert nach $TRW \geq 4,2^\circ$ (obere Kurve, ausgefüllte Linie) und $< 4,2^\circ$ (untere Kurve, unausgefüllte Linie) dargestellt. Patienten mit $TRW \geq 4,2^\circ$ haben eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, in der Folgezeit nach Infarkt zu versterben, im Vergleich zu Patienten mit $TRW < 4,2^\circ$.

In einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse erweist sich der TWR-Wert von $\geq 4,2^\circ$ als starker und von herkömmlichen Risikofaktoren unabhängiger Prädiktor. Die Cox-Regressionsanalyse bildet ein statistisches Modell zur Vorhersage der 5-Jahres-Mortalität unter Verwendung der in die Analyse eingegebenen Risikomarker. Alle Werte mit einem p-Wert von $< 0,05$ gehen in das Modell ein. Das relative Risiko zeigt die relative Bedeutung der einzelnen Parameter. Das Ergebnis einer Cox-Regressionsanalyse für die durchgeführte klinische Studie ist in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt.

Risikofaktor	Relatives Risiko	95 % KI	p
TWR $> 4,2$	6,505	3,936 - 10,748	$< 0,001$
Alter > 65 Jahre	3,874	2,226 - 6,710	$< 0,001$
LVEF < 30 %	3,087	1,666 - 5,722	$< 0,001$
Diabetes	2,661	1,606 - 4,407	$< 0,001$
Früherer HI	1,750	0,967 - 3,167	0,065

Tab. 1: Assoziation von Risikovariablen mit der Gesamtmortalität;
KI = Konfidenzintervall, p = Signifikanzwert, TWR = T-Wave-Rhythmicity-Wert, LVEF = linke ventrikuläre Ejektionsfraktion, HI = Herzinfarkt

Der TWR-Wert ist mit einem relativen Risiko von 6,5 in dieser Analyse der stärkste Parameter. Dies bedeutet, dass es sich bei dem erfindungsgemäßen TWR-Wert um einen äußerst starken und von herkömmlichen Risikofaktoren

unabhängigen Prädiktor handelt, der eine deutlich größere Aussagekraft aufweist als der derzeitige Standardprädiktor LVEF.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Ermittlung einer Veränderung eines bei einem Lebewesen über die Zeit periodisch auftretenden zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals gegenüber einem entsprechenden Signal bei einem Referenzlebewesen, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist:
 1. Bereitstellen eines eine Vielzahl von zeitlich aufeinanderfolgenden zumindest dreidimensional identifizierbaren Signalen enthaltenden Datensatzes,
 2. Bestimmung eines gewichteten Hauptvektors für jedes zumindest dreidimensional identifizierbare Signal des Datensatzes,
 3. Bestimmung der Änderungen $dT(t)_p$ der räumlichen Lage des gewichteten Hauptvektors eines jeden zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals gegenüber der räumlichen Lage des gewichteten Hauptvektors eines zeitlich nachfolgenden zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals,
 4. Vergleich von $dT(t)_p$ mit einer für das Referenzlebewesen entsprechend ermittelten Referenzfunktion $dT(t)_R$ und
 5. Korrelation von $dT(t)_p \neq dT(t)_R$ mit dem Vorliegen der Veränderung.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt 4 eine Quantifizierung von $dT(t)_p$ zum Erhalt eines Indikatorwertes und eine entsprechende Quantifizierung von $dT(t)_R$ zum Erhalt eines Referenzwertes und ein Vergleich von Indikatorwert und Referenzwert erfolgt, und in Schritt 5 eine Korrelation von Indikatorwert \neq Referenzwert mit dem Vorliegen der Veränderung erfolgt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Ermittlung der Veränderung eines bei einem Lebewesen über die Zeit periodisch auftretenden zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals gegenüber einem entsprechenden Signal bei einem Referenzlebewesen um die Diagnose einer Repolarisationsstörung bei einem Lebewesen handelt.
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem zumindest dreidimensional identifizierbaren Signal um die Spannungsentwicklung im Herzen während der ventrikulären Repolarisation (T-Schleife) handelt.
5. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der in Schritt 1 bereitgestellte Datensatz Messdaten eines Vektorkardiogramms aufweist.
6. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt 2 durch mathematische Transformation der kartesischen Koordinaten x , y , z des zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals in die Polarkoordinaten Azimutwinkel, Elevationswinkel und Radius (Amplitude) erfolgt.
7. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt 3 $dT(t)_p$ als Winkelmaß bestimmt wird.
8. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt 3 die zeitlichen Änderungen $dT(t)_p$ der räumlichen Lage des gewichteten Hauptvektors eines jeden zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals gegenüber der räumlichen Lage des gewichteten Hauptvektors des zeitlich nächstfolgenden zumindest dreidimensional identifizierbaren Signals bestimmt wird.

9. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt 4 $dT(t)_p$ durch Spektralanalyse analysiert wird und ein Vergleich mit durch Spektralanalyse analysiertem $dT(t)_R$ erfolgt.
10. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt 4 $dT(t)_p$ durch Wavelet-Analyse analysiert wird und ein Vergleich mit durch Wavelet-Analyse analysiertem $dT(t)_R$ erfolgt.
11. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt 4 $dT(t)_p$ mittels "Phase-Rectified Signal Averaging" (PRSA) in ein $PRSA_p$ -Signal transformiert wird und ein Vergleich mit einem entsprechend in ein $PRSA_R$ -Signal transformierten $dT(t)_R$ erfolgt.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Indikatorwert ein Maß für die Amplitude im Zentrum des $PRSA_p$ -Signals ist und der Referenzwert ein Maß für die Amplitude im Zentrum des $PRSA_R$ -Signals ist.
13. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt 5 folgendes gilt: Korrelation von Indikatorwert \geq Referenzwert mit dem Vorliegen der Veränderung.
14. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt 1 der Datensatz zumindest 60, vorzugsweise zumindest 120, weiter vorzugsweise zumindest 180, weiter vorzugsweise zumindest 240, weiter vorzugsweise zumindest 300, weiter vorzugsweise zumindest 600, weiter vorzugsweise zumindest 900, weiter vorzugsweise zumindest 1200, höchst bevorzugt zumindest 2000 dreidimensional identifizierbare Signale enthält.
15. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der vorherigen Ansprüche 4 bis 14.

16. Vorrichtung nach Anspruch 15, gekennzeichnet durch
- einen Datenträger enthaltend den Datensatz aus Schritt 1, und
- eine Auswerteinrichtung
- zur Bestimmung des gewichteten Hauptvektors für jede T-Schleife,
 - zur Bestimmung der Zeitfunktion $dT(t)_p$,
 - zur Quantifizierung der Zeitfunktion $dT(t)_p$ und Erhalt eines Indikatorwertes,
 - zur Korrelation des Indikatorwertes mit einem Referenzwert, und
 - zur Stellung der Diagnose.
17. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Auswerteinrichtung einen Prozessor aufweist.
18. Computerprogramm ausgestaltet zur Durchführung der Schritte 2 bis 5 des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 14.
19. Computerlesbarer Datenträger, der das Computerprogramm nach Anspruch 18 aufweist.

