

(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2013-501542  
(P2013-501542A)

(43) 公表日 平成25年1月17日(2013.1.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/00 (2006.01)	A 6 1 B 5/00 1 O 2 A	4 C O 2 7
A 6 1 B 5/0484 (2006.01)	A 6 1 B 5/04 3 2 O M	4 C 1 1 7
A 6 1 B 5/05 (2006.01)	A 6 1 B 5/05 N	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 45 頁)

(21) 出願番号 特願2012-524059 (P2012-524059)  
 (86) (22) 出願日 平成22年8月13日 (2010. 8. 13)  
 (85) 翻訳文提出日 平成24年4月13日 (2012. 4. 13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2010/001050  
 (87) 国際公開番号 W02011/017778  
 (87) 国際公開日 平成23年2月17日 (2011. 2. 17)  
 (31) 優先権主張番号 2009903805  
 (32) 優先日 平成21年8月14日 (2009. 8. 14)  
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)

(71) 出願人 512037635  
 バートン、デビッド  
 オーストラリア、ヴィクトリア 3 1 2 4  
 、キャンバーウェル、ブロードウェイ 6  
 2  
 (74) 代理人 100071054  
 弁理士 木村 高久  
 (72) 発明者 バートン、デビッド  
 オーストラリア、ヴィクトリア 3 1 2 4  
 、キャンバーウェル、ブロードウェイ 6  
 2  
 Fターム(参考) 4C027 AA03 AA04 BB05 CC02 CC04  
 DD02 FF02 GG01 GG15  
 4C117 XA04 XB04 XE13 XE15 XE18  
 XE19 XE23 XE24 XE37 XE58

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 意識深度 (A & C D) の監視装置

(57) 【要約】

本発明は、エントロピー解析又は他の複雑性解析等の非線形動的 (NLD) 解析を組み込み、生物学的被験者 (図2、A) からの連続信号又は誘発信号を監視する (図2、E、F) 方法及びシステムであって、このようなシステムは、a) 生物学的被験者に提示される患者の刺激の結果として誘発される生物学的信号と、信号の順序又は規則性の一時的な変化を捕捉可能な非線形解析方法との組み合わせ (図2、B、C)、b) 処理された誘発又は連続中枢神経又は抹消の生理学的メカニズムの任意の組み合わせ (図2、D、G)、b) 麻酔深度、意識深度 (A & C D)、鎮静、又は睡眠 / 目覚め状態の患者のレベルを示す測定値 (図2、H) を生成する手段を含む処理ステップで構成される、方法及びシステムからなる。

【選択図】 図2

FIGURES 1 TO 17 AND TABLES 1 AND 2 DESCRIBE THE INVENTIONS PREFERRED EMBODIMENTS HEREIN:

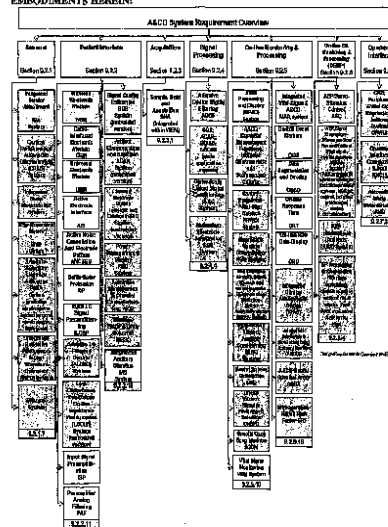


Figure 1 A&C/D system data structure overview map with numbering of main data groups.

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

患者の皮膚に適用する基板を備えた監視装置であって、前記患者の 1 つ又は複数の生理学的信号を監視する 1 つ又は複数のセンサを備え、前記センサの近傍に発光ダイオード (LED) 又は他のインジケータをさらに備え、各 LED 又はインジケータは、前記患者の皮膚を再ゲル化且つ / 又は再摩耗して、前記患者の皮膚への前記センサの最適な接続を保証する、監視装置。

**【請求項 2】**

前記セルへの圧力の適用による患者の皮膚センサの再水和、及び / 又は再摩耗、及び / 又は捻り動作の適用に適した化合物を含む統合セルをさらに備える、請求項 1 に記載の監視装置。

10

**【請求項 3】**

前記化合物はゲル又は流体であり、前記セルは、前記化合物を前記センサに注入して、電気接続性を向上させるように構成される、請求項 2 に記載の監視装置。

**【請求項 4】**

ユーザに前記セルを押下するように警告する統合インジケータをさらに備える、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の監視装置。

**【請求項 5】**

前記基板は可撓性であり、前記センサの位置を調整し、前記患者の体に位置合わせするようにサイズを拡張可能且つ / 又は退避可能である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の監視装置。

20

**【請求項 6】**

AEP 信号、及び / 又は自動臨床命令刺激プロンプト (「目を開ける」又は「手を握る」等)、及び / 又は自動臨床マーカー、及び / 又は必須の監視感覚反応を刺激する手段をさらに備える、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の監視装置。

**【請求項 7】**

前記 AEP 信号を刺激する手段は音声生成要素である、請求項 6 に記載の監視装置。

**【請求項 8】**

前記センサのうちの 1 つは前頭部 EEG 監視センサである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の監視装置。

30

**【請求項 9】**

前記センサのうちの 1 つは、連続又は誘発耳介後部反応監視センサのオプションを含む EMG 監視電極である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の監視装置。

**【請求項 10】**

不要な雑音を相殺して、前記センサの信号対雑音比を向上させるように構成された、基準入力及び基準駆動出力手段を含む統合監視装置をさらに備える、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の監視装置。

**【請求項 11】**

前記監視信号をバッファリング又は増幅し、且つ / 又は前記センサの出力インピーダンスを低減して、前記センサの信号対雑音比を向上させるように構成された能動電子部品を組み込んだ統合監視装置をさらに備える、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の監視装置。

40

**【請求項 12】**

少なくとも 1 つのセンサはバイタルサインセンサであり、前記バイタルサインセンサから、以下の患者の機能又は状況：心臓機能、呼吸機能、温度、及び血圧のうちの 1 つ又は複数監視可能又は測定可能である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の監視装置。

**【請求項 13】**

前記患者の酸素飽和度を評価する統合反射体積変動記録 - 波形酸素測定センサをさらに備える、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の監視装置。

**【請求項 14】**

50

空気流センサをさらに備える、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の監視装置。

【請求項 1 5】

前記 L E D 又はインジケータは、センサ信号品質、センサ接続状態、患者接続インピーダンス、信号対称性、信号オフセット、又は R M S 値、期待される信号と実際のスペクトル範囲、及び過度の電気外科干渉のうちの 1 つ又は複数の指示を提供するように構成される、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の監視装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

特許文書の本文及び特許請求の範囲に適用可能な定義

10

感覚、沈静、麻酔、及び / 又は痛み ( S S A P ) : 意識下、覚醒性、注意、目覚め、反応性、睡眠状態、覚性、覚醒、平静、興奮、不安緩解、疲労、脳機能、生理学状態、認知、心理学的、心理学的状態、及び / 又は感覚的状态を含む患者の状態を指す。

【0 0 0 2】

S S A P 監視 : 上記列挙した S S A P 状態のうちの 1 つ又は複数監視可能な監視システムを指す。

【0 0 0 3】

本発明は、誘発された電気生理学的電位信号の監視の分野に関し、特に、個人の感覚状態を特定する手段として、且つ信号の生理学的、電氣的、又は電磁氣的な発生源を確認する手段として適用することができる。

20

【背景技術】

【0 0 0 4】

被験者の感覚状態を監視するプロセスは、多くの生理学的パラメータを確実に追跡するため又は多くの監視システムを効率的に臨床展開するために必須の必要条件である。

【0 0 0 5】

さらに、生理学的信号の一般的な監視の状況では、信号の発生源を区別する必要性が極めて重要なステップであり得る。特に、生理学的監視システムの出力測定値は通常、出力測定値が主に、関心のある既知の発生源に基づくという仮定に頼る。例えば、麻酔中の大脳監視の場合、出力測定値インデックスは、麻酔の判断の基礎として頼られる - 深度は、中枢神経系 ( C N S ) から発せられる関心のある真の神経信号、筋活動から発せられ、末梢制御系 ( P C S ) により生成される筋電計測信号、又は覚醒、体動、電気雑音、若しくは電磁雑音等の要因の結果として生成されるアーチファクトを組み込み得る。

30

【0 0 0 6】

感覚状態を監視する場合、外部刺激に対する個人の反応の特定は、意識状態の独自の側面を表し得る。特に、個人の環境への整合性又は外部刺激への覚性、この特定の場合では、外部刺激への反応は、安全又は手術の進歩の観点から個人の覚醒性に関する重要な情報を提供する。さらに、麻酔深度の文脈の中では、聴覚機能の判断、個人の感覚状態等の鎮静又はテスト手順が、投薬量指南又は聴覚機能の正確な解釈に関して極めて重要であり得る。

【0 0 0 7】

40

主クレームの原理

A E P 潜時間隔解析

A E P 潜時間隔解析は、麻酔深度の臨床的兆候と A E P 潜時間隔パラメータとのかなりの一致を示した。特に、初期 ( 0 ~ 1 5 m s ) 及び広範囲 ( 0 ~ 1 4 0 m s ) の潜時麻酔監視候補の値が確立された。A E P 潜時間隔解析は、麻酔深度の臨床的兆候と A E P 潜時間隔パラメータとのかなりの一致を示した。特に、初期 ( 0 ~ 1 5 m s ) 及び広範囲 ( 0 ~ 1 4 0 m s ) の潜時麻酔監視候補の値が確立された。

【0 0 0 8】

初期潜時領域 ( 0 ~ 1 5 m s ) は、筋肉抑制のマーカーであり得、麻酔監視の有用なツールであり得る。特に、P A M R 信号は、神経性 ( C N S ) 信号と e P A M R ( 末梢 ) 信

50

号との正確な区別を提供し得る。従来 of 麻酔監視は主に、顔筋から発せられる筋電計測 (EMG) の前頭監視に頼るが、これらの信号は EEG 信号に近いため、これらの別個に異なる信号群が非意図的に結合する恐れがある。しかし、初期潜時 ePAMR 信号と EEG 信号との結合は、誤った催眠指南に繋がる恐れがあるが、ePAMR 信号の独立した成分解析又は潜時間隔解析により、独自で潜在的に有価な麻酔筋肉抑制追跡方法を可能にし得る。

#### 【0009】

長及び短誘発信号減算区別技法

長及び短 (256、512、及び1024掃引) の移動時間平均 (MTA) の減算が、関心のある神経信号と不要なアーチファクトとの区別を向上可能なことが確立された。

10

#### 【0010】

ABR スペクトルクリック検出及び誘発電位信号の検証技法

FFT 処理された聴性脳幹反応 (ABR) が、刺激結合並びに厄介なスペクトル擾乱のような電源及び電気外科干渉を追跡可能であることが確立された。

#### 【0011】

AEP 初期化保証及び補償

AEP 平均測定に頼る前に、適切な AEP 平均初期化 (開始時基準値) 時間を保証する自動的な手段を可能にする必要性が確立された。特に、この研究で調査された 256 掃引 AEP MTA は、最初の完全な AEP 値を計算できるようになるまでに 38 秒を要した。監視の開始時の高度のアーチファクトに結び付けられた MTA 初期化時間制約と、典型的な麻酔ボラス注入開始に起因する高速での無意識開始とが、将来の研究のためにより高速の AEP 平均化方法を検討する必要性を示した。

20

#### 【0012】

麻酔意識状態の非線形動的誘発電位予測子と従来 of 誘発電位予測子との組み合わせ

S PA & C D を予測する手段としての、従来 of 誘発電位解析方法 (微分 / 一次微分解析等であるが、これらに限定されない) と、非線形動的解析方法との最適な組み合わせの展開。

#### 【0013】

麻酔意識状態の処理済み  $arx$  MTA、非線形動的誘発電位予測子

S PA & C D を予測する手段としての、外部入力機能 ( $arx$ ) と共に自己回帰モデリングを組み込んだより高速な (2.2 のオンライン遅延と 256 掃引での 38 秒) 移動時間平均と、従来 of 誘発電位解析方法 (微分 / 一次微分解析等であるが、これらに限定されない) と、非線形動的解析方法との最適な組み合わせの展開。

30

#### 【0014】

オンライン麻酔固有事象の処理済み  $arx$  MTA、低速 MTA、非線形動的誘発電位予測子の任意の組み合わせ

意識遷移及び侵害刺激事象等の S PA & C D 監視に関連するオンライン事象並びに信号擾乱と関連する生理学的信号とをより大きく区別する手段としての、高速  $arx$  及び低速 MTA と、従来 of 誘発電位解析方法 (微分 / 一次微分解析等であるが、これらに限定されない) と、非線形動的解析方法との最適な組み合わせの展開。さらに、麻酔拮抗を予測する手段としての、体動、覚醒、及び他の生理学的信号擾乱の検出に 0.5 ~ 3 秒の範囲のオプションの高速事象検出と、クラスタ解析との組み合わせ。

40

#### 【0015】

A & C D 機能測定要件

機能測定要件は、電極インピーダンス及び信号品質状態を追跡する必要性、麻酔固有の事象及び症状発現を監視する必要性 (以下に概説)、並びに特定及び相互に関連する麻酔の効果を追跡する必要性を含んだ。特定の麻酔の効果は、催眠、記憶消失、痛覚消失、不動性、及び不安緩解として定義されたが、相互に関連する効果は、麻酔剤により誘発される筋肉抑制又は高い不安緩解を伴う覚醒の症状発現として定義された。

#### 【0016】

50

## 麻酔固有の事象及び症状発現

覚醒 (Ar: 全体)、皮質覚醒 (cAr)、微小覚醒 (Arm)、体動 (BM)、及び運動時間 (MT) を含む重要な麻酔固有のオンライン事象を識別した。潜在的に有価値のオンライン A & C D マーカーとして確立された麻酔固有の事象は、侵害刺激事象 (Nx)、高速 (0.25 ~ 3 秒の持続時間) 体動 (BMq)、及び高速覚醒 (Arq) を含んだ。侵害刺激は、体動 (Nx BM) 型、皮質 (Nx C) 型、及び皮質下 (Nx S) 型に従ってさらに分類され、その一方で、高速覚醒は、高速皮質 (cArq) 型及び高速皮質下 (sArq) 型に従ってさらに分類された。さらに、一連のオンライン麻酔固有インデックスが、麻酔医が、麻酔拮抗に該当し、術中覚醒に関連する運動、覚醒、そして特に侵害刺激等の事象の深刻さ及び重要度を追跡できるようにする手段として確立した。

10

### 【0017】

アーチファクト処理要件が確立され、この要件は、関心のある神経相関の過度のフィルタリング又は拒絶を回避するために、EOG 信号、眼球運動、50 / 60 サイクル又は関連の干渉、電気外科擾乱、EEG 信号の EMG 信号バースト又は EMG 変調を含んだ。

### 【0018】

意識状態のマーカーとしての高い不安緩解若しくは筋肉麻痺が伴う術中覚醒、等電位皮質脳波平坦化又は略平坦化の開始若しくは発生、略突発又は突発の抑制期間、目覚め擾乱期間、及び高いガンマパワーの症状発現は、麻酔監視中に追跡すべき関連の変化として確立された。要件及び設計原理は、末梢、中枢、及び不安緩解の生理学的パラメータ間の麻酔により誘発される相互作用を表す統合的なバイタルサイン測定を捕捉するように開発された。この情報が、有用な麻酔平衡測定に関して麻酔医にいかにかに伝達されるかの例を図 6 及び図 7 に示す (患者の移動リスクを表す意識深度変化に対応する CNS 活動と末梢活動の変化との関係)。

20

### 【0019】

#### 筋肉抑制の ePAMR 弁別器

独立した EMG (咬筋及び / 又は PAMR) 信号を使用して EEG 及び EMG 測定技法の改良された分離を確立した。PAMR 及び咬筋信号測定は、麻酔筋肉抑制の潜在的に有価値なマーカーとして導入された。特に、PAMR 領域にわたる誘発初期潜時信号は、実質的な麻酔意識状態弁別器であり、EEG 信号と EMG 信号とを線引きする潜在性を有することが分かった。EEG 信号と EMG 信号との分離の向上は、意識状態のより正確な予測に繋がることができ、潜在的に、術中覚醒の開始又は発生の検出に役立ち得る。結果として、刺激の振幅変化に対応する PAMR 変化の検出は、麻酔筋肉抑制を表すことができる。

30

### 【0020】

#### 不安緩解と術中想起リスクとのリンク

高い不安緩解は、血管の収縮、心臓のドキドキ、及び血圧の上昇を特徴とする。これらの要因に基づいて、高い不安緩解と術中覚醒想起リスクとのリンクを確立した。その結果、A & C D の統合機能としてのバイタルサイン監視要件が確立された。

### 【0021】

#### AEP 雑音結合の影響及び対策

意識状態値の増大及び意識遷移に対応する典型的な AEP 麻酔深度インジケータのスイッチのような遷移を生じさせる、AEP 信号と背景アーチファクト信号との結合の影響がある。特に、いくつかの信号擾乱が、高速意識遷移及び深麻酔電気外科期間を含む麻酔の重大な局面中に発生することが分かった。

40

### 【0022】

BIS (商標) データ平滑化特徴は、侵害刺激事象等の潜在的に有価値な麻酔固有のインジケータを隠し、場合によっては、麻酔拮抗に繋がる重要な事象を隠す。逆に、AEP 値は、麻酔固有の体動及び侵害刺激事象の高感度検出を示すことが分かった。AEP 非線形動的解析技法 (AEP エントロピー) も、異なる覚醒事象、アーチファクト事象、及び運動事象の潜在的に有用な弁別器であることが示された。本発明は、非線形動的技法を使

50

用して、深い催眠に関係する基本的な非線形神経信号と、より複雑で決定論性がより低い性質の覚醒期間信号とを線引きする。より広く大きな規模の研究を受けて、第一世代のエントロピー A E P アルゴリズムのさらなる改良は、特に、末梢事象及び神経麻酔固有事象の説明並びに不要な信号擾乱、生理学的アーチファクト、及び神経信号の分離に関する場合、前途有望な A & C D 測定候補であり得る。A & C D の A E P 神経マーカーと残留雑音との区別を強化するために、好ましくは、S N R と A E P 平均掃引数 ( n ) との既知の関係 ( S N R = n 掃引 ) に基づいて、複数の M T A ( 1 5 掃引、2 5 6、5 1 2、1 0 2 5 ) 減算技法が使用される。

#### 【 0 0 2 3 】

##### 混成 A & C D 多変量入力

高速 ( 2 . 2 秒 ) 及び低速の M T A 微分及び非線形動的 ( エントロピー ) A E P 値に結合されたより低速の傾向を有する E E G パラメータの最適な組み合わせに基づく麻酔インジケータが、P A M R 領域に現れる初期潜時 ( 0 ~ 2 8 m s ) 信号及び後期潜時 A E P 測定 ( 8 0 ~ 1 4 0 m s ) を含む広帯の異なる潜時間隔にわたって計算。これらの潜時間隔測定の組み合わせは、意識遷移のより高速の検出、オンライン事象に対するより高い応答性、及び末梢と中枢との生理学的信号の優れた区別を可能にする潜在性を示した。

