

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5981944号  
(P5981944)

(45) 発行日 平成28年8月31日(2016.8.31)

(24) 登録日 平成28年8月5日(2016.8.5)

(51) Int.Cl.

**A61B 5/05 (2006.01)**  
**A61B 5/026 (2006.01)**

F 1

A 6 1 B 5/05 B  
A 6 1 B 5/02 8 00 Z

請求項の数 26 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2013-553045 (P2013-553045)  
 (86) (22) 出願日 平成24年2月7日 (2012.2.7)  
 (65) 公表番号 特表2014-504936 (P2014-504936A)  
 (43) 公表日 平成26年2月27日 (2014.2.27)  
 (86) 國際出願番号 PCT/IB2012/000332  
 (87) 國際公開番号 WO2012/107836  
 (87) 國際公開日 平成24年8月16日 (2012.8.16)  
 審査請求日 平成27年2月4日 (2015.2.4)  
 (31) 優先権主張番号 13/252,180  
 (32) 優先日 平成23年10月3日 (2011.10.3)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 61/441,248  
 (32) 優先日 平成23年2月9日 (2011.2.9)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 507411969  
 オルサン メディカル テクノロジーズ  
 リミテッド  
 イスラエル, 42504 ナタニア,  
 サッピール インダストリアル パーク,  
 ギボレイ イスラエル ストリート 7  
 , アダール ビルディング, エントラ  
 ンス シー, ファースト フロア  
 (74) 代理人 100103816  
 弁理士 風早 信昭  
 (74) 代理人 100120927  
 弁理士 浅野 典子  
 (72) 発明者 キンロット, オフェル  
 イスラエル, ラアナナ, ハーザル ス  
 トリート 22

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】脳血液動態状態を監視するためのデバイスおよび方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

脳血液動態測定装置であって、  
 少なくとも 1 つのプロセッサであって、前記少なくとも 1 つのプロセッサは、  
 対象者の脳と関連付けられた第 1 の信号を受信することであって、前記第 1 の信号は  
 、第 1 の波形期間を有し、かつ前記対象者の脳の血液動態特性を示すことと、  
 前記対象者の脳と関連付けられた第 2 の信号を受信することであって、前記第 2 の信号は、第 2 の波形期間を有し、かつ前記対象者の脳の血液動態特性を示すことと、  
 前記第 1 の信号および前記第 2 の信号を 40 ms 以内に相互に同期させることと、  
 前記同期された第 1 の信号と前記第 2 の信号との間の少なくとも 1 つの差を決定することと、  
 脳動脈閉塞の変化を診断するための情報を出力することであって、前記情報は、前記同期された第 1 の信号と前記第 2 の信号との間の少なくとも 1 つの差に基づいていることと、

を行うように構成される、プロセッサ、  
を含み、

前記同期された第 1 の信号と前記第 2 の信号との間の少なくとも 1 つの差を決定することと、

前記第 1 の波形期間についてのシグネチャーフィーチャの第 1 の値、および前記第 2 の波形期間についてのシグネチャーフィーチャの第 2 の値を決定することと、

10

20

前記第1の値の第1の分布、および前記第2の値の第2の分布を決定することと、  
前記第1の分布の第1の特徴値と前記第2の分布の第2の特徴値の間の差として前記少  
なくとも1つの差を決定すること  
を含む、脳血液動態測定装置。

【請求項2】

前記第1の信号は、前記対象者の脳の第1の脳半球の血液動態特性を示し、前記第2の信号は、前記対象者の脳の第2の脳半球の血液動態特性を示す、請求項1の脳血液動態測定装置。

【請求項3】

同期することは、心臓周期のうち少なくとも一部について行われる、請求項1の脳血液動態測定装置。 10

【請求項4】

同期することは、心臓R波について行われる、請求項3の脳血液動態測定装置。

【請求項5】

40ms以内に同期することは、0.1ms以内に同期することを含む、請求項1の脳血液動態測定装置。

【請求項6】

前記第1の分布は、ピークによって特徴付けられ、前記第1の特徴値は、前記ピークの値および前記ピークの幅の少なくとも1つである、請求項1の脳血液動態測定装置。 20

【請求項7】

前記シグネチャーフィーチャは、第1のピーク、第2のピーク、第3のピーク、第1の最小値、第2の最小値および第3の最小値のうちの1つである、請求項1の脳血液動態測定装置。

【請求項8】

前記第1の値は、前記シグネチャーフィーチャの振幅およびタイミング遅延のうちの1つを含む、請求項1の脳血液動態測定装置。

【請求項9】

前記プロセッサは、前記同期された第1の信号と第2の信号との間の前記少なくとも1つの差の経時的变化に基づいて、神経状態を診断するための情報を出力するようにさらに構成される、請求項1の脳血液動態測定装置。 30

【請求項10】

前記プロセッサは、前記第1の信号および前記第2の信号が受信されたときに前記第1の信号および前記第2の信号をリアルタイムで同期させるようにさらに構成される、請求項1の脳血液動態測定装置。

【請求項11】

前記プロセッサは、  
前記第1の信号および前記第2の信号をメモリ中に保存することと、  
前記第1の信号および前記第2の信号を非リアルタイムで同期させることと、  
を行うようにさらに構成される、  
請求項1の脳血液動態測定装置。 40

【請求項12】

脳動脈閉塞の変化を診断するための情報は、虚血性脳卒中の存在を診断するための情報を含む、請求項1の脳血液動態測定装置。

【請求項13】

前記プロセッサは、虚血性脳卒中の存在の診断に基づいて出血性脳卒中の不在を診断するようにさらに構成される、請求項12の脳血液動態測定装置。

【請求項14】

神経状態の診断のための脳血液動態測定装置の作動方法であって、  
対象者の脳と関連付けられた第1の信号を受信することであって、前記第1の信号は、  
前記対象者の脳の血液動態特性を示すことと、 50

前記対象者の脳と関連付けられた第2の信号を受信することであって、前記第2の信号は、前記対象者の脳の血液動態特性を示すことと、

前記第1の信号および前記第2の信号を40ms以内に相互に同期させることと、

前記同期された第1の信号と前記第2の信号との間の少なくとも1つの差を決定することと、

神経状態を診断するための情報を出力することであって、前記情報は、前記同期された第1の信号と前記第2の信号との間の少なくとも1つの差に基づいていることと、  
を含み、

前記同期された第1の信号と前記第2の信号との間の少なくとも1つの差を決定することとは、

前記第1の波形期間についてのシグネチャーフィーチャの第1の値、および前記第2の波形期間についてのシグネチャーフィーチャの第2の値を決定することと、

前記第1の値の第1の分布、および前記第2の値の第2の分布を決定することと、

前記第1の分布の第1の特徴値と前記第2の分布の第2の特徴値の間の差として前記少なくとも1つの差を決定することと、  
を含む、方法。

#### 【請求項15】

前記第1の信号は、前記対象者の脳の第1の脳半球の血液動態特性を示し、前記第2の信号は、前記対象者の脳の第2の脳半球の血液動態特性を示す、請求項14の方法。

#### 【請求項16】

同期することは、心臓周期のうち少なくとも一部について行われる、請求項14の方法。  
。

#### 【請求項17】

同期することは、心臓R波について行われる、請求項16の方法。

#### 【請求項18】

40ms以内に同期することは、0.1ms以内に同期することを含む、請求項14の方法。

#### 【請求項19】

前記第1の分布は、ピークによって特徴付けられ、前記第1の特徴値は、前記ピークの値および前記ピークの幅の少なくとも1つである、請求項14の方法。

#### 【請求項20】

前記シグネチャーフィーチャは、第1のピーク、第2のピーク、第3のピーク、第1の最小値、第2の最小値および第3の最小値のうちの1つである、請求項14の方法。

#### 【請求項21】

前記第1の値は、前記シグネチャーフィーチャの振幅およびタイミング遅延のうちの1つを含む、請求項14の方法。

#### 【請求項22】

神経状態を診断するための情報を出力することは、前記同期された第1の信号と第2の信号との間の前記少なくとも1つの差の経時的变化にさらに基づく、請求項14の方法。

#### 【請求項23】

前記第1の信号および前記第2の信号が受信されたときに前記第1の信号および前記第2の信号をリアルタイムで同期させることをさらに含む、請求項14の方法。

#### 【請求項24】

前記第1の信号および前記第2の信号をコンピュータメモリ中に保存することと、  
前記第1の信号および前記第2の信号を非リアルタイムで同期させることと、  
をさらに含む、請求項14の方法。

#### 【請求項25】

脳動脈閉塞の変化を診断するための情報は、虚血性脳卒中の存在を診断するための情報を含む、請求項14の方法。

#### 【請求項26】

10

20

30

40

50

前記プロセッサは、虚血性脳卒中の存在の診断に基づいて、出血性脳卒中の不在を診断するようにさらに構成される、請求項2 5の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願)

本出願は、米国仮出願第61/441,248号(出願日:2011年2月9日)および米国仮出願第61/474,739号(出願日:2011年4月12日)の35U.S.C. \$119(e)の下の優先権の恩恵を主張する。本明細書中、これらの文献双方の全体を参考のため援用する。

10

【0 0 0 2】

(技術分野)

本開示の局面は、脳血液動態状態(例えば、動脈閉塞の存在または変化)の検出、監視および/または分析に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

複数の脳血液動態特性は、脳卒中、外傷、および脳血管系の機能に影響を与える他の状態の診断において臨床的に有用であり得る。これらの特性を挙げると、脳血液量、脳血流、脳かん流圧、平均通過時間、ピーク到達までの時間、頭蓋内圧などがある。これらのパラメータの検出または監視のための従来の方法を挙げると、脳脊髄液または動脈内へのプローブの物理的挿入、血管造影、CT血管造影(CTA)、かん流コンピューター断層撮影(PECT)、経頭蓋ドップラー超音波法(TCD)、陽電子断層撮影法(PET)、および磁気共鳴映像法(MRI)および血管造影(MRA)がある。

20

【0 0 0 4】

脳血液動態パラメータの検出または監視のためのいくつかの非侵襲的方法の場合、例えば、CT、PECT、PETおよび/またはMRI行為を行うための機器が必要になり得る。場合によっては、これらの機器のコスト、可動度における制約および/または使用毎の高コストに起因して、脳血液動態特性の監視を定期的、連続的または頻繁に行なうことが望ましい場合であってもその有用性が限定される場合がある。

