



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111050632 A

(43)申请公布日 2020.04.21

(21)申请号 201880057733.5

J·斯威宁克里斯藤森 R·卡特拉

(22)申请日 2018.09.06

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

(30)优先权数据

司 31100

62/554,849 2017.09.06 US

代理人 杨昀 王颖

16/122,289 2018.09.05 US

(51)Int.Cl.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61B 5/00(2006.01)

2020.03.05

A61N 1/375(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61M 5/172(2006.01)

PCT/US2018/049652 2018.09.06

G01N 21/64(2006.01)

A61B 5/145(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/051018 EN 2019.03.14

(71)申请人 美敦力公司

地址 美国明尼苏达州

(72)发明人 J·E·伯恩斯 J·K·卡内

J·L·库恩 M·J·菲尔普斯

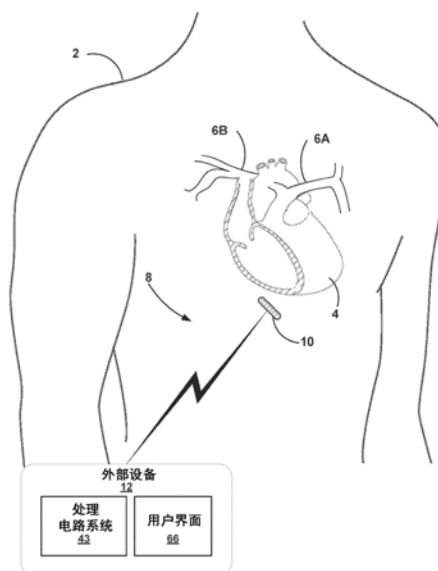
权利要求书2页 说明书32页 附图14页

(54)发明名称

通过医疗设备监测标记物

(57)摘要

在一些示例中,医疗系统包括医疗设备。该医疗设备可以包括:被配置为植入患者的目标部位中的壳体;被配置为发射信号的光发射器,该发射的信号被配置为使荧光标记物向目标部位中发射荧光信号;以及可以配置为检测荧光信号的光检测器。医疗系统可以包括处理电路系统,其被配置为基于发射的信号和荧光信号确定荧光标记物的特征。荧光标记物的特征可以指示患者中化合物的存在,并且处理电路系统可以被配置为基于荧光标记物的特征来跟踪患者中该化合物的存在。



1. 一种医疗系统,其包括:

医疗设备,其包括:

被配置为植入患者的目标部位中的壳体;

在壳体上或壳体内部的光发射器,所述光发射器被配置为将信号发射到目标部位中,其中,所发射的信号被配置为使患者体内的荧光标记物发射荧光信号;和

在壳体上或壳体内部的光检测器,所述光检测器被配置为检测荧光信号;和

至少部分地在壳体内并耦合到光发射器和光检测器的处理电路系统,所述处理电路系统被配置为基于发射的信号和荧光信号确定荧光标记物的特征,其中荧光标记物的特征指示化合物在患者中的存在或患者的生理功能中的至少一种,其中所述处理电路系统被配置为基于荧光标记物的特征跟踪所述化合物在患者中的存在。

2. 如权利要求1所述的医疗系统,其中,所述荧光标记物的特征包括患者体内荧光标记物的量或浓度。

3. 如权利要求1或2所述的医疗系统,其中,处理电路系统还被配置为基于荧光标记物的特征确定患者服药的依从性,该系统还包括耦合至处理电路系统的输出电路系统,所述输出电路系统被配置为响应于所述确定而提供患者依从性指示,其中患者依从性指示是患者在服药中的依从性的指示。

4. 如权利要求3所述的医疗系统,其中,所述医疗设备还包括耦合到所述处理电路系统的输入电路系统,所述输入电路系统被配置为接收关于药物的信息,所述信息包括给药时间、剂量、药物类型、预期的药物代谢概况或用药史中的至少一种,其中处理电路系统还被配置为:

基于关于药物的信息和荧光标记物的特征确定药物水平;和

基于药物水平确定患者服药的依从性。

5. 如权利要求4所述的医疗系统,其中,所述化合物的存在指示包括患者的实际药物代谢的生理现象,其中,处理电路系统还被配置为基于关于药物的信息和荧光标记物的特征来确定实际药物代谢的指标。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的医疗系统,其中,被配置为使荧光标记物发出荧光信号的信号包括第一信号,所述第一信号包括第一波长,其中,光发射器被配置为发射第二信号到患者的目标部位中,所述第二信号包括第二波长,其中光检测器被配置为检测第二信号,其中处理电路系统被配置为使用第二信号确定背景噪声并基于背景噪声确定荧光标记物的特征。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的医疗系统,其中,被配置为使荧光标记物发射荧光信号的信号包括第一信号,所述第一信号包括第一波长,其中,光发射器被配置为发射第二信号到患者的目标部位中,所述第二信号包括第二波长,其中荧光标记物包括第一荧光标记物,荧光信号包括第一荧光信号,所述化合物的存在指示患者的第一生理现象;和

其中第二信号被配置为使第二荧光标记物发射第二荧光信号,其中光检测器被配置为检测第二荧光信号,其中处理电路系统被配置为基于第二信号和第二荧光信号确定第二荧光标记物的特征,第二荧光标记物的特征指示患者的第二生理现象。

8. 如权利要求7所述的医疗系统,其中,第一生理现象是药物水平、荧光标记物的器官吸收概况、荧光标记物的器官清除概况或生物标志物的存在中的一种,其中,第二生理现象

是与第一生理现象不同的药物水平、荧光标记物的器官吸收概况、荧光标记物的器官清除概况或生物标志物的存在中的一种。

9. 如权利要求1所述的医疗系统,其中,所述化合物的存在指示第一生理现象,其中,所述医疗系统还包括被配置为感测患者的第二生理现象的传感器,其中,处理电路系统还被配置为确定第二种生理现象对标准的符合,并基于荧光标记物的特征确定患者服药的依从性,以及

其中所述医疗系统还包括耦合到处理电路系统的输出电路系统,所述输出电路系统被配置为基于第二生理现象符合标准的确定并基于患者服药物的依从性来提供患者依从性指示。

10. 如权利要求9所述的医疗系统,其中,所述标准包括患者的心率、心率变异性、呼吸指数、体液状况或体温。

11. 如权利要求1-10中任一项所述的医疗系统,其中,所述目标部位包括患者的靠近壳体的间隙空间、靠近血管的部位或靠近患者心脏的部位之一。

12. 如权利要求1所述的医疗系统,其中,所述化合物的存在指示与荧光标记物的器官吸收或荧光标记物的器官清除中的至少一种相对应的生理现象,与荧光标记物的器官吸收概况或荧光标记物的器官清除概况中的至少一种的相应一种相对应的荧光标记物特征。

13. 如权利要求12所述的医疗系统,其中,处理电路系统还被配置为至少通过在给予患者所述化合物之后的一段时间内确定所述化合物的量或浓度中的至少一种的变化来确定荧光标记物的特征。

14. 如权利要求13所述的医疗系统,其中,处理电路系统还被配置为基于在给予患者所述化合物之后的一段时间内所述化合物的量或浓度中的至少一种的变化来确定患者的生理功能。

15. 如权利要求14所述的医疗系统,其特征在于,所述患者的生理功能包括患者的肾功能。

通过医疗设备监测标记物

技术领域

[0001] 本公开涉及医疗设备,更具体地涉及利用医疗设备监测患者状态的技术。

[0002] 背景

[0003] 已经在临床上植入或提出了各种可植入医疗设备,以用于治疗性地医治或监测患者的一个或多个生理状况。此类设备可适于监测或医治与心脏、肌肉、神经、脑、胃、内分泌器官或其它器官及其相关功能有关的状况或功能。小型化电子及传感设备的设计和制造方面的进步使得能够开发具有治疗和诊断功能的可植入设备,比如心脏起搏器、心律转复器、除颤器、生化传感器和压力传感器等。此类设备可以与在期望位置处的定位电极或传感器的导线相关联,或者可以是无导线的,具有将数据无线传输到植入患者体内的另一设备或传输到患者体外的另一设备或传输至两者的能力。

[0004] 某些可植入医疗设备可用于长期监测患者的生理信号,例如可植入血液动力学监测器,可植入心脏监测器(有时称为可植入环形记录仪或心电图监测器),可植入血液化学监测器,可植入压力监测器等。其他可植入设备可以被配置为结合生理信号的监测或与生理信号的监测分开地递送治疗。

发明内容

[0005] 本公开描述了用于跟踪给予患者的荧光标记物的系统和技术,等等。在一个示例中,荧光标记物(也可以称为“荧光示踪剂”或“标记化合物”)可以被患者摄取或可以被注射到患者体内。可以使用光传感器(也可以称为“光学传感器”)来跟踪荧光标记物,例如将光传感器设置在可植入医疗设备(IMD)或外部医疗设备上。荧光标记物的一种或多种特征可以随时间跟踪。另外,可以使用一个或多个荧光标记物,使得可以随时间跟踪每个荧光标记物的一种或多种特征。通过跟踪荧光标记物,例如如本文所述,可以产生数据并将其用于改善患者护理和患者结果。此外,可以开始或调整治疗以更好地治疗患者。

[0006] 在一个示例中,本公开涉及一种医疗系统,该医疗系统包括医疗设备,该医疗设备包括:被配置为植入患者的目标部位中的壳体;在壳体上或壳体内的光发射器,该光发射器被配置为将信号发射到目标部位中,其中,所发射的信号被配置为使患者体内的荧光标记物发射荧光信号;以及在壳体上或壳体内的光检测器,该光检测器被配置为检测荧光信号;以及至少部分地在壳体内并耦合到光发射器和光检测器的处理电路系统,该处理电路系统被配置为基于发射的信号和荧光信号来确定荧光标记物的特征,其中荧光标记物的特征是指示化合物在患者中的存在或患者生理功能中的至少一种,并且其中处理电路系统被配置为基于荧光标记物的特征跟踪化合物在患者中的存在。

[0007] 在一个示例中,本公开涉及一种用于跟踪患者体内的荧光标记物的方法,该方法包括:控制耦合至处理电路系统的光发射器以将信号发射到患者的目标部位,其中该信号被配置为使患者体内的荧光标记物发出荧光信号;通过耦合到处理电路系统的光检测器检测荧光信号;由处理电路系统基于发射的信号和荧光信号确定荧光标记物的特征,其中荧光标记物的特征指示患者中化合物的存在或患者生理功能中的至少一种;以及通过处理电

路系统基于荧光标记物的特征跟踪该化合物在患者体内的存在。

[0008] 在一个示例中,本公开涉及包括指令的非瞬态计算机可读存储介质,该指令在被执行时使一个或多个处理器执行以下操作:控制耦合至一个或多个处理器的光发射器以将信号发射到患者的目标部位,其中该信号被配置为使患者体内的荧光标记物发出荧光信号;通过耦合到一个或多个处理器的光检测器检测荧光信号;基于发射的信号和荧光信号确定荧光标记物的特征,其中荧光标记物的特征指示患者中化合物的存在或患者生理功能中的至少一种;以及基于荧光标记物的特征跟踪化合物在患者体内的存在。

[0009] 在一个示例中,本公开涉及一种系统,其包括:用于控制光发射器以将信号发射到患者的目标部位内的装置,其中该信号被配置为使患者体内的荧光标记物发出荧光信号;通过光检测器检测荧光信号的装置;基于发射的信号和荧光信号确定荧光标记物的特征的装置,其中荧光标记物的特征指示患者中化合物的存在或患者生理功能中的至少一种;以及基于荧光标记物的特征跟踪化合物在患者体内的存在的装置。

[0010] 本发明内容旨在提供对本公开中描述的主题的概述。并不旨在提供在附图和以下描述中详细描述的系统、设备和方法的排它性或穷举性解释。在以下的附图和说明中阐述一种或多种示例的进一步细节。从说明书和附图以及以下描述中,其它特征、目的和优点将变得明显。

附图说明

[0011] 图1是示出与患者结合的医疗系统的示例的概念图。

[0012] 图2是示出可植入医疗设备的配置的示例的概念图。

[0013] 图3是图1的系统的示例性配置的框图,包括根据本公开的可用于监测患者的一个或多个生理参数的可植入医疗设备的示例。

[0014] 图4A-4C是可植入医疗设备的示例性配置的框图。

[0015] 图5是示出了包括外部计算设备的示例性系统的功能框图。

[0016] 图6是示出可以使用可植入医疗设备来实现的示例性技术的流程图。

[0017] 图7是示出可以使用可植入医疗设备监测心脏和肾脏功能来实现的示例性技术的流程图。

[0018] 图8是示出可以使用可植入医疗设备监测患者对药物方案的依从性来实现的示例性技术的流程图。

[0019] 图9是示出了可以使用可植入医疗设备监测患者体内生物标记物的存在与否来实现的示例性技术的流程图。

[0020] 图10-12B是从与本公开的主题有关的研究中获得的实验结果的图示。

[0021] 在以下的附图和描述中阐述本公开的一种或多个示例的细节。通过描述和附图以及权利要求,本公开的其它特点、目的和优点将显而易见。

[0022] 发明详述

[0023] 在本公开中,描述了用于跟踪患者体内的荧光标记物的特征的技术、系统、设备、部件、组件和方法。在一个示例中,IMD(也可以称为“可插入式医疗设备”或“可插入式心脏监护器”)可以被配置为植入患者的目标部位中。IMD可能是一个相对较小的设备,并且可以放置(例如插入)在患者胸部皮肤下。IMD可以是包括其他设备的医疗设备系统(也可以称为

“医疗系统”或“系统”)的一部分。例如,该系统可以包括一个或多个其他植入的设备和/或一个或多个外部设备,例如本文关于图5所描述的。在一些示例中,IMD包括光发射器,光检测器和处理电路系统。光发射器可以被配置将信号(例如,光信号)发射到患者的目标部位中。目标部位可包括靠近血管的部位或靠近患者心脏的皮下部位。在一些示例中,目标部位包括任何血管化良好的组织(well-vascularized tissue)。血管化良好的组织可尤其包括具有足够血流以进行本文所述技术的组织。

[0024] 当存在给予患者的荧光标记物时(例如,在光发射器的功能信号范围内),所发射的信号可使荧光标记物发射荧光信号。光检测器可以被配置为检测荧光信号。这样,例如,处理电路系统被配置为基于发射的信号和荧光信号来确定荧光标记物的特征。荧光标记物的特征可以指示患者的生理现象。在一个示例中,荧光标记物的特征可以指示化合物(例如,荧光标记物、药物或其他化合物)的存在。处理电路系统可以被配置为跟踪荧光标记物的特征。通过使用本文所述的系统和技术可以改善IMD,例如,可以通过在微创设计中获得更多功能来改善患者用药依从性跟踪,器官(例如,肾脏、肝脏或其他器官)功能监测和生物标记物监测等等。通常,术语“药物”和术语“药”在本文中可以互换使用。本文描述的系统和技术可以提高药物安全性,例如通过跟踪荧光标记物的特征并向用户提供关于所跟踪的特征的信息来提高药物安全性。

[0025] 处理电路系统可以被配置为作为基于发射信号和荧光信号的补充或替代的信息来确定荧光标记物的特征。例如,此类信息可包括荧光标记物信息(例如,发射波长(以纳米为单位)与相对强度单位的关系图上的发射光谱的形状,激发光谱或其他荧光响应数据,使用哪种类型的光来引起发光,荧光寿命或其他信息)。荧光寿命特征可以是荧光团或标记物在返回其基态之前处于激发态的时间长短的量度,并且寿命特征可能是有用的,因为可以不需要参比测量。在一个示例中,可以直接测量荧光寿命特性(例如,当光发射器将光发射到例如血管化良好的组织中时,处理电路系统会启动计时器,而当光检测器检测到荧光信号时,停止计时器)。在一个示例中,荧光可以指光的吸收和再发射。用于激发荧光标记物(例如,荧光团)的光可以被称为激发源(例如,光发射器)。光检测器可以被配置为检测不同波长的光。在一些示例中,光检测器包括单色仪,诸如可以允许检测器仅检测光波长的窄光谱。在其他示例中,光检测器包括滤光器,该滤光器仅允许检测窄光谱的光。可以使用其他光检测器。在一些示例中,使用多个光发射器或多个光检测器。通过使用同时包括光传感器和其他传感器(例如,心脏监测传感器)的IMD,可以获得对患者健康和状态的更细微的观察,因此,可以为患者提供更好的治疗。

[0026] 在一个示例中,本文描述的系统和技术可以包括使用具有独特吸收光谱的标记物或材料,例如可以与直接光谱法(例如,代替荧光)一起使用。在一个示例中,这样的标记物或材料可以在800纳米(nm)处或附近具有高吸收,而在1100nm处或附近具有低吸收(例如,其可以不同于血红蛋白的吸收,并且与水的吸收截然不同)。这样,在一些示例中,IMD可以包括适当的部件(例如,可以包括光检测器)以测量两个波长。在一个示例中,IMD包括被配置为测量两个波长的光谱仪或光谱分析仪。IMD的处理电路系统可以例如计算两个波长的比值,并且可以基于相对于1100nm在800nm处的升高的吸收来确定标记物或材料的存在。尽管在此示例中关于800nm和1100nm进行了描述,但标记物或材料可以包含不同的高吸收特征和低吸收特征(例如,包括约300nm至约1200nm的高吸收和约900nm至约4000nm的低吸

收)。

[0027] 本公开的一方面包括用于跟踪标记物的特征的系统和方法。标记物可以是但不一定是荧光标记物。本文在荧光标记物的上下文中描述的示例同样适用于非荧光标记物(例如,反射性标记物),例如具有如上所述的独特吸收光谱的那些。荧光标记物的特征可以指示患者的生理现象。在一些示例中,该特征是患者体内荧光标记物的量或浓度,荧光标记物的代谢概况(例如,患者随时间所处理的药物或标记物的量,例如可以以值的图或表格的形式显示),荧光信号的强度,荧光信号的频率(例如,发射频率),荧光寿命或其他信号信息,或与荧光标记物有关的其他特征。在一些示例中,患者的生理现象可以包括患者的药物代谢概况,高危事件,心力衰竭,体液或压力的变化(例如,体液增加,诸如肺水肿),器官清除概况,生物标志物的存在,或其他生理现象。

[0028] 这样,例如,可以跟踪与药物相对应的荧光标记物(例如,相似的代谢概况,与药物结合的荧光标记物,或其他关系),其可以提供关于药物代谢的信息。例如,荧光标记物的量随时间的变化可以提供对患者药物依从性的了解。在一个示例中,随时间测量的荧光标记物的量的变化可以基于荧光信号的幅度。在一个示例中,荧光标记物的量的变化可以基于荧光信号的强度,例如使用光检测器测量的强度。通常,可以测量在发射信号可以到达的目标部位周围的空间中的荧光标记物的量,在该空间中光检测器可以从中接收荧光信号。

[0029] 在一些示例中,本文描述的系统和技术可以包括外部设备而不是可植入设备,或者与外部设备而不是可植入设备一起使用。例如,如本文所述的包括光发射器和光检测器的设备可以是外部贴片或可定位在患者身上的其他外部设备。在这样的示例中,被配置为确定荧光标记物的特征(例如,量或浓度)的处理电路系统可以被包括在贴片中或被包括在另一外部设备中。在一些这样的示例中,外部贴片形式的设备可以例如通过粘合剂固定在患者的皮肤上。例如,贴片可以在患者身上定位,使得光发射器和光检测器面向患者的皮肤,从而测量荧光标记物的量或浓度的空间可以包括贴片正下方的组织。在医疗设备包括IMD(例如,ICM)的示例中,测量荧光标记物的量的空间可以包括紧邻IMD的组织(例如,血管化良好的组织)。

[0030] 本文的系统和技术可以包括监测患者的药物使用情况,潜在的生理状况,或者一种或多种病理生理状况。本文所述的荧光标记物可以是生物相容性材料。通常,如本文所述,通过在相对较小的IMD上使用光发射器以在荧光标记物处发射光信号(例如,绿光信号),可以通过IMD上的光检测器检测荧光信号(例如,红光信号)。通常,例如,发射的光信号和荧光信号可以具有不同的波长,例如不同的波段。发射信号和荧光信号中的一者或两者可以是可见的或不可见的,例如红外或近红外(NIR)的。关于信号的特征,例如幅度、时间衰减或强度,可以用于确定关于荧光标记物的信息,并且因此间接地用于确定与荧光标记物的特征可以指示的生理现象有关的信息。

[0031] 在一个示例中,通过使用本文描述的系统和技术,可以确定药物的功效。例如,本文所述的IMD可以确定患者是否服用了一片/丸或两片/丸(pill)特定药物。在一个示例中,IMD可以确定药物从患者体内清洗的速度。在一个示例中,IMD可以为患者确定适当的治疗方案,例如改变剂量。在一些示例中,另一设备(例如,本地或远程)可以做出这些或其他确定。如下所述,除了IMD之外,医疗系统还可以包括多个内部或外部设备,并且这些设备中的一个或多个可以进行本文所述的技术,例如确定药物的功效。

[0032] 在另一个示例中,通过使用本文所述的系统和技术,可以确定患者对药物方案的依从性。例如,本文描述的IMD或外部设备(例如,患者移动设备或其他外部设备)的处理电路系统可以基于存储在IMD或外部设备的存储器中的关于药物方案的信息来确定患者对药物方案的依从性。在一些这样的示例中,外部设备可以配置为如果处理电路系统确定患者不依从药物方案和/或如果处理电路系统确定根据药物方案的给药之间的时间间隔已经过去,则可以向患者和/或患者的护理人员发送服药的提醒。附加地或替代地,外部设备可以向临床医生提供通知,以指示患者是否依从药物方案和/或患者何时服用药物。

[0033] IMD可以从患者体内(例如,从血液,间质液,尿液,器官或其他患者结构或体液)发出信号并测量信息。例如,光发射器可在IMD的植入部位中发射光云(例如,非定向的)。该光可以使例如血液中的荧光标记物发荧光,从而发出由光检测器检测到的荧光信号。