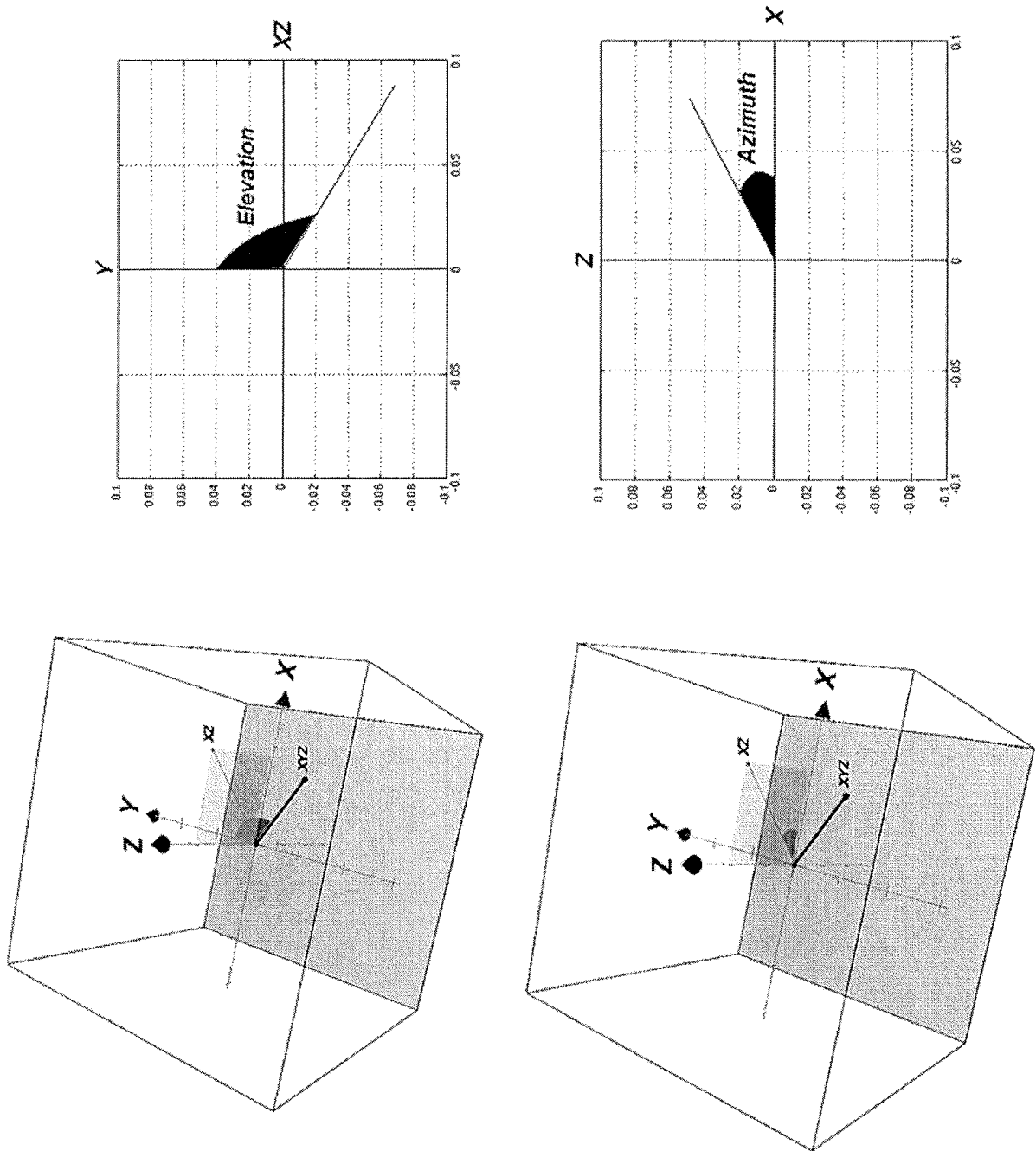


Fig. 1

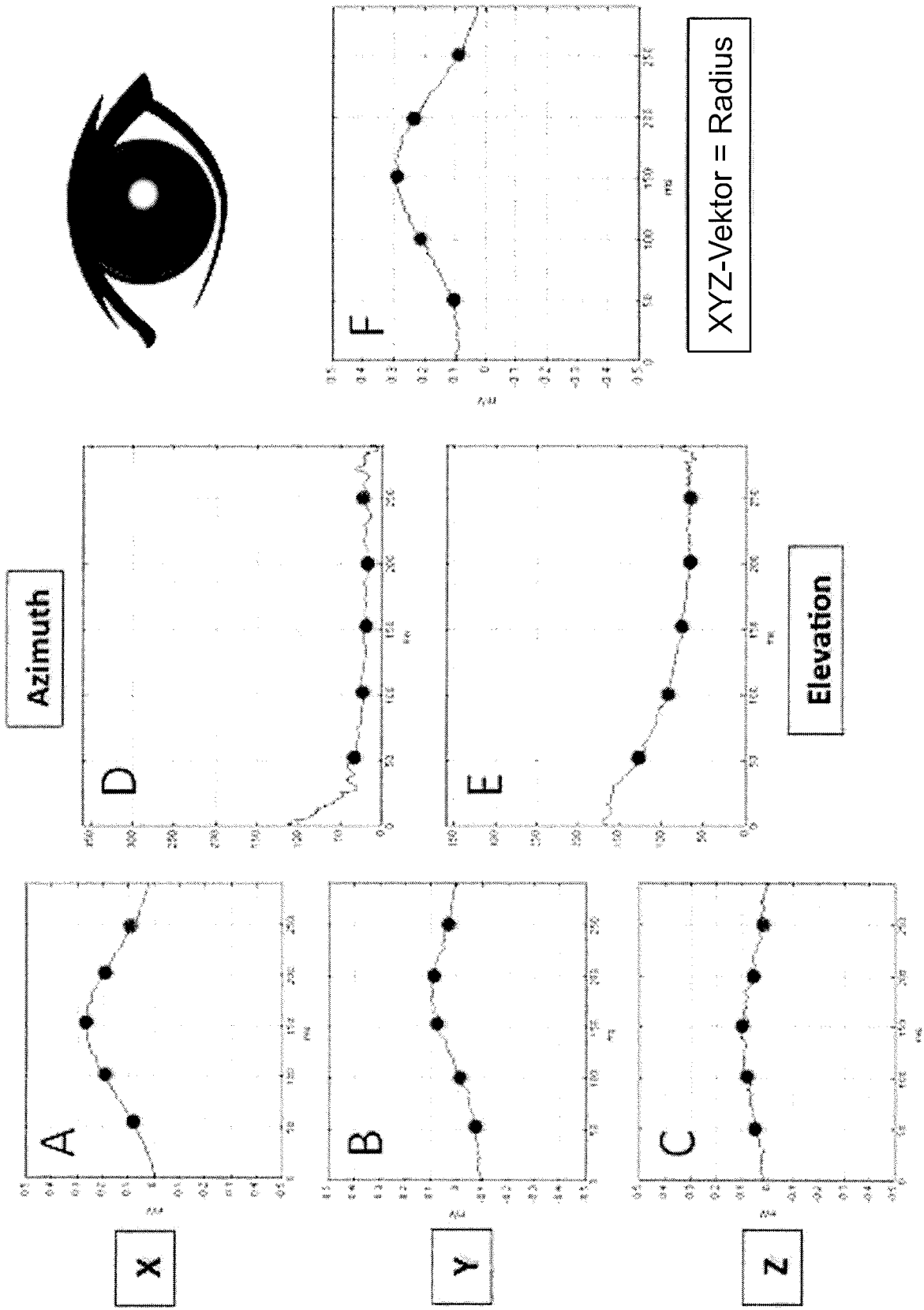


Fig. 2

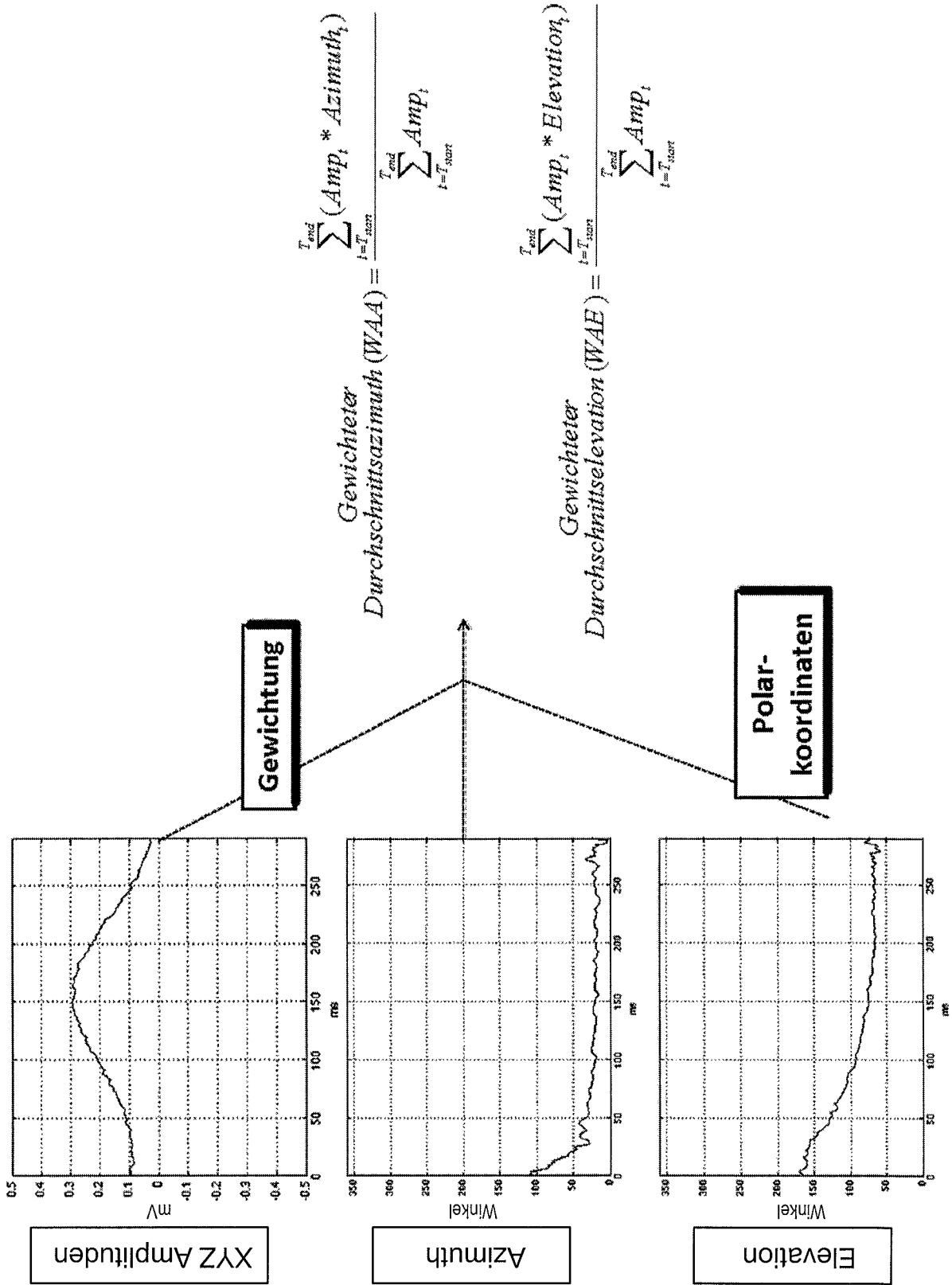
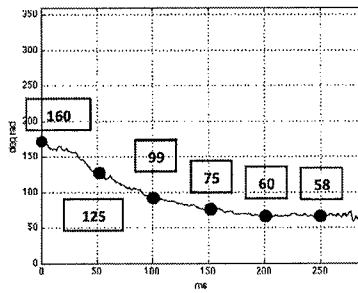


Fig. 3A

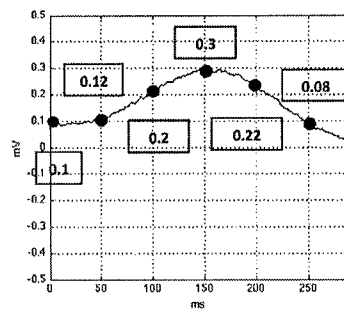
Fig. 3B

4/14

Gewichteter Durchschnittselevation



Elevation

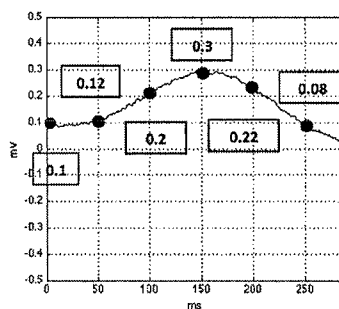
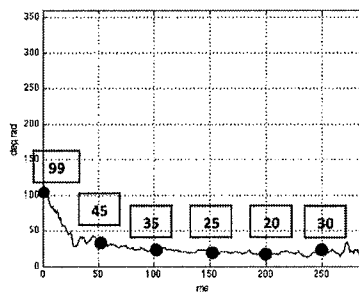


Amplituden

$$WAE = \frac{(160 * 0.1) + (125 * 0.12) + (99 * 0.2) + (75 * 0.3) + (60 * 0.22) + (58 * 0.08)}{(0.1 + 0.12 + 0.2 + 0.3 + 0.22 + 0.08)} = 89.35^\circ$$

Gewichteter Durchschnittsazimuth

Azimuth



Amplituden

$$WAA = \frac{(99 * 0.1) + (45 * 0.12) + (35 * 0.2) + (25 * 0.3) + (20 * 0.22) + (30 * 0.08)}{(0.1 + 0.12 + 0.2 + 0.3 + 0.22 + 0.08)} = 35.88^\circ$$

