

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-518519

(P2019-518519A)

(43) 公表日 令和1年7月4日 (2019.7.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/02 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 3 1 0 V	4 C 0 1 7
A 6 1 B 5/0215 (2006.01)	A 6 1 B 5/0215 B	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁)

(21) 出願番号 特願2018-560152 (P2018-560152) (86) (22) 出願日 平成29年5月19日 (2017.5.19) (85) 翻訳文提出日 平成30年11月15日 (2018.11.15) (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/062092 (87) 国際公開番号 W02017/198813 (87) 国際公開日 平成29年11月23日 (2017.11.23) (31) 優先権主張番号 16170646.0 (32) 優先日 平成28年5月20日 (2016.5.20) (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP) (31) 優先権主張番号 16176873.4 (32) 優先日 平成28年6月29日 (2016.6.29) (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)	(71) 出願人 590000248 コーニンクレッカ フィリップス エヌ ヴェ KONINKLIJKE PHILIPS N. V. オランダ国 5656 アーエー アイン ドーフェン ハイテック キャンパス 5 High Tech Campus 5, NL-5656 AE Eindhoven (74) 代理人 110001690 特許業務法人M&Sパートナーズ
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複数の圧力センサーを使用して脈波伝播速度を決定するための装置及び方法

(57) 【要約】

腎動脈中の脈波伝播速度決定のためのデバイス、システム及び方法が開示される。血管内システムが、可撓性細長部材上に一定の距離をおいて配設された2つ又はそれ以上のセンサーとともに含まれる。センサーは、異なる時間に、腎動脈を通して移動する脈波に関連する圧力測定値を受信するように構成される。この時間差と5つのセンサー間の距離とが、脈波伝播速度を計算するために使用される。

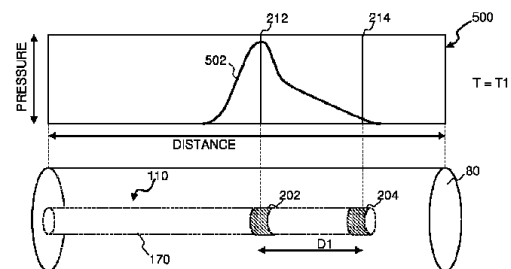


Fig. 5A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血管中の脈波伝播速度（PWV）決定のための装置であって、前記装置は、
前記血管内に配置された血管内デバイスと、前記血管内デバイスと通信している処理システムとを備え、

前記血管内デバイスは、

近位部分及び遠位部分を有する可撓性細長部材と、

前記可撓性細長部材の前記遠位部分に結合された第 1 の圧力センサーと、

第 2 の圧力センサーであって、前記第 1 の圧力センサーが第 1 のロケーションにおいて前記血管内の圧力を監視し、前記第 2 の圧力センサーが、前記第 1 のロケーションから離間した第 2 のロケーションにおいて前記血管内の圧力を監視するように、前記可撓性細長部材の長さに沿って前記第 1 の圧力センサーから第 1 の距離だけ離間した位置において前記可撓性細長部材の前記遠位部分に結合された、第 2 の圧力センサーとを備え、

前記処理システムは、

前記第 1 の圧力センサーによって前記血管内の前記第 1 のロケーションにおいて前記圧力を監視することに関連する第 1 の圧力データを受信することと、

前記第 2 の圧力センサーによって前記血管内の前記第 2 のロケーションにおいて前記圧力を監視することに関連する第 2 の圧力データを受信することと、

受信された前記第 1 の圧力データと前記第 2 の圧力データとに基づいて、前記血管内の流体の脈波伝播速度を決定し、

前記血管が腎動脈であり、前記第 1 の圧力センサー及び前記第 2 の圧力センサーのサンプリング周波数が 10 kHz 以上であり、より好ましくは、20 kHz 以上であり、最も好ましくは、40 kHz 以上である、装置。

【請求項 2】

前記第 1 の圧力センサー及び / 又は前記第 2 の圧力センサーが CMUT オン ASIC 圧力センサーである、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記脈波伝播速度が

【数 4】

$$\frac{D_1}{\Delta t}$$

として決定され、ここで、 D_1 は、前記第 1 の距離であり、 t は、脈波が前記第 1 のロケーションに達してから、前記脈波が前記第 2 のロケーションに達するまでの時間の量である、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

前記第 1 の圧力データ及び前記第 2 の圧力データの識別可能な特徴が、脈波が前記第 1 のロケーションに達してから前記第 2 のロケーションに達するまでの時間の量を決定するために利用される、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 5】

前記識別可能な特徴が、最大圧力、最小圧力、又は勾配のうちの少なくとも 1 つである、請求項 4 に記載の装置。

【請求項 6】

前記処理システムは、更に、

決定された前記脈波伝播速度に基づいて腎除神経治療推奨を決定する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

前記処理システムは、更に、

前記脈波伝播速度を使用して、腎除神経の予測された治療利益に基づいて患者を分類す

る、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 8】

前記血管内デバイスは、第 3 の圧力センサーを更に備え、

前記第 3 の圧力センサーは、前記第 1 のロケーション及び前記第 2 のロケーションから離間した第 3 のロケーションにおいて前記血管内の圧力を監視するように、前記第 1 の圧力センサー及び前記第 2 の圧力センサーから離間した位置において前記可撓性細長部材の前記遠位部分に結合される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】

血管中の脈波伝播速度 (PWV) を決定する方法であって、前記方法は、

第 1 の圧力センサーを用いて前記血管内の第 1 のロケーションにおいて圧力を監視するステップと、

第 2 の圧力センサーを用いて前記血管内の第 2 のロケーションにおいて圧力を監視するステップであって、前記第 2 のロケーションが、前記血管の長さに沿って前記第 1 のロケーションから第 1 の距離だけ離間した、監視するステップと、

前記第 1 の圧力センサーによって前記血管内の前記第 1 のロケーションにおいて前記圧力を監視するステップに関連する第 1 の圧力データを受信するステップと、

前記第 2 の圧力センサーによって前記血管内の前記第 2 のロケーションにおいて前記圧力を監視するステップに関連する第 2 の圧力データを受信するステップと、

受信された前記第 1 の圧力データと前記第 2 の圧力データとに基づいて、前記血管内の流体の脈波伝播速度を決定するステップとを有し、

前記血管が腎動脈であり、前記第 1 の圧力センサー及び前記第 2 の圧力センサーのサンプリング周波数が 10 kHz 以上であり、より好ましくは、20 kHz 以上であり、最も好ましくは、40 kHz 以上である、方法。

【請求項 10】

前記第 1 の圧力センサー及び / 又は前記第 2 の圧力センサーが CMUT オン ASIC 圧力センサーである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記脈波伝播速度が

【数 5】

$$\frac{D_1}{\Delta t}$$

として決定され、ここで、 D_1 は、前記第 1 の距離であり、 t は、脈波が前記第 1 のロケーションに達してから、脈波が前記第 2 のロケーションに達するまでの時間の量である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記第 1 の圧力データ及び前記第 2 の圧力データの識別可能な特徴が、前記脈波が前記第 1 のロケーションに達してから前記第 2 のロケーションに達するまでの時間の量を決定するために利用される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記識別可能な特徴が、最大圧力、最小圧力、又は勾配のうちの少なくとも 1 つである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記第 1 の圧力センサーと前記第 2 の圧力センサーとのアクティブ化を同期させるステップを更に有する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

前記同期させるステップは、ECG 信号、大動脈圧センサーの読み、又は脈波が前記第 1 のロケーションに達してから、脈波が前記第 2 のロケーションに達するまでの時間差のうちの少なくとも 1 つに基づく、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記方法が、
決定された前記脈波伝播速度に基づいて腎除神経治療推奨を決定するステップ
を更に有する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 17】

前記方法が、
前記脈波伝播速度を使用して、腎除神経の予測された治療利益に基づいて患者を分類するステップを更に有する、請求項 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本開示の実施形態は、一般に医療デバイスの分野に関し、より詳細には、脈波伝播速度を決定するためのデバイス、システム、及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

高血圧及びその関連の疾患、慢性心不全（CHF）並びに慢性腎不全（CRF）は、全世界的に重要で且つ大きな健康問題となっている。これらの疾患の現在の治療は、非薬理学的アプローチ、薬理学的アプローチ、外科的アプローチ及び埋め込みデバイスベースのアプローチを含むあらゆる範囲に及ぶ。数多くの治療オプションがあるにも関わらず、血圧コントロール、並びに、心不全及び慢性腎疾患の進行を阻止する努力は依然として十分ではない。

20

【0003】

血圧は、身体内の電気的力と、機械的力と、ホルモン力との複雑な相互作用によって制御される。血圧制御の主要な電気的構成要素は、意識的制御なしに動作する、身体の自律神経系の一部である、交感神経系（SNS）である。交感神経系は、各々が身体の血圧の調節において重要な役割を果たす、脳と、心臓と、腎臓と、末梢血管とを結合する。脳は、主に電気的役割を果たし、入力を処理し、信号を SNS の残部に送る。心臓は、主として機械的役割を果たし、より速くより強く鼓動することによって血圧を上げ、より遅くあまり力強くなく鼓動することによって血圧を下げる。血管も、機械的役割を果たし、拡張すること（血圧を下げる）又は収縮すること（血圧を上げる）のいずれかによって、血圧に影響を及ぼす。

30

【0004】

腎臓における血圧の重要性は、腎臓が果たす中心的な電気的、機械的、及びホルモンの役割により、増大される。例えば、腎臓は、圧力増加の必要又は圧力低下の必要を SNS を通してシグナリングすること（電気的）によって、血液を濾過し、身体内の流体の量を制御すること（機械的）によって、並びに心臓血管ホメオスタシスを維持するために心臓及び血管の活動に影響を及ぼす重要なホルモンを放出すること（ホルモンの）によって、血圧に影響を及ぼす。腎臓は、SNS からの電気信号を送信及び受信し、それにより、血圧制御に係る他の器官に影響を及ぼす。腎臓は、主に脳から SNS 信号を受信し、それらの SNS 信号は、腎臓の機械的機能及びホルモンの機能を部分的に制御する。同時に、腎臓はまた、SNS の残部に信号を送信し、それらの信号は、交感神経系におけるすべての他の器官の交感神経活性化のレベルを高め、交感神経系における電気信号と、対応する血圧効果とを効果的に増幅する。機械的観点から、腎臓は血液中の水及びナトリウムの量を制御することを担当し、循環系内の流体の量に直接影響を及ぼす。腎臓が、身体があまりに多くの流体を保持することを可能にした場合、追加された流体ボリュームが血圧を上げる。最後に、腎臓は、レニンを含む血圧調整ホルモン、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）を介して事象のカスケードを活性化する酵素を生成する。血管収縮と、高い心拍数と、流体保持とを含むこのカスケードは、交感神経刺激によって誘発される。RAAS は、非高血圧患者では正常に動作するが、高血圧患者の間では過活