[0034] 在一个示例中,本文描述的医疗系统可以使用关于跟踪的荧光标记物的信息或将其与其他信息合并。这样的其他信息可以是治疗信息或诊断信息。此类信息可能来自以下来源:例如来自可插入式心脏监护仪的心脏信息,来自肺动脉压力监护仪的信息,来自可植入心脏除颤器的信息,来自心脏再同步治疗设备的信息,来自药物依从性记录的信息,有关患者生理参数(如血压)的信息,来自电子健康记录的信息,来自电子病历的信息,或其他来源。可以使用例如关于图5描述的通信技术来完成系统和设备之间的通信以合并这些信息。医疗系统可以分析该信息。在一些示例中,本文描述的系统和技术包括基于数据分析提供指标,诸如患者依从性;或提供更复杂的指标,所述更复杂的指标例如可以帮助确保依从性和更安全、更明了的药物滴定。这样,例如,通过跟踪如本文所述的荧光标记物,可以通过向患者提供关于药物的更安全的指令来改善医疗系统。

[0035] 在一个示例中,本文描述的系统和技术可以包括用于针对特定患者调整剂量(例如,药物剂量或标记物量)的系统和技术。通常,可以基于人群数据设置剂量,但每个患者对给定剂量的反应可能有所不同。通过使用本文所述的技术和系统,基于特定患者对特定剂量的反应和/或用药依从性模式来调整剂量,可以实现更好的患者结果,包括更好的依从性和更安全的给药。

[0036] 例如,通过在初始“训练”期间跟踪如本文所述的荧光标记物,可以确定诸如患者的依从性和对药物剂量的反应相关的信息。这样,医师可以在训练期间(例如2周,1个月,40天或其他时间段)开出剂量。如本文中进一步描述的,系统和设备可以在训练期间监测患者的依从性和患者的药物反应(例如可关于肾功能)。在一个示例中,在训练期结束时,医师可以使用关于跟踪标记物随时间变化的信息来根据患者的反应和/或依从性调整剂量。

[0037] 在一个示例中,在初始训练期结束时,训练可以进一步包括第二训练期。医师可以例如基于关于跟踪标记物的信息来为第二训练期开出不同的剂量。该系统和设备可以在第二训练期间监测依从性和患者反应。在第二训练期结束时,医师可以使用有关患者反应和依从性的信息来为该患者调整剂量。通过使用本文描述的系统和技术调整剂量,该系统和技术可以改进常规的剂量技术。

[0038] 在一个示例中,还可以基于诸如患者依从性的自然变化之类的因素或基于改变药物的结果来使用本文所述的系统和技术对剂量进行调整,诸如以下关于诸如心力衰竭的内容中所进一步描述的。在一个示例中,患者可能倾向于在工作日更加依从,而在周末则不太顺从。如本文所述,通过监测依从性和患者健康状况,包括依从性趋势的信息(例如,基于有

效剂量)可用于调整该患者的剂量。

[0039] 在一个示例中,对于更长效或累积作用类型的药物,该系统和技术可以包括识别这些种类的依从性模式。在一个示例中,该模式可以用剂量进行补偿。例如,如果某些药物在一周中的依从性良好,但在周末的依从性较差,则可以将剂量在一周中增加到 $7/5=1.4$ 倍。通过这种方式,该设备可以根据跟踪标记物随时间变化的特征来跟踪患者的行为,从而自动帮助保持患者的依从性。

[0040] 本文描述的系统和技術包括用于监测患者的药物依从性的系统和技術。许多慢性疾病,例如心力衰竭或高血压,可能需要患者定期服用一种或多种药物。患者不遵守药物方案可能会导致不良结果。本发明的发明人尤其已经认识到,如果临床医生不能确定患者是否正在服用药物或患者已经服用了哪些药物,那么紧急或长期调整药物对患者可能是危险的。因此,例如,医疗系统可以更好地了解患者的药物依从性,例如可以导致更好的心力衰竭管理。本文所使用的术语“药物”和“药”可以互换使用,并且可以指患者正在服用或已由医师开具的一种或多种药物。本文所述的医疗设备系统可以确定患者是否正在服药。例如,通过确定诸如可以对应于患者药物代谢概况的荧光标记物的特征,并跟踪荧光标记物的该特征,医疗系统可以确定患者是否遵从药物方案。以这种方式,临床医生可以与患者合作以开始遵医嘱,而不是例如使剂量加倍或改变药物。在一些示例中,医疗系统确定患者依从性的程度,例如患者是否正在服药,但不完全遵从指示或处方(例如,量,时间,随食物或饮料服用等等)。这样,本文所述的系统和技術可以使临床医生更好地了解患者为何具有依从性或缺乏依从性。这可以使临床医生处理缺乏依从性的根本原因。附加地或替代地,在某些情况下,临床医生,付款人或护理人员会想要知道药物是否已经服用。例如,这种情况可能包括患者可能容易忘记服药而药物可能非常昂贵,或者服药失败可能会产生相对严重的后果(例如,用于精神健康问题的药物)。医疗系统可以提供警报,该警报包括是否已经服用药物的指示。

[0041] 这样,例如,医疗系统可以包括输出电路系统,例如可以耦合至本文所述的处理电路系统。输出电路系统可以被配置为提供指示(诸如患者依从性指示)。输出电路系统可以将指示提供给医疗系统内的另一设备,例如药物泵,该另一设备可以被指令开始或改变治疗。附加地或替代地,输出电路系统可以将指示提供给包括用户界面的外部设备。例如,该指示可以向临床医生提供患者的依从性信息。患者依从性指示可以指示患者在服药(例如处方药,诸如用于心力衰竭或肺水肿的处方药)中的依从性。如本文所述,荧光标记物的特征可以指示生理现象(例如,心力衰竭或肺水肿),因此,处理电路系统可以被配置为跟踪荧光标记物的特征,并基于荧光标记物的特征(例如,包括随时间跟踪的特征)确定患者的依从性。

[0042] IMD可以包括光学传感器(例如光传感器),用于对患者血液或组织中的示踪剂(例如荧光标记物)进行急性或长期监测。术语“标记物”和“示踪剂”在本文中可以互换使用。在一些示例中,荧光标记物可以包括具有特征反射光谱的特定化学物质,例如可以用于感兴趣的特定生理现象。在一些示例中,临床医生可以确定将哪种标记物给予患者。在其他示例中,医疗系统可以基于所存储的信息(例如药物代谢概况和示踪剂代谢概况)来确定应使用哪种标记物。本文包括荧光标记物的进一步描述。

[0043] 示踪剂的例子可以包括感兴趣的化合物,例如硫血红蛋白或高铁血红蛋白,其可

以与患者中的药物水平相关。在一些这样的示例中,化合物可以结合到荧光标记物上。附加地或替代地,当暴露于特定波长的光时,化合物本身可以是自然发荧光的。

[0044] 在一些示例中,医疗设备的一个或多个传感器可以被配置为检测患者血液或组织内存在的药物水平(例如浓度),以确定患者对药物方案的依从性。对于通过摄入给予患者的药物(例如药丸/片或胶囊),药丸/片涂层或胶囊可包含示踪剂,例如荧光标记物。荧光标记物可以与药物一起给药,或者可以与药物包装在一起。例如,可以将荧光标记物涂覆在药丸/片或胶囊的外表面上,或者可以将其结合到药丸/片或胶囊的其他部分中。因此,荧光标记物可以是生物相容的,并具有适当的溶解性。在一些这样的示例中,结合到药丸/片涂层或胶囊中的荧光标记物可以是批准用于食品染色的荧光染料,例如已经通过将染料与合适的荧光团结合而具有荧光性的甜菜色素类染料。在某些情况下,可能希望使用荧光甜菜色素染料,因为与亲水性比甜菜色素和类似染料高的其他染料(例如,吡啶菁绿,AF594和其他亲水性相对更高的标记物或染料)相比,甜菜色素染料能够更好地通过患者的胃肠道(GI)并进入血流。在一些情况下,能够更好地进入血流的荧光标记物可有利地用于口服给药的药丸/片或胶囊包含荧光标记物的示例中。例如,能够更好地进入血流的荧光标记物(例如,与亲水性更高的标记物相比,以更高的浓度进入血流)可以以比这些其他标记物更高的浓度扩散到患者的间质液(ISF)中,这样能够更好地通过医疗设备的一个或多个传感器对荧光标记物进行检测。

[0045] 在一些示例中,荧光标记物可以使用约550nm或以上的光来激发,可以具有独特的或易于识别的发射光谱,可以具有相对较高的量子产率和相对较短的(例如,纳秒)荧光寿命,以及/或者可以具有对荧光相对不敏感的pH和pO₂。这样,本文所述的系统和技术包括检测血液或组织中示踪剂的量的增加,诸如可以包括确定示踪剂的量的阈值交叉或斜率变化。在一些示例中,示踪剂可以是时释的,以在相对较长的时间段内向患者均匀释放(例如,示踪剂本身可以被配制为在患者体内是时释的)。附加地或替代地,示踪剂可以与患者体内大量存在的分子(例如葡萄糖)结合。在一些示例中,将示踪剂与这样的分子结合可以有助于防止示踪剂的清楚速度快于其吸收速度,因此可以降低在包括IMD的医疗系统可以检测到信号之前示踪剂被清除的可能性。

[0046] 在一些示例中,医疗系统(例如,IMD)可以包括可以耦合到处理电路系统的输入电路系统。输入电路系统可以被配置为接收关于与患者有关的药物的信息,关于荧光标记物的信息(例如,如本文所述)或其他信息。处理电路系统可以被配置为例如基于关于药物的信息和荧光标记物的特征来确定药物水平(例如,患者体内的药物量,代谢的药物量或尚未代谢的量)。在一些示例中,关于药物的信息包括给药时间,剂量,药物类型,预期的药物代谢概况,用药史,其他药物参数或信息,或其任意组合。在一些示例中,这样的信息可以帮助医疗系统确定药物的剂量对于患者而言是否足够或合适。

[0047] 该系统可以记录服用药物的时间,药物的剂量以及在不同时间药物达到的生物学水平。使用本文描述的系统和技术,IMD可以确定和记录药物代谢的速率(例如,有多快)。尽管不要求实现此功能和其他功能,但本文所述的IMD可以与其他设备通信,以确定患者对药物的实际药物代谢速率。这样,例如,可插入式心脏监测器可以在微创设计中包括荧光标记物跟踪部件,其可以改善患者结果,同时提高患者舒适度,药物治疗效果,并实现更有效的患者与临床医生的互动。

[0048] 如本文所述,荧光标记物可具有与目标药物相似的代谢概况。在这样的示例中,标记物和药物可以在相似的时间段内被吸收和代谢或清除。附加地或替代地,可以将荧光标记物以特定比例(例如1:1或任何其他合适的比例)附接到药物分子,使得标记物和药物各自浓度的比例是已知的,至少在最初给药后是已知的。在一些示例中,可以将荧光标记物的代谢概况针对药物进行校准,并且这样的校准参数可以存储在IMD的存储器中。IMD可以确定和使用技术(例如算法),该技术使用关于标记物和药物的代谢概况的数据来创建药物方案(例如给药计划,包括剂量和时间)。

[0049] 如本文所述,生理现象可以包括患者的实际药物代谢(例如,概况,度量或值),处理电路系统可以配置为基于关于药物和荧光标记物特征的信息确定急性药物代谢的度量(例如,药物被代谢的速度如何,或随时间的度量,取决于疾病状态是急性还是慢性的)。本文所述的系统和技术可以包括跟踪患者体内化合物(例如药物或药)的存在。例如,荧光标记物的特征可以指示血液中化合物的量。本文所述的关于跟踪生理现象的任何度量可以类似地应用于跟踪化合物的存在。

[0050] 通过使用用户界面,诸如关于图3所描述的,可以显示患者随时间的剂量水平并将其传达给用户。例如,显示的信息可以是服用药物时的简单测定或指示,或者该信息可以基于血液或组织中检测到的剂量。在一个示例中,所显示的信息可以包括患者处于该剂量的一段时间(例如一天,一周,一个月)的百分比。在一个示例中,显示的信息可以包括曲线图,例如在整个时间段内绘制的剂量水平趋势。例如,如果IMD在患者应该服用药物时确定患者未服用药物,用户界面可以显示或提供警示以提醒患者服用药物。输出电路系统可以向用户(例如,患者,临床医生或护理人员)提供错过给药的指示。

[0051] 在一些示例中,可以使用一个或多个波长。例如,第二波长可用于解释并消除背景噪声(例如,如本文进一步描述的用于归一化)。在一个示例中,光发射器可以发射多个波长的光。在一个示例中,可以使用一个或多个光发射器。在一些示例中,可以使用多个波长,例如用于监测一种以上的化合物或药物。

[0052] 例如,IMD可以使用光发射器发射光信号(例如,第一信号)。光发射器还可以被配置为发射第二光信号。第一信号可以包括第一波长,所述第一波长被配置为使第一荧光标记物发出荧光信号。第二光信号可以包括第二波长,并且处理电路系统可以被配置为确定与第二信号相关联的背景噪声。在一个示例中,第二信号可以使被给予患者体内的第二荧光标记物发出第二荧光信号。处理电路系统可以被配置为基于第二信号和第二荧光信号来确定第二荧光标记物的特征。在一些示例中,可以使用不止两个信号。这样,通过处理电路系统可以确定背景噪声和一个或多个荧光标记物的特征。

[0053] 在示例中,第二信号可以用于设置第一信号的基线(例如,归一化)。由于患者的状况,口服药物在肠道中的吸收可能不同。因此,即使剂量不变,血液中药物的浓度也可能变化。在一个示例中,药丸/片可包含第二荧光标记物,其中第二荧光标记物在大多数或所有条件下均易于吸收。在一些示例中,任何化合物(例如,第一标记物或第二标记物)可被嵌入药丸/片壳内,药丸/片内或药丸/片隔室内。这样,处理电路系统可以跟踪第二荧光信号以归一化对应于药物的第一荧光信号。以这种方式,可以确定主要关注标记物所针对的基线水平。处理电路系统可以将基线水平与基于第一荧光信号的指标进行比较。如果例如基线信号比第一荧光信号更强(例如,强两倍或亮两倍),则可以知道只有对应于第一荧光信号

的第一荧光标记物的一半被吸收了。这样,然后可以增加剂量(例如,由医师增加或通过药泵自动增加)以补偿这种不足。

[0054] 通过使用本文所述的技术,使用容易吸收在肠道中的第二标记物(例如,第二标记物不一定受到所跟踪的生理现象的影响)可以使得能够计算出多少第一标记物已经被吸收(例如,处理电路系统可以配置为确定被吸收的第一标记物的百分比,例如在给定时间或一段时间内的吸收百分比)。在一些示例中,IMD包括处理电路系统,并且在其他示例中,外部设备包括这样的处理电路系统,使得来自IMD的信号被上载到外部设备。

[0055] 在一些示例中,如本文进一步所述,等吸收点和/或比率技术可用于归一化吸收或其他混杂因子,例如用于第一荧光标记物,第二荧光标记物或其他化合物。这样,可以在不需要两个荧光团的情况下用第二化合物实施归一化。

[0056] 在一个示例中,第一信号可以是第一化合物(例如,荧光标记物)特有的,第二信号可以是第二化合物特有的,并且第三信号可以被配置为去除第一信号和第二信号的背景噪声。本文所述的IMD可通过一次跟踪多种药物,例如通过跟踪多个示踪剂,来加强对患者药物依从性的监测。

[0057] 本文所述的系统和技术包括药物依从性监测器,该药物依从性监测器可以连接至一个或多个植入的传感器,一个或多个外部传感器或其组合,例如可以配置为监测患者的体液状态,心律不齐,肺动脉压或血压。在传感器监测心力衰竭的示例中,医疗系统可以确定患者处于急性心力衰竭事件的风险中,例如通过传感器进行的测量来确定。在一个示例中,响应于该确定,医疗系统可以发起或改变治疗。在一些示例中,医疗系统可以通知临床医生开始或改变治疗,包括基于上述调整的剂量。在一个示例中,响应于该确定,医疗系统可以通知临床医生开始或改变治疗。在一些示例中,用于监测患者的传感器可以用于监测治疗的效果。

[0058] 例如,本文描述的医疗系统可以用于为患者护理提供指导。医疗系统可以检测患者的心力衰竭事件,然后确定患者是否依从地服用他们的药物(例如利尿剂)。如果患者是依从的,则医疗系统可以指导患者改变药物(例如,利尿剂)的剂量,并且医疗系统可以例如通过本文所述的传感器监测药物变化的结果(例如,心力衰竭的改善,稳定或恶化)。然后,基于药物变化的结果,医疗系统可以提供进一步的治疗,或者可以向临床医生提供信息。

[0059] 这样,IMD或系统可以监测患者的第一生理现象,例如与药物方案的依从性有关的(例如,由药物方案的依从性得到的)生理现象。IMD可以监测患者的第二生理现象,例如与患者的另一状态有关(例如,心力衰竭事件,慢性阻塞性肺病(COPD),高血压或状态)。IMD可以检测患者的恶化状态,例如通过监测第二生理状况来检测患者的恶化状态。例如,处理电路系统可以被配置为检测第二生理现象是否满足标准(例如,诸如临界健康指标,其可以是心率,心率变异性,呼吸指数,体液状态,体温或患者的其他健康指标),并且处理电路系统可以配置为确定患者是否遵从药物方案。处理电路系统可以例如基于荧光标记物的特征来确定患者的依从性,例如可以包括与所讨论的药物相对应的代谢概况。处理电路系统可以基于跟踪的荧光标记物特征将所服用的药物与所处方药物(例如,诸如基于存储在IMD的存储器中的信息)进行比较。以这种方式,IMD可以确定患者是否遵从药物方案。响应于该比较,处理电路系统可以确定更新的药物方案或其他治疗(例如,电刺激疗法)。在一个示例中,处理电路系统可以至少部分地基于患者的依从性(例如,基于患者依从性指示)来确定

药物方案。在整个过程中,IMD可以将患者状态,患者依从性或治疗方案的修改通知临床医生,以使每个步骤获得临床医生的批准。输出电路系统可以被配置为提供患者依从性指示,例如基于第二生理现象满足标准的确定和患者依从性的确定来提供患者依从性指示。输出电路系统可以配置为(例如向系统中的其他设备)提供有关药物方案和患者对药物方案的依从性的信息。

[0060] 在一些示例中,本文描述的系统和技术包括监测患者的器官功能。例如,可以将荧光示踪剂给予患者,并且IMD可以在示踪剂被器官吸收或去除时跟踪示踪剂的量。荧光示踪剂可以具有已知的清除概况,例如对于肾脏或肝脏等器官,或具有已知的吸收概况,例如通过肠。在一些示例中,IMD确定清除概况或吸收概况。这样,IMD可以得出器官功能,包括通过分析示踪剂的去除概况得出。患有慢性疾病(例如,慢性肾病(CKD),COPD,心力衰竭,肝病或其他慢性疾病)的患者可能需要长期监测器官功能。本文描述的系统和技术可以提供对器官功能的改进的长期监测,并且可以在需要改变治疗时通知用户(例如,医疗保健提供者,医师,护士,患者或其他人)或医疗设备。在一个示例中,医疗系统在需要停止治疗时通知用户,例如通知用户何时停止利尿剂治疗。在一个示例中,医疗系统在应该开始新治疗时通知用户。这样,本文所述的系统和技术对于诸如心力衰竭或CKD的情况可以是有益的,在这种情况下,利尿剂可以经常给予患者以去除体液,但最终可能损害肾脏。在一些示例中,本文描述的医疗系统在非慢性的基础上监测器官功能。在一些示例中,本文描述的医疗系统提供连续监测,例如围绕急性临床事件。

[0061] 在一个示例中,生理现象可以对应于荧光标记物的器官吸收或器官清除。在一个示例中,荧光标记物的特征可以对应于荧光标记物的相应器官吸收概况或相应器官清除概况之一。这样,处理电路系统可以被配置为确定荧光标记物的追踪特征的峰值。

[0062] 在一个示例中,处理电路系统可以被配置为确定荧光标记物特征的值,诸如每次的浓度或量。在一个示例中,处理电路系统可以被配置为确定荧光标记物特征的值何时满足阈值,诸如在时间窗口上的荧光标记物的量的峰值。这样的时间窗口可以对应于药物代谢概况,或者可以长于患者代谢药物的时间,以在患者被给予药物之前以及在患者完全处理药物的整个时间内捕获数据。处理电路系统可以检测到示踪剂的峰值量的存在,以例如开始对示踪剂的衰减进行测量。

[0063] 如上所述,荧光示踪剂可具有已知的清除概况(例如清除率)(例如对于器官),或已知的吸收概况。在一些示例中,处理电路系统可以得出器官的清除率,或者可以得出吸收概况。处理电路系统可以检测荧光标记物的量太少或变得太少而无法测量的时间点,并提示用户向患者给予更多的荧光标记物。

[0064] 这样,该系统可以全天,或者数周或数月的每天显示器官功能的趋势。各种示踪剂可用于该器官功能监测。在一些示例中,示踪剂可以是被靶器官直接清除或代谢的化合物,例如可以被肾脏清除的肌酐。在一些示例中,示踪剂可以是与可以被靶器官去除或排泄(例如,在药物摄入之后)的另一种化合物(例如可以被肾脏去除的尿素)结合的化合物。如本文所述,通过使用相对较小的IMD跟踪荧光标记物的特征,可以改善患者结果,同时保持患者舒适度并最大程度地减少患者可能需要与之交互(例如植入)的设备数量。

[0065] 本文所述的系统和技术包括生物标志物监测。例如,荧光示踪剂可以被配置为与生物标志物或注射底物结合。在一个示例中,底物可以形成在壳体上(例如,注入到壳体附

近或在植入之前形成在壳体上)。在可能需要监测生物标志物以例如跟踪疾病或急性事件的进展的情况下,本文描述的系统和技術可以跟踪能够例如与目标生物标志物结合的示踪剂。目标生物标志物的例子可以包括前列腺特异性抗原(PSA)(在前列腺癌的情况中),肌酐(在肾脏疾病的情况中),B型利钠肽(BNP)(在心力衰竭的情况中),肌钙蛋白(在心脏病发作或心力衰竭的情况中),中风的分子生物标志物,或诸如癌症或其他疾病状态的其他生物标志物,例如癌细胞,癌细胞产生的化合物和/或癌细胞免疫反应产生的化合物。在一些示例中,包括IMD的系统可以被配置为当系统确定生物标志物的量或浓度满足或不满足阈值量或浓度时生成警报(例如,向患者和/或临床医生发出警报)。在其他示例中,如下文进一步所述,如果系统确定生物标志物以任何量或浓度存在,则包括IMD的系统可以配置为向患者和/或临床医生警示生物标志物的存在。