#### 【 0 0 2 4 】

##### 新しい標準 A & C D 測定方法論

標準 A & C D 測定方法論が、より一貫し且つより正確な麻酔深度インジケータ性能結果での幅広い臨床研究に取り組む手段として確立された。特に、A R O C 性能テストを展開して、A & C D インジケータ予測精度を説明し、高速に傾く意識遷移にわたる 2 サンプル t テストにより、反応性意識遷移を検出することができ、標準偏差及び平均意識状態値を、意識期間の分離手段として展開させた。単変量、多変量、及び 2 変量ロジスティック統計を、意識状態と B I S ( 商標 ) 及び A E P 麻酔深度インジケータ値との関連性を説明する手段として計算した。さらに、覚醒 ( A r q ) 及び体動 ( B M q ) を含む高速 ( 0 . 5 ~ 3 秒 ) 事象の測定が、潜在的に有用なオンライン麻酔固有マーカーとして識別された。侵害刺激 ( N x ) 症状発現を、体動関連 ( B M N x ) 事象及び皮質覚醒関連 ( A r N x ) 事象に従って分類した。従来 of 覚醒 ( A r ) 事象、微小覚醒 ( A r m ) 事象、体動 ( B M ) 事象、運動時間 ( M T )、及びアーチファクト ( A f ) 事象を用いてのこれらの麻酔固有事象の増加は、痛み、覚醒、可動性、又は高い不安緩解の開始又は発生等の極めて重大な麻酔期間の文脈の中で重要な意味合いを有し得る。

#### 【 0 0 2 5 】

これらの発見は、改良された A & C D 要件仕様の背景及びより幅広い臨床研究を行うことができる基礎を確立した。

#### 【 0 0 2 6 】

##### 統合センサ取り付け ( I S A ) システム

これらの要件は、統合酸素計測法と、体積変動記録波形、パルス遷移時間 ( P T T )、パルス動脈緊張 ( P A T )、心拍数変動 ( H R V )、心拍数 H R、皮質下 ( 自律 ) 覚醒 ( s A r ) を関連する血圧導出物と共に含む関連する出力結果とを含んだ。統合 I S A 機能としての空気流の監視の提供は、オンライン呼吸測定を可能にする手段として考案された。咬筋及び P A M R ( E M G ) の活動、E E G 及び A E P 神経生理学的パラメータ、並びにこれらの信号から導出される E C G 信号と結び付けてこれらのパラメータを監視することは、A & C D 監視に関連する本質的な測定に適應する手段として説明された。さらに、I S A システム要件は、オンボード信号品質インジケータ、電極接続の再ゲル化及び再摩耗化が可能な埋め込み圧力起動セルと、「蛇腹式」のサイズ調整機能とを含んだ。特別な要件は、局所的なセンサ品質状況を示すことが可能である直観的な発光ダイオード ( L E D ) インジケータを含んだ。サイズ変更要素は、統合センサ取り付け装置の一部をなす各センサを、前記センサの最適な位置に従うと共に、異なる年齢、民族性、及び他の母分散にわたって明らかな顔又は頭蓋の様々な構造に従って、患者の頭部に再び位置決め ( 位置合わせ ) できるようにする他の退避可能であり、且つ / 又は拡張可能な要素をさらに利用

10

20

30

40

50

することができる。そのような退避可能且つ拡張可能な実施形態は、「Z」セクション「スパイラル」又は任意の他の互いに噛み合う形状を含むことができる（しかし、それに限定されない）。特に、絡み合いを最小にする形状構造及び最も流線形であり嵩張らない形式を提供可能な形状構造が好ましい。例えば、拡大可能且つ退避可能なサイズ変更要素は、被験者の顔及び及び／又は頭部の近傍に配置され、医療処置中のぶつかり、変位、又は外れを回避すべきである。同様に、サイズ変更可能で退避可能な要素は、医療処置中に被験者の頭部又は顔が隠れるのを最小にする必要がある。

#### 【0027】

##### 患者インタフェース

患者インタフェース要件が確立され、患者インタフェース要件は、連続したオンライン信号品質及びインピーダンス測定の必要性を含んだ。要件は、接続されたISA装置の形式及び信号品質状態によって決まるオンライン及び自動モード構成（混成又はEEGベース）、感度及びフィルタリング調整、並びに表示構成に関して確立された。

10

#### 【0028】

##### 信号処理要件

信号擾乱に対処するために確立された信号処理要件は、研究の初期化、電気外科介入の発生、並びに監視期間の開始及び終了等の厄介な監視発生に対処するための必要性を含んだ。さらに、適合性のある入力事前フィルタリング及び変化する監視状況に従って自動的に調整可能なデジタルオンラインフィルタに関する要件が確立された。

20

#### 【0029】

##### 誘発電位階層刺激生成要件

誘発電位階層刺激生成要件が、サーボ制御される刺激最適化中のAEP反応の同時追跡を可能にするために、確立された。刺激最適化は、速度、強度、標準／異常比率、刺激形状、及び刺激スペクトルパラメータの調整を含んだ。他の要件及び設計原理としては、特定の麻酔段階に基づいて異なる刺激形式を生成する必要性及びこれらの異なる段階に適用可能な対応する麻酔測定要件が含まれた。刺激形式は、標準／異常刺激シーケンス、クリック、震音、チャープ、トーン、スピーチ、及び専用音声シーケンスを含んだ。所望の誘発反応要件は、抹消活動、ABR信号品質、及び刺激接続状態のマーカとしての誘発初期潜時反応（PAMR等）から、術中覚醒の早期警告マーカを捕捉するように設計される標準／異常MMN刺激テストパラダイムの麻酔認知の特定シーケンスを範囲とした。

30

#### 【0030】

##### AEP階層解析

AEP階層解析は、複合AEP信号を麻酔固有の反応効果に関連する別個の情報チャンネルに分解するために確立された。階層解析要件は、N1効果と長期手術中の記憶の固定中に関係する高次脳MMN脳機能変化の影響とを線引きすることにより（例えば）、ABRの必須の感覚反応の検証、誘発抹消測定（PAMR）の区別、及び高位AEP処理随伴性電位（PCP）測定値の捕捉を含んだ。

#### 【0031】

##### オンライン監視要件

1) 筋肉抑制の改良された測定として、必須の誘発PAMR（ePAMR）反応を追跡可能な技法を含むオンライン監視要件が確立された。これらの技法は、筋肉抑制のより正確な測定を可能にする潜在性を有し、筋肉抑制のより正確な測定は、別個の不動態と催眠麻酔効果との線引きに貢献し得る。これらの2つの状況を効率的に区別できないと、麻酔誘発による筋肉抑制中に覚醒が生じる恐れがある。顔筋による前頭部EMG活動生成を追跡する傾向を有する従来的大脑モニタとは対照的に、PAMR及び咬筋EMG測定の展開は、これらの明らかに別個の中枢信号源と末梢信号源とのより大きな分離を提供し、2) バイタルサインから導出される不安緩解レベル（ストレス又は不安）と、神経相関から導出される覚醒（意識レベル）との関係に基づく術中想起係数（IRf）、3) 高い不安緩解又は麻酔誘発性麻痺を伴う覚醒を含む相互に関連する影響と共に、催眠、記憶消失、不動態、痛覚欠如、及び不安緩解で構成される麻酔の主な効果、4) 麻酔固有の事象を用い

40

50

て従来のアーチファクト及び覚醒検出の正確性及び確実性を向上させる必要性、5) わずかな投薬量変化を含むより遅い傾向情報を捕捉可能な測定と共に、意識遷移を表す同時オンライン高速(2.2秒応答)測定、6) 変化する監視状況に従ってA & C Dの測定を最適化する手段としての多変量解析の連続オンライン適合(調停)。

#### 【0032】

一連の新しいオンラインA & C D表示インデックス

一連の新しいオンラインA & C D表示インデックス(i)は、全体麻酔平衡(ABi)、術中想起係数(IRf)、脳波(EEGi)の最適に結合された測定、聴性誘発処理に伴電位(APC Pi)の最適な結合、バースト抑制(BSi)、筋肉抑制(MSi)、及び不安緩解(ANXi)を含むいくつかの重要な麻酔固有の事象を追跡する手段として確立された。ACP i特定の要件は、上述した階層解析を使用して漸進的な測定を明らかにすることが可能な刺激シーケンスを使用して認知測定をオンラインで捕捉することで構成された。オンラインでの事象検出は、重要なオンライン監視A & C D設計考慮事項であることが分かった。

10

#### 【0033】

背景知的財産が確立され、背景知的財産は、「Methods and Apparatus for Monitoring Consciousness」という名称の初期A & C D特許出願、世界国際所有権機関により国際公開第2006/122349号パンフレットとして公開された「Methods and Apparatus for Monitoring Consciousness During Anaesthesia」という名称の第2の特許出願[5, 6]、及び現在処理中の第3の特許出願を含む3つの鍵となる文献で構成された。全体で1つの特許が認められ、2つは受理され、7つは初期欧州出願[5]に関連するため係属中である。設計及び革新的な概念のアウトプットは、設計要件、システムフロー設計、及び現在開発中の新世代A & C Dシステムの基礎をなす特許の形態で確立されている。

20

#### 【0034】

PAMR、ABR、及びMLAEPの同時監視

重要な将来の研究要件は、覚醒から無意識への遷移を受け持つメカニズムを調査することである。このテーマは、PAMR、ABR、及びMLAEP測定の同時導出が、日常業務の臨床麻酔中に実現可能であることを確立したが、これらの測定が本質的に、BIS(商標)により生成されるより漸進的な測定と二進的に挙動することも分かった。したがって、麻酔中に監視されるAEPが、末梢聴覚機能の鎮静に関連する麻酔筋肉抑制「神経ブロック」効果により、このスイッチのように挙動するか、それともこの遷移が麻酔中の基本的な催眠効果の正確な予測子であるか否かについて、将来の研究への疑問が生じる。

30

#### 【0035】

SPA & C Dの自動臨床マーカー

より具体的なA & C D相関、より効率的な臨床観察スケール、より高感度の認知AEP測定、及び麻酔固有の事象を受け持つメカニズムのよりよい理解の識別が、将来の研究の検討事項である。既存の制限を解消可能な改良された臨床命令刺激及び対応するテスト技法の調査は、依然として将来の研究の重要な分野である。麻酔監視システムの臨床評価及び麻酔の臨床スケールは、曖昧な臨床反応テストに頼り、患者との連携、過度のテスト間隔、及び調査者の解釈に頼る。意識遷移は、新しい高速AEP方法を使用して数秒で正確に検出することができるが、従来の命令刺激テストは、10秒以上の連続した間隔で臨床反応テストを手動で行うことに基づく。広く普及したRamsey、OAA/S、及び他の普及した臨床スケールにも拘わらず、これらのツールは、術中想起中に関係する極めて重要な短期記憶機能と長期記憶機能とを区別することができない。したがって、高速AEP測定を展開して、従来の麻酔スケールのタイミング及び患者連携の制限を解消すべきか否かについての疑問は、依然として将来の調査の重要な主題である。

40

#### 【0036】

神経源推定(NSE)

50

A & C D 監視システムは、1つ又は複数の誘発又は連続神経信号の神経源推定 (NSE) と、

- ・ E E G 前方化のオンライン又は「準リアルタイム」監視、
- ・ 認知解離のオンライン又は「準リアルタイム」監視、
- ・ E E G 左右分化 / 半球変化のオンライン又は「準リアルタイム」監視、
- ・ 3つという少数の電極を使用してのこれらの要因のオンライン又は「準リアルタイム」監視、

・ 一実施形態は、前中央 (F p z 又はナジオン)、左 (F p 1)、及び右 (F p 2) 半球の位置合わせ等の3つの電極を、追加の後部 (襟首 / イニオン / I z) 電極を使用する前方化と共に含むことができる (が、そのように限定されない)。

・ 非線形動的 E E G 時系列、視聴覚処理中に関係する時空間力学、音源定位の手がかりの処理及び / 又は統合に対応する時空間脳力学の任意の組み合わせを含む N S E のオンライン又は「準オンライン」監視、

・ 非線形力学 (複雑性及びエントロピー型変換を含む)、スペクトル、電力、又は他の振幅関係、並びに / 或いは位相又はバイスペクトル及び関連結果の任意の組み合わせと組み合わせた、麻酔中の左右分化又は前方化の変化のオンライン又は「準リアルタイム」監視

を含むステップ又は手段の任意の組み合わせを組み込んでいる。

【0037】

投薬量制御方法及びシステム

このテーマで記載される麻酔の特定の効果及び相互に関連する効果を追跡可能なより高度な投薬量制御の調査は、将来の研究の重要な主題である。麻酔の主な生理学的及び心理学的効果に対してより正確な麻酔固有の制御を可能にしながら、投薬量過剰等の回避可能な出来事を最小にする閉ループ投薬システムの能力は、将来の研究の主題である。低周波超音波経皮灌流及びナノ製薬等の新興の投薬投与技術に関連する恩恵及び危険の調査も、価値ある考慮事項である。

【0038】

S P A & C D 薬剤開発方法及びシステム

新しい実験技法及び技術手法に基づく薬剤の開発は、依然として将来の研究の極めて重要な要件である。特に、直接的又は間接的な麻酔固有の効果を反映するより特定のバイオマーカーの調査は、依然として将来の研究の重要な主題である。より高感度で特定の麻酔野開発は、依然として将来の研究の重要な主題である。従来は、経験的な研究の結果 (所望の効果の解析) に基づいて系統立てられているが、生物学的マーカー (バイオマーカー) を使用するより効果的な技法が進化し続けている。バイオマーカーは、現在では、麻酔の効果に対応する生理学的、認知的、神経化学的、及び細胞のメカニズムにわたって検出される変化に従って識別することができる。より最近の薬剤開発技法は、特定の麻酔効果に反応可能な正確な神経群又は筋肉細胞に関連するため、麻酔固有の活動をテストすることが可能である。遺伝子組み換え (動物及び昆虫モデル) の生体内での細胞監視並びに麻酔の細胞活動を体外で監視可能なより最近の技法は、鎮静又は麻酔の改良を追求することの有望性を示している。これらの新しい技術及び実験的技法は、術中想起中に関係する記憶機能を受け持つ特定の神経受容体の挙動特徴付けを可能にすることができる。これらの麻酔固有のメカニズムの活性化又は感度抑圧に対応する直接的で特定のバイオマーカー測定を利用したより安全な薬剤化合物の設計は、将来の優れた麻酔に繋がり得る。改良された麻酔が、心臓機能又は呼吸機能を不注意に抑制せずに、麻酔中に長期記憶を不活性化し得るか否かについての疑問が生じる。さらに、より高感度で安全な麻酔の開発により、現在は麻酔から除外されている高リスク群 (トラウマ患者等) への麻酔の使用が可能になり得る。

【0039】

統合 S P A & C D 監視システム認知マーカーデータベース及び規範評価システム

麻酔により誘発される回復可能又は永久的な認知機能障害の調査は、依然として将来の

10

20

30

40

50

研究の重要なトピックである。患者は、酸素欠乏、過度の麻酔（致死率にリンクする）、不十分な麻酔（術中覚醒及びPTSDに繋がり得る）、又は呼吸機能の循環制限（認知機能障害に繋がり得る）を含め、麻酔中に認知に一時的又は永久的に影響し得る不都合な様々な出来事を受けやすい。短期及び長期記憶機能、認知反応性、及び潜在的な麻酔関連の認知機能障害を識別可能な他のテストの効果の認知的な評価は、予見的研究及び追跡研究の両方を受けるべきである。研究により、深い鎮静と患者の致死率とのリンクが報告されているが、大規模認知追跡研究は、依然として将来の研究の重要な議題である。麻酔固有の標準化された一式の認知テストを確立し検証するように設計された研究を考慮すべきである。標準化された自動方法論の確立は潜在的に、より大規模で多角的な臨床研究の請負を能率化することができる。個人の患者の認知評価結果は、認知機能障害、回復、又は向上の基準としてのより大きな規範データベース又は患者自身の認知性能と比較することができる。適切な評価と、検証されたテストに基づく判断サポート及び統計に基づく方法論との組み合わせは、より個人の患者に固有の麻酔化合物及び投与技法の開発に貢献することができる。

10

#### 【0040】

##### オンライン監視

進歩は、CNS及び脳領域に隣接する末梢活動を表すPAMR追跡の確立を含む。術中覚醒のオンライン予測は、高い心理学的又は生理学的ストレス（不安緩解）の期間をA&CD神経生理学的測定値に相関付けることにより達成することができる。これらの術中覚醒期間-ストレス係数（IRf）は、意識が伴う筋肉抑制誘発麻痺を示し得る。オンライン機能は、線形パラメータ、非線形パラメータ、及び潜時間隔パラメータの最適な組み合わせ（臨床研究の結果による）に基づく侵害刺激の検出及び雑音区別監視方法を含む。さらに、より高速のオンライン意識検出（2.2秒応答遅延）及びより認知的に高感度なA&CD監視技法は、これらの最適なAEP解析組み合わせに基づいて確立された。さらに、EEG半球活動及び前方化の変化の追跡に基づいて推定される神経源推定が、A&CD監視の潜在的に有価な相関として識別された。

20

#### 【0041】

##### オンライン監視/処理及び操作者インタフェースに関して

表示指示が確立され、重要なA&CD監視属性、特定のA&CD監視要件、特別なA&CD要件、及び将来の要件で構成される4つのカテゴリに編成された。

30

#### 【0042】

第1に、重要なA&CD監視属性は、要求の厳しい手術室臨床用途に適したシステムの並外れた確実性及びロバスト性、一貫した最小のオンライン測定応答遅延、電気外科及び他の信号擾乱に対する高い耐性、安全で信頼できる薬理的追跡、並びにA&CD神経信号、抹消信号、侵害刺激信号、及び背景雑音信号の高度の区別に対する必要性を含む。第2に、特定のA&CD監視指示は、全体的なA&CD統合インデックス、意識遷移の高速検出、漸進的なA&CD測定、術中覚醒の高い期間及び想起リスク（高い不安緩解が伴う無意識等）の追跡、バイタルサイン及び対応する不安緩解状態の追跡、麻酔平衡の追跡、並びに重要な事象及び期間の検出を含む。重要な事象は、覚醒、侵害刺激、EMGバースト、体動、信号欠落、覚醒、眼球運動、電気外科干渉、及び電源干渉を含む。重要な期間又は信号の追跡は、EEGバースト抑制及び皮質脳波平坦化、EMGパワー、ガンマパワー、不安緩解レベル、不安緩解と催眠深度との統合的な測定、信号品質、及びセンサ接続状況との統合測定を含む。第3に、特別なA&CD要件としては、臨床的観察の統合、重要なA&CD信号期間及び事象のスペクトル表示、環境的又は背景の生理学的信号擾乱の増大を含む変化するオンライン監視状況へのシステム適合、及び刺激検出（AEP監視中）が含まれる。将来の要件としては、階層AEP認知追跡、連続AEPテスト及び測定サーボ最適化、統合されたより効率的な臨床麻酔/鎮静スケール、特別な場合のNMDA/オピオイド麻酔の投与中の一貫した動作、並びに子供、高齢者、又は精神分裂病を含む神経疾患を有する患者等の患者サブグループの監視が含まれる（操作者インタフェース設計要件も参照のこと）。

