



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105246397 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 13

(21) 申请号 201480029099. 6

代理人 杨生平 钟锦舜

(22) 申请日 2014. 05. 20

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/825, 181 2013. 05. 20 US

A61B 5/00(2006. 01)

A61B 5/0205(2006. 01)

A61B 5/024(2006. 01)

A61B 5/0245(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 11. 19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/038720 2014. 05. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/189885 EN 2014. 11. 27

(71) 申请人 心脏起搏器股份公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 罗伯特·J·斯威尼 张仪 安琪

普拉莫德辛格·希拉辛格·塔库尔

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

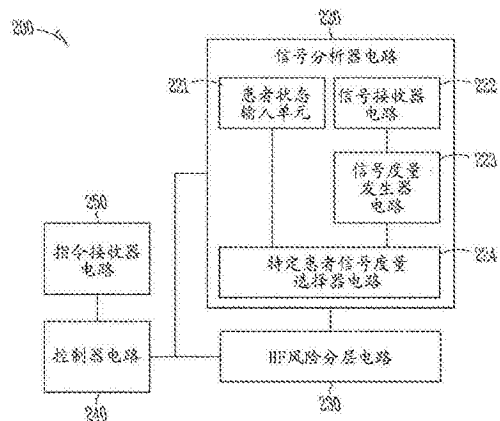
权利要求书3页 说明书17页 附图6页

(54) 发明名称

用于心力衰竭风险分层的装置

(57) 摘要

本发明描述了用于识别处于发展成心力衰竭(HF)代偿失调高风险的患者的装置和方法。所述装置和方法能够使用根据患者慢性病症选出的传感器信号对风险进行分层。一种医疗装置能够接收至少包括第一和第二慢性病症指示符的患者状态输入,感测来自患者的一个或多个生理信号,并且当所述第一和第二慢性病症指示符满足各自的标准时,从所述生理信号生成多个信号度量。能够从包括为第一和第二慢性病症两者选择的信号度量的群组中选择一个或多个特定患者信号度量。一种风险分层算法能够使用所选的特定患者信号度量来计算指示患者后期发展表示HF恶化的事件的概率的综合风险指数。



1. 一种医疗装置,包含:

信号分析器电路,其包括:

患者状态输入单元,其被配置成接收患者的至少第一慢性病症指示符和第二慢性病症指示符,其中所述第二慢性病症指示符不同于所述第一慢性病症指示符;

信号接收器电路,其被配置成接收所述患者的一个或多个生理信号;

信号度量发生器电路,其被配置成从所述一个或多个生理信号生成多个信号度量,其中当所述第一慢性病症指示符满足至少一个第一指定标准时,所述多个信号度量包括第一组一个或多个信号度量,而当所述第二慢性病症指示符满足至少一个第二指定标准时,所述多个信号度量包括第二组信号度量;以及

特定患者信号度量选择器电路,其被配置成从所述多个信号度量选择一个或多个特定患者信号度量,其中所述一个或多个特定患者信号度量是选自于包括所述第一组一个或多个信号度量和所述第二组一个或多个信号度量两者的群组;以及

风险分层电路,其被配置成使用所选的一个或多个特定患者信号度量来生成综合风险指数,其中所述综合风险指数指示患者后期发展表示心力衰竭恶化的事件的概率。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述风险分层电路被配置成生成以下综合风险指数,所述综合风险指数指示患者在指定时间范围内发展心力衰竭代偿失调事件的概率。

3. 根据权利要求1或2中的任一项所述的装置,其中,患者的第一慢性病症指示符和第二慢性病症指示符分别包括患者的慢性病指示符、患者的先前医疗进程指示符或患者的人口学特征指示符中的至少一个。

4. 根据权利要求1或3中的任一项所述的装置,其中,所述患者状态输入单元被配置成耦合至电子医疗记录(EMR)系统,其存储所述患者的至少第一慢性病症指示符和第二慢性病症指示符,并且被配置成从所述EMR系统检索至少第一慢性病症指示符和第二慢性病症指示符。

5. 根据权利要求1至4中的任一项所述的装置,其中:

所述信号接收器电路被配置成耦合至至少一个生理传感器,所述生理传感器被配置成感测来自所述患者的一个或多个生理信号;

所述信号度量发生器电路包含信号度量性能分析器电路,其被配置成为所述多个信号度量生成各自的信号度量性能测量结果,所述信号度量性能测量结果包括信号质量测量结果、信号灵敏度测量结果或信号特异性测量结果中的至少一个;并且

所述特定患者信号度量选择器电路被配置成使用所述各自的信号度量性能测量结果从所述多个信号度量选择一个或多个特定患者信号度量。

6. 根据权利要求5所述的装置,其中,所述信号度量性能分析器电路被配置成生成指示出与基线日常MRR的相对变化的日常最大呼吸率(MRR)灵敏度,并且其中,所述信号度量发生器电路被配置成当所述患者无先前肾病时生成包括日常MRR的一组信号度量。

7. 根据权利要求1至6中的任一项所述的装置,其中,所述风险分层电路被配置成使用至少第一慢性病症指示符和第二慢性病症指示符来为所述一个或多个特定患者信号度量生成各自的风险得分,并且使用所述各自的风险得分来计算所述综合风险指数。

8. 根据权利要求7所述的装置,其中,所述风险分层电路被配置成使用所述一个或多个特定患者信号度量的所述风险得分的权函数来计算所述综合风险指数。

9. 根据权利要求 1 至 8 中的任一项所述的装置,其中,所述风险分层电路被配置成使用综合风险指数与参考测量结果之间的比较来生成两个或两个以上分类风险等级,其中所述两个或两个以上分类风险等级指示所述患者后期发展目标生理事件的升高风险。

10. 根据权利要求 9 所述的装置,其中,所述参考测量结果使用患者种群的信号度量来计算,其中所述患者种群的至少一部分具有第一慢性病症指示符和第二慢性病症指示符。

11. 一种方法,包含:

接收患者的至少第一慢性病症指示符和第二慢性病症指示符,其中所述第二慢性病症指示符不同于所述第一慢性病症指示符;

感测所述患者的一个或多个生理信号;

从所述一个或多个生理信号生成多个信号度量,其中当所述第一慢性病症指示符满足至少一个第一指定标准时,所述多个信号度量包括第一组一个或多个信号度量,而当所述第二慢性病症指示符满足至少一个第二指定标准时,所述多个信号度量包括第二组信号度量;

从所述多个信号度量选择一个或多个特定患者信号度量,其中所述一个或多个特定患者信号度量是选自于包括所述第一组一个或多个信号度量和所述第二组一个或多个信号度量两者的群组;

使用所选的一个或多个特定患者信号度量生成综合风险指数,其中所述综合风险指数指示患者后期发展表示心力衰竭恶化的事件的概率。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中,生成综合风险指数包括:生成患者在指定时间范围内发展心力衰竭代偿失调事件的概率的指示符。

13. 根据权利要求 11 或 12 中的任一项所述的方法,其中,接收患者的第一慢性病症指示符和第二慢性病症指示符分别包括接收患者的慢性病指示符、患者的先前医疗进程指示符或患者的人口学特征指示符中的至少一个。

14. 根据权利要求 11 至 13 中的任一项所述的方法,其中,接收患者的第一慢性病症指示符和第二慢性病症指示符分别包括从电子医疗记录 (EMR) 系统检索第一慢性病症指示符和第二慢性病症指示符,其中所述 EMR 系统被配置成存储患者的至少第一慢性病症指示符和第二慢性病症指示符。

15. 根据权利要求 11 至 14 中的任一项所述的方法,其中:

生成所述多个信号度量包括为所述多个信号度量生成各自的信号度量性能测量结果,所述信号度量性能测量结果包括信号质量测量结果、信号灵敏度测量结果或信号特异性测量结果中的至少一个;并且

选择所述特定患者信号度量包括使用所述各自的信号度量性能测量结果从所述多个信号度量选择一个或多个特定患者信号度量。

16. 根据权利要求 15 所述的方法,其中,生成所述信号灵敏度测量结果包括计算各自的信号度量从第一状态到第二状态的相对变化,其中所述第二状态包括与第一状态不相同的时间信息。

17. 根据权利要求 11 至 16 中的任一项所述的方法,其中,生成综合风险指数包括使用至少第一慢性病症指示符和第二慢性病症指示符来为所述一个或多个特定患者信号度量生成各自的风险得分,并且使用所述各自的风险得分计算所述综合风险指数。

18. 根据权利要求 17 所述的方法,其中,计算所述综合风险指数包括为所述一个或多个特定患者信号度量生成各自的加权因子,并使用分别以所述加权因子加权的各自的风险得分的组合来计算所述综合风险指数。

19. 根据权利要求 18 所述的方法,其中,使用各自的信号度量性能测量结果来确定用于所述一个或多个特定患者信号度量的加权因子。

20. 根据权利要求 11 至 19 中的任一项所述的方法,其中,生成综合风险指数包括使用综合风险指数与参考测量结果之间的比较来生成两个或两个以上分类风险等级,其中所述参考测量结果使用具有第一慢性病症和第二慢性病症的患者种群的信号度量来计算。

用于心力衰竭风险分层的装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 该申请要求于 2013 年 5 月 20 日提交的美国临时专利申请系列号 61/825, 181 的根据 35U. S. C § 119(e) 的优先权的权益, 其通过引用方式将其全部内容并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及医疗装置, 并且更具体地, 涉及用于检测和监视心力衰竭代偿失调的系统、装置和方法。

背景技术

[0004] 充血性心力衰竭 (CHF) 为主要的健康问题并且仅在美国影响便超过五百万人。CHF 患者通常由于变弱的心肌而具有扩大的心脏, 导致了贫乏的心脏血液输出量。随着时间的推移, 升高的肺血管压力能够导致流体在肺中积聚。在许多 CHF 患者中, 流体积聚先于心力衰竭 (HF) 代偿失调的发作。HF 代偿失调能够表征为肺或周边水肿、心脏输出量的降低以及例如疲劳、气短等症状。

发明内容

[0005] 对 CHF 患者的频繁监视和对胸内流体积聚或指示 HF 代偿失调状态的其它事件的及时检测能够有助于 CHF 患者的 HF 恶化, 由此降低与 HF 住院治疗相关的成本。

[0006] 能够使用移动医疗装置来监视 HF 患者并检测 HF 代偿失调事件。这种移动医疗装置的示例可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它外部医疗装置。流动或可植入医疗装置可包括生理传感器, 其能够被配置成感测心脏的电活动和机械功能, 并且所述医疗装置能够视情况向目标区域传送治疗, 例如电刺激脉冲, 从而例如恢复或改善心脏功能。这些装置中的一些能够提供诊断特性, 例如, 使用经胸廓阻抗或其它传感器信号。例如, 由于肺内流体的电阻率低于空气的电阻率, 所以肺内的流体积聚降低了经胸廓阻抗。流体积聚还能够升高心室充盈压力, 导致更大的 S3 心音。此外, 肺内的流体积聚能够刺激肺系并导致呼吸容量的降低和呼吸率的增大。

[0007] 对处于发展未来 HF 事件 (例如 HF 恶化) 的升高风险的患者的识别能够有助于确保及时处理, 由此改善预后和患者后果。另一方面, 对处于未来 HF 事件低风险的患者的识别和安全管理能够避免不必要的医疗干预并减少卫生保健成本。例如, 用于评估未来 HF 事件风险的风险分层方法的预期性能可包括高灵敏度、高特异性、高阳性预测值 (PPV) 或阴性预测值 (NPV) 中的一个或多个。在 HF 代偿失调事件的风险分层的上下文中, 例如, 灵敏度能够表示识别高风险患者 (例如, 那些更可能发展未来 HF 代偿失调事件的患者) 的精确度。特异性能够表示识别低风险患者 (例如, 那些不太可能发展未来 HF 代偿失调事件的患者) 的精确度。传统上, 风险分层集中在对例如年龄、性别或种族等患者人口学数据或例如高血压、冠状动脉病或先前 HF 住院治疗等预处理风险因子的使用。然而, 例如跨患者的医疗状态差异和 / 或患者内的疾病进展等因素能够消极地影响依赖于传统风险分层器的风