【0 0 0 5】

30

上記の記載は、一般的な背景を述べるための単なる例示であり、上記および特許請求の範囲中に記載のシステム、方法、デバイスおよび特徴の多様な実施形態を限定しない。

【発明の概要】

【0 0 0 6】

本開示の実施形態において、脳血管血液動態特性の検出および監視に用いることが可能な方法およびシステムをいくつか記載する。いくつかの実施形態において、これらの方針およびシステムは、例えば連続的または頻繁な使用において有用であり得、例えば患者ヘッドセットおよび脳かん流モニタを用い得る。上記例えば患者ヘッドセットおよび脳かん流モニタは、脳血管血液動態特性を示す信号の同期化および監視に用いられる。上記患者ヘッドセットおよび脳かん流モニタから、動脈閉塞(例えば、虚血性脳卒中または頭部外傷に起因する閉塞)の変化を診断するための情報を得ることができる。

40

【0 0 0 7】

1つの例示的な開示の実施形態は、脳血液動態測定装置を含み得る。上記装置は、少なくとも1つのプロセッサを含み得る。上記少なくとも1つのプロセッサは、対象者の脳と関連付けられた第1の信号を受信するように構成される。上記第1の信号は、上記対象者の脳の血液動態特性を示す。上記少なくとも1つのプロセッサは、上記対象者の脳と関連付けられた第2の信号を受信するようにさらに構成され得る。上記第2の信号は、上記対象者の脳の血液動態特性を示す。上記少なくとも1つのプロセッサは、40ms以内に他の第1の信号および第2の信号それぞれと同期し、上記同期された第1の信号と第2の信号との間の少なくとも1つの差を決定し、脳動脈閉塞の変化を診断するための情報を出力

50

するようにさらに構成され得る。

【0008】

別の実施形態において、上記第1の信号は、上記対象者の脳の第1の脳半球の血液動態特性を示し得、上記第2の信号は、上記対象者の脳の第2の脳半球の血液動態特性を示し得る。

【0009】

さらに別の実施形態において、上記第1の信号および上記第2の信号は、生体インピーダンス信号であり得る。

【0010】

さらに別の実施形態において、同期することは、心臓周期のうち少なくとも一部を参照して行われ得る。さらに別の実施形態において、同期することは、心臓R波を参照して発生し得る。

10

【0011】

さらに別の実施形態において、40ms以内に同期することは、10ms、5ms、1msおよび0.1ms以内に同期することを含む。

【0012】

さらに別の実施形態において、上記プロセッサは、上記第1の信号および上記第2の信号それぞれの中の少なくとも1つのシグネチャーフィーチャを検出するようにさらに構成され得る。

【0013】

別の実施形態において、上記少なくとも1つのシグネチャーフィーチャは、複数のシグネチャーフィーチャであり得る。上記複数のシグネチャーフィーチャは、上記第1の信号および上記第2の信号についての少なくとも1つのピークおよび少なくとも1つの最小値を含む。

20

【0014】

さらに別の実施形態において、複数のシグネチャーフィーチャは、上記第1の信号および/または上記第2の信号についての第1のピーク、第2のピーク、第3のピーク、第1の最小値、第2の最小値および第3の最小値を含み得る。

【0015】

さらなる実施形態において、上記同期された第1の信号と上記第2の信号との間の少なくとも1つの差は、上記第1の信号中の少なくとも1つのシグネチャーフィーチャと、上記第2の信号中の少なくとも1つのシグネチャーフィーチャとの間のタイミング遅延であり得る。

30

【0016】

上記少なくとも1つのプロセッサは、上記同期された第1の信号と第2の信号との間の少なくとも1つの差の経時的变化に基づいて、神経状態を診断するための情報を出力するように、さらに構成され得る。

【0017】

さらに、上記少なくとも1つのプロセッサは、上記第1の信号および上記第2の信号が受信されたときに上記第1の信号および上記第2の信号をリアルタイムで同期するようにさらに構成され得る。

40

【0018】

さらなる、上記少なくとも1つのプロセッサは、上記第1の信号および上記第2の信号をメモリ中に保存し、上記第1の信号および上記第2の信号を非リアルタイムで同期させるように構成され得る。

【0019】

上記少なくとも1つのプロセッサは、虚血性脳卒中の存在の診断に基づいて、出血性脳卒中の不在を診断するように構成され得る。

【0020】

脳動脈閉塞の変化を診断するための情報は、例えば、虚血性脳卒中の存在を診断するた

50

めの情報であり得る。

【0021】

上記の概要、以下の図面の説明および以下の詳細な説明はひとえに例示および説明のためのものであり、特許請求の範囲に記載の本発明を限定するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0022】

添付の図面は、本明細書において採用されかつ本明細書の一部を構成し、以下の記載と共に、本明細書中に記載の実施形態の原理を説明する役割を担う。

【0023】

【図1】本発明の例示的実施形態による例示的な脳血液動態測定装置の模式図である。

10

【0024】

【図2】主幹脳動脈の模式図である。

【0025】

【図3】本発明の例示的実施形態による、対象者の脳中の例示的な生体インピーダンス信号経路の模式図である。

【0026】

【図4】本発明の例示的実施形態による脳血液動態測定装置から得られた例示的な生体インピーダンス信号の模式図である。

【0027】

【図5】単一の生体インピーダンス信号波形期間の例示的なシグネチャーフィーチャの模式図である。

20

【0028】

【図6a - 6b】本発明の実施形態による、例示的な生体インピーダンス信号波形の振幅局面と位相角局面との間の複数の心臓周期にわたる比較の模式図である。

【0029】

【図7】本発明の例示的実施形態により、単一の生体インピーダンス信号波形期間がパルス分解アルゴリズムによって分解される様子を示す模式図である。上記パルス分解アルゴリズムは、生体インピーダンス信号中のシグネチャーフィーチャを検出する。

【0030】

【図8】対象者の脳の異なる脳半球と関連付けられた例示的な生体インピーダンス信号間のタイミング遅延の模式図である。

30

【0031】

【図9】パルス分解アルゴリズムによって分解された2つの生体インピーダンス信号波形間の例示的な統計タイミング遅延比較の模式図である。

【0032】

【図10】本発明による神経状態診断のための例示的方法のステップのフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0033】

ここで、添付図面中に示すような例示的実施形態を詳細参照する。可能な場合は必ず、図面および以下の記載中、同一または類似の部分を示す場合、同一参照符号が用いられる。これらの実施形態について、当業者が本発明を実施できるように充分に詳細に説明する。他の実施形態も利用可能であり、本発明の範囲から逸脱することなく変更が可能であることが理解されるべきである。よって、以下の詳細な説明は、限定的な意味にとられるべきではない。

40

【0034】

他に明記無き限り、本明細書中において用いられる技術用語および／または科学用語は全て、本発明の実施形態に関連する分野の当業者が理解する意味と同じ意味を有する。本発明の実施形態の実行または試験において本明細書中に記載のものと同様または相当する方法および材料を用いることが可能であるが、例示的な方法および／または材料について

50

記載する。矛盾がある場合、特許明細書（定義を含む）が優先される。加えて、上記材料、方法および例はひとえに例示的なものであり、必ずしも限定的なものではない。

#### 【0035】

例示的な開示の実施形態は、脳血液動態特性の検出および監視のためのデバイスおよび方法を含み得る。より詳細には、例示的な開示の実施形態は、信号間の差を同期および決定し、動脈閉塞の変化の診断のための情報を出力する装置を含み得る。

#### 【0036】

本開示による実施形態は、アクションを行うように構成されたプロセッサを少なくとも1つ含み得る。本明細書中用いられる「プロセッサ」という用語は、入力（単数または複数）上に論理演算を行う電気回路を含み得る。例えば、このようなプロセッサは、1つ以上の集積回路、マイクロチップ、マイクロコントローラ、マイクロプロセッサ、中央処理装置（CPU）の全体または一部、グラフィック処理ユニット（GPU）、デジタル信号プロセッサ（DSP）、フィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）、または命令実行または論理演算実行に適した他の回路を含み得る。上記少なくとも1つのプロセッサは、アクションを行うように構成される（ただし、上記少なくとも1つのプロセッサが上記アクションを実行せよとの命令と共にプログラムされている場合、上記アクションを実行せよとの命令を含む場合、または上記アクションを実行せよとの命令を実行可能のように構成されている場合）。上記少なくとも1つのプロセッサには、プロセッサ中に恒久的または一時的に保存された情報を通じてこのような命令が提供されるか、または、プロセッサへアクセスまたは提供される命令を通じて提供され得る。上記プロセッサへと提供された命令は、情報キャリア上にタンジブルに具現化された（例えば、機械可読保存デバイスまたは任意のタンジブルなコンピュータで読み出し可能な媒体中に具現化された）命令を含むコンピュータプログラムの形態で提供され得る。コンピュータプログラムは、任意の形態でプログラミング言語（例えば、コンパイラ型言語またはインタープリタ型言語）で書くことができ、任意の形態で展開することができる（例えば、スタンドアロンプログラムとしてまたは1つ以上のモジュール、コンポーネント、サブルーチンまたはコンピューティング環境において適切に用いられる他の単位）。上記少なくとも1つのプロセッサは、特殊ハードウェア、一般的ハードウェア、または関連命令を実行するためのこれらの組み合わせを含み得る。上記プロセッサはまた、統合通信インターフェースを含み得、または、通信インターフェースを上記プロセッサと別個に設けてよい。上記少なくとも1つのプロセッサは、特定の機能を行うための命令が保存されたメモリ位置または保存デバイスへの接続を通じて、当該機能を行うように構成され得る。

#### 【0037】

本発明のいくつかの実施形態によれば、上記少なくとも1つのプロセッサは、信号を受信するように構成され得る。本明細書中用いられる「信号」とは、任意の時間または空間と共に変化する数量であり得る。信号を受信することは、伝導手段（例えば、ワイヤまたは回路）を通じた信号受信、無線送信された信号の受信、および／または前回記録された信号（例えば、メモリ中に保存された信号）の受信を含み得る。信号を受信することは、当該分野において公知の他の信号受信方法をさらに含み得る。

