

(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
5. Januar 2017 (05.01.2017)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2017/001023 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61B 5/021 (2006.01) A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/0245 (2006.01) A61B 18/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2015/065129

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Juli 2015 (02.07.2015)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder: SCHWARZER CARDIOTEK GMBH
[DE/DE]; Im Zukunftspark 3, 74076 Heilbronn (DE).

(72) Erfinder: BIENEK, Carsten; Goethestrasse 15, 74196
Neuenstadt a. K. (DE). SPÄTH, Michael;
Mendelssohnstrasse 23, 70619 Stuttgart (DE).
VOLLMER, Cornelius, Fritz; Hirtengasse 4, 74182
Obersulm (DE).

(74) Anwalt: PRINZ & PARTNER MBB; Winterstraße 2,
22765 Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
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, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG,
KZ, 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,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR MONITORING AND DIAGNOSING THE AUTOREGULATION MECHANISM OF
THE BLOOD PRESSURE IN A LIVING BEING

(54) Bezeichnung : VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR ÜBERWACHUNG UND DIAGNOSTIK DES
AUTOREGULATIONSMECHANISMUS DES BLUTDRUCKS BEI EINEM LEBEWESEN

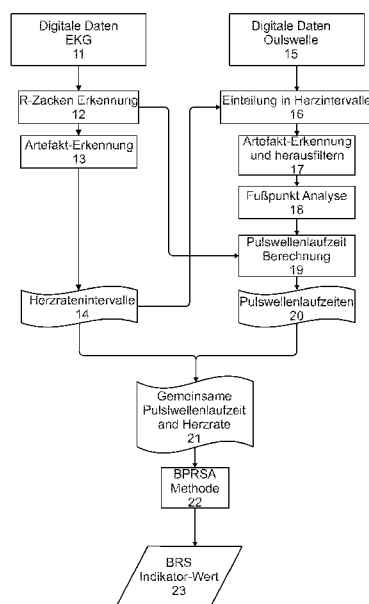


Fig. 2

(57) Abstract: The invention relates to a method for monitoring and/or diagnosing an autoregulation mechanism of the blood pressure of a living being using an ECG signal, which method comprises: recording the ECG signal of the living being, recording a pulse wave curve synchronously with the recording of the ECG signal, determining heart rate intervals from the ECG signal, determining a pulse wave transit time for each heart rate interval from the pulse wave curve, determining a plurality of significant changes of the pulse wave transit times according to a predefined criterion, selecting as an anchor point a heart rate interval correlated temporally with each significant change of the pulse wave transit times, selecting a specific limited number of chronologically successive heart rate intervals at times before and/or after each anchor point, in order thereby to generate a limited sequence of heart rate intervals at each anchor point, and averaging the corresponding heart rate intervals of each sequence of a respective anchor point across all the sequences of the anchor points. The invention likewise makes available devices and systems for carrying out the method.

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Überwachung und/ oder Diagnose eines Autoregulationsmechanismus des Blutdrucks bei einem Lebewesen unter Verwendung eines EKG-Signals, welches umfasst: Aufzeichnen des EKG-Signals des Lebewesens, Aufzeichnen einer Pulswellenkurve synchron zum Aufzeichnen des EKG Signals, Bestimmen von Herzratenintervallen aus dem EKG-Signal, Bestimmen einer Pulswellenlaufzeit zu jedem Herzratenintervall aus der Pulswellenkurve, Bestimmen einer Mehrzahl signifikanter Änderungen der Pulswellenlaufzeiten nach einem vorgegebenen Kriterium, Auswahl jeweils eines zu jeder signifikanten Änderung der Pulswellenlaufzeiten zeitlich korrelierten Herzratenintervalls als Ankerpunkt, Auswählen einer bestimmten begrenzten Anzahl von zeitlich aufeinanderfolgenden Herzratenintervallen zeitlich vor und/oder nach jedem Ankerpunkt, um so eine begrenzte Sequenz von Herzratenintervallen zu jedem Ankerpunkt zu erzeugen, Mitteln der korrespondierenden Herzratenintervalle jeder Sequenz eines jeweiligen Ankerpunktes über alle Sequenzen der Ankerpunkte. Die Erfindung stellt ebenfalls Vorrichtungen bzw. Systeme zur Ausführung des Verfahrens bereit.

TITEL

**Vorrichtung und Verfahren zur Überwachung und Diagnostik des
Autoregulationsmechanismus des Blutdrucks bei einem Lebewesen**

GEBIET DER ERFINDUNG

- 5 Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Überwachung und/
oder Messung des Autoregulationsmechanismus des Blutdrucks bei Lebewesen.

HINTERGRUND

- Die Autoregulationsmechanismen des Blutdrucks beispielsweise beim Menschen stellen sicher, dass das Herz-Kreislaufsystem auf plötzliche
10 Blutdruckschwankungen (Lageveränderung, Verletzung, usw.) entsprechend reagiert, damit körperliche Schäden durch zu hohen oder zu niedrigen Blutdruck vermieden werden.

- Man kann durch die Messung dieser Autoregulation Rückschlüsse auf die autonome Steuerung der Herzkreislauffähigkeit ziehen. Anwendungen liegen
15 beispielsweise in der Risikobewertung von Herz - Kreislauferkrankungen. Speziell das Risiko eines plötzlichen Herztodes scheint mit der vagalen Steuerung des Herz-Kreislaufsystems direkt zusammenzuhängen.

- Eine Methode zur Messung der Autoregulation ist die Messung der baroreflektorischen Systemantwort. Im Baroreflex-Regelmechanismus wird der
20 Blutdruck mittels Barorezeptoren im Aortenbogen sowie den Karotiden verfolgt und bei steigendem oder fallendem Blutdruck Signale an das vegetative Nervensystem gegeben. Bei steigendem Blutdruck wird das sympathische Nervensystem

gedämpft und das parasympathische aktiviert. Dies führt unter anderem zu einer Senkung der Herzfrequenz und Dilatation des Gefäßsystems. Dies sind Maßnahmen, die kurzfristig den Blutdruck stabilisieren können. Da diese Regelungen in beide Richtungen arbeiten, findet ein ständiges Nivellieren um
5 einen bestimmten Blutdruck statt. Dieser auch in Ruhe stattfindende Regelungsprozess manifestiert sich in langwelligen (ca. 0,1 Hz) Blutdruck und Herzraten-Schwankungen.

Zur Messung des Baroreflexes wird herkömmlich ein Verfahren verwendet, bei dem der Blutdruck durch externe Maßnahmen erhöht oder erniedrigt wird
10 (Kipptisch, pharmakologisch, externer Druck auf Halsschlagadern, usw.) und dabei kontinuierlich der Blutdruck und die Herzrate gemessen werden. Man trägt dann die Herzrate über dem Blutdruck auf (jeweils ein Wert für jeden Herzschlag) und interpoliert eine Gerade durch entsprechend aktivierten Bereich. Die Steigung ergibt die Baroreflexsensitivität (BRS) in ms/mmHg.

15 Dieses Verfahren ist insofern problematisch, da die Messung meist invasiv (Injektion von Medikamentenbolus) ist und durch die Medikamente oder die Blutdruck-Aktivierung selbst weitere Regelparameter verändert werden können.

Alternativ bietet sich die Messung der langwelligen Ruheregulationen an. Dabei wird mittels kontinuierlichem EKG und kontinuierlicher Blutdruckmessung über
20 einen Zeitraum bis zu mehreren Stunden ein Datensatz zur weiteren Analyse gewonnen. Der Patient befindet sich in dieser Zeit in Ruhe, so dass nur die autoregulativen Mechanismen sichtbar sein sollen. Aus den zeitlichen Verläufen von Blutdruck und Herzschlagintervallwerten für jeden Herzschlag lassen sich entsprechende Korrelationen zwischen Blutdruck und Herzratenvariabilität ableiten.

25 Ein bekanntes Verfahren hierzu ist die sogenannte Sequenzmethode. Dabei werden in der Blutdruckreihe Sequenzen von mindestens drei aufeinander folgenden steigenden (oder fallenden) Blutdruckwerten gesucht. Zu diesen Sequenzen sucht man in den Herzratenwerten entsprechend fallende (steigende) Sequenzen, entweder beim gleichen Herzschlag startend oder um einen oder
30 mehrere Herzschläge verschoben, je nach zugrundegelegtem Modell. Aus diesen gehörigen Sequenzen werden wiederum Steigungen berechnet und gemittelt und diese als BRS Werte angegeben.

Das Problem dieser Messung liegt in der Ermittlung dieser Sequenzen. In Ruhe sind die zugrundeliegenden Regelmechanismen schwach ausgeprägt und die

Blutdruckänderungen gering. Dadurch können sie leicht durch Rauschen überlagert sein und werden dadurch nicht erkannt. Dies führt zu langen Messzeiten oder statistisch nicht aussagekräftigen Mittelwerten.

5 Es existieren weitere Korrelationsmethoden im Frequenzbereich der Messwerte oder basierend auf anderen Korrelationsparametern zwischen Blutdruckkurve und Herzrate, die aber wesentlich komplizierter in der Berechnung und Interpretation sind.

10 Nachteilig an den bekannten korrelationsbasierten Verfahren ist, dass die zugrundeliegenden Regelmechanismen zwar eine relativ konstante Wellenlänge in Ruhe haben, jedoch durch physiologische Vorgänge keine kohärente Phase aufweisen. Durch Bewegung, Atmung, Husten oder ähnliche Vorgänge können diese Regelungen kurze „Aussetzer“ von einigen wenigen Herzschlägen haben, was eine normale frequenzbasierte Korrelationsanalyse erschwert.

15 Alle vorgenannten Verfahren haben gemeinsam, dass sie eine kontinuierliche Blutdruckmessung benötigen. Die kontinuierliche Herzratenmessung erfolgt unproblematisch über eine normale EKG-Ableitung und die Bestimmung der R-Zacken im EKG. Das Herzschlagintervall wird über den zeitlichen Abstand der R-Zacken definiert.

20 Die kontinuierliche Blutdruckmessung erfolgt nicht-invasiv, typischerweise durch Fingermanschetten, bei denen durch einen Regelkreislauf der Manschettendruck genau auf dem Pulsdruck im Finger gehalten wird. Gemessen wird dies durch eine IR Diode, welche die pulsatile Volumenänderung aufzeichnet. Diese Methode hat den Nachteil, dass sie aufgrund der Abschnürung am Finger unangenehm für den Patienten ist und damit auch nicht über längere Zeiträume
25 angewendet werden kann. Weiterhin ist die Handhabung der Fingermanschette durch Druckschläuche und zusätzliche Höhenkorrektursensoren umständlich.

