

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-507701

(P2005-507701A)

(43) 公表日 平成17年3月24日(2005.3.24)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/00	A 6 1 B 5/00 1 O 2 C	4 C O 1 7
A 6 1 B 5/022	A 6 1 B 8/06	4 C O 2 7
A 6 1 B 5/026	A 6 1 M 16/01 G	4 C 1 1 7
A 6 1 B 5/0452	A 6 1 B 5/02 3 4 O Z	4 C 6 O 1
A 6 1 B 5/0472	A 6 1 B 5/02 3 3 7 E	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 168 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2003-539529 (P2003-539529)
 (86) (22) 出願日 平成14年10月31日 (2002.10.31)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年4月30日 (2004.4.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/036422
 (87) 国際公開番号 W02003/037181
 (87) 国際公開日 平成15年5月8日 (2003.5.8)
 (31) 優先権主張番号 09/999,125
 (32) 優先日 平成13年10月31日 (2001.10.31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 304044885
 ヒルシュ, ロバート・アラン
 アメリカ合衆国ペンシルバニア州1906
 6-1529, メリオン・ステーション,
 シカモア・アベニュー 208
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100076691
 弁理士 増井 忠式
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

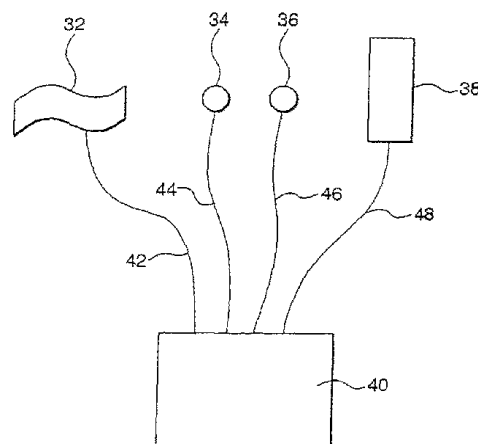
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心臓パラメータをモニタするための非侵襲的方法および装置

(57) 【要約】

被験体またはヒト患者の血行動態の状態を非侵襲的に測定するための方法および装置であって、心臓周期、電気機械的間隔、平均動脈圧および駆出間隔を非侵襲的に測定し、測定した電気機械的間隔、平均動脈圧および駆出間隔を、麻酔医が用いる普通の心臓パラメータである前負荷、後負荷および収縮性などの心臓パラメータに変換するステップおよびユニットを含む。変換された患者の血行動態状態は、3つの座標がそれぞれ前負荷、後負荷および収縮性を表す3次元ベクトルとしてスクリーン上に表示される。したがって、医師はそのスクリーンを見れば、重要かつ必要な情報を迅速に得ることができる。

30



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

心臓パラメータをモニタする方法であって、次の工程：

被験体から複数の所定の非侵襲的心臓パラメータを非侵襲的に測定する工程；及び
前記非侵襲的心臓パラメータを、1セットの所定の変換式に基づいて、複数の侵襲的心臓アナログに変換する工程、を含む方法。

【請求項 2】

前記被験体がヒトである、請求項 1 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 3】

前記被験体が動物である、請求項 1 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

10

【請求項 4】

前記所定の非侵襲的心臓パラメータが、HRとして表される心拍数と、EIとして表される駆出間隔と、MAPとして表される平均動脈圧と、電氣的イベントEと機械的イベントMとの間の間隔であり、E-Mとして表される電気機械的間隔とを含む、請求項 1 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 5】

前記所定の侵襲的心臓アナログが、Pとして表される前負荷と、Aとして表される後負荷と、Cとして表される収縮性とを含む、請求項 4 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 6】

前記所定の変換式が、

$$P = k_1 (EI * MAP * E - M) + c_1、$$

$$A = k_2 (MAP * E - M) + c_2、および$$

$$\ln(C) = k_3 (1 / E - M) + c_3 を含む、$$

このとき k_1 、 k_2 、 k_3 、 c_1 、 c_2 および c_3 が経験的比例定数である、前記請求項 5 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

20

【請求項 7】

前記 E-M の M が、時間に対する二次導関数 $M''(t)$ が最大値に到達した時点として定義される、請求項 6 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 8】

前記 E-M を決定する前記電氣的イベントが、Q波、R波、S波、および人工心室ペースメーカースパイクからなる群から選択される、請求項 6 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

30

【請求項 9】

前記 E-M 間隔を決定する前記電氣的イベントが、心室脱分極 $V(t)$ に対応する EKG 電圧曲線を時間に対して 2 回微分し、前記電氣的イベントを $V''(t)$ が正の最大値に到達する時点として定義することにより決定される、請求項 6 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 10】

前記 E-M を決定する前記第 2 の機械的イベントが、動脈圧および流動速度の立ち上がりからなる群から選択される、請求項 6 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

40

【請求項 11】

前記所定の変換式が、

$$P = k_1' ((T - EI) * MAP * E - M) + c_1'、$$

$$A = k_2' (MAP * E - M) + c_2'、および$$

$$\ln(C) = k_3' (1 / E - M) + c_3' を含む、$$

このとき、 k_1' 、 k_2' 、 k_3' 、 c_1' 、 c_2' および c_3' が、前記被験体の特定の一体に対する経験的比例定数であり、T が、前記被験体の前記一体に関する心臓周期の時間長さである、請求項 1 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 12】

50

前記 E - M の前記 M が、時間に対する二次導関数 $M''(t)$ が最大値に到達した時点として定義される、請求項 11 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 13】

前記 E - M を決定する前記電氣的イベントが、Q 波、R 波、S 波、および人工心室ペースメーカースパイクからなる群から選択される、請求項 11 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 14】

前記 E - M 間隔を決定する前記電氣的イベントが、心室脱分極 $V(t)$ に対応する EKG 電圧曲線を時間に対して 2 回微分し、前記電氣的イベントを $V''(t)$ が正の最大値に到達する時点として定義することにより決定される、請求項 11 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

10

【請求項 15】

前記 E - M を決定する前記機械的イベントが、TA として表される動脈圧立ち上がり時間と、TF として表される血流速度立ち上がり時間とを含む、請求項 13 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 16】

前記所定の変換式が、

$$P = k_1' \cdot ((T - EI) \cdot MAP \cdot E - M) + c_1',$$

$$A = k_2' \cdot MAP / [K + \exp(1 / E - M)] + c_2', \text{ および}$$

$$1n(C) = k_3' \cdot (1 / E - M) + c_3' \text{ を含む、}$$

20

このとき、 k_1' 、 k_2' 、 k_3' 、 c_1' 、 c_2' 、 c_3' および K が前記被験体の特定の一体に対する経験的比例定数であり、 T が、前記被験体の前記一体に関する心臓周期の時間長さである、請求項 5 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 17】

前記 EI が、ドップラー超音波装置を上行大動脈近傍の胸骨上切痕上に配置することにより測定される、請求項 4 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 18】

前記 E - M の前記電氣的イベント E が、EKG として表される心電計により決定される、請求項 4 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 19】

30

前記 E - M が、EKG として表される心電計と、主要動脈上にドップラー超音波装置を配置することにより決定される、請求項 4 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 20】

前記 E - M が、EKG として表される心電計と、主要動脈上に光ファイバ装置を配置することにより決定される、請求項 4 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 21】

前記侵襲的心臓アナログを、前記 P を示す第 1 の軸と、前記 A を示す第 2 の軸と、前記 C を示す第 3 の軸とで規定される 3 次元座標空間内に表示する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 22】

40

安全な血行動態状態を示す安全領域を規定する 3 次元オブジェクトを表示する追加工程をさらに含む、請求項 21 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 23】

前記第 1 の軸、前記第 2 の軸、前記第 3 の軸および前記 3 次元オブジェクトがそれぞれ、所定のカラーで表示される、請求項 22 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 24】

生理的ストレスの量を示すベクトル外積を表示する追加工程をさらに含む、請求項 1 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 25】

前記侵襲的心臓アナログに基づいて、前記被験体の適合レベルを決定する追加工程をさら

50

に含む、請求項 1 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 26】

前記侵襲的心臓アナログに基づいて、前記被験体の麻酔薬関連処置の管理を決定する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 27】

前記侵襲的心臓アナログに基づいて、前記被験体の心臓異常状態を決定する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 28】

前記非侵襲的心臓パラメータを前記侵襲的心臓アナログに変換する前に、前記非侵襲的心臓パラメータを 1 箇所から別の箇所へ転送する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

10

【請求項 29】

前記侵襲的心臓アナログに基づいて、前記被験体の心臓状態を評価する工程をさらに含む、請求項 28 に記載の心臓パラメータをモニタする方法。

【請求項 30】

心臓パラメータをモニタする系であって、

被験体から複数の所定の非侵襲的心臓パラメータを非侵襲的に測定するための非侵襲的心臓パラメータ測定ユニット；及び

前記非侵襲的心臓パラメータを、1 セットの所定の変換式に基づいて複数の侵襲的心臓アナログに変換するために、前記非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットに接続された変換ユニット、を含む系。

20

【請求項 31】

前記非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットが、ヒトから前記所定の非侵襲的心臓パラメータを測定する、請求項 30 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 32】

前記非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットが、動物から前記所定の非侵襲的心臓パラメータを測定する、請求項 30 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 33】

前記非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットが、HR として表される心拍数を測定するための心拍数モニタと、EI として表される駆出間隔および E-M として表される電気機械的間隔の機械的イベント M を測定するための振動感知装置と、MAP として表される平均動脈圧を測定するための血圧測定装置と、前記電気機械的間隔の電氣的イベント E を測定するための心電計測定装置とをさらに含む、請求項 30 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

30

【請求項 34】

前記振動感知装置が、ドップラー超音波装置および光ファイバ装置の少なくとも一方を含む、請求項 33 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 35】

前記変換ユニットが、P として表される前負荷、A として表される後負荷、および C として表される収縮性を含む前記所定の侵襲的心臓アナログを出力する、請求項 30 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

40

【請求項 36】

前記変換ユニットが、

k_1 、 k_2 、 k_3 、 c_1 、 c_2 および c_3 を経験的比例定数とする、

$P = k_1 (EI * MAP * E - M) + c_1$ 、

$A = k_2 (MAP * E - M) + c_2$ 、および

$1/n(C) = k_3 (1/E - M) + c_3$

を含む前記所定の変換式に基づいて、前記 P、前記 A および前記 C を決定する、請求項 35 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 37】

50

前記変換ユニットが、

k_1' 、 k_2' 、 k_3' 、 c_1' 、 c_2' および c_3' を前記被験体の特定の一体に対する経験的比例定数とし、 T を前記被験体の前記一体に関する心臓周期の時間長さとする、
 $P = k_1' \cdot ((T - EI) \cdot MAP \cdot E - M) + c_1'$ 、

$A = k_2' \cdot (MAP \cdot E - M) + c_2'$ 、および

$\ln(C) = k_3' \cdot (1/E - M) + c_3'$

を含む前記所定の変換式に基づいて、前記 P 、前記 A および前記 C を決定する、請求項 35 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 38】

前記変換ユニットが、

k_1' 、 k_2' 、 k_3' 、 c_1' 、 c_2' および c_3' を前記被験体の特定の一体に対する経験的比例定数とし、 DI を拡張期充満間隔とし、 T を前記被験体の前記一体に関する心臓周期の時間長さとする、

$P = k_1' \cdot (DI \cdot MAP \cdot E - M) + c_1'$ 、

$A = k_2' \cdot (MAP \cdot E - M) + c_2'$ 、および

$\ln(C) = k_3' \cdot (1/E - M) + c_3'$

を含む前記所定の変換式に基づいて、前記 P 、前記 A および前記 C を決定する、請求項 35 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 39】

前記変換ユニットが、時間に対する二次導関数 $M''(t)$ が最大値に到達した時点を決することにより、前記 $E - M$ の前記機械的イベント M を得る、請求項 37 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 40】

前記非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットが、前記 $E - M$ 決定時に、 Q として表される Q 波、 R として表される R 波、 S として表される S 波、および人工心室ペースメーカースパイクからなる群から選択される電気的事件を測定する、請求項 39 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 41】

前記非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットが、前記 $E - M$ 決定時に、心室脱分極 $V(t)$ に対応する EKG 電圧曲線を時間に対して 2 回微分し、電気的事件を $V''(t)$ を正の最大値に到達する時点として定義することにより、前記電気的事件を測定する、請求項 39 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 42】

前記非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットが、前記 $E - M$ 決定時に、 TA として表される動脈圧立ち上がり時間、および TF として表される血流速度立ち上がり時間の少なくとも一方を含む前記機械的事件を測定する、請求項 40 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 43】

前記変換ユニットが、

k_1' 、 k_2' 、 k_3' 、 c_1' 、 c_2' 、 c_3' および K を前記被験体の特定の一体に対する経験的比例定数とし、 T を前記被験体の前記一体に関する心臓周期の時間長さとする、

$P = k_1' \cdot ((T - EI) \cdot MAP \cdot E - M) + c_1'$ 、

$A = k_2' \cdot MAP / [K + \exp(1/E - M)] + c_2'$ 、および

$\ln(C) = k_3' \cdot (1/E - M) + c_3'$

を含む前記所定の変換式に基づいて、前記 P 、前記 A および前記 C を決定する、請求項 35 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 44】

前記 P を示す第 1 の軸と、前記 A を示す第 2 の軸と、前記 C を示す第 3 の軸とで規定される 3 次元座標空間内に前記侵襲的心臓アナログを表示するために、前記変換ユニットに接

10

20

30

40

50

続されたディスプレイユニットをさらに含む、請求項 30 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 45】

前記ディスプレイユニットがさらに、安全な血行動態状態を示す安全領域を規定する 3 次元オブジェクトを表示する、請求項 44 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 46】

前記ディスプレイユニットが、前記第 1 の軸、前記第 2 の軸、前記第 3 の軸および前記安全領域をそれぞれ所定のカラーで表示する、請求項 45 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 47】

前記ディスプレイユニットがさらに、生理的ストレス量を示すベクトル外積を表示する、請求項 45 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 48】

前記侵襲的心臓アナログに基づいて前記被験体の適合レベルを決定するために、前記変換ユニットに接続された決定ユニットをさらに含む、請求項 30 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 49】

前記侵襲的心臓アナログに基づいて前記被験体の麻酔薬関連処置の管理を決定するために、前記変換ユニットに接続された決定ユニットをさらに含む、請求項 30 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 50】

前記侵襲的心臓アナログに基づいて前記被験体の心臓異常状態を決定するために、前記変換ユニットに接続された決定ユニットをさらに含む、請求項 30 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 51】

前記非侵襲的心臓パラメータを前記侵襲的心臓アナログに変換する前に、前記非侵襲的心臓パラメータを別の箇所にある前記変換ユニットに転送するために、ある 1 箇所にて前記非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットに接続されたデータ通信ユニットをさらに含む、請求項 30 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 52】

前記データ通信ユニットが、インターネットを介して、前記非侵襲的心臓パラメータを前記変換ユニットに転送する、請求項 51 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 53】

前記データ通信ユニットが、電気通信を介して、前記非侵襲的心臓パラメータを前記変換ユニットに転送する、請求項 51 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 54】

前記非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットが携帯型である、請求項 30 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 55】

前記変換ユニットが、前記非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットの既存の 1 つに対して改良されている、請求項 30 に記載の心臓パラメータをモニタする系。

【請求項 56】

侵襲的心臓アナログを生成するために、既存の非侵襲的心臓パラメータ測定装置を改良するための系であって、

前記既存の非侵襲的心臓モニタ装置から被験体の所定の非侵襲的心臓パラメータを受信するインターフェースユニット；及び

前記非侵襲的心臓パラメータを、1 セットの所定の変換式に基づいて複数の侵襲的心臓アナログに変換するために、前記インターフェースユニットに接続された変換ユニット、を含む系。

【請求項 57】

10

20

30

40

50

前記既存の非侵襲的心臓パラメータ測定装置が、ヒトから前記所定の非侵襲的心臓パラメータを測定する、請求項56に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項58】

前記既存の非侵襲的心臓パラメータ測定装置が、動物から前記所定の非侵襲的心臓パラメータを測定する、請求項56に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項59】

前記既存の非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットが、HRとして表される心拍数を測定するための心拍数モニタと、EIとして表される駆出間隔およびE-Mとして表される電気機械的間隔の機械的イベントMを測定するための振動感知装置と、MAPとして表される平均動脈圧を測定するための血圧測定装置と、前記電気機械的間隔の電氣的イベントEを測定するための心電計測定装置とをさらに含む、請求項56に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

10

【請求項60】

前記既存の非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットが、HRとして表される心拍数を測定するための心拍数モニタと、EIとして表される駆出間隔を測定するための振動感知装置と、E-Mとして表される電気機械的間隔の機械的イベントMを測定するためのプレチスモグラフ装置と、MAPとして表される平均動脈圧を測定するための血圧測定装置と、前記電気機械的間隔の電氣的イベントEを測定するための心電計測定装置とをさらに含む、請求項56に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

20

【請求項61】

前記振動感知装置が、ドップラー超音波装置および光ファイバ装置の少なくとも一方を含む、請求項59に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項62】

前記変換ユニットが、Pとして表される前負荷、Aとして表される後負荷、およびCとして表される収縮性を含む前記所定の侵襲的心臓アナログを出力する、請求項59に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項63】

前記変換ユニットが、
 k_1 、 k_2 、 k_3 、 c_1 、 c_2 および c_3 を経験的比例定数とする、
 $P = k_1 (EI * MAP * E - M) + c_1$ 、
 $A = k_2 (MAP * E - M) + c_2$ 、および
 $1/n(C) = k_3 (1/E - M) + c_3$

30

を含む前記所定の変換式に基づいて、前記P、前記Aおよび前記Cを決定する、請求項62に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項64】

前記変換ユニットが、 k_1' 、 k_2' 、 k_3' 、 c_1' 、 c_2' および c_3' を前記被験体の特定の一体に対する経験的比例定数とし、Tを前記被験体の前記一体に関する心臓周期の時間長さとする、

40

$P = k_1' ((T - EI) * MAP * E - M) + c_1'$ 、
 $A = k_2' (MAP * E - M) + c_2'$ 、および
 $1/n(C) = k_3' (1/E - M) + c_3'$

を含む前記所定の変換式に基づいて、前記P、前記Aおよび前記Cを決定する、請求項62に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項65】

前記変換ユニットが、
 k_1' 、 k_2' 、 k_3' 、 c_1' 、 c_2' および c_3' を前記被験体の特定の一体に対する経験的比例定数とし、DIを拡張期充満間隔とし、Tを前記被験体の前記一体に関する心臓周期の時間長さとする、

50

$$P = k_1' (DI * MAP * E - M) + c_1',$$

$$A = k_2' (MAP * E - M) + c_2', \text{ および}$$

$$1_n(C) = k_3' (1 / E - M) + c_3'$$

を含む前記所定の変換式に基づいて、前記 P、前記 A および前記 C を決定する、請求項 6 2 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項 6 6】

前記 E - M の前記 M が、時間に対する二次導関数 $M''(t)$ が最大値に到達した時点として定義される、請求項 6 4 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項 6 7】

前記非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットが、前記 E - M 決定時に、Q として表される Q 波、R として表される R 波、S として表される S 波、および人工心室ペースメーカースパイクからなる群から選択される電氣的イベントを測定する、請求項 6 6 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。 10

【請求項 6 8】

前記非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットが、前記 E - M 間隔決定時に、心室脱分極 $V(t)$ に対応する EKG 電圧曲線を時間に対して 2 回微分し、電氣的イベントを $V''(t)$ を正の最大値に到達する時点として定義することにより、前記電氣的イベントを測定する、請求項 6 6 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項 6 9】

前記非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットが、前記 E - M 決定時に、TA として表される動脈圧立ち上がり時間、および TF として表される血流速度立ち上がり時間からなる群から選択される前記機械的イベントを測定する、請求項 6 6 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。 20

【請求項 7 0】

前記変換ユニットが、
 k_1' 、 k_2' 、 k_3' 、 c_1' 、 c_2' 、 c_3' および K を前記被験体の特定の一体に対する経験的比例定数とし、T を前記被験体の前記一体に関する心臓周期の時間長さとする、

$$P = k_1' ((T - EI) * MAP * E - M) + c_1',$$

$$A = k_2' * MAP / [K + \exp(1 / E - M)] + c_2', \text{ および}$$

$$1_n(C) = k_3' (1 / E - M) + c_3'$$

を含む前記所定の変換式に基づいて、前記 P、前記 A および前記 C を決定する、請求項 6 2 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。 30

【請求項 7 1】

前記 P を示す第 1 の軸と、前記 A を示す第 2 の軸と、前記 C を示す第 3 の軸とで規定される 3 次元座標空間内に前記侵襲的心臓アナログを表示するために、前記変換ユニットに接続されたディスプレイユニットをさらに含む、請求項 5 6 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項 7 2】

前記ディスプレイユニットがさらに、安全な血行動態状態を示す安全領域を規定する 3 次元オブジェクトを表示する、請求項 7 1 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。 40

【請求項 7 3】

前記ディスプレイユニットが、前記第 1 の軸、前記第 2 の軸、前記第 3 の軸および前記安全領域をそれぞれ所定のカラーで表示する、請求項 7 2 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項 7 4】

前記ディスプレイユニットがさらに、生理的ストレスの量を示すベクトル外積を表示する、請求項 7 2 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項 7 5】

前記侵襲的心臓アナログに基づいて前記被験体の適合レベルを決定するために、前記変換ユニットに接続された決定ユニットをさらに含む、請求項 5 6 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項 7 6】

前記侵襲的心臓アナログに基づいて前記被験体の麻酔薬関連処置の管理を決定するために、前記変換ユニットに接続された決定ユニットをさらに含む、請求項 5 6 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項 7 7】

前記侵襲的心臓アナログに基づいて前記被験体の心臓の異常状態を決定するために、前記変換ユニットに接続された決定ユニットをさらに含む、請求項 5 6 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

10

【請求項 7 8】

前記非侵襲的心臓パラメータを前記侵襲的心臓アナログに変換する前に、前記非侵襲的心臓パラメータを別の箇所にある前記インターフェースユニットに転送するために、ある 1 箇所にて前記既存の非侵襲的心臓パラメータ測定装置に接続されたデータ通信ユニットをさらに含む、請求項 5 6 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項 7 9】

前記データ通信ユニットが、インターネットを介して、前記非侵襲的心臓パラメータを前記インターフェースユニットに転送する、請求項 7 8 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

20

【請求項 8 0】

前記データ通信ユニットが、電気通信を介して、前記非侵襲的心臓パラメータを前記インターフェースユニットに転送する、請求項 7 8 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項 8 1】

前記既存の非侵襲的心臓モニタ装置がすべて携帯型である、請求項 5 6 に記載の既存の非侵襲的心臓モニタ装置を改良するための系。

【請求項 8 2】

患者の心収縮性を決定する方法であって、次の工程：

所定電波を有する前記患者の心電計を非侵襲的に測定する工程；

30

前記所定電波に基づいて所定心臓周期内の第 1 のポイントを決する工程；

前記患者の動脈圧を時間に対して非侵襲的に測定する工程；

前記所定心臓周期内の、時間に対する所定生理機能の二次導関数が最大値に到達する第 2 のポイントを決する工程；及び

前記第 1 のポイントおよび前記第 2 のポイントに基づいて、前記心収縮性を得る工程、を含む方法。

【請求項 8 3】

前記所定電波が、Qとして表されるQ波、Rとして表されるR波、Sとして表されるS波、および人工心室ペースメーカースパイクからなる群から選択される、請求項 8 2 に記載の患者の心収縮性を決定する方法。

40

【請求項 8 4】

前記 E - M 間隔を決定する前記電氣的イベントが、心室脱分極 $V(t)$ に対応する EKG 電圧曲線を時間に対して 2 回微分し、前記電氣的イベントを $V''(t)$ が正の最大値に到達する時点として定義することにより決定される、請求項 8 2 に記載の患者の心収縮性を決定する方法。

【請求項 8 5】

改良された心収縮性測定値が、前記第 1 のポイントと前記第 2 のポイントとの間の時間間隔の逆数の指数関数に比例しているものとしてさらに定義される、請求項 8 2 に記載の患者の心収縮性を決定する方法。

【請求項 8 6】

50

患者の心収縮性を決定する系であって、

所定電波を有する前記患者の心電計を非侵襲的に測定するための心電計ユニット；
前記患者の動脈圧を時間に対して非侵襲的に測定するための動脈圧測定ユニット；及び
前記所定電波に基づいて所定心臓周期内の最小値を有する第1のポイントを決定し、前記
前記患者の動脈圧に基づいて、所定生理機能の時間に対する二次導関数が最大値に到達す
る、前記所定心臓周期内の第2のポイントを決定するために、前記心電計ユニットおよび
前記動脈圧測定ユニットに接続された決定ユニットであって、前記第1のポイントおよび
第2のポイントに基づいて、前記心収縮性を得る決定ユニット、を含む系。

【請求項87】

前記所定電波が、Qとして表されるQ波、Rとして表されるR波、Sとして表されるS波 10
、および人工心室ペースメーカースパイクからなる群から選択される、請求項86に記載
の患者の心収縮性を決定する系。

【請求項88】

前記E-M間隔を決定する前記電氣的イベントが、心室脱分極 $V(t)$ に対応するEKG
電圧曲線を時間に対して2回微分し、前記電氣的イベントを $V''(t)$ が正の最大値に到
達する時点として定義することにより決定される、請求項86に記載の患者の心収縮性を
決定する系。

【請求項89】

改良された心収縮性測定値が、前記第1のポイントと前記第2のポイントとの間の時間間
隔の逆数の指数関数に比例しているものとしてさらに定義される請求項87に記載の患者 20
の心収縮性を決定する系。

【請求項90】

虚血イベントをモニタする方法であって、次の工程：

被験体から複数の所定の非侵襲的心臓パラメータを非侵襲的に測定する工程；及び
前記非侵襲的心臓パラメータを、所定変換式に基づいて、前記虚血イベントを示す単一侵
襲的心臓アナログに変換する工程、を含む方法。

【請求項91】

前記被験体がヒトである、請求項90に記載の虚血イベントをモニタする方法。

【請求項92】

前記被験体が動物である、請求項90に記載の虚血イベントをモニタする方法。 30

【請求項93】

前記所定の非侵襲的心臓パラメータが、HRとして表される心拍数と、EIとして表され
る駆出間隔と、MAPとして表される平均動脈圧と、電氣的イベントEと機械的イベント
Mとの間の間隔であり、E-Mとして表される電気機械的間隔とを含む、請求項90に記
載の虚血イベントをモニタする方法。

【請求項94】

前記所定の変換式が、Tを、心拍数HRから得られる心臓周期とし、A3およびA4を経
験的比例定数とする、 $CP = A3 * [EI / (T - EI)] * [exp(1 / E - M) /$
 $(MAP * E - M)] + A4$ を含み、前記E-Mの前記Mがさらに、時間に対する前記M
の二次導関数 $M''(t)$ が最大値に到達した時点として定義される、請求項93に記載の 40
虚血イベントをモニタする方法。

【請求項95】

前記E-Mを決定する電氣的イベントが、Qとして表されるQ波、Rとして表されるR波
、Sとして表されるS波、および人工心室ペースメーカースパイクからなる群から選択さ
れる、請求項94に記載の虚血イベントをモニタする方法。

【請求項96】

前記E-M間隔を決定する前記電氣的イベントが、心室脱分極 $V(t)$ に対応するEKG
電圧曲線を時間に対して2回微分し、前記電氣的イベントを $V''(t)$ が正の最大値に到
達する時点として定義することにより決定される、請求項94に記載の虚血イベントをモ
ニタする方法。

【請求項 97】

前記機械的イベントが、TAとして表される動脈圧立ち上がり時間、TFとして表される血流速度立ち上がり時間、およびTOPとして表されるプレチスモグラフ立ち上がり時間からなる群から選択される、請求項94に記載の虚血イベントをモニタする方法。

【請求項 98】

虚血イベントをモニタする系であって、

被験体から複数の所定の非侵襲的心臓パラメータを非侵襲的に測定するための測定ユニット；及び

前記非侵襲的心臓パラメータを、所定変換式に基づいて、虚血イベントを示す単一侵襲的心臓アナログに変換するために、前記測定ユニットに接続された変換ユニット、を含む系

10

【請求項 99】

前記被験体がヒトである、請求項98に記載の虚血イベントをモニタする系。

【請求項 100】

前記被験体が動物である、請求項98に記載の虚血イベントをモニタする系。

【請求項 101】

前記測定ユニットが、HRとして表される心拍数と、EIとして表される駆出間隔と、MAPとして表される平均動脈圧と、E-Mとして表される電気機械的間隔とを含む前記所定の非侵襲的心臓パラメータを測定する、請求項98に記載の虚血イベントをモニタする系。

20

【請求項 102】

前記所定の変換式が、Tを心拍数HRから得られる心臓周期とし、A3およびA4を経験的比例定数とする、 $CP = A3 * [EI / (T - EI)] * [exp(1 / E - M) / (MAP * E - M)] + A4$ を含み、前記E-Mの前記Mがさらに、時間に対する前記Mの二次導関数 $M''(t)$ が最大値に到達した時点として定義される、請求項101に記載の虚血イベントをモニタする系。

【請求項 103】

前記E-Mを決定する電氣的イベントが、Qとして表されるQ波、Rとして表されるR波、Sとして表されるS波、および人工心室ペースメーカースパイクからなる群から選択される、請求項102に記載の虚血イベントをモニタする系。

30

【請求項 104】

前記E-M間隔を決定する前記電氣的イベントが、心室脱分極 $V(t)$ に対応するEKG電圧曲線を時間に対して2回微分し、前記電氣的イベントを $V''(t)$ が正の最大値に到達する時点として定義することにより決定される、請求項102に記載の虚血イベントをモニタする系。

【請求項 105】

前記機械的イベントが、TAとして表される動脈圧立ち上がり時間、TFとして表される血流速度立ち上がり時間、およびTOPとして表されるプレチスモグラフ立ち上がり時間からなる群から選択される、請求項103に記載の虚血イベントをモニタする系。

【発明の詳細な説明】

40

【発明の開示】

【0001】

本発明の背景

1. 本発明の分野

本発明は、心臓パラメータをモニタするための非侵襲的方法および装置に関する。

【0002】

2. 従来技術の説明

現在、麻酔薬（感覚の喪失を引き起こす薬剤）が外科手術によく使用される。全身麻酔薬は一般に、中枢神経系の漸進的な機能低下を引き起こし、患者に意識を喪失させる。これに対して、局部麻酔薬は、それが適用される部位において感覚に影響を及ぼす。

50

【0003】

一般に、患者は手術前に、専門医（麻酔医）により、亜酸化窒素、ハロタン、イソフルラン、セボフルラン、デスフルランなどの1種類または複数種類の揮発性液体またはガスを投与されて麻酔状態となる。あるいは、ペントサル、プロポフォールおよびエトミデートなどの非揮発性鎮静催眠薬を、注射や静脈内注入により投与する場合もある。モルヒネ、フェンタニルまたはサフェンタニルなどのオピオイド鎮痛薬を注射または静脈内注入により同様に投与しても、痛覚閾値を上昇させることにより苦痛を緩和することができる。

【0004】

正確に投与する全身麻酔薬の目的として、以下の数点が挙げられる。第1に、患者を十分に麻痺させて動かないようにすることである。患者の動きを十分に阻止できていないと、患者が手術中に「痙攣」（不随意筋反射）を起こす危険性があり、そうすると手術を施している領域である手術野を移動させる、または乱すことになりかねない。こうした動きの阻止は、中枢神経系を麻痺させて感覚皮膚を抑制した後に起こる。この麻痺の影響は続いて、脳幹神経節、小脳次いで脊髄へと広がる。呼吸中枢、心臓中枢および血管運動中枢を司る髄は、麻酔薬の投与量に応じて抑制される。呼吸が麻酔薬により完全に抑制される場合には、麻酔医が患者に代わって、ゴム製バッグまたは自動人工呼吸器を用いて呼吸を行わなければならない。

10

【0005】

第2に、患者を十分に意識消失状態にして、痛みを感じず、手術していることを意識できない状態にしなければならない。これまでに、手術中に痛みを感じたり、外科処置を感じてしまったりしたために、患者が訴訟を起こしたことがある。意識消失状態に入ってしまったら、強力な脱分極性および非脱分極性筋弛緩剤を投与して、手術野を外科医に対して安定した静止状態に保つことができる。

20

【0006】

第3に、麻酔を、大脳虚血および低酸素症を起こすほど脳への血流が低下しかねない程度まで血圧を下げる量で投与してはならない。通常、平均動脈圧（MAP）が50mmHgを下回るとこうした危険が起こり、例えば、血圧があまりに低い状態が10分以上続くと、患者の意識が戻らない場合がある。こうした臨界圧は、患者の身体状態により変化する。例えば、高血圧の患者の場合、それ以下に低下すると障害が起こり得る臨界圧は高くなる。

30

【0007】

熟練した麻酔医であれば、患者の呼吸、心拍数および血圧などの生命信号をモニタして、麻酔薬の増減が必要かどうかを決定することができる。多くの場合、麻酔医は、患者の目を調べ、麻酔の効果のレベルまたは深さを示す指標として瞳孔の拡大程度を決定する。麻酔の深さは、「麻酔レベル」とも呼ばれる。しかし、このように麻酔医の技術および認識に完全に依存していると、数多くの問題が生じ得る。たとえば、現在では、目の角膜に剥離や潰瘍形成が起こらないよう、目にテーピングが施されることも多い。また、手術によっては10～15時間に及ぶため、麻酔看護師や麻酔医も疲労し、注意散漫になりかねない。したがって、患者の心血管系状態をモニタするための単純な方法を提供することが重要である。

40

【0008】

心血管系の状態または機能は、血行動態パラメータを使って説明することができる。こうしたパラメータの1つが心送血量（CO）である。これまで、COを測定するための非侵襲的方法開発に多大な努力がなされてきた。（Klein, G., M.D., Emmerich, M., M.D., Clinical Evaluation of Non-invasive Monitoring Aortic Blood Flow, (ABF) by a Transesophageal Echo-Doppler-Device. Anesthesiology 1998; V89 No. 3A: A953; Wallace, A.W., M.D, Ph.D., et al., Endotracheal Cardiac Output Monitor, Anesthesiology 2000; 92:178-89参照）。しかし、心送血量は、数多くの起こりえる血行動態の状態を総括したパラメータまたは共通の最終結果にすぎない。臨床診療における輸液投与および血管作用性薬剤の注入治療は、CO自体の変更を目的にするものではなく、心拍数（HR）や

50

拍出量 (S V) などの C O の成分パラメータを対象としている。この H R、S V および C O の関係は、次式で与えられる。

【 0 0 0 9 】

$$C O = H R [S V] \quad \text{式 1}$$

S V は、3つの構成パラメータの関数である。前負荷 (P) は、拡張期末期における心血管筋肉の「張り」を示し、後負荷 (A) は、左心室からの血液流出に対する「抵抗」を示す。収縮性 (C) は、心血管筋肉の「緊張」の上昇率を示す。S V は、P および C が上昇すれば上昇し、A が上昇すると減少する (Braunwald, E., M.D., ed., Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, Fourth Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992, p. 420参照)。言い換えれば、次式が成立する。

10

【 0 0 1 0 】

$$S V = f (P, A, C) \quad \text{式 2}$$

(式中、f () は所定の関数である。)

式 2 から、1つの見方として、S V が 3 次元空間内のベクトル関数になっていることがわかる。このベクトルは単純に (P, A, C) である。これらのベクトル空間の軸は互いに直行して、P、A および C を含んでいる。式 1 により、C O は H R を因数として S V に直線的に比例している。このことから、H R がスカラーであり、3次元血行動態ベクトル空間 H 内でベクトルに作用していることがわかる。式 2 を式 1 に代入すると、次式が得られる。

【 0 0 1 1 】

$$C O = H R [f (P, A, C)] \quad \text{式 3}$$

所与系のあらゆる可能な血行動態が、この (P, A, C) 空間内の固有な点で表され、H R 倍される。生命と合致する複数の点の部分集合が H 内にある。被験体は、P と呼ぶことのできる生理学的血行動態ベクトルの部分空間であり、P 全体が H 内に含まれている。この血行動態ベクトル空間内の血行動態ベクトルの位置をたどれば、つまりその軌線を追跡すれば、手術中における薬理療法および輸液療法の効果をかなり完璧に知ることができ、そのベクトルの位置および、互いに直交している 3 本の軸それぞれに対するそのベクトルの相対射影の変化に対して、輸液および利尿薬、昇圧薬、後負荷軽減剤、麻酔薬、変力作用 (inotropes) および陰性変力作用 (negative inotropes) を滴定することができる。

20

【 0 0 1 2 】

従来、前負荷、後負荷および収縮性は、侵襲的方法により評価されてきた。前負荷は、肺動脈循環内に挿入される、バルーンを先端に備えたスワンガンツ肺動脈カテーテルで測定した肺毛細管楔入圧 (P C W P) により概算されている。前負荷はまた、2 - D 超音波心臓検査で拡張期末期における左心室画像の面積によっても概算されている。後負荷は、スワンガンツカテーテルを用いて、熱希釈による心送血量と、全身血管抵抗を算出するための平均動脈圧 (M A P) および中心静脈圧 (C V P) とを測定して、概算されている。これは、電気抵抗に関するオームの法則と同様の原理で行われる。臨床診療において、収縮性は心駆出分画として概算される。これには核医学または 2 D 超音波心臓検査の方法が必要である。別法として、収縮性は、収縮期における左心室の圧力 (P) の最大上昇率として概算される。これは、収縮期の駆出期における時間に対する第 1 の圧力導関数の最大値である。つまり、この近似値が $d P / d t m a x$ である。(Braunwald, E., M.D., ed, Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, Fourth Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992, p. 431参照) $d P / d t m a x$ を測定するには、左心室にカテーテルを挿入する必要がある。この危険な不整脈惹起性 (arrhythmogenic) 処置は通常、心臓カテーテルの挿入研究室に任される。

30

【 0 0 1 3 】

スワンガンツカテーテルは侵襲的である。侵襲的を採ると、臨床上の害を与えるきっかけとなる。経験豊かな臨床医であればその大半は、カテーテル挿入が荒療法であることを承知しており、肺動脈破裂、血気胸、肺梗塞、細菌性心内膜炎、大静脈血栓症および心室内結節は、カテーテルの使用により発生することで周知の合併症の数例にすぎない。著者に

50

よっては、危険が利益を上回るとして、カテーテルの使用の一時停止を勧めている (Connors, A.F. Jr., M.D., et. al., The Effectiveness of Right Heart Catheterization in the Initial Care of the Critically Ill Patients, J. Amer. Med. Assn., 1996; 276: 889-897; Dalen, J.E., Bone R.C.: Is It Time to Pull the Pulmonary Catheter? J. Amer. Med. Assn., 1996; 276: 916-8参照)。2-D 経食道超音波心臓検査装置は非常に高価である上、専門的画像解釈技術が必要であるが、侵襲性は最小限である。同様に、核医学による方法も高価であり、専門的放射性医薬品を生成するためのサイクロトロンと専門的画像解釈技術とが必要である。また、核駆出率は、連続的かつリアルタイムで測定することはできないものである。心臓機能の基線の評価に利用できるが、輸液療法や薬剤注入を刻一刻と滴定するためには利用できない。

10

【0014】

より新たな技術として、Arrow Internationalから非観血的血行動態モニタ装置などが開発されている (Klein, G., M.D., Emmerich, M. M.D., Clinical Evaluation of Non-invasive Monitoring Aortic Blood Flow, (ABF) by a Transesophageal Echo-Doppler-Device. Anesthesiology 1998; V89 No.3a: A953参照)。侵襲性を最小限に抑えたこの装置は、食道内に配置する経食道ドップラーと、一次元Aモード超音波心臓検査計とを用いる。ドップラーが下行大動脈内の血流速度を測定し、Aモード超音波は、リアルタイムで下行大動脈径を測定するために使用される。血流速度と大動脈径を掛けたものを駆出間隔に対して積分すると拍出量が得られる。拍出量に心拍数を掛ければ心送血量となる。心送血量を平均動脈圧で割ると体血管抵抗となる。血液のピーク加速度を測定すれば収縮性が得られる。この装置では、下行大動脈内の血流が測定されることから、頭や両腕への血流は無視される。したがって、心送血量全体の約30%が無視されるため、前負荷の測定は不可能である。また、この装置は胸部食道内に配置されるため、覚醒状態にある人には使用できない。

20

【0015】

すでに広範に使用されており比較的価格の低い非侵襲的手段または設備を用いて前負荷、後負荷および収縮性を概算できれば、侵襲的モニタや2D超音波心臓検査装置を現在使用していない患者のより多くが、高いコストとリスクとを負わずに血行動態モニタ方式の利益を享受することができる。こうした患者の例として、数多くの小児患者、腎臓患者、妊娠中の患者、および、心臓手術を施せない状態の心臓患者が挙げられる。上述した拍動単位の非侵襲的 blood flow monitoring 方式であれば、従来技術の現状を大幅に改善して、治療費および手術の罹患率をかなり低下させることができる。

30

【0016】

多様な心血管状態にある患者の状態をその状態および疾患の制約内にて最適化するために、広範囲の心血管補助薬剤投与および注入を調節する基準となる、低コストかつ低リスクの非侵襲的測定方法が必要である。低コストかつ低リスクであれば、手術室や集中治療室内にて、また従来手術室や重症管理室以外の場所でも、広範囲の心血管疾患の非侵襲的臨床モニタが可能となるはずである。また、臨床医は慢性心血管疾患の急性代償不全を引き起こしている成分原因を特定して定量化し、この情報に基づいて、頻繁に必要な高額な入院を避けるように治療を変更できるようになるはずである。

40

【0017】

したがって、非侵襲的測定値に基づく血流量として心送血量に関するリアルタイムな情報を連続的かつ正確に提供する機器類および方法を提供することが必要である。また、予測できない悲劇的結末を回避する可能性を高める、心送血量をモニタするための装置およびその関連方法を提供することが必要である。さらに、感染リスクをなくす、または有意に減らす、心送血量をモニタするための方法を提供することが必要である。

【0018】

したがって、本発明の1つの目的は、種々の血管状態および不整脈状態の検出、その心臓計時結果の評価、等級付け、診断のための装置および方法を提供することである。

本発明の別の目的は、患者の血行動態を非侵襲的にモニタし、前負荷、後負荷および収縮

50

性に関するほぼ正確な情報を提供するための装置および方法を提供することである。

【0019】

本発明の範囲は麻酔分野のみに限定されるものではなく、外来患者用、歩行可能者用、および重症者用薬剤を含む薬剤全体に関するものであることに留意されたい。例えば、本発明により、うっ血性心不全（CHF）の患者における輸液投与の最適化の課題と、利尿剤、変力作用剤（ジギタリスなど）、および後負荷軽減剤カプトプリルなどの後負荷軽減剤の使用法とを解決することができる。輸液が少なすぎると、脳、心臓および腎臓などの生死にかかわる器官を灌流する心送血量が不十分になり、その器官の不全および死という結果となる。輸液が多すぎると、機能の低下した左側心臓のポンプ性能では対処できず、輸液が肺に逆流して酸素注入に対する拡散バリアとなってしまう。こうして輸液が肺に溢れると、患者の溺死の原因となる。こうなれば患者を入院させて、ICUにて挿管治療および人工呼吸を施さなければならない。前負荷またはその類似状態に対する利尿薬の投与量を調節し、収縮性に対するジギタリス投与量を調節し、SVRまたはその類似状態に対するカプトプリル投与量を調節することにより、CHF患者を長期間にわたり入院させず、費用面および精神面の双方で救うことができるのである。

10

【0020】

本発明の要旨

第1の側面において、本発明は、心臓パラメータをモニタする方法を提供する。この心臓パラメータモニタ方法は、被験体から複数の所定の非侵襲的心臓パラメータを非侵襲的に測定する工程と、その非侵襲的心臓パラメータを、1セットの所定の変換式に基づいて複数の侵襲的心臓アナログに変換する工程とを含む。

20

【0021】

第2の側面において、本発明は、心臓パラメータをモニタする系を提供する。この心臓パラメータモニタ系は、被験体から複数の所定の非侵襲的心臓パラメータを非侵襲的に測定するための非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットと、その非侵襲的心臓パラメータを、1セットの所定の変換式に基づいて複数の侵襲的心臓アナログに変換するための非侵襲的心臓パラメータ測定ユニットに接続された変換ユニットとを含む。

【0022】

第3の側面において、本発明は、侵襲的心臓アナログを生成するように既存の非侵襲的心臓パラメータ測定装置を改良する系を提供する。この既存の非侵襲的心臓パラメータ測定装置を改良する系は、既存の非侵襲的心臓モニタ装置から被験体の所定の非侵襲的心臓パラメータを受信するためのインターフェースユニットと、非侵襲的心臓パラメータを1セットの所定の変換式に基づいて複数の侵襲的心臓アナログに変換するための、インターフェースユニットに接続された変換ユニットとを含む。

30

【0023】

第4の側面において、本発明は、患者の心収縮性を決定する方法を提供する。この患者の心収縮性を決定する方法は、所定電波を有する患者の心電計を非侵襲的に測定する工程と、所定電波に基づいて所定心臓周期内の最小値を示す第1のポイントを決定する工程と、患者の動脈圧を時間に対して非侵襲的に測定する工程と、所定生理機能の時間に対する二次導関数が最大値となる、所定心臓周期内の第2のポイントを決定する工程と、第1のポイントおよび第2のポイントに基づいて心収縮性を得る工程とを含む。

40

【0024】

第5の側面において、本発明は、患者の心収縮性を決定する系を提供する。この患者の心収縮性を決定する系は、所定電波を有する患者の心電計を非侵襲的に測定するための心電計ユニットと、患者の動脈圧を時間に対して非侵襲的に測定するための動脈圧測定ユニットと、所定電波に基づいて、所定心臓周期内において最小値を示す第1のポイントを決定し、患者の動脈圧に基づいて、所定生理機能の時間に対する二次導関数が最大値となる、所定心臓周期内の第2のポイントを決定するための、心電計ユニットおよび動脈圧測定ユニットに接続される決定ユニットであって、第1のポイントおよび第2のポイントに基づいて心収縮性を得る決定ユニットとを含む。

