

(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2018-503442
(P2018-503442A)

(43) 公表日 平成30年2月8日(2018.2.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A61M 5/172 (2006.01)	A61M 5/172 500	4C066
A61M 5/44 (2006.01)	A61M 5/44 500	4C117
A61B 5/00 (2006.01)	A61M 5/44 510	
	A61B 5/00 102A	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願2017-536029 (P2017-536029)
 (86) (22) 出願日 平成28年1月15日 (2016.1.15)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年7月31日 (2017.7.31)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/013527
 (87) 国際公開番号 W02016/115418
 (87) 国際公開日 平成28年7月21日 (2016.7.21)
 (31) 優先権主張番号 62/103,868
 (32) 優先日 平成27年1月15日 (2015.1.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 517233564
 ハイバーニア メディカル エルエルシー
 アメリカ合衆国 10803 ニューヨー
 ク州 ペラム エリー・アベニュー 65
 9
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 パイルースペルマン, ジョン
 アメリカ合衆国 10803 ニューヨー
 ク州 ペラム エリー・アベニュー 65
 9
 (72) 発明者 チョイ, ジェ, エイチ.
 アメリカ合衆国 11501 ニューヨー
 ク州 ミネオラ エルム・プレイス 20
 8

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 熱発生に基づいた器官の局所的な代謝速度を推定するための、および灌流された組織の容量に対する局所的血流を推定するためのデバイス

(57) 【要約】

【解決手段】 本出願は、コントローラー、少なくとも1つの温度センサーを有する挿入装置、およびコントローラーに接続されたポンプを含むシステムを提供する。挿入装置は、被験体の器官で/器官の測定値を、コントローラーに提供し、コントローラーは、被験体の器官の少なくとも一部の温度変化を誘発するために輸液流量を変化させるとともに、灌流で誘発された温度変化中の測定値をメモリデバイスに保存する。コントローラーは、灌流で誘発された温度変化中に取得された温度測定値に基づいて、被験体の器官の少なくとも一部の少なくとも1つの血行動態の特徴を推定し得る。

【選択図】 なし

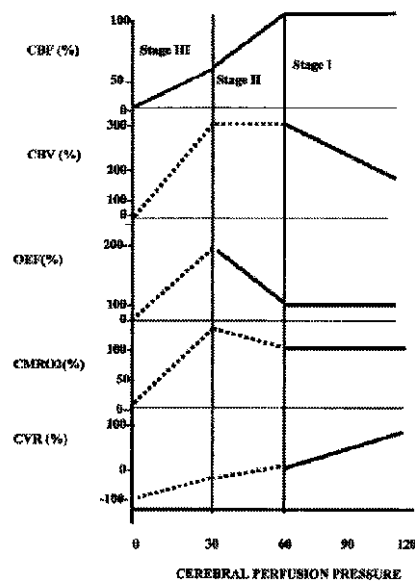


Fig. 1A

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

システムであって、
コントローラ；

挿入装置であって、その上に少なくとも1つの温度センサーを含み、コントローラに機能的に接続され、該コントローラに被験体の器官の少なくとも1つの温度測定値を提供する挿入装置；

ポンプであって、被験体の器官の少なくとも一部中の温度変化を誘発するため、コントローラが輸液流量を変化させるように、コントローラに機能的に接続されたポンプ；およびコントローラに機能的に結合されたメモリデバイス、
を含み、

前記コントローラは、被験体の器官の少なくとも一部中の灌流によって誘発された温度変化中における、器官の温度の少なくとも1つの測定値を該コントローラに保存するように動作可能であるとともに、灌流によって誘発された温度変化中に得られた少なくとも1つの温度測定に基づいて、被験体の器官の少なくとも一部の少なくとも1つの血行動態的特徴を推定するように動作可能である、
ことを特徴とするシステム。

【請求項 2】

少なくとも1つの血行動態的特徴は、被験体の器官の少なくとも一部の代謝率を含む、
請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

少なくとも1つの血行動態的特徴は、被験体の器官の少なくとも一部と関連する組織血流速度を含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 4】

少なくとも1つの血行動態的特徴は、被験体の器官の少なくとも一部に関連する熱産生を含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

コントローラは、被験体の器官の少なくとも一部中の温度を低下させるために、輸液流量を変化させるように動作可能である、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 6】

コントローラは、被験体の器官の少なくとも一部を正常値未満の平衡温度に維持するために、輸液流量を変化させるように動作可能である、請求項 5 に記載のシステム。

【請求項 7】

コントローラは、被験体の少なくとも一部の温度を、複数の異なる平衡温度まで徐々に低下させ減少させるために、および被験体の器官の少なくとも一部の温度を、複数の平衡温度の各々に維持するために、輸液流量を変化させるように動作可能である、請求項 6 に記載のシステム。

【請求項 8】

少なくとも1つの血行動態的特徴が、ウォッシュイン、平衡、およびウォッシュアウトの少なくとも1つのサイクルを含む、灌流によって誘発される温度変化中の複数の温度測定値に基づいて推定される、請求項 7 に記載のシステム。

【請求項 9】

少なくとも1つの血行動態的特徴は、被験体の器官の少なくとも一部の代謝率、組織血流速度、熱産生の少なくとも1つを含む、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 10】

少なくとも1つの血行動態的特徴は、組織の灌流された容量を含む、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 11】

少なくとも1つの血行動態的特徴は、ペナンブラ組織の灌流された容量を含む、請求項 8 に記載のシステム。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

周辺部組織の灌流された容量は、開始時と平衡時とにおける輸液速度および温度の産出物の関数として推定される、請求項 1 1 に記載のシステム。

【請求項 1 3】

少なくとも 1 つの血行動態的特徴は、組織の灌流された容量と関連する血流を含む、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 1 4】

少なくとも 1 つの血行動態的特徴は、ペナンブラ組織の灌流された容量と関連する血流を含む、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 1 5】

少なくとも 1 つの血行動態的特徴は、ペナンブラを温存する閾値温度を含む、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 1 6】

少なくとも 1 つの血行動態的特徴は、再灌流充血指数を含む、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 1 7】

少なくとも 1 つの血行動態的特徴は、再灌流重症度指数を含む、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 1 8】

コントローラはさらに、被験体の器官の少なくとも一部と関連する少なくとも 1 つの血行動態的特徴を含むインターフェース・スクリーンを表示するように動作可能である、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 1 9】

インターフェース・スクリーンは、正常組織の注入された容量、およびペナンブラ組織の注入された容量の少なくとも 1 つのリアルタイム表示を含む、請求項 1 8 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本出願は、血管内インターベンションの間に、被験体の器官の局所的な代謝速度および血流を推定するためのシステムおよび方法に関する。

【0002】

特に、この出願は、手術中に、標準血管の生理学的変量（局所的な脳血流（ $rCBF$ ）、局所的脳代謝率（ $rCMR$ ）、局所的脳血管抵抗（ $rCVR$ ）、局所的脳灌流容量（ $rCPV$ ））を連続的、实际的に推定するための、および、これらから、認識された推定値（脳の自己調節）または新しいキーとなる病態生理学的な閾値（ペナンブラ保存閾値（ PST ）（具体的には温度、部分的動脈酸素圧力（ PaO_2 ）、平均動脈圧（ MAP ）に対する）及び/又は、新生血管バイオマーカー（再灌流重症度指数（ RSI ）、再灌流充血指数（ RHI ））を計算するための有用で新しい方法を記載する。これらの値は、最適な動脈内の低体温およびドラッグデリバリーのために決定しかつ操作するために使用することもできる。本願は脳を対象とするが、記載される方法は心臓や腎臓のような他の器官にも機能する。

【0003】

代謝速度とは、物質代謝が生体で発生する速度を言う。脳のような器官の代謝速度は、一般に器官が燃料、酸素、グルコースなどを使用する速度である。脳は全体重の約 2% に相当するが、身体の他の部分に送達される酸素の合計の 10 - 20% を消費する。さらに、他の器官と異なり、全体として脳は「休止」状態がない。もっと正確に言えば、脳は、常に「活動状態」であると考えられる。

【0004】

正常な意識のある個人の脳酸素代謝率（ $CMRO_2$ ）は、一般に知られている。正常な

10

20

30

40

50

意識のある個人の r C B F も一般に知られている。ノルムまたは基準速度からの逸脱は、脳の相対的な健康状態を立証し得る。この点で、多くの手順は、脳及び/又は r C B F における代謝率を推定するために、陽電子放射形コンピューター断層撮影 (P E T)、単光子放出断層撮影法 (S P E C T) および磁気共鳴画像 (M R I) などの画像処理システムの使用を提案している。そのような1つの手順は、「 Systems and Methods for Determining Metabolic Rate Using Temperature Sensitive Magnetic Resonance Imaging」と題する米国特許公開第 2009/0198122 で議論される。これは、参照により本明細書で組込まれる。しかしながら、画像処理システムは、代謝率と血流を決定する場合に欠点を有する。特に、画像処理システムは、一般に単に器官の代謝率の「スナップショット」を所定の時間に提供するだけである。反復スキャンは典型的には実際的でも経済的でもなく、また、したがって適切な解決法を提供しない。さらに、これらの画像処理システムは、血管内インターベンションの間に使用されると必ず、治療を著しく遅延させるか中断させる。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 5 】

付加的に、薬はほとんどすべて経口経路、静脈内経路、または皮膚経路で投与される。経験、専門知識、ひるませる I P およびはっと思わせるような量の努力の積み重ねが、この方法で与えられ得る薬と担体を作製するための無数の問題に有効にアドレスするために整理された。血管内皮の毒性は多くの医薬品において、どのように与えられたかに関係なく、問題となっており、薬物療法と関連する短期および長期罹患率のかなりの量を説明すると思われる。従って、毒性つまり非目標組織に対する効果を制御する医薬品を投与するシステムおよび対応する手順に対する要求がある。局所血流量、灌流されている組織の容量およびエネルギー代謝についての知識なしで、動脈内ドラッグデリバリーの中に、付加的に正しく薬を服用することは、課題を有している。従って、それほど限定的でなく及び/又はその他の上記の1以上の問題に対処するシステム、および、そのようなシステムを使用するための対応する手順に対する要求がある。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 6 】

本明細書に開示されるシステムおよび該システムを使用するための対応する手順は、急性虚血性脳卒中における現時点の診断パラダイムと関連する、下記問題の1つ以上に対処することを目的とする。(1) 画像システムが、虚血の組織損傷に含まれるプロセスにおける不完全な「スナップショット」だけしか提供しないこと；(2) 再灌流治療中の反復的な脳画像処理またはモニタリングが、実際的でも経済的でもないこと；および(3) 血管内の再疎通治療 (E R T) に選択された患者において、器官生理学および虚血性障害のさらなる評価を、全インターベンションの間に実行することができないこと。

【 0 0 0 7 】

さらに、測定され又は推定された代謝率に基づいて、組織の死または生存が(これら又は他のシステムを使用して)評価されない点に注目すべきである。従って本明細書に開示されるシステムおよび対応する手順は、例えば、血管造影法のセッティング中の局所的な血流および局所的な器官代謝の変化をモニターするための、実際的および経済的な方法を提供し得る。このことは、患者選択の改善、処置のガイドの支援、副次的な傷(出血、再灌流傷害、炎症)の発生の減少、個別的なに取り扱われた介護の支援、をもたらし、及び/又は、より有効なインターベンションおよびより良好な患者予後をもたらし得る。さらに、局所的な器官血流および局所的代謝は操作され得る程度まで、システムおよび対応する手順は、抽出画分を含む動脈尚ドラッグデリバリー、薬物代謝、およびローカルドラッグ毒性と関連する変数に影響を及ぼすために使用されてもよい。

【 0 0 0 8 】

従って、少なくとも1つの態様において、コントローラー；挿入装置であって、その上に少なくとも1つの温度センサーを含み、コントローラーに機能的に接続され、コントローラーに被験体の器官の少なくとも1つの温度測定値を提供する挿入装置；少なくとも被

験体の器官の一部中の温度変化を誘発するため、コントローラーによって輸液流量を変えるためのコントローラーに機能的に接続されたポンプ；およびコントローラーに機能的に接続されたメモリデバイスを含むシステムが提供され、該コントローラーは、被験体の器官の少なくとも一部中の灌流によって誘発された温度変化中の、器官の温度の少なくとも1つの測定値を該コントローラーに保存するように動作可能であるとともに、さらに、灌流によって誘発された温度変化中に得られた少なくとも1つの気温測定に基づいて、被験体の器官の少なくとも一部の少なくとも1つの血行動態的特徴を推定するように動作可能である。

【0009】

少なくとも1つの実施形態において、少なくとも1つの血行動態的特徴は、少なくとも被験体の器官の一部の代謝率を含む。

10

【0010】

少なくとも1つの実施形態において、少なくとも1つの血行動態的特徴は、少なくとも被験体の器官の一部と関連する組織血流速度を含む。

【0011】

少なくとも1つの実施形態において、少なくとも1つの血行動態的特徴は、少なくとも被験体の器官の一部と関連する熱産生を含む。

【0012】

少なくとも1つの実施形態において、コントローラーは少なくとも被験体の器官の一部中の温度を低下させる、輸液吐出し量を変えるのに動作可能である。

20

【0013】

少なくとも1つの実施形態において、コントローラーは、少なくとも被験体の器官の一部で標準値より低い平衡温度に維持するために、輸液流量を変化させるように動作可能である。