Weiterhin ist zur Bestimmung des Blutdrucks aus dem Manschettendruck eine regelmäßige Kalibrierung erforderlich. Bei dieser wird während mehrerer Sekunden die Manschetten intervallartig bis zu einem Maximalwert aufgepumpt und wieder
30 abgelassen, so dass eine klassische oszillatorische Blutdruckmessung zur Eichung erfolgen kann. Für diesen Zeitraum existieren keine kontinuierlichen Blutdruckdaten, was bedeutet, dass diese nicht zur Messung beitragen können. Im Extremfall kann durch das starke Aufpumpen der Manschette sogar der Blutdruck selbst beeinflusst werden.

Aus dem Artikel „*Bivariate phase-rectified signal averaging - a novel technique for cross-correlation analysis in noisy nonstationary signals*“, Journal of Electrocardiology 42 (2009), 602-606, A. Bauer et al, ist das bivariate phasenrektifizierte Mittelwertverfahren (bivariate phase-rectified signal averaging = BPRSA) bekannt. Einerseits beschreibt dieses Verfahren eine sogenannte phasenrektifizierte Mittelung, bei der (physiologische) Signale deren Phase unterbrochen sein kann durch entsprechende synchronisierte Mittelung der Frequenzanalyse wieder zugänglich gemacht werden. Weiterhin wird das Verhältnis zweier verschiedener synchron aufgezeichneter Biosignale betrachtet, um entsprechende Korrelationen zu beschreiben. Auch das hier beschriebene Verfahren weist jedoch die oben beschriebenen Nachteile bezüglich der Messung des Blutdrucks auf.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung eine einfache, schnelle und robuste Messung der baroreflektorischen Aktivität bereitzustellen, welche auf die herkömmliche Messung des Blutdrucks mittels einer Manschette verzichten kann.

Gemäß einem Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren und ein System zur Überwachung und/ oder Messung eines Autoregulationsmechanismus des Blutdrucks bei einem Lebewesen unter Verwendung eines EKG-Signals bereitgestellt. Insbesondere dient das Verfahren zur Überwachung der baroreflektorischen Aktivität und/oder Sensitivität (BRS) des Lebewesens. Vorteilhaft umfasst das Verfahren die folgenden Schritte:

- Aufzeichnen des EKG-Signals des Lebewesens,
- Aufzeichnen einer Pulswellenkurve synchron (und gleichzeitig) zum Aufzeichnen des EKG Signals,
- Bestimmen von Herzratenintervallen aus dem EKG-Signal,
- Bestimmen einer Pulswellenlaufzeit zu jedem Herzratenintervall aus dem EKG Signal (bspw. der/den R-Zacke(n)) und der Pulswellenkurve,
- Bestimmen einer Mehrzahl signifikanter Änderungen der Pulswellenlaufzeiten nach einem vorgegebenen Kriterium,
- Auswahl jeweils eines zu jeder signifikanten Änderung der Pulswellenlaufzeiten zeitlich korrelierten Herzratenintervalls als Ankerpunkt,

- Auswählen einer bestimmten begrenzten Anzahl von zeitlich aufeinanderfolgenden Herzratenintervallen zeitlich vor und/oder nach jedem Ankerpunkt, um so eine begrenzte Sequenz von Herzratenintervallen zu jedem Ankerpunkt zu erzeugen,
- 5 - Mitteln der korrespondierenden Herzratenintervalle jeder Sequenz eines jeweiligen Ankerpunktes über alle Sequenzen der Ankerpunkte.

Die vorliegenden Erfindung stellt somit ein vorteilhaftes, kalibrationsloses, implizites Verfahren und System bereit, die darauf basieren, dass lediglich Blutdruckänderungen von Herzschlag-zu-Herzschlag anhand der Änderung der
10 Pulswellenlaufzeitintervalle von Herzschlag-zu-Herzschlag verwendet werden. Ferner werden vorteilhaft nur die Herzratenintervalle verwendet.

Generell wird ein EKG-Signals des Lebewesens aufgezeichnet und simultan dazu werden Pulswellenlaufzeiten aufgezeichnet. Die Pulswellenlaufzeit kann vorteilhaft mittels eines Pulsvolumendetektors zeitsynchron zur Aufzeichnung des
15 EKG-Signals erfolgen. Ferner werden vorteilhaft die Herzratenintervalle aus dem EKG-Signal bestimmt. Änderungen der Pulswellenlaufzeit weisen dabei auf Änderungen des Blutdrucks hin. Für signifikante Änderungen des Blutdrucks basierend auf signifikanten Änderungen der Pulswellenlaufzeit zwischen zwei Herzschlägen können dann sogenannten Ankerpunkte in dem EKG Signal bzw. in
20 den Herzratenintervallen bestimmt werden. Schließlich kann die bivariate phasenrektifizierte Mittelwertmethode (BPRSA) angewandt werden und es können Indikatorwerte (BRS) bestimmt werden.

Das vorliegende Verfahren und das System gemäß Aspekten und Ausführungsbeispielen der Erfindung greifen dabei auf Ankerpunkte im Verlauf
25 bzw. einer Sequenz der Herzratenintervalle zurück. Ausgehend von diesen Ankerpunkten werden im Herzintervallverlauf Fenster links und rechts vom so definierten Herzschlag bzw. Herzratenintervall (Ankerpunkt) bestimmt. Es können beispielsweise 15 Herzratenintervalle vor und 15 Herzratenintervalle nach dem Ankerpunkt ausgewählt werden. Man erhält in diesem Beispiel ein Fenster von 31
30 Herzratenintervallen bzw. Herzschlägen mit einem phasenrektifizierten Signalverlauf. Zur Auswahl der Ankerpunkte kann auch eine bestimmte Intervalländerung zwischen zwei R-Zacken aufeinanderfolgender Herzschläge dienen.

Um eine Korrelation zwischen Blutdruckänderung und Herzratenintervall zu bestimmen werden die Ankerpunkte aus einer spezifischen Blutdruckänderung bestimmt. Dahinter steht das Modell, dass beispielsweise ein Blutdruckanstieg sofort (mit ein bis zwei Herzschlägen Abstand) eine Änderung (Senkung) der Herzrate also einen Anstieg der Länge/Dauer des Herzratenintervalls bewirkt.

Im Mittelpunkt des Verfahrens steht also die Vorgehensweise, die Ankerpunkte nicht in der zu untersuchenden Messreihe zu suchen und zu setzen, sondern aus einer anderen Messreihe zu bestimmen, im vorliegenden Fall dem Blutdruck, dessen Änderung von Herzschlag zu Herzschlag mittels der Pulswellenlaufzeit bestimmt wird.

Beispielsweise wird immer dann wenn der Blutdruck von einem Schlag zum Nächsten ansteigt die Pulswellenzeit kleiner sein als im Herzschlag zuvor. Genau an diesem Herzschlag wird dann ein Ankerpunkt im Herzratenintervall gesetzt. Die gemittelte phasenrektifizierte Kurve gibt dann die gemittelte Änderung der Intervalldauer nach einem Blutdruckanstieg an. Aus der so erhaltenen Kurve lässt sich ablesen, wie stark die Herzrate fällt, wenn der Blutdruck steigt. Je nach Definition der Ankerpunkte lassen sich auch andere Korrelationen abbilden. Die komplizierten nichtlinearen Zusammenhänge (siehe auch die nachfolgenden Erläuterungen) zwischen dem absoluten Blutdruck und der Pulswellenlaufzeit können so außer Betracht bleiben.

Durch die Mittelung über sehr viele Ankerpunkte, dies können typischerweise 50% der Gesamtdaten sein, kann Rauschen effektiv unterdrückt werden und die Daten können effizient genutzt werden. Man erhält so eine Signalkurve, die die typische Blutdruckinduzierte Ruheschwingung der Herzratenänderung aufzeigt.

Die Dauer der Aufzeichnung des EKG-Signals und der Pulswellenkurve erfolgt vorteilhaft über 10 Minuten, es können aber auch Aufzeichnungen von bis zu mehreren Stunden erfolgen.

Der erfindungsgemäße Vorteil liegt in einem integrierten System, das ohne Manschetten-basierte Blutdruckbestimmung auskommt und in einem kombinierten, einfach zu bedienenden Gerät, welches die Messung nach vergleichsweise kurzer Messdauer ermöglicht. Anstatt der Manschetten-basierten Blutdruckmessung wird die Pulswellenlaufzeit für jeden Herzschlag verwendet. Die Pulswellenlaufzeit ist die Zeit, in der die von der Herzsystole erzeugte Pulswelle bis zu einem Pulswellendetektor z. B. am Finger gelaufen ist. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit

dieser Pulswelle hängt von verschiedenen Parametern ab. Unter anderem ist die Laufzeit abhängig von der Gefäßsteifigkeit, dem Abstand zum Herzen, dem Gefäßquerschnitt und auch vom systolischen Blutdruck beim Auswurf des Blutes in den Körperkreislauf. Während einer Messung in Ruhe können die physiologischen Parameter wie Abstand, Gefäßsteifigkeit, Viskosität des Blutes usw. als konstant angenommen werden, nur der Blutdruck bleibt als veränderliche Größe. Die genaue Abhängigkeit der Pulswellenlaufzeit vom Blutdruck ist komplex, nicht linear und von vielen schwer zu bestimmenden physiologischen Parametern abhängig. Allerdings gilt immer, dass bei ansonsten konstanten Parametern und steigendem Blutdruck die Pulswellen eine höhere Geschwindigkeit haben und umgekehrt. Damit verhält sich die Pulswellenlaufzeit genau umgekehrt zum Blutdruck was Herzschlag-zu-Herzschlag-Änderungen angeht. Gemäß Aspekten der vorliegenden Erfindung kann vorteilhaft auf die absolute Bestimmung des Blutdrucks verzichtet werden.

Somit lassen sich die Ankerpunkte mittels der bivariaten phasenrektifizierten Mittelwertmethode (BPRSA) auch mit diesen reinen Pulswellenlaufzeiten bestimmen. Die Absolutwerte des Blutdrucks werden nicht benötigt. Danach wird das Verfahren in herkömmlicher Weise angewendet und eine entsprechende BPRSA-Kurve berechnet. Aus den Werten um den Nullpunkt kann dann wiederum ein BRS-Index bestimmt werden.

Gemäß einem Aspekt der Erfindung, kann das Verfahren das Erkennen von R-Zacken in dem EKG Signal und Bestimmen der Pulswellenlaufzeiten unter Verwendung der R-Zacken umfassen. Es ist besonders vorteilhaft, dass lediglich die Detektion der R-Zacken im EKG Signal erforderlich ist. Dadurch können die Anforderungen an die Vorrichtung zur Aufzeichnung des EKG-Signals gering gehalten werden.

Zur Bestimmung der Pulswellenlaufzeit kann weiterhin die Ankunft der Pulswelle in der beobachteten Pulsvolumenänderung detektiert werden. Dazu kann der sogenannte Fußpunkt der Pulswelle bestimmt werden.