[0066] 在一个示例中,IMD可以包括可从爱尔兰都柏林的美敦力公司(Medtronic plc)获得的Reveal LINQ™ ICM。可以对患者植入Reveal LINQ™ ICM或其他IMD,其被配置为进行本文的所述技术。IMD可以被配置为长期监测患者。

[0067] 在一些示例中,患者可以是癌症患者(例如,癌症生存者)或其他具有或曾经具有健康状况的患者,该健康状况可以通过在患者体内存在生物标志物来表征。在这样的示例中,生物标志物可以与患者的当前或过去的健康状况相关联。因此,并且如本文中进一步描述的,IMD可以被配置为通知用户存在与患者的当前或过去的健康状况相关联的生物标志物(例如,至少量)。在一些这样的示例中,在不具有患者的当前或过去的健康状况的患者中,可能不存在该生物标志物,即使是少量或低浓度的生物标志物也不存在。因此,在这样的示例中,如果包括IMD的系统的处理电路系统确定存在任何量或浓度的生物标志物,则IMD可以被配置为通知用户存在生物标志物。在患者患有或曾经患有癌症的示例中,与患者当前或过去的健康状况相关的生物标志物可以包括癌细胞,癌细胞产生的化合物和/或对癌细胞的免疫反应产生的化合物。通过使用本文所述的改进的系统对患者进行长期监测,例如,可以大大减少或者甚至消除对患者的一系列测试,并且能够在疾病状态(例如癌症)复发的最早期检测到这种复发。

[0068] 在任何给定时间,生物标志物可以以一定浓度存在于患者的血液中。通过给予可以被本文所述的医疗设备检测到的示踪剂(例如,荧光标记物),该医疗设备可以提供在特定时间或一段时间内存在的生物标记物量的指示,以便跟踪疾病状态的进展或确定疾病状态的治疗功效。生物标志物可以与示踪剂结合。在一些示例中,可以在目标部位之上或附近(例如,IMD附近)注射底物,其可以允许目标生物标志物与示踪剂之间的竞争性结合。

[0069] 蛋白质可以识别生物标志物(例如,蛋白质和生物标志物可以选择性地彼此结合)。另外,荧光标记物可以被配置为结合相同的蛋白质。这样,生物标志物和荧光标记物可以竞争地去结合蛋白质。因此,如果生物标志物的浓度相对较高,则将检测到强度相对较低的荧光信号。

[0070] 在一些示例中,蛋白质可能对患者的身体而言是外来的,因此有可能引起免疫反应。可以通过将蛋白质耦合(例如,涂覆)到ICM的表面(例如ICM的壳体)上而不是使蛋白质在血液或组织中循环来最大程度地降低蛋白质引起免疫反应的可能性。在一个示例中,ICM可以包括位于ICM的与蛋白质耦合的部分上的膜。这样的膜可以被配置为允许生物标志物和荧光标记物穿过该膜,同时将可能引发免疫反应的细胞保持在外。

[0071] 在一些示例中,本文描述的ICM可以包括底物。底物可以位于ICM的壳体上。在一些示例中,底物耦合到ICM的壳体上。底物可以与递送给患者的药物、与药物一起递送的化合物、与生物标志物或其他化合物相互作用。在一些示例中,底物包括单独的生物标志物、荧光标记物、其他给予的目标化合物,或它们的任意组合。通过在ICM上包括底物,化合物可与底物反应以改变其荧光性质。可以将底物配置在相对较小的储器中,该储器定期打开以露出新的底物,从而克服底物被生物污染或底物用完的局限性。在一些示例中,可以随时间被动地露出(例如,暴露)底物,或者可以经由用户的控制来露出底物。

[0072] 本文描述的系统和技术可以包括能够被适当地消毒的稳定的传感器系统(例如,检测测定系统)。例如,系统和技术可包括使用荧光共振能量转移(FRET)测定的光学方法,使用等离子体波检测表面上的结合事件(例如小珠),蛋白质或适体的共形(conformal)变化,生物标志物的酶促降解或其产物的检测。

[0073] IMD可以用于量化与示踪剂相关的荧光的变化。例如,较高的荧光可以表明存在相对较少的目标生物标志物,并且相对较多的荧光标记物与底物结合。例如,对于持续数周至数月的注射底物,医疗系统可以跟踪是否存在间歇性缺血事件引起的心肌损伤(例如,通过肌钙蛋白判断),是否存在癌症治疗方案导致的PSA变化,或者是否存在使用利尿药引起的肾功能改变(例如,通过肌酐判断)。

[0074] 本文所述的系统和技术包括具有器官功能监测的药物滴定。例如,对于经历急性失代偿性心力衰竭事件的患者,临床医生可能会转向给予不同剂量或更高剂量的利尿剂。但是,这种利尿剂的给药可能损害肾功能。因此,患者急性肾功能可能会影响对适当治疗的选择。在某些情况下,如果肾功能不佳,则临床医生可能不那么积极地使用利尿疗法。在肾功能开始恶化的情况下,临床医生可能停止或改变利尿疗法。因此,本文所述的系统和技术包括在一段时间(例如7-10天)内确定肾功能并监测肾功能。

[0075] 在一些示例中,如本文所述,第二生理现象可以对应于心力衰竭事件。处理电路系统可以被配置为基于监测患者的心脏活动来确定心力衰竭事件,如本文进一步所述。通常,本文所述的IMD可以检测急性心力衰竭事件的开始并提示用户向患者给予示踪剂。例如,IMD可提示患者服用肾功能示踪剂。IMD可基于跟踪肾功能示踪剂来确定肾功能(例如,处理电路系统可配置为响应患者对用药指令的依从性来跟踪肾功能示踪剂(例如荧光标记物)的特征)。IMD可以提供用药说明,其中可以包括要给予的药物的剂量和类型。在一些示例中,如本文所述,第一生理现象可以对应于患者的肾功能。

[0076] 在一些示例中,光发射器可以发射能被标记物或其他化合物反射的信号。反射信号可以包括不同的波长(例如,发射信号可以具有第一波长,而反射信号可以具有第二波长)。发射信号可以被标记物(例如,本文描述的任何化合物)和/或其他化合物反射。光检测器可以检测反射信号。处理电路系统可以基于发射信号和/或反射信号确定标记物的特征。在一些示例中,处理电路系统可以被配置为例如基于反射信号的波长,反射信号的幅度或反射信号的其他特征来确定存在的标记物的量。

[0077] 标记物的特征可以指示患者中化合物的存在。标记物的特征可以包括化合物的量,例如随时间的量度。反射信号可以指示标记物的存在或不存在。在一些示例中,化合物可以是药物。在一些示例中,标记物可结合至药物或底物,例如本文中所述的。

[0078] 在一些示例中,反射信号的特性可以基于标记物的状况而改变。例如,反射信号的

波长或幅度可以基于标记物的状况而改变。标记物的状况可以包括标记物的不同状态,例如标记物是否与药物结合,标记物是否被包裹在药丸中或其他状态。反射信号的特征也可以基于存在的其他标记物或化合物。例如,发射信号可以被不止一种化合物或组织反射,并且光检测器可以被配置为检测该反射信号。处理电路系统可以被配置为根据反射信号确定一种或多种化合物(例如,标记物和药物)的量。

[0079] 在一些示例中,在光检测器检测反射信号的情况下,发射信号可以从患者中自然存在的化合物反射出来。在一些示例中,将化合物给予患者。在一些示例中,标记物或示踪剂可以包括特定的性质(例如,反射性质),并且可以将标记物或示踪剂给予患者,但是这并不是必需的。处理电路系统可以被配置为确定标记物或示踪剂的特征,例如基于反射性质来确定标记物或示踪剂的特征。

[0080] 输出电路系统可以被配置为对患者提供用药指令,诸如可以对应于给予一定剂量的示踪剂。在一些示例中,处理电路系统可以被配置为响应于患者对药物指令的依从性来跟踪示踪剂的特征。

[0081] 在本文所述的示例中,可以使用任何合适的荧光团(例如,各种类型的染料,蛋白质或其他分子)。例如,合适的荧光团可能能够扩散穿过胃肠道的膜并进入血流,例如基本上非亲水性的荧光团可以穿过该膜。这样的荧光团可以口服而不是静脉内或皮下给予,这可以使患者能够给予荧光团和/或使患者更好地耐受其给予。具有这种特征的示例性荧光团可包括如上所述被赋予荧光性的甜菜色素类染料,或适合于扩散通过疏水膜的任何其他此类荧光团。

[0082] 图1是示出与患者2结合的示例性医疗系统8(也可以称为“医疗系统”或“系统”)的概念图。通常,系统(例如,系统8)可以包括一个或多个医疗设备,导线,植入式或外部传感器,外部设备或配置用于本文所述技术的其他部件。医疗系统8是医疗设备系统的示例,该医疗设备系统被配置为实施本文所述的技术,用于跟踪荧光标记物的特征并监测患者2的其他生理参数,例如可以包括荧光信号,指示患者2的生理现象的荧光标记物的特征,心血管压力,血压,身体位置或姿势,患者运动,患者活动或心率。在所示的示例中,医疗系统8包括可植入医疗设备(IMD) 10(也可称为可植入监测设备,可植入集线设备或可插入式心脏监测器(ICM)),其例如可以与一个或多个外部设备12或一个或多个其他植入设备(未示出)通信。此类其他可植入设备可以是可植入起搏器,可植入心脏除颤器,心脏再同步治疗(CRT)设备(例如CRT-D除颤器或CRT-P起搏器),神经刺激仪,神经刺激器,药物泵(例如,胰岛素泵)或其他设备。在一些示例中,这些设备中的一些可以包括本文所述的光发射器和光检测器。在一些示例中,这些设备中的一些可以替代地是外部医疗设备,例如胰岛素泵。在一些示例中,也未示出的其他可植入设备可以包括可以植入心脏4的肺动脉内的可植入压力感测设备。在一些示例中,心脏4的肺动脉6A可包括左肺动脉,肺动脉6B可包括右肺动脉。

[0083] 在图1的示例中,IMD 10是可插入式心脏监测器(ICM),该心脏监测器能够从心脏4外侧的位置经由电极感测和记录心电图(EGM)信号,并且在下文中将其称为ICM 10。在一些示例中,ICM 10包括或耦合到一个或多个附加的传感器(例如加速度计),所述附加的传感器生成一个或多个根据患者运动或姿势、血流或呼吸而变化的信号。ICM 10可以监测指示患者状态的生理参数,诸如,姿势、心率、活动水平、心率或呼吸频率,并且ICM 10可以在其他可植入医疗设备(未示出)正测量心血管压力时测量一个或多个生理参数。在一些示例

中,这样的生理参数可以帮助使ICM 10的处理电路系统能够确定患者2的器官功能,对药物方案的依从性或生物标志物状态(例如,存在或水平)中的一个或多个。ICM 10可以包括被配置为向患者2的目标部位发射信号(例如,光信号)的光发射器。在一个示例中,目标部位包括患者2体内ICM 10周围的空间。ICM10可包括被配置为检测光信号的光检测器,如下面进一步描述的。

[0084] ICM 10可以包括被配置为确定荧光标记物的特征的处理电路系统。在一个示例中,处理电路系统可以被配置为跟踪荧光标记物的特征。在一个示例中,处理电路系统可以被配置为确定患者的依从性,例如对药物方案的依从性。在一个示例中,处理电路系统可以被配置为确定患者2体内的药物水平,例如可以基于关于药物的信息(例如,给药时间,剂量,药物类型,药物代谢概况,用药史等)并基于标记物的特征来确定。在随时间跟踪标记物的特征时,处理电路系统可以存储所跟踪的信息以用于确定患者2体内的药物水平。

[0085] 在一些示例中,ICM 10被植入患者2的胸腔外侧(例如,皮下或肌肉下,诸如图1所示的胸肌位置)。ICM 10可以定位在靠近心脏4位置或正好在心脏4位置下方的胸骨附近。在一些示例中,ICM 10可以采用可从爱尔兰都柏林的美敦力公司获得的Reveal LINQ™ ICM的形式。

[0086] ICM 10可以包括计时器和处理电路系统,该计时器和处理电路系统被配置为基于计时器值确定一天中的时间,或者可以确定事件(例如,给药以测量荧光标记物的特征)之间的时间量。ICM 10可以包括无线通信电路系统,该无线通信电路系统被配置为例如将来自其他设备的信号传输到一个或多个外部设备12,或从一个或多个外部设备12接受信号,或者传输到其他可植入医疗设备。ICM 10可以确定患者对药物方案的依从性,并将该确定信息传输给外部设备12,该外部设备12可以包括用户界面66,以警示用户(例如,患者2或临床医生)采取步骤以确保依从性。用户界面66可以包括显示器,以向用户呈现信息。通常,用户可以与用户界面66交互。在一些示例中,用户界面66包括键盘,小键盘,触摸屏,鼠标等,用于接收来自用户的输入。用户界面66可以包括灯或扬声器,例如可以用于向用户提供指示或警报。用户界面66的示例包括诸如平板或移动电话(例如,智能电话)之类的计算设备,其可以被配置为与ICM 10通信,诸如以检取ICM10或其他设备的数据和/或程序操作。处理电路系统可以例如通过使用通信电路系统来控制用户界面66,以例如发起闪烁的光或可听见的声音以警告用户有伤害患者的风险。在一些示例中,ICM 10可以将确定结果传送到另一医疗设备以提供治疗(例如,诸如药物剂量的改变)。

[0087] ICM 10可以将关于荧光标记物的跟踪特征的数据以及由ICM 10获取的其他生理参数数据传输到外部设备12。ICM10还可以将例如从另一植入传感器设备(未示出)接收的心血管压力测量值传输到外部设备12,例如,当ICM 10用作集线设备时。例如,ICM 10可以将本文描述的与心血管压力、姿势、心率、活动水平、呼吸频率或其他生理参数有关的任何数据传输到外部设备12。为了本公开的目的,荧光标记物的特征,跟踪的荧光标记物的特征或其他生理测量结果可包括一个或多个数值,多变量表(例如,这些值随时间的变化)或其他用于存储此类数据的技术。

[0088] 外部设备12可以是计算设备(例如用于家庭、门诊、诊所或医院环境),以经由无线遥测与ICM 10通信。外部设备12可以包括或耦合到远程患者监测系统,诸如,可从爱尔兰都柏林的美敦力公司获得的 Carelink®。作为示例,外部设备12可以是编程器、外部监测器或

消费者设备(例如,智能电话)。在一些示例中,外部设备12可以从ICM 10接收数据、警报、患者指令或其他信息。

[0089] 外部设备12可用于将命令或操作参数编程到ICM 10中以控制其功能(例如当被配置为ICM 10的编程器时)。外部设备12可用于询问ICM 10以检取数据,包括设备操作数据以及IMD存储器中累积的生理数据。询问可以是例如根据时间表而自动的,或者是响应于远程或本地用户命令。编程器、外部监测器和消费者设备是可用于询问ICM 10的外部设备12的示例。ICM 10和外部设备12使用的通信技术的例子包括射频(RF)遥测,该射频遥测可以是经由蓝牙、WiFi或医疗植入通信服务(MISC)而建立的RF链路。在一些示例中,外部设备12包括处理电路系统。外部设备12的处理电路系统可以被配置为进行关于处理电路系统44所描述的任何技术,诸如本文中进一步描述的。在一些示例中,外部设备12包括用户界面66,下面将进一步描述。

[0090] 医疗系统8是被配置为跟踪荧光标记物特征的医疗设备系统的示例。本文所述的技术可以由医疗系统8的处理电路系统来执行,诸如,由ICM10,外部设备12和一个或多个未示出的其他植入设备或外部设备中的一者或多者的处理电路系统单独地或共同地执行。一个或多个其他植入设备或外部设备的示例可包括外部心脏监护仪,外部起搏器,心脏复律器,除颤器,血液分析仪,呼吸分析仪,成像仪或药物泵。系统8的每个设备的通信电路系统允许这些设备彼此通信。

[0091] 图2是示出ICM 10的配置的示例的概念图。在图2中所示的示例中,ICM 10可被实现为具有壳体14、近侧电极16A和远侧电极16B(单独或共同地称为“电极16”或“电极对16”)的监测设备。壳体14可进一步包括第一主表面18、第二主表面20、近端22以及远端24。壳体14封围位于ICM 10内侧的电子电路系统,并保护被包含在其中的电路系统免受体液的影响。电馈通件提供电极16的电连接。在一个示例中,ICM 10可以实现为外部监测器,例如可以位于患者外表面上的贴片,或其他类型的医疗设备(例如,ICM除外),例如本发明中进一步描述的。

[0092] 在图2所示的例子中,ICM 10由长度“L”,宽度“W”和厚度或深度“D”限定。ICM 10可以是细长的矩形棱柱形式,其中长度L明显大于宽度W,宽度W又大于深度D。在一个示例中,对ICM 10的几何形状加以选择,尤其是使宽度W大于深度D,以允许使用微创手术将ICM 10插入患者皮肤下并在插入过程中保持所需的取向。例如,图2中所示的设备包括沿着纵轴的径向不对称(尤其是,矩形形状),该径向不对称在插入之后使设备维持在合适取向上。例如,在一个示例中,近侧电极16A和远侧电极16B之间的间距可以在从30毫米(mm)到55mm,从35mm到55mm,以及从40mm到55mm的范围内,并且可以是25mm到60mm之间的任何范围或单个间距。在一些示例中,长度L可以从30mm到约70mm。在其他示例中,长度L可以在从40mm到60mm,从45mm到60mm的范围内,并且可以是约30mm到约70mm之间的任何长度或长度范围。另外,第一主表面18的宽度W可以在3mm至10mm的范围内,并且可以是3mm至10mm之间的任何单个宽度或宽度范围。ICM 10的深度D的厚度可以在2mm至9mm的范围内。在其他示例中,ICM 10的深度D可以在2mm至5mm的范围内,并且可以是2mm至9mm之间的任何单个深度或深度范围。另外,根据本公开的示例的ICM 10具有设计成易于植入和使患者舒适的几何形状和尺寸。在本公开中所描述的ICM 10的示例可具有3立方厘米(cm)或更小的体积,1.5立方厘米或者更小的体积,或在3立方厘米到1.5立方厘米之间的任何体积。此外,在图2中所示的示

例中,近端22与远端24为圆形,以减少插入患者皮肤下方时的不适和对周围组织的刺激。在一些示例中,ICM10(包括用于插入ICM 10的仪器和方法)按照例如美国专利申请公开第2014/0276928号中所描述的那样进行配置。在一些示例中,例如按照美国专利申请公开第2016/0310031号中所描述的那样配置ICM 10。

[0093] 在图2所示的示例中,一旦被插入到患者体内,第一主表面18就面向外、朝向患者的皮肤,同时第二主表面20与第一主表面18相对地定位。因此,第一和第二主表面可以面向沿着患者2A的矢状轴的方向(参见图1),并且由于ICM 10的尺寸,可以在植入时始终实现这种取向。另外,加速度计或加速度计的轴可以被定向成沿着矢状轴。

[0094] 近侧电极16A和远侧电极16B用于感测可能在肌肉下或皮下的心脏信号(例如,胸腔内或胸腔外的心电图(ECG)信号)。ECG信号可被存储在ICM10的存储器中,并且ECG数据可经由集成天线26被传输到另一医疗设备,该另一医疗设备可以是另一可植入设备或外部设备,诸如,外部设备12。在一些示例中,电极16A和6B可以另外地或替代地用于从任何植入位置感测任何感兴趣的生物电势信号,例如心内电描图(EGM),脑电图(EEG),肌电图(EMG)或神经信号。

[0095] 在图2中所示的示例中,近侧电极16A紧邻近端22,并且远侧电极16B紧邻远端24。在该示例中,远侧电极16B不限于平坦的、面向外的表面,而是可从第一主表面18围绕圆形边缘28或端部表面30延伸到第二主表面20上,使得电极16B具有三维弯曲的配置。在图2所示的示例中,近侧电极16A位于第一主表面18上并且大体上是平坦的、面向外的。然而,在其他示例中,近侧电极16A可利用远侧电极16B的三维弯曲配置,从而提供三维近侧电极(未在该示例中示出)。类似地,在其他示例中,远侧电极16B可利用类似于关于近侧电极16A所示的位于第一主表面18上的大体平坦的、面向外的电极。各种电极配置允许近侧电极16A和远侧电极16B位于第一主表面18和第二主表面20两者上的配置。在其他配置中,诸如图2中所示的配置,近侧电极16A和远侧电极16B中的仅一个位于主表面18和20两者上,并且在另一些其他配置中,近侧电极16A和远侧电极16B两者都位于第一主表面18或第二主表面20中的一个上(例如,近侧电极16A位于第一主表面18上,而远侧电极16B位于第二主表面20上)。在另一示例中,ICM 10可包括在该设备的近端和远端处或附近的在第一主表面18和第二主表面20两者上的电极16,使得总共四个电极16被包括在ICM 10上。电极16可由多种不同类型的生物相容性导电材料(例如,不锈钢、钛、铂、铱、或者它们的合金)形成,并且可利用一种或多种涂料,诸如,氮化钛或分形(fractal)氮化钛。

[0096] 在图2中所示的示例中,近端22包括头部组件32,该头部组件32包括以下中的一个或多个:近侧电极16A、集成天线26、抗迁移突起(projection) 34、和/或缝合孔36。集成天线26位于与近侧电极16A相同的主表面(即,第一主表面18)上,并且也被包括为头部组件32的一部分。集成天线26允许ICM 10传输或接收数据。在其他示例中,集成天线26可被形成在与近侧电极16A相对的主表面上,或可被结合到ICM 10的壳体14内。在图2中所示的示例中,抗迁移突起34位于集成天线26附近,并突出远离第一主表面18,以防止该设备的纵向移动。在图2所示的示例中,抗迁移突起34包括从第一主表面18延伸离开的多个(例如,6个或9个)小隆起或凸起。如以上所讨论的,在其他示例中,抗迁移突起34可位于与近侧电极64或集成天线26相对的主表面上。此外,在图2中所示的示例中,头部组件32包括缝合孔36,该缝合孔36提供将ICM 10固定到患者以防止插入后移动的另一方式。在所示的示例中,缝合孔36位