50

【0025】

第6の側面において、本発明は、虚血イベントをモニタする方法を提供する。この虚血イベントをモニタする方法は、被験体から複数の所定の非侵襲的心臓パラメータを非侵襲的に測定する工程と、その非侵襲的心臓パラメータを、所定変換式に基づいて、虚血イベントを示す単一の侵襲的心臓アナログに変換する工程とを含む。

【0026】

第7の側面において、本発明は、虚血イベントをモニタする系を提供する。この虚血イベントをモニタする系は、被験体から複数の所定の非侵襲的心臓パラメータを非侵襲的に測定するための測定ユニットと、その非侵襲的心臓パラメータを、所定変換式に基づいて、虚血イベントを示す単一の侵襲的心臓アナログに変換するための、測定ユニットと接続された変換ユニットとを含む。

10

【0027】

好ましい態様の具体的な説明

左心室拡張末期圧(LVEDP)、全身血管抵抗(SVR)および左心室圧の最大増加率(dp/dt_{max})はそれぞれ、前負荷、後負荷および収縮性の、臨床上有用な指標であり、これらの侵襲的心臓アナログ、または概算値である。これらの心臓パラメータをそれぞれ対に組み合わせても互いに完全に直線的比例を示すわけではないが、互いに単調に増加していく。したがって、LVEDP、SVRおよび dp/dt_{max} は、輸液および利尿薬、昇圧薬および後負荷軽減剤、麻酔薬、変力作用および陰性変力作用などの心臓用薬剤に反応する心臓パラメータでもある。これこそが、これらのパラメータをさらに制御して患者の血行動態の状態を調節するために適切な投与量の薬剤を投与するのに、臨床医がLVEDP、SVRおよび dp/dt_{max} に依存できる理由である。

20

【0028】

さらに、心臓の機能状態は4種類のパラメータを用いれば完璧に説明できるというのが、認知された生理学教義であり、そのパラメータが、心拍数、LVEDP、SVRおよび dp/dt_{max} である(Braunwald, E., M.D. ed., Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, Fourth Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992, p. 374-82参照)。この4種類のうち後者3種は、拍出量を決定するパラメータであり、これまでは通常患者を侵襲することでしか得られなかった。

【0029】

前負荷、後負荷および収縮性に適切な代入をすると、式2および式3をそれぞれ、次式として書き換えることができる。

30

$$SV = f(LVEDP, SVR, dP/dt_{max}) \quad \text{式4}$$

$$CO = HR [f(LVEDP, SVR, dP/dt_{max})] \quad \text{式5}$$

したがって、血行動態系の状態は実質的に、上記4種類のパラメータにより説明される。このうち3種類のパラメータが、3次元ベクトル空間 H' 内で1つのベクトルを構成する。 H' の複数本の軸が、適切な単位によるLVEDP、SVRおよび dP/dt_{max} である。このベクトルの関数「 f 」が拍出量 SV を決定する。第4のパラメータである心拍数 HR はスカラーとしてベクトルに直線的に作用して、心送血量 CO を決定する。

【0030】

第1の側面において、本発明は、薬剤に反応する、患者の第1の複数の心臓パラメータをモニタし、第2の複数の心臓パラメータを非侵襲的に測定し、そしてその第2の複数の心臓パラメータを、外用薬に直接反応する第1の複数の心臓パラメータに変換する、非侵襲的方法を提供する。

40

【0031】

本発明の好適な一実施形態において、第1の複数の心臓パラメータは、輸液および利尿薬、昇圧薬および後負荷軽減剤、麻酔薬、変力作用および陰性変力作用などの心臓用薬剤に直接反応するLVEDP、SVRおよび dP/dt_{max} である。より好ましくは、第1の複数の心臓パラメータには、さらに心拍数(HR)が含まれる。第2の複数の心臓パラメータは、適切な器具を用いて非侵襲的に直接測定される。非侵襲的に測定される第2の

50

複数のパラメータの例として、平均動脈圧 (MAP)、駆出間隔 (EI) および電気機械的間隔 (E-M) が挙げられる。より好ましくは、非侵襲的に測定される第2の複数のパラメータに、心拍数 (HR) をさらに含める。心拍数 (HR) が加われば、MAP、EI および E-M と共に心臓の機能状態を実質的に完全に説明することができる。

【0032】

EI は、収縮期駆出が起こる時間間隔である。これは、大動脈弁が開いた時点で始まり、大動脈弁が閉じた時点で終了する。通常のドップラー超音波装置を上行大動脈近傍で胸骨上切痕上に配置し、周波数と時間との関係曲線を調べることで EI を得ることができる。また、収縮期において僧帽弁が閉じた時点から大動脈弁が開く時点までは駆出間隔に比較すると短いため、聴診器または心音図を用いて測定される第1の心音から第2の心音までの間隔を、任意に、EI に対する有用な概算値とする。

10

【0033】

E-M は、2つの具体的なイベント、すなわち電氣的イベントと機械的イベントとの間の時間として定義される。電氣的イベントは、EKG で感知可能な、心室収縮を開始させるイベントであり、Q波、R波またはS波のいずれかである。各々の場合において、Q、R またはS はそれぞれ、Q波、R波またはS波が波上の最大値、最小値または他の特定ポイントなどの具体的なポイントに到達した時点のポイントとして定義される。このイベントを任意に、心室ペーシングスパイクとする。

【0034】

パルスを伴う心室性頻脈などの不整脈には、Q波 (あるいはR波またはS波) のないものもある。したがって、E-M間隔の「E」に対する別の実施形態として、心室脱分極を規定するEKG波形を見て、これを時間に対して2回微分し、電氣的脱分極波が「E」として最大限に上向きに加速する時点のポイントを定義する。これにより、Q波、R波またはS波の認められない場合、すなわち患者が危機的状態にある場合のE-M間隔も定義することができる。例えば、心室性頻脈の場合、その波形は急激な正弦波の様相となる。この別の実施形態による「E」を用いると、実際のところ、「E」をより狭い許容範囲内でより正確に定義することにより、より正確にE-Mを決定することができる。重要なことは、あらゆるEKG心室脱分極周期内の生理学的同一時点を見出して正確に定義し、これらを互いに比較して、安定して利用可能なE-M間隔を作成することである。

20

【0035】

機械的イベントは、心室収縮により発生する触知可能な結果である。これは電氣的イベントに関連しており、電氣的イベントから遅れて発生する。体内に留置している動脈カテーテルからの動脈トレースの立ち上がりも機械的イベントとして見なされ、動脈圧トレースの立ち上がり加速度が最大に達した時点も同じである。言い換えれば、機械的イベントは、時間に対する圧力の二次導関数が最大値に達した時点で起こる。動脈圧 (ABP) を $A(t)$ とすれば、その機械的イベントは、 $A''(t)_{max}$ または簡単に A''_{max} となる。したがって、一実施形態において、E-M間隔 (E-M) はさらに、 $Q - A''_{max}$ 、 $R - A''_{max}$ または $S - A''_{max}$ と定義される。

30

【0036】

ドップラー装置を胸骨切痕近傍の胸部上行大動脈などの主要動脈上に配置した場合、収縮期の開始と同時に発生する流動速度立ち上がりの瞬間が機械的イベントである。ドップラー法により検出される流動を $F(t)$ とすると、流速加速度が最大値または $F''(t)_{max}$ となる瞬間も有用な機械的イベントである。したがって、別の実施形態において、E-M間隔 (E-M) は、 $Q - F''(t)_{max}$ 、 $R - F''(t)_{max}$ または $S - F''(t)_{max}$ と定義される。

40

【0037】

有用な機械的イベントはまた、患者の指、つま先、鼻または耳垂上に配置したパルスオキシメータを用いた光学プレチスモグラフ曲線の立ち上がりから得られる。この場合も、プレチスモグラフ曲線 ($PM(t)$) の立ち上がり加速度が最大となる瞬間が臨床上有用な機械的イベントとなる。したがって、一実施形態において、この機械的イベントは、流動

50

検出前の $PM(t)$ 曲線が最小値となる瞬間として定義される。別法として、この機械的イベントは、流動が急速となると共に $PM(t)$ 曲線が最大限に加速した瞬間として定義される。 $PM(t)$ 曲線を時間に対して2回微分することにより、 $PM''(t)$ が得られる。 Q 波(またはその代替波)の後に $PM''(t)$ が最大値に到達する瞬間が $Q - PM''(t)_{max}$ と定義され、これが $E - M$ 間隔 ($E - M$) の更なる実施形態となる。

【0038】

僧帽弁が閉じたことを表す第1の心音の開始も、任意に同様に有用な機械的イベントとなる。第1の心音が最大振幅に達した瞬間を、任意に、機械的イベントとして同様に使用する。本発明にしたがえば、 $E - M$ 間隔の定義に用いるイベントによる差異はほとんどない。類推すると、 $E - M$ 間隔は雷光と雷鳴との間の間隔のようなものである。したがって、比較判断する場合に同じイベントを一貫して使用することのみが重要である。

10

【0039】

$E - M$ 間隔を定義するために、Empirical Technologies Corpにて開発された生理学的センサを用いて特定の機械的イベントを検知する。この技法では、撓骨動脈上に配置されて脈派の到着と同時に振動する光ファイバ装置を用いる。光ファイバエレメントが動脈波により振動することで、その内部を透過する光ビームが変化するのである。

【0040】

別の実施形態では、光ファイバ地震計装置を大動脈上に配置して、血流方向を横切る動脈壁の変位量を測定することにより、機械的イベントを検知する。時間 t に対する血流方向を横切る動脈壁の変位量は、 $TD(t)$ と定義される。 $E - M$ 間隔は、類推により、 $Q - TD''(t)_{max}$ と定義される。 $TD''(t)_{max}$ は、 $TD(t)$ を2回微分した $TD''(t)$ がその最大値に到達した時点である。

20

【0041】

EKG における Q 波の谷と主要動脈における動脈圧波の立ち上がりとの間の間隔を用いて心筋の収縮性を数量化した $Q - A$ 間隔(1種の $E - M$ 間隔)について、1974年、Jacksonが最初に、Lancetの編集者に向けて手紙に記している(Jackson, D.M., M.D., A Simple Non-Invasive Technique for Measuring Cardiac Contractility, [Letter]. Lancet 1974; ii: 1457参照)。Jacksonは、ヒトの有志の協力を得て、イソプロテラノールを注入している間、1分間隔で基線からの $Q - A$ 間隔の下降状態をグラフにした。注入が平衡状態に達するまで、Jacksonの記述では、 $Q - A$ 間隔は時間に対して直線状に短縮している。そこでこの注入速度を2倍にしたところ、 $Q - A$ 間隔は時間に対してさらに直線状に短縮した。興味深いことに、イソプロテラノール注入の速度が遅いほど、 $Q - A$ 間隔は基線と比較して有意に短縮したが、心拍数の変化は比較的少なかった。このことから、 $Q - A$ 間隔の短縮は、心筋の変力状態の増加によるものであり、心拍数の増加によるものではないことが示された。Jacksonはまた、左心室にカテーテルを挿入して麻痺させたビーグル犬において、 dP/dt_{max} と $Q - A$ 間隔の短縮との間に正の相関関係があることを記している。彼は、すべてが心筋、チオペンタール、カルシウム、イソプロテラノール、ノルエピネフリンおよびジギタリスの変力状態にすべて効果のある5種類の異なる薬剤を用いて、この相関関係を確認した。

30

【0042】

最初の手紙から2カ月後、Lancetの編集者への別の手紙(Rodbard, S., Measuring Cardiac Contractility, [Letter]. Lancet 1975; i: 406-7参照)で、Rodbardが、Jacksonの手法を少なくとも10年前に、特に甲状腺機能亢進および甲状腺機能低下状態の診断および評価に用いていたことを明らかにした。Rodbardは、主要動脈上における Q 波からコロトコフ音までの間隔、すなわち $Q - コロトコフ$ 間隔($Q - K$ 間隔)の測定について記している。また、 $Q - D(t)$ 間隔(または $Q - D$ 間隔)を測定するため、ドップラー周波数シフトと時間との関係を示す曲線($D(t)$)を生成するように主要動脈上に配置したドップラー超音波装置を用いている。

40

【0043】

これに対して、本発明によれば、より好適な機械的イベントは、 $D''(t)_{max}$ により

50

定義される。このとき、時間 t は、 Q 波またはその代替波のピーク後、 $D''(t)$ が最大値に到達する時点である。同様に、 $D''(t)$ は、時間 t に対して $D(t)$ を 2 回微分して導かれる数値である。

【0044】

一般に、有用な機械的イベントの時間を得るために $A(t)$ 、 $PM(t)$ 、 $F(t)$ 、 T 、 $D(t)$ または $D''(t)$ などの生理機能 M を 2 回微分することにより、正確さの高められた $E-M$ が得られる。好適な一実施形態において、 $E-M$ の機械的イベントは、 $E-M''_{max}$ として定義される。このとき、 M''_{max} は、生理機能 M を時間 t に対して 2 回微分して得られる、 M'' が特定の最大値に到達した時点として定義される。

【0045】

$E-M$ 間隔が短いほど、心筋の収縮性は高まる。 $Q-A$ 、 $Q-K$ または $Q-D$ 間隔と収縮性または dp/dt_{max} との関係はかなり以前から知られている (Cambridge, D., Whiting, M., Evaluation of the Q-A interval as an Index of Cardiac Contractility in Anesthetized Dogs: Responses to Changes in Cardiac Loading and Heart Rate. Cardiovascular Research 1986; 20: 444-450 参照)。しかし、以下で説明するように、 $E-M$ 間隔は収縮性と相関しているだけでなく、薬剤に反応する他の心臓パラメータとの相関にも使用される。

【0046】

要するに、患者の心送血量および心臓状態は、非侵襲的に測定される第 2 の複数の心臓パラメータである HR 、 EI 、 MAP および $E-M$ に直接的に相関している。したがって、 CO が HR に対して線形であるとして、次式が得られる。

【0047】

$$CO = HR [f (EI , MAP , E - M)] \quad \text{式 6}$$

$$SV = f (EI , MAP , E - M) \quad \text{式 7}$$

上記関係は、侵襲的に測定される数量 (P 、 A 、 C) またはその同等物 ($LVEDP$ 、 SVR 、 dp/dt_{max}) 間の関係と数学的および論理的に等しい。

【0048】

第 1 の 3 次元非侵襲的ベクトル空間 M は、互いに直交している 3 本の軸 EI 、 MAP および $E-M$ で構成されているが、これは外用薬に直接反応するものではない。この非侵襲的血液動態ベクトル空間 M 内には、侵襲的血液動態ベクトル空間 H' 内の各ポイントについて、それぞれ対応するポイントが存在している。さらに、非侵襲的血液動態ベクトル空間 M 内の各ポイントは、侵襲的血液動態ベクトル空間 H' 内に 1 つの像を有している。線形代数の言い方をすれば、「1 つずつ」対応する方法で、非侵襲的血液動態ベクトル空間 M から侵襲的血液動態ベクトル空間 H' への数学的写像が存在している。したがって、一の側面において、本発明は、非侵襲的血液動態ベクトル空間 M と侵襲的血液動態ベクトル空間 H' との間に 1 対 1 の相関関係があることを立証する。

【0049】

(EI 、 MAP 、 $E-M$) 空間内の具体的な血液動態状態ベクトルは、(P 、 A 、 C) または ($LVEDP$ 、 SVR 、 dp/dt_{max}) などの侵襲的パラメータの同等物またはアナログを直接示すものではない。(EI 、 MAP 、 $E-M$) 空間内の非侵襲的に測定したベクトルから (P 、 A 、 C) または ($LVEDP$ 、 SVR 、 dp/dt_{max}) 空間内のアナログベクトルを得るには、(EI 、 MAP 、 $E-M$) ベクトルに対する所定の変形が必要である。したがって、本発明の第 1 の側面は、上述した 2 つのベクトル間の相関関係を提供すること、あるいは、(EI 、 MAP 、 $E-M$) 空間内のベクトルを (P 、 A 、 C) または ($LVEDP$ 、 SVR 、 dp/dt_{max}) 空間内の同等ベクトルに変換する方法を提供することを目的としている。この変換は、コンピュータに搭載されたコンピュータプログラムなどのさまざまな形態で実施可能である。

【0050】

本発明によるこの変形方法の好適な一実施形態において、この変形は、(EI 、 MAP 、 $E-M$) ベクトルに以下に示す対角行列を掛け合わせるにより行う。 x を、(EI 、

10

20

30

40

50

M A P , E - M) 形態の非侵襲的血行動態空間 M 内のベクトルとし、A を以下に示す対角行列とする。x を垂直方向のある縦列のベクトルとすると、これを行列 A と掛け合わせて $A x = b$ とすることができる。この b が、(L V E D P , S V R , d P / d t m a x)、および、以下の式で表す、外用薬に反応する第 1 の複数の心臓パラメータの第 1 の実施形態とほぼ同等の ((E I * M A P * E - M) , (M A P * E - M) , 1 / (E - M)) という形のベクトルとなる。

【 0 0 5 1 】

【 数 1 】

$$\begin{pmatrix} \text{MAP}*(E-M) & 0 & 0 \\ 0 & E-M & 0 \\ 0 & 0 & 1/(E-M)^2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} EI \\ \text{MAP} \\ (E-M) \end{pmatrix} = \left\{ EI*MAP*(E-M), MAP*(E-M), 1/(E-M) \right\}$$

10

【 0 0 5 2 】

ベクトルに行列を直線的に掛け合わせる上記操作により、ベクトル x はベクトル b に変形される。ベクトル b が、以下で立証するように外用薬に反応する複数の軸を有する新たなベクトル空間 N または第 2 の非侵襲的空間を構成するのである。ベクトル空間 N の互いに直交している 3 本の軸は、E I * M A P * E - M、M A P * E - M および 1 / E - M である。第 1 の軸 (E I * M A P * E - M) は、第 1 の概算値まで L V E D P に直線的に比例する。第 2 の軸 (M A P * E - M) は、第 1 の概算値まで S V R に直線的に比例する。第 3 の軸 (1 / E - M) は、d P / d t m a x または $\ln (d P / d t m a x)$ の自然対数に第 1 の概算値まで直線的に比例する。これらの関係をまとめると以下ようになる。

20

【 0 0 5 3 】

L V E D P = k 1 (E I * M A P * E - M) + c 1 式 8

S V R = k 2 (M A P * E - M) + c 2 式 9

$\ln (d P / d t) m a x = k 3 (1 / E - M) + c 3$ 式 1 0

式 1 0 を d P / d t m a x について解くと、

$d P / d t m a x = Z [\exp (k 3 / E - M)$ ただし、 $Z = \exp (c 3)$ とする。

式 1 1

30

このとき、k 1、k 2、k 3 および c 1、c 2、c 3 は経験的比例定数である。

【 0 0 5 4 】

式 8 ~ 式 1 1 は、第 1 の近似に対してのみ真である。これは、式 8 ~ 式 1 0 の左辺の項は右辺の項に対して単調に増加するが、互いに完全に直線的になるとは限らないからである。患者が生理学的基準からさらに逸脱すれば、非線形性量は増加する。これは、式 8 ~ 式 1 0 の左辺の項と右辺の項と間の関係が、直線的というより微妙に指数関数的であるためである。したがって、所与の生理学的ポイントを含む、随意の広域近傍内において、この微妙な指数曲線に対する接線が、理論上良好な近似となる。しかし、互いに単調に増加しているため、これらは、適切な薬剤投与の調節に実際のところ有用である。そこで、(E I * M A P * E - M)、(M A P * E - M) および 1 / (E - M) を、輸液および薬剤の投与による前負荷、後負荷および収縮性の変化を判断するために用いる。

40

【 0 0 5 5 】

拍動単位で前負荷、後負荷および収縮性を表す血行動態状態ベクトルのデータストリーム生成に加えて、本発明の方法により、拍出量 S V についての同様のデータストリームも得られる。S V は、駆出間隔 (E I) と E - M 間隔 (E - M) という 2 種類のみ非侵襲的数量の関数である。言い換えれば、以下の式でこの関係を表すことができる。

【 0 0 5 6 】

S V = f (E I , E - M) 式 1 2

駆出間隔内における左心室からの血液平均流出速度を、F e i (単位 c c / 秒) とする。すると、定義により、以下の関係が成立する。

50

【0057】

$$F e i = S V / E I \quad \text{式 1 3}$$

本発明に開示する実験結果に基づくと、 $F e i$ は経験的かつ直線的に超越数 $e^{I / E - M}$ に比例する。数量 $1 / E - M$ は、脈波または同様の機械的イベントの電気機械的変換および弾性伝播が起こる時間比率である。したがって、次式が成立する。

【0058】

$$F e i = k 4 * \exp (I / E - M) + c 4 \quad \text{式 1 4}$$

このとき、 $k 4$ および $c 4$ は経験的比例定数である。

式13を $S V$ について解くと、次式が得られる。

$$S V = E I * F e i \quad \text{式 1 5}$$

式14を用いて $F e i$ に代入すると、式15は以下ようになる。

$$S V = E I * [k 4 * \exp (1 / E - M) + c 4] \quad \text{式 1 6}$$

または

$$S V \quad E I * [\exp (I / E - M)] \quad \text{式 1 6 a}$$

このとき「 \quad 」は、「比例する」の意味である。 $S V$ については、2本の直交ベクトルの和の長さまたはノルムなど、別の公式化も存在する。こうした2本の直交ベクトルの一方は $E I$ の関数であり、もう一方は $(E - M)$ の関数である。

【0059】

第2の実施形態では、 $E I$ の代わりに拡張期充満間隔($D I$)を用いる。この第2の実施形態において、第2の複数の非侵襲的に測定した心臓パラメータに属する($D I$, $M A P$, $E - M$)と、第1の複数の侵襲的心臓パラメータである($L V E D P$, $S V R$, $d P / d t m a x$)または(P , A , C)との間の改良型相関関係が得られる。拡張期において、左心室の圧力は、左心室容積の指数関数であり、この関係は、拡張末期を含む拡張期充満間隔のいずれの時点においても変化しない。したがって、 $L V E D P$ は、左室拡張末期容積($L V E D V$)の指数関数である。

【0060】

妥当な近似を得るには、以下の式を用いることができる。

$$D I = T - E I \quad \text{式 1 7}$$

このとき、 T は、心臓周期の時間長さである。 T は、 $E K G$ のR波間の時間間隔を測定することにより非侵襲的に容易に得ることができ、これは心拍数 $H R$ (単位:拍数/分)の逆数に直線的に比例する。すなわち、次式となる。

【0061】

$$T = (1 / H R) * 60 \text{ 秒 / 分} \quad \text{式 1 8}$$

上記近似計算では、等容性収縮および弛緩にかかる時間が無視されている。しかし、この2つの間隔は、いずれの心臓周期についても比較的わずかな時間であるため、この近似計算は有用である。

【0062】

左心室の真上に位置する患者の胸表面上に1MHzドップラー超音波装置を配置することにより、任意に、さらに正確な $D I$ 測定値を得ることができる。拡張期充満の血流は特徴的に低速であるため、ドップラー周波数シフトも同様となる。この特徴的に低周波のドップラーシフトの継続時間が実質的に、 $D I$ の正確な測定値となる。 $D I$ は僧帽弁が開くと同時に始まり、僧帽弁がぴたりと閉まると同時に終了する。普通の聴診器や心音図では一般に、 $D I$ の終了時点は、第1の心音、すなわち「とくんとくん」という2音のうちの「とくん」として現れる。特定の病理を患う患者の場合、僧帽弁の開く音を聴診器で聴くことができる。おそらく、大半の患者について、心音図で僧帽弁の開く時点がわかるはずである。別法として、上述した光ファイバセンサを、胸の下胸部上に配置し、低価格な「地震計」として機能させて、拡張期充満による、低周波数振動の継続時間を光ファイバ光信号の振幅として測定することもできる。ドップラー装置の方が価格は高いが、肥満体患者に対しては利点がある。以上より、($D I$, $M A P$, $E - M$)と($L V E D P$, $S V R$, $d P / d t m a x$)または(P , A , C)との相関関係は、好適な実施形態において以下

10

20

30

40

50

の式により定義される。

【0063】

$$LVEDP = k_1' \cdot (T - EI) \cdot MAP \cdot E - M + c_1' \quad \text{式 19}$$

$$SVR = k_2' \cdot (MAP \cdot E - M) + c_2' \quad \text{式 20}$$

$$1n(dP/dt)_{max} = k_3' \cdot (1/E - M) + c_3' \quad \text{式 21}$$

このとき、 k_1' 、 k_2' 、 k_3' 、 c_1' 、 c_2' および c_3' は、特定の患者に対する定数である。

【0064】

他の血行動態状態のパラメータは等しいとすると、左心室が充満する時間間隔が長いほど、拡張末期の容積は多くなり、圧力は上昇する。つまり、 DI が長いほど、 $LVEDP$ が増加する。 EI 自体が $LVEDP$ と共に有効に変化するのであれば、これは、安定状態において EI を DI に関連付ける生理学の法則によるものである。 EI は、左心室の充満が終了した後に心臓周期内で起こる2つのイベントにより定義されるものであるため、 EI 自体に $LVEDP$ との主な因果関係はない。 $DI = T - EI$ は、論理的、時間的および生理学的に、 $LVEDP$ より前の数量であり、 EI 自体は、論理的、時間的および生理学的に、 $LVEDP$ より後の数量である。

10

【0065】

上述の相関関係を用いると、前負荷、後負荷、収縮性、拍出量、心拍数、心送血量および駆出期平均流出速度を表すために使用できるリアルタイムで非侵襲的な測定値が得られる。上記式から、単位が無次元である左心室駆出分画、左心室1回仕事量(単位:ジュール)

20

。

【0066】

第1の複数の心臓パラメータと第2の複数の心臓パラメータとの間に相関関係があることは、第2の複数の非侵襲的心臓パラメータを、別個に侵襲的に測定される第1の複数の心臓パラメータに変換する方法を用いると立証できる。第1の複数の非侵襲的心臓パラメータの測定方法は、当業者に周知である。以下はその代表的な方法である。

【0067】

平均波形を用いる場合、 $LVP(t)$ 波形を調べて、収縮期により LVP が急上昇する直前の $LVEDP$ 値を求めることにより、 $LVEDP$ が得られる。収縮性は、その $LVP(t)$ 曲線を時間に対して微分し、収縮期駆出内におけるその一次導関数の最大値 dP/dt_{max} を記録することにより得られる。全身血管抵抗(SVR)により概算される後負荷は、周知の公式により得られる(Kaplan, J.A., M.D., Cardiac Anesthesia, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1993, p. 63参照)。

30

【0068】

【数2】

$$SVR = \frac{(MAP - CVP) \cdot 80}{CO}$$

式 22

CO

【0069】

このとき、 MAP は平均動脈圧(単位: mmHg)であり、 CVP は中心静脈圧(単位: mmHg)である。 CO は、心送血量(単位: リットル/分)である。これは、温度時間曲線を描くデジタル積分器に接続されたスワンガンツカテーテルサーミスタを用いた熱希釈法により得られる。値を80とする定数を用いて、mmHg(リットル/分)を $dyne \cdot sec \cdot cm^{-5}$ に変換する。 CVP は、 MAP と同様、各安定状態にてモニタから手動で記録した。 HR (心拍数/分)は、平均 EKG 時間を測定し、その逆数をとり、60秒/分を掛け合わせると得られる。こうして得た HR を CO で割り、拍出量(SV)を得る。

40

【0070】

非侵襲的血行動態状態ベクトルを生成するために以下の手法を用いる。駆出間隔を測定す

50

るため、LVPと動脈圧（ABP）とを同時にグラフ化する。ABPトレースを、LVPが拡張期の動脈圧と一致する時点まで時間的に後退させる。これが、大動脈弁が開いた時点である。2本の曲線を再度交差するまでたどると、この後者ポイントが、大動脈弁が閉じた時点となる。大動脈弁が開いてから閉じるまでのこの時間が駆出間隔（EI）である。このモニタ表示から、平均動脈圧（MAP）を単純に読み取る。別法として、ABP波形を心周期に積分し、その積分値をその周期で割って、MAPcで示されるMAPを得る。使用する手法による大きな違いはない。上述したように、EIは、上行大動脈上にて胸骨上切痕内に配置する音響式ドップラー装置により簡単に得られる。MAPは、血圧カフおよび（DINAMAP）を用いて簡単に得られる。こうした装置は広範に使用されており、その価格も比較的安価である。

10

【0071】

したがって、別の側面において、本発明は、カフと、EKG機器から少なくとも2つの電極と、EIを測定する手段と、非侵襲的に測定した心臓パラメータを薬剤に反応する侵襲的心臓パラメータアナログに変換する処理手段とを併用する、薬剤に反応する患者の心臓パラメータをモニタするための系を提供する。

【0072】

図1は、本発明による、患者の心臓パラメータを非侵襲的にモニタする系の好適な一実施形態を例示する図である。図1の系30は、カフ32と、2つの電極34および36と、EIを測定するためのドップラーセンサ38と、カフ32、電極34、36、およびドップラーセンサ38からの信号を処理するための処理ユニット40とを含む。カフ32、電極34、36、およびドップラーセンサ38はそれぞれ、電気接続42、44、46および48を介して処理ユニット40に接続されている。接続42、44、46および48は、普通の電線でもよい。別法として、これらの接続42、44、46および48を無線接続とすることも可能である。赤外線接続やマイクロ波接続などの無線接続は当業者に周知である。系30を、任意に、携帯型として製造する。系30を用いて患者を測定またはモニタする場合、カフ32を患者の腕や他の適切な身体部分に装着し、電極34および36を互いに所定の距離をおいて患者の胸領域の皮膚に装着する。さらに、ドップラーセンサ38も、上行大動脈または頸動脈上にて胸骨上切痕内に配置する。処理ユニット40は、データの取得および分析の頻度を制御して、患者の心臓パラメータを出力するものである。医師はこの出力されたパラメータを用いて、患者の心臓状態および機能を決定する。つまり、薬剤の追加が必要かどうかを決定し、必要な薬剤の種類および量を決定する。

20

30

【0073】

より好ましくは、本発明の系に、出力された心臓パラメータをスクリーン上に3次元ベクトルとして表示するモニタ装置を含める。本発明によるディスプレイの好適な一実施形態を、図2に示した図で例示する。モニタ52は、スクリーン54を備えている。このスクリーンは、3次元の軸58、60および62で規定される3次元空間56を示しており、これらの軸58、60および62がそれぞれ、侵襲的または非侵襲的測定値に基づいた前負荷、後負荷および収縮性またはそれぞれの同等物を表している。心臓パラメータはすべて、ベクトル64として3次元空間56内に示される。軸58、60および62に対してベクトル64の突出した部分66、68および70がそれぞれ、その患者の前負荷、後負荷および収縮性である。スクリーン上に3次元グラフが現れることにより、臨床医は複雑な血行動態情報を一目で処理することができる。このディスプレイにより実質的に、周術期における心血管モニタの警戒レベルを改良することができる。

40

【0074】

さらに好ましくは、図3Aに示すように、本発明によるディスプレイに対する別の好適な実施形態では、この系により、「安全な」または「正常な」血行動態または空間を表すベクトル80をスクリーン82上に表示する。例えば、患者が鎮静剤投与を受けた後、手術開始前に、安全な血行動態が決定される。ベクトル94の標準ベクトル80に対する動きをリアルタイムで見ることにより、オペレータまたは臨床医は、患者の血行動態プロファイルにおけるわずかな変化を容易かつ視覚的に知ることができる。ベクトル94は、コン

50

ピュータグラフィックとして発生源 86 から生ずる光線で表される。前負荷軸 88、後負荷軸 90 および収縮性軸 92 に対するベクトル 94 の突出部分を、任意に、それぞれに色づけして区別する。同様に、標準ベクトル 80 の 3 成分も任意に色づけして、視覚による比較基準を作成する。血行動態ベクトル 94 に、対照的な色の平行ベクトル 96 をかぶせる。平行ベクトル 96 の長さが、拍出量と心拍数との生成物である心送血量の大きさを表している。

【0075】

任意に、図 3 A において、スクリーン 82 上にボックスまたは安全領域 83 を描いて、そのボックスの中心をベクトル 80 の端部点 81 とする。ボックス 83 の各縁部は、軸 88、90 および 92 に平行か垂直かに位置しており、前負荷軸 88 に平行な縁部の長さが、患者の前負荷の安全範囲を表している。同様に、後負荷軸 90 に平行な縁部の長さが患者の後負荷の安全範囲を、収縮性軸 92 に平行な縁部の長さが患者の収縮性の安全範囲を表している。したがって、ベクトル 94 の端部点 95 が安全領域ボックス 83 内にある限り、生死にかかわる心臓パラメータは所定の許容範囲内にあると考えられる。これに対し、端部点 95 がボックス 83 から出た場合には、端部点 95 をボックス 83 内に入れるように、適した薬剤の注入などの適切な行為が必要となる。

10

【0076】

血行動態状態ベクトルの生理学的標準からの逸脱量が、生理的ストレスの量を示す。生理的ストレスの量または逸脱量は、「正常な」ベクトル 100 と血行動態状態ベクトル 102 との間のベクトル外積により定義され、図 3 B に示すように、ベクトル 104 がそのベクトル外積を表している。ベクトル外積は、「正常な」ベクトル 100 の長さとおよび血行動態状態ベクトル 102 の長さとの 2 つのベクトル間の正弦角との生成物であり、元の「正常な」ベクトル 100 および血行動態状態ベクトル 102 により規定される平面に垂直な線方向を有する。また、ベクトル外積には、右手の法則にしたがって上記平面に対して上向きまたは下向き信号がある。

20

【0077】

ベクトル外積 104 が長いほど、患者の問題は重大である。ベクトル外積の長さは、ベクトル外積とベクトル外積との内積の平方根であり、この数量がまさにスカラーである。ベクトル外積の長さが 1 セットの所定閾値を超えると、これに対応する警報または警告が、任意に、オペレータまたは臨床医に通知される。酸素飽和度、呼吸終期の二酸化炭素および患者の体温を含む追加軸を実時間で選択的に組み合わせれば、多次元ベクトル外積を作成することができる。必要に応じて、または、麻酔の深さを測定するための処理済 EEG モニタ (BIS) などの新様式モニタが開発された場合に、他の軸も追加可能である。どう見ても、3 次元を超えるベクトル空間をスクリーン上に表示するのは容易ではないが、多次元ベクトル外積の長さとして表せば、その表示は容易であり、連続状の生命機能基準と呼ぶのにふさわしい。この標準から随意に大きく逸脱すると、患者の生命が危険にさらされる前にその状況を直ちに修正するよう、臨床医に警報が通知される。上述したディスプレイ 2、3 A および 3 B を用いれば、問題を改善するための関連心臓データが得られるため、臨床医にとって時間的余裕ができる。ベクトル外積の長さが長くなるにつれ、臨床医は、標準からの逸脱程度について少なくとも視覚的に警告を受けられることになる。

30

40

【0078】

さらに、コンピュータプログラムを実施して、問題の原因となっている多次元ベクトルの系または成分に臨床医の注意を素早く引き付けることにより、貴重な短い時間を節約し、より長い時間を決定的介入に費やせるようにする。この機能を用いることは、患者の安全性にとって大きな含みがある。上述したディスプレイ 2、3 A および 3 B を用いればさらに、問題の認識に必要な技術レベルを実質的に下げることができる。臨床医だけでなく、医学部の教育を受けていない技術者にも、ディスプレイ 2、3 A および 3 B に表示された情報の重大性を理解できる者がでてくる。この系では難解な解剖学画像や生理学的波形に対する解釈技術を必要としないため、必要な技術レベルを確実に低下させることができる。上述した好適な実施形態は、グラフを読める人であればだれでも短時間の学習曲線で使

50

用できそうである。ディスプレイ 2、3 A および 3 B などの簡単に学習できる系を用いれば、健康管理費用の削減も実現できる。

【0079】

血行動態状態ベクトルの機序に応じて、さまざまな血管作用性薬剤が、患者の血行動態を標準に戻すことを目的に、その問題解決に用いられる。フェニレフリン、ニトログリセリン、ニトロプルシド、ドーパミン、ドブタミンおよびエスモロールなどの薬剤は、手術による多様なストレスを受ける患者を安定させるのに役立つことが多い。血管作用性薬剤注入は、これを利用するために必要なフルメタルジャケットによる侵襲的心血管モニタ系がまだ数多くの患者に行渡っていないため、目下のところ十分に活用されていない。そこで、本発明による系を用いれば、現在は心臓手術中に定期的にしかな用いられていないが容易に調節可能な血管作用性薬剤を、より広範囲に使用できるようになる。

10

【0080】

さらに、このリアルタイムな血行動態データストリームを用いることにより、適切なコンピュータプログラムを介して血管作用性注入ポンプおよび麻酔自体のレベルを調節することができる。代表的な用途として、本発明のモニタ系を患者の自宅に配置し、インターネットを介してウェブサイトと通信できるようにする。こうすれば、その患者の医師はそのウェブサイトから患者の血行動態プロファイルダウンロードすることができる。また、この系を、任意に、患者が着用できるほどに小型にすることができる。モニタした情報をこの着用可能な系内に 24 時間以上の間格納する。別法として、本発明によるこの系を、高血圧または鬱血性心不全の外来患者の管理に使用することもできる。この系を用いれば、患者が医師のところに来なくても、心臓用薬剤を頻繁に調節することができる。この系を用いて頻繁かつ迅速に薬剤投与を調節することにより、鬱血性心不全の患者の急性代償不全による入院を回避することができる。このように入院を回避できれば、重症管理室における患者の挿管および換気や、スワンガンツカテーテルに伴う輸液管理を始めとする入院関連の支出をかなり抑えることになる。別法として、心筋症や重症鬱血性心不全の患者も、本発明による系を用いれば、心臓移植を待ちつつ、家庭におけるドブタミン注入量を調節することができる。

20

【0081】

腎臓透析患者も同様に、上述した技術による援助を受けられる。例えば、自宅にいる腎臓透析患者の前負荷を、臨床医が自分の診察室にいながら、インターネットを介して遠隔式にモニタすることができる。腎臓透析患者の血行動態プロファイルを、その透析中に非侵襲的に評価できるため、この情報を用いて、経口輸液の摂取、制限および点滴輸液投与を制御する。また、この情報により、腎臓透析患者が自分で、糖尿病患者がグルコースレベルをモニタしてインシュリン投与量および炭水化物摂取量を調節するのと同じ方法で、輸液摂取量を調節することができる。

30

【0082】

この測定系は、臨床医が窮迫状態にないときの患者を診察し、その自由裁量により「標準」として指定したベクトルを用いることに基づいて、較正される。別法として、この系に、心臓のカテーテルの挿入中に心臓病専門医が測定した侵襲的測定値に対する 2 または 3 ポイント較正を行う。カテーテルの挿入は、冠状動脈ステント留置、血管形成術、弁手術、冠状動脈バイパス移植または心臓移植をすべきかどうかを見るために、最も重篤な患者にのみ施される。具体的な患者について、心臓機能の侵襲的測定値と非侵襲的測定値との間に較正がなされたら、この較正を、その患者の解剖学的構造が大幅に変化するまで長期間持続させることが妥当である。したがって、本発明を用いると、心臓手術を受けたことのある重篤な心臓病患者を長期間管理する費用を大幅に削減することになる。その患者の管理に重要な血行動態情報を得るために、患者がさらに侵襲的測定を受ける必要もない。患者は、遠隔医療などの方法により、インターネットを介して医者と相談することができる。このように、この測定系では、遠隔医療を介して医療活動を行うことのできる患者範囲が著しく拡大することが 1 つの利点である。

40

【0083】

50

図 4 A および図 4 B は、本発明による遠隔医療を行うための系 1 2 0 および 1 3 0 の好適な実施形態を例示する図である。図 4 A において、図 1 に示した本発明による系 3 0 の好適な一実施形態は、インターネットネットワーク 1 1 0 を介して、モニタおよび制御ユニット 1 1 2 に接続されている。例えば、モニタおよび制御ユニット 1 1 2 を臨床医のオフィスに配置しながら患者の心臓パラメータを非侵襲的に測定するために、系 3 0 を患者の自宅に遠隔的に配置する。臨床医は、測定結果に基づいて、患者の心臓状態をモニタし、任意に、系 3 0 を制御して追加情報を取得する。図 4 B において、図 1 に示した本発明による系 3 0 は、遠隔接続装置 1 1 4 を介してモニタおよび制御ユニット 1 1 2 に接続されている。これらを接続しているのは、専用または共用ケーブル、無線電気通信ラインまたは他の適した接続である。図 4 B の系 1 3 0 は、図 4 A の系 1 2 0 と同様に動作する。

10

【 0 0 8 4 】

本発明の系を用いて、患者の虚血に関する早期警告を検出することができる。虚血に陥ると、心臓がスターリング曲線に乗って心送血量を維持しようとするため、収縮性が低下し、前負荷が増加する。これは、心送血量と前負荷との間のよく知られた関係である。その場合、後負荷の反射作用の増大が生じる。心臓が心送血量を維持しようとすることにより、心送血量が減少するなかでも身体は生命維持に必要な器官への灌流を維持することができる。こうしたイベントにより、徴候の経時変化とともに、識別可能なプロファイルが形成される。本発明の系は、こうした虚血イベントを非侵襲的に測定したパラメータと関連させることにより、このイベントの型をリアルタイムに識別し、臨床医に虚血イベントの存在およびその程度を警告することができる。虚血と非侵襲的に測定したパラメータとの間の相関関係には数多くの種類があるが、以下の説明では、2つの有用な相関関係の態様を例示する。虚血に伴う収縮性の低下は E K G 変化より前に起こるため、臨床医は、心筋梗塞につながりかねない、生死にかかわる虚血症状の出現を診断および治療するリードタイムをより長く持てるようになる。上記早期診断を基本として、こうした環境ではニトログリセリン点滴を手元に置いておくことが有用である。ニトログリセリン点滴の滴定終末点を得るように生理学的リアルタイムな測定値を備えておけば、さらに有用である。本発明は、最終的に心筋梗塞を防止することにより、潜在的な虚血患者の生命を救うことに寄与できる。

20

【 0 0 8 5 】

本発明は、心臓パラメータを非侵襲的にモニタするために、既存の病院モニタユニットを改良するインターフェースなどの装置を提供する。本発明の改良装置は、E I を測定する手段と、非侵襲的に測定した結果を、薬剤に反応する心臓パラメータに変換する処理手段とを含む。本発明による改良系の好適な一実施形態では、血液カフおよび E K G を使用する。他の現在利用可能な装置にも、手首にて電気機械的に変換された脈派を測定することにより、血圧を非侵襲的に測定できるものがある。こうした装置も、M A P を測定するために現在の系で同様に使用することが可能である。この装置は、ミネソタ州セントポール 55112-3923 の 4382 Round Lake Road West にある MEDWAVE から製造されている。この装置は、手首で撓骨動脈上に固定されると、非侵襲的に圧力同調曲線を生成するため、M A P ならびに E - M 間隔の「M」を得ることができる。この装置は完全に非侵襲的であり、その出力値は、体内に留置されている侵襲的動脈カテーテルの圧カトレースから得られるものと視覚的には同一である。この非侵襲的測定データを、所定フォーマットに変換するため、本発明によるインターフェースユニットを介して処理装置に転送する。

30

40

【 0 0 8 6 】

より好適な実施形態では、上述した光ファイバセンサを大動脈上に配置して、その信号の低周波成分の振幅を用いることを基本として、M A P に関する情報を得る。したがって、光ファイバセンサを任意に、M A P のデータストリームを得るだけに使用するのではなく、時間を単位とする E - M 間隔を規定する機械的イベント M の検出にも使用する。このセンサを、心臓近傍で頸動脈または上行大動脈などの大動脈上に配置した場合、振動する信号の継続時間を用いて、駆出間隔 E I を測定する。こうして、光ファイバ装置により、M A P および (E - M) 間隔におけるイベント M に関する情報が得られる。この場合、薬剤

50

に反応する心臓パラメータを得る非侵襲的血行動態状態ベクトルの生成に必要な要素はEKGだけである。別の態様において、本発明は、光ファイバセンサおよびEKGを含む心臓パラメータモニタ系を提供する。このモニタパッケージは、大変軽量であるため着用可能であり、安価でもあるため使い捨てが可能であり、さらに機械的に安定であるため、救急室や戦場の最前線でも使用可能である。

【0087】

別の側面において、本発明は、規則的な時間間隔で非侵襲的血行動態状態ベクトルの軌道をグラフ化することにより、麻酔状態全体をグラフとしてまとめるための方法または系を提供する。別法として、この軌道を連続的に、記録保持の目的および見直し用とする。x、yおよびz方向の軸をP、AおよびCの非侵襲的アナログとする3次元グラフを用いれば、麻酔薬投薬全体または集中治療室での症状の出現を一目で見直し、理解することができる。好ましくは、この非侵襲的血行動態軌道の方向に心拍数情報をグラフ化して重ねる方法を用いる。例えば、各データポイントに、青が低い心拍数、赤が高い心拍数を表すものとして、連続スペクトルに沿って赤から青のカラーである心拍数表示を含める。

10

【0088】

別の側面において、本発明は、麻酔薬管理、集中治療室利用、または外来患者の心血管疾病管理間隔に対する、非侵襲的に導き出した記録を作成する方法または系を提供する。不運なイベントまたは残念な成り行きが発生した場合、これを見直す者は、当該技術の現状よりも正確な診断を下せることにより患者の安全性および治療の質を高めることを目的に、(HR, P, A, C)という具体的な時間依存測定値を保持しているため、過去の記録に戻って、その発生に働いた具体的要素となる原因の時間発展を特定することができる。

20

【0089】

上記系はすべて、迅速な医療看護が必要な患者から得た非侵襲的測定値に基づく心筋機能に関する有用なパラメータ情報を提供するだけでなく、心血管に影響するフィットネス業界、生命保険業界、保健維持機構(HMO)業界にも、その患者「または顧客」の健康状態をモニタするために適用可能である。例えば、本明細書内に記載した非侵襲的方法を用いれば、単調な生活をする患者が、ブルースプロトコル(Bruce Protocol)による指示など、処方された標準身体作業量をこなした後に静止した時点で、基線に対して発生する心送血量の増加率を決定することができる。このように簡単で患者に対するリスクがゼロの状態で得られる情報には、大手術後の死亡率予測や心血管疾患による死亡率の予測において、心臓予備力の指標として有用な予測価値があると考えられる。特に、所与量の運動により心送血量がより高い比率で増加すると、心臓関連のフィットネス指数も高まる。したがって、生命保険業界ではこの情報を用いて、顧客すべてが心臓のカテーテル挿入術を受けなくとも、個人単位で生命保険料を調整することができる。同様に、フィットネス愛好者であれば、この情報を用いて自分のジムでの進歩具合を計ることができる。それほど熱心でない人も、運動は絶対に必要であるため、できるだけ頻繁に運動するためのみにでもこの情報を利用することができる。上述した相関関係がゆるぎないものであることをさらに裏付けて立証するため、2種類の被験体について実験を行った。以下に、この実験の経過および結果を説明する。