#### 【0038】

本開示によるいくつかの実施形態において、プロセッサは、対象者の脳の血液動態特性（例えば、脳血圧、脳血液量、頭蓋内圧、および脳血流）を示す信号を受信するように構成され得る。本明細書中用いられるこのような信号は、上記生理学的特性の変化に起因して上記信号が変化した場合、生理学的特性を示し得る。そのため、血液動態特性または状態が変化した場合、血液動態特性を示す信号も変化得る。よって、上記変化する信号の測定および分析を行うことにより、上記変化する血液動態特性または状態についての情報を得ることが可能になる。特定の血液動態特性の変化を示す信号間の関係は直接的であり得、上記信号の変化は、上記特定の血液動態特性の変化を直接的に示す。代替的（または追加的）に、特定の血液動態特性の変化を示す信号間の関係は直接的であり得、上記特定の血液動態特性についての情報を得るためにさらなる情報またはさらなる分析を必要とし得

10

20

30

40

50

る。例えば、ひとえに例示目的のために、信号は、脳血液量を直接的に示し得る。信号は、例えは脳血流、頭蓋内圧または脳かん流圧についての情報を間接的に示し得、このような情報は、脳血液量についての情報をさらに分析することにより、得ることができる。

#### 【0039】

本開示によるいくつかの実施形態において、対象者の脳中の血液動態特性を示す第1の信号および第2の信号は、40ms以内に相互に同期させることができる。本明細書中用いられるように、同期は例えは共通する基準時間フレームについて行うことができ、上記基準時間フレーム中の信号は、実際に発生したものと比較して、40msを超える差を持たない。例えば、異なるソースから得られた2つの信号は、同一のイベントを同時に反映し得る。しかし、装置、信号処理または他の制約に起因して、これらの信号を記録するための枠となる時間フレームは異なり得る。そのため、上記イベントが第1の信号において1つの時間において発生しかつ第2の信号において異なる時間したかのように見える場合がある。これらの信号を相互に40ms以内に同期させることにより、これらの信号を共通する基準時間フレーム内においてみることが可能になる。上記共通する基準時間フレームにおいて、双方の信号によって同時記録されたイベントの発生間の差は、上記第1の信号と上記第2の信号との間ににおいて40msを超えない。本開示によるいくつかの実施形態において、第1の信号および第2の信号を10ms、5ms、1msおよび0.1ms以内に（または血液動態状態の診断を可能にする他の任意の時間差以内に）相互に同期させてもよい。信号間の相互の同期化は、多様な手段（例えは、タイミング装置および信号内の基準フィーチャ）を通じて行うことが可能である。

10

20

#### 【0040】

本開示によるいくつかの実施形態において、第1の信号および第2の信号は、心臓周期のうち少なくとも一部に基づいて相互に同期させることができる。このような同期は、例えは心臓周期の一部を共通イベントとして用いることにより、行うことができる。この例において、心臓周期の一部は、第1の信号および第2の信号中において同時に検出され得る。その後、上記第1の信号および第2の信号を、上記心臓周期の部分に基づいて同期させることができる。本開示によるいくつかの実施形態において、信号は、例えは心臓R波に基づいて同期させることができる。心臓R波は、心電図（ECG）測定から決定することができ、上記第1の信号または第2の信号のうち1つであってもよいし、またはさらなる同期信号として機能することもできる。共通クロック分配または他の共通するタイミング信号による同期をECG信号同期と共にまたはECG信号同期とは別個に用いることが可能である。

30

#### 【0041】

信号は、例えは、対象者の脳の第1の脳半球および／または第2の脳半球内の血液動態特性を示し得る。第1の脳半球および第2の脳半球は、対象者の脳の右脳半球および左脳半球を任意の順序で指し得る。対象者の脳の特定の側部内の血液動態特性を示す信号は、上記対象者の頭部の同一側部から得ることもできるし、電極などを介して得ることもできるし、または上記対象者の頭部の反対側側部から得ることもできる。または、対象者の脳の特定の側部内の血液動態特性を示す信号は、他の位置からも得ることができる（例えは、対象者の（例えは頸動脈が存在する）頸部）。

40

#### 【0042】

本開示によるいくつかの実施形態において、対象者の脳の血液動態特性を示す信号は、生体インピーダンス信号であり得る。本明細書中用いられる生体インピーダンス信号は、生体対象者の電気インピーダンスについての情報を含む任意の種類の信号を含み得る。生体インピーダンス信号は、対象者の身体の任意の2つの部分間の電気インピーダンスについての情報を含み得る。上記対象者の電気インピーダンスについての情報は、電気インピーダンスの抵抗成分および／または反応成分についての情報を含み得る。

#### 【0043】

生体インピーダンス信号は、少なくとも1つの電圧信号、および／または少なくとも1つの電流信号を含み得る。生体インピーダンス信号は、2つ以上の電圧および／または電

50

流信号を含み得、2つ以上の電圧信号および／または電流信号間の比較を示す信号を含み得る。生体インピーダンス信号は、少なくとも1つの測定電圧信号および／または少なくとも1つの測定電流信号に対する応答として測定することができる。生体インピーダンス信号において、対象者の身体の電気インピーダンスについての情報は、信号の振幅、周波数または位相角中に含まれ得る。また、対象者の身体の電気インピーダンスについての情報は、複数の信号の振幅、周波数または位相角間の比較において含まれ得る。

#### 【0044】

本開示によるいくつかの実施形態において、第1の信号と第2の信号との間の少なくとも1つの差を決定することができる。2つ以上の信号間の差は、上記信号に行われる任意の種類の分析を通じて決定され得る。ひとえに例示目的のために、基本的算術演算（例えば、加算、減算、または変動の決定を可能にする他の任意の数学的計算）を用いて、差を決定することができる。このような信号間の差は、任意の適切な変換を用いて、例えば時間領域内または周波数領域内において決定することができる。1つの信号の全体または一部と別の信号の全体または一部との間の差を決定することができる。例えば、上記信号の全体またはより小さな一部間の差および／または別個の点による差を決定することができる。代替的に（または追加的に）、1つ以上の信号の一部と、1つ以上の他の信号の対応する部分または対応しない部分との間の差を決定することができる。さらに、任意の長さの時間間隔において測定された振幅、周波数および位相角に基づいておよび／または上記信号の他のシグネチャーフィーチャに基づいて信号間の差を決定することができる。

#### 【0045】

例示的実施形態において、1つ以上の生体インピーダンス信号波形内の1つ以上のシグネチャーフィーチャを検出するように、プロセッサを構成することができる。生体インピーダンス信号のシグネチャーフィーチャは、上記波形内の任意の検出可能なフィーチャを含み得る。これらのシグネチャーフィーチャは、波形の視認確認を通じて検出することもできるし、または、波形の数学的分析のみを通じて検出することもできる。シグネチャーフィーチャは、波形の単一の局面（例えば、最大振幅）によって規定することもできるし、または、波形の複数の局面（例えば、相対的ピーク高さ）間の関係によって規定することもできる。生体インピーダンス信号波形は、シグネチャーフィーチャによって全体的または部分的に特徴付けられ得る。本開示によるシグネチャーフィーチャの例を挙げると、測定されたまたは予測された局所的または全体的な最大値および最小値（すなわち、ピークおよび谷、測定または予測された変曲点、相対的最大高さ、相対的最小深さ、高さおよび幅比の最大値、深さおよび幅比の最小値、ならびに最大値および最小値の任意の他の局面の比）がある。シグネチャーフィーチャは、波形の周波数スペクトル局面（例えば、出力スペクトルおよび位相角）をさらに含み得る。他のシグネチャーフィーチャは、窓もしくは範囲にわたる平均波形振幅または波形傾斜を含み得る。さらに、多変量分析を用いて、波形のいくつかの最大値、最小値および／または任意の他の局面（例えば、背景振幅、ノイズ、特定の間にわたる振幅）を含むシグネチャーフィーチャを規定することができる。本明細書中に記載のシグネチャーフィーチャはひとえに例示的なものであり、開示の方法およびシステムの任意の実施形態を限定することを意図していない。

#### 【0046】

本開示によるいくつかの実施形態において、生体インピーダンス波形のシグネチャーフィーチャは、第1のピーク、第2のピーク、第3のピーク、第1の最小値、第2の最小値および第3の最小値を含み得る。本明細書中用いられる第1のピーク、第2のピークおよび第3のピークは、信号波形内の局所的最大値を含み得、第1の最小値、第2の最小値および第3の最小値は、信号波形内の局所的最小値を含み得る。これらのピークおよび最小値は、例えば、単一の期間のサイクル的に反復する波形の内の局所的最大値および最小値であり得る。上記ピークおよび最小値はまた、例えば、2つ以上の信号サイクルにわたって平均化された波形内の局所的最大値および最小値を含み得る。ピークおよび最小値はまた、例えば、特定の心拍について決定された波形内の局所的最大値および最小値（例えば、時間間隔内において最も共通する心拍）を含み得る。本明細書中用いられるピークおよ

10

20

30

40

50

び最小値は、絶対的高値および低値に対応する場合もあれば、または、高値および低値が発生した領域を示し得る。

#### 【0047】

本開示による例示的実施形態において、上記同期された第1の信号と上記第2の信号との間の少なくとも1つの差は、上記第1の信号中の少なくとも1つのシグネチャーフィーチャと、上記第2の信号中の少なくとも1つのシグネチャーフィーチャとの間のタイミング遅延であり得る。本明細書中用いられる同期信号のシグネチャーフィーチャ間のタイミング遅延は、上記信号が共通する基準時間フレーム内において分析された際の、単一の波形期間の第1の信号の中のシグネチャーフィーチャの発生と、単一の波形期間の第2の信号中の対応するシグネチャーフィーチャとの間の遅延を含み得る。10 同期信号のシグネチャーフィーチャ間のタイミング遅延はまた、対応しないシグネチャーフィーチャ間の遅延を含み得る。同期信号のシグネチャーフィーチャ間のタイミング遅延は、各信号中のシグネチャーフィーチャの時間期間にわたって平均化されたか、集計されたかまたは他の統計的に規定された発生タイミング間の遅延をさらに含み得る。