于近侧电极64附近。在一个示例中,头部组件32是由聚合材料或塑料材料制成的模制的头部组件,其可以被集成到ICM 10的主要部分或者可与ICM 10的主要部分分开。

[0097] 在图2所示的例子中,ICM 10包括光发射器38和光检测器40。如图2所示,头部组件32可包括光发射器38,但是在其他示例中,头部组件可另外或可替代地包括光检测器40。光发射器38或光检测器40中的任一个或两者可位于ICM 10的中间部分上,例如在近端22和远端24之间的一半位置处,并且位于主表面18或主表面20的任一者上,或在ICM 10上的其他任何位置,以实现本文所述的技术。在一个示例中,光发射器38和/或光检测器40在ICM 10的与电极16A相对的表面上。在一个示例中,光发射器38和/或光检测器40被配置在ICM 10上以面朝外(例如,朝向患者的皮肤组织)。在另一个示例中,光发射器38和/或光检测器40被配置在ICM 10上,以面向内(例如,面向患者的肌肉)。

[0098] 光发射器38可以被配置为向患者2的目标部位发射光。在一些示例中,当将ICM 10植入患者2中时,目标部位通常可以包括ICM 10周围的间隙空间。发光器38可以定向地发光,这样光发射器38可以将信号引导到ICM10的一侧,例如当光发射器38设置在ICM 10的包括第一主表面18的一侧上时。目标部位可以包括特定的肌肉或器官,血管结构,或任何其他生理空间或结构。在一个示例中,光发射器38可以传递180度的光信号,例如沿着平行于ICM 10的纵轴的维度方向的180度。在一些示例中,光信号可以是通常向外、向着皮肤(例如,如上文所述)或相反方向的光云。在一些示例中,光信号可以采取平均自由路径,因为一旦从光发射器38发出,光信号就可以是非定向的。如本文所述,光检测器40可以包括蓝宝石窗口,并且可以检测光,例如检测来自目标部位中的荧光标记物的荧光信号的光。在一些示例中,ICM 10包括诸如关于图4B描述的蓝宝石窗口。在其他示例中,ICM 10包括用于窗口的玻璃材料,如下面进一步描述的。

[0099] 在一个示例中,光发射器38或光检测器40中的一者或两者都可以设置在导线(例如,医用导线的远端)上,并且本文所述的技术可以在如ICM 10的设备之外另外使用导线或使用导线代替该设备来进行。尽管主要针对ICM 10进行了描述,但是本文描述的系统和技术可以与其他设备(例如,导线,外部贴片或其他设备)一起使用。外部贴片可以例如通过粘合剂固定到患者。患者可以佩戴贴片,该贴片可以包括关于图3描述的一个或多个部件。例如,贴片可以包括光发射器和光检测器,其可以以类似于将光发射器38,光检测器40和/或其他传感器设置在ICM 10上的方式来设置。在一个示例中,贴片被构造成使得当贴片位于患者皮肤的表面上时,光发射器和光检测器面向患者的皮肤。在一些示例中,可以定位由包括医疗设备的系统的光发射器、光检测器和/或其他传感器中的一个或多个发射或接收的信号,以使信号至少部分地穿透患者的皮肤(例如,经皮放置),而设备(例如,贴片)仍在皮肤外部。在系统的光发射器、光检测器和/或其他传感器中的一个或多个经皮定位和/或定位在患者皮肤上的一些示例中,外部设备可能不必连接到患者,而是可以与患者放置在一起但远离患者皮肤,或者与临床医生或其他用户放置在一起。例如,在临床医生希望开始或改变药物治疗的情况下,可以监测患者的肾功能(例如,在开始或改变药物治疗后7至10天)。患者可以将贴片贴在自己身上,也可以由医疗保健专业人员将贴片粘贴到患者身上。定位在这样的贴片上的传感器可以面向皮肤(例如,与ICM 10相比,在ICM 10中,传感器向上面向皮肤)。

[0100] 图3是根据本公开的医疗系统8的示例的框图,该医疗系统8包括可用于跟踪荧光

标记物的特征或监测患者的一个或多个生理参数的可植入监测设备(例如,图2的ICM 10的示例)。在一个示例中,系统8可以包括一个或多个内部或植入设备62,其可以包括治疗递送电路系统64或处理电路系统(例如,处理电路系统44或类似物),如下文进一步描述的。在一个示例中,ICM 10可包括一个或多个电极16,其可对应于关于图1描述的电极16。在一个示例中,ICM 10可以包括天线26,光发射器38和光检测器40,它们可以对应于关于图1描述的相同元件。在一些示例中,ICM 10可以包括一个或多个光发射器。在一些示例中,ICM 10可包括一个或多个光检测器。例如,第一光检测器可以放置在ICM 10上的第一位置(例如,相对更靠近近端22),第二光检测器可以放置在ICM 10上的第二位置(例如,相对更靠近远端24)。在一些示例中,光发射器可以包括发射电路系统。在一些示例中,光检测器可以包括检测电路系统。光发射器还可以包括光源或光学传输器,并且可以被配置为产生光学信号。光检测器还可以包括光接收器,并且可以被配置为检测例如已经传播通过患者的目标部位的光学信号。发射的光信号可以被目标部位中的标记物(例如,荧光分子)、组织、血液或其他材料吸收。标记物可以以与发射信号不同的波长(例如更长的波长)发射光。光检测器和光发射器的示例可以包括PIN(p型/本征/n型)光电二极管检测器和发光二极管。

[0101] 在一个示例中,ICM 10包括处理电路系统44和相关联的存储器42。在一些示例中,ICM可以包括计时器46,电源48,通信电路系统50,输入电路系统52,输出电路系统54或感测电路系统56。在一个示例中,ICM包括一个或多个传感器58,例如可以包括一个或多个加速度计60或其他传感器。然而,ICM 10可能不需要包括所有这些部件,或者可以包括附加部件。例如,在一些示例中,ICM 10可以不包括加速度计60。

[0102] 存储器42包括计算机可读指令,该计算机可读指令在由处理电路系统44执行时使ICM 10和处理电路系统44执行归因于ICM 10和处理电路系统44的各种功能(例如,跟踪荧光标记物的特征)。存储器42可包括任何易失性的、非易失的、磁、光或电介质,诸如,随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、非易失性RAM(NVRAM)、电可擦除可编程ROM(EEPROM)、闪存存储器、或任何其他数字或模拟介质。在一些示例中,存储器42累积数据,诸如与荧光标记物的特征或生理数据有关或与传感器58感测到的信息有关的数据。

[0103] 处理电路系统44可以执行本文描述的用于跟踪患者中荧光标记物的特征的技术。处理电路系统44可以包括固定功能电路系统,可编程处理电路系统或两者。处理电路系统44可包括以下所列中的任何一个或多个:微处理器、控制器、数字信号处理器(DSP)、专用集成电路(ASIC)、现场可编程门阵列(FPGA)、或等效的分立或模拟逻辑电路系统。在一些示例中,处理电路系统44可以包括多个部件,诸如以下所列的任何组合:一个或多个微处理器、一个或多个控制器、一个或多个DSP、一个或多个ASIC、或一个或多个FPGA,以及其他分立或集成逻辑电路系统。本文中归因于处理电路系统44的功能可以体现为软件、固件、硬件或其任何组合。

[0104] 感测电路系统56可以监测来自选定的两个或更多个电极16的信号,以便监测心脏的电活动,阻抗或其他电现象。可以进行心脏电信号的感测以确定心率或心率变异性,或检测心律失常(例如快速心律失常或心动过缓)或其他电信号。在一些示例中,感测电路系统56可以包括一个或多个滤波器和放大器,以用于过滤和放大从电极16接收到的信号。在一些示例中,感测电路系统56可以感测或检测生理参数,例如心率,血压,呼吸,等等。

[0105] 所得的心脏电信号可以被传递到心脏事件检测电路系统,该心脏事件检测电路系

统在心脏电信号超过感测阈值时检测到心脏事件。心脏事件检测电路系统可以包括整流器,滤波器或放大器,感测放大器,比较器或模数转换器。感测电路系统56响应于心脏事件的感测(例如,检测到的P波或R波)将指示输出到处理电路系统44。

[0106] 以此方式,处理电路系统44可以接收与心脏各腔室中检测到的R波和P波发生所对应的检测到的心脏事件信号。检测到的R波和P波的指示可用于检测室性或房性快速心律失常发作,例如室性或房性颤动发作。一些检测信道可被配置为检测心脏事件,诸如P波或R波,并向处理电路系统44提供发生这种事件的指示,例如如1992年6月2日公告的授予Keimel等人的题为“用于监测电生理信号的设备 (APPARATUS FOR MONITORING ELECTRICAL PHYSIOLOGIC SIGNALS)”的美国专利第5,117,824号中所描述的。

[0107] 感测电路系统56还可包括开关电路系统,以选择使用哪个可用电极16(或电极极性)来感测心脏活动。在具有数个电极16的示例中,处理电路系统44可以选择用作感测电极的电极(例如,经由感测电路系统56内的开关模块来选择感测配置)。感测电路系统56还可以将一个或多个数字化EGM信号传递到处理电路系统44以用于分析(例如,用于心律辨别)。

[0108] 在图3的示例中,ICM 10包括耦合到感测电路系统56的一个或多个传感器58。尽管如图3所示,一个或多个传感器58包括在ICM 10内,但是是一个或多个传感器58可以在ICM 10的外部(例如经由一个或多个导线耦合到ICM 10,或者被配置成与ICM 10无线通信)。在一些示例中,传感器58转换指示患者生理现象的信号,该信号可以被感测电路系统56放大、滤波或以其他方式处理。在这样的示例中,处理电路系统44基于该信号确定患者的生理现象的值,并且可以将它们通信(例如,通过有线或无线连接到外部设备的处理电路系统)。

[0109] 在一些示例中,传感器58包括一个或多个加速度计60(例如,一个或多个三轴加速度计)。由一个或多个加速度计60产生的信号可以例如指示患者的总体运动(例如活动),患者的姿势,心音或与心脏跳动相关的其他振动或运动,或咳嗽,罗音,或其他呼吸异常。加速度计60可以产生信号并将信号传输到处理电路系统44,以用于确定在通过压力感测设备测量心血管压力期间患者是否处于目标姿势。在一些示例中,传感器58包括被配置成检测心音或呼吸异常的一个或多个麦克风,或被配置成检测患者活动或姿势的其他传感器,诸如,陀螺仪或应变计。在一些示例中,传感器58可以包括被配置成转换指示血流、血液的氧饱和度或患者温度的信号的传感器,并且处理电路系统44可以基于这些信号确定患者参数值。传感器58可以收集包括患者参数的数值或波形的数据。在一些示例中,传感器58可以感测患者的心血管压力的波形。指示波形的数据可以被存储在存储器42中并通过通信电路系统50被传输到另一设备。在一些示例中,ICM 10可以包括电源48,其可以是可再充电或不可再充电电池,或另一合适的电源。

[0110] 如本文所述,系统8可以包括一个或多个植入设备62。在一些示例中,一个或多个植入设备62(例如,IMD)可以包括处理电路系统45。在一个示例中,植入设备62的处理电路系统45可以被配置为执行关于ICD 10的处理电路系统44所描述的任何技术。例如,植入设备62可以包括治疗递送电路系统64。治疗递送电路系统64被配置为生成电治疗并将电治疗递送至心脏,递送药物,或其他治疗。治疗递送电路系统64可包括一个或多个脉冲发生器,电容器,或能够生成或存储能量的其他部件,以递送作为以下治疗:起搏治疗、除颤治疗、心脏复律治疗、其他治疗、或者这些治疗的组合。在一些情况中,治疗递送电路系统64可包括配置为提供起搏治疗的第一组部件以及配置为提供抗快速心律失常冲击治疗的第二组部

件。在其他情况中,治疗递送电路系统64可以利用相同的一组部件来提供起搏治疗和抗快速心律失常冲击治疗。在另一些其他情况中,治疗递送电路系统64可共享一些起搏和冲击治疗部件,而另一些部件则仅用于起搏递送或冲击递送。

[0111] 治疗递送电路系统64可包括充电电路系统,一个或多个电荷存储设备(诸如,一个或多个电容器),以及开关电路系统(未示出),所述开关电路系统可配置为控制电容器向与治疗递送电路系统64耦合的电极放电以及控制脉冲宽度。治疗递送电路系统64可以根据从处理电路系统44或从植入设备62之外的处理电路系统接收到的控制信号来执行对电容器充电至编程的脉冲幅度以及对电容器放电达编程的脉冲宽度,该控制信号由处理电路系统根据存储在存储器42中的参数来提供。处理电路系统44可以控制治疗递送电路系统64以经由除IMD之外的电极的一个或多个组合将所产生的治疗传递给心脏(例如,根据存储在存储器42中的参数)。治疗递送电路系统164可以包括开关电路系统,以选择使用哪些可用电极来递送治疗(例如由处理电路系统44所控制的)。

[0112] 通信电路系统50包括用于与其他设备通信的任何合适的硬件、固件、软件或其任何组合,所述其他设备例如是外部设备12或植入设备62(例如,另一IMD或传感器)。在处理电路系统44的控制下,通信电路系统50可在天线的帮助下从任何植入设备62或其他设备(例如外部设备12)接收下行链路遥测并将上行链路遥测发送至任何植入设备62或其他设备(例如外部设备12),该天线可以是内部的或外部的。在一些示例中,通信电路系统50可以与本地外部设备(例如,外部设备12)通信,并且处理电路系统44可以经由本地外部设备和计算机网络与联网计算设备通信。

[0113] 临床医生或其他用户可以使用植入设备62或其他本地或联网计算设备从IMD 10检取数据,所述其他本地或联网计算设备被配置为经由通信电路系统50与处理电路系统44通信。临床医生还可以使用植入设备62或其他本地或联网计算设备来对ICM 10的参数进行编程。尽管未在图3中示出,但是通信电路系统50可以耦合或者能够耦合到电极16,以例如用于经由电极的组织传导通信(TCC)。

[0114] 计时器46可以与处理电路系统44一起工作以允许连续、间歇或周期性地监测,这可以包括跟踪规则的时间间隔或不规则的时间间隔。在其他示例中,可以响应于事件而发生使用如本文所述的ICM 10的监测。ICM 10可以在任何时间段内以上述任何方式进行跟踪。例如,ICM 10可以在包括特定药物的代谢概况的时间中跟踪标记物(例如,如果药物需要10小时被代谢,则监测时间窗口可以包括至少10小时,例如12小时)。如本文所述,可基于时间表连续地或使用光脉冲或检测脉冲来对使用ICM 10的信号采集进行取样,所述时间表可按时间顺序或由其他因素触发,所述其他因素例如是另一种生理触发和/或标记物的一种或多种性质,例如半衰期。在一些示例中,此处描述的技术可以由一个或多个处理器(例如处理电路系统44、植入设备62和外部设备12的处理器)执行。ICM 10可以配置为感测荧光信号,并且用于跟踪荧光标记物的特征的技术可以由一个或多个处理器执行。

[0115] 图4A是根据本公开的ICM 10A的示例的功能框图,该ICM 10A可用于跟踪荧光标记物的特征或监测患者的一个或多个生理参数。因此,以上针对图2的实施方式描述的所有尺寸和物理特性也可以应用于图4A所示的实施方式,并且也可以应用于图4B所示的实施方式。如图4A所示,ICM 10A可包括连接至主体部分72的头部组件32(本文中的图未按比例绘制)。在该示例中,头部组件32可包括近侧电极16A,天线26,光发射器38,光检测器40和附接

板70。在一些示例中,近侧电极16A,天线26,光发射器38,光检测器40和附接板70可以通过模制工艺模制到头部组件32中。在一些示例中,光发射器38和光检测器40可以在模制工艺之后附接到ICM10A。在一些示例中,主体部分72可以包括电路系统68和电源48,其可以被包含在密封壳体或罐(例如,由钛或陶瓷形成)内。电路系统68可以耦合至近侧电极16A和远侧电极16B,以感测心脏信号并监测事件,包括如下文更详细描述的检测室性早搏。电路系统68可以耦合至光发射器38和光检测器40,以检测荧光信号,例如如本文所述的。电路系统68也可以被连接以经由天线26发送和接收通信。电源48将电力提供给电路系统68,以及提供给需要电力的任何其他部件。电源48可以包括一个或多个能量存储设备,诸如一个或多个可再充电或不可再充电的电池。

[0116] 虽然未示出,但是电路系统68可包括实现模拟或数字电路的任何分立或集成电子电路部件,该模拟或数字电路能够产生所描述的功能以随着时间跟踪一个或多个荧光标记物的一种或多种特征。例如,电路系统68可以包括模拟电路(例如,前置放大电路,滤波电路或其他模拟信号调节电路)。这些模块还可包括数字电路(例如,数字滤波器、组合或时序逻辑电路、状态机、集成电路、处理器(例如共享、专用、或成组的)),其执行一个或多个软件或固件程序,存储器设备,或者提供所述功能的任何其他合适部件或其组合。

[0117] 天线26可以被配置为发送或接收电磁信号以进行通信。例如,天线26可以被配置为经由电感耦合、电磁耦合、组织传导、近场通信(NFC)、射频识别(RFID)、蓝牙、WiFi或其他专有或非专有无线遥测通信方案向编程器发送信号或从编程器接收信号。天线26可以耦合到电路系统68,电路系统68可以驱动天线26向编程器发送信号,并且可以经由天线26接收从编程器接收的信号。附接板70可以被配置为将头部32机械耦合到ICM 10A的主体部分72。

[0118] 在图4A所示的示例中,ICM 10A的主体部分72可以配置为容纳电路系统68和电源48。在一个示例中,主体部分72可以由钛或其他生物相容性材料形成。电路系统68可包括被配置为执行ICM 10A的任何功能的一个或多个电路。在一个示例中,电路68可以包括存储器42,处理电路系统44,计时器46,通信电路系统50,输入电路系统52,输出电路系统54,感测电路系统56或其他类型的电路系统。

[0119] 在一些示例中,电极16设置在ICM 10A的第一侧上,并且光发射器38和光检测器40设置在ICM 10A的第二侧上。在一些示例中,第一侧可以指图2所示的第一主表面18,第二侧可以指图2所示的第二主表面20。在其他示例中,第一侧可以指近端22,而第二侧可以指远端24。第一侧和第二侧可以指ICM 10A的其他部分。

[0120] 图4B是根据本公开的ICM 10B的示例的功能框图,该ICM 10B可用于跟踪荧光标记物的特征或监测患者的一个或多个生理参数。ICM 10B可以包括绝缘盖76和壳体14B,其可以用作包括天线26、光发射器38、光检测器40、电源的细长壳体。

[0121] 图4B将每个电极16A和16B描绘为形成或放置在绝缘盖76的上方或形成或放置在绝缘盖76上。尽管显示为阴影块,但是在一些示例中,电极16A和16B可以以与图2或4A的示例类似的方式包括在ICM 10B中。

[0122] ICM 10B可包括位于壳体14B上方以形成ICM的晶片级绝缘盖76。可以例如通过使用倒装芯片技术在绝缘盖76上形成电路系统68(例如,处理电路系统,感测电路系统,通信电路系统和/或其他类型的电路系统)。例如,天线26、光发射器38、光检测器40和/或电路系统68可以形成在绝缘盖76的一侧上,并且绝缘盖76可以翻转到壳体14B上。当翻转并放置到

壳体14B上时,电路系统和其他部件可以在由壳体14B限定的间隙74中位于绝缘盖76的底侧上。绝缘盖76上的电路系统68可以通过穿过绝缘盖76形成的通孔(未示出)电连接到电极16A和16B。绝缘盖76可以包括附加的通孔。绝缘盖76的一部分或全部对于发射和检测的波长是透明的。绝缘盖76可以由蓝宝石和/或任何其他合适的绝缘材料形成。壳体14B可以由钛或任何其他合适的材料(例如,生物相容性材料)形成。

[0123] 在一些示例中,绝缘盖76可以是蓝宝石并且具有大约300微米(μM)到600 μM 的厚度。壳体14B可以是钛,并且具有大约200 μM 至500 μM 的厚度。在一个示例中,绝缘盖76可以是玻璃材料。在一些示例中,绝缘盖76包括聚对二甲苯涂层。这些材料和尺寸仅是示例,对于本公开的设备,其他材料和其他厚度也是可能的。

[0124] 在一些示例中,光发射器38可以包括在光发射器38和绝缘盖76之间的滤光器。在这样的示例中,滤光器可以将发射的光的光谱限制在窄的波段内。类似地,光检测器40可以在光检测器40和绝缘盖76之间包括滤光器,使得光检测器40检测来自窄光谱的光,该光谱通常在比发射光谱更长的波长处。可以包括在ICM 10B中的其他光学元件是折射率匹配层或抗反射涂层以及阻挡光发射器38侧向发射的光从而防止其到达光检测器40的光学屏障。

[0125] 蓝宝石可具有与内部物质失配的相对较大的折射率。蓝宝石与周围组织的失配可能更温和,例如当绝缘盖76是具有聚对二甲苯涂层的蓝宝石盖时。这种失配可能导致每个界面处约5%的光反射。对于在约300nm至约4000nm范围内的波长,蓝宝石的透射率可以大于80%,并且可以具有相对平坦的分布。在变化的情况下,可以补偿不同波长下的不同透射率,例如使用比率方法来补偿。由于蓝宝石是高度难熔的,因此其光学性质(例如吸光度)不太可能随时间变化。在一个示例中,聚对二甲苯涂层的光学性质可以随时间变化,例如,与用于本文所述的技术和系统的测量时间框架相比,以相对较慢的速率变化。在一些示例中,ICM 10B可以包括一个或多个透明窗口,一个或多个滤光器,其他光电检测器或其他类似的部件。

