



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0029072
(43) 공개일자 2018년03월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/021 (2006.01) A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/0205 (2006.01) A61B 5/024 (2006.01)
A61B 5/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61B 5/02108 (2013.01)
A61B 5/0205 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7004689
(22) 출원일자(국제) 2016년07월15일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년02월14일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/066944
(87) 국제공개번호 WO 2017/009465
국제공개일자 2017년01월19일
- (30) 우선권주장
15177174.8 2015년07월16일
유럽특허청(EPO)(EP)
16170035.6 2016년05월17일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
프리벤티쿠스 게엠베하
독일 07745 제나 타트젠드프로메나데 2
- (72) 발명자
휴에브너 토마스
독일 07749 제나 베르그weg 36
- (74) 대리인
유미특허법인

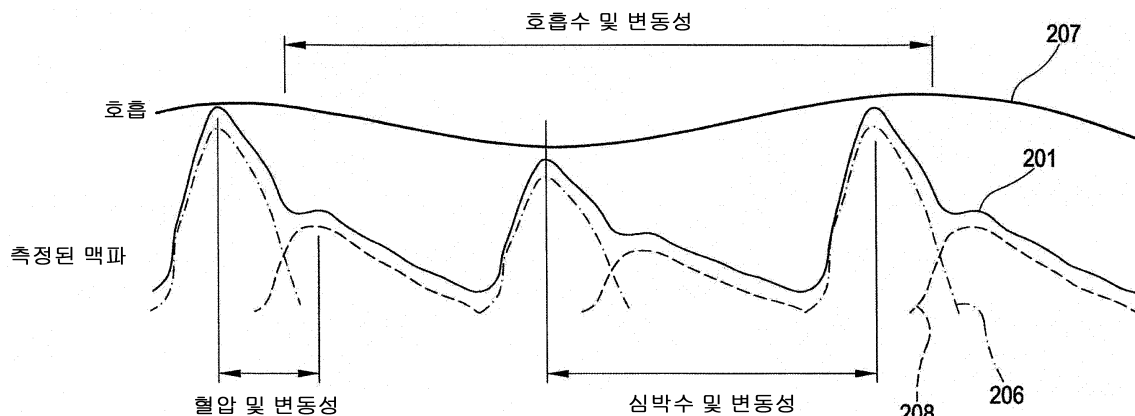
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 생물학적 데이터 처리

(57) 요약

맥박 파형 분석에 기초하여 인간 피험자의 심박수, 호흡수, 및/또는 혈압에 관한 데이터를 결정하기 위한 장치 및 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치를 제공한다. 데이터를 결정하는 장치는 제어 유닛 및 인간 피험자의 심장 박동을 나타내는 맥파 데이터를 제공하는 수단을 포함한다. 피험자는 신체 신장, 연령, 및 성별 (뒷면에 계속)

대표도 - 도3b



을 가지고 있으며, 흡연자 또는 비흡연자에 의해 그리고 체지방의 백분율(예를 들어, BMI, BFP 등)에 의해 더 특징지어진다. 제어 유닛은 맥과 데이터를 수신하고, 복수의 심장주기를 나타내는 맥과 데이터의 부분을 선택하고, 복수의 심장주기를 나타내는 맥과 데이터의 부분에 대해, 복수의 심장주기를 나타내는 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 혈압 변동성을 결정하고; 복수의 심장주기를 나타내는 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 호흡수 변동성을 결정하고; 복수의 심장주기를 나타내는 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 심박수 변동성을 결정하도록 구성된다. 또한, 혈압 변동성, 호흡수 변동성, 및 심박수 변동성 중 적어도 2개에 기초한 적어도 하나의 상관값이 결정되고, 적어도 하나의 상관값에 기초하여 피험자의 의학적 상태가 결정된다. 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치는 제어 유닛 및 인간 피험자의 심장 박동을 나타내는 맥과 데이터를 제공하는 수단을 포함한다. 제어 유닛은 맥과 데이터를 수신하는 단계, 복수의 심장주기를 나타내는 맥과 데이터의 부분을 선택하는 단계, 복수의 심장주기를 나타내는 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 심박수 변동성을 나타내는 제1 지수를 결정하는 단계, 복수의 심장주기를 나타내는 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 심박수 변동성을 나타내는 제2 지수를 결정하는 단계로서, 제2 지수는 제1 지수와 상이한, 제2 지수를 결정하는 단계, 및 제1 및 제2 지수에 기초하여 피험자의 의학적 상태를 결정하는 단계를 수행하도록 구성된다.

(52) CPC특허분류

A61B 5/02405 (2013.01)

A61B 5/0816 (2013.01)

A61B 5/7282 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치로서,

제어 유닛; 및

상기 인간 피험자의 심장 박동을 나타내는 맥과 데이터를 제공하는 수단을 포함하고,

상기 제어 유닛은

상기 맥과 데이터를 수신하는 단계;

복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥과 데이터의 부분을 선택하는 단계;

상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥과 데이터의 부분에 대해,

- 상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 혈압 변동성을 결정하는 단계;
- 상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 호흡수 변동성을 결정하는 단계;
- 상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 심박수 변동성을 결정하는 단계;

상기 혈압 변동성, 상기 호흡수 변동성, 상기 심박수 변동성, 및 각각의 기준값 중 적어도 하나에 기초하여 적어도 하나의 상관값을 결정하는 단계; 및

상기 적어도 하나의 상관값에 기초하여 피험자의 의학적 상태를 결정하는 단계를 수행하도록 구성되는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 복수의 심장주기를 나타내는 맥과 데이터는 서로 직접적으로 연속하는 복수의 심장주기와 관련되는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 호흡수 변동성을 결정하는 단계는

상기 맥과 데이터에 기초하여 복수의 최대치를 결정하는 단계로서, 상기 복수의 최대치는 선택적으로 각각의 복수의 심장주기의 최대 진폭을 표시하는, 복수의 최대치를 결정하는 단계;

상기 복수의 최대치에 기초하여 상기 호흡수를 나타내는 호흡 신호를 결정하는 단계로서, 상기 복수의 최대치의 스플라인 보간법에 기초하여 상기 호흡 신호를 결정하는 단계를 선택적으로 포함하는, 호흡 신호를 결정하는 단계; 및

상기 호흡 신호의 각각의 최대치 사이의 시간차에 기초하여 상기 호흡수 변동성을 결정하는 단계를 포함하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥파 데이터의 부분의 맥파 데이터에 기초하여 심박수 변동성을 결정하는 단계는

상기 맥파 데이터에 기초하여 복수의 기준점을 결정하는 단계로서, 상기 복수의 기준점은 상기 복수의 심장주기의 각각의 성분에 대응하고, 선택적으로 상기 각각의 성분은 상기 심장주기의 최대 진폭, 상기 심박수 진폭의 상승 에지 중 하나인, 복수의 기준점을 결정하는 단계; 및

상기 복수의 기준점의 각각의 기준점 사이의 시간차에 기초하여 상기 심박수 변동성을 결정하는 단계를 포함하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피험자는 신체 신장, 연령, 및 성별을 가지고,

상기 혈압 변동성을 결정하는 단계는

복수의 혈압값을 결정하는 단계로서, 각각의 혈압값은 상기 복수의 심장주기의 각각의 심장주기와 연관되며, 상기 복수의 혈압값의 각각의 혈압값에 대해,

- 상기 각각의 심장주기의 수축기 성분을 결정하는 단계;
- 제1 가우스 함수 및 제2 가우스 함수로 상기 수축기 성분의 근사치를 계산하는 단계; 및
- 상기 제1 가우스 함수와 상기 제2 가우스 함수 사이의 시간차(WWT)를 결정하는 단계를 포함하는, 복수의 혈압값을 결정하는 단계; 및

상기 시간차(WWT), 상기 신체 신장, 및/또는 상기 연령에 기초하여 상기 피험자의 상기 복수의 혈압값의 각각의 혈압값(BP)을 결정하는 단계를 포함하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 6

제5항에 있어서,

- 상기 복수의 혈압값을 결정하는 단계는, 상기 복수의 혈압값의 각각의 혈압값에 대해,

상기 신체 신장 및 상기 시간차(WWT)에 기초하여 예비 강성 지수(SI_p)를 결정하는 단계;

상기 예비 강성 지수(SI_p) 및 상기 연령에 기초하여 조정된 강성 지수(SI_a)를 결정하는 단계; 및

상기 조정된 강성 지수(SI_a) 및 회귀 모델에 기초하여 상기 혈압값(BP)을 결정하는 단계

를 포함하고, 및/또는

- 상기 맥파 데이터의 부분은 복수의 심장주기를 나타내고, 상기 시간차(WWT)를 결정하는 단계는

상기 복수의 심장주기에 대해 결정된 각각의 시간차에 기초하여 복수의 연속적인 심장주기에 대한 상기 시간차(WWT)를 평균값으로 결정하는 단계로서, 선택적으로 상기 평균값은 상기 결정된 각각의 시간차의 중간값인, 복수의 연속적인 심장주기에 대한 시간차(WWT)를 평균값으로 결정하는 단계를 더 포함하고, 및/또는

- 상기 제1 가우스 함수 및 상기 제2 가우스 함수는 각각 최대 진폭을 가지고, 상기 제1 가우스 함수의 최대 진폭은 상기 제2 가우스 함수의 최대 진폭보다 크거나 동일하고, 및/또는
- 상기 제1 가우스 함수 및 상기 제2 가우스 함수는 각각 제1 표준 편차 및 제2 표준 편차(σ_1 , σ_2)를 가지고, 상기 제1 표준 편차 및 상기 제2 표준 편차(σ_1 , σ_2)는 서로 동일한, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 수축기 성분의 근사치를 계산하는 단계는

$$F(a, b, c, d, f) = \sum_{i=1}^N \left(S_i - \left(a \cdot e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{t-b}{c} \right)^2} + d \cdot e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{t-f}{c} \right)^2} \right) \right)^2 = \min$$

를 사용하여 상기 수축기 성분에 상기 제1 가우스 함수 및 상기 제2 가우스 함수를 맞추는 단계를 포함하고, a, b, c, 및 d는 비선형 최적화 또는 곡선 피팅을 사용하여 결정되는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 회귀 모델은 회귀 함수

$$f(SI_a, g) = BP_{sys}$$

를 포함하고, SI_a는 상기 조정된 강성 지수(SI_a)이고, g는 상기 피험자의 성별이고, BP_{sys}는 혈압이고; 상기 혈압 값을 결정하는 단계는 상기 회귀 함수에 기초하여 상기 혈압 값을 결정하는 단계를 포함하고, 선택적으로 상기 회귀 함수는 선형 함수 유형

$$f(x) = ax + b$$

를 포함하고, a는 범위가 1에서 20mmHg/(m/s)까지이고, b는 범위가 0에서 80mmHg까지이고, 보다 바람직하게는, a는 범위가 5에서 15mmHg/(m/s)까지이고, b는 범위가 20에서 60mmHg까지인, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 9