30

【0090】

実験作業

2匹の雌ブタ(ブタ1およびブタ2)に対して別々に実験を行った。2匹のブタにイソフルラン、酸素およびフェンタニルを投与して、普通の麻酔を行った。その後、挿管治療を施し、機械的に人工呼吸を施した。そのモニタを、EKG、大腿動脈ライン、およびスワンガンツ熱希釈肺動脈カテーテルで行った。カプノグラフを用いて、呼吸周期の二酸化炭素を測定した。食道用サーミスタを用いて、体温を測定した。パルスオキシメータを用いて酸素飽和度を測定した。さらにカテーテルを針に固定し、前胸壁から左心室に挿入した。蛍光透視鏡により、このカテーテルを誘導し、留置した。静脈内のコントラストおよび圧力の読取り値から、カテーテル先端部が左心室内に入ったことを確認した。

40

【0091】

50

3種類の血管作用性剤を用いて、発生し得る広範囲の血行動態の状態を生成した。この薬剤は、収縮性の増加のためのドブタミン、前負荷および後負荷を低下させるためのニトログリセリン、後負荷を増加させるためのフェニレフリンである。一度に1種類の薬剤を、さまざまな速度で較正済注入ポンプにより注入した。各注入速度において、系を平衡させ、血行動態安定状態を生成した。第1のブタ実験では、ブタ1について18種類の異なる血行動態状態を生成し、第2のブタ実験では、ブタ2について15種類の異なる血行動態状態を生成した。安定状態に達したら人工呼吸器を切り、呼吸による変動をなくした。各安定状態において、データをデジタル化し、ラップトップのフロッピー（登録商標）ディスクに保存した。ブタ1に関して、60秒のデータを平均し、ブタ2に関しては、30秒のデータを平均した。各血行動態安定状態および各データ取得間隔について、波形を平均して、データ取得間隔に対するデータを表す「平均」波形を生成した。各波形を随意同期させて、EKG上でS波から開始させた。データ取得間隔の終わりに、室温にて10ccの生理食塩水を用いて、熱希釈法による心送血量を5回測定した。これらを平均して平均心送血量（単位：リットル/分）を算出した。薬剤注入速度のプロトコルを以下の表に示す。

10

【0092】

【表1】

薬剤注入プロトコル

ブタ 1

実験番号	薬剤	濃度	速度, cc/時	
1	薬剤注入なし			
2	ドブタミン	1000 マイクログラム/cc	5	
3	ドブタミン	1000 マイクログラム/cc	10	10
4	ドブタミン	1000 マイクログラム/cc	15	
5	ドブタミン	1000 マイクログラム/cc	10	
6	ドブタミン	1000 マイクログラム/cc	20	
7	ドブタミン	1000 マイクログラム/cc	30	
8	薬剤注入なし			
9	ニトログリセリン	200 マイクログラム/cc	3	20
10	ニトログリセリン	200 マイクログラム/cc	10	
11	ニトログリセリン	200 マイクログラム/cc	100	
12	ニトログリセリン	200 マイクログラム/cc	200	
13	ニトログリセリン	200 マイクログラム/cc	500	
14	薬剤注入なし			
15	フェニレフリン	40 マイクログラム/cc	20	30
16	フェニレフリン	40 マイクログラム/cc	40	
17	フェニレフリン	40 マイクログラム/cc	80	
18	フェニレフリン	40 マイクログラム/cc	120	

【 0 0 9 3 】

【 表 2 】

ブタ 2

実験番号	薬剤	濃度	速度, cc/時	
1	薬剤注入なし			
2	薬剤注入なし	水分補給のため晶質液 1 リットルをブタに投与		
3	フェニレフリン	40 マイクログラム/cc	20	
4	フェニレフリン	40 マイクログラム/cc	60	10
5	フェニレフリン	40 マイクログラム/cc	90	
6	フェニレフリン	40 マイクログラム/cc	200	
7	フェニレフリン	40 マイクログラム/cc	300	
8	薬剤注入なし			
9	ドブタミン	1000 マイクログラム/cc	5	
10	ドブタミン	1000 マイクログラム/cc	10	20
11	ドブタミン	1000 マイクログラム/cc	15	
12	ドブタミン	1000 マイクログラム/cc	20	
13	ドブタミン	1000 マイクログラム/cc	30	
14	薬剤注入なし			
15	ニトログリセリン	200 マイクログラム/cc	50	

【0094】

侵襲的血行動態状態ベクトルを生成するため、以下の手法を用いた。平均した波形を用いて、収縮期によるLV Pの急速な上昇直前のLV EDP値を求めるためにLV P(t)波形を調べることにより、LV EDPを得た。収縮性は、LV P(t)曲線を時間に対して微分し、収縮期の駆出期中の一次導関数の最大値 dP/dt_{max} を記録することにより得た。体血管抵抗(SVR)により概算される後負荷は、以下の通常の公式により得た(Kaplan, J.A., M.D., Cardiac Anesthesia, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1993, p. 63参照)。

【0095】

【数3】

$$SVR = \frac{(MAP - CVP) * 80}{CO}$$

式23

CO

40

【0096】

このとき、MAPは平均動脈圧(単位: mmHg)、CVPは中心静脈圧(単位: mmHg)、COは心送血量(単位: リットル/分)である。値を80とする上記定数を用いて、mmHg/(リットル/分)を $dyne * sec * cm^{-5}$ に変換する。CVPを、MAPと同様に各安定状態にてモニタから手動で記録した。平均EKG時間を測定し、その逆数を取り、60秒/分を掛け合わせるにより、1分毎の心拍数(HR)を得た。このHRでCOを割り、拍出量(SV)を得た。上記パラメータに基づいて、侵襲的血行動態ベクトルを導き出した。

【0097】

50

非侵襲的血行動態状態ベクトルを生成するため、以下の手法を用いた。駆出間隔を測定するため、LVPおよび動脈圧(ABPまたは $A(t)$)を同時にグラフ化した。ABPトレースを時間的に後退させて、LVPを拡張期ABPと同等にした。これが、大動脈弁が開いた時点であった。この2本の曲線をたどると、再度交差し、この後者ポイントが、大動脈弁が閉じた時点であった。この大動脈弁が開いてから閉じるまでの時間が駆出間隔EIである。モニタのディスプレイから、MAPを単純に読み取った。別法として、ABP波形を心臓周期と積分し、その積分値を周期で割ってMAPを得た。いずれの手法でも大きな違いはなかった。上述したように、EIは、上行大動脈上で胸骨上切痕内に配置した音響式ドップラー装置を用いて簡単に得られる。MAPも、周知の血圧測定装置であるDINAMAPを任意に併用しながら、血圧カフにより簡単に得られる。これらの装置は広範に使用されており、価格も比較的安価である。 10

【0098】

E-M間隔(さらに具体的にいえばQ-A間隔)を2通りで測定した。第1のブタ実験では、EKG上のQ波とABP立ち上がりとの間の間隔を測定した。第2のブタの場合、拡張期の基線動脈圧トレースにノイズがあり、Q-A間隔の測定はできなかった。Q-A間隔の「A」を定義できなかったことを補償するため、ABP曲線の不整をならし、2回微分した。微分した曲線では、ABPにおける最大上昇加速 A''_{max} の瞬間が、明らかにそのノイズを上回った。同じ方法を第1のブタからのデータに用いたところ、直線の変形でも同様、またはさらに良好な結果を得た。体内留置型動脈カテーテルを使用することが「非侵襲的」ではないということについては議論の余地があるが、E-M間隔末期における「M」イベントを定義するための安価で非侵襲的方法は数種類ある。 20

【0099】

ちなみに、データの処理およびグラフ化はMicrocal ORIGINを用いて行った(Origin, Data Analysis and Technical Graphics, Microcal Software Inc., One Roundhouse Plaza, Northampton, MA, 01060参照)。

【0100】

本発明の第1の実施形態において、LVEDP、SVRおよび dP/dt_{max} は、上記式8~10にしたがって非侵襲的に測定した結果に相関している。以下に、上記相関関係に基づく処理結果または結論を説明する。侵襲的に測定したパラメータと本発明による上記相関方法に基づいて非侵襲的に導き出したパラメータの間には、密接な相関関係がある。 30

【0101】

図5は、ブタ1について上記侵襲的方法により測定した結果を示しており、図6は、ブタ1について上記非侵襲的方法により測定した結果から導き出した結果を示している。図5は、ブタ1に関する侵襲的血行動態ベクトル空間 H' (LVEDP、SVR、 dP/dt_{max})を示す。図6は、非侵襲的血行動態ベクトル空間Nにおける同じ18種類の血行動態安定状態を示している。Nの互いに直交している3本の軸は、 $[EI * MAP * (Q - A''_{max})]$ 、 $[MAP * (Q - A''_{max})]$ 、 $[1 / Q - A''_{max}]$ として付与され、 $[x, y, z]$ に写像されている。ブタ1の場合、どの軸セットにおいても、血行動態状態をそれぞれ示している起点から空間内ポイントまでのベクトル軌道間に真の相関関係がある。実験1~7では、ドブタミンの注入量と共に収縮性は増加しているが、LVEDPは減少する傾向にある。急速注入の後にドブタミンをとめたところ、実験7と実験8との間で「急落」が起きている。実験9~13では、ニトログリセリンの注入量が増加するにつれて、LVEDPもSVRも減少している。基準実験14~18の間では、フェニレフリン注入量が増加するにつれて、SVRおよびLVEDPは安定して増加している。興味深いことに、実験9~18における収縮性の変化はわずかである。実験9~18ではドブタミンが注入されていない。これらのイベントはすべて、侵襲的ベクトル空間 H' から非侵襲的ベクトル空間Nに反映されている。経験的に、式4~11で説明したように、2つのベクトル空間間の「1対1」数学的写像が理解できるであろう。 40

【0102】

図7は、ブタ2について上記侵襲的方法で測定した結果を示し、図8は、ブタ2について上記非侵襲的方法で測定した結果から導かれた結果を示す。図7は、ブタ2に関する侵襲的ベクトル空間H'を示している。血管作用性薬剤注入を用いたところ、ブタ2は、侵襲的血行動態空間内において15種類の別個の安定状態の値を通る軌道をとった。図8は、非侵襲的血行動態ベクトル空間N内における同じ15種類の血行動態安定状態を示す。Nの互いに直交している3本の軸は、 $[EI * MAP * (Q - A''_{max}), MAP * (Q - A''_{max}), 1 / Q - A''_{max}]$ として付与され、 $[x, y, z]$ に写像されている。状態1と2との間で1リットルの晶質を輸液したところ、LVEDPは増加し、SVRは減少している。収縮性のこの輸液投与による変動はない。この変化は、非侵襲的ベクトル空間Nに反映されている。状態4と状態7との間でフェニレフリン注入量が徐々に増加すると、SVRおよびLVEDPが劇的に増加しているが、収縮性の増加量はあまり大きくない。状態7～状態8にかけて、フェニレフリンをとめたところ、LVEDPおよびSVRは劇的に減少している。これもNにはっきり反映されている。ここでドブタミンを注入し、状態9～状態13にかけて徐々に増加したところ、収縮性が大幅に増加し、LVEDPは減少している。これは、心臓薬剤としてのドブタミンのよく知られた機能と一致している。(Gilman, A., Goodman L., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Seventh Ed., New York, Macmillan, 1985, p.163参照)。状態13と状態14の間では、ドブタミンの停止と共に急落が起きている。ドブタミンが代謝されるにつれ、収縮性は急速に低下し、LVEDPが増加している。

10

20

【0103】

ブタ2に関するこうした血行動態状態全体を通じて、図7と図8の間には強力な相関関係がある。まるで血行動態状態ベクトルが2つの平行な宇宙を移動しているかのようである。ただし、一方の宇宙は、多大なリスク、費用およびかなりの苦痛を伴って得られる情報によるものであり、もう一方の宇宙は、リスクがなく、低コストで、苦痛なしに得られる情報によるものである。

【0104】

本発明の好適な方法により導かれたこの相関関係の正当性をさらに示すために、この相関関係を以下の図および説明で立証する。図9は、(Q波) - (大腿動脈圧波、上昇加速度最大値)間隔、またはEKG上のQ波と大腿動脈圧波立ち上がり時間との間の間隔である(Q - A)の関数としての(Q - A''_{max})を示す。A''_{max}は、圧力の時間に対する二次導関数の最大値にて発生する。動脈の立ち上がりおよび最大上昇圧加速度の瞬間のどちらも、収縮期開始後に発生する。圧力波は最大限に加速する前に最低とならなければいけないため、A''_{max}は常に、Aの後に発生する。図9を調べると、1%の誤差で、(Q - A''_{max})は係数を1.065として(Q - A)より大きいことがわかる。収縮性に対するこの2種類の測定値間における相関係数は、0.965である。この相関関係から、(Q - A)および(Q - A''_{max})の2つの間隔が、同じ種類(E - M)であるが種が違うだけであること、さらにこれらが実際には相互に置き換え可能であることが明確である。(Q - A)については、1974年Lancet内で説明されている。(Q - A''_{max})には、基線にノイズがあっても簡単かつ正確に決定できるという利点がある。基線にノイズがあることは、手術室の1つの自然な現象である。したがって、本発明のもう1つの態様は、非侵襲的に測定した心臓パラメータをQ - A''_{max}を用いて決定する方法を提供する。

30

40

【0105】

図10および図11は、左心室平均流出速度と(E - M)間隔との相関関係を示している。どちらの図も、用いた(E - M)間隔は(Q - A''_{max})間隔である。左心室(LV)平均流出速度は、定義により拍出量(SV)を駆出間隔(EI)で割った値であり、その数量はSV / EIとなり、単位はcc / 秒である。図10および図11はそれぞれ、ブタ1およびブタ2についての上記関係を示している。どちらの場合も、収縮期駆出の平均流出速度が、E - M間隔の逆数乗された「e」に直線的に比例していることが明らかである。ブタ1の場合、その直線的相関係数は0.98であり、ブタ2の場合、その直線的相

50

関係数は0.95である。したがって、本発明のもう1つの態様は、 $Q - A^{\text{max}}$ と等しい、 SV / EI と $E - M$ 間隔との間の相関関係を提供するものである。

【0106】

図12および図13では、上述した関係を拍出量(SV)について説明している。左心室平均流出速度、($E - M$)間隔に基づく SV / EI を予測できれば、式の両辺を EI で掛け合わせるにより、有効に SV をたどる数量を得ることができる。図12は、ブタ1について $EI * \exp(1 / (E - M))$ と拍出量との関係を示すグラフであり、図13は、ブタ2について同じデータを示すグラフである。どちらのグラフにおいても、($Q - A^{\text{max}}$)間隔に($E - M$)間隔を用いた。ブタ1のデータにより、直線的相関係数0.825が得られ、ブタ2のデータから直線的相関係数0.944が得られる。重要なこと
10
に、非観血的血行動態モニタ式食道ドップラー装置の製品カタログでは、その心送血量測定値が直線的相関係数を0.80として熱希釈法による測定値と相関することが示されている。少なくともある調査者は0.90との相関係数で相関していることを示している(Klein, G., M.D., Emmerich, M., M.D., Clinical Evaluation of Non-invasive Monitoring Aortic Blood Flow, (ABF) by a Transesophageal Echo-Doppler-Device. Anesthesiology 1998; V89 No.3A: A953, op. cit.参照)。非観血的血行動態モニタの取扱説明書には、この装置により決定されたCOは±15%の精度であると記載されている。

【0107】

1次元におけるパラメータ間の相関関係

侵襲的に測定した血行動態状態のベクトルと非侵襲的に測定した血行動態状態のベクトルとの間の明確な相関関係に加えて、侵襲的に測定した血行動態状態の各パラメータと非侵襲的に測定したその各同等パラメータとの間の相関関係を別個に以下の説明で立証する。
20

【0108】

図14は、ブタ1における、左心室圧の時間に対する一次導関数最大値 $1n(dP / dt_{\text{max}})$ の自然対数に対する平均収縮期流出速度 SV / EI の相関関係を示している。この関係により、直線的相関関数 R が0.9499であることと、この関係が、(P 値) < 0.0001 の偶然によるものである可能性とを示している。同じ関係がブタ2について図15に示されている。 R 値は0.88304であり、 P 値は0.0001未満である。図10および図11に示したように、 SV / EI が $\exp(1 / (E - M))$ に直線的に相関していることから、 $\exp(1 / (E - M))$ は $1n(dP / dt_{\text{max}})$ にも同様に直線的に相関していなければならない。
30

【0109】

$\exp(1 / (E - M))$ と dP / dt_{max} との間の直線的相関関係を、ブタ1およびブタ2に関する図16および図17それぞれにおいて、さらに実験により立証する。図16は、ブタ1の実験における $1 / (Q - A^{\text{max}})$ と $1n(dP / dt_{\text{max}})$ との間の直線的関係を例示している。図16に示すように、この直線的相関関係の係数 R は0.97472であり、 P 値は0.0001未満である。図17に示すように、ブタ2について、 R は0.96009であり、 P 値は0.0001未満である。これらのデータから、第1の時間に関しては、 dP / dt_{max} と $1 / (Q - A^{\text{max}})$ との指数関数的関係は、Jacksonがほのめかした dP / dt_{max} と $Q - A$ との間の関係とは異なることがわ
40
かる(Jackson, D.M., M.D., A Simple Non-Invasive Technique for Measuring Cardiac Contractility, [Letter]. Lancet 1974; ii: 1457参照)。この dP / dt_{max} と $1 / (Q - A^{\text{max}})$ との指数関数的関係が、非侵襲的に測定したパラメータを、薬剤に反応する、侵襲的に測定したパラメータに変換するために本発明の方法に必要な相関関係である。

【0110】

Jacksonは「 $Q - A$ 間隔における変化」については述べているが、 $Q - A$ 間隔の逆数、すなわち $1 / Q - A$ という用語は用いていない。Jacksonのデータは、($Q - A$)または、基線と比較した($Q - A$)の差異を用いてグラフ化されているが、 $1 / (Q - A)$ は生理学的にさらに意味のある数量である。大腿動脈内における大動脈弁から動脈圧変換器力
50

テータルまでの距離 L は、実験中、一定とする。また、定義により、数量 $L / (Q - A)$ は、動脈系を伝わる脈波の電気機械的変換および伝播速度である。したがって、この $L / (Q - A)$ を変換伝播速度または V_{tp} と呼ぶことができる。 L が一定であるため、 $1 / (Q - A)$ は V_{tp} と共に直線的に変化する。言い換えれば、次式となる。

【0111】

$$V_{tp} = L [1 / (Q - A)] \quad \text{式 2 4}$$

したがって、 $1 / (Q - A)$ 、さらには推測により $(1 / (Q - A)_{max})$ が、電気機械的変換および弾性波伝播速度に関する直線的関係の手がかりとなる。

【0112】

図19～図21には、ボタン2から得られた具体的実験データを示している。図18は、ボタン1について $LVEDP$ と $(EI * MAP * (Q - A)_{max})$ との関係を示している。図18では、この直線的相関係数 R は 0.92088 であり、 P は 0.0001 未満である。図19は、ボタン2についての具体的実験データを示しているが、示しているのは15ポイントのうち11ポイントのみである。これは実験5～15に相当するもので、時間的に連続して行われた。この11種類の時間的に連続したデータポイントにおいて、 R は 0.94043 であり、 P は 0.0001 未満である。図20は、ボタン2に関する実験1～4のデータを示している。この第1の4種類の実験から、 R は 0.98471 であり、 P は 0.01529 となった。しかし、ボタン2に関する全15データポイントを図21として一緒に示すと、その相関係数は 0.7067 に、また、 P は 0.0032 に低下する。

10

20

【0113】

図22および図23はそれぞれ、ボタン1およびボタン2に関する実験データを示している。図22は、全身血管抵抗 SVR に対する二重積 $[MAP * (Q - A)_{max}]$ を示している。ボタン1のデータにおいて、相関係数 R は 0.81052 、 P は 0.0001 未満であり、ボタン2のデータにおいて、相関係数 R は 0.93254 、 P は 0.0001 未満である。

【0114】

本発明の第2の実施形態において、 $LVEDP$ 、 SVR および dP / dt_{max} は、式19～21にしたがって非侵襲的に測定した結果と相関している。この相関関係から、以下の処理結果および結論が導かれる。侵襲的に測定したパラメータと本発明による別の相関方法による非侵襲的測定値から導かれたパラメータの間には密接な相関関係がある。そこで、左心室拡張末期圧 ($LVEDP$) に対する非侵襲的に導かれたアナログについて、以下に改良式を開示する。拡張期において、左心室の圧力は左心室容積の指数関数となっており、この関係は、拡張期を含む拡張期充満間隔のいずれの時点でも変わらない。したがって、 $LVEDP$ は、左心室拡張末期容積 ($LVEDV$) の指数関数である。 DI を拡張期充満間隔としよう。その論理的概算値を得るには次式となる。

30

【0115】

$$DI = T - EI \quad \text{式 2 5}$$

このとき、 T は心臓周期の時間長さである。 T は、 EKG の R 波間の時間間隔を測定することにより非侵襲的に得られ、1分当たりの心拍数 (HR) の逆数に直線的に比例する。すなわち、次式となる。

40

【0116】

$$T = (1 / HR) * 60 \text{ 秒 / 分} \quad \text{式 2 6}$$

この概算では、等容性収縮および弛緩に必要な時間は無視されているが、これらの間隔の心臓周期に占める割合は比較的小さいため、この概算は本発明に有用なものである。式26に示した方法だけでなく、 DI は、左心室の真上において患者の胸表面に配置された1MHzドップラー超音波装置によっても得られる。拡張期充満における血流は特徴的に低速であるため、ドップラー周波数シフトも同様に低速となる。この低速ドップラーシフトの継続時間が、 DI の正確な測定値に役立つ。 DI は、僧帽弁が開くと同時に始まり、僧帽弁がびたりとしまると同時に終わる。ドップラー装置は比較的高価であるが、肥満体患

50

者に使用するには利点がある。状況によって、D Iを普通の聴診器や心音図で任意に得ることもできる。普通の聴診器や心音図では、D Iの終了時点は、第1の心音、すなわち「とくんとくん」という2音のうちの「とくん」として示される。特定の病理を患う患者の場合、僧帽弁の開く「ぴたり」という音を聴診器で聴くことができる。おそらく、大半の患者について、心音図で僧帽弁の開く時点がわかるはずである。別法として、上述した光ファイバセンサを、胸の下胸部上に配置して、拡張期充満により発生する、光ファイバ光信号の振幅における低周波数振動の継続時間を測定することによりD Iを得ることもできる。好ましくは、本発明に用いるD Iを式25により導く。

【0117】

L V E D Pと数量D I = T - E Iとの関係を、ブタ1に関する図24と、ブタ2に関する図25とに示す。この関係はS字状であり、ボルツマンの式により得られる。

$$(T - E I) = \{ (A 1 - A 2) / [1 + \exp (\{ L V E D P - x 0 \} / d x)] \} + A 2 \quad \text{式 2 7}$$

このとき、A 1およびA 2は漸近線であり、A 2 > A 1である。x = x 0における数量(T - E I)は、この2本の漸近線の平均値であり、「d x」は、このS字状が上昇する急峻度と共に低下する比例定数である。

【0118】

図24および図25のデータは、収縮性およびS V Rの全体範囲を表しており、式27と見事に一致している。これらのデータを式27に当てはめると、ブタ1に関するデータでは0.0002のカイ平方を、ブタ2に関するデータでは0.00078のカイ平方を得られる。このように、式27と実験データとの間が見事に一致していることから、L V E D Pと非侵襲的に測定可能な1種類の時間間隔との間の関係が明らかである。E IまたはT自体をL V E D Pに対してグラフ化すると、同様のS字状配分図が得られる。ただし、L V E D Pの関数としての差D I = T - E Iに対するカイ平方値は、いずれの数量単独に対してより小さくなる。普通2つの数量を差し引くと、その誤差は増加する。この場合、E IまたはT単独よりも(T - E I)を用いると、この誤差は実際のところ減少する。したがって、D IとL V E D Pとの間のS字状関係は、哺乳動物の血行動態における2パラメータ間の全く新しい関係を表している。

【0119】

好ましくは、上記S字状関係を用いて、L V E D Pがx 0付近であり、T - E Iがその漸近線の一方の近傍にない場合に、さらに良好な正確性を実現する。より好ましくは、L V E D Pを予測するための予測上有用な範囲の(T - E I)は、双方のブタ実験において7 ~ 11 mm H Gの間のL V E D Pである。興味深いことに、このS字状曲線における変曲点x 0は、ブタ1の場合9.40 ± 0.127であり、ブタ2の場合9.14 ± 0.286である。したがって、2匹のブタに関する値x 0は、実験誤差限度内では等しいものである。このことから、多数のブタについて実験すれば、数量x 0が急峻なベル形曲線を描くことが予想される。関連する従来技術で周知のように、ブタ実験による上記データは、ヒトから侵襲的に測定されるデータと非侵襲的に測定されるデータとの間に実質的に同様の相関関係を実証するための強固な根拠である。

【0120】

図24および図25に示したS字状関係をL V E D Pの予測用により有用とするため、T - E Iを好ましくは、L V E D Pに対して直線的または少なくとも単調に増加させ、漸近線を含めないようにする。これは、(T - E I)に積M A Y * (Q - A " m a x)を掛け合わせるにより行う。このときM A Pは平均動脈圧であり、(Q - A " m a x)はE K GのQ波と動脈圧の時間に対する二次導関数が最大値となる時間ポイントとの間の時間間隔である。この例では、動脈圧を大腿動脈で測定する。

【0121】

図26および図27はそれぞれ、ブタ1およびブタ2におけるL V E D Pに対する数量(T - E I) * M A P * (Q - A " m a x)を示している。ブタ1において、直線的相関係数Rは0.92586であり、ブタ2における直線的相関係数Rは0.8711である。

この数値から、直線的相関係数 R が 0.70677 であった $E I * M A P * (Q - A^{max})$ と $L V E D P$ との関係から大きく改良されたことがわかる。したがって、 $(T - E I) * M A P * (Q - A^{max})$ は、 $E I * M A P * (Q - A^{max})$ に対して改良された、 $L V E D P$ の非侵襲的測定相関物である。

【0122】

図26および図27に示された関係は完全に直線的になってはいない。図26には特に、やや指数関数的な成分が見られる。 $L V E D P$ の指数関数に対する $(T - E I) * M A P * (Q - A^{max})$ をグラフ化して、この指数関数的な特徴を図26に示すブタ1の結果から除外すると、図28に示すようなさらに良好な直線的相関係数 $R = 0.95702$ が得られる。同様に、 $exp L V E D P$ に対する $(T - E I) * M A P * (Q - A^{max})$ をグラフ化して、この指数関数的な特徴を図27に示すブタ2の結果から除外すると、図29に示すようなさらに改良された直線的相関係数 $R = 0.91297$ が得られる。より多くより良好なデータがあればより良好な相関関係が得られると考えられる。

10

【0123】

上述した相関関係だけでなく、非侵襲的に測定した心臓パラメータと通常通り侵襲的に測定される、または測定値を得るのが難しい他の心臓パラメータの間にも相関関係が形成されている。

【0124】

1) $S V R c$ と第2の複数の非侵襲的心臓パラメータとの間の相関関係
後負荷に対する別法による概算値が $S V R c$ である。 $S V R c$ は、駆出間隔 ($E I$) に対してのみ定義される体血管抵抗である。すなわち、流動抵抗が血行の細動脈レベルにおいて抵抗血管により呈される間隔である。これに対して、 $S V R$ は、心臓周期全体に対して定義される。 $S V$ を駆出間隔 $E I$ (単位: 秒) に対する拍出量 (単位: cc) としよう。するとオームの法則により次式が得られる。

20

【0125】

$$S V R c = M A P / [S V / E I] \quad \text{式 29}$$

上述のように、数量 $[S V / E I]$ は、ブタ1の場合には $R = 0.97997$ 、ブタ2の場合には $R = 0.95425$ として、 $exp(1 / Q - A^{max})$ と相当な直線的相関関係にある。そこで、式29の $[S V / E I]$ に $exp(1 / Q - A^{max})$ を代入すると、次式となる。

30

【0126】

$$S V R c = M A P / [exp(1 / Q - A^{max})] \quad \text{式 30}$$

このとき「 \quad 」は直線的比例関係を示している。

ただし、式30を後負荷の指標として用いるには、実際的な問題がある。分母が分子に対して小さくなると、商である $M A P / [exp(1 / Q - A^{max})]$ の確率的誤差が、 $(Q - A^{max})$ が大きくなる曲線の右側部分にて連続関数が導き出せないように拡大してしまう(つまり、 $(Q - A^{max})$ が大きくなり、 $exp(1 / Q - A^{max})$ が1に近づく)。この問題は、定数 K を分母に加えるだけで簡単に解決できる。 K は、分母「 $K + exp(1 / Q - A^{max})$ 」が、生理学的範囲全体について分子 $M A P$ と同程度の大きさとなるように十分に大きな数値でなければならない。そこで次式が得られる。

40

【0127】

$$S V R c = M A P / [K + exp(1 / Q - A^{max})] \quad \text{式 31}$$

$$S V R c = A 1 * M A P / [K + exp(1 / Q - A^{max})] + A 2 \quad \text{式 31 a}$$

このとき、 K 、 $A 1$ および $A 2$ は経験的比例定数である。 K の単位は $秒^{-1}$ であり、ブタ1の場合、 $K = 400 秒^{-1}$ であり、ブタ2の場合 $K = 70 秒^{-1}$ である。式31から、非侵襲的に測定した結果である $M A P$ および $Q - A^{max}$ から $S V R c$ を導けることがわかる。

【0128】

図30および図31は、基本的にブタ1およびブタ2に関してそれぞれ非侵襲的に導かれ

50

たSVRcであるMAP/[K+exp(1/Q-A"max)]に対して、侵襲的に測定したSVRcをグラフ化したものである。ブタ1およびブタ2に対する相関係数Rはそれぞれ0.959および0.9648である。上記相関関係は、SVRcが、どちらも患者を侵襲せずに測定されるMAPおよびQ-A"maxから導かれることを明確に立証している。

【0129】

本発明による第2の好適な実施形態における相関関係の実用性および有効性をさらに立証するため、3次元血行動態侵襲的ベクトル空間内のベクトル軌道を、非侵襲的空間内のベクトル軌道と比較する。侵襲的ベクトル空間を、図32、図34および図36に示し、非侵襲的ベクトル空間を図33、図35および図37に示す。図32および図33、図34および図35、図36および図37の各対は、侵襲的または非侵襲的に得られたベクトルで同じブタにおける同じイベントを示している。したがって、別の実施形態において、複数の侵襲的心臓アナログは、P、AおよびCのそれぞれ概算であるLVEDP、SVRcおよびdP/dtmaxとして表される。複数の侵襲的心臓アナログの中で、SVRcは式31aにより定義されたものである。

10

【0130】

図32および図33はブタ1に関する実験データを示している。図32において、侵襲の後負荷は、「y」軸にSVRc=MAP/[SV/EI]として表されている。これは、平均収縮期駆出速度で割った平均動脈圧である。図33において、非侵襲の後負荷は、「y」軸にSVRc=MAP/[K+exp(1/Q-A"max)]として表されている。図33にはまた、非侵襲的前負荷が[(T-EI)*MAP*(Q-A"max)]として表されている。図32と図33との間の相応関係は、当業者がみれば一目瞭然である。

20

【0131】

図34および図35は、ブタ2に関する実験データを示している。図34において、侵襲の後負荷は、「y」軸にSVRc=MAP/[SV/EI]として表されている。これは、平均収縮期駆出速度で割った平均動脈圧である。図35において、非侵襲の後負荷は、「y」軸にSVRc=MAP/[K+exp(1/Q-A"max)]として表されている。図35にはまた、非侵襲的前負荷が[(T-EI)*MAP*(Q-A"max)]として表されている。図34と図35との間の相応関係は、当業者がみれば一目瞭然である。

30

【0132】

図36および図37は、ブタ2に関する実験データを示している。図36において、侵襲の後負荷は、「y」軸にスワンガンツデータにより得られたSVRとして表されている。図37において、非侵襲の後負荷は、「y」軸にMAP*(Q-A"max)として表されている。これは、SVRの非侵襲的アナログである。非侵襲的前負荷は、[(T-EI)*MAP*(Q-A"max)]として表されている。図36と図37との間の相応関係は、当業者がみれば一目瞭然である。

【0133】

2) 左心室虚血に対する改良型指標

40

拡張期充満間隔に対する左心室の平均コンプライアンスCPは、次式で表される。

$$CP = V / P \quad \text{式 3 2}$$

このとき、Vは拍出量SVである。安定状態では、左心室を充満させる血液量は、左心室から出る血液量と等しいが、上述したように、SV=EI*exp(1/Q-A"max)であるため、式32の分子であるVにSVを代入する。拡張期におけるPは、左心室拡張末期圧(LVEDP)から等容性弛緩末期におけるLV圧(Peivr)を差し引いた値である。したがって、P=LVEDP-Peivrとなる。Peivrが常に極小さな数またはゼロに近い数となるため、事実上、これを無視することができる。Peivrをゼロに近い数とし、式32について、VにEI*exp(1/Q-A"max)を、Pに(T-EI)*MAP*(Q-A"max)を代入すると、次式が得られる

50

。

【0134】

$CP = [EI * \exp(1/Q - A^{max})] / [(T - EI) * MAP * (Q - A^{max})]$ 式33

項を入れ替えると、次式となる。

$CP = [EI / (T - EI)] * [\exp(1/Q - A^{max}) / (MAP * Q - A^{max})]$ 式34

または

$CP = A3 * [EI / (T - EI)] * [\exp(1/Q - A^{max}) / (MAP * Q - A^{max})] + A4$ 式34a

このとき、A3およびA4を経験的比例定数とする。

【0135】

虚血イベントでは、平均コンプライアンスCP値の急激な低下が起こるはずであり、その後、2-D超音波心臓検査で局所壁部運動異常が始まり、これがEKGでS-T部分の変化の開始となって現れる。平均コンプライアンスCPのこのような診断上の特徴により、非侵襲的左心室拡張期のコンプライアンス測定値は、虚血検出および治療の有効性モニタ用に現在利用可能な診断機器のいずれよりも格段に優れ、感応度が高いものとなる。したがって、本発明による虚血イベントを予測する好適な方法は、T、EI、MAPおよびQ - A^{max}を測定することにより、現在利用可能な他のモニタより格段に早く虚血イベントを検出する。さらに、別の態様において、本発明は、T、EI、MAP、Q - D^(t)maxおよびQ - A^{max}などの複数の所定の非侵襲的に測定したパラメータから少なくとも1つの臨床上有用な心臓パラメータまたは侵襲的心臓アナログを導く方法、系および相関関係を提供する。臨床上有用な心臓パラメータの例として、虚血イベントの予測に有用なCPと、患者の心臓状態をモニタしたり、ドブタミン、ニトログリセリン、フェニレフリン、輸液、利尿薬、昇圧薬、後負荷軽減剤、麻酔薬、変力作用および陰性変力作用などの心臓用薬剤の必要性を決定したりするために有用なP、A、C、これらのアナログ、およびこれらの概算値が挙げられる。

【0136】

本願発明者は、本発明による $[EI / (T - EI)] * [\exp(1/Q - A^{max}) / (MAP * Q - A^{max})]$ の予測可能性を特定の理論に限定したいわけではないが、虚血イベントを検出するために実現可能な方法を以下に説明する。急性虚血イベントは通常、心臓機能パラメータ1つのみに現れるものではなく、急速に出現するゲシュタルト的性質の事象で、心拍数、前負荷、後負荷および収縮性を含む4種類のパラメータすべてに、特徴的な方法で特徴的な時間的経過をかけて影響を与えるものである。虚血イベントが発生すると、心筋の酸素需要量が供給量を超える。こうなると、グルコース基質の酸化用に酸素を必要とする呼吸酵素により生成されるATPが十分でなくなる。不十分なATPは、筋肉の収縮によりアクチンとミオシンの間に形成された架橋を分解するために必要である。筋肉の弛緩は、エネルギーおよび酸素を必要とするプロセスである。十分な酸素がなければ、アクチンとミオシンの間に形成された架橋は拡張期末期まで分解されない。分解されずに架橋が残ると、左心室の筋肉は充満期中に硬直する。言い換えれば、左心室拡張期のコンプライアンスが低下する。

【0137】

虚血イベントに付随して、収縮性には疾病が発生する。虚血イベントと同時に拍出量および心送血量が低下する。生体が、平滑筋型細動脈を選択的に狭窄することにより体血管抵抗(SVR)を上昇させて、同調神経信号に反応するにつれて、後負荷が増加する。このSVRの上昇は、心送血量が低下して、生死にかかわる終末器官における灌流圧が低下することにより部分的に補償される。すぐには生死にかかわらない腸、肝臓および筋肉などの系への血流を血管狭窄させてSVRを広範に上昇させることにより、低下してますます不足している広範な心送血量のより多くを、脳、心臓および肺へと短絡させることができる。すばやく、前負荷が増加することにより、心筋のスターリング機構が作動して拍出量

10

20

30

40

50

を増加させることにより、拍出量の減少を補償する。前負荷の増加は、収縮性の低下により、さらにわずかな左心室拡張末期容積が心拍毎に駆出され、拡張期充満と合わせて左心室内に血液が累積してLVEDPが増加するためである。この拡張期充満における左心室の膨張こそが、前負荷における増加の意味するところである。虚血イベント発生時には、LVEDPの割当て分の増加、SVRの増加、収縮性の低下がほぼ同時に起こる。

【0138】

ここで、式34を参照すると、右辺の項には分子として、収縮性に比例する $\exp(1/(Q - A''_{max}))$ が含まれている。したがって、コンプライアンスCPが急激に低下すれば、式34から、収縮性も直線的に低下することがわかる。式34の右辺の項にはまた、前負荷に比例する $[(T - EI) * MAP * (Q - A''_{max})]$ が分母として含まれている。したがって、式34により、コンプライアンスCPは前負荷と逆に変化することがわかる。コンプライアンスCPが虚血により急激に低下すれば、前負荷は逆に増加する。式34の右辺の項にはまた、 $(1/SVR_c)$ に比例する $[\exp(1/(Q - A''_{max})) / MAP]$ が含まれている。したがって、式34により、SVR_cが拡張期コンプライアンスCPと逆に変化することがわかる。コンプライアンスCPが虚血により急激に低下すれば、SVR_cは増加する。しかし、LVコンプライアンスの突然の減少イベント発生時における、式34で説明されるLVEDP、 dP/dt_{max} およびSVR_cのこうした変化は、虚血イベントで発生する前負荷、後負荷および収縮性において割当てられた変化そのものである。要約すると、左心室のコンプライアンスCPが虚血により突然低下すると、その結果、LVEDPが増加し、SVRが増加し、収縮性が突然低下する。これは周知の生理学的知識と一致している。

【0139】

ここで重要なことは、この具体的生理学的知識の1つを、平均拡張期コンプライアンスCPの定義と、平均拡張期コンプライアンスと複数の所定の非侵襲的心臓パラメータとの関係を示す式34とによる純粋に論理的な結果であることが判明したことである。そしてこの非侵襲的パラメータが、非侵襲的血行動態ベクトル空間「N」内のポイントの位置を決定するのである。

【0140】

非侵襲的に測定され、リアルタイムに算出および表示される、心臓の虚血に対する指標を見出す課題に対するもう1つの手法は、以下の通りである。互いに直交している3つの変数のベクトル関数を以下のように定義する。

【0141】

$X_i = \{ LVEDP, SVR_c, 1 / (In(dP/dt_{max})) \}$ 式36

次に、上記ベクトルをその非侵襲的相関物で表す。

$X_n = \{ [(T - EI) * MAP * (Q - A''_{max})] ; [MAP / (K + \exp(1/(Q - A''_{max})))], (Q - A''_{max}) \}$ 式37

次に、上記ベクトルのノルム、つまり、ベクトルとベクトルとの内積の平方根を見出す。これにより、虚血関数「I」が得られる。「I」は、虚血出現時に突然増加し、次式で表される。

$I = \{ (T - EI)^2 * MAP^2 * (Q - A''_{max})^2 + MAP^2 / \{ K + \exp(1/(Q - A''_{max})) \}^2 + (Q - A''_{max})^2 \}^{1/2}$ 式38

【0142】

以上、本発明の好適な実施形態と考えられる内容を記載してきた。当業者であれば、本発明の趣旨を逸脱することなく、上記内容に他の、またはさらなる変更および修正をさまざまに加えられることは明白であろう。本発明は、本発明の真の範囲に当てはまるこうした変更および修正を含めたすべてを請求するものである。

【図面の簡単な説明】

【0143】

【図1】本発明による、患者の心臓パラメータを非侵襲的にモニタするための装置の好適な一実施形態を例示する図である。

10

20

30

40

50

【図 2】本発明による、血行動態の状態を示すディスプレイの第 1 の実施形態を例示する図である。

【図 3 A】本発明による、血行動態の状態を示すディスプレイの第 2 の実施形態を例示する図である。

【図 3 B】本発明による、血行動態の状態を示すディスプレイの第 3 の実施形態を例示する図である。

【図 4 A】本発明による、遠隔医療を実施するための系の好適な第 1 の実施形態を例示する図である。

【図 4 B】本発明による、遠隔医療を実施するための系の好適な第 2 の実施形態を例示する図である。

【図 5】本発明の第 1 の実施形態による、第 1 の被験体の侵襲的血行動態ベクトル空間を例示するグラフである。

【図 6】本発明の第 1 の実施形態による、第 1 の被験体の非侵襲的血行動態ベクトル空間を例示するグラフである。

【図 7】本発明の第 1 の実施形態による、第 2 の被験体の侵襲的血行動態ベクトル空間を例示するグラフである。

【図 8】本発明の第 1 の実施形態による、第 2 の被験体の非侵襲的血行動態ベクトル空間を例示するグラフである。

【図 9】本発明の第 1 の実施形態により、第 1 の被験体における $(Q - A^{max})$ 間隔と $(Q - A)$ 間隔との関係を例示するグラフである。

【図 10】本発明の第 1 の実施形態により、第 1 の被験体における、 $E - M$ 間隔の関数としての左心室駆出間隔平均流出速度を例示するグラフである。

【図 11】本発明の第 1 の実施形態により、第 2 の被験体における、 $E - M$ 間隔の関数としての左心室駆出間隔平均流出速度を例示するグラフである。

【図 12】本発明の第 1 の実施形態により、第 1 の被験体における、駆出間隔および $E - M$ 間隔の関数としての拍出量を例示するグラフである。

【図 13】本発明の第 1 の実施形態により、第 2 の被験体における、駆出間隔および $E - M$ 間隔の関数としての拍出量を例示するグラフである。

【図 14】本発明の第 1 の実施形態により、第 1 の被験体における、平均収縮期流出速度と収縮性との関係を例示するグラフである。

【図 15】本発明の第 1 の実施形態により、第 2 の被験体における、平均収縮期流出速度と収縮性との関係を例示するグラフである。

【図 16】本発明の第 1 の実施形態により、第 1 の被験体の $1 / (Q - A^{max})$ を例示するグラフである。

【図 17】本発明の第 1 の実施形態により、第 2 の被験体の $1 / (Q - A^{max})$ を例示するグラフである。

【図 18】本発明の第 1 の実施形態により、第 1 の被験体における、左心室拡張末期圧の関数としての $[(\text{駆出間隔}) * (\text{平均動脈圧}) * (Q - A^{max})]$ を例示するグラフである。

【図 19】本発明の第 1 の実施形態により、第 2 の被験体 (実験 5 ~ 15) における、左心室拡張末期圧の関数としての $[(\text{駆出間隔}) * (\text{平均動脈圧}) * (Q - A^{max})]$ を例示するグラフである。

【図 20】本発明の第 1 の実施形態により、第 2 の被験体 (実験 1 ~ 4) における、左心室拡張末期圧の関数としての $[(\text{駆出間隔}) * (\text{平均動脈圧}) * (Q - A^{max})]$ を例示するグラフである。

【図 21】本発明の第 1 の実施形態により、第 2 の被験体 (実験すべて) における、左心室拡張末期圧の関数としての $[(\text{駆出間隔}) * (\text{平均動脈圧}) * (Q - A^{max})]$ を例示するグラフである。

【図 22】本発明の第 1 の実施形態により、第 1 の被験体における、体血管抵抗の関数としての $[(\text{平均動脈圧}) * (Q - A^{max})]$ を例示するグラフである。

10

20

30

40

50

【図23】本発明の第1の実施形態により、第2の被験体における、体血管抵抗の関数としての $[(平均動脈圧) * (Q - A''_{max})]$ を例示するグラフである。

【図24】本発明の第2の実施形態により、第1の被験体における、充満期間隔 $(T - EI)$ と $LVEDP$ とのS字状関係を例示するグラフである。

【図25】本発明の第2の実施形態により、第2の被験体における、充満期間隔 $(T - EI)$ と $LVEDP$ とのS字状関係を例示するグラフである。

【図26】本発明の第2の実施形態により、第1の被験体の $LVEDP$ を、周期、 EI 、 MAP_c および $Q - A''_{max}$ を用いて例示するグラフである。

【図27】本発明の第2の実施形態により、第2の被験体の $LVEDP$ を、周期、 EI 、 MAP_c および $Q - A''_{max}$ を用いて例示するグラフである。

【図28】本発明の第2の実施形態により、第1の被験体における、 $(T - EI) * MAP * (Q - A''_{max})$ と $exp(LVEDP)$ との間の直線的関係を例示するグラフである。

【図29】本発明の第2の実施形態により、第2の被験体における、 $(T - EI) * MAP * (Q - A''_{max})$ と $exp(LVEDP)$ との間の直線状関係を例示するグラフである。