险分层的性能。本发明人已认识到继续存在对能够精确地识别具有发展 HF 恶化的未来事件（例如未来 HF 代偿失调事件）的升高风险的 CHF 患者的系统和方法的重大需要。

[0008] 本文所描述的各种实施例能够有助于改善用于识别处于发展未来 HF 事件（例如指示 HF 代偿失调状态的事件）的升高风险的患者的程序。例如，医疗装置（例如，可植入医疗装置或可穿戴医疗装置）能够使用基于患者的慢性病症而选择的传感器信号或信号度量来对患者的发展未来 HF 事件的风险进行分层。信号分析器电路能够接收患者状态输入，其可包括至少第一和第二慢性病症指示符。第二慢性病症指示符可不同于第一慢性病症。信号分析器能够感测来自患者的一个或多个生理信号，并且从所述一个或多个生理信号生成多个信号度量。当所述第一慢性病症指示符满足至少一个第一指定标准时，信号度量包括第一组一个或多个信号度量，而当所述第二慢性病症指示符满足至少一个第二指定标准时，信号度量包括第二组信号度量。信号分析器电路可包括特定患者信号度量选择器电路，其被配置成从所述多个信号度量选择一个或多个特定患者信号度量，其中所述一个或多个特定患者信号度量是选自包括所述第一组一个或多个信号度量和所述第二组一个或多个信号度量两者的群组。所述医疗装置可包括层化电路，其被配置成使用所选的一个或多个特定患者信号度量生成综合风险指数，其中综合风险指数能够指示出患者后期发展表示 HF 恶化的事件的概率。

[0009] 一种方法可包括：接收患者的至少第一慢性病症指示符和第二慢性病症指示符，其中所述第二慢性病症指示符不同于所述第一慢性病症指示符；感测所述患者的一个或多个生理信号；以及，从所述一个或多个生理信号生成多个信号度量。当所述第一慢性病症指示符满足至少一个第一指定标准时，信号度量可包括第一组一个或多个信号度量，而当所述第二慢性病症指示符满足至少一个第二指定标准时，信号度量可包括第二组信号度量。所述方法可包括：从所述多个信号度量选择一个或多个特定患者信号度量，其中所述一个或多个特定患者信号度量是选自包括所述第一组一个或多个信号度量和所述第二组一个或多个信号度量两者的群组；以及，使用所选的一个或多个特定患者信号度量生成综合风险指数。所生成的综合风险指数能够指示患者后期发展表示 HF 恶化的事件的概率。

[0010] 本概述是本申请的一些教导的综述，并不意欲排出或者穷尽本发明主体的治疗。关于本主题的进一步细节在详述和后附的权利要求书中找到。当阅读和理解下述详述并且参考组成其一部分的附图时，对于本领域熟练的技术人员而言，本公开的其它方面是显而易见的，所述详述和附图的每一个都不应该视为是有限制性意义的。本公开的范围由后附的权利要求和它们的等同体限定。

附图说明

[0011] 在附图中通过举例说明了各个实施例。这些实施例是说明性的且不在详尽或者排除本主题的实施例。

[0012] 图 1 示出了心律管理 (CRM) 系统和其中 CRM 系统操作的环境的一部分的示例；

[0013] 图 2 示出基于患者慢性病症的 HF 风险评估电路的示例；

[0014] 图 3 示出信号度量发生器电路的示例；

[0015] 图 4 示出 HF 风险分层电路的示例；

[0016] 图 5 示出一种用于未来 HF 事件的风险分层的方法的示例；

[0017] 图 6 示出一种从生理信号生成信号度量的方法的示例；

[0018] 图 7 示出一种提供未来 HF 事件的风险分层的方法的示例。

具体实施方式

[0019] 本文论述了用于识别具有发展与 HF 恶化相关的未来事件（例如 HF 代偿失调事件）的升高风险的患者的系统、装置，和方法。能够使用例如从与医疗装置相关的生理传感器，例如可植入起搏器或除颤器，感测的生理信号来执行风险分层。本发明人已认识到包括患者人口学特征或患者慢性病指示符的患者慢性病症能够影响 HF 患者的特定类型的传感器信号。因此，通过根据患者慢性病症选择传感器信号并对从传感器信号衍生的信号度量进行分析，本文献能够提供一种用于预测未来 HF 事件（例如 HF 恶化）的风险的方法和装置，由此实现对患者的医疗照护。

[0020] 图 1 示出了心律管理 (CRM) 系统 100 和其中 CRM 系统可以操作的环境的一部分的示例。CRM 系统 100 可以包括移动医疗装置（例如植入式医疗装置 (IMD) 110（其可以例如通过一个或者多个引线 108A-C 电耦接到心脏 105）和外部系统 120（其可以例如经由通信链路 103 与 IMD 110 通信）。IMD 110 可以包括植入式心脏装置例如起搏器、植入式心律转复除颤器 (ICD) 或者心脏再同步治疗除颤器 (CRT-D)。IMD 110 可以包括一个或者多个监视装置或者治疗装置，例如皮下植入装置、可穿戴外部装置、神经刺激器、药物递送装置、生物治疗装置或者一个或者多个其它移动医疗装置。IMD 110 可以耦接到监视医疗装置（例如床边监视器或者其它外部监视器）或者可以由该监视医疗装置代替。

[0021] 如图 1 所示，IMD 110 可以包括密封罐 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例如通过一个或者多个引线 108A-C 将一个或者多个治疗电脉冲递送到例如心脏中的目标区域。CRM 系统 100 可以仅包括一个引线例如 108B 或者可以包括两个引线例如 108A 和 108B。

[0022] 引线 108A 可以包括近端（其可以被配置为连接到 IMD 110）和远端（其可以被配置为放置在目标位置例如在心脏 105 的右心房 (RA) 131 中）。引线 108A 可以具有第一起搏感测电极 141（其可以位于引线 108A 的远端处或者附近）和第二起搏感测电极 142（其可以位于电极 141 处或者附近）。电极 141 和 142 可以例如经由引线 108 中的单独导体电连接到 IMD 110，以允许感测右心房活动和心房起搏脉冲的可选递送。引线 108B 可以为除颤引线，其可以包括近端（其可以连接到 IMD 110）和远端（其可以放置在目标位置例如心脏 105 的右心室 (RV) 132 中）。引线 108B 可以具有第一起搏感测电极 152（其可以位于远端）、第二起搏感测电极 153（其可以位于电极 152 附近）、第一除颤线圈电极 154（其可以位于电极 153 附近）以及第二除颤线圈电极 155（其可以位于离远端有相当距离处例如以用于上腔静脉 (SVC) 放置）。电极 152 到 155 可以例如经由引线 108B 中的单独导体电连接到 IMD 110。电极 152 和 153 可以允许感测心室电描记图并且可以可选地允许递送一个或者多个心室起搏脉冲，并且电极 154 和 155 可以允许递送一个或者多个心室复律 / 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 可以用于感测或者递送一个或者多个心室起搏脉冲，并且电极 154 和 155 可以用于递送一个或者多个心室复律或者除颤脉冲。引线 108C 可以包括近端（其可以连接到 IMD 110）和远端（其可以被配置为放置在目标位置例如心脏 105 的左心室 (LV) 134 中）。引线 108C 可以通

过冠状窦 133 植入并且可以放置在 LV 上的冠状静脉中,以例如允许递送一个或者多个起搏脉冲到 LV。引线 108C 可以包括电极 161(其可以放置在引线 108C 的远端)和另一个电极 162(其可以放置在电极 161 附近)。电极 161 和 162 可以例如经由引线 108C 中的单独导体电连接到 IMD 110,以例如允许感测 LV EGM 和可选地允许递送来自 LV 的一个或者多个再同步起搏脉冲。

[0023] IMD 110 可以包括能够感测生理信号的电子电路。生理信号可以包括电描记图或者表示心脏 105 的机械功能的信号。密封罐 112 可以用作电极例如用于感测或者脉冲递送。例如,来自引线 108A-C 的一个或者多个引线的电极可以与罐 112 一起使用,以例如用于电描记图的单极感测或者用于递送一个或者多个起搏脉冲。来自引线 108B 的除颤电极可以与罐 112 一起使用,以例如用于递送一个或者多个复律/除颤脉冲。在示例中,IMD 110 可以感测例如罐 112 或者引线 108A-C 的一个或者多个上放置的电极之间的阻抗。IMD 110 可以被配置为在成对电极之间注入电流,感测同一对电极或者不同对电极之间的合成电压,并且使用欧姆定律来确定阻抗。阻抗可以在双极配置(其中同一对电极可以用于注入电流且感测电压)、三极配置(其中,用于电流注入的成对电极和用于电压感测的成对电极可以共享公共电极)或者四极配置(其中,用于电流注入的电极可以与用于电压感测的电极不同)中被感测出。在示例中,IMD 110 可以被配置为在 RV 引线 108B 上的电极和罐外壳 112 之间注入电流并且感测相同电极之间的合成电压或者在 RV 引线 108B 上的不同电极和罐外壳 112 之间的合成电压。可以感测来自可以在 IMD 110 内集成的一个或多个生理传感器的生理信号。IMD110 也可以被配置为感测来自一个或者多个外部生理传感器或者耦接到 IMD 110 的一个或者多个外部电极的生理信号。生理信号的示例可以包括心律、心律变率、胸内阻抗、心内阻抗、动脉压、肺动脉压力、RV 压力、LV 冠状压力、冠状血液温度、血氧饱和度、一个或多个心音、身体活动或用力等级、对活动的生理响应、姿势、呼吸、体重或体温中的一个或多个。

[0024] 这些引线和电极的布置和功能上面通过举例来描述而非当做限制。取决于患者的需要和植入式装置的能力,这些引线和电极的其它布置和使用是可能的。

[0025] 如所述,CRM 系统 100 可包括基于患者慢性病症的 HF 风险评估电路 113。基于患者慢性病症的 HF 风险评估电路 113 可包括信号分析器电路和风险分层电路。信号分析器电路能够接收患者慢性病症指示符和来自患者的一个或多个生理信号,并且从所述生理信号选择一个或多个特定患者传感器信号或信号度量。信号分析器电路能够使用引线 108A-C 中的一个或多个上的电极或部署在患者身体上或身体内并与 IMD 110 通信的生理传感器来接收来自患者的生理信号。风险分层电路能够例如使用所选的特定患者传感器信号或信号度量来生成指示患者后期发展 HF 恶化事件(例如, HF 代偿失调事件)的概率的综合风险指数。HF 代偿失调事件可包括 HF 代偿失调情节的一个或多个早期预兆,或指例如 HF 状态的恢复或恶化等 HF 进展的事件。例如,下文将参考图 2-3 来描述基于患者慢性病症的 HF 风险评估电路 113 的示例。

[0026] 外部系统 120 可以允许对 IMD 110 编程并且可以接收与由 IMD 110 获得的一个或者多个信号有关的信息,例如可以经由通信链路 103 接收。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,其能够例如从远程位置监视患者状态或者调整一个或者多个治疗。

[0027] 通信链路 103 可以包括感应遥测链路、射频遥测链路或者电信链路（例如互联网连接）中的一个或者多个。通信链路 103 可以提供 IMD 110 和外部系统 120 之间的数据传输。例如，传输的数据可以包括由 IMD 110 获得的实时生理数据、由 IMD 110 获得且存储在 IMD 110 中的生理数据、治疗历史数据或者指示在 IMD 110 中存储的 IMD 操作状态的数据、对 IMD 110 的一个或者多个编程指令，以例如配置 IMD 110 例如使用可编程特定的感测电极和配置、装置自我诊断测试或者一个或者多个治疗的递送来执行一个或者多个动作，该动作可以包括生理数据采集。