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조정된 강성 지수(SI_a)를 결정하는 단계는 조정 함수

$$f(SI_p) = SI_a$$

에 기초하고, SI_p는 상기 예비 강성 지수이고, SI_a는 상기 조정된 강성 지수(SI_a)이고, 선택적으로 상기 조정 함수는 선형 함수 유형

$$f(x) = cx + d$$

이고, c 및 d는 연령 값 및 연관된 강성 지수 값을 포함하는 복수의 값 쌍에 기초하여 결정된 조정 인자이고; 선택적으로

$$c = \frac{SI - \mu}{range(age)}$$

이고, $\mu = 0,109 * age + 3,699$ 이고, $range(age) = 0,1663 * age + 4,3858 - \mu$ 이고, age는 상기 피험자의 연령이고, $d = 0$ 인, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 10

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 수축기 성분을 결정하는 단계는

상기 각각의 심장주기의 각각의 전역 최대치를 결정하는 단계;

상기 각각의 심장주기의 2차 미분을 결정하는 단계;

상기 전역 최대치로부터 적어도 미리 결정된 시간차에 위치된 상기 2차 미분의 최대값을 결정하는 단계; 및

상기 수축기 성분을 상기 심장주기의 시작과 상기 최대값 사이의 상기 심장주기의 부분으로서 정의하는 단계를

포함하고,

선택적으로 상기 전역 최대치에 대한 상기 미리 결정된 시간차는 350ms 이하이고, 또한 선택적으로 상기 전역 최대치에 대한 상기 미리 결정된 시간차는 250ms이하인, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 11

제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 예비 강성 지수(SI_p)를 결정하는 단계는 함수

$$SI_p = \frac{h}{WWT}$$

에 기초하고, h는 상기 피험자의 신장이고, WWT는 상기 시간차이고, SI_p 는 상기 예비 강성 지수(SI_p)인, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 상관값을 결정하는 단계는 상기 심박수 변동성에 기초하고,

상기 적어도 하나의 상관값을 결정하는 단계는

복수의 심박수 변동성 값에 기초하여, 시간 도메인에서 상기 복수의 심박수 변동성 값의 분포를 나타내는 도수 분포를 생성하는 단계;

복수의 기대값을 결정하는 단계;

복수의 기대값을 나타내는 엔트로피 값을 결정하는 단계로서, 상기 엔트로피 값은 상기 피험자의 의학적 상태를 나타내는, 엔트로피 값을 결정하는 단계를 더 포함하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 복수의 심박수 변동성 값의 분포를 나타내는 상기 도수 분포는 히스토그램을 포함하고, 선택적으로 상기 히스토그램은 8ms의 빈 크기를 갖는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥파 데이터의 부분은 2분 내지 5분의 사이의 기간을 커버하고,

상기 혈압 변동성을 결정하는 단계, 상기 호흡수 변동성을 결정하는 단계, 및 상기 심박수 변동성을 결정하는 단계는 상기 맥파 데이터에 포함된 실질적으로 모든 심장 박동에 기초하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 상관값을 결정하는 단계는 상기 심박수 변동성 및 상기 호흡수 변동성에 기초하고, 상기 적어도 하나의 상관값을 결정하는 단계는 상기 심박수 변동성과 상기 호흡수 변동성 사이의 대응 관계를 검출하는 단계를 포함하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 16

인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치로서,

제어 유닛; 및

상기 인간 피험자의 심장 박동을 나타내는 맥과 데이터를 제공하는 수단을 포함하고,

상기 제어 유닛은

- 상기 맥과 데이터를 수신하는 단계;
- 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥과 데이터의 부분을 선택하는 단계;
- 상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 심박수 변동성을 나타내는 제1 지수를 결정하는 단계;
- 상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 심박수 변동성을 나타내는 제2 지수를 결정하는 단계로서, 상기 제2 지수는 상기 제1 지수와 상이한, 제2 지수를 결정하는 단계; 및
- 상기 제1 지수 및 상기 제2 지수에 기초하여 상기 피험자의 의학적 상태를 결정하는 단계를 수행하도록 구성되는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 제1 지수를 결정하는 단계는

상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 복수의 호흡수 간격을 결정하는 단계; 및

상기 복수의 호흡수 간격에 기초하여 상기 제1 지수를 결정하는 단계를 포함하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 제1 지수를 결정하는 단계는

상기 복수의 호흡수 간격에 기초하여 평균을 결정하는 단계; 및

상기 평균에 기초하여 상기 제1 지수를 결정하는 단계를 더 포함하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 평균은 연속적인 차이의 평균 제곱근이고, 선택적으로 상기 복수의 호흡수 간격에 기초하여 상기 연속적인 차이의 평균 제곱근을 결정하는 것은 상기 복수의 호흡수 간격에 기초하여 결정된 평균 호흡수 간격에 기초하여 상기 연속적인 차이의 평균 제곱근을 정규화하는 것을 포함하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 20

제16항에 있어서,

상기 제1 지수를 결정하는 단계는

상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 복수의 호흡수 간격의 변동성을 나타내는 타코그램을 결정하는 단계;

상기 복수의 호흡수 간격의 각각의 호흡수 간격의 도수 분포를 결정하는 단계;

상기 도수 분포에 기초하여 엔트로피 값을 결정하는 단계; 및

상기 엔트로피 값에 기초하여 상기 제1 지수를 결정하는 단계를 포함하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 도수 분포는 복수의 확률을 나타내는 히스토그램을 포함하고; 선택적으로 상기 엔트로피 값은

$$S = - \sum_{i=1} p_i \cdot \log_2(p_i)$$

에 기초하여 결정되고, p_i 는 상기 복수의 확률에 대응하고; 또한 선택적으로 상기 히스토그램은 8ms의 빈 크기를 갖는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 22

제1항에 있어서,

상기 제1 지수를 결정하는 단계는

상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥파 데이터의 부분의 맥파 데이터에 기초하여 복수의 박동-박동 간격(BBI)을 결정하는 단계;

상기 복수의 박동-박동 간격에 기초하여 푸앵카레 플롯 분석(Poincaré Plot Analysis, PPA)을 결정하는 단계로서, 상기 푸앵카레 플롯 분석은 상기 복수의 박동-박동 간격의 제1 박동-박동 간격(BBI_n)과 선행하는 제2 박동-박동 간격(BBI_{n-1})의 각각의 관계에 기초하여 결정된 시계열 변동을 나타내는, 푸앵카레 플롯 분석을 결정하는 단계;

단기 박동-박동 간격 변동성의 표준 편차(SD1) 및 장기 박동-박동 간격 변동성의 표준 편차(SD2)를 결정하는 단계; 및

상기 표준 편차(SD1) 대 상기 표준 편차(SD2)의 비율을 나타내는 지수($SD1/SD2$)에 기초하여 상기 제1 지수를 결정하는 단계를 포함하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 23

제16항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제2 지수를 결정하는 단계는

상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥파 데이터의 부분의 맥파 데이터에 기초하여 복수의 박동-박동 간격(BBI)을 결정하는 단계; 및

상기 복수의 박동-박동 간격에 기초하여 상기 제2 지수를 결정하는 단계를 포함하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 제2 지수를 결정하는 단계는

상기 복수의 박동-박동 간격에 기초하여 푸앵카레 플롯 분석(PPA)을 결정하는 단계로서, 상기 푸앵카레 플롯 분석은 상기 복수의 박동-박동 간격의 제1 박동-박동 간격(BBI_n)과 선행하는 제2 박동-박동 간격(BBI_{n-1})의 각각의 관계에 기초하여 결정된 시계열 변동을 나타내는, 푸앵카레 플롯 분석을 결정하는 단계; 및

상기 푸앵카레 플롯 분석에 기초하여 상기 제2 지수를 결정하는 단계를 포함하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 25

제24항에 있어서,

상기 제2 지수를 결정하는 단계는

단기 박동-박동 간격 변동성의 표준 편차(SD1) 및 장기 박동-박동 간격 변동성의 표준 편차(SD2)를 결정하는 단계;

상기 표준 편차(SD1) 대 상기 표준 편차(SD2)의 비율을 나타내는 지수(SD1/SD2)에 기초하여 상기 제2 지수를 결정하는 단계를 포함하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 26

제16항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥파 데이터는 서로 직접적으로 연속하는 복수의 심장주기와 관련되는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 27

제16항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥파 데이터의 부분은 적어도 2분의 기간을 커버하고,

상기 제1 지수를 결정하는 단계 및 상기 제2 지수를 결정하는 단계는 상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥파 데이터의 부분에 포함된 실질적으로 모든 심장 박동에 기초하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 28

제27항에 있어서,

상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥파 데이터의 부분은 적어도 5분의 기간을 커버하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 29

제16항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제어 유닛은

상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥파 데이터의 부분의 맥파 데이터에 기초하여, 상기 복수의 심장주기의 각각의 심장주기에 대해, 상기 각각의 심장주기가 하나 이상의 붕괴와 연관되는지 여부를 결정하고,

상기 각각의 심장주기가 하나 이상의 붕괴와 연관되는 경우 상기 각각의 심장주기가 상기 하나 이상의 붕괴와 더 이상 연관되지 않도록 상기 복수의 심장주기를 나타내는 상기 맥파 데이터의 부분의 맥파 데이터를 수정하도록 더 구성되는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

청구항 30

제29항에 있어서,

상기 하나 이상의 붕괴는 조기 박동을 구성하는, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 생물학적 데이터 처리에 관한 것이다. 펄스 파형 분석에 기초하여, 예를 들어, 인간 피험자의 심박수, 호흡수, 및/또는 혈압과 관련된 데이터가 결정되고 처리된다.