【0014】

少なくとも1つの実施形態において、コントローラーは、少なくとも被験体の一部の温度を複数の異なる平衡温度まで漸進的に低下させ減少させるため、および、少なくとも被験体の器官の一部の温度を複数の平衡温度の各々に維持するために、輸液流量を変化させるように動作可能である。

【0015】

少なくとも1つの実施形態において、少なくとも1つの血行動態的特徴は、少なくともウォッシュイン、平衡、およびウォッシュアウトの1サイクルを含む、灌流に誘発された温度変化中の複数の温度測定値に基づいて、推定される。

30

【0016】

少なくとも1つの実施形態において、少なくとも1つの血行動態的特徴は、代謝率、組織血流速度、被験体の器官の少なくとも一部の熱産生物のうちの少なくとも1つを含む。

【0017】

少なくとも1つの実施形態において、少なくとも1つの血行動態的特徴は、灌流された組織の容量を含む。

【0018】

少なくとも1つの実施形態において、少なくとも1つの血行動態的特徴は、灌流された周辺組織の容量を含む。

40

【0019】

少なくとも1つの実施形態において、灌流されたペナンプラの容量は、開始時および平衡時における輸液速度と温度の産生物の機能として推定される。

【0020】

少なくとも1つの実施形態において、少なくとも1つの血行動態的特徴は、灌流された組織の容量に関連した血流を含む。

【0021】

少なくとも1つの実施形態において、少なくとも1つの血行動態的特徴は、灌流された

50

ペナンプラの容量に関連した血流を含む。

【0022】

少なくとも1つの実施形態において、少なくとも1つの血行動態的特徴は、閾値温度を保存するペナンプラを含む。

【0023】

少なくとも1つの実施形態において、少なくとも1つの血行動態的特徴は再灌流充血指数を含む。

【0024】

少なくとも1つの実施形態において、少なくとも1つの血行動態的特徴、は再灌流重症度指数を含む。

【0025】

少なくとも1つの実施形態において、コントローラーはさらに、少なくとも被験体の器官の一部に関連する少なくとも1つの血行動態的特徴を含むインターフェーススクリーンを表示するように動作可能である。

【0026】

少なくとも1つの実施形態において、インターフェーススクリーンは、正常組織の注入された容量およびペナンプラ組織の注入された容量の少なくとも1つのリアルタイム表示を含む。

【0027】

本発明のさらなる態様は、後続の記載により明白になる。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1A】脳灌流圧(CPP)に対する脳の生理学的変数を図示するグラフである。

【図1B】脳灌流圧(CPP)に対する脳の生理学的変数を図示するグラフである。

【図2】本明細書に記載するシステムの少なくとも1つの実施形態に係り、器官の代謝率の推測に使用されるシステムを示す。

【図3】帆NK明細書に記載するプロセスの少なくとも1つの実施形態に係り、器官の代謝率の推測に使用されるプロセスのフローチャートを示す。

【図4a】器官の代謝率の推定に使用される2つのコンパートメントモデルのブロックダイヤグラムを示す。

【図4b】器官の代謝率の推定に使用される2つのコンパートメントモデルのブロックダイヤグラムを示す。

【図4c】シミュレートされた暖かい血液でのベンチ・モデルのテストから、および、選択的な脳冷却での人体研究からコンピューター・シミュレートされた脳冷却の間の脳の半球の温度変化のグラフを示す。

【図4d】シミュレートされた暖かい血液でのベンチ・モデルのテストから、および、選択的な脳冷却での人体研究からコンピューター・シミュレートされた脳冷却の間の脳の半球の温度変化のグラフを示す。

【図4e】シミュレートされた暖かい血液でのベンチ・モデルのテストから、および、選択的な脳冷却での人体研究からコンピューター・シミュレートされた脳冷却の間の脳の半球の温度変化のグラフを示す。

【図4f】シミュレートされた暖かい血液でのベンチ・モデルのテストから、および、選択的な脳冷却での人体研究からコンピューター・シミュレートされた脳冷却の間の脳の半球の温度変化のグラフを示す。

【図4g】シミュレートされた暖かい血液でのベンチ・モデルのテストから、および、選択的な脳冷却での人体研究からコンピューター・シミュレートされた脳冷却の間の脳の半球の温度変化のグラフを示す。

【図4h】シミュレートされた暖かい血液でのベンチ・モデルのテストから、および、選択的な脳冷却での人体研究からコンピューター・シミュレートされた脳冷却の間の脳の半球の温度変化のグラフを示す。

10

20

30

40

50

【図 5 b】正常時および虚血時の組織中の脳血流および代謝率に対する温度との関係を表すグラフを示す。

【図 5 c】正常時および虚血時の組織中の脳血流および代謝率に対する温度との関係を表すグラフを示す。

【図 5 d】正常時および虚血時の組織中の脳血流および代謝率に対する温度との関係を表すグラフを示す。

【図 5 e】正常時および虚血時の組織中の脳血流および代謝率に対する温度との関係を表すグラフを示す。

【図 5 f】正常時および虚血時の組織中の脳血流および代謝率に対する温度との関係を表すグラフを示す。

【図 6】本明細書に記載するシステムの少なくとも 1 つの実施形態に係り、システム、または器官の代謝率、血流、および血管抵抗の推定における使用によって生成されたディスプレイスクリーンを示す。

【発明を実施するための形態】

【0029】

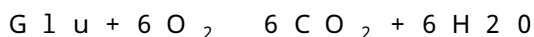
本出願は概略的に、被験体の脳などの被験体の 1 以上の器官または任意のそれらの部分における代謝率や、他の生理学的変数のような、標準血管の生理学的変数を操作及び/又は推定するためのシステムおよび対応する手順を提供する。特に本出願は、被験体の器官の局所的な組織熱産生、および注入された組織に対する組織血流を、例えば動脈血管内のインターベンションの間に決定するための、および、それらから、認識され新しいキーとなる病態生理学の閾値を計算/推定するためのシステムおよび手順を提供する。さらに、本出願は、抽出画分、薬物代謝、およびローカルドラッグ毒性に影響を及ぼす血流、薬物濃度、および代謝率のような、動脈内ドラッグデリバリーと関連する変数を制御するためのシステムと手順とを提供する。

【0030】

血管内インターベンションの用語は、被験体の血管腔内へのアクセスを含む任意の医学的または外科的手順を表す。したがって、血管内インターベンションは、低体温の治療、血管内の血栓溶解、再疎通、塞栓血症、血管形成、ステント挿入などとともに、治療薬の目標層的送達のような少なくともある程度の腔内活動を必要とする手順腔内で実行される手順、および、インターベンションのための目標とされる部位にアクセスするための腔内ナビゲーションを含む手順を含む。さらに、このインターベンションは治療の手順に限定されるものではなく、したがって診断手順を含んでもよい。本発明のシステムおよび手順は、脳のような、特定の器官に関する実施例によって論述してもよいが、これらのシステムと手順は、他の器官またはそれらの任意の部分に関して使用され得ることが理解される。

【0031】

脳は、好氣的条件下で ATP (アデノシン 3 リン酸塩) の形態で細胞プロセス用の十分なエネルギーを生成するために、酸素 (O_2) とグルコース (Glu) とを代謝する。このプロセスは下記のように記載できる：



このプロセスからのエンタルピーの 3 分の 1 が熱として消え、3 分の 2 が 38 ATP 分子を生成するために使用される。栄養素が血液で運ばれるので、血流、動脈の酸素含有量および酸素抽出量は、細胞に対する栄養素の十分な供給を保證する必須因子の一部である。脳において、脳の酸素物質代謝 (CMRO₂) は、脳血流 (CBF) と酸素抽出画分 (OEF) とから決定することができる。最終段階において、流動限定状況、これらの変数、CBF、OEF は、CMR を決定する。CBF は、脳に栄養素を供給するだけでなく、そのエネルギー代謝によって生成される熱を除去する機能を有する。周囲の頭蓋骨のために脳は外部環境へ熱を十分に逃がすことができないので、これが CBF の重要な機能である。ヒト脳に対するこれらの正常値および他の生理学的変数を、表 1 に示す。

【0032】

10

20

30

40

【表 1】

CBF	45-67 ml/100g 脳組織*分 (~800ml/whole brain @ 1,400g)
CMRO2	3.5-3.9 ml O ₂ /100g 脳組織*分 or 150μmol O ₂ /100g*min
脳グルコース使用量 [CMRglu]	5.5 mg Glu/100g 脳組織*分
OEF	44.5%
全脳のエネルギー量	20 W or 0.25 kcal/min
全脳ATP回転率	7 mmol/min or 4*10 ²¹ molecules/min
熱産生	66 J/100g 脳組織*分

10

【0033】

例えば凝血によって、脳に血液を供給する動脈の一部が詰まると、虚血性脳卒中が続いて起こり得る。慢性症状（例えば頸動脈疾病）において、生理学的エネルギー代謝を維持し、かつ虚血の負傷を防ぐために、脳に2つの補償機構が存在することが示された。第1のものは、CBF（ステージI）を向上させるための、障害領域での動脈の膨脹（脳血管の耐性またはCVRの減少）である。結果として、脳の血液量（CBV）は増加する。脳灌流圧（CPP）の減少によるCBFのさらなる損失で、第2の機構、すなわちOEF（ステージII）の増大が活性化される。ステージIIの不活性化の延長は、虚血性損層（ステージIII）にもたらす。図1のAおよびBは、灌流圧力の段階的な増加/減少によるこれらの生理学的変化を、グラフの形態で図示するものである。従って、これらの変数で1以上の測定及び/又はモニタリングは、例えば被験体が急性虚血性脳卒中を経験した後、脳の血行動態的段階に関する有益な洞察を提供し得る。さらに、これらの変数の1つ以上は、抽出画分、薬物代謝およびローカルドラッグ毒性を含む、動脈内のドラッグデリバリーに影響を及ぼすために、意図的に操作されてもよい。

20

30

【0034】

従って、本出願は、所定の温度で特定の器官によって生成された熱に基づいて、脳などの器官の血管の生理学的変数の1つ以上を推定するための、システムおよび対応する手順を提供する。特に、本出願は、局所的にまたは他の他の態様で、脳の熱産生に基づき、CMRO₂、CMRglu、およびCMRドラッグ（総体として「CMR」と言う）、CBF、CBV、CPP、CVR、RPV、PST、PaO₂、MAP、RSI、RHIなどのような代謝率を推定するための、および動脈内のドラッグデリバリーに影響を及ぼすためにそのような変数を操作するためのシステムと手順とを提供する。本出願は、特定の器官の血流、薬物濃度および組織代謝率の少なくとも1つを、薬投与量、輸液温度、CBFおよびヘマトクリット（Hct）の少なくとも1つの制御に基づいて制御するためのシステムおよび対応する手順を提供する。

40

【0035】

脳またはその任意の部分によって生成されるは、様々な方法で推定されてもよい。少なくとも1つの実施形態において、本明細書に開示されるシステムを使用して、脳から及び/又は脳へ転移する熱の測定値、及び/又は、好ましくは漸増的な温度低下（冷却）で誘発される灌流を含む、灌流に誘発された温度変化中のそのタイミングに基づき；好ましくは正常または標準の温度より下の温度に一定温度に脳を維持して；及び/又は、好ましくは漸増的に脳の温度を上昇（加熱）することを誘発または可能にして、熱産生が推定される。灌流は、血液、食塩水、薬、または一般的な任意の治療薬など、または任意のこれらの組み合わせを含む、任意の生物学的に適合する流体（輸液）を使用して実行してもよい

50

。

【0036】

灌流中の脳間の熱転移は、様々なシステムを使用して、測定/操作し得る。これには「System and Method for Intravascular Cooling」と題する米国特許出願公開第2009/0018504号に開示されたシステムが含まれ、これは本明細書に組込まれる。少なくとも1つの実施形態において、図2を参照すると、本システムは、遠位端6および近位端8を有する、カテーテルのような挿入装置2を含む。挿入装置2は一般に、第1の遠位端6で、被験体（例えば被験体の大腿動脈）へ挿入される細い部材である。挿入装置2は、内面部20に沿う（挿入装置2がカテーテルの場合）及び/又は挿入装置2の外面部40に沿う、1以上のセンサー10a、10b、10c、10dを含み、これらは、ワイヤー14によってコントローラ22に電氣的に結合される。