40

50

## 【 0 0 4 3 】

不安緩解と術中想起リスクとのリンク

高い不安緩解は、血管の収縮、心臓のドキドキ、及び血圧の上昇を特徴とした。これらの要因に基づいて、高い不安緩解と術中覚醒想起とのリンクが確立された。結果として、A & C Dの統合機能としてバイタルサインを監視する要件が確立された。

## 【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 4 4 】

認知信号を含め、生理学的信号を監視する単一基板患者適用部を組み込む統合センサ取り付け装置であって、装置は、バイタルサイン監視センサ、耳介後部 ( P A M ) 監視センサ、咬筋センサ、統合反射性オキシメータセンサ、統合されるか又は取り付けられる耳に配置されるオキシメータ監視センサのうちの少なくとも1つで構成される、統合センサ取り付け装置。

10

## 【 0 0 4 5 】

被験者の痛み、及び/又は鎮静、及び/又は麻酔深度を監視するさらなる装置及び方法であって、装置は、P A M R及びバイタルサイン監視信号チャンネルと、前記被験者の催眠、記憶消失、痛覚欠如、不動性、不安緩解、痛み、鎮静、又は覚醒測定の状態のうちの少なくとも1つの出力インジケータを計算するマイクロプロセッサと、P A M R又は咬筋E M Gの測定を計算するマイクロプロセッサと、咬筋E M Gを計算するマイクロプロセッサと、咬筋及び/又はP A M RのE M Gと中枢神経系 ( C N S ) 信号との区別を計算するマイクロプロセッサとを備える、装置及び方法。

20

## 【 0 0 4 6 】

生理学的、心理学的、認知的、又は細胞の状況に関して生物から、又は体外試料から生理学的データを取得するさらなる装置及び方法であって、少なくとも1つの刺激誘発生体信号反応を取得する手段と、少なくとも1つの取得された誘発生体信号から少なくとも1つの測定値を計算する手段であって、計算は、前記生体信号内の変化を表す少なくとも1つの誘発反応生体信号からの非線形動的 ( N L D ) 変換の計算を組み込む、計算する手段とを備える、装置及び方法。

## 【 0 0 4 7 】

監視環境内の不要な雑音を監視又は検知し、次に、この検知信号を処理することにより、不要な環境雑音又は外部システム雑音を最小にすることができるようにする部分を組み込み、それにより、必要な信号内の不要な雑音を相殺可能な入力検知及び/又は入力監視部分と、最適な雑音相殺信号を生成するように、検知又は監視された雑音の1つ又は複数のチャンネルの雑音特徴を調整可能な部分と、結果として生成される信号結果が関心のある信号で構成され、不要な信号が減るか又はなくなるように、雑音相殺信号を関心のある監視信号と結合することが可能部分とを備えた雑音相殺システムを可能にする、生物学的監視装置。

30

## 【 0 0 4 8 】

不要な雑音及び歪みの特徴を特定して監視する装置であって、方法は、環境、背景の生理学的及び/又は他の不要な雑音及び歪みを常時追跡するようにプログラムされたマイクロプロセッサ装置と、少なくとも1つのマイクロプロセッサ装置と、事前定義された周波数スペクトルの雑音及び歪み特徴と、監視システムの周波数スペクトル特徴との関連性を常時計算するようにプログラムされたマイクロプロセッサ装置とを備える、装置。

40

## 【 0 0 4 9 】

自動、手動、又はコンピュータ支援のデータ取得サンプルにより、不要な環境的又は外部システムの雑音を最小にする手段、調整可能な入力信号サンプル・ホールド取得窓を組み込むと共に、雑音又は干渉信号が強調され得るピーク又は高レベルの雑音スパイクではなく、そのような干渉が関心のある信号に最小の影響を及ぼす時点での入力信号のサンプリング及びホールドを可能にする調整可能なサンプル・ホールド開口窓を備えたサンプル・ホールド適合、

50

- 外部機器タイミング参照と同期可能又は検知（外部環境雑音センサを介する等）可能であり、データ取得開口を関心のある入力信号内の最も顕著な雑音ピーク間に挟み、不要な外部周期性雑音の影響を最小にすることができるサンプル・ホールド開口窓タイミング制御装置、

- 不要な外部周期性雑音に直接関連するタイミング参照を特定して解消することが可能な装置、

- 取得されるデータ点が不要な周期性信号ピーク間で挟まれるように、外部接続された（有線及び/又は無線、ワイヤ、光学、磁気、容量性等）タイミング信号又は雑音追跡センサから、最適な取得サンプリングレート及び開口窓を導出可能な装置であって、挟まれない場合には、不要な周期性信号ピークが関心のある取得信号内で強調されてしまう、装置、

- 不要な外部信号干渉を最小にするように、開口窓を遅延させることができるサンプル・窓タイミング装置、

- 不要な外部信号干渉を最小にするように、開口窓遅延及び幅を制御することができるサンプル・窓タイミング装置  
を組み込んだ生物学的監視装置。

【0050】

催眠、記憶消失、痛覚欠如、不動性、不安緩解、バイタルサイン、又はオンライン事象のうちの任意で構成される被験者の監視状態に対応する投与薬剤化合物の最適な組み合わせを決定する装置。

【図面の簡単な説明】

【0051】

【図1】主クレーム群の番号を有するA & C Dシステムクレーム構造全体マップ。

【図2】A & C Dシステムの最上位の全体図。

【図3】典型的な鎮静/痛み/麻酔及び意識深度（S P A & C D）N L D監視実施形態、並びに主クレーム群を組み込んだ流れ図システム。

【図4】信号品質インジケータを有する統合センサ取り付け（I S A）システム。

【図5】（L H Sパネル）両耳刺激「Y」アダプタ音響結合器回路、電極組立体接続状況、電池表示インジケータ、信号品質状況、及びユーザプロンプトインジケータを組み込んだU E Mモジュールの概念的な全体図[7、8]。

【図6】メインシステム診断モードグラフィックユーザインタフェース。

【図7】周波数ヒストグラムを有するA & C D表示（A & C D D）システムの機能として提示される神経スペクトル表示（N D S）。

【図8】研究時間（秒）をx軸に示し、A E P N L D麻酔深度インジケータ値をy軸に示す、麻酔された手術患者データ記録からプロットされた526掃引A E P平均。

【図9】研究時間（秒）をx軸に示し、A E P N L D麻酔深度インジケータ値をy軸に示す、麻酔された手術患者データ記録からプロットされた15掃引a r x A E P平均。

【図10】患者13の「a」～「d」と示されたデータピークのA E P i D A S潜時依存検出。

【図11】潜時間隔依存（L I D）解析及びオンライン事象区別属性。

【図12】C N S、P N S、M T、B M、A r、A r N x、眼球運動、E M G侵入、又はバースト事象の区別及び分類の任意の組み合わせのオンライン事象区分及び線引き。

【図13】外部雑音の検知及び相殺。

【図14】効率的に鎮静、痛み、及び麻酔（S P A）を監視する構造化された手法 - 従来  
の手法。

【図15】効率的に鎮静、痛み、及び麻酔（S P A）を監視する構造化された手法 - 現  
手法。

【図16】効率的に鎮静、痛み、及び麻酔（S P A）を監視する構造化された手法 - 現  
手法。

【図17】効率的に鎮静、痛み、及び麻酔（S P A）を監視する構造化された手法。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0052】

表1 - 直接及び相互作用的な麻酔の効果に適用可能な主なA & C D機能測定要件のマッピング。

【0053】

【表 1】

表1 直接及び相互に関連する麻酔の影響に当てはまる主なA&CD機能測定要件のマッピング

麻酔の影響	参照章	生理学的変数	生理学的パラメータ	インジケータ測定
催眠	2-7	EEG; AEP	EEG, エントロピー, MF, スキュー, バイスベクトル及び出力, MLAEP, PCP, MMN	COIx (AEP意識遷移) AEP覚醒
記憶消失	2-7	EEG; AEP	PCP; MMN	AEP覚醒
痛覚欠如	2-7	AEP	MLAEP DAS及びエントロピー	覚醒/侵害刺激
不動性	2-7	EMG; PAMR	EMG/Vワ-、PAMRインデックス	EMG/Vワ-及び麻酔平衡
不安緩解	2-7	オキシメータ	HRV; PTT; ECG; BPV	SaO2; ECG; HRV; BPV; PAW; PTT
<b>相互に関連する麻酔の影響</b>				<b>インジケータ測定</b>
不安緩解及び催眠	2-7	オキシメータ; EEG; AEP	HRV, PTT, ECG, BPV, EEGエントロピー, MF, スキュー, バイスベクトル, 及び結果, MLAEP, PCP, NI効果, MMN	術中想起係数(IRI)
不動性及び催眠	2-7	EMG; PAMR; EEG; AEP	EEG, エントロピー, MF, スキュー, バイスベクトル, 及び結果, MLAEP, PCP, NI効果, MMN, EMG/Vワ-, PAMRインデックス	麻酔平衡
<b>覚醒及び運動</b>				<b>インジケータ測定</b>
覚醒-侵害刺激	5;7	AEP; EEG; PTT; ECG; HRV	生理学的パラメータ 周波数シフト, 信号形態学, コンテキスト	覚醒-侵害刺激事象及びインデックス
覚醒-皮質(一般)	5;7	PTT; ECG; HRV	周波数シフト, コンテキスト	覚醒-侵害刺激事象及びインデックス
覚醒-皮質下(一般)	5;7	PTT; ECG	信号形態学, コンテキスト	覚醒-皮質事象及びインデックス
微小覚醒	5;7	EEG	周波数シフト, コンテキスト	微小覚醒事象及びインデックス
体動	5;7	EEG; EMG	基準値シフト及び信号形態学, コンテキスト	体動事象及びインデックス
運動時間	5;7	EMG; EEG; PTT	基準値シフト及び信号形態学, コンテキスト	運動時間事象及びインデックス
<b>アーチアクト</b>				<b>インジケータ測定</b>
EOG	2;3;4	EOG	生理学的パラメータ 低周波数, 信号形態学	BOG事象及びインデックス
眼球運動	2;3;4	眼球運動	低周波数, 信号形態学	眼球運動事象及びインデックス
50/60サイクル又は関連	2;3;4;	全チャネル	周波数スベクトル閾値	全チャネル事象及びインデックス
電気外科擾乱	2;3;4-7	全チャネル	高周波数スベクトル閾値	全チャネル事象及びインデックス
EMGバースト	2;3; A1	EMG	基準値増大	EMG事象及びインデックス
<b>重要/特徴的な期間</b>				<b>インジケータ測定</b>
薬力学的追跡	2; A1	EEG	生理学的パラメータ EEG, エントロピー, MF, スキュー, バイスベクトル, 及び結果	投薬量ガイダンス
等電位皮質脳波平坦化	2; A1	EEG	SEF95, 信号形態学, スキュー	等電位皮質脳波平坦化事象
等電位皮質脳波略平坦化	2; A1	EEG	SEF95, 信号形態学, スキュー	等電位皮質脳波略平坦化事象
バースト抑制	2; A1	EEG	SEF95, 信号形態学, スキュー	バースト抑制インデックス
目覚め擾乱期間	2;3;4-7	全チャネル	覚醒, アーチアクト, EEGスベクトル, 体動, 運動時間	目覚め事象
ガンマ意識区別	2	EEG	スベクトル, エントロピー	ガンマバースト
神経源推定	2; A2	EEG	ソース再構築	左右分化, 前方化
信号品質状態	2-7; A1	全チャネル	インピーダンス, 信号特徴の連続追跡	信号品質インデックス(SQI)
信号欠落	2-7; A1	全チャネル	インピーダンス, 信号特徴の連続追跡	信号品質インデックス(SQI)

10

20

30

40

表 2 - 従来の事象及び麻酔固有の事象の概観。

50

【 0 0 5 4 】

【 表 2 】

表2 従来の事象及び麻酔固有の事象の概要

事象タイプ	略語	分類方法
<b>従来の覚醒、運動、及びアーチファクト事象分類</b>		
睡眠からの覚醒	Ar	[98; 332; 332]
体動	BM	[372]
運動時間	MT	[372]
微小覚醒	Arm	[266] (1.5-3秒の持続時間)
皮質覚醒	cAr	[45; 342; 344; 345]
皮質下(自律)覚醒	sAr	[45; 342; 344; 345]
アーチファクト	Af	[456]
<b>提案される麻酔固有の覚醒、運動、及びアーチファクト事象分類</b>		
<b>侵害刺激事象</b>		
侵害刺激	Nx	新しい麻酔固有の事象
侵害刺激覚醒(全般)	ArNx	新しい麻酔固有の事象
侵害刺激皮質覚醒	cArNx	新しい麻酔固有の事象
侵害刺激皮質下覚醒	sArNx	新しい麻酔固有の事象; [45; 342; 344; 345]
侵害刺激体動	BMNx	新しい麻酔固有の事象
<b>覚醒事象</b>		
全般的な麻酔固有の覚醒	AAr	従来の覚醒と麻酔固有の覚醒との組み合わせ
高速覚醒	Arq	(0.25~3秒の持続時間)及び睡眠状態が無意識で置換されることを除き、従来通り
高速皮質覚醒	cArq	(0.25~3秒の持続時間)及び睡眠状態が無意識で置換されることを除き、従来通り
高速皮質下覚醒	sArq	(0.25~3秒の持続時間)及び睡眠状態が無意識で置換されることを除き、従来通り
高速微小覚醒	Armq	(0.25~3秒の持続時間)、睡眠状態が無意識で置換され、全般的な皮質事象及び皮質下事象を含むことを除き、従来通り
高速微小覚醒皮質	cArmq	(0.25~3秒の持続時間)及び睡眠状態が無意識で置換されることを除き、従来通り
高速微小覚醒皮質下	sArmq	(0.25~3秒の持続時間)及び睡眠状態が無意識で置換されることを除き、従来通り
<b>運動事象</b>		
高速体動	BMq	(0.25~3秒の持続時間)及び睡眠状態が無意識で置換されることを除き、従来通り
<b>アーチファクト</b>		
アーチファクト	AAf	従来の定義、麻酔固有の定義、及びすべての信号欠落期間を含む
合計アーチファクト時間	AAft	先行する60秒間の従来のアーチファクト及び麻酔固有のアーチファクトが占める合計時間(従来の定義はすべての信号喪失期間を含む)
<b>推奨される覚醒、アーチファクト、及び侵害刺激の麻酔固有オンラインインデックス</b>		
全般的な麻酔固有の覚醒インデックス	AAri	先行する60秒間のすべての従来の覚醒及び麻酔固有の覚醒の移動スコア
全般的な麻酔固有の皮質覚醒インデックス	AcAri	先行する60秒間のすべての従来の皮質覚醒及び麻酔固有の皮質覚醒の移動スコア
全般的な麻酔固有の皮質下覚醒インデックス	AsAri	先行する60秒間のすべての従来の皮質下覚醒及び麻酔固有の皮質下覚醒の移動スコア
全般的な麻酔固有の体動インデックス	ABMi	先行する60秒間の従来の事象(BM)及び高速覚醒固有の事象(BMq)の移動スコア

10

20

30

40

50

【 0 0 5 5 】

【 表 3 】

**頭字語、略語、及び命名法のサブタイトル**

OAA/S	注意/沈静の観察者評価
PTSD	心的外傷後ストレス障害
NMDA	N-メチル-D-アスパルテート
UEM	汎用電子モジュール
WEM	無線電子モジュール
CEM	ケーブルインタフェース電子モジュール
PNS	末梢神経系
ICU	集中治療室
PVDF	ポリフッ化ビニリデン
DC	直流電流
i	インデックス
<b>AEP インデックス:</b> 15AEP解析変換(陰影のないセル)は、5つの二次変換(LHS列の暗い陰影のセルによる)を、AEP波形振幅(A)、微分振幅(DA)、及び積分振幅(DIA)のそれぞれに対応する3つの一次変換(明るい陰影の付いたセルによるAEP <sub>A</sub> 、AEP <sub>DA</sub> 、及びAEP <sub>IA</sub> )に適用することにより生成された。AEP <sub>A</sub> 、AEP <sub>DA</sub> 、及びAEP <sub>IA</sub> は、ここにまとめられる波形と信号インデックス(i)との表現である。	

10

20

二次AEP値 (AS)	一次 AEP 変換		
	AEP <sub>A</sub>	AEP <sub>DA</sub>	AEP <sub>IA</sub>
AEP <sub>A</sub> 絶対値の和(AS)	AEP <sub>iAS</sub>	AEP <sub>iDAS</sub>	AEP <sub>iIAS</sub>
AEP <sub>A</sub> 値の平方根の和	AEP <sub>iASQ</sub>	AEP <sub>iDASQ</sub>	AEP <sub>iIASQ</sub>
AEP <sub>A</sub> 値の二乗の和 (ASP)	AEP <sub>iASP</sub>	AEP <sub>iDASP</sub>	AEP <sub>iIASP</sub>
エントロピー 1 AEP値	エントロピー 1 AEP <sub>iA</sub>	エントロピー 1 AEP <sub>iDA</sub>	エントロピー 1 AEP <sub>iIA</sub>
エントロピー 2 AEP値	エントロピー 2 AEP <sub>iA</sub>	エントロピー 2 AEP <sub>iDA</sub>	エントロピー 2 AEP <sub>iIA</sub>

30

【 0 0 5 6 】

図 1

図 1 はシステムを7つのサブシステムに分解し、各サブシステムはいくつかの構成要素にさらに分解される。これらの各サブシステム及び関連の構成要素をシステム要件の形態で説明する。緑色のブロックはシステムの発明を表す。

40

【 0 0 5 7 】

図 2

図 2 は、典型的な A & C Dシステム実施形態の高レベル全体図を提示する。セクション A は、通常、患者の前頭領域及び顔領域に取り付けられる患者適用センサ又はいわゆる統合センサ取り付け装置を介して監視される患者を示す。刺激信号が生成され、さらに処理するために、患者に与えられて、所望の患者反応を誘発した。患者センサ監視信号は、信号調整されてから、セクション E 及びセクション E に入力され、セクション E において、誘発電位監視機能が誘発信号に適用され、セクション E において、常時監視される信号がさらに処理される。セクション C は、特別な非線形動的処理変換を誘発反応信号に適用し、その一方で、セクション F は、非線形動的処理変換を連続生理学的信号に適用する。あ

50

る範囲の誘発電位解析変換結果が、次に、セクションDに入力され、セクションDは、誘発電位組み合わせ解析を実行し、それにより、セクションHは、関連の対応するシステム出力測定値を表示することができる。

【0058】

ある範囲の連続信号解析変換結果は、次に、セクションGに入力され、セクションGは、連続信号組み合わせ解析を計算し、それにより、セクションHは関連の対応するシステム出力測定値を表示することができる。