배경 기술

[0002] 심장마비 및 뇌졸중과 같은 질병의 주요 원인은 흔히 검출하기 어렵고 확인한 증상을 수반하지 않는 질환이다. 예를 들어, 고혈압 및 관상 동맥 질병(coronary artery disease, CAD)은 심장마비의 주요 원인 중 하나이며, 심방 세동(atrial fibrillation, AFIB)은 뇌졸중의 주요 원인 중 하나이다. 예를 들어 혈압, 심박수, 호흡수의 정기적인 측정 및 그러한 피험자의 생물학적 파라미터에 대한 상세한 분석은 고혈압, AFIB, CAD, 및 다른 질환,

또는 그의 조기 발병을 검출하는 데 이용될 수 있다. 그러나, 이러한 측정은 종종 정기적으로 이용되지 않는다.

- [0003] AF는 임상 실습에서 발생하는 가장 흔한 부정맥이며 발작적 성격 때문에 검출을 어렵게 한다. 특별한 치료가 없다면, 뇌졸중 및 울혈성 심부전의 위험이 상당히 증가한다. AF의 발작적 성격은 지속되기 전에 수년간 나타날 수 있다. AF의 이러한 특정 특성 때문에 검출이 어렵고 종종 성공적이지 못하다. 최근의 시험(예를 들어 <Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. "Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke", The New England journal of medicine 2014; 370: 2467-2477; Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. "Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation", N Engl J Med 2014; 370: 2478-2486> 참조)에 이용된 방법은 비용이 많이 들거나 불편할 수 있지만, 선택된 환자의 AF를 검출하기 위한 강화된 진단 전략의 사용을 지원한다. 이 분야의 급속히 증가하는 지식에도 불구하고, 무증상 AF의 관련성 및 AF와 뇌졸중의 시간 상관 관계는 논란의 여지가 남아 있으며, 현재 진행 중인 시험에서 여전히 다루어지고 있다 (예를 들어 <Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. "Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke", N Engl J Med 2012; 366: 120-129; Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, et al. "Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events", Stroke; 41: 256-260> 참조).
- [0004] 의료 행위에서 스마트 폰과 스마트 시계의 사용은 최근에 관심이 높아지고 있다. 적절한 디바이스는 심박수를 모니터링하도록 구성된 체적 기록계(plethysmographic) 센서를 갖추고 있다. 맥파 분석은 특정 의학적 질환이 결정될 수 있는 환자의 상이한 생물학적 특성을 기록하고 처리하기 위해 이용될 수 있다.
- [0005] 혈압은 혈관 벽에 혈액이 순환함으로써 의해 가해지는 압력이며, 사람의 주요 생체 신호 중 하나이다. 이는 신경 및 내분비계에 의해 조절되며, 사람의 현재 활동 및 일반적인 건강 상태를 포함하는 여러 인자에 따라 달라진다. 병리학적으로 낮은 혈압은 저혈압이라고 지칭되며, 병리학적으로 높은 혈압은 고혈압이라고 지칭된다. 두 병리는 상이한 원인을 가질 수 있으며, 경증에서 중증까지 다양하며, 급성 형태 및 만성 형태 모두를 갖는다. 만성 고혈압은 말초 혈관 질병, 심장마비, 및 뇌졸중을 포함하여 많은 합병증의 위험 인자이다. 고혈압 및 저혈압 양자 모두는 드물게 모니터링을 하기 때문에 종종 장기간 동안 검출되지 않는다.
- [0006] 고혈압은 일반적으로 더 흔하고, 심혈관 질병 및 흡연과 당뇨병에 대한 것보다 높은 사망을 포함한 연관된 건강 문제의 주된 위험 인자가 된다. 고혈압이 갖는 한 가지 주요 문제는 높은 혈압이 반드시 확인한 증상을 나타내지는 않고, 결과적으로 많은 사람들이 높아진 또는 높은 혈압을 깨닫지 못하고 자신의 삶을 살아 간다는 것이다. 혈압 측정 및 모니터링은 가정에서, 외래 환자, 또는 입원 환자를 포함하여 다양한 방법으로 행해질 수 있다. 그러나, 측정 간격이 너무 길고 측정이 충분히 자주 행해지지 않아서, 산발적 및/또는 드문 측정은 일반적으로 고혈압 및 연관된 질병의 효과적인 조기 검출을 위해 충분히 의미있지 않다.
- [0007] 의료 전문가는 보통 순환 압력을 반영하기 위해 수은주의 높이를 이력적으로 사용한 혈압계를 사용하여 동맥압을 측정하고, 혈압값은 일반적으로 mm Hg(millimeters of mercury)로 보고된다. 각각의 심장 박동의 경우, 혈압은 수축기 압력과 이완기 압력 사이에서 달라진다. 수축기 압력은 심실이 수축하는 심장주기의 끝 부근에서 발생하는 동맥의 최고 압력이다. 이완기 압력은 심실이 혈액으로 채워지는 심장주기의 시작 부근에서 발생하는 동맥의 최소 압력이다. 쉬고 건강한 성인의 통상적인 정상 측정값은 수축기 압력 120mmHg 및 이완기 압력 80mmHg(120/80mmHg)이다.
- [0008] 수축기 및 이완기 동맥 혈압은 정적이 아니며, 한 심장 박동에서 다음 심장 박동으로 그리고 하루 동안 (주기 리듬으로) 자연적 변동을 겪는다. 변동은 스트레스 또는 운동, 영양 상태의 변경, 질병, 또는 연관된 약물에 대한 반응으로 발생한다. 혈압은 의료 전문가 및 건강 관리 제공자가 일상적으로 모니터링되는 체온, 호흡수, 및 맥박을 포함하여 4가지 주요 생체 신호 중 하나이다.
- [0009] 혈압은 촉진, 청진 또는 오실로메트릭 방법, 지속적 비 침습 기술(continuous noninvasive technique, CNAP)을 포함하는 비 침습적 방식으로, 그리고 맥파 속도(pulse wave velocity, PWV) 원리에 기초하여 측정될 수 있다. 예를 들어 혈관내 캐논리를 사용하여 침습적으로 혈압을 측정하는 것은 매우 정확한 측정치를 산출할 수 있지만, 침습성으로 인해 덜 일반적이고 일반적으로 입원 치료로 제한된다.
- [0010] 사람의 혈압은 혈관계의 탄성에 상당히 영향을 받는다. 사람의 혈관계의 탄성은 연령을 포함하여 상이한 인자에 따라 다르고, 또한 특정 질병 또는 병의 유무에 따라 다르다. 예를 들어 노령으로 인해 또는 환자가 동맥

경화를 겪어 환자의 혈관계의 탄성이 감소하면, 환자의 혈압이 증가한다.

- [0011] 피험자의 심박수(heart rate, HR) 및 피험자의 호흡수(respiratory rate, RR)는 또한 입원 환자 치료를 위한 공지된 방법을 사용하여 의사에 의해 결정될 수 있다. 또한 이러한 측정은 일반적으로 불규칙한 간격으로 이루어지고/지거나, 오랜 기간 동안 그 사이에 측정이 이루어지지 않는다.
- [0012] 심박수, 호흡, 혈압과 같은 특정 생물학적 파라미터의 변동성은 의학적 상태, 예를 들어 수면 무호흡증, 우울증, AF(또는 AFIB), CAD의 표시자 역할을 할 수 있다. 변동성이라는 용어는 각각의 파라미터의 변동성을 나타내는 단일 변동성 값 또는 측정치 또는 복수의 값을 의미할 수 있음에 유의한다. 임의의 공지된 변동성 표현이 본 문서의 범위 내에서 허용된다.
- [0013] <A. A. Seeck, W. Rademacher, C. Fischer, J. Haueisen, R. Surber, A. Voss, "Prediction of atrial fibrillation recurrence after cardioversion—Interaction analysis of cardiac autonomic regulation" >에서는 심박수와 수축기 혈압의 상관 관계를 분석하여 자율 조절을 평가하면 CV 후 동맥 세동 재발의 예측을 위한 도구를 제공할 수 있고, 동맥 세동 환자에 대한 치료 옵션 조정에 도움이 될 수 있다는 것이 연구에서 밝혀졌다.
- [0014] <W. W. Poppe et al. "Eignen sich die Hüllungskurven von Arterienpulsstellen für eine Fernbeurteilungspsychotischer Krankheitsverläufe?" >에서는 동맥 맥파의 엔벨로프는 특정 정신병과 관련하여 분류되는 피험자를 나타내고, 또한 정신병의 진행 가능성을 나타낼 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이 연구는 예를 들어 우울증과 맥파 데이터의 상관 관계에 적용된다.
- [0015] 본 발명의 목적은 비 침습적 방식으로 쉽고 효율적으로 피험자의 생물학적 파라미터, 예를 들어 심박수, 호흡, 혈압, 및 그 변동성을 정확하게 결정하기 위한 장치를 제공하는 것이다. 다른 목적은 개선된 정확도로 피험자의 생물학적 파라미터 및 그 변동성을 결정하기 위한 장치를 제공하는 것이다.
- [0016] 본 발명의 다른 목적은 인간 피험자의 혈압을 결정하기 위한 비 침습적 방법을 수행하기 위한 장치를 제공하는 것이다. 특히, 장치는 모바일 디바이스이고, 바람직하게는 광원 및 광 센서를 구비한 종래의 스마트 폰이다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

- [0017] 본 발명에 따르면, 제1 양태에서, 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치가 제공되고, 장치는 제어 유닛; 및 인간 피험자의 심장 박동을 나타내는 맥파 데이터를 제공하는 수단을 포함하고, 여기서 제어 유닛은 맥파 데이터를 수신하는 단계; 복수의 심장주기를 나타내는 맥파 데이터의 부분을 선택하는 단계; 복수의 심장주기를 나타내는 맥파 데이터의 부분에 대해, - 복수의 심장주기를 나타내는 맥파 데이터의 부분의 맥파 데이터에 기초하여 혈압 변동성을 결정하는 단계; - 복수의 심장주기를 나타내는 맥파 데이터의 부분의 맥파 데이터에 기초하여 호흡수 변동성을 결정하는 단계; 및 - 복수의 심장주기를 나타내는 맥파 데이터의 부분의 맥파 데이터에 기초하여 심박수 변동성을 결정하는 단계; 및 혈압 변동성, 호흡수 변동성, 심박수 변동성, 및 각각의 기준 값 중 적어도 하나에 기초하여 적어도 하나의 상관값을 결정하는 단계; 및 적어도 하나의 상관값에 기초하여 피험자의 의학적 상태를 결정하는 단계를 수행하도록 구성된다.
- [0018] 제1 양태에 따른 제2 양태에서, 복수의 심장주기를 나타내는 맥파 데이터는 서로 직접적으로 연속하는 복수의 심장주기와 관련된다.
- [0019] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제3 양태에서, 복수의 심장주기를 나타내는 맥파 데이터의 부분의 맥파 데이터에 기초하여 호흡수 변동성을 결정하는 단계는 맥파 데이터에 기초하여 복수의 최대치를 결정하는 단계로서, 복수의 최대치는 각각의 복수의 심장주기의 최대 진폭을 표시하는, 복수의 최대치를 결정하는 단계; 선택적으로 복수의 최대치의 스플라인 보간법에 기초하여 호흡 신호를 결정하는 것을 포함하여, 복수의 최대치에 기초하여 호흡수를 나타내는 호흡 신호를 결정하는 단계; 및 호흡 신호의 각각의 최대치 사이의 시간차에 기초하여 호흡수 변동성을 결정하는 단계를 포함한다.
- [0020] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제4 양태에서, 복수의 심장주기를 나타내는 맥파 데이터의 부분의 맥파 데이터에 기초하여 심박수 변동성을 결정하는 단계는 맥파 데이터에 기초하여 복수의 기준점을 결정하는 단계로서, 복수의 기준점은 복수의 심장주기의 각각의 성분에 대응하고, 선택적으로 각각의 성분은 심장주기의 최대 진폭, 심박수 진폭의 상승 예지 중 하나인, 복수의 기준점을 결정하는 단계; 및 복수의 기준점의 각각의 기준점

사이의 시간차에 기초하여 심박수 변동성을 결정하는 단계를 포함한다.