10

【0037】

様々なセンサーは、1以上の温度センサー、流量センサー、Hctセンサーなどを含む、挿入装置2に組込まれるか、またはこれと関連づけられる。挿入装置2がカテーテルである場合、挿入装置2は近位端8の開口部および遠位端6の開口部を有する長く伸びる管状部材4を含む。遠位端6の開口は、輸液用出口を表わす。少なくとも1つの実施形態において、挿入装置2は、複数の温度センサーを有するカテーテルであり、カテーテル10bの内腔内の温度センサーと、カテーテル外部の少なくとも1つの温度センサー、例えばカテーテルの遠位端のセンサー10a、またはセンサー10b、センサー10bに近接するしてセンサー10cを含む。センサー10bは一般にカテーテル内の輸液の温度を提供し、10cおよび10dは動脈の温度を提供し、10aはカテーテル2の遠位端での輸液および動脈血混合物の温度を提供する。この点で、1以上のセンサーを用いた温度読み取り値に基づいて熱産生は決定され、これは、本明細書で説明されるような温度T1 - T4を提供する。カテーテル2は好ましくは、動脈血と輸液の間の伝熱を、カテーテル2の遠位端6までに限定するように絶縁される。

20

【0038】

コントローラ22は好ましくはさらに、例えばスイッチ(es)、回転式ダイヤル、キーパッド、またはキーボード、タッチスクリーンなど、およびモニター、プリンターなどのような出力デバイス等の、入力装置に接続される。入力デバイスは、一般にユーザが、たとえば輸液温度、輸液流量、時間、薬投与量、Hctなどのシステムのオペレーティングパラメータを指定し調節するためのインターフェースを提供し、出力デバイスは、例えば1以上のセンサー10a、10b、10c、10dから取得された利用者データ及び/又はそのような取得データに基づいてシステムが算出したデータに、表示用の1以上のインターフェースを提供する。算出されたデータは好ましくは、本明細書で述べる生理学的変数の推定値を含み、それらは、表形式及び/又はデータの例えば経時的なグラフ表示の形式で、個々に提示されてもよい。出力デバイスは、たとえば液晶モニターなどのディスプレイや、プリンターである。システムはさらに、温度、流量、時間、薬投与量、ヘマトクリットなどに関する命令のあらかじめ定められた1以上のセットをコンピュータ・メモリー・デバイスに保存してもよく、それらは、ユーザによる選択に応じて、システムが実施し得る。本明細書で述べるように、システムは、灌流に誘発された温度変化中及び/又は平衡中にの器官の間で転移する熱に基づき、器官の熱産生を推定しうる。この点で、命令のセットは、例えば、器官の温度の上昇の誘発または可能を含め、徐々の冷却、温度の維持のため、システムのオペレーティングパラメータに対するシーケンスおよびタイミングを含み得る。メモリはさらに、収集した及び/又はシステムにより推定されたデータを、例えばデータベース内に保存してもよい。

30

40

【0039】

コントローラ22はさらに、例えばポンプ24及び/又は輸液貯留器30の作動を、例えば輸液流量、温度、薬投与量、Hctなどに関して制御するために、1以上のワイヤー26によってポンプ24及び/又は少なくとも1つの輸液貯留器30に接続される。広

50

いダイナミックレンジ（例えば約 2 cc / 分から約 360 cc / 分まで）を有する血液ポンプのような任意のポンプが、ポンプ 24 に使用され得る。同様に、任意の貯留器 30 が、例えば本明細書で述べられるような、灌流で誘発された温度変化のために、輸液を供給するためにも使用され得る。しかしながら、貯留器 30 は、好ましくは制御された温度で輸液を提供するが、その温度は、コントローラ 22 によって、約 -10 から約 40 までの範囲の任意の所望温度に冷却され、加熱され及び / 又は維持される。図 2 に示されるように、ポンプ 24 は一般に入り口 32 を通じて貯留器 30 から冷却され及び / 又は加熱された輸液を取り込み、および、挿入装置 2 の内腔 38 内へ、出口 34 を通じて所望流量で輸液を放出する。流量及び / 又は温度は、1 以上のセンサー 10 a、10 b、10 c、10 d から取得したデータ及び / 又はそのような取得データに基づいてシステムが算出したデータに基づき、コントローラ 22 によって制御される。すなわち、コントローラ 22 は、所定の時間で、所望の温度、流量、生理学的パラメータなどを維持するため、ポンプ 24 及び / 又は貯留器 30 の動作を変化させ得る。

10

【0040】

上に示されるように、熱発生は、本明細書に開示されるシステムを使用して、灌流に誘発された温度変化中の、脳から及び / 又はに脳へ転移する熱の測定値及び / 又はそのタイミングに基づいて、推定され得る。この点で、システムは、1) 好ましくは徐々に、脳温度を低下させる工程（冷却）；2) 好ましくは正常または基準の温度未満の温度で、一定温度に脳を維持する工程（平衡）；および、3) 好ましくは徐々に脳温度を上昇させる工程、のうちの少なくとも 1 つの間に、熱転移を誘発し測定するように動作可能である。図 3 を参照すると、1 つの実施形態において、システムは、一般に「ウォッシュイン」および「ウォッシュアウト」技術と呼ばれる 1 以上のシーケンスの温度変化を誘発し、冷却工程および再加熱工程それぞれの間に、冷却中の最小変化を伴う一定温度に脳を維持する場合を指す平衡を伴う。ウォッシュイン技術は、一般に、例えばカテーテルなどの挿入装置 2 を、調査される領域の血管内へ配置により始まる（102）。例えば、カテーテルは、被験体の大腿動脈に挿入され、被験体の脳の調査のために、頸動脈のうちの 1 つまで案内される。一旦配置されると、システムのオペレーティングパラメータおよび任意の安全変数が設定される（104）（例えば、1 ~ 1.5 以上の体温低下、全身へマトクリットの 25 未満の低下、及び / 又は、流体過負荷の防止のため）。1 つの実施形態において、設定されるオペレーティングパラメータは、輸液温度、動脈血 / 輸液混合温度、および輸液流量の少なくとも 1 つを含む。設定温度は、一般に被験体の体温未満とし、好ましくは、後続の生理学的パラメータ推定値のより良好な解像度で十分量のデータセットを収集するため、十分低くする。例えば、温度は、体温より 5 低く設定される。一旦温度が設定されると、局所的冷却工程が、脳が本来の血管流量 106 に対する新しい温度平衡に達するまで、設定された輸液速度で実行される。平衡温度は、任意の所望の期間、維持される。さらに平衡は、新しく固定された注入速度に基づいて設定され、この速度は、その前の平衡時の注入速度を縮小（約 1 / 3）である。本明細書で示されるように、器官の誘発された温度変化は、抽出画分の少なくとも 1 つ、薬物代謝、および局所的薬物毒性に影響を及ぼし得る。この点で、本システムは、動脈内のドラッグデリバリーをもたらす、これらの動脈内のドラッグデリバリー変数に関する所望の変化を達成するために、器官の温度を下げるように設定される。

20

30

40

【0041】

「ウォッシュアウト」技術は一般に、「ウォッシュイン」技術の冷却する工程、および上述した脳の新しい温度平衡を維持する工程、さらに、脳を加温する工程 108 を含む。加温工程は、平衡温度よりも高い温度の輸液を灌流する工程、及び / 又は、動脈血流量が脳それ自体を暖めるのを可能にするのに十分なように輸液流量を単に減少させる工程により誘発される。ウォッシュインとウォッシュアウトの工程は、例えば平衡温度の漸進的上昇 / 減少を達成するために、段階的に繰り返されてもよい、システムは、一般に、混合量（動脈血と輸液）および輸液流量、温度、容量などのような関連データ 110 を、リアルタイム（インターベンション中）で収集し、処理工程のためにコンピュータ・メモリーに情

50

報を保存し、これも好ましくはリアルタイムで実行される。最後に、収集されたデータは、脳の血行動態的と代謝特徴を算出するため、または推定するために処理され111（本明細書に述べるように）、および、算出/推定された特徴は、図6に示すインターフェーススクリーンなどのインターフェーススクリーン114に表示される。

【0042】

上に述べるように、システムによって記録された温度変化と温度変化の速度とは、脳の生理学に関するデータを提供する。すなわち、脳の組織間の熱転移の主要な要因は、大量の血流であり、これは、ペンの「熱流束」または「バイオ熱」方程式によって有効にモデル化され得る： $h_b = p_b C_b (1 - K) (T_a - T)$

式中、 h_b は組織の単位体積当たりの熱転移の速度、 V は組織の単位体積当たりの灌流速度、 p_b は血液の密度、 C_b は血液の比熱、 k は血液と組織の間の不完全な熱平衡を説明する因子、 T_a は動脈血の温度、および、 T は局所的な組織温度である。他の熱源からの熱転移は、この開示の目的では無視できる。さらに、 p_b 、 C_b および K は一般に一定である。したがってシステムは、ウォッシュイン、平衡およびウォッシュアウト・サイクルの全体にわたる h_b および h_b の変化率の推定値を算出する。脳温度(T)と代謝速度(CMR)との間には緊密な関連がある。すなわち、 CMR は一般に、 T が低下するに従い遅くなる。さらに、脳によって生成される熱は、 CMR に比例する。したがって、第1の時間 T_{t1} の温度での h_b および CMR (薬代謝率を含む)は、第2の時間 T_{t2} の温度での h_b と CMR より低くなる(ただし、 T_{t2} は T_{t1} より大きい)。ついでシステムは、キーとなる脳の血行動態的特徴(例えば CBF 、 CBV 、 CVR 、 CPP 、 RPV 、 PST 、 PaO_2 、 MAP 、 RSI 、 RHI など)及び/又は代謝特徴(例えば CMR など)を、熱 h_b 、灌流速度 V 、及び/又は温度 T_a 及び/又は T の少なくとも1つに基づいて計算する112。ここにおいて、 T_a は、定常状態サイクルからのウォッシュインおよびウォッシュアウト中の、温度センサーの1以上からの読み取り値、および、平衡時の血液の測定された本来の血管流量からの脳の組織温度を維持するのに必要な熱 h_b の量から決定される。さらに、抽出画分、 CMR 薬および局所薬物毒性が、ドラッグデリバリー中に、熱 h_b 、灌流速度 V 、及び/又は、温度 T_a 及び/又は T 、の1つ以上を制御することによって、操作されてもよい。

【0043】

平衡時における脳の熱産生および熱除去は、下記の方程式でモデル化し得る：

【0044】

【数1】

$$C_{tissue} \cdot \dot{T} = \overbrace{(\Delta H^0 - \Delta H_b) \cdot rCMRO_2}^{\text{脳熱産生}} - \overbrace{p_b \cdot C_b \cdot rCBF \cdot (T - T_{arterial})}^{\text{脳熱除去}}$$

【0045】

式中、 C_{tissue} は脳の比熱、 T は最終の脳温度、 ΔH^0 は酸素の1mol当たりのエンタルピー、 ΔH_b はヘモグロビンから酸素を放出するために必要なエネルギー、 $rCMRO_2$ は脳の局所的酸素代謝率、 p_b は血液の密度、 C_b は血液の比熱、 $rCBF$ は局所的な脳血流、および、 $T - T_{arterial}$ は脳温度と動脈の入力温度との間の差である。

【0046】

安静時に、脳温度は動脈の温度よりわずかに高く、約37.3 対37.0 である。この温度平衡は、ほとんどの身体システムにおいて、非常にせまい範囲で維持される(皮膚と末端部は例外である)。より高い CBF および低い動脈入力温度で、熱の除去が増加(冷却)することは明白である。 $CMRO_2$ と CBF の両方は温度依存性であり、 CBF は広い温度範囲で $CMRO_2$ に接続され、これは CBF が $CMRO_2$ の変化とともに変化することを意味する： $q = q_0 \cdot (T - 37)^{\alpha}$ 、および $\alpha = 0 \cdot (T - 37)^{\beta}$

、

10

20

30

40

50

式中、 q は最終 $CMRO_2$ 、 q_0 は 37 におけるベースライン $CMRO_2$ 、 α および β はそれぞれ回帰係数、 $(T - 37)$ は新しい脳温度、 CBF は最終 CBF 、 CBF_0 はベースライン CBF である。

【0047】

脳の血行動態的と代謝特徴は、2つのコンパートメントモデルに基づき、非虚血の組織から虚血を分離するための低温のウォッシュインおよびウォッシュアウト中に収集及び/又は推定されたデータを使用して、算出し得る。すなわち、動脈のカテーテルを使用して、手順の間に収集された情報は、算出された血流と関連する、脳の代謝率 ($^{est}CMR_{heat-combined}$)、灌流される正常組織の脳血流 ($^{est}CBF_{normal}$)、灌流されるペナンプラ組織の脳血流 ($^{est}CBF_{penumbra}$)、および灌流されている脳の正常、ペナンプラおよび壊死細胞の容量 (それぞれ $^{est}CV_{normal}$ 、 $^{est}CV_{penumbra}$ および $^{est}CV_{dead}$) の推定値を、組織または静脈の計測装置を必要とせずに計算するために、システムによって使用され、および、好ましくは推定値を記録/図示する。ペナンプラは、一般に不可逆な損傷を受けていない虚血の組織を指す。この点で、システムは、組織の血流、およびその血流と関連する組織の容量の両方を計算し得る。新しい温度平衡への制御された再加熱または冷却中 (ウォッシュインおよびウォッシュアウト)、血流は、脳血流 ($ml/分$) 対時間のプロットの勾配で与えられ、組織の容量または重量 (ml 、グラム) は、プロット下方の領域で与えられる。これらの数の比は、脳血流 ($mm/100gr/分$) を与える。本明細書で示されるように、推定値は局所的な冷却に由来する。したがって、局所的な冷却と関連する組織容量は、組織の灌流された容量 (CV) となり得る。

