

(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2010-508065

(P2010-508065A)

(43) 公表日 平成22年3月18日(2010.3.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 B 5/00 (2006.01)</b>	A 6 1 B 5/00 1 0 2 D	4 C 1 1 7
<b>A 6 1 B 19/00 (2006.01)</b>	A 6 1 B 19/00 5 0 1	
	A 6 1 B 5/00 G	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁)

(21) 出願番号 特願2009-534573 (P2009-534573)  
 (86) (22) 出願日 平成19年9月20日 (2007. 9. 20)  
 (85) 翻訳文提出日 平成21年6月8日 (2009. 6. 8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/020425  
 (87) 国際公開番号 W02008/054580  
 (87) 国際公開日 平成20年5月8日 (2008. 5. 8)  
 (31) 優先権主張番号 11/554, 986  
 (32) 優先日 平成18年10月31日 (2006. 10. 31)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

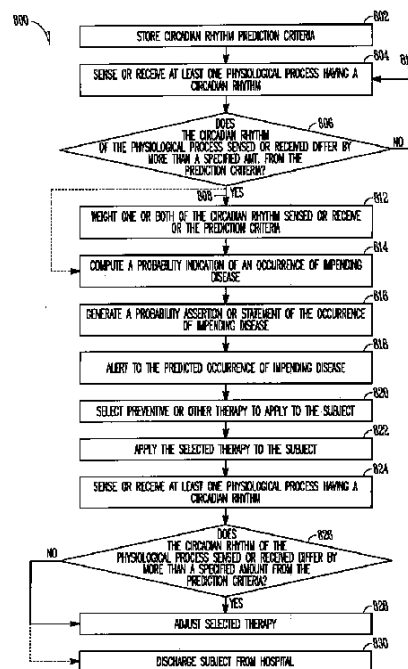
(71) 出願人 505003528  
 カーディアック ペースメイカーズ, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 5 5 1 1 2 - 5 7 9 8  
 ミネソタ, セントポール, ハムライン  
 アベニュー ノース 4 1 0 0  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 健康管理のための時間生物学的リズムの監視

(57) 【要約】

被験者の健康状態は、少なくとも1つの埋め込み可能な装置を使用して自動的に評価または予測される。種々の実施例において、健康状態は、その存在、不存在、または基礎変化が、切迫疾患に関連付けられる概日リズムを有する少なくとも1つの生理的過程に関する情報を感知または受信し、このようなリズムを基礎概日リズム予測基準と比較することによって判断される。概日リズム以外の時間生物学的リズムを使用してもよい。基礎予測基準は、被験者または無病の健康状態の被験者の集団のうちの1つ以上の過去の生理的過程観測を使用して得られてもよい。予測処理は、少なくとも1つの埋め込み可能な装置によって、またはそれと通信する外部装置によって実行されてもよい。例えば、予測された切迫心不全の結果を予防または最小限に抑えるために、健康状態に回答して療法を呼び出すためのシステムおよび方法についても説明される。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

1つ以上の時間生物学的リズム予測基準に関する情報を格納するように適合される予測基準モジュールと、

時間生物学的リズムを有する少なくとも1つの生理的過程に関する情報を感知または受信するように適合される生理的情報収集装置であって、該時間生物学的リズムの存在、不存在、または変化が統計的に病態と関連付けられる、生理的情報収集装置と、

該1つ以上の時間生物学的リズム予測基準を受信するために該予測基準モジュールに連結され、かつ、該少なくとも1つの生理的過程の該時間生物学的リズムを受信するために該生理的情報収集装置に連結される切迫病態予測モジュールであって、該1つ以上の時間生物学的リズム予測基準および該少なくとも1つの生理的過程の該時間生物学的リズムを使用して切迫疾患の発生を予測するように適合される、切迫病態予測モジュールと、

埋め込み可能な部分を含む、該予測基準モジュール、該生理的情報収集装置、または該切迫病態予測モジュールのうちの少なくとも1つとを備える、システム。

**【請求項 2】**

前記切迫病態予測モジュールは、特定の予測期間中における前記切迫疾患の発生を予測するように適合される、請求項1に記載のシステム。

**【請求項 3】**

前記少なくとも1つの生理的過程に関する前記情報は、埋め込み可能な装置またはセンサを少なくとも部分的に使用して、感知または受信される、請求項1または2に記載のシステム。

**【請求項 4】**

前記少なくとも1つの生理的過程は、体温、心拍数、心拍数変動、呼吸数、呼吸数変動、分時換気量、1回換気量、活動、血圧、姿勢、睡眠パターン、胸部インピーダンス、または少なくとも1つの心音のうちの1つ以上を含む、請求項1～3のいずれか1項に記載のシステム。

**【請求項 5】**

前記少なくとも1つの生理的過程の前記時間生物学的リズムに、関連した収集時間を提供するために、前記生理的情報収集装置に連結されるタイミング回路を備え、

該関連した収集時間は、前記切迫疾患の発生を予測するために、前記切迫病態予測モジュールによって使用される、請求項4に記載のシステム。

**【請求項 6】**

不整脈出現に関する情報を感知または受信するように適合される不整脈検出器を備え、該不整脈出現の時間は、前記切迫疾患の発生を予測するために、前記切迫病態予測モジュールに使用される、請求項1～5のいずれか1項に記載のシステム。

**【請求項 7】**

前記予測された切迫疾患の発生は、1つ以上の格納された重み係数を使用して計算され、各重み係数は、前記少なくとも1つの生理的過程のうちの異なるものの時間生物学的リズムに対応する、請求項1～6のいずれか1項に記載のシステム。

**【請求項 8】**

前記時間生物学的リズム予測基準は、無病状態の被験者からの1つ以上の過去の生理的過程観測を使用して得られる、請求項1～7のいずれか1項に記載のシステム。

**【請求項 9】**

前記予測された切迫疾患の発生を使用して、療法を調整または開始するように適合される療法制御モジュールを備える、請求項1～8のいずれか1項に記載のシステム。

**【請求項 10】**

1つ以上の薬物供給命令を受信するために、前記療法制御モジュールに連結される埋め込み可能な薬物ポンプを備える、請求項9に記載のシステム。

**【請求項 11】**

10

20

30

40

50

1つ以上の神経刺激供給命令を受信するために、前記療法制御モジュールに連結される神経刺激回路を備える、請求項9または10に記載のシステム。

【請求項12】

1つ以上の心刺激供給命令を受信するために、前記療法制御モジュールに連結される心室刺激回路または心房刺激回路のうち少なくとも1つを備える、請求項9～11のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項13】

時間生物学的リズムを有する少なくとも1つの生理的過程に関する情報を、埋め込み可能な装置において感知または受信することであって、該時間生物学的リズムの存在、不存在、または変化が統計的に病態と関連付けられる、ことと、

10

1つ以上の時間生物学的リズム予測基準を得ることと、

該少なくとも1つの生理的過程の該時間生物学的リズムを、該1つ以上の時間生物学的リズム予測基準と比較することと、

該比較を使用して、疾患の発生を予測すること、検出すること、または識別することのうち少なくとも1つと

を含む、方法。

【請求項14】

前記疾患の発生を予測することは、特定の予測期間中において発生する切迫疾患の発生を予測することを含む、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

20

前記少なくとも1つの生理的過程に関する前記情報を感知または受信することは、体温、心拍数、心拍数変動、呼吸数、呼吸数変動、分時換気量、1回換気量、活動、血圧、姿勢、睡眠パターン、胸部インピーダンス、または少なくとも1つの心音のうち少なくとも1つを感知または受信することを含む、請求項13または14に記載の方法。

【請求項16】

少なくとも1つの不整脈出現に関する情報を感知または受信することを含み、

前記疾患の発生を予測することは、該不整脈出現の時刻を使用することを含む、請求項13～15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項17】

前記予測、検出、または識別された疾患の発生を予防または最小限に抑えることを含む、請求項13～16のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項18】

前記予測、検出、または識別された疾患の発生を予防または最小限に抑えることは、前記少なくとも1つの生理的過程の前記時間生物学的リズムを使用して、薬物供給時間を判断することを含む、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記予測、検出、または識別された疾患の発生を予防または最小限に抑えることは、類似の療法前疾患状態の被験者からの1つ以上の過去の療法後時間生物学的リズム観測を使用して得られる被験者反応薬物供給時間を使用することを含む、請求項17に記載の方法。

40

【請求項20】

前記予測、検出、または識別された疾患の発生を予防または最小限に抑えるために取られる措置の有効性を監視することを含む、請求項17～19のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(優先権の主張)

本出願は、米国特許出願第11/554,986号(2006年10月31日出願)に基づく利益を主張するものであり、この出願はその全体を参考として本明細書に援用され

50

る。

【0002】

(発明の技術分野)

本特許文献は、概して、医療のシステムおよび方法に関する。より具体的には、本特許文献は、1つ以上の埋め込み可能な装置を使用する疾患および薬物の管理のための、概日リズム等の時間生物学的リズムの監視に関するがこれに限定されない。

【背景技術】

【0003】

心不全(「Heart Failure; HF」)は、被験者の心臓が必要な量の血液を被験者の他の器官に送り出すことができず、心臓の後方が鬱血する状態である。HFは、米国における主な死亡原因の1つであり、また、65歳を超える人口における生命の質の低下の主な原因である。現在、米国だけで約5百万人以上のHFに関する症例があり、そのうちの約百万人は、毎年入院している。65歳以上の被験者の人口が増加するにつれ(つまり、ベビーブームの世代が歳を取る中で)、HFによって、罹患率および死亡率の劇的な増加の恐れがあるととも、米国および他の国々における医療基金の損失の増大のおそれがある。

10

【0004】

HF被験者に関する多くの必要性のうちのいくつかは、病期の進行前に心不全代償不全を的確に予測、監視、および治療することである。心不全、および、より具体的には、心不全代償不全は、瀕死または少なくとも広範な入院介入の必要性を意味する。十分な警告により、薬物療法または電気刺激療法を含む段階を開始または調整して、このような進行したHF結果のいずれかからHF被験者を救うことができる。残念ながら、一般的なHF検出に関連する時間は、疾患過程において末期であるため、多くの場合、深刻な臨床的介入(例えば、入院)または死亡を予防することができない。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

被験者の健康状態は、少なくとも1つの埋め込み可能な装置を使用して自動的に評価または予測される。種々の実施例において、健康状態は、その存在、不存在、または基礎(baseline)変化が、切迫疾患に関連付けられる概日リズムを有する少なくとも1つの生理的過程に関する情報を、感知または受信し、そして、このようなリズムを基礎概日リズム予測基準と比較することによって判断される。概日リズム以外の時間生物学的リズムを使用してもよい。基礎予測基準は、被験者または無病健康状態の被験者の集団のうちの1つ以上の過去の生理的過程観測を使用して得られてもよい。予測処理は、少なくとも1つの埋め込み可能な装置によって、または埋め込み可能な装置と通信する外部装置によって実行されてもよい。例えば、予測された切迫心不全の結果を予防または最小限に抑えるために、健康状態に応答して療法を呼び出すためのシステムおよび方法についても説明される。

30

【0006】

実施例1において、システムは、1つ以上の時間生物学的リズム予測基準に関する情報を格納するように適合される予測基準モジュールと、その存在、不存在、または変化が統計的に病態に関連付けられる時間生物学的リズムを有する少なくとも1つの生理的過程に関する情報を、感知または受信するように適合される生理的情報収集装置と、1つ以上の時間生物学的リズム予測基準を受信するために予測基準モジュールに連結され、かつ少なくとも1つの生理的過程の時間生物学的リズムを受信するために、生理的情報収集装置に連結される切迫病態予測モジュールであって、1つ以上の時間生物学的リズム予測基準および少なくとも1つの生理的過程の時間生物学的リズムを使用して、切迫疾患の発生を予測するように適合される切迫病態予測モジュールと、埋め込み可能な部分を含む予測基準モジュール、生理的情報収集装置、または切迫病態予測モジュールのうちの少なくとも1つを備える。

40

50

## 【0007】

実施例2において、実施例1のシステムは、切迫病態予測モジュールが、特定の予測期間中に切迫疾患の発生を予測するように適合されるように選択によって構成される。

## 【0008】

実施例3において、実施例1～2のうちの少なくとも1つに関するシステムは、少なくとも1つの生理的過程に関する情報が、埋め込み可能な装置またはセンサを少なくとも部分的に使用して、感知または受信されるように選択によって構成される。

## 【0009】

実施例4において、実施例1～3のうちの少なくとも1つのシステムは、少なくとも1つの生理的過程は、体温、心拍数、心拍数変動、呼吸数、呼吸数変動、分時換気量、1回換気量、活動、血圧、姿勢、睡眠パターン、胸部インピーダンス、または少なくとも1つの心音のうちの1つ以上を含むように選択によって構成される。

10

## 【0010】

実施例5において、実施例4のシステムは、少なくとも1つの生理的過程の時間生物学的リズムに、関連した収集時間を提供するために、生理的情報収集装置に連結されるタイミング回路を選択によって備え、関連した収集時間は、切迫疾患の発生を予測するために、切迫病態予測モジュールによって使用される。