【図30】本発明の第2の実施形態により、第1の被験体の SVR_c を、 MAP_c および $Q - A''_{max}$ を用いて例示するグラフである。

【図31】本発明の第2の実施形態により、第2の被験体の SVR_c を、 MAP_c および $Q - A''_{max}$ を用いて例示するグラフである。

【図32】本発明の第2の実施形態による、第1の被験体の侵襲的血行動態ベクトル空間を例示するグラフである。

【図33】本発明の第2の実施形態による、第1の被験体の非侵襲的血行動態ベクトル空間を例示するグラフである。

【図34】本発明の第2の実施形態による、第2の被験体の侵襲的血行動態ベクトル空間に対する第1の実施形態を例示するグラフである。

【図35】本発明の第2の実施形態による、第2の被験体の非侵襲的血行動態ベクトル空間に対する第1の実施形態を例示するグラフである。

【図36】本発明の第2の実施形態による、第2の被験体の侵襲的血行動態ベクトル空間に対する第2の実施形態を例示するグラフである。

【図37】本発明の第2の実施形態による、第2の被験体の非侵襲的血行動態ベクトル空間に対する第2の実施形態を例示するグラフである。

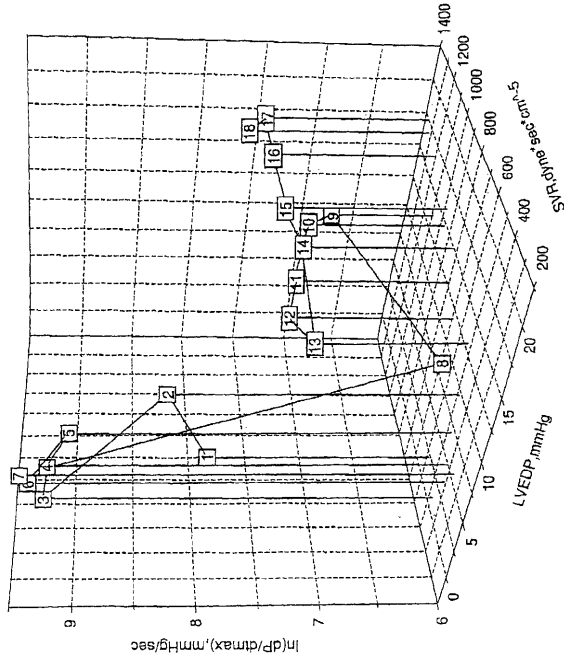
10

20

30

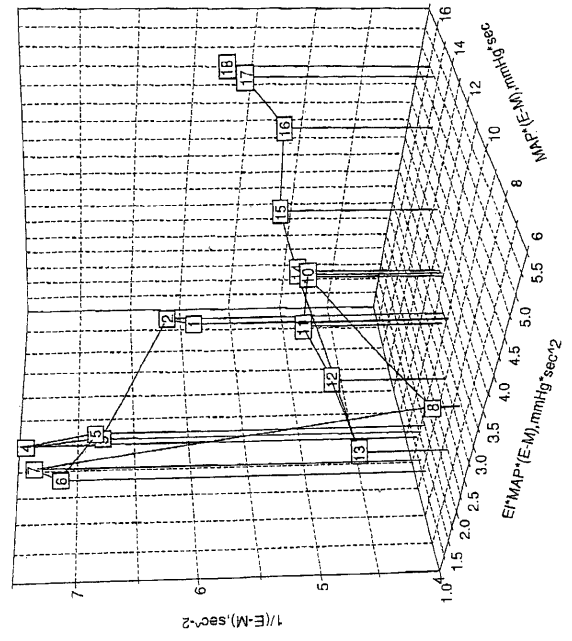
【 図 5 】

プラタ1に関する侵襲的血管動態ベクトル空間H'



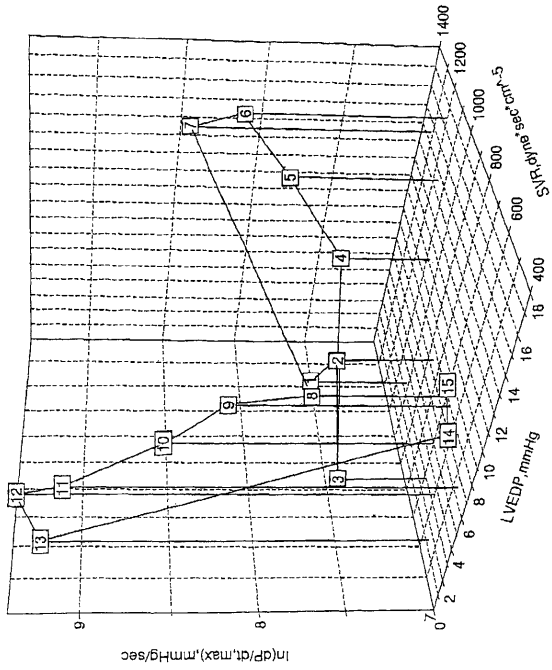
【 図 6 】

プラタ1に関する非侵襲的血管動態ベクトル空間N



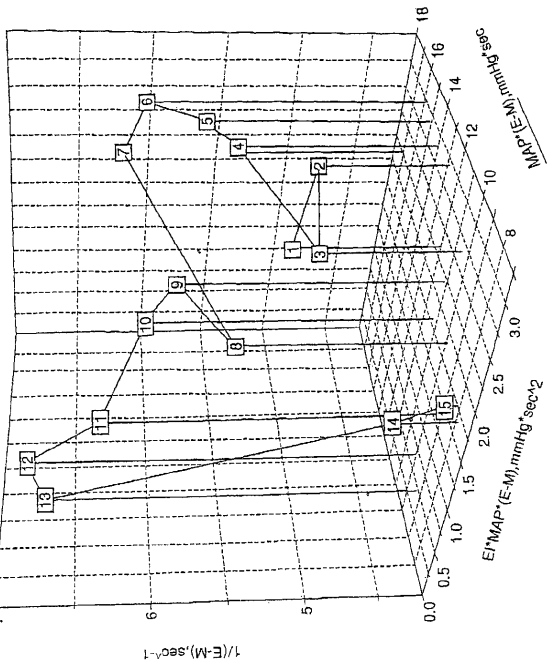
【 図 7 】

プラタ2に関する侵襲的血管動態ベクトル空間H'



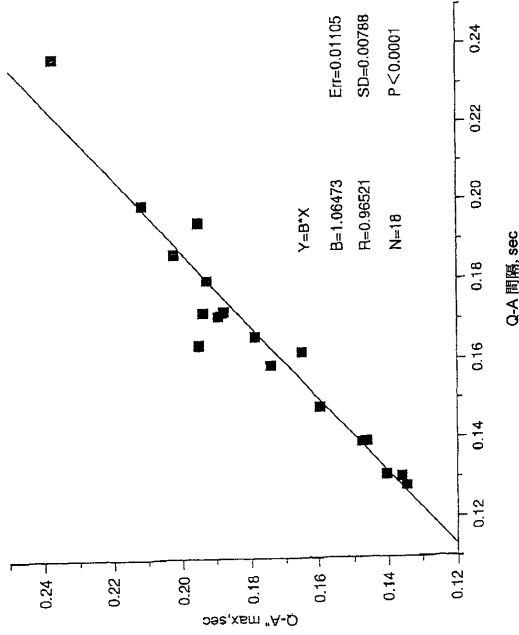
【 図 8 】

プラタ2に関する非侵襲的血管動態ベクトル空間N



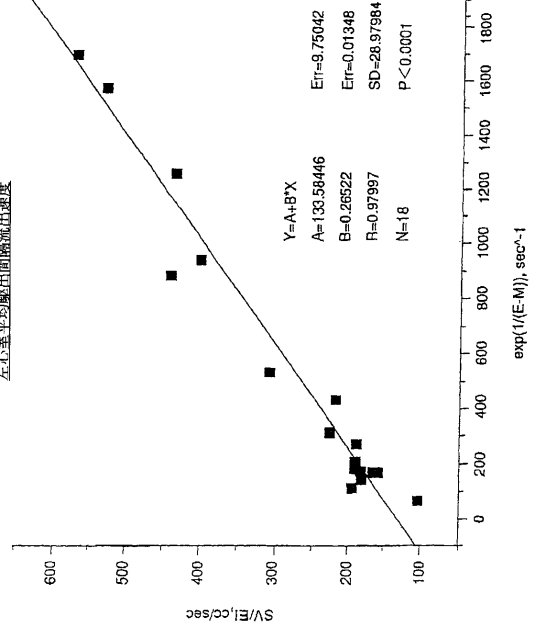
【 図 9 】

ブタ1に関する(Q-A' max)間隔対(Q-A)間隔の関係
(Q-A' max)及び(Q-A)ともに(E-M)間隔の例である



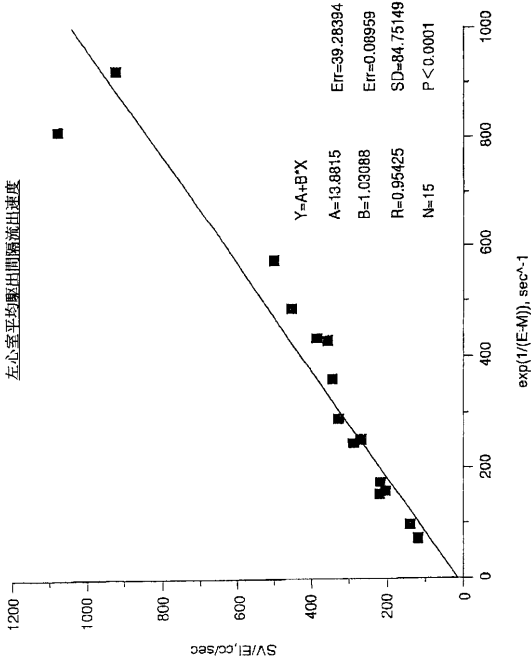
【 図 10 】

ブタ1に関するE-M間隔の関数としての
左心室平均駆出間隔流出速度



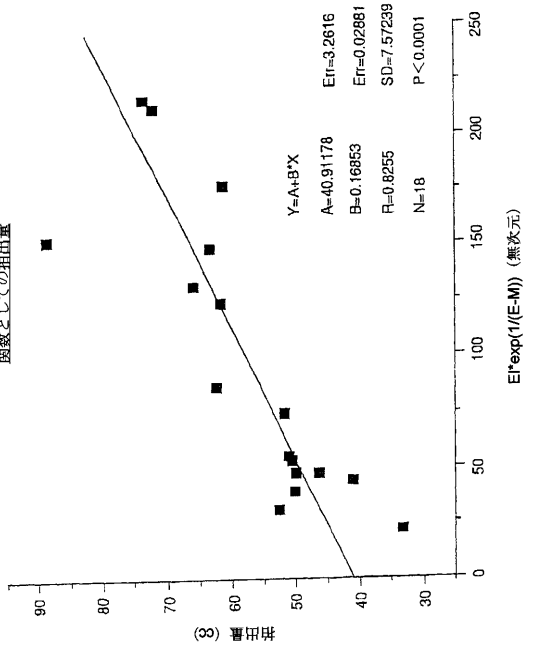
【 図 11 】

ブタ2に関するE-M間隔の関数としての
左心室平均駆出間隔流出速度



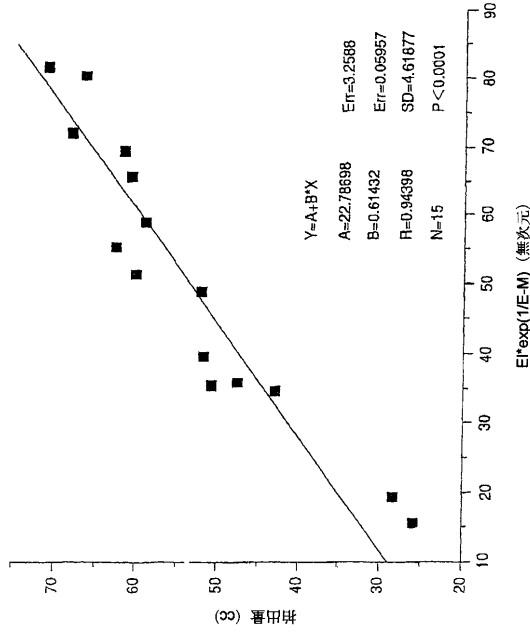
【 図 12 】

ブタ1に関する駆出間隔およびE-M間隔の
関数としての排出量



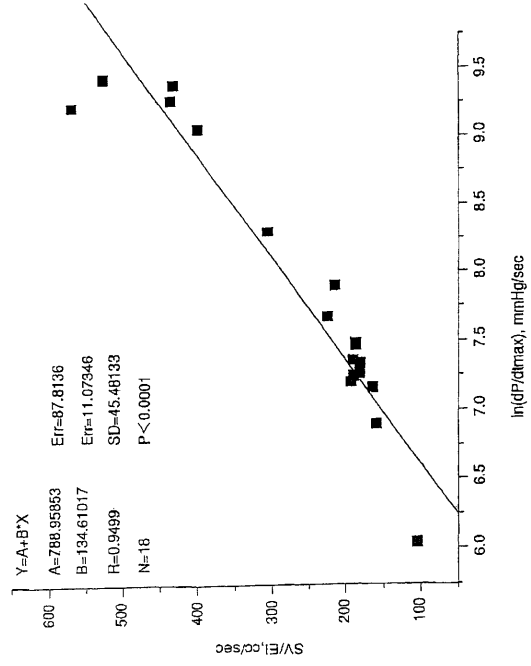
【 図 1 3 】

プラタ2に関する駆出面積およびE-M間隔の
関数としての拍出量



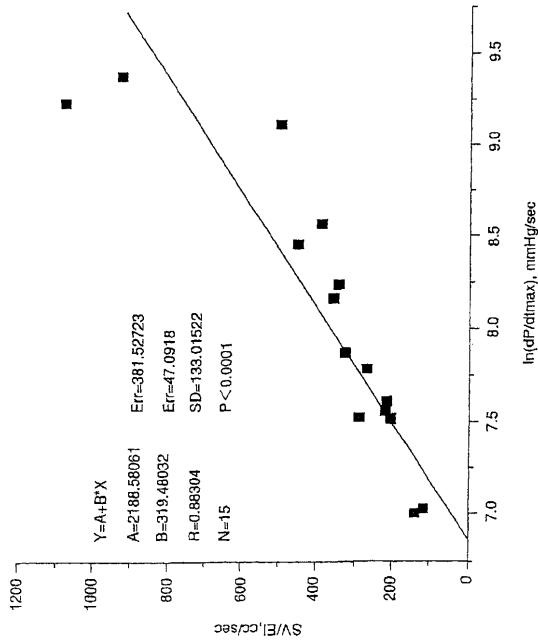
【 図 1 4 】

プラタ1に関する 平均収縮期流出速度 対 収縮性



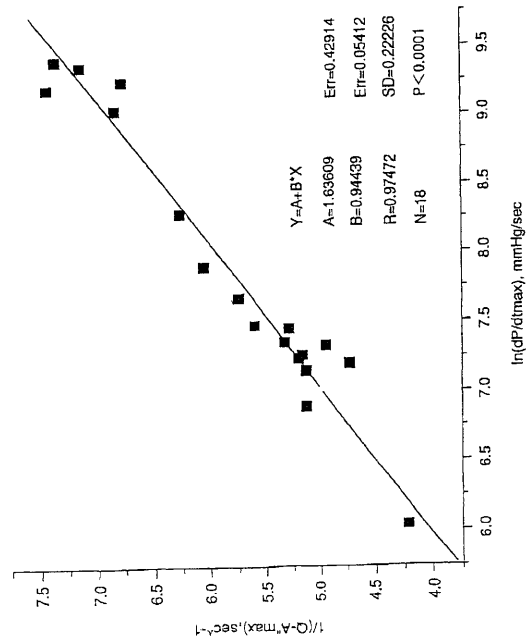
【 図 1 5 】

プラタ2に関する 平均収縮期流出速度 対 収縮性



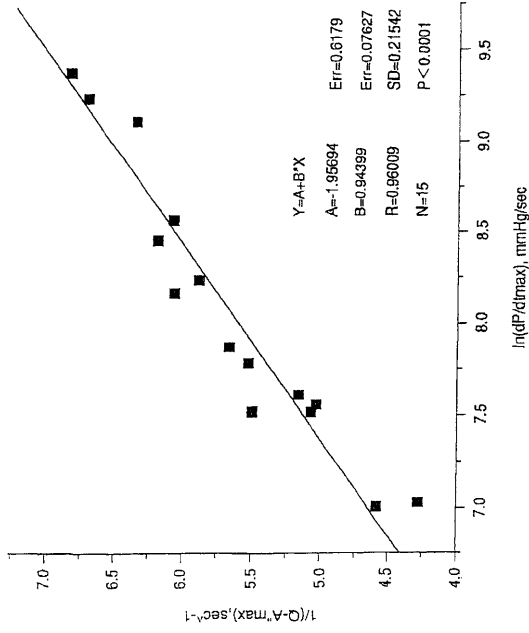
【 図 1 6 】

プラタ1に関する収縮性の関数としての1/(Q-A' max)



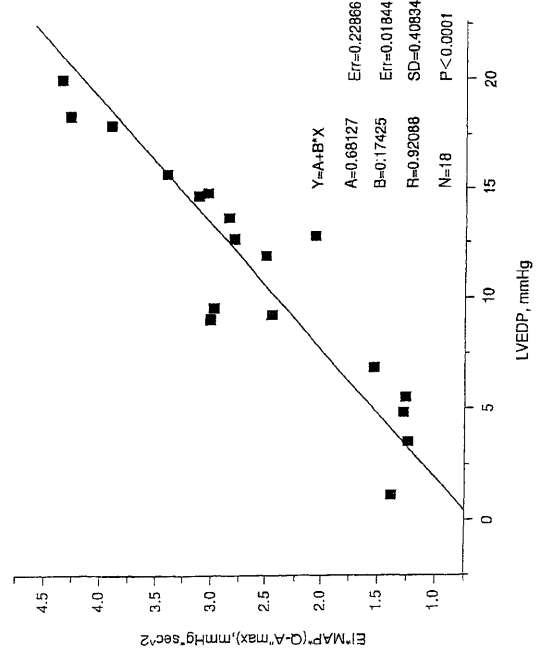
【 17 】

プラタ2に関する収縮性の関数としての $1/(Q-A^*)_{max}$



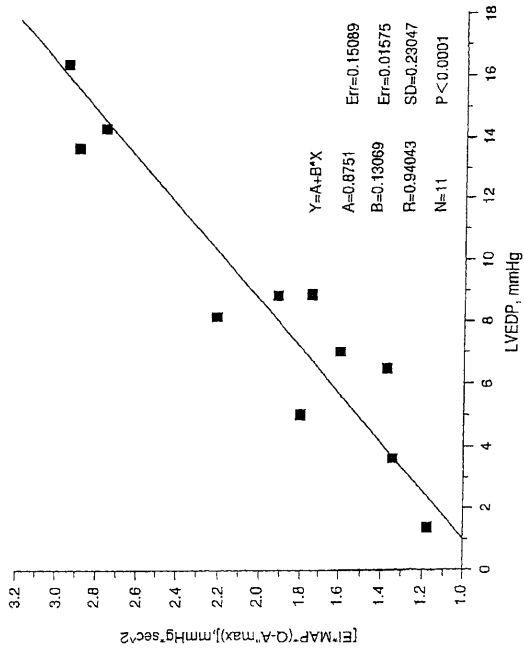
【 18 】

プラタ1に関する左心室拡張末期期圧の関数としての $[E]^{MAP} \cdot (Q-A^*)_{max} \cdot [平均動脈圧] \cdot (Q-A^*)_{max}$



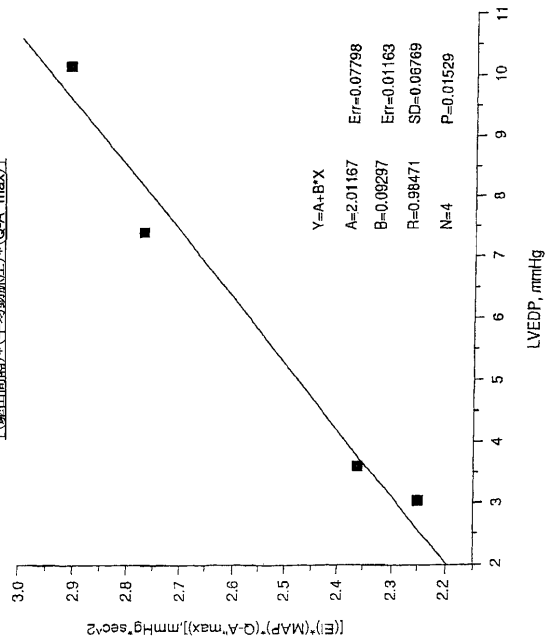
【 19 】

プラタ2に関する実験5～実験1.5
左心室拡張末期期圧の関数としての $[E]^{MAP} \cdot (Q-A^*)_{max} \cdot [平均動脈圧] \cdot (Q-A^*)_{max}$



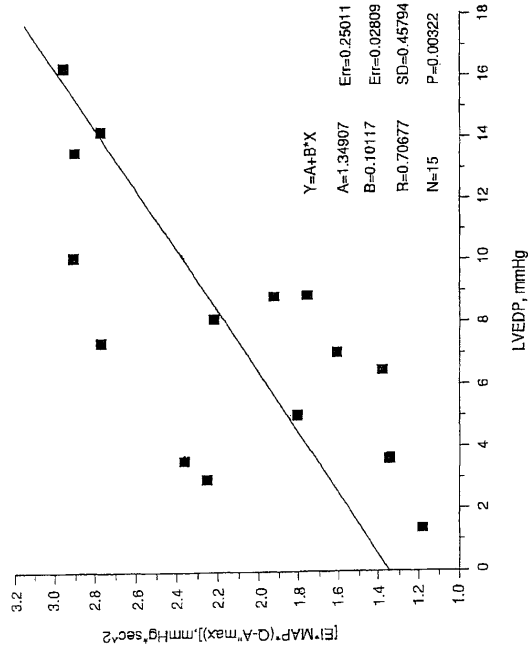
【 20 】

プラタ2に関する左心室拡張末期期圧の関数としての $[E]^{MAP} \cdot (Q-A^*)_{max} \cdot [平均動脈圧] \cdot (Q-A^*)_{max}$



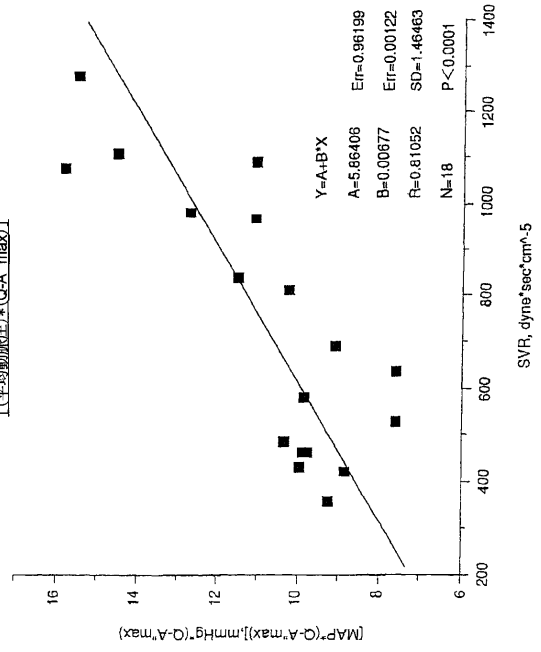
【 図 2 1 】

プタ2に関する左心室拡張末期圧の関数としての
[(駆出期間)*(平均動脈圧)*(Q-A" max)]



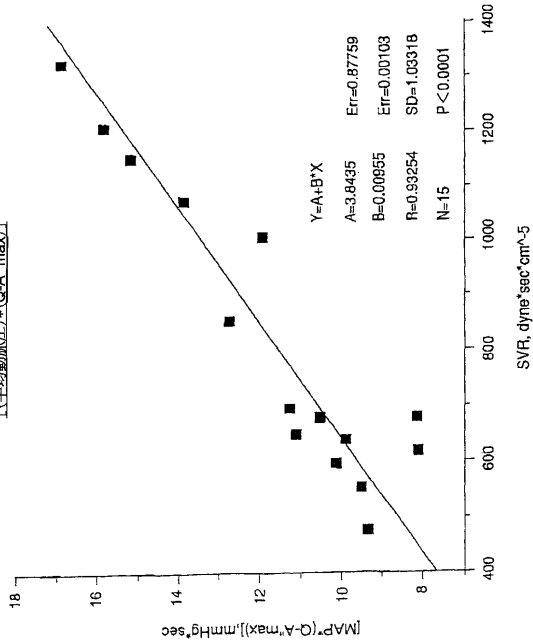
【 図 2 2 】

プタ1に関する全身血管抵抗の関数としての
[(平均動脈圧)*(Q-A" max)]



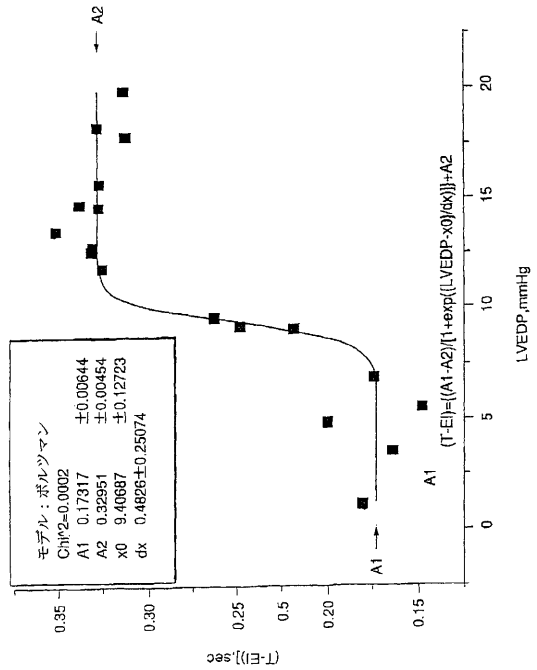
【 図 2 3 】

プタ2に関する全身血管抵抗の関数としての
[(平均動脈圧)*(Q-A" max)]



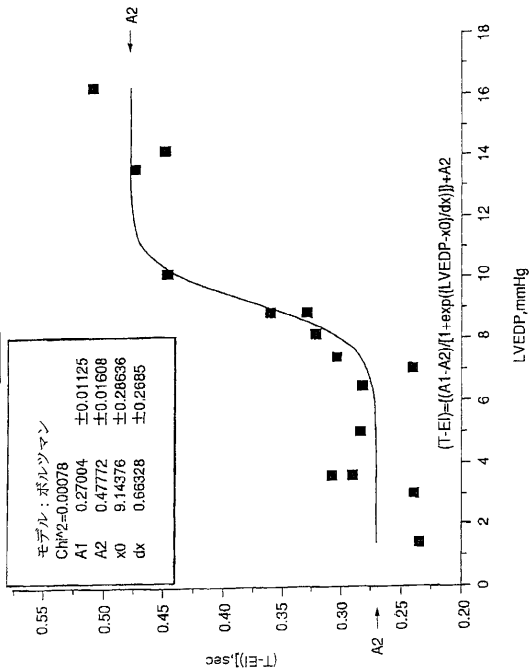
【 図 2 4 】

プタ1に関する赤血細胞間隙(EI)と
LVEDPとの間のS字状関係



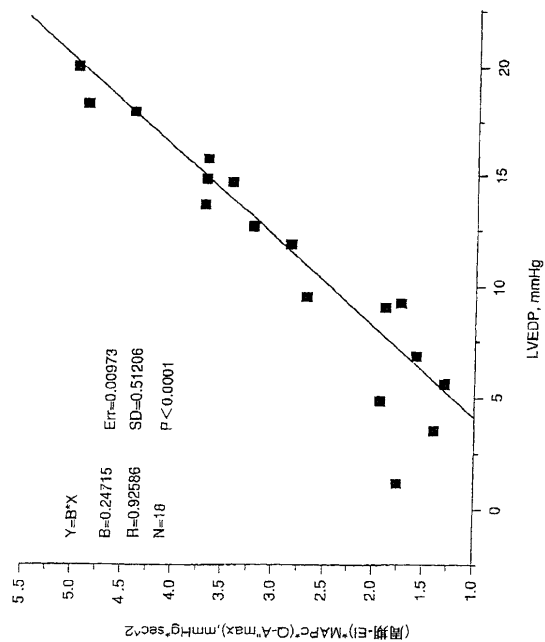
【 25 】

ズタ2に関する赤遣期間(T-E)と LVEDPとの間のS字状関係



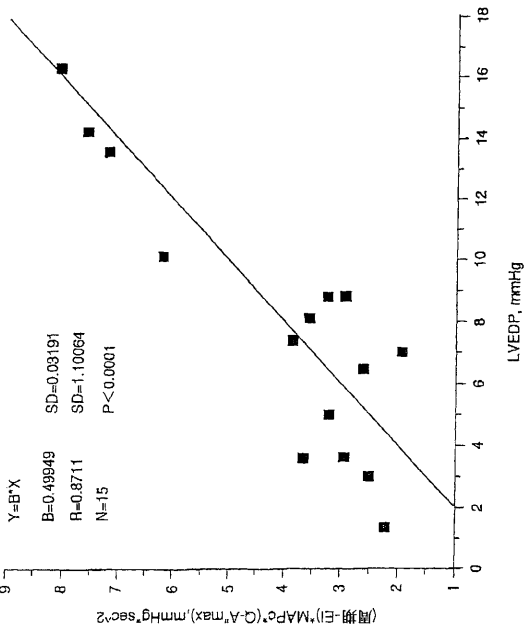
【 26 】

ズタ1に関する 周期、EI、MAPcおよびQ-A" maxによる LVEDP



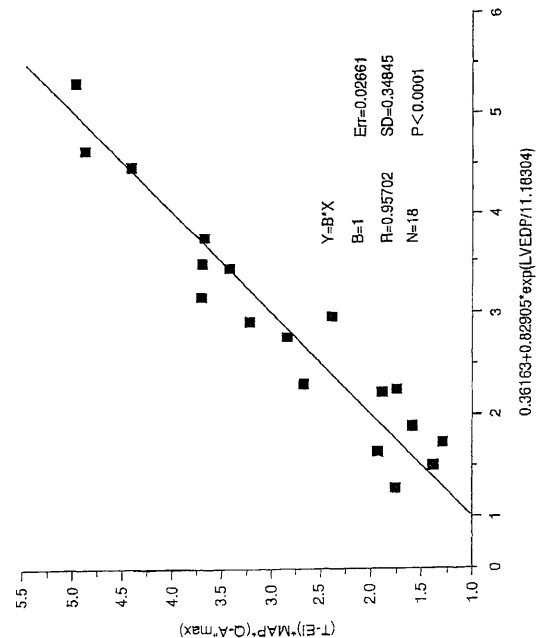
【 27 】

周期、EI、MAPcおよびQ-A" maxによる LVEDP

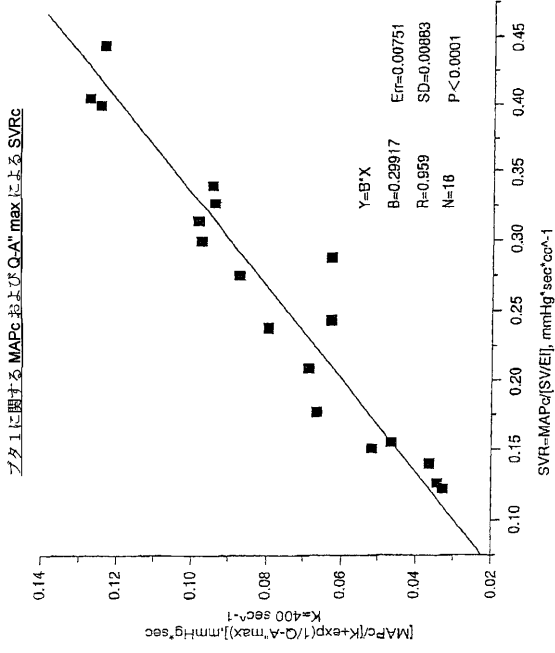


【 28 】

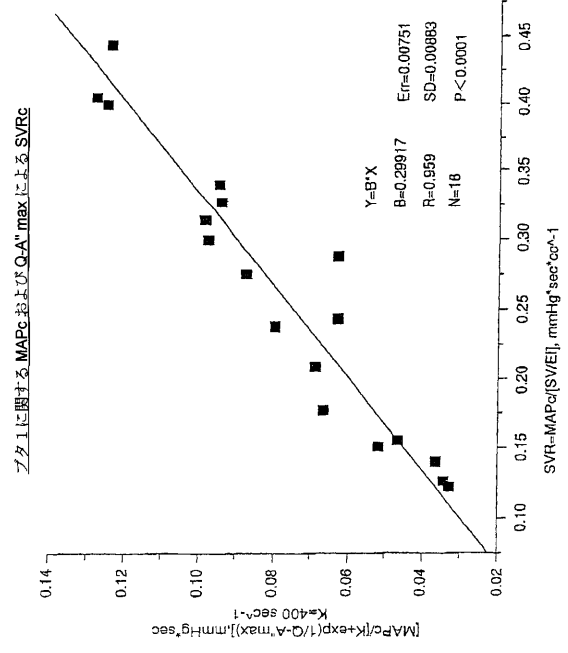
ズタ1に関する(T-E)*MAP*(Q-A" max)対 exp(LVEDP)



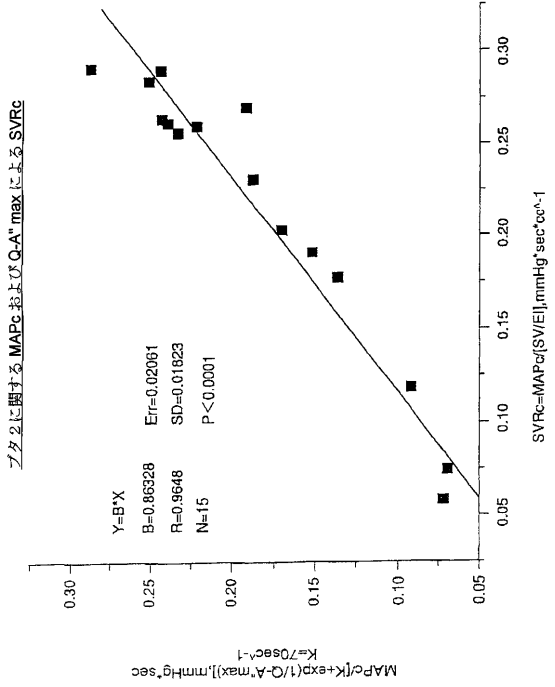
【 図 2 9 】



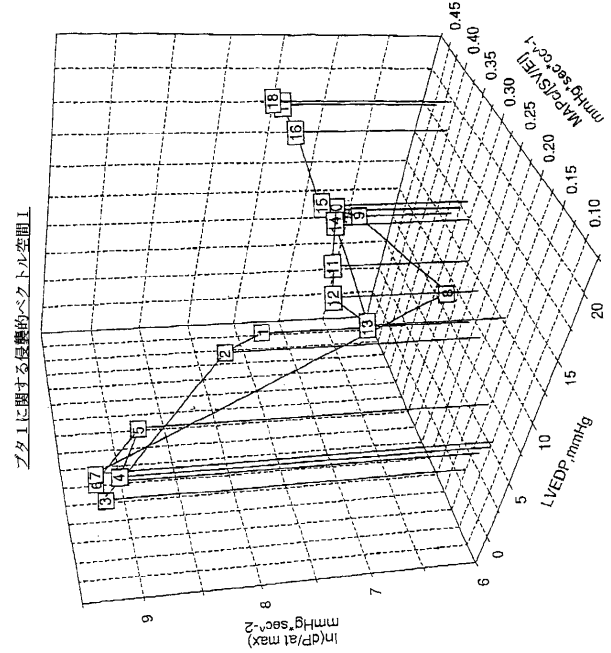
【 図 3 0 】



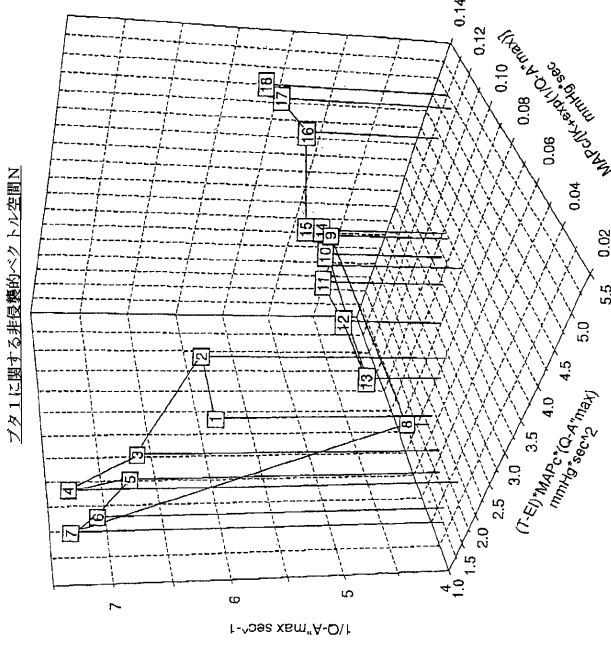
【 図 3 1 】



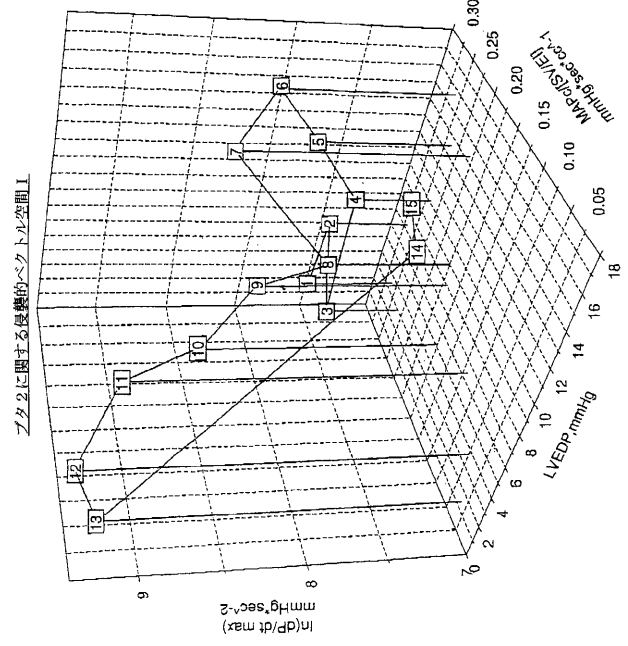
【 図 3 2 】



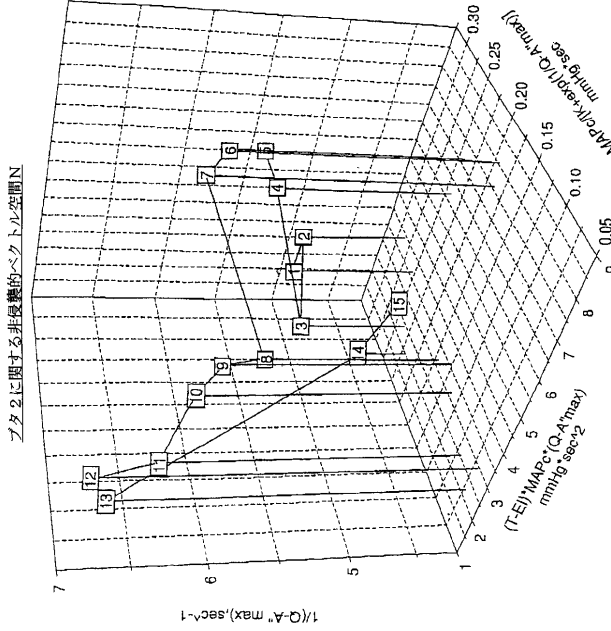
【 図 3 3 】



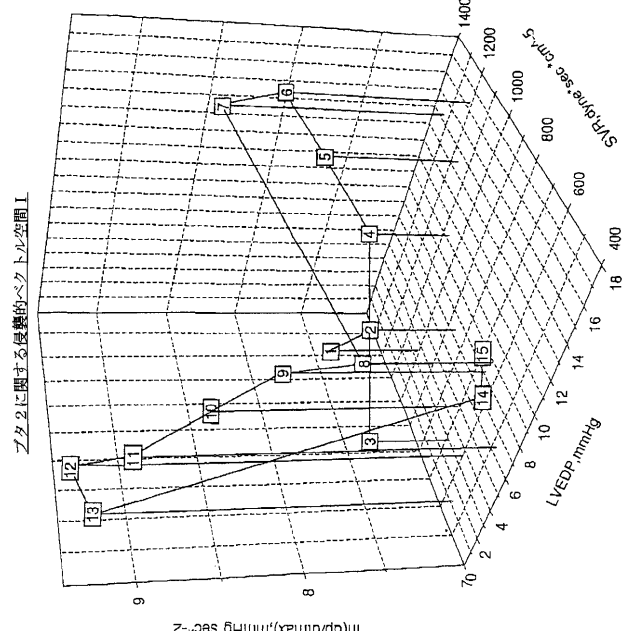
【 図 3 4 】



【 図 3 5 】

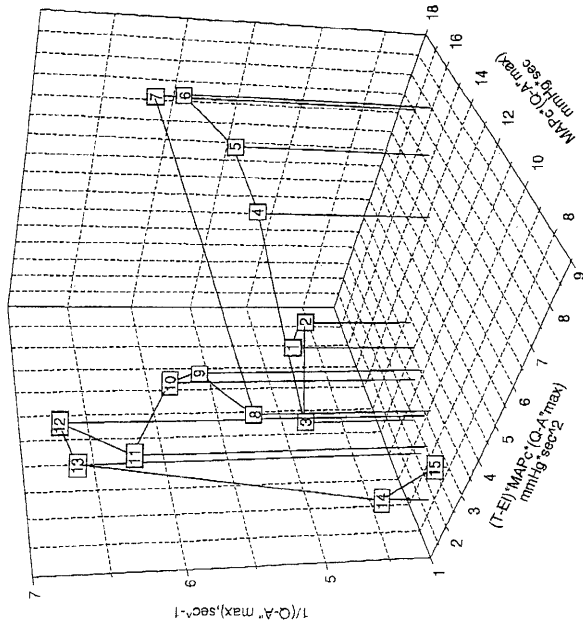


【 図 3 6 】



【 図 37 】

ブタ2に関する非母線ベクトル空間N



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 May 2003 (08.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/037181 A2

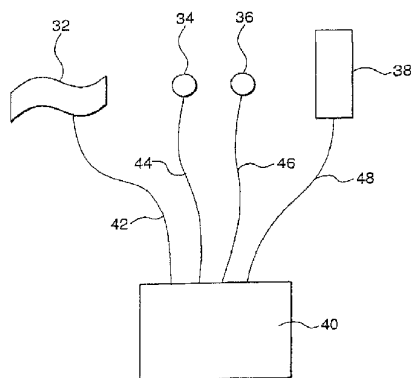
- (51) International Patent Classification: A61B 5/029
- (21) International Application Number: PCT/US02/36422
- (22) International Filing Date: 31 October 2002 (31.10.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/999,125 31 October 2001 (31.10.2001) US
- (71) Applicant and
(72) Inventor: HIRSH, Robert, Alan [US/US]; 208 Sycamore Avenue, Merion Station, PA 19066-1529 (US).
- (74) Agents: YOSHIDA, Ken, I. et al.; Knoble & Yoshida, LLC, Eight Penn Center, Suite 1350, 1628 John F. Kennedy Blvd., Philadelphia, PA 19103 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GU, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: NON-INVASIVE METHOD AND DEVICE TO MONITOR CARDIAC PARAMETERS



WO 03/037181 A2



30 (57) Abstract: A method of and a device for non-invasively measuring the hemodynamic state of a subject or a human patient involve steps and units of non-invasively measuring cardiac cycle period, electrical-mechanical interval, mean arterial pressure, and ejection interval and converting the measured electrical-mechanical interval, mean arterial pressure and ejection interval into the cardiac parameters such as Preload, Afterload and Contractility, which are the common cardiac parameters used by an anesthesiologist. The converted hemodynamic state of a patient is displayed on a screen as a three-dimensional vector with each of its three coordinates respectively representing Preload, Afterload and Contractility. Therefore, a medical practitioner looks at the screen and quickly obtains the important and necessary information.

WO 03/037181 A2 

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/037181

PCT/US02/36422

1

NON-INVASIVE METHOD AND DEVICE TO MONITOR CARDIAC
PARAMETERS

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 1. Field of the Invention

The present invention relates to a non-invasive method and device to monitor cardiac parameters.

2. Description of the Prior Art

10 At the present time anesthetics, (drugs which induce loss of sensation) are often used for surgical operations. A general anesthetic generally causes a progressive depression of the central nervous system and induces the patient to lose consciousness. In contrast, a local anesthetic affects sensation at the region where it is applied.

15 Generally, prior to the operation, the patient is anesthetized by a specialized medical practitioner ("anesthesiologist") who administers one or more volatile liquids or gases such as nitrous oxide, halothane, isoflurane, sevoflurane, desflurane, and etc. Alternatively, non-volatile sedative-hypnotic drugs such as pentothal, propofol, and etomidate may be administered by injection or intravenous infusion. Opioid analgesics like morphine, fentanyl, or sufentanil may likewise be administered by
20 injection or infusion, to relieve pain by raising the pain sensation threshold.

Some of the objectives of a correctly administered general anesthetic are as follows: Firstly, the patient should be sufficiently anesthetized so that his/her movements are blocked. If the patient's movements are not sufficiently blocked, the patient may begin to "twitch" (involuntary muscle reflexes) during the operation,
25 which may move or disturb the operating field that is an area being operated. Such blockage of movement occurs with a paralysis of the central nervous system after the sensory cortex is suppressed. The paralysis sequentially affects the basal ganglia, the cerebellum and then the spinal cord. The medulla, which controls respiratory, cardiac and vasomotor centers, is depressed by the anesthetic in a dose dependent fashion.
30 When respiration is completely depressed by the anesthetic, it must be performed for the patient by the anesthesiologist, using either a rubber bag, or automatic ventilator.

WO 03/037181

PCT/US02/36422

2

Secondly, the patient should be sufficiently unconscious so as to feel no pain and be unaware of the operation. Patients have sued for medical malpractice because they felt pain during the operation or were aware of the surgical procedure. Once unconsciousness has been achieved, powerful depolarizing and non-depolarizing muscle relaxant drugs can be given to assure a quiescent undisturbed operating field for the surgeon.