【0059】

図3

図3は、典型的なA&CDシステム全体図のより詳細な全体図を提示する。誘発電位(EP、セクションB)監視及び連続脳波(CE、セクションE)監視の両方を受けている図3の個人、セクションA)から監視される生理学的パラメータは、オンライン(リアルタイム)又はオフラインで解析され(セクションC)、臨床業務又は日常業務中に痛み/沈静/麻酔及び意識深度(SPA&CD)の一連のEP及びCE導出の非線形動的(NLD)測定値を計算する。これらのNLDパラメータは、一連の多変量CE又は処理済みパラメータを計算する手段として、他の従来又は線形解析結果(しかし、これに限定されない)と結合することができ(セクションD、ブロック12);結合されたCE及びEPパラメータ(セクションD、ブロック13)及び/又はCE多変量出力測定値(セクションH)。出力測定値は、臨床聴力学、麻酔、ICU、感覚、又は認知状態の監視中に独立したSPA&CDインジケータとして展開することができる。

10

20

【0060】

セクションBは、EP刺激生成機能(セクションB、ブロック2)及び信号前置増幅、フィルタリング、サンプル・ホールド、及び取得(セクションB、ブロック3)を含むEP機能及び一般的な解析要件を示す。別個の文献のどこかに記載されている同期して取得し、雑音を低減する(セクションB、ブロック4)ための外部雑音サンプリング及びクロック入力提供は一般に、信号サンプリングがピーク干渉期間の間に「挟ま」れるように、サンプリング及びホールド機能を同期させる手段として、SPA&CD監視システムが外部機器クロック信号及び/又は外部雑音源を検知し、取得できるようにする。サンプリング-挟むは、外部機器及び/又は専用の環境雑音監視センサを使用して監視された雑音のピーク間の最適な同期により達成することができる。高速中潜時聴覚誘発電位(MLAEP)の移動時間平均(MTA)の微分が、微分(ブロック7)及びNLD(ブロック8)高速MTA結果を計算する手段として導出される(ブロック6)。同様に、低速MLAEP移動時間平均(MTA)の微分も、微分(ブロック10)及びNLD(ブロック11)低速MTA結果を計算する手段として導出される(ブロック9)。微分及びNLD高速MTA値が計算され、SPA&CD EPオンライン組み合わせ解析(ブロック12)に入力され、SPA&CD EPオンライン組み合わせ解析は、一連の異なる結合出力測定値を計算する役割を果たし、結合出力測定値は、表示インジケータ(セクションH)出力として出力されると共に、CE多変量と組み合わせられて(ブロック33)、一連の結合EP及びCE SPA&CD測定値を生成する(ブロック13)。

30

【0061】

調停解析の特別な考慮事項:多変量出力値は特別な調停解析と組み合わせることができ、特別な調停解析は、別個の文献(調停解析を扱う現存の特許出願参照)に記載される別個の値に従って各入力変数の影響を加重するように設計される。一般に、調停解析は、例えば、NLDパラメータ等である(しかし、これに限定されない)第3のパラメータに従ってEP情報入力とCE情報入力との加重を調整することができ(しかし、これに限定されない)、それにより、NLDパラメータ(EP及び又はCE)は、任意の時点でのMLAEP加重の確からしい関連性を説明する麻酔深度フェーズ(意識あり、軽い麻酔、深い麻酔)を広く示し得る。特に、CE NLD解析(異なる形態のスペクトルエントロピー、形態的エントロピー、又は複雑性解析型を含む)の展開は、EP信号源及びCE信号源から導出される多変量入力変数の調停に関して、従来のMLAEP SNR解析技法より

40

50

も深麻酔信号不安定性の影響を受けにくい独立した計算プロセスを提供することができる。例えば、深麻酔等の状況では、MLAEP SNRがCE信号を悪化させることが分かっている場合、SPA&CDインジケータ値の計算への依存に関して、より支配的である可能性が高い。この種のシステムは、深麻酔中のMLAEP信号の不安定性を考えて、MLAEP SNRの計算が誤った結果を生成する可能性が高い期間であっても、MLAEP SNRの結果への依存を最小にするのに役立つ[22、23]。

#### 【0062】

聴覚脳幹反応(ABR)MTA(ブロック20)及び関連する解析(ブロック21)は、鎮静及び麻酔中のABR信号変化の追跡を可能にするように設計される。これらの出力測定値(ブロック22)は、麻酔又は沈静の段階が深いほどMLAEPよりも安定することができ、したがって、刺激の存在及びAEP信号の有効性を示す優れたマーカーを提供することができる。ABR機能は、別個の文献に概説されている。

10

#### 【0063】

誘発電位耳介後部筋肉(ePAMR)解析(ブロック23)は、鎮静剤又は麻酔剤により誘発される筋肉抑制の高感度誘発測定値として、PAMR活動を表す早期潜時期間(通常、0~28ms)にわたる信号活動を計算する。この解析は、信号振幅特定(ブロック25)、多変量解析(ブロック12及び13)、並びにブロック25に提示される出力測定が後続するスペクトル及び潜時フィルタリングの形態をとることができる(しかし、これに限定されない)。CE ePAMR解析(ブロック24)と多変量解析(ブロック33)との相互接続は、従来の顔前頭信号間の重要な組み合わせ解析を強調し、特別な咬筋CE EMG微分とePAMR EMG信号の特定(ブロック23及び24)は、沈静又は麻酔中の変化のスペクトル及び形態的な潜時/振幅追跡を計算するように設計される。

20

#### 【0064】

ミスマッチの陰性リアルタイム(MMNrt)MTA(ブロック26)、関連の階層解析機能(ブロック27)、及び出力測定(ブロック28)は一般に、複合AEP信号を、低レベルABR感覚反応、蝸牛及び聴覚神経を通して大脳皮質への刺激の到達を表すN1マーカー(N1の存在等)、求心性神経反応(N1効果等)、不応性期間(刺激間隔:ISI)の増大に対応する高いN1-P2振幅、深い覚醒に伴うMLAEP振幅-潜時変化、術中想起中に関係する長期記憶の固定を示す高次覚醒状態を示す処理随伴電位(PCP)までを表す異なる機能情報チャンネルに分解する手段を提供する。これらの階層解析機能機能は、別個の文献で概説されている。

30

#### 【0065】

ブロック36の入力バイタルサイン、連続バイタルサイン、並びに中枢神経系(CNS)SPA&CDストレス関連リスク解析(ブロック31)及び関連の出力測定(ブロック35)は通常、特別な統合センサ取り付け(ISA)システムから信号入力情報を導出する。SPA&CDシステムは、統合オンライン監視機能としてバイタルサインパラメータ(脈拍数、呼吸速度、体温、及び血圧)を組み込む。一般に、バイタルサインの監視(上記VSMを通しての)は、麻酔に関する患者のバイタルサイン(脈拍数、呼吸速度、体温、及び血圧)、血流力学的機能(PTT皮質下覚醒等の循環測定)、及び自律測定(HRV等の末梢神経系ホメオスタシス機能)を追跡することができる。さらに、VSM機能は、統合センサ取り付け(ISAとも呼ばれる)、統合反射体積変動記録-波形酸素測定(IRPOとも呼ばれる)の監視機能に基づいて、様々なバイタルサイン測定値の導出提供を含み、これらの測定値は、術中想起係数(IRfとも呼ばれる)の導出をサポートする。バイタルサイン機能は、様々な統合形態で提示されるように、個々に表示することができる。ISAシステム及びIRfシステムは、別個の文献に詳述されている。

40

#### 【0066】

咬筋導出(ブロック37)は通常、特別なIASシステムから導出される。咬筋解析(ブロック38)及び関連する出力測定(ブロック39)は、上述したようにePAMR解析を強化することができ、これらの測定と同様に、患者のEMG活動の高感度で正確な連続追跡を可能にする。SPA&CD監視中のEMGレベルの咬筋導出は、別個の文献に

50

詳述されている。

【0067】

ブロック40は、EP（ブロック6）、高速MTA（ブロック6）、及び低速MTA（ブロック9）の入力を処理して、SPA&CD又は拮抗に関連し得る体動（BM）、運動時間（MT）、覚醒、侵害刺激（ArNx）等の麻酔固有の覚醒、眼球運動、EMGバースト、又はEMG侵入全般等の背景の生理的事象、アーチファクト、及び他の信号変動等の重要なオンライン事象を検出し線引きする。さらに、特徴的な中枢神経系信号源と末梢神経信号源とが識別される。ブロック41は、これらのオンライン事象及び信号源を分類し、その一方で、ブロック42は、異なる生理学的信号源とオンライン事象との区別を強化する手段として、EP NLD解析処理を適用する。ブロック43は、麻酔の離散した目標（催眠、痛覚欠如、記憶消失、不動性、不安緩解等）及び麻酔平衡の組み合わせられた測定値の両方を、図14～図17並びに表1及び表2にさらに概説されるように、任意の時点での最適な投薬量指南及び患者状態情報を臨床医に提供するのに適した形態で提供する。

10

【0068】

図4のブロック44は、様々な埋め込みセンサを組み込んで、末梢信号、中枢信号、及びバイタルサイン信号を監視する表1及び表2にさらに概説されるような統合センサ取り付け（ISA）システムを提示する確立された。これらの要件は、体積変動記録波形、パルス遷移時間（PTT）、パルス動脈緊張（PAT）、心拍数変動（HRV）、心拍数HR、皮質下（自律）覚醒（sAr）を、関連する血圧導出と共に含む統合酸素測定及び関連する出力結果を含んだ。統合ISA機能としての空気流監視の提供は、オンライン呼吸測定を可能にする手段として考案された。咬筋及びPAMR（EMG）活動、EEG及びAEP神経生理学的パラメータ、及びこれらの信号から導出されるECG信号と組み合わせたこれらのパラメータの監視は、A&CD監視に関連する本質的な測定に適合する手段として説明された。さらに、ISAシステム要件としては、オンボード信号品質インジケータ、電極接続の再ゲル化及び再摩耗が可能な埋め込み圧力起動セル、及び「蛇腹式」サイズ調整機能が含まれた。特別な要件としては、局所的なセンサ品質状態指示が可能な直観的な発光ダイオード（LED）インジケータが含まれた。

20

【0069】

図4

図4は、統合反射オキシメータ（8）を強調表示するマーカーと、再水和及び摩耗圧力パッド機能（1～6）を有する埋め込み電気生理学的電極と、刺激（7）及び統合オキシメータ（8）と、LED品質状態インジケータとを有する、信号品質インジケータを有する統合センサ取り付け（ISA）システムを提示する。ISAシステムは、ここに概説されるように、麻酔固有の適宜配置されたEEG/AEPセンサ、EMGセンサ、及びバイタルサインセンサを含む低コストで使い捨ての患者適用部、統合信号品質管理システム、及び空気流監視の提供で構成される。

30

【0070】

構築の観点から、ISAは、皮膚接触インピーダンス又は接続状態に対して極めて重要な電極を劣化させ得る歪み及びギャップを回避するために、広範囲の異なる顔の外形に適合可能な単一基板の可撓性膜を組み込む。一連の品質制御LED（後述のように機能する）は、一連の埋め込み電極ゲル圧力パッドセル（後述のように機能する）と共に、各監視センサの近傍に配置する必要がある。ISAインタフェースコネクタの設計は、極めて重要であり、確実性の高いユーザフレンドリーな相互接続性を可能にする。これらの使い捨て装置のガイドライン及び規格は、特に、使い捨て材料及びリサイクル要件を規制する環境規格の文脈の中で重要な考慮事項である。

40

【0071】

特別な「蛇腹式」又は他の種類の退避可能又は拡大可能なサイズ調整要素が、限られた範囲のISAサイズをより広い人口の需要に合わせて構成可能にする。

【0072】

50

I S A 電極の配置は、極めて重要であり、に概説される電極位置合わせに関係する監視要件に適合する。

【 0 0 7 3 】

特に、標準の範囲の I S A センサは、混成 ( E E G / A E P ) 構成及び E E G に基づく構成の両方に適合する。I z ( 後部 E E G ) 等の追加の電極を組み込んだ高度な混成構成 ( 図 4 及び図 5 参照 ) は、E E G 神経源推定 ( N S E : 後述 ) ( 2 4 ) 等の特別な解析機能に役立つ。

【 0 0 7 4 】

I S A システムは、信号品質推定 ( S Q E ) により計算される信号状態を示す L E D インジケータと、対応するインジケータ及び制御システム ( S Q I & C : 要件は後述 ) とを組み込む。I S A L E D インジケータは、センサ信号品質及び接続状態についてセンサのユーザに直観的に警告し、それにより、緑色 L E D 照明が、許容可能な品質を示し、オレンジが限界を示し、赤が故障又は切断状態を示すことができる ( 例えば ) 。I S A システムは以下に図 4 において提示され、その一方で、統合信号品質 L E D を有する U E M の図が図 5 に提示される。

10

【 0 0 7 5 】

統合反射体積変動記録 - 波形酸素測定法 ( I R P O ) システム ( 後述 ) の提供により、統合 I S A 機能としてのバイタルサイン監視が可能である。

【 0 0 7 6 】

より特殊化され、且つより進んだ I S A バージョンには、サーモカプラ、サーミスタ、又は P V D F 材料等 ( であるが、これらに限定されない ) の感熱性材料を使用するオプションの空気流センサの提供。

20

【 0 0 7 7 】

使い捨て I S A システムの一実施形態はバックアップ電池を含み、バックアップ電池は、頑丈で封止された I S A パッケージが開かれた場合に起動するように設計される。この特徴により、関連する背景の知的財産広報 ( 5 ) で紹介されるように、パッケージの使用期限情報に基づいて、電池の寿命をある程度予測することが可能である。

【 0 0 7 8 】

統合センサ取り付け ( I S A ) システムは、関連する背景の I P 広報 ( 5 、 6 ) の一部に端を発した。

30

【 0 0 7 9 】

A E P 刺激は、電子インタフェースモジュール ( U I M 、 W E M ) の一部として含まれ、I S A 基板の一部として小型スピーカードライバとして組み込まれ、又は代替として、無線イヤピース若しくはヘッドホンシステムとして含まれることができる。無線イヤピースオプションの場合、最高で 2 つのイヤピースを提供することができる。各イヤピースは、再使用可能な要素及び使い捨て要素からなる 2 つの別個の部分で構成することができる。使い捨て要素は、再使用された場合に交差感染リスクがある患者適用部分を含むことができる。さらに、一実施形態では、電池は、使い捨て又は充電式の部分であることができ、監視の開始時に使い捨て部分及び再使用可能部分を取り付け、そして、監視の終了時に使い捨て部分を廃棄することによって操作が簡易化されるように、使い捨てイヤピース部に相互接続することができる。例えば、低コストのシリコンイヤピースを小型の電子無線刺激モジュールに取り付けて、取り付けが素早く、押し付けが最小であるが、確実な動作を可能にすることができる。

40

【 0 0 8 0 】

[ 主クレームに含まれる ]

U E M 、 W E M 、 及び C E M は、命名が示唆するケーブルか無線かのインタフェース接続オプションを除き、同様の機能を組み込む。U E M という用語は、相互接続性及び電力機能に特別な参照が適用される場合を除き、以下の文章において W E M 又は C E M と置き換えることができる。U E M の機能は、ここに概説される信号の前増幅及びフィルタリング、データ取得、デジタルフィルタリング、信号品質管理機能、刺激生成、並びに電池

50

及び無線管理機能を含む。

【 0 0 8 1 】

高速接続及び解放システムは、I S A 及び U E M との確実でユーザフレンドリーな相互接続を可能にする。

【 0 0 8 2 】

I S A は低コストの使い捨て装置として設計されるが、患者インタフェース電子モジュールは、再使用可能なシステムとして設計され、より高価な電子回路を含む。

【 0 0 8 3 】

ケーブル接続は、監視を邪魔せずに随時展開することができ、電池の充電又は無線干渉が問題である状況において、好都合で依存性の高い監視バックアップを提供することが可能である。

10

【 0 0 8 4 】

U E M は、図 5 に示される「Y 字路」インタフェースアダプタを使用してステレオ又はモノラルの刺激動作を可能にする。U E M 音響結合機能は、使い捨てイヤピース及び相互接続チューブの提供と組み合わせて、患者の交差感染リスクを低減することができる。

【 0 0 8 5 】

以下の図 5 は、刺激音響結合器、I A S 接続状態インジケータ、電池表示インジケータ、信号品質状態、及びユーザプロンプトインジケータを組み込んだ U E M モジュールの概念的な全体図を提示する。

【 0 0 8 6 】

図 6

図 6 及び図 7 は、図 7 が監視システムのより包括的な診断モードを提供し、それにより、主表示エリアを、主画面表示エリアの下の表示選択行により示される多くの追加の解析機能の表示に割り当てることができることを除き、同様の要素を共有する。

20

【 0 0 8 7 】

図 7

図 7 は、神経スペクトル表示 ( N S D ) と呼ばれる拡張表示モードを提示し、より詳細な監視に関係する様々な事象、特別な場合の監視期間、及び他の表示ビューを調べるように設計されたいくつかの特別な表示ツールを提供する。

【 0 0 8 8 】

N S A 及び A & C D D は、ここに概説する麻酔監視を調べる有用なツールとして機能する。

30

・ A & C D システムは、図 7 の下のパネルに提示される選択肢に示されるように、周波数 / F F T 振幅及び電力、バイスペクトル及び関連する出力結果、並びに非線形動的解析 ( エントロピー ) を含む様々な解析ヒストグラム結果の計算、記録、及び表示を可能にするように構成される。

・ オンラインヒストグラム指示は、対応するレポートと共に、情報をグラフ形式又は表形式で提示する。

・ 重要な表示モードの一例は、スペクトル表示、それにより、D C ~ 8 H z のスペクトル帯 ( 警戒中 ( 1 6 )、目覚めの活動中、及びオピオイド使用中 ( 1 8 ) に増大 )、アルファ帯及びベータ帯 ( 目覚め中に増大 )、ガンマ ( 麻酔中に増大 ) 等の関連の麻酔固有のパラメータの必要性である。

40

・ 5 0 H z、1 0 0 H z、1 5 0 H z、6 0 H z、1 2 0 H z、及び 1 8 0 H z の電源周期周波数を区別する A E P ( A B R を含む ) 及び E E G スペクトル表示が提示される。

・ N S A 表示形式が、出力雑音制御及び刺激音声チャンネルを含むすべての物理的又は導出されるチャンネルに提供される。

・ N S A スペクトル表示は、D C ~ 8 H z デルタ、覚醒性 ( 1 6 ) を表すと信じられているシータ帯領域、又は覚醒及び眼球運動 ( 1 8 ) 等のアーチファクト領域、麻酔深度 ( 1 8 ) 及び睡眠状態 ( 1 1 ) のマーカーであると信じられている 8 ~ 1 2 H z アルファ及び 1 6 ~ 3 2 ベータ帯領域、ガンマ ( 8、2 1 ) のマーカーであると信じられている 3 0

50

～47 Hz 領域、70 Hz～110 Hz EMG スペクトル(2)、11～210 Hz、並びに認知機能及び/又は容量(16)のマーカとしての201～500 Hzを含む。

・図7に提示されるNASシステムは、配電ヒストグラムを表示する。A&CDの特定に関連する各スペクトル帯の合計電力(100%)の割合が、それぞれ連続して、又は1秒重複する8秒毎に表示される。スペクトル帯は、表示パネルの左側部分に提示される目盛りに概説されるように、DC(白)から500 Hz(赤)の範囲の周波数に分解される。図の右上部分は、麻酔深度の概要を表す全体的な統合されたA&CDiを表示し、下の棒グラフ及び対応するメーターは、EMG筋肉抑制インデックス(MSi)、EEGバースト抑制インデックス(EEG BSi)、術中想起リスク係数(IRf)、信号品質係数(SQf)、及び皮質脳波平坦係数(CSf)を含む他の関連する係数の代表を表示する(パネルの上から下)。