10

20

【0048】

CV は、 $(IR * T_2 - (IR_{equilibrium} * T_{2equilibrium} * 平衡までの時間)) / (T_{initial} - T_{equilibrium}) * nvFR / t = 0$ まで、の関数として計算される。式中、 IR は、注入速度であり、1度の温度変化に対し標準化している。すなわち、冷却工程後、およびすべての $IR * T_2$ の合計から、 $nvFR / time$ が 0 に達するまで、維持量 $IR_{equilibrium} * T_{2equilibrium}$ を差し引いた後で、目標温度が取得される。これは、1度の温度変化に対する修正後の、時間に対する $IR * T_2$ のプロットを表わす曲線下の面積を表わす。これは、灌流された組織の容量の熱容量であり、 $1ml$ の組織が 1度当たり 1カロリーの熱を有するので、これは灌流された組織の容量を近似する。 T_1 は混合温度、 T_2 は輸液温度、および、 T_4 は体温 () である。 $nvFR$ は本来の血管流量であり、 t は時間である。 CBF_{total} は、平衡時における CV で、 $admFR$ を割り算して算出される。器官 (皮膚以外) からの熱転移は、血流によりほぼ排他的に行われる。加えて、動脈と静脈の緊密な関係のため、動脈、組織および静脈の温度の間に、ほとんど恒常的な関係が存在する。したがって、血流速度は、熱転移に近似する。高流量を有する脳の領域は新しい温度平衡に迅速に達し、より低い速度を有する脳の領域は非常にゆっくり達する。新しい平衡温度への熱転移は、血流の指数関数である。

30

【0049】

図 4 a - 4 b を参照すると、2つのコンパートメントモデル (正常組織対虚血 (または腫瘍対正常組織) ブラックボックス) は、以下の仮定を表わす: 1) 組織の外部から脳がほぼ完全に熱的に隔離されていること、2) 動脈の入力および静脈の出力との間でほぼ完全な熱流束が形成されること、3) 虚血と正常組織との間の熱流束は重要でないこと、4) すべての正常組織に対する 1つの流量およびすべての虚血組織に対する第 2の流量が存在すること、5) 冷却工程の間の組織温度の変化と関連する血流および熱転移の変化は、それらがシステムの全部分に等しく効果を及ぼすので、無視することができること、および、6) 壊死細胞 (すなわち虚血の核心) は最小にしか測定値の影響を与えないこと。ほとんどのタイプの腫瘍が、周囲の正常組織と比べて明確に異なる血流を有すること、および、大部分はより高い血流を有することに注目する。さらに、IA 薬物投薬に密接に関係し、正常組織/血液障壁の破壊と同様、腫瘍は、通常正常組織とは異なる分配係数を有す

40

50

る。

【0050】

システムは、 $e^{st} CBF_{normal}$ 、 $e^{st} CBF_{penumbra}$ 、 $e^{st} CBF_{ischemic}$ および $e^{st} CV_{normal}$ 、 $e^{st} CV_{penumbra}$ 、および $e^{st} CV_{dead}$ を、カーブピーリング法 (curve peeling approach) および 2 区画解析第 1 微分方程式法 (two compartment analysis first differential equation approach) の使用を含む、複数の方法のうちの一つで、計算し得る。

【0051】

カーブピーリング法は、血管流量が、 $C = C_1 \exp(-\lambda_1 t) + C_z \exp(-\lambda_z t)$ のように、2つの指数関数の合計としてモデル化できると仮定する。添字 z を有する値は、曲線の終端位相部分から計算され、 C は任意の特定の時間 t で実際に測定された流量である。 C_1 と λ_1 を決定することにより、 t に関し C_1 と C_z を別々に積分し、次いで、これら 2つの値を合計することによって、曲線下の合計面積 (AUC) を得ることができる。

10

【0052】

一般に、正常およびペナンブラの組織特徴を算出するプロセスは、以下のように行われる： i) t の大きい値での勾配を使用して、流量の片対数グラフがプロットし、消去の終端位相定数 λ_z を決定する； ii) 最終段階直線を $t = 0$ に射影し、この曲線を使用して、真のデータが存在する時点に対する理論的な実際流量 (すなわち記録されなかった) を計算する； iii) $C_1 = C - C_z$ の値は計算する。式中、 C は任意の所定時間における実際の流量であり、 C_z は終端位相から計算された流量である； iv) t に対する C_1 の片対数プロットを構築し、 t の小さな値におけるこの線の勾配からの消去定数を決定する；および、 v) $AUC = C_1 / \lambda_1 (t = 0) + C_z (t = 0) / \lambda_z$ を用いて、AUC の合計を得る。

20

【0053】

さらに脳で生成される熱 (CMR_{heat}) は、平衡時における、脳から流出する熱 - 脳に流入する脳熱に等しい。脳に流入する血液の容量と、静脈側で脳から流出する血液の容量と等しい、という連続性のルールによって、脳流入熱は一般に、動脈血流量と関連する熱転移 ($AdFR * Tl$) と等しくなる。さらに、静脈血温度は動脈血温度の $0.2 - 0.3$ 上でほとんど一定であることが、実験データから分かるとともに、ペンの熱方程式により提示される。さらに、灌流されている組織の容量を先に計算しているため、灌流組織の容量に対する CMR を推定することが可能である：

30

$$CMR_{heat} = ((AdFR * (Tl + .25)) / CV)$$

【0054】

さらに、 CMR は定数であり、緊密に温度および血流に関連することが知られている。異なる温度の反復した測定値、及び / 又は予想される変数は、 $e^{st} CMR_{heat-normal}$ 、 $CMR_{heat-penumbra}$ ($CMR_{heat-tumor}$) などのような、付加的な有用な評価指数を推定するために使用することが可能である。

40

【0055】

温度に対するペナンブラ温存閾値 (PST) も見いだすことができる (すなわち、ペナンブラ組織におけるより低い血流 ($CBF_{penumbra}$) によって代謝の要求を満たすような、それらの代謝の要求を低下させるペナンブラ組織に対する温度) - PST は、単一の測定値に基づいて、参照する表を使用して見だし得る。あるじは、反復的および漸進的に低下させる (または上昇させる) ことにより取得された測定値に基づいて、脳の目標温度を見出し得る。すなわち、目標温度は、 $nVFR / time$ が 0 に達するまで、冷却し、 $IR * T2$ をすべて合計した後に続けて取得してもよい。これは異なる温度で繰り返されるとともに、各温度において各温度に対する CBF が決定される。指数関数曲線と水平線との間の変曲点が、組織に対するペナンブラ温存閾値 (PST_{map}) である。

50

【0056】

PST_{temp} は、推定されたペナンブラ組織の容量が0である温度である。これは、代謝の要求および組織の血流が満たされる温度である。具体的には： $CV_{penumbra} > 0$ のとき、 $PST_{temp} = T1_{temp}$ である（これは、 $^{est} CV_{normal}$ における明白な成長によって好ましくは相殺される）。- さらに、動脈圧（PST_{MAP}）に対するペナンブラ温存閾値も計算することができる。そうするために、ペナンブラの組織（ $CVR_{penumbra}$ ）および正常組織の脳血管抵抗が、最初に計算/測定される。 $CBF_{penumbra}$ を正常値（PST_{MAP}）にするのに必要とされるMAPが決定される。これを行うための1つの方法は、以下の通りである： $CBF_{normal} = MAP / CVR_{normal}$ 、および $CBF_{penumbra} = MAP / CVR_{penumbra}$ 。両側のMAPの解決は下記をもたらす： $CBF_{normal} * CVR_{normal} = CBF_{penumbra} * CVR_{penumbra}$ ；次いで、 $CBF_{normal} / CBF_{penumbra} = CVR_{penumbra} / CVR_{normal}$ ； $CBF_{normal} / CBF_{penumbra}$ の比率（前述するように両者は決定される）は、 CBF_{normal} を達成するために必要なMAPの変化率を表す。これによって、MAPは、ICPのために好ましくは調節され、これは、仮にそうでなければ実際にモニターされて知得される。正常時において約10 mmHgである。この計算では、前脳の抵抗力（脳内へ入る閉塞血管）および組織内濃度の脳血管抵抗の両方である。PST_{MAP} 測定値は一連の抵抗器の総計であり、最初は、例えば近位の閉塞であるために、非常に高く、第2は、虚血毛細血管床として、最大に低下する。PST_{temp} に対する記載されるような繰り返される測定値、または薬理的測定値は、実験的にPST_{MAP} の推定を支援することができる。MAPは、MAPにおいて増加するために薬理的に操作することができ、計算を確認すると共に、治療もガイドする。さらにペナンブラを生存させるために必要なO₂分圧に対するPST_{O₂}について、PST_{O₂} は、当業者が血液O₂ コンテンツ方程式を使用して計算することができる。その後、組織に必要な量のO₂ を送達するために必要とされるO₂ の分圧の増加が計算される。仮に高圧O₂ が治療法であると見なされるならば、この測定値は有用であると予想される。

10

20

【0057】

本明細書で述べられるような脳温度変化は、迅速に発生すること、および、大部分の他の身体システムに影響を及ぼさずに維持されることが好ましい。これは、たとえば内頸動脈またはICA中で、冷却した生理液（例えば食塩水）を血液と直接混合することにより有効に達成され、それにより、動脈の入力温度（ $T_{arterial}$ ）を修正する。図4c-dは、同側のICAの中への局所的な冷却食塩水の注入による、脳半球の温度変化の図式シミュレーションを示す。この数学的シミュレーションにおける、5つの異なる流量の低温流体注入による、隔離されたカテーテル・モデルである。図4eは、通常のカテーテルを使用して、隔離されずに、30 ml / 分の冷却流体注入による、人体研究での温度変化を表し、温度変化は、同側性頸静脈中のものである。図4fは、ブタにおける安全試験での、1回の手動制御当たりのICA中への一方的で局所的な冷却食塩水注入による、左右同形の脳半球の温度変化および体温変化を示す。熱的に絶縁されたカテーテルおよびこのカテーテルを通じた短い流体輸送時間により、対向する大動脈の血液による最小の熱転移のみが可能になり、低温の流体がICAにおいて血液と混合することが可能になる。これは同様に、注入された流体容量を最小化する。これにより、軽度から中程度の範囲の任意の脳の選択的な低温を、数分で達成し得る。

30

40

【0058】

「低温」血液を運ぶ毛細管と「温暖」脳組織との間の熱転移が急速に起こるので、脳温度が数分内で平衡になる動脈流入温度を、正確に制御することが好ましい。図4g-iに示すように、血管のベンチ模型実験の結果は、37 °C の80および250 ml / 分の間のシミュレートされたICA血流（本来の血管流量または $nVFR$ ）が広く変動するにもかかわらず、現在の革新的なアルゴリズムが、目標とする動脈の入力温度（33 °C の $T_{arterial}$ ）を迅速に達成すること、および平均 32.95 ± 0.36 °C でそれらを正確

50

に維持することを示す。したがって、コントローラーは、カテーテルの特定位置の測定値に基づいて $n v F R$ を好ましくは連続的に計算し、 $T_{arterial}$ を達成し維持するために低温流体ポンプ速度を修正する。さらに、動脈流入マトクリット（局所血液希釈の測定値）は、正常範囲内に維持され、酸素処理が十分な状態であることを保証する。図 4 g - i は、シミュレートされた血液循環での血管ベンチ・モデルのコントローラー・テストの結果を示す（ $n v F R = 37$ での $I C A$ の元来の血管流量）。33 での目標動脈流入温度（ T_1 ）が 2 - 3 分以内に到達し、正確に維持される。コントローラー・アルゴリズムは、図 4 h における測定された $n v F R$ に依存する低温流体ポンプ速度を自動的に調節した。動脈流入マトクリット（ $H c t$ ）は、生理学的範囲（40%以上）内にとどまった。図 4 i における T_1 傾向の表示に示すように、体温（ T_4 ）はほとんど一定であった。

10

【0059】

図 4 j - o を参照すると、人の心拍出量のおよそ 10 - 15%（ $\sim 800 \text{ ml}$ ）は、脳循環に使用される。2つの $I C A$ が、前脳循環に血液（各 $250 - 300 \text{ ml/分}$ ）を供給するとともに、2本の椎骨動脈（ $V A$ ）がより少量の後方循環に接続する。脳の血管はウィリス輪を通じて相互連絡するが、血管の領域は通常互いに区別される。全体的に、脳の灌流は変わらないが、局所的なレベルでは、特定領域の活性化が、 $r C M R O_2$ および $r C B F$ の一時的上昇をもたらす。したがって、通常、 $I C A$ または $V A$ における血流は、脳の活動にかかわらず、一定である。