Fig. 4

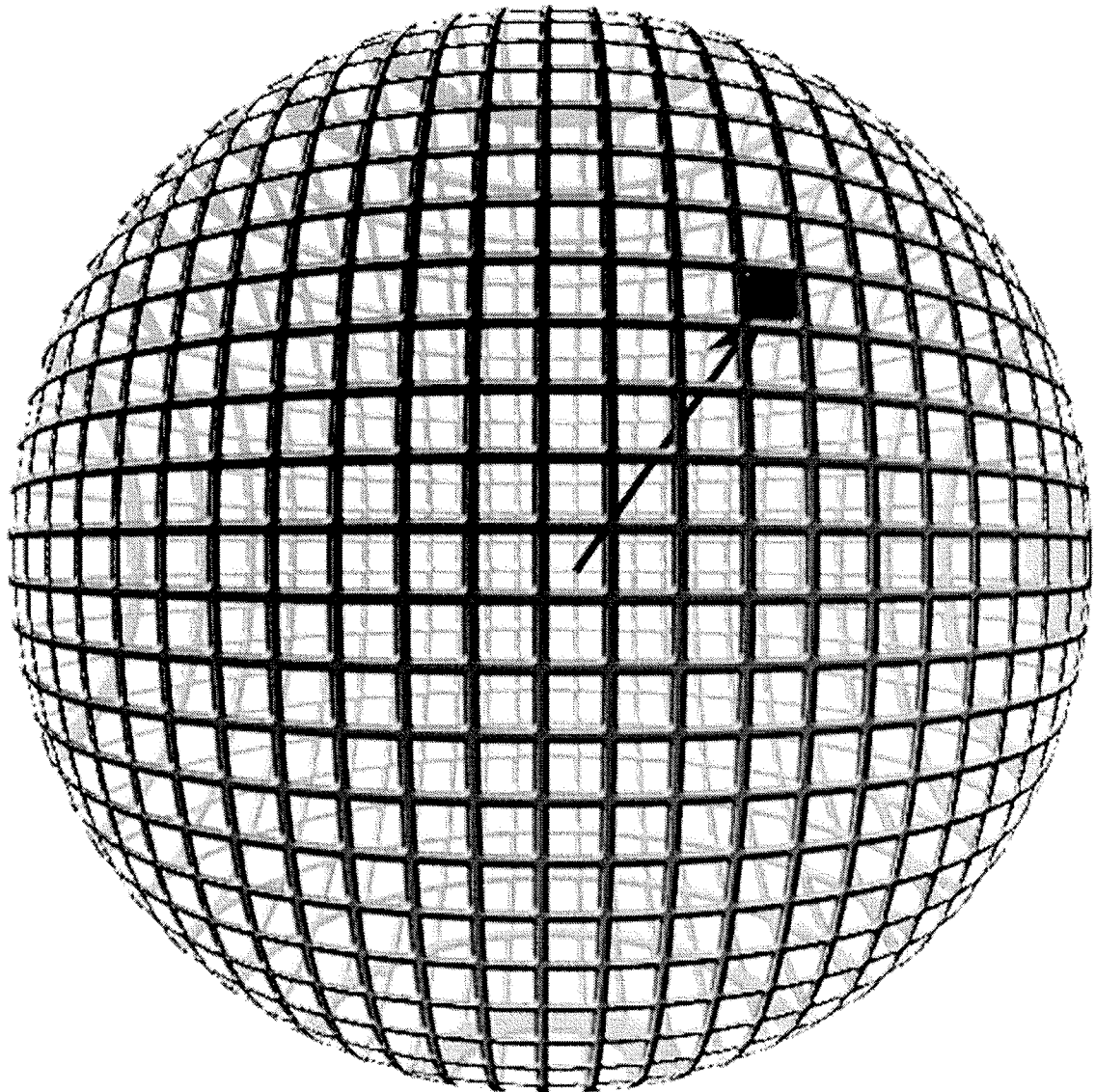


Fig. 5A

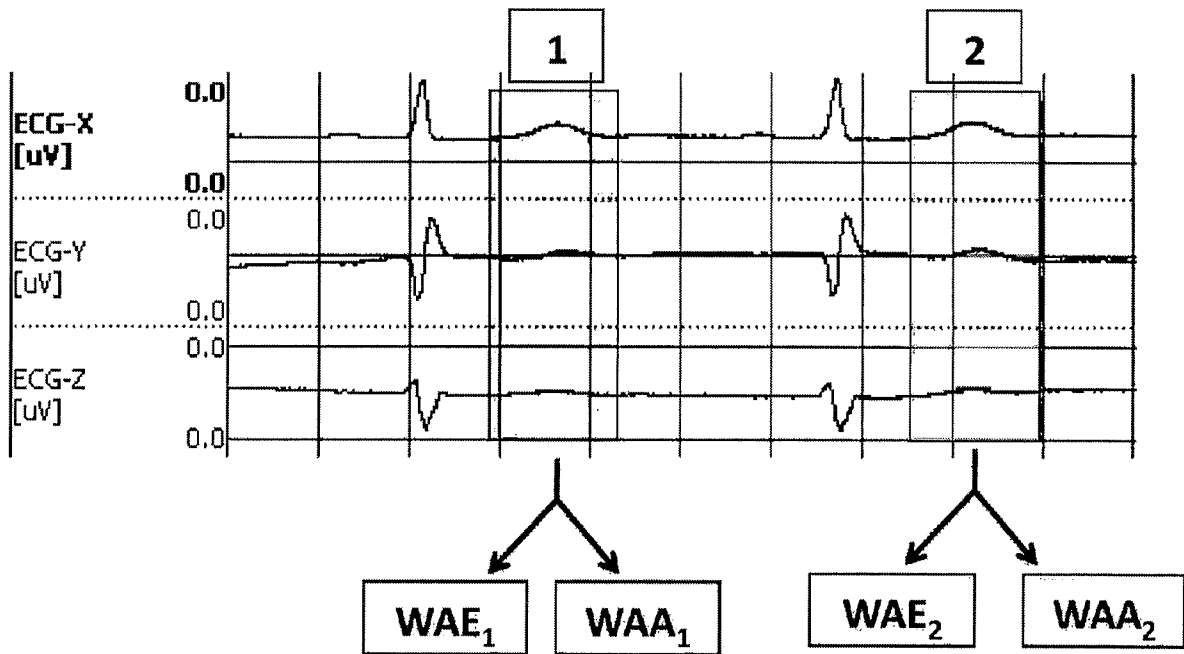
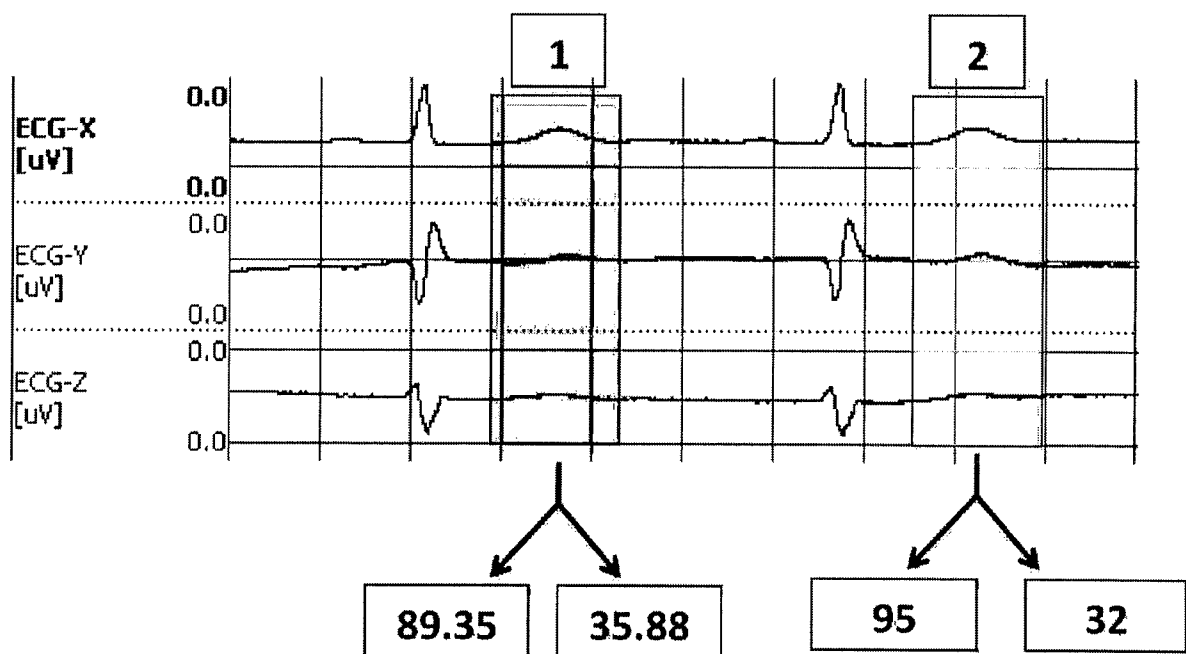