## 【0011】

実施例6において、実施例1～5のうちの少なくとも1つのシステムは、不整脈出現に関する情報を感知または受信するように適合される不整脈検出器を選択によって備え、不整脈出現の時間は、切迫疾患の発生を予測するために、切迫病態予測モジュールによって使用される。

20

## 【0012】

実施例7において、実施例1～6のうちの少なくとも1つのシステムは、切迫疾患に関して予測された発生が、1つ以上の格納された重み係数を使用して計算されるように選択によって構成され、各重み係数は、少なくとも1つの生理的過程の異なるものに関する時間生物学的リズムに対応する。

## 【0013】

実施例8において、実施例1～7のうちの少なくとも1つのシステムは、時間生物学的リズム予測基準が、無病状態の被験者からの1つ以上の過去の生理的過程観測を使用して得られるように選択によって構成される。

30

## 【0014】

実施例9において、実施例1～8のうちの少なくとも1つのシステムは、切迫疾患に関して予測された発生を使用して、療法を調整または開始するように適合される療法制御モジュールを選択によって備える。

## 【0015】

実施例10において、実施例9のシステムは、1つ以上の薬物供給命令を受信するために、療法制御モジュールに連結される埋め込み可能な薬物ポンプを選択によって備える。

## 【0016】

実施例11において、実施例9～10のうちの少なくとも1つのシステムは、1つ以上の神経刺激供給命令を受信するために、療法制御モジュールに連結される神経刺激回路を選択によって備える。

40

## 【0017】

実施例12において、実施例9～11のうちの少なくとも1つのシステムは、1つ以上の心刺激供給命令を受信するために、療法制御モジュールに連結される心室刺激回路または心房刺激回路のうちの少なくとも1つを選択によって備える。

## 【0018】

実施例13において、方法は、その存在、不存在、または変化が統計的に病態に関連付けられる時間生物学的リズムを有する少なくとも1つの生理的過程に関する情報を、埋め込み可能な装置において感知または受信するステップと、1つ以上の時間生物学的リズム

50

予測基準を得るステップと、少なくとも1つの生理的過程の時間生物学的リズムを、1つ以上の時間生物学的リズム予測基準と比較するステップと、比較を使用して、疾患の発生を予測するステップ、検出するステップ、または識別するステップのうちの少なくとも1つを含む。

【0019】

実施例14において、実施例13の方法は、疾患の発生を予測するステップが、特定の予測期間中に発生する切迫疾患の発生を予測するステップを含むように選択によって構成される。

【0020】

実施例15において、実施例13～14のうちの少なくとも1つの方法は、少なくとも1つの生理的過程に関する情報を感知または受信するステップが、体温、心拍数、心拍数変動、呼吸数、呼吸数変動、分時換気量、1回換気量、活動、血圧、姿勢、睡眠パターン、胸部インピーダンス、または少なくとも1つの心音のうちの少なくとも1つを感知または受信するステップを含むように選択によって構成される。

10

【0021】

実施例16において、実施例13～15のうちの少なくとも1つの方法は、少なくとも1つの不整脈出現に関する情報を感知または受信ステップを選択によって含み、疾患の出現を予測するステップは、不整脈出現の時刻を使用するステップを含む。

【0022】

実施例17において、実施例13～16のうちの少なくとも1つの方法は、予測、検出、または識別された疾患の発生を予防または最小限に抑えるステップを選択によって含む。

20

【0023】

実施例18において、実施例17の方法は、予測、検出、または識別された疾患の発生を予防または最小限に抑えるステップが、少なくとも1つの生理的過程の時間生物学的リズムを使用して、薬物供給時間を判断するステップを含むように選択によって構成される。

【0024】

実施例19において、実施例17～18のうちの少なくとも1つの方法は、予測、検出、または識別された疾患の発生を予防または最小限に抑えるステップが、類似の療法前疾患状態の被験者からの1つ以上の過去の療法後時間生物学的リズム観測を使用して得られた被験者反応薬物供給時間を使用するステップを含むように選択によって構成される。

30

【0025】

実施例20において、実施例17～19のうちのいずれかの方法は、予測、検出、または識別された疾患の発生を予防または最小限に抑えるように取られる措置の有効性を監視するステップを選択によって含む。

【0026】

有利には、本システムおよび本方法は、被験者の生理的過程に関連付けられる1つ以上の概日リズムを監視することによって、切迫心不全または他の病態の予測、監視、または処理を可能にする。実用的には、ヒトの身体における各生理的過程は、概日リズムを明示することから、概日リズムの監視は、とりわけ、心不全または心不全代償不全等の切迫病態を予測、監視、または処理するための十分な手段を提供する。さらに、本システムおよび本方法は、切迫心不全または他の病態の積極的予測に関する警報を、被験者または被験者のケア提供者に提供する。さらに、本システムおよび本方法は、療法（例えば、薬物療法または神経刺激）を調整（または開始）することにより、予測を使用して切迫病態を予防または最小限に抑えてもよく、また、このような療法の有効性を監視してもよい（被験者の回復の監視を含む）。本システムおよび本方法に関するこれらのおよび他の実施例、利点、および特徴は、以下の発明を実施するための形態において部分的に記載される。本概要は、本特許文献の主題に関する概要を提供するように意図される。本発明についての排他的または網羅的な説明を提供するようには意図されない。発明を実施するための形態

40

50

には、本特許文献に関するさらなる情報を提供することが含まれる。

【0027】

必ずしも一定の縮尺で描かれていない図面において、同一の数字は、いくつかの図面において実質的に類似する構成要素を記述する。図面は、概して、本書において説明する種々の実施形態を一例として示すものであって、これらに限定するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】図1は、被験者における切迫心不全または他の病態の発生を予測、監視、または処理するように適合されるシステムを示す概略図である。

【図2】図2は、被験者における切迫心不全または他の病態の発生を予測、監視、または処理するように適合されるシステムの一概念例を示すブロック図である。

【図3】図3は、リズム収集モジュールの一概念例を示すブロック図である。

【図4】図4は、切迫病態予測モジュールの一概念例を示すブロック図である。

【図5】図5は、療法制御モジュールの一概念例を示すブロック図である。

【図6】図6は、被験者における切迫心不全または他の病態の発生を予測、監視、または処理するために使用され得る概日リズムを有する例示的な生理的過程を示すブロック図である。

【図7A】図7A～7Cは、被験者における切迫心不全または他の病態の発生を予測、監視、または処理するために、被験者またはケア提供者が使用し得るグラフ図である。

【図7B】図7A～7Cは、被験者における切迫心不全または他の病態の発生を予測、監視、または処理するために、被験者またはケア提供者が使用し得るグラフ図である。

【図7C】図7A～7Cは、被験者における切迫心不全または他の病態の発生を予測、監視、または処理するために、被験者またはケア提供者が使用し得るグラフ図である。

【図8】図8は、被験者における切迫心不全または他の病態の発生を予測、監視、または処理する方法を示す。

【発明を実施するための形態】

【0029】

H Fおよび他の病態は、特に、被験者が代償不全である場合に、1つ以上の概日リズムの損失または基礎変化に関連付けられる。被験者の身体は、比較的健康である場合（つまり、無病状態である場合）、100を超える概日リズムを有する。各概日リズムは、独特であって、とりわけ、体温（中心または末梢）、心拍数、心拍数変動、呼吸数、呼吸数変動、分時換気量、活動、血圧、姿勢、1回換気量、睡眠の質もしくは睡眠時間、胸部インピーダンス、または心音等の、ほぼ24時間周期の被験者の生理的過程である。

【0030】

本システムおよび本方法は、概日リズムまたは他のリズム監視を使用して、心不全の発生の可能性等の、被験者の切迫病態を予測、監視、または処理してもよい。特定の実施例において、被験者の切迫病態を治療するステップは、1つ以上の療法（例えば、薬物療法または神経刺激）を調整するステップまたは開始するステップを含み、例えば、このように予測された切迫病態を予防、軽減、または最小限に抑えるか、あるいはこのように適用された療法の有効性を監視する。特定の実施例において、被験者の切迫病態を監視するステップは、適用された療法の観点から、被験者の切迫病態からの回復を監視するステップを含む。

【0031】

後述のように、切迫病態の予測、監視、または処理は、被験者の生理的過程に関連付けられる1つ以上の概日リズム（または他の時間生物学的リズム）を感知または受信して、このようなリズムを、ケア提供者（例えば、医師）によって、または無病状態の少なくとも1人の被験者から得られる1つ以上の基礎時間生物学的リズム予測基準と比較することによって、行なわれることが可能である。有利には、心不全等の切迫病態の予測、監視、または処理は、病院介入の必要性を低減または排除することができ、代償不全危機を回避して、心不全被験者を比較的安定した状態に適切に管理するために有用であり得る。

## 【0032】

(実施例)

本システムおよび本方法の手法は、埋め込み型の医療装置 (implantable medical device; IMD) を伴う用途において使用されてもよく、この装置には、ペースメーカー等の埋め込み型の心臓管理 (cardiac rhythm management; CRM) システム、選択的除細動器/緊急除細動器、ペースメーカー/緊急除細動器、心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy; CRT) 装置等の2心室もしくは他の多部位再同期もしくは調整装置、患者監視システム、神経調節システム、ならびに薬物供給システムが含まれるが、これらに限定されない。さらに、本明細書に記載のシステムおよび方法は、非埋め込み型装置に用いられてもよく、この装置には、このような装置が感知、受信、予測処理、または療法を提供するために使用されるか否かに関わらず、外部ペースメーカー、中性刺激剤、選択的除細動器/緊急除細動器、ペースメーカー/緊急除細動器、2心室もしくは他の多部位再同期もしくは調整装置、モニタ、プログラマ、およびレコーダが含まれるが、これらに限定されない。

10

## 【0033】

図1は、その存在、不存在、または基礎変化が、統計的に病態に関連付けられる概日リズムを有する少なくとも1つの生理的過程に関して、感知または受信された情報を使用して、被験者110における切迫心不全または他の病態の発生を予測、監視、または処理するように適合されるシステム100と、システム100が使用され得る環境とに関する一例を示す概略図である。図1に示されるように、システム100は、CRM装置等のIMD102を含んでもよく、これは、少なくとも1つのリード線108によって心臓106または被験者110の迷走神経107等の遠心性副交感神経に連結可能である。IMD102は、被験者の胸部、腹部、またはその他の場所に皮下的に埋め込まれてもよい。少なくとも1つのリード線108の各々は、リード線の近位部分114からリード線の遠位部分112に延出する。

20

## 【0034】

また、例示的なシステム100は、図1に示される生理的情報収集装置104、リモート部分 (例えば、近接の外部ユーザインターフェース120または遠隔の外部ユーザインターフェース122)、薬物供給システム (例えば、薬物ポンプ116)、および警告装置118も含む。生理的情報収集装置104のリモート部分120、122は、無線通信をIMD102に提供してもよく、テレメトリ150または他の既知の通信法を使用して相互に提供してもよい。一実施例において、切迫心不全または他の病態の発生の予測、監視、または処理は、概日リズムを有する少なくとも1つの生理的過程に関する情報を遠隔受信し (例えば、近接120または遠隔122の外部ユーザインターフェースにおいて)、概日リズムまたはその欠落を表す信号を処理するためにIMD102に通信することによって、少なくとも部分的に行なわれる。特定の実施例において、生理的情報収集装置104のリモート部分は、システム100の動作、発見 (例えば、1つ以上の概日リズムの損失または基礎変化、1つ以上の概日リズムの回復)、または予測に関する情報を被験者110またはケア提供者にテキストまたはグラフで中継するために、LCDまたはLEDディスプレイ等の視覚的ディスプレイまたは他のディスプレイ124を含む。

30

40

## 【0035】

薬物ポンプ116または別の投薬装置は、1つ以上の療法薬剤の被験者110への供給を制御するために、または既に実行している場合には、供給された薬物の投薬量を調整または終了するために、IMD102に付加して提供され得る。薬物療法の有効性は、生理的情報収集装置104によって感知または受信された少なくとも1つの生理的過程の概日リズムにおいて変化があれば、変化に基づいて評価されてもよい。例えば、システム100が、被験者の概日リズムのうちの1つ以上の損失または基礎変化を最初に検出し (例えば、1つ以上の基礎概日リズム予測基準に対して)、その後、薬物ポンプ116を方向付けて、正常な (または無病のような) 概日リズムを取り戻すために、利尿薬または他の薬

50

物を供給する場合、このような利尿薬療法の有効性および被験者 110 の回復状態は、少なくとも 1 つの生理的過程の療法後概日リズムを監視することによって評価され得る。同様に、神経刺激療法等の電気刺激療法の有効性が評価されてもよい。

#### 【0036】

システム 100 が、概日リズムの監視に基づいて、被験者 110 の予測された将来期間中に心不全（例えば）が発生する可能性があるという結論を出す場合、被験者またはそのケア提供者に 1 つ以上の警告信号が出され得る。警告信号は、心不全または他の病態の発現について、被験者 110 またはそのケア提供者に通知するように、内部警告装置 118 または外部のユーザインターフェース 120、122 のどちらかを使用して生成されてもよい。内部警告装置 118 は、知覚可能な刺激を被験者 110 に提供する振動式または可聴式の装置であってもよく、心不全の任意の有意な進行について被験者に警報を出して、被験者がケア提供者にすぐに相談できるようにする。外部ユーザインターフェース 120、122 は、テキスト表示またはグラフ表示として被験者 110 に警告するために、可聴警告信号を提供してもよい。さらに、切迫心不全がシステム 100 によって予測されると、予測に使用された情報（例えば、1 つ以上の概日リズムの損失）は、IMD 102 内に格納されるか、またはケア提供者が再考するために遠隔の外部ユーザインターフェース 122 に送信される。必要である場合、ケア提供者は、（刺激または薬物）療法を開始もしくは修正するか、または IMD 102 または薬物ポンプ 116 の制御パラメータを調整してもよい。