Thirdly, the anesthesia should not be administered in an amount so as to lower blood pressure to the point where blood flow to the brain may be reduced to a dangerous extent to cause cerebral ischemia and hypoxia. The dangerous extent is generally below 50 mm Hg for mean arterial pressure (MAP). For example, if the blood pressure is too low for over 10 minutes, the patient may not regain consciousness. This critical pressure will vary with the patient's medical condition. In patients with hypertension, for example, the critical pressure below which injury can occur, is elevated.

A skilled anesthesiologist may monitor the vital signals such as breathing, heart rate, and blood pressure of the patient to determine if more or less anesthetic is required. Often, the anesthesiologist looks into the patient's eyes to determine the extent of the dilation of the pupils as an indication of the level or depth of the effect of the anesthesia. The depth is also called "plane of anesthesia." However, there may be a number of problems with such complete reliance on the skill and attention of the anesthesiologist. In modern practice, the eyes are frequently taped shut to avoid abrasion or ulceration of the cornea of the eye. Since some operations may be prolonged for 10 to 15 hours, the attention of the anesthesia nurse or anesthesiologist may flag or fail. Therefore, it is important to provide a simple method to monitor the patient's state of the cardiovascular system.

The state or performance of the cardiovascular system can be described in terms of hemodynamic parameters. One such parameter is the cardiac output (CO). Much effort has been invested in non-invasive methods to measure the CO. (See Klein, G., M.D., Emmerich, M., M.D., *Clinical Evaluation of Non-invasive Monitoring Aortic Blood Flow, (ABF) by a Transesophageal Echo-Doppler-Device*. *Anesthesiology* 1998; V89 No. 3A: A953; Wallace, A.W., M.D., Ph.D., et al., *Endotracheal Cardiac Output Monitor*, *Anesthesiology* 2000; 92:178-89). But the

WO 03/037181

PCT/US02/36422

3

cardiac output is just a summary parameter or a final common result of many possible hemodynamic states. In clinical practice, fluid administration and vasoactive drug infusion therapy are not directed to changing the CO per se. Rather, they are directed to the CO's component parameters such as the heart rate (HR) and the Stroke Volume (SV). The relation among the HR, the SV and the CO is given by

$$CO=HR[SV] \quad \text{Eq. 1}$$

The SV, in turn, is a function of three constituent parameters. The Preload (P) measures the "tension" in cardiovascular muscle at end diastole. The Afterload (A) measures the "resistance" to the blood outflow from the left ventricle. The Contractility (C) measures the rate of rising of the "strain" in cardiovascular muscle. SV increases with increasing P and C and decreases with increasing A. (See Braunwald, E., M.D., ed., Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, Fourth Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992, p. 420). In other words, the following relation holds.

$$SV=f(P,A,C) \quad \text{Eq. 2}$$

where $f()$ is a predetermined function.

One way of looking at Eq. 2 is to understand that SV is a function of a vector in a three dimensional space. This vector is just (P,A,C). The axes of the vector space are mutually perpendicular and include P, A, and C. By Eq. 1, CO is linearly proportional to SV by the factor of HR. We can therefore understand that HR is scalar and operates on a vector in a three dimensional, hemodynamic vector space, H. Substituting Eq. 2 in Eq. 1, we have

$$CO=HR[f(P,A,C)] \quad \text{Eq. 3}$$

Every possible hemodynamic state in a given system is represented by a unique point in the (P,A,C) space and is scaled by HR. There is a subset of points within H, that are compatible with life. The subject is a physiologic hemodynamic

WO 03/037181

PCT/US02/36422

4

vector subspace that we can call P . P is wholly contained in H . If we can track the position of the hemodynamic vector in this hemodynamic vector space, that is, follow its trajectory, then we can have fairly complete knowledge of what the effects of pharmacologic and fluid therapy are during the perioperative period. We can titrate
5 fluids and diuretics, pressors and afterload reducers, anesthetics, inotropes and negative inotropes against a change in the position of the vector and its relative projection onto each of the three mutually perpendicular axes.

Preload, Afterload, and Contractility have been traditionally assessed by invasive methods. Preload has been approximated by Pulmonary Capillary Wedge
10 Pressure (PCWP), which is measured with a Swan-Ganz pulmonary artery balloon-tipped catheter that is wedged into the pulmonary arterial circulation. Preload has also been approximated by measuring the area of the left ventricle image at end-diastole with 2-D echocardiography. Afterload has been approximated using the Swan-Ganz catheter to perform thermodilution cardiac output measurements, and measurements
15 of Mean Arterial Pressure (MAP) and Central Venous Pressure (CVP) to calculate the Systemic Vascular Resistance. This is done in analogy with Ohm's law for electrical resistance. In clinical practice, Contractility is approximated as the cardiac ejection fraction. This requires the methods of nuclear medicine or 2D echocardiography. Alternatively, Contractility is approximated as the maximum rate of rise of left
20 ventricular pressure (P) in systole. This is just the maximum value of the first derivative of pressure with respect to time during systolic ejection. That is, the approximation is dP/dt max. (See Braunwald, E., M.D., ed., Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, Fourth Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992, p. 431). Measuring dP/dt max requires catheterization of the left
25 ventricle. This hazardous and arrhythmogenic procedure is usually reserved for the cardiac catheterization lab.

Swan-Ganz catheters are invasive. Invasion is the occasion of clinical mischief. Most experienced clinicians understand this in a visceral way. Pulmonary artery rupture, hemo-pneumothorax, pulmonary infarcts, bacterial endocarditis, large
30 vein thrombosis, and intraventricular knotting are just a few of the well-known complications that result from using this device. Some authors have advocated a moratorium on their use, believing that the risks outweigh the benefits. (see Connors,

WO 03/037181

PCT/US02/36422

5

A.F. Jr., M.D., et. al., The Effectiveness of Right Heart Catheterization in the Initial Care of the Critically Ill Patients, J. Amer. Med. Assn., 1996; 276:889-897; Dalen, J.E., Bone R.C.: Is It Time to Pull the Pulmonary Catheter? J. Amer. Med. Assn., 1996; 276:916-8). 2-D transesophageal echocardiography devices are prohibitively
5 expensive. They also require specialized image interpretation skills. They are still minimally invasive. Likewise, the methods of Nuclear Medicine are expensive, requiring a cyclotron to produce specialized radiopharmaceuticals and specialized image interpretation skills. Moreover, Nuclear Ejection Fractions cannot be done continuously and in real time. They can be used to assess baseline cardiac function.
10 They cannot be used to titrate fluid therapy and drug infusions from moment to moment.

Newer technologies have emerged such as the Hemosonic device from Arrow International (see Klein, G., M.D., Emmerich, M., M.D., Clinical Evaluation of Non-invasive Monitoring Aortic Blood Flow, (ABF) by a Transesophageal Echo-Doppler-
15 Device. Anesthesiology 1998; V89 No. 3A: A953). This minimally invasive device uses a trans-esophageal Doppler placed in the esophagus and one-dimensional A-mode echocardiograph. The Doppler measures velocity of blood in the descending aorta while the A-mode ultrasound is used to measure the descending aortic diameter in real time. Integrating blood velocity times aortic diameter over the ejection interval
20 gives the stroke volume. Stroke volume times heart rate gives cardiac output. Dividing cardiac output into the Mean Arterial Pressure gives Systemic Vascular Resistance. Measuring peak blood acceleration gives Contractility. Because the device measures blood flow in the descending aorta, it ignores blood flow to the head and both arms. Thus, it ignores about 30% of the total cardiac output and cannot
25 measure Preload. Because the device sits in the thoracic esophagus, it cannot be used on people who are awake.

If it were possible to approximate Preload, Afterload, and Contractility using non-invasive means or equipment which is already ubiquitous and relatively
inexpensive, then many more patients on whom invasive monitors and 2D
30 echocardiography devices are not currently used, could benefit from hemodynamic monitoring without its high costs and high risks. This possibility includes many pediatric patients, renal patients, pregnant patients, and cardiac patients presenting for

WO 03/037181

PCT/US02/36422

6

non-cardiac surgery. The above described non-invasive hemodynamic monitoring on a beat-to-beat basis would represent a great improvement in the state of the art, resulting in significant reductions in the cost of care and in perioperative morbidity.

There is a need for a low-cost, low risk, non-invasive metric against which a wide array of cardiovascular support drug administrations and infusions can be adjusted, in order to optimize the condition of patients with a wide variety of cardiovascular medical conditions, within the constraints of said conditions and illnesses. Because of its low-cost, low-risk character, it should render possible the non-invasive clinical monitoring of a wide range of cardiovascular illness, in the operating room and intensive care unit, and also from locations outside the traditional operating room theater and critical care units. It should allow clinicians to pinpoint and quantify the component causes of acute decompensations in chronic cardiovascular illness, and to use this information to modify therapy in such a way as to prevent frequent, costly hospitalization.

Accordingly, there is a need to provide apparatuses and methods for continuously and accurately providing real-time information relating to cardiac output in the form of volume blood flow based upon non-invasive measurements. There is also a need to provide apparatuses and associated methods for monitoring cardiac output which results in a reduced likelihood of an undetected catastrophic event. Additionally, there is a need to provide a method for monitoring cardiac output in which the risk of infection is eliminated or significantly reduced.

Accordingly, it is an objective of the present invention to provide devices and methods for detecting, assessing the cardiac timing of, grading, and diagnosing a variety of vascular and arrhythmia conditions.

It is another objective of the present invention to provide devices and methods for non-invasively monitoring the hemodynamic state of a patient and providing approximate information on the Preload, Afterload and Contractility.

It is to be noted that the scope of this invention is not simply in the sphere of anesthesia, but in the totality of medicine, including outpatient, ambulatory, and critical care medicine. For example, it solves the problem of optimizing fluid administration and the use of diuretics and inotropes (like digitalis) and afterload reducers, like the vasodilator Captopril, in patients with Congestive Heart Failure

WO 03/037181

PCT/US02/36422

7

(CHF). Too little fluid, and the cardiac output becomes insufficient to perfuse vital organs like the brain, heart, and kidney, resulting in organ failure and death. Too much fluid, and the pumping capacity of the compromised left heart is overwhelmed, allowing fluid to back up into the lungs, causing a diffusion barrier to oxygenation.

5 Fluid welling up in the lungs effectively causes the patient to drown. In this circumstance, patients need to be hospitalized, intubated, and ventilated in an ICU. By adjusting the diuretic dose against the Preload, or its analogue, and by adjusting the Digitalis dose against the contractility, and adjusting the Captopril dose against the SVR or its analogue, you can keep someone with CHF out of the hospital for longer

10 periods of time, saving both money and grief.

SUMMARY OF THE INVENTION

In a first aspect, the present invention provides a method of monitoring cardiac parameters. The method of monitoring the cardiac parameters includes the steps of:

15 non-invasively measuring a plurality of predetermined non-invasive cardiac parameters from a subject; and converting the non-invasive cardiac parameters into a plurality of invasive cardiac analogues based upon a set of predetermined conversion equations.

In a second aspect, the present invention provides a system for monitoring cardiac parameters. The system for monitoring the cardiac parameters includes: a

20 non-invasive cardiac parameter measuring unit for non-invasively measuring a plurality of predetermined non-invasive cardiac parameters from a subject; and a conversion unit connected to the non-invasive cardiac parameter measuring unit for converting the non-invasive cardiac parameters into a plurality of invasive cardiac analogues based upon a set of predetermined conversion equations.

25

In a third aspect, the present invention provides a system for retrofitting existing non-invasive cardiac parameter measuring devices to generate invasive cardiac analogues. The system for retrofitting the existing non-invasive cardiac parameter measuring devices includes: an interface unit for receiving predetermined

30 non-invasive cardiac parameters of a subject from the existing non-invasive cardio monitoring devices; and a conversion unit connected to the interface unit for

WO 03/037181

PCT/US02/36422

8

converting the non-invasive cardiac parameters into a plurality of the invasive cardiac analogues based upon a set of predetermined conversion equations.

In a fourth aspect, the present invention provides a method of determining a patient's cardiac contractility. The method of determining the patient's cardiac contractility includes the steps of: non-invasively measuring the patient's electrocardiograph having a predetermined electrical wave; determining a first point having a minimum within a predetermined cardiac cycle based upon the predetermined electrical wave; non-invasively measuring the patient's arterial pressure with respect to time; determining a second point in the predetermined cardiac cycle when a second derivative of a predetermined physiological function with respect to time reaches maximum; and obtaining the cardiac contractility based upon the first point and the second point.

In a fifth aspect, the present invention provides a system for determining a patient's cardiac contractility. The system for determining a patient's cardiac contractility includes: an electrocardiogram unit for non-invasively measuring the patient's electrocardiograph having a predetermined electrical wave; an arterial pressure measuring unit for non-invasively measuring the patient's arterial pressure with respect to time; and a determination unit connected to the electrocardiogram unit and the arterial pressure measuring unit for determining a first point having a minimum within a predetermined cardiac cycle based upon the predetermined electrical wave and for determining a second point in the predetermined cardiac cycle when a second derivative of a predetermined physiological function with respect to time reaches maximum based upon the patient's arterial pressure, the determination unit obtaining the cardiac contractility based upon the first point and the second point.

In a sixth aspect, the present invention provides a method of monitoring an ischemic event. The method of monitoring the ischemic event includes the steps of: non-invasively measuring a plurality of predetermined non-invasive cardiac parameters from a subject; and converting the non-invasive cardiac parameters into a single invasive cardiac analogue indicative of the ischemic event based upon a predetermined conversion equation.

In a seventh aspect, the present invention provides a system for monitoring an ischemic event. The system for monitoring the ischemic event includes: a measuring unit for non-invasively measuring a plurality of predetermined non-invasive cardiac parameters from a subject; and a converting unit connected to the measuring unit for
5 converting the non-invasive cardiac parameters into a single invasive cardiac analogue indicative of the ischemic event based upon a predetermined conversion equation.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

10 Figure 1 is a diagram illustrating one preferred embodiment of the device for non-invasively monitoring a patient's cardiac parameters according to the present invention.

Figure 2 is a diagram illustrating the first embodiment of the display of a hemodynamic state according to the present invention.

15 Figure 3A is a diagram illustrating the second embodiment of the display of a hemodynamic state according to the present invention.

Figure 3B is a diagram illustrating the third embodiment of the display of a hemodynamic state according to the present invention.

20 Figure 4A is a diagram illustrating a first preferred embodiment of the system for performing telemedicine according to the current invention.

4B is a diagram illustrating a second preferred embodiment of the system for performing telemedicine according to the current invention.

Figure 5 is a graph illustrating an invasive hemodynamic vector space for a first subject according to the first embodiment of the present invention.

25 Figure 6 is a graph illustrating a non-invasive hemodynamic vector space for the first subject according to the first embodiment of the present invention.

Figure 7 is a graph illustrating an invasive hemodynamic vector space for a second subject according to the first embodiment of the present invention.

30 Figure 8 is a graph illustrating a non-invasive hemodynamic vector space for the second subject according to the first embodiment of the present invention.

Figure 9 is a graph illustrating $(Q-A)_{\max}$ Interval vs. $(Q-A)$ Interval for the first subject according to the first embodiment of the present invention.

Figure 10 is a graph illustrating average left ventricular ejection interval outflow rate as a function of the E-M interval for the first subject according to the first embodiment of the present invention.

5 Figure 11 is a graph illustrating average left ventricular ejection interval outflow rate as a function of the E-M interval for the second subject according to the first embodiment of the present invention.

Figure 12 is a graph illustrating stroke volume as a function of ejection interval and E-M interval for the first subject according to the first embodiment of the present invention.

10 Figure 13 is a graph illustrating stroke volume as a function of ejection interval and E-M interval for the second subject according to the first embodiment of the present invention.

Figure 14 is a graph illustrating average systolic outflow rate vs. Contractility for the first subject according to the first embodiment of the present invention.

15 Figure 15 is a graph illustrating average systolic outflow rate vs. Contractility for the second subject according to the first embodiment of the present invention.

Figure 16 is a graph illustrating $1/(Q-A^{\text{max}})$ the first subject according to the first embodiment of the present invention.

20 Figure 17 is a graph illustrating $1/(Q-A^{\text{max}})$ the second subject according to the first embodiment of the present invention.

Figure 18 is a graph illustrating $[(\text{Ejection Interval}) * (\text{Mean Arterial Pressure}) * (Q-A^{\text{max}})]$ as a function of left ventricular end-diastolic pressure for the first subject according to the first embodiment of the present invention.

25 Figure 19 is a graph illustrating $[(\text{Ejection Interval}) * (\text{Mean Arterial Pressure}) * (Q-A^{\text{max}})]$ as a function of left ventricular end-diastolic pressure for the second subject (Experiments 5-15) according to the first embodiment of the present invention.

30 Figure 20 is a graph illustrating $[(\text{Ejection Interval}) * (\text{Mean Arterial Pressure}) * (Q-A^{\text{max}})]$ as a function of left ventricular end-diastolic pressure for the second subject (Experiments 1-4) according to the first embodiment of the present invention.

Figure 21 is a graph illustrating [(Ejection Interval)*(Mean Arterial Pressure)*(Q-A^{max})] as a function of left ventricular end-diastolic pressure for the second subject (All Experiments) according to the first embodiment of the present invention.

5 Figure 22 is a graph illustrating [(Mean Arterial Pressure)*(Q-A^{max})] as a function of Systemic Vascular Resistance for the first subject according to the first embodiment of the present invention.

Figure 23 is a graph illustrating [(Mean Arterial Pressure)*(Q-A^{max})] as a function of Systemic Vascular Resistance for the second subject according to the first
10 embodiment of the present invention.

Figure 24 is a graph illustrating the Sigmoidal relation between the filling interval (T-EI) and LVEDP for the first subject according to the second embodiment of the present invention.

15 Figure 25 is a graph illustrating the Sigmoidal relation between the filling interval (T-EI) and LVEDP for the second subject according to the second embodiment of the present invention.

Figure 26 is a graph illustrating LVEDP in terms of Period, EI, MAPc, and Q-A^{max} for the first subject according to the second embodiment of the present invention.

20 Figure 27 is a graph illustrating LVEDP in terms of Period, EI, MAPc, and Q-A^{max} for the second subject according to the second embodiment of the present invention.

Figure 28 is a graph illustrating the linear relationship between (T-EI)*MAP*(Q-A^{max}) and exp(LVEDP) for the first subject according to the second
25 embodiment of the present invention.

Figure 29 is a graph illustrating the linear relationship between (T-EI)*MAP*(Q-A^{max}) and exp(LVEDP) for the second subject according to the second embodiment of the present invention.

30 Figure 30 is a graph illustrating SVRc in terms of MAPc and Q-A^{max} for the first subject according to the second embodiment of the present invention.

Figure 31 is a graph illustrating SVRc in terms of MAPc and Q-A^{max} for the second subject according to the second embodiment of the present invention.

WO 03/037181

PCT/US02/36422

12

Figure 32 is a graph illustrating an invasive hemodynamic vector space for the first subject according to the second embodiment of the present invention.

Figure 33 is a graph illustrating a non-invasive hemodynamic vector space for the first subject according to the second embodiment of the present invention.

5 Figure 34 is a graph illustrating a first embodiment of an invasive hemodynamic vector space for the second subject according to the second embodiment of the present invention.

Figure 35 is a graph illustrating a first embodiment of a non-invasive hemodynamic vector space for the second subject according to the second
10 embodiment of the present invention.

Figure 36 is a graph illustrating a second embodiment of the invasive hemodynamic vector space for the second subject according to the second embodiment of the present invention.

Figure 37 is a graph illustrating a second embodiment of the non-invasive
15 hemodynamic vector space for the second subject according to a second embodiment of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

Left Ventricular End-Diastolic Pressure (LVEDP), Systemic Vascular
20 Resistance (SVR) and the Maximum Rate of Rise of Left Ventricular Pressure (dp/dtmax) are respectively clinically useful indices and invasive cardiac analogues of or approximations to Preload, Afterload and Contractility. Even though these respective pairs of cardiac parameters are not perfectly linear with respect to one another, they are monotonically increasing with respect to each other. Therefore,
25 LVEDP, SVR and dp/dtmax are also cardiac parameters that are responsive to cardiac medicines such as fluids and diuretics, pressors and afterload reducers, anesthetics, inotropes and negative inotropes. That is precisely why clinicians can rely on LVEDP, SVR and dp/dtmax to administer the proper dosage of medicines for further controlling these parameters and therefore for adjusting the state of hemodynamics of
30 the patient.

In addition, it is an accepted tenet of physiology that a complete description of the functional state of the heart is given by four parameters. They are the heart rate,

the LVEDP, the SVR, and dP/dt_{max} . (See Braunwald, E., M.D., ed., Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, Fourth Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992, p. 374-82). The last three of these, which determine the stroke volume, has been typically obtained only at the cost of invasion of the patient.

5 By making the appropriate substitutions for Preload, Afterload, and Contractility, we can rewrite Eqs. 2 and 3 respectively as,

$$\begin{aligned} SV &= f(LVEDP, SVR, dP/dt_{max}) && \text{Eq. 4, and} \\ CO &= HR \{ f(LVEDP, SVR, dP/dt_{max}) \} && \text{Eq. 5} \end{aligned}$$

10 Therefore, the state of a hemodynamic system is substantially described based upon the above four parameters. Three of these parameters constitute a vector in a three-dimensional vector space, H'. The axes of H' are LVEDP, SVR, and dP/dt_{max} with appropriate units. A function 'f' of this vector determines the stroke volume, SV. The fourth parameter, the heart rate HR operates linearly as a scalar on the vector to
15 determine the cardiac output, CO.

In a first aspect, the present invention provides a non-invasive method of monitoring a patient's first plurality of cardiac parameters responsive to medicines, measuring non-invasively a second plurality of cardiac parameters and converting the second plurality of cardiac parameters into the first plurality of cardiac parameters
20 that are directly responsive to external medicines.

In a preferred embodiment of the present invention, the first plurality of cardiac parameters are LVEDP, SVR, and dP/dt_{max} , which are directly responsive to cardiac medicines such as fluids and diuretics, pressors and afterload reducers, anesthetics, inotropes and negative inotropes. More preferably, the first plurality of
25 cardiac parameters further include heartrate (HR). The second plurality of cardiac parameters is non-invasively measured directly using proper instrumentation. The second plurality of non-invasively measured parameters includes mean arterial pressure (MAP), the Ejection Interval (EI) and Electrical-Mechanical Interval (E-M). More preferably, the second plurality of non-invasively measured parameters further
30 includes Heart Rate (HR), which together with MAP, EI and E-M substantially gives a complete description of the function state of the heart.

EI is the time interval during which systolic ejection takes place. It starts when the aortic valve opens and ends when it closes. If an ordinary Doppler ultrasound device is placed over the suprasternal notch near the ascending aorta, inspection of the frequency vs. time curve will yield the EI. Also, since the time from mitral valve closure to aortic valve opening in systole is small compared to the Ejection Interval, the interval from the first heart sound to the second heart sound measured using a stethoscope or phonocardiogram is optionally a useful approximation to the EI.

E-M is defined by the time between two specific events, an electrical event and a mechanical event. The electrical event is an event detectable on the EKG, which initiates ventricular contraction. The electrical event can be the Q-wave, the R-wave or the S-wave. In each case, Q, R or S is respectively defined as a point in time when the Q-wave, the R-wave or the S-wave reaches a particular point such as a maximum, a minimum or other predetermined point on the wave. The event is optionally a ventricular pacing spike.

In some arrhythmias, like ventricular tachycardia with a pulse, there is no Q-wave (or R-wave, or S-wave). Therefore, another embodiment of 'E' of the E-M interval is to look at the EKG waveform defining ventricular depolarization, differentiate it twice with respect to time, and define the point in time at which the electrical depolarization wave accelerates maximally upward as 'E'. This would allow for the definition of an E-M interval in those instances where there is no recognizable Q, R, or S wave, i.e. when the patient is in extremis. For instance, in ventricular tachycardia, the waveform looks like a rapid sine wave. This alternative embodiment of 'E' may also turn out to be a practically more accurate way to determine E-M by more accurately defining 'E', to within narrower tolerances. The main point, is to find and accurately define a physiologically identical time point in all possible EKG ventricular depolarization cycles, which are then compared to one another to create consistent usable E-M intervals.

The mechanical event is a palpable consequence of ventricular contraction. It is related to the electrical event and lags the electrical event in time. The upstroke of the arterial trace from an indwelling arterial catheter qualifies as a mechanical event, and so does the instant at which the upward acceleration of the arterial pressure trace is at maximum. In other words, a mechanical event occurs at the instant of maximum

value of the second derivative of pressure with respect to time. If the arterial blood pressure (ABP) is given by $A(t)$, then the mechanical event is given by $A''(t)_{\max}$ or A'_{\max} for simplicity. Therefore, in one embodiment, the E-M interval (E-M) is further defined as $Q-A''_{\max}$, $R-A'_{\max}$ or $S-A'_{\max}$.

5 If we place a Doppler device over a major artery such as the ascending thoracic aorta near the sternal notch, then the instant of flow velocity upstroke with the onset of systole qualifies as a mechanical event. If Doppler detected flow is given by $F(t)$, then the instant at which the acceleration in flow is maximum or $F''(t)_{\max}$ is also, a useful mechanical event. Therefore, in another embodiment, the E-M interval
10 (E-M) is defined as $Q-F''(t)_{\max}$, $R-F''(t)_{\max}$ or $S-F''(t)_{\max}$.

A useful mechanical event is also obtained from the upstroke of the optical plethysmographic curve using a pulse oximeter placed on a patient's finger, toe, nose or earlobe. Similarly, the instant of maximum upward acceleration of the plethysmographic curve ($PM(t)$) is a clinically useful mechanical event. In one
15 embodiment, the mechanical event is defined as the instant at which the $PM(t)$ curve hits a minimum prior to the detection of flow. Alternatively, the mechanical event is defined as the instant at which $PM(t)$ curve accelerates maximally upward as flows become rapid. Differentiating the $PM(t)$ curve twice with respect to time give us the $PM''(t)$. The instant at which $PM''(t)$ reaches a maximum value, following the Q-wave
20 (or its substitutes) defines a Q- $PM''(t)_{\max}$ interval, which is a further embodiment of the E-M interval (E-M).

The onset of the first heart sound, representing the closure of the mitral valve optionally likewise serves as a useful mechanical event. The instant of maximum amplitude of the first heart sound is optionally used as a mechanical event as well. It
25 matters little which event is used to define the E-M interval according to the current invention. By analogy, the E-M interval is like the interval between a flash of lightning and a clap of thunder. It matters only that we use the same one consistently when making comparative judgments.

A particular mechanical event is detected using a physiologic sensor
30 developed at Empirical Technologies Corp to define the E-M interval. This technology uses a fiberoptic device that sits over the radial artery and vibrates with

the arrival of the pulse wave. The vibration of the fiberoptic element due to the arterial pulse wave affects the transmission of a beam of light inside.

Another embodiment detects the mechanical event by placing a fiberoptical seismometer device over a large artery to measure the displacement of the arterial wall transverse to the direction of blood flow. The displacement of the arterial wall transverse to the direction of blood flow with respect to time t is defined as $TD(t)$. By analogy, an E-M interval is defined as $Q-TD'(t)_{max}$. $TD'(t)_{max}$ is the time when $TD'(t)$, which is the double differentiate of $TD(t)$, reaches its maximum value.

Using the interval between the trough of the Q-wave on EKG and the upstroke of the arterial pressure wave in a major artery, the Q-A interval (one type of E-M interval), the quantification of myocardial Contractility was first described in a letter to the editor of the Lancet by Jackson, in 1974. (see Jackson, D.M., M.D, A Simple Non-Invasive Technique for Measuring Cardiac Contractility, [Letter]. Lancet 1974; ii:1457). Using human volunteers, he plotted the decrease in the Q-A interval from baseline at one-minute intervals, while infusing isoproterenol. As the infusion came to equilibrium, he described a linear decrease in the Q-A interval with respect to time. He then doubled the rate of the infusion and obtained a further linear decrease in the Q-A interval over time. Of interest, at the lower rate of isoproterenol infusion, the Q-A interval significantly decreased in comparison to baseline while the heart rate changed relatively little. This showed that the decreased Q-A interval was due to an increase in the inotropic state of the myocardium and not due to an increase in the heartrate. He also described a positive correlation between dP/dt_{max} and the decrease in the Q-A interval in anesthetized beagle dogs with left ventricular catheters. He affirmed this correlation using five different agents, all of which have an effect on the inotropic state of the myocardium, thiopental, calcium, isoproterenol, norepineprine and digitalis.

In another letter to the editor of the Lancet two months later, Rodbard (see Rodbard, S., Measuring Cardiac Contractility, [Letter]. Lancet 1975; I: 406-7) indicated that he had used Jackson's approach for at least a decade earlier particularly in the diagnosis and evaluation of hyperthyroid and hypothyroid states. Rodbard described the measurement of the interval from the Q-wave to the Korotkoff sound over a major artery, the Q-Korotkoff interval (Q-K interval) as well as using a

WO 03/037181

PCT/US02/36422

17

Doppler ultrasound device placed over a major artery to generate a Doppler frequency shift versus time curve $D(t)$ to measure the Q-D(t) interval (or Q-D interval).

In contrast, according to the present invention, a more preferred mechanical event is defined by $D'(t)_{max}$, the time t at which $D'(t)$ reaches maximum value following the peak of the Q-wave or its substitute. Similarly, $D''(t)$ is derived by differentiating $D(t)$ twice against time t .

In general, by differentiating a physiologic function M such as $A(t)$, $PM(t)$, $F(t)$, $TD(t)$ or $D(t)$ twice to obtain the time of a useful mechanical event, an improved accuracy of E-M is achieved. In a preferred embodiment, the mechanical event of E-M is defined as $E-M'_{max}$, where M'_{max} is defined at the time when M' , which is obtained by double differentiating the physiologic function M against time t , reaches a particular maximum.

The shorter the E-M interval is, the greater the Contractility of the myocardium becomes. The relation between Q-A, Q-K or Q-D interval and Contractility or dp/dt_{max} has long been in the public domain. (see Cambridge, D., Whiting, M., Evaluation of the Q-A interval as an Index of Cardiac Contractility in Anesthetized Dogs: Responses to Changes in Cardiac Loading and Heart Rate. Cardiovascular Research 1986; 20: 444-450). However, as will be disclosed later, the E-M interval is not only correlated with Contractility but also is used to correlate with other cardiac parameters which are responsive to medicines.

In summary, cardiac output and cardiac state of a patient are correlated to HR, EI, MAP and E-M, which are the second plurality of cardiac parameters that are non-invasively measured in a direct manner. Therefore, we arrive the following equations, where CO is linear to HR.

25

$$CO=HR[f(EI, MAP, E-M)], \quad \text{Eq.}$$

6

$$SV=f(EI, MAP, E-M) \quad \text{Eq.}$$

30 7

The above relations are mathematically and logically equivalent to the relations among the invasively measured quantities (P, A, C) or its equivalents (LVEDP, SVR, dP/dtmax).

A first three-dimensional non-invasive vector space M with three mutually perpendicular axes EI, MAP and E-M is constructed even though it is not directly responsive to the external medicines. For every point in the invasive hemodynamic vector space H', there exists exactly one corresponding point in the non-invasive hemodynamic vector space M. Moreover, every point in the non-invasive hemodynamic vector space M has an image in the invasive hemodynamic vector space H'. In the language of linear algebra, there is a mathematical mapping from the non-invasive hemodynamic vector space M to the invasive hemodynamic vector space H' in a 'one-to-one' and corresponding manner. Therefore, in one aspect, the present invention demonstrates there is a one-to-one correlation between the non-invasive hemodynamic vector space M and the invasive hemodynamic vector space H'.

A particular hemodynamic state vector in the (EI, MAP, E-M) space does not directly show the equivalents or analogues of the invasive parameters, such as (P, A, C) or (LVEDP, SVR, dP/dtmax). In order to get to an analogue vector in the (P, A, C) or (LVEDP, SVR, dP/dtmax) space from the non-invasively measured vector in the (EI, MAP, E-M) space, a predetermined transformation on the (EI, MAP, E-M) vector is needed. Therefore, the first aspect of the present invention is directed to a correlation between the above described two vectors or a method of converting a vector in the (EI, MAP, E-M) space into an equivalent vector in the (P, A, C) or (LVEDP, SVR, dP/dtmax) space. This conversion may be implemented in many different forms such as a computer program residing on a computer.

In one preferred embodiment of the transformation method according to the present invention, the transformation is accomplished by multiplying the (EI, MAP, E-M) vector by a diagonal matrix as shown below. Let x be a vector in the non-invasive hemodynamic space M of the form (EI, MAP, E-M). Let A be the diagonal matrix shown below. If we represent x vertically as a column vector, we can multiply it by the matrix A such that $Ax=b$, where b is a vector of the form ((EI*MAP*E-M), (MAP*E-M), 1/(E-M)), that is approximately equivalent to (LVEDP, SVR,

WO 03/037181

PCT/US02/36422

19

dP/dt_{max}), and a first embodiment of the first plurality of cardiac parameters responsive to external medicines as being demonstrated in the equation below.

$$\begin{matrix} 5 \\ \\ \\ 10 \end{matrix} \begin{pmatrix} \text{MAP}*(E-M) & 0 & 0 \\ 0 & E-M & 0 \\ 0 & 0 & 1/(E-M)^2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E1 \\ \text{MAP} \\ (E-M) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} E1*\text{MAP}*(E-M), \text{MAP}*(E-M), 1/(E-M) \end{pmatrix}$$

The above operation of multiplying the vector by a matrix linearly transforms the vector \mathbf{x} into the vector \mathbf{b} . Vector \mathbf{b} constitutes a new vector space N or a second Non-invasive Space whose axes are responsive to external medicines as being verified below. The three mutually perpendicular axes of the vector space N are $E1*\text{MAP}*(E-M)$, $\text{MAP}*(E-M)$, and $1/E-M$. The first axis, $(E1*\text{MAP}*(E-M))$ is linearly proportional to the LVEDP to a first approximation. The second axis, $(\text{MAP}*(E-M))$ is linearly proportional to SVR to a first approximation. The third axis, $(1/E-M)$ is linearly proportional to the natural logarithm of dP/dt_{max} or $\ln(dP/dt_{max})$ to a first approximation. These relations are summarized as follows:

$$\text{LVEDP} = k1(E1*\text{MAP}*(E-M)) + c1$$

Eq.8

$$\text{SVR} = k2(\text{MAP}*(E-M)) + c2$$

Eq.9

$$\ln(dP/dt)_{max} = k3(1/E-M) + c3$$

Eq.10

Solving Eq. 10 for dP/dt_{max} ,

$$dP/dt_{max} = Z[\exp(k3/E-M)], \quad \text{where } Z = \exp(c3)$$

Eq.11

35

WO 03/037181

PCT/US02/36422

20

where k_1 , k_2 , k_3 , and c_1 , c_2 , c_3 are empirical proportionality constants.

Eqs. 8 through 11 are true only to a first approximation. That is because while the left hand members of Eqs. 8 through 10 do increase monotonically with respect to the right hand members, the increases may not be perfectly linear with respect to one-another. As the patient deviates further from the physiologic norm, the size of the non-linearity increases. This is because the relations between the left and right hand members of Eqs. 8 through 10 are more subtly exponential than linear. So within an arbitrarily large neighborhood of a given physiologic point, the tangent to the subtle exponential curve gives a reasonably good approximation. However, since they are monotonically increasing with respect to one-another, they are practically useful in controlling proper medicine administration. $(EI * MAP * E-M)$, $(MAP * E-M)$ and $(1/E-M)$ are used to judge the changes in the Preload, Afterload, and Contractility due to fluid and drug administration.

In addition to generating a data stream of hemodynamic state vectors describing Preload, Afterload, and Contractility on a beat-to-beat basis, the method of the present invention also yields a similar data stream about Stroke Volume, SV. SV is a function of only two of the non-invasive quantities, the Ejection Interval, (EI) and the E-M interval (E-M). In other words, the following equation expresses the relation

$$SV=f(EI, E-M) \quad \text{Eq.12}$$

Let the average rate of outflow of blood from the Left Ventricle during the ejection interval be Fei in cc/sec. Then by definition, the following relation exists.

$$Fei=SV/EI \quad \text{Eq.13}$$

Based on the experimental results disclosed in the present invention, Fei is empirically and linearly proportional to the transcendental number $e^{1/E-M}$. The quantity $1/E-M$ is the time rate at which electromechanical transduction and elastic propagation of the pulse wave or analogous mechanical events occur. So we can write,

WO 03/037181

PCT/US02/36422

21

$$Fei = k4 * \exp(1/E-M) + c4 \quad \text{Eq.14}$$

Where k4 and c4 are empirical proportionality constants.
Solving Eq.13 for SV, we have

$$5 \quad SV = EI * Fei \quad \text{Eq.15}$$

Substituting for Fei using Eq. 14, Eq. 15 becomes

$$10 \quad SV = EI * [k4 * \exp(1/E-M) + c4] \quad \text{Eq.16 or}$$

$$10 \quad SV \propto EI * [\exp(1/E-M)] \quad \text{Eq.16a}$$

Where “ \propto ” means “proportional to.” There are alternative formulations of SV such as the length or norm of the vector sum of two orthogonal vectors. One of the two orthogonal vectors is a function of EI, and the other is a function of (E-M).

In a second embodiment, the diastolic filling interval (DI) is used to replace EI. The correlation is improved between (DI, MAP, E-M), which is of the second plurality of non-invasively measured cardiac parameters and (LVEDP, SVR, dP/dtmax) or (P, A, C), which is the first plurality of invasive cardiac parameters in a second embodiment. In diastole, the left ventricular pressure is an exponential function of left ventricular volume, and this relation holds at any point during the diastolic filling interval including end-diastole. Therefore, LVEDP is an exponential function of Left Ventricular End Diastolic Volume (LVEDV).

To a reasonable approximation,

$$25 \quad DI = T - EI \quad \text{Eq. 17}$$

where T is the time period of the cardiac cycle. T is easily obtained in a non-invasive manner by measuring the time interval between R-waves in the EKG and is linearly proportional to the reciprocal of the heart rate, HR in beats per minute. That is,

$$T = (1/HR) * 60 \text{ sec/min} \quad \text{Eq. 18}$$

30 The above approximation ignores the time required for isovolumic contraction and relaxation. However, since the two intervals are relatively small fractions of any cardiac cycle, the approximation is useful.

WO 03/037181

PCT/US02/36422

22

A more accurate measure of DI is optionally obtained using a 1 MHz Doppler ultrasound device placed on the surface of the patient's chest just over the left ventricle. Diastolic filling has a characteristic low velocity blood flow that causes an analogously low Doppler frequency shift. The duration of the characteristic low frequency Doppler shift substantially serves as an accurate measure of DI. DI starts when the mitral valve opens, and it ends when the mitral valve slams shut. An ordinary stethoscope or phonocardiogram generally indicates when DI ends as marked by the first heart sound, the 'lub' of the two sounds 'lub-dub'. In patients with certain pathology, an opening snap of the mitral valve is audible in the stethoscope. Perhaps a phonocardiogram shows when the mitral valve opens in most patients. Alternatively, the above described fiberoptic sensor that is placed upon the precordium of the chest serves as a low cost 'seismometer' to measure the duration of the low frequency vibrations by diastolic filling in the amplitude of the fiberoptic light signal. The Doppler device is more expensive but has the advantage for obese patients. Therefore, the correlation between (DI, MAP, E-M) and (LVEDP, SVR, dP/dtmax) or (P, A, C) is defined by the following equations in the preferred embodiment:

$$\text{LVEDP} = k1'((T-EI)*\text{MAP}*E-M) + c1' \quad \text{Eq. 19}$$

$$\text{SVR} = k2'(\text{MAP}*E-M) + c2' \quad \text{Eq. 20}$$

$$\ln(dP/dt)\text{max} = k3'(1/E-M) + c3' \quad \text{Eq. 21}$$

where $k1'$, $k2'$, $k3'$, $c1'$, $c2'$ and $c3'$ are constant for a particular patient.

Other hemodynamic parameters being equal, the longer the time interval over which the left ventricle fills, the higher its end-diastolic volume and pressure becomes. That is, the longer DI is, the higher the LVEDP becomes. If the EI by itself varies in a useful way with LVEDP, this is due to a law of physiology relating EI to DI in the steady state. EI by itself has no primary causal relation to LVEDP since it is defined by two events that occur in the cardiac cycle after the left ventricle has finished filling. The quantity $DI=T-EI$ is logically, temporally and physiologically prior to the LVEDP. EI by itself is logically, temporally and physiologically posterior to LVEDP.

WO 03/037181

PCT/US02/36422

23

Using the above described correlation, we now have real-time and non-invasive measures to be used to express Preload, Afterload, Contractility, Stroke Volume, Heartrate, Cardiac Output, and Average Ejection Outflow Rate. From the foregoing equations, it is relatively simple to derive useful expressions for Left
 5 Ventricular Ejection Fraction, whose units are dimensionless, Left Ventricular Stroke Work in units of Joules, and Left Ventricular Power in Watts.

The existence of the correlation between the first plurality of cardiac parameters and the second plurality of cardiac parameters is verified by using the method of converting the second plurality of non-invasive cardiac parameters into the
 10 first plurality of cardiac parameters that are measured independently and invasively. The methods of measuring the first plurality of non-invasive cardiac parameters are well known to person skilled in the art. The following are exemplary methods.

Using the averaged waveforms, LVEDP is obtained by inspecting of the LVP(t) waveform and looking for the value of LVEDP just prior to the rapid increase
 15 in LVP due to systole. Contractility is obtained by differentiating the LVP(t) curve with respect to time, and recording the maximum value of the first derivative during systolic ejection, dp/dt_{max} . Afterload, which is approximated by Systemic Vascular Resistance (SVR) is obtained by the known formula (see Kaplan, J.A., M.D., Cardiac Anesthesia, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1993, p. 63)

20

$$SVR = \frac{(MAP - CVP) * 80}{CO} \quad \text{Eq. 22}$$

where MAP is the Mean Arterial Pressure in mmHg, and CVP is the Central Venous
 25 Pressure in mmHg. CO is the cardiac output in liters/minute. It is obtained using the thermodilution technique, with a Swan-Ganz catheter thermistor connected to a digital temperature vs. time curve integrator. The constant having a value of 80 is used to convert mmHg/(liter/min) into $\text{dyne} * \text{sec} * \text{cm}^{-5}$. CVP was recorded by hand from the monitor at each steady state as with MAP. HR, the heart rate/min, is obtained by
 30 measuring the period of the averaged EKG, taking its reciprocal and then multiplying by 60 sec/min. The HR is divided into CO to get the Stroke Volume (SV).

To create the non-invasive hemodynamic state vectors, the following approach is used. To measure the Ejection Interval, the LVP and Arterial Blood Pressures (ABP) are graphed simultaneously. The ABP trace is moved backwards in time until the LVP equals the Diastolic Arterial Blood Pressure. This moment in time marks the opening of the aortic valve. The curves are followed until they intersect again. This latter point marks the closure of the aortic valve. The Ejection Interval (EI) is just the time from opening to closing of the aortic valve. The Mean Arterial Pressure (MAP) is simply read from the monitor display. Alternatively, the ABP waveform is integrated over the cardiac period, and then the integral is divided by the period to get MAP, denoted MAPc. It does not make a significant difference which approach was used. As indicated previously, EI is easily obtained with an acoustic Doppler device placed in the suprasternal notch, over the ascending aorta. MAP is easily obtained using a blood pressure cuff and a (DINAMAP). These devices are ubiquitous and relatively inexpensive.

Therefore, in another aspect, the present invention provides a system to monitor a patient's cardiac parameters which are responsive to medicines with the use of a cuff, at least two electrodes from an EKG instrument, means to measure EI, and a processing means to convert the non-invasively measured cardiac parameters into invasive cardiac parameter analogues which are responsive to medicines.

Figure 1 is a diagram illustrating one preferred embodiment of the system for non-invasively monitoring a patient's cardiac parameters according to the present invention. The system 30 in Figure 1 includes a cuff 32, two electrodes 34 and 36, a Doppler sensor 38 to measure EI and a processing unit 40 to process the signals from the cuff 32, the electrodes 34 and 36, and the Doppler sensor 38. The cuff 32, the electrodes 34 and 36, and the Doppler sensor 38 are respectively connected to the processing unit 40 via electrical connections 42, 44, 46 and 48. The connections 42, 44, 46 and 48 might be the common electrical wires. Alternatively, the connections 42, 44, 46 and 48 might be wireless connections. The wireless connections such as infrared connection and microwave connection are well known to person skilled in the art. The system 30 is optionally manufactured to be portable. When the system 30 is used to measure or monitor a patient, the cuff 32 is attached to the patient's arm or other appropriate body parts while the electrodes 34 and 36 are attached to the outer

skin in the patient's chest area with a predetermined distance between the electrode 34 and the electrode 36. Furthermore, the Doppler sensor 38 is placed in the suprasternal notch over the ascending aorta or over the carotid artery. The processing unit 40 controls the frequency of data acquisition and analysis and outputs the cardiac parameters of the patient. The output parameters are used by a medical practitioner to determine the patient's cardiac state and performance. That is, the medical practitioner determines whether or not any additional medicine is needed, and he/she also determines the type and amount of necessary medicines.

More preferably, the system of the present invention further includes a monitoring device which displays the output cardiac parameters on a screen as a three dimensional vector. One preferred embodiment of the display according to the current invention is illustrated by a diagram as shown in Figure 2. The monitor 52 has a screen 54, which shows a three dimensional space 56 defined by the three dimensional axes 58, 60 and 62. The three dimensions 58, 60 and 62 respectively represent Preload, Afterload and Contractility or their equivalents based upon either invasive or non-invasive measurements. All the cardiac parameters are shown in the three dimensional space 56 as a vector 64. The projections 66, 68 and 70 of the vector 64 on the axes 58, 60 and 62 respectively represent the patient's Preload, Afterload and Contractility. The three dimensional graph on the screen allows a clinician to process a great deal of hemodynamic information at one glance. The display substantially improves vigilance in cardiovascular monitoring in the perioperative period.