Zur Bestimmung des Fußpunktes kann die Signalkurve aus dem Detektor (bspw. Fingerclip oder Pflaster oder Klettband mit integrierten Sensoren etc.) nach Filterung und Glättung zweimal abgeleitet werden. Der Fußpunkt bestimmt sich dann aus dem Maximum der zweiten zeitlichen Ableitung in zeitlich sinnvollem Abstand zur R-Zacke und vor dem Maximum der ersten zeitlichen Ableitung.

Aufgrund von Rauschen in den Signalen und speziell den Ableitungen sind entsprechende Glättungsfilter anzupassen.

Alternativ kann durch mathematische Anpassung (least squares) einer passenden analytischen Funktion an den Signalabschnitt ein entsprechender Punkt des Anstiegs ermittelt werden. Neben den bekannten Anpassungen an kontinuierliche Polynome von mindestens Grad drei können auch zwei stückweise definierte Polynome unterschiedlichen Grades verwendet werden, bei denen entweder der Übergangspunkt zwischen den Polynomen (bzw. Polynomfunktionen) oder ein anderer charakteristischer Punkt den Fußpunkt repräsentiert. Durch entsprechende Minimierungs-Anpassungen an den ganzen Signalabschnitt sind diese Methoden robuster gegenüber Rauschen.

Ein System gemäß den Aspekten der Erfindung kann entsprechend eingerichtet sein, um eine oder mehrere der vorgenannten mathematischen Anpassungen vorzunehmen.

Das Verfahren kann ferner das Bestimmen der Herzratenintervalle basierend auf den R-Zacken in dem EKG-Signal umfassen. Dabei wird ein Herzratenintervall (RRI) als zeitlicher Abstand zweier aufeinanderfolgender R-Zacken zweier aufeinanderfolgender Herzschläge bestimmt.

Die Erfindung stellt ebenfalls ein vorteilhaftes System zur Überwachung und/oder Diagnose eines Autoregulationsmechanismus des Blutdrucks bei einem Lebewesen basierend auf einem EKG-Signal bereit.

Das System kann eine Vorrichtung umfassen, welche eingerichtet ist um ein EKG-Signal des Lebewesens aufzuzeichnen und aus dem EKG-Signal Herzratenintervalle des Lebewesens zu bestimmen. Ferner kann das System eine Vorrichtung umfassen, welche mindestens einen Pulswellensensor umfasst.

Das System kann vorteilhaft eingerichtet sein, um eine Mehrzahl (gleichartiger) signifikanter Änderungen des Blutdrucks anhand von Änderungen der Pulswellenlaufzeiten (bspw. beginnend mit der Herzsystole bis zum Pulswellensensor) zu bestimmen.

Ferner kann das System eingerichtet sein, um zu jedem Zeitpunkt einer signifikanten Änderung der Pulswellenlaufzeiten einen (zu den Änderungen des Blutdrucks) zeitlich korrelierten Ankerpunkt in dem Herzintervall-Signal zu bestimmen. Jeder Ankerpunkt ist einem Herzschlag aus dem Herzintervall-Signal

zugeordnet. Die Selektion der Ankerpunkte findet nur noch bezüglich der einzelnen Herzschläge statt, welche dann vorteilhaft im Wesentlichen durch die R-Zacken gekennzeichnet werden.

Die Herzratenintervalle können dann in zeitlich begrenzten Fenstern vor
5 und/oder nach jedem Ankerpunkt (Herzschlag, R-Zacke des Herzschlags) aus dem EKG-Signal ausgewählt werden.

Das System kann schließlich eingerichtet sein, um die Herzratenintervalle (dieser Fenster) über die Mehrzahl von Ankerpunkten zu mitteln.

Die Vorrichtung zur Bestimmung des Herzratenintervalls kann ein EKG System
10 sein, welches mindestens oder auch nur zwei, vorzugsweise drei, Elektroden umfasst. Da es lediglich auf die Detektion der R-Zacke ankommt, kann das EKG-System sehr einfach aufgebaut sein.

Insofern kann das EKG System lediglich zur Bestimmung der R-Zacken des EKG Signals ausgestaltet sein. Es kann ferner ausgestaltet sein, um die
15 Herzratenintervalle basierend auf den R-Zacken zu bestimmen.

Die Vorrichtung zur Bestimmung der Pulswellenlaufzeit kann vorteilhaft eine IR-Diode umfassen. Die IR-Diode kann ausgestaltet sein, um nur oder zumindest bei einer Wellenlänge von ca. 800 nm (bzw. im Bereich von 790 nm bis 810 nm), Licht auszusenden. Ein entsprechender IR-Sensor ist dann ebenfalls vorzusehen.
20 Vorteilhaft können die IR-Diode und der entsprechende IR-Sensor in einem Fingerclip oder einem Band oder Pflaster am Finger untergebracht sein, so dass der Finger transmittierend oder reflektiv durch- bzw. beleuchtet wird. Dabei werden lediglich Volumenänderungen der Blutgefäße, bspw. am Finger detektiert. Die Änderung der Blutsauerstoffsättigung hat dann keinen Einfluss auf die Detektion
25 der Pulswellenlaufzeiten.

Der Fingerclip kann vorteilhaft auch mindestens eine EKG-Elektrode umfassen. Mit anderen Worten sind dann die Sensoren und weiteren Komponenten zur Bestimmung der Pulswellenlaufzeit und zumindest teilweise des EKG-Signals in einem kompakten Sensor bzw. Fingerclip oder Klettband integriert/angeordnet.

30 Das System kann ferner einen ersten Vorverstärker, welcher ausgestaltet ist, das Signal des Pulswellensensors zu verstärken und/oder einen zweiten Vorverstärker, welcher ausgestaltet ist um Signale von EKG Elektroden zu verstärken und/oder einen Vorfilter zur Vorfilterung der Signale von dem

Pulswellensensor und den EKG-Elektroden und/oder einen Analog-Digital-Wandler zur Analog-Digital Wandlung der Signale von dem Pulswellensensor und den EKG-Elektroden, umfassen.

Allgemein werden zunächst zeitsynchron das EKG-Signal und der
5 Pulswellenverlauf aufgezeichnet. Das EKG-Signal wird durch mindestens eine entsprechende EKG-Ableitung kontinuierlich aufgenommen, welche mit den simultan dazu erfassten mit der jeweiligen Herzaktion korrespondierenden Pulswellenverlauf in einem zeitsynchronen Zusammenhang stehen und welche durch mindestens einen Pulswellensensor an einem diesbezüglich arteriellen
10 Ableitort (bspw. Finger) aufgenommen werden. Hieraus wird mindestens ein Kontrollparameter zum Beispiel in Form des Herzratenintervalls bestimmt, welcher bspw. aus den jeweiligen RR-Intervallen (RRi) oder der jeweiligen Pulsfrequenz gewonnen wird. Ein weiterer Kontrollparameter hinsichtlich der Druck- bzw. Volumen-Regulation wird aus den gemessenen Pulswellenlaufzeit-Kurven
15 bestimmt.

Vorteilhaft kann die zeitsynchrone und kontinuierliche Detektion von EKG-Signalen von mindestens einer Ableitposition nach einer der bekannten Ableitmethoden (Frank, Einthoven, Wilson und anderen) im Zusammenhang mit der Ableitung der jeweils mit dem Herzschlag korrespondierenden arteriellen Puls-
20 Kurven von mindestens einem Ableitort erfolgen, wobei entsprechende Verfahren zur digitalen Datenerfassung und Messdatenaufbereitung Anwendung finden können.

Im vorliegenden Kontext wird das Signal, welches die Variation der Pulswellenlaufzeiten erfasst, auch als Trigger-Signal bezeichnet. Das
25 Herzratenintervall-Signal wird als Zielsignal bezeichnet. Die Bestimmung der Ankerpunkte (auch als Zeitmarken zu bezeichnen) ist unter anderem eine besonders kritische Bedingung für die erfolgreiche Anwendbarkeit des Verfahrens.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren können Schwellenwerte in Form von vorherbestimmten Signalamplituden oder vorherbestimmte Steigungen der
30 Variation der Pulswellenlaufzeit als Trigger gewählt werden. Auch kann der Trigger aus Mittelung über mehrere, beispielsweise die letzten 3 oder 5, Herzschläge bestimmt werden. Die Wahl der entsprechend geeigneten Werte für einen Trigger sowie der Zeitfensters erfolgt durch vorangegangene empirische Untersuchungen. Zum Ausschluss von fehlerhaften Mehrfach-Triggerungen innerhalb derselben
35 Herzaktion kann nach der erstmaligen Auslösung eines Triggers (bspw.

Schwellenwertüberschreitung) der Vorgang für eine bestimmte Zeitdauer gesperrt werden.

Erfindungsgemäß wird demnach anhand der Variation der Pulswellenlaufzeit eine Herzschlag-zu-Herzschlag Änderung des Blutdrucks festgestellt. Vorliegend
5 wird also lediglich die Änderung der Pulswellenlaufzeit von Herzschlag zu Herzschlag verwendet. Die absoluten Blutdruckwerte brauchen nicht bestimmt werden. Das stellt eine deutliche Verbesserung gegenüber Verfahren und Systemen dar, welche zusätzlich die absoluten Blutdruckwerte benötigen. Aus den Änderungen der Pulswellenlaufzeit von Herzschlag zu Herzschlag wird ein
10 sogenannter Ankerpunkt innerhalb des Herzintervall-Signals ermittelt. So können aus der Zeitreihe bezüglich der Auftrittszeitpunkte aufeinanderfolgender R-Zacken die jeweiligen zeitlichen Abstände (Herzratenintervalle) ermittelt werden. Die zeitliche Entwicklung der hierbei auftretenden regulatorisch bedingten signifikanten Zeitdifferenzen aufeinanderfolgender R-R-Intervalle bzw. Herzratenintervalle
15 kennzeichnet somit die Herzratenvariabilität.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird die Verwendung des Verfahrens nach einem der Aspekte oder Ausführungsbeispiele der Erfindung und/oder die Verwendung eines Systems nach einem der Aspekte oder Ausführungsbeispiele der Erfindung zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit des
20 Therapieerfolgs des Lebewesens, insbesondere eines menschlichen Patienten, nach der renalen Denervation (RDN) bereitgestellt.

Die renale Denervation (renal denervation = RDN) ist die (katheterbasierte) Verödung von autonomen Nervenverbindungen von und zur Niere zur Behandlung bei therapieresistentem Bluthochdruck. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass
25 viele Patienten keine ausreichende Blutdrucksenkung in Reaktion auf diese Maßnahme zeigen. Das hier beschriebenen Verfahren und System ist geeignet mittels der BRS-Indikatoren Patienten zu selektieren, die auf RDN nicht ansprechen.