#### 【0048】

本開示によれば、少なくとも1つのプロセッサは、動脈閉塞の変化を診断するための情報を出力するように構成され得る。本明細書中用いられる「動脈閉塞の変化を診断するための情報」は、医師が動脈閉塞の変化を検出または診断する過程を支援することが可能な任意の種類の情報を含み得る。このような情報は、例えば、動脈閉塞の直接的通知を含み得、または、動脈閉塞状態の診断を支援する情報を含み得る。動脈閉塞の変化を診断するための情報は、閉塞の位置および範囲についての特定の情報を含む場合もあるし、または、閉塞変化を示す一般的な情報を含み得る。例えば、以下にさらに詳細に説明するように、患者頭部の対向する側部からの生体インピーダンス関連測定／計算の非対称性は、診断目的のために出力される情報であり得る。一実施形態において、非対称性の存在は、唯一の情報出力であり得る。別の実施形態において、非対称性の測定値が上記情報出力中に含まれ得る。さらに別の実施形態において、情報出力は、非対称性の経時的变化の指標を含み得る。20

#### 【0049】

動脈閉塞の変化を診断するための情報は、虚血性脳卒中の存在を診断するための情報を含み得る。動脈閉塞が変化した場合、脳の一部が動脈閉塞に起因して適切な血液供給を受容できなくなっている脳状態である虚血性脳卒中に繋がり得る。いくつかの実施形態において、プロセッサは、虚血性脳卒中の存在に基づいて、出血性脳卒中の不在を診断するように構成され得る。出血性脳卒中は、脳内出血に起因して脳が適切な血液供給を受容できなくなっている脳状態である。虚血性および出血性脳卒中の表だった兆候は、類似し得る。対象者体内の虚血性脳卒中の存在は、脳卒中の表だった兆候を示し、出血性脳卒中の不在を示し得る。30

#### 【0050】

図1は、例示的な脳血液動態測定装置100の模式図である。この例示的な装置100は、電極110を含む。電極110は、ヘッドセット120を介して対象者頭部へと固定される。電極110は、ワイヤを介して脳かん流モニタ130に接続してもよいし、（または無線接続を含んでもよい）。脳かん流モニタ130は、プロセッサ160を含み得る。プロセッサ160は、生理学的信号（例えば、対象者と関連付けられた生体インピーダンス信号）の検出、監視および分析を行うように構成される。40

#### 【0051】

図1の例示的なヘッドセット120は、1つ以上の電極110を含む。これら1つ以上の電極110は、実行様態に応じて、単一で配置してもよいし、複数対として配置してもよいし、または適切なグループ分けで配置してもよい。例示的なヘッドセット120上の電極は、生体インピーダンスまたはインピーダンスプレチスマグラフィー（IPG）、信号波形を得るように配置することができる。生体インピーダンスは、2つのセンサー部150によって測定され得る。これらのセンサー部150は、例えば脳の右脳半球および左

10

20

30

40

50

脳半球に対応するように、頭部の右側部および左側部上に配置される。図1中にはセンサー部150を1つだけ図示しているが、対象者頭部の反対側側部は、同様の電極配置を含み得る。各センサー部150は、一対の前電極、前電流電極111および前電圧電極112と、一対の後電極、後電流電極113および後電圧電極114とを含み得る。以下にさらに詳述するように、脳血液動態状態の特定の局面を測定できるように、上記対間の距離を調節する。図1に示す電極構成は、適切な電極構成の一例に過ぎない。さらなる実施形態として、1つよりも多数または少數の電極110を追加的にまたは代替的に例示的なヘッドセット120内の異なる領域に配置する。他の実施形態を挙げると、例示的なヘッドセット120以外の対象者頭部の異なる領域に到達するように代替的に形成されたヘッドセット上に構成された電極110がある。

10

#### 【0052】

複数対の電極110は、電流出力電極および電圧入力電極を含み得る。例えば、前電流電極111および前電圧電極112は、一対の電極を形成し得る。一実施形態において、出力電流が脳かん流モニタ130によって生成され、前電流電極111と後電流電極113との間に送られ得る。上記出力電流は、一定の振幅および安定した周波数を有する交流(AC)信号を含み得る。上記出力電流に起因して頭部上に発生した入力電圧を、前電圧電極112と後電圧電極114との間で測定することができる。入力電圧は、出力電流と同じ周波数で測定され得る。上記出力電流信号と上記入力電圧信号とを比較することにより、対象者の生体インピーダンスに関する情報を得ることができる。より詳細には、生体インピーダンスの振幅を入力電圧信号振幅と出力電流振幅信号との間の比として計算することができ、出力電流信号に起因して入力電圧信号を発生させる位相差として生体インピーダンスの位相を計算することができる。

20

#### 【0053】

生体インピーダンス信号はまた、單一よりも多いAC周波数において出力電流を含み得る。上記出力電流は、全ての周波数または周波数範囲の一部における測定電圧を検出することにより、1組の事前規定された周波数および振幅を含み得る。

#### 【0054】

別の実施形態において、第1の生体インピーダンス信号および第2の生体インピーダンス信号は、異なる周波数における出力AC電流を含み得る。例えば、頭部の一側部上に配置された電極からの電流が、1つの周波数において出力され得、上記頭部の他方の側部上の電極からの電流が、異なる周波数において出力され得る。上記電圧は、適切なフィルタリングおよび分析により、1つの周波数、その他の周波数または双方の周波数において行われ得る。

30

#### 【0055】

心臓周期において頭部(より詳細には脳)内外において血流が流れることにより、電極110によって測定された生体インピーダンスが周期的に変化し得る。生体インピーダンスの変化は、上記頭部および脳中の血液内容と相関し得る。一般的には、血液は頭部中の組織と比較してインピーダンスが相対的に低いため、インピーダンスが低いほど、血液内容が高くなる。また、脳組織中への血流に起因して、脳インピーダンスの周波数応答も変化する。異なる周波数における生体インピーダンス測定を比較することにより、血液動態特性を示すさらなる情報を得ることができる。

40

#### 【0056】

例示的なヘッドセット120は、生体インピーダンス測定の増大または生体インピーダンス測定に加えた測定を行うためのさらなるデバイスまたは要素を含み得る(例えば、さらなるセンサー(单数または複数)140)。一実施形態において、さらなるセンサー140は、例えば、生体インピーダンス信号測定に加えてまたは生体インピーダンス信号測定に代えて光プレチスマグラフィー(PPG)測定を行う発光ダイオード141および光検出器142を含み得る。例示的なヘッドセット120は、信号処理または他の用途のための多様な回路170をさらに含み得、脳かん流モニタ130または他の位置へとデータを無線送信する能力も含み得る。さらなる実施形態において、脳かん流モニタ130は、

50

ヘッドセット 120 と統合され得る。図 1 の例中には図示していないが、さらなるセンサー 140 および回路 170 は省略してもよい。

#### 【0057】

例示的なヘッドセット 120 は、電極 110 を患者頭部へ接続、包含および固定するための多様な手段を含み得る。例えば、ヘッドセット 120 は、2つ以上の別個の部分を含み得る。これら別個の部分を接続することにより、患者頭部を包囲する輪または帯を形成する。これらの局面のうちいずれか（例えば、帯、締結具、電極ホルダ、ワイヤリング、フックアンドループコネクタストリップ、バックル、ボタン、クラスプ）は、患者頭部に適合するように調節することが可能である。例示的なヘッドセット 120 の一部は実質的に可撓性であり、例示的なヘッドセット 120 の一部を実質的に非可撓性であり得る。例えば、患者頭部上の特定の解剖学的位置に電極 110 を実質的に固定するために、例示的な装置 20 の電極を含む部分を実質的に非可撓性にすることができる。追加的にまたは代替的に、他の部分（例えば、例示的なヘッドセット 120 を患者頭部に保持するための帯またはコネクタ）は、実質的に可撓性の弾性にしつつ／または固定部を形成し得る。10

#### 【0058】

例示的なヘッドセット 120 のうち任意の一部は、患者の生体構造の特定部分に適合するように、特異的に設計、形状形成または構築され得る。例えば、例示的なヘッドセット 120 の部分は、患者耳部の近隣、周囲または隣接部分に適合するように構築され得る。例示的なヘッドセット 120 の部分は、こめかみ、前額部に適合しつつ／または電極 110 を特定の解剖学的位置または他の位置に配置するように、特異的に設計、形状形成または構築され得る。例示的なヘッドセット 120 の部分は、電極 110（または他の設けられた測定デバイス）が患者の頭部または脳中の血流特性を検出するための特定の位置において発生するように、形状形成され得る。このような血流の例は、血管が脳中に存在するかまたは脳に血液供給しているかに関係無く、本明細書中に記載の血管のうち任意血管（特に、頭部および／または脳へ血液を提供する動脈および血管系）中において発生し得る。20

#### 【0059】

例示的なヘッドセット 120 は、患者の快適性および／または患者への密着性を向上させるための適切なフィーチャを含み得る。例えば、例示的なヘッドセット 120 は、デバイス中の穴部を含み得る。これらの穴部により、患者皮膚における通気が可能になる。例示的なヘッドセット 120 は、詰め物、クッション、スタビライザ、ファー、フォームフェルトまたは患者快適性を向上させるための任意の他の材料をさらに含み得る。30

#### 【0060】

上述したように、例示的なヘッドセット 120 は、生体インピーダンス測定のための電気デバイスまたは電極含有デバイスに加えてまたは生体インピーダンス測定のための電気デバイスまたは電極含有デバイスの代替として、1つ以上のさらなるセンサー 140 を含み得る。例えば、さらなるセンサー 140 は、1つ以上のコンポーネントを含み得る。これらの1つ以上のコンポーネントは、患者領域から PPG データを得るように構成される。さらなるセンサー 140 は、他の任意の適切なデバイスを含むことができ、図 1 に示す単一のセンサーに限定されない。さらなるセンサー 140 の他の例を挙げると、局所的温度を測定するデバイス（例えば、熱電対、体温計）および／または他の生物測定を行うデバイスがある。40

#### 【0061】

例示的なヘッドセット 120 は、任意の適切な形態の通信機構または装置を含み得る。例えば、ヘッドセット 120 は、データ、命令、信号または他の情報を無線で別のデバイス、分析装置および／またはコンピュータへと通信または受信するように構成され得る。適切な無線通信方法を挙げると、無線周波数、マイクロ波および光通信があり、また、標準的プロトコルがある（例えば、Blueooth（登録商標）、Wi-Fi）。これらの構成に加えてまたはこれらの構成の代替として、例示的なヘッドセット 120 は、別のデバイス、分析装置および／またはコンピュータとのデータ、命令、信号または他の情報50