【0060】

しかしながら、全身的な血液ガス変化は脳灌流を変更する。例えば、ハイパーカブニアまたは低酸素血は、逆に灌流を増加させる。同様に、中大脳動脈（ $M C A$ ）の閉塞は、同側半球灌流の縮小をもたらし、したがって減少された同側性 $I C A$ 血流をもたらし得る（図 4 l - m）。酸素代謝および熱流失に対する対応する値が計算される（図 4 j - o）。同様に、動脈内の冷却に対しては、検査された半球内への側副血流は、平衡までの延長された持続時間をもたらし、これには、比例する側副血流が大きいほど、長い時間がかかる（正常な動脈血温度での別の熱除去股間の追加、および、全流量の画分での増加）（図 4 p - x）。全体として、このことは、追跡 $I C A$ 血流（ $n v F R$ ）が、同側脳前部の循環灌流中の洞察を与える。各曲線は、その勾配、タイミング、および積分値によって、他のと識別することができる。

20

30

【0061】

図 4 j - o において、異なるレベルの選択的な脳冷却における、脳酸素代謝（ j / k ）の変化、灌流（ l / m ）および熱流失（ n / o ）がシミュレートされた。シミュレーションは以下のように実行される：500 g の脳が、5つの異なる動脈流入温度（ 32.3 から 37.3 ）の血液で灌流された；ベースライン流入温度は 37.0 である；プラトーは 10 分以内に到達し、これは、動脈血と脳との間の温度平衡に到達したことを示す。グラフ c、e および g は、500 g の正常脳を表わす；グラフ d、f および h は、300 g の正常部分と 200 g の虚血部分とのコンパートメントを有する虚血脳を表わす；ベースラインおよび虚血の $C M R O_2$ は、 $150 \mu \text{ mol}$ および $45 \mu \text{ mol O}_2 / 100 \text{ g/分}$ であり、灌流はそれぞれ 50 ml および $5 \text{ ml} / 100 \text{ g/分}$ である。平衡点までの正常および虚血の脳の間の一時的な傾向の差異は、下記表 B に示される。

40

【0062】

【表 2】

灌流温度 (°C)	Δ A-B $\mu\text{mol}/\text{min}$	Δ C-D ml/min	Δ E-F kJ/min
32.3	113.5	37.7	-0.293
33.3	135.1	45.1	-0.257
34.3	153.0	51.0	-0.194
35.3	175.0	58.3	-0.123
36.3	199.9	66.6	-0.045
37.3	226.3	75.4	0.070

10

【0063】

図 4 p - x を参照すると、シミュレーションは、異なるレベルの選択的な脳冷却、異なるレベルの側副血流における、脳酸素代謝 (p / q / r)、灌流 (s / t / u) および熱流失 (v / w / x) の変化で示される。30% (最上列)、70% (中央列) および 90% (最下列)。シミュレーションは以下のように実行された：500 g の脳が、5 つの異なる動脈の流入温度 (32.3 から 37.3) の血液で灌流された；ベースライン流入温度は 37.0 である；動脈血と脳との間の温度平衡が到達したことを示すプラトーに到達させる。ベースライン C M R O 2 はそれぞれ 150 $\mu\text{mol} / 100 \text{g} / \text{min}$ であり、灌流は 50 $\text{ml} / 100 \text{g} / \text{min}$ である。

20

【0064】

虚血の脳半球からの灌流データは、2 つの主要なコンパートメントからの情報を含む；
1 つは、正常コンパートメント (P n) であり、2 つ目は、虚血のコンパートメント (P i) である。これらの 2 つの対数期は、対数グラフを使用して、直線形式に曲線適合させることができる。その後、速いほうの構成要素の y 切片は、P n に対する灌流値を明らかにする。全ベースライン灌流と P n との間の差異は、虚血の灌流 P i をあらわす。灌流された組織容量 (脳密度を通じて) および重量 (P i / C B F) が計算される。計算された容量の正確さは、極端な重量比 [R w e i g h t = 正常脳 : 虚血脳] へ向かって高くなる修正因子の挿入により改善される。

30

【0065】

図 5 a を参照すると、温度のグラフおよび正常脳半球の脳血流は、組織温度が減少するにしたがい、脳血流が指数関数的に減少することを示す。図 5 b において、虚血ペナンプラ組織温度および脳血流のグラフは、酸素要求量が、新しい温度調整代謝および血流によって満たされ得る温度に、温度が適切に低下するまで、血管が最大に拡張した状態にとどまることを示す。それまで、血流は変化しない (曲線の水平部分)。この変曲点 (*) は、温度に対する、ペナンプラ温存閾値 (P S T) である。この点の後、C B F は、減少する温度にしたがって、再び指数関数的に減少する。図 5 c において、正常部とペナンプラ組織との組み合わせのグラフは、正常とペナンプラ虚血組織を有する脳を示し、曲線は 2 つのグラフの合成である (図 5 a および 5 b)。

40

【0066】

したがって、本出願は、実際の代謝率および血流に基づいて、ペナンプラまたは虚血の脳組織を救うために、温度閾値を決定することを可能にする。図 5 d - e に示すように、組織温度の閾値未満へのさらなる低下は低体温の保護を提供し、これは、[d] 75 $\mu\text{mol} \text{ O}_2 / 100 \text{g} / \text{分}$ の C M R O 2 および [e] 30 で 25 $\text{ml} / 100 \text{g} / \text{min}$ の C B F を有するペナンプラ / 虚血の脳組織に対するシミュレートされた温度閾値を示し、組織の要求を温度閾値以下に減少させる。虚血の脳組織は、深部低体温レベルまでの脳冷却を必要とする。本出願は、これが安全に且つ図 5 f に示すような実際の生理学的組織パラメーターに基づき、実行されることを可能にし、シミュレートされた温度閾値、お

50

よび、 $25\text{ ml} / 100\text{ g} / \text{min}$ のCBFを有するペナンプラ / 虚血の脳組織に対するCBF変化を示し、組織の要求を温度閾値以下に減少させる。

【0067】

本願において開示される2つの新しいイオマーカーは、1)再灌流損傷、および2)再灌流充血の条件に対するものである。両者は、再灌流後の血管閉塞がある状況で見られる。臨床的に、過去に、それらは研究が困難だった。したがって、全範囲および関連性は完全には認識されない。実験的に、多くが知られているが、正確な機構は完全には理解されていない。それらは、損傷、つまり虚血発症後の損傷の優勢さえも引き起こす、血管壁の機能障害とその後の損傷に関連すると考えられている。処置のための方法は、探索されており、低体温法を含む。両方の条件は互いに関連する。前者において、再灌流損傷は、増大した虚血、浮腫および細胞死をもたらす、再灌流に続いて発生する血管および組織の進行性の損傷である。過剰灌流(再灌流充血、贅沢灌流)および低灌流(欠乏灌流)の両相は、虚血症状における再灌流に続いて観察された。充血は、より低い、より正常な血流への回帰後の、血管流量における最初の一時的な増加である。この症状のおそらく正常で病理学的なタイプが存在し、これは自動制御の変化に関連する。両者の充血指数は、再灌流直後に測定された血流、およびその後の血流と関連する。両者は、再灌流充血指数及び/又は再灌流重症度指数を計算するために、本願で記載される、元来の血管流量、 $n\text{vFR}$ を使用する。再灌流充血指数は、即時ピーク $n\text{vFR}$ に対する、再灌流後の事後ピーク $n\text{vFR}$ の比率をとることにより計算される。このスコアが高くなるほど、過剰灌流インデックスは悪くなる。1未満のスコアは、取得し損ねた再灌流測定値、または重症再灌流損傷、および無流量状態を示唆する。再灌流重症度指数は、時間に対し調整された再灌流後の事後の最低 $n\text{vFR}$ に対する、即時ピーク $n\text{vFR}$ の比率をとることにより計算される。このスコアが高くなるほど、過剰灌流重症度は悪くなる。第2の測定値に対する時間がより遅延するほど、より確信が高まる。短い時間間隔のみが、測定に利用可能である場合、追加の指数が、最初の充血に対する調節を予測する。

10

20

【0068】

これらの計算が虚血の組織対正常組織に対するものであるが、それらが腫瘍対正常組織の関係に等しく密接に関係することに注意すべきである。さらに、これらの方法の使用は、脳血管貯留量を、このデバイスと方法と用いる同様の方法で決定するために適用することができる(上昇温度、 Hct の減少など)。

30

【0069】

虚血または一般に他の血管に関連する事例の他の指数は、この情報およびリアルタイム評価を使用して導き出すことができる。例えば、T2で見られた非常に可変振幅の短いバーストは、事前のインラインパブル検知によって取得し損ねたAIR-EMBOLIと関連する場合がある。高周波過渡電流またはスパイクは、ごく小さな熱電対のごく小さな熱的慣性により同定される、熱伝導、蒸発、移動および電解変化における変化と関連する。独立の微小熱電対($0.003'' \times 2$)は、そのような動揺に敏感で、液体上で保留され、露出した熱電対は著しくより敏感である。熱電対がより微小なほど、感度は大きくなる。

40

【0070】

本明細書で測定及び/又は推定された変数は、図6に示されるように、たとえば、表示スクリーンにおいて、リアルタイムで、システムにより収集され表示される。図6を参照すると、インターフェーススクリーンは、日付、時間、患者番号(ID)および氏名などの、様々な変数を表示してもよい。スクリーンはさらに、平均動脈圧(MAP)、動脈経路圧力(A曲線圧力)、体温、器官(脳)温度などの、例えば挿入装置または他のものの上の1以上のセンサーで取得された患者の生理学的変数を表示してもよい。その表示は、脳温度及び/又は体温の経時的な上昇または減少を示す矢印のような、変数の傾向を示す画像も含んでもよい。システムは好ましくは、目標設定値および操作パラメータを表示する。例えば、目標温度および目標温度までの時間は、注入容量、継続時間および速度と関連するパラメータと同様に、設定/決定され、インターフェーススクリーンに表示され

50

得る。重要なことは、システムは、本明細書に記載される CBF、CVR、CMR または他の変数のような算出された変数を、リアルタイムで表示する。局所的な冷却が実行されている例において、図 6 に示されるように、強調された脳の半球によって、灌流されている器官および器官の部分の画像が示されてもよい。好ましい実施例において、システムは、 $e^{st} CV_{penumbra}$ 、 $e^{st} CV_{normal}$ 、及び/又は $e^{st} CV_{dead}$ を計算し、ディスプレイ上にリアルタイムでこれらの変数を表示する。上に示されるように、脳温度が PST に接近するにしたがい、 $e^{st} CV_{penumbra}$ は 0 に接近することになる。例えば、 $e^{st} CV_{normal}$ が最大値 550 ml に接近する間に、ディスプレイに示される 150 ml が、リアルタイムに減少し、0 ml と同程度になるまで低くなる。正常およびペナブラの相対的な容量を示す画像は、本明細書で述べるような、灌流に誘発された温度変化中の比例する変化を反映するように、好ましくは自動的に調節する。最終的に、収集されたデータは、変数のような特定の条件、および表示スクリーン中のそれらの条件の画像を自動的に同定するために、システムによって使用されてもよい。

【0071】

上に示されるように、本明細書に開示されるシステムは、薬効対毒性を究極的に調整するために、動脈内ドラッグデリバリーの間で使用されてもよい。薬物服用量、輸血温度および Hct を含めて、様々な変数は、この点に関して制御され、これは次に、血流、薬物濃度、および組織代謝率に影響を及ぼす。すなわち、冷却カテーテルは、薬物が与えられる血管領域を含む血管に配置される。領域は、血管血流、温度、 CBF_{total} (可能であれば CBF_{normal} 対 $CBF_{pathological}$)、CMR、および混合 Hct のベースライン値を取得するために、上述のようなシステムを使用して調査される。

【0072】

薬効対毒性は、目標における薬物投与量によって部分的に決定され、これは次に、薬物輸送半減期、抽出画分、および特定の組織薬物毒性を含む、多くの変数によって有効化される。ここに示されるシステムは、器官の生理学的特性に対する動脈内薬剤投与後の所要の変更を誘発することによって、動脈内ドラッグデリバリー中のこれらの 3 つの問題に対処する。特に、抽出画分 (EF) は、薬物の輸送時間 t_T 、表面膜透過性 (SMP)、動脈と静脈との間の薬物濃度差 (ΔAV)、および分配係数 (PC) に基づいて、下記のように決定される；

【0073】

【数 2】

$$EF = \int_0^t tT(SMP)(\Delta AV)(PC)$$

【0074】

したがって本出願のシステムは、 t_T と ΔAV の少なくとも 1 つの操作により、EF を制御することができる。さらに薬物毒性は、組織温度の対応する低下に起因する器官の代謝率を引き下げることによって緩和される。最終的に、薬物服用量、輸血温度および Hct が操作され、それによって、血流、薬物濃度および組織代謝率を操作する。

