



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108290044 B

(45) 授权公告日 2021.08.27

(21) 申请号 201680069564.8

张仪

(22) 申请日 2016.09.30

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

(65) 同一申请的已公布的文献号

代理人 王小衡 任庆威

申请公布号 CN 108290044 A

(43) 申请公布日 2018.07.17

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

A61B 5/00 (2006.01)

62/236,416 2015.10.02 US

A61B 5/0538 (2021.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61B 5/287 (2021.01)

2018.05.28

A61B 5/367 (2021.01)

A61N 1/365 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/US2016/054682 2016.09.30

US 2010030292 A1,2010.02.04

(87) PCT国际申请的公布数据

US 2010030292 A1,2010.02.04

W02017/059202 EN 2017.04.06

US 2012089040 A1,2012.04.12

(73) 专利权人 心脏起搏器股份公司

CN 104661588 A,2015.05.27

地址 美国明尼苏达州

CN 102176861 A,2011.09.07

(72) 发明人 普拉莫德辛格·希拉辛格·塔库尔

EP 1555937 A1,2005.07.27

维克多利亞·A·艾沃瑞纳 安琪

审查员 何焕文

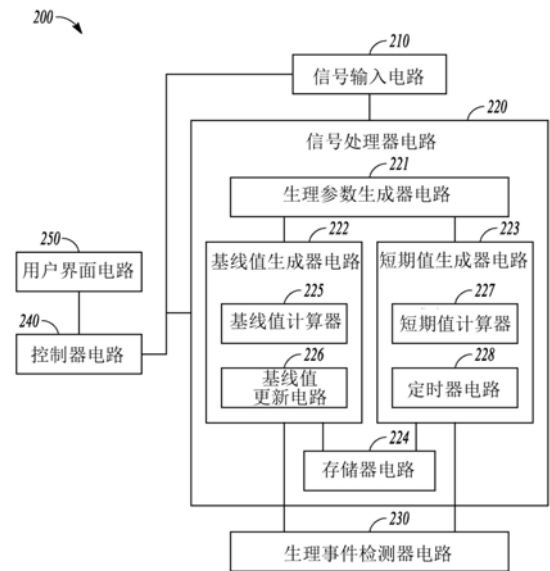
权利要求书2页 说明书17页 附图11页

(54) 发明名称

恶化心力衰竭的预测

(57) 摘要

描述了用于检测心脏状况(诸如指示恶化心力衰竭的事件)的系统和方法。系统可以包括传感器电路,其用于感测生理信号、将生理信号的一个或多个第一信号部分转换为一个或多个基线值、并将生理信号的一个或多个第二信号部分转换成与相应定时信息相关联的短期值。该系统可以使用一个或多个短期值与一个或多个基线值之间的相对差值的加权组合来生成心脏状况指示符。加权可以包括根据一个或多个第二信号部分的定时确定的一个或多个权重因子。系统可以输出心脏状况指示符随时间推移的进展的指示,或者根据心脏状况指示符递送治疗。



1. 一种用于检测心脏状况的系统,包括:

包括感测放大器电路的信号输入电路,所述信号输入电路用于接收从患者感测到的至少一个生理信号;

存储器电路;

基线值生成器电路,其被耦合到所述信号输入电路和所述存储器电路,所述基线值生成器电路被配置为在一个或多个第一持续时间期间使用接收到的至少一个生理信号的一个或多个第一信号部分生成一个或多个基线值,并且将所述一个或多个基线值存储在存储器电路中;

短期值生成器电路,其被耦合到所述信号输入电路和所述存储器电路,所述短期值生成器电路被配置为在一个或多个第二持续时间期间使用接收到的至少一个生理信号的一个或多个第二信号部分生成一个或多个短期值,并且将所述一个或多个短期值存储在所述存储器电路中;

比较器电路,其被耦合到所述存储器电路或被耦合到所述基线值生成器电路和所述短期值生成器电路两者,所述比较器电路被配置为确定所述一个或多个短期值与所述一个或多个基线值之间的差值;和

心脏状况检测器电路,其被耦合到所述比较器电路,所述心脏状况检测器电路被配置为使用所述一个或多个短期值与所述一个或多个基线值之间的差值的加权组合来确定心脏状况指示符,其中加权包括根据所述一个或多个第一信号部分或所述一个或多个第二信号部分的定时确定的一个或多个权重因子;

其中所述心脏状况检测器电路包括被配置为计算检测指数的累加器电路,所述检测指数是来自所述权重因子分别缩放的基线值的短期值的偏差的加权和,其中计算偏差的加权和,使得所有偏差在所述累加器电路处被累加,而不管相对于对应的基线的短期值。

2. 根据权利要求1所述的系统,还包括被耦合到所述心脏状况检测器电路的输出电路,所述输出电路被配置为生成所述心脏状况指示符的人类可感知的呈现。

3. 根据权利要求1或2中任一项所述的系统,其中,所述心脏状况检测器电路被配置成使用所述一个或多个短期值与所述一个或多个基线值之间的差值的线性组合来确定所述心脏状况指示符,所述差值通过相应权重因子被缩放。

4. 根据权利要求1或2中任一项所述的系统,其中,所述一个或多个权重因子被确定为所述一个或多个第二信号部分的定时与参考时间之间的时间间隔的衰减函数。

5. 根据权利要求4所述的系统,其中,所述衰减函数包括指数衰减函数、逻辑衰减函数、对数衰减函数、线性衰减函数或分段线性衰减函数中的至少一个。

6. 根据权利要求1或2中任一项所述的系统,其中,所述短期值生成器电路被配置为使用经过参考时间的所述一个或多个第二信号部分生成所述一个或多个短期值。

7. 根据权利要求1或2中任一项所述的系统,其中,所述基线值生成器电路被配置为使用接收到的至少一个生理信号的所述一个或多个第一信号部分的统计测量结果来生成所述一个或多个基线值。

8. 根据权利要求1或2中任一项所述的系统,其中,所述短期值生成器电路被配置为使用接收到的至少一个生理信号的所述一个或多个第二信号部分的统计测量结果来生成所述一个或多个短期值。

9. 根据权利要求1或2中任一项所述的系统,还包括被耦合至所述比较器电路的选择器电路,其中:

所述选择器电路被配置为使用所述一个或多个短期值与所述一个或多个基线值之间的差值来选择所述一个或多个短期值的子集;以及

心脏状况检测器电路被配置为仅使用所选择的一个或多个短期值的子集来确定心脏状况指示符。

10. 根据权利要求1或2中任一项所述的系统,其中,从所述患者感测到的所述至少一个生理信号对应于阻抗信号、胸部阻抗信号、心音信号、活动信号、呼吸信号或压力信号。

11. 根据权利要求1或2中任一项所述的系统,其中,从所述患者感测到的所述至少一个生理信号对应于S3心音的强度。

12. 根据权利要求1或2中任一项所述的系统,其中,所述基线值生成器电路被配置为生成初始基线值,并且通过使用接收到的至少一个生理信号的第三部分更新所述初始基线值针对所述一个或多个短期值中的每个短期值来生成对应的基线值。

13. 根据权利要求1或2中任一项所述的系统,其中,所述心脏状况检测器电路被配置为确定所述心脏状况指示符随时间的进展、未来心力衰竭代偿失调事件的可能性或心力衰竭状态指示符。

14. 根据权利要求1或2中任一项所述的系统,还包括被配置为感测来自所述患者的所述生理信号的生理传感器。

15. 根据权利要求1或2中任一项所述的系统,还包括被配置为响应于所述心脏状况指示符向所述患者递送治疗的治疗电路。

恶化心力衰竭的预测

[0001] 优先权要求

[0002] 本申请基于35U.S.C.§119(e)要求于2015年10月2日提交的美国临时专利申请序列号62/236,416的优先权的权益,其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本文档大体涉及医疗装置,并且更具体地涉及用于检测和监视指示出充血性心力衰竭恶化的事件的系统、装置和方法。

背景技术

[0004] 充血性心力衰竭(CHF或HF)是主要的健康问题,并且仅在美国就影响许多人。CHF患者可能患有心肌减弱的心脏增大,导致了不充足的血液输出。尽管CHF通常是一种慢性病,但其可能会突然发生。它可以影响左心脏、右心脏或心脏的两侧。如果CHF影响左心室,则控制左心室收缩的信号被延迟,并且左心室和右心室不会同时收缩。左心室和右心室的非同时收缩进一步降低了心脏的泵送效率。

[0005] 在许多CHF患者中,升高的肺血管压力会随着时间的推移导致肺内积液。积液可以在HF恶化(诸如HF代偿失调的发作)之前或与其同时发生。HF代偿失调可表征为肺或外周的水肿、减小的心脏输出、以及诸如疲劳、呼吸短促等症状。

发明内容

[0006] 频繁监视CHF患者并及时检测胸部积液或指示HF代偿失调状态的其他事件可有助于防止CHF患者中HF的恶化,因此降低与HF住院相关的成本。此外,鉴别发生未来HF恶化事件风险升高的患者可帮助确保及时治疗,从而改善预后和患者结果。识别并安全管理有未来HF事件风险的患者可以避免不必要的医疗干预并降低医疗成本。

[0007] 流动式医疗装置可用于监视HF患者并检测HF代偿失调事件。这种流动式医疗装置的示例可以包括可植入医疗装置(IMD)、皮下医疗装置、可穿戴医疗装置或其他外部医疗装置。流动式医疗装置可以包括生理传感器,其可以被配置为感测心脏的电活动和机械功能。流动式医疗装置可以将诸如电刺激的治疗递送至目标组织或器官,以便恢复或改善心脏功能。这些装置中的一些可以诸如使用经胸阻抗或其他传感器信号提供诊断特征来检测疾病或疾病状况。例如,由于流体的电阻率低于肺中空气的电阻,因此肺内积液会降低经胸阻抗。肺内积液也会刺激肺系统,并导致潮气量减少和呼吸频率增加。

[0008] 诸如通过检测诸如增加的胸腔积液的沉淀事件而进行的未来的HF代偿失调事件的预测可以基于来自参考信号的检测到的传感器信号(诸如胸阻抗信号)的变化。HF代偿失调预测器的期望性能可以包括高灵敏度、高特异性或高阳性预测值(PPV)中的一种或多种。灵敏度可以被表示为由检测方法正确识别出的实际HF代偿失调事件的百分比。特异性可以被表示为通过检测方法被正确识别为非HF代偿失调事件的实际非HF代偿失调事件的百分比。如检测方法所声明的,PPV可以被表示为检测到的HF代偿失调事件的百分比,其是实际

的HF代偿失调事件。高灵敏度可以有助于确保对即将发生HF代偿失调的患者进行及时干预,而高特异性和高PPV可以有助于避免不必要的干预并由于误报造成的医疗费用的增加。

[0009] HF代偿失调检测可能受多种因素影响,包括生理传感器或生理信号的选择。例如,使用生理传感器的检测器可以在一名患者中提供HF代偿失调事件检测的期望准确度,但是在另一名患者中较不敏感或较不特异。此外,使用特定传感器信号的检测器的性能可能随时间改变,诸如由于患者的疾病进展、新的医疗状况的进展或归因于患者的生理反应或环境噪声的其他混杂因素。可以使用诸如信号滤波或平滑的技术来生成较少噪声的参考传感器信号,使得传感器信号相对于参考信号的改变可以更可靠地预测未来的HF代偿失调事件。然而,信号滤波或平滑在某些情况下可能无效,并且可能不会生成HF代偿失调的可靠且准确检测,诸如当混杂事件或噪声干扰导致传感器信号在一个方向上长时间且持续变化时(这也被称为随时间的信号漂移)。另一方面,HF代偿失调发作也可能发生在一个或多个传感器信号的局部、快速和急剧变化之前。如果这种特征信号形态没有得到适当保存,则可能会使HF代偿失调检测器的性能变坏,诸如导致对检测HF代偿失调事件的灵敏度较低。至少考虑到这些问题,本发明人已经认识到在CHF患者中改善HF代偿失调事件检测仍然是相当需要的。

[0010] 该文献除了其他以外讨论了用于检测心脏状况(诸如指示恶化HF的事件)的系统和方法。系统可以包括传感器电路,其用于感测生理信号、将生理信号的一个或多个第一信号部分转换为相应的一个或多个基线值、并且将生理信号的一个或多个第二信号部分转换为与相应的定时信息相关联的相应的短期值。该系统可以使用一个或多个短期值与对应的一个或多个基线值之间的相对差值的加权组合来生成心脏状况指示符。加权可以包括根据一个或多个第二信号部分的定时确定的权重因子。系统可以输出心脏状况指示符随时间推移的进展(progression)的指示,或根据心脏状况指示符递送治疗。