10

・高速意識遷移検出状態を、極めて重要なアーチファクト信号欠落及びバースト抑制期間と共に、図7に示される背景色変更及び対応する警告により、より遅く動くヒストグラム棒グラフの変化と同時に表示することができ、意識遷移(Cotx)及びバースト抑制期間は明確に示される。

・ここで提示される図7の下のパネルは、オンラインNSA及びA&CDD調査モードに利用可能な生理学的変数のサンプル範囲及び解析パラメータ選択を表す一連の画面ボタンを示す。

【0089】

図8

20

図8は、研究時間(秒)をx軸に示し、AEP NLD麻酔深度インジケータ値をy軸に示す麻酔された手術患者データ記録からプロットされた256掃引AEP平均を提示する。この例のデータプロットは、非線形動的解析プロセスを誘発反応信号に適用し、これらのプロセスを独自の潜時間隔解析プロセスと組み合わせることの価値を示す。さらに、サンプルプロットは、この場合、非線形動的聴覚誘発電位(AEP)及びAEP時間間隔依存プロセスと併用される異なる振幅解析技法の使用を示す。非線形動的プロセスは、エントロピー、スペクトルエントロピー、時系列複雑性解析、時系列スペクトル複雑性解析、又は非線形動的変換の他の変形を含むことができる。さらに、この解析方法と併せて使用可能なその他のプロセスとしては、積分、累乗、平方根、又は直接AEP振幅計算が挙げられる。

30

【0090】

図10及び図11の説明

図10及び図11は、研究時間(秒)をx軸に示し、AEP NLD麻酔深度インジケータ値をy軸に示す麻酔手術患者データ記録からプロットされた15掃引arx AEP平均を提示する。

【0091】

図10

図10は、「a」～「d」で示されるデータピークのサンプル患者のAEPiDAS潜時依存検出を提示すると共に、独自のAEP潜時間隔プロセスを使用する重要な監視データの独自の計算を示す。

40

【0092】

図10及び図11の説明

図10は、同じ監視事象が潜時パラメータに従って強調又は非強調化されて見えることを示す。例えば、「a」で示されるデータピークの振幅は、3(15～80ms)及び4(20～80ms)を除くすべてのグラフで「b」よりも大きい。グラフ4は、グラフ3よりも事象「b」に対する感度が高い検出器であるように見える。

【0093】

一般に、これらの結果は、商業的に展開されるBIS(登録商標)監視システムと比較して、256掃引AEPiDAS平均のすべての潜時間隔版に対して高い検出感度を示す。さらに、データピーク(a～d)の調査により、AEP潜時間隔がAEP検出感度の感

50

度に影響したことが示された。グラフ「3」(例えば)のより高い「d」と「c」との関係に基づいて、これらのデータピークの逆の関係グラフ「1」において明らかであり、未処理データ「c」擾乱信号に関連付けられた信号アーチファクトの低周波数特徴と、「d」アーチファクト信号のアーチファクト信号「d」の高周波数未処理データ性(波形例(図11)による。潜時間隔パラメータは、独自のアーチファクト検出能力を示すように見える。特に、これらの発見に基づいて、低周波数データピーク(グラフ1の「c」による)は、高周波数「d」のアーチファクトと比較して、低潜時間隔パラメータ(0~15ms)で非強調化されて見え、その一方で、グラフ4の高い潜時間隔パラメータ(15~80ms)は逆に、高周波数アーチファクト(d)を強調し、低周波数「c」アーチファクトを非強調化するように見える。これらの係数は、麻酔監視に関連するオンライン事象を識別する状況において価値を有する。

【0094】

#### AEPインジケータ変動

AEP侵害刺激事象は、痛み又は痛みの開始の有価値なマーカーを表すことができ、覚醒に対する最後の防衛線の1つを麻酔医に提供することができる。特に、術中覚醒には、麻酔誘発筋肉抑制が伴い、意識状態中であってさえも、患者からの意図的な反応が妨げられる恐れがある。さらに、報告書には、連続EEGと比較して、AEPパラメータを使用した侵害刺激の優れた検出性が記されているが、この調査により、信号擾乱と、侵害刺激に関連するような麻酔固有の事象とを区別することの難しさが強調された。

【0095】

非線形動的な事象検出及び従来の振幅固有の事象検出の値をここに示した(図12)。麻酔監視中の事象検出感度を調べる手段として、患者13の256掃引AEP平均波形(図12のグラフ4及び11)並びに $arx_{15}$ 掃引平均散布図(図12のグラフ6及び14)に対応するデータピークを調べた。オンライン事象への反応を調べる手段として、以下の患者13において識別された事象(図11の例の形式による)に対応する2つのインジケータデータピーク(IP)の比較比率を計算した。先のデータピークはIP1で示され、後のデータピークはIP2で示される。IP1(図11の形式による)及びIP2(図11の例の形式による)の事象の高速体動(BMq)分類及び未処理データ特徴の観察に基づいて、以下の項に概説されるように、IP1及びIP2は、IP2がかなり低い周波数基準値シフトを含むように見え、これが、この時間の前後に見られる麻酔注入の開始に関連する運動アーチファクトに関連し得ることを除き、同様に見える。

【0096】

#### 図12

図12は、CNS、PNS、MT、BM、Ar、ArNx、眼球運動、EMG侵入、又はパースト事象の区別及び分類の任意の組み合わせの間のオンライン事象区別及び線引きを提示する。特に、このデータプロットは、非線形動的AEP解析変換を展開して、監視中に関連する様々なオンライン覚醒、体動、生理学的雑音アーチファクト擾乱、及び背景雑音アーチファクト擾乱を検出し分類する独自の装置及び関連するプロセスを示す。

【0097】

非線形動的プロセスは、エントロピー、スペクトルエントロピー、時系列複雑性解析、時系列スペクトル複雑性解析、又は非線形動的変換の他の変形を含むことができる。さらに、この解析方法と併せて使用可能なその他のプロセスとしては、AEP時間間隔依存変換、積分、累乗、平方根、又は直接AEP振幅計算が挙げられる。

【0098】

AEP侵害刺激事象は、痛み又は痛みの開始の有価値なマーカーを表すことができ、覚醒に対する最後の防衛線の1つを麻酔医に提供することができる。特に、術中覚醒には、麻酔誘発筋肉抑制が伴い、意識状態中であってさえも、患者からの意図的な反応が妨げられる恐れがある。さらに、報告書には、連続EEGと比較して、AEPパラメータを使用している侵害刺激の優れた検出性が記されているが、この調査により、信号擾乱と、侵害刺激に関連するような麻酔固有の事象とを区別することの難しさが強調された。

10

20

30

40

50

## 【0099】

IP1及びIP2インジケータ検出感度は、ここでは、最高感度の256掃引のAEP平均(図12の上のグラフ)及び15掃引(下のグラフ)のAEP平均について計算されるこれら2つの事象データピーク間の配給に関して説明される。

## 【0100】

IP2:IP1 256掃引AEP平均解析型

256掃引AEP MTA(38秒反応)AEP解析型に基づいて、最も有意なIP2:IP1比率は、AEPiDAS[ave256;20~80ms](グラフ4)から生じる1.2(13.1/11.1)であり、次が、Entropy1AEPiDAS[ave256;15~80ms](11型)値(図12の左上のグラフ)から生じる1.1であることが分かった。

10

## 【0101】

IP1:IP2 256掃引AEP平均解析型

256掃引AEP MTA(38秒反応)AEP解析型に基づいて、最も有意なIP1:IP2比率は、Entropy1AEPiDA[ave256;80~140ms](15型)及びEntropy1AEPiDA[ave256;80~100ms](14型)値(図12の右上のグラフ)の両方から生じる1.7であることが分かった。

## 【0102】

IP2:IP1 arx 15掃引AEP解析型

arx 15掃引AEP MTA(2.2秒反応)AEP解析方法に基づいて、最も有意なIP2:IP1比率は、AEPiDAS[arx;80~100ms](グラフ6)及びEntropy1AEPiDA[arx15;80~100ms](グラフ14)値(図12の左下のグラフ)の両方から生じる1.1であることが分かった。

20

## 【0103】

IP1:IP2 arx 15掃引AEP解析型

arx 15掃引AEP MTA(2.2秒反応)AEP解析方法に基づいて、最も有意なIP1:IP2比率は、AEPiDAS[arx15;20~80ms](グラフ4)値及びEntropy1AEPiDAS[arx15;15~80ms](グラフ3)値(図12の右下のグラフ)の両方から生じる1.6であることが分かった。

30

## 【0104】

図13

図13は、外部雑音検知及び相殺システムを提示する。

## 【0105】

雑音相殺システムは、雑音又はアーチファクトをなくすか又は最小にすることが可能な回路及びアルゴリズムを組み込む。

## 【0106】

アーチファクトルーチンは、アーチファクトの特定の深刻度レベル、間隔、及び分類を識別することができる。EMG信号侵入、まばたき、EOG侵入、覚醒(様々な神経カテゴリ及び自律カテゴリを含む)体動、運動時間、及び不要なPAMR信号侵入を含む不要な背景の生理学的アーチファクトの影響の低減又は除去を実施することができる。

40

## 【0107】

この雑音相殺システムの展開に基づいて、結果として得られる生物学的監視システムは、特に、手術室に典型的な電気外科擾乱及び様々な運動アーチファクトに関連する場合、高レベルの電気干渉、EMF干渉、及び他の環境干渉に耐えることができる。

## 【0108】

オープンエンドの「雑音サンプリングチャンネル」のA&CDへの組み込みは、図13に示される不要な信号を相殺する手段として見なすことができる。図13に概説されるように、一番上のブロック[1]は、「外部雑音擾乱の抽出」を表し、「入力信号チャンネル」及び/又は「オープンエンド又は外部雑音センサ」入力で構成される。「オープンエンド又は外部雑音センサ」入力及び対応する段階[1]は、電源周波数、MRIエコー計画段

50

階から生じるRF、電気外科機器擾乱、又は他の周期性かつ多くの場合には予測可能な雑音特徴等の周期性雑音を抽出するように設計される。特定の不要な雑音信号をより広い入力信号から抽出することにより、これを相殺段階[2]に入力することができ、相殺段階[2]において、残りの抽出雑音信号の位相及び振幅を、ブロック[4]への電気生理学的入力信号「入力からの最も効率的な雑音相殺を可能にするように調整することができる（外部雑音擾乱の抽出）。ブロック[3]は、「残りの出力の追跡」を示し、続くブロック[2]が、残っているあらゆる不要周期性雑音信号を追跡できるようにし、結果として、ブロック[2]内の雑音相殺を、いつでも雑音相殺を最大にするように常に微調整することができる。

【0109】

雑音相殺

本発明は、1つ又は複数の外部撮像又は監視システムのタイミング基準信号、取得の挟む（サンプリング及びホールドのタイミングを含む）の同期を可能にし、それにより、データは、所定の様式又は動的に計算される様式でサンプリングされ、それにより、前記挟む又は前記取得のタイミングを調整して（しかし、これに限定されない）、不要な信号を最小にすることができるときに、不要な信号擾乱が取得される最適な時間に入力信号を捕捉できるようにする。

【0110】

低雑音高サンプリングレートデータ取得中の挟む及び同期

1つ又は複数の外部撮像又は監視システムのタイミング基準信号、取得の挟む（サンプリング及びホールドのタイミングを含む）の同期、それにより、データは、所定の様式又は動的に計算される様式でサンプリングされ、それにより、前記挟む又は前記取得のタイミングを調整して（しかし、これに限定されない）、不要な信号を最小にすることができるときに、不要な信号擾乱が取得される最適な時間に入力信号を捕捉できるようにする。既存のシステムは、低サンプリングレートでサンプリングし、続けてより低い低域通過周波数帯域特徴（5kHz低域通過等）を有し、既存のシステムは、高サンプリングレート（10kHz又は20kHz等）でサンプリングし、いくつかのシステムは、取得サンプリング（サンプリング及びホールド/取得）時間と外部機器信号とのタイミング関係を同期させる手段も可能であるが、本発明の核心は生体信号を監視又は解析する装置（又は方法）であり、この装置（又は方法）は、装置の取得の相対的なタイミングと任意の外部タイミングシステム又は検知された雑音源のタイミングとの同期を調整/最適化する手段又はステップを提供する手段（又は方法）、外部システム又は雑音源のタイミングと最適な雑音低減トラフ又はタイミングサイクルとのタイミングの挟むを調整/最適化する手段又はステップを提供する手段（又は方法）、或いは最高で毎秒20kHzサンプリング又はこれを超えるサンプリングという高い装置サンプリング周波数の使用を調整/最適化する手段又はステップを提供する手段（又は方法）の任意の組み合わせで構成される。

【0111】

図14

図14は、従来手法に基づく鎮静、痛み、及び麻酔（SPA）監視の構造化された手法の最上位の全体図を提示する。

【0112】

図15

図15 本発明の現手法に基づく、離散測定及び相互に関連する測定の両方に関連する対応する基本的な測定マーカーと共に、重要な結果（目標）、因果メカニズムを示す効率的な鎮静、痛み、及び麻酔（SPA）監視（現手法）の構造化された手法。

【0113】

図16

図16は、本発明の現手法に基づく、離散測定及び相互に関連する測定の両方に関連する対応する基本的な測定マーカーと共に、重要な結果（目標）、因果メカニズムを示す鎮静、痛み、及び麻酔（SPA）監視の構造化された手法の最上位の流れ図を提示し、監視

10

20

30

40

50

された信号は解読されて、本質的に重要な監視目標及び終点を最終的に追跡する。

【0114】

図17

図17は、鎮静剤、鎮痛剤、及び麻酔薬の投与又は患者監視中に展開される従来の試行錯誤手法の最上位の流れ図を提示し、本発明の現手法に基づいて、独立した影響及び相互に関連する影響を、関連する認知的/心理学的メカニズム及び測定値と共に得ることが可能なより特定のバイオマーカー評価手法で強化又は置換される可能性が高い。

【0115】

表1

表1は、直接及び相互作用による麻酔の効果に適用可能な主なA & C D機能測定要件のマッピングされた全体図を提示する。

【0116】

一連の多変量解析は、本質的なオンラインA & C D機能測定及びインジケータ基準(以下の要件の項に概説される)適用可能な適用可能なパラメータ(図14 - 図17参照)を組み合わせるように設計される。

【0117】

一般に、組み合わせ解析は、A & C D監視の目標及び本質的な測定に関係する中枢(AEP、EEG)情報、抹消(EMG)情報、及び血流力学情報を捕捉することが可能であり、監視される少なくとも第1の連続神経変数及び第2の誘発神経変数並びに監視された信号を切り離して離散した基本情報成分にし、次に、情報要素の選択的な強調及び非強調化を行った後に再び組み立てるように処理されるパラメータ。1つ又は複数の信号の再構成は、交換プロセスであるが、調停(加重プロセス)を組み込む交換方法に限定されない結合方法を使用してさらに強調することができる(以下のSDAも参照のこと)(5、6)。元の各信号情報要素の寄与は、関心があるか又は測定中の特定の生理学的機能に従って調停することができる。

【0118】

A & C Dの本質的なオンライン機能測定基準

A & C D機能測定は、本明細書において概説したように、直接的又は相互に関連する麻酔の生理学的効果、事象、極めて重要又は特徴的な麻酔期間、信号品質、全体的な統合インデックスの提供、及び統合されたバイタルサインの監視を監視することができる。

【0119】

直接的な麻酔の効果

A & C D監視の主な測定機能は、直接的な麻酔の効果に概説されるように、麻酔の影響、相互に関連する麻酔の影響、覚醒及び運動、アーチファクト、並びに特別なA & C D特徴で構成される5つのカテゴリにアレンジすることができ、直接的な麻酔の効果は、催眠、記憶消失、痛覚欠如、不動性、不安緩解(10、15)を含み、その一方で、重要な相互に関連する影響は、不安緩解、催眠、不動性、及び催眠を含む。

【0120】

相互に関連する麻酔の影響

麻酔による筋肉抑制又は高い不安緩解を伴う術中覚醒を含む相互に関連する麻酔の影響。麻酔により誘発される筋肉の麻痺又は高いストレス/不安緩解のいずれかを伴う術中覚醒期間中、患者は、長期記憶の固定に非常に敏感になり、心的外傷後ストレス障害等の健康に悪い後遺症に繋がる恐れがある。これらの機能は、中枢-末梢-バイタルサイン平衡(CPVB)及び術中想起リスク係数(IRf)要件の下で他のどこかに記載されている(図6も参照のこと)。

【0121】

離散した咬筋EMG測定及びPAMR測定と組み合わせられた従来の顔のEMGパワーの計算は、図6の右下のパネルに示されるEMGパワー/筋肉抑圧インデックス(MSi)として計算し登録することができる。

【0122】

10

20

30

40

50

覚醒、体動、運動時間、及びアーチファクトを含む A & C D の重要な事象

・覚醒及び運動の検出は、覚醒（全群）、皮質覚醒、微小覚醒、侵害刺激覚醒（麻酔固有）、体動、運動時間を含む。

・アーチファクトの検出及びインジケータは、E O G 信号汚染、眼球運動、50 / 60 サイクル又は関連の干渉、電気外科擾乱、及び E M G パースト（E M G i）（12、19）に対してイネーブルすることができる。すべての信号欠落期間を示すことができる。

#### 【0123】

極めて重要な麻酔期間及び重要な測定特徴

特別な A & C D 特徴識別及び指示は、薬力学的追跡、信号品質推定測定、等電位皮質脳波平坦化又は平坦に近い期間、パースト抑制期間、目覚め擾乱期間、意識状態の測定値としてのガンマパワー、A & C D 前方化の測定値としての神経源推定を含む（25）。

・最も重要な覚醒、アーチファクト、及び特別な特徴の発生（麻酔の術中覚醒または痛み / 侵害刺激のマーカー等）は、追跡され、両方とも事象として示すことができるが、インデックス値として示すこともできる。インデックス値は、30 秒又は 1 分等の適切な時間単位に基づいてそのような事象に関連するレートを示すことができる。これらのイベントは、一般にアーチファクトを含み、特に、E O G、眼球運動、50 / 60 H z サイクル又は関連の干渉、電気外科擾乱、及び E M G パースト又は目覚め期間（E M G i）を含む（12、19）。事象検出及び全体的な覚醒インデックスの一例が、図 6 の傾向セクションの下の部分に提示される）。

#### 【0124】

信号品質測定

・信号品質に関して、全体的な測定を（図 6 の最上部を通して）、図 6 の右下の部分に提示される個々の入力チャンネル信号接続及び品質状態と共に随時表示することができる。