【0075】

本発明は下記の実施例において記載され、これは、本発明の理解を支援するために述べるものであり、いずれの方法でも、後続の請求項で規定される本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきでない。

【実施例 1】

【0076】

1 つの実施形態において、一旦カテーテルが適所、例えば内頸動脈 (ICA) に配置されると、システムは本質的直接的な下記の情報を提供する：T1 (低温注入前の局所血液温度)；T4 (体芯温度)；AP (a 曲線圧力モニターに繋いだときの動脈血圧力)；M

AP (平均 AP、AP から経時的に計算される: $MAP = [(2 \times \text{心拡張期}) + \text{収縮期}] / 3$)。

【0077】

下記情報が、低温注入の非常に短時間(秒)内で利用可能に作成される: - 低温注入温度 (T_{input}); 低温注入流量 (IR) および容量 ($infV$); T_1 (混合温度); T_2 (遠位の低温注入温度); T_4 (体芯温度); AP (a 曲線圧力モニターに繋いだときの動脈血圧力); MAP (平均 AP、AP から経時的に計算される: $MAP = [(2 \times \text{心拡張期}) + \text{収縮期}] / 3$)

$nvFR$; (例えば ICA、MCA、ACA、PCA などの元来の血管流量、熱希釈法) および nVR (元来の血管抵抗: $nVR = MAP / nvFR$)。

10

【0078】

診断目的のために、器官(例えば脳)の目標温度は、例えばベースラインが 37.5 である場合に、 2 の減少、すなわち 35.5 に設定される。次いでコントローラーは、脳へ冷却流体を注入し、それにより器官組織を冷やす。目標温度は 1 工程ではなく数工程で、例えば 1 回あたり 0.5 で到達する。各工程に対し、コントローラーは、測定された $nvFR$ に基づき、目標器官温度に到達する温度で $nvFR$ が一定状態になるまで (混合および目標器官の間の温度平衡)、 $infFR$ を調節する。この時点で、冷却総量が決定される (負のカロリー)。

【0079】

基礎的な生理学的原理は、CBF (脳血流) が $CMRO_2$ (脳の酸素代謝) によって決定されるということである。これは温度によって決定される。 $x = \text{時間 [分または秒]}$ 、 $y = \text{推定器官温度 []}$ であるグラフは、脳の灌流された部分 (組織容量) の $CMRO_2$ 、CBF および温度によって決定される、指数関数的な減衰関数である。 $CMRO_2$ 、CBF および脳温度の正常値は公知である。同様に、混合時の温度および容量も知られている。次の追加情報が、例えば脳などの器官血管領域内への低温注入の短時間 ($< 1 - 3$ 分) で利用可能になる: 組織を公知温度まで冷却するために必要とされる全冷却量 ($(-)$ cal); 灌流された容量の組織熱容量 ($Hctissue$); 灌流された組織の容量 (V_{tissue}); 推定された CBF_{tissue} ; 灌流された組織の推定 $CMRO_{2_{tissue}}$ および $CMRglutissue$ (脳のグルコース代謝); および CVR (脳血管性の抵抗力) の概算値: $CVR = CBF / MAP$ 。

20

30

【0080】

例えば急性虚血性脳卒中における、治療の手順については、この情報は、1 シーケンスで取得される。ベースラインが 37.5 の場合、目標温度は例えば 5 の減少、すなわち 32.5 に設定される。次いでコントローラーが、脳へ冷却流体を注入し、これにより器官組織を冷却する。目標温度は、目標温度に T_1 を維持する 1 工程で到達され、それにより、 $nvFR$ は、一定になり、目標器官温度に到達した時点で一定状態に維持される (混合と目標器官との間の温度平衡)。このことは、CBF (脳血流) が $CMRO_2$ (脳の酸素代謝) によって決定されるという生理学的原理に従い、温度によって同様に決定される。 $x = \text{時間 [分または秒]}$ 、および $y = \text{推定器官温度 []}$ であるグラフは、脳の灌流された部分 (組織容量) の $CMRO_2$ 、CBF および温度によって決定される指数関数的な減衰関数である。 $CMRO_2$ 、CBF および脳温度の正常値は公知である。

40

同様に、混合の温度および容量も知られている。次の追加情報が、器官血管の領域 (例えば脳) の中への低温注入の短い期間 ($1 - 3$ 分) で利用可能になる: 灌流された容量の組織熱容量 ($Hctissue$); 組織の推定された容量 (V_{tissue}); 推定された CBF_{tissue} ; 推定された $CMRO_{2_{tissue}}$ および灌流された組織の $CMRglutissue$ (脳のグルコース代謝); および CVR (脳血管抵抗力) の概算: $CVR = CBF / MAP$ 。

【0081】

治療の最後に、連続する工程において、脳をベースラインにもどしてもよい。脳の目標温度は、例えばベースラインが 32.5 である場合、 1 の増加、つまり 33.5 に

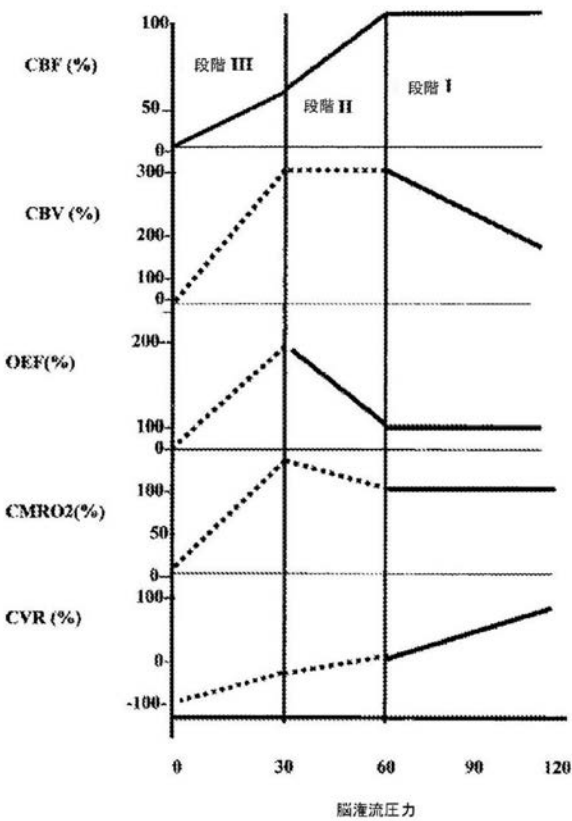
50

設定してもよい。その後、コントローラーは、脳へ冷却流体を注入し、脳が再加熱可能な状態にしてもよい。目標温度は、1工程ではなく、例えば1回あたり0.5の数工程で到達する。各工程に対し、コントローラーは、測定された $n v F R$ に基づいて $i n f F R$ を調節し、それにより $n v F R$ を、目標器官温度が到達した時点の状態の一定状態に保持する（混合と目標器官のとの温度平衡）。この点で、必要とされる総冷却量が決定される。このことは、 $C B F$ （脳血流）が温度によって決定される $C M R O 2$ （脳の酸素代謝量）によって決定されるという、生理学的原理に従う。 $x =$ 時間[分または秒]および $y =$ 推定器官温度[]であるグラフは、脳の灌流された部分（組織容量）の $C M R O 2$ 、 $C B F$ および温度によって決定される指数関数的な減衰関数である。 $C M R O 2$ 、 $C B F$ および脳温度の正常値は公知である。このデータから、ペナンプラ温存閾値（ $P S T$ ）を決定することができる。これは、温度が下がるにつれて、代謝率が下ると共に血液必要量が比例して低下する、という原理に基づく。十分に低い温度を与えて、十分に低い血液代謝要求量－生理学的代謝を維持するのに十分な供給血液－を生成すると、代謝性のペナンプラが、虚血性損傷から保存される。

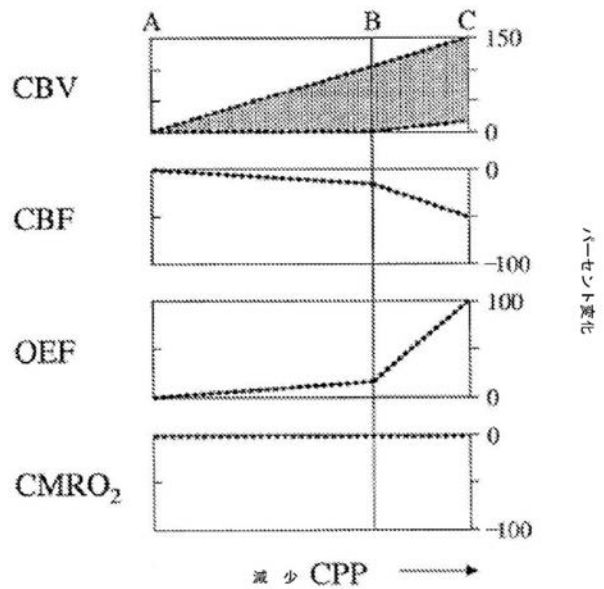
【0082】

前述の発明は、明確性および理解の目的のため、かなり詳細に記載したが、開示内容を読み取ることにより、形態および細部の様々な変更は、本発明の真の範囲から逸脱することなく、実施しうることが、当業者によって認識されるであろう。