[0028] 可以在外部系统 120 处实施基于患者慢性病症的 HF 风险评估电路 113，其（例如使用从 IMD 110 提取的数据或者在外部系统 120 内的存储器中存储的数据）可以被配置为执行 HF 风险分层。基于患者慢性病症的 HF 风险评估电路 113 的部分可以分布在 IMD 110 和外部系统 120 之间。

[0029] IMD 110 或者外部系统 120 的部分可以使用硬件、软件或者硬件和软件的任意组合来实现。IMD 110 或者外部系统 120 的部分可以使用专用电路（其可以被构造为或者配置为执行一个或者多个特定功能）来实现或者可以使用通用电路（其可以被编程或者另外配置为执行一个或者多个特定功能）来实现。这种通用电路可以包括微处理器或者微处理器的一部分、微控制器或者微控制器的一部分、或者可编程逻辑电路或者可编程逻辑电路的一部分。例如，除了其它方面，“比较器”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具体功能，或者可以实现为通用电路的一部分的比较器，其可以由指示通用电路的一部分的代码来驱动以执行两个信号之间的比较。尽管参考 IMD110 来描述，但是 CRM 系统 100 可包括皮下医疗装置（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）或其它外部医疗装置。

[0030] 图 2 示出基于患者慢性病症的 HF 风险评估电路 200 的示例，其可为基于患者慢性病症的 HF 风险评估电路 113 的一个实施例。基于患者慢性病症的 HF 风险评估电路 200 可包括信号分析器电路 220、HF 风险分层电路 230，控制器电路 240 和指令接收器电路 250 中的一个或多个。

[0031] 信号分析器电路 220 可包括患者状态输入单元 221，信号接收器电路 222，信号度量发生器电路 223 和特定患者信号度量选择器电路 224。患者状态输入单元 221 可被配置成至少接收患者的第一慢性病症指示符和第二慢性病症指示符。第二慢性病症指示符可不同于第一慢性病症指示符。患者慢性病症指示符可描述在特定的指定时间内（例如大约至少六个月内）不变化或缓慢变化的患者特征或持续医疗状态。患者的第一和第二慢性病症指示符可分别包括患者的慢性病指示符、患者的先前医疗进程指示符或患者的人口学特征指示符中的至少一个。患者的慢性病指示符的示例可包括患者的先前心肌梗塞 (MI)、缺血性或扩张性心肌病、瓣膜病、肾病、慢性阻塞性肺病 (COPD)、周围性血管病、脑血管病、高血压、肝病、糖尿病、哮喘、贫血症、抑郁症、肺高血压、睡眠呼吸失调、高脂血等等。先前医疗进程的示例可包括先前冠状动脉旁路移植 (CABG) 外科、胸外科、瓣膜外科或其它外科干预。人口学特征指示符的示例可包括患者的年龄、性别、种族、身高、种族、血型、过去或当前吸烟者、纽约心脏协会 (NYHA) 功能类别等等。

[0032] 患者状态输入单元 221 可被配置成例如经由指令接收器 250 接收来自系统用户的至少第一和第二慢性病症指示符。在一个示例中，患者状态输入单元 221 可被配置成耦合

至能够存储患者的至少第一和第二慢性病症指示符的存储装置,包括电子医疗记录 (EMR) 系统。当例如通过指令接收器 250 接收到由例如系统用户 (例如,医师) 发出的命令时,患者状态输入单元 221 能够从存储装置 (例如 EMR 系统) 检索至少第一患者慢性状态和第二患者慢性状态。第一和第二慢性病症指示符可不相同。例如,第一慢性病症指示符包括患者的先前胸外科的指示符,而第二慢性病症指示符包括患者的患有肾病的指示符。

[0033] 患者状态输入单元 221 所接收的慢性病症指示符可包括指示指定症状的存在或缺失的二进制值。此外或替代地,慢性病症指示符可包括人口学特征指示符或慢性病指示符的类别划分或进展阶段,例如 HF 的阶段 (例如, NYHA 类别 I、II、III 和 IV)、糖尿病类型 1 和类型 2、阶段 1 至阶段 5 的慢性肾病 (CKD) 等等。慢性病症指示符还可包括指示患者的慢性病症的功能评估的生理参数的多个值域。例如,慢性病症指示符可包括指示 CKD 进展的肾小球滤过率 (GFR) 的多个值域、指示 HF 进展的射血分数 (EF) 的多个值域、指示糖尿病进展的血糖的多个值域、指示睡眠呼吸失调进展的呼吸暂停低通气指数 (AHI) 的多个值域以及指示慢性阻塞性肺病 (COPD) 进展的 1 秒内强制呼气容积 (FEV1) 的多个值域。第一和第二慢性病症指示符可分别包括来自患者的相同或不同慢性病症指示符的不同分类类别。

[0034] 信号接收器电路 222 可被配置成接收来自患者的一个或多个生理信号。信号接收器电路 222 可耦合至下列各项中的一个或多个:一个或多个电极,例如引线 108A-C 中的一个或多个上或罐 112 上的电极;一个或多个生理传感器;或一个或多个患者监视器。信号接收器电路 222 可被配置成感测能够指示 HF 状态的恶化的生理信号。这种生理信号的示例可包括例如来自引线 108A-C 中的一个或多个上或罐 112 上的电极的一个或多个电描记图、心律、心律变率、胸内阻抗、心内阻抗、动脉压、肺动脉压力、RV 压力、LV 冠状压力、冠状血液温度、血氧饱和度、一个或多个心音、对活动的生理响应、呼吸暂停低通气指数、例如呼吸率信号或呼吸容量信号等的一个或多个呼吸信号。信号接收器电路 222 可包括一个或多个模块以执行信号调节 (例如,信号放大、数字化或滤波) 或从感测到的生理信号的参数提取。所提取的信号参数的示例可包括:信号平均值、中间值或其它集中趋势测量结果;信号强度直方图;随着时间推移的一个或多个信号趋势;一个或多个一个或多个信号形态学描述符;或指定频率范围内的信号功率谱密度。在一个示例中,信号感测电路能够感测两个或两个以上生理信号,并且例如使用所述两个或两个以上生理信号生成综合信号参数集。

[0035] 信号度量发生器电路 223 可被配置成从一个或多个生理信号生成多个信号度量。信号度量可包括从生理传感器或从引线 108A-C 中的一个或多个上或罐 112 上的一个或多个电极获得的传感器信号,例如模拟或数字化时间序列。信号度量还可包括从传感器信号提取的信号特征,例如统计测量结果 (例如,指定时间段内的平均值、中间值、标准偏差、方差、相关性、协方差或其它统计数值),形态学测量结果 (例如,峰值、谷值、斜率、曲线下面积) 或指示生理活动的特征 (例如,电描记图信号中的 P 波和 QRS 复体,或心音信号的 S1、S2、S3 或 S4 分量,呼吸信号的吸气相和呼气相)。信号度量发生器电路 223 生成的信号度量可包括至少第一组一个或多个信号度量和第二组信号度量。可响应于满足第一指定标准的第一慢性病症指示符而生成第一组信号度量,而响应于满足第二指定标准的第二慢性病症指示符而生成第二组信号度量。例如,当患者具有肾病慢性病症时,第一组信号度量可包括心内阻抗信号和日常最大呼吸率信号的五日平均值;当患者具有糖尿病慢性病症时,第二组信号度量可包括 R-R 间隔 (例如,从电描记图或心内电描记图信号获得) 信号的标准

偏差、以及经胸廓阻抗信号的五日平均值。可使用基于种群的信息来选择对应于各自的慢性病症指示符的信号度量。例如，下文将参考图 3 描述信号度量发生器电路 223 的示例。

[0036] 特定患者信号度量选择器电路 224 可被配置成从信号度量发生器电路 223 生成的多个信号度量选择一个或多个特定患者信号度量。可使用特定患者信号度量来估算患者的发展未来 HF 事件（例如 HF 代偿失调事件）的风险。特定患者信号度量可包括选自包括所述第一组一个或多个信号度量和所述第二组一个或多个信号度量两者的群组的一个或多个信号度量。在一个示例中，若存在第一和第二组信号度量所共用的至少一个信号度量（即，第一和第二组信号度量的交集为非空），则特定患者信号度量可包括来自第一组和第二组信号度量的交集的至少一个信号度量。在另一个示例中，特定患者信号度量选择器电路可包括来自第一组信号度量的至少一个信号度量和来自第二组信号度量的至少一个信号度量。

[0037] HF 风险分层电路 230 能够接收来自特定患者信号度量选择器电路 224 的输入，并且能够被配置为使用所选的一个或多个特定患者信号来生成综合风险指数。综合风险指数能够指示在指定时间范围内（例如大约 3-6 个月或大于 6 个月）患者后期发展指示出 HF 恶化的事件（例如发展未来 HF 代偿失调事件）的概率。在各种示例中，HF 风险分层电路 230 可被配置成识别处于发展新的疾病或现有疾病恶化的升高风险的患者，例如肺水肿、如 COPD、哮喘和肺炎等肺部病症加重、心肌梗塞、扩张性心肌病（DCM）、缺血性心肌病、心缩 HF、心舒张 HF、瓣膜病、肾病、慢性阻塞性肺病（COPD）、周围性血管病、脑血管病、肝病、糖尿病、哮喘、贫血症、抑郁症、肺高血压、睡眠呼吸失调、高脂血等等。

[0038] 控制器电路 240 能够控制信号分析器电路 220 和子组件电路 221 至 224 和 HF 风险分层电路 230 的运行以及这些组件之间的数据流和指令。控制器电路 240 能够从指令接收器电路 250 接收外部编程输入以控制接收患者状态、信号感测、信号度量生成、特定患者信号度量选择或 HF 风险分层中的一个或多个。指令接收器 250 所接收的指令的示例可包括：用于感测生理信号的电极或传感器的选择、患者的慢性病症的选择或 HF 风险分层电路 230 的配置。指令接收器电路 250 可包括用户界面，其被配置成向用户呈现编程选项并接收用户的编程输入。指令接收器电路 250 可例如通过用户界面耦合至患者状态输入单元 221 以接收患者慢性病症指示符。在一个示例中，可在外部系统 120 中实施指令接收器电路 250 的至少一部分，例如用户界面。

[0039] 图 3 示出信号度量发生器电路 300 的示例，其可为信号度量发生器电路 223 的一个实施例。信号度量发生器电路 300 可包括信号度量提取器 310、信号度量性能分析器电路 320 和信号度量性能比较器 330 中的一个或多个。

[0040] 信号度量提取器 310 能够接收从患者感测的一个或多个处理后的生理信号，并从所述生理信号提取信号特征。所提取的信号度量可包括统计信号特征、形态学信号特征或指示生理活动的特征。所提取的信号特征的示例可包括：指定时间段内的平均值、中间值、标准偏差、方差、相关性、协方差或其它统计数值；传感器信号的峰值、谷值、斜率、曲线下面积；电描记图信号中的 P 波和 QRS 复体；心音信号的 S1、S2、S3 或 S4 分量；或呼吸信号的吸气相和呼气相，等等。

[0041] 当例如患者状态输入单元 221 所接收的患者慢性病症指示符满足指定条件时，信号度量提取器 310 能够提取信号特征。例如，当患者状态输入单元 221 接收到患有慢性肾

病的患者慢性病症时,信号度量提取器 310 能够提取包括日常最大呼吸率 (MRR)、经胸廓阻抗和 S3 心音振幅的信号特征。当接收到两个或两个以上患者慢性病症指示符时,信号度量提取器 310 能够为各个患者慢性病症指示符提取信号特征。慢性病症指示符和对应的信号度量之间的相关性可存储在机器可读媒体中,例如存储器装置中。能够以可搜索的数据结构的形式,例如查找表或关系标示图来创建相关性以便于时间窗的自动选择。所述数据结构包含多个慢性病症指示符、或慢性病症指示符中的一个或多个的类别划分,其每个都能够被映射到对应的一个或多个信号度量。