10

#### 【0037】

図 2 は、被験者 110（図 1）における切迫心不全または他の病態の発生を予測、監視、または処理するように適合される、システム 100 の一つの概念例を示す簡略化されたブロック図を提供する。特定の実施例において、切迫 HF または他の病態を治療するステップは、電気刺激療法または薬物療法等の 1 つ以上の療法を、調整するステップまたは開始するステップを含む。特定の実施例において、切迫 HF または他の病態を監視するステップは、適用された療法の観点から、被験者 110 の切迫疾患からの回復を監視するステップを含む。

20

#### 【0038】

図 2 は、複数のリード線 108 A、108 B、108 C、具体的には、被験者 110 の心臓 106 内部、心臓 106 上、または心臓 106 近傍のリード線の遠位端部分の例示的な配置をさらに示す。図示されるように、心臓 106 は、（とりわけ）右心房 200 A、左心房 200 B、右心室 202 A、および左心室 202 B を含む。本実施例において、心房リード線 108 A は、心臓 106 の右心房 200 A において、その周辺において、またはその近傍に配置される電極を含み、例えば、信号を感知するための（例えば、心房感知回路 250 を介して）またはペーシング療法もしくは他の刺激療法を右心房 200 A に供給するための（例えば、心房刺激回路 252 を介して）、リング電極 204 およびチップ電極 206 等である。また、心房リード線 108 A は、例えば、心房または心室の選択的除細動 / 緊急除細動またはペーシング療法を心臓 106 に供給するための追加の電極を含んでもよい。

30

#### 【0039】

図 2 において、右心室リード線 108 B も図示され、1 つ以上の電極を含み、例えば、信号を感知するための（例えば、心室感知回路 254 を介して）またはペーシング療法もしくは他の刺激療法を供給するための（例えば、心室刺激回路 256 を介して）、チップ電極 208 およびリング電極 210 等である。また、右心室リード線 108 B は、心房または心室の選択的除細動 / 緊急除細動またはペーシング療法を心臓 106 に供給するための、1 つ以上のコイル電極 212 A または 212 B 等の追加の電極を含んでもよい。さらに、図 2 のシステム 100 は、信号を感知するための、またはペーシング療法もしくは他の刺激療法を供給するための、チップ電極 214 およびリング電極 216 等の 1 つ以上の電極を提供する左心室リード線 108 C も含む。また、左心室リード線 108 C は、心房または心室の選択的除細動 / 緊急除細動またはペーシング療法を心臓 106 に供給するた

40

50

めの、コイル電極 2 1 8 A または 2 1 8 B 等の 1 つ以上の追加の電極を含んでもよい。

【 0 0 4 0 】

図示されるように、IMD 1 0 2 は、缶 2 2 0 等の密閉された筐体に囲まれる電子回路部品を含む。追加の電極は、缶 2 2 0、絶縁ヘッダ 2 2 2、または IMD 1 0 2 の他の部分における、遠心性副交感神経もしくは求心性神経において、またはその近傍に位置してもよく、例えば、心臓 1 0 6 の内部に、心臓 1 0 6 において、または心臓 1 0 6 の近傍に配置される電極の有無に関わらず、感知するため、または神経刺激、ペーシング、もしくは緊急除細動エネルギーを提供するためのものである。他の形式の電極には、心臓 1 0 6 の部分に適用されるか、または身体の他の部位に埋め込まれて IMD 1 0 2 が生成する電流を案内するのに役立つメッシュおよびパッチが含まれる。例えば、絶縁ヘッダ 2 2 2 における警告電極 1 1 8 を使用して、切迫疾患の予測に関する警報 / 警告を被験者 1 1 0 に提供するために、局部筋肉組織を刺激してもよい。本システムおよび本方法は、図 2 に示す電極構成の他に、多種多様の電極構成において、また多種多様の電気接点または電極によって作動するように適合される。

10

【 0 0 4 1 】

システム 1 0 0 の種々のモジュール、回路、およびインターフェースに関する概念構造は、図 2 において 1 つだけしか示されておらず、システム 1 0 0 は、ハードウェアにおいて、またはマイクロプロセッサもしくは他の制御器で実行される 1 つ以上の配列のステップとして実装されることに留意されたい。このようなモジュール、装置、およびインターフェースは、概念を明確にするために別々に示される。しかしながら、図 2 の種々のモジュール、装置、およびインターフェースは、別々に具現化される必要はないが、組み合わせてもよく、または別様に実装されてもよいことを理解されたい。IMD 1 0 2 は、具体的には、電池等の電源 2 3 0 によって電力を供給されてもよく、この電源 2 3 0 は、図 2 に示す全ての IMD 内部モジュールおよび回路に動作電力を提供する。特定の実施例において、電源 2 3 0 は、長期間にわたって低電流ドレインで動作可能であり、また、被験者 1 1 0 ( 図 1 ) が衝撃パルスを必要とする際に、高電流パルス ( コンデンサ充電のための ) を提供することが可能であるべきである。

20

【 0 0 4 2 】

本実施例において、システム 1 0 0 は、その存在、不存在、または基礎変化が統計的に病態に関連付けられる概日リズムを有する、少なくとも 1 つの生理的過程に関する情報を感知または受信するように適合される、生理的情報収集装置 1 0 4 をさらに含む。種々の実施例において、少なくとも 1 つの生理的過程は、体温 ( 中心または末梢 )、心拍数、心拍数変動、呼吸数、呼吸数変動、分時換気量、活動、血圧、姿勢、1 回換気量、睡眠の質もしくは睡眠時間、胸部インピーダンス、または心音のうちの 1 つ以上を含む。少なくとも 1 つの生理的過程に関連付けられる概日リズムを表す信号は、切迫心不全または他の病態の発生の予測、監視、または処理を実行するために、プログラム可能な制御器 2 2 4 に出力されてもよい。付加的または代替的に、概日リズムを表す信号の収集、臨床事象、または不整脈出現 ( 心房または心室 ) の時間は、プログラム可能な制御器 2 2 4 に出力されて、予測、監視、または処理に使用されてもよい。例えば、肺水腫等の特定の疾患が、1 日または 1 週間の特定の時間に、少なくとも 1 つの生理的過程の概日リズムを混乱させる ( つまり、損失または基礎から変更する ) 傾向にあることが発見されている。このような情報を使用して、関係者 ( 例えば、ケア提供者または IMD 1 0 2 自体 ) は、切迫疾患をより容易に治療することができる。

30

40

【 0 0 4 3 】

図示されるように、生理的情報収集装置 1 0 4 は、心房感知回路 2 5 0、心室感知回路 2 5 4、第 1 の情報センサモジュール 2 2 6、第 2 の情報センサモジュール 2 2 8、通信モジュール 2 3 2、( 近接 ) 外部ユーザインターフェース 1 2 0 ( 例えば、家庭用ステーション装置 )、外部通信中継器 2 3 6、インターネットもしくは他の通信ネットワーク接続 2 3 8、算出医療データ記憶装置 2 4 0、または ( 遠隔 ) 外部ユーザインターフェース 1 2 2 ( 例えば、医師用ステーション装置 ) を含んでもよい。

50

## 【 0 0 4 4 】

心房 2 5 0 および心室 2 5 4 の感知回路、第 1 の情報センサモジュール 2 2 6、ならびに通信モジュール 2 3 2 は、プログラム可能な制御器 2 2 4 に直接連結されてもよく、一方、第 2 の情報センサモジュール 2 2 8、(近接)外部ユーザインターフェース 1 2 0、および外部通信中継器 2 3 6 は、テレメトリを介して通信モジュール 2 3 2 に通信可能に連結されることによって、プログラム可能な制御器 2 2 4 と通信してもよい。本実施例において、通信モジュール 2 3 2 は、例えば、外部通信中継器 2 3 6 およびインターネット / 電話接続 2 3 8 を使用することによって、コンピュータ処理医療データ記憶装置 2 4 0 または(遠隔)外部ユーザインターフェース 1 2 2 と無線通信可能である。一実施例において、近接 1 2 0 または遠隔 1 2 2 の外部ユーザインターフェースは、IMD 1 0 2 からの情報を制御、負荷、または回収し、また、このように得られた情報を処理および表示する(例えば、テキストまたはグラフで)ように適合される。

10

## 【 0 0 4 5 】

心房 2 5 0 および心室 2 5 4 の感知回路は、心臓 1 0 6 の 4 つの室のうちの各々における内因性心臓活動の存在を検出するために、電極構成切り替え回路 2 4 4 を介して、心房リード線 1 0 8 A、右心室リード線 1 0 8 B、または左心室リード線 1 0 8 C に選択的に連結されてもよい。一般的には、これらの内因性心臓活動信号は、循環系を通過して伝播する脱分極を含む。脱分極は、循環系を通過して血液を送り出すための心収縮をもたらす。心房 2 5 0 および心室 2 5 4 の感知回路は、復極または他の有用情報を内因性心臓活動信号から抽出するために、専用の感知増幅器、多重増幅器、共有増幅器、または他の信号処理回路を含んでもよい。例えば、心房 2 5 0 および心室 2 5 4 の感知回路の各々は、プログラム可能な利得もしくは自動利得、帯域フィルタ、または閾値検出回路を含む 1 つ以上の低出力の精度増幅器を用いて、関心の心臓信号を選択的に感知してもよい。

20

## 【 0 0 4 6 】

不整脈検出 2 4 6 について、IMD 1 0 2 は、リズムが正常か、または病的であるかを判断するように心臓信号を感知するために、心房 2 5 0 および心室 2 5 4 感知回路を利用する。

## 【 0 0 4 7 】

胸部インピーダンス検出について、IMD 1 0 2 は、既知の値または達成可能値の電気刺激電流を、1 つ以上の埋め込み可能な電極に投入し(例えば、心室 2 5 6 または心房 2 5 2 刺激回路を介して)、1 つ以上の他の埋め込み可能な電極を使用して、結果として生じる電圧を測定してもよい(例えば、心室 2 5 4 および心房 2 5 0 感知回路を介して)。電流および結果として生じる電圧に関する情報を使用して、IMD 1 0 2 は、結果として生じる電圧の投入電流に対する比率を考慮することによって、インピーダンスを計算してもよい。この測定は、経時的に繰り返されて、インピーダンスの変化(ひいては肺における流体量)を検出してもよい。胸部インピーダンスの低下は、肺内部の流体の増加の存在を示す。反対に、肺における流体減少は、感知される胸部インピーダンスの増加に対応する。

30

## 【 0 0 4 8 】

図 2 において、第 1 の 2 2 6 および第 2 の 2 2 8 情報センサモジュールは、温度センサ 2 6 0、血圧センサ 2 5 8、呼吸数 / 呼吸数変動センサ 2 6 2、1 回換気量 / MV センサ 2 6 4、活動センサ 2 7 0、心拍数 / 心拍数変動センサ 2 6 6、姿勢センサ 2 6 8、または加速度計もしくはマイクロホン 2 6 7 等の、1 つ以上の生理学的過程センサを含む。一実施例において、各情報センサモジュール 2 2 6、2 2 8 は、1 つ以上の制御信号を受信し、受信したセンサ信号を前処理する 1 つ以上のインターフェース回路も含む。別の実施例において、第 1 の 2 2 6 および第 2 の 2 2 8 情報センサモジュールは、単一のモジュールとして組み合わせられる。

40

## 【 0 0 4 9 】

プログラム可能な制御器 2 2 4 に関連付けられて図示される睡眠検出器 2 7 2 は、種々の生理的情報センサ 2 5 8 ~ 2 7 0 または近接の外部ユーザインターフェース 1 2 0 から

50

の信号を入力して、被験者110が睡眠状態であるか否かを判断し、睡眠状態である場合に、この睡眠の質を判断する。いくつかの実施例において、プログラム可能な制御器224は、被験者が、姿勢センサ268を介して判断可能である臥位であるか否かに基づいて、被験者110が眠ろうとしているか否かを判断する。いくつかの実施例において、Cardiac Pacemakers, Inc. に譲渡される名称が「SLEEP STATE DETECTION」であるDallalらによる米国特許出願第11/458,602号に記載のような睡眠状態検出システムを使用して、被験者110が睡眠状態であるか否かを判断する。