の通信または受信を行うように構成されたワイヤ、コネクタまたは他の導管をさらに含み得る。例示的なヘッドセット 120 は、任意の適切な種類のコネクタまたは接続能力をさらに含み得る。このような適切な種類のコネクタまたは接続能力を挙げると、任意の標準的コンピュータ接続がある（例えば、ユニバーサルシリアルバス接続、ファオヤワイヤ接続、イーサネット（登録商標）またはデータ伝送を可能にする任意の他の接続）。このような適切な種類のコネクタまたは接続能力は、例示的な装置 100 または他のデバイスおよび用途に合わせて構成された特殊ポートまたはコネクタを追加的または代替的に含み得る。

#### 【0062】

脳かん流モニタ 130 は、少なくとも 1 つのプロセッサ 160 を含み得る。これらの少なくとも 1 つのプロセッサ 160 は、生体インピーダンス信号（例えば、IPG 信号）および / またはさらなる信号（例えば、PPG、ECG、および MR 信号）の入手および分析を行うように、構成される。プロセッサ 160 は、本明細書中に記載する信号分析方法のうち全体または一部を行いうるように構成してもよいし、または、当業者に公知の任意の共通する信号処理タスク（例えば、フィルタリング、ノイズ除去）を行いうるように構成してもよい。プロセッサ 160 はまた、本明細書中に記載の信号分析技術に特有の前処理タスクを行いうように構成することもできる。このような前処理タスクを非限定的に挙げると、信号アーチファクト（例えば、動きアーチファクトおよび呼吸アーチファクト）の除去がある。

#### 【0063】

図 2 は、脳血管系 200 の主要フィーチャの模式図である。図 2 中の脳血管系は、脳を下側から見た図であり、ページ上部は、対象者の前部を表す。脳 201 への血液供給は、頸部を横断する 4 本の大動脈から送られて来る。より大型の 2 本の血管として、頸部前部中の右内頸動脈および左内頸動脈（ICA）210 がある。椎骨動脈（VA）220 は、頸部後部に存在し、合流して脳底動脈（BA）230 を形成する。内頸動脈および脳底動脈は、後交通動脈（図示せず）および前交通動脈（図示せず）によって接続されて、ウィリス輪（COW）を形成する。理想的な患者の場合、COW は、接続された動脈からなる網であり、栄養動脈のうち 1 つ以上が閉塞した場合でも、脳 201 への血液供給を可能にする。

#### 【0064】

脳 201 へ血液を供給する大動脈として、中央脳動脈（MCA）240、前脳動脈（ACA）250 および後脳動脈（PCA）260 がある。MCA 240 は、脳 201 への一部への血流低下を診断する際に用いられる一領域である。MCA 240 は、最大の脳領域（すなわち、各脳半球のうちおよそ 3 分の 2 ）への唯一の血液供給である。

#### 【0065】

信号経路が一定範囲まで MCA 240 または他の動脈と合致、横断または交流するように、例示的なヘッドセット 120 の電極を配置することができる。例えば、電極 110 を MCA 240 を跨ぐように配置することで、MCA 240 が頭部を切断する一対の面間に延び、各電極を通じて延びるようにする。よって、信号特性（例えば、インピーダンス）の測定は、MCA 240 または他の動脈中の血流を示しかつ / または関連し得る。患者のこめかみまたはその周囲に特定の構成のヘッドセット 120 を用いて特定の電極 110 を配置することにより、例えば、特に MCA 240 中の血流に関連する情報を含む信号の生成が可能になる。上記電極は、例えば 70 mm ~ 90 mm だけ間隔を空けて配置され得る。上記電極は、頭部上の特定の位置に配置してもよい。例えば、第 1 の電極対 111 および 112 を髪際部の下側の前額部上に配置し、第 2 の対 113 および 114 を耳たぶ上部の下側の耳部上方に配置することができる。これらの位置において、上記電極は、髪の毛の上ではなく素肌上に直接配置することができるため、頭皮の髪の毛が生えている領域上に配置した場合よりも電気接触および接着を向上させることができる。しかし、本発明において、頭皮などの他の位置に電極を配置してもよい。上記電極は、外部顔面動脈および広範囲の筋肉群（例えば、眼筋）から離隔位置に配置してもよい。

10

20

30

40

50

## 【0066】

図3は、対象者の脳201中の例示的な生体インピーダンス信号経路310の模式図である。上記例示的な構成は、右脳半球および左脳半球それぞれを通じた複数の信号経路310を示す。上記複数の信号経路は、ヘッドセット120を介して対象者頭部に固定された電極110の間に延びる。信号経路310のインピーダンスは、上記経路に沿った血液の存在または不在によって影響を受け得る。なぜならば、血液は、相対的に低いインピーダンスを有するからである。信号経路310のうち少なくとも一部は、脳血管系と合致し得る。そのため、血液動態特性（例えば、脳201の血管中の血液量）を示す信号特性を測定することができる。そのため、生体インピーダンスの変化は、脳201中の血流変化を示し得る。図3に示す信号経路310は、信号経路310に一般的領域内に存在し得る少數または限られた数の経路のみを示す。

10

## 【0067】

図4は、脳血液動態測定装置100から得られた例示的な生体インピーダンス信号401および402の模式図である。図示の生体インピーダンス信号401および402は、比較的健康な患者の右脳半球および左脳半球それぞれのインピーダンス振幅を例示的装置100を用いて測定した際の上記インピーダンス振幅の周期的变化を示す。そのため、信号401および402は、対象者の脳と関連付けられた第1の信号および第2の信号の例であり、それぞれ、対象者の脳の血液動態特性を示す。

## 【0068】

図4～図7に示すような生体インピーダンス信号波形は、ノイズアーチファクトおよび呼吸アーチファクトを除去するための信号調整を行った後に得られる。このような信号調整を行うことにより、表示波形上の基線を「平坦」にすることができ、周波数領域または時間領域内のフィルタリングの利用により、複数の様態で行うことができる。このようなフィルタリングを行った場合でも、全信号上に同一位相遅延を用いるかまたはゼロ位相遅延フィルタリングを用いるため、信号の相対的タイミングは変化しない。タイミング遅延のゆがみを回避するための同一位相遅延の維持は、当業者にとって公知である。

20

## 【0069】

図4に示すように、生体インピーダンス振幅は、左脳半球および右脳半球双方について周期的サイクルを示す。このような振幅の周期的变化は、心臓周期と同じである。図4において、yスケールは、インピーダンス振幅と逆相関を有する。すなわち、高値のインピーダンス振幅は、図4に示すような信号中の低値によって反映される。より詳細には、各心臓周期は実際には、インピーダンス低下と共に開始する。インピーダンス低下は、血流の急激な低下に対応し、図4中の信号ピークとして現れる。図4中の各周期的サイクルの図示の最大値（すなわち、信号ピーク）は、心拍に応答する最大血流に対応するインピーダンス最小値を示す。

30

## 【0070】

上述したように、対象者頭部から得られた生体インピーダンス信号波形は、脳血流を示し得る。そのため、生体インピーダンス信号波形の第1の時間間隔と第2の時間間隔との間の変化は、脳血流の変化を示し得る。例えば、インピーダンス最小値に対応する各期間における局所的最大値の高さが第1の時間間隔と第2の時間間隔との間ににおいて低下した場合、脳血流の低下を示し得る。従って、1つ以上の波形期間を含み得る第1の時間間隔と関連付けられた生体インピーダンス信号と、1つ以上の波形期間を含み得る第2の時間間隔と関連付けられた生体インピーダンス信号とを比較することにより、脳血液動態特性を示す情報を得ることができる。

40

## 【0071】

生体インピーダンス信号測定から得られたデータ（例えば、図4に示す結果）を、血流のより直接的な測定結果（例えば、磁気共鳴映像法（MRI）、経頭蓋ドップラー超音波法（TCD）またはかん流コンピューター断層撮影（PECT）および血管造影（CTA）から得られた結果）と比較および相關付けを行うことができる。次に、このような比較および相關付けを、生体インピーダンス信号測定からのデータの解釈、定量化およびモダリ

50

ングにおいて用いることができる。脳かん流モニタ 130 中の少なくとも 1 つのプロセッサ 160 は、この相関およびモデリング情報を用いて、非侵襲的に得られた生体インピーダンス信号に基づいて、脳血液動態状態の変化の診断のための情報を出力することができる。

#### 【 0072 】

さらに、脳 201 への血流が低下している患者（例えば、脳血管イベント（例えば、脳卒中）に罹患している患者）内において、脳 201 の 1 つの側部において血流低下がみられる一方、その他の側部においてはみられないことが頻繁にある。このような事態が発生する主な理由として、脳血管イベントと関連する閉塞が 1 つの脳半球において局所的に発生している点がある。そのため、2 つの脳半球からの生体インピーダンス信号波形（例えば、図 4 に示すような）を相互に直接的に比較することにより、脳血管状態を診断することができる。脳血管イベントを示している患者において、例えば上記 2 つの生体インピーダンス信号波形は、図 4 に示す健康な患者の場合よりもより高レベルの相違点を示す場合が多い。すなわち、健康な対象者の場合、右脳半球および左脳半球中の血流は、図 4 に示すように類似していることが多い。特定の条件下においては、脳 201 の 2 つの脳半球中の血流間において、脳血管イベントに関連しない非対称性が発生し得る。例えば、非対称の差は、頭部位置または特定の対象者中の生理機能の非対称性に起因し得る。後者の一例として、頸動脈の非対称の狭窄がある。よって、広範な意味において、本発明の実施形態は、対象者頭部の反対側側部からの生体インピーダンス測定の非対称性の検出は、脳血管イベントに相関し、また、このような情報（および／または非対称性の経時的变化）を用いて、脳血管イベント（または前回検出された脳血管イベントの向上）を診断することができるとの認識に基づく。10

#### 【 0073 】

図 4 において生体インピーダンス信号波形の振幅の変動を示しているが、生体インピーダンス信号波形の位相角から情報を得ることも可能である。生体インピーダンス信号波形の振幅および位相は、対象者の電気インピーダンスの抵抗成分および反応成分双方によって影響され得る。典型的には、対象者の電気インピーダンスの反応成分に起因して、測定された生体インピーダンス信号における位相差が発生し得る。そのため、個別または共に分析された生体インピーダンス信号の振幅および位相は、脳血液動態特性を示し得る。20