[0042] 信号度量性能分析器电路 320 可被配置成为来自信号度量提取器 310 的信号度量中的一个或多个生成各自的性能测量结果,其指示预测未来 HF 事件的风险的可靠性或精确度。如图 3 所示,信号度量性能分析器电路 320 可包括信号灵敏度计算器电路 321、信号特异性计算器电路 322 或信号质量计算器电路 323 中的至少一个。可单独或任意组合地使用各个计算器电路 321 至 323 来评估由信号度量提取器 310 所提供的一个或多个信号度量的性能。

[0043] 例如,灵敏度计算器电路 321 可被配置成响应于与 HF 状态的进展相关联的生理变化使用两个不同状态下的信号度量测量结果的比较来确定信号度量的灵敏度。第一和第二状态可包括不同的时间信息。在一个示例中,灵敏度计算器电路 321 能够为信号度量 (X) 计算第一状态 (X_{S1}) 下的信号度量与第二状态 (X_{S2}) 下的信号度量之间的相对变化 (例如,差异 ΔX),即, $\Delta X = X_{S1} - X_{S2}$ 。相对变化可包括信号度量在第一和第二状态之间期间的变化率 ($\Delta X / \Delta t$),即, $\Delta X / \Delta t = (X_{S1} - X_{S2}) / (T_{S1} - T_{S2})$,其中 T_{S1} 和 T_{S2} 分别表示第一和第二状态的发生时间。在一个示例中, T_{S1} 可为患者发展目标事件 (例如 HF 代偿失调事件) 之前大约 14-28 日,并且 T_{S2} 可为在 T_{S1} 之前大约 1-6 个月或大约 1-3 个月的指定时期的时间。第二状态可为基线状态,表示当患者不发展目标事件时的信号度量的历史趋势。可使用信号度量的多个历史测量结果的线性或非线性组合来计算基线状态下的信号度量。因此,信号度量从第一状态 (例如, HF 代偿失调事件之前的状态) 到第二状态 (例如,第一状态或基线状态之前的状态) 的相对变化能够指示响应于 HF 状态进展的信号度量的预测内容。具有高灵敏度的信号度量在识别发展恶化 HF 事件 (例如 HF 代偿失调事件) 的未来风险中保持高预测内容。在一个示例中,灵敏度计算器电路 321 能够计算相对变化 ΔX 或 $\Delta X / X_{S2}$ 的统计显著性。所述显著性可被计算为通过将相对变化数据从一组患者拟合到统计模型而获得的 p 值。可使用前述 p 值和相对变化 ΔX 或 $\Delta X / X_{S2}$ 两者来计算信号度量的灵敏度。具有较大和显著变化 (例如较大 ΔX 或 $\Delta X / X_{S2}$) 和较小 p 值的信号度量对于检测例如 HF 代偿失调事件等目标事件更为满意。在一个示例中,灵敏度得分可被计算为相对变化 $\Delta X / X_{S2}$ 和 p 值的负对数的乘积,即, $-\log(p \text{ 值}) * \Delta X / X_{S2}$ 。更高的灵敏度得分在检测目标事件中保持高预测内容。

[0044] 特异性计算器电路 322 可被配置成响应于与 HF 恶化无关联的生理或非生理变化来确定信号度量的特异性。例如,在预测未来 HF 代偿失调事件的可能性中,混淆事件 (例如,噪声、推论、患者活动、引线断裂、引线修正、起搏配置的变化或装置的更换) 并非是与即将发生的 HF 代偿失调事件相关联的生理变化。特异性能够表征在预测并非由于 HF 恶化引起的事件中的信号度量的精确度。特异性计算器电路 322 能够使用两个不同状态下的信号度量的测量结果的比较来确定特异性。第一和第二状态可包括不同的时间信息。特异性

计算器电路 322 能够计算从第一状态到第二状态的信号度量 (X) 的相对变化。第一状态可发生在例如患者的发展目标事件 (例如 HF 代偿失调事件) 之前例如大约 14-28 日的时间。第二状态可发生在第一状态之前至少指定时期的时间, 例如大约 1-6 个月或大约 1-3 个月。第二状态可为基线状态, 其表示信号度量的历史趋势。因此, 信号度量从第一状态 (例如, HF 代偿失调事件之前的状态) 到第二状态 (例如, 第一状态或基线状态之前的状态) 的相对变化能够指示在没有指示 HF 恶化的事件时的信号度量的响应。因此, 具有高特异性的信号度量降低了将低风险事件错误预测为高风险事件的比率。

[0045] 信号质量计算器电路 323 可被配置成确定信号度量的信号质量。信号质量可包括信号强度、信号变率或信噪比等等。信号变率的示例可包括表示变异度的间距、四分位数间距、标准偏差、方差、样本方差或其它一阶、二阶或更高阶统计。例如, 在确定 S1 心音强度的信号度量的质量时, 信号质量计算器电路 323 能够在指定的时段执行对例如来自多个心搏周期的 S1 心音强度的多个测量。信号质量计算器电路 323 能够通过计算 S1 强度的多个测量结果的方差来确定 S1 强度的变率。例如, 由高信噪比、高信号强度或低信号变率中的一个或多个指示的高信号质量对于识别处于发展未来 HF 事件的升高风险的患者是满意的。

[0046] 信号灵敏度计算器电路 321、信号特异性计算器电路 322 或信号质量计算器电路 323 能够使用基于种群的统计来确定各自的信号性能测量结果 (例如, 信号灵敏度、特异性或质量)。例如, 可在具有与当前患者相同或相似的慢性病症 (例如肾病) 的一群患者中测量日常最大呼吸率 (MRR) 的信号度量。可从基于种群的数据来确定关于基于种群的日常 MRR 的统计, 例如信号灵敏度、信号特异性或信号质量。可从数据库检索这些统计数据, 或者在其它方面将这些统计数据提供给信号度量性能分析器电路 320, 并供信号灵敏度计算器电路 321、信号特异性计算器电路 322 或信号质量计算器电路 323 中的一个或多个使用。在一个示例中, 信号度量性能分析器电路 320 能够使用基于种群的统计 (例如, 基于种群的日常 MRR 的灵敏度和患者的性能测量结果 (例如, MRR 的灵敏度) 两者来确定各自的信号性能测量结果。

[0047] 信号度量性能比较器 330 可耦合至信号度量性能分析器电路 320, 并且被配置成至少部分基于包括信号灵敏度、信号特异性或信号质量或其任意组合的性能测量结果的比较来从多个信号度量选择一个或多个信号度量。在一个示例中, 信号度量性能比较器 330 能够使用性能测量结果中的一个或多个的线性组合或非线性组合来计算信号度量的综合性能得分。接着, 可将综合性能得分与指定阈值进行比较以确定是否可选择该信号度量。例如, 日常最大呼吸率 (MRR) 的信号度量的综合性能得分 (F_{MRR}) 可被计算为 $F_{MRR} = a * S_s + b * S_p + c * Q$, 其中 a、b、c 为各自的性能测量结果灵敏度 (S_s)、特异性 (S_p) 和质量 (Q) 的标量加权。若 F_{MRR} 超出指定阈值, 例如, $F_{MRR} > F_{MRR_TH}$, 则信号度量性能比较器 330 能够选择日常 MRR 作为用于预测未来 HF 代偿失调事件的可能性的基于传感器的“风险分层器”。在另一个示例中, 当一个或多个性能测量满足指定标准时, 信号度量性能比较器 330 可选择该信号度量。例如, 若灵敏度、特异性或质量中的每一个均超出各自的阈值, 例如, $S_s > S_{s-TH}$ 、 $S_p > S_{p-TH}$ 或 $Q > Q_{TH}$, 则信号度量性能比较器 330 能够选择日常 MRR 以识别患者的发展未来 HF 代偿失调事件的风险。

[0048] 当信号度量提取器 310 生成一个以上信号度量并将其提供给信号度量性能分析器电路 320 时, 信号度量性能比较器 330 能够组织所述信号度量, 例如确定信号度量的优先

级。信号度量性能比较器 330 能够至少部分基于其各自的性能测量来确定信号度量的优先级。例如,对应于患有糖尿病的患者慢性病症指示符,信号度量提取器 310 能够生成一组信号度量,其包括平均常态 RR 间隔标准差 (SDANN)、24 小时最大心内阻抗 (Zmax)、日常最大呼吸率 (MRR) 和日常最大呼吸容量 (TV)。信号度量性能分析器电路 320 能够为各个信号度量计算综合性能得分 (F)。若信号度量性能比较器 330 处的性能测量的比较指示出 $F_{MRR} \geq F_{TV} \geq F_{Zmax} \geq F_{SDANN}$, 则优先化的信号度量可呈现为顺序 (MRR, TV, Zmax, SDANN)。

[0049] 特定患者信号度量选择器电路 224 可耦合至信号度量发生器电路 223, 并且其中接收至少对应于第一慢性病症指示符的第一组一个或多个信号度量和对应于第二慢性病症指示符的第二组信号度量。特定患者信号度量选择器电路 224 可包括慢性病症索引信号度量性能比较器 341 和慢性病症索引信号度量选择器 342。慢性病症索引信号度量性能比较器 341 能够将第一组中的信号度量与第二组中的信号度量进行比较, 例如, 以识别第一和第二组信号度量所共用的一个或多个公共信号度量。慢性病症索引信号度量性能比较器 341 还能够对性能测量 (例如第一和第二组中的信号度量的信号灵敏度、特异性或信号质量) 进行比较。

[0050] 慢性病症索引信号度量选择器 342 可被配置成从所述多个信号度量选择一个或多个特定患者信号度量, 其中所述一个或多个特定患者信号度量是选自包括所述第一组一个或多个信号度量和所述第二组一个或多个信号度量两者的群组。在一个示例中, 慢性病症索引信号度量选择器 342 能够从第一组和第二组信号度量的交集中选择至少一个信号度量, 其中所述交集包括第一和第二组信号度量两者所共用的至少一个公共信号度量。慢性病症索引信号度量选择器 342 能够选择来自第一组信号度量的至少一个信号度量和来自第二组信号度量的至少一个信号度量。例如, 慢性病症索引信号度量选择器 342 能够使用例如由信号度量性能比较器 330 提供的优先化的信号度量, 并且从第一组选择具有最高综合性能的信号度量, 从第二组选择具有最高综合性能得分的信号度量。还可设想用于至少部分基于性能测量从第一和第二组选择特定患者信号度量的其它方法。

[0051] 图 4 示出 HF 风险分层电路 400 的示例, 其可为 HF 风险分层电路 230 的一个实施例。HF 风险分层电路 400 能够接收来自特定患者信号度量选择器电路 224 的慢性病症索引信号度量, 并且使用所接收的信号度量生成综合风险指数 (CRI)。CRI 可为指示患者后期发展表示 HF 恶化的事件的概率的数值。在一个示例中, HF 恶化可为指示 HF 代偿失调状态的事件。HF 风险分层电路 400 可包括 HF 风险分析器 401、HF 风险报告发生器 402 和信号度量选择和性能报告发生器 403。

[0052] HF 风险分析器 401 能够使用慢性病症索引信号度量生成 CRI。HF 风险分析器 401 能够使用指定的概率模型为各个慢性病症索引信号度量 (M_i) 生成各自的个别风险得分 (R_{M_i})。HF 风险分析器 401 能够使用与各自的慢性病症索引信号度量相关的风险得分的线性或非线性组合来计算所述综合风险指数。加权因子可与各自的信号度量的性能测量结果成比例。例如, 若特定患者信号度量选择器电路 224 根据患者慢性病症来选择 MRR 和 SDANN, 并且各自的性能测量结果为 F_{MRR} 和 F_{SDANN} , 并且各自的个别风险得分为 R_{MRR} 和 R_{SDANN} , 则 CRI 可被计算为 $CRI = R_{MRR} * F_{MRR} / (F_{MRR} + F_{SDANN}) + R_{SDANN} * F_{SDANN} / (F_{MRR} + F_{SDANN})$ 。CRI 还可被确定为使用个别风险指数的参数或非参数模型, 例如决策树、神经网络、贝叶斯网络以及其它机器学习法。在一个示例中, CRI 可使用概率模型 $p(D) = 1 / (1 + \exp(x))$ 来计算, 其中 $p(D)$ 表示例如 HF 代