40

50

動になることがある。腎臓は、他の組織、特に血管、心臓、及び腎臓に有毒である高い交感神経活性化に応答して、サイトカイン及び他の神経ホルモンをも生成する。したがって、腎臓の過活動交感神経刺激は、慢性高血圧によって引き起こされる器官損傷の大部分に対して責任を負う。

【0005】

したがって、腎臓の過活動交感神経刺激は、高血圧、CHF、CRF、及び他の心腎病の進行において重要な役割を果たす。心不全及び高血圧症状は、腎臓の異常に高い交感神経活性化をしばしば生じ、心臓血管損傷の悪循環を作り出す。腎交感神経活動の増加は、身体からの水及びナトリウムの除去の減少、並びにレニンの分泌の増加につながり、これは、腎臓に供給する血管の血管収縮につながる。腎臓血管構造の血管収縮は腎臓血流の減少を引き起こし、これにより、腎臓は、脳に求心性SNS信号を送り、末梢血管収縮を誘発し、患者の高血圧を増加させる。例えば、腎臓ニューロモデュレーション又は腎神経叢の除神経を介した、交感腎神経活動の低減が、これらのプロセスを反転させる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

腎交感神経活動の結果を制御するための取り組みは、中枢性交感神経遮断薬、(RAASを遮断することを意図した)アンジオテンシン変換酵素阻害薬及び受容体遮断薬、(ナトリウム及び水の腎交感神経伸介保持に対抗することを意図した)利尿薬、並びに(レニン放出を低減することを意図した)ベータ遮断薬など、薬物療法の管理を含む。現在の薬理学的戦略は、制限付き有効性、適合問題、副作用を含む、大きな限界を有する。述べられたように、腎除神経は、抵抗性高血圧のための処置オプションである。しかしながら、腎除神経の有効性は、患者間で極めて変動する。最近の研究は、主腎動脈内の圧力/流量脈拍の速度(脈波伝播速度又はPWV)が腎除神経の成果を示すことを示している。抵抗性高血圧をもつ患者におけるPWVは、極めて高く(例えば、20m/s超に)なり、これは、比較的短い腎動脈(例えば、長さが5~8cm)中のPWVを決定することを困難にする。

【0007】

既存の処置は、概して、それらの意図された目的のために十分であったが、それらは、あらゆる点において完全に満足がいくとは限らなかった。本開示のデバイス、システム及び関連する方法は、従来技術の短所のうちの1つ又は複数を克服する。

【0008】

US2010/0113949 A1は、血管内細長医療デバイスを使用した、身体ルーメン内を伝搬する脈波の速度の測定のためのシステム及び方法を開示する。細長医療デバイスは、ルーメン内のロケーションにおいて脈波データを収集するように構成されたデータ収集デバイスを含むことができる。データ収集デバイスは、速度測定システムに通信可能に結合され、収集されたデータを速度測定システムに出力するように構成される。速度測定システムは、収集データに基づいて脈波の速度を計算するように構成される。

【0009】

WO99/34724 A2は、臨床診断及び処置の改善のために管状壁性質を決定するためのデバイス及び方法に関する。有利には、管状壁の伸展性と適合とに対応する管状壁特性が記録される。より詳細には、文献は、血管の圧力波速度(PWV)の定量決定を提供し、それにより、(とりわけ)、動脈瘤、血管の障害部及び非障害部のヤング率、伸展性、適合、並びに反射係数を特徴づける。

【0010】

Y.C.Chiuら、「Determination of pulse wave velocities」、American Heart Journal、Vol.121、No.5、1991年5月1日は、侵襲性圧力決定並びに非侵襲性圧力決定における脈波伝播速度の決定における4つのコンピュータ化アルゴリズムの有効性を調査するように設計された研究に関して報告する。

10

20

30

40

50

【0011】

US 2014/0012133 A1は、時間とともに、腎動脈中の1つ又は複数の選択されたロケーションにおける動脈壁移動、動脈血流量、動脈血流速、血圧及び動脈直径のうちの少なくとも1つを追跡するステップと、追跡するステップによって取得された結果に従って腎除神経処置の有効性を査定するステップとを有する、除神経処置の有効性を決定するための方法を開示する。

【0012】

P. Lurzら、「Aortic pulse wave velocity as a marker for arterial stiffness predicts outcome of renal sympathetic denervation and remains unaffected by the intervention」、European Heart Journal、Vol. 36、No. Suppl. 1、2015年8月1日は、抵抗性動脈高血圧のための腎交感神経除神経(RSD)の後の血圧(BP)変化に関する、大動脈脈波伝播速度(PWV)によって査定される、ベースライン動脈スチフネスの影響、並びに大動脈スチフネスの増加を少なくとも部分的に反転させるためのRSDの可能性を査定する。

10

【課題を解決するための手段】

【0013】

本開示は、脈波伝播速度(PWV)として知られる生理的量の計算について説明する。PWVは、心臓ポンピングの結果として患者の血管を通る血液の圧力/流量波を表す。最近の研究は、腎臓に血液を供給する動脈である、腎動脈内のPWVが、腎除神経として知られる治療が患者において成功するかどうかを示すことを示している。高血圧を処置するために、腎除神経がしばしば使用される。本明細書でより詳細に説明されるように、血管内の圧力の測定値に基づいて、PWVが計算され得る。2つ又はそれ以上のセンサーが、血管内に配置された可撓性細長部材に、知られている距離をおいて取り付けられ得る。センサーは、異なる時間に、管を通して移動する血液脈に関連する圧力を測定する。この時間差とセンサー間の距離とが、脈波伝播速度を計算するために使用される。患者についての計算されたPWVは、次いで、患者が処置の良好な候補であるかどうかを決定するために使用され得る。例えば、PWV測定結果は、処置を実行する前に、PWVに基づいて腎除神経の有効性を予測することによって、腎除神経のための患者層別化を実行するために使用され得る。

20

30

【0014】

一実施形態では、血管中の脈波伝播速度(PWV)決定のための装置が提供される。本装置は、血管内に配置されるように構成された血管内デバイスであって、血管内デバイスは、近位部分及び遠位部分を有する可撓性細長部材と、可撓性細長部材の遠位部分に結合された第1の圧力センサーと、第2の圧力センサーであって、第1の圧力センサーが第1のロケーションにおいて血管内の圧力を監視するように構成され、第2の圧力センサーが、第1のロケーションから離間した第2のロケーションにおいて血管内の圧力を監視するように構成されるように、可撓性細長部材の長さに沿って第1の圧力センサーから第1の距離だけ離間した位置において可撓性細長部材の遠位部分に結合された第2の圧力センサーとを備える、血管内デバイスと、血管内デバイスと通信している処理システムであって、処理システムは、第1の圧力センサーによって血管内の第1のロケーションにおいて圧力を監視することに関連する第1の圧力データを受信することと、第2の圧力センサーによって血管内の第2のロケーションにおいて圧力を監視することに関連する第2の圧力データを受信することと、受信された第1の圧力データと第2の圧力データとに基づいて、血管内の流体の脈波伝播速度を決定することを行うように構成された処理システムとを備える。管は腎動脈であり、第1の圧力センサー及び第2の圧力センサーのサンプリング周波数は10kHz以上であり、より好ましくは、20kHz以上であり、最も好ましくは、40kHz以上である。

40

【0015】

50

一実施形態では、血管中の脈波伝播速度 (PWV) を決定する方法が識別される。本方法は、第1の圧力センサーを用いて血管内の第1のロケーションにおいて圧力を監視するステップと、第2の圧力センサーを用いて血管内の第2のロケーションにおいて圧力を監視するステップであって、第2のロケーションが、管の長さに沿って第1のロケーションから第1の距離だけ離間した、監視するステップと、第1の圧力センサーによって血管内の第1のロケーションにおいて圧力を監視するステップに関連する第1の圧力データを受信するステップと、第2の圧力センサーによって血管内の第2のロケーションにおいて圧力を監視することに関連する第2の圧力データを受信するステップと、受信された第1の圧力データと第2の圧力データとに基づいて、血管内の流体の脈波伝播速度を決定するステップとを有する。管は腎動脈であり、第1の圧力センサー及び第2の圧力センサーのサンプリング周波数は10kHz以上であり、より好ましくは、20kHz以上であり、最も好ましくは、40kHz以上である。

10

【0016】

上記の概略的な説明と以下の発明を実施するための形態との両方が、本質的に例示的及び説明的であり、本開示の範囲を限定することなしに、本開示の理解を与えるものであることを理解されたい。その点において、本開示の追加の態様、特徴及び利点は、以下の発明を実施するための形態から、当業者に明らかになる。

【0017】

添付の図面は、本明細書で開示されるデバイス及び方法の実施形態を示し、説明とともに本開示の原理について説明するように働く。

20

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】例示的な血管内システムの図式の概略図である。

【図2】別の例示的な血管内システムの図式の概略図である。

【図3】腎臓解剖学的構造内に配置された血管内デバイスを示す概略図である。

【図4】血管を通して進行する脈波に関連する圧力測定値のグラフである。

【図5A】第1の時間における血管経路内の圧力曲線を示すグラフと組み合わせられた、血管内の例示的な血管内デバイスの図式の概略図である。

【図5B】第2の時間における血管内の圧力曲線を示すグラフと組み合わせられた、図5Aの例示的な血管内デバイスの図式の概略図である。

30

【図6】血管内の2つの異なるロケーションにおける、血管を通して進行する脈波に関連する2つの圧力測定値の比較を示す図である。

【図7】血管内の圧力曲線を示すグラフと組み合わせられた、分岐した血管内の例示的な血管内デバイスの図式の概略図である。

【図8】脈波伝播速度を計算する方法を示すフローチャートである。

【図9】脈波伝播速度を計算する別の方法を示すフローチャートである。

【図10】脈波伝播速度を計算する別の方法を示すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本開示の原理の理解を深めることを目的として、図示される実施形態を参照し、特定の用語を使用して当該実施形態を説明する。しかし、本開示の範囲の限定を意図していないことは理解されよう。説明されるデバイス、器具、方法に対する任意の変更及び更なる改良、並びに、本開示の原理の任意の更なる応用は、本開示が関連する分野の当業者が普通に想到可能であるように十分に考えられている。具体的には、1つの実施形態に関して説明される特徴、コンポーネント及び/又はステップは、本開示の別の実施形態に関して説明される特徴、コンポーネント及び/又はステップと組み合わせられてもよいことが十分に考えられている。更に、本明細書に提供される寸法は、具体例のためであり、様々なサイズ、寸法及び/又は比率を使用して、本開示の概念を実現することが考えられている。しかし、簡潔にするために、これらの組み合わせの非常に多くの繰り返しは個別に説明しない。単純化するために、場合によっては、図面全体を通して同じ参照符号を使用して、同