[0011] 在示例1中,系统可以包括:信号输入电路,其可以接收从患者感测到的至少一个生理信号;存储器电路;基线值生成器电路;短期值生成器电路;比较器电路;和心脏状况检测器电路。基线值生成器电路可以被耦合到信号输入电路和存储器电路。基线值生成器电路可以在一个或多个第一持续时间期间使用接收到的至少一个生理信号的一个或多个第一信号部分来生成一个或多个基线值,并且将一个或多个基线值存储在存储器电路中。短期值生成器电路可以被耦合到信号输入电路和存储器电路。短期值生成器电路可以在一个或多个第二持续时间期间使用接收到的至少一个生理信号的一个或多个第二信号部分来生成一个或多个短期值,并且将一个或多个短期值存储在存储器电路中。一个或多个短期值可以与相应定时相关联。比较器电路可以被耦合到存储器电路或被耦合到基线值生成器电路和短期值生成器电路两者。比较器电路可以确定一个或多个短期值与一个或多个基线值之间的差值。心脏状况检测器电路可以被耦合到比较器电路以使用一个或多个短期值与一个或多个基线值之间的差值的加权组合来确定心脏状况指示符。加权包括根据一个或多个第一信号部分或一个或多个第二信号部分的定时确定的一个或多个权重因子。

[0012] 示例2可以包括或者可以可选地与示例1的主题结合以可选地包括被耦合到心脏状况检测器电路的输出电路,所述输出电路被配置为生成心脏状况指示符的人类可感知的呈现。

[0013] 示例3可以包括或者可以可选地与示例1或示例2的一个或任何组合的主题相结合

以包括心脏状况检测器电路,其可以使用所述一个或多个短期值和所述一个或多个基线值之间的差值的线性组合来确定心脏状况指示符,所述差值通过相应的权重因子被缩放。

[0014] 示例4可以包括或者可以可选地与示例1至3中的一个或任何组合的主题组合以包括被确定为一个或多个第二信号部分的定时和参考时间之间的时间间隔的衰减函数的一个或多个权重因子。

[0015] 示例5可以包括或者可以可选地与示例4的主题组合以可选地包括衰减函数,该衰减函数可以包括指数衰减函数、逻辑衰减函数、对数衰减函数,线性衰减函数或分段线性衰减函数中的至少一个。

[0016] 示例6可以包括或者可以可选地与示例1至5中的一个或任何组合的主题组合以包括短期值生成器电路,其可以使用经过 (proceed) 了参考时间的一个或多个第二信号部分来生成一个或多个短期值。

[0017] 示例7可以包括或者可以可选地与示例1至6中的一个或任何组合的主题组合以包括基线值生成器电路,其可以使用接收到的至少一个生理信号的一个或多个第一信号部分的统计测量结果来生成一个或多个基线值。

[0018] 示例8可以包括或者可以可选地与示例1至7的一个或任何组合的主题组合以包括短期值生成器电路,其可以使用接收到的至少一个生理信号的一个或多个第二信号部分的统计测量结果生成一个或多个短期值。

[0019] 示例9可以包括或者可以可选地与示例1至8中的一个或任何组合的主题组合以包括被耦合到比较器电路的选择器电路。选择器电路可以使用一个或多个短期值与一个或多个基线值之间的差值来选择一个或多个短期值的子集。心脏状况检测器电路可以仅使用所选择的一个或多个短期值的子集来确定心脏状况指示符。

[0020] 示例10可以包括或者可以可选地与示例1至9中的一个或任何组合的主题组合以包括至少一个生理信号,其对应于阻抗信号、胸部阻抗信号、心音信号、活动信号、呼吸信号或压力信号。

[0021] 示例11可以包括或者可以可选地与示例1至10中的一个或任何组合的主题组合以包括对应于S3心音的强度的至少一个生理信号。

[0022] 示例12可以包括或者可以可选地与示例1至11中的一个或任何组合的主题组合以包括基线值生成器电路,其可以生成初始基线值并且可以通过使用接收到的至少一个生理信号的第三部分更新初始基线值来针对一个或多个短期值中的每个确定对应的基线值。

[0023] 示例13可以包括或者可以可选地与示例1至12的一个或任何组合的主题组合以包括心脏状况检测器电路,其可以确定心脏状况指示符随时间推移的进展、未来心力衰竭代偿失调事件的可能性或心力衰竭状态指示符。

[0024] 示例14可以包括或者可以可选地与示例1至13中的一个或任何组合的主题组合以包括能够感测来自患者的生理信号的生理传感器。

[0025] 示例15可以包括或者可以可选地与示例1至14中的一个或任何组合的主题组合以包括被配置为响应于心脏状况指示符向患者递送治疗的治疗电路。

[0026] 在示例16中,一种方法可以包括以下步骤:使用生理传感器感测来自患者的至少一个生理信号;在一个或多个第一持续时间期间使用感测到的至少一个生理信号的一个或多个第一信号部分生成一个或多个基线值;在一个或多个第二持续时间期间使用感测到的

至少一个生理信号的一个或多个第二信号部分生成一个或多个短期值;计算所述一个或多个短期值与所述一个或多个基线值之间的差值;使用所述一个或多个短期值与所述一个或多个基线值之间的差值的加权组合确定心脏状况指示符,其中所述加权包括根据所述一个或多个第一信号部分或一个或多个第二信号部分的定时确定的一个或多个权重因子。

[0027] 示例17可以包括或者可以可选地与示例16的主题组合以可选地包括生成心脏状况指示符的人类可感知的呈现。

[0028] 示例18可以包括或者可以可选地与示例16的主题组合以可选地包括:使用一个或多个短期值与一个或多个基线值之间的差值的线性组合来确定心脏状况指示符,该差值由相应的权重因子缩放。

[0029] 示例19可以包括或者可以可选地与示例16的主题组合以可选地包括:将一个或多个权重因子确定为一个或多个第二信号部分的定时和参考时间之间的时间间隔的衰减函数。衰减函数可以包括指数衰减函数、逻辑衰减函数、对数衰减函数、线性衰减函数或分段线性衰减函数中的至少一个。

[0030] 示例20可以包括或者可以可选地与示例16的主题组合以可选地包括使用一个或多个短期值和一个或多个基准值之间的差值来选择一个或多个短期值的子集的步骤。可以仅使用用于确定心脏状况指示符的选定的一个或多个短期值的子集来确定心脏状况指示符。

[0031] 示例21可以包括或者可以可选地与示例16的主题组合以可选地包括:感测对应于阻抗信号、胸部阻抗信号、心音信号、活动信号、呼吸信号或压力信号的至少一个生理信号。

[0032] 示例22可以包括或者可以可选地与示例16的主题组合以可选地包括使用心脏状况指示符来确定心脏状况指示符随时间的进展、未来心力衰竭代偿失调事件的可能性、或心力衰竭状态指示符。

[0033] 示例23可以包括或者可以可选地与示例16的主题相结合以可选地包括:响应于心脏状况指示符,使用治疗电路向患者递送治疗。

[0034] 本概述是本申请的一些教导的概述,并且不意图成为本主题的排他或穷举处理。关于本主题的进一步细节在详细描述和所附权利要求中被找到。本领域技术人员在阅读和理解下面的详细描述并查看形成其一部分的附图(其中的每个不被视为具有限制意义)时,本公开的其它方面将是显而易见的。本公开的范围由所附权利要求及其法定等同物限定。

附图说明

[0035] 在附图中通过示例的方式示出了各种实施例。这样的实施例是说明性的而不意图成为本主题的穷举或排他性实施例。

[0036] 图1大体示出了心律管理(CRM)系统和在其中CRM系统进行操作的环境的一部分的示例。

[0037] 图2大体示出了目标生理事件检测器的示例。

[0038] 图3大体示出了心力衰竭(HF)事件检测器电路的示例。

[0039] 图4大体示出了使用衰减函数对偏差进行时间加权累加的示例。

[0040] 图5大体示出了用于检测恶化的HF事件的阻抗趋势信号的一部分的示例。

[0041] 图6A-图6D通常示出检测指数(DI)的趋势的示例。

- [0042] 图7大体示出用于检测指示患者中的心脏状况的进展的目标事件的方法的示例。
- [0043] 图8大体示出了用于计算心脏状况指示符的方法的示例。
- [0044] 图9大体示出了用于计算心脏状况指示符的方法的另一个示例。

具体实施方式

[0045] 本文公开了用于检测一个或多个目标生理事件或状况的系统、装置和方法。这些事件可以包括HF代偿失调(decompensation)发作的早期前兆。也就是说,这些事件可能在HF恶化的系统表现很久之前就发生了。因此,通过检测前兆事件,本主题可以提供用于检测即将发生的HF代偿失调发作的方法和装置。本文所描述的系统、装置和方法可以被用于确定心脏状况(诸如HF状态)和/或跟踪心脏状况的进展(诸如HF事件的恶化或恢复)。该系统也可被用于其他与胸腔积液相关联的疾病,诸如肺炎。

[0046] 图1大体示出了心律管理(CRM)系统100和CRM系统100可在其中进行操作的环境的部分的示例。CRM系统100可以包括:流动式医疗装置,诸如可以通过一个或多个引线108A-C电耦接到心脏105的可植入医疗装置(IMD)110;以及可以例如经由通信链路103与IMD 110进行通信的外部系统120。IMD110可以包括诸如起搏器、可植入心脏复律除颤器(ICD)或心脏再同步治疗除颤器(CRT-D)之类的可植入心脏装置。IMD 110可以包括一个或多个监视或治疗装置,诸如皮下植入装置、可穿戴外部装置、神经刺激器、药物递送装置、生物治疗装置或一个或多个其他流动式医疗装置。IMD 110可以被耦接到监视医疗装置(诸如床边或其他外部监视器),或者可以由其替代。

[0047] 如图1所示,IMD 110可以包括气密密封罐壳体112,其可以容纳电子电路,该电子电路可以感测心脏105中的生理信号并且可以将一个或多个治疗电脉冲诸如通过一个或多个引线108A-C递送至诸如在心脏中的目标区域。CRM系统100可以仅包括诸如108B的一个引线,或者可以包括诸如108A和108B的两个引线。

[0048] 引线108A可以包括可被配置为连接到IMD 110的近端和可被配置为被放置在诸如在心脏105的右心房(RA)131中的目标位置处的远端。引线108A可以具有可位于其远端处或其远端附近的第一起搏感测电极141,和可以位于电极141处或电极141附近的第二起搏感测电极142。电极141和142可以诸如经由引线108A中的单独导体电连接到IMD 110,诸如以允许感测右心房活动且可选地递送心房起搏脉冲。引线108B可以是除颤引线,其可以包括可连接到IMD 110的近端和可被放置在诸如心脏105的右心室(RV)132中的目标位置处的远端。引线108B可具有可位于远端处的第一起搏感测电极152、可位于电极152附近的第二起搏感测电极153、可位于电极153附近的第一除颤线圈电极154、以及可位于距远端一定距离处的诸如用于上腔静脉(SVC)放置的第二除颤线圈电极155。电极152至155可以诸如经由引线108B中的单独导体而电连接至IMD110。电极152和153可以允许感测心室电描记图并且可以允许递送一个或多个心室起搏脉冲,并且电极154和155可以允许递送一个或多个心室复律/除颤脉冲。在示例中,引线108B可以仅包括三个电极152、154和155。电极152和154可以被用于感测或递送一个或多个心室起搏脉冲,并且电极154和155可以被用于递送一个或多个心室复律或除颤脉冲。引线108C可以包括可连接到IMD110的近端和可被配置为放置在诸如心脏105的左心室(LV)134中的目标位置处的远端。引线108C可以通过冠状窦133被植入并且可以被放置在LV上方的冠状静脉内,诸如以允许将一个或多个起搏脉冲递送到LV。引

线108C可以包括可位于引线108C的远端处的电极161以及可位于电极161附近的另一个电极162。电极161和162可以诸如经由引线108C中的单独导体而电连接到IMD 110,诸如以允许感测LV电描记图并允许从LV递送一个或多个再同步起搏脉冲。附加的电极可以被包含在引线108C中或沿引线108C被包括。在示例中,如图1所示,第三电极163和第四电极164可以被包括在引线108中。在一些示例中(图1中未示出),引线108A-C中的至少一个或除引线108A-C之外的附加引线可以被植入到皮肤表面下方而不在至少一个心脏腔室内、或者在心脏组织处或靠近心脏组织。

[0049] IMD 110可以包括可感测生理信号的电子电路。生理信号可以包括表示心脏105的机械功能的电描记图或信号。气密密封罐壳体112可以用作诸如用于感测或脉冲递送的电极。例如,来自一个或多个引线108A-C的电极可以与罐壳体112一起使用,诸如用于单极感测电描记图或用于递送一个或多个起搏脉冲。来自引线108B的除颤电极可以与罐壳体112一起使用,诸如用于传递一个或多个复律/除颤脉冲。在示例中,IMD 110可以感测诸如位于一个或多个引线108A-C或罐壳体112上的电极之间的阻抗。IMD 110可以被配置为在一对电极之间注入电流、感测在相同或不同的一对电极之间的合成电压,并使用欧姆定律确定阻抗。阻抗可以在双极配置中被感测,在所述双极配置中相同的一对电极可以被用于注入电流和感测电压;可以在三极配置中被感测,在所述三极配置中用于电流注入的一对电极和用于电压感测的一对电极可以共享共同的电极;或可以在四极配置中被感测,在所述四极配置中用于电流注入的电极可以不同于用于电压感测的电极。在示例中,IMD 110可以被配置为在RV引线108B上的电极和罐壳体112之间注入电流,并且感测RV引线108B上的相同电极与罐壳体112之间或不同电极与罐壳体112之间的合成电压。可以从可被集成在IMD 110内的一个或多个生理传感器感测生理信号。IMD 110还可被配置为感测来自被耦合到IMD 110的一个或多个外部生理传感器或一个或多个外部电极的生理信号。生理信号的示例可以包括胸阻抗、心内阻抗、动脉压力、肺动脉压力、RV压力、LV冠状动脉压力、冠状动脉血液温度、血氧饱和度、一个或多个心音、体力活动或运动水平、姿势、呼吸、体重或体温中的一个或多个。