偿失调 (D) 事件等目标事件的概率,而 x 表示个别风险得分的线性或非线性组合或所选一个或多个特定患者信号度量的测量结果的线性或非线性组合。

[0053] HF 风险分析器 401 能够使用 CRI 和参考测量结果之间的比较来生成两个或两个以上分类风险等级。参考测量结果可使用患者种群的慢性病症索引信号度量来计算。CRI 和参考之间的较高程度的不相似性能够指示患者未来发展 HF 事件的风险高于具有类似慢性病症的普通患者。例如,下文将参考图 7 来描述使用慢性病症索引信号度量的 HF 风险分层的示例。

[0054] HF 风险报告发生器 402 能够生成报告以向用户通知、警告或提醒患者的发展未来 HF 事件的升高风险。报告可包括具有预测到风险的对应时间范围的一个或多个综合风险指数。报告还可包括建议动作,例如证实性测试、诊断或处理选项。报告可包括一个或多个媒体格式,包括例如本文或图形消息、声音、图像或其组合。在一个示例中, HF 风险报告发生器 402 可耦合至指令接收器电路 250,并且可通过指令接收器电路 250 上的交互式用户界面向用户呈现报告。HF 风险报告发生器 402 可耦合至外部装置 120 并且被配置成通过外部装置 120 向用户呈现患者发展未来 HF 事件的风险(例如,综合风险指数)。

[0055] 信号度量选择和性能报告发生器 403 能够生成并向用户呈现包括例如从患者状态输入单元 221 接收的慢性病症指示符的报告、例如由信号度量发生器电路 223 生成的信号度量和各自的性能测量结果、或例如由特定患者信号度量选择器电路 224 生成的慢性病症索引信号度量中的一个或多个。信号度量选择和性能报告发生器 403 可耦合至外部装置 120 或指令接收器电路 250,并且被配置成向用户呈现其中的信号度量信息。用户输入可包括证实、存储或用于对特定患者信号度量或患者慢性病症指示符进行操作的其它编程指令。

[0056] 图 5 示出用于使用一个或多个生理信号来预测例如 HF 代偿失调事件等未来 HF 事件的风险的方法 500 的示例。可在移动医疗装置或远程患者管理系统中实施并运行方法 500。在一个示例中,可由在 IMD 110 中实施的基于患者慢性病症的 HF 风险评估电路 113、或可与 IMD 110 通信的外部装置 120 来执行方法 500。

[0057] 在 501,可接收患者的至少两个慢性病症指示符。患者慢性病症指示符可描述在特定的指定时间内(例如大约至少六个月内)不变化或缓慢变化的患者特征或持续医疗状态。所述包括患者的第一和第二慢性病症指示符的至少两个慢性病症指示符可不相同。例如,第一和第二慢性病症指示符可分别包括患者的慢性病指示符(例如,先前 MI、缺血性或扩张性心肌病、瓣膜病、肾病、COPD)、患者的先前医疗进程指示符(例如,CABG、胸外科)或患者的人口学特征指示符(例如,年龄、性别、种族、身高、NYHA 分类)中的至少一个。慢性病症指示符可包括指示指定状态的存在或缺失的二进制值、特定慢性病症的多个类别划分或进展阶段,或生理参数的多个值域。

[0058] 在 502,可感测来自患者的一个或多个生理信号。生理信号可表示体内的电或机械活动。生理信号的示例包括:心律、心律变化、导电时间、心律不齐、胸内阻抗、心内阻抗、动脉压、肺动脉压力、RV 压力、LV 冠状压力、心音、包括呼吸率或呼吸容量的呼吸信号、冠状血液温度、血氧饱和度、电解液浓度或其它描述患者生理学的测量结果。可从耦合至引线例如 108A-C 中的一个或多个上的电极的信号感测电路或与移动医疗装置相关联的植入式或外部生理传感器接收生理信号。还可从其中存储有生理数据的信号存储器接收生理信号。

[0059] 在 503, 可从所述一个或多个生理信号生成多个信号度量。信号度量可包括从所述一个或多个生理信号提取的信号特征, 例如统计测量结果、形态测量结果或指示生理活动的生理信号的一部分。信号度量的示例可包括: 生理信号的一部分的平均值、中间值或其它集中趋势; 生理信号的一部分的方差、标准偏差或其它二阶或更高阶统计测量结果; 生理信号的一部分的峰值、谷值、斜率或其它形态学特性; 电描记图信号中的 P 波和 QRS 复体; 心音信号的 S1、S2、S3 或 S4 分量; 以及呼吸信号的吸气相和呼气相。

[0060] 当第一慢性病症指示符满足第一指定标准时, 所生成的信号度量可包括第一组一个或多个信号度量; 而当第二慢性病症指示符满足第二指定标准时, 所生成的信号度量可包括第二组一个或多个信号度量。因为第一和第二慢性病症指示符可彼此不相同, 所以第一组信号度量可不同于第二组信号度量。在一个示例中, 第一慢性病症指示符为 CKD, 而第二慢性病症指示符为糖尿病。当第一慢性病症指示符满足标准“阶段 3 或更高阶段的 CKD”时, 第一组信号度量 (M_{CKD}) 可包括: $M_{\text{CKD}} = \{\text{日常最大呼吸率信号 (MRR)}, \text{心内阻抗信号 (AvgZ1) 的平均值}, \text{S3 心音振幅 (S3Amp)}\}$ 。当第二慢性病症指示符满足标准“过去 5 年内患有糖尿病的患者”时, 第二组信号度量 (M_{Diabetes}) 可包括: $M_{\text{Diabetes}} = \{\text{平均 R-R 间隔标准差 (SDANN)}, \text{心内阻抗信号的平均值 (AvgZ1)}\}$ 。例如, 下文将参考图 6 来论述根据患者慢性病症指示符的信号度量选择的示例。

[0061] 在 504, 可从例如在 503 生成的多个信号度量选择一个或多个特定患者信号度量。特定患者信号度量能够包括来自对应于第一慢性病症指示符的第一组信号度量和对应于第二慢性病症指示符的第二组信号度量的交集的至少一个信号度量。在其中对应于 CKD 的第一组信号度量包括 $M_{\text{CKD}} = \{\text{MRR}, \text{AvgZ1}, \text{S3Amp}\}$ 而第二组信号度量包括 $M_{\text{Diabetes}} = \{\text{SDANN}, \text{AvgZ1}\}$ 的一个示例中, 可选择两个集合 M_{CKD} 和 M_{Diabetes} 的交集, 即 AvgZ1, 作为特定患者信号度量, 即, $M_p = \{\text{AvgZ1}\}$ 。在另一个示例中, 特定患者信号度量可包括来自第一组信号度量的至少一个信号度量和来自第二组信号度量的至少一个信号度量。使用前述 M_{CKD} 和 M_{Diabetes} 的示例, 可选择特定患者信号度量为 $M_p = \{\text{MRR}, \text{SDANN}\}$ 。从各个集合选择信号度量作为特定患者信号度量可使用各个集合中的各自的信号度量的性能测量结果来执行。例如, 下文将参考图 6 来论述信号度量的性能测量结果的示例。

[0062] 在 505, 可使用例如在 504 确定的所选特定患者信号度量来生成综合风险指数 (CRI) 以估算患者发展未来 HF 事件的概率, 例如指示患者的 HF 代偿失调状态的事件。可使用与一个或多个特定患者信号度量相关联的风险得分来计算 CRI。例如, CRI 可为风险得分的线性或非线性函数。可使用应用基于种群的数据创建的概率模型来计算通过第一和第二慢性病症指示符索引的风险得分。例如, 下文将参考图 7 来论述为慢性病症索引信号度量生成风险得分的示例。

[0063] 可将所计算的 CRI 进一步分类成两个或两个以上风险等级, 其指示患者后期发展 HF 事件的升高风险。可将 CRI 与参考测量结果进行比较, 并且可使用 CRI 和参考测量结果之间的不相似性来估算未来 HF 事件风险。

[0064] 图 6 示出用于从一个或多个生理信号生成多个信号度量的方法 600 的示例。方法 600 可为 503 的示例。所述方法能够采用包括至少来自患者的第一和第二慢性病症指示符的多个慢性病症指示符和例如使用一个或多个生理传感器从患者感测的一个或多个生理信号的输入, 并且生成对应于各个各自的慢性病症指示符的一组信号度量。方法 600 还能

够生成各个信号度量的性能测量结果,其可用于例如在 504 选择一个或多个特定患者信号度量。在一个示例中,可由如图 2 所示的信号度量发生器电路 223 执行方法 600。

[0065] 在 601,对于各个接收到的慢性病症指示符,当慢性病症指示符满足指定标准时,例如被分类成指定的状态类型、疾病阶段或生理参数的值域时,可生成各个组的候选信号度量。例如,可使用基于种群的数据来预先确定与各个慢性病症指示符相关联的候选信号度量,包括候选信号度量的数量、类型或生成方法。例如,对于患有阶段 3 或更高阶段的 CKD 的患者,可在具有类似慢性病症(例如,阶段 3 或更高阶段的 CKD)的一群患者中以及无类似慢性病症的另一群患者中评估各种信号度量。若信号度量(例如,日常最大呼吸率或 MRR)展示出两群患者之间的预期差异等级,则可将所述信号度量确定为与 CKD 慢性病症相关的候选信号度量。

[0066] 在 602,可为各个候选信号度量生成信号灵敏度测量结果。灵敏度测量结果能够指示信号度量在预测目标事件或状态的进展中的能力。灵敏度测量结果可被计算为各自的信号度量从第一状态到第二状态的相对变化。在一个示例中,第二状态包括与第一状态不相同的时间信息。例如,在预测未来 HF 代偿失调事件的风险时,第一状态可发生在患者发展目标事件(例如 HF 代偿失调事件)之前的一个时间,而第二状态可发生在第一状态之前的至少指定时期,例如大约 1-6 个月或大约 1-3 个月。在另一个示例中,第二状态可为使用信号度量的多个历史测量结果来计算的基线状态。灵敏度测量结果可包括检测目标事件或状态的假阴性率。低的假阴性率能够对应于高灵敏度测量结果。灵敏度测量结果还可包括阳性预测值(PPV),其表示正确识别目标事件或状态的可能性。具有高灵敏度的信号度量在预测未来 HF 事件的风险(例如 HF 代偿失调事件)中保留预测内容。

[0067] 可使用计算出的信号灵敏度测量结果在 603 确定各自的信号度量的性能测量结果。性能测量结果能够指示信号度量预测 HF 恶化的程度。在一个示例中,性能测量结果可包括信号度量的灵敏度测量结果和信号度量的基于种群的统计。尽管灵敏度测量结果可包括具有不同的时间信息的两个状态之间的信号度量的“患者内”相对变化,但是基于种群的统计可包括在估算未来 HF 事件的风险时信号度量在保留预测内容中的“患者间”一致性。例如,可从患者数据库检索基于种群的统计,例如跨具有相似类型的慢性病症(例如,阶段 3 和更高阶段的 CKD)的一群患者的日常 MRR 的灵敏度测量结果的平均值、方差或统计分布,并且可进一步用于确定性能测量结果。