40

50

じ又は同様の部品を指す。

【 0 0 2 0 】

本開示は、一般に、腎除神経処置より前に主腎動脈中の脈波伝播速度を決定及び測定するためのデバイス、システム、及び方法に関する。主腎動脈内の圧力 / 流量脈拍の速度 (脈波伝播速度又は PWV) は腎除神経の成果の予測である。 PWV は、抵抗性高血圧患者において極めて高くなり、これは、比較的短い腎動脈中の PWV の正確な測定を実行することを極めて困難にする。 PWV を決定するための 1 つの方法は、無反射期間 (例えば、心収縮初期) 中の血管内の同時圧力及び流速測定値から PWV を計算するために「ウォーターハンマー」式を利用することによるものである。

【 数 1 】

$$PWV = \frac{1}{\rho} \frac{dP}{dU} \quad (1)$$

10

【 0 0 2 1 】

又は、代替的に、この無反射期間が使用され得ない場合、全心周期にわたる合計によって PWV を決定する以下の関係式が使用される。

【 数 2 】

$$PWV = \frac{1}{\rho} \sqrt{\frac{\sum dP^2}{\sum dU^2}} \quad (2)$$

20

ここで、 ρ は血液密度であり、 P 及び U は、それぞれ圧力及び速度である。述べられたように、腎除神経は、抵抗性高血圧のための処置オプションである。この処置が有益である患者の選択は、これまで、限られた成功を収めてきた。しかしながら、最近の研究は、主腎動脈前処置内の圧力 / 流量脈拍の速度 (脈波伝播速度又は PWV) が腎除神経処置の成果の予測であることを示している。いくつかの事例では、本開示の実施形態は、腎動脈除神経のための患者の層別化のために腎動脈の脈波伝播速度測定を実行するように構成される。腎交感神経活動は、高血圧、心不全、及び / 又は慢性腎不全の症状を悪化させる。特に、高血圧は、4つの機構、すなわち、(1) 増加した血管抵抗、(2) 増加した心拍数、1回拍出量及び心拍出量、(3) 血管筋欠陥、並びに / 又は (4) 腎臓によるナトリウム保持及びレニン分泌のいずれかによって刺激される、増加した交感神経系活動に関係付けられてきた。特にこの第4の機構に関して、腎交感神経系の刺激は、腎機能及びホメオスタシスの維持に影響を及ぼす。例えば、遠心性腎交感神経活動の増加が、増加した腎臓血管抵抗、レニン分泌、及びナトリウム保持を生じ、それらのすべては高血圧を悪化させる。一例として、血管内加熱又は血管内冷却のいずれかによるサーマルニューロモデュレーションは、腎動脈を囲み腎臓を神経支配する遠心性及び / 又は求心性交感神経神経線維を腎除神経を介して無効化することによって、腎交感神経活動を減少させ、腎除神経は、交感神経系 (SNS) 内に少なくとも部分的伝導ブロックを作り出すために、 SNS 内の腎神経を選択的に無効化することに関与する。

30

40

【 0 0 2 2 】

いくつかの形態の腎臓損傷又はストレスは、(例えば、腎臓から脳又は他方の腎臓への) 腎臓求心性信号の活性化を誘起する。例えば、腎臓虚血、1回拍出量又は腎臓血流の低減が、腎求心性神経活動の活性化を誘発する。増加した腎求心性神経活動は、増加した全身的交感神経活性化と、血管の末梢血管収縮 (狭窄) とを生じる。増加した血管収縮は、血管の増加した抵抗を生じ、これは高血圧を生じる。(例えば、脳から腎臓への) 増加した腎遠心性神経活動は、更に増加した求心性腎神経活動及び RAS カスケードの活性化を生じ、レニンの増加した分泌と、ナトリウム保持と、流体保持と、血管収縮を介した低減した腎臓血流とを誘起する。 RAS カスケードも、血管の全身的血管収縮の一因となり、それにより高血圧を悪化させる。更に、高血圧は、しばしば、腎臓に供給する血管の

50

血管収縮及びアテローム硬化性狭窄につながり、これは、腎臓低灌流を引き起こし、増加した腎求心性神経活動を誘発する。組み合わせで、要因のこのサイクルは、流体保持及び心臓に対する増加した作業負荷を生じ、したがって、患者の更なる心臓血管及び心腎劣化の一因となる。

【 0 0 2 3 】

腎臓に入る電気信号（遠心性交感神経活動）と腎臓から出る電気信号（求心性交感神経活動）の両方に影響を及ぼす腎除神経は、腎臓自体の機械的活動及びホルモン活動、並びにSNSの残部の電氣的活性化に影響を与える。腎臓への遠心性交感神経活動を遮断することは、流体及び塩類保持を反転（ナトリウム排泄増加及び利尿を増大）させ、それによって、心臓に対する流体ボリューム及び機械的負荷を低下させ、不適切なレニン分泌を低減し、それによって、有害なホルモンRAASカスケードを阻止することによって、高血圧及び関係する心臓血管疾患を緩和する。

10

【 0 0 2 4 】

腎臓から脳への求心性交感神経活動を遮断することによって、腎除神経は、全SNSの活性化のレベルを低下させる。したがって、腎除神経はまた、心臓及び血管など、交感神経系の他の要素の電氣的刺激を減少させ、それによって、追加の抗高血圧効果を生じる。更に、腎神経を遮断することは、血管、腎臓、及び心臓に有害である、サイトカイン及びホルモンのレベルを低下させるので、それは、慢性の交感神経過活動によって損傷された器官に対しても有益な効果を有する。

20

【 0 0 2 5 】

更に、腎除神経は、過活動SNS活動を低減するので、腎除神経は、高血圧に関係するいくつかの他の病状の処置において有益である。増加したSNS活動によって特徴づけられるこれらの症状は、左室肥大、慢性腎臓病、慢性心不全、インスリン抵抗性（糖尿病及びメタボリックシンドローム）、心腎症候群、骨粗しょう症、並びに心臓突然死を含む。例えば、腎除神経の他の利益は、理論的には、インスリン抵抗性の低減、中枢性睡眠時無呼吸の低減、心不全における運動筋肉への灌流の改善、左室肥大の低減、心房細動をもつ患者における心室拍動数の低減、致死不整脈の排除、及び慢性腎臓病における腎機能の劣化の減速を含む。その上、高血圧を伴って又は伴わずに存在する様々な病態における腎交感神経緊張の慢性的上昇は、明白な腎不全及び最終段階腎臓病の進行において役割を果たす。求心性腎交感神経信号の低減は、全身的交感神経刺激の低減に寄与するので、腎除神経は、交感神経によって神経支配された他の器官にも利益を与える。したがって、腎除神経はまた、様々な病状を、高血圧に直接関連しない病状でも、緩和する。

30

【 0 0 2 6 】

本明細書で説明されるデバイス、システム、及び方法は、腎動脈中のPWVの決定を可能にする。特に、腎動脈中の局所PWV値の正確な決定は、患者における腎除神経の効果と、この手順がおそらく有益である患者の選択とを予測するために使用される。

【 0 0 2 7 】

PWVは、抵抗性高血圧を処置する際の腎除神経の成果の予測である。本明細書で説明されるように、コンピューティングデバイスは、計算されたPWVをディスプレイに出力することができる。臨床医は、PWVを考慮に入れて、患者に腎除神経手順を推奨すべきかどうかなど、治療及び/又は診断決定を行う。いくつかの事例では、コンピュータシステムは、PWV及び/又は他の患者データに基づいて、治療推奨又は成功可能性予測を決定し、ディスプレイに出力することができる。すなわち、コンピュータシステムは、どの患者が腎除神経から利益を得る可能性が高いか、及び/又はどの患者が腎除神経から利益を得る可能性が低いかを識別するために、PWVを利用する。

40

【 0 0 2 8 】

図1は、本開示のいくつかの実施形態による、例示的な血管内システム100の図式の概略図である。層別化システムと呼ばれることがある血管内システム100は、処置目的のための患者層別化のために血管80（例えば、動脈、静脈など）中の脈波伝播速度（PWV）決定を実行するように構成される。例えば、腎動脈中のPWV決定は、患者が腎動

50

脈除神経に好適であるかどうかを決定するために利用される。血管内システム 100 は、血管 80 内に配置される血管内デバイス 110 と、インターフェースモジュール 120 と、少なくとも 1 つのプロセッサ 140 と少なくとも 1 つのメモリ 150 とを備える処理システム 130 と、ディスプレイ 160 とを備える。

【0029】

いくつかの実施形態では、システム 100 は、身体部分内の血管 80 中の脈波伝播速度 (PWV) 決定を実行するように構成される。血管内システム 100 は、PWV が処置目的のための患者層別化のために使用されるという点で、層別化システムと呼ばれることがある。例えば、腎動脈中の PWV 決定は、患者が腎動脈除神経に好適であるかどうかを決定するために利用される。PWV 決定に基づいて、血管内システム 100 は、1 人又は複数の患者を、腎除神経の予測された治療利益の様々な程度にそれぞれ関連するグループに分類するために使用される。任意の好適な数のグループ又はカテゴリーが企図される。例えば、グループは、それぞれ、PWV に基づいて腎除神経からの治療利益の低い可能性、中程度の可能性、及び / 又は高い可能性をもつ患者のためのグループを含む。層別化又は分類に基づいて、システム 100 は、1 人又は複数の患者が腎除神経のための好適な候補である程度を推奨することができる。

10

【0030】

血管 80 は、流体で満たされた又は囲まれた構造を表し、自然及び人工の両方である。血管 80 は、患者の身体内にある。血管 80 は、心臓血管構造、末梢血管構造、神経血管構造、腎臓血管構造を含む、患者の血管系の動脈又は静脈としての血管、及び / 又は身体内の任意の他の好適なルーメンである。例えば、血管内デバイス 110 は、限定はしないが、肝臓、心臓、腎臓、胆嚢、脾臓、肺を含む器官と、導管と、腸と、脳、硬膜嚢、脊髄及び末梢神経を含む神経系構造と、尿路と、心臓内の弁、心臓の室又は他の部分、及び / 或いは身体の他の系とを含む、任意の数の解剖学的ロケーション及び組織タイプを検査するために使用される。自然構造に加えて、血管内デバイス 110 は、限定はしないが、心臓弁、ステント、シャント、フィルタ及び他のデバイスなどの人工構造を検査するために使用される。血管 80 の壁は、血管 80 内を流体が通って流れるルーメン 82 を画定する。

20

【0031】

血管 80 は、身体部分内に位置する。血管 80 が腎動脈であるとき、患者身体部分は、腹部、腰部領域、及び / 又は胸部領域を含む。概して、血管 80 は、頭、首、胸、腹部、腕、鼠径部、脚などを含む、患者身体の任意の部分内に位置する。