Der hierin beschriebene BRS-Indikator kann ebenfalls als ein Indikator für die
30 Funktionsfähigkeit des autonomen kardialen Regelsystems genutzt werden und kann daher bei fortschreitender autonomer Neuropathie in Folge von Diabetes Mellitus abgeschwächt werden. Mit den Verfahren und Vorrichtungen gemäß der Erfindung kann ein kontinuierliches Monitoring des BRS über bspw. mehrere Monate erfolgen und so kann der Fortschritt der autonomen Neuropathie
35 gemessen werden bzw. bei einsetzender Therapie deren Erfolgsverlauf. Zu diesem

Zweck können auch andere abgeleitete Faktoren aus den Messwerten wie bspw. die Variation der Herzrate (Herzratenvariabilität) oder die Pulswellenlaufzeit als solches verwendet werden.

KURZE BESCHREIBUNG DER FIGUREN

- 5 Weitere Vorteile und Merkmale der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung der bevorzugten Ausführungsbeispiele der Erfindung anhand der beigefügten Figuren, wobei

FIG. 1 eine vereinfachte Darstellung eines Systems gemäß einem Ausführungsbeispiel der Erfindung ist,

- 10 FIG. 2 eine vereinfachte Darstellung des Verfahrens gemäß einem Ausführungsbeispiel der Erfindung mittels eines Ablaufdiagramms ist,

FIG. 3 Ausschnitte aus einem EKG-Signal und zugehörigem zeitsynchronem Pulswellenverlauf zeigt,

- 15 FIG. 4 Ausschnitte aus einem EKG-Signal und zugehörigem zeitsynchronem Pulswellenverlauf zeigt,

FIG. 5 ein Beispiel für die Ermittlung eines BRS-Indikators zeigt,

FIG. 6 eine vereinfachte Darstellung eines Ausführungsbeispiels einer Vorrichtung bzw. eines Systems zeigt,

- 20 FIG. 7 eine vereinfachte Darstellung eines Ausführungsbeispiels für die EKG-Elektroden und den Pulswellensensor ist, und

FIG. 8 eine vereinfachte Darstellung eines Ausführungsbeispiels des Pulswellensensors ist.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER AUSFÜHRUNGSBEISPIELE

- 25 FIG. 1 ist eine vereinfachte Darstellung eines Systems 1 gemäß einem Ausführungsbeispiel der Erfindung. Das erfindungsgemäße System 1 umfasst ein Pulswellensensor 2, EKG-Elektroden 3, einen ersten Vorverstärker 4, einen zweiten Vorverstärker 5, einen analog Digitalwandler mit einem entsprechenden Vorfilter 6 und einen Speicher 7. Ferner liegt auch eine digitale
30 Signalverarbeitungseinheit 7 beispielsweise in Form eines Computers 8 vor.

Der Pulswellensensor 2 kann als Fingerclip, längliches Band, insbesondere Klettband bzw. Band mit Klettverschluss oder Pflaster ausgestaltet sein. Dieser kann eine IR-Leuchtdiode und einen IR-Sensor umfassen. Vorteilhaft kann die IR-Leuchtdiode Licht im Bereich von 790 nm bis 810 nm, bzw. ca. 800 nm Wellenlänge aussenden. Der IR-Sensor kann dann ausgestaltet sein, um Licht dieser Wellenlänge quantitativ zu erfassen. Der Pulswellensensor 2 ist dann vorteilhaft als Pulsvolumensensor ausgestaltet, der lediglich die Volumenänderung am Finger erfasst.

Der Fingerclip kann vorteilhaft auch eine EKG-Elektrode umfassen. Dies kann die Handhabung deutlich erleichtern.

Die weitere Verarbeitung der erfassten, verstärkten und gegebenenfalls gefilterten sowie digitalisierten Signale, nämlich des EKG-Signals und des Pulswellensignals erfolgt dann bspw. in einem Computer 8 nach dem nachstehend beschriebenen Verfahren.

FIG. 2 ist eine vereinfachte Darstellung des Verfahrens gemäß einem Ausführungsbeispiel der Erfindung mittels eines Ablaufdiagramms. Zunächst werden die digitalen Daten des EKGs in Schritt 11 erfasst. Simultan hierzu werden die digitalen Daten des Pulswellenverlaufs in Schritt 15 erfasst. Innerhalb der digitalen Daten des EKGs werden in Schritt 12 die R-Zacken erkannt. Vorteilhaft werden Zeitmarken für jede Position einer R-Zacke bzw. des Maximums der R-Zacke gesetzt. Ferner erfolgt eine Erkennung von Artefakten in den digitalen EKG-Daten in Schritt 13. Die R-Zacken-Erkennung in Schritt 12 wird gleichzeitig zur Berechnung der Pulswellenlaufzeit in Schritt 19 verwendet. Hier kann bspw. die R-Zacke als Startzeitpunkt und ein Fußpunkt des Pulswellenverlaufs am Pulswellensensor 2 als Endzeitpunkt für die Zeitdauer einer Pulswelle dienen. Aus den digitalen Daten des EKG werden nach der R-Zacken-Erkennung in Schritt 12 und der Artefakt-Erkennung in Schritt 13 die Herzratenintervalle (RRi) in Schritt 14 bestimmt. Diese Herzratenintervalle werden auf die digitalen Daten der Pulswelle aus Schritt 15 angewandt. Insbesondere werden sie zur Einteilung in Herzintervalle in Schritt 16 verwendet. Die in Schritt 16 eingeteilten Herzintervalle werden einer Artefakt-Erkennung und einer Filterung zur Unterdrückung der Artefakte in Schritt 17 unterzogen. Anschließend werden die Daten einer Fußpunktanalyse in Schritt 18 unterzogen. Anschließend wird in Schritt 19 unter Berücksichtigung der erkannten R-Zacken aus dem EKG-Signal die Pulswellenlaufzeit berechnet. Dies ergibt die aufbereiteten Pulswellenlaufzeiten, welche in Schritt 20 berücksichtigt

werden. Aus den gespeicherten Herzratenintervallen in Schritt 14 und den Pulswellenlaufzeiten in Schritt 20 werden gemeinsame Pulswellenlaufzeiten und Herzraten in Schritt 21 bestimmt. Hierauf werden die Verfahren der bivariaten phasenrektifizierten Mittelwertmethode (BPRSA) in Schritt 22 angewandt.

5 Schließlich ergibt sich hieraus ein BRS-Indikator in Schritt 23.

FIG. 3 und FIG. 4 zeigen jeweils einen Ausschnitt aus einem EKG-Signal 31 und einer zugehörigen zeitsynchron aufgenommen Pulswellenkurve 32 zur Erläuterung der Aspekte und Ausführungsbeispiele der Erfindung. Gemäß den Verfahren und Vorrichtungen der Erfindung wird aus dem EKG-Signal 31, wie in

10 FIG. 3 dargestellt, zunächst das Maximum der R-Zacke 33 zu jedem Herzschlag bestimmt. Hieraus wird der zeitliche Abstand von einem Maximum 33 einer R-Zacke zu einem nächsten Maximum 33 des darauffolgenden Herzschlags als Herzratenintervall (RRi) bestimmt. Zeitlich synchron dazu wird die Pulswellenkurve 32 mittels des Pulswellensensors und der hierin beschriebenen Vorrichtungen

15 aufgezeichnet. Unmittelbar nach dem Auftreten einer R-Zacke 33 fällt die Pulswellenkurve zunächst weiter ab bis sie einen Fußpunkt 34 erreicht, ab welchem sie im Wesentlichen wieder ansteigt.

Gemäß einem Ausführungsbeispiel der Erfindung wird nun, wie in FIG. 4 dargestellt, die Pulswellenlaufzeit jedes Herzschlags als zeitlicher Abstand der R-Zacke 33, genau genommen des Maximums der R-Zacke 33, zum Fußpunkt 34

20 bestimmt.

Zur Bestimmung des Fußpunktes 34 kann die Signalkurve aus dem Detektor (bspw. Fingerclip oder Pflaster) nach Filterung und Glättung zweimal abgeleitet werden. Der Fußpunkt 34 bestimmt sich aus dem Maximum der zweiten zeitlichen

25 Ableitung in zeitlich sinnvollem Abstand zur R-Zacke und vor dem Maximum der ersten zeitlichen Ableitung. Der zeitlich sinnvolle Abstand kann bspw. aus physiologischen Erwägungen begrenzt werden auf:

- a) länger als 150 ms, da eine gewisser Mindestabstand vom Finger zum Herzen (= Laufzeit) angenommen werden kann,
- 30 b) kürzer als das letzte oder mittlere Herzschlagintervall, da selbst bei langen Extremitäten eine so lange Laufzeit nicht vorkommen sollte, oder
- c) alternativ kann auch eine feste obere Grenze von bspw. 600 ms gewählt werden.

Aufgrund von Rauschen in den Signalen und speziell den Ableitungen sind entsprechende Glättungsfilter einzusetzen bzw. anzupassen.

Alternativ kann durch mathematische Anpassung (Least Squares oder zu Deutsch: kleinstes Fehlerquadrat) einer passenden analytischen Funktion an den
5 Signalabschnitt ein entsprechender Punkt des Anstiegs ermittelt werden. Neben den bekannten Anpassungen an kontinuierliche Polynome mindestens vom Grad drei können auch zwei stückweise definierte Polynome unterschiedlichen Grades verwendet werden, bei denen entweder der Übergangspunkt oder ein anderer charakteristischer Punkt den Fußpunkt 34 repräsentiert. Durch entsprechende
10 Minimierungs-Anpassungen an den ganzen Signalabschnitt sind diese Methoden robuster gegenüber Rauschen.

Auf diese Art kann zu jedem Herzschlag eine zugehörige Pulswellenlaufzeit ermittelt werden. Verändert sich die Pulswellenlaufzeit signifikant, d. h. nach einem zuvor festgelegten Kriterium, dann wird der zugehörige Herzschlag bzw. das
15 zugehörige Herzratenintervall (RRI) als Ankerpunkt ausgewählt. Hiervon ausgehend werden die zeitlich aufeinanderfolgenden davorliegenden und danach liegenden Herzratenintervalle in einer bestimmten Anzahl ausgewählt. Beispielsweise können vor dem als Ankerpunkt ausgewählten Herzratenintervall i eine bestimmte Anzahl von 15 aufeinanderfolgenden, zeitlich vorher liegenden
20 Herzratenintervallen ausgewählt werden. Ebenso können 15 zeitlich aufeinanderfolgende Herzratenintervalle nach dem Herzratenintervall i ausgewählt werden.

Als Kriterium zur Auswahl eines Herzratenintervalls als Ankerpunkt kommt beispielsweise in Betracht, wenn sich die Pulswellenlaufzeit von einem Herzschlag
25 i zum nächsten Herzschlag $i+1$ vergrößert. Alternativ kann auch eine Differenz von mehr als bspw. eine oder mehr Millisekunden als Schwellwert angenommen werden, um Rauscheffekte auszufiltern. Es kommen aber auch andere Kriterien in Betracht, die auf eine signifikante Änderung des Blutdrucks hinweisen und empirisch bestimmt werden können.