[0050] 上面借由示例而非限制的方式描述了这些引线和电极的布置和功能。取决于患者的需要和可植入装置的能力,可以设想这些引线和电极的其他布置和用途。

[0051] 如图所示,CRM系统100可以包括恶化心脏状况检测器113。恶化心脏状况检测器113可以被配置为接收生理信号,诸如使用一个或多个引线108A-C上的电极或罐壳体112从患者感测到的、或者从被部署在患者上或患者体内并与IMD 110通信的其它生理传感器感测到的。生理信号的示例可包括阻抗信号、胸阻抗信号、心音信号、压力信号、呼吸信号、和活动信号等等。恶化心脏状况检测器113可以确定生理信号的基线水平,并且在指定的时间周期内周期性地或连续地从生理信号的基线水平计算累加偏差。使用累加的偏差,恶化心脏状况检测器113可以检测诸如来自患者的恶化HF事件的事件。恶化HF事件可以包括HF代偿失调发作的一个或多个早期前兆,或者指示HF进展(诸如HF状态的恶化)的事件。恶化心脏状况检测器113也可以被修改以检测HF状态的恢复、或其他生理事件,诸如肺水肿、肺炎或心肌梗塞等。下面将诸如参照图2-3来描述恶化心脏状况检测器113的示例。

[0052] 外部系统120可以允许对IMD 110进行编程并且可以接收关于由IMD 110获取到的一个或多个信号的信息(诸如可以经由通信链路103被接收到)。外部系统120可以包括本地

外部IMD编程器。外部系统120可以包括远程患者管理系统,该远程患者管理系统可以监视患者状态或调整诸如来自远程位置的一种或多种治疗。

[0053] 通信链路103可以包括感应遥测链路、射频遥测链路或电信链路(诸如互联网连接)中的一个或多个。通信链路103可以提供IMD 110与外部系统120之间的数据传输。被传输的数据可以包括例如由IMD 110获取到的实时生理数据、由IMD 110获取并存储在IMD 110中的生理数据、治疗历史数据或指示存储在IMD 110中的IMD操作状态的数据、对IMD 110的一个或多个编程指令以用于诸如将IMD 110进行配置为执行可包括以下的一个或多个动作:诸如使用可编程地指定的感测电极和配置进行生理数据采集、装置自我诊断测试或一种或多种治疗的递送。

[0054] 恶化心脏状况检测器113可以在外部系统120中被实施。外部系统120可以被配置为诸如使用从IMD 110提取的数据或者存储在外部系统内的存储器中的数据120执行HF代偿失调事件检测。恶化心脏状况检测器113的部分可以被分布在IMD 110和外部系统120之间。

[0055] IMD 110的部分或外部系统120可以使用硬件、软件或硬件和软件的任何组合来实现。IMD 110的部分或外部系统120可以使用专用电路来实现,所述专用电路可以被构造或配置为执行一个或多个特定功能、或者可以使用可被编程或以其他方式被配置为执行一个或多个特定功能的通用电路来实现。这种通用电路可以包括微处理器或其一部分、微控制器或其一部分、或可编程逻辑电路或其一部分。例如,“比较器”除了别的之外可以包括电子电路比较器,其可以被构造为执行两个信号之间的比较的特定功能,或者比较器可以被实现为通用电路的一部分,该通用电路可以由指示出通用电路的部分执行两个信号之间的比较的代码驱动。尽管参照IMD 110进行了描述,但CRM系统100可以包括皮下医疗装置(例如,皮下ICD、皮下诊断装置)、可穿戴医疗装置(例如,基于贴片的感测装置)或其他外部医疗装置。

[0056] 图2大体示出了目标生理事件检测器200的示例,所述目标生理事件检测器200可以被配置为检测来自患者的目标生理事件,诸如HF代偿失调事件或其他恶化的HF事件。目标生理事件检测器200可以是恶化心脏状况检测器113的实施例,并且被配置为使用从患者感测到的至少一个生理信号来检测恶化的HF。目标生理事件检测器200可以包括信号输入电路210、生理信号处理器电路220、生理事件检测器电路230、控制器电路240和用户界面单元250中的一个或多个。

[0057] 信号输入电路210可以包括感测放大器电路,其用于感测从患者感测到的生理信号,诸如包含指示心力衰竭(HF)的状态或进展的信息的生理信号。在示例中,感测放大器电路可以被耦合到一个或多个电极(诸如引线108A-C中的一个或多个上的电极)或罐外壳112、一个或多个传感器或一个或多个患者监视器,其中感测电路可以感测来自患者的至少一个生理信号。信号输入电路210可以包括一个或多个其他子电路,其用于对所接收的生理信号进行数字化过滤或执行其他信号调节操作。在另一个示例中,信号输入电路210诸如响应于由系统用户(诸如临床医师)提供的命令信号可以接收来自诸如电子病历(EMR)系统的存储装置的一个或多个生理信号。

[0058] 在示例中,信号输入电路210可以被耦合到引线108A-C中的一个或多个上的一个或多个电极或罐外壳112以测量来自患者的生物阻抗(Z)信号。生物阻抗可以包括胸部阻抗

或心脏阻抗的多个测量结果。生物阻抗可以通过在第一对电极之间注入电流并感测跨第二对电极的合成电压而被生成。例如,生物阻抗可以跨RA电极141或142和罐壳体112 (Z_{RA-Can})、跨RV电极152、153或154和罐壳体112 (Z_{RV-Can})、或跨选自电极161-164的LV电极和罐壳体112 (Z_{RV-Can}) 而被感测。生物阻抗可以包括其中是当前注入电极(诸如从RA、RV或LV电极 ($Z_{RA-RV-LV}$) 中选择的)的电压感测电极彼此正交的阻抗矢量。

[0059] 信号输入电路210可以替选地或附加地接收诸如从一个或多个引线108A-C上的电极或罐外壳112感测到的心电图(ECG)或电描记图(EGM)、肺动脉压力信号、RV压力信号, LV冠状动脉压力信号、冠状动脉血液温度信号、血氧饱和度信号、包括S1, S2, S3或S4心音分量中的一个或多个的心音(HS)信号或呼吸信号速率信号或潮气量信号等等中的一个或多个。

[0060] 被耦合到信号输入电路210的生理信号处理器电路220可以从接收到的信号生成特征值以用于检测目标HF事件。在示例中,生理信号处理器电路220可以被实施为微处理器电路的一部分。微处理器电路可以是专用处理器,诸如数字信号处理器、专用集成电路(ASIC)、微处理器或其他类型的用于处理包括从信号输入电路210接收到的生理信号的信息的处理器。可选地,微处理器电路可以是通用处理器,其可以接收和执行指令集,所述指令集执行本文描述的功能、方法或技术。

[0061] 在如图2所示的示例中,生理信号处理器电路220可以包括包含一个或多个其他电路或子电路的电路集合,其可以单独或组合地执行本文描述的功能、方法或技术。在示例中,电路集合的硬件可以被不变地设计为执行特定操作(例如,硬连线的)。在示例中,电路集合的硬件可以包括可变地连接的物理组件(例如,执行单元、晶体管、简单的电路等),其包括物理修改的(例如,磁性地、电力地、可移动地布置不变的聚集粒子等)计算机可读介质以编码特定操作的指令。在连接物理组件时,硬件构成的基本电特性例如从绝缘体改变为导体或反之亦然。这些指令使嵌入式硬件(例如,执行单元或加载机构)能够经由可变连接在硬件中创建电路集合的构件,以在操作时执行特定操作的部分。因此,当装置在操作时,计算机可读介质被通信地耦合到电路集合构件的其他组件。在示例中,任何物理组件可以在多于一个电路集合中的多于一个构件中被使用。例如,在操作下,执行单元可以在第一电路集合的第一电路中在一个时间点处被使用并且被第一电路集合中的第二电路重新使用、或者在不同的时间处被第二电路集合中的第三电路重新使用。

[0062] 如图2所示,生理信号处理器电路220可以包括电路集合,其包括生理参数生成器电路221、基线值生成器电路222、短期值生成器电路223和存储器电路224。

[0063] 生理参数生成器电路221可以从感测到的生理信号中提取一个或多个统计或形态学参数。统计参数的示例可以包括信号平均值、中值或其他集中趋势测量结果、信号强度的直方图或随时间变化的一个或多个信号趋势。形态学参数的示例可以包括在指定时间段内的最大值或最小值,诸如心脏周期、正或负斜率或更高阶统计量、特定频率范围处的信号功率谱密度以及其他形态学描述符。在示例中,生理参数生成器电路221可以诸如使用两个或更多个生理信号生成复合信号参数集。

[0064] 在示例中,信号输入电路210可以根据指定的阻抗感测配置接收胸部或心脏阻抗信号,并且生理参数生成器电路221可以例如在指定时间期间或在发生指定的生理事件期间使用接收到的阻抗信号的指定部分生成阻抗参数。例如,生理参数生成器电路221可以在心动周期的相同阶段期间(诸如在相对于R波的特定时间窗内)或在呼吸的相同阶段(诸如

在吸气阶段或呼气阶段内)处使用接收到的阻抗信号的部分来生成阻抗参数。这可以在阻抗测量中最小化或减弱诸如由于心脏或呼吸活动引起的干扰。

[0065] 生理参数生成器电路221可以使用在一个或多个阻抗采集和分析会话期间收集到的阻抗测量结果来生成生理参数的趋势。在示例中,阻抗采集和分析会话可以在早晨大约上午5点到上午9点之间开始,并且持续大约2-8小时。在另一个示例中,阻抗采集和分析会话可以被编程为排除某些时间段,诸如夜间或者当患者睡着时。可以将阻抗参数确定为在阻抗采集和分析会话期间获取到的多个阻抗测量结果的中值。基线值生成器电路222和短期值生成器电路223可以使用所得的多个阻抗参数值来生成相应的特征阻抗值。在一些示例中,生理参数生成器电路221可以诸如根据两个或更多个阻抗感测向量来感测两个或更多个生理信号,并且可以使用两个或更多个生理信号生成复合阻抗参数。

[0066] 基线值生成器电路222可以包括基线值计算器225和基线值更新电路226。基线值计算器225可以被耦合到信号输入电路210,并且在相应的一个或多个第一持续时间期间使用生理信号的相应一个或多个第一信号部分生成一个或多个基线值。在示例中,每个基线值可以是在具有第一持续时间的对应第一时间窗口(W_L)期间计算出的阻抗参数值集合的统计测量结果,并且表示阻抗基线(Z_{BL})的基线值可被计算为第一时间窗口 W_L 期间阻抗参数值的第一集合中的统计测量结果。统计测量结果可以包括平均值、中值、众数、百分位数、四分位数或其他统计测量结果。在示例中,第一时间窗口 W_L 可以在1-6个月之间。

[0067] 在示例中,基线值生成器电路222可以使用第一信号部分生成初始基线值,并且基线值更新电路226可以通过使用接收到的生理信号的一个或多个第三信号部分更新初始基线值来生成一个或多个基线值。一个或多个第三信号部分可以及时推迟第一信号部分的日期。在示例中,基线值更新电路226可以周期性地或者在接收到来自系统用户的命令时,使用历史计算出的 Z_{BL} 和从阻抗信号的最近的一个或多个第三部分获取到的阻抗参数值的线性组合来更新 Z_{BL} 。基线值生成器电路222可被耦合到存储器电路224以将基线值存储在存储器电路224中。

[0068] 短期值生成器电路223可以包括短期值计算器227和定时器电路228。短期值计算器227可以使用生理信号的相应一个或多个第二部分来生成一个或多个短期值。在示例中,一个或多个短期值可以是在相应的第二时间窗口 $\{W\} = \{W_1, W_{s2}, \dots, W_N\}$ 期间的生理参数值的一个或多个第二集合的统计测量结果,每个第二时间窗口具有指定的持续时间,其中N是第二时间窗口的数量。统计测量结果的示例可以包括平均值、中值、众数、百分位数,四分位数或中心趋势测量的其他测量结果。在示例中,第二时间窗口 $\{W\}$ 中的至少一些具有比对应的第一时间窗口更短的持续时间。在一些示例中,第一时间窗口的至少一部分在时间上在对应的第二时间窗口 $\{W\}$ 之前。

[0069] 在接收到的生理信号包括胸部或心脏阻抗信号的示例中,短期值可以包括特征短期阻抗值 $\{Z\} = \{Z_1, Z_2, \dots, Z_1\}$,其中每个 Z_i 可以被计算为在相应的第二时间窗口 W_i 期间的阻抗参数值集合的平均值、中值或其他集中趋势测量结果。在示例中,每个第二窗口 $\{W\}$ 的持续时间可以是24小时。在另一个示例中,每个第二窗口 $\{W\}$ 可以分别为大约2-10天或14-28天。在接收到的生理信号包括心音(HS)信号的另一示例中,从HS信号提取出的用于检测到的目标HF事件的生理参数可以包括HS分量的强度,诸如S3强度 $||S3||$ 。短期值可以包括在第二时间窗口 $\{W\} = \{W_1, W_2, \dots, W_N\}$ 期间确定的特征短期 $||S3||$ 值 $\{||S3||\} = \{||S3||_1, ||S3||_2, \dots, ||S3||_N\}$ 。