Fig. 5B



$$dT(t) = 6,86^\circ$$

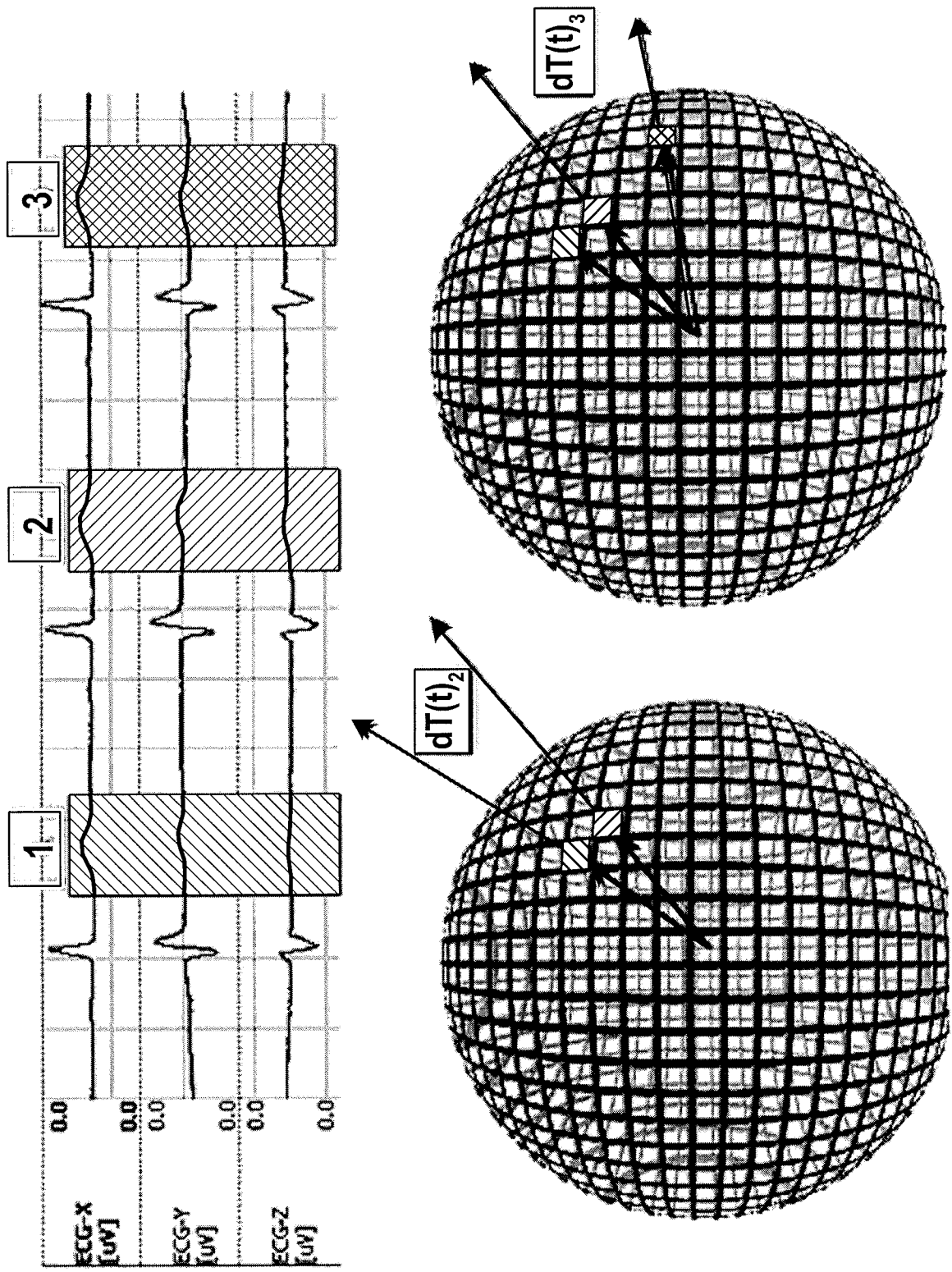


Fig. 6

8/14

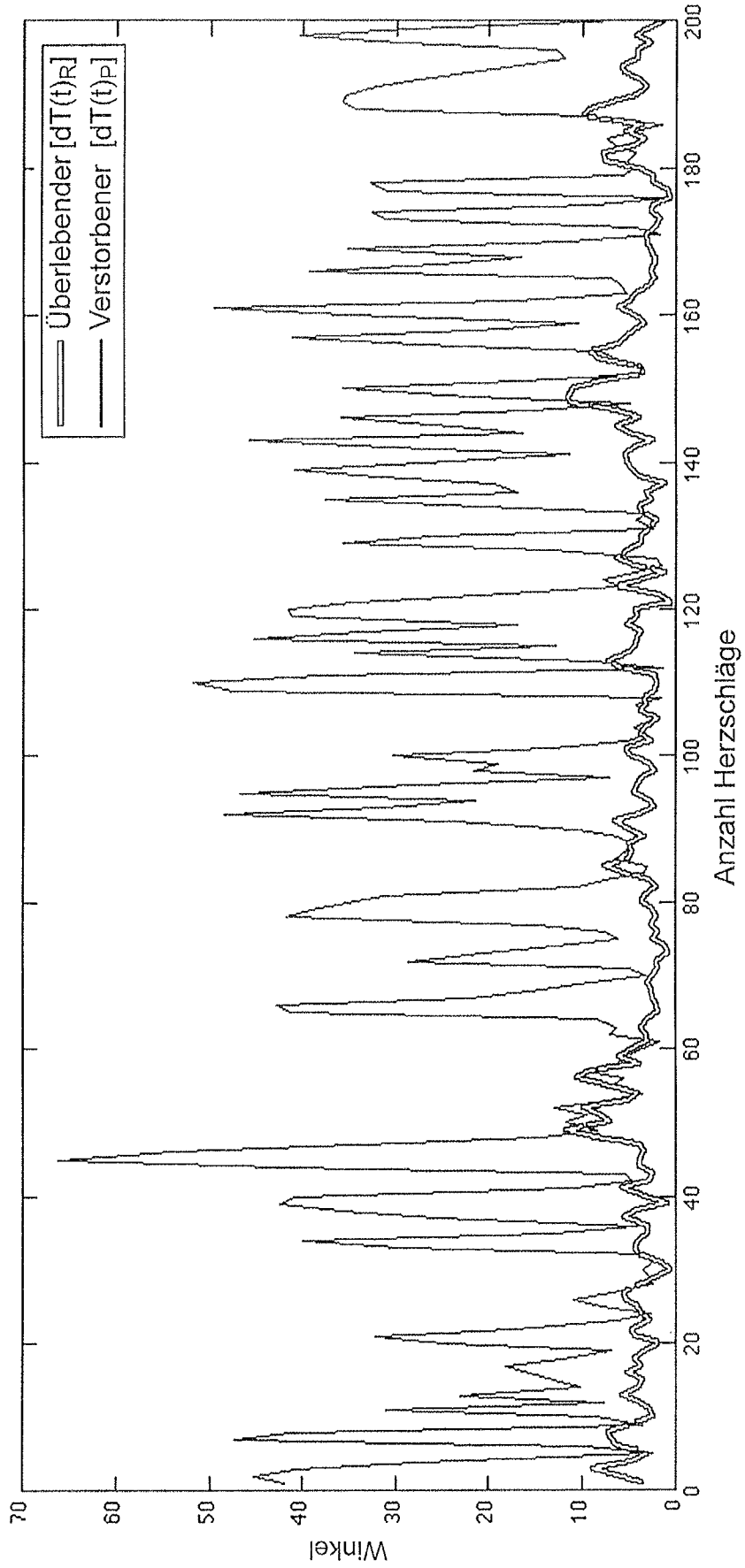


Fig. 7

9/14

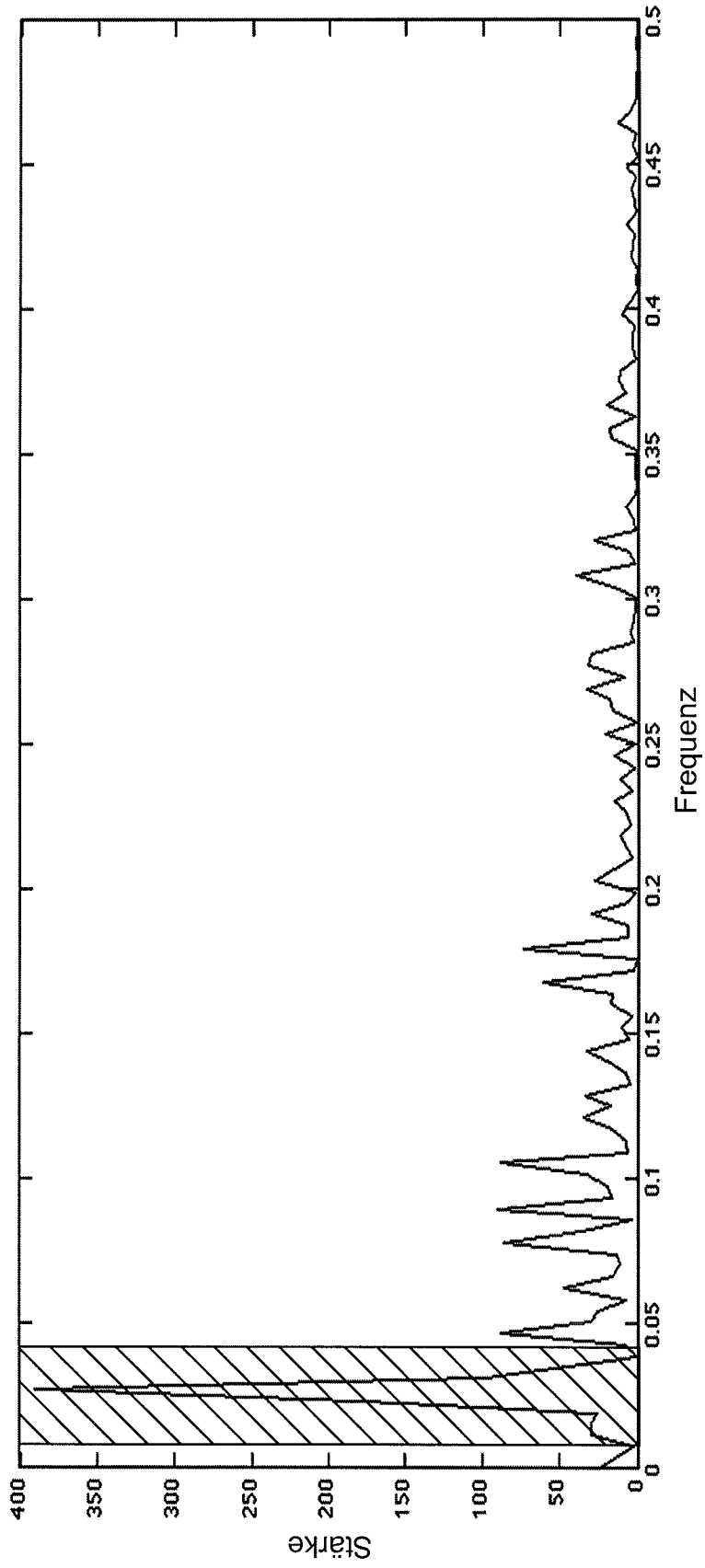
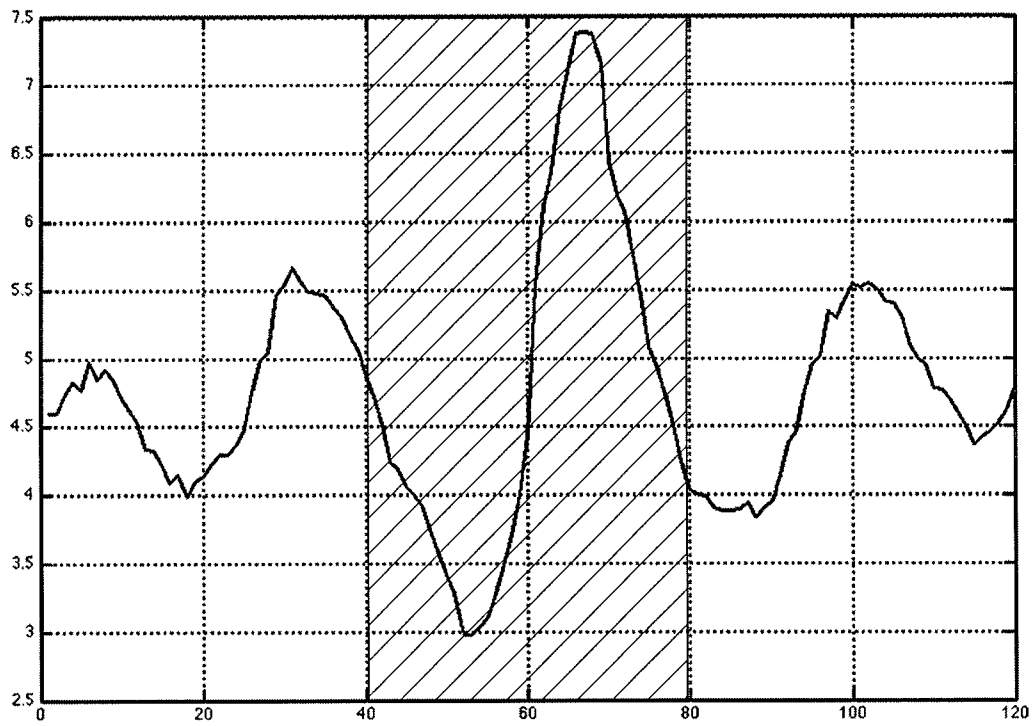