#### 【0050】

被験者110(図1)が眠ろうとしているときを、プログラム可能な制御器224が識別し得る他の方式は、次の通りである。一実施例において、プログラム可能な制御器224は、例えば、近接の外部ユーザインターフェース120および通信モジュール232を介して被験者から受信する表示に基づいて、被験者110が眠ろうとし始める時間を識別してもよい。別の実施例において、プログラム可能な制御器224は、活動センサ270を介して判断する被験者の活動レベルに基づいて、被験者110が眠ろうとし始める時間を識別する。活動センサ270には、体動、足の接地もしくは他の衝撃事象、およびその同等物等の被験者の活動パターンの関数として信号を生成する1つ以上の加速度計、ジャイロスコープ、または接着された圧電結晶が含まれてもよい。付加的にまたは代替的に、活動センサ270は、被験者110の活動レベルを表示し得る筋肉の電気的活動の関数として筋電図(electromyogram; EMG)信号を生成する1つ以上の電極を含んでもよい。電極は、歩行、走行、またはその同等物に関連付けられる筋肉活動を検出するために、例えば、被験者110の脚、腹部、頬、背中、または臀部に位置してもよい。

10

20

#### 【0051】

プログラム可能な制御器224は、種々の機能モジュール、回路、および検出器を含み、その1つの概念構造が図2に示される。とりわけ、プログラム可能な制御器224は、制御回路、RAMまたはROMメモリ274、被験者110(図1)の生理的過程に関連付けられる概日リズムを表す信号を感知または受信するタイミングを追跡する、論理およびタイミング回路277、例えば、ならびにI/O回路を含んでもよい。さらに、プログラム可能な制御器224は、その存在、不存在、または基礎変化が病態に関連付けられる概日リズムを有する、少なくとも1つの生理的過程に関する情報を生理的情報収集装置104から受信するリズム収集モジュール276を含んでもよい。リズム収集モジュール276は、このような概日リズムを表す信号を格納するメモリ274を含んでもよく、また、体温(中心または末梢)、心拍数、心拍数変動、呼吸数、呼吸数変動、分時換気量、活動、血圧、姿勢、1回換気量、睡眠の質もしくは睡眠時間、胸部インピーダンス、または心音のうちの1つ以上に関連付けられるようなリズムをさらに分類してもよい。

30

#### 【0052】

本実施例において、プログラム可能な制御器224は、1つ以上の基礎概日リズム予測基準を格納するように適合される予測基準モジュール278も含む。一実施例において、1つ以上の基礎概日リズム予測基準は、無病健康状態(つまり、比較的健康的な状態)の被験者の1つ以上の過去の生理的過程観測を使用して得られる。別の実施例において、1つ以上の基礎概日リズム予測基準は、無病健康状態の集団の1つ以上の過去の生理的過程観測を使用して得られる。さらなる実施例において、1つ以上の基礎概日リズム予測基準は、例えば、外部ユーザインターフェース120、122を介して、IMD102の被験者110における埋め込み前、埋め込み中、または埋め込み後にIMD102にロードされる。

40

#### 【0053】

切迫心不全または他の病態の発生の予測、監視、または処理のために、プログラム可能な制御器224は、切迫病態予測モジュール280および療法制御モジュール282を含む。切迫病態予測モジュール280は、1つ以上の基礎概日リズム予測基準を受信するた

50

めに予測基準モジュール278に連結され、また、少なくとも1つの生理的過程に関連付けられる概日リズムを表す信号を受信するために、生理的情報収集装置104に連結される(リズム収集モジュール276を介して)。切迫病態予測モジュール280は、例えば、1つ以上の基礎概日リズム予測基準と、感知または受信された少なくとも1つの生理的過程に関連付けられた概日リズムを表す信号とを使用して、将来の心不全の可能性を予測する。より具体的には、切迫病態予測モジュール280は、少なくとも1つの生理的過程の概日リズムが損失または変化したか否かに関する判断に基づいて(例えば、基礎概日リズム予測基準に対して)、切迫心不全の可能性を予測する。

#### 【0054】

療法制御モジュール282は、例えば、切迫疾患(例えば、心不全)に関して予測された発生について、その可能性を低下させるため、または予防するために、最適に反応する療法(または療法の組み合わせ)を(利用可能な一連の療法から)選択するようにプログラミングされる。一実施例において、療法制御モジュール282は、切迫病態予測モジュール280が計算した切迫病態の発生確率がこのような投与を必要とするか否かを判断した後に、選択された療法の供給を起動させる。

10

#### 【0055】

一実施例において、このような療法は、例えば、心臓106に関連付けられるか、または自律神経系の交感神経部分または副交感神経部分等の被験者の神経系の部分に関連付けられる、電極を介して提供される。このような一実施例において、電極は、迷走神経107(図1)または圧受容体と電氣的に接触している神経刺激回路257を介して、神経刺激を提供し、それによって、自律神経系の緊張を調整して、正常な概日リズムを表示する緊張を回復させる。迷走神経107は、交感神経活動の増加の効果に拮抗する副交感神経刺激を心臓106(図1)に提供し、節前部位または節後部位のいずれかにおける迷走神経107の刺激は、冠状動脈の拡張と、心臓106に対する作業負荷の低減とをもたらす。圧受容体は、流体圧力増加によって刺激される心臓106および血管系に位置する知覚神経末端である。圧受容体の刺激により、インパルスは、球心路を介して、副交感神経活性化および交感神経抑制をもたらす脳幹における核に中継される。

20

#### 【0056】

被験者110の自律平衡は、概日リズムに従って変動する。この目的のために、神経刺激回路257(療法制御モジュール282を介する)は、有益な効果を高めるために、被験者の概日リズムに従って神経刺激の供給をスケジュール化するようにプログラミングされてもよい。神経刺激回路257(療法制御モジュール282を介する)は、このような供給をスケジュール化することによって、または感知または受信された概日リズムを表す信号の効果を考慮する開ループまたは閉ループ方式で神経刺激のレベルを調整することによって、神経刺激の供給を漸増するようにプログラミングされてもよい。

30

#### 【0057】

別の実施例において、このような療法は、他の場所に提供され(例えば、近接の外部ユーザインターフェース120に通信される、または薬物ポンプ116(図1)を介して供給される)、例えば、薬物投与量、食事療法、または水分摂取療法を含む。いずれの場合においても、プログラム可能な制御器224は、被験者の概日リズムに関する任意の検出された回復またはさらなる損失もしくは変化を考慮して、提供された療法を制御してもよい。例えば、プログラム可能な制御器224は、被験者の概日リズムが基礎予測基準に対してさらに損失する場合に療法を増大するか、または被験者の概日リズムが回復する場合(つまり、取り戻される場合)に療法を軽減または終了させるように命令してもよい。さらに、プログラム可能な制御器224を使用して、例えば薬物ポンプ116を介して、被験者110に投与される任意の薬物または他の療法の有効性を判断してもよい。

40

#### 【0058】

さらに、プログラム可能な制御器224、具体的には、療法制御モジュール282は、被験者110(図1)の概日リズムに関する知識を使用して、(1)被験者が療法を最も必要とするとき、または(2)被験者が療法に最も反応するとき(つまり、被験者反応薬

50

物の供給時間)を判断して、次に、そのように療法を供給することが可能である。例えば、臨床前研究において、胸部インピーダンスが、低い夕刻/夜間インピーダンスのパターン(被験者における流体が多いことを表示する)に従い、その後、日中/昼間インピーダンスの増加(被験者における流体が少ないことを表示する)に従うことが発見されている。したがって、日中に利尿薬を検体に与える場合、深夜に利尿薬を与える場合よりも観測される効果が大きかった。結果的に、観測される効果が大きいことから、このような情報を使用して、日中に利尿薬または他の薬物の消費を指示することが可能である。代替的にまたは付加的に、期待される薬物効果を判断して投与される時刻を指示するために、この知識が使用されてもよい。

#### 【0059】

近接120および遠隔122の外部ユーザインターフェースは、とりわけ、IMD102のプログラミングに使用され得る。簡単に説明すると、ユーザインターフェースにより、ケア提供者または他のユーザは、IMD102の動作をプログラミングし、IMD102から受信した情報を読み出し、表示(例えば、テキストまたはグラフで)することが可能になる。外部ユーザインターフェース120、122の具体的なプログラミングに依存して、各インターフェースは、IMD102から受信したデータを処理および分析することが可能であってもよく、例えば、切迫病態予測をレンダリングしてもよい。

#### 【0060】

図3は、リズム収集モジュール276の一部の概念例を示すブロック図である。一実施例において、リズム収集モジュール276は、分類モジュール302および検出処理モジュール304を含む。このような実施例において、リズム収集モジュール276は、心房感知回路250、心室感知回路254、第1の情報センサモジュール226、または通信モジュール232(第2の情報モジュール228、(近接)外部ユーザインターフェース120、および外部通信中継器236に通信可能に連結される)によって感知または受信された少なくとも1つの生理的過程に関連付けられる概日リズムを表す信号の存在、時間(タイミング回路277を介する)、および大きさを反復的に受信、格納、および検出するようにプログラミングされる。分類モジュール302は、受信した概日リズムを表す信号を、体温(中心または末梢)、心拍数、心拍数変動、呼吸数、呼吸数変動、分時換気量、活動、血圧、姿勢、1回換気量、睡眠の質もしくは睡眠時間、胸部インピーダンス、または心音等の1つ以上の関連付けられる生理的過程カテゴリに分ける。次に、分類された概日リズムを表す信号は、受信した信号の存在、時間、または大きさを検出するように適合される検出処理モジュール304に出力される。概日リズムを表す信号は、リズム収集装置276から切迫病態予測モジュール280に出力される。

#### 【0061】

図4は、切迫病態予測モジュール280の一部の概念例を示すブロック図である。一実施例において、切迫病態予測モジュール280は、確率処理モジュール402および予測処理モジュール404を含む。切迫病態予測モジュール280は、少なくとも1つの概日リズムを表す信号( $S_1$ 、 $S_2$ 、 $\dots$ 、 $S_N$ )をリズム収集モジュール276から受信する入力部を含み、また、基礎概日リズム予測基準を予測基準モジュール278から受信する入力部を含む。選択により、切迫病態予測モジュール280は、不整脈検出器246または外部ユーザインターフェース120、122から、不整脈出現または臨床事象の時刻を受信する入力部を含む。

#### 【0062】

一実施例において、確率処理モジュール402は、重み付けモジュール406および確率比較器408を含む。切迫病態予測モジュール280に入力後、少なくとも1つの概日リズムを表す信号( $S_1$ 、 $S_2$ 、 $\dots$ 、 $S_N$ )および基礎概日リズム予測基準が、確率処理モジュール402によって受信される。確率比較器408は、1つ以上の概日リズムを表す信号( $S_1$ 、 $S_2$ 、 $\dots$ 、 $S_N$ )値を、同様の時刻に感知され、かつ同一の生理的過程に関連付けられる1つ以上の値等の1つ以上の対応する基礎概日リズム予測基準( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $\dots$ 、 $C_N$ )値と比較する。別の実施例において、少なくとも1つの概日

10

20

30

40

50

リズムを表す信号 ( $S_1$ 、 $S_2$ 、 $\dots$ 、 $S_N$ ) は、同一の生理的過程に関連付けられる少なくとも1つの他の概日リズムを表す信号に対して分析される。

【0063】

感知または受信された概日リズムのデータ分析および比較は、グラフィック手法および数値手法の両方を伴ってもよく、また、例えば、平均/中央レベル、振幅、位相、周期、波形、またはロバスト性のうちの1つ以上によってさらに特徴付けられてもよい。例えば、切迫疾患の発生の予測に使用され得るデータ分析および比較手法は、とりわけ、リズムスペクトルの概日ピークの強度または幅、24時間同期平均値算出、日中/夜間較差、日間最小/最大較差、上位四分位点対下位四分位点の較差等の順序統計量、24時間の位相遅れ/ドリフト/安定、または覚醒/睡眠較差等のスペクトル解析を含む。

10

【0064】

一実施例において、基礎予測基準値 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $\dots$ 、 $C_N$ ) または一連の値から特定量を超えて異なり、概日リズムの喪失を表示する、信号 ( $S_1$ 、 $S_2$ 、 $\dots$ 、 $S_N$ ) 値または一連の時系列概日リズム値を代表する各概日リズムに対して、確率比較器408は、心不全等の切迫疾患の発生に関する確率表示を集約し(例えば、ロジスティック回帰を介して)、予測処理モジュール404に出力する。比較は、離散的または連続的であってもよい。

【0065】

別の実施例において、重み付けモジュール406は、重み係数 ( $Weight_1$ 、 $Weight_2$ 、 $\dots$ 、 $Weight_N$ ) を格納し、各重み係数は、確率処理モジュール402によって受信された概日リズムを代表する信号のうちの異なる信号に対応する(つまり、各重み係数は、感知または受信された異なる生理的過程に対応する)。重み係数は、各生理的過程の概日リズムが確率表示の一部になる度合いを提供することによって、心不全等の切迫病態の発生の確率表示を計算するために使用され得る。一実施例において、各重み付け ( $Weight_1$ 、 $Weight_2$ 、 $\dots$ 、 $Weight_N$ ) は、例えば、切迫心不全の発生に感知または受信された生理的過程の対応する概日リズムに関する履歴データを使用して計算される。1つのこのような実施例において、履歴データは、生理的過程の概日リズム情報が感知または受信される同一の被験者110から得られる。別のこのような実施例において、履歴データは、概日リズム情報(つまり、概日リズムを表す信号)が得られた少なくとも1人の異なる被験者から得られる。さらなるこのような実施例において、履歴データは、被験者の集団から得られる。