Even more preferably, as shown in Figure 3A, in another preferred embodiment of the display according to the current invention, the system displays a vector 80 on the screen 82 that represents a 'safe' or 'normal' hemodynamic state or space. For instance, after the patient is sedated but before the surgery begins, the safe hemodynamic state is determined. By seeing how the vector 94 moves in real time relative to the norm vector 80, the operator or the clinician easily and visually perceives subtle changes in the patient's hemodynamic profile. The vector 94 is represented in computer graphics as a ray emanating from the origin 86. The projection of the vector 94 onto the Preload axis 88, Afterload axis 90, and the Contractility axis 92 are optionally made distinct in different colors. Likewise, the

three components of the norm vector 80 are also optionally marked to create a basis of visual comparison. A parallel vector 96 in a contrasting color is overlaid upon the hemodynamic state vector 94. The length of the parallel vector 96 represents the size of the cardiac output which is the product of the stroke volume and the heart rate.

5 Optionally, in Figure 3A, a box or a safety zone 83 is drawn on the screen 82 with the center of the box at the end point 81 of vector 80. Each edge of the box 83 is either parallel or perpendicular to the axes 88, 90 and 92. The length of the edges that are parallel to the Preload axis 88 represents the safe range of the patient's Preload. By the same token, the length of the edges that are parallel to the Afterload axis 90
10 and the Contractility axis 92 respectively represents the safe range of the patient's Afterload and Contractility. Therefore, as long as the end point 95 of the vector 94 is within the safe zone box 83, the vital cardiac parameters are considered to be within a predetermined acceptable range. On the other hand, if the end point 95 exits the box 83, an appropriate action such as infusion of a suitable medicine is needed so as to
15 cause the end point 95 enter the box 83.

The deviation of the hemodynamic state vector from a physiological norm is indicative of an amount of physiological stress. The degree of physiological stress or deviation is defined by a vector cross product between the 'Normal' vector 100 and the Hemodynamic State Vector 102, and a vector 104 represents the vector cross
20 product as shown in Figure 3B. The vector cross product is a product of the length of the 'Normal' vector 100, the length of the Hemodynamic State Vector 102 and the sine of the angle between the two vectors. It has a direction of a line perpendicular to the plane that is defined by the original 'normal' vector 100 and the hemodynamic state vector 102. It also has an up or down sign relative to the above plane as given by
25 the right hand rule.

The longer the length of the vector cross product 104, the more serious the patient's problem is. The length of the vector cross product is just the square root of the dot product of the vector cross product with itself. This quantity is just a scalar. As
30 this length of the vector cross product exceeds a set of predetermined thresholds, a corresponding alarm or alert is optionally given to an operator or a clinician. Additional axes involving the oxygen saturation, the end-tidal carbon dioxide and the patient's temperature are alternatively combined in real time to create a

WO 03/037181

PCT/US02/36422

27

multidimensional vector cross product. Other axes could be added as needed or as new modalities of monitoring are developed such as the processed EEG monitor (BIS) to gauge the depth of anesthesia. Obviously, vector spaces in excess of three dimensions are not easily displayed on a screen. But the length of the multidimensional vector cross product is easily displayed and is properly called a continuous Vital Function Scale. Arbitrarily large deviations from the norm alert the clinician to immediately correct the situation before the patient's life is threatened. The above described displays 2, 3A and 3B afford the clinician more time by providing the relevant cardiac data to rectify the problem. As the length of the vector cross product increases, the clinician is at least visually alerted as to the level of deviation from the norm.

Furthermore a computer program is implemented to quickly point the clinician's attention to which system or component of the multidimensional vector is a source of the problem so as to save precious seconds and to allow more time for a critical intervention. The above feature has strong implications for patient safety. The above displays 2, 3A and 3B also substantially reduce the level of skill needed to recognize the problem. In addition to the clinicians, some technicians who have not had the benefit of a medical school education would quickly be able to understand the significance of the information in the displays 2, 3A and 3B. The reduced skill level requirement is precisely because the system does not require arcane anatomic image or physiological waveform interpretation skills. The above described preferred embodiments are likely to be used with a short learning curve by anyone who can read a graph. Such an easy to learn system such as the displays 2, 3A and 3B also has implications for lowering the cost of health care.

Depending on how the hemodynamic state vector moves, various vasoactive agents are brought to bear upon the problem so as to move the patient's hemodynamics back toward the norm. Agents such as phenylephrine, nitroglycerine, nitroprusside, dopamine, dobutamine and esmolol are likely to help to stabilize sick patients undergoing the highly variable stresses of surgery. Vasoactive drug infusions are currently underutilized because not enough patients have the full metal jacket invasive cardiovascular monitoring that is needed to benefit from them. The system

WO 03/037181

PCT/US02/36422

28

according to the present invention increases the wider usage of the easily adjustable vasoactive drugs that are now only routinely used during cardiac surgery.

Furthermore, the real-time hemodynamic data stream is used to control the vasoactive infusion pumps and the level of anesthesia itself via an appropriate computer program. For exemplary applications, the monitoring system of the present invention is placed at a patient's home and is made to communicate via the Internet to a website from which his or her physician downloads the patient's hemodynamic profile. Furthermore, the system is optionally made small enough to be worn by the patient. The monitored information is stored in the wearable system for over a 24 hour or longer period. The system of the present invention is alternatively used in the management of out patients with high blood pressure or congestive heart failure. The system allows the frequent adjustments of cardiac medications without the need for a patient visit. By allowing frequent and rapid dosage adjustments, the system prevents patients with congestive heart failure from being hospitalized for an acute decompensation. The above prevention capability would avoid enormous expenditures associated with hospitalization including intubation and ventilation of the patients in critical care units and management of their fluids with Swan-Ganz catheters. Alternatively, patients with cardiomyopathy and severe congestive heart failure also benefit from the system according to the current invention to adjust home dobutamine infusions while they await cardiac transplant.

Renal dialysis patients are similarly helped by the above described technology. For example, Preload of a renal dialysis patient at home is remotely monitored by a clinician while in his office via the Internet. The renal dialysis patient's hemodynamic profile is assessed non-invasively during dialysis. The information is used to manage p.o. fluid intake, restriction, and I.V. fluid administration. The information is also used by the renal dialysis patient himself to adjust his fluid intake in much the same way that a diabetic patient monitors his glucose level and adjusts his insulin dose and carbohydrate intake.

The measurement system is calibrated against itself, based upon using a vector arbitrarily designated as 'Norm' by the clinician when he observes the patient to be in no acute distress. Alternatively, the system undergoes a two or three point calibration against invasive measurements made by a cardiologist during cardiac catheterization.

Catheterization is undergone only by the sickest patients to see if they are candidates for coronary artery stent placement, angioplasty, valve surgery, coronary artery bypass grafting or heart transplant. Once the calibration is made for a particular patient between the invasive measures and the non-invasive measures of cardiac function, it is reasonable that the calibration will persist for many years until the patient's anatomy significantly changes. The use of the current invention would radically decrease the cost of long term management of patients with severe cardiac disease who have had cardiac surgery. They would not need subsequent invasive measurements to get the hemodynamic information which is vital to their management. They can visit their doctors via the Internet using the methods such as telemedicine. It is an advantage that this measurement system significantly expands the scope of the patient services via telemedicine.

Figures 4A and 4B are diagrams illustrating preferred embodiments of the systems 120 and 130 for performing telemedicine according to the current invention. In Figure 4A, one preferred embodiment of the system 30 according to the current invention as shown in Figure 1 is connected to a monitoring and controlling unit 112 via the Internet network 110. For example, the system 30 is remotely located at a patient's home in order to non-invasively measure the patient's cardiac parameters while the monitoring and controlling unit 112 is located at a medical practitioner's office. Based upon the measurement results, the practitioner monitors the patient's cardiac conditions and optionally controls the system 30 to acquire additional information. In Figure 4B, the system 30 of the present invention as shown in Figure 1 is connected to a monitoring and controlling unit 112 via a remote connection device 114 via a dedicated or shared cable, a wireless telecommunication line or other suitable connection. The system 130 of Figure 4B operates in a similar way as the system 120 of Figure 4A.

The system of the present invention is used to detect an early warning sign of ischemia in a patient. With ischemia, there is a decrease in Contractility and a consequent increase in Preload as the heart tries to maintain cardiac output by moving up on the Starling curve, which is a well known relationship between the Cardiac Output and Preload. Then, there is a reflex increase in the Afterload. The above attempt allows the body to maintain perfusion to vital organs in the face of a decreased

WO 03/037181

PCT/US02/36422

30

cardiac output. These events form a recognizable profile in time with a signature time course. The system of the present invention likely recognizes the above constellation of events in real time by correlating the ischemia event with the non-invasively measured parameters and alerts clinicians of the presence and the extent of ischemic events. Among many possible correlations between ischemia and the non-invasively measured parameters, two useful aspects of the correlations are illustrated in the discussions below. Because decreases in Contractility with ischemia are prior to EKG changes in time, clinicians will have more lead-time to diagnose and treat life threatening ischemic episodes preceding myocardial infarction. Based upon the above early diagnosis, it is useful to have a nitroglycerine drip in hand in such circumstances. It is even more useful to have a physiologic real-time measurement to provide an end-point to which the nitroglycerine drip is titrated. Ultimately by preventing myocardial infarctions, the current invention helps saving the lives of potentially ischemic patients.

The present invention provides a device such as an interface which retrofits the existing hospital monitor units to monitor cardiac parameters in a non-invasive manner. The retrofit device of the present invention includes a means to measure EI and a processing means to convert the non-invasively measured results into cardiac parameters which are responsive to medicines. In one preferred embodiment of the retrofit system according to the current invention, blood pressure cuff and the EKG are used. Some other currently available devices carry out the non-invasive measurement of blood pressure by measuring the electromechanically transduced pulse wave at the wrist. Such a device could be used in the present system as well to measure MAP. Such a device is manufactured by MEDWAVE, 4382 Round Lake Road West, St. Paul MN 55112-3923. It sits on the wrist, on the radial artery, and non-invasively creates a pressure vs. time curve, which would yield MAP as well as 'M' of the E-M interval. The device is completely non-invasive, and its output is visually identical to what can be obtained from an indwelling, invasive arterial catheter pressure trace. The non-invasive measurement data is sent to the processing device via the interface unit for converting the data into a predetermined format.

In a more preferred embodiment, the fiberoptic sensor mentioned above, is placed over a large artery and yields information on MAP based upon using the

WO 03/037181

PCT/US02/36422

31

amplitude of low frequency components of the signal. Therefore, the fiberoptic sensor is optionally used not only to provide a MAP datastream but also to detect the mechanical event M that defines the E-M interval in time. If the sensor were placed over a large artery near the heart such as the carotid artery or ascending aorta, duration of the vibrating signal is used to measure the ejection interval, EI. Now the fiberoptic device gives us information on MAP and the event M in the (E-M) interval. In that case, the only component required to create the non-invasive hemodynamic state vectors to provide the cardiac parameters which are responsive to medicines is an EKG. In another aspect, the present invention provides a cardiac parameters monitoring system including a fiberoptic sensor and an EKG. This monitoring package is so lightweight that it is worn, so inexpensive that it is disposable, and so mechanically sturdy that it is used in the trenches of the emergency room or the battlefield.

In another aspect, the present invention provides a method or system for graphically summarizing an entire anesthetic by plotting the trajectory of the non-invasive hemodynamic state vector at regular time intervals. Alternatively, the trajectory is continuously for record-keeping purposes and review. Using a three-dimensional graph whose axes are non-invasive analogues of P, A, and C in the x, y, and z axes, the entire course of an anesthetic or an intensive care unit episode, can be reviewed and understood at one glance. Preferably, the method of graphically showing and overlaying heartrate information along the non-invasive hemodynamic trajectory is used. For example, each data point further includes heart rate representation in color along a continuous spectrum from red to blue, wherein blue denotes low heartrates, while red denotes high heart rates.

In another aspect, the present invention provides a method or system for creating a non-invasively derived record of the anesthetic management, an intensive care unit stay, or outpatient cardiovascular disease management interval. In the event of an untoward event or bad outcome, a reviewer is empowered to go back and identify the time evolution of specific efficient component causes of said untoward event or bad outcome, since the reviewer is now armed with specific time dependent measures of (HR, P, A, C) for improving patient safety and quality of care by allowing for more precise diagnosis than the present state of the art.

WO 03/037181

PCT/US02/36422

32

In addition to providing useful parametric information on myocardial function based only on non-invasive measurements from the patients who require acute medical care, all of the above systems are also applicable to the cardiovascular fitness industry, the life insurance industry, and the health maintenance organization (HMO) industry to monitor their patients' or clients' wellness. For example, using the non-invasive method described here, it is possible to determine the percentage increase in cardiac output that occurs, relative to baseline when at rest, following a prescribed, standardized amount of physical work, such as dictated by the Bruce Protocol, for a patient on a treadmill. Such information, obtained easily and at virtually zero risk to the patient, may have useful predictive value as an index of cardiac reserve, in predicting mortality following major surgery, or in predicting mortality due to cardiovascular illness. In particular, a higher percentage increase in cardiac output resulting from a given amount of exercise is a higher index of aerobic cardiac fitness. It could be used by the insurance industry to adjust their life insurance premiums on an individual basis, without requiring all clients to undergo cardiac catheterization. Likewise, it could be used by fitness enthusiasts to quantify their progress in the gym, and by the less enthusiastic, to exercise only exactly as much and as often, as is absolutely necessary. To further confirm and verify the robustness of the correlations illustrated above, experiments were conducted on two subjects. The procedure and results of those experiments are discussed below.

Experimentation

Experiments were performed on two female pigs (Fig 1 and Fig 2) on separate occasions. The pigs were given general anesthesia with Isoflurane, Oxygen and Fentanyl. They were intubated and mechanically ventilated. The pigs were monitored using an EKG, a femoral arterial line, and a Swan-Ganz Thermo-dilution Pulmonary Arterial Catheter. A capnograph was used to measure end-tidal carbon dioxide. An esophageal thermistor was used to measure body temperature. A pulse oximeter was used to measure oxygen saturation. In addition, a catheter was placed over a needle, through the anterior chest wall, into the Left Ventricle. Fluoroscopic guidance was used to place the catheter. Intravenous contrast and pressure readings were used to confirm the presence of the catheter tip in the Left Ventricle.

WO 03/037181

PCT/US02/36422

33

Three vasoactive agents were used to create a broad range of possible hemodynamic states. They are dobutamine, to increase Contractility, nitroglycerine to reduce Preload and Afterload, and phenylephrine to increase Afterload. One agent was infused at a time by a calibrated infusion pump at varying rates. At each infusion rate, the system was allowed to come to equilibrium, and a hemodynamic steady state was created. In the first pig experiment, 18 different hemodynamic states were created with Fig 1. In the second pig experiment, 15 hemodynamic steady states were created with Fig 2. Once steady state was achieved, the ventilator was turned off to eliminate respiratory variation. At each steady state, the data was digitized and recorded on a laptop floppy disk. For Fig 1, data was averaged over 60 seconds. For pig 2, data was averaged over 30 seconds. At each hemodynamic steady state and over each data acquisition interval, the waveforms were averaged to create an "average" waveform that represented the data over the acquisition interval. Each waveform was arbitrarily synchronized to begin with the S-wave on the EKG. At the conclusion of the data acquisition interval, 5 separate thermodilution cardiac outputs were measured using 10 cc of saline at room temperature. These were averaged to get an average cardiac output, in liters/minute. The protocol for drug infusion rates is shown in the following table.

20

WO 03/037181

PCT/US02/36422

34

Drug Infusion Protocol**Fig #1**

Experiment #	Drug	Concentration	Rate, cc/hr
1	No drug infusion		
2	Dobutamine	1000 micrograms/cc	5
3	Dobutamine	1000 micrograms/cc	10
4	Dobutamine	1000 micrograms/cc	15
5	Dobutamine	1000 micrograms/cc	10
6	Dobutamine	1000 micrograms/cc	20
7	Dobutamine	1000 micrograms/cc	30
8	No drug infusion		
9	Nitroglycerine	200 micrograms/cc	3
10	Nitroglycerine	200 micrograms/cc	10
11	Nitroglycerine	200 micrograms/cc	100
12	Nitroglycerine	200 micrograms/cc	200
13	Nitroglycerine	200 micrograms/cc	500
14	No drug infusion		
15	Phenylephrine	40 micrograms/cc	20
16	Phenylephrine	40 micrograms/cc	40
17	Phenylephrine	40 micrograms/cc	80
18	Phenylephrine	40 micrograms/cc	120

Fig #2

Experiment #	Drug	Concentration	Rate, cc/hr
1	No drug infusion		
2	No drug infusion. Pig given 1 liter of crystalloid for hydration.		
3	Phenylephrine	40 micrograms/cc	20
4	Phenylephrine	40 micrograms/cc	60
5	Phenylephrine	40 micrograms/cc	90
6	Phenylephrine	40 micrograms/cc	200
7	Phenylephrine	40 micrograms/cc	300
8	No drug infusion		
9	Dobutamine	1000 micrograms/cc	5
10	Dobutamine	1000 micrograms/cc	10
11	Dobutamine	1000 micrograms/cc	15
12	Dobutamine	1000 micrograms/cc	20
13	Dobutamine	1000 micrograms/cc	30
14	No drug infusion		
15	Nitroglycerine	200 micrograms/cc	50

To create the invasive hemodynamic state vectors, the following approach was used. Using the averaged waveforms, LVEDP was obtained by inspection of the LVP(t) waveform to look for the value of LVEDP just prior to the rapid increase in LVP due to systole. Contractility was obtained by differentiating the LVP(t) curve with respect to time and recording the maximum value of the first derivative during

systolic ejection, dp/dt_{max} . Afterload that is approximated by Systemic Vascular Resistance (SVR) was obtained by the usual formula (see Kaplan, J.A., M.D., Cardiac Anesthesia, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1993, p. 63)

$$SVR = \frac{(MAP - CVP) * 80}{CO} \quad \text{Eq. 22}$$

where MAP is the Mean Arterial Pressure in mmHg, and CVP is the Central Venous Pressure in mmHg. CO is the cardiac output in liters/minute. The above constant having a value of 80 is used to convert mmHg/(liter/min) into $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$. CVP was recorded by hand from the monitor at each steady state as was MAP. The heart rate (HR) per minute was obtained by measuring the period of the averaged EKG, taking its reciprocal, and then multiplying by 60 sec/min. The HR was divided into the CO to get the Stroke Volume (SV). Based upon the above parameters, the invasive hemodynamic state vectors were derived.

To create the non-invasive hemodynamic state vectors, the following approach was used. To measure the Ejection Interval, the LVP and Arterial Blood Pressures (ABP, or $A(t)$) were graphed simultaneously. The ABP trace was moved backwards in time until the LVP equaled the Diastolic ABP. This moment in time marked the opening of the aortic valve. The curves were followed until they intersected again. The latter point marked the closure of the aortic valve. The Ejection Interval, EI is just the time from opening to closure of the aortic valve. MAP was simply read from the monitor display. Alternatively, the ABP waveform was integrated over the cardiac period, and then the integral was divided by the period to get MAP. It did not make a significant difference which approach was used. As indicated previously, EI is easily obtained with an acoustic Doppler device placed in the suprasternal notch over the ascending aorta. MAP is also easily obtained by a blood pressure cuff optionally with a DINAMAP, which is a well known blood pressure measuring device. The above devices are ubiquitous and relatively inexpensive.

The E-M interval (more specifically Q-A interval) was measured in two ways. In the first pig experiment, the interval between the Q-wave on EKG and the upstroke of the ABP was measured. In the second pig, the Q-A interval measurement was not possible due to noise in the diastolic baseline arterial pressure trace. To compensate

WO 03/037181

PCT/US02/36422

36

for the inability to define 'A' of the Q-A interval, the curve of ABP was smoothed and differentiated twice. In the differentiated curve, the moment of maximum upward acceleration in ABP, $A^{\wedge}max$, clearly rose above the noise. When the same method was used on the data from the first pig, the linear transformation worked as well or better. While it can be argued that the use of an indwelling arterial catheter is not 'non-invasive', several inexpensive and non-invasive methods to define the 'M' event at the end of the E-M interval exist.

Incidentally, data processing and graphing were done using Microcal ORIGIN. (see Origin, Data Analysis and Technical Graphics, Microcal Software Inc., One Roundhouse Plaza, Northampton, MA, 01060).

In a first embodiment of the present invention, LVEDP, SVR and $dP/dtmax$ are correlated to the non-invasively measured results according to the above Eqs. 8, 9 and 10. The processing results or conclusions based on the above correlations are described below. There are close correlations between the invasively measured parameters and the non-invasively derived parameters based upon the above described correlation methods according to the present invention.

Figure 5 shows the results measured by the above described invasive method for Fig 1 while Figure 6 shows the results derived from the results measured by the above described non-invasive method for Fig 1. Figure 5 shows the Invasive Hemodynamic Vector Space, H' (LVEDP, SVR, $dP/dtmax$) in pig 1. Figure 6 shows the same 18 hemodynamic steady states in the Non-Invasive Hemodynamic Vector space, N. The three mutually perpendicular axes of N are given as $[EI*MAP*(Q-A^{\wedge}max), MAP*(Q-A^{\wedge}max), 1/Q-A^{\wedge}max]$ and, mapped to $[x, y, z]$. With Fig 1, there is real homology between the trajectory of the vector from the origin to the point in space that denotes each hemodynamic state in both alternative sets of axes. From experiments 1 through 7, Contractility increases while LVEDP tends to decrease with increasing infusions of dobutamine. A 'crash' occurs between experiments 7 and 8 when the dobutamine is turned off after very fast infusions. Both the LVEDP and the SVR decrease between experiments 9 through 13 as the nitroglycerine infusion is increased. The SVR and LVEDP steadily increase as the phenylephrine infusion is increased among the baseline experiment 14 to experiment 18. Interestingly, Contractility varies only a

WO 03/037181

PCT/US02/36422

37

little between experiments 9 through 18. No dobutamine was infused between experiments 9 and 18. All of these events are mirrored from the Invasive Vector Space H' to the Non-invasive Vector Space N. Empirically, one sees a 'one-to-one' mathematical mapping between the two vector spaces as described in Eqs. 4 through 5 11.

Figure 7 shows the results measured by the above described invasive method above for Fig 2, while Figure 8 shows the results derived from the results measured by the above described non-invasive method for Fig 2. Figure 7 shows the Invasive Vector Space, H' in Fig 2. Using the vasoactive drug infusions, Fig 2 is taken on a trajectory through Invasive Hemodynamic Space that stops at fifteen distinct steady states. Figure 8 shows the same fifteen hemodynamic steady states in the Non-Invasive Hemodynamic Vector space, N. The three mutually perpendicular axes of N are given as $[EI \cdot MAP \cdot (Q-A^{-1} \max), MAP \cdot (Q-A^{-1} \max), 1/Q \cdot A^{-1} \max]$, mapped to $[x, y, z]$. LVEDP increases, and SVR decreases with fluid repletion of one liter of crystalloid between states 1 and 2. Contractility does not budge with fluid administration. The change is mirrored in the Non-invasive Vector Space N. As the phenylephrine infusion is gradually increased between states 4 and 7, the SVR and LVEDP dramatically increase. Contractility modestly increases. From state 7 to 8, the phenylephrine is turned off, and there is a dramatic decrease in LVEDP and SVR. 10 This is also well reflected in N. Now the dobutamine is turned on and gradually increased from states 9 to 13. Contractility significantly increases while LVEDP decreases. This is consistent with the well known functions of dobutamine as a cardiac medicine. (see Gilman, A., Goodman L., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Seventh Ed., New York, Macmillan, 1985, p.163). Between states 13 15 and 14, there is a crash as the dobutamine is turned off. Contractility rapidly decreases as the dobutamine is metabolized while LVEDP goes up.

During all these hemodynamic states of Fig 2, there is the striking homology between Figures 7 and 8. It is as though the hemodynamic state vectors were moving in two parallel universes. One universe is with information obtained with great risk, 20 cost, and considerable pain while the other universe is with information obtained with no risk, low cost, and painlessly. 30

To further demonstrate the validity of the correlations that are derived by the preferred method of the present invention, the correlations are verified in the following figures and discussions. Figure 9 represents the (Q-wave) to (femoral arterial pressure wave, upward acceleration maximum) interval or (Q-A^{max}) as a function of (Q-A), the interval between the Q-wave on EKG and the time of the femoral arterial pressure wave upstroke. A^{max} occurs at the maximum value of the second derivative of pressure with respect to time. Both the arterial upstroke and the instant of maximal upward pressure acceleration occur after the onset of systole. A^{max} always occurs after A since the pressure wave must bottom out before it maximally accelerates. Inspection of Figure 9 shows that (Q-A^{max}) is greater than (Q-A) by a factor of 1.065 with an error of 1%. The correlation coefficient between these two measures of Contractility is 0.965. The above correlation strongly indicates that the two intervals (Q-A) and (Q-A^{max}) are just different species of the genus (E-M) and moreover that they are practically interchangeable. (Q-A) was described in the Lancet in 1974. (Q-A^{max}) has the advantage that it is easily and accurately determinable when there is noise in the baseline. Noisy baselines are part of the natural history of operating rooms. Therefore, another aspect of the present invention provides a method to determine the non-invasively measured cardiac parameters using Q-A^{max}.

Figures 10 and 11 show the relation between the average rate of left ventricular outflow and the (E-M) interval. In both figures, the (E-M) interval used is the (Q-A^{max}) interval. The average rate of left ventricular (LV) outflow is just the Stroke Volume (SV) divided by the Ejection Interval (EI) by definition. This yields a quantity, SV/EI, whose units are in cc/sec. Figures 10 and 11 respectively describe the above relation for Fig 1 and Fig 2. It is clear that, in both cases, the average systolic ejection outflow rate is linearly proportional to 'e' raised to the power of the reciprocal of the E-M interval. In Fig 1, the linear correlation coefficient is 0.98. In Fig 2, the linear correlation coefficient is 0.95. Therefore, it is another aspect of the present invention to provide a correlation between SV/EI and E-M interval, which equals to Q-A^{max}.

In Figures 12 and 13, the previously described relation is solved for the Stroke Volume (SV). If we can predict the average left ventricular outflow rate, SV/EI on the

WO 03/037181

PCT/US02/36422

39

basis of the (E-M) interval, then multiplying both sides of the equation by EI will give us a quantity which will track in a useful way with SV. Figure 12 is a plot of Stroke Volume against $EI \cdot \exp(1/E-M)$ in Fig 1. Figure 13 is the same plot of the data from Fig 2. In both plots, the (Q-A^{max}) interval was used for the (E-M) interval. Fig 1 data yields a linear correlation coefficient of 0.825. Fig 2 data yields a linear correlation coefficient of 0.944. Significantly, the product literature for Hemosonic esophageal Doppler device indicates that its Cardiac Output measurements correlate with thermodilution measurements with a linear correlation coefficient of 0.80. At least one investigator indicated the correlation at 0.90 (see Klein, G., M.D., Emmerich, M., M.D., Clinical Evaluation of Non-invasive Monitoring Aortic Blood Flow, (ABF) by a Transesophageal Echo-Doppler-Device. Anesthesiology 1998; V89 No. 3A: A953, op. cit.). The Hemosonic manual indicates that CO determined by the device is accurate to +/- 15%.

15 **Correlations between Parameters in One Dimension**

In addition to the excellent correlation between the vector of the invasively measured hemodynamic states and the vector of the non-invasively measured hemodynamic states, the correlations between each parameter of invasively measured hemodynamic states and its respective non-invasive counterpart are demonstrated separately in the following discussions.

Figure 14 shows the correlation of the average systolic outflow rate, SV/EI as a function of the natural log of the maximum value of the first derivative of left ventricular pressure with respect to time, $\ln(dP/dt_{max})$ in Fig 1. This relation shows a linear correlation coefficient, R of 0.9499 and a probability that the relation is due to random chance, (P value) of <0.0001 . The same relation is shown for Fig 2 in Figure 15. The value of R is 0.88304, and $P < 0.0001$. Since SV/EI correlates linearly with $\exp(1/(E-M))$ as shown in Figures 10 and 11, $\exp(1/(E-M))$ must correlate linearly with respect to $\ln(dP/dt_{max})$ as well.

This linear correlation between $\exp(1/(E-M))$ and dP/dt_{max} is further experimentally demonstrated respectively in Figures 16 and 17 for Figs 1 and 2. Figure 16 illustrates linear relation between $1/(Q-A^{max})$ and $\ln(dP/dt_{max})$ in the Fig 1 experiments. The linear correlation as shown in Figure 16 has a correlation

coefficient of $R=0.97472$, and a P value of <0.0001 . For Fig 2, R is 0.96009 , and P is less than 0.0001 as shown in Figure 17. These data show, for the first time, the exponential relation between dP/dt_{max} and $1/(Q-A)_{max}$ unlike the relationship between dP/dt_{max} and Q-A implied by Jackson. (see Jackson, D.M., M.D, A Simple
 5 Non-Invasive Technique for Measuring Cardiac Contractility, [Letter]. Lancet 1974; ii:1457). This exponential relationship between dP/dt_{max} and $1/(Q-A)_{max}$ provides a correlation that is necessary for the method of the present invention of converting the non-invasively measured parameters into the invasively measured parameters that are responsive to medicines.

10 Jackson spoke of "changes in the Q-A interval" and not in terms of the reciprocal of the Q-A interval, $1/(Q-A)$. His data are plotted in terms of $\Delta(Q-A)$ or the difference in (Q-A) compared to the baseline. $1/(Q-A)$ is a more physiologically meaningful quantity. The distance L from the aortic valve to the arterial pressure transducer catheter in the femoral artery stays constant throughout the experiment.
 15 Then, by definition, the quantity $1/(Q-A)$ is the velocity of electromechanical transduction and propagation of the pulse wave down the arterial tree. We can call $1/(Q-A)$ the Velocity of transduction and propagation or V_{tp} . Since L is a constant, $1/(Q-A)$ varies linearly with V_{tp} . In other words,

$$20 \quad V_{tp} = L[1/(Q-A)] \quad \text{Eq. 24}$$

So, $1/(Q-A)$ and by inference $1/(Q-A)_{max}$ give us a linear handle on the velocity of electromechanical transduction and elastic wave propagation.

Figures 19, 20, and 21 describe certain experimental data from Fig 2. Fig 18
 25 shows the relation between LVEDP and $(EI*MAP*(Q-A)_{max})$ for Fig 1. The linear correlation coefficient $R=0.92088$, and $P<0.0001$ for Figure 18. Figure 19 describes certain data in the Fig 2 experiments, but only shows eleven of fifteen points. The points in Figure 19 represent experiments 5 through 15, which were performed serially in time. For these 11 time-contiguous data points, $R=0.94043$, and $P<0.0001$.
 30 Fig 20 shows data for the experiments 1 through 4 of Fig 2. These first four experiments yield R at 0.98471 and P at 0.01529 . However, when all fifteen of the

WO 03/037181

PCT/US02/36422

41

data points from Fig 2 are shown together as in Figure 21, the correlation coefficient falls to 0.7067 with P at 0.0032.

Figures 22 and 23 respectively describe experimental data for Fig 1 and Fig 2. Figure 22 presents the double product $[MAP \cdot (Q-A^{\max})]$ as a function of the Systemic Vascular Resistance, SVR. In the Fig 1 data, the correlation $R=0.81052$, and $P<0.0001$. In the Fig 2 data, $R=0.93254$, and $P<0.0001$.

In a second embodiment of the present invention, LVEDP, SVR and dP/dt_{\max} are correlated with the non-invasively measured results according to Eqs. 19, 20 and 21. The correlations have led to the following processing results and conclusions. There are close correlations between the invasively measured parameters and the parameters derived from non-invasive measurement through another correlation method according to the present invention. An improved formulation is disclosed for a non-invasively derived analogue of Left Ventricular End-Diastolic Pressure (LVEDP). In diastole, the left ventricular pressure is an exponential function of left ventricular volume, and this relation holds at any point during the diastolic filling interval including end-diastole. Therefore, LVEDP is an exponential function of Left Ventricular End-Diastole Volume (LVEDV).

Let DI be the diastolic filling interval. To a reasonable approximation,

$$DI = T - EI \quad \text{Eq. 25}$$

where T is the time period of the cardiac cycle. T is non-invasively obtained by measuring the time interval between R-waves in the EKG and is linearly proportional to the reciprocal of the heart rate (HR) in beats per minute. That is,

$$T = (1/HR) * 60 \text{ sec/min} \quad \text{Eq. 26}$$

This approximation ignores the time required for isovolumic contraction and relaxation. Since these intervals are relatively small fractions of any cardiac cycle, the approximation is a useful one for the present invention. In addition to the method of

WO 03/037181

PCT/US02/36422

42

obtaining DI as shown in Eq. 26, DI may be obtained by a 1 MHz Doppler ultrasound device placed on the surface of the patient's chest just over the left ventricle. Diastolic filling has a characteristic low velocity blood flow that causes an analogously low Doppler frequency shift. The duration of this characteristic low frequency Doppler shift substantially serves as an accurate measure of DI. DI starts when the mitral valve opens, and DI ends when the mitral valve slams shut. The Doppler device is relatively expensive and has the advantage for use with obese patients. In some situations, DI is also optionally obtained with an ordinary stethoscope or phonocardiogram. An ordinary stethoscope or phonocardiogram indicates that DI ends as it is marked by the first heart sound of the 'lub' in the two sounds of the 'lub-dub'. In patients with certain pathology, an 'opening snap' of the mitral valve is audible in the stethoscope. Perhaps a phonocardiogram shows when the mitral valve opens in most patients. Alternatively, the above mentioned fiberoptic sensor that is placed upon the precordium of the chest obtains DI by measuring the duration of the low frequency vibrations in the amplitude of the fiberoptic light signal which are due to diastolic filling. Preferably, DI used in the present invention is derived according to Eq. 25

The relation between LVEDP and the quantity $DI = T - EI$ is shown for Fig 1 in Figure 24 and for Fig 2 in Figure 25. The relation is sigmoid, and is given by the Boltzman equation

$$(T-EI) = \{(A1-A2)/[1+\exp\{(LVEDP-x0)/dx\}]\} + A2 \quad \text{Eq. 27}$$

where A1 and A2 are asymptotes, $A2 > A1$. The quantity $(T-EI)$ at $x=x0$ is the average value of the two asymptotes, and 'dx' is a proportionality constant which decreases with the steepness of the sigmoid rise.

The data in Figures 24 and 25 represents a full range of Contractility and SVR. The data in Figures 24 and 25 shows excellent agreement with Eq. 27. By fitting these data with Eq. 27, we obtain a Chi-Square of 0.0002 for the fitting of the Fig 1 data and a Chi-Square of 0.00078 for the Fig 2 data. The remarkably good agreement between Eq. 27 and the experimental data shows a relationship between LVEDP and exactly one non-invasively measurable time interval. When EI or T by itself is plotted

WO 03/037181

PCT/US02/36422

43

as a function of LVEDP, a similar sigmoid distribution results. But the Chi-Square values for the difference $DI=T-EI$ as a function of LVEDP are lower than for either quantity alone. Ordinarily, when two quantities are subtracted, their errors would add. In this case, the error actually decreases when $(T-EI)$ is used in preference to either EI or T alone. The sigmoid relation between DI and LVEDP represents a completely new correlation between two parameters in mammalian hemodynamics.

Preferably, the above sigmoid relation is used to achieve a better accuracy when LVEDP is near x_0 and $T-EI$ is not near one of its asymptote. More preferably, the predictively useful range of $(T-EI)$ for predicting LVEDP is where LVEDP lies between 7-11 mmHg in both pig experiments. Interestingly, the inflection point in the sigmoid curve x_0 is 9.40 ± 0.127 for Fig 1, and x_0 is 9.14 ± 0.286 for Fig 2. These values of x_0 for the two pigs are equal within the limits of experimental error. It is anticipated that with a large population of pigs, that the quantity x_0 would lie in a steep bell curve distribution. As known in the relevant prior art, the above data from the pig experiments is a solid foundation for having the substantially similar correlation between the non-invasively measured data and the invasively measured data from humans.

In order for the sigmoid relation shown in Figures 24 and 25 to be more useful for predicting LVEDP, $T-EI$ is preferably made linear or at least monotonically increasing with respect to LVEDP and contains no asymptotes. This is accomplished by multiplying $(T-EI)$ by the product $MAP*(Q-A^{\sim}max)$, where MAP is Mean Arterial Pressure and $(Q-A^{\sim}max)$ is the time interval between the Q-wave on EKG and the time point of maximum value of the second derivative of arterial pressure with respect to time. In this example, the arterial pressure is measured in the femoral artery.

Figures 26 and 27 respectively show the quantity $(T-EI)*MAP*(Q-A^{\sim}max)$ as a function of LVEDP in Fig 1 and Fig 2. In Fig 1, the linear correlation coefficient R is 0.92586. In Fig 2, the linear correlation coefficient R equals to 0.8711. This represents a great improvement over the linear correlation coefficient of $EI*MAP*(Q-A^{\sim}max)$ vs. LVEDP, where the linear correlation coefficient R equals to 0.70677. Therefore, $(T-EI)*MAP*(Q-A^{\sim}max)$ is an improved non-invasively measured correlate of LVEDP over $EI*MAP*(Q-A^{\sim}max)$.

WO 03/037181

PCT/US02/36422

44

The relations shown in Figures 26 and 27 are not perfectly linear. Fig 26 in particular has a modest exponential component. If we removed the exponential character from the Fig 1 results as shown in Figure 26 by plotting $(T-EI)*MAP*(Q-A^{\text{max}})$ against an exponential function of LVEDP, we would get an even better
 5 linear correlation $R=0.95702$ as shown in Figure 28. Similarly, if we removed the exponential character from the Fig 2 results as shown in Figure 27 by plotting $(T-EI)*MAP*(Q-A^{\text{max}})$ against $\exp(LVEDP)$, we would get an improved linear correlation of $R=0.91297$ as shown in Figure 29. It is reasonable that more and better data will lead to better correlations.

10 In addition to the correlations described above, additional correlation has been developed between the non-invasively measured cardiac parameters and other cardiac parameters that are normally measured invasively or difficult to obtain.

15 1) Correlation between SVRc and the second plurality of non-invasive cardiac parameters.

An alternative approximation to the Afterload is SVRc. SVRc is the Systemic Vascular Resistance defined only over the ejection interval (EI). That is precisely the interval over which resistance to flow is offered by the resistance vessels at the arteriolar level of the circulation. By contrast, SVR is defined over the entire cardiac
 20 cycle. Let SV be the stroke volume in cc over the ejection interval EI in seconds. Then by Ohm's Law,

$$SVRc = MAP / [SV/EI] \quad \text{Eq.}$$

29

25

We have already shown that the quantity $[SV/EI]$ has a very high linear correlation with $\exp(1/Q-A^{\text{max}})$, with $R=0.97997$ for Fig 1 and $R=0.95425$ for Fig 2. Substituting $\exp(1/Q-A^{\text{max}})$ for $[SV/EI]$ in Eq. 29 gives us

$$30 \quad SVRc \propto MAP / [\exp(1/Q-A^{\text{max}})] \quad \text{Eq.}$$

30

where 'α' indicates a linearly proportional relationship.

There is a practical problem with using Eq. 30 as an index of Afterload. As the denominator becomes small relative to the numerator, the random error in the quotient $MAP/exp(1/(Q-A^{\max}))$ becomes magnified in such a way as to preclude deriving a continuous function at the right hand portion of the curve where $(Q-A^{\max})$ becomes large (that is, as $(Q-A^{\max})$ becomes large and $exp(1/(Q-A^{\max}))$ tends toward 1). This problem is easily fixed simply by adding a constant K in the denominator. K must be sufficiently large that the denominator $'[K+exp(1/(Q-A^{\max}))]'$ is on the same order of magnitude as the numerator, MAP over the physiologic range. We can write

$$SVRc \propto MAP / [K + exp(1/(Q-A^{\max}))] \quad \text{Eq. 31}$$

$$SVRc = A1 * MAP / [K + exp(1/(Q-A^{\max}))] + A2 \quad \text{Eq. 31a}$$

Where K, A1 and A2 are empirical proportionality constants. The units of K are sec^{-1} . For Pig 1, $K=400sec^{-1}$, and for Pig 2, $K=70 sec^{-1}$. Eq. 31 shows that SVRc can be derived from non-invasively measured results MAP, $Q-A^{\max}$.

Figures 30 and 31 plot the invasively measured SVRc against $MAP / [K + exp(1/(Q-A^{\max}))]$, which is essentially the SVRc derived non-invasively respectively for Pig 1 and Pig 2. The correlation coefficient R equals to 0.959 and 0.9648 respectively for Pig 1 and Pig 2. The above correlations strongly confirm that SVRc is indeed derived from MAP and $Q-A^{\max}$, both of which are measured without invasion of the patient.

To further confirm the practicality and effectiveness of the correlation in the second preferred embodiment according to the present invention, the vector trajectories in three dimensional hemodynamic invasive vector space are compared with vector trajectories in the Non-Invasive Space. The invasive spaces are shown in Figures 32, 34, and 36. Non-invasive spaces are shown in Figures 33, 35, and 37. Each of pairs of Figures 32 and 33; 34 and 35; 36 and 37 describes the same events in the same pig with a vector obtained either invasively or non-invasively. Therefore, in another embodiment, the plurality of invasive cardiac analogues are represented by

WO 03/037181

PCT/US02/36422

46

LVEDP, SVRc and dP/dt_{max} , which are respective approximation to P, A and C. Among the plurality of invasive cardiac analogues, SVRc is defined by Eq. 31a.

Figures 32 and 33 represent experimental data for Fig 1. In Figure 32, the invasive Afterload is represented on the 'y' axis as $SVRc = MAP/[SV/EI]$, that is the mean arterial pressure divided by the average systolic ejection rate. In Figure 33, the non-invasive Afterload is represented on the 'y' axis by $SVRc \propto MAP/[K + \exp(1/Q - A^{max})]$. Also in Figure 33, the non-invasive Preload is represented as $[(T - EI) * MAP * (Q - A^{max})]$. The homology between Figures 32 and 33 is striking and clearly visualized by a skilled person in the art.

Figures 34 and 35 represent experimental data for Fig 2. In Figure 34, the invasive Afterload is represented on the 'y' axis as $SVRc = MAP/[SV/EI]$, that is the mean arterial pressure divided by the average systolic ejection rate. In Figure 35, the non-invasive Afterload is represented on the 'y' axis by $SVRc \propto MAP/[K + \exp(1/Q - A^{max})]$. Also in Figure 35, the non-invasive Preload is represented as $[(T - EI) * MAP * (Q - A^{max})]$. The homology between Figures 34 and 35 is striking and clearly visualized by a skilled person in the art.

Figures 36 and 37 also represent experimental data for Fig 2. In Figure 36, the invasive Afterload is represented on the 'y' axis as SVR obtained from the Swan-Ganz data. In Figure 37, the non-invasive Afterload is represented on the 'y' axis by $MAP * (Q - A^{max})$, which is the non-invasive analogue of SVR. The non-invasive Preload is represented as $[(T - EI) * MAP * (Q - A^{max})]$. The homology between Figures 36 and 37 is striking and is visualized by a skilled person in the art.

2) An Improved Index of Left Ventricular Ischemia

The average compliance CP of the left ventricle over the diastolic filling interval is

$$CP = \Delta V / \Delta P \quad \text{Eq. 32}$$

where ΔV is just the stroke volume SV. In the steady state, the volume of blood filling the left ventricle equals the volume of blood ejected from it. But since SV

WO 03/037181

PCT/US02/36422

47

$\alpha EI * (\exp(1/Q-A^{\text{max}}))$ as shown previously, we substitute SV for ΔV in the numerator of Eq. 32. ΔP in diastole is the Left Ventricular End-Diastolic Pressure (LVEDP) minus the LV Pressure at the end of isovolumic relaxation (Peivr). Thus, $\Delta P = LVEDP - Peivr$. Since Peivr is always going to be a very low number or close to zero, for practical purposes, we can ignore it. Assuming that Peivr is near zero, and substituting $EI * \exp(1/Q-A^{\text{max}})$ for ΔV and $(T-EI) * MAP * (Q-A^{\text{max}})$ for ΔP in Eq. 32, we get

$$CP \propto [EI * \exp(1/Q-A^{\text{max}})] / [(T-EI) * MAP * (Q-A^{\text{max}})] \quad \text{Eq. 33}$$

10

Rearranging terms, we get

$$CP \propto [EI / (T-EI)] * [\exp(1/Q-A^{\text{max}}) / (MAP * Q-A^{\text{max}})] \quad \text{Eq. 34}$$

$$\text{or } CP = A3 * [EI / (T-EI)] * [\exp(1/Q-A^{\text{max}}) / (MAP * Q-A^{\text{max}})] + A4 \quad \text{Eq. 34a}$$

15

where A3 and A4 are empirical proportionality constants.

In an ischemic event, there should be a sudden decrease in the value of the average compliance CP that precedes the onset of regional wall motion abnormalities on 2-D echocardiography, which in turn will precede the onset of S-T segment changes on EKG. The above diagnostic feature of the average compliance CP would make non-invasive left ventricular diastolic compliance measurement far superior and more sensitive to any diagnostic tool that is now available for ischemia detection and treatment efficacy monitoring. Therefore, a preferred method of predicting an ischemic event according to the present invention detects ischemic events well ahead of other currently available monitors by measuring T, EI, MAP and $Q-A^{\text{max}}$. Therefore, in another aspect, the present invention provides a method, a system and a correlation to derive at least one clinically useful cardiac parameter or invasive cardiac analogue from a plurality of predetermined non-invasively measured parameters such as T, EI, MAP, $Q-D'(t)_{\text{max}}$, and $Q-A^{\text{max}}$. The clinically useful cardiac parameters include CP, which is useful in predicting an ischemic event; and P, A, C, analogues thereof and approximations thereof, which are useful in monitoring a

patient's cardiac state and in determining the need of cardiac medicines such as dobutamine, nitroglycerine, phenylephrine, fluids, diuretics, pressors, afterload reducers, anesthetics, inotropes and negative inotropes.