$\{||_2, \dots, \{||S3||_N\}$, 其中每个 $||S3||_i$ 可以被计算为在相应的第二时间窗口 W_i 期间的 $||S3||$ 值集合的均值、中值或其他集中趋势测量结果。

[0070] 计时器电路228可以被配置为生成与相应的一个或多个短期值相关联的定时信息。被 $\{T\} = \{T_1, T_2, \dots, T_N\}$ 表示的定时可以表示每个第二时间窗口 $\{W\}$ 的时间位置。在示例中, 可以将定时 $\{T\}$ 确定为 $\{W\}$ 和参考时间 T_{Ref} (诸如用于检测即将发生的HF事件的时刻) 之间的相应时间间隔。

[0071] 存储器电路224可以被耦合到基线值生成器电路222和短期值生成器电路223, 并且存储基线值和短期值。与短期值相关联的定时信息也可以被存储在存储器电路224中。

[0072] 生理事件检测器电路230可以被配置成检测目标生理事件或状况, 诸如指示疾病发作、疾病状态恶化或疾病状态改变的生理事件。在示例中, 生理事件检测器电路230可以检测指示HF代偿失调状态、HF恶化、肺水肿、肺炎或心肌梗塞等的事件的存在。在一些示例中, 生理事件检测器电路230可以使用由基线值生成器电路222生成的一个或多个基线值、由短期值生成器电路223生成的一个或多个短期值以及与一个或多个短期值相关联的定时信息生成检测指数 (DI)。在示例中, 生理事件检测器电路230可以使用一个或多个短期值与对应的一个或多个基线值之间的差值的组合来计算DI, 其中差值可以通过使用一个或多个第一信号部分或一个或多个第二信号部分确定的相应权重因子而按比例缩放。DI可以表示生理参数诸如阻抗参数值随时间变化的趋势, 并且可以指示引起HF代偿失调事件的生理状况的存在或严重性, 诸如过量的胸腔积液。下面诸如参照图3讨论计算DI并使用DI检测心脏状况的示例。

[0073] 控制器电路240可以控制信号输入电路210、生理信号处理器电路220、生理事件检测器电路230以及这些组件之间的数据和指令流的操作。在示例中, 控制器电路240可以控制电阻抗感测的设置, 包括例如选择用于电流注入的电极和用于感测结果电压的电极、或阻抗采集和分析会话的开始和结束。在另一个示例中, 控制器电路240可响应于触发事件 (诸如生理状态的改变或患者的健康状况的改变) 的检测或一天中的特定时间 (诸如上午6点至中午12点之间的早上) 的检测而发起阻抗采集和分析会话。可选地, 控制器电路240可以使用睡眠到苏醒状态转换的指示来发起阻抗采集和分析会话, 以用于在转换到清醒状态之后的指定时间期间获取阻抗测量结果。

[0074] 用户界面单元250可以被配置为向用户呈现编程选项并接收用户的编程输入。用户界面单元250可以包括输入装置, 诸如键盘、屏幕上的键盘、鼠标、轨迹球、触摸板、触摸屏或其他指向或导航装置。输入装置可以使系统用户能够对用于感测生理信号的参数进行编程。用户界面可以包括输出单元, 其可以生成包括检测到的心脏状况的信息的呈现。信息可以以表格、图表、图解或任何其他类型的文本、表格或图形显示格式而被呈现给系统用户。输出信息的呈现可以包括音频或其他人类可感知的媒体格式以向系统用户警告检测到的心脏状况的进展。在示例中, 用户界面单元250的至少一部分 (诸如用户界面) 可以在外部系统120中被实施。

[0075] 在一些示例中, 目标生理事件检测器200可以另外包括治疗电路, 该治疗电路被配置为响应于心脏状况指示符向患者递送治疗。治疗的示例可以包括响应于目标生理事件的检测而递送至心脏、神经组织或其他目标组织的电刺激治疗。

[0076] 图3大体示出了心脏状况检测器330的示例, 其可以是图中的目标生理事件检测器

200的HF事件检测器电路230的示例。心脏状况检测器330可以包括偏差计算器331、偏差选择器332、权重计算器333、累加器电路334和比较器电路335中的一个或多个。

[0077] 偏差计算器331可以被耦合到基线值生成器电路222和短期值计算器227,并且被配置为从诸如由基线值生成器电路222提供的相应的一个或多个基线值计算诸如由短期值计算器227提供的一个或多个短期值的相对偏差。相对偏差的示例可以包括差值、百分比变化或其他相对差值测量结果。在接收到的生理信号包括胸部或心脏阻抗信号的示例中,偏差计算器331可以计算包括阻抗差值 $\{\Delta Z\} = \{\Delta Z_1, \Delta Z_2, \dots, \Delta Z_N\}$ 的相对偏差,所述阻抗差值在第二时间窗口 $\{W\}$ 期间计算出的短期阻抗值 $\{Z\}$ 和在第一时间窗口期间使用基线阻抗计算出的对应基线阻抗值 $\{Z_{BL}\}$ 之间的差值,即,针对 $i=1, 2, \dots, N$, $\Delta Z_i = Z_i - Z_{BLi}$ 。可替代地,相对偏差可以被表示为相对于对应的基线阻抗 Z_{BLi} 的百分位变化,即,针对 $i=1, 2, \dots, N$, $\Delta Z_i \% = (Z_i - Z_{BLi}) / Z_{BLi}$ 。相对差值也可以被计算为从 Z_i 到 Z_{BLi} 的变化率,即 $\Delta Z_i / \Delta t = (Z_{Si} - Z_{BLi}) / (T_i - T_{BLi})$,其中 T_{BLi} 和 T_i 分别是与第一时间窗口和第二时间窗口相关联的时间。

[0078] 在接收到的生理信号包括心音(HS)信号的另一示例中,偏差计算器331可以计算在第二时间窗口 $\{W\}$ 期间计算出的短期 $\|S3\|$ 值 $\{\|S3\|\}$ 和在第一时间窗口期间使用基线 $\|S3\|$ 计算出的对应的基线阻抗 $\{\|S3\|_{BL}\}$ 之间的S3强度偏差 $\{\Delta \|S3\|\} = \{\Delta \|S3\|_1, \Delta \|S3\|_2, \dots, \Delta \|S3\|_N\}$,即, $\Delta \|S3\|_j = \|S3\|_j - \|S3\|_{BLj}$,或百分位变化 $\Delta \|S3\|_j \% = (\|S3\|_j - \|S3\|_{BLj}) / \|S3\|_{BLj}$ 或者来自 $\Delta \|S3\|_j / \Delta t = (\|S3\|_j - \|S3\|_{BLj}) / (T_j - T_{BLj})$ 的变化率,其中 T_{BL} 和 T_j 分别是第一时间窗口和第二时间窗口的代表时间。

[0079] 偏差选择器332可以被配置为从多个相对偏差(诸如N个阻抗差值 $\{\Delta Z\}$ 或M个S3心音强度差值 $\{\Delta \|S3\|\}$)中选择满足特定标准的偏差的子集。在一个示例中,偏差选择器332可以选择那些满足 $\Delta Z_i < 0$ 的 ΔZ_i 。也就是说,只有那些低于 Z_{BL} 的 Z_i 被选择用于检测目标HF事件。阻抗降低至对应基线水平以下($Z_{Si} < Z_{BLi}$)可指示胸腔积液增多,这可能是代偿失调HF的前兆。仅使用选定的指示HF代偿失调的 ΔZ_i 可对即将发生的HF代偿失调事件更敏感。在另一个示例中,偏差选择器332可以选择满足 $\Delta \|S3\|_j > 0$ 的那些 $\Delta \|S3\|_j$ 。也就是说,只有那些大于 $\|S3\|_{BLj}$ 的 $\|S3\|_j$ 被选择来检测目标HF事件。S3活动的增加可以指示升高的LV充盈压力,这可能导致HF代偿失调。例如,S3幅值可能与舒张期左心室的充盈压力有关,并且与左心室室僵硬度和限制性充盈程度相关。在另一个例子中,S3的频率可以与心室硬度和尺寸有关。因此,增加 $\|S3\|$ 高于对应的基线水平($\|S3\|_j > \|S3\|_{BLj}$)可能是升高的充盈压力和增加的心室僵硬度的指示、代偿失调HF的早期前兆。仅使用指示HF代偿失调的那些 $\|S3\|_j$ 可能对即将发生的HF代偿失调事件更敏感。

[0080] 权重计算器333可以针对诸如由偏差选择器332生成的至少一些偏差生成一个或多个权重因子。在示例中,权重计算器333可以被耦合到定时器电路228,并且针对对应的偏差 $\{\Delta Z\} = \{\Delta Z_1, \Delta Z_2, \dots, \Delta Z_N\}$ 或者 $\{\Delta \|S3\|\} = \{\Delta \|S3\|_1, \Delta \|S3\|_2, \dots, \Delta \|S3\|_N\}$ 至少使用与一个或多个短期值相关联的定时信息(诸如第二时间窗口 $\{W\}$ 的定时 $\{T\} = \{T_1, T_2, \dots, T_N\}$)生成权重因子 $\{\omega\} = \{\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_N\}$ 。每个权重因子 ω_i 可以是对应时间 T_i 的数学函数: $\omega_i = f(T_i)$ 。在示例中,函数 f 可以是衰减函数,诸如指数衰减函数,使得 $\omega_i = A \exp(-kT_i)$,其中 A 是比例因子,以及 k 是控制权重因子 ω_i 随着 T_i 增加而衰减的速率的正数。指数衰减函数 f 可以可选地以几何级数的形式被表示,使得 $\omega_i = A \cdot \lambda^i$,其中 A 是比

例因子,以及 λ 是具有在0和1之间的值的常见衰减比。权重因子序列 $\{\omega\}$ 随着时间 T_i 远离参考时间 T_{Ref} 而几何衰减。在一些示例中,函数 f 可以是逻辑衰减函数、对数衰减函数或者线性或分段线性衰减函数中的一个。下面诸如参考图4讨论偏差(诸如 $\{\Delta Z\}$ 或 $\{\Delta ||S3||\}$)的衰减权重因子和缩放的示例。

[0081] 累加器334可以使用诸如由偏差选择器332生成的偏差中的一些或全部来计算检测指数(DI)。在示例中,DI可以由诸如由权重计算器333生成的权重因子分别缩放的偏差的聚合。可以使用阻抗偏差 $\{\Delta Z\}$ 或 $||S3||$ 偏差的线性组合(诸如加权和)来计算DI,即

$DI = \sum_{i=1}^N \omega_i \cdot \Delta Z_i$, 或 $DI = \sum_{i=1}^N \omega_i \cdot \Delta ||S3||_i$ 。DI可以是来自基线的生理参数的聚合偏差的定量测量。

[0082] 在示例中,累加器334可以计算与落在指定累加时期(诸如在参考时间 T_{Ref} 的时间之前大约30天)内的短期窗口 $\{W\}$ 相对应的偏差的加权和。可以在不使用偏差选择器332的情况下计算偏差的加权和,使得不管相对于对应的基线(例如, Z_{BLi} 或 $||S3||_{BLj}$)的短期值(例如, Z_i 或 $||S3||_j$),所有偏差在累加器334处被累加。这种计算DI的方法在下文中被称为“无条件加权累加”方法。

[0083] 在另一个示例中,累加器334可以使用由偏差选择器332进行的满足指定选择标准的偏差的仅选定部分的加权和来计算DI。例如,仅对应于指定累加周期(诸如参考时间 T_{Ref} 之前30天)内的短期窗口 $\{W\}$ 的那些阻抗偏差 ΔZ_i (满足 $\Delta Z_i < 0$)被选择以用于计算DI。在另一个示例中,仅对应于落在指定累加周期(诸如参考时间 T_{Ref} 之前的30天)内的短期窗口 $\{Ws\}$ 的那些S3强度偏差 $\Delta ||S3||_i$ (其满足 $\Delta ||S3||_i > 0$)被选择用于计算DI。

[0084] 在一些示例中,代替在指定的累加时期期间累加满足 $\Delta Z_i < 0$ 或者 $\Delta ||S3||_i > 0$ 的所有偏差,累加器334可以累加从最近近期窗口 W_1 (其在时间上最接近 T_{Ref})直到第一近期窗口 W_k 的加权偏差,其中对应的偏差不能满足选择标准,即 $\Delta Z_k > 0$ 或 $\Delta ||S3||_k < 0$ 。累加器334然后将DI计算为对应于近期窗口 W_1 至 W_{k-1} 的偏差的加权和。每个选定的偏差满足选择标准,诸如 $\Delta Z_i < 0$ 或 $\Delta ||S3||_i > 0$,其中 $i=1,2,\dots,k-1$ 。这种计算DI的方法在下文中被称为“条件加权累加”方法。偏差选择器332然后可以在达到近期窗口 W_k 时将DI重置为零。

[0085] 比较器335可以被配置为将诸如由累加器334生成的DI与指定的条件(诸如阈值或指定的范围)进行比较。如果DI超过阈值或者落入指定范围内,比较器335可以生成检测HF事件的指示。下面诸如参照图4-图5讨论使用加权累加来计算DI的示例。