Fig. 8A

Fig. 8B



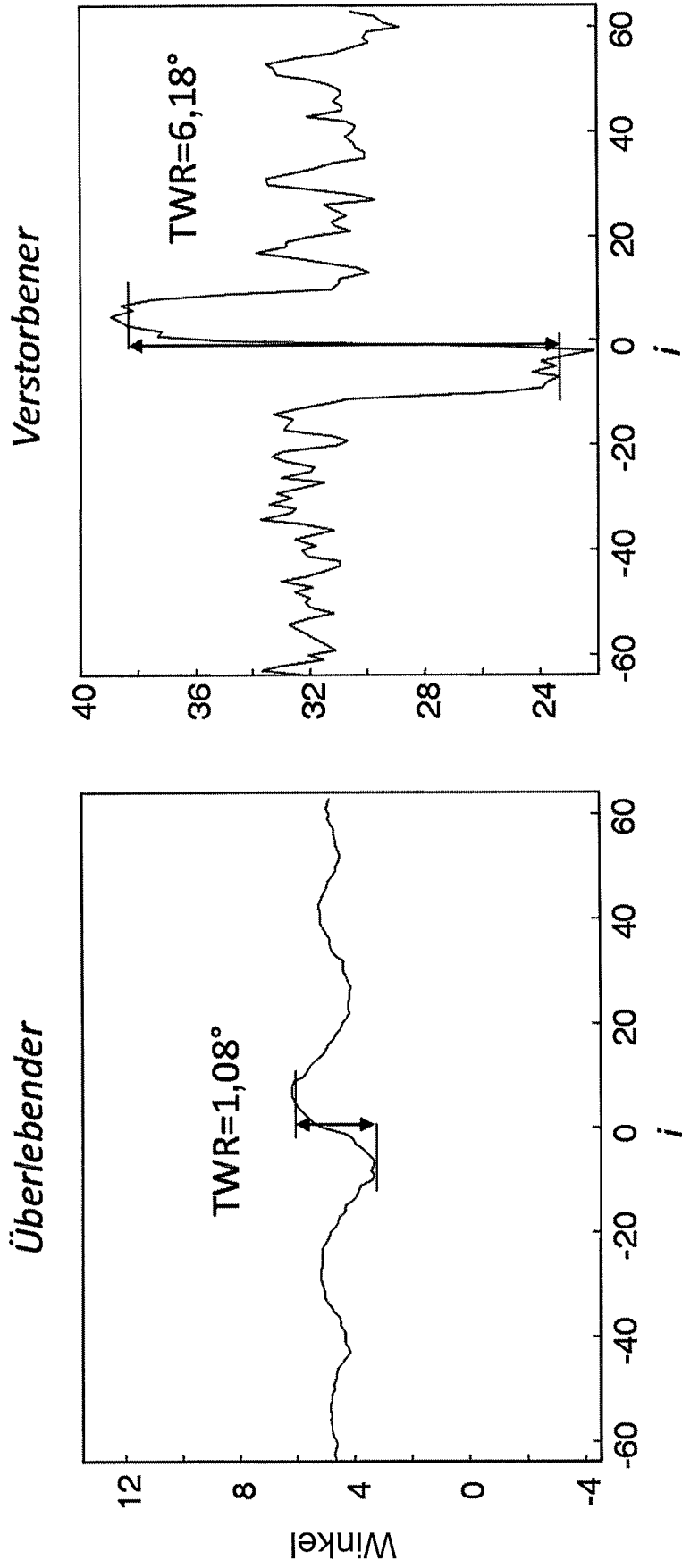


Fig. 9

Fig. 10

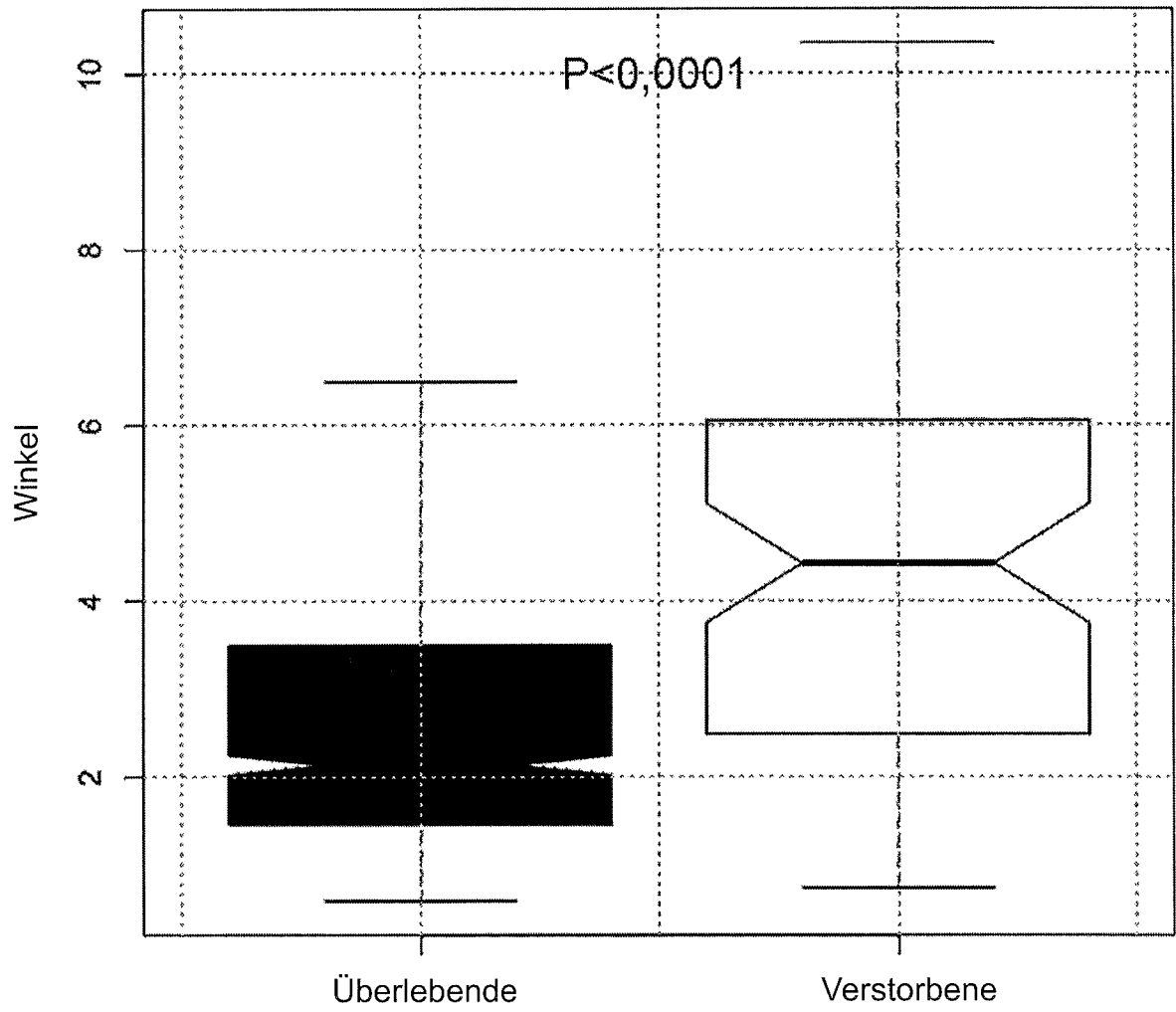