30

【0032】

いくつかの実施形態では、血管内デバイス 110 は、カテーテル、ガイドワイヤ、又はガイドカテーテルなどの可撓性細長部材 170、或いは患者の血管 80 に挿入される他の長く、薄い可撓性の構造を備える。いくつかの実施形態では、血管 80 は、図 3 に示されている腎動脈 81 である。本開示の血管内デバイス 110 の図示された実施形態は、血管内デバイス 110 の外径を画定する、円形断面輪郭をもつ円筒形輪郭を有するが、他の事例では、血管内デバイスの全部又は一部分が、他の幾何学的断面輪郭 (例えば、卵形、矩形、正方形、楕円など) 又は非幾何学的断面輪郭を有する。いくつかの実施形態では、血管内デバイス 110 は、他の計器を受容及び / 又は案内するためにその長さの全部又は一部分に沿って延びるルーメンを備えても備えなくてもよい。血管内デバイス 110 がルーメンを備える場合、ルーメンは、血管内デバイス 110 の断面輪郭の中心と合わせられるか又はずらされる。

40

【0033】

血管内デバイス 110、又はその様々な構成要素は、非限定的な例として、プラスチック、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)、ポリエーテルブロックアミド (PEBA X)、熱可塑性物質、ポリイミド、シリコン、エラストマー、ステンレス鋼、チタン、ニチノールなどの形状記憶合金など、金属、及び / 又は他の生物学的に適合性がある材料を含む、様々な材料から製造される。加えて、血管内デバイスは、カテーテル、ガイド

50

ワイヤ、カテーテル及びガイドワイヤの組合せなどを含む、様々な長さ、直径、寸法、及び形状で製造される。例えば、いくつかの実施形態では、可撓性細長部材 170 は、約 15 cm ~ 155 cm に及ぶ長さを有するように製造される。特定の一実施形態では、可撓性細長部材 170 は、約 135 cm の長さを有するように製造される。いくつかの実施形態では、可撓性細長部材 170 は、約 0.35 mm ~ 2.67 mm (1 Fr ~ 8 Fr) に及ぶ外側横断寸法又は直径を有するように製造される。一実施形態では、可撓性細長部材 170 は、2 mm (6 Fr) 以下の横断寸法を有するように製造され、それにより、血管内デバイス 110 が患者の腎臓血管構造への挿入のために構成されることを可能にする。これらの例は、説明の目的で与えられるにすぎず、限定するものではない。概して、血管内デバイス 110 は、血管 80 の圧力及び断面積が血管 80 内から監視されるように、血管内デバイス 110 が患者の血管構造 (又は (1 つ又は複数の) 他の内部ルーメン) 内で移動されるようにサイズ決定及び成形される。

10

【0034】

いくつかの実施形態では、血管内デバイス 110 は、可撓性細長部材 170 の長さに沿って配設されたセンサー 202 とセンサー 204 とを備える。センサー 202、204 は、血管 80 内の状態に関するデータを収集し、特に、血管 80 内の圧力を監視するように構成される。更に、センサー 202、204 は、血管 80 内のセンサー 202、204 のロケーションにおける流体 (例えば、血液) の圧力を周期的に測定する。一例では、センサー 202、204 は、容量性圧力センサー、又は特に、容量性 MEMS 圧力センサーである。別の例では、センサー 202、204 は、圧電抵抗圧力センサーである。また別の例では、センサー 202、204 は、光学圧力センサーである。いくつかの事例では、センサー 202、204 は、それぞれ、Volcano Corporation から入手可能な、PrimeWire PRESTIGE (登録商標) 圧力ガイドワイヤ、PrimeWire (登録商標) 圧力ガイドワイヤ、並びに ComboWire (登録商標) XT 圧力及びフローガイドワイヤなど、市販の圧力監視要素において見つかるものと同様の又は同じ構成要素を備える。いくつかの実施形態では、血圧測定は、管を通過する脈波を識別するために使用される。センサー 202、204 は、第 1 の距離 D1 をおいて配設される。いくつかの実施形態では、距離 D1 は、0.5 cm から 10 cm までの固定距離である。いくつかの実施形態では、距離 D1 は、0.5 ~ 2 cm 内にある。距離 D1 は、脈波伝播速度 (PWV) の計算の際に使用される。

20

30

【0035】

センサー 202、204 は、血管内デバイス 110 の本体内に含まれている。センサー 202、204 は、血管内デバイス 110 の遠位部分の周りに円周方向に配設される。他の実施形態では、センサー 202、204 は、血管内デバイス 110 に沿って線形的に配設される。センサー 202、204 は、1 つ又は複数のトランスデューサ要素を備える。センサー 202 及び / 又はセンサー 204 は、血管内デバイス 110 の長さに沿って可動であり、及び / 又は血管内デバイス 110 の長さに沿って静止位置に固定される。センサー 202、204 は、血管内デバイス 110 のセンサーの平面アレイ又はさもなければ好適に成形されたアレイの一部である。いくつかの実施形態では、可撓性細長部材 170 の外径は、センサー 202、204 の外径に等しいか又はそれよりも大きい。いくつかの実施形態では、可撓性細長部材 170 及びセンサー 202、204 の外径は、約 1 mm に等しいか又はそれよりも小さく、これは、血管 80 内の圧力波測定に対する血管内デバイス 110 の影響を最小限に抑えるのを助ける。特に、腎動脈は、概して、約 5 mm の直径を有するので、血管内デバイス 110 の 1 mm 外径は、血管の 4 % 未満を塞ぐ。

40

【0036】

いくつかの実施形態では、センサー 202、204 の一方又は両方が、血管内デバイス 110 の一部でないことがある。例えば、センサー 204 は、別個の血管内デバイスに結合されてもよく、又は外部デバイスの一部でもよい。例えば、センサー 204 は、ガイドワイヤ又はカテーテルのうちの一方に結合され、センサー 202 は、ガイドワイヤ又はカテーテルのうちの他方に結合される。いくつかの事例では、センサー 202、204 のう

50

ちの一方を備える第1の血管内デバイスはガイドワイヤであり、センサー202、204のうちの他方を備える第2の血管内デバイスはカテーテルである。第1及び第2の血管内デバイスは、いくつかの実施形態では血管80内で隣り合わせに配置され得る。いくつかの実施形態では、ガイドワイヤは、カテーテルとガイドワイヤとが同軸であるように、少なくとも部分的に、カテーテルのルーメンを通して延び、そのルーメン内に配置され得る。2つのセンサーが同じデバイス上に配設されない場合、2つのセンサー間の距離は、外部超音波場の使用による、身体内の超音波トランスデューサの位置特定のための方法を用いて測定される。インターベンショナルツール、例えば、血管内デバイス110のセンサーを追跡することは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、PCT特許出願公開第WO201138698A1号において開示されている。

10

【0037】

処理システム130は、血管内デバイス110と通信している。例えば、処理システム130は、インターフェースモジュール120を通して、センサー202及び/又はセンサー204を備える、血管内デバイス110と通信する。プロセッサ140は、任意の数のプロセッサを備え、コマンドを送り、血管内デバイス110から応答を受信する。いくつかの実装形態では、プロセッサ140は、センサー202、204によって血管80内の圧力を監視することを制御する。特に、プロセッサ140は、特定の時間における圧力を測定するために、センサー202、204のアクティブ化を誘発するように構成される。センサー202、204からのデータが、処理システム130のプロセッサによって受信される。他の実施形態では、プロセッサ140は、血管内デバイス110から物理的に分離されるが、(例えば、ワイヤレス通信を介して)血管内デバイス110と通信している。いくつかの実施形態では、プロセッサは、センサー202、204を制御するように構成される。

20

【0038】

プロセッサ140は、センサーに指令すること並びにデータを受信及び処理することなど、論理関数を実行することが可能な電源ピン、入力ピン、及び出力ピンをもつ集積回路を備える。プロセッサ140は、マイクロプロセッサ、コントローラ、デジタル信号プロセッサ(DSP)、特定用途向け集積回路(ASIC)、フィールドプログラマブルゲートアレイ(FPGA)、或いは同等の個別又は集積論理回路のうちの任意の1つ又は複数を含む。いくつかの例では、プロセッサ140は、1つ又は複数のマイクロプロセッサ、1つ又は複数のコントローラ、1つ又は複数のDSP、1つ又は複数のASIC、或いは1つ又は複数のFPGA、並びに他の個別又は集積論理回路の任意の組合せなど、複数の構成要素を含む。本明細書でプロセッサ140にあるとされる機能は、ソフトウェア、ファームウェア、ハードウェア又はそれらの任意の組合せとして具現される。

30

【0039】

処理システム130は、1つ又は複数のプロセッサ、或いは機能の中でも、本明細書で説明される脈波伝播速度決定方法を実装するために、プログラマブルコード命令を実行するプログラマブルプロセッサユニットを備える。処理システム130は、コンピュータ及び/又は他のタイプのプロセッサベースデバイス内に組み込まれる。例えば、処理システム130は、コンソール、タブレット、ラップトップ、ハンドヘルドデバイス、或いは血管内デバイス110の動作を制御又は指示するための制御信号を生成するために使用される他のコントローラの一部である。いくつかの実施形態では、ユーザは、血管内デバイス110の動作をプログラム又は指示し、及び/或いはディスプレイ160の態様を制御する。いくつかの実施形態では、処理システム130は、ワイヤード及び/又はワイヤレス通信技法を介して、(例えば、インターフェースモジュール120なしに)血管内デバイス110と直接通信している。

40

【0040】

その上、いくつかの実施形態では、インターフェースモジュール120と処理システム130とは、連結され、及び/或いは同じシステム、ユニット、シャーシ、又はモジュールの一部である。インターフェースモジュール120と処理システム130とは一緒に、

50

ディスプレイ 160 上の画像としての表示のためにセンサーデータをアSEMBルし、処理し、レンダリングする。例えば、様々な実施形態では、インターフェースモジュール 120 及び / 又は処理システム 130 は、センサー 202、204 を構成するための制御信号を生成し、センサー 202、204 をアクティブ化するための信号を生成し、センサーデータの計算を実行し、センサーデータの増幅、フィルタ処理、及び / 又はアグリゲートを実行し、表示のための画像としてセンサーデータをフォーマットする。これらのタスクなどの割振りは、様々なやり方で、インターフェースモジュール 120 と処理システム 130 との間で分散される。特に、処理システム 130 は、血管 80 内の流体（例えば、血液）の脈波伝播速度を計算するために、受信された圧力データを使用する。インターフェースモジュール 120 は、処理システム 130 から血管内デバイス 110 への制御信号の送信、並びに血管内デバイス 110 から処理システム 130 への圧力データの送信を容易にするように構成された回路を備えることができる。いくつかの実施形態では、インターフェースモジュール 120 は、電力をセンサー 202、204 に供給することができる。いくつかの実施形態では、インターフェースモジュールは、処理システム 130 への送信より前に、圧力データの信号調整及び / 又は前処理を実行することができる。