30 Basierend auf dem gewählten, gleichen Kriterium werden in der Gesamtsequenz von Herzschlägen weitere Herzratenintervalle (oder auch Herzschläge) als Ankerpunkte ausgewählt. Anschließend wird über alle Herzratenintervalle mit dem gleichen Index, also den korrespondierenden Herzratenintervallen, die zu den verschiedenen Ankerpunkten gehören, gemittelt.

Hat eine Sequenz von ausgewählten Herzratenintervallen $RR(k,i)$ bspw. eine Anzahl von 31 Herzschlägen, dann besitzt diese Sequenz 31 Herzratenintervalle. 15 aufeinanderfolgende Herzratenintervalle zeitlich vor dem Herzratenintervall, das den Ankerpunkt darstellt, und 15 aufeinanderfolgende Herzratenintervalle zeitlich nach dem Herzratenintervall, das den Ankerpunkt darstellt.

Eine Sequenz mit der Nummer k hat demnach die Herzratenintervalle $RR(k,i)$ wobei $i = -m \dots m$ (hier mit $m=15$) und $k = 1 \dots n$. Die Zahl m ist eine ganze positive Zahl. Die Anzahl n der Sequenzen bestimmt sich aus der Anzahl der Ankerpunkte und kann zwischen 1 und einigen Hundert bis einigen Tausend liegen. Die Zahl n ist ebenfalls eine ganze positive Zahl. Gemittelt werden die Herzratenintervalle $RR(k,i)$ über die Variable k bei festem i . $i=0$ entspricht dabei dem Ankerpunkt bzw. dem Herzintervall des Ankerpunkts. Der Mittelwert $\overline{RR}_{(i)}$ wird demnach wie folgt berechnet:

$$\overline{RR}_{(i)} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n RR_{(i,k)}$$

wobei k die Sequenz bezeichnet für die eine Ankerpunkt gewählt wurde und RR das Herzratenintervall, also die Zeit von einer R-Zacke zu nächsten R-Zacke ist. Die $\overline{RR}_{(i)}$ können dann, wie in FIG. 5 beispielhaft für $m=15$ dargestellt, aufgetragen werden.

FIG. 5 zeigt das Ergebnis einer solchen beispielhaften Mittelung über 15 vor und 15 nach dem Ankerpunkt liegenden Herzratenintervalle. Als typischer Wert kommen in etwa 50% aller Herzratenintervalle als Ankerpunkt in Betracht. Je nach Art und Anzahl der Artefakte kann die Zahl jedoch auch geringer oder höher liegen. Der Mittelwert $\overline{RR}_{(0)}$ aller Herzratenintervalle $i=0$ (also Ankerpunkte) für k von 1 bis n ist in der Mitte, also beim Index 0 aufgetragen. Daneben ist der gemittelte Wert $\overline{RR}_{(i+1)}$ der Pulswellenlaufzeiten aller Herzratenintervalle für den Index $i=1$ (also dem Herzratenintervall, das auf das Herzratenintervall des Ankerpunktes folgt) aufgetragen. So wird also für $i=1 \dots m$ vorgegangen. Ebenso wird für die davorliegenden Herzratenintervalle $i=-1 \dots -m$ vorgegangen. Auf diese Art und Weise werden alle Mittelwerte zu den 15 vor dem Ankerpunkt liegenden Herzratenintervall und 15 nach dem Ankerpunkt liegenden Herzratenintervall aufgetragen. Zu beachten ist, dass der BRS-Indikator ein reiner Zeitwert ist, der keinen Blutdruckwert (mmHg) enthält. Der in FIG. 5 angegebene BRS-Wert von 4,612 Millisekunden ergibt sich dann aus:

$$BRS = \frac{1}{4} [\overline{RR}_{(0)} + \overline{RR}_{(1)} - \overline{RR}_{(-1)} - \overline{RR}_{(-2)}]$$

Hierbei handelt es sich um den 1. Koeffizient einer Haar-Wavelet Zerlegung. Die Berechnung des BRS Wertes aus der Kurvendarstellung ist auch mit anderen Methoden (bspw. Steigung um den zentralen Punkt oder Frequenzanalyse) möglich.

5 FIG. 6 ist eine weitere vereinfachte Darstellung einer Vorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung. Links befindet sich der Proband 61, dessen EKG und Pulswellenkurve zur Bestimmung beispielsweise von BRS-Werten aufgezeichnet werden. Die Vorrichtung 60 umfasst einen Pulswellensensor bzw. Pulswellendetektor 62, EKG-Elektroden 63, 64, 65 sowie entsprechende
 10 Verkabelung 66, 67, 68, 69. Sie werden an die Verarbeitungselektronik 100 angeschlossen. Verarbeitungselektronik 100 umfasst geeignete Vorverstärker 70, 71 zur Vorverstärkung der Signale vom Pulswellensensor 62 und den EKG-Elektroden 63, 64, 65. Die Signale aus den Vorverstärkern werden typischerweise gefiltert in den Filtern 73, 72 und dann in Analog-Digital-Wandlern 74, 75
 15 digitalisiert. Die so digitalisierten Signale werden an einer Verarbeitungseinheit 76 weitergeleitet, in der die Signale typischerweise gefiltert und vorverarbeitet werden. Zum einen werden in der Einheit 76 die R-Zacken des EKG-Signals bestimmt, zum anderen wird eine bereinigte Pulswellenkurve ausgegeben. Aus den R-Zacken werden die Herzratenintervalle RR_i in den Blöcken 76, 77, 78 bestimmt. Basierend
 20 auf den Herzratenintervallen eines jeden Herzschlags werden in der Verarbeitungseinheit 79 zur Pulswellenanalyse die zugehörigen Pulswellenlaufzeiten eines jeden Herzratenintervalls bestimmt. Die Herzratenintervalle und die Ergebnisse der Pulswellenanalyse an Verarbeitungsbereich 80 weitergegeben, in dem der Algorithmus zur Bestimmung der
 25 Baroreflexsensitivität (BRS) angewandt wird. Hieraus ergeben sich die Baroreflexsensitivitätswerte bzw. Indikatoren (BRS-Werte) 81, welche auf einer Anzeige 82 angezeigt und/oder auch in einer Speichervorrichtung 83 gespeichert werden können. Selbstverständlich können die BRS-Werte oder auch andere Werte und Signale weiteren Signalverarbeitungen unterzogen werden.

30 FIG. 7 zeigt ein Ausführungsbeispiel 90, aus dem sich ergibt, dass die EKG-Elektroden 63, 64, 65 mit ihren Anschlussleitungen 67, 69, 68 an einen Anschlussstecker angeschlossen sind, welche ebenfalls die entsprechende Verkabelung zum Pulswellensensor 62 erhält. Ebenso ist der Pulswellensensor 62

dargestellt. In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel wird also lediglich ein einziger Anschlussstecker vorgesehen, in dem alle Anschlussleitungen der EKG-Elektroden und des Pulswellensensors 62 mechanisch zusammengeführt sind. Dies kann die Handhabung der Vorrichtung örtlich vereinfachen.

- 5 In FIG. 8 ist eine vereinfachte Darstellung des Pulswellensensors 62 zu sehen. Dieser weist einen Wickelstreifen bzw. ein längliches Band oder Pflaster 91 auf. In diesem sind ein IR-Sensor 92 und eine IR-Leuchtdiode 93 fest angeordnet. Der Wickelstreifen bzw. der Fingersensor 62 werden zur Anwendung lediglich um den Finger 94 gewickelt. Dabei kommen aufgrund der Abmessungen die IR-Leuchtdiode
10 93 und der IR-Sensor 92 auf gegenüberliegenden Seiten des Fingers 94 zur Anlage.

Insgesamt werden gemäß den Ausführungsbeispielen und Aspekten der Erfindung außerordentlich effiziente, kompakte und kalibrierungsfreie sowie robuste Verfahren, Vorrichtungen und Systeme bereitgestellt, die es erlauben
15 BRS-Indikatoren zu bestimmen.

ANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Überwachung und/ oder Messung eines Autoregulationsmechanismus des Blutdrucks bei einem Lebewesen unter
- 5 Verwendung eines EKG-Signals, welches umfasst:
- Aufzeichnen des EKG-Signals des Lebewesens,
 - Aufzeichnen einer Pulswellenkurve synchron zum Aufzeichnen des EKG Signals,
 - Bestimmen von Herzratenintervallen aus dem EKG-Signal,
 - 10 – Bestimmen einer Pulswellenlaufzeit zu jedem Herzratenintervall aus der Pulswellenkurve und dem EKG-Signal, insbesondere aus (R-Zacken des EKG-Signals.),
 - Bestimmen einer Mehrzahl signifikanter Änderungen der Pulswellenlaufzeiten nach einem vorgegebenen Kriterium,
 - 15 – Auswahl jeweils eines zu jeder signifikanten Änderung der Pulswellenlaufzeiten zeitlich korrelierten Herzratenintervalls als Ankerpunkt,
 - Auswählen einer bestimmten begrenzten Anzahl von zeitlich aufeinanderfolgenden Herzratenintervallen zeitlich vor und/oder nach jedem Ankerpunkt, um so eine begrenzte Sequenz von Herzratenintervallen zu jedem Ankerpunkt zu erzeugen,
 - 20 – Mitteln der korrespondierenden Herzratenintervalle jeder Sequenz eines jeweiligen Ankerpunktes über alle Sequenzen der Ankerpunkte.
- 25 2. Verfahren nach Anspruch 1, umfassend: Bestimmen der Herzratenintervalle aus R-Zacken des EKG-Signal, wobei ein Herzratenintervall der Zeit zwischen den beiden R-Zacken aufeinanderfolgender Herzschläge entspricht.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, umfassend: Erkennen von R-Zacken in
- 30 dem EKG Signal und Bestimmen der Pulswellenlaufzeit eines jeweiligen

Herzschlags unter Verwendung der R-Zacke und eines Fußpunktes der Pulswellenkurve.

4. Verfahren nach Anspruch 3, umfassend: Ermitteln des Fußpunktes durch mathematische Anpassung, insbesondere nach einem „Least Squares“ Verfahren,
5 eine passende analytische Funktion an den Signalabschnitt ein entsprechender Punkt eines Anstiegs ermittelt werden, der als Fußpunkt dient.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die mathematische Anpassung eine Anpassungen an kontinuierliche Polynome von mindestens Grad drei umfasst, oder die mathematische Anpassung die Verwendung zweier stückweiser definierter
10 Polynome unterschiedlichen Grades umfasst, bei denen entweder ein Übergangspunkt zwischen den Polynomen oder ein anderer charakteristischer Punkt den Fußpunkt repräsentiert.