[0086] 图4大体示出了使用衰减函数对偏差进行时间加权累加的示例。参考时间(T_{Ref})表示做出是否检测到诸如HF代偿失调事件的目标HF事件的决定的时刻。多个短期值(诸如特征短期阻抗值)可以被计算为相应第二时间窗口421-427内的阻抗值的平均值、中值或其他集中趋势或其他统计测量结果。在第二时间窗口421-427内,阻抗偏差 ΔZ_1 至 ΔZ_N 可以被计算为例如短期阻抗值与对应的基线阻抗值之间的差值或百分比差值。如图4所示,每个阻抗偏差 ΔZ_i 与指示出对应短期窗口的时间位置的定时 T_i 相关联。例如, T_1 标记了第一个(关于 T_{Ref} 最近的)短期窗口421的定时,并且 T_N 标记了最后(关于 T_{Ref} 的最历史的)短期窗口427的时间。在示例中,定时 T_1 至 T_N 可以分别被确定为相应短期窗口421-427的中心。

[0087] 对应于由 ΔZ_1 到 ΔZ_N 表示的阻抗偏差431-437的用 ω_1 至 ω_N 表示的权重因子411-417可以使用如图3所示的权重计算器333来确定。权重因子分布410描述了作为时间的函数的阻抗偏差的权重因子。权重因子 ω_1 至 ω_N 中的每一个可以被计算为定时 T_1 到 T_N 的衰减函

数。衰减函数可以是指数衰减函数、逻辑衰减函数、对数衰减函数、或线性或分段线性衰减函数。在示例中,权重因子 ω_i 可以被确定为相应定时 T_i 与参考时间 T_{Ref} 之间的时间间隔的衰减函数,即 $\omega_i = f(T_i - T_{Ref})$ 。在示例中,短时窗口 $\{W\}$ 可以在时间上在参考时间 T_{Ref} 之前。如图4所示,衰减函数是指数函数,以及加权因子 ω_i 可以被计算为 $\omega_i = A \exp[-k(T_{Ref} - T_i)]$ 。与定时相关联的偏差或与 T_{Ref} 在时间上相距较远的短期窗口因此可以被加权小于与时间相关的偏差或与 T_{Ref} 在时间上更接近的短期窗口。例如,对于 ΔZ_1 的权重因子 $\omega_1 = A \exp[-k(T_{Ref} - T_1)]$ 大于对于 ΔZ_2 的权重因子 $\omega_2 = A \exp[-k(T_{Ref} - T_2)]$ 。

[0088] 如图3所示,可以使用累加器电路334来计算检测指数(DI)。可以使用加权偏差的全部或选定部分的组合来计算DI。根据前面讨论的“无条件加权累加”方法,在 T_{Ref} 之前的特定累加时间段450(诸如30天)内的所有偏差(如图4所示,其包括 ΔZ_1 至 ΔZ_N)被用于计算DI,即, $DI = \sum_{i=1}^N \omega_i \cdot \Delta Z_i$ 。可替代地,根据“条件加权累加”方法,只有符合选择标准(诸如 $\Delta Z_i < 0$)的阻抗偏差的一部分可被用于DI的计算。累加周期460可以从 T_{Ref} 返回到其中对应的偏差不满足 $\Delta Z_i < 0$ 的第一近期窗口。如图4所示, ΔZ_1 到 ΔZ_4 满足条件 $\Delta Z_i < 0$,并且 ΔZ_5 是不满足 $\Delta Z_i < 0$ 的第一个偏差。因此,在计算DI时只使用 ΔZ_1 到 ΔZ_4 ,即 $DI = \sum_{i=1}^4 \omega_i \cdot \Delta Z_i$ 。

[0089] 图5大体示出了在约70天的时期内(如x轴所示)计算出的阻抗测量的趋势500(如y轴所示)的示例。阻抗测量可以通过可植入医疗装置(IMD)内的阻抗感测电路来获取。阻抗感测电路可以被配置为耦合到RV引线上的一个或多个电极和IMD外壳并且从RV-Can阻抗矢量(Z_{RV-Can})获取测量结果。在趋势500中由数据点510表示的每个阻抗测量结果表示在24小时阻抗获取和分析会话期间的特征阻抗值(诸如中值、平均值或其他统计值)。代表性阻抗值可以诸如通过被耦合到信号输入电路210的阻抗感测电路来生成。

[0090] 可以指定代表性阻抗值的长期窗口520和短期窗口540以用于检测目标生理事件,诸如HF恶化或指示HF代偿失调的事件。可以使用长期窗口520和短期窗口540中的阻抗测量结果分别生成统计测量结果,并且可以使用长期窗口520的统计测量结果和短期窗口540的统计测量结果之间的比较结果来进行检测决定。

[0091] 图6A-图6D大体示出了用于检测恶化HF事件的检测指数(DI)的趋势的示例。阻抗趋势610、差分阻抗趋势620、第一DI趋势630或第二DI趋势640中的一个或多个可以被生成并且诸如经由用户界面单元250中的显示单元被呈现给系统用户。

[0092] 图6A示出了可以包括一段时间内的代表性阻抗值的阻抗趋势610。趋势610的一部分具有大约12个月的时间跨度。趋势610中的每个数据点指示代表性阻抗值,其可以计算为指定时间段期间(诸如24小时阻抗获取和分析会话)阻抗测量结果的平均值、中值或其他统计数据。基线阻抗值 Z_{BL} 可以被初始化为具有例如30天的持续时间的长期窗口内的阻抗测量结果的平均值、中值或其他集中趋势测量结果,并且可以使用从旧窗口计算出的 Z_{BL} 和每日阻抗值的线性组合被周期性地更新。短期阻抗值 Z_s 可以在每个具有例如24小时的持续时间的短期窗内被计算。

[0093] 图6B示出随着时间推移被计算为差值 $Z_{BL} - Z_s$ 的差值阻抗趋势620。在零线621上方的正阻抗差值(诸如零交点622和623之间的部分)指示持续低于基线的胸部阻抗的周期,即与 Z_{BL} 的负偏差($\Delta Z = Z_s - Z_{BL} < 0$)。基线以下阻抗可以指示胸腔积液增多, HF恶化或HF代偿失调事件的前兆。低于零线621的负阻抗差值(诸如零交点623和624之间的部分)表现出持续

的基线以上胸部阻抗的周期,即与 Z_{BL} 的正偏差($\Delta Z = Z_s - Z_{BL} > 0$)。胸部阻抗的这种增加可以是由于胸腔积液减少引起的,这不太可能是HF恶化或HF代偿失调的指示。

[0094] 图6C示出了根据来自趋势620的30天偏差的无条件累加使用心脏状况检测器330计算出的第一DI趋势630。无条件累加可以具有趋势620的低通滤波的效果,这可以导致与趋势620相比更平滑的DI趋势630。诸如在零交点632和633之间的DI的正部分对应于零交点622和623之间的趋势620的正部分;并且诸如在过零点633和634之间的DI的负部分对应于过零点623和624之间的趋势620的负部分。使用时间衰减权重因子的无条件累积允许保留DI趋势630中的阻抗偏差的局部变化。例如,在622和623之间的峰值周围或者在623和624之间的波谷周围的趋势620中的局部急剧和快速变化在DI趋势630中被保留,如在632和633之间的峰值DI周围或在633和634之间的波谷DI周围的相应部分中所看到的。DI阈值线635指示用于检测恶化的HF事件的DI的最小水平。例如,在阈值交叉点637和638之间的DI趋势630超过阈值635的时期期间恶化的HF事件被认为检测到。

[0095] 图6D示出了根据与趋势620的偏差的条件累加使用心脏状况检测器330计算出的第二DI趋势640。条件累加仅利用了参考时间之前的30天内的满足 $\Delta Z < 0$ 或者等同于正阻抗差 $Z_{BL} - Z_s > 0$ (诸如在过零点622和623之间的趋势620的部分)的偏差。所得到的累加(诸如在642和643之间的部分)对应于在过零点622和623之间的趋势620的正部分。相对于其中阻抗偏差 $\Delta Z > 0$ 的过零点623和624之间的趋势620的负部分,不执行累加;并且DI可以被重置为零,如643和644之间的部分所示。类似于DI趋势630,条件累加趋势640还保留了在622和623之间的峰值阻抗差值周围的局部变化,如由642和643之间的峰值DI周围的对应部分所证实的。与用于DI趋势630的阈值635类似,可以使用阈值645来使用条件累积趋势640来检测恶化的HF事件,诸如当阈值交叉点647和648之间的趋势640超过阈值645时。

[0096] 图7大体示出了用于检测指示患者的心脏状况的进展的目标事件的方法700的示例。目标事件可以包括HF代偿失调事件、指示HF恶化的事件或指示从HF状况恢复的事件。方法700可以在诸如可植入或可穿戴式医疗装置之类的流动医疗装置中或在远程患者管理系统中被实施和操作。在示例中,方法700可以由恶化心脏状况检测器113或其任何实施例或由外部系统120执行。

[0097] 方法700在710处通过感测来自患者的至少一个生理信号而开始。生理信号的示例可以包括心电图(ECG)或电描记图(EGM)(诸如从一个或多个引线108A-C上的电极或罐外壳112感测到的)、生物阻抗信号、动脉压信号、肺动脉压力信号、RV压力信号、LV冠状动脉压力信号、冠状动脉血液温度信号、血氧饱和度信号、心音(HS)信号或呼吸信号速率信号或潮气量信号等等中的一个或多个。在示例中,胸部或心脏阻抗信号可以根据指定的阻抗矢量被感测,所述指定的阻抗矢量包括一个或多个可植入引线(诸如108A-C)上的一个或多个电极,或植入到或以其他方式附接到患者的罐外壳112。响应于检测到触发事件(诸如生理状态的改变、患者的健康状况的改变)或一天中的特定时间(诸如患者清醒时),可以感测阻抗。

[0098] 感测到的阻抗可以被预处理,包括信号放大、数字化、滤波或其他信号调节操作中的一个或多个。可以从经预处理信号中提取一个或多个统计或形态信号度量。

[0099] 在720处,可以使用感测到的生理信号的一个或多个第一信号部分来生成一个或多个基线值。在接收到的生理信号包括胸部或心脏阻抗信号的示例中,基线值可以是作为

相应时间窗口期间的阻抗值的统计测量结果(诸如平均值或中值)计算出的基线阻抗值。在示例中,第一时间窗口可以是大约1至6个月。在一些示例中,可以通过更新初始基线值(诸如通过使用如图2所示的基线值更新电路226)来生成生理参数的基线值。例如, Z_{BL} 的基线值可以使用初始基线值和从阻抗信号的最近的一个或多个第三部分获取到的阻抗参数值的线性组合来获取。

[0100] 在730处,可以使用所接收的生理信号的相应一个或多个第二信号部分来生成一个或多个短期值。一个或多个短期值可以分别是在相应的第二时间窗口 $\{W\} = \{W_1, W_2, \dots, W_N\}$ 期间的一个或多个第二生理参数值集合的统计测量结果(诸如平均值或中值)。在示例中,第二时间窗口 $\{W\}$ 中的至少一些可以比第一窗口 W_L 短。第一时间窗口 W_L 的至少一部分在时间上在每个第二时间窗口 $\{W\}$ 之前。

[0101] 短期值可以与相应的定时 $\{T\} = \{T_1, T_2, \dots, T_N\}$ 相关联,定时 $\{T\} = \{T_1, T_2, \dots, T_N\}$ 表示每个第二时间窗口 $\{W\}$ 的时间位置。在示例中,可以将定时 $\{T\}$ 确定为 $\{W\}$ 和参考时间 T_{Ref} 之间的相应时间间隔,诸如用于检测即将发生的HF事件的时刻。

[0102] 在740处,可以使用一个或多个短期值、对应的一个或多个基线值以及一个或多个第二信号部分的相应定时 $\{T\}$ 来生成心脏状况指示符。在示例中,心脏状况指示符是可以使用一个或多个短期值和对应的一个或多个基准值之间的差值或百分比差值或其他相对差值的线性或非线性组合计算出的检测指数(DI)。每个差值可以通过根据与相应短期值相关联的定时信息确定的权重因子来缩放。生成心脏状况指示符的示例在下面诸如参考图8和图9被讨论。

[0103] 在750处,可以检测心脏状况指示符的进展,诸如恶化的HF事件或HF代偿失调事件。如在740处计算处的心脏状况指示符可以随时间推移而被趋势化,并且可以周期性地或者基于来自系统用户的命令与指定的条件(诸如阈值或值的范围)进行比较。如果心脏状况指示符超过阈值或落在指定范围内,则目标心脏状况(诸如恶化的HF)被认为检测到。在760处,可以在输出单元(诸如显示器或用户界面单元250)中以人类可感知的格式向系统用户呈现包括心脏状况指示符的进展的检测的信息。在示例中,输出信息可以以表格、图表、图或任何其他类型的文本、表格或图形表示格式呈现。在示例中,如果检测到恶化的HF,则可以生成警报。警报可以是音频或其他人类可感知的媒体格式。另外地或可替代地,可以使用心脏状况指示符来确定诸如未来心力衰竭代偿失调事件或心力衰竭状态的可能性的信息并且在760处显示。方法700可以包括响应于检测到恶化的HF事件来递送治疗(诸如被递送至心脏、神经组织或其他目标组织的电刺激治疗)的步骤。