#### 【 0074 】

図 5 は、単一の生体インピーダンス信号波形期間 510 の例示的なシグネチャーフィーチャの模式図である。波形期間 510 は心臓周期に対応し、波形中のシグネチャーフィーチャは、心臓周期における個々のイベントに対応し得る。例えば、第 1 のピーク P1 (511) は、大動脈弁開口に追随する血流の立ち上がりに対応し得る。大動脈弁開口に追随する血流の立ち上がりは、最小値 M0 (521) に対応し得る。第 2 のピーク P2 (512) は、心臓周期の収縮期位相の終了における血流の第 2 の立ち上がりに対応し得る。心臓周期の収縮期位相の終了は、最小値 M1 (522) に対応し得る。最小値 M2 (523) は、大動脈弁閉鎖における血流低下に対応し得る。最終ピーク P3 (513) は、最終血流増加に対応し得る。最終血流増加の後、心臓周期終了時に拡張期位相における連続的低下が発生する。説明目的のみのため、図 5 に示すシグネチャーフィーチャは、生体インピーダンス波形中において検出することが可能なシグネチャーフィーチャの一例に過ぎない。さらに、検出されたシグネチャーフィーチャは、単一の波形期間に閉じ込める必要は無い。例えば異なる期間からの複数の対応する最大値の平均振幅を分析することにより、生体インピーダンス信号のシグネチャーフィーチャを監視することができる。30

#### 【 0075 】

さらに、図 5 において振幅によって特徴付けられた生体インピーダンス信号波形を図示しているが、本明細書中に記載の方法および構造は、生体インピーダンス信号波形の他の局面中のシグネチャーフィーチャ（例えば、位相角波形によって特徴付けられるもの）の決定にも用いることが可能である。生体インピーダンス信号の位相角局面は、生体インピーダンス信号の振幅局面と異なる応答を示し得る。なぜならば、位相角は、生体インピ40

ダンス信号の反応成分に対応するからである。生体インピーダンス信号波形の位相角局面の分析を行うことにより、血液動態特性についてのさらなる情報または異なる情報を得ることが可能になる。位相角波形の分析は、振幅波形について本明細書中に述べた任意の方法および当該分野において公知の任意のさらなる方法を用いて行うことが可能である。生体インピーダンス信号の位相角波形そのものを分析しあつ／または他の生体インピーダンス信号局面と比較してまたは関連して分析してもよい。

#### 【0076】

図6aおよび図6bは、複数の心臓周期にわたる生体インピーダンス信号波形の例示的な振幅および位相角局面間の比較の模式図である。図6aに示すような一定の条件下において、位相角波形は、s同時入手された振幅波形に類似する特性を示し得る。例えば、図6aにおいて、頭部の左側部（黒色で図示）および右側部（灰色で図示）それぞれからの、位相角波形613と614との間の遅延は、頭部の左側部（黒色で図示）および右側部（灰色で図示）それぞれから得られた振幅波形611および612における遅延に類似する。生体インピーダンス信号波形の位相角局面と振幅局面との間のシグネチャーフィーチャのこのような類似性により、さらなる動脈閉塞の変化を診断するための情報を得ることが可能になる。

#### 【0077】

位相角波形はまた、例えば図6bに示すような同時入手された振幅波形と異なる特性を示し得る。図6bにおいて、頭部の左側部（黒色で図示）および右側部（灰色で図示）それぞれから得られた位相角波形623および624は、頭部の左側部（黒色で図示）および右側部（灰色で図示）それぞれから得られた振幅波形621および622の場合よりも、頭部の左側部および右側部間の非対称性が大幅に大きい。頭部の右側部と関連付けられた位相角波形624のピークは、頭部の右側部と関連付けられた位相角波形623のピークと比較して低下している。さらに、位相角波形623は、ピークからの減衰が急傾斜である。これらの差は、振幅波形621および622において現れない。そのため、生体インピーダンス信号の位相角および振幅波形のシグネチャーフィーチャの差により、動脈血圧の変化を診断するためのさらなる情報を得ることが可能になる。

#### 【0078】

図5に示すようなシグネチャーフィーチャは、任意の種類の分析を通じて検出することができる。一実施形態において、測定された波形中の変曲点を発見することにより、シグネチャーフィーチャを検出することができる。図7に示す別の実施形態において、パルス分解分析を行うことができる。このような検出分析は、少なくとも1つのプロセッサ（例えば、図1に関連して述べた少なくとも1つのプロセッサ160）を用いて行うことができる。

#### 【0079】

図7は、生体インピーダンス信号波形期間710の模式図である。生体インピーダンス信号波形期間710は、生体インピーダンス信号中のシグネチャーフィーチャを検出するためのパルス分解アルゴリズムによって分解される。図5について説明するように、1組のシグネチャーフィーチャは、第1のピークP1 511、第2のピークP2 512および第3のピークP3 513ならびに最小値M0 521、最小値M1 522および最小値M2 523を含み得る。最小値M0 521、最小値M1 522および最小値M2 523は、図5に示すように、生体インピーダンス信号波形511における変曲点に基づいて計算することができる。パルス分解アルゴリズムは、シグネチャーフィーチャを計算するための別な方法を示す。パルス分解アルゴリズムは、生体インピーダンス信号を概算するための基本関数の組み合わせを用いて、生体インピーダンス信号をパラメータ化し得る。

#### 【0080】

最良の適合のために用いられる基本関数は、生理学的パルス波形関数に関連し得るか、または、生理学的パルスに類似する一般的な形態を持ち得かつ安定した適合パラメータを提供する。適切な基本関数の一例として、ガウス関数がある。ガウス基本関数により、パル

10

20

30

40

50

ス幅および曲率、安定した適合アルゴリズム、および高次導関数の全体的決定を明確に定義することが可能になる。ガウス基本関数を用いたパルス分解アルゴリズムは、図7を参照して以下に説明するように行うことができる。

#### 【0081】

図7は、3つのガウス基本関数（第2のP2 512、第1のピークP1 511および第3のピークP3 513にそれぞれ最適に適用するように計算された第1のガウス721、第2のガウス722、および第3のガウス723）の模式図である。ECG信号を用いて、生体インピーダンス信号を、心臓周期にそれぞれ対応する個々の波形710に分割することができる。その後、ECGR波パルスに追随する波形最小値を決定することができる。次に、最小値に追随する波形全体的最大点を決定することができる。その後、全体的最大点と前回入手された統計との間のタイミング間の対応に基づいて、上記波形全体的最大点が第1のピークP1 511、第2のピークP2 512および第3のピークP3 513を示すかを決定することができる。次に、標準的基本関数（例えば、ガウス）を用いて、前回得られた統計からのタイミングおよび幅限定を用いて、決定された全体的最大の近隣の個々の波形への最適な適合を得ることができる。図7において、第1のガウス721を最高ピークP2 512に適合させる。次に、残りの波形に対して同じ基本関数を用いて、第2のガウス722および第3のガウス723を用いた残りの2つのピークの最適適合を決定することができる。

#### 【0082】

これらのガウス基本関数は、生体インピーダンス信号波形を概算するシグネチャーフィーチャ適合曲線720を協働して形成する。例示的なパルス分解アルゴリズムから得られたシグネチャーフィーチャ適合曲線720のコンポーネント基本関数を規定するパラメータは、測定された信号中の各心臓周期を特徴付けるように機能し得る。

#### 【0083】

その後、上記測定された信号と、各心臓周期のシグネチャーフィーチャ適合曲線720を含む平滑な波形とを置換する。その結果、多様な対象点（例えば、最小値M0 521、最小値M1 522、最小値M2 523、および対象点における局所的曲率）のロバストな計算が可能になる。コンピュータパラメータ、相対的振幅、タイミング対ECG、および幅を用いて、波形を特徴付けることができる。開示の例示的なパルス分解アルゴリズムなどの方法は、他の技術（例えば、変曲点決定）の利用を用いて検出することが困難または不可能なシグネチャーフィーチャを検出する際に有用である。図7に示すように、ピークP1 511、ピークP2 512およびピークP3 513は、生体インピーダンス信号波形710の局所的最大値と合致しないが、生体インピーダンス信号波形710の成分波形、ガウス721、722および723のピークとは合致する。

#### 【0084】

さらなる例示的な基本関数を挙げると、一般化極値(GEV)分布関数がある。GEV関数は、他の基本関数（例えば、ガウス）と共に用いてもよいし、または単独の基本関数として用いてもよい。例えば、周期的生体インピーダンス信号を分解する場合、ガウス基本関数を用いて、波形の収縮期部分中の第1のP1 511および第2のP2 512ピーク、拡張期部分上のP3 513のGEV関数とを適合させることができる。この選択により、P3 513に対してガウス基本関数を用いる場合よりも、上記拡張期部分に対してより良好な適合が得られる。なぜならば、GEV関数は非対称であり得る一方、ガウス関数は対象であるからである。

#### 【0085】

生体インピーダンス信号波形のパラメータ化を行うことにより、さらなるシグネチャーフィーチャ（例えば、初期パラメータの分布統計）の収集および比較も可能になる。例えば、脳卒中患者の1つの脳半球上において測定されたP2 512パルスタイミングの分布は、シグネチャーフィーチャを示し得、第2の脳半球から得られたP2 512パルスタイミングの分布によって示されるシグネチャーフィーチャと比較され得る。

#### 【0086】

10

20

30

40

50

(数百拍動サイクル(例えば、例えば、5~10分以下)にわたる)これらの短期統計比較により、脳半球間の生理学的差または同一脳半球中における生理学的状態の経時的变化を得ることができる。例えば、P 2 5 1 2 タイミングの分布幅は、より健康な脳半球の場合よりも、脳卒中に罹患している脳半球中においてより大きくなる。変動が大きいほど、脳卒中に起因して血流が不安定になっていることを示し得る。