6. System zur Überwachung und/ oder Diagnose eines Autoregulationsmechanismus des Blutdrucks bei einem Lebewesen basierend auf
15 einem EKG-Signal, welches umfasst:

eine erste Vorrichtung, welche eingerichtet ist um ein EKG-Signal des Lebewesens aufzuzeichnen, und

eine zweite Vorrichtung, welche mindestens einen Pulswellensensor umfasst, und zum Aufnehmen einer Pulswellenkurve eingerichtet ist,

- 20 wobei das System ferner eingerichtet ist zum

- Aufzeichnen des EKG-Signals des Lebewesens unter Verwendung der ersten Vorrichtung,
- Aufzeichnen einer Pulswellenkurve unter Verwendung der zweiten Vorrichtung synchron zum Aufzeichnen des EKG Signals,
- 25 – Bestimmen von Herzratenintervallen aus dem EKG-Signal,
- Bestimmen einer Pulswellenlaufzeit zu jedem Herzratenintervall aus der Pulswellenkurve,
- Bestimmen einer Mehrzahl signifikanter Änderungen der Pulswellenlaufzeiten nach einem vorgegebenen Kriterium,

- Auswahl jeweils eines zu jeder signifikanten Änderung der Pulswellenlaufzeiten zeitlich korrelierten Herzratenintervalls als Ankerpunkt,
 - 5 – Auswählen einer bestimmten begrenzten Anzahl von zeitlich aufeinanderfolgenden Herzratenintervallen zeitlich vor und/oder nach jedem Ankerpunkt, um so eine begrenzte Sequenz von Herzratenintervallen zu jedem Ankerpunkt zu erzeugen,
 - 10 – Mitteln der korrespondierenden Herzratenintervalle jeder Sequenz eines jeweiligen Ankerpunktes über alle Sequenzen der Ankerpunkte.
7. System nach Anspruch 6, wobei die erste Vorrichtung zur Bestimmung des Herzratenintervalls ein EKG System ist, welches mindestens zwei Elektroden umfasst.
- 15 8. System nach einem der vorstehenden Ansprüche 6 oder 7, wobei das EKG System lediglich zur Bestimmung der R-Zacken des EKG Signals ausgestaltet ist und die Herzratenintervalle basierend auf den R-Zacken bestimmt werden.
- 20 9. System nach einem der vorstehenden Ansprüche 6 bis 8, wobei die zweite Vorrichtung zur Bestimmung der Pulswellenlaufzeit einen IR-Sensor und eine IR-Leuchtdiode umfasst.
10. System nach Anspruch 9, wobei die IR-Leuchtdiode ausgestaltet ist, um bei einer Wellenlänge von 790 nm bis 810 nm, insbesondere 800 nm Licht auszusenden.
- 25 11. System nach einem der vorstehenden Ansprüche 9 oder 10, wobei die IR-Diode und der IR-Sensor in einem Fingerclip oder einem Pflaster für einen Finger oder einem (Klett-)Band für einen Finger untergebracht sind.
12. System nach Anspruch 11, wobei der Fingerclip auch eine EKG-Elektrode umfasst.
- 30 13. System nach einem der Ansprüche 6 bis 12, wobei das System ferner umfasst: einen ersten Vorverstärker, welcher ausgestaltet ist, das Signal des Pulswellensensors zu verstärken und/oder einen zweiten Vorverstärker, welcher ausgestaltet ist um Signale von EKG Elektroden zu verstärken und/oder einen

Vorfilter zur Vorfilterung der Signale von dem Pulswellensensor und den EKG-Elektroden und/oder einen Analog-Digital-Wandler zur Analog-Digital Wandlung der Signale von dem Pulswellensensor und den EKG-Elektroden.

14. Verwendung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und/oder
- 5 Verwendung eines Systems nach einem der Ansprüche 6 bis 12 zur Bestimmung einer Empfehlung des Lebewesens für die renale Denervation und/oder zur Diagnose und/oder Therapie der autonomen Neuropathie, insbesondere zur Bestimmung der Erfolgswahrscheinlichkeit einer renalen Denervation an einem Lebewesen.

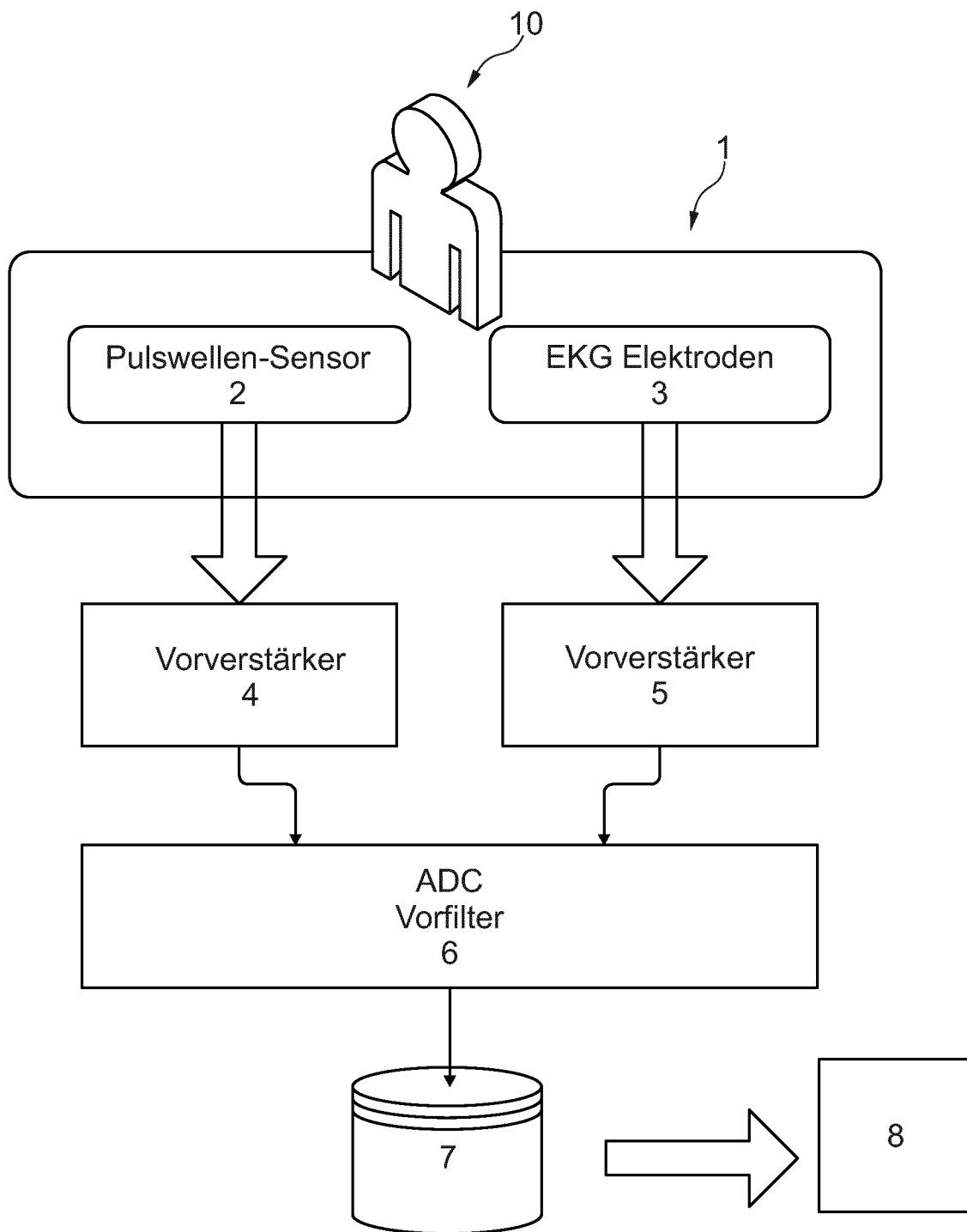
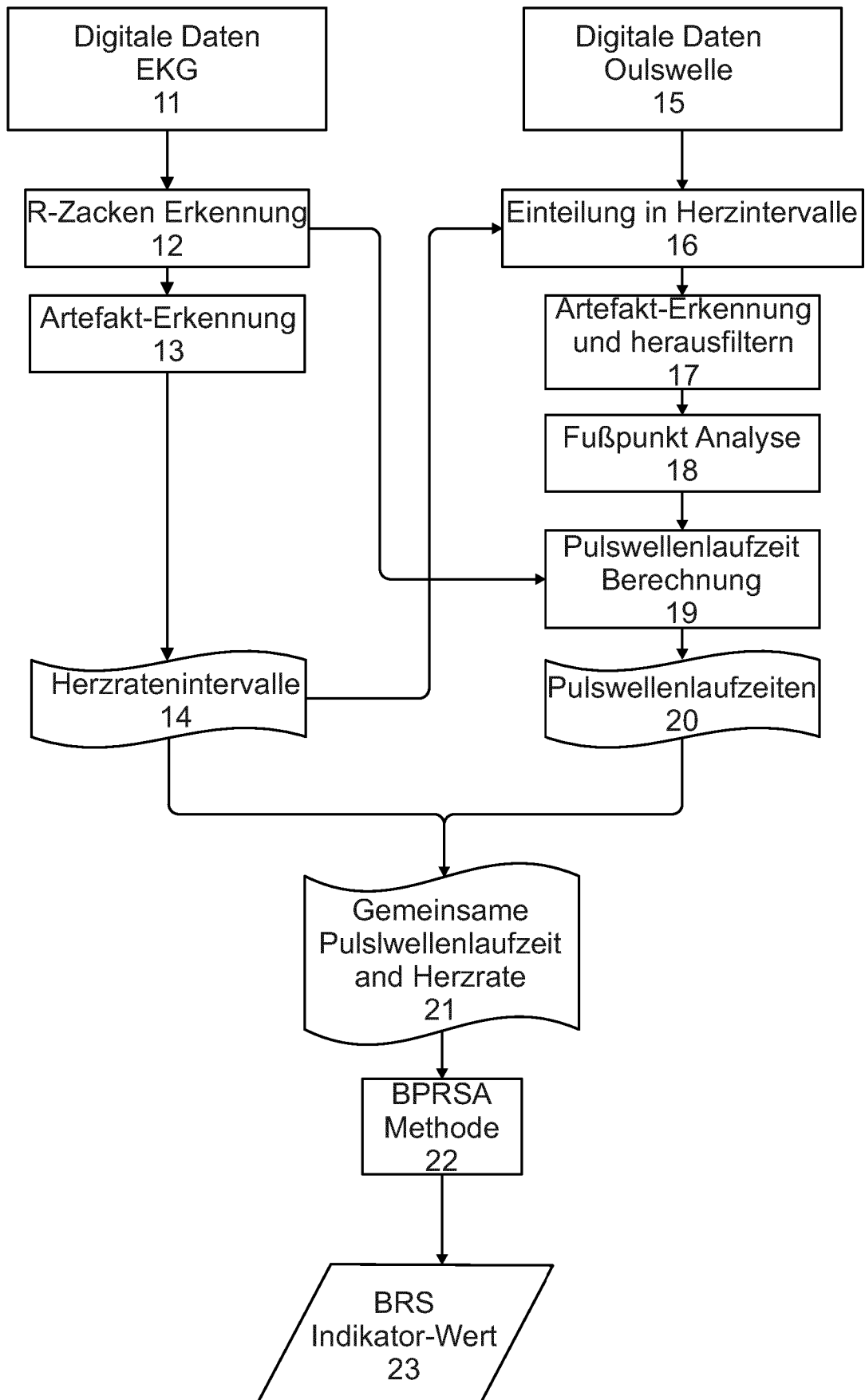