[0126] 在一些示例中,光发射器38和光检测器40形成在绝缘表面76上(例如,在壳体14B的顶部上和外部)。电极16A和16B可以以任何方式(例如,如上文关于图2所描述的)定位在ICM 10B上。

[0127] 在示例中,以与ICM 10A类似的方式构造ICM 10B的部分。

[0128] 图4C是根据本公开的ICM 10C的示例的功能框图,该ICM 10C可用于跟踪荧光标记物的特征或监测患者的一个或多个生理参数。ICM 10C可以包括关于ICM 10B描述的元件。ICM 10C可包括底物78和/或一个或多个储器80。在一些示例中,如上所述,底物78可定位在壳体14C上。底物可以与递送给患者的药物,与药物一起递送的化合物,生物标志物或其他化合物相互作用。如上所述,底物可以单独地或以其任意组合的形式包含生物标志物,荧光标记物,其他给予的目标化合物。尽管在图4C中示出了一个储器80,但是ICM 10C可包括多个储器80(例如,2个,5个,10个,20个,40个或其他数目的储器)。每个储器80可被构造容纳相对少量的底物80。例如,在具有多个储器的实施方式中,储器80可被构造周期性地打开以露出底物78。在一些示例中,ICM 10C包括底物78,但不包括储器80,并且底物78可以定位在壳体14C上或以其他方式连接至壳体14C。在一些示例中,ICM 10C包括底物78和储器80。

[0129] 图5是示出包括外部计算设备的示例性系统(例如,系统8)的功能框图。该系统

可以包括ICM 10和其他设备(例如,设备12或62)。例如,这样的设备可以包括外部设备12,服务器224和一个或多个其他计算设备230A-230N,它们经由网络222连接到ICM 10。在该示例中,ICM 10可以使用其通信电路系统50通过第一无线连接与外部设备12通信,并且通过第二无线连接与接入点220通信。在图5的示例中,接入点220、外部设备12、服务器224和计算设备230A-230N是互连的,并且能够通过网络222彼此通信。

[0130] 接入点220可包括经由各种连接(诸如电话拨号、数字用户线路(DSL)或线缆调制解调器连接)中的任一种连接到网络222的设备。在其他示例中,接入点220可通过不同形式的连接(包括有线或无线连接)被耦合至网络222。在一些示例中,接入点220可以与患者14位于同一位置。接入点220可以询问ICM 10(例如周期性地或响应于来自患者或网络222的命令),以从ICM 10检取荧光标记物测量,心血管压力测量,一天中的时间,相应的患者的生理现象数据,或其他操作或患者数据。接入点220可经由网络222向服务器224提供检取到的数据。

[0131] 在一些情况下,服务器224可以被配置用于为已经从ICM 10和/或外部设备12收集的数据提供安全存储部位。在一些情况下,服务器224可以将数据汇编在网页或其他文件中,以由受过训练的专业人员(诸如临床医生)经由计算设备230A-230N来查看。

[0132] 在一些示例中,接入点220、服务器224或计算设备230中的一个或多个可以被配置为执行(例如,可以包括处理电路系统,其被配置为执行)本文所述的技术的一部分或全部(例如,关于IMD 10的处理电路系统44)。在图5的示例中,服务器224包括存储器226和处理电路系统228,存储器226用于存储从IMD 10或外部设备12接收到的荧光标记物信息、心率、活动水平和呼吸频率,处理电路系统228可被配置为提供归因于ICM 10的处理电路系统44的一些或所有功能。

[0133] 图6-9是流程图,其示出了在确定器官功能、患者对药物的依从性和/或生物标志物检测的情况中,用于监测患者体内的标记物(例如,荧光标记物)的示例性技术,该技术可以通过本文所述的系统和医疗设备来实现。图6是示出了用于监测患者体内的标记物的一般示例性技术的流程图。图7是示出在确定患者的器官功能的情况中用于监测标记物的示例性技术的流程图,例如在确定诊断患有或怀疑患有心力衰竭的患者的心功能和肾功能的情况中。图8是示出了在确定患者对药物方案的依从性的情况中用于监测标记物的示例性技术的流程图。图9是示出了在检测患者体内的生物标志物的情况中用于监测标记物的示例性技术的流程图。尽管在图6-9的流程图中示出的示例性技术是使用ICM 10实现的,但是可以使用其他示例性医疗设备来实现任何此类示例性技术,所述其他示例性医疗设备例如部分或完全在患者体外的医疗设备(例如,包括外部放置的贴片的医疗设备)。

[0134] 图6是示出可使用IMD系统实现的示例性技术的流程图。ICM 10可以插入到患者2中,例如可以由医师来执行(302)。可以将标记物给予患者2(304)。在一个示例中,医疗保健提供者(诸如医师)将标记物(例如,荧光标记物)给予患者2。在一些示例中,患者2自我给予该标记物。在一些示例中,可以配置诸如药物泵或自动静脉内药物递送系统之类的设备来给予标记物。框302和304的虚线轮廓可以表示用户(例如,医生或患者)或除ICM10之外的设备(例如,药物泵)执行该步骤。在一些示例中,标记物和药物可以通过摄入被给予患者2。在一些示例中,ICM 10、外部设备12,接入点220或计算设备230为患者2服用药物或标记物或护理人员给予药物或标记物提供指示。在一些示例中,标记物和药物也可以静脉内给予。

[0135] 光发射器38可以发射光,例如具有如下所述的特定参数的光,其使标记物发荧光(306)。光检测器40可以检测荧光信号(308)。处理电路系统44(和/或服务器224的处理电路系统228,外部设备12的处理电路系统43或植入设备62的处理电路系统45)可以确定标记物的一种或多种特征(310)。例如,如果标记物的特征是代谢概况,并且如果标记物的代谢概况指示药物代谢概况,则可以由ICM 10确定关于患者的药物代谢的信息。ICM10可以跟踪特征随时间的变化(312)。在一些示例中,ICM 10基于所跟踪的特征指令其他设备或临床医生发起或改变治疗。

[0136] 图7是示出根据本公开的可以由IMD(例如,ICM 10)单独或与外部设备(例如,外部设备12)或其他联网设备(包括处理电路系统)组合来实现的示例性技术的流程图。如本文所述,ICM 10尤其可以监测心脏活动。使用电极16,ICM 10可以监测患者的心力衰竭或心力衰竭的恶化(402)。如果检测到心力衰竭(HF)事件(404),则ICM 10可以例如通过经由外部设备12与患者或临床医生的通信来自动启动患者的药物方案的改变(406)。例如,如果基于ICM 10对HF事件的检测来改变患者的利尿剂用药方案,则外部设备12可以指示患者开始服用利尿剂,停止服用利尿剂,或增加或减少利尿剂的剂量。在一些示例中,临床医生可以批准用药指令。

[0137] 在该示例中,ICM 10可以自动指示患者服用肾功能药(408)。在一些示例中,ICM 10可以将患者信号发送到外部设备12,其中外部设备12可以被配置为处理信号信息并与用户进行交互(例如,从而不需要将清除概况存储在ICM 10中)。在一个示例中,肾功能药可以包含荧光标记物,其中其肾脏清除概况存储在ICM 10的存储器中或可以由ICM 10测量。ICM10可以打开其光学传感器(例如,光发射器38和光检测器40)以跟踪肾功能示踪剂(KFT)(410)。在示例中,ICM 10可以监测KFT的特征,例如峰值量或随时间变化的量。例如,ICM 10可以寻找并确定峰值,然后开始监测KFT随时间的下降斜率(412)。如果下降斜率不够陡峭(414),则例如ICM 10可以指令患者暂停或改变利尿药物方案(416)。在整个过程中,ICM 10可将患者的状态或荧光标记物的状态通知诊所或临床医生。在一个示例中,ICM 10可以将肾功能降低通知临床医生(418),以便临床医生可以提供适当的医疗服务。这样,通过跟踪荧光标记物并监测心脏的心脏活动,可以为临床医生提供更好、更完整的患者健康状况视图,并可以实现更好的临床效果。

[0138] 图8是示出可以由IMD(例如,ICM 10)单独或与外部设备(例如,外部设备12)或其他联网设备(包括处理电路系统)组合以监测患者对药物方案的依从性来实现的示例性技术的流程图。根据图8的示例,处理电路系统(例如,ICM 10的处理电路系统44)可以控制光发射器38向患者2体内的目标部位中发射光,并接收在目标部位处由光检测器40检测到的光所对应的信号(例如,荧光信号)(420)。在一些示例中,荧光信号的一个或多个参数(例如信号的幅度)可以指示目标部位内药物的水平(例如,浓度)。然后,处理电路系统44可以确定检测到的荧光信号的参数是否满足阈值,例如阈值幅度值(422)。如果检测到的荧光信号的参数不满足阈值(例如,处理电路系统44未检测到荧光信号或检测到不满足阈值的荧光信号)(422处为“否”),则处理电路系统44确定该患者2对药物方案不具有依从性(424)。

[0139] 在确定患者2不依从药物方案之后,处理电路系统44可以将确定结果发送到外部设备(例如,外部设备12或其他外部设备)。外部设备12的处理电路系统43可以使用户界面66显示视觉警报,指示患者2不依从药物方案,该视觉警报可以被外部设备12的用户(例如

患者2, 临床医生或其他用户) 看到(426)。在其他示例中, 处理电路系统43可以使用户界面66例如经由扬声器产生听觉警报或其他警报。如果检测到的荧光信号参数满足阈值(在422处为“是”), 则处理电路系统44确定患者2依从药物方案(428)。在一些示例中, 外部设备12的处理电路系统43可任选地使用户界面66生成指示患者2依从药物方案的视觉或听觉警报, 诸如向患者2提供鼓励以维持对药物方案的依从, 和/或向临床医生或其他用户提供患者2依从性的确认。以这种方式, 跟踪与药物相关联的荧光标记物(例如, 与药物分子耦合或以其他方式与药物一起递送至患者2)可以帮助患者2和/或临床医生能够改善和/或维持患者2对其药物方案的依从性。对一种或多种药物方案的改善和/或维持依从性可以帮助患者2实现和/或维持期望的临床结果。

[0140] 图9是示出根据本公开的可以由IMD(例如, ICM 10)单独或与外部设备(例如, 外部设备12)或其他联网设备(包括处理电路系统)组合以监测患者体内生物标志物的存在与否来实现的示例性技术的流程图。根据图9的示例, 处理电路系统(例如, ICM 10的处理电路系统44)可以控制光发射器38向患者2的目标部位中发射光, 并接收在目标部位处由光检测器40检测到的光所对应的信号(例如, 荧光信号)(440)。在一些示例中, 荧光信号的一个或多个参数(例如信号的幅度和/或发射频率)可以指示目标部位内生物标志物的存在或水平。如上所述, 目标生物标志物可能与患者2的一种或多种器官功能或健康状况(当前或过去)有关。例如, 生物标志物可能与肾功能、心功能、心脏病、中风、癌症或其他器官功能或健康状况有关。然后, 处理电路系统44可以确定是否检测到低于阈值(sub-threshold)的荧光信号(442)。如上所述, 低于阈值的荧光信号可以指示目标部位内生物标志物的存在或生物标志物的特定量或浓度。例如, 患者2或临床医生可以向患者2给予荧光生物标志物, 例如通过口服的方式给予。如果检测到的荧光信号参数(例如, 幅度)满足或超过阈值(例如, 处理电路系统44确定荧光信号参数不低于阈值)(442处为“否”), 则处理电路系统44确定不存在生物标志物(444)。

[0141] 相反, 如果处理电路系统44确定荧光信号参数为低于阈值(在442处为“是”), 则处理电路系统44确定存在生物标志物(446)。在确定存在生物标志物之后, 处理电路系统44可以将确定结果发送到外部设备(例如, 外部设备12或其他外部设备)。外部设备12的处理电路系统43可以使用户界面66显示视觉警报, 指示存在生物标志物, 该视觉警报可以被外部设备12的用户(例如患者2, 临床医生或其他用户)看到(448)。在其他示例中, 处理电路系统43可以使用户界面66产生听觉警报或其他警报(例如经由扬声器)。在一些示例中, 在444处确定生物标志物不存在之后, 外部设备12的处理电路系统43可以任选地使用户界面66产生指示该生物标志物不存在的视觉或听觉警报。这种与患者2的健康状况有关的信息可以有助于使临床医生能够确定针对健康状况的适当治疗(如果这样的治疗是合适的), 这可以帮助患者2实现和/或维持期望的临床结果。

[0142] 在一些示例中, 用于监测患者2体内的荧光标记物的技术可以包括监测患者的一个或多个其他参数, 例如一个或多个生理参数。在一个示例中, 利用加速度计60, ICM 10可以监测患者活动。患者活动尤其可以包括身体活动(例如全身运动), 姿势或心脏活动。处理电路系统44(或医疗设备系统的其他处理电路系统)可以跟踪使用加速度计60感测到的活动信号。通过感测活动信号, 可以监测活动趋势和依从性趋势, 诸如可以帮助诊断和指导依从性问题。例如, 如果患者感觉不适(例如可能表现为不运动)时具有较好的依从性, 则这可

以使医师了解如何更好地治疗患者。例如,医师可以首先鼓励患者依从以防止患者感觉不适。在一些示例中,ICM 10可以例如经由外部设备12向患者提供指示,或者外部设备可以提供该指示。

[0143] 在一个示例中,ICM 10可以包括电极16和/或传感器58,其被配置为测量设备内的阻抗和/或氧饱和度,以及其他指标,例如设备外的血压。本文所述的处理电路系统可以使用这些或其他指标来确定患者依从性,器官功能,生物标志物的存在和/或量以及/或者其他可能感兴趣的生理现象。

[0144] 在一个示例中,本文描述的系统和技術包括综合诊断(例如,使用多个指标,以例如提供患者依从性指示)。例如,可以使用包括但不限于心率和心率变异性的指标。例如,可以使用阻抗、氧指标(例如,氧饱和度)、脉搏传导时间或其他指标。

[0145] 在一个示例中,可以基于一个或多个因素(例如标记物的特征)来选择荧光标记物。在一些示例中,标记物是如上所述已经被赋予荧光性的甜菜色素类染料。在一个示例中,可以考虑荧光标记物的生物利用度。通常,对于光检测器而言,标记物的生物利用度可能需要相对较高,以检测相对较低水平的标记物。荧光标记物可以作为载体来递送,其可以是涂层递送的补充,或是涂层递送的替代物。标记物载体可以包括具有相对较小的分子尺寸和重量的疏水性制剂。在一个示例中,标记物可以是带电荷的分子,其大小可以自由地穿过胃肠道的膜,而不带电荷的极性化合物可能需要与乙酰氧基甲基酯衍生物结合,从而使其具有膜渗透性。但是,当非选择性酯酶(通常在组织中常见)使该酯衍生物裂解时,标记化合物的官能团可能会暴露。在一个示例中,然后可以通过生理过程和生化过程来驱动标记化合物的吸收和随后的扩散,这可以给出光学系统(例如,光发射器,光检测器和处理电路系统)的定位和规格方面的信息。

[0146] 在一个示例中,可以考虑荧光标记物的药代动力学。标记化合物的药代动力学可以与药物动力学相匹配(例如,如本文所述相对应)。此行为可用于跟踪药物的剂量,因为标记物的行为可能与药物本身的洗入和洗出行为匹配。在一个示例中,标记化合物的药代动力学可以不同于药物动力学。在此示例中,此行为可用于跟踪和记录药物的给药,但可能无法用于跟踪剂量。

[0147] 在一个示例中,可以考虑荧光标记物的荧光性质。标记化合物的荧光特性可以变化,例如取决于所使用的标记物。例如,取决于荧光特征,可能需要不同的光学系统。例如,不同的标记物可能表现出不同的光谱特性,因此可能需要不同的光学系统进行检测。在一个示例中,标记化合物可以是自发荧光的,因此,光学要求可以包括发射捕获光学传感器,而无需光源来激发标记化合物。在其他示例中,标记化合物可以是光反应性的,因此,光学要求可以包括:具有特定波长的一种或多种光学光源(例如,诸如二极管的光发射器),该特定波长被调谐到光反应性化合物;一个或多个光学检测器,以捕获激发后产生的发射。

[0148] 在一个示例中,标记化合物可以是非荧光化合物,其与天然蛋白质螯合或结合并改变蛋白质的天然光反应性(例如,斯托克斯谱移或立体化学构型转换和手性变化,例如吡啶衍生物与硝基烯烃)。因此,该化合物可以具有高的 K_d (解离常数)和低的结合亲和力,从而不与生化过程竞争。存在许多缓冲化合物,并且可以与本技术一起使用。螯合化合物然后可以抑制已知血浆,间质或细胞蛋白(例如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH),色氨酸或类黄酮基蛋白质(FAD))的发射。

[0149] 在一个示例中,可以考虑荧光标记物的定位。

[0150] 荧光的性质,生物利用度,药代动力学及其在体内的位置将驱动植入物的定位或外部贴片的放置。

[0151] 光学系统的定位将需要匹配标记物的定位,因为全身性化合物需要将光学系统植入或定位在靠近大血管的外部。但是,间质定位的化合物不需要考虑这一点。但是,通过血脑屏障和/或尿路经淋巴定位或集中在中枢神经系统中的化合物将需要光学传感器定位在这些区域附近。

[0152] 在一些示例中,可以使用标准技术(例如,包括滤波和放大信号的信号处理技术)来处理对标记物的荧光(基于激发或自发荧光)进行检测所得到的信息。在一个示例中,ICM 10可以使用一个激发源(例如,第一发射器)来激活标记化合物。在一示例中,ICM 10可使用多个激发源(例如,多个光发射器)来激活一个或多个标记化合物或去除背景噪声。在一些示例中,如本文所述,系统和技术可以包括光谱光扫描,单色光(例如,单个波长范围)或多波长光(例如,白光)。在一些示例中,例如如果所使用的标记物具有天然或人工荧光性,则ICM 10可能不需要使用(或可能不需要包括)光发射器。荧光信号的医疗系统检测可以在特定波长带宽附近进行滤波,或者可以包括一定波长范围。

[0153] 在一个示例中,发射系统可以利用调谐到特定波长的单个发射传感器(例如,包括光发射器),改变光谱灵敏度的单个发射传感器,或者多个同时激活的传感器以同时捕获多个波长下的荧光。所收集的光信号的处理可以在单个发射源上,或者可以使用辐射测量技术来进行伪影、背景和剂量扣除。然后,光信号的检测可以导致能够使用标准技术处理的信号,例如强度的变化(例如,对于相同波长的光谱峰值使用幅度变化),光谱响应的变化(例如,使用相同幅度的光谱峰值的位移),背景噪声的变化(例如,使用DC偏移变化或基线漂移),或者减去或消除特定波长下的天然背景信号。

[0154] 在一些示例中,光学系统可以分布有彼此通信的系统的不同部件,以完成激发、发射和处理任务。在一些示例中,本文描述的技术可以实时进行,或者可以是离线处理,例如在监测中心进行。

[0155] 本文关于化合物描述的所有示例也可适用于单个分子或均匀物质。

[0156] 在一些示例中,不同类型的可植入医疗设备可以被配置为进行本文所述的技术,并且因此可以被配置为包括光发射器和光检测器。这种设备的示例可以包括皮下设备,起搏器,除颤器,压力传感器,药物泵,神经刺激器或其他医疗设备。

[0157] 实验结果

[0158] 以下是对从与本公开的主题有关的研究中获得的实验结果的描述。本文所述的实验结果本质上是说明性的,并且无意于限制上述示例性设备,系统和技术。

[0159] 研究方案:该研究的目的是研究急性或半慢性大鼠试验设置,如果通过静脉注射IV或给大鼠口服(P0)时在ISF(间质液)中可检测到荧光团。该研究包括四个受试大鼠(大鼠001,大鼠002,大鼠003和大鼠004)。研究过程如下:受试大鼠者为Sprague Dawley大鼠,雄性,饮食诱发肥胖症(DIO)。对于每只大鼠,将其麻醉,剃毛并清洁背部,以插入PMMA光纤。放置一条尾静脉导管,并将两条250um的PMMA光纤放置在DIO大鼠的皮下脂肪组织中。将传感器单元的基座和条带缝合到皮肤上。

[0160] 对于大鼠001和002,安装了适合于吖啶菁绿色染料检测的读取设备。[...]大鼠

002在麻醉期间的口服给药过程中由于缺乏吞咽反射而死亡。

[0161] 对于大鼠003和004,安装了适用于Alexa Fluor 594™ (AF594) 检测的读取设备。使用RF数据传输 (GST协议,MDT糖尿病) 开始记录。首先静脉注射0.01mg AF594 (向尾静脉中注射1mL)。观察到荧光的上升和衰减,然后再次向尾静脉中注射1mL 0.01mg AF594。然后去除麻醉,将大鼠放入笼中。第二天,早晨给大鼠口服0.1mg AF594 (1mL),下午给大鼠口服0.5mg AF594 (1mL)。以这种方式成功地给大鼠003和大鼠004口服剂量,然后将它们放入干净的笼中以收集尿液。

[0162] 对于大鼠003获得的数据显示在图10中。图10中最左边的两条垂直线表示在2018年1月24日的AF594静脉注射。图10中最右边的两条垂直线表示在2018年1月25日的AF594口服给药。沿x轴延伸的可变线代表观察到的荧光。大鼠003为630g (约一半为可用于染料分布的水相)。每630g 0.01mg AF594 $\approx$ 每75kg 1.2mg AF594。0.1mg $\approx$ 12mg/75kg体重。0.75mg $\approx$ 89mg/75kg体重。(使用的染料约为500USD/mg)。图10中的“A”显示静脉注射提高了信号,并且具有非噪声曲线。从大鼠003中相对较快地清除了染料。图10中的“B”显示第二次静脉注射显著提高了信号,并且大鼠003醒来使得数据噪声更加明显。清除染料的近似时间常数(t)为2小时(“完全”清除前有6小时)。图中的“C”显示在大鼠003ISF中没有P0给药的迹象。由于PMMA光纤与设备之间的对准不良,对于大鼠003,第二个设备失败。