[0068] 结合或替代各自的信号度量的灵敏度测量结果,可使用其它参数来确定各自的信号度量的性能测量结果。在一个示例中,性能测量结果可包括响应于与例如 HF 恶化或 HF 代偿失调事件等目标事件或状态不关联的生理或非生理变化的信号度量的特异性测量结果。在没有目标事件时,特异性测量结果可被计算为从第一状态(例如, HF 代偿失调事件之前的状态)到第二状态(例如,第一状态或基线状态之前的状态)的信号度量的相对变化。特异性测量结果可包括检测目标事件或状态的假阳性率。低的假阳性率能够对应于高特异性测量结果。特异性测量结果还可包括阴性预测值(NPV),其表示正确识别非目标事件或状态的可能性。在另一个示例中,性能测量结果可包括信号质量测量结果,例如信号强度、信号变率或信噪比。在各种示例中,可从数据库检索特异性测量结果或信号质量测量结果的基于种群的统计,例如使用具有相似类型的慢性病症的一群患者的数据计算出的集中趋势或统计分布,并将其用于确定性能测量结果。

[0069] 在 604,可使用至少其各自的性能测量结果来对关于各个慢性病症指示符输入的候选信号度量进行比较和优先化。在一个示例中,对于各个候选信号度量,可计算综合性能得分,例如灵敏度测量结果、特异性测量结果或信号质量测量结果中的一个或多个的线性组合或非线性组合。可至少基于其各自的综合性能得分对关于各个慢性病症指示符的候选信号度量进行优先化,例如以降序组织。例如,可在 504 使用优先化的候选信号度量和各自的综合性能得分来选择一个或多个特定患者信号度量。

[0070] 图 7 示出用于使用一个或多个生理信号,例如使用患者慢性病症指示符的信息,来提供未来 HF 事件的风险分层的方法 700 的示例。方法 700 可为方法 500 的一个实施例。在一个示例中,可由基于患者慢性病症的 HF 风险评估电路 200 执行方法 700。

[0071] 在 701,可接收患者的一个或多个生理信号。可从耦合至电极的信号感测电路或与移动医疗装置或生理监视器相关的外部或植入式生理传感器或者从信号存储器来接收生理信号。

[0072] 在 702,可通过与移动医疗装置通信的收发器上的用户界面例如从系统用户(例如,医师)接收患者的第一慢性病症指示符。慢性病症指示符可包括患者的慢性病指示符、患者的先前医疗进程指示符、患者的人口学特征指示符、或描述在特定的指定时间内(例如大约至少六个月内)不变化或缓慢变化的患者特征或持续医疗状态的任何其它状态。可在 703 将第一慢性病症指示符与指定标准进行比较以确定第一慢性病症指示符是否归入慢性病的分类类别或进展阶段。当第一慢性病症指示符满足指定标准时,可在 703 使用一个或多个生理信号来生成第一组信号度量。可根据存储在移动医疗装置中的指定指令和方法生成信号度量。对于各个信号度量,可计算各自的性能测量结果,其包括灵敏度、特异性、例如信号度量的信噪比 n 等信号质量测量结果、或其任意组合。

[0073] 在 704,可接收患者的第二慢性病症指示符。第二慢性病症指示符可不同于第一慢性病症指示符。可使用与在 703 的第一慢性病症指示符的信号度量生成的类似方法在 705 生成第二组信号度量。因为第二慢性病症指示符不同于第一慢性病症指示符,所以第二组信号度量可不同于第一组信号度量。

[0074] 在 706,可从包括第一和第二组信号度量两者的群组选择一个或多个特定患者信号度量。在一个示例中,若存在第一和第二组信号度量所共用的至少一个信号度量,则特定患者信号度量可包括来自第一组和第二组信号度量的交集的至少一个信号度量。替代地或额外地,特定患者信号度量可包括来自第一组信号度量的至少一个信号度量和来自第二组信号度量的至少一个信号度量。例如,可根据其各自的性能测量结果来组织关于各个慢性病症指示符的信号度量。特定患者信号度量可包括来自第一组的具有最高性能测量结果的信号度量和来自第二组的具有最高性能测量结果的信号度量。

[0075] 在 707,可使用一个或多个特定患者信号度量来生成综合风险指数(CRI)。CRI 可为指示患者后期发展表示 HF 恶化的事件的概率的数量,例如过度的胸内流体积聚、增大的心音、增大的心律、增大的呼吸率、降低的呼吸容量、活动的减少或指示 HF 代偿失调状态的其它事件。

[0076] 对于在 706 选择的各个特定患者信号度量,例如可使用概率模型来计算各自的个别风险得分。例如,个别风险得分(R_{Mi})可被计算为给定信号度量(M_i)测量结果的患者发展未来 HF 事件的后验概率(E),即, $R_{Mi} = P(E | M_i)$ 。可使用贝叶斯定理 $R_{Mi} = P(M_i | E) * P(E) /$

$P(M_i)$ 来计算后验概率,其中 $P(M_i|E)$ 为可能性,而 $P(E)$ 为先验概率。可使用基于种群的数据来生成可能性 $P(M_i|E)$ 。

[0077] 在 707,可使用关于慢性病症索引信号度量的风险得分的至少一部分的线性或非线性组合来计算综合风险指数 (CRI)。例如,假设以 $M_{CKD} = \{MRR, AvgZ1, S3Amp\}$ 表示通过阶段 3 或更高阶段的慢性肾病 (CKD) 的患者慢性病症索引的三个信号度量。具有这些信号度量的各自的风险得分可被表示为 R_{MRR} 、 R_{AvgZ1} 和 R_{S3Amp} 。则,CRI 可被计算为各自的风险得分的函数,从而 $CRI = f(R_{MRR}, R_{AvgZ1}, R_{S3Amp})$ 。风险积分函数 f 可为线性函数,从而 CRI 可被计算为个别风险得分的加权和,即, $CRI = a * R_{MRR} + b * R_{AvgZ1} + c * R_{S3Amp}$,其中 a 、 b 和 c 为分配给各自的风险得分的加权因子。加权因子可为例如存储在存储器中的预先确定的标量,其中,可在所述存储器中读取加权因子以供使用。还可使用例如在 706 为一个或多个特定患者信号度量确定的信号度量性能测量结果来确定加权因子。在一个示例中,可将用于特定风险得分的加权因子确定为与各自的信号度量的性能测量结果成比例的数量。在一个示例中,可使用概率模型 $p(D) = 1/(1+\exp(x))$ 来计算 CRI,其中 $p(D)$ 表示例如 HF 代偿失调 (D) 事件等目标事件的概率,而 x 表示个别风险得分的线性或非线性组合或所选一个或多个特定患者信号度量的测量结果的线性或非线性组合。

[0078] 风险积分函数 f 可为非线性函数,例如非线性多元模型。在一些示例中,积分函数 f 能够表示包括例如贝叶斯网络等概率网络的计算方法。在 707,除了个别风险得分之外,还可计算联合风险得分。给定两个或两个以上慢性病症索引信号度量的联合测量结果,联合风险得分能够指示具有未来 HF 事件的患者的后验概率。例如, HF 风险分析器 401 能够计算联合风险得分 $R_{(M_i, M_j)}$,其可被计算为 $R_{(M_i, M_j)} = P(E | (M_i, M_j)) = P((M_i, M_j) | E) * P(E) / P(M_i, M_j)$ 。可使用基于种群的数据来确定可能性 $P((M_i, M_j) | E)$ 。使用 $M_{CKD} = \{MRR, AvgZ1, S3Amp\}$ 的先前示例,CRI 可被计算为个别风险得分和联合风险得分的函数,即, $CRI = f(R_{MRR}, R_{AvgZ1}, R_{S3Amp}, R_{(MRR, AvgZ1)}, R_{(MRR, S3Amp)}, R_{(AvgZ1, S3Amp)}, R_{(MRR, AvgZ1)})$ 。积分函数 f 可为概率网络,例如贝叶斯网络。

[0079] 在 708,针对指定标准例如参考值或阈值来检验 CRI 以确定患者发展未来 HF 事件的风险。可使用患者种群的慢性病症索引信号度量来计算参考测量结果。作为分析治疗下的患者,患者种群的多个患者可具有至少第一和第二慢性病症指示符。从这种种群计算出的参考测量结果能够指示患者发展未来 HF 事件的风险的“平均值”。参考测量结果可包括:跨患者种群的风险的平均值、中间值、间距或其它集中趋势;跨患者种群的方差、标准偏差或其它第二或更高的阶的统计测量结果;直方图、统计分布或表示直方图或统计分布的参数或非参数模型。

[0080] 比较可包括计算 CRI 和参考值之间的不相似性。不相似性的示例可包括差异、比率、百分位变化或其它相对变化。使用参考测量结果的统计分布,可将不相似性计算为多维距离。可将不相似性与一个或多个阈值进行比较,从而可将 CRI 分类成指示患者后期发展 HF 事件的升高风险的两个或两个以上分类风险等级。例如,分类等级可包括“高风险”、“中等风险”或“低风险”。CRI 和参考之间的较高程度的不相似性能够指示患者未来发展 HF 事件的风险高于具有类似慢性病症的普通患者。

[0081] 若 CRI 满足指定标准,例如 CRI 值被分类成“中等风险”或“高风险”等级,则在 710 生成报告以通知用户患者的升高风险。报告可包括选择用于分析、CRI、CRI 的类别划分或

干预建议、进一步测试或患者处理选项的特定患者信号度量的任何或全部信息。报告可为本文或图形消息、声音、图像的形式，或其任意组合。

[0082] 若 CRI 不满足指定标准，则在 709 决定是否要使用新的一组特定患者信号度量来计算 CRI。新的一组特定患者信号度量可不同于在 706 使用的特定患者信号度量。例如，若在 706 特定患者信号度量包括仅例如在 703 生成的第一组信号度量和例如在 705 生成的第二组信号度量之间的交集，则在 709 特定患者信号度量可包括来自第一组的具有最高性能得分的信号度量和来自第二组的具有最高性能得分的信号度量。在另一个示例中，若在 706 特定患者信号度量包括来自第一和第二组的具有最高性能得分的信号度量，则在 709 特定患者信号度量可包括来自第一和第二组的具有第二最高性能得分的信号度量。可从系统用户接收 709 的决定，或响应于 CRI 不能满足标准（例如，低于阈值）而自动执行该决定。若决定使用不同组的特定患者信号度量，则可在 707 生成新的 CRI；否则，认为患者处于发展未来 HF 事件的低风险，并且认为无需预防性动作。可以在 701 接收生理信号继续患者监视。

[0083] 上面的详细描述包括对附图的参考，其构成详细描述的一部分。附图通过说明显示了可以实现本发明的具体实施例。这些实施例在本文中也被称为“示例”。这些示例可以包括除了所示出或所描述的那些元件之外的元件。然而，本发明也预期其中仅提出所示出或者所描述的那些元件的示例。而且，本发明也预期使用参照具体示例（或者其一个或者多个方面）或者参照本文示出或者描述的其它示例（或者其一个或者多个方面）示出或者描述的那些元件（或者其一个或者多个方面）的任意组合或者排列的示例。

[0084] 如果在本文献和通过引用方式并入任何文献之间的不一致用法，则该文献中的用法控制。

[0085] 在该文献中，与任何其他情况或者“至少一个”或“一个或多个”的用法不同，如在本专利文献中常见的，术语“一”或者“一个”被使用以包括一个或者超过一个。在该文献中，术语“或”用于指代非排他性的或者，从而“A 或 B”包括“A 但是非 B”、“B 但是非 A”以及“A 和 B”，除非另外指明。在该文献中，术语“包括”和“其中”用作相应术语“包含”和“在其中”的简明英语等同用语。此外，在下面权利要求书中，术语“包括”和“包含”是开放式的，也就是说，在权利要求书中，包括除了这种术语之后所列的元件以外的元件的系统、装置、物品或过程仍被视为在该权利要求的范围之内。此外，在权利要求中，术语“第一”、“第二”和“第三”等等仅用作标记，对其对象没有数值要求。