[0021] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제5 양태에서, 피험자는 신체 신장, 연령, 및 성별을 가지고, 혈압 변동성을 결정하는 단계는 복수의 혈압값을 결정하는 단계로서, 각각의 혈압값은 복수의 심장주기의 각각의 심장주기와 관련되고, 복수의 혈압값의 각각의 혈압값에 대해, - 각각의 심장주기의 수축기 성분을 결정하는 단계; - 제1 가우스 함수 및 제2 가우스 함수로 수축기 성분의 근사치를 계산하는 단계; 및 - 제1 가우스 함수와 제2 가우스 함수 사이의 시간차(WWT)를 결정하는 단계를 포함하는, 복수의 혈압값을 결정하는 단계; 및 시간차(WWT), 신체 신장, 및/또는 연령에 기초하여 피험자의 복수의 혈압값의 각각의 혈압값(BP)을 결정하는 단계를 포함한다.

[0022] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제6 양태에서,

[0023] - 복수의 혈압값을 결정하는 단계는, 복수의 혈압값의 각각의 혈압값에 대해, 신체 신장 및 시간차(WWT)에 기초하여 예비 강성 지수(SI_p)를 결정하는 단계; 예비 강성 지수(SI_p) 및 연령에 기초하여 조정된 강성 지수(SI_a)를 결정하는 단계; 및 조정된 강성 지수(SI_a) 및 회귀 모델에 기초하여 혈압값(BP)을 결정하는 단계를 포함하고, 및/또는

[0024] - 상기 맥파 데이터의 부분은 복수의 심장주기를 나타내고, 시간차(WWT)를 결정하는 단계는 복수의 심장주기에 대해 결정된 각각의 시간차에 기초하여 복수의 연속적인 심장주기에 대한 시간차(WWT)를 평균값으로 결정하는 단계로서, 선택적으로 평균값은 결정된 각각의 시간차의 중간값인, 복수의 연속적인 심장주기에 대한 시간차(WWT)를 평균값으로 결정하는 단계를 더 포함하고, 및/또는

[0025] - 제1 및 제2 가우스 함수는 각각 최대 진폭을 가지고, 제1 가우스 함수의 최대 진폭은 제2 가우스 함수의 최대 진폭보다 크거나 동일하고, 및/또는

[0026] - 제1 및 제2 가우스 함수는 각각 제1 및 제2 표준 편차(σ_1 , σ_2)를 가지고, 제1 및 제2 표준 편차(σ_1 , σ_2)는 서로 동일하다.

[0027] 제5 양태 또는 제6 양태에 따른 제7 양태에서, 수축기 성분의 근사치를 계산하는 단계는

[0028]
$$F(a, b, c, d, f) = \sum_{i=1}^N \left(S_i - \left(a \cdot e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{t-b}{c} \right)^2} + d \cdot e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{t-f}{c} \right)^2} \right) \right)^2 = \min$$

[0029] 를 사용하여 수축기 성분에 제1 및 제2 가우스 함수를 맞추는 단계를 포함하고, a, b, c, 및 d는 비선형 최적화 또는 곡선 피팅을 사용하여 결정된다.

[0030] 제5 양태 내지 제7 양태 중 어느 한 양태에 따른 제8 양태에서, 회귀 모델은 회귀 함수 $f(SI_a, g) = BP_{sys}$ 를 포함하고, SI_a는 조정된 강성 지수(SI_a)이고, g는 피험자의 성별이고, BP_{sys}는 혈압이고; 혈압값을 결정하는 단계는 회귀 함수에 기초하여 혈압값을 결정하는 단계를 포함하고, 선택적으로 회귀 함수는 선형 함수 유형 $f(x) = ax + b$ 를 포함하고, a는 범위가 1에서 20mmHg/(m/s)까지이고, b는 범위가 0에서 80mmHg까지이고, 보다 바람직하게는, a는 범위가 5에서 15mmHg/(m/s)까지이고, b는 범위가 20에서 60mmHg까지이다.

[0031] 제5 양태 내지 제8 양태 중 어느 한 양태에 따른 제9 양태에서, 조정된 강성 지수(SI_a)를 결정하는 단계는 조정 함수 $f(SI_p) = SI_a$ 에 기초하고, SI_p는 예비 강성 지수이고, SI_a는 조정된 강성 지수(SI_a)이고, 선택적으로 조정 함수는 선형 함수 유형 $f(x) = cx + d$ 이고, c 및 d는 연령 값 및 연관된 강성 지수 값을 포함하는 복수의 값 $c = \frac{SI - \mu}{range(age)}$ 에 기초하여 결정된 조정 인자이고; 선택적으로 $\mu = 0,109 * age + 3,699$ 이고, $range(age) = 0,1663 * age + 4,3858 - \mu$ 이고, age는 피험자의 연령이고, d=0이다.

[0032] 제5 양태 내지 제9 양태 중 어느 한 양태에 따른 제10 양태에서, 수축기 성분을 결정하는 단계는 각각의 심장주기의 각각의 전역 최대치를 결정하는 단계; 각각의 심장주기의 2차 미분(second order derivative)을 결정하는 단계; 전역 최대치로부터 적어도 미리 결정된 시간차에 위치된 2차 미분의 최대값을 결정하는 단계; 및 수축기 성분을 심장주기의 시작과 최대값 사이의 심장주기의 부분으로서 정의하는 단계를 포함하고, 선택적으로 전역

최대치에 대한 미리 결정된 시간차는 350ms 이하이고, 또한 선택적으로 전역 최대치에 대한 미리 결정된 시간차는 250ms 이하이다.

[0033] 제5 양태 내지 제10 양태 중 어느 한 양태에 따른 제11 양태에서, 예비 강성 지수(SI_p)를 결정하는 단계는 함수

$$SI_p = \frac{h}{WWT}$$

에 기초하고, h 는 피험자 신장이고, WWT 는 시간차이고, SI_p 는 예비 강성 지수(SI_p)이다.

[0034] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제12 양태에서, 적어도 하나의 상관값을 결정하는 단계는 심박수 변동성에 기초하고, 적어도 하나의 상관값을 결정하는 단계는 복수의 심박수 변동성 값에 기초하여, 시간 도메인에서 복수의 심박수 변동성 값의 분포를 나타내는 도수 분포를 생성하는 단계; 복수의 기대값을 결정하는 단계; 복수의 기대값을 나타내는 엔트로피 값을 결정하는 단계로서, 엔트로피 값은 피험자의 의학적 상태를 나타내는, 엔트로피 값을 결정하는 단계를 더 포함한다.

[0035] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제13 양태에서, 복수의 심박수 변동성 값의 분포를 나타내는 도수 분포는 히스토그램을 포함하고, 선택적으로 히스토그램은 8ms의 빈 크기를 갖는다.

[0036] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제14 양태에서, 복수의 심장주기를 나타내는 맥파 데이터의 부분은 2분 내지 5분의 사이의 기간을 커버하고; 혈압, 호흡수, 및 심박수 변동성의 변동성을 결정하는 단계는 맥파 데이터에 포함된 실질적으로 모든 심장 박동에 기초한다.

[0037] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제15 양태에서, 적어도 하나의 상관값을 결정하는 단계는 심박수 변동성 및 호흡수 변동성에 기초하고, 여기서 적어도 하나의 상관값을 결정하는 단계는 심박수 변동성과 호흡수 변동성 사이의 대응 관계를 검출하는 단계를 포함한다.

[0038] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제16 양태에서, 평균값은 결정된 각각의 시간차의 중간값이다.

[0039] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제17 양태에서, 제1 및 제2 가우스 함수는 각각의 최대 진폭을 가지고, 제1 가우스 함수의 최대 진폭은 제2 가우스 함수의 최대 진폭보다 크거나 동일하다.

[0040] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제18 양태에서, 제1 및 제2 가우스 함수는 각각 제1 및 제2 표준 편차를 가지고, 제1 및 제2 표준 편차는 서로 동일하다.

[0041] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제19 양태에서, 수축기 성분을 결정하는 단계는 각각의 심장주기의 각각의 전역 최대치를 결정하는 단계; 각각의 심장주기의 2차 미분을 결정하는 단계; 전역 최대치로부터 적어도 미리 결정된 시간차에 위치된 2차 미분의 최대값을 결정하는 단계; 및 수축기 성분을 심장주기의 시작과 최대값 사이의 심장주기의 부분으로서 정의하는 단계를 포함한다.

[0042] 선행하는 양태에 따른 제20 양태에서, 전역 최대치에 대한 미리 결정된 시간차는 350ms 이하이고, 바람직하게는 여기서 전역 최대치에 대한 미리 결정된 시간차는 250ms 이하이다.

[0043] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제21 양태에서, 장치는 피험자의 말단으로 광을 전달하도록 구성된 광원을 더 포함하고; 여기서 맥파 데이터를 제공하는 수단은 말단을 통과하는 혈류로부터 반사된 광을 수신하도록 구성된 광 센서를 포함한다.