[0163] 对于大鼠004获得的数据显示在图11中。图11中最左边的垂直线表示在2018年2月22日的0.01mg AF594静脉注射。图11中从左边数第二条垂直线表示在2018年2月22日的0.1mg AF594静脉注射。图11中从右边数第二条垂直线表示在2018年2月22日的0.1mg AF594口服给药。图11中最右边的垂直线表示在2018年2月23日的0.5mg AF594口服给药。沿x轴延伸的下部可变线代表观察到的设备629的荧光强度。沿x轴延伸的上部可变线代表观察到的设备639的荧光强度。大鼠004为660g (约一半为可用于染料分布的水相)。每660g 0.01mg AF594 $\approx$ 每75kg 2.3mg AF594。0.1mg $\approx$ 23mg/75kg。0.5mg $\approx$ 92mg/75kg。图11中的“A”显示第一次静脉注射提高了信号。从大鼠004中相对较快地清除了染料。图11中的“B”显示第二次静脉注射显著提高了信号,并且大鼠醒来使得数据噪声更加明显。清除染料的近似时间常数(t)为2小时(“完全”清除前有6小时)。图11中的“C”显示在大鼠004ISF中没有P0给药的迹象。然而,尿的光谱显示AF594的明显迹象。

[0164] 包括AF594的大鼠004的原始尿光谱显示在图12A中。图12A的大鼠004的尿光谱图的小图显示在图12B中,来自尿的总信号与来自AF594的信号分离。具有较高的峰的线代表全尿信号,具有较低的峰的线代表尿中AF594浓度(即3.2 μ g/mL)的信号。

[0165] 静脉给予了吲哚菁绿的大鼠001显示出明显的信号,并且从ISF中相对较快地清除。在麻醉大鼠时尝试口服给予大鼠002未成功;大鼠002死亡(由于麻醉期间缺乏吞咽反射而窒息)。大鼠003和大鼠004:静脉和口服给予AF594(大鼠清醒时口服给予)产生了有用的信息。可以使用光学读取设备和 $\varnothing 250\mu\text{m}$ PMMA光纤追踪ISF中的静脉注射液。当大鼠醒来时,系统中会有很大的噪音。即使在给予大量染料后,在ISF中也无法观察到P0剂量。高P0剂量后6小时收集的800 μ L尿显示出AF594的“痕迹”(海洋光学光谱(Ocean Optics spectrum))。

[0166] 基于实验,发明人确定麻醉或清醒时静脉给药(清醒时静脉导管不能位于尾部中)提供了足够的能力来检测ISF中的标记物。使用经测试的标记物进行P0给药很难在ISF中检

测到。这可能是由于染料从胃肠道到血液的传递速度比肾脏从体内清除染料的速度慢。如本文所述的其他染料,例如具有不同胃肠道吸收和代谢概况的染料,可以适当地存在于ISF中以进行检测。

[0167] 以下编号的条款说明了本公开的一个或多个方面。

[0168] 条款1:在一个示例中,一种医疗系统包括:医疗设备,其包括:被配置为植入患者的目标部位中的壳体;在壳体上或壳体内的光发射器,该光发射器被配置为将信号发射到目标部位中,其中,所发射的信号被配置为使荧光标记物发射荧光信号;以及在壳体上或壳体内的光检测器,该光检测器被配置为检测荧光信号;以及至少部分地在壳体内并耦合到光发射器和光检测器的处理电路系统,该处理电路系统被配置为基于发射的信号和荧光信号来确定荧光标记物的特征,其中荧光标记物的特征指示化合物在患者中的存在,其中处理电路系统被配置为基于荧光标记物的特征跟踪化合物在患者中的存在。

[0169] 条款2:在条款1的医疗系统的一些示例中,将荧光标记物给入患者,其中,发射的信号被配置为使得给入患者的荧光标记物发射荧光信号。

[0170] 条款3:在条款1或2的医疗系统的一些示例中,处理电路系统被配置为基于荧光标记物的特征确定患者服药的依从性,该系统还包括耦合至处理电路系统的输出电路系统,该输出电路系统被配置为响应于该确定而提供患者依从性指示,其中患者依从性指示是患者在服药中的依从性的指示。

[0171] 条款4:在条款3的医疗系统的一些示例中,医疗设备还包括耦合至处理电路系统的输入电路系统,该输入电路系统被配置为接收有关患者药物的信息,其中处理电路系统被配置为基于关于药物的信息和荧光标记物的特征确定药物水平,并被配置为基于药物水平确定患者服用药物的依从性,其中关于药物的信息包括给药时间、剂量、药物类型、预期药物代谢概况或用药史中的至少一种。

[0172] 条款5:在条款4的医疗系统的一些示例中,化合物的存在指示包括患者的药物代谢的生理现象,其中,处理电路系统被配置为基于关于药物的信息和荧光标记物的特征来确定实际药物代谢的指标。

[0173] 条款6:在条款1-5中任一项的医疗系统的一些示例中,被配置为使荧光标记物发出荧光信号的信号包括第一信号,该第一信号包括第一波长,其中,光发射器被配置为发射第二信号到患者的目标部位中,该第二信号包括第二波长,其中光检测器被配置为检测第二信号,其中处理电路系统被配置为使用第二信号确定背景噪声并基于背景噪声确定荧光标记物的特征。

[0174] 条款7:在条款1-6中任一项的医疗系统的一些示例中,被配置为使荧光标记物发出荧光信号的信号包括第一信号,该第一信号包括第一波长,其中,光发射器被配置为发射第二信号到患者的目标部位中,该第二信号包括第二波长,其中荧光标记物包括第一荧光标记物,荧光信号包括第一荧光信号,并且化合物的存在指示患者的第一生理现象;其中第二信号被配置为使第二荧光标记物发射第二荧光信号,其中光检测器被配置为检测第二荧光信号,其中处理电路系统被配置为基于第二信号和第二荧光信号确定第二荧光标记物的特征,第二荧光标记物的特征指示患者的第二生理现象。

[0175] 条款8:在条款1-7中任一项的医疗系统的一些示例中,化合物的存在指示第一生理现象,其中该医疗系统还包括被配置为感测患者的第二生理现象的传感器,其中处理电

路系统被配置为检测第二生理现象对标准的满足,其中处理电路系统被配置为基于荧光标记物的特征来确定患者服药的依从性,其中医疗系统还包括与处理电路系统耦合的输出电路系统,输出电路系统被配置为在确定第二生理现象满足标准并确定患者的依从性时提供患者依从性指示。

[0176] 条款9:在条款1-8中任一项的医疗系统的一些示例中,壳体配置为皮下植入患者体内,并且该医疗设备包括:壳体上的至少一个电极;和感测电路系统,其耦合到所述至少一个电极上,并且被配置为经由所述至少一个电极感测心电图,其中,所述处理电路系统被配置为基于所述心电图来监测患者的心脏活动。

[0177] 条款10:在条款9的医疗系统的一些示例中,处理电路系统被配置为基于所监测的患者的心脏活动来确定心力衰竭事件,其中医疗系统还包括耦合至处理电路系统的输出电路系统,该输出电路系统被配置为提供对应于一定剂量荧光标记物给药的患者药物指令,其中化合物的存在对应于患者的肾功能,其中处理电路系统被配置为响应患者对药物指令的依从性来跟踪荧光标记物的特征。

[0178] 条款11:在条款1-10中任一项的医疗系统的一些示例中,壳体被配置为皮下植入患者体内,并且该医疗设备包括:壳体上的加速度计;感测电路系统,其耦合到加速度计并被配置为经由加速度计感测活动信号,其中处理电路系统被配置为基于该活动信号监测患者的活动。

[0179] 条款12:在条款1-11中任一项的医疗系统的一些示例中,目标部位包括紧邻患者的血管化良好组织或心脏的部位。

[0180] 条款13:在条款1-12中任一项的医疗系统的一些示例中,化合物的存在指示与荧光标记物的器官吸收或器官清除之一相对应的生理现象,与荧光标记物的相应器官吸收概况或器官清除概况相对应的荧光标记物特征,其中处理电路系统被配置为确定跟踪的荧光标记物特征的峰。

[0181] 条款14:在条款13的医疗系统的一些示例中,荧光标记物被配置为与生物标志物或注射底物中的至少一种结合。

[0182] 条款15:在条款1-14中任一项的医疗系统的一些示例中,医疗设备是可植入医疗设备(IMD)。

[0183] 条款16:在条款1-15中任一项的医疗系统的一些示例中,医疗设备包括贴片。

[0184] 条款17:在条款1-16中任一项的医疗系统的一些示例中,化合物的存在包括以下所列中一种或多种的存在:前列腺特异性抗原(PSA),肌酐,B型利钠肽(BNP)或肌钙蛋白。

[0185] 条款18:在条款1-17中任一项的医疗系统的一些示例中,医疗系统还包括位于壳体上的底物,其中,该底物被配置为与化合物相互作用。

[0186] 条款19:在跟踪荧光标记物的方法的一些示例中,该方法包括:通过光发射器将信号发射到患者的目标部位中,其中该信号被配置为使荧光标记物发射荧光信号;通过光检测器检测荧光信号;通过处理电路系统,基于发射的信号和荧光信号确定荧光标记物的特征,其中荧光标记物的特征指示患者体内化合物的存在;以及通过处理电路系统,基于荧光标记物的特征跟踪化合物在患者体内的存在。

[0187] 条款20:在条款19的方法的一些示例中,该方法还包括:通过处理电路系统,基于荧光标记物的特征确定患者服药的依从性;响应于该确定,通过输出电路系统提供患者依

从性指示,其中患者依从性指示是患者对服用药物的依从性的指示。

[0188] 条款21:在条款20的方法的一些示例中,该方法还包括通过输入电路系统接收有关患者药物的信息;通过处理电路系统,基于关于药物的信息和荧光标记物的特征确定药物水平,并且基于药物水平确定患者服用药物的依从性;其中关于药物的信息包括给药时间、剂量、药物类型、预期药物代谢概况或用药史中的至少一种。

[0189] 条款22:在条款21的方法的一些示例中,化合物的存在指示包括患者的药物代谢的生理现象,其中,该方法还包括通过处理电路系统,基于关于药物的信息和荧光标记物的特征确定实际药物代谢的指标。

[0190] 条款23:在条款19-22中任一项的方法的一些示例中,被配置为使荧光标记物发射荧光信号的信号包括第一信号,该第一信号包括第一波长;所述方法还包括:通过光发射器发射第二信号到患者的目标部位中,该第二信号包括第二波长;通过光检测器检测该第二信号;通过处理电路系统,使用第二信号确定背景噪声,其中确定荧光标记物的特征包括基于背景噪声确定荧光标记物的特征。

[0191] 条款24:在条款19-23中任一项的方法的一些示例中,配置为使荧光标记物发射荧光信号的信号包括第一信号,该第一信号包括第一波长,该方法还包括由发射器发射第二信号到患者的目标部位中,该第二信号包括第二波长,其中荧光标记物包括第一荧光标记物,荧光信号包括第一荧光信号,并且化合物的存在指示第一生理现象,其中第二信号被配置为使第二荧光标记物发射第二荧光信号,该方法还包括:通过光检测器检测第二发荧光信号;通过处理电路系统,基于第二信号和第二荧光信号确定第二荧光标记物的特征,该第二荧光标记物的特征指示患者的第二生理现象。

[0192] 条款25:在条款19-24中任一项的方法的一些示例中,化合物的存在指示第一生理现象,该方法还包括:通过传感器感测患者的第二生理现象;通过处理电路系统检测第二生理现象对标准的满足,通过处理电路系统基于荧光标记物的特征确定患者服药的依从性;当确定第二生理现象符合标准并确定患者的依从性时,通过输出电路系统提供患者依从性指示。

[0193] 条款26:在条款19-25中任一项的方法的一些示例中,该方法还包括:通过医疗设备的壳体上的至少一个电极来感测心电图,以及通过处理电路系统基于心电图来监测患者的心脏活动。

[0194] 条款27:在条款26的方法的一些示例中,该方法还包括:通过处理电路系统,基于监测的患者的心脏活动来确定心力衰竭事件;通过输出电路系统为患者提供与一定剂量的荧光标记物给药相对应的药物指令,其中化合物的存在对应于患者的肾功能;并通过处理电路系统,响应于患者对药物指令的依从性来跟踪荧光标记物的特征。

[0195] 条款28:在条款27的方法的一些示例中,目标部位包括靠近患者的血管或心脏的部位。

[0196] 条款29:在条款19-28中任一项的方法的一些示例中,化合物的存在指示与荧光标记物的器官吸收或器官清除之一相对应的生理现象,与荧光标记物的相应器官吸收概况或器官清除概况相对应的荧光标记物特征,该方法还包括通过处理电路系统确定跟踪的荧光标记物特征的峰。

[0197] 条款30:在条款29的方法的一些示例中,荧光标记物被配置为与生物标志物或注

射底物中的至少一种结合。

[0198] 条款31:在条款19-30中任一项的方法的一些示例中,将荧光标记物给入患者,其中,发射的信号被配置为使得给入患者的荧光标记物发射荧光信号。

[0199] 条款32:在一些示例中,医疗系统包括医疗设备,该医疗设备包括:被配置为植入患者的目标部位中的壳体;在壳体上或壳体内的光发射器,该光发射器被配置为将信号发射到目标部位中,以使发射的信号从标记物反射;以及在壳体上或壳体内的光检测器,该光检测器被配置为检测反射的信号;以及至少部分地在壳体内并耦合到光发射器和光检测器的处理电路系统,该处理电路系统被配置为基于发射的信号和反射的信号确定标记物的特征,其中标记物的特征指示化合物在患者中的存在,其中处理电路系统被配置为基于标记物的特征跟踪化合物在患者中的存在。

[0200] 条款33:在条款32的医疗系统的一些示例中,发射的信号包括第一波长,其中反射的信号包括第二波长。

[0201] 条款34:在条款33的医疗系统的一些示例中,第一波长不同于第二波长。

[0202] 条款35:在条款33或34的医疗系统的一些示例中,第二波长基于存在的标记物的量而变化。

[0203] 条款36:在条款33-35中任一项的医疗系统的一些示例中,第二波长基于标记物的状况而变化。

[0204] 条款37:在一些示例中,一种非瞬态计算机可读存储介质包括指令,该指令在被执行时使一个或多个处理器执行以下操作:通过与一个或多个处理器耦合的光发射器发射信号到患者的目标部位中,其中,该信号被配置为使给入患者的荧光标记物发射荧光信号;通过与一个或多个处理器耦合的光检测器检测该荧光信号;以及通过一个或多个处理器,基于发射的信号和荧光信号确定荧光标记物的特征,其中荧光标记物的特征指示患者的生理现象;以及通过一个或多个处理器,基于荧光标记物的特征跟踪患者的生理现象。

[0205] 条款38:在一些示例中,系统包括用于向患者的目标部位中发射信号的装置,其中,该信号被配置为使得被给入患者的荧光标记物发射荧光信号;用于检测荧光信号的装置;用于基于发射的信号和荧光信号确定荧光标记物的特征的装置,其中荧光标记物的特征指示患者的生理现象;以及用于基于荧光标记物的特征跟踪患者的生理现象的装置。