[0086] 本文所描述的方法示例可以是至少部分地机器实施或计算机实施的。一些示例可以包括用指令编码的计算机可读介质或者机器可读介质，所述指令可操作，以配置电子装置来执行上述示例中的方法。这种方法的实施可以包括代码，例如微代码、汇编语言代码、高级语言代码等等。这种代码可以包括用于执行各种方法的计算机可读指令。代码可以构成计算机程序产品的一部分。此外，在执行过程中或者其他时间，代码可以有形地存储在一个或多个易失性或非易失性计算机可读介质上。这些计算机可读介质可以包括但不限于硬盘、可移动硬盘、可移动光盘（例如压缩盘和数字视频盘）、磁带盒、存储卡或记忆棒、随机存取存储器（RAM）、只读存储器（ROM）等等。

[0087] 以上的描述只是例证性的，而非限制性的。例如，上述示例（或其一个或多个方面）可彼此组合使用。例如本领域的普通技术人员在阅读以上描述的基础上，也可以使用其他的实施例。依照 37C. F. R. § 1. 72(b) 提供摘要，以允许读者快速确定技术公开的实质。

应理解,所提交的摘要不用于解释或限制权利要求书的范围或含义。此外,在上文的具体实施方式部分,可将各种特征组合在一起,以简化公开。这不应被理解成意指未要求保护的公开特征是任一权利要求必要的。相反地,发明主题可以小于所公开的特定实施例的全部特征。因此,权利要求书由此并入具体实施方式部分,每个权利要求独自代表分别的实施例。本发明的范围应当根据所附权利要求连同这些权利要求的全部等同范围来确定。