[0044] 선행하는 양태에 따른 제22 양태에서, 맥파 데이터를 수신하는 단계는 광원을 활성화시키고 광 센서에 의해 제공된 신호에 기초하여 맥파 데이터를 수신하는 단계를 포함한다.

[0045] 선행하는 양태에 따른 제23 양태에서, 광 센서는 비디오 센서를 포함하고, 여기서 맥파 데이터를 수신하는 단계는 신호에 기초하여 반사된 광을 나타내는 비디오 스트림을 수신하는 단계; 복수의 픽셀을 포함하는 비디오 스트림으로부터 관심 영역을 선택하는 단계로서, 관심 영역은 선택적으로 50x50 픽셀의 크기를 가지는, 관심 영역을 선택하는 단계; 비디오 스트림으로부터 복수의 프레임을 선택하는 단계로서, 복수의 프레임 각각의 프레임은 각각의 타임 스탬프를 가지는, 복수의 프레임을 선택하는 단계; 각각의 프레임에 대해, - 관심 영역 내에서, 복수의 픽셀의 각각의 픽셀의 녹색 하위 성분의 값을 합을 나타내는 제1 샘플 값을 결정하는 단계; - 각각의 제1 샘플을 각각의 타임 스탬프와 연관시키는 단계; 및 - 제1 샘플로부터 제1 맥파를 생성하는 단계를 더 포함하고, 맥파 데이터를 수신하는 단계는 각각의 타임 스탬프에 기초하여 제1 맥파를 재샘플링함으로써 제2 맥파를 결정하는 단계를 더 포함한다.

[0046] 선행하는 양태에 따른 제24 양태에서, 제2 맥파를 결정하는 단계는 대역 통과 필터를 사용하여 제2 맥파를 필터링하는 단계를 더 포함하고, 대역 통과 필터는 0.6Hz 내지 2.5Hz의 범위에 속하지 않는 모든 주파수를 선택적으

로 제거한다.

- [0047] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제25 양태에서, 맥과 데이터의 부분은 1 내지 50 심장주기를 나타내고, 바람직하게는 여기서 맥과 데이터의 부분은 1 내지 40 심장주기를 나타내고, 보다 바람직하게는 여기서 맥과 데이터의 부분은 10 내지 30 심장주기를 나타낸다.
- [0048] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제26 양태에서, 맥과 데이터의 부분은 복수의 연속적인 심장주기를 나타낸다.
- [0049] 제21 양태 내지 제26 양태 중 어느 한 양태에 따른 제27 양태에서, 센서는 광 센서이고, 장치는 광원을 더 포함하고, 센서는 광원에 의해 방출되고 피험자의 신체 일부에 의해 반사된 신호를 검출하도록 구성되고, 선택적으로 피험자의 신체 일부는 피험자의 박동성 혈류를 포함한다.
- [0050] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제28 양태에서, 장치는 혈압값의 결정을 개시하는 사용자 입력을 수신하도록 구성된 입력 수단을 더 포함한다.
- [0051] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제29 양태에서, 장치는 혈압값을 디스플레이하도록 구성된 출력 수단을 더 포함한다.
- [0052] 선행하는 양태 중 어느 한 양태에 따른 제30 양태에서, 맥과 데이터를 제공하는 수단은 맥과 데이터를 저장하도록 구성된 메모리 유닛을 포함한다.
- [0053] 본 발명에 따르면, 제31 양태에서, 본 발명은 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치가 제공되고, 장치는 제어 유닛; 및 인간 피험자의 심장 박동을 나타내는 맥과 데이터를 제공하는 수단을 포함하고, 여기서 제어 유닛은 맥과 데이터를 수신하는 단계; 복수의 심장주기를 나타내는 맥과 데이터의 부분을 선택하는 단계; 복수의 심장주기를 나타내는 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 심박수 변동성을 나타내는 제1 지수를 결정하는 단계; 복수의 심장주기를 나타내는 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 심박수 변동성을 나타내는 제2 지수를 결정하는 단계로서, 제2 지수는 제1 지수와 상이한, 제2 지수를 결정하는 단계; 및 제1 및 제2 지수에 기초하여 피험자의 의학적 상태를 결정하는 단계를 수행하도록 구성된다.
- [0054] 선행하는 양태에 따른 제32 양태에서, 제1 지수를 결정하는 단계는 복수의 심장주기를 나타내는 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 복수의 호흡수 간격을 결정하는 단계; 및 복수의 호흡수 간격에 기초하여 제1 지수를 결정하는 단계를 포함한다.
- [0055] 선행하는 양태에 따른 제33 양태에서, 제1 지수를 결정하는 단계는 복수의 호흡수 간격에 기초하여 평균을 결정하는 단계; 및 평균에 기초하여 제1 지수를 결정하는 단계를 더 포함한다.
- [0056] 선행하는 양태에 따른 제33 양태에서, 평균은 연속적인 차이의 평균 제공근이고, 선택적으로 여기서 복수의 호흡수 간격에 기초하여 연속적인 차이의 평균 제공근을 결정하는 단계는 복수의 호흡수 간격에 기초하여 결정된 평균 호흡수 간격에 기초하여 연속적인 차이의 평균 제공근을 정규화하는 단계를 포함한다.
- [0057] 제31 양태에 따른 제35 양태에 있어서, 제1 지수를 결정하는 단계는 복수의 심장주기를 나타내는 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 복수의 호흡수 간격의 변동성을 나타내는 타코그램을 결정하는 단계; 복수의 호흡수 간격의 각각의 호흡수 간격의 도수 분포를 결정하는 단계; 도수 분포에 기초하여 엔트로피 값을 결정하는 단계; 및 엔트로피 값에 기초하여 제1 지수를 결정하는 단계를 포함한다.
- [0058] 선행하는 양태에 따른 제36 양태에서, 도수 분포는 복수의 확률을 나타내는 히스토그램을 포함하고; 선택적으로
- $$S = - \sum_{i=1} p_i \cdot \log_2(p_i)$$
- 여기서 엔트로피 값은 $S = - \sum_{i=1} p_i \cdot \log_2(p_i)$ 에 기초하여 결정되고, 여기서 p_i 는 복수의 확률에 대응하고; 또한 선택적으로 여기서 히스토그램은 8ms의 빈 크기를 갖는다.
- [0059] 제31 양태에 따른 제37 양태에서, 제1 지수를 결정하는 단계는 복수의 심장주기를 나타내는 맥과 데이터의 부분의 맥과 데이터에 기초하여 복수의 박동-박동 간격(beat-to-beat interval, BBI)을 결정하는 단계; 및 복수의 박동-박동 간격에 기초하여 제1 지수를 결정하는 단계를 포함한다.
- [0060] 선행하는 양태에 따른 제38 양태에서, 제1 지수를 결정하는 단계는 복수의 박동-박동 간격에 기초하여 푸앵카레 플롯 분석(Poincaré Plot Analysis, PPA)을 결정하는 단계로서, 푸앵카레 플롯 분석은 복수의 박동-박동 간격의 제1 박동-박동 간격(BBI_n)과 선행하는 제2 박동-박동 간격(BBI_{n-1})의 각각의 관계에 기초하여 결정된 시계열 변

동을 나타내는, 푸앵카레 플롯 분석을 결정하는 단계; 및 푸앵카레 플롯 분석에 기초하여 제1 지수를 결정하는 단계를 포함한다.

[0061] 선행하는 양태에 따른 제39 양태에서, 제1 지수를 결정하는 단계는 단기 박동-박동 간격 변동성의 표준 편차(SD1) 및 장기 박동-박동 간격 변동성의 표준 편차(SD2)를 결정하는 단계; 표준 편차(SD1) 대 표준 편차(SD2)의 비율을 나타내는 지수(SD1/SD2)에 기초하여 제1 지수를 결정하는 단계를 포함한다.

[0062] 제31 양태 내지 제36 양태 중 어느 한 양태에 따른 제40 양태에서, 제2 지수를 결정하는 단계는 복수의 심장주기를 나타내는 맥파 데이터의 부분의 맥파 데이터에 기초하여 복수의 박동-박동 간격(BBI)을 결정하는 단계; 및 복수의 박동-박동 간격에 기초하여 제2 지수를 결정하는 단계를 포함한다.

[0063] 선행하는 양태에 따른 제41 양태에서, 제2 지수를 결정하는 단계는 복수의 박동-박동 간격에 기초하여 푸앵카레 플롯 분석(PPA)을 결정하는 단계로서, 푸앵카레 플롯 분석은 복수의 박동-박동 간격의 제1 박동-박동 간격(BBI_n)과 선행하는 제2 박동-박동 간격(BBI_{n-1})의 각각의 관계에 기초하여 결정된 시계열 변동을 나타내는, 푸앵카레 플롯 분석(PPA)을 결정하는 단계; 및 푸앵카레 플롯 분석에 기초하여 제2 지수를 결정하는 단계를 포함한다.

[0064] 선행하는 양태에 따른 제42 양태에서, 제2 지수를 결정하는 단계는 단기 박동-박동 간격 변동성의 표준 편차(SD1) 및 장기 박동-박동 간격 변동성의 표준 편차(SD2)를 결정하는 단계; 표준 편차(SD1) 대 표준 편차(SD2)의 비율을 나타내는 지수(SD1/SD2)에 기초하여 제2 지수를 결정하는 단계를 포함한다.

[0065] 제31 양태 내지 제42 양태 중 어느 한 양태에 따른 제43 양태에서, 복수의 심장주기를 나타내는 맥파 데이터는 서로 직접적으로 연속하는 복수의 심장주기와 관련된다.

[0066] 제31 양태 내지 제43 양태 중 어느 한 양태에 따른 제44 양태에서, 복수의 심장주기를 나타내는 맥파 데이터의 부분은 적어도 2분의 기간을 커버하고; 제1 및 제2 지수를 결정하는 단계는 복수의 심장주기를 나타내는 맥파 데이터의 부분에 포함된 실질적으로 모든 심장 박동에 기초한다.

[0067] 선행하는 양태에 따른 제45 양태에서, 복수의 심장주기를 나타내는 맥파 데이터의 부분은 적어도 5분의 기간을 커버한다.

[0068] 제31 양태 내지 제45 양태 중 어느 한 양태에 따른 제46 양태에서, 제어 유닛은 복수의 심장주기를 나타내는 맥파 데이터의 부분의 맥파 데이터에 기초하여, 복수의 심장주기의 각각의 심장주기에 대해, 각각의 심장주기가 하나 이상의 붕괴와 연관되는지 여부를 결정하고, 각각의 심장주기가 하나 이상의 붕괴와 더 이상 연관되지 않도록 각각의 심장주기가 하나 이상의 붕괴와 연관되는 경우 복수의 심장주기를 나타내는 맥파 데이터의 부분의 맥파 데이터를 수정하도록 더 구성된다.