10

【0041】

処理システム 130 は、患者上に配置された電極から心電計（ECG）データを取得するように構成された ECG コンソールと通信している。ECG 信号は、心臓の電氣的活動を表し、患者の心周期及び / 又はその部分を識別するために使用され得る。いくつかの事例では、処理システム 130 は、血管内デバイス 110 によって取得された圧力データが、心周期全体及び / 又はその一部分にわたって取得されるかどうかに基づいて、PWV を計算するために異なる式を利用することができる。ECG データは、心周期の部分の中でも、前、現在、及び次の（1つ又は複数の）心周期の始まり及び終わり、収縮期の始まり及び終わり、拡張期の始まり及び終わりを識別するために使用され得る。概して、（限定はしないが、P 波の開始、P 波のピーク、P 波の終了、PR 間隔、PR セグメント、QRS 群の始まり、R 波の開始、R 波のピーク、R 波の終了、QRS 群の終了（J 点）、ST セグメント、T 波の開始、T 波のピーク、及び T 波の終了を含む）ECG 信号の 1つ又は複数の識別可能な特徴が、心周期の関連部分を選択するために利用され得る。ECG コンソールは、Koninklijke Philips N.V. から入手可能な PageWriter 心拍動記録器システムなどの市販の ECG 要素において見つかる特徴と同様の又は同じ特徴を含む。

20

30

【0042】

様々な周辺デバイスが、処理システム 130 の入力及び出力機能を使用可能にするか又は改善する。そのような周辺デバイスは、必ずしも限定されとは限らないが、（マウス、ジョイスティック、キーボードなどの）標準入力デバイス、（プリンタ、スピーカー、プロジェクタ、グラフィカルディスプレイスクリーンなどの）標準出力デバイス、CD-ROM ドライブ、フラッシュドライブ、ネットワーク接続、及び処理システム 130 と血管内システム 100 の他の構成要素との間の電氣的接続を含む。非限定的な例として、処理システム 130 は、獲得された圧力データ、撮像データ、PWV 計算、及び / 又はそれらの組合せを表す、ディスプレイ 160 上の画像を生成するために、血管内デバイス 110 からの信号を操作する。そのような周辺デバイスはまた、血管内デバイス 110 及び / 又は処理システム 130 の一般的動作を可能にするためのプロセッサ命令を含んでいるソフトウェアをダウンロードするために、並びに、例えば、血管内デバイス 110 に結合された任意の補助デバイスの動作を制御するための動作を実行するためのソフトウェア実装プログラムをダウンロードするために使用される。いくつかの実施形態では、処理システム 130 は、広範囲の集中型又はリモート分散型データ処理方式において採用される複数の処理ユニットを備える。

40

【0043】

メモリ 150 は、例えば、読取り専用メモリ、ランダムアクセスメモリ、FRAM（登録商標）、又は NAND フラッシュメモリなど、半導体メモリである。メモリ 150 は、

50

プロセッサ 140 が、メモリ 150 に書き込み、そこから読み取るように、プロセッサ 140 及び関連するプロセッサとインターフェースする。例えば、プロセッサ 140 は、血管内デバイス 110 及び / 又はインターフェースモジュール 120 からデータを受信し、そのデータをメモリ 150 に書き込むように構成される。このようにして、一連のデータ読取値がメモリ 150 に記憶される。プロセッサ 140 は、メモリ 150 を消去又は上書きすること、メモリ 150 がいつ一杯であるかを検出すること、及び半導体メモリを管理することに関連する他の一般的な機能など、他の基本的なメモリ機能を実行することが可能である。

【0044】

図 2 は、本開示のいくつかの実施形態による、例示的な血管内システム 180 の図式の概略図である。血管内システム 180 は、第 3 のセンサー 206 を追加した、図 1 の血管内システム 100 と同様である。本明細書で説明される血管内システム 100、180 は、4 つ、5 つ、6 つ、又は他の数のセンサーを備えてもよい。センサーは、血管内デバイス 110 に沿って様々な順序で異なる距離のところに設置される。いくつかの実施形態では、センサー 206 は、第 1 のセンサー 202 から距離 D2 のところに配設される。センサー 202、204、206 はまた、図 2 に示されている配列及び順序以外の配列及び順序で設置されてもよい。センサー 206 は、センサー 202、204 と同様の機能を有し、血管 80 内の圧力を測定するために使用される。いくつかの実施形態では、センサー 206 は、血管 80 を通って進行する様々な脈波の進行方向を決定するために使用される。進行方向の決定は、後方に進行する脈波及び関連するデータの削除を可能にすることによって、PWV 決定の精度を向上させる。進行方向決定に関連する方法が、図 7 に関してより詳細に説明される。

【0045】

図 3 は、ヒトの腎臓解剖学的構造内に配設された図 1 の血管内デバイス 110 を示す。ヒトの腎臓解剖学的構造は、右及び左腎動脈 81 によって含酸素血液を供給される腎臓 10 を含み、右及び左腎動脈 81 は、腎臓口部 92 において腹大動脈 90 から分岐して、腎臓 10 の門部 95 に入る。腹大動脈 90 は、腎動脈 81 を心臓（図示せず）に接続する。脱酸素血液が、腎静脈 101 及び下大静脈 111 を介して腎臓 10 から心臓に流れる。詳細には、血管内デバイス 110 の可撓性細長部材 170 が、腹大動脈を通して左腎動脈 81 中に延びるように示されている。代替実施形態では、血管内デバイス 110 は、同様に下腎血管 115 を通って進行するようにサイズ決定及び構成される。詳細には、血管内デバイス 110 は、腹大動脈を通して左腎動脈 81 中に延びるように示されている。代替実施形態では、カテーテルは、同様に下腎血管 115 を通って進行するようにサイズ決定及び構成される。

【0046】

左及び右腎神経叢又は神経 121 は、それぞれ、左及び右腎動脈 81 を囲む。解剖学的に、腎神経 121 は、腎動脈 81 を囲む外膜組織内に 1 つ又は複数の神経叢を形成する。本開示では、腎神経は、腎臓 10 に及び / 又はそれから神経信号を伝える、個々の神経又は神経叢及び神経節として定義され、解剖学的に、腎動脈 81 の表面、腎動脈 81 が大動脈 90 から分岐する腹大動脈 90 の部分、及び / 又は腎動脈 81 の下分岐に位置する。神経叢に寄与する神経線維は、腹腔神経節、最下内臓神経、腎皮質神経節、及び大動脈神経叢から生じる。腎神経 121 は、それぞれの腎動脈と密接に関連してそれぞれの腎臓 10 の実体中に延びる。それらの神経は、腎臓 10 の血管、糸球体、及び尿細管への腎動脈の分岐に伴って分散される。各腎神経 121 は、概して、腎臓の門部 95 のエリアにおいて各それぞれの腎臓 10 に入るが、腎動脈 81、又は腎動脈 81 の分岐が腎臓 10 に入るロケーションを含む、任意のロケーションにおいて腎臓 10 に入る。

【0047】

適正な腎機能は、高血圧症状を回避するために、心臓血管ホメオスタシスの維持にとって不可欠である。ナトリウムの排泄は、適切な細胞外流体ボリューム及び血液ボリュームを維持し、動脈圧に対するこれらのボリュームの影響を最終的に制御することの鍵である

。安定状態の症状の下で、動脈圧は、尿排出量と水及びナトリウム摂取量との間で平衡を生じる圧力レベルまで上昇する。異常な腎機能により、腎神経121を通した腎臓の交感神経過剰刺激とともに発生する、過大な腎臓ナトリウム及び水保持が生じた場合、動脈圧は、ナトリウム排出量を摂取量に等しく維持するためのレベルまで増加する。高血圧患者では、ナトリウム摂取量と排出量との間の平衡は、部分的に、腎神経121を通した腎臓の交感神経刺激の結果として、高い動脈圧という犠牲を払って達成される。腎除神経は、腎臓10の遠心性及び求心性交感神経活動を遮断又は抑制することによって、高血圧の症状及び後遺症を緩和するのを助ける。

【0048】

いくつかの実施形態では、図1及び図2中の血管80は、図3の血管81に一致する腎血管であり、脈波伝播速度は腎動脈中で決定される。処理システム130は、腎動脈中の脈波伝播速度(PWV)を決定する。処理システム130は、腎動脈中の脈波伝播速度に基づいて腎除神経治療推奨を決定する。例えば、腎除神経から治療的に利益を得る可能性が高い又は可能性が低い患者が、PWVに基づいて選択される。その点において、少なくとも腎血管中の血液のPWVに基づいて、処理システム130は、腎除神経のための患者層別化を実行することができる。

10

【0049】

図4は、血管を通して進行する脈波に関連する圧力測定値のグラフ400である。グラフ400は、血管を通して進行する流体、例えば、血液の圧力曲線402を示す。水平軸404が時間を表し、垂直軸406が、水銀柱ミリメートルでの流体圧力を表す。例えば、グラフ400は、各々が(毎分約60回の心拍数に対応する)約1秒かかる、2つの完全な脈拍を示す。一例として、圧力曲線402は、特定の点、例えば、血管80内のセンサー202、204、206のロケーションにおける、時間に応じた脈波を表す。いくつかの実施形態では、脈波は、ピーク410、トラフ412、切痕(例えば、重複切痕)、最小値、最大値、値の変化、及び/又は(1つ又は複数の)認識可能なパターンを含む、圧力曲線402のいくつかの態様又は特性によって識別される。更に、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Solaら、Physiological Measurement、vol. 30、603~615ページ、2009年に記載されているように、脈波は、足から足(foot-to-foot)解析によって、又は脈拍波形からの脈拍到達時間の専用解析によって識別される。代替的に、相互相関解析、位相変換方法、最尤推定器、適応最小2乗平均フィルタ、平均2乗差関数、又は複数信号分類(MUSIC)アルゴリズムなど、時間遅延推定のためのより一般的な方法が、圧力波間の時間遅延の査定のために採用される。いくつかの実施形態では、(図2に示されている第1、第2、及び第3のセンサーなどの)圧力センサーが、圧力曲線402の存在及び形状を測定するように構成される。このデータは、血管80内の局所のPWVを決定するために使用される。随意に、PWV値は、次いで、腎除神経に適格又は不適格としての、高血圧をもつ患者の層別化のために使用される。

20

30

【0050】

図5A及び図5Bは、血管80内の圧力曲線を示すグラフと組み合わせられた、血管80内の例示的な血管内デバイス110の斜視図を示す。圧力曲線は、図4に関して説明されたように、血管80を通して進行する脈波に関連する。図5Aの例では、グラフ500は、圧力曲線502のピークが、時間T1において、点212においてセンサー202と整合されることを示す。図5Bは、後の時間T2における圧力曲線512のグラフ510を示し、ここで、 $T2 = T1 + T$ である。圧力曲線512のピークは、この点214において圧力センサー204と整合される。したがって、時間期間Tにおいて、脈波は、センサー202とセンサー204との間の距離D1を進行した。この距離D1を時間期間Tで除算することによって、PWVが計算される。すなわち、