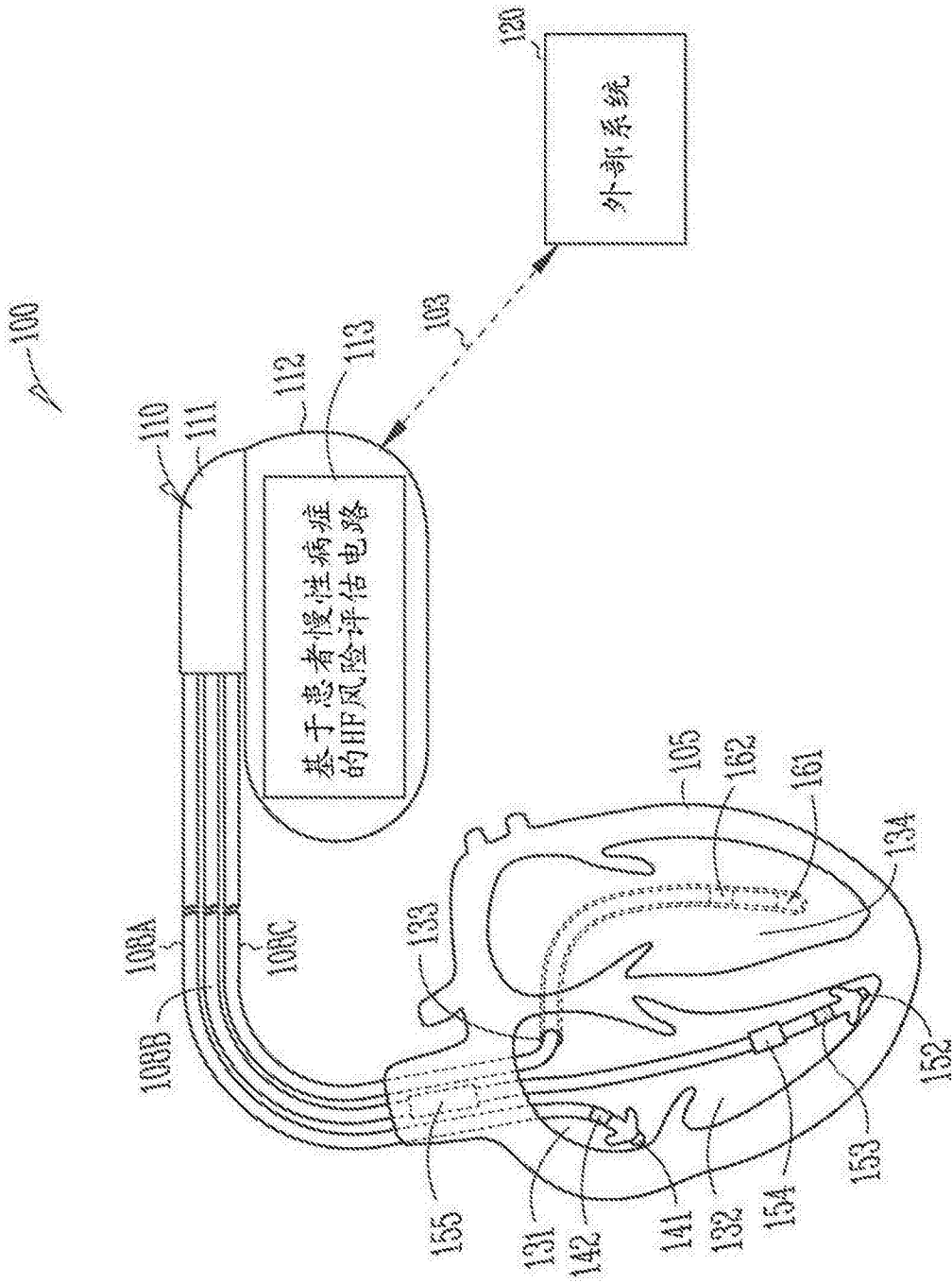


图 1

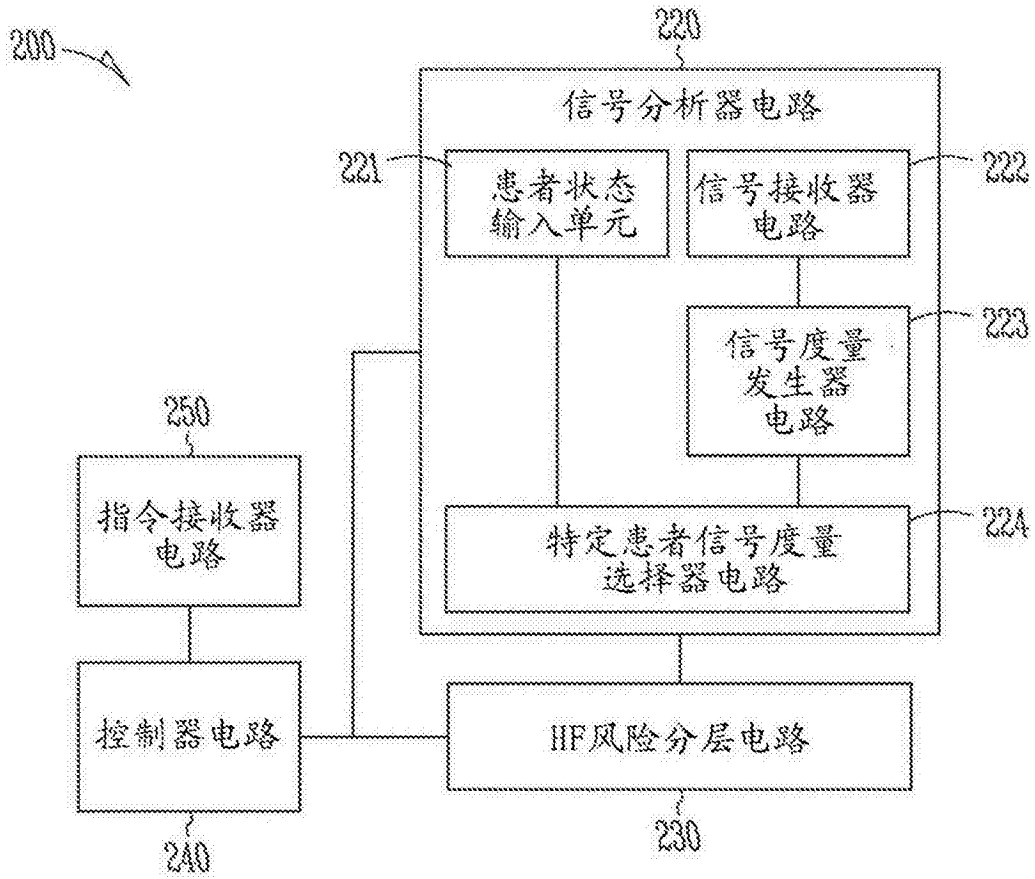


图 2

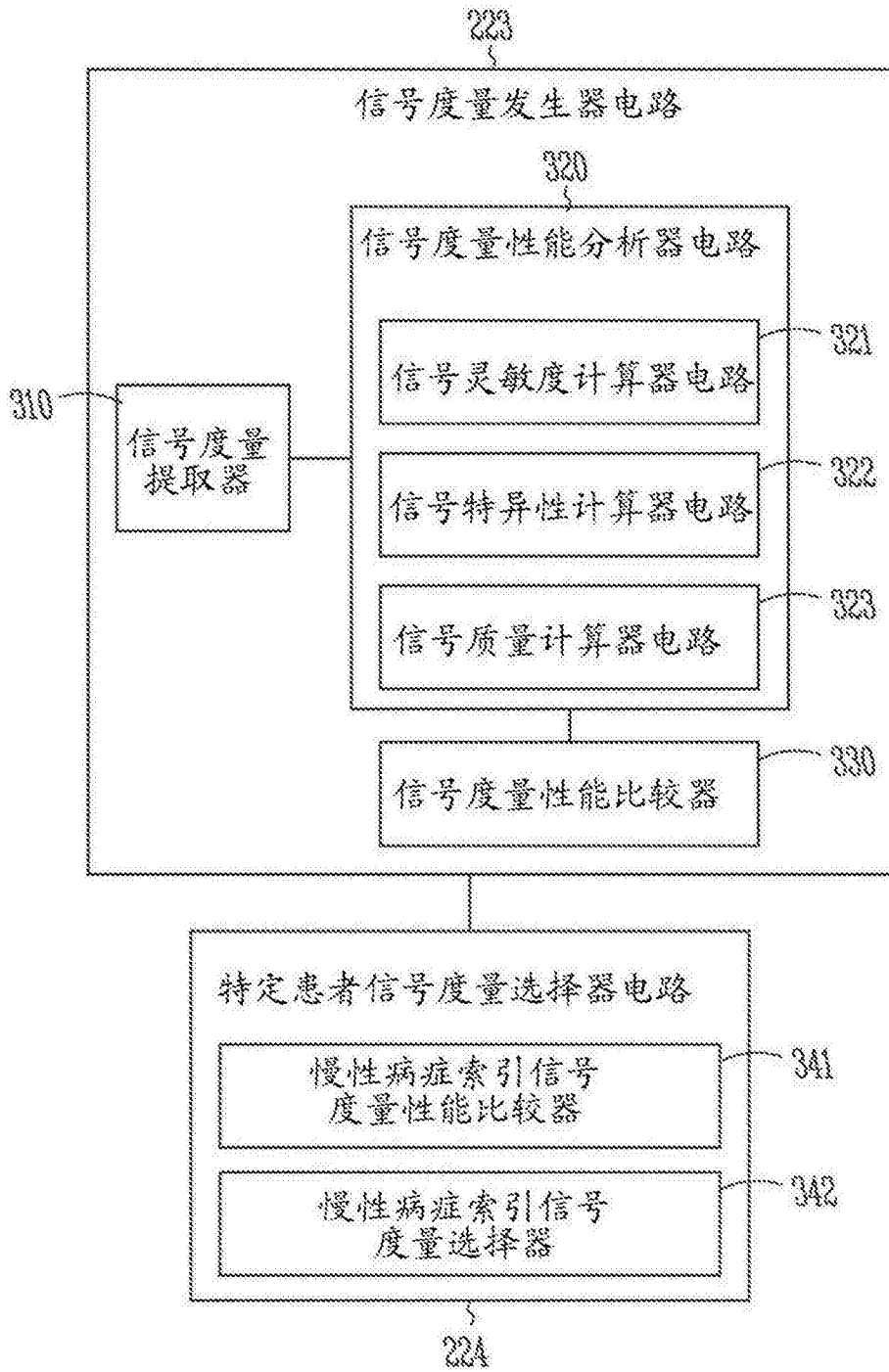


图 3

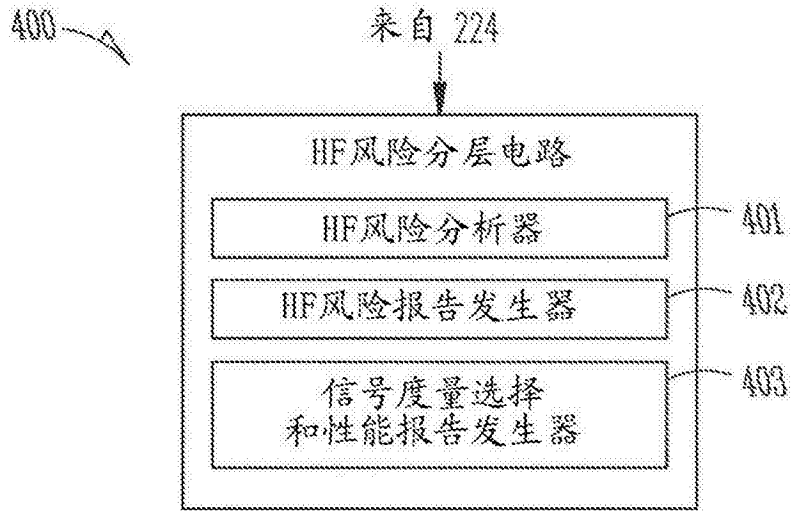


图 4

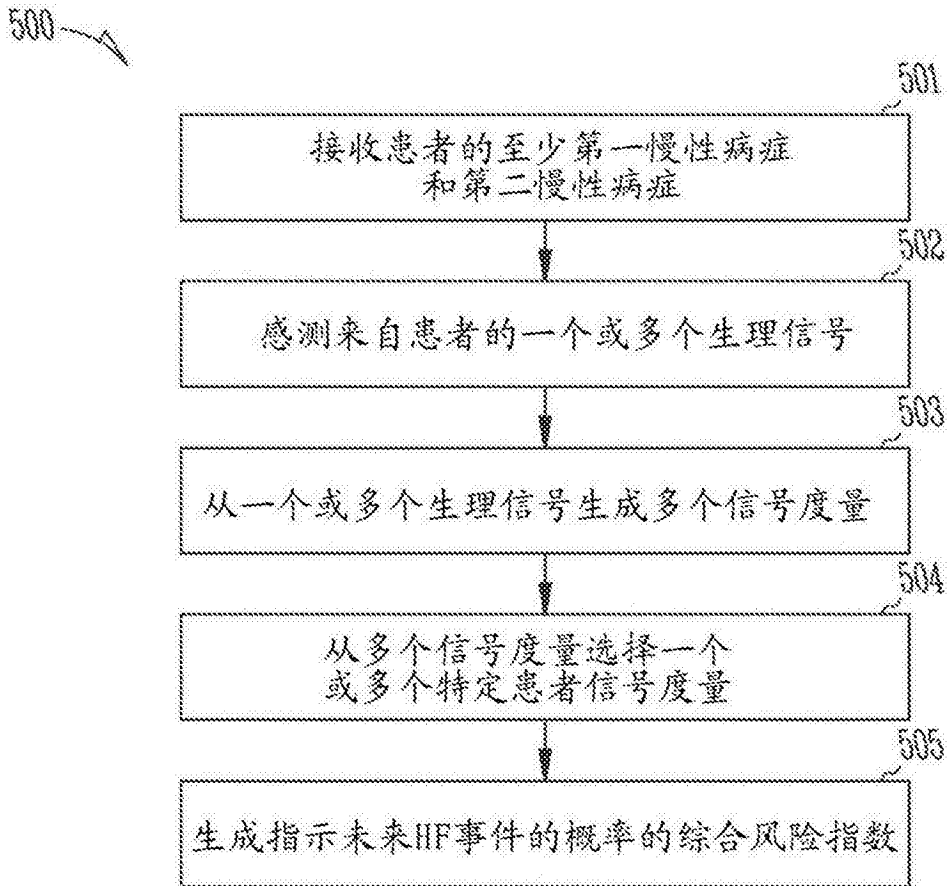


图 5

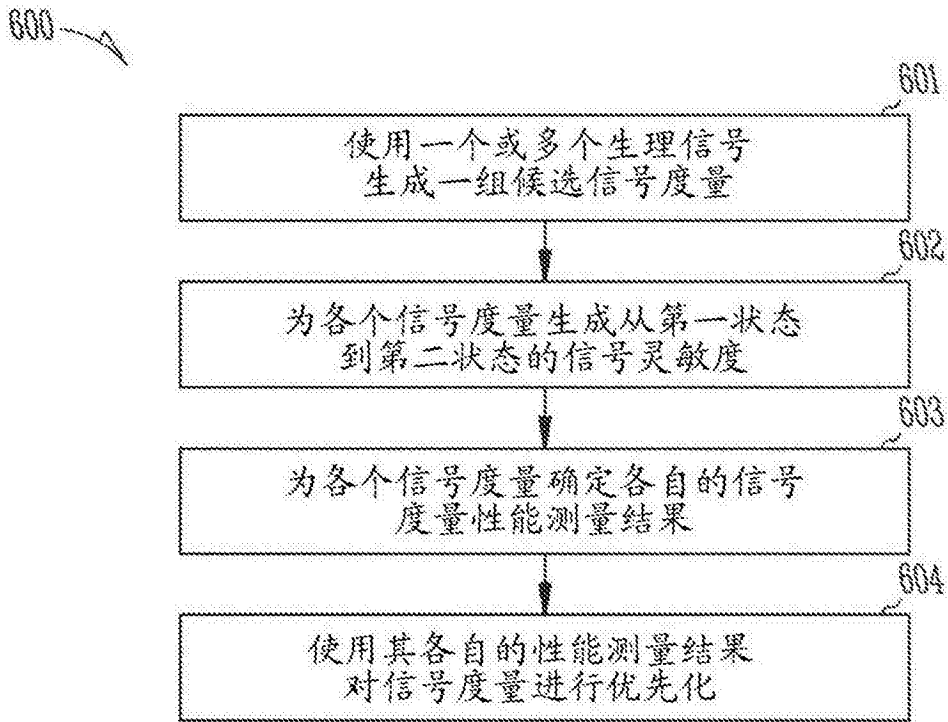


图 6

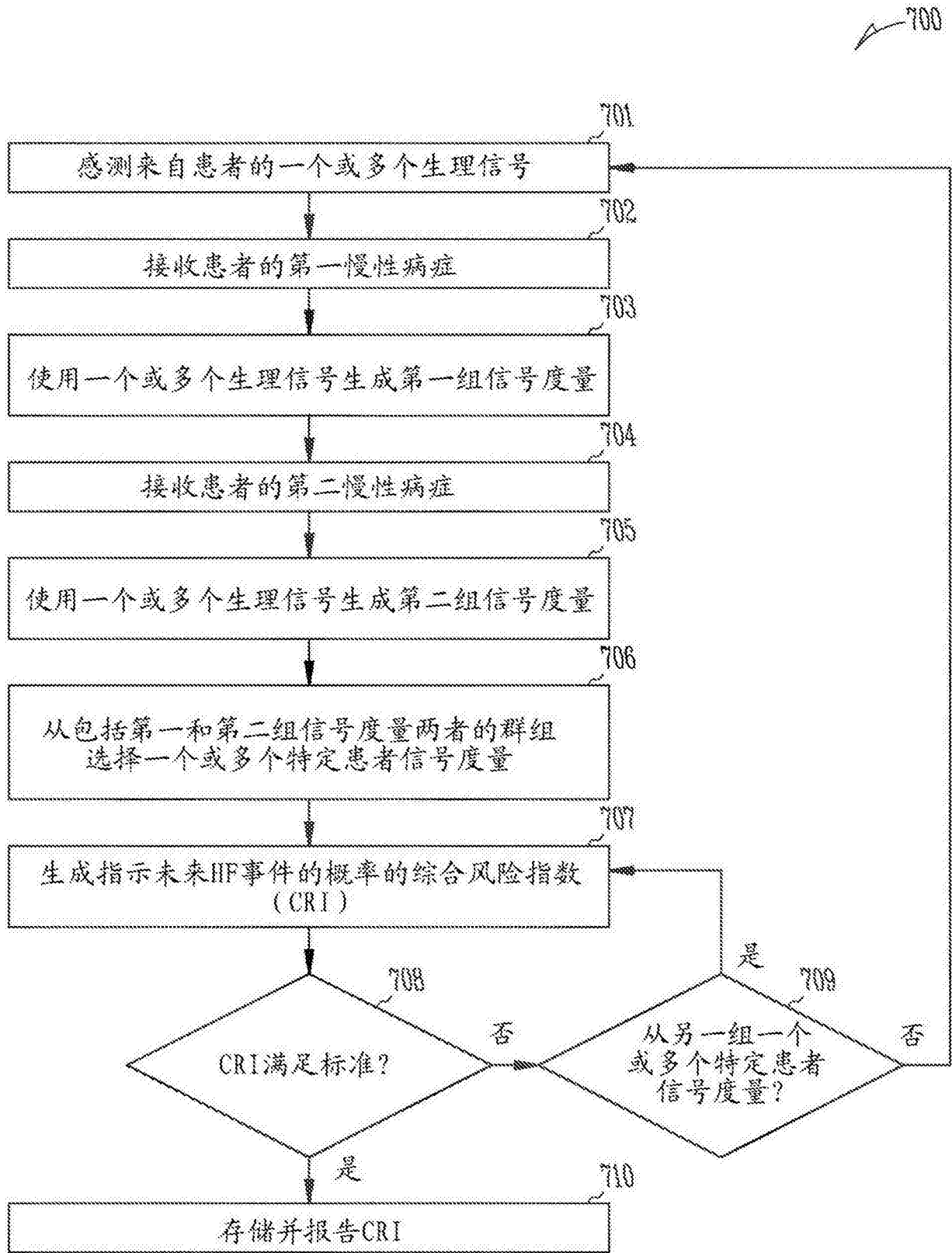


图 7

专利名称(译)	用于心力衰竭风险分层的装置		
公开(公告)号	CN105246397A	公开(公告)日	2016-01-13
申请号	CN201480029099.6	申请日	2014-05-20
[标]申请(专利权)人(译)	心脏起搏器股份公司		
申请(专利权)人(译)	心脏起搏器股份公司		
当前申请(专利权)人(译)	心脏起搏器股份公司		
[标]发明人	罗伯特J斯威尼 张仪 安琪 普拉莫德辛格希拉辛格塔库尔		
发明人	罗伯特·J·斯威尼 张仪 安琪 普拉莫德辛格·希拉辛格·塔库尔		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/0205 A61B5/024 A61B5/0245		
CPC分类号	A61B5/0031 A61B5/0205 A61B5/024 A61B5/0245 A61B5/7275 A61B5/7282 G16H50/30 A61B5/02028 A61B5/08 A61B5/0826 A61B5/14532 A61B5/201 A61B5/4818 G06F19/00		
代理人(译)	杨生平		
优先权	61/825181 2013-05-20 US		
其他公开文献	CN105246397B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明描述了用于识别处于发展成心力衰竭(HF)代偿失调高风险的患者的装置和方法。所述装置和方法能够使用根据患者慢性病症选出的传感器信号对风险进行分层。一种医疗装置能够接收至少包括第一和第二慢性病症指示符的患者状态输入，感测来自患者的一个或多个生理信号，并且当所述第一和第二慢性病症指示符满足各自的标准时，从所述生理信号生成多个信号度量。能够从包括为第一和第二慢性病症两者选择的信号度量的群组中选择一个或多个特定患者信号度量。一种风险分层算法能够使用所选的特定患者信号度量来计算指示患者后期发展表示HF恶化的事件的概率的综合风险指数。