#### 【0125】

A & C D i 統合インデックス

・A & C D i は、統合された意識遷移マーカーを、直観的なカラー表示システムと共に表示することができる（A & C D i : 図 6 による）。表示は、100 の棒グラフ段に分割することができ、目覚め（A & C D i = 100）から平坦線 E E G（A & C D i = 0）までの範囲の 5 つの患者状態がある。0 から 100 までの範囲の A & C D i 値は、10 のセグメントに分けることができる。最高値は、患者が通常の声に反応する目覚め状態に対応し、次のレベル、すなわち、次の 20 の棒グラフセグメントは、患者が大きな声、軽く押すこと、又は揺さぶりに反応する中催眠状態に対応し、次の 20 の棒グラフセグメントは、患者が音声での刺激に反応せず、明らかに覚醒する可能性が低く、深い催眠状態が続く一般的な麻酔状態期間を反映する。

#### 【0126】

同時の低速傾向及び高速検出

・表示は、漸進的な投薬量指南として長いデータ平滑化要件に基づいて低速の傾向（10 秒 - 20 秒）を示すことができると共に（図 6 のメインの棒グラフ表示）、高速意識遷移及び侵害刺激等の他の変動の捕捉に適した高速検出及びインジケータ要件を示すこともできる（図 6 の A E P C O t x 参照）。

#### 【0127】

ユーザプロンプト及び事象ログの表示

・表示は、信号品質推定（S Q E）、アーチファクト補償及び拒絶（A C & R）、信号 / センサ品質インジケータ及び制御（S Q I & C）、自動識別及びチャンネル特徴化（A I C C）、及び A E P サーボ刺激制御（A S C）の状態等の特別又は関連の信号状態警告に関してユーザに促すことができる。特別な警告要件は、画面インジケータの部分として表示することができ、適切な場合、図 6 の上に提示される例によりユーザプロンプト通知の部分として表示することもできる。

・表示は、感圧電極の起動（P S E A : 電極の再水和及び再摩耗要件）、無線 / 電池 / 安全オーバーライド（W B S O）、及び自動モード決定（A M D）等の特別なユーザ介入

10

20

30

40

50

が必要であり得る状況を操作者に警告することができる。これらのユーザプロンプトは、例えば、図 6 及び図 7 の最上部のパネルに提示する等の指示によりユーザに警告することができる。

・ユーザインタフェース画面は、本明細書の上の画面セクション図 6 に示されるように、シームレスな事象入力能力を可能にすることができる（OEM要件も参照のこと）。

#### 【0128】

##### バイタルサイン

・体積変動記録波形酸素測定法（IRPOも参照）が一体化され、オプションの空気流検知が提供されたISA）は、様々なバイタルサイン変数の連続監視及び表示を可能にし得る（図 6、右）。これらの変数は、酸素飽和度、心拍数、及び体積変動記録波形から導出される変動を含む。

・ECG信号は、必要な場合、既存のISA表面電極信号又は補足的なECG専用ECG電極から導出することができる。

・パルス動脈緊張（PAT）は、パルス波形、パルス遷移時間（PTT）から導出することができ、PTT導出自律覚醒を、オキシメータ及びECGパラメータの組み合わせを使用して可能にし得る。

・空気流センサがISA装置内に組み込まれている場合、呼吸速度を監視することができる。

・血圧変動は、事前定義された移動平均基準値からの血圧変化の測定値として、他の体積変動記録オキシメータの出力結果と共に、処理されたECG及びPTTパラメータから導出することができる。

#### 【0129】

##### 他のA&CDオンライン監視考慮事項

・確実性及び一貫性：測定の有効性及び一貫性は、95%を超える患者に当てはまり、手術及び麻酔薬とは無関係であり得る（7）。高い患者間及び患者内一貫性、確実性、及び精度が、大きく広く層をなす人口集団及び多種多様な麻酔の種類及び混合にわたって明らかであり得る。

#### 【0130】

##### 侵害刺激への反応及び他の重要なスプリアス信号

侵害刺激に反応する高速で正確な測定が要求される。

#### 【0131】

##### 信号擾乱への高い耐性

電気外科（ES）の介入に対応する信号干渉に対する高い耐性があるべきであり、ES中の連続監視及びインデックス測定を可能にすべきである。ES介入及び他の深刻な信号干渉期間からの高速回復が明らかでなければならず、信号喪失期間をなくすか、又は最小にすることができる。侵害刺激の存在等の重要な事象の検出と不要な信号擾乱との区別は、極めて重要な設計の考慮事項である。

#### 【0132】

##### アーチファクト状態及びオンライン応答遅延係数の連続表示

信号擾乱に対処するために、A&CDデータ平滑化時間を延ばさなければならない極限的な監視状況下では、適切な表示指示が、このような表示指示がなければ重要な事象を見逃し、監視状況の変化が分からない可能性がある操作者に警告することができる。

#### 【0133】

##### 一貫した高速オンライン応答

応答遅延の明確な常時表示と共に、一貫した高速（<15秒）のオンライン応答遅延及びデータ平滑化特徴。

#### 【0134】

##### 操作者乱雑及び過負荷係数

一般に、乱雑又は過度に「繁雑」な表示でシステム操作者に過負荷を掛けるか、又は混乱させることはできず、むしろ、必要な場合に明確に警告しなければならない。図 6 は、

10

20

30

40

50

研究者インタフェース又は診断表示モードの状況であると思なすことができるが、包括的なユーザフィードバックに従うことができ、簡素化された適した日常業務臨床版が展開される。

【0135】

AEPクリック検出(AEP監視に關係する)

混成監視構成の場合、有効なAEP反応の正確で確実な確認及び刺激接続の対応する検出。

【0136】

覚醒を反映する階層解析(AEP監視に關係する)

不可避的なABR感覚と覚醒状態を表すN1効果(求心性、バルター(Bulter)効果)変化及びより高いレベルのPCP変化との応答性が高く正確な区別が、階層AEP処理の極めて重要な側面である。

【0137】

診断モードグラフィックユーザインタフェース

・A&CDグラフィックユーザインタフェースは、ここで図6に示される測定値を提示することができる。

・パネル表示の右上は、全体的な統合インデックス表示(A&CDi)を示すことができる。表示の左上の部分は、ここでも図6のように、様々な有用な事前構成された麻酔固有の操作者複雑性レベル(OICL)を可能にする「表示モード」機能を起動することができる。より簡素化され簡易化されたA&CD表示形式を臨床の日常業務のために提供することができるが、これらの形式は、臨床医及び研究者のフィードバックを含む幅広い研究の対象となる。

【0138】

表2

従来のオンライン事象及び麻酔固有のオンライン事象の分類

すべての患者(患者数=16)にわたる麻酔インジケータのAEP軌跡の調査に基づいて、arx 15掃引インジケータ値及び低速256掃引AEPMTAインジケータ値の両方が、覚醒、体動、及びアーチファクトの変動を適切に表し、その一方で、バイスペクトルインデックスEEGに基づく測定が、これらの高速変化を打ち消す傾向を有することが示された。特に、麻酔固有の事象は、高速体動(BMq)、高速覚醒(Arq)、及び侵害刺激(Nx)覚醒に基づいて確立された。侵害刺激事象に関して、体動(NxBM)型及び皮質(NxC)型の両方が観察され、これは、臨床スタッフによる患者の介入及び続く運動事象により生成される信号擾乱とは対照的に、A&CD拮抗効果を表すCNS生成マーカーの検出の点で関わりを有する。これらの事象の分類は、麻酔固有の痛み又は麻酔拮抗及びその結果生じる術中覚醒のマーカーを捕捉する点で重要な関わりを有する。これらの結果は、麻酔固有のオンライン監視の重要性を含意するが、これらの新しいオンライン事象検出方法が、本当に正しい予測結果を向上させるのみならず、検出漏れ及び誤検出を最小にもすることが可能なことも明らかである。

【0139】

表2は、確立された(従来の)分類方法及び麻酔固有の(提案される)分類方法に基づく従来及び麻酔固有の覚醒事象、アーチファクト事象、及び運動事象をまとめたものである。表の下部は、一連の提案される麻酔固有のオンラインインデックスを提示する。

【0140】

A&CD 2010年8月14日付けの暫定的なクレーム群要約/概説

先の世代の麻酔監視は、血圧、心拍数、呼吸速度、及び呼吸量を含む生理学的終点の直接測定により補強される、瞳孔の反応、呼吸パターン、脈の質、及び運動等の臨床的な兆候を組み込んでいた。さらなる開発がパルス酸素測定及びカプノグラフィの展開に繋がりと、患者が麻酔中に換気系の精密な評価が可能になった。さらに、呼気終末剤解析の使用及び末梢神経の刺激により、麻酔医が薬剤の濃度及び効果を測定することが可能になった。より最近では、麻酔中、肺動脈カテーテル及び経食道心エコーを使用して心臓機能を評価

10

20

30

40

50

することができ、それにより、連続した血圧及び心拍出量の監視が可能である。さらに、最新の開発により、中枢神経系の神経生理学的監視が提供され、麻酔及び鎮静中の脳状態の直接測定が可能であると共に、さらに細かい術中の投薬量制御が可能である。しかし、従来の監視と組み合わせた脳の影響のより正確な監視が、麻酔剤、鎮静剤、及び鎮痛剤を最適に調整するより完全な手法を提供可能なことが認識されているが、現在、公開されている研究では、いくつかの特定の生理学的次元を相関付けて組み合わせ、より具体的に麻酔の効果及び事象を追跡することの利点を示す最も初期の証拠のうちのいくつかは明確に示されている。このPCTに含まれるISA装置並びに続く処理装置及びアルゴリズムは、一連のこれらの新しい開発を、特許請求の範囲の項で詳述されるいくつかの新しい特許クレームの形態で概説している。

10

#### 【0141】

##### クレームシリーズ1：統合センサ取り付け装置

特許請求の範囲の項による続く診断装置クレームの第1のシリーズは、麻酔状態、鎮静状態、又は瞑想状態、又は非瞑想状態中に個人の心理学的及び/又は生理学的状態を評価する、患者に適用される統合センサ取り付け(ISA)装置であって、単一の可撓性基板に統合されたセンサを備える統合センサ取り付け装置に関し、センサは、催眠、記憶消失、痛覚欠如、不動性、不安緩解、及びバイタルサインの変化に当てはまる2つ以上2つ以上の生理学的パラメータ群を追跡する手段として、少なくとも1つの電気生理学的誘発又は連続脳波(EEG)監視センサと、咬筋及び/又は耳介後部領域に配置される電極センサ位置合わせを含む、EEG信号領域から分離された少なくとも1つの筋電計測(EMG)監視センサと、統合バイタルサイン監視センサの提供とを含む。

20

#### 【0142】

##### クレームシリーズ2：統合センサ取り付け方法

特許請求の範囲の項による続く診断プロセスの第2のシリーズは、麻酔状態、鎮静状態、又は瞑想状態、又は非瞑想状態中に個人の心理学的及び/又は生理学的状態を評価する、患者に適用される統合センサ取り付け(ISA)であって、単一の可撓性基板に統合されたセンサを備える統合センサ取り付けに関し、センサは、催眠、記憶消失、痛覚欠如、不動性、不安緩解、及びバイタルサインの変化に当てはまる2つ以上2つ以上の生理学的パラメータ群を追跡する手段として、少なくとも1つの電気生理学的誘発又は連続脳波(EEG)監視プロセスと、咬筋プロセス及び/又は耳介後部プロセスを含む、EEG信号プロセスから分離された少なくとも1つの筋電計測(EMG)監視プロセスと、統合バイタルサイン監視プロセスの提供とを含む。

30

#### 【0143】

##### クレームシリーズ3：前置増幅器装置

特許請求の範囲の項に列挙される診断装置クレームの第3のシリーズは、多次元的な(パラメータは2つ以上の催眠機能、記憶消失機能、痛覚欠如機能、不動機能、不安緩解機能を含む)処理、測定を可能にする前記「患者に適用される」ISA装置と、関連するシステム表示機能との相互接続を提供するように設計された小型の患者インタフェース装置(モジュール)に関する。(すなわち、ISAと処理ユニットとの電子インタフェースモジュールの装置クレーム)。

40

#### 【0144】

##### クレームシリーズ4：前置増幅器方法

特許請求の範囲の項に列挙される診断方法クレームの第4のシリーズは、適応可能な入力電気外科フィルタリングプロセスと、電極接続、信号品質、及びシステムのユーザが電極取り付け、又はセンサ取り付け、又は患者上部への取り付けシステム等に注意する必要性(圧力再ゲル化及び/又は再摩耗圧力パッドの起動、最適な信号監視のための電極の直接移動及び/又は電極への圧力等であるが、これらに限定されない)を直観的に通知する近接LED又は他の表示インジケータのオンライン検出の相互リンクを可能にするプロセスとを含む患者前置増幅器信号処理方法に関する(適応可能な入力電気外科入力フィルタ等の特別な前置増幅器方法を含む)。

50

## 【 0 1 4 5 】

クレームシリーズ 5 : E R 階層 / 多次元心理学的及び生理学的監視装置

特許請求の範囲の項に列挙される診断装置クレームの第 5 のシリーズは、複合 A E P 信号を、低レベル A B R 感覚反応、蝸牛及び聴覚神経を通して大脳皮質への刺激の到達を表す N 1 マーカー ( N 1 の存在等 )、求心性神経反応 ( N 1 効果等 )、不応性期間 ( 刺激間隔 : I S I ) の増大に対応する高い N 1 - P 2 振幅、深い覚醒に伴う M L A E P 振幅 - 潜時変化、術中想起中に関係する長期記憶の固定を示す高次覚醒状態を示す処理随伴電位 ( P C P ) までを表す異なる機能情報チャンネルに分解するように設計された部分を含む階層誘発反応解析システムに関する。

## 【 0 1 4 6 】

麻酔中に誘発される神経生理学的反応及び / 又は意識深度、沈静、又は他の活動は、基本的な非線形シナプスの活動から生成される 1 組の信号から生じる。しかし、結果として生成されるこれらの神経生理学的反応はまとめられ、そして、心理学的及び生理学的な発生源に従って分離されるが、主に全体的又は鈍く対処されてきた。

## 【 0 1 4 7 】

例えば、術中覚醒及び関連する心的外傷後ストレス障害想起等の麻酔の有害な後遺症は、トラウマの場合に小さな安全マージンでの展開が危険すぎる場合、心臓機能又は呼吸機能が既にストレスを受けている場合に麻酔を投与できないことと共に、主要なリスクであり続けている。

## 【 0 1 4 8 】

したがって、本発明は、ユーザが、安全な医療処置及び精神的又は生理学的に安定させる治療の展開に適用可能な感覚、中枢神経、及び他の末梢及びバイタルサイン系内の変化に関連する本質的な事象及び状況を追跡できるように、個人の生理学的及び心理学的パラメータを監視することにより、そのような制限を解消するように設計される。特に、A & C D の従来からの離散し統合されない測定は、A & C D の監視に適用可能な、独立するが、同時に相関が統合されたより特定のなマーカー及び測定を用いて向上した。

## 【 0 1 4 9 】

特許請求の範囲の項に列挙される診断装置クレームのシリーズは、複合 A E P 信号を、低レベル A B R 感覚反応、蝸牛及び聴覚神経を通して大脳皮質への刺激の到達を表す N 1 マーカー ( N 1 の存在等 )、求心性神経反応 ( N 1 効果等 )、不応性期間 ( 刺激間隔 : I S I ) の増大に対応する高い N 1 - P 2 振幅、深い覚醒に伴う M L A E P 振幅 - 潜時変化、術中想起中に関係する長期記憶の固定を示す高次覚醒状態を示す処理随伴電位 ( P C P ) までを表す異なる機能情報チャンネルに分解するように設計された部分を含む階層誘発反応解析システムに関する。

## 【 0 1 5 0 】

麻酔中に誘発される神経生理学的反応及び / 又は意識深度、沈静、又は他の活動は、基本的な非線形シナプスの活動から生成される 1 組の信号から生じる。しかし、結果として生成されるこれらの神経生理学的反応はまとめられ、そして、心理学的及び生理学的な発生源に従って分離されるが、主に全体的又は鈍く対処されてきた。

## 【 0 1 5 1 】

例えば、術中覚醒及び関連する心的外傷後ストレス障害想起等の麻酔の有害な後遺症は、トラウマの場合に小さな安全マージンでの展開が危険すぎる場合、心臓機能又は呼吸機能が既にストレスを受けている場合に麻酔を投与できないことと共に、主要なリスクであり続けている。

## 【 0 1 5 2 】

したがって、本発明は、ユーザが、安全な医療処置及び精神的又は生理学的に安定させる治療の展開に適用可能な感覚、中枢神経、及び他の末梢及びバイタルサイン系内の変化に関連する本質的な事象及び状況を追跡できるように、個人の生理学的及び心理学的パラメータを監視することにより、そのような制限を解消するように設計される。特に、A & C D の従来からの離散し統合されない測定は、A & C D の監視に適用可能な、独立するが、同

10

20

30

40

50

時に相関が統合されたより特定のなマーカー及び測定を用いて向上した。

【0153】

特許請求の範囲に列挙される診断方法クレームの第11のシリーズは、複合AEP信号を、低レベルABR感覚反応、蝸牛及び聴覚神経を通して大脳皮質への刺激の到達を表すN1マーカー（N1の存在等）、求心性神経反応（N1効果等）、不応性期間（刺激間隔：ISI）の増大に対応する高いN1-P2振幅、深い覚醒に伴うMLAEP振幅-潜時変化、術中想起中に関係する長期記憶の固定を示す高次覚醒状態を示す処理随伴電位（PCP）までを表す異なる機能情報チャンネルに分解するように設計された階層誘発反応解析プロセス（上記装置クレームシリーズの文脈の中で読まれる）に関する。

【0154】

クレームシリーズ6：ER階層/多次元心理学的及び生理学的監視方法

特許請求の範囲の項に列挙される診断方法クレームの第6のシリーズは、複合AEP信号を、低レベルABR感覚反応、蝸牛及び聴覚神経を通して大脳皮質への刺激の到達を表すN1マーカー（N1の存在等）、求心性神経反応（N1効果等）、不応性期間（刺激間隔：ISI）の増大に対応する高いN1-P2振幅、深い覚醒に伴うMLAEP振幅-潜時変化、術中想起中に関係する長期記憶の固定を示す高次覚醒状態を示す処理随伴電位（PCP）までを表す異なる機能情報チャンネルに分解するように設計された階層誘発反応解析プロセス（上記装置クレームシリーズの文脈の中で読まれる）に関する。

【0155】

クレームシリーズ7：環境雑音検知及び相殺（ENS&C）の生物学的監視装置

タイトル：環境雑音検知及び相殺（ENS&C）システム

本明細書に列挙されるクレームの第6のシリーズは、雑音検知入力及び/又は他の信号入力を組み込んだ環境雑音検知及び相殺（ENS&C）システムに関し、それにより、生物学的監視環境内の不要な雑音を検知又は監視し、そして、不要な雑音を関心のある信号から相殺するように処理することができる。