[0069] 선행하는 양태에 따른 제47 양태에서, 하나 이상의 붕괴는 조기 박동을 구성한다.

[0070] 혈압을 측정하기 위한 장치의 이점은 혈압이 개선된 정확도로 결정될 수 있다는 것을 포함한다. 인간 피험자의 의학적 상태를 결정하기 위한 장치의 이점은 생물학적 데이터, 예를 들어, 심박수, 호흡, 혈압, 및 이들의 변동성이 개선된 정확도로 결정될 수 있다는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0071] 도 1은 본 발명에 따른 강성 지수가 결정되는 방법을 도시한다;

도 2a는 본 발명의 제1 실시예에 따른 혈압을 결정하는 방법의 흐름도를 포함한다;

도 2b는 본 발명에 따른 맥파 분석 방법에 대한 흐름도를 포함한다;

도 3a는 본 발명의 일 실시예에 따른 호흡수의 검출을 도시한다;

도 3b는 본 발명의 일 실시예에 따른 심박수, 혈압, 및 호흡수의 관계뿐만 아니라 그 변동성을 도시한다;

도 3c는 본 발명의 일 실시예에 따른 피험자에서 심방세동을 검출하는 데 있어서의 셰논 엔트로피(Shannon Entropy)의 적용을 도시한다;

도 4는 모바일 디바이스를 사용하여, 본 발명에 따른 맥파 데이터를 기록하는 방법의 흐름도를 포함한다;

도 5a는 도 4의 방법에 따라 사용될 수 있는 예시적인 모바일 디바이스를 도시한다;

도 5b는 도 5a에 도시된 모바일 디바이스와 인간 피험자의 상호 작용을 도시한다;

도 6은 취득된 맥파 데이터에 기초하여 일련의 심장주기가 결정되는 방법을 도시한다;

도 7은 피험자의 연령에 대한 강성 지수를 조정하기 위한 예시적인 조정 기능이 결정되는 방법을 도시한다;

도 8은 조정된 강성 지수에 기초하여 피험자의 혈압을 결정하기 위한 예시적인 회귀 모델이 결정되는 방법을 도시한다;

도 9a 및 9b는 (회귀 모델 및 대안적인 회귀 모델에 기초하여 추정된 바와 같은) 피험자의 각각의 혈압과 공통 혈압계를 사용하여 측정된 피험자의 혈압의 상관 관계를 도시한다;

도 10a는 본 발명의 일 실시예에 따라 피험자에서 AF를 검출할 시에 RMSSD의 적용을 도시한다;

도 10b는 본 발명의 일 실시예에 따라 피험자에서 AF를 검출할 시에 세논 엔트로피의 적용을 도시한다;

도 10c는 본 발명의 일 실시예에 따라 피험자에서 AF를 검출할 시에 푸앵카레 플롯 분석의 적용을 도시한다; 그리고

도 11a 및 11b는 본 발명의 일 실시예에 따라 피험자에서 AF를 검출할 시에 푸앵카레 플롯 분석의 적용을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0072] 혈관계의 탄성은 피험자의 맥파에 영향을 미친다. 이러한 효과에 기초하여, 맥파 데이터의 특정 처리에 기초한 진보된 형태의 광용적맥파 측정기(photoplethysmography)를 사용하여 혈압을 정확하게(즉, 90% 이상의 정확도의 영역에서) 결정하는 것이 가능하게 되었다. 심박수 및 호흡수는 또한 피험자의 맥파 데이터에 기초하여 결정될 수 있다.

[0073] 이러한 파라미터 각각에 대한 상세한 분석은 대상의 개별 상태를 결정하기 위한 기초를 형성할 수 있다. 그러나, 맥파 데이터의 정확한 표현을 고려하고 규칙적인 간격으로 또는 연속적으로 측정을 하면, 심박수(HR) 및 심박수 변동성, 혈압(blood pressure, BP) 및 혈압 변동성, 호흡수(RR) 및 호흡수의 변동성의 분석은 CAD, AFIB, 수면 무호흡증, 우울증 등과 같은 다양한 의학적 상태를 검출하는 역할을 할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0074] 혈압 및 혈압 변동성은 맥파 데이터의 고급 처리에 기초하여 그리고 강성 지수를 사용하여 검출될 수 있다. 호흡수 및 RR 변동성은 맥파 데이터의 고급 처리에 기초하여 검출될 수 있다. 본 발명에 따르면, 다수의 생리학적 파라미터가 새로운 맥파 분석 및 신호 분석을 위한 비선형 방법을 사용하여 동시에 처리된다. 스마트 폰 또는 스마트 시계를 제외하고 추가 주변 디바이스가 필요하지 않다. 장치는 AF 환자와 동리듬(Sinus Rhythm, SR) 환자를 구별할 때 개선된 정확도를 제공하기 위한 것이다.

[0075] 도 1은 본 발명에 따른 강성 지수가 결정되는 방법을 도시한다. 도 1의 다이어그램은 시간 t 에 걸친 맥파 신호(201), 뿐만 아니라 원래의 맥파의 대응하는 파 성분(206 및 208), 및 주로 대동맥 분기에 의해 반사된 파를 도시한다. 도 1은 또한 변곡점(204)을 도시한다. 본 기술 분야에서 일반적으로 공지된 변곡점에 기초한 단순한 분할은 이전 단락에서 설명된 이유 때문에 실제 생리학적 파 성분과 반드시 일치하지는 않는다는 점에 유의한다. 그에 반해, 본 발명에 따르면, 실제의 원 맥파 및 대동맥 분기에 의해 반사된 파는 가우스 함수를 갖는 그래프의 근사에 의해 결정되며, 이에 의해 두 성분 파 $w_{original}$ (206) 및 $w_{reflected}$ (208)는 매우 높은 정확도로 획득될 수 있다. 여기서, 시간차는 그래프의 두 최대점 사이의 시간차와는 대조적으로 성분 파 $w_{original}$ 과 $w_{reflected}$ 사이의 시간차로 결정된다. 이는 일반적으로 알려진 피크-피크 시간(peak-to-peak time, PPT) 대신에, 원래의 맥파와 반사된 맥파 사이의 실제 시간차에 대응하는 파-파 시간(wave-to-wave time, WWT)을 실질적으로 보다 높은 수준의 정확도로 결정하는 것을 용이하게 한다. 이는 차례로 SI의 보다 정확한 계산을 용이하게 하고, 따라서 혈압과의 개선된 상관 관계를 가져온다.

[0076] 도 2a는 본 발명의 제1 실시예에 따른 혈압을 결정하는 방법(300)의 흐름도를 포함한다. 단계(302)에서, 맥파 데이터가 기록된다. 맥파의 검출 및 검출된 맥파를 나타내는 데이터의 기록은 본 기술 분야에 공지된 임의의 방식으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 고전적인 광용적맥파 측정기. 맥파 데이터의 검출 및 기록의 일 예가 도 4와 관련하여 아래에서 더 설명된다.

[0077] 단계(304)에서, 적절한 심장주기가 결정된다. 전술한 바와 같이, 심장주기는 다수의 인자에 따라 다양하고, 예

를 들어 스트레스 또는 불안에 의해 야기되는 양성(예를 들어, 비병리학적) 불규칙성, 또는 카페인, 니코틴, 또는 알콜과 같은 각성제의 소비를 보일 수 있다. 맥과 데이터의 추가 처리를 위한 건전한 기초를 확립하기 위해, 적절한 심장주기가 더 긴 맥과 데이터의 기록으로부터 선택된다. 제1 실시예에서, 5초 내지 2분 길이의 맥과 기록으로부터 5 내지 30개의 심장주기가 선택되고, 모든 선택된 심장주기는 서로 적어도 0.8의 유사성을 가지며 모두 단일 기록 세그먼트에 포함된다(즉, 서로 연속적임). 다른 실시예에서, 보다 큰 또는 보다 작은 수의 연속 심장주기, 예를 들어 3 내지 10 또는 20 내지 50 심장주기가 사용될 수 있다. 또한, 맥과 데이터의 기록은 상이한 길이, 예를 들어 5 내지 10초 내지 10 내지 30분 범위일 수 있다.

[0078] 단계(306)에서, 각각의 심장주기는 수축기 및 이완기 성분으로 분해되거나 분할된다. 이는 수축기 최대치 후 기껏해야 350ms에 위치된 맥파의 2차 미분의 최대치를 결정함으로써 달성된다. 일반적으로, 맥파의 2차 미분의 최대치는 수축기 최대치 후에 250ms 내지 350ms 사이에 위치된다. 2차 미분의 최대치를 결정하는 것은 심장의 박출 시간을 고려하고 오 검출을 피하기 위해 상기 정의된 시간 윈도우로 제한된다.

[0079] 단계(308)에서, 원래의 맥파에 적어도 2개의 가우스 함수를 맞춤으로써 수축기 성분이 근사화되는 근사가 수행된다:

$$F(a, b, c, d, f) = \sum_{i=1}^N \left(S_i - \left(a \cdot e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{t-b}{c} \right)^2} + d \cdot e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{t-f}{c} \right)^2} \right) \right)^2 = \min$$

[0081] a, b, c 및 d는 비선형 최적화를 사용하여 결정된다. 일 실시예에서, 2개의 가우스 함수는 레벤버그-마퀴트(Levenberg-Marquardt) 알고리즘을 사용하여 원래의 맥파에 맞추어진다. 이 근사 단계에서, 제1 가우스 함수는 원래의 맥파에 대응하고 제2 가우스 함수는 대동맥 분기에 반영된 파에 대응하고, 반면에 제1 가우스 함수의 진폭은 제2 가우스 함수의 진폭보다 크거나 같아야 하고, 두 함수 모두 동일한 표준 편차 σ 를 나타내야 한다.

[0082] 단계(310)에서, 2개의 가우스 함수 사이의 시간차는 파-파 시간(WWT)으로서 계산된다. 예를 들어, WWT는 2개의 가우스 함수의 기점 사이의 시간차로서 계산될 수 있다. 대안으로, WWT는 2개의 가우스 함수의 최대치 사이의 시간차로서 계산될 수 있다. 전반적인 또는 평균화된 WWT_a를 생성하기 위해, 5 내지 30(또는 임의의 원하는 수의) 심장주기에 걸친 중간값이 계산된다. 이는 이상치의 영향을 효과적으로 감소시킬 수 있다.