[0206] 本文描述的示例可以以任何排列或组合形式来组合。

[0207] 已经描述了各个示例。这些以及其他示例在所附权利要求的范围内。

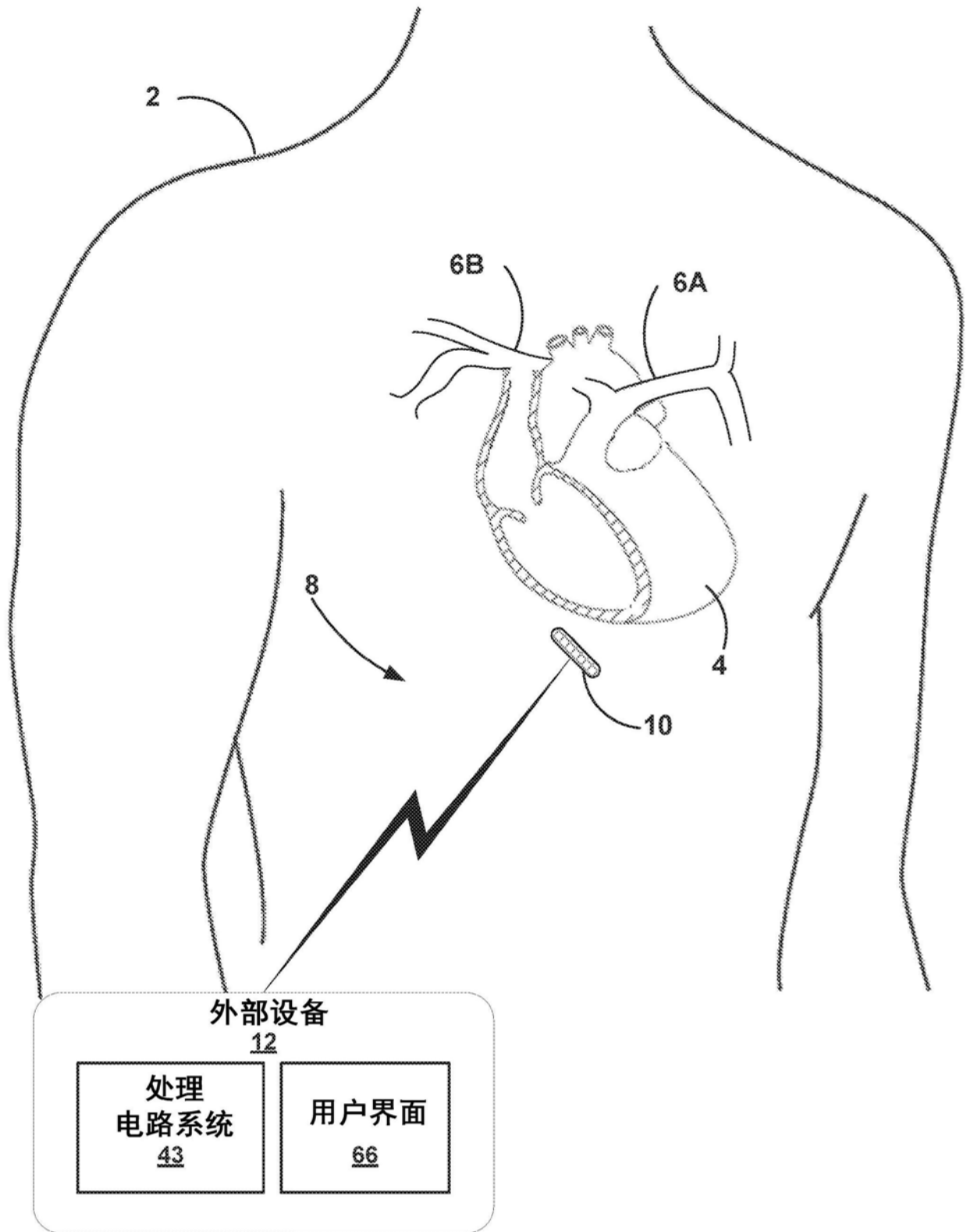


图1

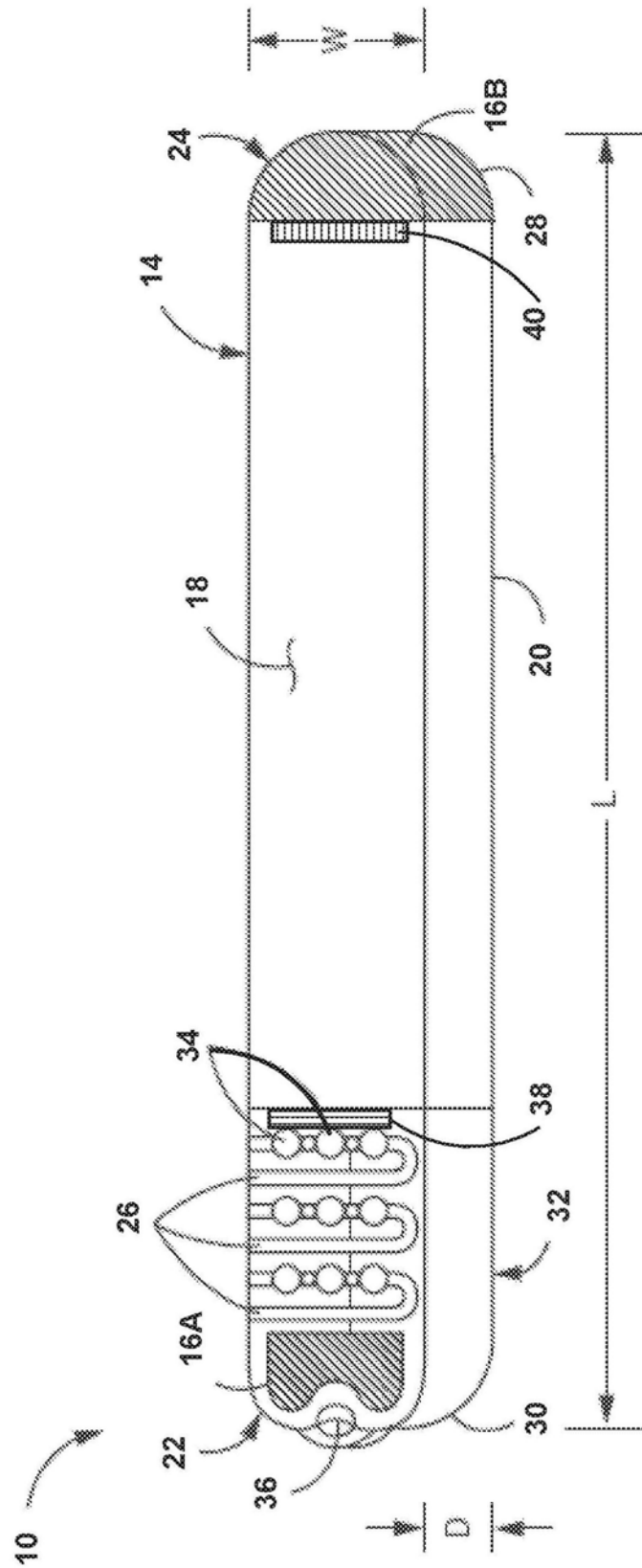


图2

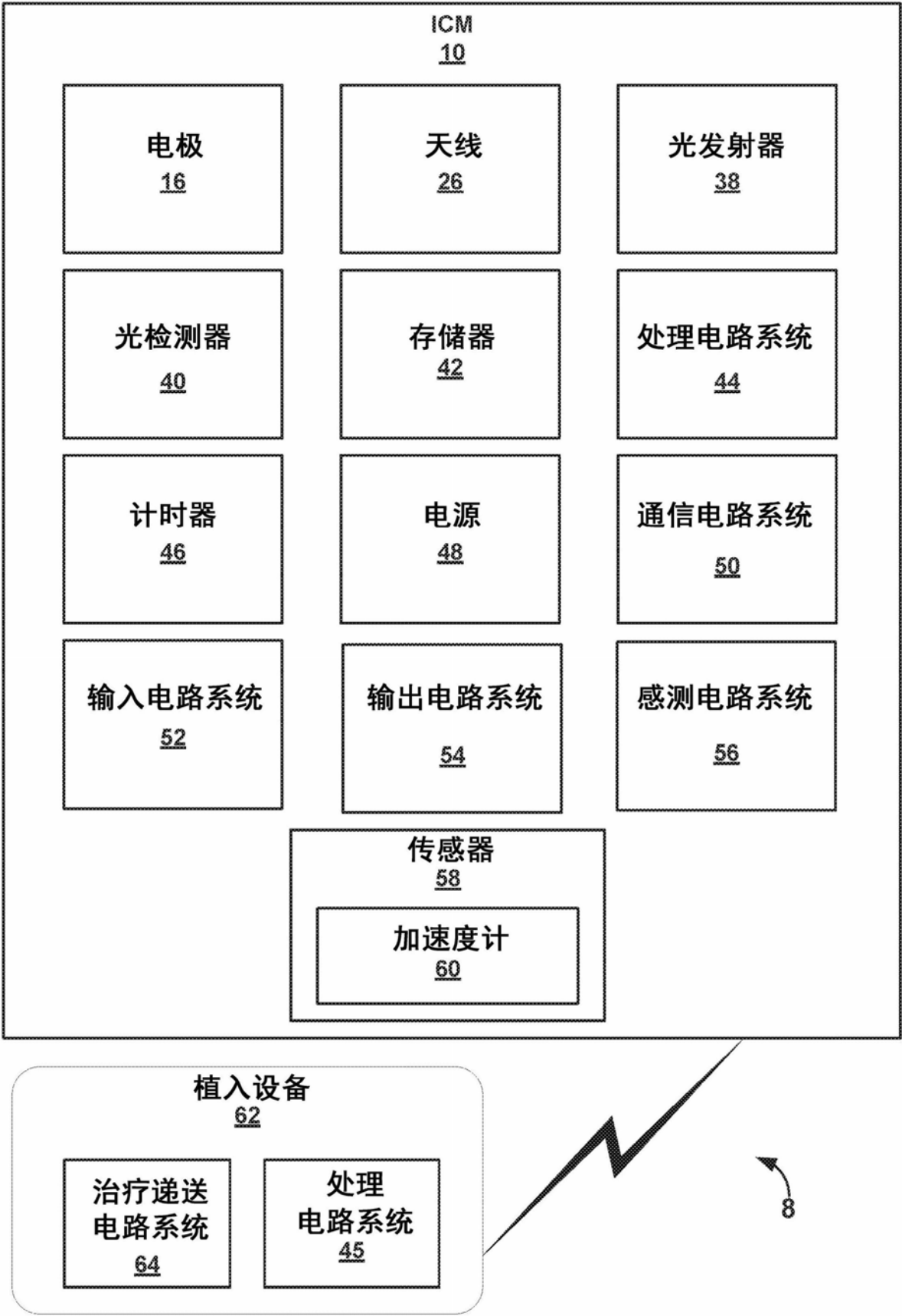


图3

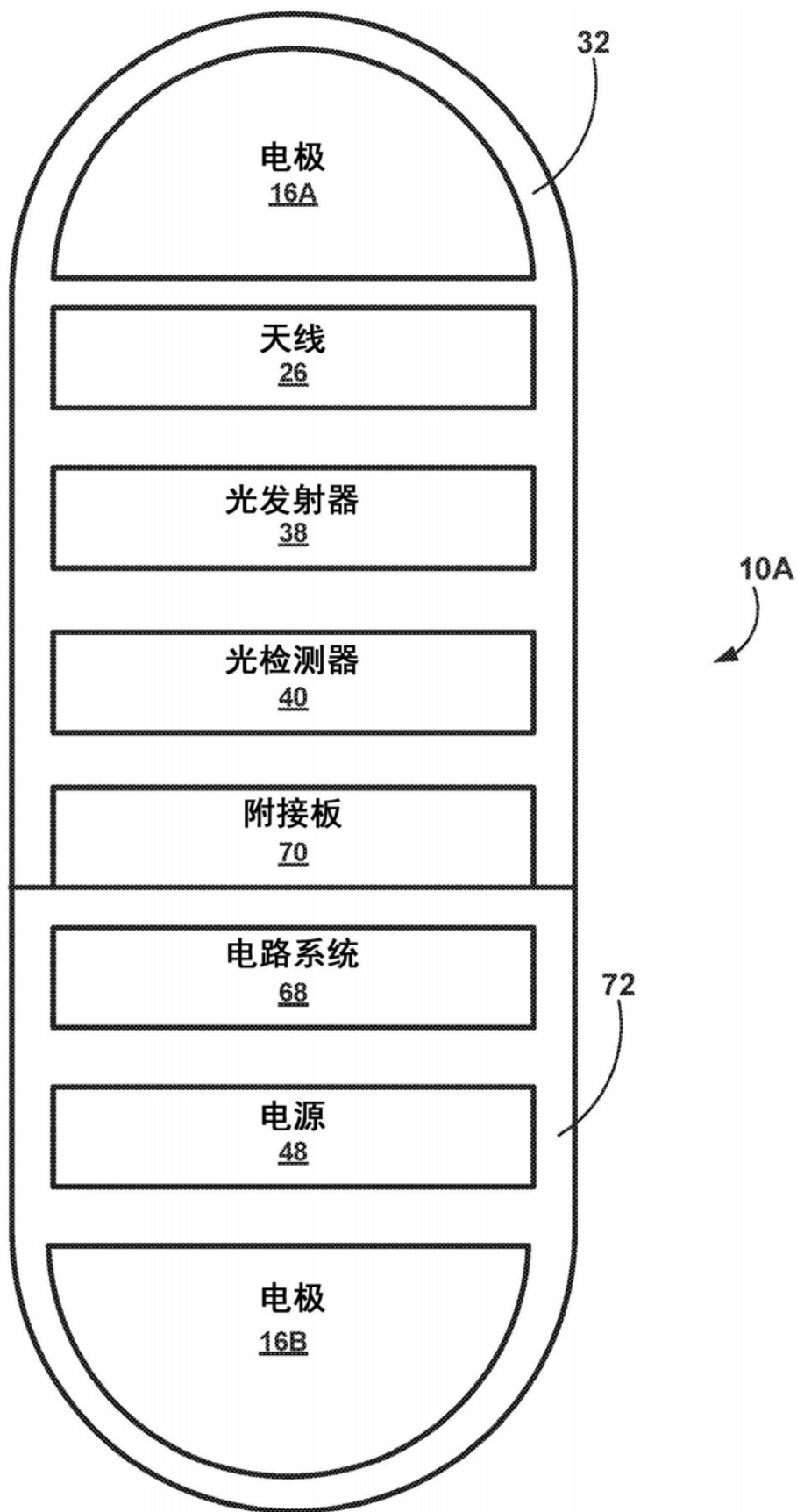


图4A

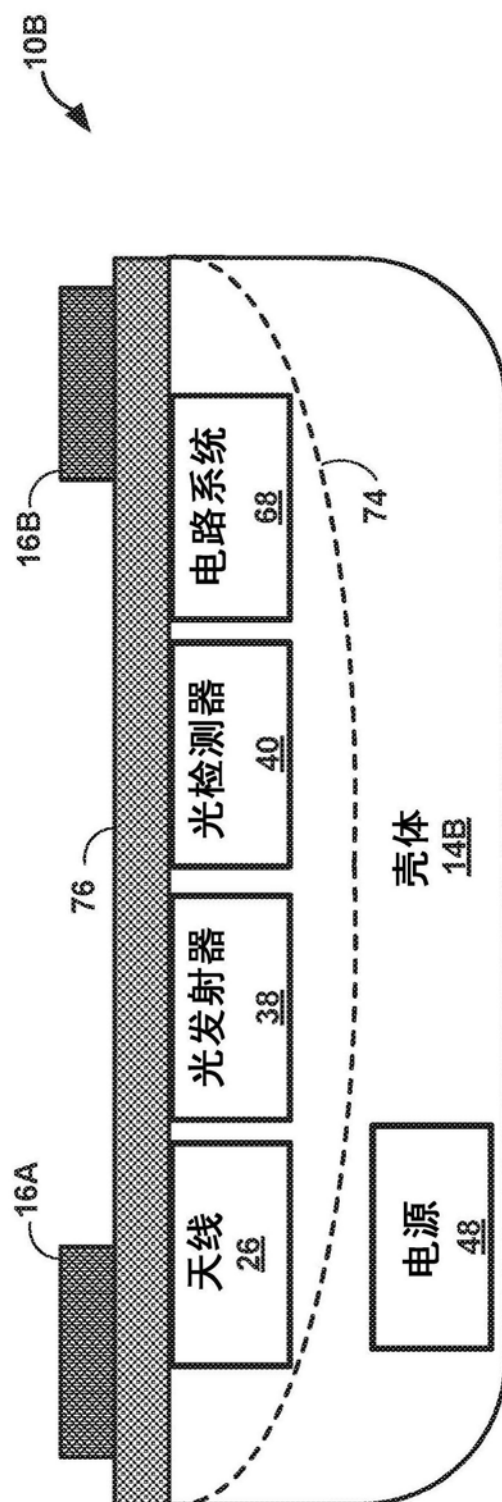


图4B

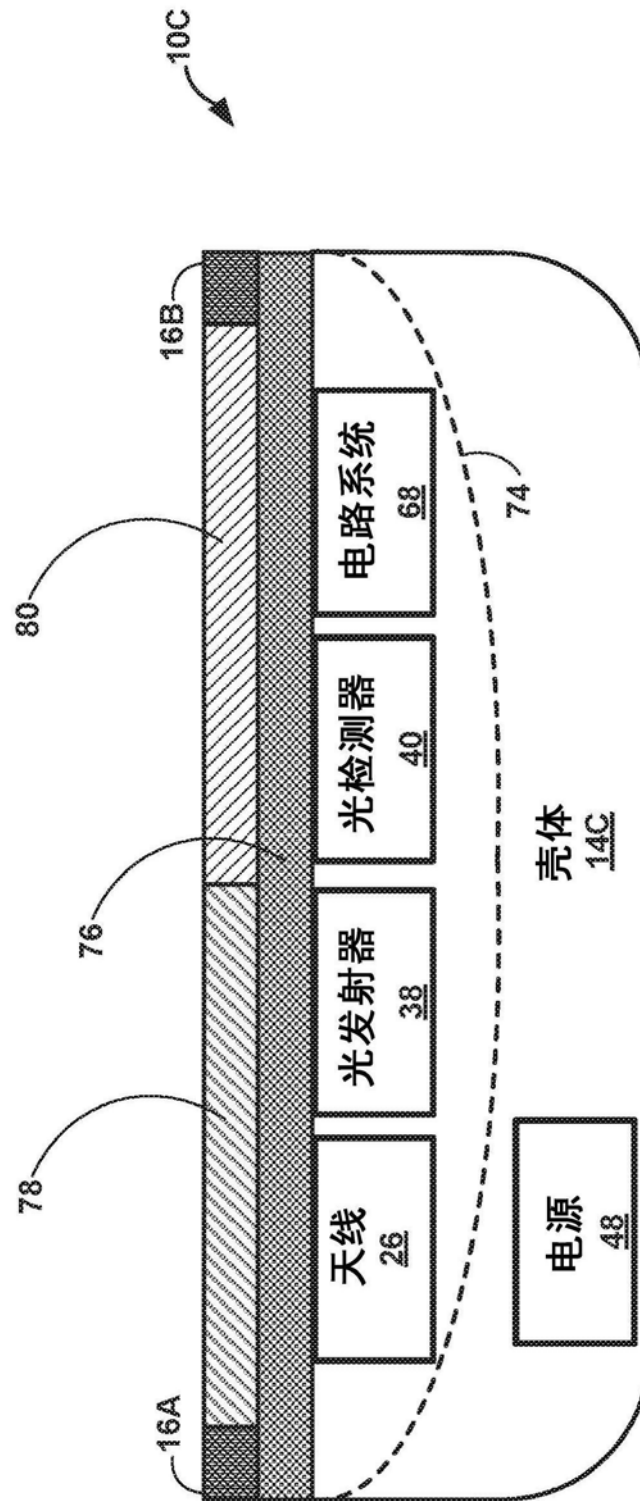


图4C

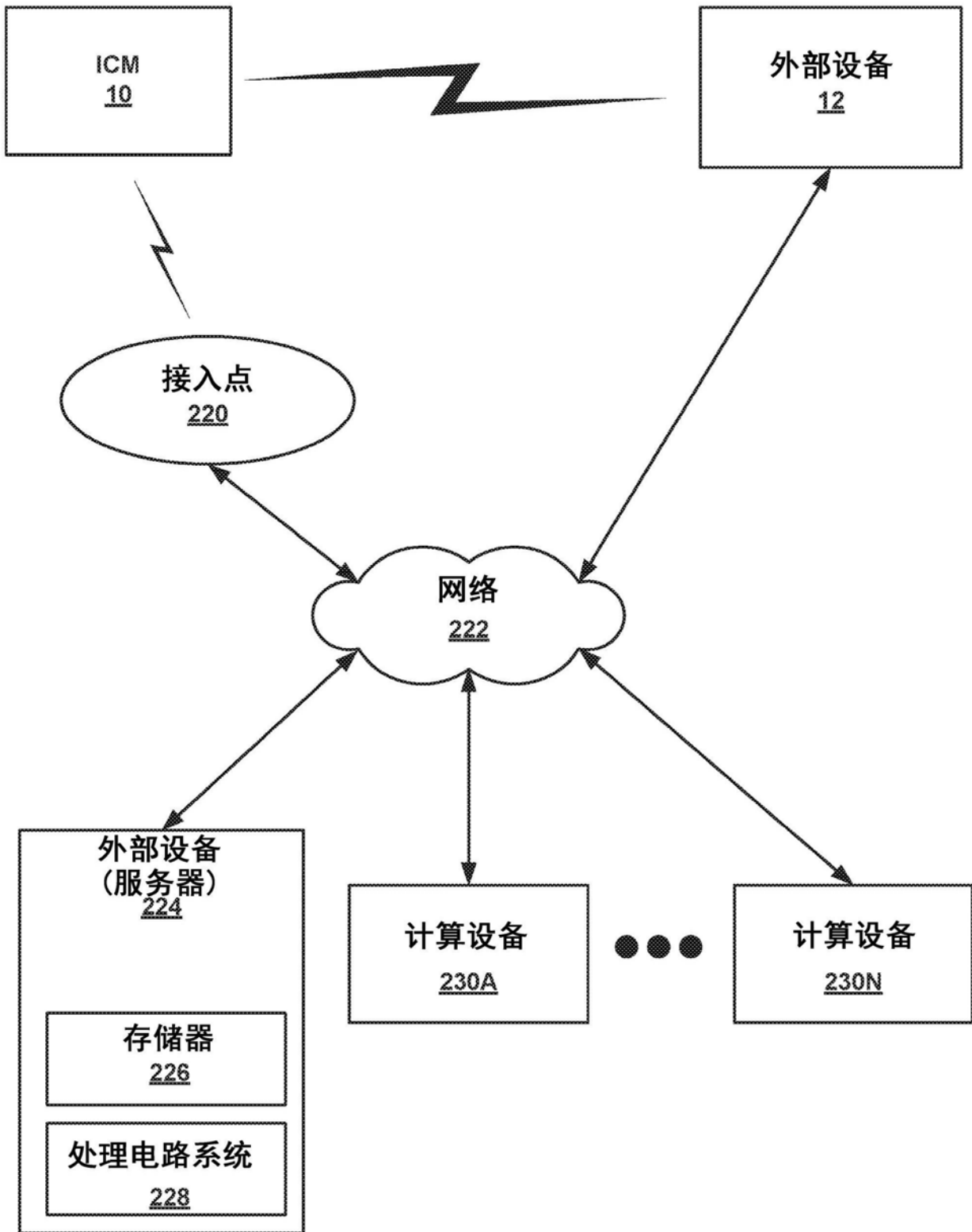


图5

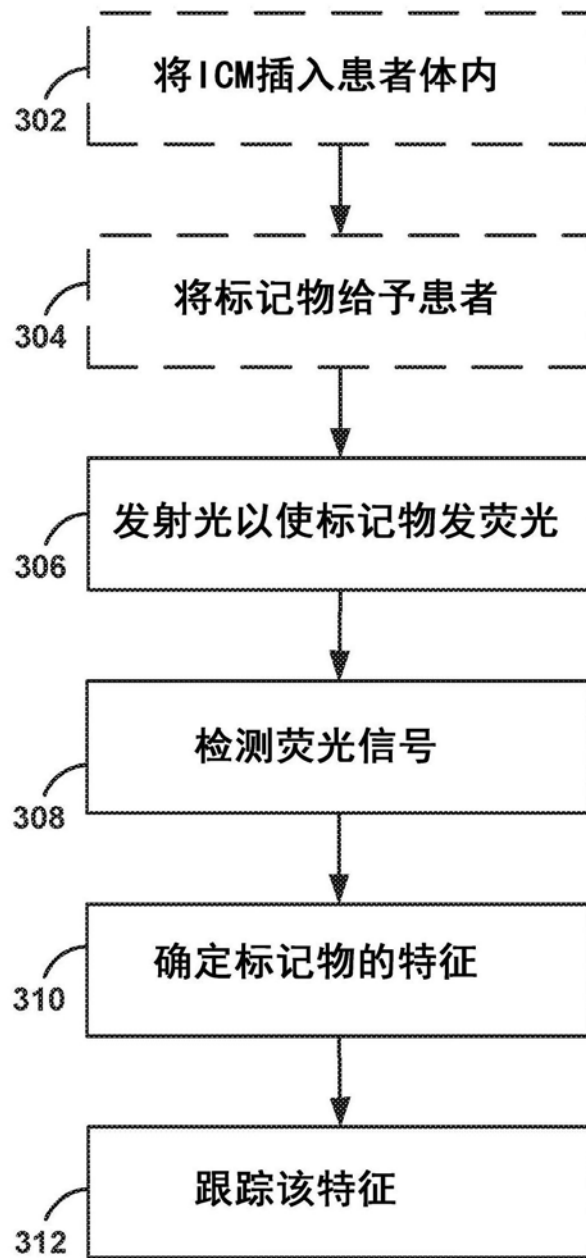


图6

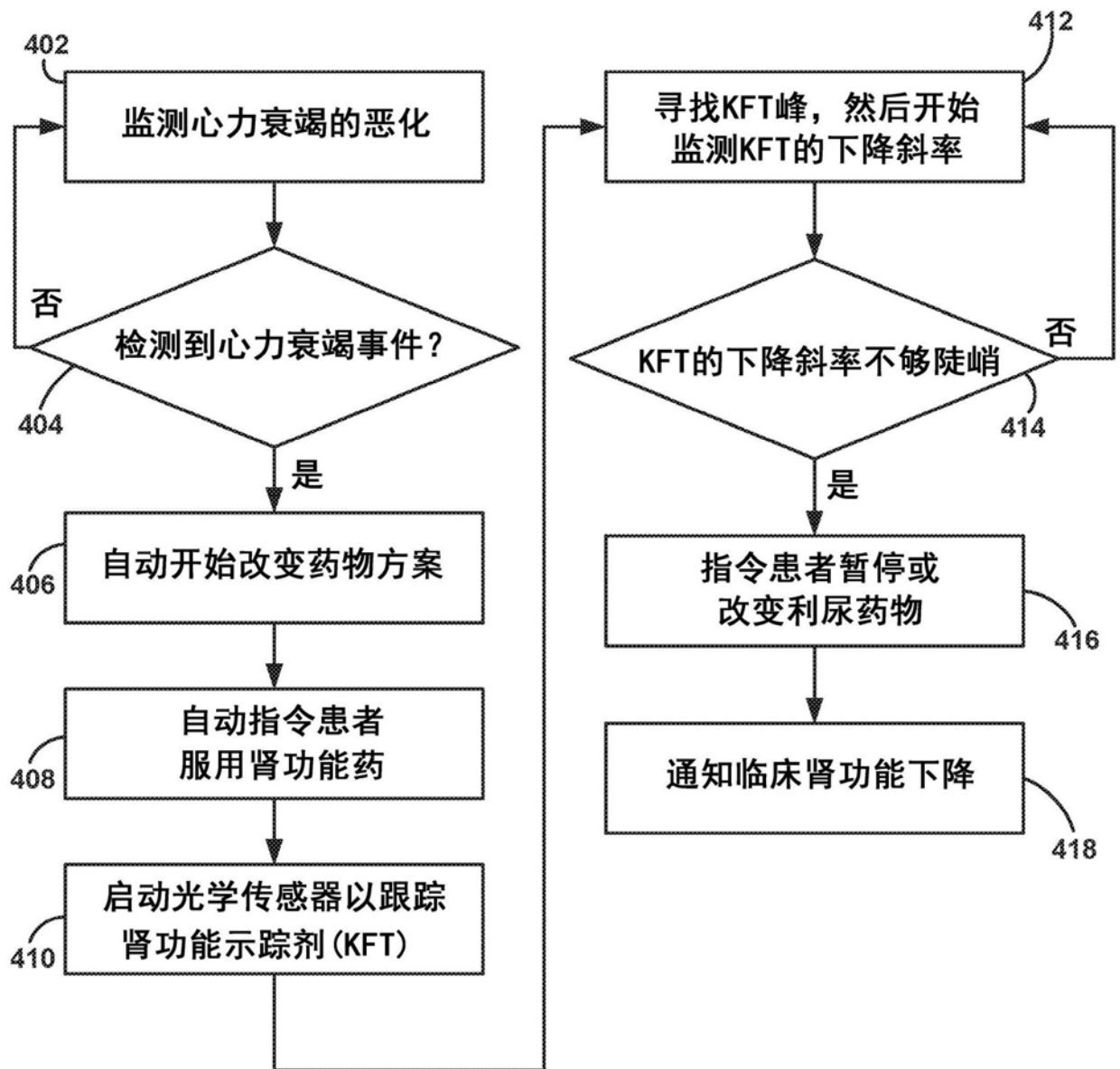


图7

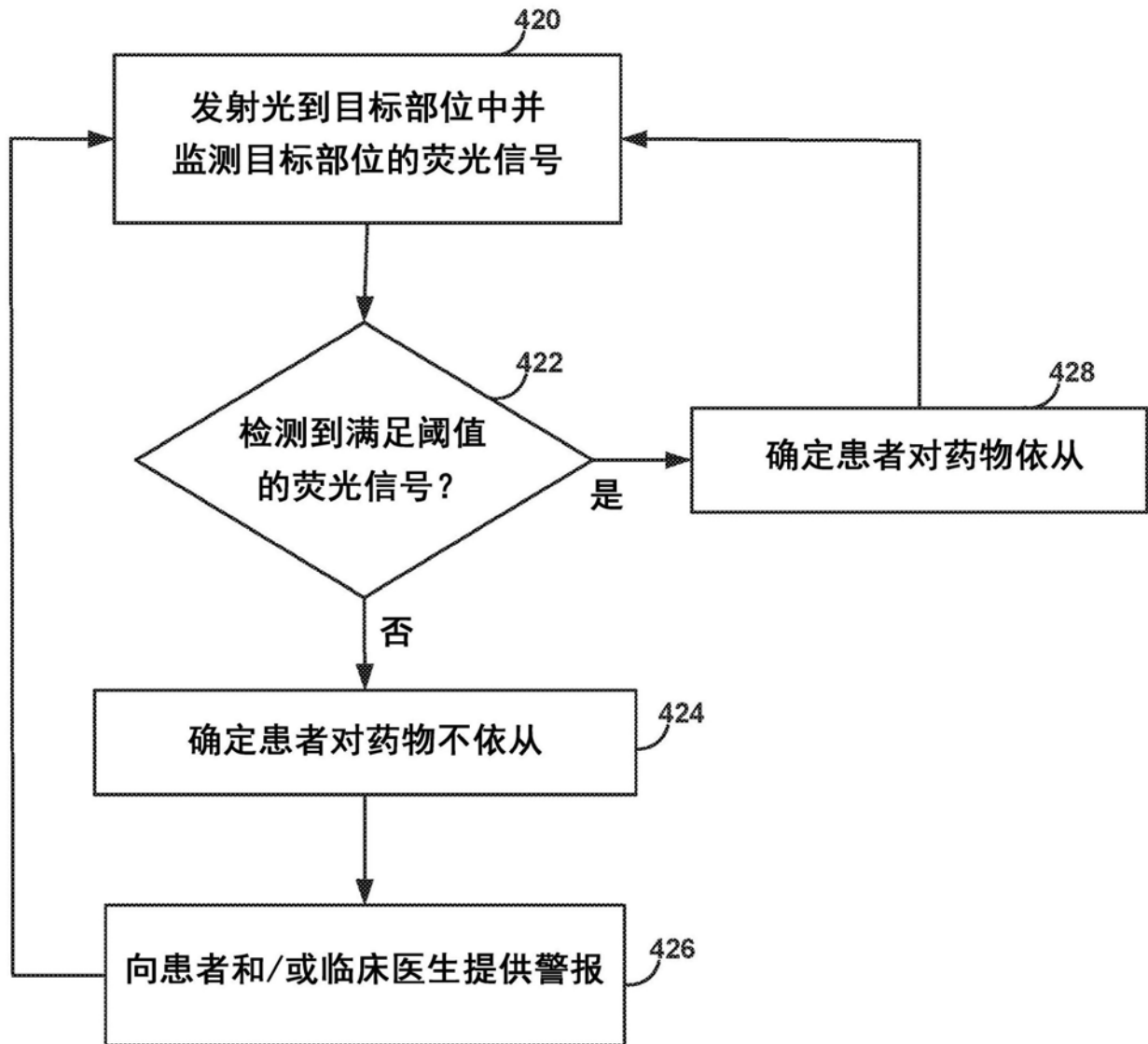


图8

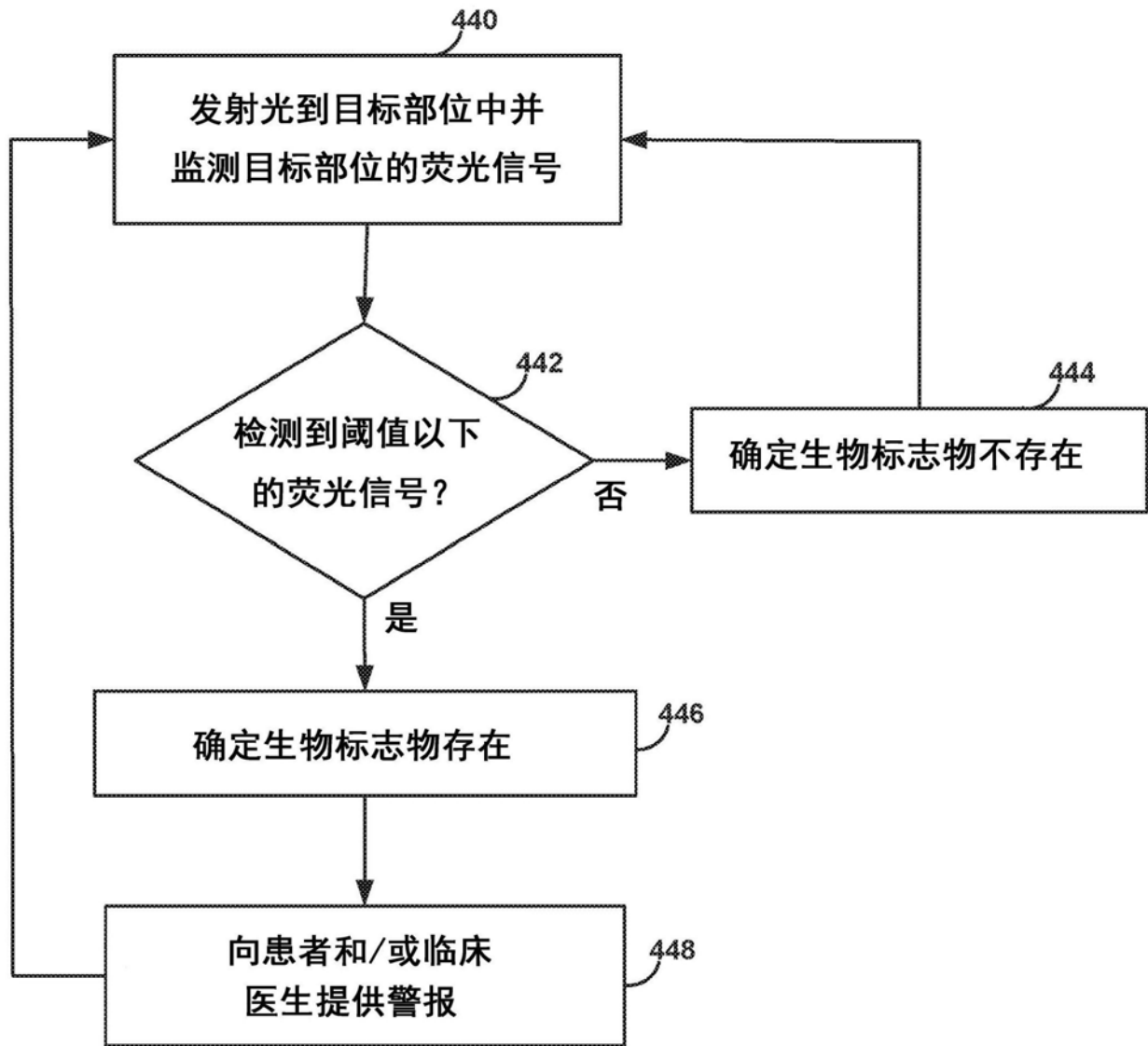


图9

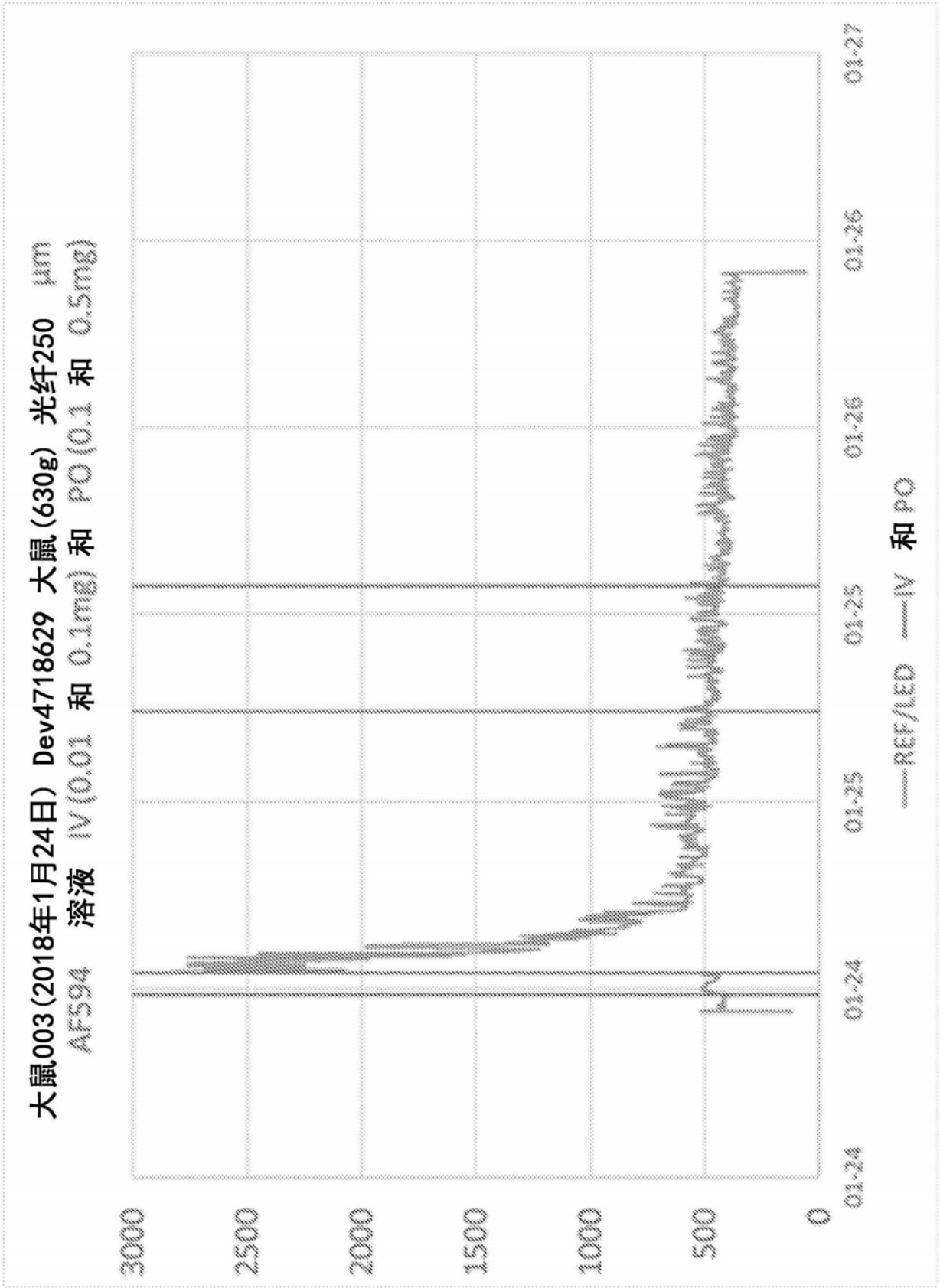


图10

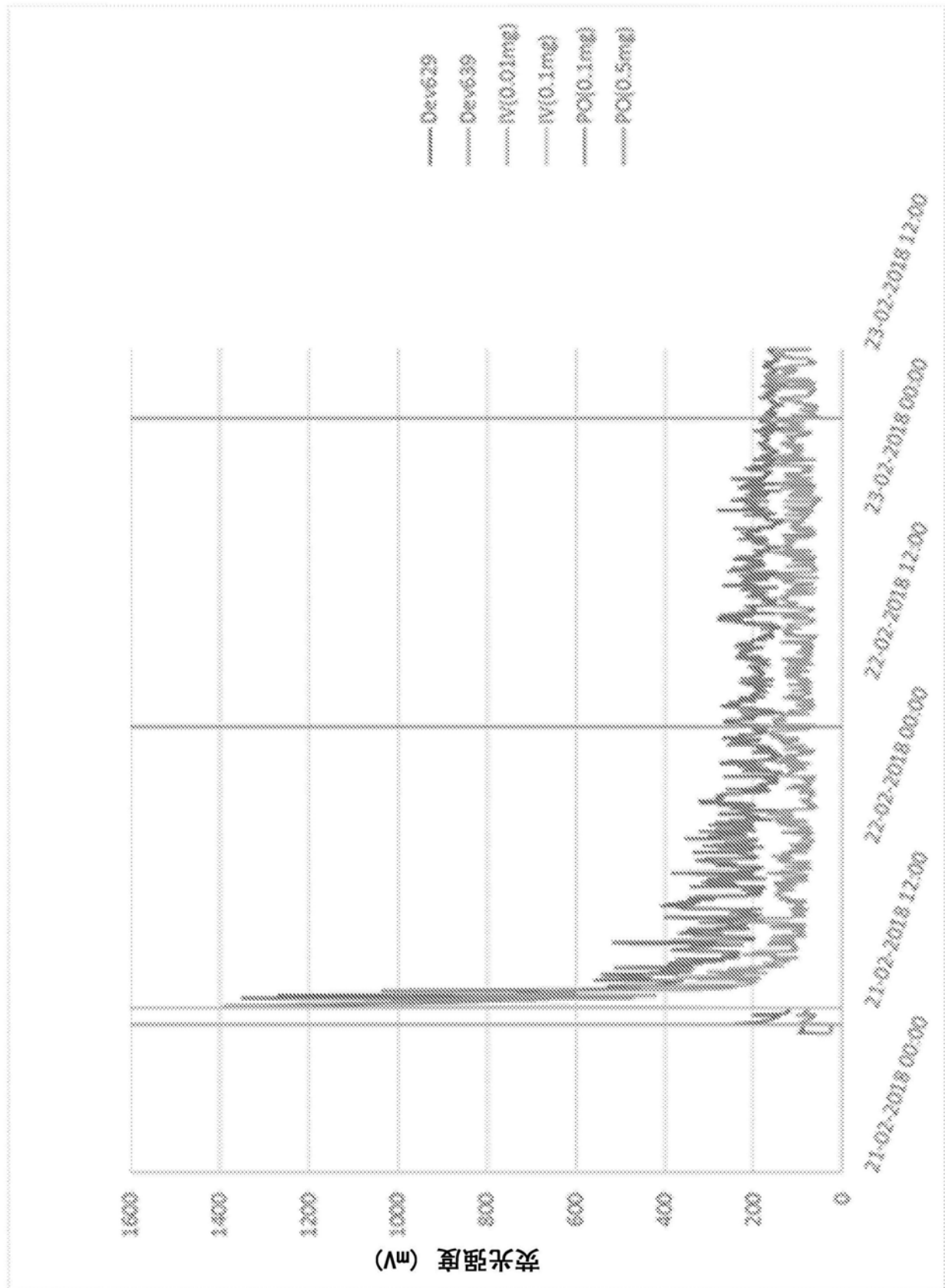


图11

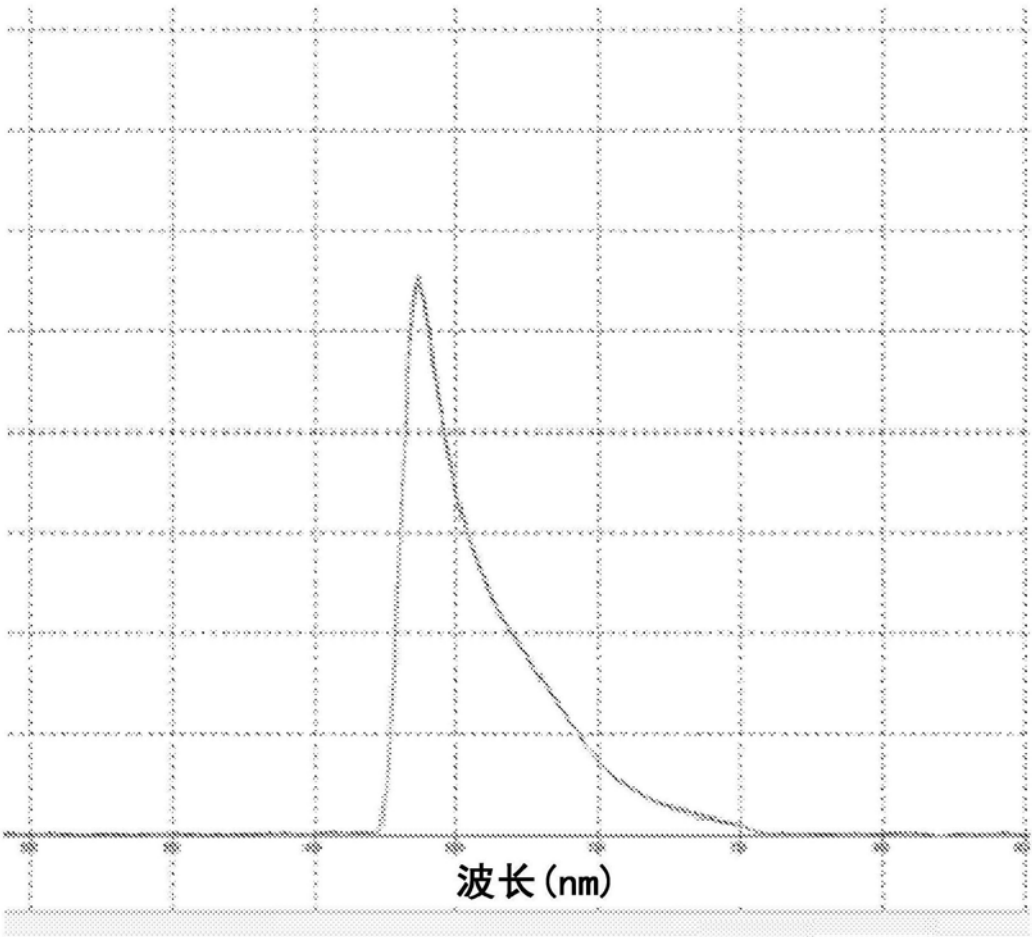


图12A

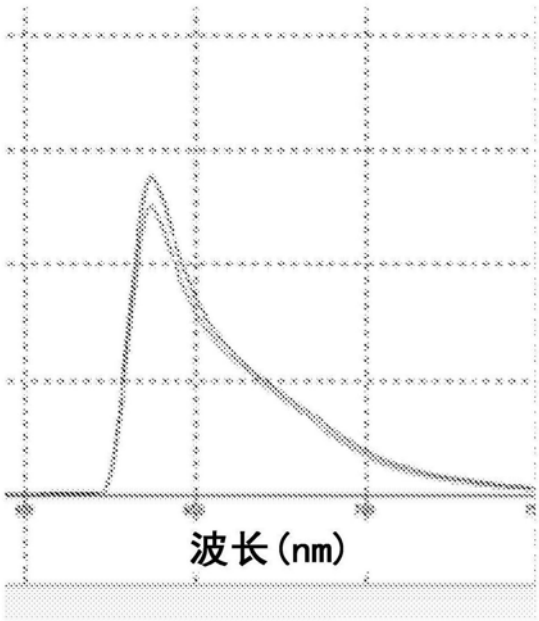


图12B

专利名称(译)	通过医疗设备监测标记物		
公开(公告)号	CN111050632A	公开(公告)日	2020-04-21
申请号	CN201880057733.5	申请日	2018-09-06