【0156】

クレームシリーズ8：環境雑音検知及び相殺（ENS&C）の生物学的監視システム方法要約：

クレームシリーズ9：スペクトル刺激検証システム装置

クレームシリーズ10：スペクトル刺激検証方法

クレームシリーズ11：スペクトル雑音及び歪み追跡及び動的リンク信号処理装置

クレームシリーズ12：スペクトル雑音及び歪み追跡及び動的リンク信号処理方法

【0157】

クレームシリーズ13：適応可能な開口取得システム装置

タイトル：適応可能な取得開口（AAA）システム

クレームの第13のシリーズは、自動、手動、又はコンピュータ支援のデータ取得サンプリング及びホールド開口調整により、不要な環境雑音又は外部システム雑音を最小にすることが可能な適応可能な取得開口（AAA）生物学的監視装置を取り扱う。特に、サンプリング及びホールド開口窓は、入力信号を周期性雑音ピーク間でサンプリングしホールドするように同期され位置決めされた連続する時点で入力信号が捕捉されるように調整することができる。その結果、AAAシステムは、開口窓を不要な周期性外部雑音ピークの間挟み、関心のある信号内の対応する干渉の影響を最小にすることができる。

【0158】

クレームシリーズ14：適応可能な開口取得方法

クレームシリーズ15：先版のISA特許クレーム群：A&CD生物学的覚醒監視システム装置

クレームシリーズ16：先版のISA特許クレーム群：A&CD生物学的覚醒監視システム装置

先のクレーム版の特許クレーム群3：術中想起の受けにくさの測定。本クレームは、ER階層/多次元心理学的及び生理学的監視装置クレーム群を含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 5 9 】

クレームシリーズ 17 : 生物学的監視システム組み合わせ解析方法

特許請求の範囲の項に列挙される診断方法クレームの第 17 のシリーズは、多次元（パラメータは 2 つ以上の催眠機能、記憶消失機能、痛覚欠如機能、不動機能、不安緩解機能を含む）処理（計算アルゴリズム）機能及び表示（未処理データ及び導出される様々なインデックス）機能に対応する個々の測定値及び組み合わせられた測定値を抽出する手段の処理組み込みに関連する方法に関する。

## 【 0 1 6 0 】

クレームシリーズ 18 : 先版（A & O C & O D 監視システム組み合わせ解析）

クレームシリーズ 19 : 先版（A & O C & O D 監視及び薬剤投与装置）

10

特許請求の範囲の項に列挙される薬剤投与装置クレームの第 19 のシリーズは、診断監視機能、処理（計算アルゴリズム）機能、及び表示（未処理データ及び導出される様々なインデックス）機能を含む前記「装置」クレーム、「診断方法」クレーム、及び「診断設計」クレームから導出される多次元（パラメータは 2 つ以上の催眠機能、記憶消失機能、痛覚欠如機能、不動機能、不安緩解機能を含む）パラメータに対応する投与薬剤化合物の最適な組み合わせをオンラインで決定することに関連する装置に関する。（すなわち、麻酔化合物（催眠機能、記憶消失機能、痛覚欠如機能、不動機能、不安緩解機能を含む A & C D 効果に關与する麻酔化合物）の混合及び投与速度に寄与する手段としての、記載される I S A 装置、I S A 設計、患者インタフェース装置、患者インタフェース方法、及び/又は A & C D 監視方法のうちの任意の展開に対応する薬剤投与バイオフィードバックシステムの装置クレーム）。

20

## 【 0 1 6 1 】

クレームシリーズ 20 : 先版（A & O C & O D 監視及び薬剤投与方法）

特許請求の範囲の項に列挙される薬剤投与方法クレームの第 20 のシリーズは、診断監視機能、処理（計算アルゴリズム）機能、及び表示（未処理データ及び導出される様々なインデックス）機能を含む前記「装置」クレーム、「診断方法」クレーム、及び「診断設計」クレームから導出される多次元（パラメータは 2 つ以上の催眠機能、記憶消失機能、痛覚欠如機能、不動機能、不安緩解機能を含む）パラメータに対応する投与薬剤化合物の最適な組み合わせをオンラインで決定することに関連する方法に関する。（すなわち、麻酔化合物（催眠機能、記憶消失機能、痛覚欠如機能、不動機能、不安緩解機能を含む A & C D 効果に關与する麻酔化合物）の混合及び投与速度に寄与する手段としての、記載される I S A 装置、I S A 設計、患者インタフェース装置、患者インタフェース方法、及び/又は A & C D 監視方法のうちの任意の展開に対応する薬剤投与バイオフィードバックシステムの装置クレーム）。

30

## 【 0 1 6 2 】

クレームシリーズ 21 : 前方化若しくは前頭葉の活動と後頭葉の活動との差及び/又は脳活動の対応する変化若しくはシフトのための神経源推定（NSE）A & C D 監視装置

- 前葉及び後葉

麻酔及び認知症

認知症等の神経疾患は、特に、高齢者の人口並びにこれらの疾患の対応する罹患率及び深刻さが増大するにつれて、麻酔医の間でますます大きくなりつつある問題を呈している。そのような疾患の副次的な悪影響としては、認知解離、（14）、又は神経の凝集低減、及び前方化（26、26）等の影響が挙げられる。そして、そのような変化は、E E G スペクトル組成の神経局所、時間順のシフト、及びより一般的な変化を生じさせる。

40

## 【 0 1 6 3 】

P S I の計算は、左右領域間の整合性と併せて、脳の前方と後方との関係から、E E G パワー情報、周波数情報、及び位相情報を組み込む。

## 【 0 1 6 4 】

P a が、側頭上部の聴覚皮質での活動に相関することが示されたが（神経磁気記録）、その一方で、前方 - 後方面は P a 波形形態の変化に寄与する。

50

・別の研究では、左右半球のEEG監視の位置合わせが、2台のCSMシステムを使用して記録された。麻酔中の前方化の報告にも拘わらず、強いEEG相関が左右の脳半球で見られた。他の報告書では、切開に対する自律的又は体の反応の不良なCSI予測が示された。

#### 【0165】

認知、睡眠、及び目覚め中に発生することが分かっているEEG大脳左右分化の変化が、25人の手術で麻酔された患者を通してAnderson及びJakobssonにより調べられた(2006)(n=584)。研究者は、2台のCSIモニタを使用して脳波を記録し、各モニタは、左側及び右側のEEG電極位置合わせを同時に同時に記録するように構成された。睡眠中の脳左右分化の報告書(4、13、17、20)とは対照的に、研究者は、左右の半球の位置合わせされたEEGペア(1)の間で非常に高い相関を発見した。

10

#### 【0166】

特許請求の範囲の項による議事項に列挙される薬剤投与装置の第21のシリーズは、麻酔又は鎮静の投薬なし又は投薬ありの状態に対応する心理学的及び生理学的状態に対応する被験者の遷移的(二相性又はスイッチのような)若しくは漸進的な変化、特に、神経源位置特定の変化又は差(半球の/左右分化、又は前頭領域若しくは後頭領域間の変化、これらの領域に関連する活動の方向的シフトに適用可能な変化を特定し、且つ/又は監視する装置又は方法に関する。特に、NSE装置又は方法は、半球/後方分化の差又は脳活動のシフトを2つという少数のEEG電極(2つの前前葉監視電極等)を使用して、又は前頭から後頭への差(この逆も同様)又は方向シフト脳活動を1つという少数の追加の電極(例えば、2つの左右の前頭電極を含めて合計で3つの電極を使用して可能にする。このNSEシステムは、この性質の脳変化の監視を他の情報と組み合わせて、麻酔、鎮静、又は投薬なしの挙動評価中に患者の感覚状態を特定するのに役立つ日常的な外来又は臨床的な用途に適用することができる。

20

#### 【0167】

クレームシリーズ22: 前方化又は前葉活動と後葉活動の差及び脳活動の対応する変化又はシフトを監視する神経源推定(NSE)A&CD監視方法

クレームシリーズ35: 基本的な生理学的及び認知/心理学的メカニズムに従って、鎮静、痛み、及び/又は麻酔の監視に適用可能な独立及び特別な場合の相互に関連する1組の信号を本質的なバイオマーカー情報チャンネルに分離可能な構造化された階層システム

30

それにより、SPAの目標は、

1. 催眠、
2. 記憶消失、
3. 痛覚欠如、
4. 不動性、
5. 鎮静、及び
6. 安全で安定した生理学的機能及び認知機能

を含む(しかし、これらに限定されない)。

#### 【0168】

それにより、基本的なSPA生理学的及び認知的/心理学的メカニズムは、

1. 催眠: 中枢神経系(CNS)、認知機能、心理学的機能、
2. 記憶消失: 自律神経系、中枢統合(主に学習、記憶、及び脳機能の生じ得る左右差)、内分泌制御メカニズム、副腎(エピネフリン/別名アドレナリン等のホルモンは、ストレス及び関連する記憶の固定中に関係するホルモン及び神経伝達物質である)を含む他の生理学的制御系。
3. 痛覚欠如: 中枢神経系(CNS)、末梢神経系、
4. 不動性: 末梢神経系、運動系、筋肉系、
5. 鎮静: 感覚系、
6. 安全で安定した生理学的機能及び認知機能: 統合臓器機能(大半のSPA監視)は

40

50

、筋肉、心臓、循環、呼吸、肺循環、ガス交換、及び呼吸の制御、体温の調整を含む、を含む（しかし、これらに限定されない）。

【0169】

それにより、SPA監視バイオマーカーは、

- 1．催眠：誘発電位（EP）信号及び連続EEG信号、
  - 2．記憶消失：高いバイタルサイン測定値及び術中想起記憶固定のリスクを特徴とする、ホルモン及び神経伝達物質の放出を示すバイタルサイン信号と併せた誘発及び連続EEG信号、
  - 3．痛覚欠如：中枢神経系（脊椎又は脳）に達する神経インパルスに起因するEP及び/又は連続EEGの漸次的又は瞬時的な変化を特徴とすることができ、
  - 4．不動性：筋肉の緊張又は活動の変化に起因するPAMR及び/又は連続EMGの漸次的又は瞬時的な変化を特徴とすることができ、
  - 5．鎮静：基準値からのバイタルサイン及び他の生理学的測定値の漸進的又は瞬時的な上昇を特徴とすることができ、
  - 6．安全で安定した生理学的機能及び認知機能：バイタルサイン、生理学的認知測定値の安全な動作モードを特徴とすることができ、
- を含む（しかし、これらに限定されない）。

10

【0170】

それにより、特別な場合のSPA監視バイオマーカーの相互関連は、

- 1．高いバイタルサイン及び/又は他の生理学的測定値が付随する催眠：これは、術中覚醒が付随する薬剤により誘発される筋肉麻痺中の誤った催眠解釈の場合であり得、
  - 2．高い可動性の測定値が付随する催眠：これは、術中覚醒中の誤った催眠解釈の場合であり得、
  - 3．バイタルサインの漸進的若しくは瞬時的な変化又は神経インパルスが脊髄又は脳に到達し、神経細胞によるそれ以上の痛覚信号の放出を回避するホルモン及び神経伝達物質（別名アドレナリン又はエピネフリン）の対応する放出を表すが、術中想起に関係するバイタルサインの変化（心拍数の増大、血管の収縮、気道の拡張、及び交感神経系への術中覚醒の闘争・逃走動因の他の症状等）及び永久的な記憶（記憶の固定）の焼き付きにも寄与する他の生理学的変化が付随する皮質又は皮質下覚醒、
  - 4．電気外科プロセス、縫合、及び他の外科刺激に関連する痛覚（侵害刺激をコード化し処理する神経プロセス）を表す漸進的又は瞬時的な脳信号覚醒又は他の変更の監視、
  - 5．これらの刺激事象と、評価中の個人の結果として生じる生理学的又は認知的状態の変化との時間的整合の関連付けによる、電気外科プロセス、縫合、及び他の外科刺激に関連する痛覚（侵害刺激をコード化し処理する神経プロセス）を表す漸進的又は瞬時的な脳信号覚醒又は他の変更の監視、
  - 6．EEG信号の変化を、痛み反応を表すEMGの漸進的又は瞬時的な変化に関連付けることによる、電気外科プロセス、縫合、及び他の外科刺激に関連する痛覚（侵害刺激のコード化し処理する神経プロセス）を表す漸進的又は瞬時的な脳信号覚醒又は他の変更の監視、
- を含む（しかし、これらに限定されない）。

20

30

40

【 図 1 】

図1～図17並びに表1及び表2は、本発明の好ましい実施形態を説明する

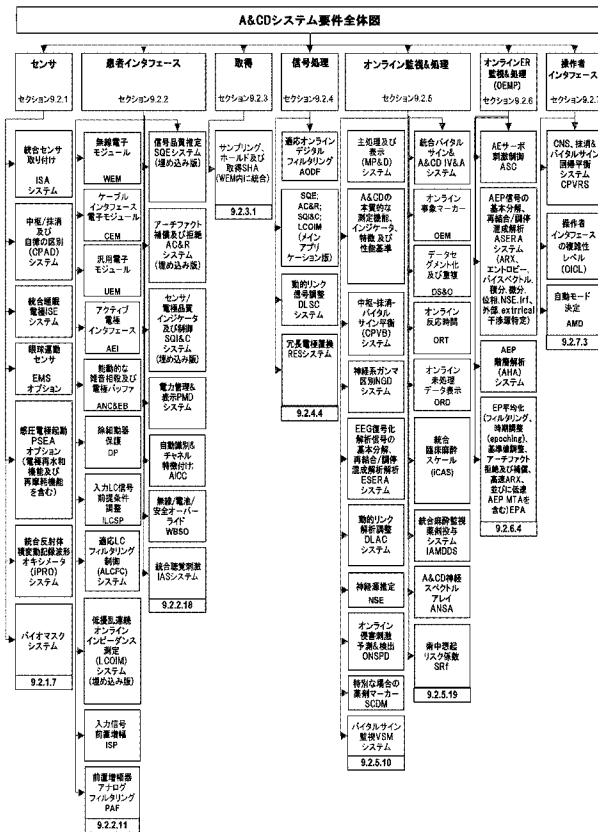


図1 主クレーム群の番号を有するA&CDシステムクレーム構造全体図マップ

【 図 2 】

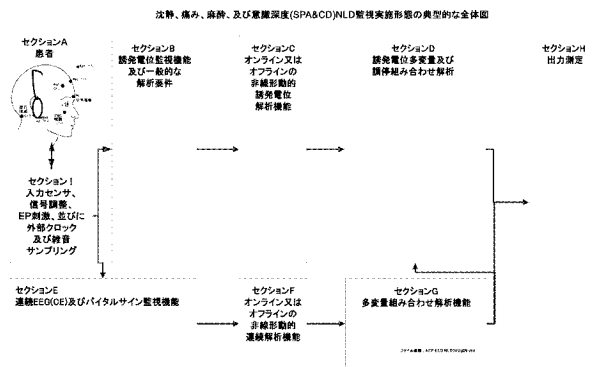


図2 誘発及び連続非線形動的生物学的的信号解析を組み込んだ沈静、痛み、麻酔、及び意識深度監視システム実施形態のA&CDシステムの最上位レベルの全体図

FIGURES 1 TO 17 AND TABLES 1 AND 2 DESCRIBE THE INVENTIONS PREFERRED EMBODIMENTS HEREIN:

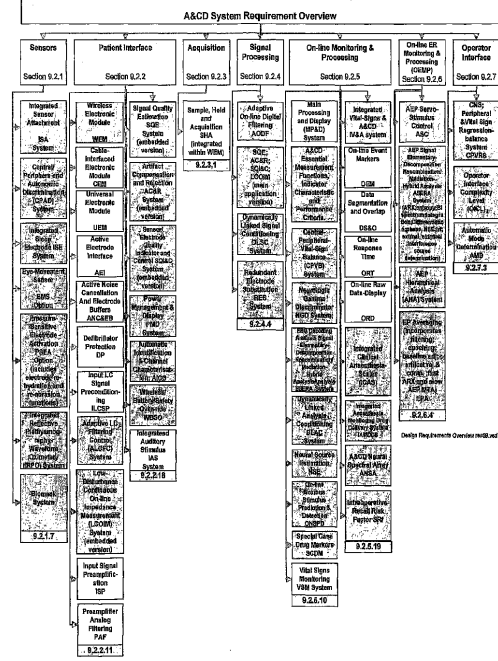


Figure 1 A&CD system claim structure overview map with numbering of main claim groups.

【 図 3 】

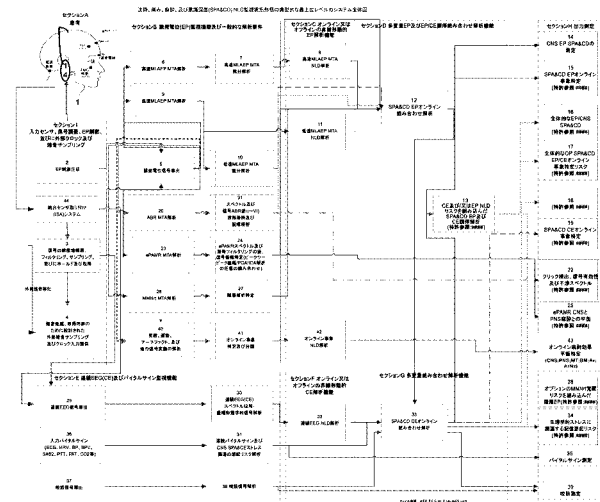


図3 主クレーム群を組み込んだ典型的な沈静/痛み/麻酔及び意識深度 (SPA&CD)NLD監視実施形態の流れ図システム



【 図 9 】

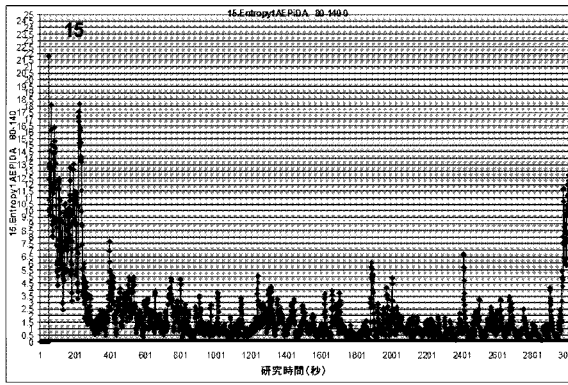


図9 研究時間(秒)をx軸にし、AEP NLD麻酔深度インジケータ値をy軸に示す、麻酔された手術患者データ記録からプロットされた15編引arX AEP平均

【 図 10 】

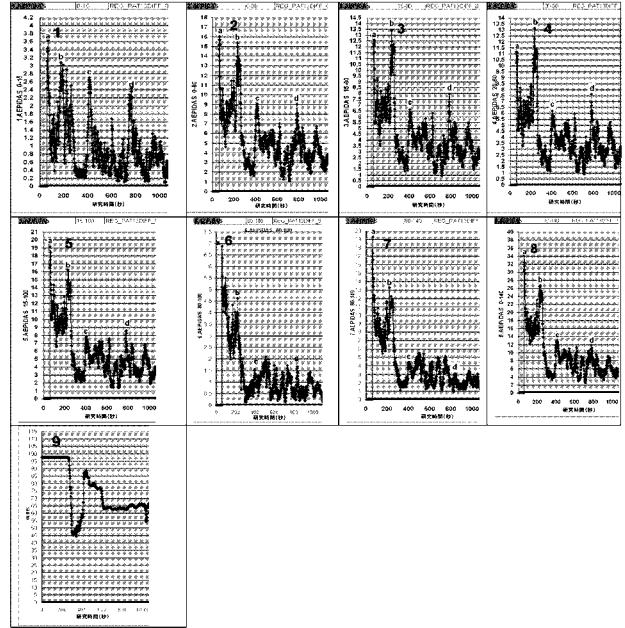


図10 [a]~[d]で示されたデータピークの患者13のAEPIDAS潜時依存検出  
これらの一連のグラフは、BIS™出力(グラフ9)及び8つのAEPIDAS潜時分散に対応する異なるA&CDデータ軌跡分散を示す