20

30

【0066】

各重みは、概日リズムがどの生理的過程に関連付けられるかという情報を用いて計算されてもよいだけでなく、どの他の生理的過程または他のいくつかの生理的過程の概日リズムが、切迫心不全または他の病態の発生の予測に使用されるかということに関する情報を使用して計算されてもよい。例示的な実施例として、感知または受信された概日リズムAおよびBの各々が0.1の重みを有すると仮定すると、0.2の結合された予測重みもたらされる。しかしながら、別の実施例において、これらのリズムが、切迫疾患の発生の予測に個別に使用される場合、概日リズムAおよびBの各々は0.1の重みを有するが、両方のリズムが存在する場合、異なる(例えば、より大きいか小さい)重みを有する(例えば、AおよびBの両方が十分に存在し、切迫疾患の発生の予想に使用される場合、0.5であるより強い重み)。つまり、重みの値は、2つ以上の概日リズム間の相互相関に依存してもよい。さらなる実施例において、重みの値は、切迫疾患に関して予測された発生を計算するために、いくつかの概日リズムを使用するかということに依存する。例示的な実施例として、切迫心不全代償不全の発生を予測するために単独で使用される場合に、概日リズムAが0.5の重みであると仮定される。しかしながら、別の実施例において、異なる生理的過程に関連付けられる1つの他の概日リズム(例えば、概日リズムBまたは概日リズムC等)と概日リズムAを結合して使用する場合、0.25の重みを有する。

40

【0067】

一実施例において、予測処理モジュール404は、確率処理モジュール402からの確

50

率表示出力を使用して、予測後の特定の期間中に切迫疾患の発生が生じるという確率表明または記述を生成する。このような確率表明または記述の例は、切迫心不全代償不全の発生が予測生成の5日間に発生する確率が50%である。この予測の表明または記述は、大きさ(50%)と、予測が適用可能な明確に定義された期間(5日)との両方を含む。

【0068】

切迫病態予測モジュール280は、切迫病態予測を療法制御モジュール282に出力し、次に、この療法制御モジュール282は、病態予測に基づいて予防療法または他の療法を制御する。一実施例において、上述のように、切迫病態予測モジュール280、より具体的には、予測処理モジュール404から出力する切迫病態予測は、一連の1つ以上の確率表明または記述を含む。各確率記述は、確率の大きさ(例えば、50%確率の切迫心不全代償不全が存在する)と、それに関連付けられる特定の将来期間(例えば、5日以内に発生する)との両方を含む。別の実施例において、各確率記述は、どの概日リズムを代表する信号であり、ひいてはどの生理的過程がその大きさに寄与したかも識別する。

10

【0069】

代替例において、切迫病態予測モジュール280からの切迫病態予測の計算および出力は、名称が「CARDIAC RHYTHM MANAGEMENT SYSTEM WITH ARRHYTHMIA PREDICTION AND PREVENTION」であるSweeneyらによる米国特許第6,272,377号、名称が「CARDIAC RHYTHM MANAGEMENT SYSTEMS AND METHODS PREDICTING CONGESTIVE HEART FAILURE STATES」であるGirouardらによる米国特許出願第10/213,268号、または名称が「EXPERT SYSTEM FOR PATIENT MEDICAL INFORMATION ANALYSIS」であるBrockwayらによる米国特許出願第10/889,353号に記載されているように、条件付き確率計算の形を取り、これらの特許出願の各々は、Cardiac Pacemakers, Incに譲渡されており、将来事象の発生確率を予測するための条件付き確率の使用について列挙している。本内容において、将来事象は心不全等の病態であり、感知または受信された概日リズムは、トリガ/マーカ、またはより一般的には、条件付き事象としての役割を果たす。各概日リズムを表す信号を将来の病態と相関させる重みは、上述の組み込まれるSweeneyらの文献に記載のように、代替的に比率として表現してもよい条件付き確率である。

20

30

【0070】

図5は、療法制御モジュール282の一概念例を示すブロック図であり、この療法制御モジュール282を使用して、切迫病態に関する予測された発生に応答して1つ以上の療法を被験者110(図1)に開始してもよい。療法制御モジュール282は、切迫病態予測モジュール280が出力した確率表明または記述を受信する入力部を含む。一実施例において、予測スケジューラ502は、心不全等の切迫疾患の予測をスケジュール化する。療法決定モジュール504は、療法が必要とされるか否かを決定する。療法選択モジュール506は、1つ以上の適切な療法を選択する。制御モジュール508は、例えば、心房刺激回路252、心室刺激回路256、神経刺激回路257、近接の外部ユーザインターフェース120、または薬物ポンプ116のうちの一つ以上への出力を介して、選択された療法を調整する。

40

【0071】

療法制御モジュール282は、療法リスト510をさらに含み、この療法リストは、例えば、切迫心不全の発生の予測の際に切迫病態予測モジュール280が使用した概日リズムに、療法リスト510の療法を関連付ける手段を含んでもよい。療法制御モジュール282における種々のサブモジュールは、概念目的のためだけに上述のように説明されたが、しかしながら、これらのサブモジュールは、切迫病態予測モジュール280またはその他の場所に代替的に組み込まれてもよい。図6に関連して後述のように、適用した療法に対する被験者110(図1)の反応は、被験者の療法後において概日リズムを介して監視され得る。

50

## 【 0 0 7 2 】

一実施例において、療法選択モジュール 5 0 6 は、療法決定モジュール 5 0 4 からの出力を使用して心不全予防療法を選択する。療法決定モジュール 5 0 4 が切迫病態予測における程度および信頼度がいくつかの療法を必要とすることを判断する場合、療法選択モジュール 5 0 6 は、療法リスト 5 1 0 のうちの呼び出されるべき項目を選択する。別の実施例において、療法選択モジュール 5 0 6 は、予測された病態に 2 次的にだけ関連する療法を選択する。

## 【 0 0 7 3 】

別の実施例において、療法リスト 5 1 0 は、システム 1 0 0 ( 図 1 ) が被験者 1 1 0 に供給または通信し得る、全ての可能な病態予防療法または 2 次的に関連する療法を含む。療法リスト 5 1 0 は、ハードウェア、ファームウェア、またはソフトウェアのいずれかにおいて I M D 1 0 2 にプログラミングされてもよい。さらに別の実施例において、療法リスト 5 1 0 は、即時、短期、中期、または長期の心不全予防療法を含む。即時の心不全予防療法は、一実施例として、埋め込み可能な薬物ポンプ 1 1 6 を介して被験者 1 1 0 に投与される薬物療法、または 1 つ以上の電極付きリード線 1 0 8 を介して被験者 1 1 0 へ与えられる電気刺激を開始または変更するステップを含む。短期の心不全予防療法は、一実施例として、持続陽空気圧 ( c o n t i n u o u s p o s i t i v e a i r p r e s s u r e ; C P A P ) 用量を被験者 1 1 0 に投与するステップまたは被験者の薬物治療プログラムを開始または変更することをケア提供者に通知するステップを含む。中期の心不全予防療法は、一実施例として、被験者 1 1 0 ( 図 1 ) の生活習慣を調整するステップ ( 例えば、塩分または水分の消費を減少させる ) を含む。最後に、長期の心不全予防療法は、一実施例として、被験者に作用するように長期摂取する薬物 ( 例えば、遮断薬、A C E 阻害剤 ) を変更することを被験者 1 1 0 またはケア提供者に通知するステップ、または C R T を被験者に投与するステップを含む。

## 【 0 0 7 4 】

療法リスト 5 1 0 の各項目は、必要な作用時間と関連付けられてもよく、療法が効果的である時間またはその後療法が効果的でなくなる時間のうちの 1 つ以上を含む。したがって、一実施例において、予測スケジューラ 5 0 2 は、予測期間に相当する時間枠内で効果的であると期待できる療法リスト 5 1 0 の項目のみを考慮する。別の実施例において、療法リスト 5 1 0 の 1 つの項目のみが任意の特定の時間に呼び出される。さらなる実施例において、異なる療法の組み合わせが、実質的に同じ時間に提供される。

## 【 0 0 7 5 】

図 6 は、概日リズムを有する被験者 1 1 0 ( 図 1 ) の例示的な生理的過程を示すブロック図であり、概日リズムは、喪失または基礎から変更された場合に、切迫心不全または他の病態の発生に関連付けられ得る。種々の実施例において、生理的過程 6 0 2 ~ 6 2 8 に関連付けられる概日リズムのうちの 1 つ以上を使用して、被験者 1 1 0 における切迫心不全の発生を予測、監視、または処理する。特定の実施例において、概日リズムを代表する感知または受信された信号、不整脈発生、または臨床事象等の時間検出器が、付加的または代替的に使用されて、切迫心不全の発生を予測、監視、または処理する。その存在、不存在、または基礎変化が統計的に切迫心不全の発生に関連付けられる概日リズムを有する例示的な生理的過程 6 0 2 ~ 6 2 8 について以下に説明するが、このリストは、網羅的であるとは意味されず、本明細書において説明されない他の過程 6 2 2 を含んでもよい。

## 【 0 0 7 6 】

一実施例において、被験者の末梢体温または中心体温 6 0 2 は、一定の概日リズムを有する生理的過程として使用され、この概日リズムは、喪失または基礎から変更された場合に、切迫心不全に関連付けられ得る。健常者では、ヒトの体温は、明確な概日リズムに従う。例えば、夕方に健常者の体温は、朝よりも 2 ° F 程度高くなり得る。しかしながら、この概日リズムは、心不全等の病態の発現前の数時間から数日までに顕著でなくなり始めるか、または変化し始め得る。このような事例において、体温に関連付けられる概日リズムを監視し、その結果を、無病状態の 1 人以上の被験者から得られた 1 つ以上の基礎予測

基準と比較することによって、切迫心不全の発生を予測、監視、または処理するためのツールが提供される。一実施例において、被験者の体温に関連付けられる概日リズムは、皮下に埋められる温度カプセル等の温度センサ260(図2)によって測定される。

【0077】

別の実施例において、被験者の心拍数または心拍数変動(heart rate variability; HRV)604は、一定の概日リズムを有する生理的過程として使用され、この概日リズムは、喪失または基礎から変更された場合に、切迫心不全に関連付けられ得る。HRVを有する健常者では、心拍数間隔が概日リズムを有し、HRVは、一般的に睡眠時間中に増加する。しかしながら、この概日リズムは、心不全等の病態の発現前の数時間から数日までに顕著でなくなり、より不規則になり、または変化し得る。この  
10  
のような事例においてHRVを監視し、この変動を、無病状態の1人以上の被験者から得られた1つ以上の基礎予測基準と比較することによって、切迫心不全の発生を予測、監視、または処理するためのツールが提供される。一実施例において、HRVに関連付けられる概日リズムは、標準偏差、分散、または変動を表示する他の特徴によって判断される。別の実施例において、HRVに関連付けられる概日リズムは、心拍数/心拍数変動センサ266(図2)によって測定される。

【0078】

同様に、被験者の心拍数も切迫心不全の予測に使用され得る。健常者では、心拍数は、一定の概日リズムに従う。例えば、健常者の心拍数は、一般的には、覚醒時間中よりも睡眠時間中に低くなる。しかしながら、この概日リズムは、心不全等の病態の発現前の数時間から数日までに、喪失または基礎から変更され得る。多くの事例において、睡眠中の心拍数604は、病態の発現前に実際に増加し、異常な交感神経活性に関連付けられるHRV604の低周波数成分も増加し得る。  
20

【0079】

別の実施例において、被験者の血圧606が、一定の概日リズムを有する生理的過程として使用され、この概日リズムは、喪失または基礎から変更された場合に、切迫心不全に関連付けられ得る。健常者では、血圧は概日リズムに従う。例えば、血圧は、一般的には、朝に増加し、夕方まで上昇したままであり、夕方に、降下して夜にその最低点に達する。しかしながら、この概日リズムは、心不全等の病態の発現前の数時間から数日までに顕著でなくなり始めるか、または変化し始め得る。このような事例において血圧に関連付けられる概日リズムを監視し、その結果を、無病状態の1人以上の被験者から得られた1つ以上の基礎予測基準と比較することによって、切迫心不全の発生を予測、監視、または処理するためのツールが提供される。一実施例において、被験者の血圧に関連付けられる概日リズムは、血圧センサ258(図2)によって測定される。  
30

【0080】

別の実施例において、被験者の呼吸数または呼吸数変動(respiratory rate variability; RRV)608が、一定の概日リズムを有する生理的過程として使用され、この概日リズムは、喪失または基礎から変更された場合に、切迫心不全に関連付けられ得る。健常者では、呼吸数変動は概日リズムに従う。しかしながら、この概日リズムは、心不全等の病態の発現前の数時間から数日までに喪失または基礎から  
40  
変化させられ得る。概日リズムの喪失または基礎変化に関する表示は、被験者の呼吸数の低周波数成分の減少(被験者が活動的である可能性が低い)と、高周波数成分の増加とを含んでもよい。このような事例において呼吸数を監視し、変動を、無病状態の1人以上の被験者から得られた1つ以上の基礎予測基準と比較することによって、切迫心不全の発生を予測、監視、または処理するためのツールが提供される。一実施例において、RRVに関連付けられる概日リズムは、呼吸数センサ262(図2)によって測定される。1つのこのような実施例において、呼吸数センサ262は、埋め込み可能な呼吸数モジュールを含み、この呼吸数モジュールは、呼吸周期中に1回以上の既知の回数を発生する呼吸信号における基準点を検出するように適合される基準点検出器と、それぞれの連続基準点間の時間間隔を測定するタイマとを含む。別のこのような実施例において、呼吸数センサ26  
50