[0104] 图8大体示出了用于计算心脏状况指示符的方法840的示例。方法840可以是方法700的步骤740的实施例。在示例中,方法840可以在如图2所示的生理事件检测器电路230中被实施并由其执行,或者在如图4所示的心脏状况检测器330中被实施并由其执行。

[0105] 被称为“无条件加权累加”方法的方法840通过确定用于计算心脏状况指示符的一个或多个权重因子在841处开始。权重因子 $\{\omega\} = \{\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_N\}$ 可以被确定为与用于计算一个或多个短期值的第二时间窗口 $\{W\}$ 相关联的对应定时 $\{T\} = \{T_1, T_2, \dots, T_N\}$ 的函数 f ,即, $\omega_i = f(T_i)$ 。在示例中,权重因子可以是相应定时 T_i 与参考时间 T_{Ref} 之间的时间间隔的衰减函数,即, $\omega_i = f(T_i - T_{Ref})$ 。参考时间 T_{Ref} 可以是用于检测即将发生的HF事件的时刻,并且在时间上在短期窗口 $\{W\}$ 之前。权重因子 ω_i 衰减,使得较小的权重可以与从更多历史窗

口 W_i (即,在时间上更接近 T_{Ref}) 计算出的偏差相关联而不是与从更近的窗口 W_j (即,时间上更接近 T_{Ref}) 计算出的偏差相关联。函数 f 可以是衰减函数,诸如指数衰减函数、逻辑衰减函数、对数衰减函数、线性衰减函数或分段线性衰减函数中的至少一个。例如,权重因子 ω_i 可以是 $T_i - T_{Ref}$ 的指数衰减函数: $\omega_i = A \exp[-k(T_i - T_{Ref})]$,其中 A 是比例因子,以及 k 是当 T_i 增加时控制权重因子 ω_i 的衰减率的正数。

[0106] 在842处,可以计算在指定的累加时期内短期值与对应的一个或多个基线值的相对偏差。相对偏差的示例可以包括差值、百分位数变化或其他相对差值测量结果。在示例中,相对偏差可以包括在第二时间窗口 $\{W\}$ 期间计算出的短期阻抗值 $\{Z\}$ 与对应的基线阻抗值 $\{Z_{BL}\}$ 之间的阻抗偏差 $\{\Delta Z\} = \{\Delta Z_1, \Delta Z_2, \dots, \Delta Z_N\}$ 。在另一个示例中,相对偏差可以包括在第二时间窗口 $\{W_s\}$ 期间计算出的短期S3强度值 $\{\|S3\|\}$ 和对应的基线 $\|S3\|_{BL}$ 值 $\{\|S3\|_{BL}\}$ 之间的心音参数,诸如S3心音强度偏差 $\{\Delta \|S3\|\} = \{\Delta \|S3\|_1, \Delta \|S3\|_2, \dots, \Delta \|S3\|_N\}$ 。在示例中,累加时期可以是30天。

[0107] 在843处,可以使用如在步骤842处生成的偏差的加权和来计算检测指数(DI),其中每个偏差可以由如在步骤841处生成的对应加权因子来缩放。在示例中,可以使用阻抗偏差 $\{\Delta Z\}$ 来计算DI: $DI = \sum_{i=1}^N \omega_i \Delta Z_i$ 。在另一个示例中,可以使用S3强度偏差 $\{\Delta \|S3\|\}$ 来计算DI: $I = \sum_{i=1}^N \omega_i \Delta \|S3\|_i$ 。DI可以是生理参数与基线的聚合偏差的定量测量结果。在844处,可以通过在不同时间处连续或周期性地计算DI来生成DI趋势。然后可以使用DI趋势来诸如根据方法700的步骤750检测心脏状况指示符的进展。

[0108] 图9大体示出了用于计算心脏状况指示符的方法940的另一个示例。方法940可以是方法700的步骤740的实施例。类似于方法840,方法940可以在如图2所示的生理事件检测器电路230中被实施并由其执行,或者在如图4所示的心脏状况检测器330中被实施并由其执行。

[0109] 被称为“条件加权累加”方法的方法940通过确定用于计算心脏状况指示符的一个或多个权重因子(其可以类似于方法800的步骤841)而在941处开始。然后在942处,可以选择指定累加周期内的短期值的子集来计算检测指数(DI)。在示例中,所选择的子集可以仅包括小于对应的基线阻抗值 Z_{BLi} 的那些短期阻抗值 Z_i ,即,仅具有负偏差 $\Delta Z_i < 0$ 的那些 Z_i 。在另一个示例中,所选择的子集仅由那些短期S3的强度值 $\|S3\|_j$ (其大于对应的基线S3强度 $\|S3\|_{BLj}$) 组成,即,仅具有正偏差 $\Delta \|S3\|_j > 0$ 的那些 $\|S3\|_j$ 。在示例中,代替在指定的累积周期期间累加满足 $\Delta Z_i < 0$ 或 $\Delta \|S3\|_j > 0$ 的所有偏差,只有从最近的近期窗口 W_1 (时间上接近 T_{Ref}) 到第一个近期窗口 W_k 的偏差(其中对应的偏差不满足选择标准(例如, $\Delta Z_k > 0$ 或 $\Delta \|S3\|_k < 0$))在偏差累加中被使用。

[0110] 在943处,可以计算在指定的累加周期内所选择的短期值与对应的一个或多个基线值的相对偏差。类似于方法800的步骤842,相对偏差可以包括差值、百分比变化或其他相对差值测量结果。然后在944处,可以使用如在步骤941处生成的对应加权因子将检测指数(DI)计算为如在步骤943处生成的偏差的加权和。例如,如果第一 K ($K < N$) 阻抗偏差 $\{\Delta Z\} = \{\Delta Z_1, \Delta Z_2, \dots, \Delta Z_K\}$ 或第一 K ($K < N$) S3强度偏差 $\{\Delta \|S3\|\} = \{\Delta \|S3\|_1, \Delta \|S3\|_2, \dots, \Delta \|S3\|_K\}$ 在步骤942中被选择,然后DI被计算为 $DI = \sum_{i=1}^K \omega_i \Delta Z_i$,或者 $DI = \sum_{i=1}^K \omega_i \Delta \|S3\|_i$ 。在945处,可以通过连续或周期性地计算DI来生成DI趋势。DI趋势然后可以被用于诸如根据

方法700的步骤750来检测心脏状况的进展。

[0111] 以上详细描述包括对形成详细描述的一部分的附图的参考。借由说明,附图示出了可以实践本公开的具体实施例。这些实施例在本文中也被称为“示例”。这样的示例可以包括除了所示出或描述的那些之外的元件。然而,本发明人还考虑了其中仅提供了所示或所述的那些元件的示例。此外,本发明人还考虑了使用关于特定示例(或其一个或多个方面)或关于本文所示出或所述的其他示例(或其一个或多个方面)所示出或描述的那些元件(或其一个或多个方面)的任何组合或置换的示例。

[0112] 如果本文件与通过引用并入的任何文件之间的用法不一致,则以该文件中的用法为准。

[0113] 在该文件中,如在专利文献中常见的那样,术语“一”或“一个”被用于包括独立于“至少一个”或“一个或多个”的任何其它实例或用法的一个或多于一个。在本文件中,术语“或”被用于指非排他性的,或者使得“A或B”包括“A但不是B”、“B但不是A”和“A和B”,除非另有说明。在本文中,术语“包括”和“在其中”被用作相应术语“包含”和“其中”的纯英语等同物。而且,在以下权利要求中,术语“包括”和“包含”是开放式的,也就是说,包括除权利要求中的这样的术语之后列出的那些元件之外的元件的系统、设备、物品、组合物、制剂或过程仍然被认为落入该权利要求的范围内。此外,在下面的权利要求中,术语“第一”、“第二”和“第三”等仅被用作标签,并不旨在对其对象施加数字要求。

[0114] 本文所描述的方法示例可以至少部分地是机器或计算机实现的。一些示例可以包括用指令编码的计算机可读介质或机器可读介质,所述指令可操作来配置电子设备以执行如以上示例中所述的方法。这种方法的实施方式可以包括代码,诸如微码、汇编语言代码、更高级别的语言代码等。这种代码可以包括用于执行各种方法的计算机可读指令。该代码可以形成计算机程序产品的一部分。此外,在示例中,代码可以诸如在执行期间或在其他时间有形地被存储在一个或多个易失性、非暂时性或非易失性有形计算机可读介质上。这些有形的计算机可读介质的示例可以包括但不限于硬盘、可移动磁盘、可移动光盘(例如,光盘和数字视频盘)、磁带盒、存储卡或棒、随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)等。

[0115] 以上描述旨在是说明性的而非限制性的。例如,上述示例(或其一个或多个方面)可以与彼此组合使用。诸如由本领域普通技术人员在查看以上描述时可以使用其他实施例。摘要被提供以符合37C.F.R. §1.72(b)以允许读者快速确定技术公开的性质。提交时的理解是,它不会被用来解释或限制权利要求的范围或含义。而且,在上面的详细描述中,各种特征可以被组合在一起以简化本公开。这不应被解释为意图未权利要求所公开的功能对于任何权利要求必不可少的。相反,发明主题可能在于少于特定公开实施例的所有特征。因此,以下权利要求由此作为示例或实施例并入到具体实施方式中,其中每个权利要求自身作为单独的实施例,并且预期这些实施例可以以各种组合或置换相互组合。本公开的范围应该参考所附权利要求以及这些权利要求的等同物的全部范围来确定。