[0083] 단계(312)에서, 강성 지수(SI)는 피험자 신장(h, m 단위) 및 평균된 WWT_a(s 단위)에 기초하여

$$SI = \frac{h}{WWT_a}$$

[0085] 와 같이 계산된다.

[0086] 단계(314)에서, 단계(312)에서 계산된 SI 값은 피험자의 연령을 보상하기 위해 조정된다. 전술한 바와 같이, 사람의 혈관계의 탄성은 연령이 증가함에 따라 감소하기 때문에 20세의 평균적인 건강한 사람은 반드시 40세 또는 60세의 평균적인 건강한 사람보다 낮은 SI를 나타내야 한다. 따라서, SI는 비교할 만한 결과를 달성하기 위해 단계(314)에서 정규화된다. 제1 실시예에서, SI는 연령 독립적인 또는 조정된 SI를 획득하기 위해 정규화된다.

[0087] 단계(316)에서, 조정된 SI는 성별 특정 회귀 모델에 기초하여 추정된다. 성별 특정 회귀 모델은 독립적인 임상 연구의 결과이고, 성별과 조정된 SI의 함수로 피험자의 추정된 혈압을 정의한다. 일 예에서, 10의 조정된 SI를 나타내는 남성 사람은 180mmHg의 추정된 수축기 혈압을 가질 수 있다. 임상 연구는 조정된 SI가 피험자의 성별에 따라 실제 혈압과 어떻게 관련되는지를 결정하기 위해 행해졌다. 남성 피험자의 경우, 약 10m/s의 조정된 SI는 약 170mmHg의 혈압에 대응하고, 약 8m/s의 조정된 SI는 약 150mmHg의 혈압에 대응하는 것으로 밝혀졌다. 여성 피험자의 경우, 약 10m/s의 조정된 SI는 약 165mmHg의 혈압에 대응하고, 약 8m/s의 조정된 SI는 약 155mmHg의 혈압에 대응한다.

[0088] 대안적인 실시예에서, 보다 포괄적인 회귀 모델이 적용된다. 이 대안적인 실시예에서, 단계(302 내지 314)는 전술한 것과 동일하게 수행된다. 그러나, 대안적인 실시예의 단계(316)에서, 실제 혈압값에 대한 더 높은 상관 관계를 달성하기 위해 추가적인 파라미터가 적용된다. 여기서, 조정된 SI는 피험자의 성별(즉, 남성 또는 여성), 피험자의 체격을 나타내는 지수 값 If(예를 들어, 사람의 체질량 지수(body mass index, BMI)), 및 피험자의 담배 소비를 나타내는 지수 값 C_i(예를 들어, 피험자가 흡연자인지 여부)를 인자로 하는 대안적인 회귀 모

텔에 기초하여 추정된다.

[0089] 피험자의 담배 소비를 나타내는 지수 값 C_t 와 관련하여, 일부 실시예에서는 피험자의 현재 상태, 즉 피험자가 현재 활동적인 흡연자인지의 여부만이 결정된다는 것에 유의한다. 연구는 피험자가 장기간 흡연을 한 경우에도, 상대적으로 짧은 기간 동안 흡연을 하지 않는 것이 피험자의 혈압에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이러한 효과 및 관련 효과는 이러한 방식으로 피험자의 현재 상태를 결정함으로써 고려 될 수 있다. 다른 실시예에서, 피험자의 이력 또한 고려될 수 있다. 이는 피험자가 활동적인 흡연자였던 기간 또는 기간들을 결정하고 이 기간에 소비된 담배의 양(예를 들어, 하루 당 담배의 개수)을 결정함으로써 이루어질 수 있다. 이러한 방식으로, 피험자에 의한 담배의 소비를 상세히 설명하는 개별 프로파일이 생성되어 회귀 모델에 도입될 수 있다. 장기간의 담배 소비는 예를 들어 혈관의 강성과 같은 피험자의 혈관계에 여러 가지 영향을 미칠 수 있음에 유의한다. 이러한 효과의 일부 또는 전부는 단기간의 금연 기간 동안 사라지지 않는 장기적 영향일 수 있다.

[0090] 독점적인 임상 연구의 결과이기도 한 하나의 특정 대안적인 회귀 모델은 조정된 SI의 함수로서 피험자의 추정된 혈압, 피험자의 성별(1의 값은 남성 피험자를 나타내고, 2는 여성 피험자를 나타냄), 피험자의 BMI(BMI 값은 피험자의 신장 및 체중을 기준으로 계산됨), 피험자가 흡연자인지 아닌지에 대한 점(0의 값은 피험자가 흡연자가

아님을 나타내고, 1의 값은 피험자가 흡연자임을 나타냄)을 정의한다. BMI는 $BMI = \frac{mass}{height^2}$ 에 기초하여 계산될 수 있으며, 여기서 질량은 피험자의 킬로그램(kg) 단위의 피험자의 체중이고, 신장은 미터(m) 단위의 피험자의 신장이다. 특정 대안적인 회귀 모델은 공식

$BP_{sys} = 139.611 - 19.450 \cdot g - 0.820 \cdot age + 0.968 \cdot I_f + 5.394 \cdot C_t + 2.759 \cdot SI$ 에 기초한다.

[0091] 다음 표는 대안적인 회귀 모델에서 사용된 계수에 대한 더욱 세부적인 사항을 제공한다:

계수 (dep. var: BP_{sys})						
모델		표준화되지 않은 계수		표준화된 계수	t	Sig.
		B	표준 에러	베타		
1	(Constant)	139.611	40.618		3.437	0.004
	Sex (1=male, 2=female)	-19,450	7.278	-0.568	-2.673	0.019
	Age	-0.820	0.478	-0.318	-1.717	0.110
	I_f (BMI)	0.968	1.513	0.140	0.639	0.534
	C_t (Smoker)	5.394	6.830	0.144	0.790	0.444
	SI	2.759	2.286	0.228	1.207	0.249

[0092]

[0093] 피험자의 "체격"이라는 용어는 피험자의 비만의 존재 또는 부재 (및 정도), 즉 그 사람이 과체중인지 아닌지의 면에서 크기, 키, 체형, 또는 체격을 지칭한다는 것에 유의한다. 전술한 BMI와 별도로, 피험자의 비만의 정도를 정량화하기 위한 다수의 공지된 방법 및/또는 개념이 있다. 예는 이에 제한되지는 않으나, (예를 들어 생체 전기 임피던스 분석, 캘리퍼스 측정, 또는 체지방의 백분율을 결정하기 위한 임의의 공지된 방법에 의한) 체지방의 비율 측정, 허리-신장 비율 계산, 허리-엉덩이 비율 계산을 포함한다. 예를 들어 생체 전기 임피던스 분석은 저울과 가전 제품에 통합될 수 있으므로, 체지방의 비율은 체중을 채도록 저울에 올라서는 것과 같이 정기적이거나 일상적인 활동중에 측정될 수 있다. 생체 전기 임피던스 분석은 개별적인 의학적 상태, 예를 들어 페이스 메이커 또는 다른 임플란트가 있는 경우로 인해 모든 피험자에 적용할 수 없고/없거나, 체지방 백분율의 가장 정확한 측정치를 제공하지 못할 수 있다. 캘리퍼스 측정은 체지방 비율을 추론하기 위해 피부 주름의 두께를 측정함으로써 의사 또는 피험자 자신에 의해 이루어질 수 있다. 측정은 일반적으로 사용된 방법에 따라 3개 또는 7개의 상이한 신체 부위에서 수행된다. 캘리퍼스 측정은 수용 가능한 결과를 제공할 수 있지만, 일반적으로 기관 내 및 주변에 존재하는 체지방의 비율을 정확하게 측정할 수는 없다.

[0094] 전술한 대안적인 회귀 함수는 특히 BMI의 사용을 필요로 하지 않지만, 원칙적으로 대상의 비만 정도의 임의의 정량화에 적용 가능하다는 점에 유의한다. 피험자의 BMI가 사용되는 것이 아니라 피험자의 체격 측정치가 사용되면, 측정치를 BMI에 (또는 그 반대로) 맵핑하기 위해 대응하는 변환 인자가 전술한 특정 공식에 도입되어야

한다.