Although the inventor does not want to limit the predictability of $[EI/(T-5$
 $5 EI)] \cdot [\exp(1/Q-A''_{max})/(MAP \cdot Q-A''_{max})]$ according to the present invention to a particular theory, a possible explanation for detecting an ischemic event is as follows. An acute ischemic event typically does not manifest itself in exactly one cardiac function parameter. Rather, it is a rapidly emerging gestalt that affects all four parameters including heart rate, Preload, Afterload, and Contractility in a
10 characteristic way over a characteristic time course. During an ischemic event, myocardial oxygen demand exceeds the supply. Now, there is not enough ATP being created by the oxygen requiring respiratory enzymes for the oxidation of glucose substrate. The missing ATP is needed to break the cross-links that form between actin
15 and myosin fibrils as a result of muscle contraction. Muscle relaxation is an energy-requiring and oxygen-requiring process. Without sufficient oxygen, the actin-myosin cross-links remain in place at the end of diastole. The remaining, unbroken cross-links cause the left ventricle muscle to stiffen during filling. In other words, left ventricular diastolic compliance decreases.

Concomitant with the ischemic event is a decrease in Contractility. At same
20 time, stroke volume and cardiac output fall. Afterload increases as the organism responds to sympathetic nerve signals by increasing the systemic vascular resistance (SVR) by selectively constricting smooth muscular arterioles. The increase in SVR compensates in part for the fall in vital end-organ perfusion pressure caused by the
25 fall in cardiac output. By globally increasing SVR by selective vasoconstriction of blood flow to non-critical organ systems such as the gut, liver and muscles, more of the falling and increasingly scarce global cardiac output can be shunted to the brain, heart, and lungs. In short order, Preload increases causing the Starling mechanism of the myocardium to come into play, which compensates for the decrease in stroke
30 volume by increasing it. This increase in Preload occurs simply because, with a decrease in contractility, a smaller fraction of the Left Ventricular End-diastolic Volume is ejected with each stroke, causing blood volume to accumulate in the Left Ventricle with diastolic filling, thereby increasing LVEDP. This distension of the left

ventricle in diastolic filling is precisely what we mean by an increase in Preload. With an ischemic event, a choreographed increase in LVEDP, an increase in SVR, and a decrease in Contractility occur almost simultaneously.

Now, referring to Eq. 34, the right hand member contains the term $\exp(1/(Q-A^{\text{max}}))$ in the numerator, which is proportional to Contractility. Therefore, if the compliance CP suddenly decreases, Eq. 34 tells us that Contractility also linearly decreases. The right hand member of Eq. 34 contains $[(T-EI)*MAP*(Q-A^{\text{max}})]$, which is proportional to Preload, in the denominator. Therefore, by Eq. 34, the compliance CP varies inversely with Preload. If the compliance CP suddenly decreases due to ischemia, Preload inversely increases. The right hand member of Eq. 34 contains the expression $[\exp(1/Q-A^{\text{max}})/MAP]$, which is proportional to $(1/SVRc)$. SVRc then, by Eq. 34, varies inversely with diastolic compliance CP. So if CP were to decrease suddenly due to ischemia, SVRc would increase. But these changes in LVEDP, dP/dt_{max} , and SVRc that are described by Eq. 34 in the event of a sudden decrease in LV compliance are precisely the choreographed changes in Preload, Afterload, and Contractility that occur in the event of ischemia. In summary, if the compliance CP of the Left Ventricle declines suddenly due to ischemia, this entails an increase in LVEDP, an increase in SVRc, and a sudden decrease in Contractility, which is consistent with our physiological knowledge. What is significant here is that this particular piece of physiologic knowledge can be shown to be a purely logical consequence of the definition of average diastolic compliance, CP, and Eq. 34, which is a relation between average diastolic compliance and a plurality of pre-determined non-invasive cardiac parameters. These non-invasive parameters, in turn, determine the locus of a point in the non-invasive hemodynamic vector space, 'N'.

Another approach to the problem of finding a non-invasively measured index of cardiac ischemia, that is calculated and displayed in real-time, is as follows. We define a vector function of three mutually orthogonal variables,

$$X_i = \{LVEDP, SVRc, 1/(\ln(dP/dt_{\text{max}}))\} \quad \text{Eq. 36}$$

We then express the above vector in terms of its non-invasive correlates,

WO 03/037181

50

PCT/US02/36422

$$X_n = \{ [(T-EI) \cdot \text{MAP} \cdot (Q-A''\text{max})], [\text{MAP}/(K + \exp(1/Q-A''\text{max}))], (Q-A''\text{max}) \} \text{ Eq. 37}$$

- 5 Then we find the norm of the above vector, that is, the square root of the dot product of the vector with itself. This will give us an ischemia function 'I', which will abruptly increase during an episode of ischemia, where

$$I = \{ (T-EI)^2 \cdot \text{MAP}^2 \cdot (Q-A''\text{max})^2 + \text{MAP}^2 / \{ K + \exp(1/Q-A''\text{max}) \}^2 + (Q-A''\text{max})^2 \}^{1/2}$$

10 Eq.38

- 15 While there have been described what are believed to be the preferred embodiments of the present invention, those skilled in the art will recognize that other and further changes and modifications may be made thereto without departing from the spirit of the invention, and it is intended to claim all such changes and modifications as fall within the true scope of the invention.

We claim:

1. A method of monitoring cardiac parameters, comprising the steps of:
5 non-invasively measuring a plurality of predetermined non-invasive cardiac parameters from a subject; and
converting the non-invasive cardiac parameters into a plurality of invasive cardiac analogues based upon a set of predetermined conversion equations.
- 10 2. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 1 wherein the subject is a human.
3. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 1 wherein the subject is an animal.
- 15 4. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 1 wherein the predetermined non-invasive cardiac parameters include heart rate as denoted by HR, ejection interval as denoted by EI, mean arterial pressure as denoted by MAP and electrical-mechanical interval as denoted by E-M, which is an interval between an
20 electrical event E and a mechanical event M.
5. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 4 wherein the predetermined invasive cardiac analogues include preload as denoted by P, afterload as denoted by A and contractility as denoted by C.
- 25 6. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 5 wherein the predetermined conversion equations include
$$P=k1(EI*MAP*E-M)+c1,$$
$$A=k2(MAP*E-M)+c2, \text{ and}$$

30
$$\ln(C)=k3(1/E-M)+c3$$

where k1, k2, k3, c1, c2 and c3 are empirical proportionality constants.

WO 03/037181

PCT/US02/36422

52

7. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 6 wherein the M in the E-M is defined as a time when a second derivative with respect to time, $M''(t)$, reaches a maximum value.
- 5 8. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 6 wherein the electrical event in determining the E-M is selected from the group consisting of a Q-wave, a R-wave, an S-wave, and an artificial ventricular pacemaker spike.
9. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 6 wherein
10 the electrical event in determining the E-M interval is determined by double differentiating an EKG voltage curve which corresponds to ventricular depolarization, $V(t)$, with respect to time and defining the electrical event as a time when $V''(t)$ reaches a maximum positive value.
- 15 10. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 6 wherein the second mechanical event in determining the E-M is selected from the group consisting of arterial blood pressure and flow velocity upstroke.
11. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 5 wherein
20 the predetermined conversion equations include

$$P=k1' ((T-EI)*MAP*E-M)+c1'$$

$$A=k2' (MAP*E-M)+c2'$$
, and

$$\ln(C)=k3' (1/E-M)+c3'$$
where $k1'$, $k2'$, $k3'$, $c1'$, $c2'$ and $c3'$ are empirical proportionality constants for a
25 particular one of the subjects and T is a time period of the cardiac cycle for the particular one of the subjects.
12. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 11 wherein
30 the M in the E-M is defined as a time when a second derivative with respect to time, $M''(t)$, reaches a maximum value.

WO 03/037181

53

PCT/US02/36422

13. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 11 wherein the electrical event in determining the E-M is selected from the group consisting of a Q-wave, a R-wave, an S-wave, and an artificial ventricular pacemaker spike.
- 5 14. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 11 wherein the electrical event in determining the E-M interval is determined by double differentiating an EKG voltage curve which corresponds to ventricular depolarization, $V(t)$, with respect to time and defining the electrical event as a time when $V''(t)$ reaches a maximum positive value.
- 10 15. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 13 wherein a mechanical event in determining the E-M includes a time of an arterial blood pressure upstroke as denoted by TA and a time of a blood flow velocity upstroke as denoted by TF.
- 15 16. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 5 wherein the predetermined conversion equations include

$$P=k1'((T-EI)*MAP*E-M)+c1'$$

$$A=k2'*MAP/[K+\exp(1/E-M)]+c2'$$
, and

$$20 \ln(C)=k3'(1/E-M)+c3'$$
where $k1'$, $k2'$, $k3'$, $c1'$, $c2'$, $c3'$, and K are empirical proportionality constants for a particular one of the subjects and T is a time period of the cardiac cycle for the particular one of the subjects.
- 25 17. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 4 wherein the EI is measured by placing a Doppler ultrasound device over the suprasternal notch near the ascending aorta.
- 30 18. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 4 wherein the electrical event E in the E-M is determined by electrocardiograph as denoted by EKG.

19. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 4 wherein the E-M is determined by electrocardiograph as denoted by EKG and by placing a Doppler ultrasound device over a major artery.
- 5
20. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 4 wherein the E-M is determined by electrocardiograph as denoted by EKG and by placing a fiberoptic device over a major artery.
- 10
21. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 1 further comprising the step of displaying the invasive cardiac analogues in three dimensional coordinate space that is defined by a first axis indicative of the P, a second axis indicative of the A and a third axis indicative of the C.
- 15
22. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 21 further comprising an additional step of displaying a three dimensional object defining a safe zone indicative of a safe hemodynamic state.
- 20
23. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 22 wherein the first axis, the second axis, the third axis and the three dimensional object are each displayed with a predetermined color.
24. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 1 further comprising an additional step of displaying a vector cross product indicating an amount of physiologic stress.
- 25
25. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 1 further comprising an additional step of determining a fitness level of the subject based upon the invasive cardiac analogues.
- 30

26. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 1 further comprising the step of determining management of an anesthetic-related procedure of the subject based upon the invasive cardiac analogues.
- 5 27. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 1 further comprising the step of determining an abnormal cardiac condition of the subject based upon the invasive cardiac analogues.
28. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 1 further
10 comprising the step of transferring the non-invasive cardiac parameters from one location to another location before converting the non-invasive cardiac parameters into the invasive cardiac analogues.
29. The method of monitoring cardiac parameters according to claim 28 further
15 comprising the step of evaluating a cardiac condition of the subject based upon the invasive cardiac analogues.
30. A system for monitoring cardiac parameters comprising:
a non-invasive cardiac parameter measuring unit for non-invasively measuring
20 a plurality of predetermined non-invasive cardiac parameters from a subject; and
a conversion unit connected to said non-invasive cardiac parameter measuring unit for converting the non-invasive cardiac parameters into a plurality of invasive cardiac analogues based upon a set of predetermined conversion equations.
- 25 31. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 30 wherein said non-invasive cardiac parameter measuring unit measures the predetermined non-invasive cardiac parameters from a human.
32. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 30 wherein
30 said non-invasive cardiac parameter measuring unit measures the predetermined non-invasive cardiac parameters from an animal.

33. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 30 wherein said non-invasive cardiac parameter measuring unit further comprises a heart rate monitor for measuring heart rate as denoted by HR, a vibration sensing device for measuring an ejection interval as denoted by EI and a mechanical event M of an electrical-mechanical interval as denoted by E-M, a blood pressure measuring device for measuring mean arterial pressure as denoted by MAP and an electrocardiogram measuring device for measuring an electrical event E of the electrical-mechanical interval.

34. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 33 wherein said vibration sensing device comprises at least one of a Doppler ultrasound device and a fiber optic device.

35. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 30 wherein said conversion unit outputs the predetermined invasive cardiac analogues including preload as denoted by P, afterload as denoted by A and contractility as denoted by C.

36. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 35 wherein said conversion unit determines the P, the A and the C based upon the predetermined conversion equations including

$$P=k1(EI*MAP*E-M)+c1,$$

$$A=k2(MAP*E-M)+c2, \text{ and}$$

$$\ln(C)=k3(1/E-M)+c3$$
 where k1, k2, k3, c1, c2 and c3 are empirical proportionality constants.

37. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 35 wherein said conversion unit determines the P, the A and the C based upon the predetermined conversion equations including

$$P=k1'((T-EI)*MAP*E-M)+c1',$$

$$A=k2'(MAP*E-M)+c2', \text{ and}$$

$$\ln(C)=k3'(1/E-M)+c3'$$

WO 03/037181

PCT/US02/36422

57

where k_1' , k_2' , k_3' , c_1' , c_2' and c_3' are empirical proportionality constants for a particular one of the subjects and T is a time period of the cardiac cycle for the particular one of the subjects.

- 5 38. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 35 wherein said conversion unit determines the P , the A and the C based upon the predetermined conversion equations including

$$P = k_1' (DI * MAP * E - M) + c_1',$$

$$A = k_2' (MAP * E - M) + c_2', \text{ and}$$

- 10 $\ln(C) = k_3' (1/E - M) + c_3'$

where k_1' , k_2' , k_3' , c_1' , c_2' and c_3' are empirical proportionality constants for a particular one of the subjects, DI is a diastolic filling interval, and T is a time period of the cardiac cycle for the particular one of the subjects.

- 15 39. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 37 wherein said conversion unit obtains the mechanical event M in the $E-M$ by determining a time when a second derivative with respect to time, $M''(t)$ reaches a maximum value.

40. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 39 wherein
20 said non-invasive cardiac parameter measuring unit measures an electrical event in determining the $E-M$, the electrical event being selected from the group consisting of a Q-wave as denoted by Q , a R-wave as denoted by R , a S-wave as denoted by S and an artificial ventricular pacemaker spike.

- 25 41. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 39 wherein said non-invasive cardiac parameter measuring unit measures an electrical event in determining the $E-M$ interval by double differentiating an EKG voltage curve which corresponds to ventricular depolarization, $V(t)$, with respect to time and defining the electrical event as a time when $V''(t)$ reaches a maximum positive value.

30

42. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 40 wherein said non-invasive cardiac parameter measuring unit measures the mechanical event in determining the E-M, the mechanical event including at least one of a time of an arterial blood pressure upstroke as denoted by TA and a time of a flow velocity upstroke as denoted by TF.

43. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 35 wherein said conversion unit determines the P, the A and the C based upon the predetermined conversion equations including

$$P=k1' ((T-EI)*MAP*E-M)+c1',$$

$$A=k2'*MAP/[K+exp(1/E-M)]+c2', \text{ and}$$

$$\ln(C)=k3' (1/E-M)+c3'$$

where k1', k2', k3', c1', c2', c3', and K are empirical proportionality constants for a particular one of the subjects and T is a time period of the cardiac cycle for the particular one of the subjects.

44. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 30 further comprising a display unit connected to said conversion unit for displaying the invasive cardiac analogues in three dimensional coordinate space that is defined by a first axis indicative of the P, a second axis indicative of the A and a third axis indicative of the C.

45. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 44 wherein said display unit additionally displays a three dimensional object defining a safe zone indicative of a safe hemodynamic state.

46. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 45 wherein said display unit displays the first axis, the second axis, the third axis and the safe zone respectively in a predetermined color.

47. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 45 wherein said display unit additionally displays a vector cross product indicative of an amount of physiologic stress.
- 5 48. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 30 further comprising a determination unit connected to said conversion unit for determining a fitness level of the subject based upon the invasive cardiac analogues.
- 10 49. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 30 further comprising a determination unit connected to said conversion unit for determining management of an anesthetic-related procedure of the subject based upon the invasive cardiac analogues.
- 15 50. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 30 further comprising a determination unit connected to said conversion unit for determining an abnormal cardiac condition of the subject based upon the invasive cardiac analogues.
- 20 51. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 30 further comprising a data communication unit connected to said non-invasive cardiac parameter measuring unit at one location for transferring the non-invasive cardiac parameters to said conversion unit at another location before converting the non-invasive cardiac parameters into the invasive cardiac analogues.
- 25 52. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 51 wherein said data communication unit transfers the non-invasive cardiac parameters to said conversion unit via the Internet.
- 30 53. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 51 wherein said data communication unit transfers the non-invasive cardiac parameters to said conversion unit via telecommunication.

54. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 30 wherein said non-invasive cardiac parameter measuring unit is portable.
55. The system for monitoring cardiac parameters according to claim 30 wherein said conversion unit is retrofitted to an existing one of said non-invasive cardiac parameter measuring unit.
56. A system for retrofitting existing non-invasive cardiac parameter measuring devices to generate invasive cardiac analogues, comprising:
an interface unit for receiving predetermined non-invasive cardiac parameters of a subject from the existing non-invasive cardio monitoring devices; and
a conversion unit connected to said interface unit for converting the non-invasive cardiac parameters into a plurality of the invasive cardiac analogues based upon a set of predetermined conversion equations.
57. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 56 wherein the existing non-invasive cardiac parameter measuring devices measure the predetermined non-invasive cardiac parameters from a human.
58. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 56 wherein the existing non-invasive cardiac parameter measuring devices measure the predetermined non-invasive cardiac parameters from an animal.
59. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 56 wherein the existing non-invasive cardiac parameter measuring unit further comprises a heart rate monitor for measuring heart rate as denoted by HR, a vibration sensing device for measuring an ejection interval as denoted by EI and a mechanical event M of an electrical-mechanical interval as denoted by E-M, a blood pressure measuring device for measuring mean arterial pressure as denoted by MAP and an electrocardiogram measuring device for measuring an electrical event E of the electrical-mechanical interval.

60. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 56 wherein the existing non-invasive cardiac parameter measuring unit further comprises a heart rate monitor for measuring heart rate as denoted by HR, a vibration sensing device for measuring an ejection interval as denoted by EI, a
 5 plethysmographic device for measuring a mechanical event M of an electrical-mechanical interval as denoted by E-M, a blood pressure measuring device for measuring mean arterial pressure as denoted by MAP and an electrocardiogram measuring device for measuring an electrical event E of the electrical-mechanical interval.

10

61. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 59 wherein said vibration sensing device comprises at least one of a Doppler ultrasound device and a fiber optic device.

15 62. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 59 wherein said conversion unit outputs the predetermined invasive cardiac analogues including preload as denoted by P, afterload as denoted by A and contractility as denoted by C.

20 63. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 62 wherein said conversion unit determines the P, the A and the C based upon the predetermined conversion equations including

$$P=k1(EI*MAP*E-M)+c1,$$

$$A=k2(MAP*E-M)+c2, \text{ and}$$

25 $\ln(C)=k3(1/E-M)+c3$

where k1, k2, k3, c1, c2 and c3 are empirical proportionality constants.

64. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 62 wherein said conversion unit determines the P, the A and the C
 30 based upon the predetermined conversion equations including

$$P=k1'((T-EI)*MAP*E-M)+c1',$$

$$A=k2'(MAP*E-M)+c2', \text{ and}$$

WO 03/037181

PCT/US02/36422

62

$$\ln(C)=k3' (1/E-M)+c3'$$

where $k1'$, $k2'$, $k3'$, $c1'$, $c2'$ and $c3'$ are empirical proportionality constants for a particular one of the subjects and T is a time period of the cardiac cycle for the particular one of the subjects.

5

65. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 62 wherein said conversion unit determines the P , the A and the C based upon the predetermined conversion equations including

$$P=k1' (DI*MAP*E-M)+c1',$$

$$10 \quad A=k2' (MAP*E-M)+c2', \text{ and}$$

$$\ln(C)=k3' (1/E-M)+c3'$$

where $k1'$, $k2'$, $k3'$, $c1'$, $c2'$ and $c3'$ are empirical proportionality constants for a particular one of the subjects, DI is a diastolic filling interval, and T is a time period of the cardiac cycle for the particular one of the subjects.

15

66. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 64 wherein the M in the $E-M$ is defined as a time when a second derivative with respect to time, $M''(t)$, reaches a maximum value.

20

67. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 66 wherein said non-invasive cardiac parameter measuring unit measures an electrical event in determining the $E-M$, the electrical event being selected from the group consisting of a Q-wave as denoted by Q , a R-wave as denoted by R , a S-wave as denoted by S and an artificial ventricular pacemaker spike.

25

68. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 66 wherein said non-invasive cardiac parameter measuring unit measures an electrical event in determining the $E-M$ interval by double differentiating an EKG voltage curve which corresponds to ventricular depolarization, $V(t)$, with respect to time and defining the electrical event as a time when $V''(t)$ reaches a maximum positive value.

30

69. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 66 wherein said non-invasive cardiac parameter measuring unit measures the mechanical event in determining the E-M, the mechanical event selected from the group consisting of a time of an arterial blood pressure upstroke as denoted by TA and a time of a flow velocity upstroke as denoted by TF.

70. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 62 wherein said conversion unit determines the P, the A and the C based upon the predetermined conversion equations including

$$P=k1' ((T-EI)*MAP*E-M)+c1',$$

$$A=k2'*MAP/[K+\exp(1/E-M)]+c2', \text{ and}$$

$$\ln(C)=k3' (1/E-M)+c3'$$

where $k1'$, $k2'$, $k3'$, $c1'$, $c2'$, $c3'$, and K are empirical proportionality constants for a particular one of the subjects and T is a time period of the cardiac cycle for the particular one of the subjects.

71. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 56 further comprising a display unit connected to said conversion unit for displaying the invasive cardiac analogues in three dimensional coordinate space that is defined by a first axis indicative of the P, a second axis indicative of the A and a third axis indicative of the C.

72. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 71 wherein said display unit additionally displays a three dimensional object defining a safe zone indicative of a safe hemodynamic state.

73. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 72 wherein said display unit displays the first axis, the second axis, the third axis and the safe zone respectively in a predetermined color.

74. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 72 wherein said display unit additionally displays a vector cross product indicative an amount of physiologic stress.
- 5 75. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 56 further comprising a determination unit connected to said conversion unit for determining a fitness level of the subject based upon the invasive cardiac analogues.
- 10 76. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 56 further comprising a determination unit connected to said conversion unit for determining management of an anesthetic-related procedure of the subject based upon the invasive cardiac analogues.
- 15 77. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 56 further comprising a determination unit connected to said conversion unit for determining an abnormal cardiac condition of the subject based upon the invasive cardiac analogues.
- 20 78. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 56 further comprising a data communication unit connected to the existing non-invasive cardiac parameter measuring devices at one location for transferring the non-invasive cardiac parameters to said interface unit at another location before converting the non-invasive cardiac parameters into the invasive cardiac analogues.
- 25 79. The system retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 78 wherein said data communication unit transfers the non-invasive cardiac parameters to said interface unit via the Internet.

80. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 78 wherein said data communication unit transfers the non-invasive cardiac parameters to said interface unit via telecommunication.
- 5 81. The system for retrofitting existing non-invasive cardio monitoring devices according to claim 56 wherein the existing non-invasive cardio monitoring devices are all portable.
82. A method of determining a patient's cardiac contractility, comprising the steps
10 of:
non-invasively measuring the patient's electrocardiograph having a predetermined electrical wave;
determining a first point within a predetermined cardiac cycle based upon the predetermined electrical wave;
15 non-invasively measuring the patient's arterial pressure with respect to time;
determining a second point in the predetermined cardiac cycle when a second derivative of a predetermined physiological function with respect to time reaches maximum; and
obtaining the cardiac contractility based upon the first point and the second
20 point.
83. The method of determining a patient's cardiac contractility according to claim 82 wherein said predetermined electrical wave is selected from the group consisting of a Q-wave as denoted by Q, a R-wave as denoted by R, a S-wave as denoted by S
25 and an artificial ventricular pacemaker spike.
84. The method of determining a patient's cardiac contractility according to claim 82 wherein the electrical event in determining the E-M interval is determined by double differentiating an EKG voltage curve which corresponds to ventricular
30 depolarization, $V(t)$, with respect to time and defining the electrical event as a time when $V''(t)$ reaches a maximum positive value.

WO 03/037181

PCT/US02/36422

66

85. The method of determining a patient's cardiac contractility according to claim
82 wherein an improved cardiac contractility measure is further defined as
proportional to an exponential function of a reciprocal of a time interval defined
between the first point and the second point.
- 5
86. A system for determining a patient's cardiac contractility, comprising:
an electrocardiogram unit for non-invasively measuring the patient's
electrocardiograph having a predetermined electrical wave;
an arterial pressure measuring unit for non-invasively measuring the patient's
10 arterial pressure with respect to time; and
a determination unit connected to said electrocardiogram unit and said arterial
pressure measuring unit for determining a first point having a minimum within a
predetermined cardiac cycle based upon the predetermined electrical wave and for
determining a second point in the predetermined cardiac cycle when a second
15 derivative of a predetermined physiological function with respect to time reaches
maximum based upon the patient's arterial pressure, said determination unit obtaining
the cardiac contractility based upon the first point and the second point.
87. The system for determining a patient's cardiac contractility according to claim
20 86 wherein said predetermined electrical wave is selected from the group consisting
of a Q-wave as denoted by Q, a R-wave as denoted by R, a S-wave as denoted by S
and an artificial ventricular pacemaker spike.
88. The system for determining a patient's cardiac contractility according to claim
25 86 wherein the electrical event in determining the E-M interval is determined by
double differentiating an EKG voltage curve which corresponds to ventricular
depolarization, $V(t)$, with respect to time and defining the electrical event as a time
when $V''(t)$ reaches a maximum positive value.
- 30 89. The system for determining a patient's cardiac contractility according to claim
87 wherein an improved cardiac contractility measure is further defined as

proportional to an exponential function of a reciprocal of a time interval defined between the first point and the second point.

90. A method of monitoring an ischemic event, comprising the steps of:
5 non-invasively measuring a plurality of predetermined non-invasive cardiac parameters from a subject; and
converting the non-invasive cardiac parameters into a single invasive cardiac analogue indicative of the ischemic event based upon a predetermined conversion equation.
- 10 91. The method of monitoring an ischemic event according to claim 90 wherein the subject is a human.
92. The method of monitoring an ischemic event according to claim 90 wherein
15 the subject is an animal.
93. The method of monitoring an ischemic event according to claim 90 wherein the predetermined non-invasive cardiac parameters include heart rate as denoted by HR, ejection interval as denoted by EI, mean arterial pressure as denoted by MAP and
20 electrical-mechanical interval as denoted by E-M, which is an interval between an electrical event E and a mechanical event M.
94. The method of monitoring an ischemic event according to claim 93 wherein the predetermined conversion equation includes $CP=A3*[EI/(T-EI)]*[exp(1/E-M)/(MAP* E-M)]+A4$, where T is cardiac period, which is obtained from the heartrate HR, A3 and A4 are empirical proportionality constants and wherein the M in the E-M is further defined as a time when, a second derivative of the M with respect to time, $M''(t)$, reaches a maximum value.
- 30 95. The method of monitoring an ischemic event according to claim 94 wherein an electrical event in determining the E-M is selected from the group consisting of a Q-

wave as denoted by Q, a R-wave as denoted by R, a S-wave as denoted by S and an artificial ventricular pacemaker spike.

96. The method of monitoring an ischemic event according to claim 94 wherein the electrical event in determining the E-M interval is determined by double differentiating an EKG voltage curve which corresponds to ventricular depolarization, $V(t)$, with respect to time and defining the electrical event as a time when $V''(t)$ reaches a maximum positive value.

97. The method of monitoring an ischemic event according to claim 94 wherein the mechanical event is selected from the group consisting of a time of an arterial blood pressure upstroke as denoted by TA, a time of a flow velocity upstroke as denoted by TF, and a time of plethysmographic upstroke as denoted by TOP.

98. A system for monitoring an ischemic event, comprising:
a measuring unit for non-invasively measuring a plurality of predetermined non-invasive cardiac parameters from a subject; and
a converting unit connected to said measuring unit for converting the non-invasive cardiac parameters into a single invasive cardiac analogue indicative of the ischemic event based upon a predetermined conversion equation.

99. The system for monitoring an ischemic event according to claim 98 wherein the subject is a human.

100. The system for monitoring an ischemic event according to claim 98 wherein the subject is an animal.

101. The system for monitoring an ischemic event according to claim 98 wherein said measuring unit measures the predetermined non-invasive cardiac parameters including heart rate as denoted by HR, ejection interval as denoted by EI, mean arterial pressure as denoted by MAP and electrical-mechanical interval as denoted by E-M.

102. The system of monitoring an ischemic event according to claim 101 wherein the predetermined conversion equation includes
$$CP=A3*[EI/(T-EI)]*[exp(1/E-M)/(MAP* E-M)]+A4$$
, where T is cardiac period, which is obtained from the heartrate HR, A3 and A4 are empirical proportionality constants and wherein the M in the E-M is further defined as a time when, a second derivative of the M with respect to time, $M''(t)$, reaches a maximum value.
103. The system of monitoring an ischemic event according to claim 102 wherein an electrical event in determining the E-M is selected from the group consisting of a Q-wave as denoted by Q, a R-wave as denoted by R, a S-wave as denoted by S and an artificial ventricular pacemaker spike.
104. The system of monitoring an ischemic event according to claim 102 wherein the electrical event in determining the E-M interval is determined by double differentiating an EKG voltage curve which corresponds to ventricular depolarization, $V(t)$, with respect to time and defining the electrical event as a time when $V''(t)$ reaches a maximum positive value.
105. The system of monitoring an ischemic event according to claim 103 wherein the mechanical event is selected from the group consisting of a time of an arterial blood pressure upstroke as denoted by TA, a time of a flow velocity upstroke as denoted by TF, and a time of plethysmographic upstroke as denoted by TOP.