[标]申请(专利权)人(译)	美敦力公司		
申请(专利权)人(译)	美敦力公司		
当前申请(专利权)人(译)	美敦力公司		
[标]发明人	JE伯恩斯 JK卡内 JL库恩		
发明人	J·E·伯恩斯 J·K·卡内 J·L·库恩 M·J·菲尔普斯 J·斯威宁克里斯滕森 R·卡特拉		
IPC分类号	A61B5/00 A61N1/375 A61M5/172 G01N21/64 A61B5/145		
CPC分类号	A61B5/0031 A61B5/0036 A61B5/0071 A61B5/076 A61B5/14507 A61B5/4833 A61B5/4839 A61B5/4848 A61B5/686 A61M5/14276 A61M5/1723 A61M2205/3523 A61M2205/3553 A61N1/3756 G01N21/6408 G01N21/6428 G01N2021/0143 G01N2021/6417 G01N2021/6441 A61B5/02055 A61B5/02405 A61B5/08 A61B5/14546 A61B5/1459 A61B5/14735 A61B5/201 A61B5/4381 A61B5/4866 A61B5/6861 A61B5/7278		
代理人(译)	杨昀 王颖		
优先权	62/554849 2017-09-06 US 16/122,289 2018-09-05 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

在一些示例中，医疗系统包括医疗设备。该医疗设备可以包括：被配置为植入患者的目标部位中的壳体；被配置为发射信号的光发射器，该发射的信号被配置为使荧光标记物向目标部位中发射荧光信号；以及可以配置为检测荧光信号的光检测器。医疗系统可以包括处理电路系统，其被配置为基于发射的信号和荧光信号确定荧光标记物的特征。荧光标记物的特征可以指示患者中化合物的存在，并且处理电路系统可以被配置为基于荧光标记物的特征来跟踪患者中该化合物的存在。