Fig. 11

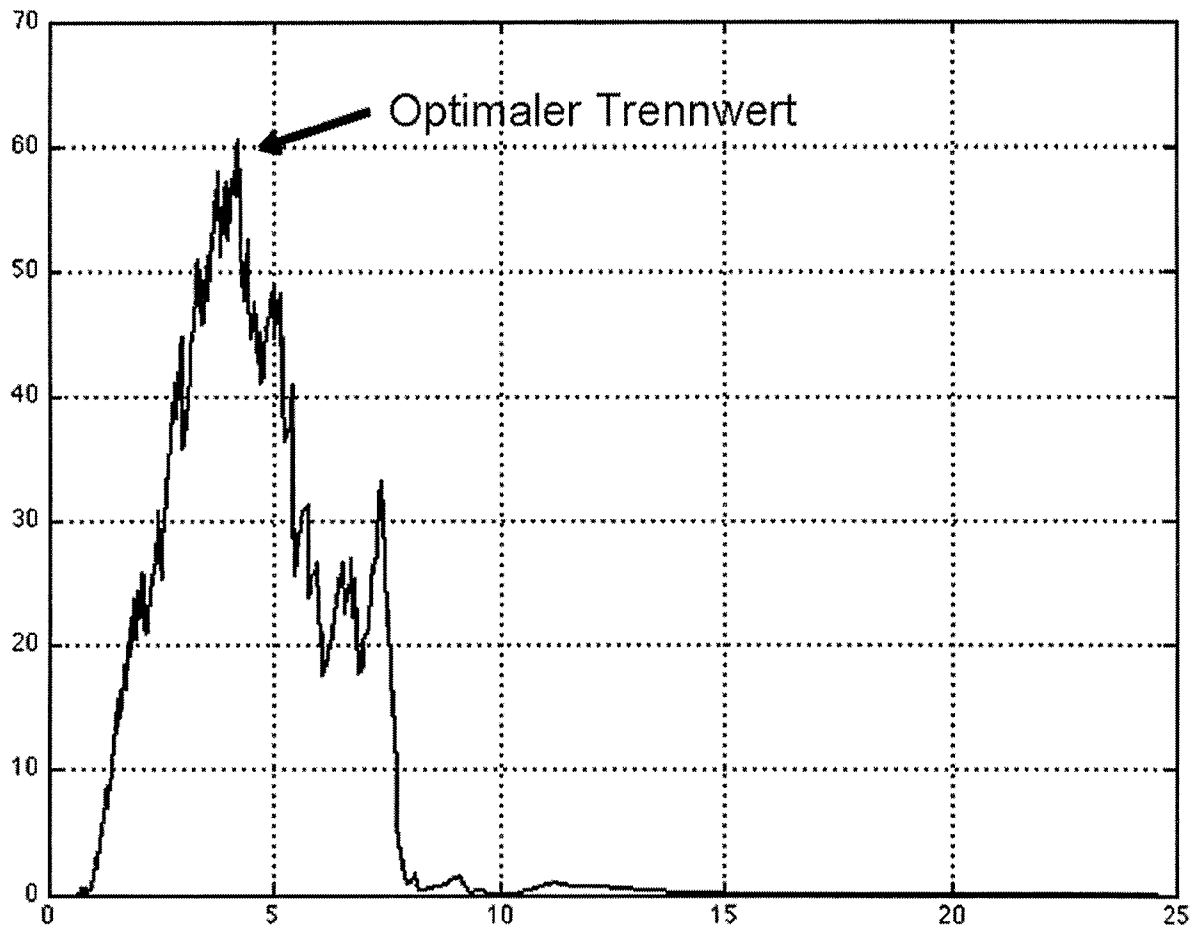
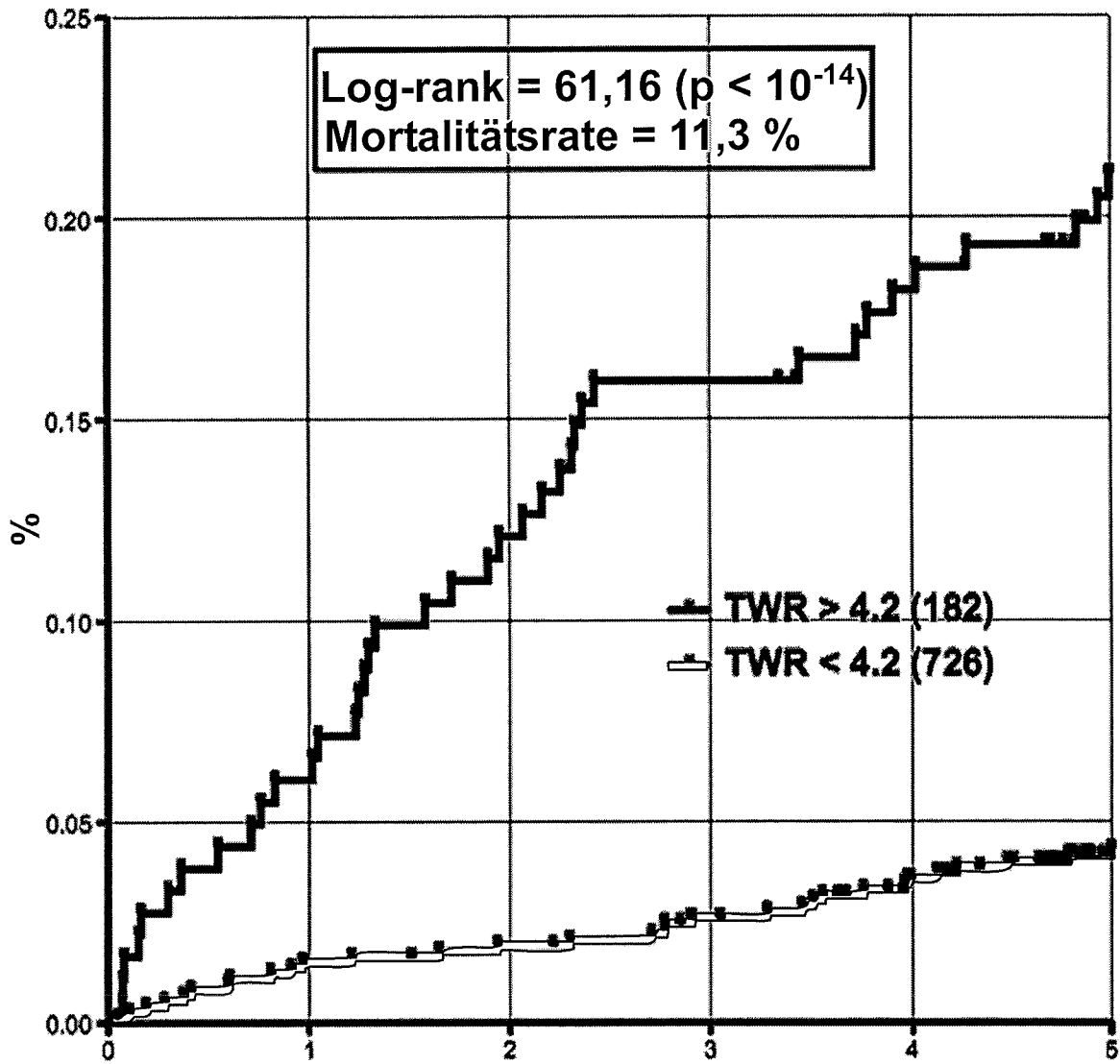