#### 【0087】

図5に示すような生体インピーダンス信号のシグネチャーフィーチャを分析することにより、脳血流中の変化(例えば、動脈閉塞の変化)を診断するための情報を得ることができる。シグネチャーフィーチャを経時的に連続的に監視および比較することにより、診断情報を得ることができる。例えば、生体インピーダンス信号波形データを連続的にサンプリングして、連続する時間間隔内の各心臓周期におけるシグネチャーフィーチャを計算することができる。上記連続的時間間隔の一部の監視から得られた結果と、上記連続的時間間隔の別の一部の監視から得られた結果とを比較することができる。例えば、外科手術時に発生する任意の脳血流変化を診断するために患者に対して行われる外科手術時において、シグネチャーフィーチャを連続的時間間隔全体にわたって連続的に監視することができる。上記外科手術時における任意の長さの任意の1つの時間間隔において検出されたシグネチャーフィーチャと、上記外科手術時における任意の長さの任意の後続の時間間隔において検出されたシグネチャーフィーチャとを比較することができる。

#### 【0088】

代替的にまたは追加的に、非連続的時間期間にわたってシグネチャーフィーチャを監視および比較して、診断情報を得ることができる。例えば、1つの時間間隔時において監視された生体インピーダンス信号波形データと、第2の時間間隔時において監視された生体インピーダンス信号波形データとを比較することができる。第2の時間間隔は、第1の時間間隔と重複または隣接しない。例えば、患者についてのシグネチャーフィーチャ基線を第1の時間(例えば、外科手術の前)に測定することができる。このような測定は、入院時または定期的来院時または基線測定が可能な任意の他の時間において行われる。その後、上記シグネチャーフィーチャ基線と、任意の後続時間(例えば、外科手術時、退院時、別の来院時)において監視されたシグネチャーフィーチャとを比較することができる。

#### 【0089】

図8は、対象者の脳201の異なる脳半球と関連付けられた例示的な生体インピーダンス信号間のタイミング遅延の模式図である。頭部の対向する側部から得られた生体インピーダンス信号は、対向する脳半球中の血流を反映する。脳卒中は典型的には非対称の現象であるため、2つの脳半球の特性を比較することにより、脳卒中による影響を受けた脳側部についての情報を得ることができる。例えば、主要脳血管(例えば、中央脳動脈(MCA))中の閉塞をMRI技術およびCTA技術を通じて確認した場合、脳201の当該部分における血流が遅延または低下がみられる。

#### 【0090】

同様に、虚血性脳卒中の場合、対象者の脳201の対向する脳半球中において測定された生体インピーダンス信号のタイミング間ににおける測定可能な遅延として現れる。これらの遅延は、対向する脳半球からの生体インピーダンス信号におけるシグネチャーフィーチャの局面として現れ得る。例えば、最大値(例えば、ピークP2 5 1 2)のタイミングを変更することができる。右脳半球および左脳半球の生体インピーダンス信号を例えれば心臓周期ECG信号と同期させることにより、生体インピーダンス信号におけるタイミング遅延を検出することができる。

#### 【0091】

図8に示す信号において、実線によって示す左脳半球生体インピーダンス信号812は、右脳半球生体インピーダンス信号811に対するタイミング遅延を示す。図示のタイミング遅延は、虚血性脳卒中を示し得る。そのため、信号811および812(またはこれらの信号の対応する一部)は、対象者の脳と関連付けられた第1の信号および第2の信号の例であり、対象者の脳の血液動態特性をそれぞれ示す。これらの信号は、例えば、図と

10

20

30

40

50

関連して説明する少なくとも 1 つのプロセッサ 160 中において処理することができる。本発明の実施形態は、第 1 の信号および第 2 の信号を 40 ms 以内に同期させることを含む。このような同期は、例えば独立したスケール上で（例えば、共通する電子クロック信号で）発生させてもよいし、または生物スケールに基づいておこなってもよい。生物スケールの一例は、ECG によって規定され得る。詳細には、対向する脳半球の生体インピーダンス波形信号（またはその一部）のタイミングと、ECG によって規定されたスケールとを同期させることができる。一実施形態において、この同期は 40 ms 以内に発生し得る。本発明によれば、より長期の同期方法を用いてもよいし、より短い同期方法を用いてもよい。例えば、信号の相互同期をミリ秒内に行うことができる。タイミング同期の非限定的例を挙げると、約 40 ms、約 30 ms、約 20 ms、約 10 ms および約 5 ms 以内の同期がある。他の実施形態において、上記波形を 5 ms 以内に相互に同期させてもよいし、または何分のミリ秒（例えば、0.1 ms 以下）以内で同期させてもよい。このような同期分析を生体インピーダンス信号波形の収集時に行い、メモリ（例えば、外部またはコンピュータメモリ）中に保存された生体インピーダンス信号波形上に行うことができる。10

#### 【0092】

本発明の実施形態は、上記同期された第 1 の信号と第 2 の信号との間の少なくとも 1 つの差を決定することを含み得る。このような決定は、例えば図 1 に関連して上述した少なくとも 1 つのプロセッサ 160 を用いて行われ得る。少なくとも 1 つのプロセッサ 160 は、例えば、生体インピーダンス信号波形の一部または全体について、右脳半球と左脳半球との間の（上記したような）タイミング差を決定することができる。他の実施形態において、プロセッサ 160 は、他の差を決定することができる（例えば、振幅差または生体インピーダンス信号から得られた計算に基づいた差）。20

#### 【0093】

その後、少なくとも 1 つのプロセッサ 160 は、脳動脈閉塞の変化を診断するための情報を出力することができる。例えば、少なくとも 1 つのプロセッサ 160 を用いて、上記 2 つの信号間の差を用いて、患者の脳血管状態の変化を診断、モデル化および／または追跡することができる。上記出力情報は、大幅な差異の存在を示す簡単な指標として医療専門家に対して用いることが可能である。代替的にまたは追加的に、上記出力情報を挙げると、例えば、差異の大きさ、差異の経時的变化の大きさ、および閉塞の存在、閉塞の範囲または閉塞の範囲の変化を示し得る他の任意のデータを特徴付ける情報出力のうち 1 つ以上がある。30

#### 【0094】

右脳半球および左脳半球の波形の同期は、例えば、精密タイミング装置内に設けられた少なくとも 1 つのプロセッサ 160 を用いて行われ得、これにより、双方の脳半球からのデータが同時にまたは既知の時間的関係を以て抽出される。例えば、波形は数ミリ秒内に同期され得、これにより、例えばピーク開始などのフィーチャを関連付けることができる。代替的にまたは装置ベースの同期に加えて、信号の同期を波形中のフィーチャまたは心臓電気信号のフィーチャに基づいて行うことができる。例えば、生体インピーダンス波形に並行して測定された ECG 信号を分析することにより、心拍に穿孔して発生する電気信号である心臓 R 波を検出することができる。従って、例えば、各波形中の R 波開始の検出または同定を用いて、異なる脳半球からの波形を同期させることができる。異なる脳半球からの波形の同期は、例えば心臓周期の任意の他の部分の検出または同定を用いて行うことができる。このような同期分析は、生体インピーダンス信号波形が収集されている間に（例えば、リアルタイムで）行ってもよいし、または、メモリ中に保存された生体インピーダンス信号波形に対して（例えば、非リアルタイムで）行ってもよい。40

#### 【0095】

右脳半球および左脳半球から受信された信号のシグネチャーフィーチャ間のタイミング遅延を決定することにより、脳血液動態特性についての異なる情報を得ることができる。このようなタイミング遅延は、生体インピーダンス波形全体の間または波形の一部のみの50

間ににおいて発生し得る。例えば、特定のピークまたは谷（例えば、P 1 5 1 1、P 2 5 1 2、P 3 5 1 3、M 1 5 2 1、M 2 5 2 2、およびM 3 5 2 3）またはこれらの多様な組み合わせについて、遅延を調査することができる。いくつかの実施形態において、遅延が特定の閾値になった場合にのみ、当該遅延が大きいとみなすことができる。一定の条件下において、より大きな遅延は、より小さな遅延と比較して悪化した状態を示し得る。さらに、遅延と共に発生する経時的变化は、状態の改善または悪化を示し得る。いくつかの実施形態において、タイミング遅延の経時的变化を監視することができる。治療期間と共に遅延が低下した場合、患者の脳血管状態が改善していることを示し得、遅延が増加した場合、患者の状態が悪化していることを示し得る。

## 【0096】

10

信号同期により、信号間の差を決定する際ににおける心拍差に起因する影響も低下させることが可能となる。心拍が変動した場合、心臓周期の長さが変化する。その結果、信号中の対応するシグネチャーフィーチャのタイミングが心拍差に起因して変動し得る。例えば、心拍が上昇した場合、ピーク P 1 5 1 1 は、信号波形期間内においてより早期に発生し得る。そのため、非同期波形内のシグネチャーフィーチャのタイミング分析が、心拍変動により影響を受け得る。よって、2つの同期信号間の差を決定することにより、心拍変動による影響を低減することができる。

## 【0097】

図9は、パルス分解アルゴリズムによって分解された2つの生体インピーダンス信号波形間の例示的な統計タイミング遅延比較の模式図である。図9は、2つの生体インピーダンス信号波形のパルス分解を示す。このパルス分解は、図6について述べた方法と同様の方法によって行われる。実線は、パルス分解方法によって計算されたピーク P 1、P 2 および P 3 のタイミング分布を示す。このタイミング分布は、対象者の脳の右脳半球から得られた複数の生体インピーダンス信号波形期間にわたって得られた。点線は、パルス分解方法によって計算された、対象者の脳の左脳半球から得られた複数の生体インピーダンス信号波形期間におけるピーク P 1 5 1 1、P 2 5 1 2 および P 3 5 1 3 のタイミング分布を示す。各脳半球について、対応する時間間隔における複数の生体インピーダンス信号波形期間を得た。ピーク 9 2 1 は、複数の生体インピーダンス信号波形期間におけるピーク P 1 5 1 1 のタイミング分布を示す。ピーク 9 2 2 は、複数の生体インピーダンス信号波形期間におけるピーク P 2 5 1 2 のタイミング分布を示す。ピーク 9 2 3 は、複数の生体インピーダンス信号波形期間におけるピーク P 3 5 1 3 のタイミング分布を示す。

20

## 【0098】

30

図9に示すように、点線は、左脳半球から得られたピーク分布を示し、右脳半球のピークと比較した場合の3つのピーク 9 2 1、9 2 2 および 9 2 3 全てにおける遅延を示す。これらのタイミング遅延は、左脳半球における脳血液動態異常を示し得る。ここで計算されたタイミング遅延を経時的に監視することで、例えば患者の状態が改善しているかまたは悪化しているかを決定することができる。