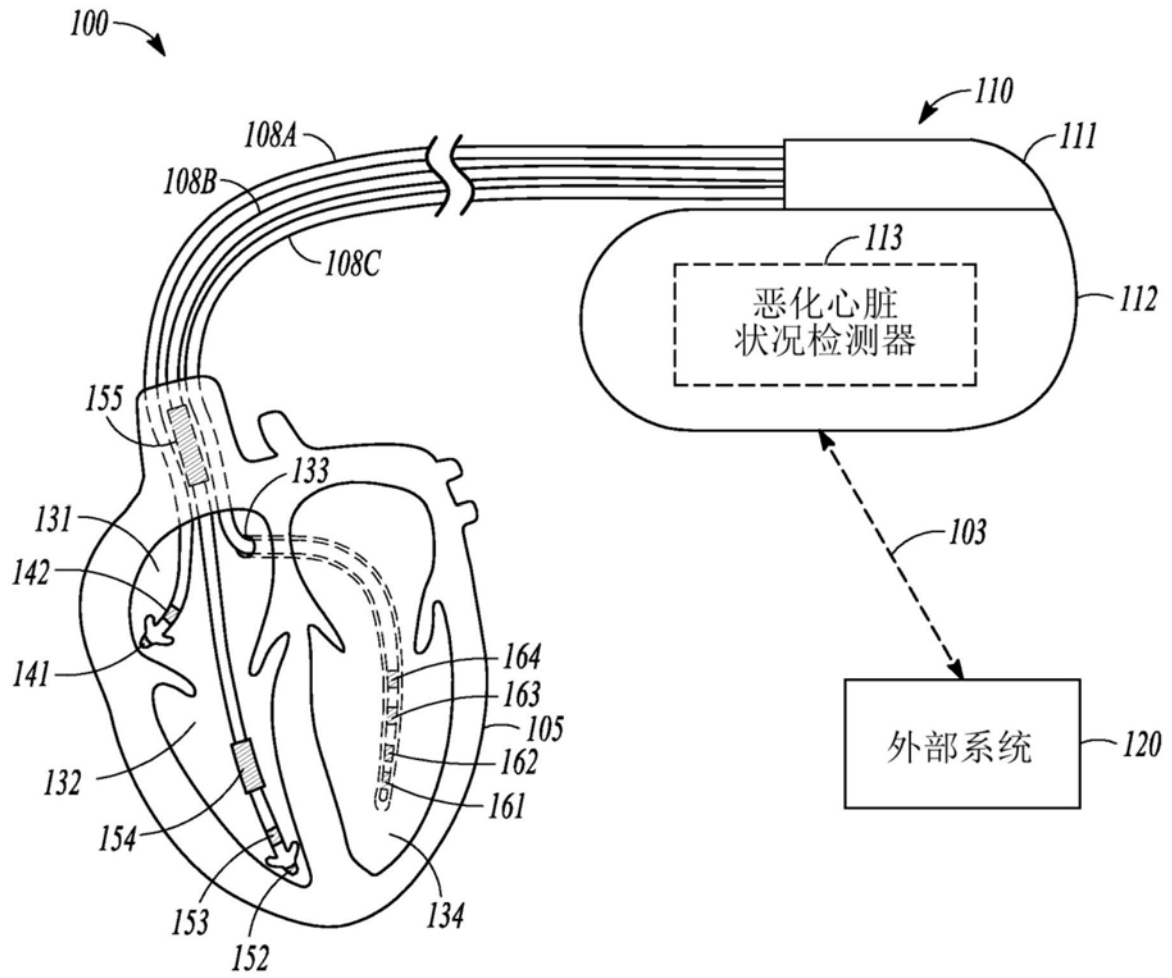


图1

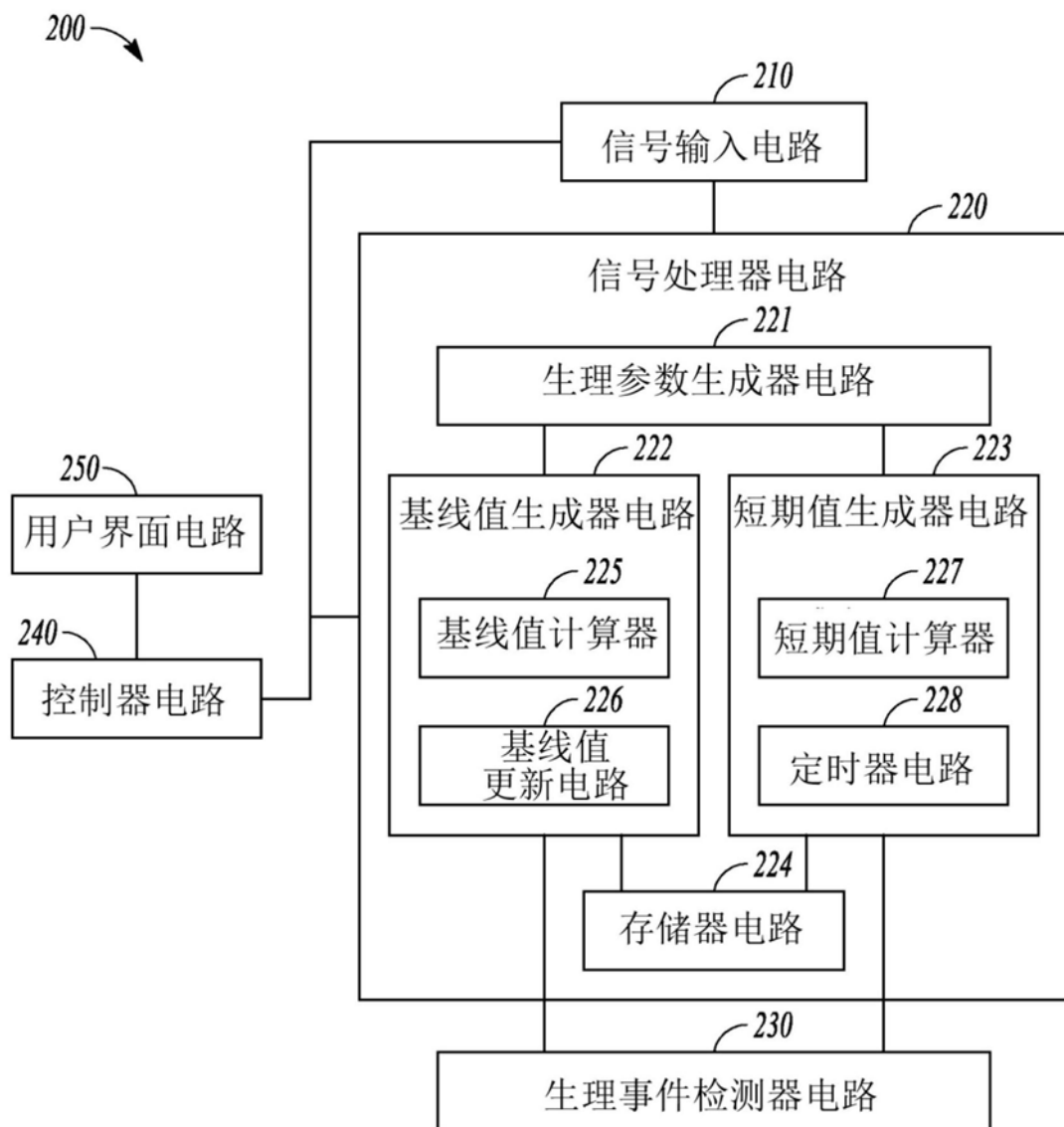


图2

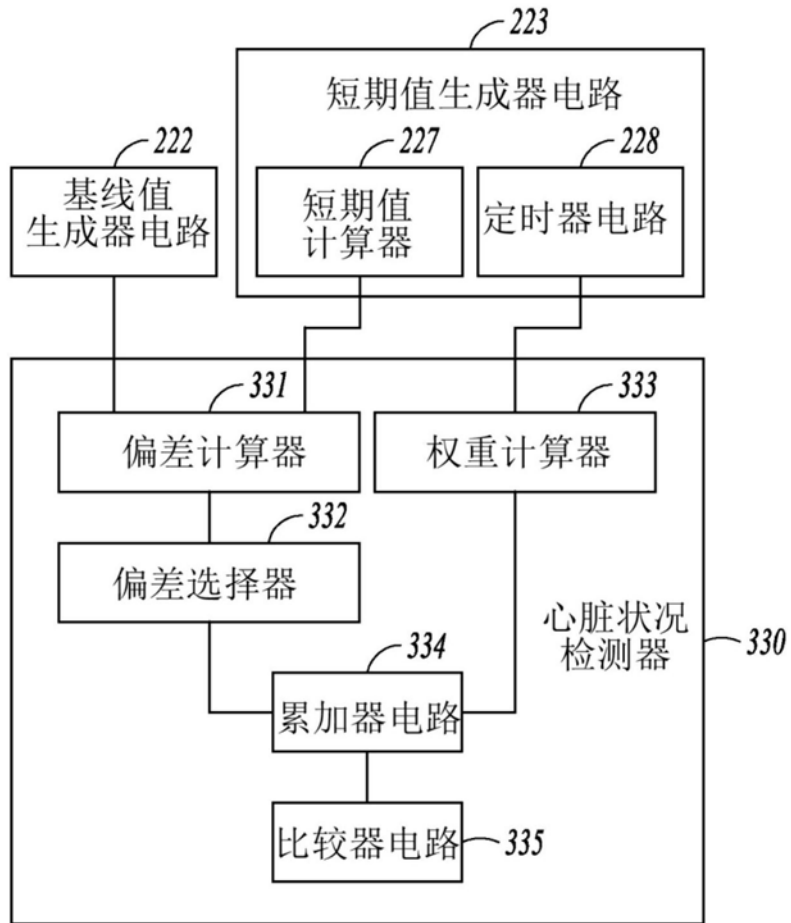


图3

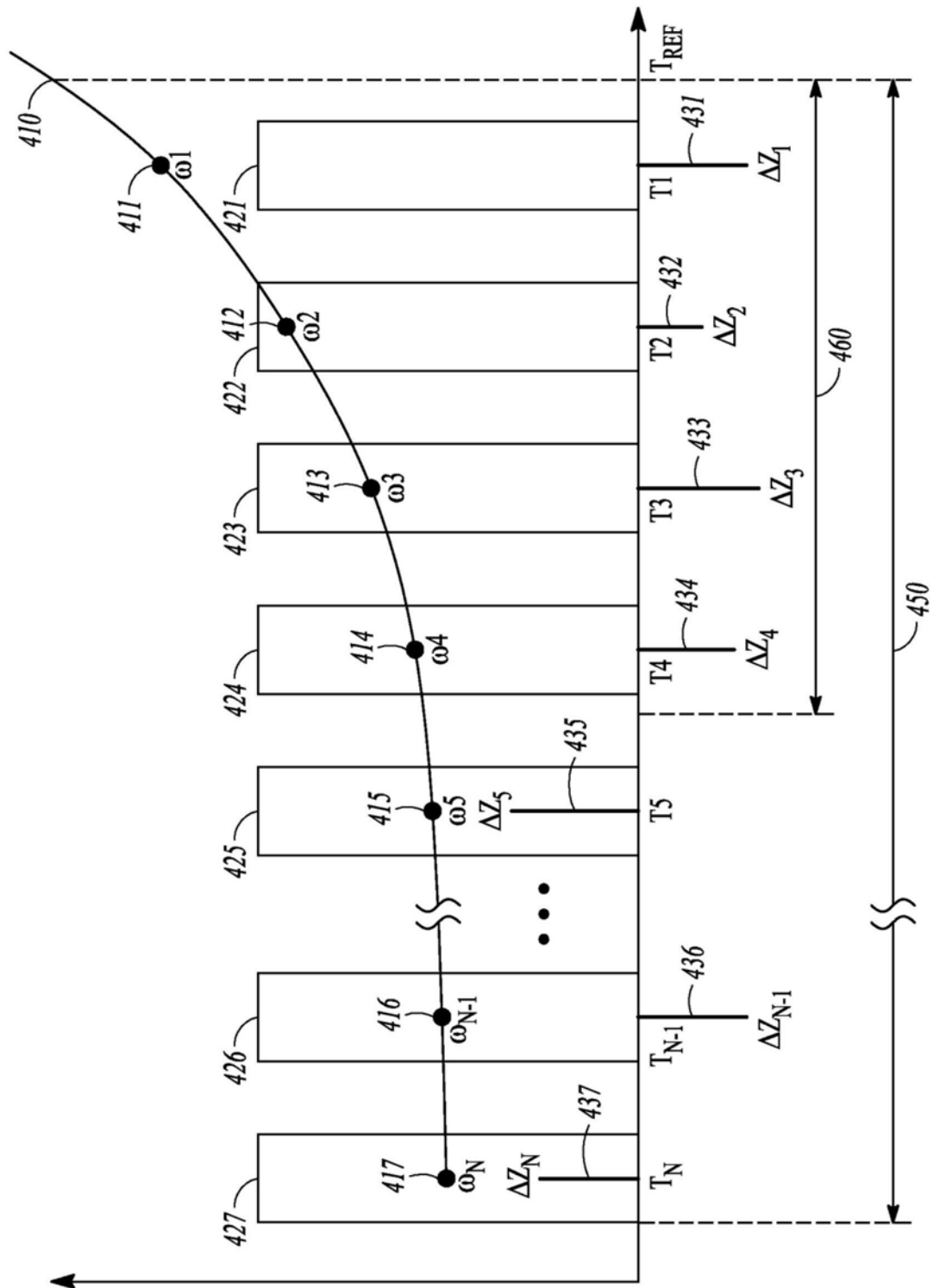


图4

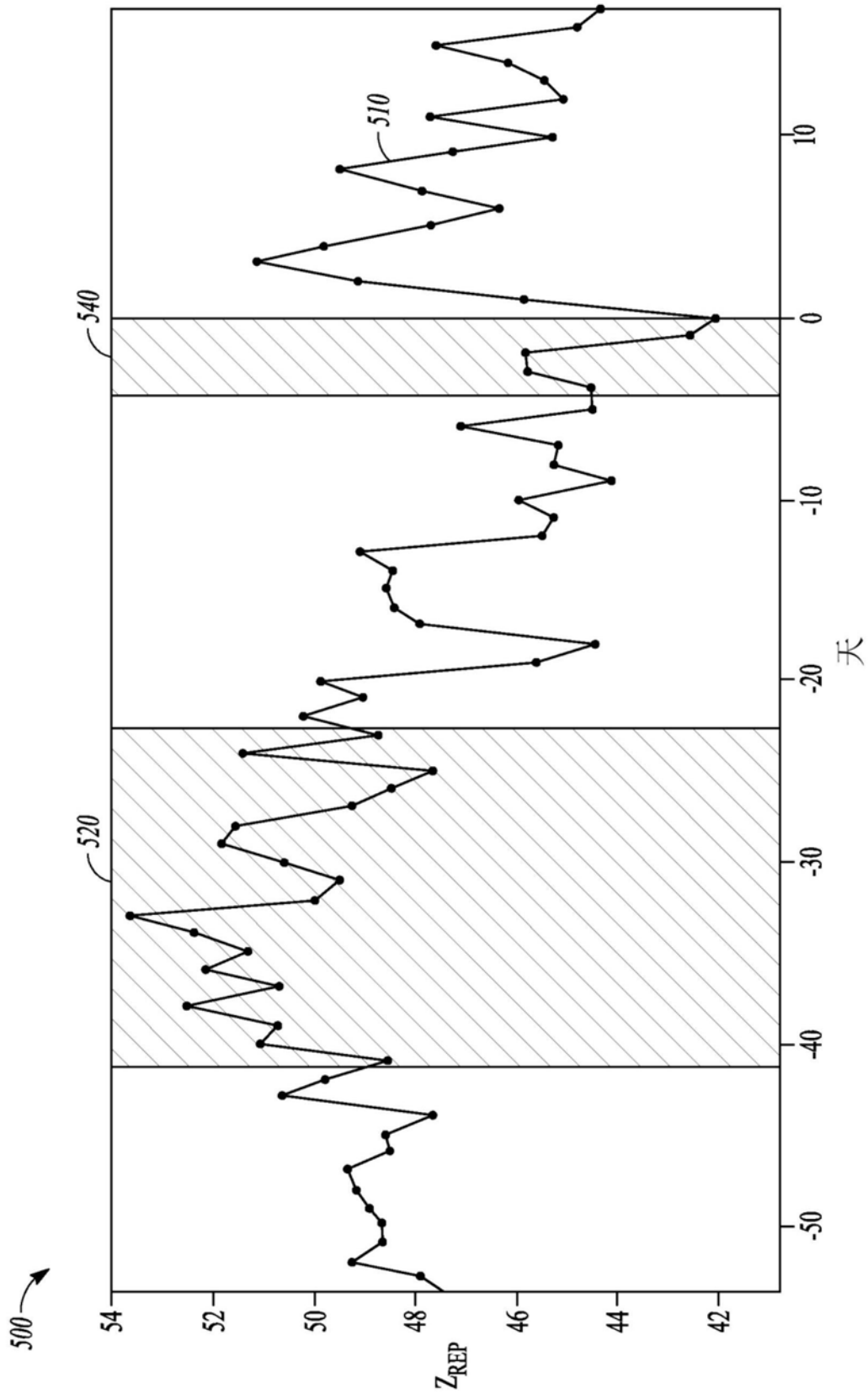


图5

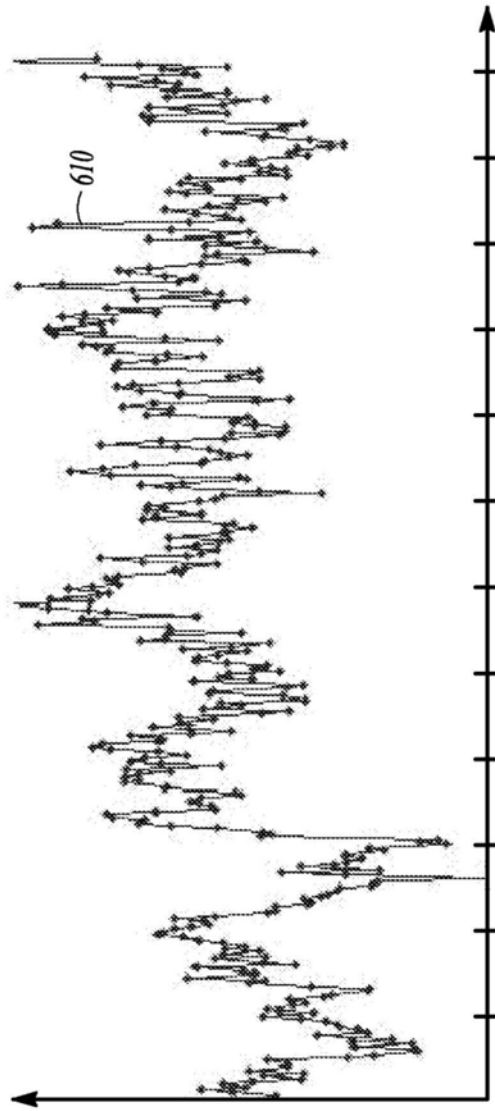


图6A