【 図 11 】

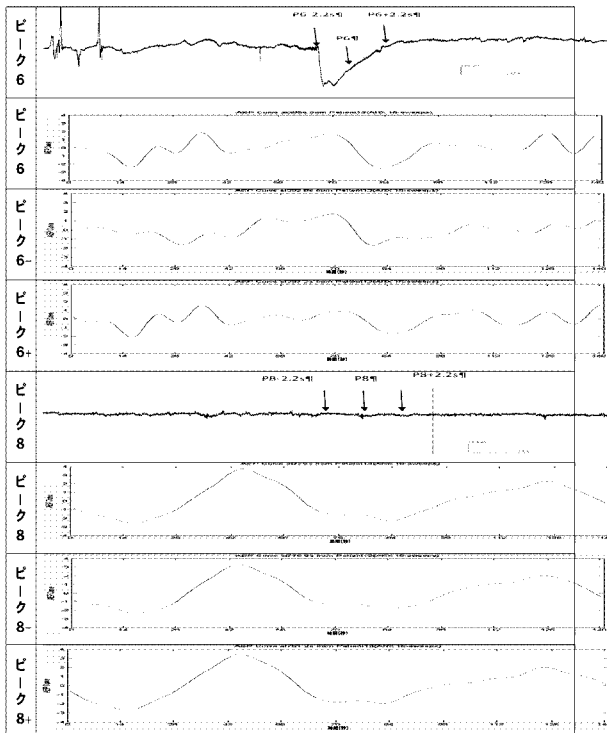


図11 潜時間隔依存(LID)解析及びオンライン事象区別特性

データトレースは、患者13のEEG及び arX15 編引AEPピーク6(395秒)及びピーク8(779秒)を示す。データトレースは、降順で示される(上から)EEGピーク6(395秒)、AEPピーク6(395秒)、AEP6-(392.8秒)、AEP6+(397.2秒)、EEGピーク8(779秒)、AEPピーク8(779秒)、AEP8-(776.8秒)、及びAEP8+(781.2秒)

【 図 12 】

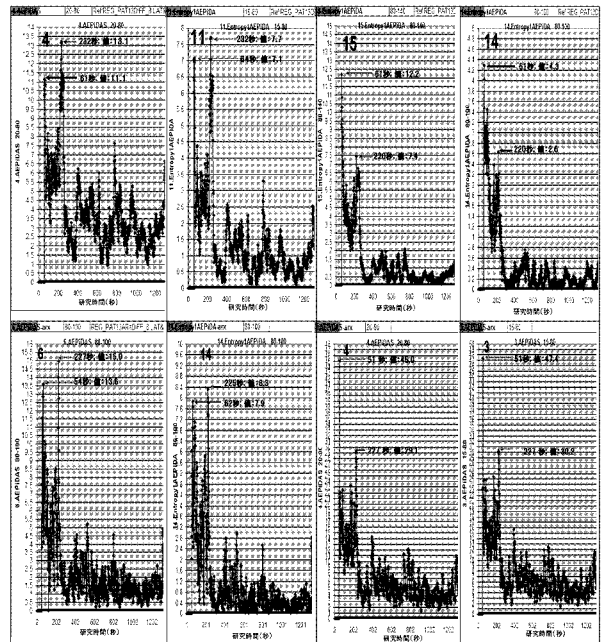


図12 CNS、PNS、MT、BM、Ar、ArNx、眼球運動、EMG侵入、又はバースト事象の区別及び分類の任意の組み合わせのオンラインでの事象の区別及び編引き

【 図 1 3 】

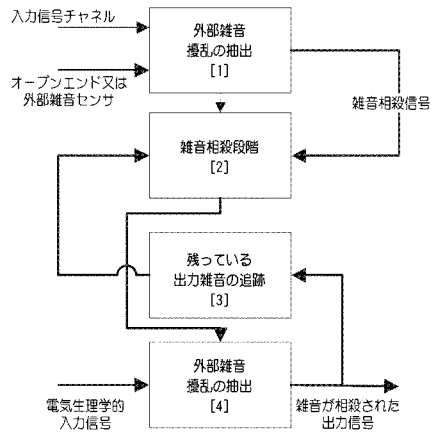
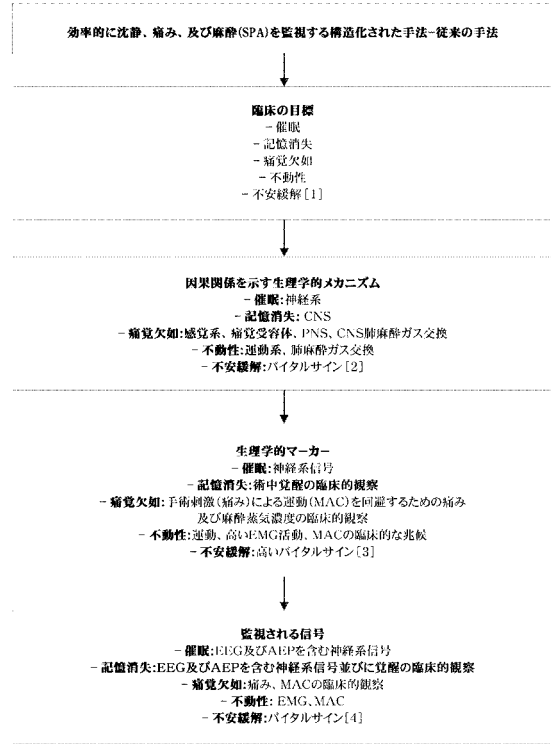


図13 外部雑音の検知及び相殺

【 図 1 4 】

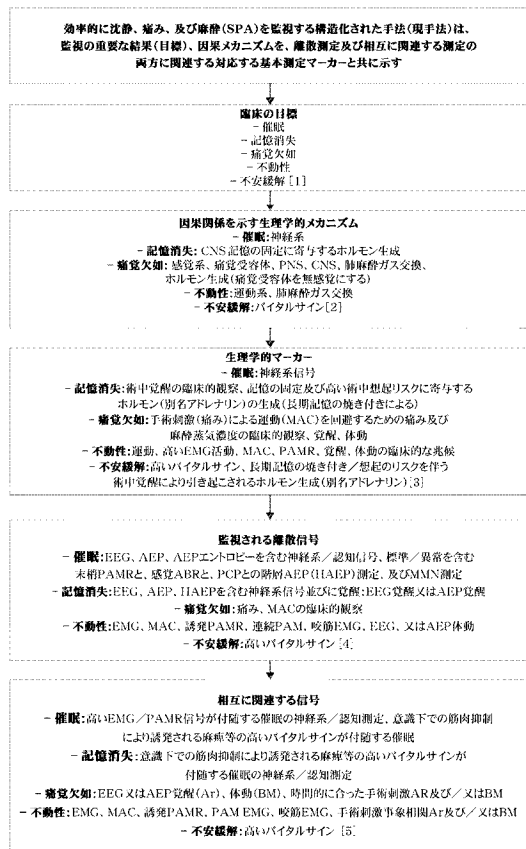


略語: 中枢神経系: CNS、末梢神経系: PNS、EEG: 脳波記録、AEP: 聴覚、EMG: 筋電図検査、誘発電位、PAMR: 耳介後部筋内圧、MAC: 最小肺麻酔量

参照: STRUCTURED APPROACH TO SEDATION, PAIN, AND ANAESTHESIA MONITORING DATA-GOLD

図14 効率的に沈静、痛み、及び麻酔(SPA)を監視する構造化された手法 - 従来の手法

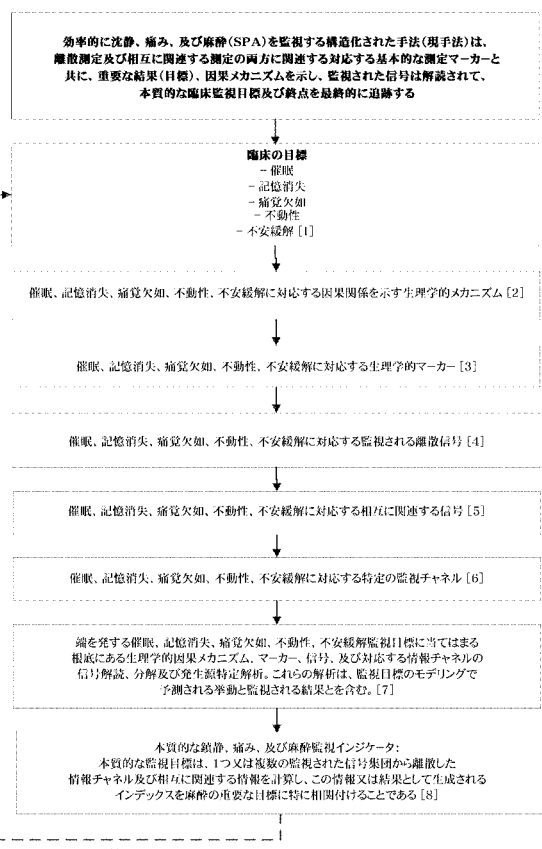
【 図 1 5 】



参照: STRUCTURED APPROACH TO SEDATION, PAIN, AND ANAESTHESIA MONITORING DATA-GOLD

図15 効率的に沈静、痛み、及び麻酔(SPA)を監視する構造化された手法-従来の手法

【 図 1 6 】



参照: STRUCTURED APPROACH TO SEDATION, PAIN, AND ANAESTHESIA MONITORING DATA-GOLD

図16 効率的に沈静、痛み、及び麻酔(SPA)を監視する構造化された手法(現手法)

【 図 17 】

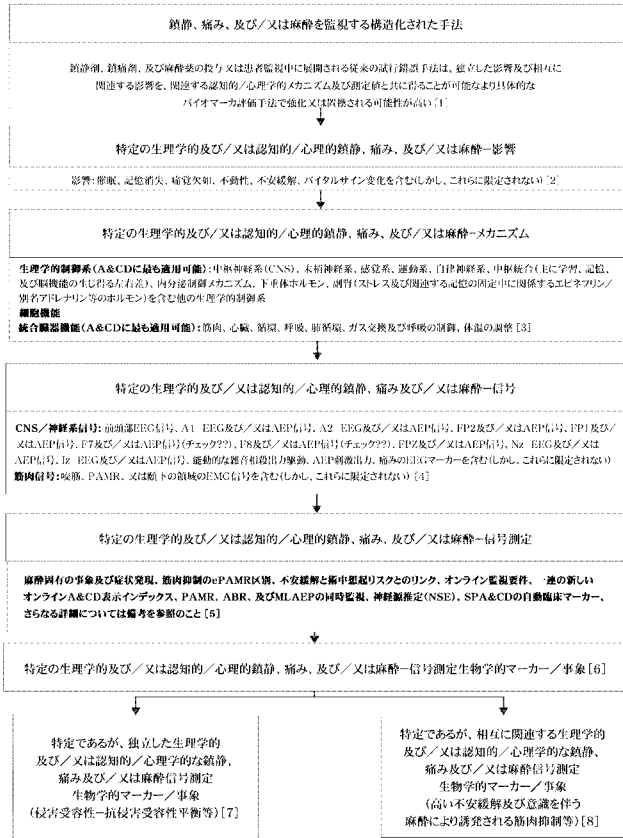


図17 沈静、痛み、及び/又は麻酔を監視する構造化された手法

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/AU2010/001050</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int. Cl. <b>A61B 5/04 (2006.01) A61B 5/05 (2006.01) Int. Cl. A61B 5/0205 (2006.01)</b> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
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 practicable, search terms used) WPI EPODOC: A61B A61N system chip integrate asic fpga module enclose house case single face forehead facial head skull cranium vital oximet master postauric pam cognition anxi sentient aware awake neurological alert anaesthe conscious sedate attention responsive vigi agitate fatigue sleep psych		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/0183605 A1 (DEVLIN et al) 5 December 2002 Paragraphs 0002, 0015, 0046 to 0065, figures 16 and 17	1-3, 7-96, 99, 100, 103-117, 121-126
X	US 2007/0179552 A1 (DENNIS et al) 2 August 2007 Paragraphs 0035 to 0039, 0062, figure 10	1, 3, 11, 12, 18, 29, 30, 54-62, 64, 65, 68, 69, 74, 103, 104, 121-126
X	WO 2009/033181 A1 (EMSENSE CORPORATION) 12 March 2009 Figures 1, 6, 7 and 13, paragraphs 34, 51, 81, 82, 94, 161 to 167	1-3, 7-96, 99, 100, 103-117, 121-126
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance      "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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date      "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 "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)      "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 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means      "&" document member of the same patent family "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 14 December 2010		Date of mailing of the international search report <b>20 DEC 2010</b>
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaaustralia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999		Authorized officer <b>MATTHEW FORWARD</b> AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No : +61 2 6283 2606

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/AU2010/001050

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: **127 to 681**  
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:  
  

**The claim set is considered to fail Article 6 of the PCT as not being concise and consequently not clear because the subject matter of the application is defined in an unreasonable number of claims (see Rule 6.1(a) of the PCT). The international search has been restricted to the first independent claim and appended claims.**
3.  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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**The entire claim set is considered to define a large number of different inventions both when the independent claims are considered and when claims dependent on the dependent claims are considered. The claims are considered to not comply with Rules 13.1 to 13.3 to such an extent that the number of inventions defined can be neither determined nor analysed with any meaning.**

**This International Search has been restricted to claims 1 to 126 with the further caveat that the documents cited are only indicative of the art.**

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  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.  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**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU2010/001050

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/077242 A1 (EXCELTECH LTD.) 3 July 2008 Paragraphs 0031 to 0037, 0048 to 0061, 00102 to 00109, 00123 to 00127, figures 1, 6, 7 and 9	1-3, 7-96, 99, 100, 103-117, 121-126
P, X	US 2010/0041965 A1 (KUNG et al) 18 February 2010 Paragraphs 0032 to 0067, figures 1 and 2	1, 11, 12, 14- 27, 29, 30, 33- 42, 44-48, 54- 69, 71-96, 99, 121-126
A	US 2004/0220498 A1 (GUANN-PYNG et al) 4 November 2004 Paragraphs 0003 and 0054	1
A	US 2008/0214902 A1 (LEE et al) 4 September 2008 Paragraphs 0031 to 0033, figure 1	1
A	US 2009/0240131 A1 (LU et al) 24 September 2009 Abstract	1
P, A	KP 10-2010-0089054 A1 (UMEDIX INC.) 11 August 2010 Figure 1	1
P, A	US 2009/0227853 A1 (WIJESIRIWARDANA) 10 September 2009 Figures	1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.  
**PCT/AU2010/001050**

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member					
US	2002183605	AU	49082/97	CA	2268483	EP	0951233
		EP	1350462	JP	2007307398	JP	2010046502
		US	6032064	US	6394953	US	6654626
		WO	9816152				
US	2007179552	EP	1986732	US	7627376	US	2010137936
		WO	2007090023				
WO	2009033181	CN	101848669	EP	2135371	EP	2190347
		EP	2208346	US	2008214902	US	2008222670
		US	2009070798	US	2009088610	US	2009253996
		WO	2008108800	WO	2009033187		
WO	2008077242	CA	2507690	CA	2507789	CA	2507791
		CA	2547371	CA	2652593	US	2005261602
		US	7283866	US	2005268916	US	7575005
		US	2005261559	US	2006258930	US	2007163106
		US	2007208269	US	2008154111	US	2009088608
		US	2009105577	WO	2007134437		
US	2010041965	NONE					
US	2004220498	NONE					
US	2009240131	NONE					
KP	020100089054/1						
US	2009227853	NONE					
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.							
END OF ANNEX							

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

专利名称(译)	意识深度(A&CD)的监视装置		
公开(公告)号	<a href="#">JP2013501542A</a>	公开(公告)日	2013-01-17
申请号	JP2012524059	申请日	2010-08-13
[标]申请(专利权)人(译)	大卫伯顿		
申请(专利权)人(译)	伯顿, 大卫·		
[标]发明人	バートンデビッド		
发明人	バートン、デビッド		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/0484 A61B5/05		
CPC分类号	A61B5/0205 A61B5/02116 A61B5/02125 A61B5/02405 A61B5/08 A61B5/14542 A61B5/4029 A61B5/4047 A61B5/4064 A61B5/4088 A61B5/415 A61B5/4821 A61B5/4839 A61B5/7203 A61B5/7257 A61B5/7275 A61B5/0402 A61B5/04025 A61B5/0476 A61B5/0484 A61B5/0488 A61B5/0496 A61B5/7207 G16H50/30 A61B8/08		
FI分类号	A61B5/00.102.A A61B5/04.320.M A61B5/05.N		
F-TERM分类号	4C027/AA03 4C027/AA04 4C027/BB05 4C027/CC02 4C027/CC04 4C027/DD02 4C027/FF02 4C027/GG01 4C027/GG15 4C117/XA04 4C117/XB04 4C117/XE13 4C117/XE15 4C117/XE18 4C117/XE19 4C117/XE23 4C117/XE24 4C117/XE37 4C117/XE58		
代理人(译)	高久木村		
优先权	2009903805 2009-08-14 AU		
其他公开文献	JP5754054B2		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明结合了非线性动态 (NLD) 分析, 例如熵分析或其他复杂性分析, 以监测来自生物学受试者的连续或诱发的信号 (图2, A) (图2, E)。F) 方法和系统, 这样的系统包括: a) 由于对呈现给生物受试者的患者的刺激而引起的生物信号, 以及信号序列的时间或规律性或规律性。结合能够捕获各种变化的非线性分析方法 (图2, B, C), b) 诱发或连续的中枢神经系统或周围生理治疗机制的任何组合 (图2, D, G), b) 包括过程步骤的方法和系统, 所述过程步骤包括用于产生指示患者的麻醉深度, 意识深度 (A和CD), 镇静或睡眠/唤醒状态的水平的测量值 (图2H) 的装置。 [选择图]图2

FIGURES 1 TO 17 AND TABLES 1 AND 2 DESCRIBE THE INVENTIONS PRESENTED EMBODIMENTS HEREIN.

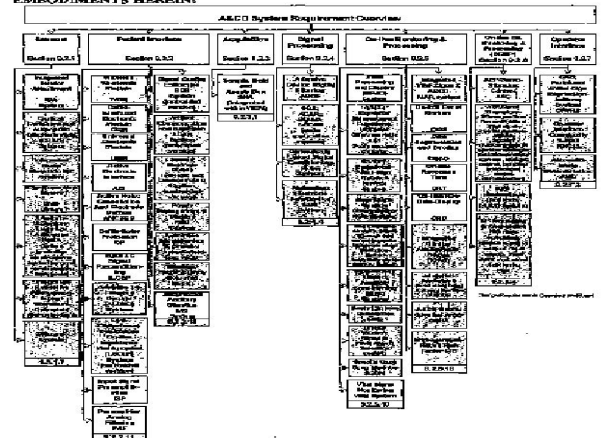


Figure 1. A&CD system data structure overview map with numbering of main data groups.