2 は、Cardiac Pacemakers, Inc に譲渡される名称が「SLEEP STATE DETECTION」である Dalal らによる米国特許出願第 11 / 458,602 号に記載されるように、呼吸がもたらすピーク検出、レベル検出、またはインピーダンス変化を検出する埋め込み型の経胸壁インピーダンスセンサを含む。

#### 【0081】

別の実施例において、被験者の 1 回換気量または分時換気量 (minute ventilation; MV) 610 が、一定の概日リズムを有する生理的過程として使用され、この概日リズムは、喪失または基礎から変更された場合に、切迫心不全に関連付けられ得る。健常者では、1 回換気量および MV は、概日リズムに従う。例えば、事象数対 MV 総数のヒストグラムグラフに描かれる場合、MV ヒストグラムの上部は、昼間の MV を表し、下部は、夜間 MV を表す。しかしながら、この概日リズムは、心不全等の病態の発現前の数時間から数日までに顕著でなくなり始めるか、または変化し始め得る。このような事例において 1 回換気量または分時換気量に関連付けられる概日リズムを監視し、その結果を、無病状態の 1 人以上の被験者から得られた 1 つ以上の基礎予測基準と比較することによって、切迫心不全の発生を予測、監視、または処理するためのツールが提供される。一実施例において、被験者の 1 回換気量または分時換気量に関連付けられる概日リズムは、速度検出器およびインピーダンスセンサ等の内部センサ 262 (図 2) によって測定される。

10

#### 【0082】

別の実施例において、被験者の活動レベル 612 が、一定の概日リズムを有する生理的過程として使用され、この概日リズムは、喪失または基礎から変更された場合に、切迫心不全に関連付けられ得る。健常者では、活動レベルは、概日リズムに従う。しかしながら、この概日リズムは、心不全等の病態の発現前の数時間から数日までに顕著でなくなり始めるか、または変化し始め得る。概日リズムの喪失または基礎変化に関する表示は、被験者の活動レベルにおける減少を含み得る。このような事例において活動レベルに関連付けられる概日リズムを監視し、その結果を、無病状態の 1 人以上の被験者から得られた 1 つ以上の基礎予測基準と比較することによって、切迫心不全の発生を予測、監視、または処理するためのツールが提供される。一実施例において、被験者の活動レベルに関連付けられる概日リズムは、活動レベルセンサ 270 (図 2) によって測定される。別の実施例において、被験者の活動レベルに関連付けられる概日リズムは、被験者による近接の外部ユーザインターフェース 120 (図 2) への活動レベル入力の表示を少なくとも部分的に使用して測定される。

20

30

#### 【0083】

別の実施例において、被験者の姿勢 614 が、一定の概日リズムを有する生理的過程として使用され、この概日リズムは、喪失または基礎から変更された場合に、切迫心不全に関連付けられ得る。健常者では、姿勢は、概日リズムに従う。しかしながら、この概日リズムは、心不全等の病態の発現前の数時間から数日までに顕著でなくなり、より不規則になり、または変化し始め得る。概日リズムの喪失または基礎変化に関する表示は、被験者の仰臥した姿勢の増加を含み得る。このような事例において、姿勢に関連付けられる概日リズムを監視し、その結果を、無病状態の 1 人以上の被験者から得られた 1 つ以上の基礎予測基準と比較することによって、切迫心不全の発生を予測、監視、または処理するためのツールが提供される。一実施例において、被験者の姿勢に関連付けられる概日リズムは、米国マサチューセッツ州のノーウッドにある Analog Device, Inc. によって製造される型式番号が ADXL202E である 2 軸加速度計等の姿勢センサ 268 (図 2) によって測定される。別の実施例において、被験者の姿勢は、Cardiac Pacemakers, Inc. に譲渡される名称が「DETECTION OF COGESTION FROM MONITORING PATIENT RESPONSE TO RECUMBENT POSITION」である Hatlestad らによる米国特許出願第 10 / 267,982 号に記載される手法を使用して測定される。

40

#### 【0084】

50

別の実施例において、被験者の覚醒/睡眠周期618のパターンが、一定の概日リズムを有する生理的過程として使用され、この概日リズムは、喪失または基礎から変更された場合に、切迫心不全に関連付けられ得る。健常者では、睡眠パターンは、系統的な概日リズムに従う。健常者では、睡眠パターンは、系統的な概日リズムに従う。例えば、最低体温であるときに人の睡眠は最も深い可能性があり、早朝において、午前6:00~8:00前後に体温が上昇し始める場合に覚醒している可能性が高い。しかしながら、この概日リズムは、心不全等の病態の発現前の数時間から数日までに非系統的になり始め得る。このような事例において睡眠パターン618に関連付けられる概日リズムを監視し、その結果を、無病状態の1人以上の被験者から得られた1つ以上の基礎予測基準と比較することによって、切迫心不全の発生を予測、監視、または処理するためのツールが提供される。

10

**【0085】**

被験者の覚醒/睡眠周期618に関連付けられる概日リズムは、内部睡眠検出器272(図2)によって測定されてもよく、この内部睡眠検出器272は、いくつかの実施例において、被験者の睡眠の質と量の両方を判断する。睡眠検出器の一実施例は、Cardiac Pacemakers, Inc.に譲渡された名称が「CARDIAC RHYTHM MANAGEMENT SYSTEM USING TIME-DOMAIN HEART RATE VARIABILITY INDICIA」であるCarlsonらによる米国特許出願第09/802,316号に記載される。睡眠検出器の別の実施例は、Cardiac Pacemakers, Inc.に譲渡された名称が「SLEEP STATE DETECTION」であるDallalらによる米国特許出願第11/458,602号に記載される。睡眠検出器のさらに別の実施例は、Cardiac Pacemakers, Inc.に譲渡された名称が「SLEEP DETECTION USING AN ADJUSTABLE THRESHOLD」であるNiらによる米国特許出願第10/309,771号に記載される。あるいは、被験者110またはケア提供者は、睡眠の質または睡眠時間に関する表示を外部ユーザインターフェース120または122(図2)に入力してもよい。

20

**【0086】**

別の実施例において、被験者の胸部インピーダンス624が、一定の概日リズムを有する生理的過程として使用され、この概日リズムは、喪失または基礎から変更された場合に、切迫心不全に関連付けられ得る。健常者では、胸部インピーダンス624は、夜間および早朝にインピーダンスが低く、午後の半ばから夕方間に高くなるという概日リズムに従う。しかしながら、この概日リズムは、心不全等の病態の発現前の数時間から数日までにシフトし、顕著でなくなり、または変化し始め得る。胸部インピーダンス624に関連付けられる概日リズムを監視し、その結果を、無病状態の1人以上の被験者から得られた1つ以上の基礎予測基準と比較することによって、切迫心不全の発生を予測、監視、または処理するためのツールが提供される。一実施例において、被験者の胸部インピーダンス624に関連付けられる概日リズムは、既知の値または達成可能な値の電気刺激電流を1つ以上の埋め込み可能な電極に投入し(例えば、心室256または心房252の刺激回路を介して)、1つ以上の他の埋め込み可能な電極を使用して、結果として生じる電圧を測定することによって(例えば、心室254および心房250の感知回路を介して)測定される。電流および結果として生じる電圧に関する情報を使用して、IMD102は、結果として生じる電圧の投入された電流に対する比率を考慮してインピーダンスを計算してもよい。

30

40

**【0087】**

さらに別の実施例において、被験者の心音628(例えば、当技術において心音は $S_1$ 、 $S_2$ と呼ばれ、特に当技術において心音は $S_3$ と呼ばれる)が、一定の概日リズムを有する生理的過程として使用され、この概日リズムは、喪失または基礎から変更された場合に、切迫心不全に関連付けられ得る。健常者では、心音628は、概日リズムに従う。しかしながら、この概日リズムは、心不全等の病態の発現前の数時間から数日までに顕著でなくなり、周波数を変更し、または変化し始め得る。一実施例において、被験者の心音6

50

28に関連付けられる概日リズムは、埋め込み可能な加速度計、マイクロホン、または他の埋め込み可能なセンサによって測定され、例えば、名称が「CARDIAC RHYTHM MANAGEMENT SYSTEM SELECTING A - V DELAY BASED ON INTERVAL BETWEEN ATRIAL DEPOLARIZATION AND MITRAL VALVE CLOSURE」であるLincolnらによる米国特許第6,665,564号に記載されるシステムおよび方法、または名称が「CARDIAC RHYTHM MANAGEMENT SYSTEM AND METHOD USING TIME BETWEEN MITRAL VALVE CLOSURE AND AORTIC EJECTION」に記載のLincolnらによる米国特許出願第10/099,865号に記載されるシステムおよび方法を使用して測定され、これらのうちの各々は、Cardiac Pacemakers, Inc.に譲渡されている。別の実施例において、心音628は、被験者が横向きに寝る間に、ケア提供者によって測定され、振幅の心音周波数を表示する数値は、ケア提供者によって外部ユーザインターフェース120、122(図2)に入力される。

#### 【0088】

代替的にまたは付加的に、概日リズムを表す感知または受信され信号、不整脈出現、または臨床事象を使用して、切迫疾患の発生を予測、監視、または処理してもよい。一実施例として、被験者の臨床事象の時間を、外部ユーザインターフェース120、122に入力して、切迫疾患の発生を予測、監視、または処理するために使用される。急性心筋梗塞に関連付けられない肺水腫の緊急治療室への入院は、午前8:00~正午の間および午後8:00~午前12:00の間が最も高く、正午から午後8:00の間が最も低い。したがって、夕方に体温602の低下を併発する入院は、例えば、心不全等の病態の発現を表示し得る。

#### 【0089】

別の実施例として、被験者の不整脈または異常呼吸の出現(例えば、無呼吸、低呼吸、または周期性呼吸)の時間を使用して、切迫疾患の発生を予測、監視、または処理する。心不整脈出現は、心拍数またはリズムのなんらかの障害である。1つ以上の心不整脈の存在は、切迫心不全の発生に相関し得る。一実施例において、上述のように、IMD102(図2)は、心房252(図2)および心室254(図2)の感知回路を利用して、リズムが正常または病的であるかを判断するための心臓信号を感知してもよい。別の実施例において、被験者またはケア提供者は、心エコー図または他の撮像要素を使用して発見された1つ以上の心不整脈の検出された存在を、外部ユーザインターフェース120または122(図2)に入力する。

#### 【0090】

図7A~7Cは、システム100によって生成され得る例示的なグラフを示し、これは、感知または受信された少なくとも1つの生理的過程に関連付けられる概日リズムと、1つ以上の基礎概日リズム予測基準との間で行なわれ得る概日リズム比較を示す。これらの図は、外部ユーザインターフェース120、122のディスプレイ画面(図1)に表示される場合に、例えば、被験者110(図1)またはケア提供者が使用して、切迫心不全または他の病態の発生を予測、監視、または処理してもよい。

#### 【0091】

図7Aは、呼吸数(呼吸/分)対時間(時間)のグラフに描かれる呼吸数608(図6)に関連付けられる概日リズムを示す。図示されるように、健常者700の呼吸概日リズムは、顕著で規則的なパターンを含むが、一方、非健常者702の呼吸概日リズムは、顕著でない不規則なパターンを含む。より具体的には、非健常者は、健常者に比べて、最大呼吸数、平均/中央呼吸数が高く、最低/平均/中央呼吸数の変動が少ない。非健常者702の呼吸概日リズムは、健常者の基礎概日リズム700に対して喪失または変更されることから、心不全等の切迫疾患の予測は、そのような喪失または変化がなされ得るとすぐに、合理的な程度の確実性をもって非健常者に対して適合し得る。

#### 【0092】

10

20

30

40

50

図7Bは、健常者および非健常者の呼吸数608(図6)に関連付けられる概日リズムをグラフで示す代替方法を示す。図7Bにおいて、呼吸数の日間変動に関して概念的に説明する(つまり、非現実な)データが、呼吸数の日間中央値に対して描かれる。本概念化において、健常者700は、非健常者702に比べて、中央呼吸数が低く、また、平均呼吸数の変動が高く維持される。とりわけ、健常者のこのような特徴は、非健常者よりも、容易な時間呼吸およびより多くの活動レベルを表示し得る。

#### 【0093】

図7Cは、被験者の覚醒/睡眠周期618(図6)に関連付けられる概日リズムを示す。最初に、第1~3日において、被験者は、実質的に規則的な睡眠スケジュールに従い、毎日およそ午前12:00~5:00の睡眠を含む。このような規則的な睡眠スケジュールは、健常者700を表示している。対照的に、第4~8日において、被験者は、非常に不規則な睡眠スケジュールに従う。例えば、第4日において、被験者は、約午前12:00~1:00および午前4:30~5:30に睡眠する。次に、第5日において、被験者は、約午後9:00~午前12:00、午前1:00~4:30、および午前5:30~6:00に睡眠する。このような不規則睡眠スケジュールは、非健常者702を表示している。