## 【0099】

40

図9は、同期信号波形間のタイミング遅延を決定するための1つの例示的な方法を示す。しかし、別の実施形態により、同期信号波形間のタイミング遅延を決定するための他の方法を用いることも可能である。例えば、いくつかの実施形態において、ピーク P 1 5 1 1、P 2 5 1 2 および P 3 5 1 3 以外のシグネチャーフィーチャを用いることができる。いくつかの実施形態において、シグネチャーフィーチャ検出のための別のパルス分解方法が用いられ得る。いくつかの実施形態において、シグネチャーフィーチャ検出のための別の方法が用いられ得る。よって、当業者であれば、2つ以上の同期信号波形間の差を決定するための多様な分析技術が存在しており、本発明はその最大の範囲において任意の特定の技術に限定されないことを理解するであろう。

## 【0100】

本開示による実施形態において、神経状態の診断方法が提供される。図10は、神経状

50

態を診断するための例示的方法のステップのフローチャートである。ステップ1001において、対象者の脳と関連付けられた第1の信号および第2の信号が受信され得る。これらの信号は、対象者の脳の血液動態特性を示す。これらの信号は、例えば、適切に構成されたプロセッサ160によって受信され得る。ステップ1002において、上記第1の信号および第2の信号を相互に同期させることができる。例えば、これらの信号を約40ms以内、約30ms以内、約20ms以内、約10ms以内、約5ms以内またはこれ以下の値以内において同期させることができ、このような同期は、例えばプロセッサ160によって行うことができる。

#### 【0101】

ステップ1003において、上記同期された第1の信号および第2の信号間の少なくとも1つの差を決定することができる。上記少なくとも1つの差は、例えば上記2つの信号間のタイミング遅延に基づいて、適切に構成されたプロセッサ160によって決定され得る。ステップ1004において、ステップ1003の決定結果を用いて、神経状態を診断するための情報を出力することができる。プロセッサ160は、例えば、上記情報を出力するように構成され得る。神経状態を診断するためのさらなる方法を挙げると、本明細書中に開示される技術のうちいずれかおよび／または全てがある。

10

#### 【0102】

上記例のうち多くについて、右半球と左脳半球との比較を挙げて説明してきたが、対象者の頭部の多様な位置から測定および比較が可能であり、本発明はその最大の範囲において比較信号を対向する脳半球に限定しなくてもよいことが理解される。同様に、本開示において生体インピーダンス信号の分析の例について記載しているが、本開示の広い原理に基づいて、血液動態状態を反映する任意の信号を評価することが可能である。

20

#### 【0103】

さらに、脳卒中および閉塞の検出、診断および監視のための本発明の実施形態の利用の開示はひとえに例示的なものである。本発明は、その最大の範囲において、本明細書中に記載の原理を用いて検出することが可能な任意の神経状態の検出、診断および／または治療に関連して用いることが可能である。さらに、対象者の脳中の動脈閉塞の変化を診断するための本明細書中に記載の方法および装置を一般化することにより、任意の発生の動脈閉塞（例えば、脳卒中、血管変性）の変化を診断することが可能になることが理解される。本発明に関連する分野の当業者であれば、本発明の意図および範囲から逸脱することなく、別の実施形態を想起する。よって、本発明の範囲は、上記の記載によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義される。

30

【図1】

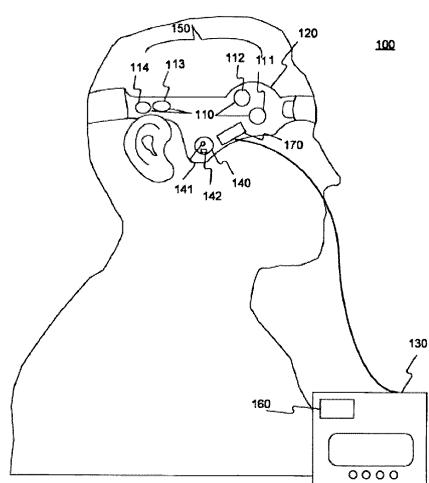


図1

【図2】

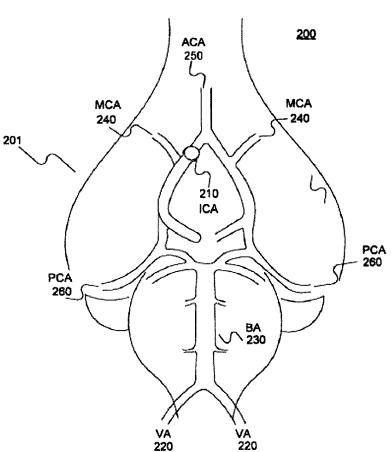


図2

【図3】

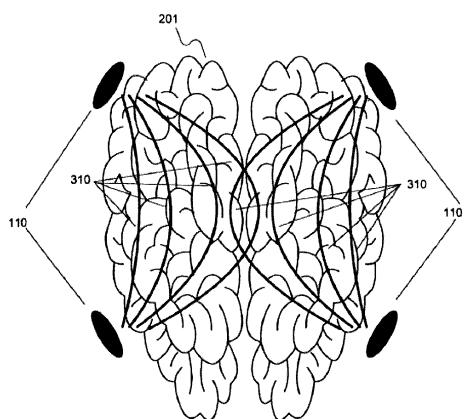


図3

【図4】

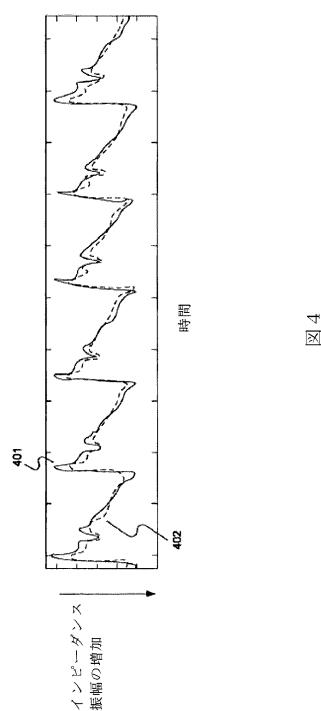


図4

【図 5】

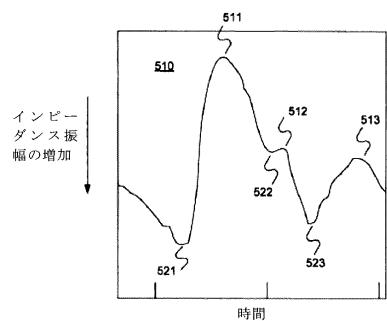


図 5

【図 6 a - 6 b】

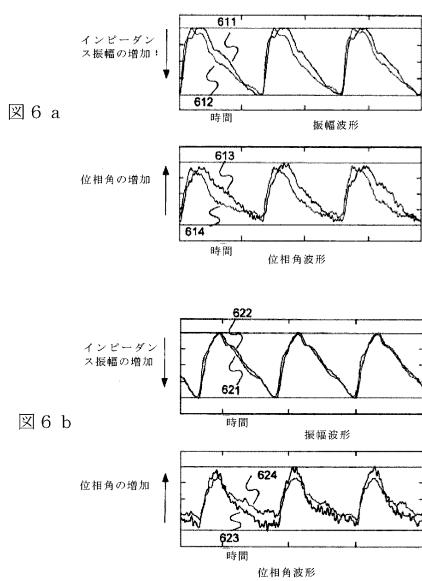


図 6 a

図 6 b

【図 7】

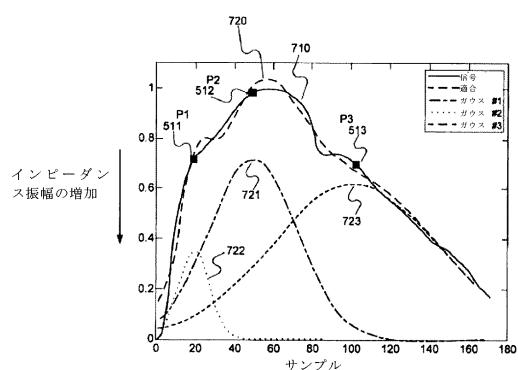
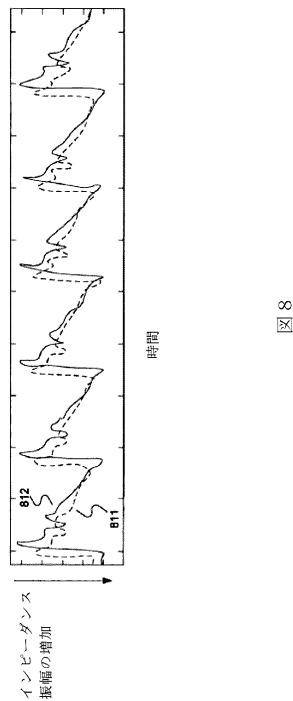


図 7

【図 8】



【図 10】

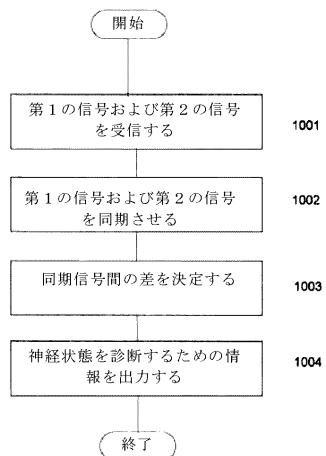


図 10

【図 9】

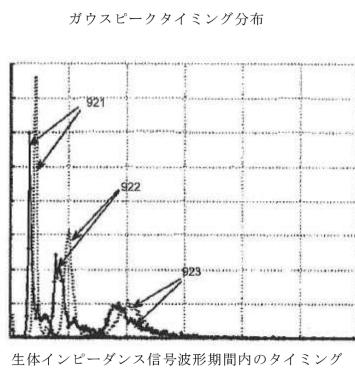


図 9

---

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/474,739

(32)優先日 平成23年4月12日(2011.4.12)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 シュピゲルマン， ボアズ

イスラエル， ナタンユ， イッチャク ハナバチ 7

(72)発明者 ベン - アリ， シュロミ

イスラエル， ベンヤミナ， ハショシャナ ストリート 23

審査官 野田 洋平

(56)参考文献 國際公開第2010 / 041204 (WO , A2 )

特表2008 - 506445 (JP , A)

米国特許出願公開第2010 / 0210958 (US , A1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 61 B 5 / 04 - 5 / 053

A 61 B 5 / 026