40

【数 3】

$$PWV = \frac{D_1}{\Delta t}$$

であり、ここで、 D_1 は、第 1 の距離であり、 t は、脈波が第 1 のロケーションに達してから、その脈波が第 2 のロケーションに達するまでの時間の量である。例えば、血管内デバイス 110 は、2 cm の距離 D_1 をおいて配設されたセンサー 202、204 を備える。センサー 202 は、時間 $T = 0$ において脈波のトラフを検出する。センサー 204 は、時間 $T = 1 \text{ ms}$ において脈波のトラフを検出し、1 ms の時間期間 T をもたらす。PWV は、 D_1 を T で除算することによって計算され、 20 m/s ($.02 \text{ m} / .001 \text{ s} = 20 \text{ m/s}$) の PWV となる。図 5 A 及び図 5 B では、 T を決定するためにピーク圧力が示されているが、限定はしないが、ピーク、トラフ、切痕（例えば、重複切痕）、最小値（例えば、圧力、勾配など）、最大値（例えば、圧力、勾配など）、値の変化、及び / 又は（1 つ又は複数の）認識可能なパターンを含む、脈波の任意の識別可能な特徴又は部分が利用される。

10

【0051】

腎動脈 81 など、いくつかの血管の限られた長さにより、センサー 202、204 は、より良い精度を与えるために、高い周波数において圧力を測定するように構成される。例えば、PWV の計算において上記の例からのデータを使用しながら PWV の 90 % の精度を達成するために、血管内システム 100 は、 20 m/s と 18 m/s とを区別することが可能でなければならない。速さが 18 m/s である場合、脈波がセンサー 202 に到達してからセンサー 204 に到達するまでの時間期間 T は、 $(0.02 \text{ m}) / (18 \text{ m/s}) = 1.11 \text{ ms}$ である。したがって、これらの PWV 値を区別するために、血管内システム 100 は、1 ms の時間期間 T と 1.11 ms の時間期間 T とを区別すること、したがって、約 0.1 ms のオーダーで区別することが可能でなければならない。

20

【0052】

いくつかの既存の圧力ワイヤシステムは、十分な精度を達成するにはおそらくあまりに低い、 200 Hz の測定周波数（又は 5 ms ごとに 1 回の測定）を有する。しかしながら、血管内システム 100 は、 50 kHz 程度のサンプリング周波数（ 0.02 ms ごとに 1 回の測定）を達成することが可能であり、 0.1 ms の遅延が検出されることを可能にする。いくつかの実施形態では、血管内システム 100 は、その全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第 8,617,088 号に記載されているものなどの CMUT オン ASIC (CMUT-on-ASIC) 圧力センサーを使用する。好ましくは、第 1 の圧力センサー 202 及び第 2 の圧力センサー 204 のサンプリング周波数は 10 kHz 以上であり、より好ましくは、 20 kHz 以上であり、最も好ましくは、 40 kHz 以上である。いくつかの実施形態では、血管内システム 100 のサンプリング周波数は、 10 kHz から 80 kHz の間、 20 kHz から 70 kHz の間、又は 40 kHz から 60 kHz の間である。サンプリング周波数の他の範囲も可能である。

30

【0053】

図 6 は、血管内の 2 つの異なるロケーションにおける、血管を通過して進行する脈波に関連する 2 つの圧力測定値の比較を示す。グラフ 600 は、血管内の第 1 のロケーション P1 における、管を通過して進行する流体、例えば、血液の圧力曲線 602 を示し、グラフ 610 は、血管内の第 2 のロケーション P2 における流体の圧力曲線 604 を示す。いくつかの実施形態では、圧力曲線 602、604 は、第 1 のセンサー 202 及び第 2 のセンサー 204 などの圧力センサーによって測定される。

40

【0054】

いくつかの事例では、第 2 のロケーション P2 は、遠位であるか、又は第 1 のロケーションからの流体フローの下流にある。グラフ 600 及び 610 の水平軸 612 が時間を表し、垂直軸 614 が、水銀柱ミリメートルでの流体圧力を表す。図示のように、グラフ 6

50

00の圧力曲線602は時間T1において開始し、グラフ610の圧力曲線604は時間T2において開始し、ここで、 $T = T2 - T1$ は、圧力波が、グラフ600に関連する第1のロケーションからグラフ610に関連する第2のロケーションに進行するのにかかる時間期間を表す。このようにして、図6のグラフ600及び610は、管に沿って進行する脈波を示し、ここで、脈波は、第1の監視ロケーションと第2の監視ロケーションとの間を進行するのにT秒かかる。この時間期間Tは、図5A及び図5Bに関して説明されたように、血管80中の脈波のPWVを計算するために使用される。圧力曲線602、604は、ピーク、トラフ、勾配測定値、曲率、同様の形状をもつエリアなど、任意の数の態様によって比較されることが了解されよう。

【0055】

いくつかの実施形態では、圧力曲線602、604の位相は、所与の時間における第1のセンサー202の測定値と第2のセンサー204の測定値と間の圧力差を比較することによって識別される。例えば、圧力曲線602、604の到達の瞬間において、第1のセンサー202及び第2のセンサー204によって読み取られた圧力の差は0に近くなる。しかしながら、圧力曲線602、604の上り勾配中に、第1のセンサー202における圧力は、第2のセンサー204における圧力よりも高くなる。(センサー間の短い距離により)位相差は小さくなるが、上り勾配中の圧力曲線602、604の急な勾配のために、センサーの読み間の圧力差はより高くなる。圧力曲線602、604がセンサー202上でそのピークに近づくにつれて、圧力の差は、それが負値になるまで徐々に減少することになる。圧力曲線602、604の終了の近くで、圧力はセンサー202において緩やかに降下しており、これは、第1のセンサー202における圧力がセンサー204における圧力よりも低いことを意味する。センサーの読み間の差は、小さい負値を与えることになり、2つのセンサー間の位相差は小さくなる。

【0056】

いくつかの実施形態では、第1のセンサー202によって測定される圧力曲線602と第2のセンサー204によって測定される圧力曲線604とが同じ位相を有するように、第1のセンサー202及び第2のセンサー204のうちの1つ又は複数のアクティブ化が遅延される。圧力曲線602、604の位相を一致させるために必要とされる遅延は、次いで、PWVの計算の際に使用される。いくつかの実施形態では、圧力曲線602、604の位相は、第1のセンサー202と第2のセンサー204とを同時に作動させることと、センサー202からの圧力の読みとセンサー204からの圧力の読みとを比較することによって決定される。この方法は、第1のセンサー202の圧力の読みと第2のセンサー204の圧力の読みとの間の差が0になるときを識別することによって遅延を決定するステップを有する。いくつかの実施形態では、PWVは、圧力曲線の勾配、2つのロケーションにおいて測定された圧力間の差、及びセンサー間の距離D1から計算される。いくつかの実施形態では、第1のセンサー202及び第2のセンサー204のアクティブ化は、(図1及び図2に示されているように)インターフェースモジュール120又は処理システム130のうちの1つ又は複数によって制御され、これは、ある時間期間の間センサーのアクティブ化を遅延させることを含む。

【0057】

いくつかの実施形態では、図2及び図7に示されているように、第3のセンサー206も血管内デバイス110中に備えられる。センサー206は、圧力曲線602、604の位相がすべての3つのセンサー202、204、206にわたって同じになるように、選択的に誘発される。これは、圧力曲線602、604の差によるノイズが最小限に抑えられるので、PWV測定値の精度の増加を可能にする。

【0058】

いくつかの実施形態では、PWVは、心電図(ECG)又は血管80内に配設された1つ又は複数のセンサーの使用によって圧力曲線602、604をゲートすることによって決定される。ECG又は追加のセンサーは、図1及び図2に示されているように、別個のシステム、インターフェースモジュール120、又は処理システム130のうちの1つ又

10

20

30

40

50

は複数によって制御される。特に、脈波の速度は、ECG、又は大動脈圧センサーなどの追加のセンサーによって同期された圧力曲線602、604を解析することによって決定される。例えば、本明細書で説明されるように、ECG信号の1つ又は複数の特徴が、センサーによるデータ収集を誘発するために使用され得る。いくつかの実施形態では、圧力曲線602と圧力曲線604とは、それらの曲線を整合させるために、最良適合解析などの数学的解析を実行することによって同期され得る。処理システム130は、例えば、同期のために曲線602と曲線604とを整合させるために必要とされる量のオフセット時間を使用することができる。

【0059】

いくつかの事例では、インターフェースモジュール120、並びに処理システム130はタイマーを備えることができる。インターフェースモジュール120に通信することによって、処理システム130は、インターフェースモジュール120のタイマーをプロセッサタイマーと同期させることができる。更に、インターフェースモジュール120は、センサー202、204から受信された信号のサンプリングを行うことができ、サンプリングされたデータにタイムスタンプを含め、次いで、タイムスタンプを付けられたサンプリングされたデータを処理システム130に送ることができる。したがって、処理システム130によって受信された、血管内の圧力を監視することに関連する圧力データは、タイムスタンプを付けられ、処理システム130は、受信されたタイムスタンプに基づいてデータを同期させることができる。

【0060】

代替的に、インターフェースモジュール120の代わりに、センサー202、204は、サンプリングを実行し、サンプリングされたデータを処理システム130に送ることができる。血管内デバイス110は、センサー202、204のための1つ又は複数のタイマーを備えることができる。処理システム130は、血管内デバイス110に通信することによって、センサー202、204によるデータ収集をプロセッサタイマーと同期させることができる。したがって、センサー202、204によって取得されたデータはタイムスタンプを含むことができる。インターフェースモジュール120は、タイムスタンプを使用して、取得されたデータを同期させ、次いで、そのデータを処理システム130に送ることができる。別の例では、インターフェースモジュール120は、センサー202、204によって取得されたタイムスタンプを付けられたデータを、処理システム130に送ることができる。処理システム130は、受信されたタイムスタンプに基づいてデータを同期させることができる。

【0061】

図7は、血管80内の圧力曲線を示すグラフ700と組み合わせられた、分岐した血管内の例示的な血管内デバイス110の斜視図である。いくつかの実施形態では、脈波は、血管構造における接合部又は分岐部の存在を含む、様々な理由で血管80内で反射される。この反射は、脈波が血管80を通して異なる方向に進行することを引き起こし、これは、局所のPWV値の測定を妨害する。しかしながら、いくつかの実施形態では、血管内デバイス110は、3つ又はそれ以上のセンサー202、204、206を備え、センサー202、204、206は、それぞれロケーション212、214、及び216における圧力を監視することによって、後方に進行する脈波の識別及び除外を可能にする。特に、第3のセンサー206は、(圧力曲線712によって示される)後方に進行する脈波から、(圧力曲線702によって示される)前方に進行する脈波を分離するために使用される。いくつかの実施形態では、脈波の指向性を決定することは、各脈波の始まり及び終了を識別するために、3つ又はそれ以上のセンサー202、204、206からの圧力測定値を相関させることによって達成される。脈波の振幅も、指向性決定の際に使用される。例えば、圧力曲線712によって示される脈波などの後方に進行する脈波は、圧力曲線702によって示される脈波などの前方に進行する脈波よりも小さい振幅を有する。いくつかの実施形態では、前方に進行する脈波と、後方に進行する脈波との分離は、PWV計算の精度を改善する。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 2 】