Fig. 1

**Fig. 2**

ERSATZBLATT (REGEL 26)

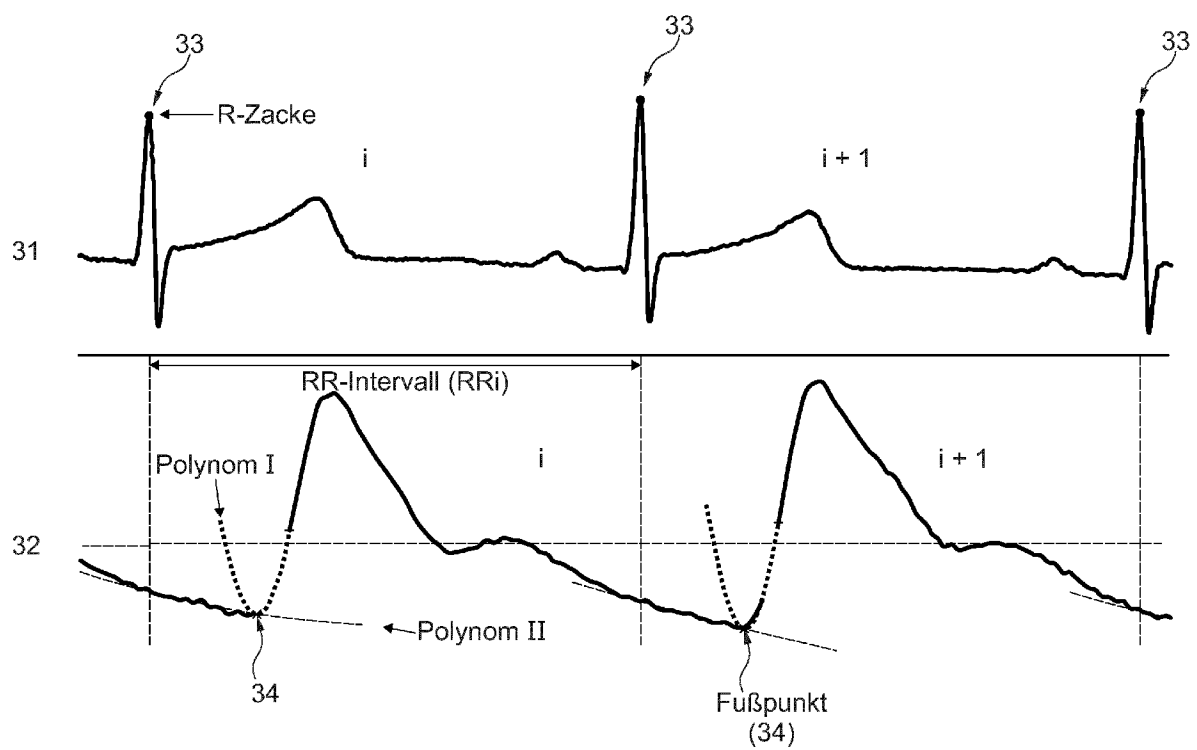


Fig. 3

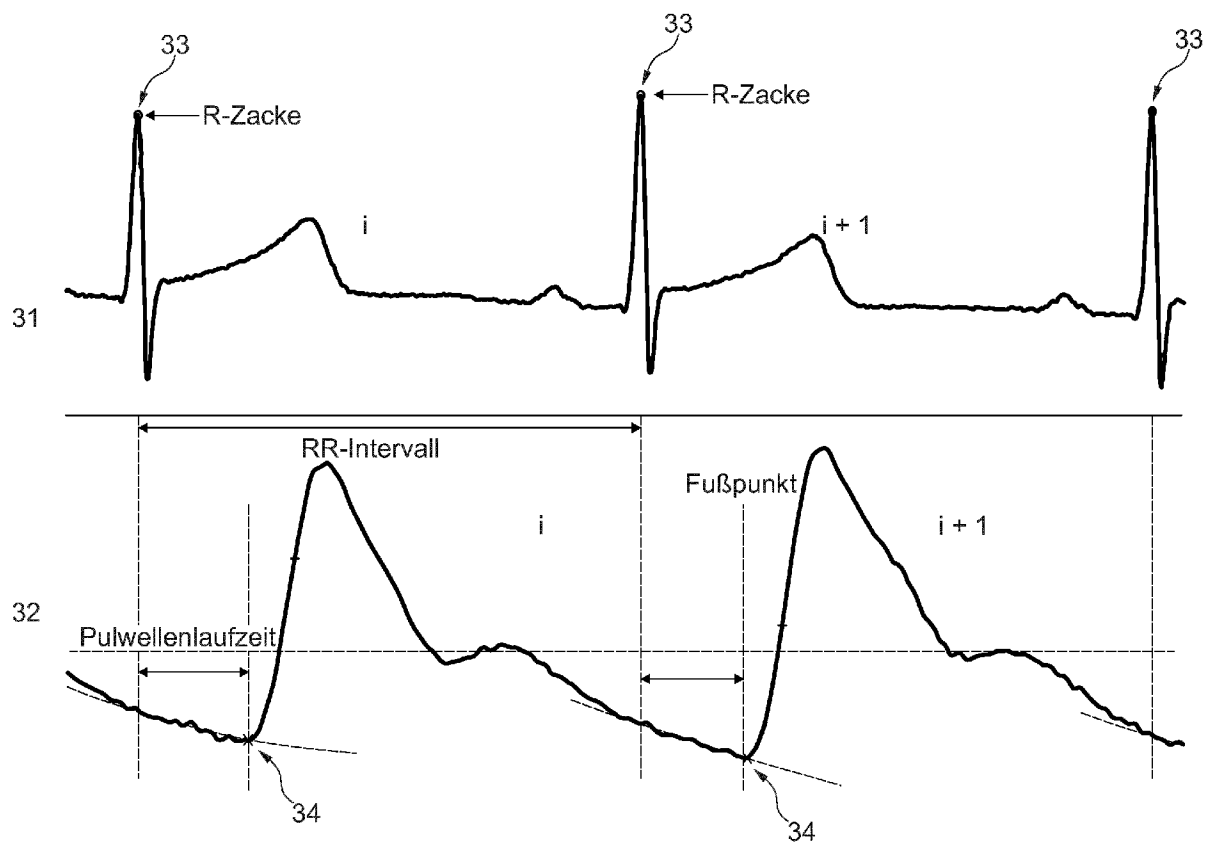


Fig. 4

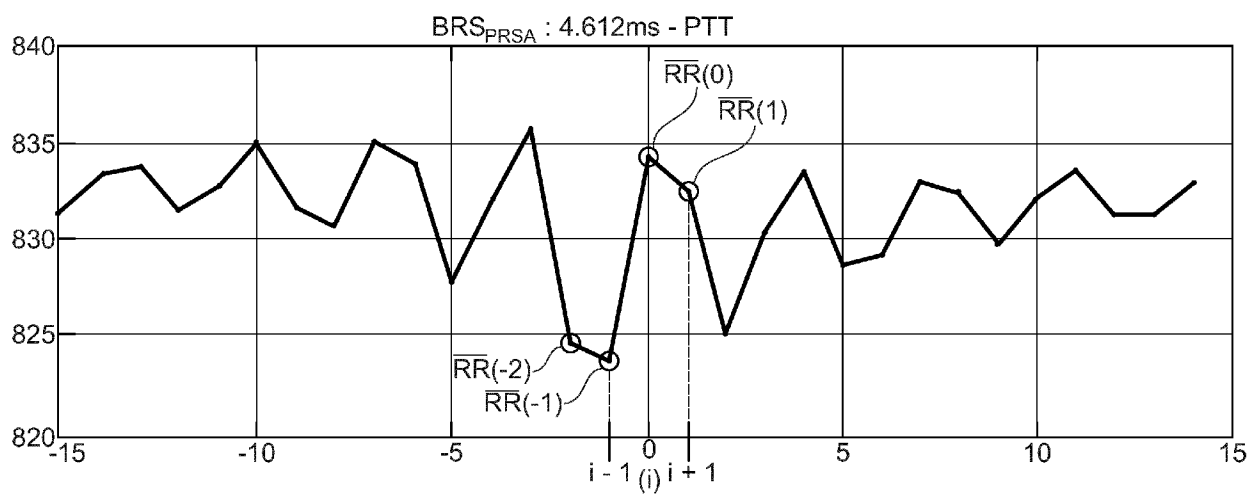


Fig. 5

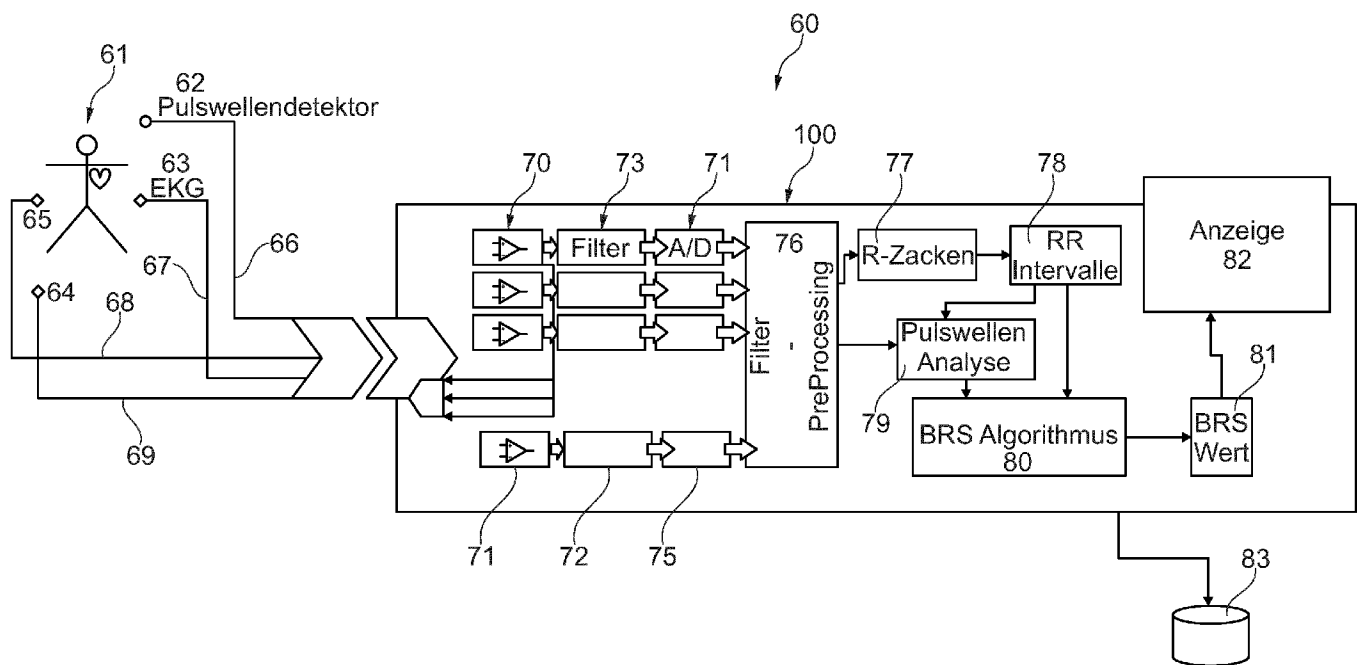


Fig. 6

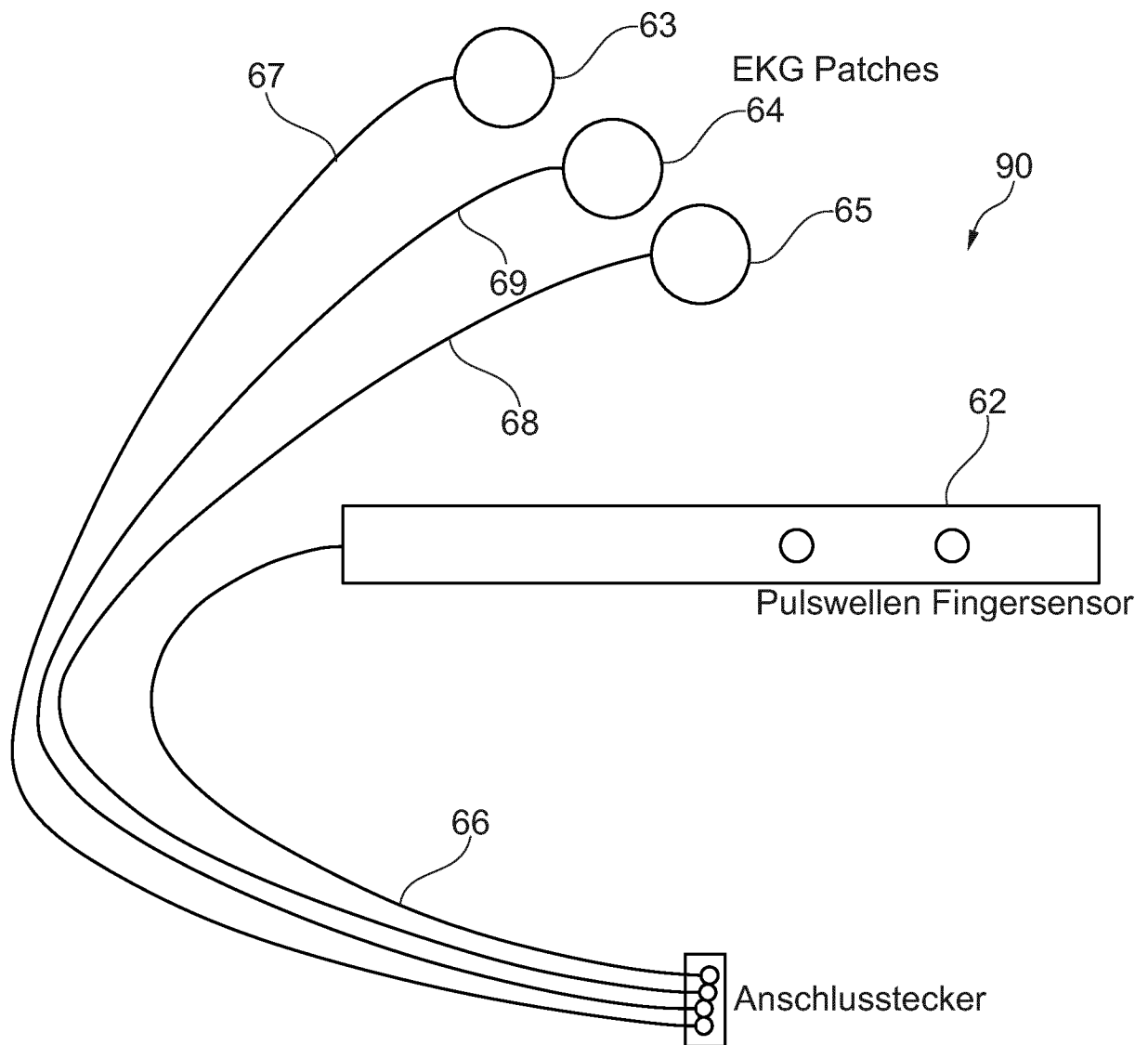


Fig. 7

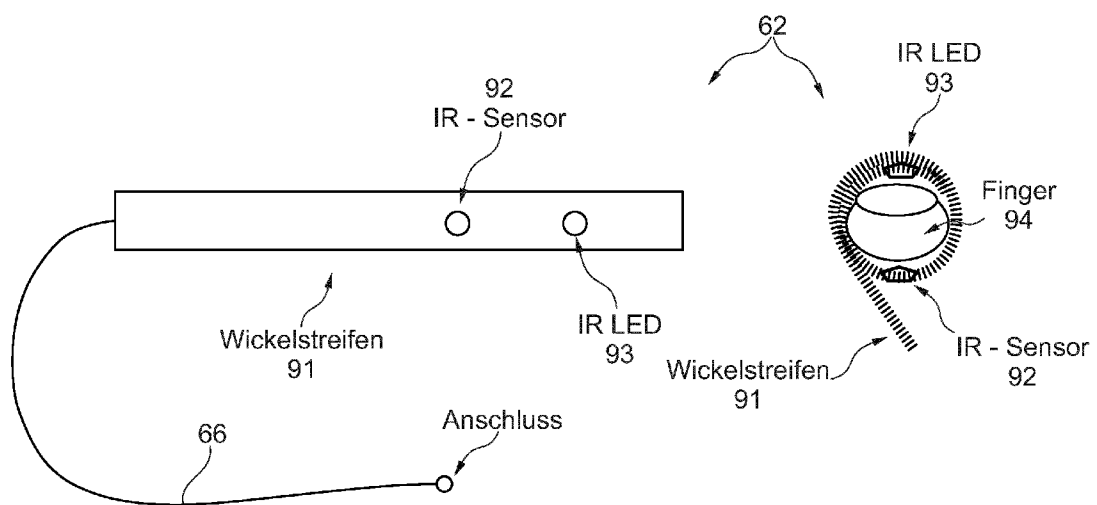


Fig. 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/065129

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61B5/021 A61B5/0245 A61B5/00
ADD. A61B18/00

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

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/043628 A2 (WOM WORLD OF MEDICINE AG [DE]; PREHN HORST [DE]; SUS RAINER [DE]; ROHR) 12 May 2005 (2005-05-12)	1-5
A	page 8, line 15 - page 9, line 23 page 24, line 16 - page 41, line 13 page 81, line 28 - page 84, line 5 figures 1,2,8	6-14
X	US 7 163 512 B1 (CHILDRÉ DOC L [US] ET AL) 16 January 2007 (2007-01-16)	1-5
A	column 2, line 47 - column 3, line 62 column 7, line 24 - column 8, line 35 figures 1,4A	6-14
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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 application or patent 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

18 March 2016

Date of mailing of the international search report

30/03/2016

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

Görlach, Tobias

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/065129

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2013 202123 A (UNIV TOHOKU; FUKUDA DENSHI KK) 7 October 2013 (2013-10-07)	1-5
A	paragraph [0010] - paragraph [0021] paragraph [0031] paragraph [0061] - paragraph [0077] paragraph [0040] - paragraph [0041] figure 1 -----	6-14
X	EP 2 364 643 A1 (BIOTRONIK SE & CO KG [DE]) 14 September 2011 (2011-09-14)	1-5
A	paragraph [0053] - paragraph [0061] paragraph [0074] - paragraph [0075] figure 4 -----	6-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/065129

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005043628 A2	12-05-2005	DE 10351728 A1 WO 2005043628 A2	30-06-2005 12-05-2005