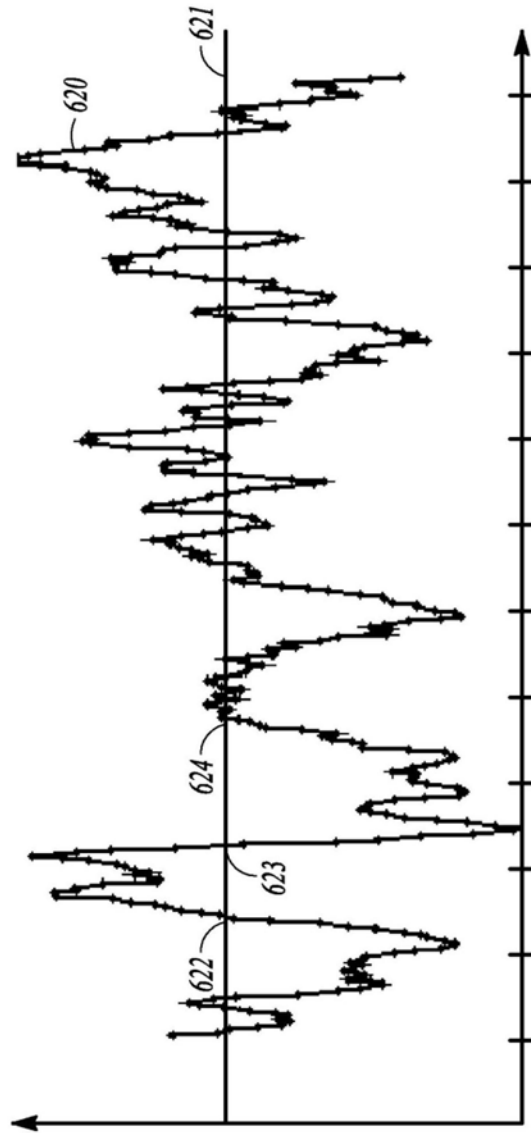


图6B

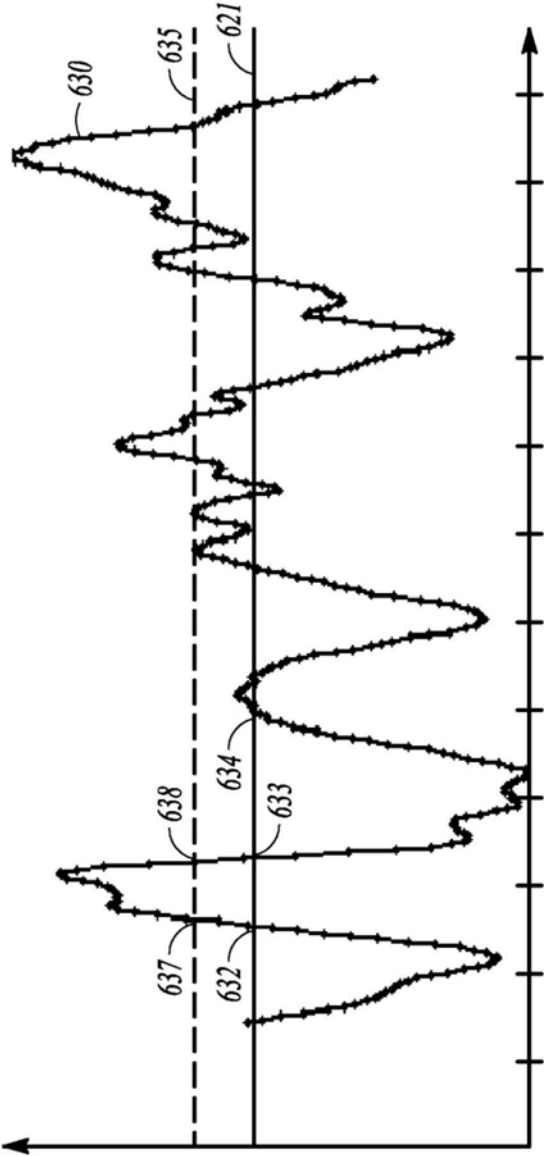


图6C

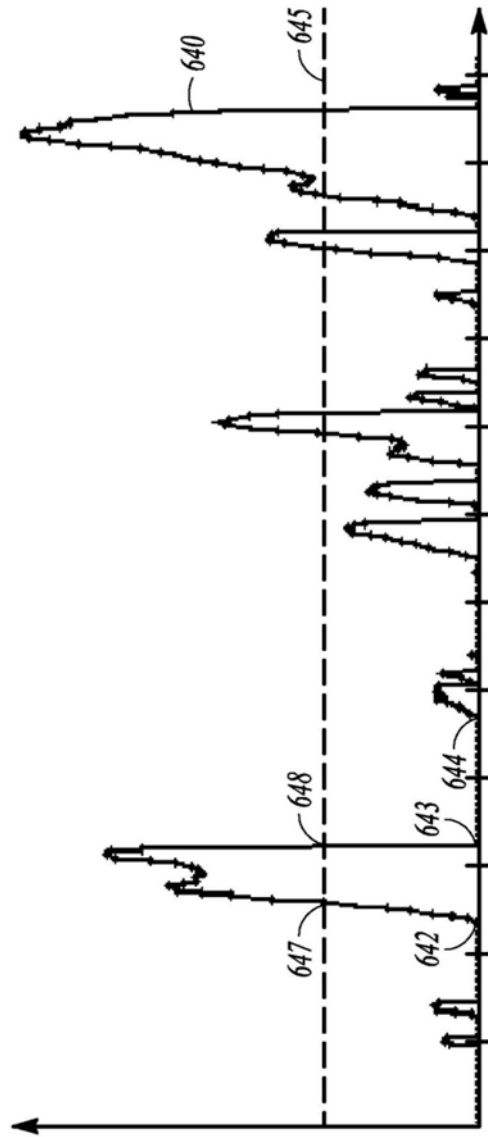


图6D

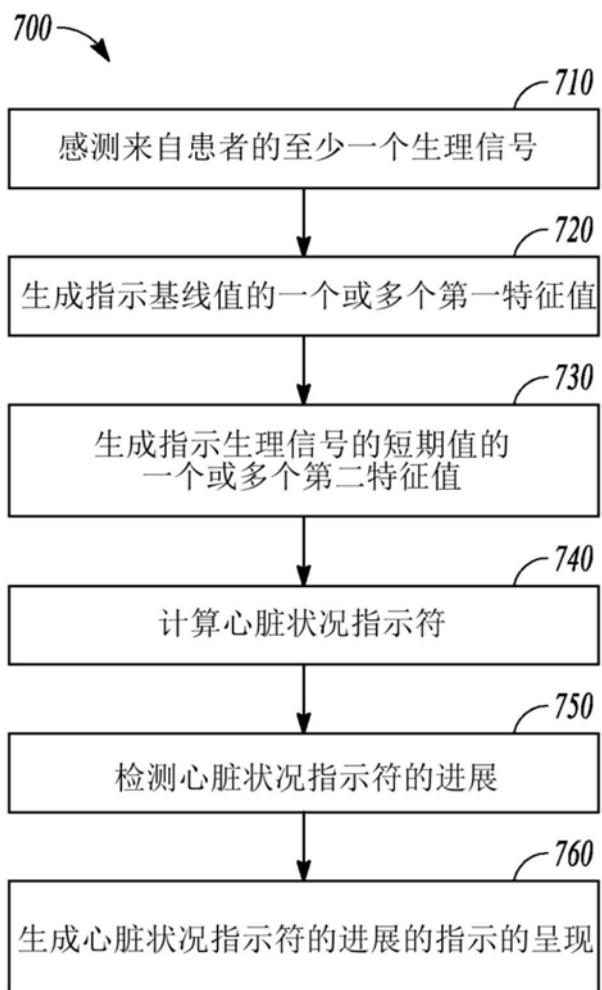


图7

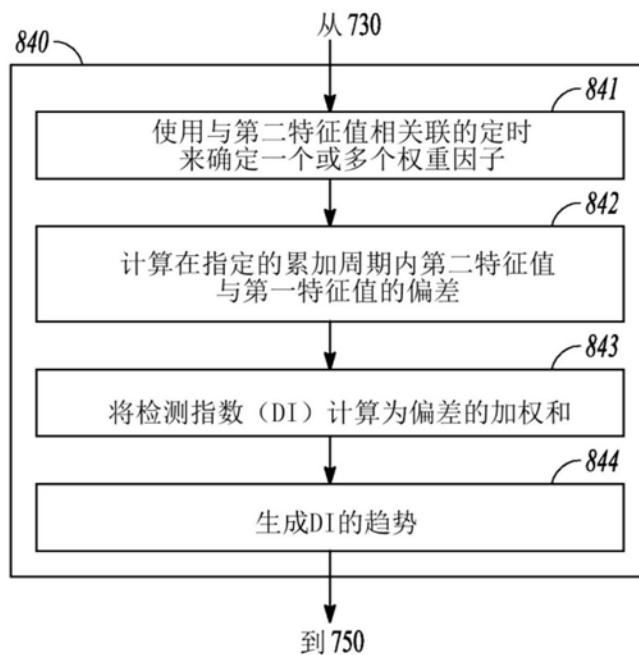


图8

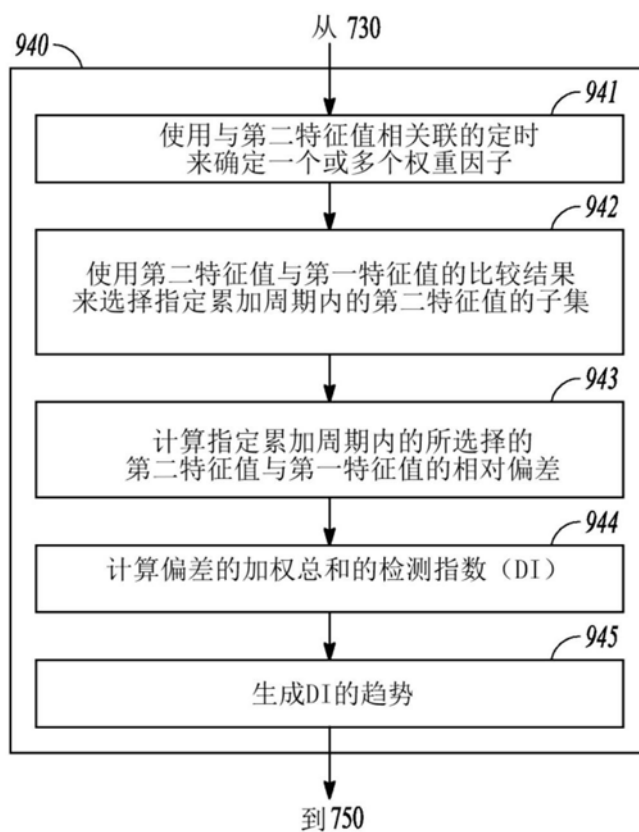


图9