図 8 は、脈波伝播速度 (P W V) を計算する方法 8 0 0 を示すフローチャートである。ステップ 8 0 2 において、方法 8 0 0 は、血管内デバイスを血管中に設置するステップを有する。いくつかの実施形態では、血管内デバイスは、図 1、図 2、図 5 A、図 5 B、及び図 7 に示されている血管内デバイス 1 1 0 である。管は、図 3 に示されている腎動脈 8 1 である。

【 0 0 6 3 】

ステップ 8 0 4 において、方法 8 0 0 は、血管内デバイス上に第 1 の距離をおいて配設された第 1 及び第 2 のセンサーをアクティブ化するステップを有する。いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 のセンサーは圧力センサーである。第 1 の距離は、P W V の計算の際に使用される。第 1 及び第 2 のセンサーは、カテーテル又はガイドワイヤなどの可撓性細長デバイスの遠位部分上に配設される。

【 0 0 6 4 】

ステップ 8 0 6 において、方法 8 0 0 は、第 1 の時間において第 1 のセンサーを用いて脈波の態様を測定するステップを有する。いくつかの実施形態では、この態様は、脈波のピーク、トラフ、勾配、脚部、又は他の特徴を含む。脈波は、第 1 の時間の前の時間期間の間、第 1 及び第 2 のセンサーを用いて局所の圧力を測定することによって識別される。これは、脈波全体の完全なビューを可能にし、血管中の脈波の時間長及び振幅の推定値を与える。

【 0 0 6 5 】

ステップ 8 0 8 において、方法 8 0 0 は、第 2 の時間において第 2 のセンサーを用いて脈波の態様を測定するステップを有する。ステップ 8 1 0 において、本方法は、第 1 の時間と第 2 の時間との間の差を計算するステップを有する。この差は、図 5 A、図 5 B、及び図 6 の T 時間期間と同様である。この計算は、第 1 及び第 2 のセンサーと通信しているコントローラによって行われる。いくつかの実施形態では、この態様は、脈波のピーク、トラフ、切痕 (例えば、重複切痕)、最小値、最大値、曲率、値の変化、(1 つ又は複数の) 認識可能なパターン、及び / 又は他の特徴を含む。

【 0 0 6 6 】

ステップ 8 1 2 において、方法 8 0 0 は、P W V を決定するために、第 1 の距離を第 1 の時間と第 2 の時間との間の差で除算するステップを有する。

【 0 0 6 7 】

ステップ 8 1 4 において、方法 8 0 0 は、P W V をディスプレイに出力するステップを随意に有する。このディスプレイは、図 1 及び図 2 に示されているディスプレイ 1 6 0 である。いくつかの実施形態では、P W V は、腎除神経が患者に対して有する潜在的効果を評価するために使用され、これは、腎除神経がおそらく有益である患者の選択を助ける。

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態では、方法 8 0 0 は、P W V に基づいて治療推奨を決定するステップを随意に有する。いくつかの事例では、臨床医は、算出された P W V 及び / 又は他の患者データに基づいて、治療推奨を決定する。いくつかの実施形態では、処理システムは、治療推奨を決定するために、P W V 及び / 又は他の患者データを評価する。そのような事例では、方法 8 0 0 は、治療推奨の視覚表示を出力するステップを有する。例えば、処理システムは、グラフィカル表現に関連するディスプレイデータをディスプレイデバイスに出力することができる。これは、特定の患者についての治療に関連する予測された利益を伝える、「不可 (P o o r)」、「可 (F a i r)」、「良 (G o o d)」、及び / 又は他の好適な言葉など、テキスト指示であり得る。他の事例では、治療推奨を表す数値のスコア、色分け、及び / 又は他のグラフィックスが、ディスプレイに出力され得る。治療は、いくつかの事例では腎除神経であり得る。方法 8 0 0 は、P W V に基づいて、1 人又は複数の患者を、腎除神経の結果としての予測された治療利益のそれぞれの程度に対応するグループに分類するステップを更に有することができる。方法 8 0 0 は、処理システムが、分類するステップのグラフィカル表現をディスプレイデバイスに出力するステップをも

10

20

30

40

50

有することができる。

【 0 0 6 9 】

図 9 は、PWV を計算する方法 9 0 0 を示すフローチャートである。ステップ 9 0 2 において、方法 9 0 0 は、血管内デバイスを血管中に設置するステップを有する。いくつかの実施形態では、血管内デバイスは、図 1、図 2、図 5 A、図 5 B、及び図 7 に示されている血管内デバイス 1 1 0 である。管は腎動脈 8 1 である。

【 0 0 7 0 】

ステップ 9 0 4 において、方法 9 0 0 は、血管内デバイス上に第 1 の距離をおいて配設された第 1 及び第 2 のセンサーをアクティブ化するステップを有する。いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 のセンサーは圧力センサーである。第 1 の距離は、PWV の計算の際に使用される。第 1 及び第 2 のセンサーは、カテーテル又はガイドワイヤなどの可撓性細長デバイスの遠位部分上に配設される。

10

【 0 0 7 1 】

ステップ 9 0 6 において、方法 9 0 0 は、第 1 の時間において第 1 のセンサーを用いて血管の圧力を測定するステップを有する。ステップ 9 0 8 において、方法 9 0 0 は、第 2 の時間において第 2 のセンサーを用いて血管の圧力を測定するステップを有する。

【 0 0 7 2 】

ステップ 9 1 0 において、方法 9 0 0 は、脈波及びその位相を識別するために、第 1 及び第 2 のセンサーの測定値を比較するステップを有する。いくつかの実施形態では、脈波は、測定値の解析と、ピーク、トラフ、勾配、又は他の特徴などの脈波の態様の識別とによって識別される。脈波は、第 1 の時間の前の時間期間の間、局所の圧力を測定することによって識別される。これは、脈波全体の完全なビューを可能にし、血管中の脈波の時間長及び振幅の推定値を与える。

20

【 0 0 7 3 】

ステップ 9 1 2 において、方法 9 0 0 は、第 1 及び第 2 のセンサーの脈波測定値が整合するように、第 2 のセンサーのアクティブ化を遅延期間だけ遅延させるステップを有する。いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 のセンサーのアクティブ化はコントローラによって制御される。

【 0 0 7 4 】

ステップ 9 1 4 において、方法 9 0 0 は、第 1 のセンサーと第 2 のセンサーとの間の第 1 の距離を遅延期間で除算することによって PWV を計算するステップを有する。ステップ 9 1 6 において、方法 9 0 0 は、PWV をディスプレイに出力するステップを随意に有する。このディスプレイは、図 1 及び図 2 に示されているディスプレイ 1 6 0 である。いくつかの実施形態では、PWV は、腎除神経が患者に対して有する潜在的効果を評価するために使用され、これは、腎除神経がおそらく有益である患者の選択を助ける。

30

【 0 0 7 5 】

図 1 0 は、PWV を計算する方法 1 0 0 0 を示すフローチャートである。ステップ 1 0 0 2 において、方法 1 0 0 0 は、血管内デバイスを血管中に設置するステップを有する。いくつかの実施形態では、血管内デバイスは、図 2 及び図 7 に示されている血管内デバイス 1 1 0 である。管は腎動脈 8 1 である。

40

【 0 0 7 6 】

ステップ 1 0 0 4 において、方法 1 0 0 0 は、血管内デバイス上に配設された第 1、第 2、及び第 3 のセンサーをアクティブ化するステップを有する。いくつかの実施形態では、第 1、第 2 及び第 3 のセンサーは圧力センサーである。第 1 の距離は、PWV の計算の際に使用される。第 1、第 2、及び第 3 のセンサーは、カテーテル又はガイドワイヤなどの可撓性細長デバイスの遠位部分上に配設される。いくつかの実施形態では、第 1、第 2、及び第 3 のセンサーの各々は、他のセンサーから等しい距離のところに配設される。

【 0 0 7 7 】

ステップ 1 0 0 6 において、方法 1 0 0 0 は、第 1 の時間において第 1 のセンサーを用いて管の圧力を測定するステップを有する。ステップ 1 0 0 8 において、方法 1 0 0 0 は

50

、第 2 の時間において第 2 のセンサーを用いて管の圧力を測定するステップを有する。ステップ 1 0 1 0 において、方法 1 0 0 0 は、第 3 の時間において第 3 のセンサーを用いて管の圧力を測定するステップを有する。

【 0 0 7 8 】

ステップ 1 0 1 2 において、方法 1 0 0 0 は、脈波及びその進行方向（例えば、後方又は前方）を識別するために、第 1、第 2、及び第 3 のセンサーの測定値を比較するステップを有する。ステップ 1 0 1 4 において、方法 1 0 0 0 は、収集されたデータから後方に進行する脈波を識別し、除外するステップを有する。

【 0 0 7 9 】

ステップ 1 0 1 6 において、方法 1 0 0 0 は、第 1 のセンサー、第 2 のセンサー、及び / 又は第 3 のセンサー間の距離を、第 1 の時間、第 2 の時間、及び / 又は第 3 の時間の間の時間差で除算することによって、PWV を計算するステップを有する。一実施形態では、3 つのセンサーは、脈波伝播速度のより良い決定と、前方波と後方波とを区別することの両方のために使用され得る。ステップ 1 0 1 8 において、方法 1 0 0 0 は、PWV をディスプレイに出力するステップを随意に有する。このディスプレイは、図 1 及び図 2 に示されているディスプレイ 1 6 0 である。いくつかの実施形態では、PWV は、腎除神経が患者に対して有する潜在的効果を評価するために使用され、これは、腎除神経がおそらく有益である患者の選択を助ける。

【 0 0 8 0 】

本開示によって包含される実施形態が、上記で説明された特定の例示的な実施形態に限定されないことを、当業者は理解されよう。その点において、例示的な実施形態が図示及び説明されたが、広範囲の修正、変更、及び置換が上記の開示において企図される。そのような変形は、本開示の範囲から逸脱することなしに上記に対して行われることを理解されたい。したがって、添付の特許請求の範囲が、広く、本開示に従う様式で解釈されることが適切である。