US 7163512 B1	16-01-2007	NONE	
JP 2013202123 A	07-10-2013	JP 5408751 B2 JP 2013202123 A	05-02-2014 07-10-2013
EP 2364643 A1	14-09-2011	EP 2364643 A1 US 2011224527 A1	14-09-2011 15-09-2011

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61B5/021 A61B5/0245 A61B5/00
 ADD. A61B18/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 A61B

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2005/043628 A2 (WOM WORLD OF MEDICINE AG [DE]; PREHN HORST [DE]; SUS RAINER [DE]; ROHR) 12. Mai 2005 (2005-05-12)	1-5
A	Seite 8, Zeile 15 - Seite 9, Zeile 23 Seite 24, Zeile 16 - Seite 41, Zeile 13 Seite 81, Zeile 28 - Seite 84, Zeile 5 Abbildungen 1,2,8	6-14
X	US 7 163 512 B1 (CHILDRE DOC L [US] ET AL) 16. Januar 2007 (2007-01-16)	1-5
A	Spalte 2, Zeile 47 - Spalte 3, Zeile 62 Spalte 7, Zeile 24 - Spalte 8, Zeile 35 Abbildungen 1,4A	6-14
	----- -/-	



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" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. 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 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

18. März 2016

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/03/2016

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

Görlach, Tobias

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JP 2013 202123 A (UNIV TOHOKU; FUKUDA DENSHI KK) 7. Oktober 2013 (2013-10-07)	1-5
A	Absatz [0010] - Absatz [0021] Absatz [0031] Absatz [0061] - Absatz [0077] Absatz [0040] - Absatz [0041] Abbildung 1 -----	6-14
X	EP 2 364 643 A1 (BIOTRONIK SE & CO KG [DE]) 14. September 2011 (2011-09-14)	1-5
A	Absatz [0053] - Absatz [0061] Absatz [0074] - Absatz [0075] Abbildung 4 -----	6-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/065129

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005043628 A2	12-05-2005	DE 10351728 A1	30-06-2005
		WO 2005043628 A2	12-05-2005

US 7163512 B1	16-01-2007	KEINE	

JP 2013202123 A	07-10-2013	JP 5408751 B2	05-02-2014
		JP 2013202123 A	07-10-2013

EP 2364643 A1	14-09-2011	EP 2364643 A1	14-09-2011
		US 2011224527 A1	15-09-2011