10

#### 【0094】

多くの場合、重症心不全の被験者は、肺の鬱血による睡眠障害または仰臥位不耐性を患う。さらに、睡眠研究からの証拠によると、人が瀕死状態である場合、被験者が睡眠する時間は、さらに断片的になる。睡眠規則性(または、場合により不規則性)を視覚的に見ることによって、ケア提供者(または被験者自身)は、被験者の健康状態が、病態の潜在的悪化により変化しているか否かを判断可能であり得る。非健常者702の睡眠概日リズムが喪失または健常者の基礎概日リズム700に対して変化することから、心不全等の切迫疾患の予測は、合理的な程度の確実性をもって、このような喪失(不規則性により示される)がなされ得るとすぐに非健常者に適合し得る。

20

#### 【0095】

図8は、被験者における心不全等の切迫疾患の発生を予測、監視、または処理する方法800に関する一実施例を示す。802において、1つ以上の基礎概日リズム予測基準が格納される。これは、多数の方式で達成されてもよい。一実施例において、1つ以上の基礎概日リズム予測基準は、IMDを被験者に埋め込む前、埋め込み中、埋め込み後にIMDにロードされる。1つ以上の基礎概日リズム予測基準は、多数の方式で確立されてもよい。一実施例において、1つ以上の基礎概日リズム予測基準は、無病健康状態の被験者の1つ以上の過去の生理的過程観測を使用して得られる。別の実施例において、1つ以上の基礎概日リズム予測基準は、無病健康状態の集団の1つ以上の過去の生理的過程観測を使用して得られる。

30

#### 【0096】

804において、その存在、不存在、または基礎変化が統計的に病態に関連付けられる概日リズムを有する少なくとも1つの生理的過程が感知または受信される。これは、多数の方式で達成されてもよい。一実施例において、概日リズムを有する少なくとも1つの生理的過程は、生理的情報収集装置を介して感知または受信される。感知または受信された概日リズムを表す信号は、体温(中心または末梢)、心拍数、心拍数変動、呼吸数、呼吸数変動、分時換気量、活動、血圧、姿勢、1回換気量、睡眠の質または睡眠時間、胸部インピーダンス、または心音等の、種々の生理的過程に関連付けられ得る。

40

#### 【0097】

806において、感知または受信された少なくとも1つの生理的過程に関連付けられる概日リズムは、1つ以上の基礎概日リズム予測基準と比較される。これは、多数の方式で達成されてもよい。一実施例において、切迫病態予測モジュールの確率比較器は、1つ以上の感知または受信された概日リズムを表す信号( $S_1$ 、 $S_2$ 、 $\dots$ 、 $S_N$ )値を、対応する基礎概日リズム予測基準( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $\dots$ 、 $C_N$ )値と比較する。感知または受信された概日リズムを表す信号の値が、基礎概日リズム予測基準から特定の量を超えて

50

異なり、それによって、概日リズムの喪失または基礎変化を表示する場合に、808において、切迫心不全の発生に関する積極的な確率表示がもたらされる。感知または受信された概日リズムを表す信号の値が、基礎概日リズム予測基準に実質的に類似するため、概日リズムの実質的な喪失または基礎変化を表示しない場合には、810において、切迫心不全の発生に関する否定的な確率表示がもたらされ、804に過程は戻る。

#### 【0098】

選択により、812において、対応する基礎概日リズム予測基準 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $\dots$ 、 $C_N$ ) 値から特定量を超えて異なる各概日リズムを表す信号 ( $S_1$ 、 $S_2$ 、 $\dots$ 、 $S_N$ ) 値は、重み付けされる。これは、多数の方式で達成されてもよい。一実施例において、対応する基礎概日リズム予測基準 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $\dots$ 、 $C_N$ ) 値から特定量を超えて異なる、各概日リズムを表す信号 ( $S_1$ 、 $S_2$ 、 $\dots$ 、 $S_N$ ) 値に対して、切迫病態予測モジュールの重み付けモジュールは、重み係数 ( $Weight_1$ 、 $Weight_2$ 、 $\dots$ 、 $Weight_N$ ) を格納する。別の実施例において、各重み係数 ( $Weight_1$ 、 $Weight_2$ 、 $\dots$ 、 $Weight_N$ ) は、対応する基礎概日リズム予測基準から特定の量を超えて異なる各概日リズムを表す信号が、814において計算される確率表示の一部になる程度を提供する。さらに別の実施例において、各重みは、概日リズムが関連するどの生理的過程に関連するかという情報を使用するだけでなく、概日リズムを有する他のどの生理的過程が切迫心不全の発生の予測に使用されているかという情報も使用して計算される。

10

#### 【0099】

816において、切迫心不全に関する確率表明または記述が行なわれる。これは、多数の方式で達成されてもよい。一実施例において、切迫病態予測モジュールの予測処理モジュールは、確率表示出力を使用して、心不全が発生する（例えば、予測後の特定の期間内に）という確率表明または記述を生成する。別の実施例において、感知または受信するステップ、比較するステップ、または予測するステップのうちの少なくとも1つが、少なくとも部分的に埋め込み可能なように実行される。

20

#### 【0100】

818において、切迫心不全代償不全に関して予測された発生の警報は、被験者またはケア提供者に提供される。警報は、多数の方式で通信されてもよい。一実施例において、可聴音が鳴らされる。別の実施例において、被験者は、リモート監視システムに連結される（例えば、通信中継器を介して）、それによって、警報は、再検討するためにケア提供者に電子的に通信されることが可能になる。さらに別の実施例において、被験者内のIMDの局所における筋肉組織が刺激される。さらなる実施例において、警報は、切迫心不全に関して予測された発生に関する情報と、外部ユーザインターフェースに予測を行なうために使用される情報とを伝送するステップを含む。このように、予測を行なうために使用される情報は、インターフェースのLCDまたは他のディスプレイにおいて被験者またはケア提供者に提示され得る。

30

#### 【0101】

820において、1つ以上の適切な療法が選択される（例えば、薬物療法または神経刺激）。一実施例において、1つ以上の心不全予防療法が選択される。別の実施例において、心不全に2次的に関連する1つ以上の療法が選択される。療法選択は、多数の方式で達成され得る。一実施例において、療法選択モジュールは、1つ以上の適切な予防療法または他の療法を選択する。822において、切迫心不全に関して予測された発生（例えば、特定の予測期間内での）を使用して療法が開始される。これは、多数の方式で達成されてもよい。一実施例において、制御モジュールは、心房刺激回路、心室刺激回路、神経刺激回路、または薬物ポンプへの出力を介して、選択された療法を起動する。

40

#### 【0102】

療法後の概日リズムを監視することによって、療法の有効性および必要量が判断され得る。この目的のために、824において、その存在、不存在、または基礎変化が統計的に病態に関連付けられる概日リズムを有する少なくとも1つの生理的過程が感知または受信

50

される。これは、804において、方法に関して述べられたもの等の多数の方式で達成されてもよい。826において、感知または受信された少なくとも1つの生理的過程に関連付けられる概日リズムは、806におけるように、1つ以上の基礎概日リズム予測基準と比較される。感知または受信された概日リズムを表す信号の値が、基礎概日リズム予測基準から特定の量を超えて異なる場合、選択された療法の量における増加が828において必要とされ得る。感知または受信された概日リズムを表す信号の値が、基礎概日リズム予測基準に実質的に類似する場合、828において、選択された療法についての滴定が根拠とされ得る。さらに、該当する場合には、830において、被験者の退院が、合理的であり得る。

#### 【0103】

10

(結論)

心不全は、特に高齢者において一般的な臨床事象であるが、異常な胸部流体の心臓の後方における鬱血等の、関連する身体症状疾患が疾患過程末期に検出されるまで治療されない場合が多い(仮にあったとしても)。有利には、本システムおよび本方法は、被験者の生理的過程に関連付けられる1つ以上の概日リズムを監視することによって、切迫心不全または他の病態の予測、監視、または処理を可能にする。実用的には、ヒトの身体における各生理的過程は、概日リズムを明示することから、概日リズムの監視は、とりわけ、心不全または心不全代償不全等の切迫病態を予測、監視、または処理するための十分な方法を提供する。

#### 【0104】

20

予測によって提供される時間節約(検出とは対照的に)は、費用のかかる入院を軽減または排除し、代償不全危機を回避して、心不全被験者を、例えば、比較的安定した状態に適切に管理するために有用であり得る。さらに、本システムおよび本方法は、切迫心不全または他の病態の積極的予測に関する警報を、被験者または被験者のケア提供者に提供する。さらにまた、本システムおよび本方法は、療法(例えば、薬物療法または神経刺激)を調整(または開始)して、予測を使用して切迫病態を予防または最小限に抑えてもよく、また、このような療法の有効性(被験者の回復の監視を含む)を監視してもよい。

#### 【0105】

(終わりに)

上記の発明を実施するための形態は、添付の図面の参照を含み、この図面は、発明を実施するための形態の一部を成す。本図面は、本発明が実施できる具体的な実施形態を、例示として示す。また、これらの実施形態は、本明細書において「実施例」とも呼ばれる。本書において参照される全ての公報、特許、および特許文献は、参照によって個別に組み込まれるように、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。本書と、参照により組み込まれる文献との間に矛盾した使用がある場合、組み込まれた参照における使用は、本書の使用に対して補助的であると考えられるべきであり、相反する矛盾については、本書における使用が支配する。

30

#### 【0106】

本書において、用語の単数形は、特許文献においてよく見られるように、「少なくとも1つ」または「1つ以上」の任意の他の実施例または用法に依存せずに、単数形または複数形を含む。本書において、用語の「または」は、非排他的であるように言及するために使用され、あるいは「AまたはB」は、他に指示の無い限り、「AだがBではない」、「BだがAではない」、ならびに「AおよびB」を含むように使用される。

40

#### 【0107】

添付の請求項において、用語の「含む」および「そこにおいて(in which)」は、それぞれの用語「備える」および「そこで(wherein)」の普通の英語の同等物として使用される。また、以下の請求項において、用語の「含む」および「備える」は、非制約型であって、つまり、請求項においてこのような用語の後に列挙されるものの他に要素を含むシステム、装置、製品、または過程は、依然として請求項の範囲内にあるように見なされる。さらに、以下の請求項において、用語の「第1」、「第2」、および「

50

第3」等は、単にラベルとして使用され、その目的に数的要件を課すように意図されない。

【0108】

上記説明は、例示的であるように意図され、制限的であるように意図されない。例えば、上述の実施例（または、その1つ以上の特徴）を、相互に組み合わせて使用してもよい。他の実施形態は、上記説明を再考することによって当業者等によって使用可能である。また、上記の発明を実施するための形態において、種々の特徴は、開示を合理化するために、まとめてグループ化されてもよい。これは、未請求の開示特徴が任意の請求項に必須であることを意図するように解釈されるべきではない。むしろ、発明の主題は、特定の開示実施形態の全ての特徴にあるわけではない。さらに、本システムおよび本方法を使用して、概日、概週、概月、概年、休日、平日、週末、または月経等の多種多様の周期、総称して「時間生物学的リズム」に関する過程リズムを監視してもよいが、前述の説明の大部分は、例示的な目的のために、概日リズム監視の観点から形成される。しかしながら、このような説明は、発明の主題の範囲を制限するように決して意図されない。さらに、時間生物学的（例えば、概日）リズムの喪失または基礎変化は、単なる心不全以外の切迫病態の発生を意味する。例えば、時間生物学的リズムの破壊は、一般的な病気（例えば、インフルエンザまたは風邪）、神経疾患、精神疾患、もしくは肺疾患、ウイルス感染もしくは細菌感染、他の循環器疾患（例えば、糖尿病）、または癌の間に発生し得る。したがって、本特許文献は、これらの追加の実施形態に及ぶ範囲において相応であるように意図される。したがって、以下の請求項は、本明細書によって、発明を実施するための形態に組み込まれ、各請求項は、別々の実施形態として独立している。本発明の範囲は、このような請求項が権利を有する同等物の全範囲とともに、添付の請求項を参照して判断されるべきである。

10

20

【0109】

要約は、37 C.F.R. § 1.72 (b) を順守するように提供され、技術的開示の性質を読み手が迅速に確認できるようにする。これは、請求項の範囲または意味を解釈または制限するように使用されないことを理解して提示される。