10

20

【図 1】

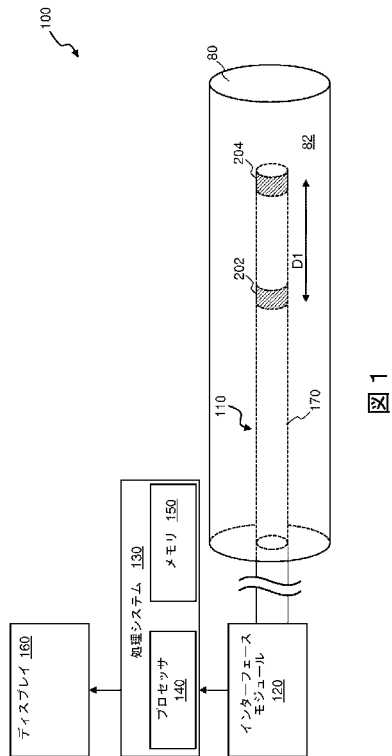


図 1

【図 2】

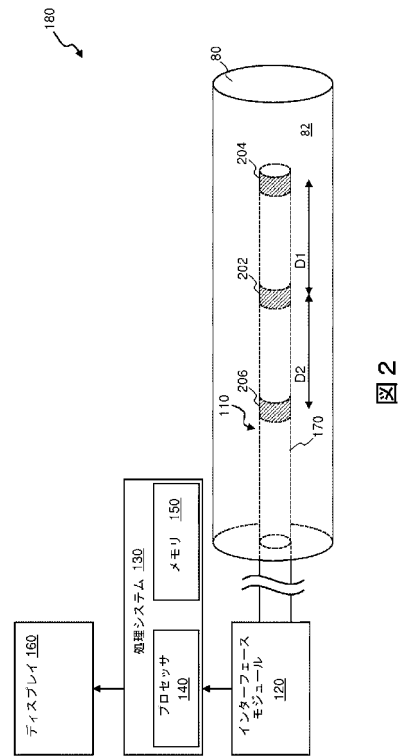


図 2

【図 3】

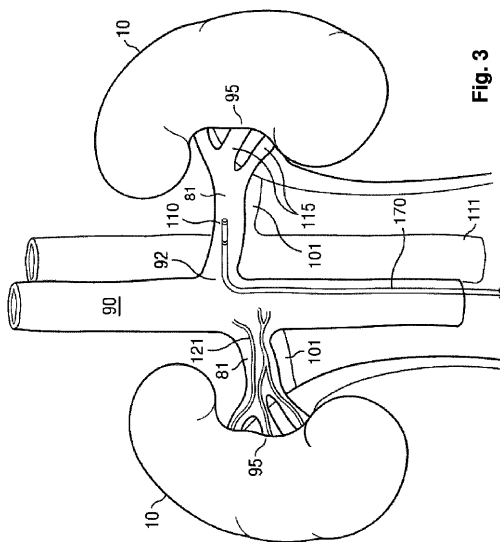


Fig. 3

【図 4】

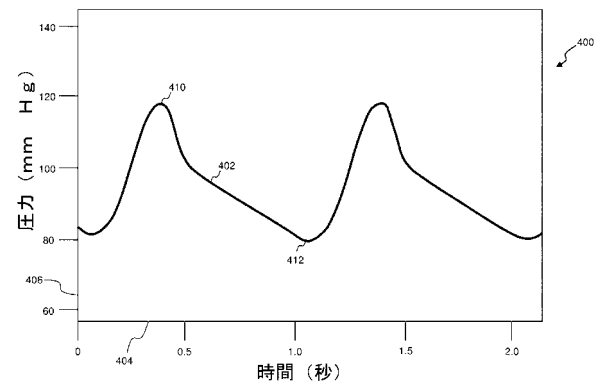


図 4

【図 5 A】

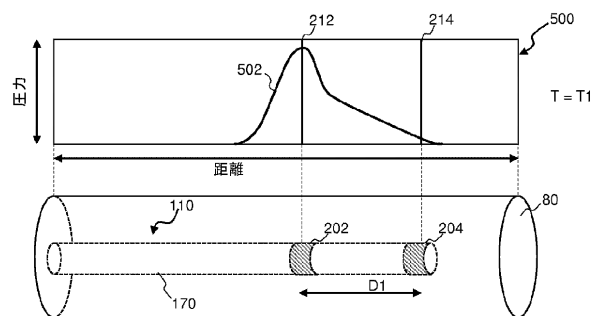


図 5 A

【図 5 B】

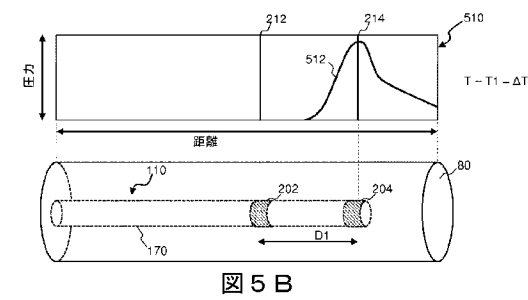


図 5 B

【図 6】

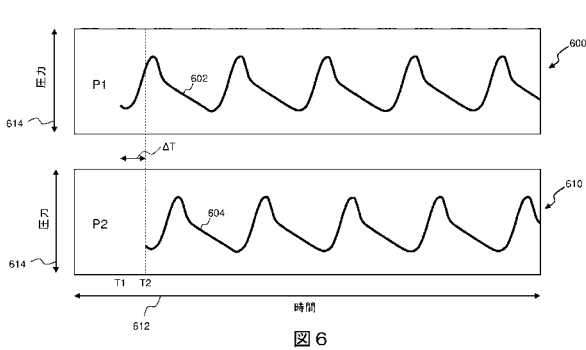


図 6

【図 8】

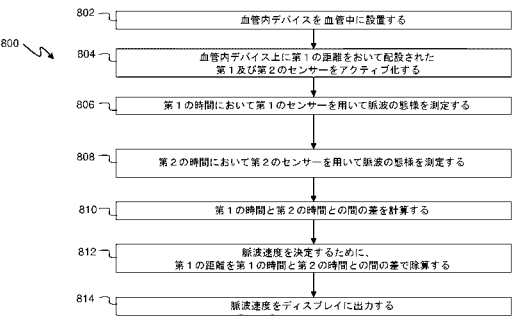


図 8

【図 7】

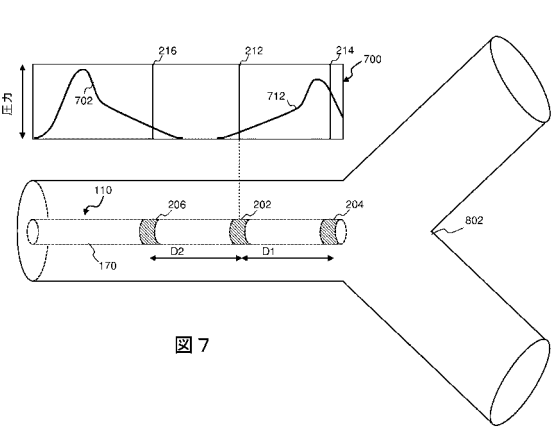


図 7

【図 9】

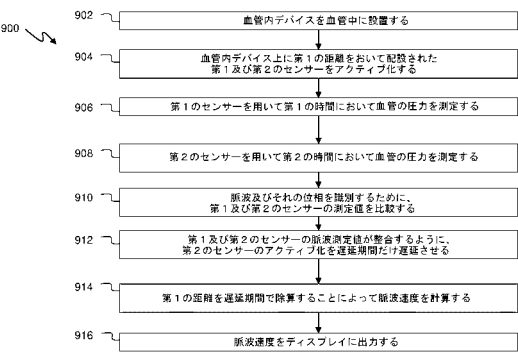


図 9

【図 10】

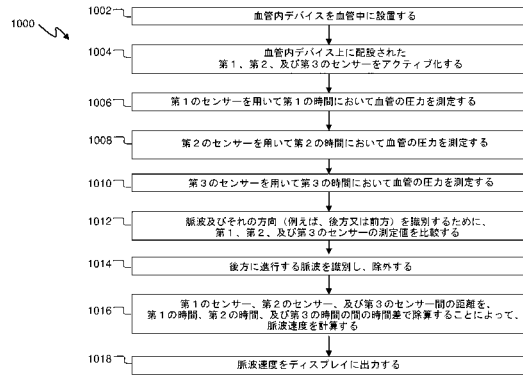


図 10

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/062092

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61B5/021 A61B5/0215
ADD. A61B5/00

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	US 2014/012133 A1 (SVERDLIK ARIEL [IL] ET AL) 9 January 2014 (2014-01-09)	1,9
Y	paragraph [0008] paragraph [0160] - paragraph [0172]	2-8, 10-17
Y	US 2005/121734 A1 (DEGERTEKIN F L [US] ET AL) 9 June 2005 (2005-06-09)	2,10
Y	paragraph [0028] - paragraph [0037] figures 1-3	
Y	US 2010/113949 A1 (SATHYANARAYANA SHASHIDHAR [US]) 6 May 2010 (2010-05-06)	3,4,11, 12,14,15
A	paragraph [0022] - paragraph [0024] paragraph [0041] - paragraph [0043] paragraph [0046] figures 1,6A-B,8	5,13
	----- -/-	

☒ 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

3 August 2017

Date of mailing of the international search report

10/08/2017

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/EP2017/062092

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	W0 99/34724 A2 (FLORENCE MEDICAL LTD [IL]; DGANY ELHANAN [IL]; NOSKOWICZ SIMON HENRI []) 15 July 1999 (1999-07-15)	8
A	page 24, line 15 - page 26, line 25 page 28, line 9 - line 17 page 37, line 12 - page 40, line 23 figures 1-3,8,10,11	3-5, 11-13
Y	----- CHIU Y C ET AL: "Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms", AMERICAN HEART JOURNAL, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 121, no. 5, 1 May 1991 (1991-05-01), pages 1460-1470, XP022900082, ISSN: 0002-8703, DOI: 10.1016/0002-8703(91)90153-9 [retrieved on 1991-05-01]	5,13
A	page 1461, left-hand column, paragraph 3 page 1461, right-hand column, paragraph 2 - paragraph 3	3,4,8, 11,12
Y	----- P LURZ ET AL: "Aortic pulse wave velocity as a marker for arterial stiffness predicts outcome of renal sympathetic denervation and remains unaffected by the intervention", EUROPEAN HEART JOURNAL, vol. 36, no. Suppl. 1, 1 August 2015 (2015-08-01), page 387, XP055329401, GB ISSN: 0195-668X, DOI: 10.1093/eurheartj/ehv399 abstract	6,7,16, 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/062092

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2014012133 A1	09-01-2014	NONE	
US 2005121734 A1	09-06-2005	US 2005121734 A1 WO 2005046443 A2	09-06-2005 26-05-2005
US 2010113949 A1	06-05-2010	US 2006058653 A1 US 2010113949 A1 WO 2006023924 A1	16-03-2006 06-05-2010 02-03-2006
WO 9934724 A2	15-07-1999	AU 1781699 A WO 9934724 A2	26-07-1999 15-07-1999

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, DJ, 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, KH, KN, KP, KR, KW, 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

(72)発明者 シオ チャールズ フレデリク

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5

(72)発明者 ファン デル ホルスト アーエン

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5

(72)発明者 キューネン マールテン ペトルス ヨセフ

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5

Fターム(参考) 4C017 AA08 AB10 AC03 BB02 BC11 BD04 CC02 EE01 FF05