Fig. 12



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2011/063898

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B5/04 A61B5/0402 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B G06F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/085179 A1 (NEWCARDIO INC [US]; BOJOVIC BOSKO [YU]; HADZIEVSKI LJUPCO [YU]; VUKCEV) 17 July 2008 (2008-07-17) abstract figures 1-14 page 1, line 14 - page 1, line 22 page 6, line 17 - page 10, line 17 page 17, line 19 - page 17, line 28 page 24, line 15 - page 24, line 20 page 28, line 27 - page 32, line 23 -----	15-19
A	WO 2010/077246 A1 (DYNACARDIA INC [US]; CHIU WEI-MIN BRIAN [US]; TSENG CHI-JEN [CN]) 8 July 2010 (2010-07-08) abstract figure 18 paragraph [0008] - paragraph [0009] ----- -/--	15-19
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
21 December 2011	30/12/2011	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Möhrs, Sascha	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/063898

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/013246 A1 (STICHTING TECH WETENSCHAPP [NL]; UNIV EINDHOVEN TECH [NL]; VULLINGS RI) 29 January 2009 (2009-01-29) abstract figures 5,6 page 2, line 3 - page 6, line 30 -----	15-19
A	US 2004/111021 A1 (OLSON CHARLES W [US]) 10 June 2004 (2004-06-10) abstract paragraph [0027] - paragraph [0042] -----	15-19
A	US 2006/161069 A1 (LI DAN [US]) 20 July 2006 (2006-07-20) abstract figures 4-7,11,12 paragraph [0006] - paragraph [0014] -----	15-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2011/063898

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

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

1. Claims Nos.: **1-14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see supplemental sheet PCT/ISA/210
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

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

Continuation of Box II.2.**Claims 1-14**

The subject matter of method claims 1-14 relates to a diagnostic method carried out on the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). More particularly, independent claim 1 explicitly discloses the following steps: a) collecting/preparing data, according to the description ECG or VCG data, and therefore the patient is present when the data is collected; b) comparing the collected data with data relating to a reference subject; and c) correlating/recognising differences between the patient data and the reference data. Moreover, dependent claim 3 explicitly states that steps a) - c) are used in order in a fourth step d) to make a diagnosis relating to a repolarisation disorder. Independent claim 1 therefore explicitly contains steps a) - c) and implicitly contains step d), which together define a diagnostic method. The subject matter of claim 1 and therefore also of dependent claims 2-14 thus represents a diagnostic method (PCT Rule 39.1(iv)), which the ISA (International Searching Authority) is not required to search.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2011/063898

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2008085179	A1	17-07-2008		NONE	

WO 2010077246	A1	08-07-2010		NONE	

WO 2009013246	A1	29-01-2009	EP	2185068 A1	19-05-2010
			US	2010185108 A1	22-07-2010
			WO	2009013246 A1	29-01-2009

US 2004111021	A1	10-06-2004		NONE	

US 2006161069	A1	20-07-2006	US	2006161069 A1	20-07-2006
			US	2009005826 A1	01-01-2009

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/063898

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61B5/04 A61B5/0402
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherhierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 A61B G06F

Recherhierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherhierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2008/085179 A1 (NEWCARDIO INC [US]; BOJOVIC BOSKO [YU]; HADZIEVSKI LJUPCO [YU]; VUKCEV) 17. Juli 2008 (2008-07-17) Zusammenfassung Abbildungen 1-14 Seite 1, Zeile 14 - Seite 1, Zeile 22 Seite 6, Zeile 17 - Seite 10, Zeile 17 Seite 17, Zeile 19 - Seite 17, Zeile 28 Seite 24, Zeile 15 - Seite 24, Zeile 20 Seite 28, Zeile 27 - Seite 32, Zeile 23 -----	15-19
A	WO 2010/077246 A1 (DYNACARDIA INC [US]; CHIU WEI-MIN BRIAN [US]; TSENG CHI-JEN [CN]) 8. Juli 2010 (2010-07-08) Zusammenfassung Abbildung 18 Absatz [0008] - Absatz [0009] ----- -/--	15-19

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
---	--

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21. Dezember 2011	30/12/2011

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Möhrs, Sascha
--	--

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2009/013246 A1 (STICHTING TECH WETENSCHAPP [NL]; UNIV EINDHOVEN TECH [NL]; VULLINGS RI) 29. Januar 2009 (2009-01-29) Zusammenfassung Abbildungen 5,6 Seite 2, Zeile 3 - Seite 6, Zeile 30 -----	15-19
A	US 2004/111021 A1 (OLSON CHARLES W [US]) 10. Juni 2004 (2004-06-10) Zusammenfassung Absatz [0027] - Absatz [0042] -----	15-19
A	US 2006/161069 A1 (LI DAN [US]) 20. Juli 2006 (2006-07-20) Zusammenfassung Abbildungen 4-7,11,12 Absatz [0006] - Absatz [0014] -----	15-19

Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. **1-14**
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.1

Ansprüche Nr.: 1-14

Der Gegenstand der Verfahrensansprüche 1 - 14 bezieht sich auf ein Diagnoseverfahren, das am menschlichen oder tierischen Körper vorgenommen wird (Regel 39.1(iv) PCT). Insbesondere offenbart bereits der unabhängige Anspruch 1 explizit die folgenden Schritte: a) Messen / Bereitstellen von Daten, gemäß der Beschreibung EKG- oder VKG-Daten, somit ist der Patient bei der Messung der Daten anwesend; b) Vergleich der gemessenen Daten mit den Daten eines Referenzlebewesens; c) Korrelieren / Erkennen von Unterschieden in den Patientendaten im Vergleich zu den Referenzdaten. Darüber hinaus wird im abhängigen Anspruch 3 explizit darauf verwiesen, dass die Schritte a) - c) dazu benutzt werden, um als vierten Schritt d) eine Diagnose bezüglich einer Repolarisationsstörung zu erstellen. Der unabhängige Anspruch 1 enthält daher explizit die Schritte a) - c) und implizit den Schritt d), welche zur Definition eines diagnostischen Verfahrens herangezogen werden. Der Gegenstand des Anspruchs 1, und somit auch der Gegenstand der abhängigen Ansprüche 2 - 14, stellt somit ein diagnostisches Verfahren dar (Regel 39.1(iv) PCT), welches die ISA (International Searching Authority) nicht verpflichtet ist zu recherchieren.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/063898

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2008085179	A1	17-07-2008	KEINE

WO 2010077246	A1	08-07-2010	KEINE

WO 2009013246	A1	29-01-2009	EP 2185068 A1 19-05-2010
			US 2010185108 A1 22-07-2010
			WO 2009013246 A1 29-01-2009

US 2004111021	A1	10-06-2004	KEINE

US 2006161069	A1	20-07-2006	US 2006161069 A1 20-07-2006
			US 2009005826 A1 01-01-2009