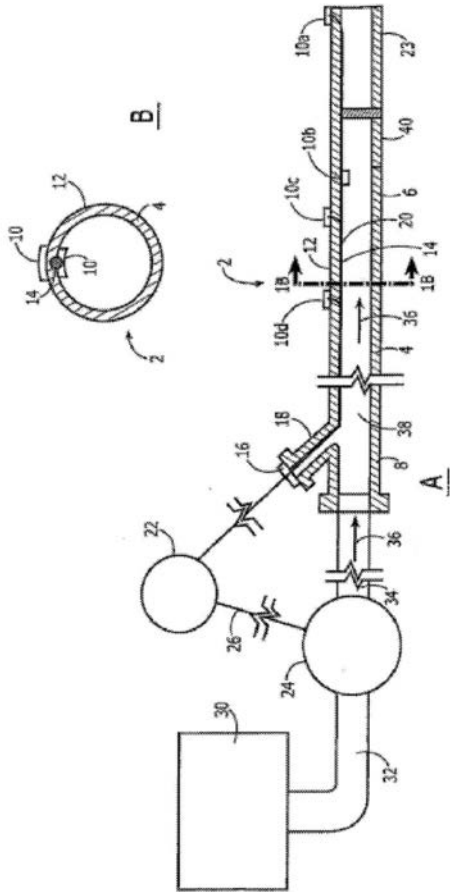
【図1A】



【図1B】



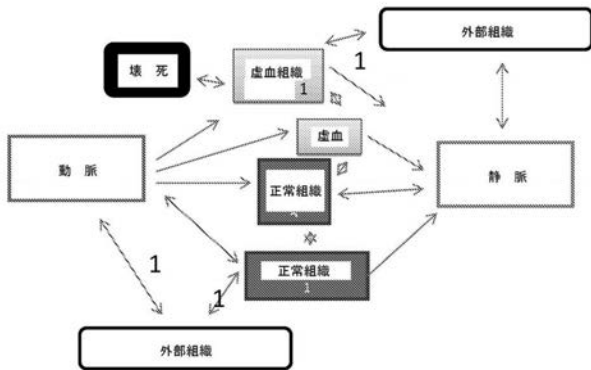
【 図 2 】



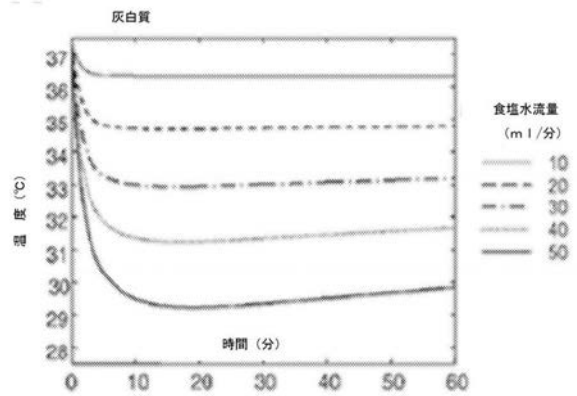
【 図 3 】



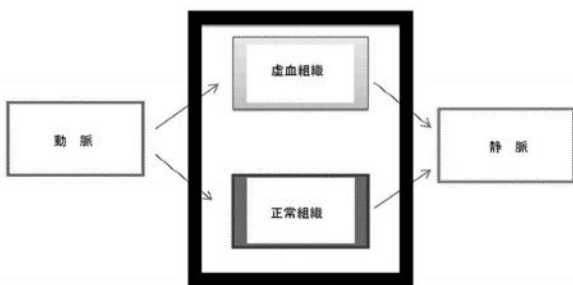
【 図 4 a 】



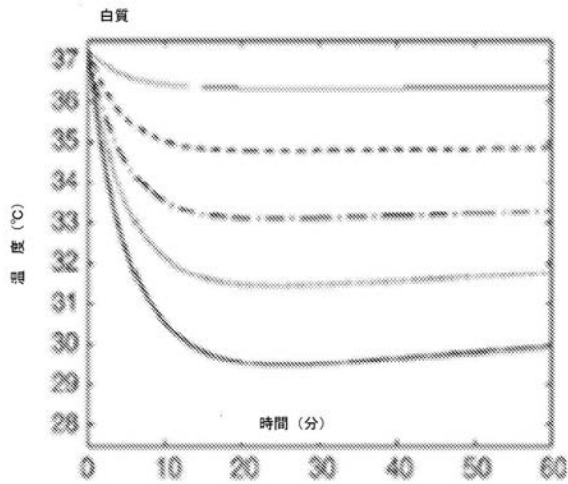
【 図 4 c 】



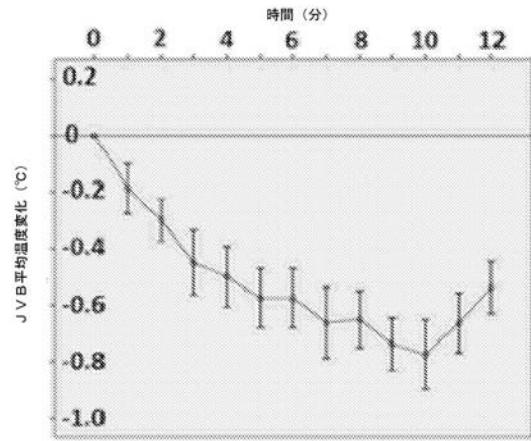
【 図 4 b 】



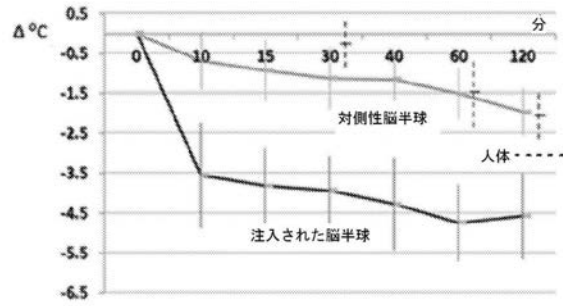
【 図 4 d 】



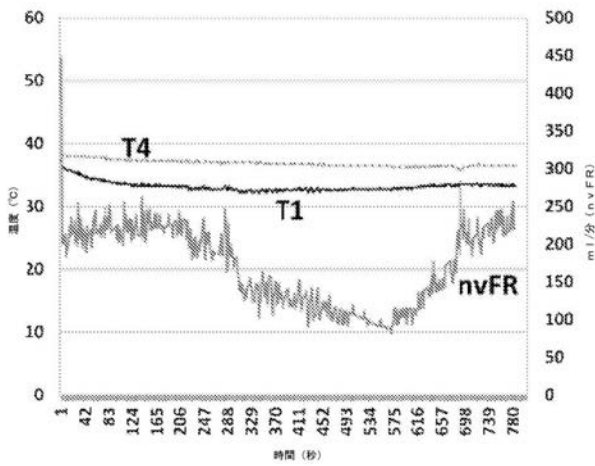
【 図 4 e 】



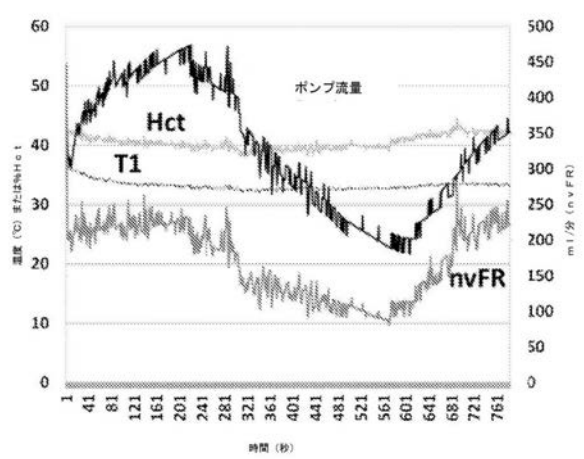
【 図 4 f 】



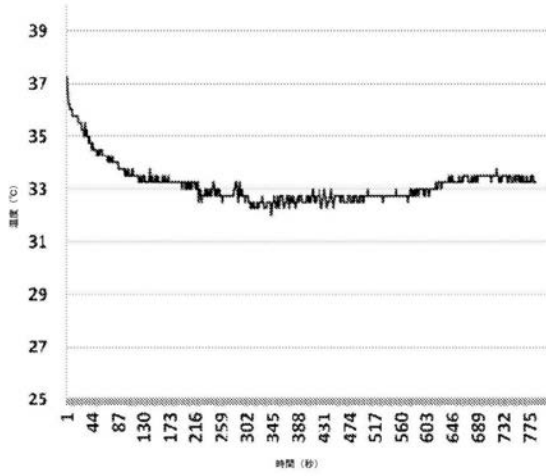
【 図 4 g 】



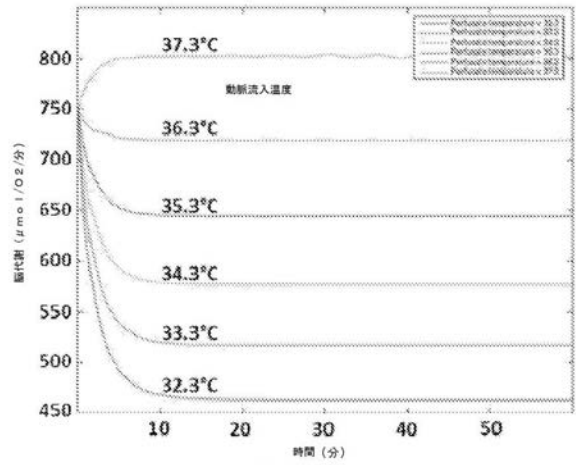
【 図 4 h 】



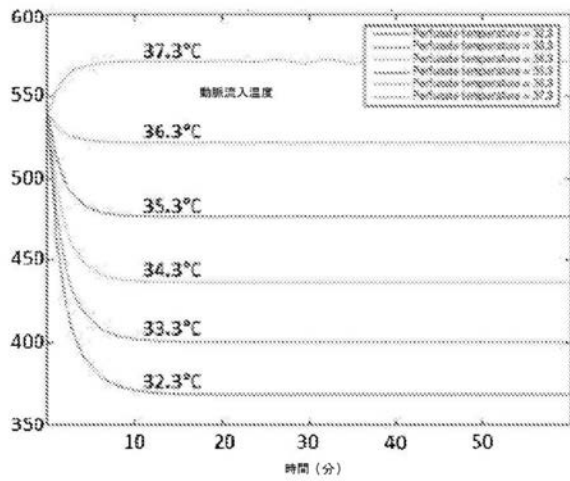
【 図 4 i 】



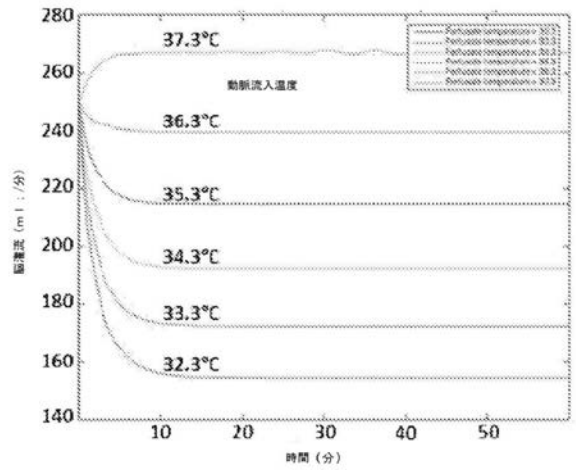
【 図 4 j 】



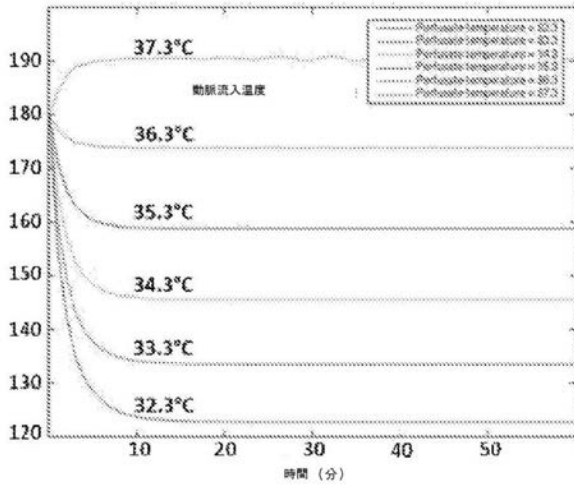
【 図 4 k 】



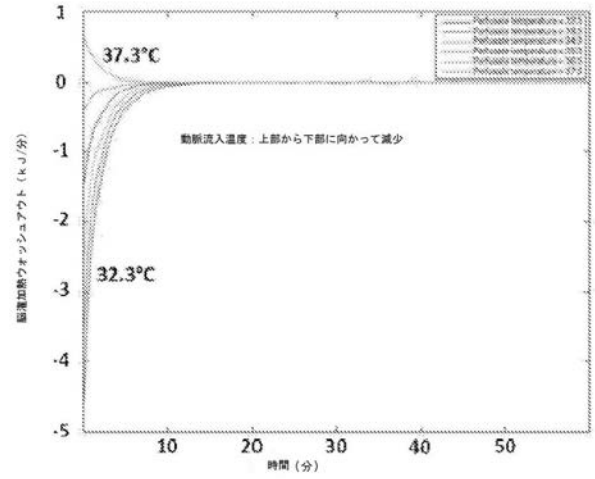
【 図 4 l 】



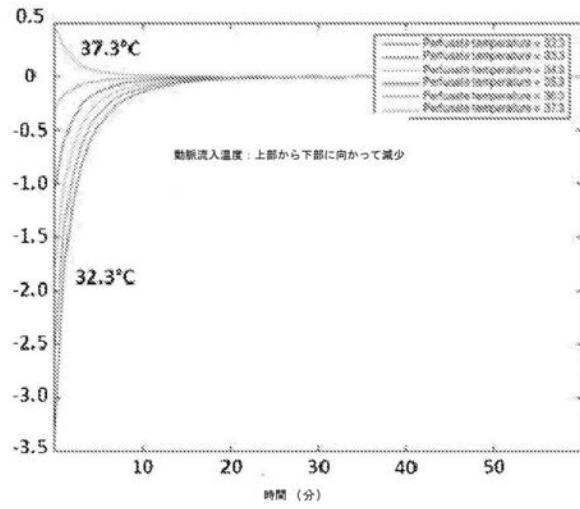
【 図 4 m 】



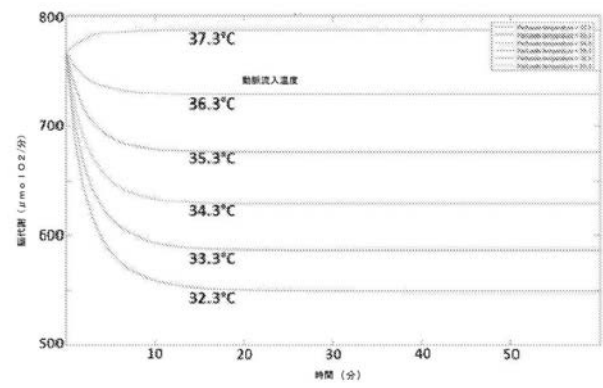
【 図 4 n 】



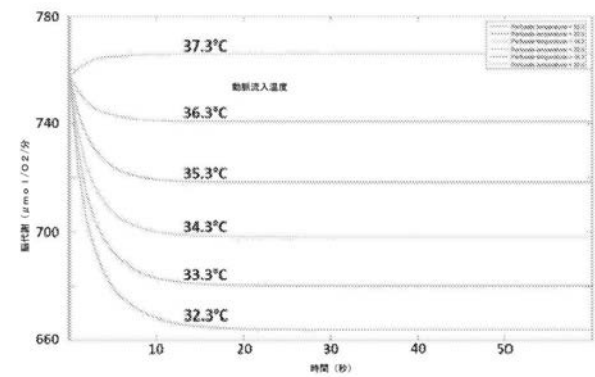
【 図 4 o 】



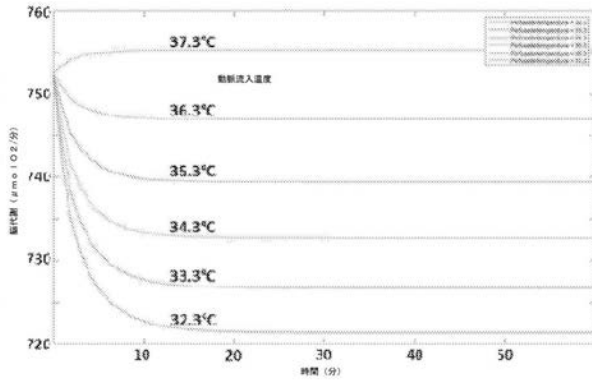
【 図 4 p 】



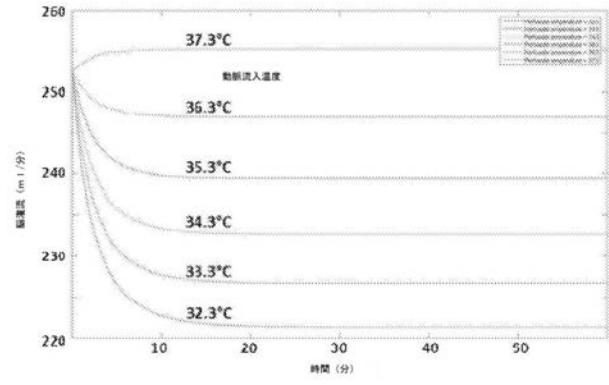
【 図 4 q 】



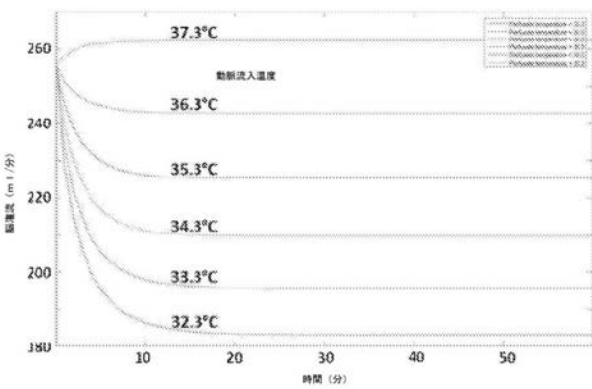
【 図 4 r 】



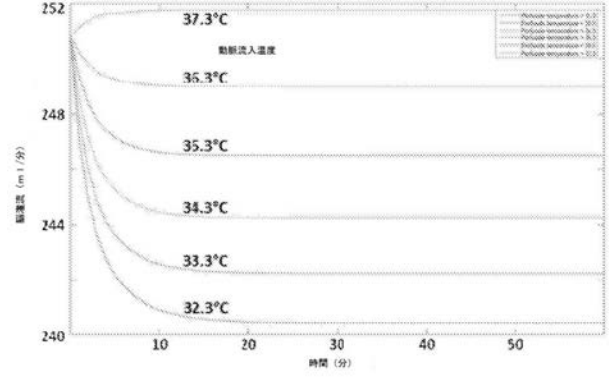
【 図 4 t 】



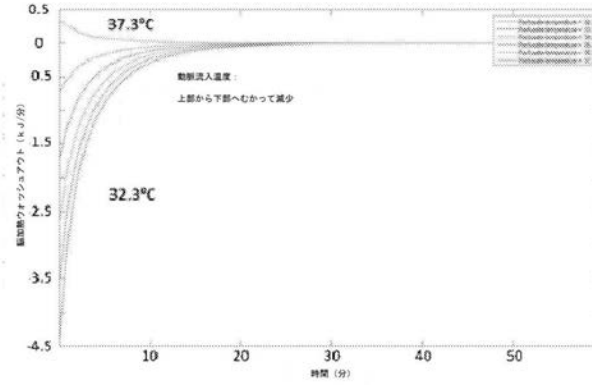
【 図 4 s 】



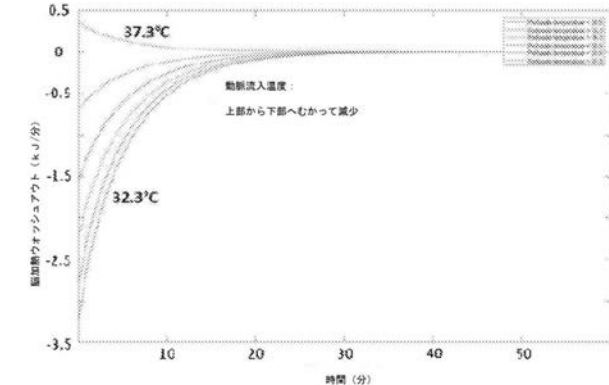
【 図 4 u 】



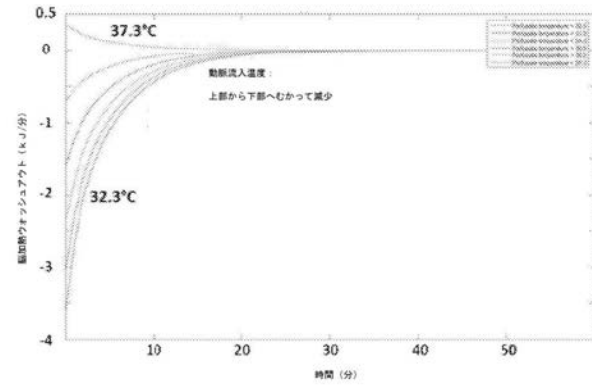
【 図 4 v 】



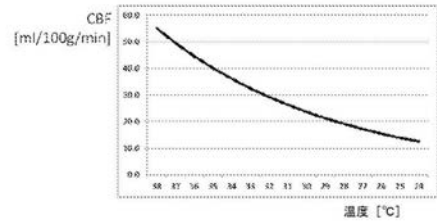
【 図 4 x 】



【 図 4 w 】

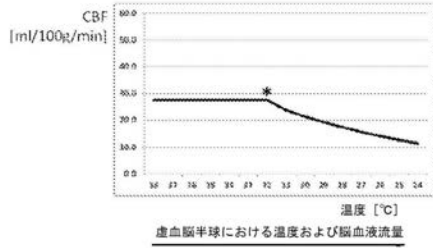


【 図 5 a 】

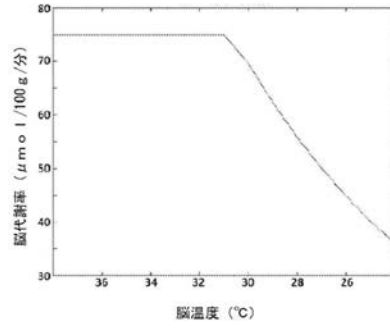


正常脳半球における温度および脳血流量

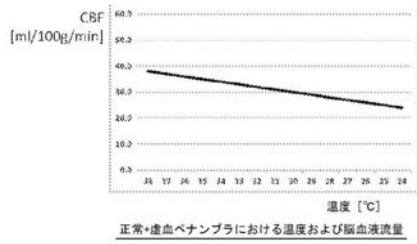
【 図 5 b 】



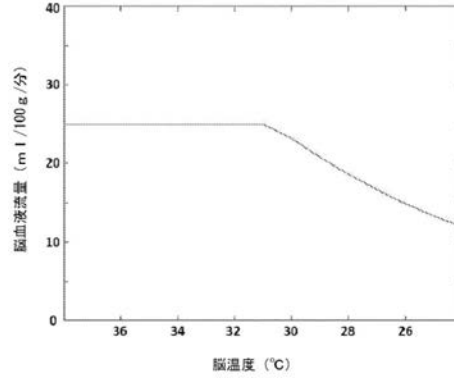
【 図 5 d 】



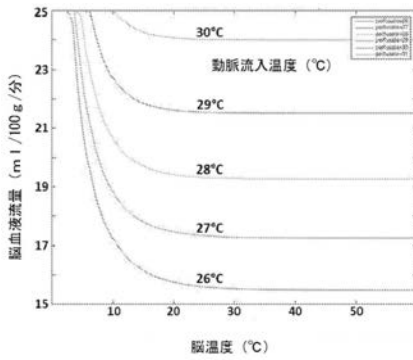
【 図 5 c 】



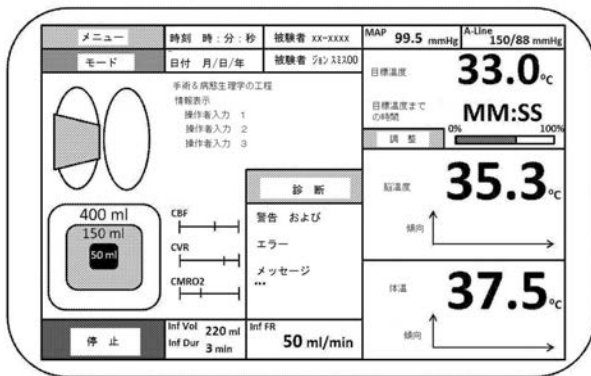
【 図 5 e 】



【 図 5 f 】



【 図 6 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 16/13527
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61F 7/12 (2016.01) CPC - A61F 2007/0059, A61M 5/1723, A61F 2007/0096, A61F 2007/126, A61 M5/44, A61M 2205/3368 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) CPC - A61F2007/0059, A61M5/1723, A61F2007/0096, A61F2007/126, A61M5/44, A61M2205/3368 IPC(8) - A61F7/12 (2016.