【 図 1 】

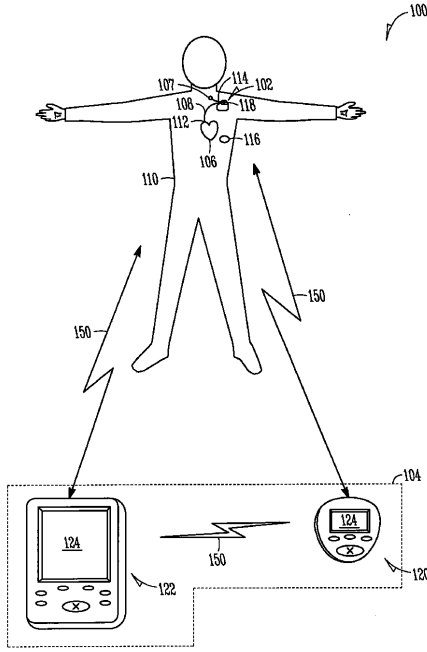


FIG. 1

【 図 2 】

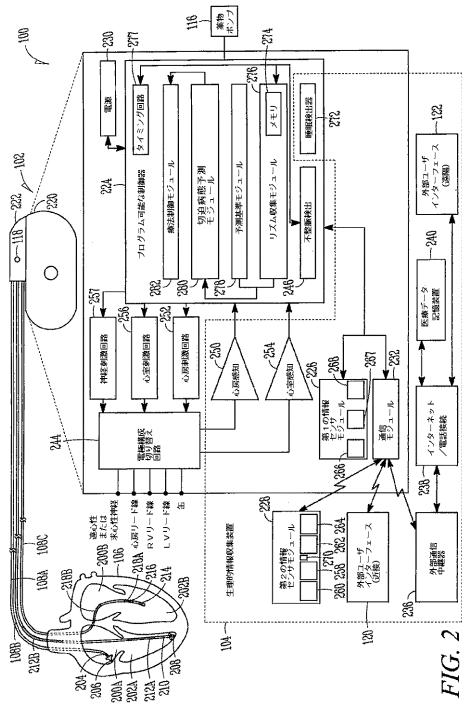


FIG. 2

【 図 3 】

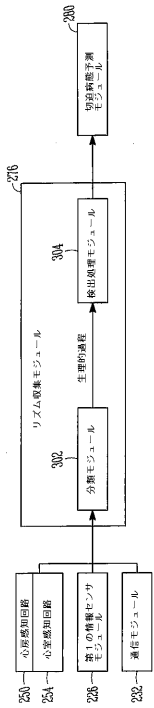


FIG. 3

【 図 4 】

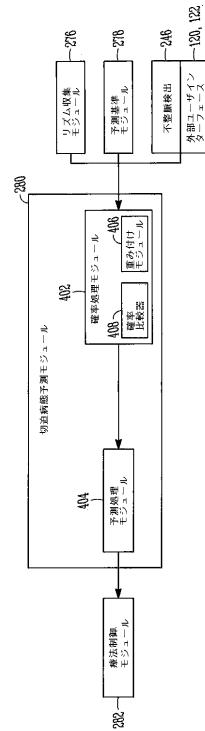


FIG. 4

【 図 5 】

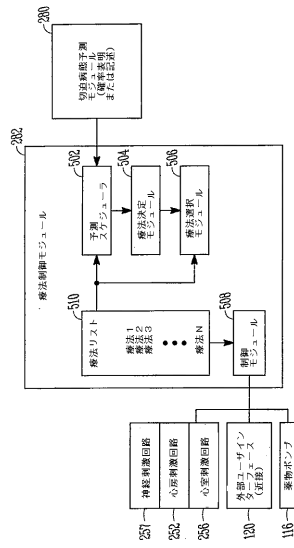


FIG. 5

【 図 6 】

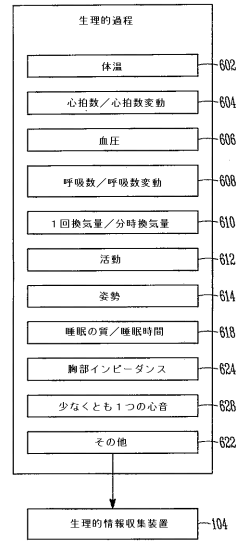


FIG. 6

【 図 7 A 】

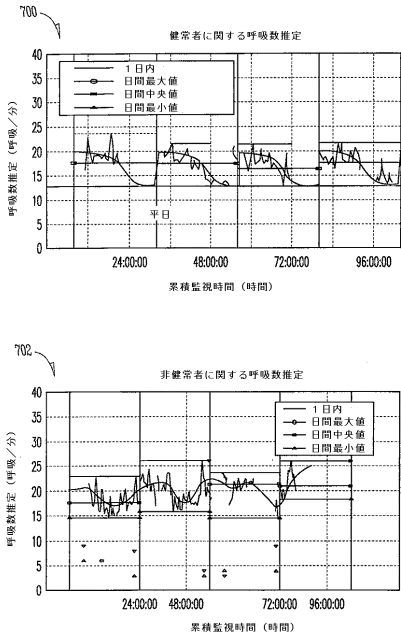


FIG. 7A

【 図 7 B 】

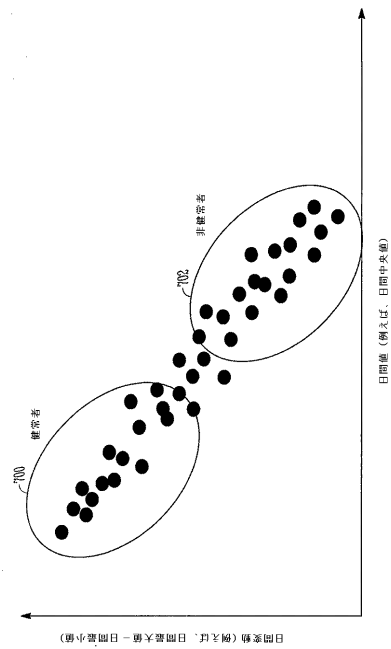


FIG. 7B

【 図 7 C 】

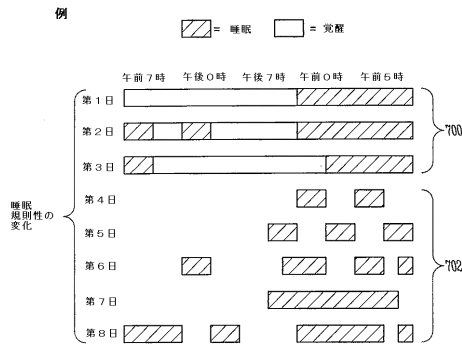


FIG. 7C

【 図 8 】

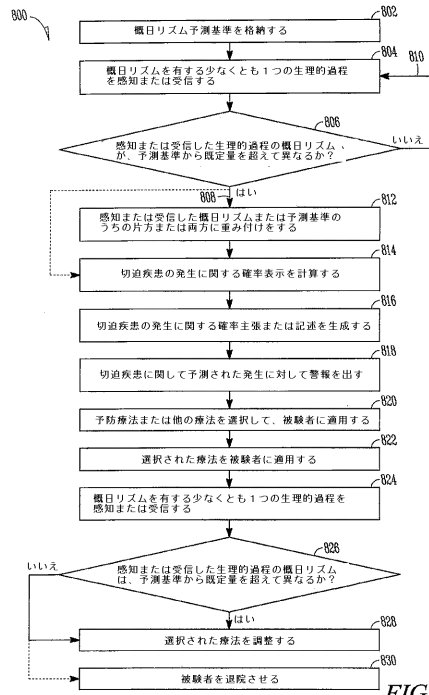


FIG. 8

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2007/020425
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61B5/02		
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) A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
<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 2005/137489 A1 (JACKSON TROY E [US] ET AL) 23 June 2005 (2005-06-23)	1-6,8-12
Y	paragraphs [0011], [0012], [0033] - [0039]; figure 3	7
X	WO 2006/050717 A (CHARITE UNIVERSITAETSMEDIZIN B [DE]; SCHIRDEWAN ALEXANDER [DE]; WESSEL) 18 May 2006 (2006-05-18) page 3, line 24 - page 4, line 29 page 5, line 19 - page 6, line 30 page 7, lines 11-15; claim 1; figures	1-5,8,9, 12
Y	US 2003/055461 A1 (GIROUARD STEVEN D [US] ET AL) 20 March 2003 (2003-03-20) cited in the application paragraphs [0022], [0036]	7
-/--		
<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 *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document 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  11 April 2008		Date of mailing of the International search report  28/04/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Küster, Gunilla

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/020425

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FABER T.S. ET AL.: "Beat-to-Beat Assessment of QT/RR Interval Ratio in Severe Heart Failure and Overt Myocardial Ischemia: A Measure of Electrical Integrity in Diseased Hearts" PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY : PACE, vol. 26, April 2003 (2003-04), pages 836-842, XP002476088 the whole document	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2007/020425**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.: 13-20  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Rule 39.1(iv) PCT - Diagnostic method practised on the human or animal body (see in particular step of "detecting, or identifying an occurrence of disease using the comparison" in claim 13); Claims 17-20 furthermore relate to treatment of the human or animal body by therapy
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  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:

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 an 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**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/020425

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005137489 A1	23-06-2005	NONE	
WO 2006050717 A	18-05-2006	DE 102004054751 A1 EP 1812107 A1	24-05-2006 01-08-2007
US 2003055461 A1	20-03-2003	AU 2003261399 A1 EP 1539296 A1 JP 2005534406 T WO 2004012815 A1	23-02-2004 15-06-2005 17-11-2005 12-02-2004

## フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 チャン, イー  
アメリカ合衆国 ミネソタ 55449, プレーン, イサンティ ストリート エヌイー 1  
1871

(72) 発明者 ハトレストッド, ジョン ディー.  
アメリカ合衆国 ミネソタ 55117, メープルウッド, エジャートン ストリート 20  
44

(72) 発明者 カールソン, ジェラード エム.  
アメリカ合衆国 ミネソタ 55316, チャンプリン, ネバダ レーン 11653

(72) 発明者 ダラル, ユースファリ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92620, アーバイン, クロケット 18

(72) 発明者 ブロックウェイ, マリナ ブイ.  
アメリカ合衆国 ミネソタ 55126, ショアビュー, ナンシー プレイス 4339

(72) 発明者 リー, ケント  
アメリカ合衆国 ミネソタ 55126, ショアビュー, ディーア トレイル ウェスト 5  
665

(72) 発明者 ケンツラー, リチャード オー.  
アメリカ合衆国 オハイオ 44118, シェーカー ハイツ, フェアマウント ブールバー  
ド 19850

(72) 発明者 ハ口, カルロス  
アメリカ合衆国 ミネソタ 55101, セント ポール, 6ティエーエイチ ストリート イ  
ースト 172

(72) 発明者 シエジコ, クルシストフ ゼット.  
アメリカ合衆国 ミネソタ 55369, メープル グローブ, カークウッド ウェイ 95  
23

(72) 発明者 パタンゲイ, アピラッシュ  
アメリカ合衆国 ミネソタ 55076, インバー グローブ ハイツ, カーター パス 9  
010

Fターム(参考) 4C117 XB04 XB10 XB11 XB12 XC14 XC15 XC21 XD24 XE13 XE15  
XE23 XE24 XE26 XE29 XE59 XJ12 XJ13 XJ36 XJ38 XJ42  
XJ45 XJ52 XN04 XN05 XP11

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2010508065A5</a>	公开(公告)日	2011-09-29
申请号	JP2009534573	申请日	2007-09-20
[标]申请(专利权)人(译)	心脏起搏器股份公司		
申请(专利权)人(译)	心脏起搏器的公司		
[标]发明人	チャンイー ハトレストッドジョンディー カールソングェラードエム ダラルユースファリ ブロックウェイマリナブイ リーケント ケンツラーリチャードオー ハ口カルロス シエジコクルシストフゼット パタンゲイアピラッシュ		
发明人	チャン, イー ハトレストッド, ジョン ディー. カールソン, ジェラード エム. ダラル, ユースファリ ブロックウェイ, マリナ ブイ. リー, ケント ケンツラー, リチャード オー. ハ口, カルロス シエジコ, クルシストフ ゼット. パタンゲイ, アピラッシュ		
IPC分类号	A61B5/00 A61B19/00		
CPC分类号	A61B5/02055 A61B5/0215 A61B5/024 A61B5/02405 A61B5/053 A61B5/0816 A61B5/1116 A61B5/686 A61B5/7275 A61N1/36114 A61N1/3614 A61N1/3621 A61N1/365 G16H20/10 G16H20/40 G16H50/20 G16H50/30 A61M5/1723 A61N1/36135 A61N1/36585		
FI分类号	A61B5/00.102.D A61B19/00.501 A61B5/00.G		
F-TERM分类号	4C117/XB04 4C117/XB10 4C117/XB11 4C117/XB12 4C117/XC14 4C117/XC15 4C117/XC21 4C117 /XD24 4C117/XE13 4C117/XE15 4C117/XE23 4C117/XE24 4C117/XE26 4C117/XE29 4C117/XE59 4C117/XJ12 4C117/XJ13 4C117/XJ36 4C117/XJ38 4C117/XJ42 4C117/XJ45 4C117/XJ52 4C117 /XN04 4C117/XN05 4C117/XP11		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	11/554986 2006-10-31 US		
其他公开文献	JP2010508065A JP4938855B2		

#### 摘要(译)

使用至少一个可植入装置自动评估或预测受试者的健康状态。在不同的示例中，通过感测或接收关于具有昼夜节律的至少一个生理过程的信息来确定健康状态，所述昼夜节律的存在，不存在或基线变化与即将发生的疾病相关联，并且将这样的节律与基线昼夜节律预测标准进行比较。也可以使用昼夜节律旁边的其他时间生物节律。可以使用对象的一个或多个过去的生理过程观察或非疾病健康状态的受试者群体来导出基线预测标准。预测处理可以由至少一个可植入设备或由与可植入设备通信的外部设备执行。还讨论了

用于响应于健康状态而调用治疗的系统和方法，例如以防止或最小化预测的即将发生的心力衰竭的后果。