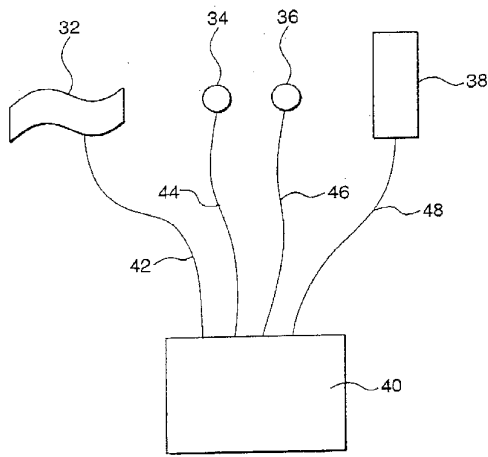


FIG.1

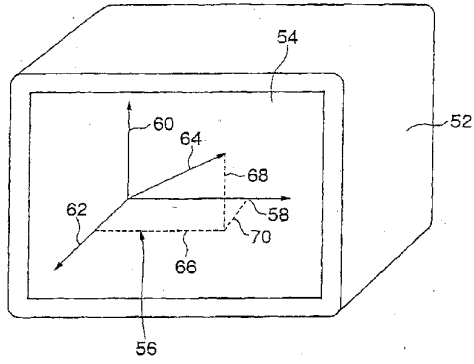


FIG. 2

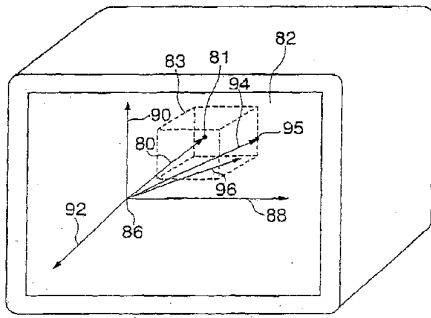


FIG. 3A

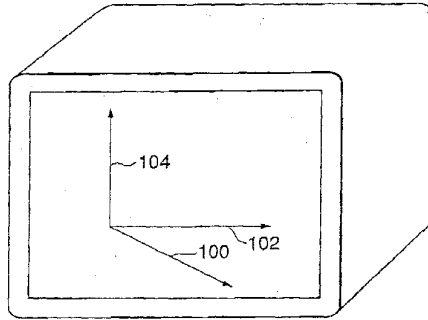


FIG.3B

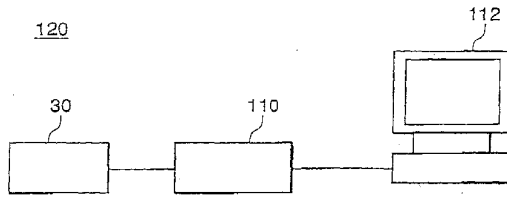


FIG.4A

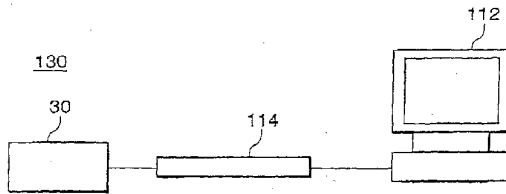


FIG.4B

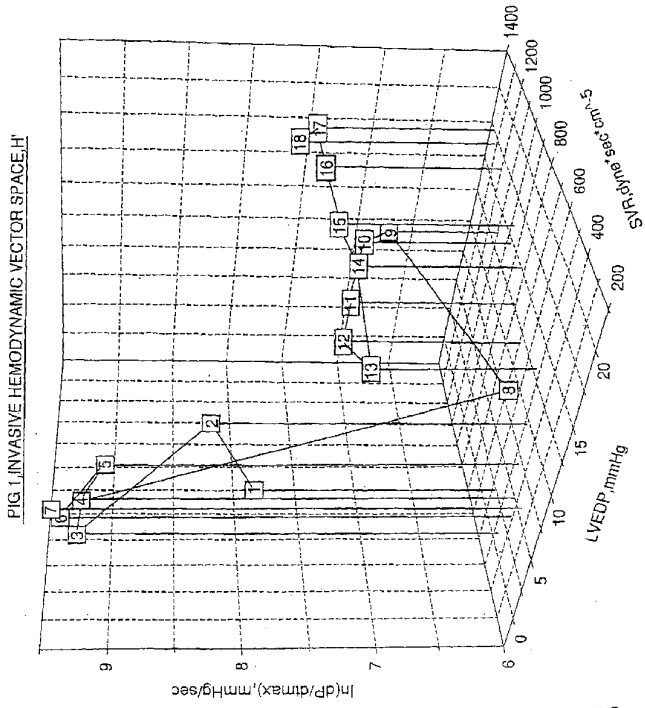


FIG. 5

FIG. 1. NONINVASIVE HEMODYNAMIC VECTOR SPACE. N

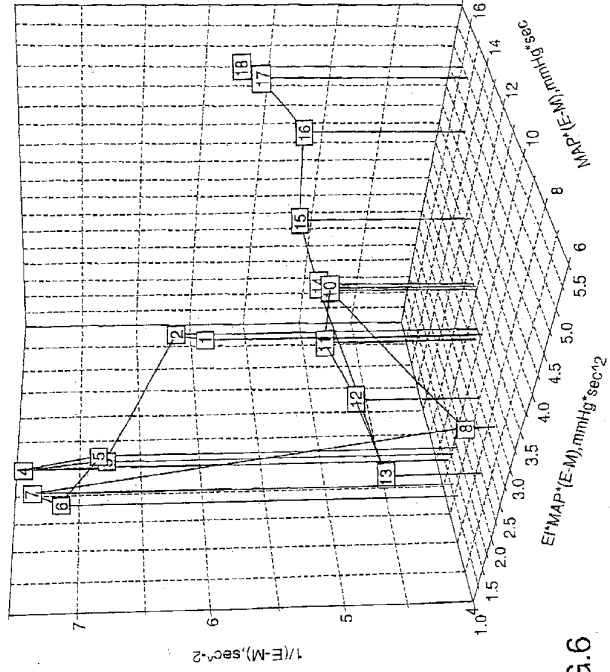


FIG. 6

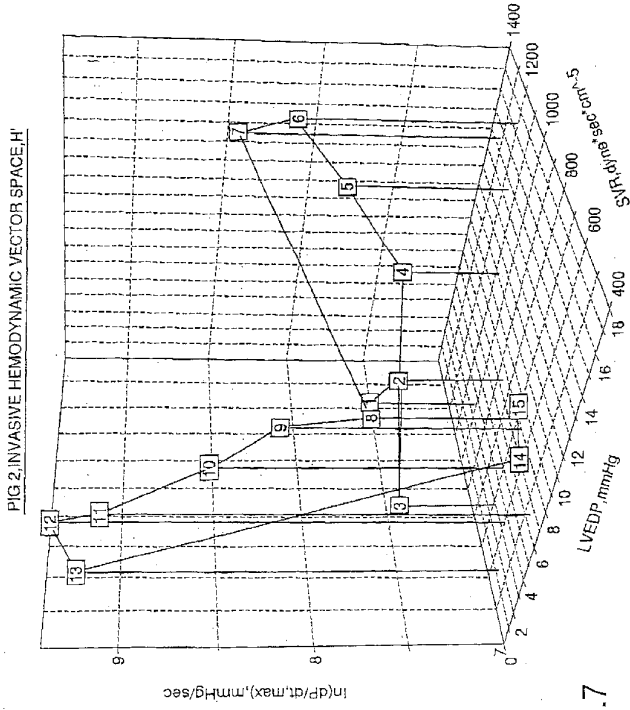


FIG. 7

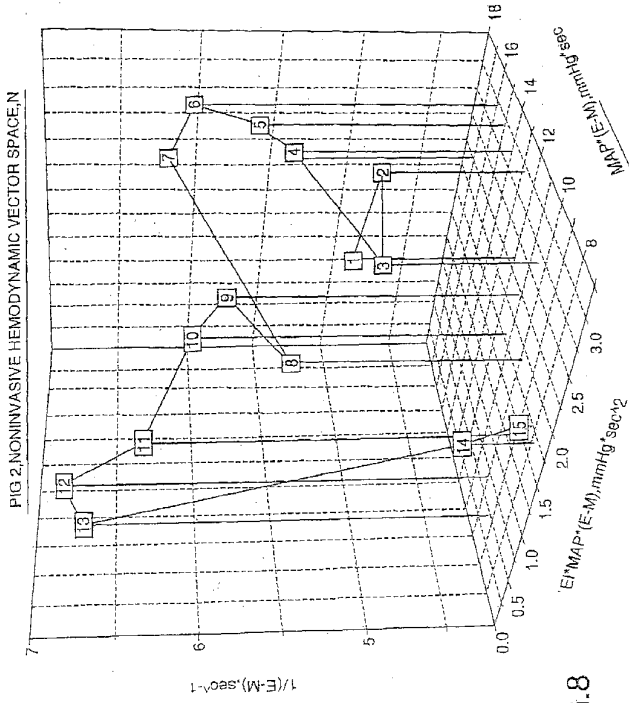


FIG. 8

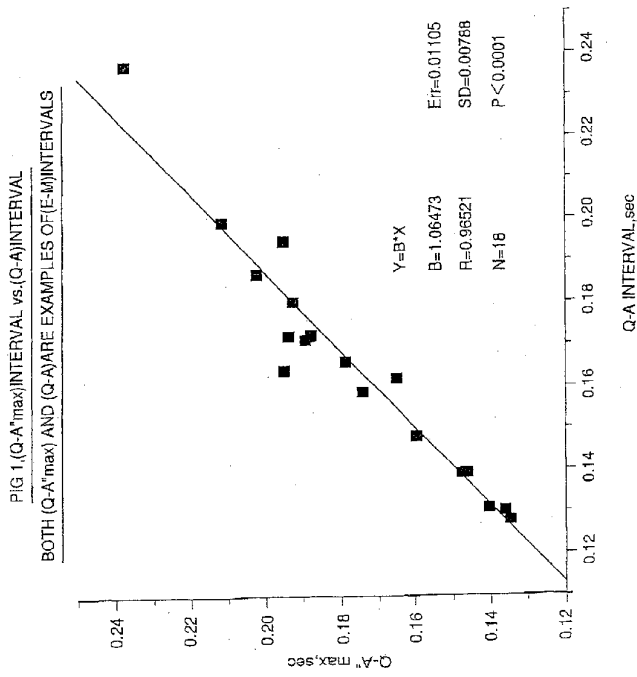


FIG.9

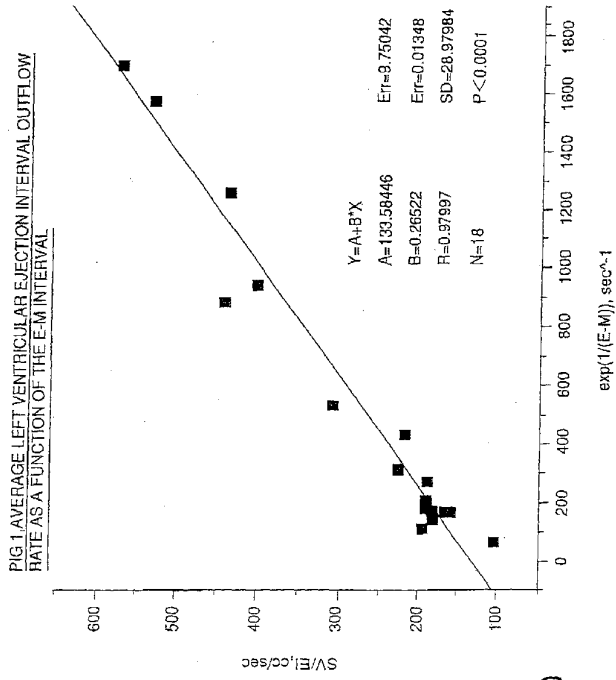


FIG.10

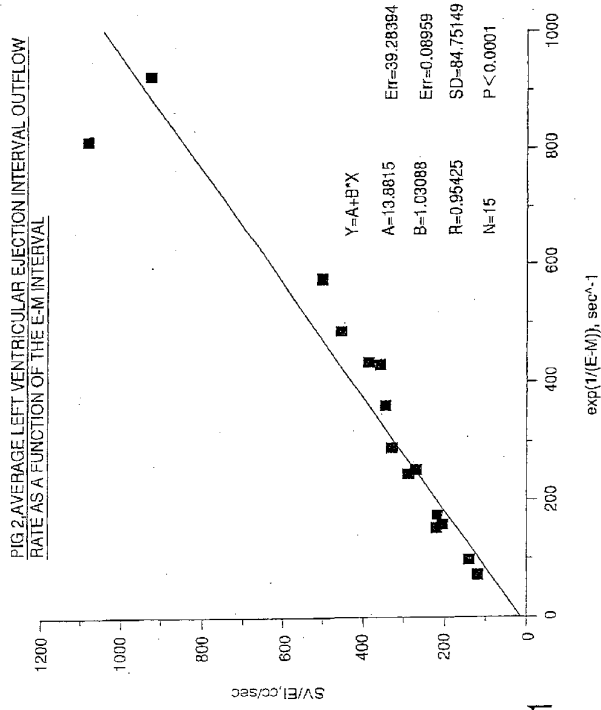


FIG. 11

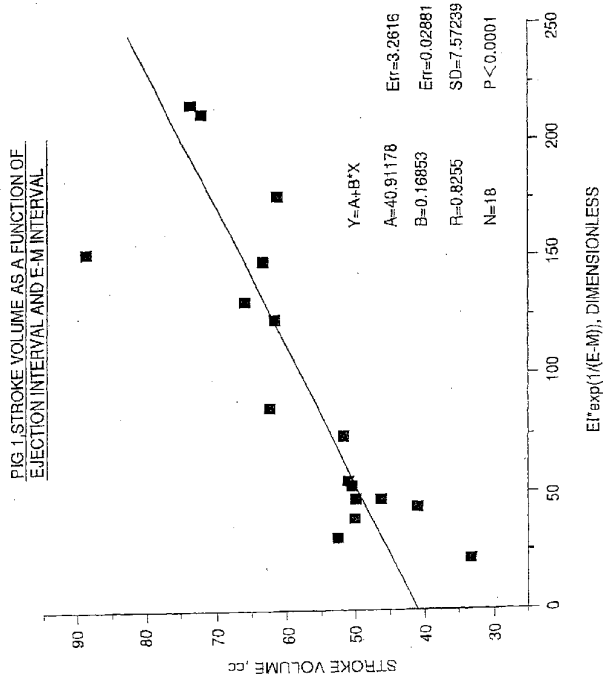


FIG.12

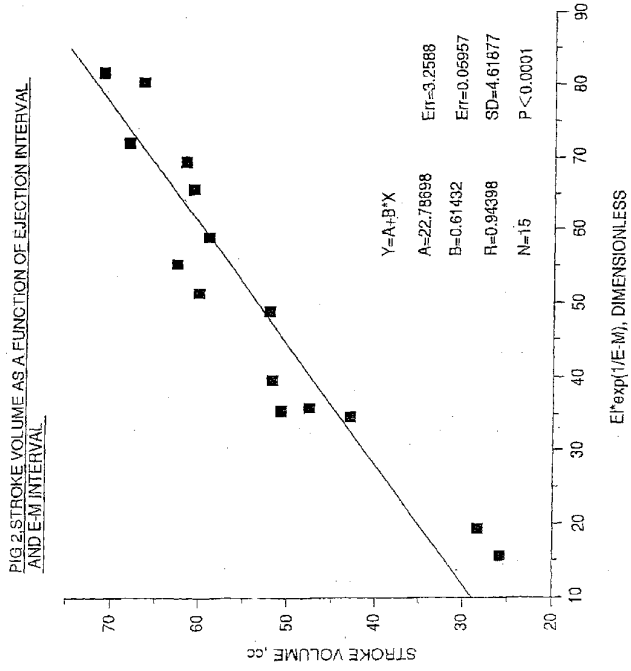


FIG.13

FIG. 1. AVERAGE SYSTOLIC OUTFLOW RATE vs. CONTRACTILITY

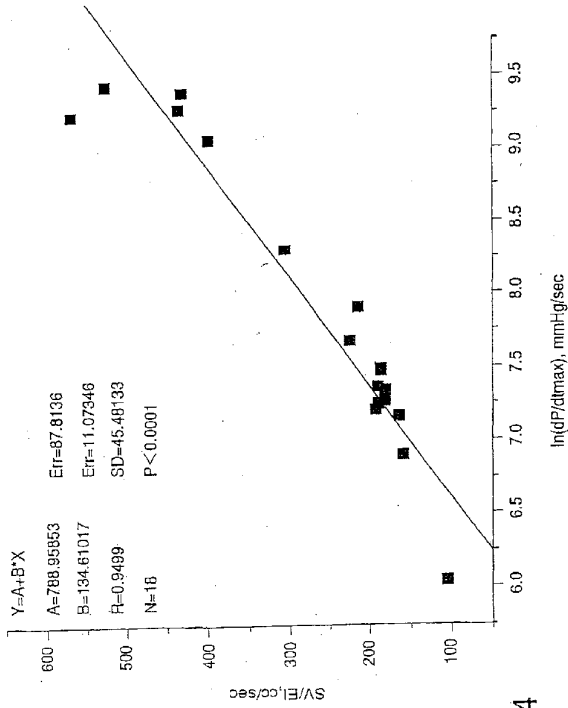


FIG.14

FIG. 2. AVERAGE SYSTOLIC OUTFLOW RATE vs. CONTRACTILITY

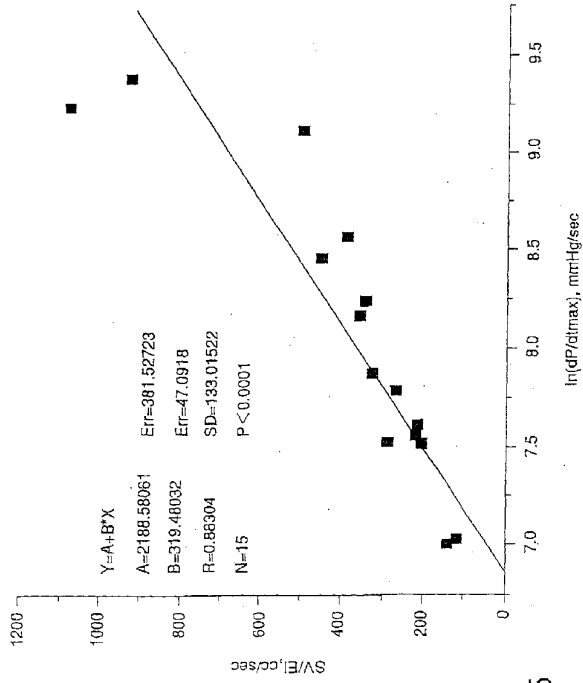


FIG. 15

FIG. 1. $1/(Q \cdot A \cdot t_{max})$ AS A FUNCTION OF CONTRACTILITY

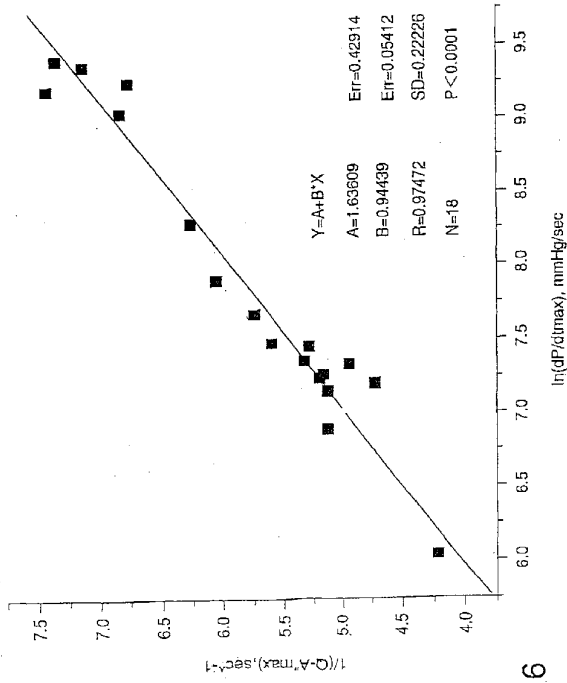


FIG.16

FIG. 2. 1/(Q-A²max) AS A FUNCTION OF CONTRACTILITY

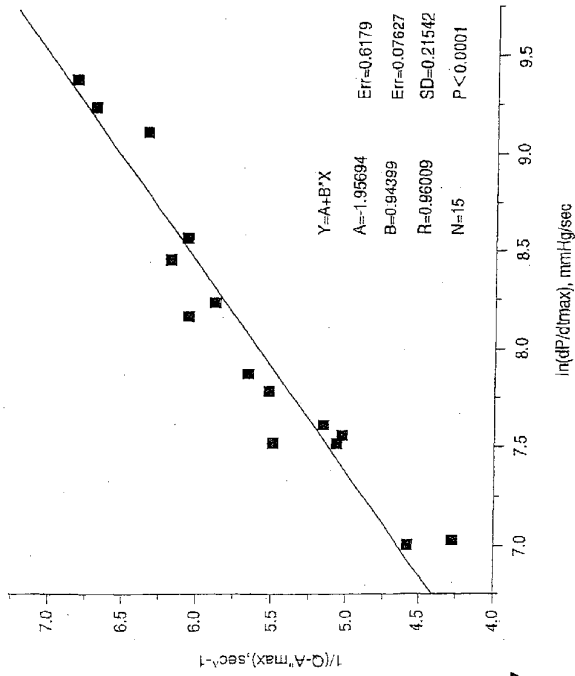


FIG.17

FIG. 1. [(EJECTION INTERVAL)*(MEAN ARTERIAL PRESSURE)(Q-A*max)]
AS A FUNCTION OF LEFT VENTRICULAR END-DIASTOLIC PRESSURE

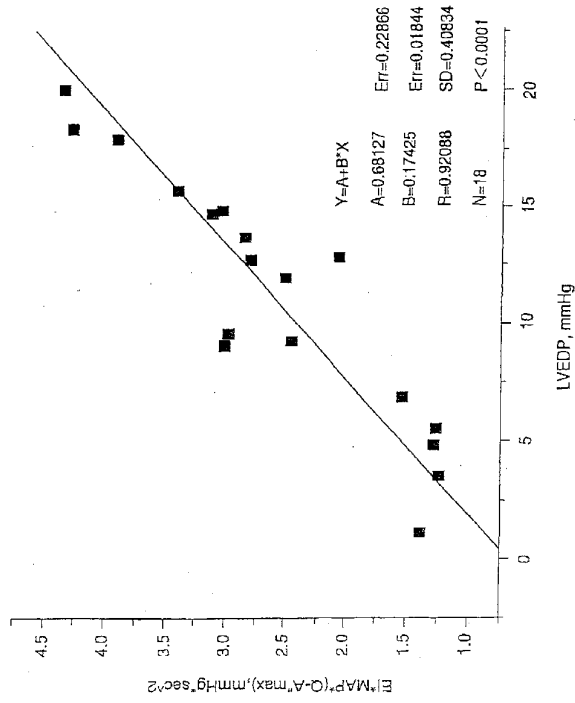


FIG.18

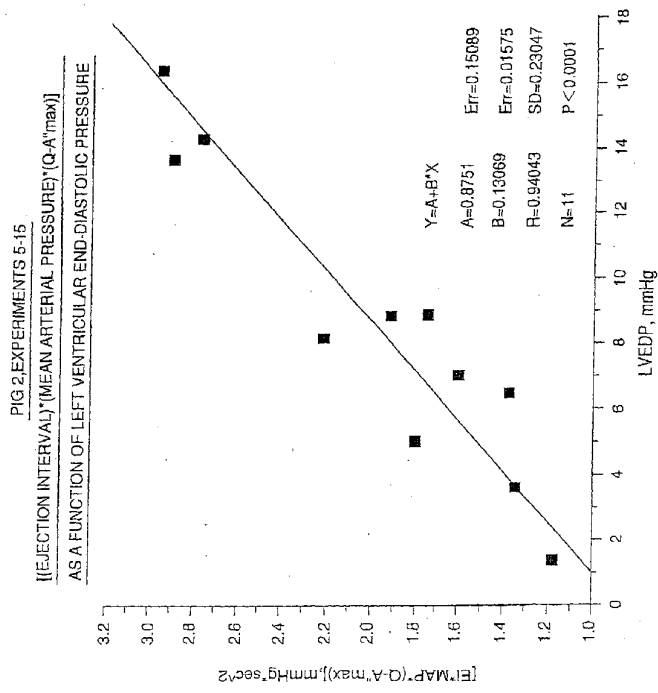


FIG.19

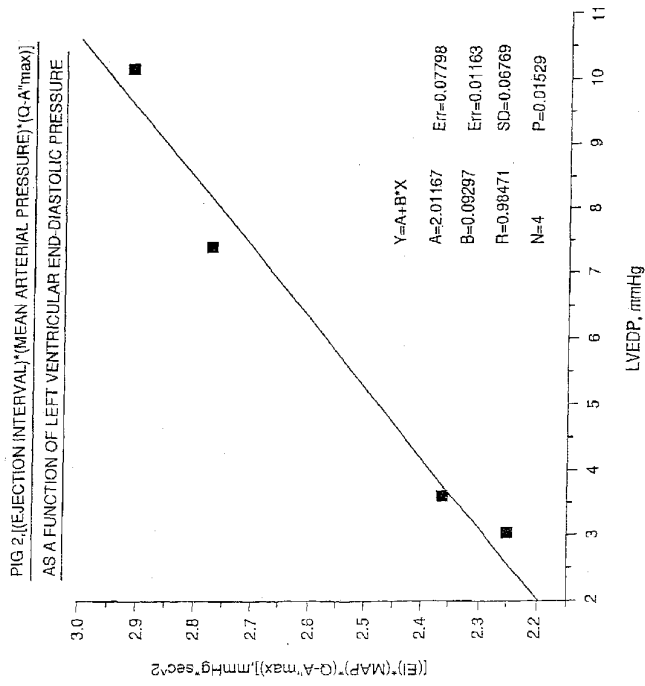


FIG.20

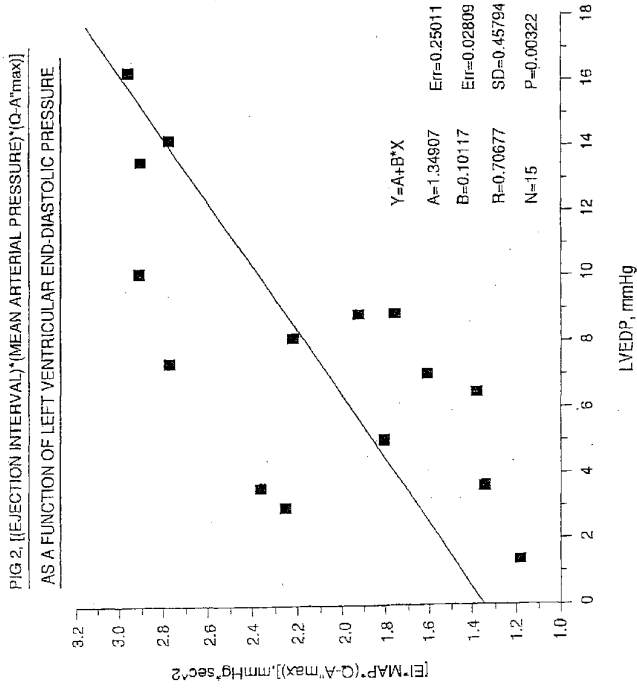


FIG. 21

FIG. 1, [(MEAN ARTERIAL PRESSURE)(Q-A"max)]
AS A FUNCTION OF SYSTEMIC VASCULAR RESISTANCE

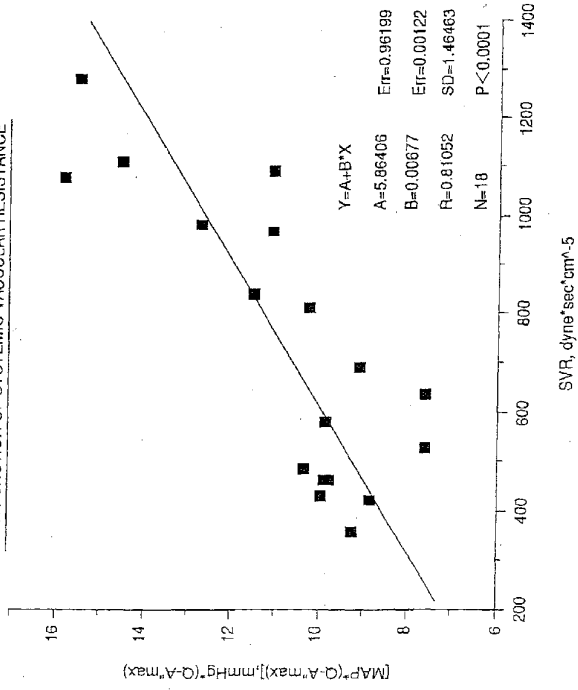


FIG.22

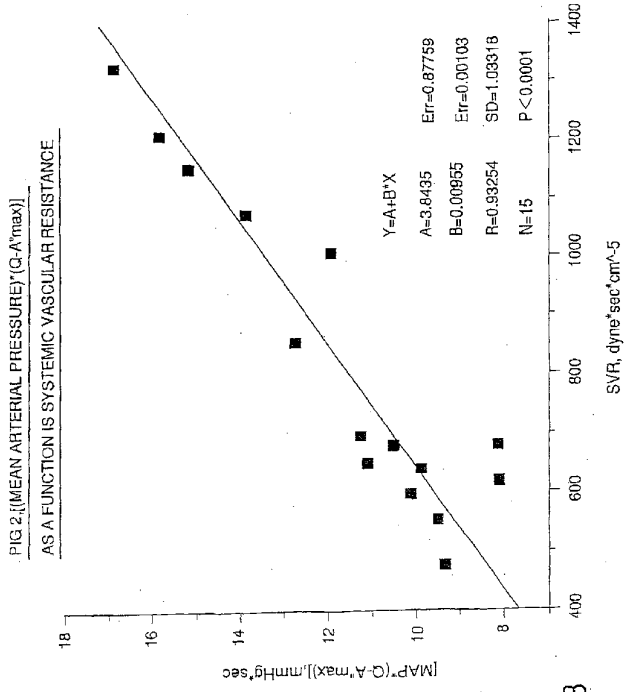


FIG.23

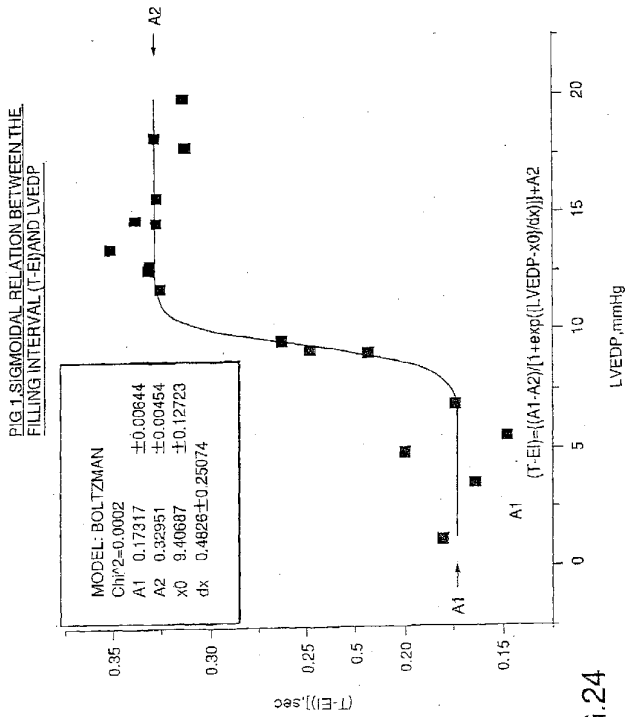


FIG.24

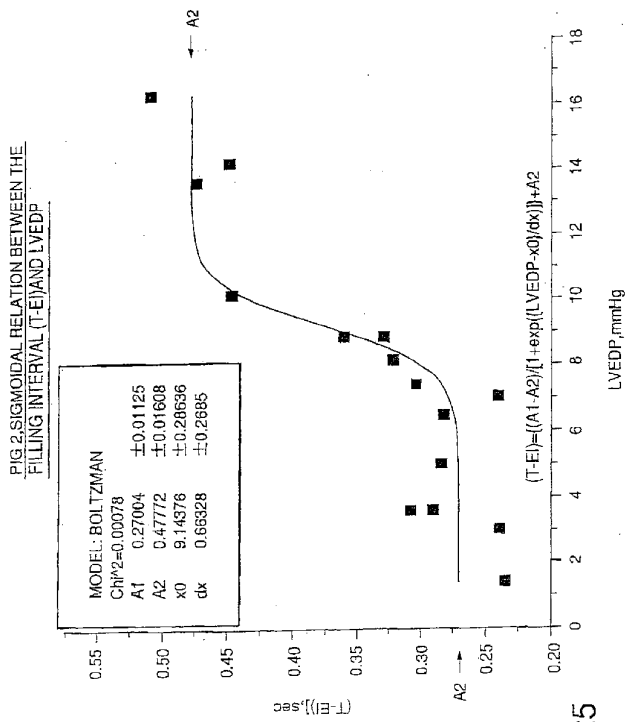


FIG. 25

FIG. 1, LVEDP IN TERMS OF PERIOD, EI, MAPc AND Q-A max

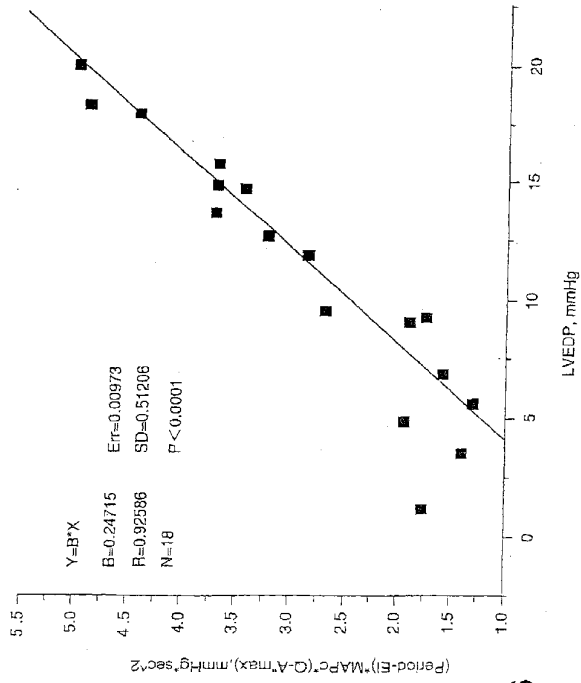


FIG.26

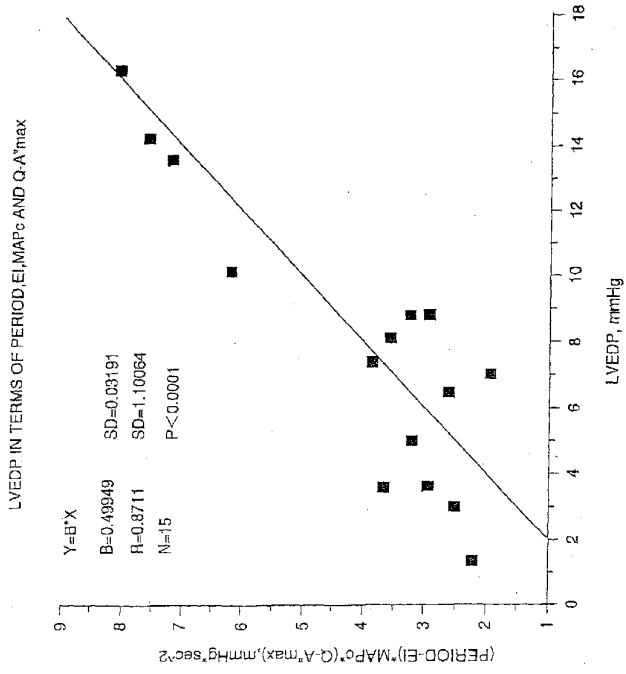


FIG.27

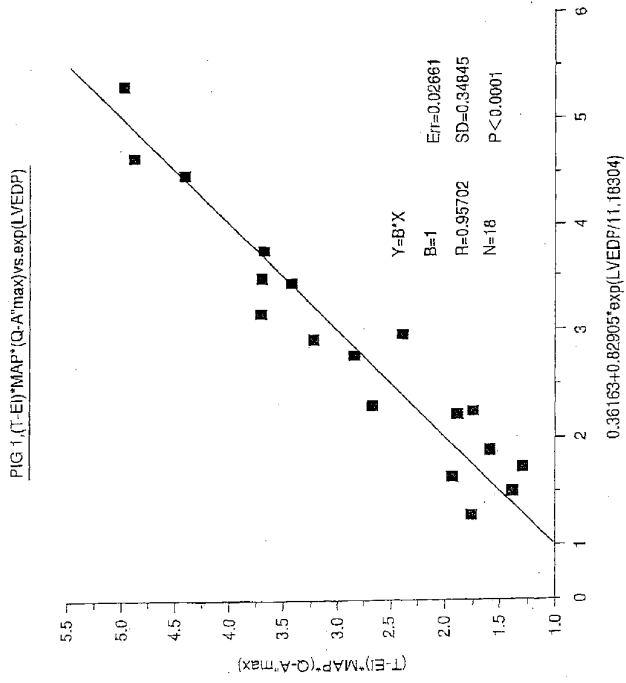


FIG.28

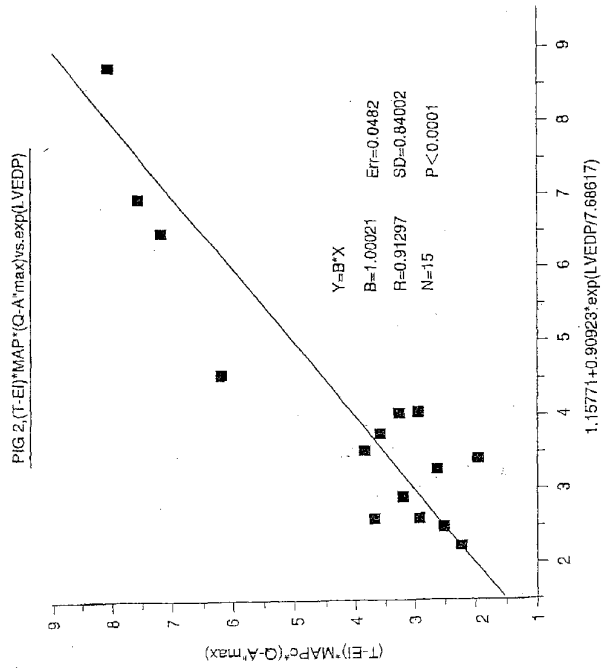


FIG.29

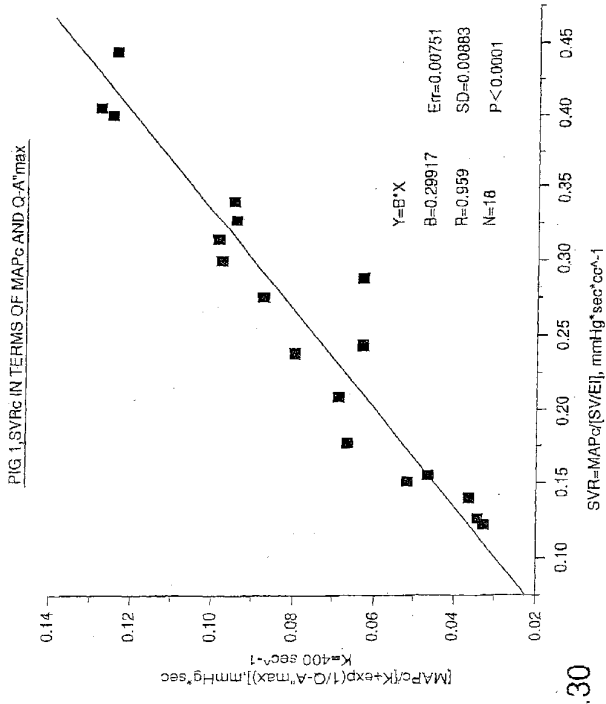


FIG.30

FIG. 2. SVRc IN TERMS OF MAPc AND Qc A' max

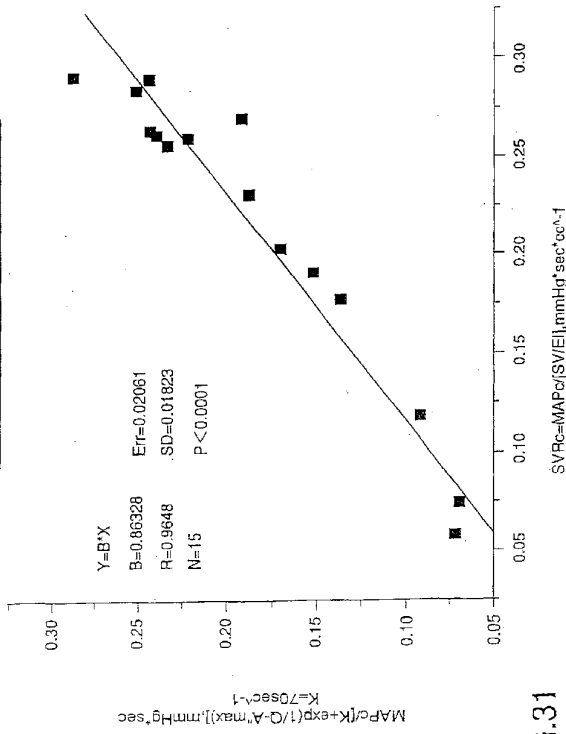


FIG. 31

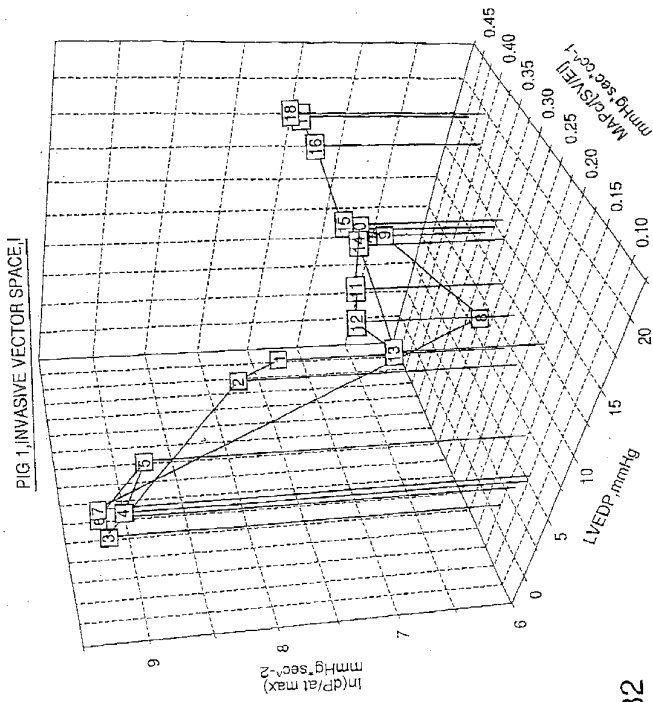


FIG.32

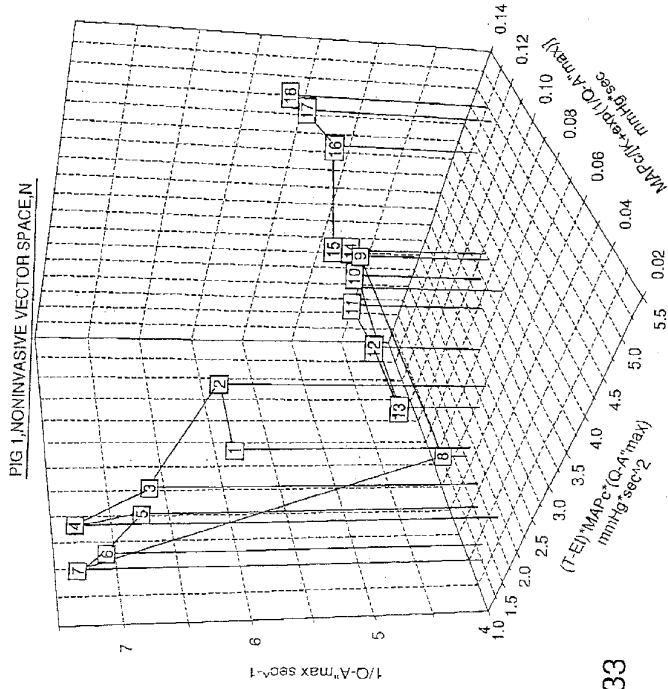


FIG.33

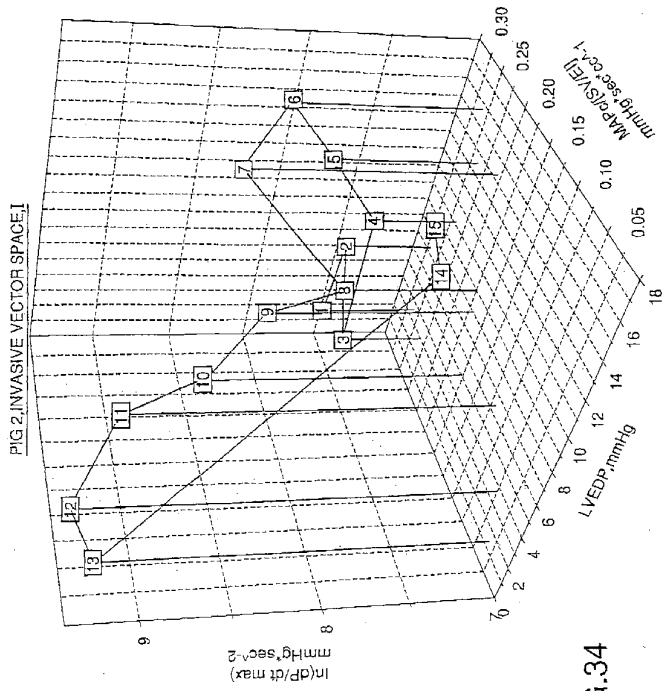


FIG. 34

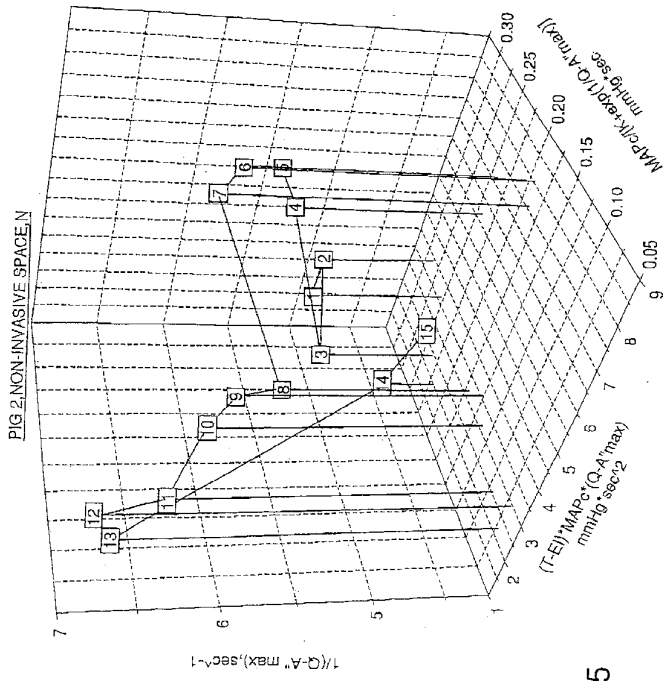


FIG. 35

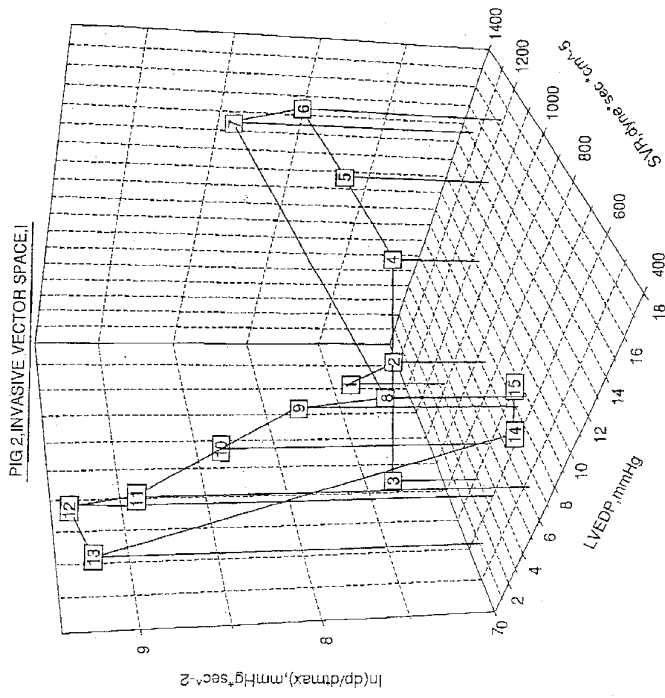


FIG. 36

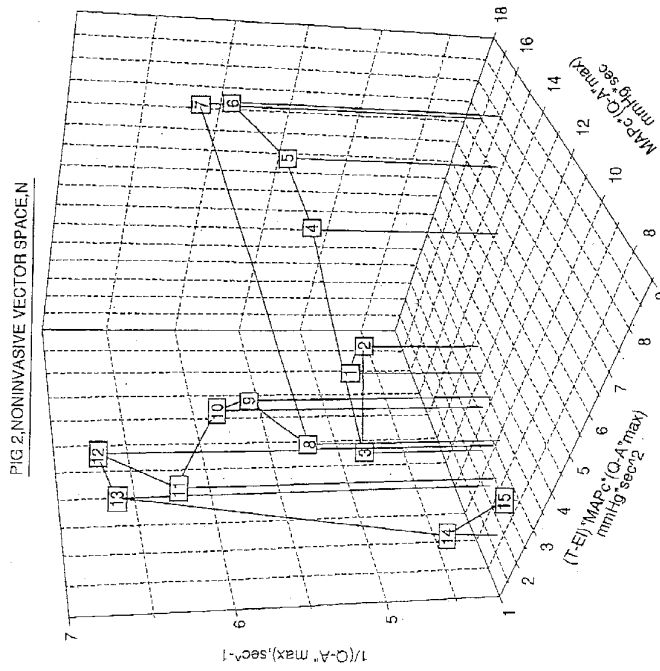


FIG. 37

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization International Bureau



(43) International Publication Date 8 May 2003 (08.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number WO 2003/037181 A3

(51) International Patent Classification: A61B 5/029, 5/0205

(21) International Application Number: PCT/US2002/036422

(22) International Filing Date: 31 October 2002 (31.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 09/999,125 31 October 2001 (31.10.2001) US

(71) Applicant and Inventor: HIRSH, Robert, Alan [US/US]; 208 Sycamore Avenue, Merion Station, PA 19066-1529 (US).

(74) Agents: YOSHIDA, Ken, I. et al., Knobie & Yoshida, LLC, Eight Penn Center, Suite 1350, 1628 John F. Kennedy Blvd., Philadelphia, PA 19103 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NG, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

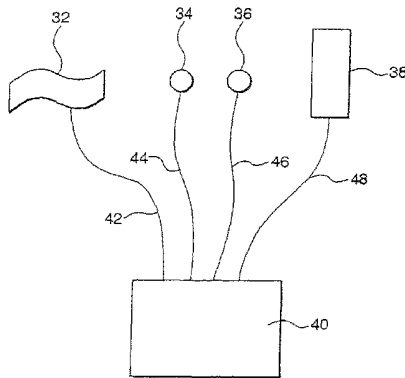
Published: with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: NON-INVASIVE METHOD AND DEVICE TO MONITOR CARDIAC PARAMETERS

30

WO 2003/037181 A3



(57) Abstract: A method of and a device for non-invasively measuring the hemodynamic state of a subject or a human patient involve steps and units of non-invasively measuring cardiac cycle period, electrical-mechanical interval, mean arterial pressure, and ejection interval and converting the measured electrical-mechanical interval, mean arterial pressure and ejection interval into the cardiac parameters such as Preload, Afterload and Contractility, which are the common cardiac parameters used by an anesthesiologist. The converted hemodynamic state of a patient is displayed on a screen as a three-dimensional vector with each of its three coordinates respectively representing Preload, Afterload and Contractility. Therefore, a medical practitioner looks at the screen and quickly obtains the important and necessary information.

WO 2003/037181 A3



(88) Date of publication of the international search report:
26 February 2004

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/36422
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B5/029 A61B5/0205		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, MPI Data, PAJ, MEDLINE, INSPEC, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Category * Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.		
X	WO 92 06633 A (HYPERTENSION DIAGNOSTICS INC) 30 April 1992 (1992-04-30) page 3, line 10 - line 25 page 4, line 22 - line 32 page 9, line 1 - line 20 --- -/-	1-3, 28-32, 51,53, 55-58, 78,80 4,33,52, 59,60,79
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 June 2003		Date of mailing of the international search report 4.07.2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 246-2040, Tx: 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 246-2016		Authorized officer Knüpling, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intel PCT/US 02/36422
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indicators, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NAKAGAWARA M ET AL: "A PORTABLE INSTRUMENT FOR NON-INVASIVE MONITORING OF BEAT-BY-BEAT CARDIOVASCULAR HAEMODYNAMIC PARAMETERS BASED ON THE VOLUME-COMPENSATION AND ELECTRICAL-ADMITTANCE METHOD" MEDICAL AND BIOLOGICAL ENGINEERING AND COMPUTING, PETER PEREGRINUS LTD. STEVENAGE, GB, vol. 38, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 17-25, XP000903062 ISSN: 0140-0118	1-3, 30-32, 54-58,81
A	* abstract * * page 20, section 2.3 "CO measurement" *	4, 25, 28, 33, 48, 59, 75
X	US 4 203 451 A (PANICO JOSEPH J) 20 May 1980 (1980-05-20)	1-4, 18, 30-33, 55-60
A	column 1, line 30 - line 62 column 7, line 11 - line 48	17, 19, 20, 34, 35, 61, 62
X	DATABASE MEDLINE 'Online! June 1990 (1990-06) MUCHADA R ET AL: "Non-invasive monitoring of hemodynamic profile during general anesthesia!" Database accession no. NLM2280845 XP002198704	1-4, 18, 29-34, 55-61
A	abstract	5, 17, 19, 20, 25, 35, 48-50, 62, 75-77
	& MINERVA ANESTESIOLOGICA. ITALY JUN 1990, vol. 56, no. 6, June 1990 (1990-06), pages 199-205, ISSN: 0375-9393 --- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/36422
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SRAMEK B B: "PHYSIOLOGIC CHART FOR RAPID IDENTIFICATION OF CAUSES OF ABNORMAL HAEMODYNAMICS" ANNALS OF THE ACADEMY OF MEDICINE, SINGAPORE, ACADEMY OF MEDICINE, SG, vol. 23, no. 6, 1 November 1994 (1994-11-01), pages 26-32, XP000579325 ISSN: 0304-4602	1-3,25, 29-32, 48-50, 55-58, 75-77
A	* figure 2 * * page 28, section "Calculated Haemodynamic Parameters" * * page 31, sections "Other Haemodynamic Management charts" and "Conclusion" *	4, 5, 33-35, 59-62
X	HUEMER G ET AL: "Influence of positive end-expiratory pressure on right and left ventricular performance assessed by Doppler two-dimensional echocardiography." CHEST, UNITED STATES JUL 1994, vol. 106, no. 1, July 1994 (1994-07), pages 67-73, XP008003243 ISSN: 0012-3692	1-3, 30-32, 55-58
A	* page 68 - 69, section "Doppler Two-Dimensional Echographic Analysis" * abstract	4, 5, 17-19, 33-35, 59-63
X	WO 92 11805 A (UNIV MINNESOTA) 23 July 1992 (1992-07-23)	1-3, 21-24, 30-32, 44-47, 55-58, 71-74
A	page 4, line 6 - line 24; claim 9 page 8, line 24 - line 29	4, 33, 59, 60
X	US 6 090 047 A (CHEN CHEN-HUAN ET AL) 18 July 2000 (2000-07-18)	1-3, 28-32, 50, 55-58, 76, 77, 81, 98-100
A	column 8, line 37 - line 47 column 9, line 16 - line 41	4, 33-35, 82, 86, 101
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inv. Application No.
 PCT/US 02/36422

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HARADA Y ET AL: "PRINCIPLE OF A NONINVASIVE METHOD OF MEASURING MAXIMUM PRESSURE CHANGE WITH RESPECT TO TIME OF THE LEFT VENTRICLE THEORY AND EXPERIMENTS" HEART AND VESSELS, vol. 3, no. 1, 1987, pages 25-32, XP008018680 ISSN: 0910-8327	82,83, 86,87
A	page 25, right-hand column	1,12,30, 39,56, 66,98
Y	ADLER D ET AL: "Time to dP/dt/sub max/ reflects both inotropic and chronotropic properties of cardiac contraction: a conscious dog study" PHYSIOLOGICAL MEASUREMENT, NOV. 1996, IOP PUBLISHING, UK, vol. 17, no. 4, pages 287-295, XP002245139 ISSN: 0967-3334	82,83, 86,87
A	page 287 page 294	1,56,98
A	WELHAM K C ET AL: "The first derivative of the transthoracic electrical impedance as an index of changes in myocardial contractility in the intact anaesthetised dog." INTENSIVE CARE MEDICINE. GERMANY, WEST JAN 1978, vol. 4, no. 1, January 1978 (1978-01), pages 43-50, XP008018609 ISSN: 0342-4642	1-5,7, 30-35, 39, 56-60, 66,82, 86-88, 98-102
X	page 44, right-hand column, line 12 - 20 CAMPBELL R L ET AL: "A comparison of cardiac rate-pressure product and pressure-rate quotient with Holter monitoring in patients with hypertension and cardiovascular disease: a follow-up report." ORAL SURGERY, ORAL MEDICINE, ORAL PATHOLOGY, ORAL RADIOLOGY, AND ENDODONTICS. UNITED STATES AUG 1997, vol. 84, no. 2, August 1997 (1997-08), pages 125-128, XP008018644 ISSN: 1079-2104	98-100
	page 127, right-hand column, last paragraph	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		national application No. PCT/US 02/36422
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 26, 27, 90-97 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Rule 39.1(iv) PCT - Diagnostic method practised on the human or animal body
2.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
see additional sheet		
1.	<input checked="" type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest		<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
		<input checked="" type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 02 86422

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-20,25,28-43,48-70,75-81

System and method for converting non-invasive cardiac parameters into invasive analogues

2. Claims: 21-24,44-47,71-74

System and method for displaying invasive cardiac analogues in three dimensional coordinate space

3. Claims: 82-89

System and method for determining a patient's contractility

4. Claims: 98-105

System for monitoring an ischemic event

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intellectual Application No
PCT/US 02/36422

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WD 9206633	A	30-04-1992	AU 8924491 A 20-05-1992
			WO 9206633 A1 30-04-1992
			US 5241966 A 07-09-1993
US 4203451	A	20-05-1980	NONE
WD 9211805	A	23-07-1992	US 5211177 A 18-05-1993
			AU 9092291 A 17-08-1992
			DE 69131717 D1 18-11-1999
			DE 69131717 T2 08-06-2000
			EP 0564492 A1 13-10-1993
			HK 1014351 A1 16-06-2000
			US 5316004 A 31-05-1994
			WO 9211805 A1 23-07-1992
			US 6048318 A 11-04-2000
			US 6290651 B1 18-09-2001
			US 5876347 A 02-03-1999
US 2002028998 A1 07-03-2002			
US 6090047	A	18-07-2000	AU 5427098 A 29-05-1998
			WO 9819594 A1 14-05-1998

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 B 8/06	A 6 1 B 5/04	3 1 2 Q
A 6 1 M 16/01	A 6 1 B 5/04	3 1 2 Z

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100084283

弁理士 秋元 芳雄

(72) 発明者 ヒルシュ, ロバート・アラン

アメリカ合衆国ペンシルバニア州 1 9 0 6 6 - 1 5 2 9 , メリオン・ステーション, シカモア・アベニュー 2 0 8

F ターム(参考) 4C017 AA02 AA03 AA09 AA11 AA12 AA16 AB01 AB02 AB04 AC03
 AC23 AC28 DD17 EE15 FF17
 4C027 AA02 BB03 FF04 GG01 GG18 JJ01 KK03
 4C117 XA04 XA05 XB01 XB11 XC12 XC19 XD13 XD15 XD17 XD22
 XE13 XE14 XE15 XE16 XE17 XE23 XE36 XE37 XE56 XE57
 XE60 XE62 XE64 XG02 XG14 XH02 XH05 XH16 XJ33 XJ45
 XK03
 4C601 DD04 DD06 DD07 DD15 DD27 DE03 EE09 LL23

专利名称(译)	用于监测心脏参数的无创方法和装置		
公开(公告)号	JP2005507701A	公开(公告)日	2005-03-24
申请号	JP2003539529	申请日	2002-10-31
[标]申请(专利权)人(译)	赫希罗伯特艾伦		
申请(专利权)人(译)	赫希, 罗伯特艾伦		
[标]发明人	ヒルシュロバートアラン		
发明人	ヒルシュ,ロバート・アラン		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/022 A61B5/026 A61B5/029 A61B5/0452 A61B5/0472 A61B8/06 A61M16/01		
CPC分类号	A61B5/02028 A61B5/021 A61B5/029 A61B5/0402 A61B5/7239 A61B8/06		
FI分类号	A61B5/00.102.C A61B8/06 A61M16/01.G A61B5/02.340.Z A61B5/02.337.E A61B5/04.312.Q A61B5/04.312.Z		
F-TERM分类号	4C017/AA02 4C017/AA03 4C017/AA09 4C017/AA11 4C017/AA12 4C017/AA16 4C017/AB01 4C017/AB02 4C017/AB04 4C017/AC03 4C017/AC23 4C017/AC28 4C017/DD17 4C017/EE15 4C017/FF17 4C027/AA02 4C027/BB03 4C027/FF04 4C027/GG01 4C027/GG18 4C027/JJ01 4C027/KK03 4C117/XA04 4C117/XA05 4C117/XB01 4C117/XB11 4C117/XC12 4C117/XC19 4C117/XD13 4C117/XD15 4C117/XD17 4C117/XD22 4C117/XE13 4C117/XE14 4C117/XE15 4C117/XE16 4C117/XE17 4C117/XE23 4C117/XE36 4C117/XE37 4C117/XE56 4C117/XE57 4C117/XE60 4C117/XE62 4C117/XE64 4C117/XG02 4C117/XG14 4C117/XH02 4C117/XH05 4C117/XH16 4C117/XJ33 4C117/XJ45 4C117/XK03 4C601/DD04 4C601/DD06 4C601/DD07 4C601/DD15 4C601/DD27 4C601/DE03 4C601/EE09 4C601/LL23		
代理人(译)	小林 泰 千叶昭夫		
优先权	09/999,125 2001-10-31 US		
其他公开文献	JP4526266B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

用于非侵入性地测量受试者或人类患者的血液动力学状态的方法和装置涉及非侵入性地测量心动周期, 电-机械间隔, 平均动脉压和射血间隔以及转换测量的步骤和单元。电子机械间隔, 平均动脉压和心脏参数的射血间隔, 如预负荷, 后负荷和收缩性, 这是麻醉师使用的常见心脏参数。患者的转换血液动力学状态在屏幕上显示为三维矢量, 其三个坐标中的每一个分别代表预负荷, 后负荷和收缩性。因此, 医生看着屏幕, 并迅速获得重要和必要的信息。