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - A61F2007/0059, A61M5/1723, A61F2007/0096, A61F2007/126, A61M5/44, A61M2205/3368, A61F7/12, A61M2205/3606, A61M1/369; IPC(8) - A61F7/12 (2016.01); USPC - 604/113		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Patbase; Google Web, Freepatentsonline, Google Patent Search terms used: perfusion infused organ brain ischemic stroke brain tissue temperature flow rate controller memory equilibrium display screen interface heat production volume		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y — A	US 2013/0331916 A1 (PILE-SPPELLMAN et al.) 12 December 2013 (12.12.2013), para [0010], [0132]-[0139], [0164], [0165]	1-6, 20 — 7-19, 21
Y — A	US 2004/0116987 A1 (MAGERS et al.) 17 June 2004 (17.06.2004), para [0020]	1-6, 20 — 7-19, 21
Y	US 2013/0030411 A1 (KRECK) 31 January 2013 (31.01.2013), para [0440]	4
Y — A	US 2008/0249388 A1 (KUMHYR) 09 October 2008 (09.10.2008), para [0005], [0025]	20 — 21
A	US 2014/0243738 A1 (KRAMER et al.) 28 August 2014 (28.08.2014), para [0082]	21
A	US 2002/0161349 A1 (ALLERS et al.) 31 October 2002 (31.10.2002), entire document	1-21
A	WO 1996/029865 A9 (ORGAN, INC.) 03 October 1996 (03.10.1996), entire document	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 April 2016		Date of mailing of the international search report 02 MAY 2016
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: . Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-273-4300 PCT OSP: 571-273-7774

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 リン, アーウィン

アメリカ合衆国 0 2 1 1 6 マサチューセッツ州 ボストン ニューベリー・ストリート 2 0
1 ナンバー 3 0 5

Fターム(参考) 4C066 AA07 BB01 CC01 DD11 FF01 HH01 LL01 QQ65
4C117 XB06 XD03 XE16 XE23

专利名称(译)	一种基于热量发展估计器官局部代谢率的装置，用于估计灌注组织体积的局部血流量		
公开(公告)号	JP2018503442A	公开(公告)日	2018-02-08
申请号	JP2017536029	申请日	2016-01-15
[标]发明人	パイルスペルマンジョン チヨイジェエイチ リンアーウィン		
发明人	パイル-スペルマン,ジョン チヨイ,ジェ,エイチ. リン,アーウィン		
IPC分类号	A61M5/172 A61M5/44 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/01 A61B5/026 A61B5/028 A61B5/4064 A61B5/4845 A61B5/4848 A61B5/4866 A61F7/12 A61F2007/0059 A61F2007/0063 A61F2007/126 A61M5/16804 A61M5/1723 A61M2005/14208 A61M2005/1726 A61M2205/3303 A61M2205/3368 A61M2205/52 G06F19/3468 G16H50/50 A61F2007 /0095 A61M2205/3606 A61M2230/04 A61M2230/50 G06F19/00 G16H20/17		
FI分类号	A61M5/172.500 A61M5/44.500 A61M5/44.510 A61B5/00.102.A		
F-TERM分类号	4C066/AA07 4C066/BB01 4C066/CC01 4C066/DD11 4C066/FF01 4C066/HH01 4C066/LL01 4C066 /QQ65 4C117/XB06 4C117/XD03 4C117/XE16 4C117/XE23		
优先权	62/103868 2015-01-15 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本申请提供了一种系统，该系统包括控制器，具有至少一个温度传感器的插入装置以及连接到控制器的泵。插入装置为控制器提供对象的器官/器官的测量结果。控制器改变输注流速以在受试者器官的至少一部分中引起温度变化，并在存储装置中的灌注引起的温度变化期间存储测量值。控制器可以基于在灌注引起的温度变化期间获得的温度测量值来估计受试者器官的至少一部分的至少一个血液动力学特征。发明背景

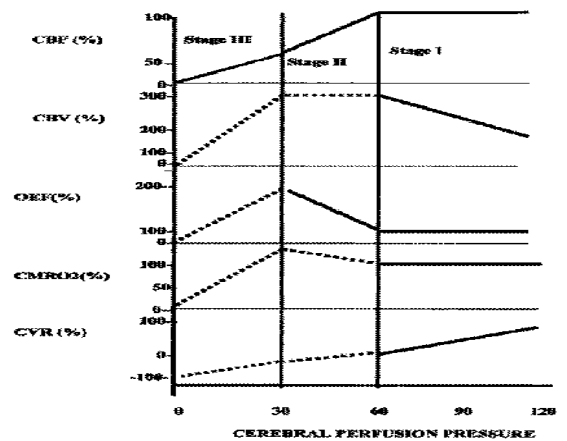


Fig. 1A