- [0095] 혈압 변동성은 이제 전술한 방식으로 피험자로부터 취해진 복수의 혈압값에 기초하여 결정된다. 일반적으로, 혈압 변동성을 결정하는 것은 대표 샘플을 획득하기 위해 2 내지 5분의 기간에 걸쳐, 또는 대안적으로 다수의 120 내지 300 심장주기에 걸쳐 수행된다. 그러나, 다른 실시예에서, 혈압 및 혈압 변동성의 결정은 예를 들어 2 내지 5분(또는 120 내지 300 심장주기)의 슬라이딩 윈도우를 사용하여 연속적인 방식으로 수행될 수 있다.
- [0096] 도 2b는 본 발명에 따른 맥파 분석 방법(100)에 대한 흐름도를 포함한다. 단계(102)에서, 도 4와 관련하여 이하에서 보다 상세히 설명되는 바와 같이 맥파 신호가 취득되고, 적절한 심장주기가 선택된다. 일반적으로, 맥파 신호는 적어도 2분, 바람직하게는 적어도 5분의 시간 기간 동안 취득된다.
- [0097] 단계(104)에서, 맥파의 형태 및 주파수 분석의 조합이 모든 박동-박동-간격(Beat-to-Beat-Interval, BBI)을 검출하기 위해 적용된다. 적용된 알고리즘은 비교하여 행해진 표준 ECG 기록으로부터의 RR 간격과 비교하여 $r > 0.99$ 의 개선된 상관 관계를 산출한다. 추출된 BBI 시계열로부터, 심장 리듬의 변동성을 나타내는 여러 지수가 AF와 SR을 구별하는 능력에 대해 계산되고 분석될 수 있다. 분석을 위해, 조기 박동 및 다른 붕괴가 제거될 수 있고, BBI 시계열 상의 대응점은 적응형 분산 추정을 위한 알고리즘을 사용하여 대체될 수 있다. 변동성 지수에 대한 이소성의 영향은 다소 낮다. 그러나, 그룹이 작은 수의 이소성박동(예를 들어, 5% 미만)을 나타낼지라도, 타코그램의 필터링은 이소성의 영향을 더 감소시킬 수 있다.
- [0098] 단계(106 및 108)에서, 제1 및 제2 지수는 하기에서 도 10a, 도 10b, 및 도 10c와 관련하여 설명된 것에 따라 결정된다 (또한 하기의 도 11a 및 도 11b의 설명 참조). 일 실시예에서, 제1 지수는 RR 간격의 연속적인 차이의 평균 제곱근(root mean square of successive difference, RMSSD)이고, 제2 지수는 SD1/SD2 지수이다. 다른 실시예에서, 예를 들어 세는 엔트로피에 기초하여 결정된 지수를 포함하는 다른 조합이 이용될 수 있다.
- [0099] 단계(110)에서, 제1 및 제2 지수에 기초하여 피험자의 의학적 상태가 결정된다. 방법(100)은 단계(112)에서 종료한다.
- [0100] 도 3a는 본 발명의 일 실시예에 따른 호흡수의 검출을 도시한다. 도 3a는 수직축 상에서 시간에 따른(수평축 참조) 검출된 맥파(201)의 진폭을 도시한다. 맥파(201)는 대략 -1 내지 1 사이의 진폭을 나타내고, 상승 에지의 경우는 검출된 심장주기(205)로서 등록된다. 또한, 맥파(201)의 최대치(209)에 기초하여 피험자의 호흡을 나타내는 신호(207)가 검출된다.
- [0101] 신호를 획득하기 위해, 맥파의 최대치(209)는 하기에서 도 4와 관련하여 설명된 맥파의 재샘플링과 유사한 큐빅 스플라인 보간법을 사용하여 샘플링된다. 여기서, 2개의 후속하는 샘플은 3차 다항식으로 보간된다. 샘플의 (시간에서의) 위치는 타임 스탬프에 대응한다. 범위 $[t_i, t_{i+1}]$ 에 대한 다항식 R_i 는 다음과 같이 계산된다:
- [0102]
$$R_i = a_i + b_i(t - t_i)^2 + d_i(t - t_i)^3$$
- [0103] $i = 1, \dots, n-1$ 이다. 재샘플링 프로세스는 1ms씩 연속적으로 t 를 증가시키는 것을 포함하며, 이는 1000Hz의 샘플 속도에 해당한다. 대안적인 실시예에서, 재샘플링은 10ms씩 연속적으로 t 를 증가시키는 것을 포함하며, 이는 100Hz의 샘플 속도에 해당한다. 파라미터 a_i , b_i , c_i , 및 d_i 는 적절한 값으로 설정되어야 한다. 맥파는 호흡 R , 즉 샘플링의 결과인 신호(207)로서 획득된다. 호흡수의 변동은 그러면, 공지된 방법에 의해, 예를 들어 신호(207)의 일련의 최대치를 검출하고 후속하는 최대치의 각각의 쌍에 대한 시간차를 결정함으로써 신호(207)에 기초하여 결정된다.
- [0104] 도 3b는 본 발명의 일 실시예에 따른 심박수, 혈압, 및 호흡수의 관계, 뿐만 아니라 그 변동성을 도시한다. 도 3b는 맥파(201)에 기초하여 결정된 다수의 신호의 조합을 도시한다. 여기서, 호흡수 및 그 변동은 신호(207)에 기초하여 도시된다. 또한, 전술한 바와 같이 그리고 도 1에 도시된 바와 같이, 맥파(201) 및 그 성분(206 및 208)에 기초하여 혈압 및 그 변동이 도시된다. 맥파(201)에 기초하여 심박수 및 그 변동이 또한 도시된다.
- [0105] 심박수(HR) 및 심박수 변동성, 혈압(BP) 및 혈압 변동성, 그리고 호흡수(RR) 및/또는 호흡수의 변동성의 분석에 기초하여, 맥파(201)에 기초하고, 이전에 획득할 수 없었던 정확도, CAD, AF, 수면 무호흡증, 우울증, 및 기타와 같은 다양한 의학적 상태를 나타내는 모든 것이 획득된다.
- [0106] 획득된 데이터에 기초하여, AFIB는 비선형 상호 작용 역학을 사용하여 심박수와 혈압 사이의 상호 작용을 분석하여 검출될 수 있다 (예를 들어, 관절 기호 역학(joint symbolic dynamics, JSD) 및 세그먼트화된 푸앵카레 플롯 분석(segmented Poincare plot analysis, SPPA)). SPPA는 2개의 시계열 - 여기서는 심박수 및 혈압 - 사이

의 상호 작용을 분석하는 데 적용될 수 있다. 하나는 JSD로부터 그리고 하나는 SPPA로부터 유래한 2개의 지수의 파라미터 집합을 도입하여, 선형 구별 함수 분석은 안정된 동리듬 환자(그룹 SR, n = 15)와 AF 재발 환자(그룹 REZ, n = 12) 사이의 분류에 대해 89%의 전반적인 정확도(민감도 91.7%, 특이성 86.7%)를 보였다. 심박수와 수축기 혈압의 결합은 CV 후 AF 재발의 예측을 위한 잠재적인 도구를 제공하고, AF 환자를 위한 치료 옵션의 조정을 도울 수 있다.

[0107] 유사한 방식으로, 우울증은 호흡과 심박수 사이의 관계를 분석함으로써, 그리고 호흡과 심박수가 일치하지 않고/않거나 호흡수의 실질적인 변동에 따라 심박수가 변하지 않음을 검출함으로써 검출될 수 있다. 마찬가지로, 수면 무호흡증은 일반적으로 비정상적으로 높은 변동을 나타내는 호흡수를 분석함으로써, 그리고 일반적으로 수면 무호흡 기간 동안 둔화되는 심박수를 분석함으로써 전술한 메커니즘을 사용하여 검출될 수 있다.

[0108] 도 3c는 본 발명의 일 실시예에 따른 피험자에서 심방세동을 검출할 시에 세는 엔트로피의 적용을 도시한다. 맥파에 기초하여, 시간에 따른 호흡수의 변동을 나타내는 타코그램이 결정된다. 타코그램으로부터, 호흡수 변동의 도수 분포를 나타내는 히스토그램이 생성된다. 일 실시예에서, 히스토그램은 8ms의 빈 크기를 가지며, 이는 도수 분포가 8ms 슬롯으로 나누어진 이산 시간 스케일에 기초한다는 것을 의미한다. 각각의 호흡 변동(즉, 신호(207)의 2개의 최대값 사이)은 각각의 빈으로 구분된다. 히스토그램에 의해 표현된 확률은 그러면

$$S = - \sum_{i=1} p_i \cdot \log_2(p_i)$$

[0109] 와 같이 세는 엔트로피를 계산하기 위한 입력으로서 사용된다.

[0110]

[0111] 결과는 피험자가 건강한 환자의 그룹에 속하는지 아닌지를 결정하는 비트 값이며, 한편 4.8 비트의 임계 값이 사용된다:

$$AFb = \begin{cases} S \geq 4.8 \text{ 비트이면, 예} \\ \text{그렇지 않으면, 아니오} \end{cases}$$

[0112]

[0113] 전술한 것은 호흡수 변동에 대한 엔트로피 값을 결정하는 일 예임에 유의한다. 다른 공지된 방법이 사용된 방법 및 계산에 따라 단순히 임계 값을 적용시킴으로써 유사한 방식으로 사용될 수 있다. 도 3c는 AFIB를 나타내는(우측; 값 "1") 피험자와 AFIB를 나타내지 않는(좌측; 값 "0") 피험자를 명확하게 구별하는 4.8의 임계 값을 도시한다. 설명된 방식으로 도수 분포를 결정하는 한 가지 이점은 엔트로피 측정이 피험자의 안정시 심박수로부터 독립적이라는 것이다. 따라서 전술한 것은 각각의 안정시 심박수의 상당한 차이에도 불구하고, 모든 연령대의 피험자, 예를 들어 어린이뿐만 아니라 노인에게 동등하게 적용 가능하다.

[0114] 도 4는 비디오 기록 기능을 갖는 모바일 디바이스를 사용하여, 본 발명에 따른 맥파 데이터를 기록하는 방법(400)의 흐름도를 포함한다. 모바일 통신 디바이스, 특히 이른바 스마트 폰은 단순한 전기 통신 이상의 광범위한 기능을 가지고 있다. 예를 들어, 대부분의 모바일 폰에는 일반적으로 스틸 이미지 및 비디오를 캡처할 수 있는 디지털 카메라 및 저 조명 상황을 위한 대응하는 광원이 구비된다. 일반적으로, 광원으로부터 방출되고 피험자의 손가락에 의해 반사된 광을 광 센서로 검출함으로써 맥파를 기록한다. 일 실시예에서, 맥파 데이터는 디지털 카메라(예를 들어, 광 센서로서 사용됨) 및 LED 플래쉬 라이트(예를 들어, 광원으로서 사용됨)를 갖춘 흔한 모바일 디바이스를 사용하여 획득된다. 광원에 의해 방출된 광은 반사되고, 광의 특성(예를 들어, 강도, 색조, 밝기, 채도)은 선단(acral) 혈류에 의해 영향을 받는다(예를 들어, 특성 중 하나 이상이 변조됨).

[0115] 단계(402)에서, 피험자는 광원으로부터 방출된 광이 선단 혈류를 조명하고 카메라에 의해 반사되어 검출되도록 모바일 디바이스의 광원 및 카메라 양자 모두에 손가락을 배치시킨다. 이렇게 생성된 비디오 신호는 기록되어 디바이스의 메모리 유닛에 저장된다. 대안적으로, 비디오 신호(예를 들어, 비디오 스트림)는 맥파 데이터를 메모리 유닛에 저장할 필요없이 직접 처리될 수 있다.

[0116] 단계(404)에서, 관심 영역(region of interest, ROI)이 전체 해상도 비디오 스트림으로부터 선택된다. 이 선택은 예를 들어 비디오 스트림에 포함된 밝기 정보에 기초하여 수행될 수 있다. 일 실시예에서, ROI는 비디오 프레임 내의 최대 밝기의 영역에서 중심으로부터 벗어나 경계로부터 최소 거리에서 결정된다. 이는 충분히 조명되는 영역(예를 들어, 광원에 가까운 영역)이 선택되는 것을 보장할 수 있다. 일 실시예에서, ROI는 적어도 50x50 픽셀(즉, 2500 평방 픽셀)의 크기를 갖는다. 일반적으로, ROI는 625 내지 10000 평방 픽셀, 바람직하게는 900 내지 6400 평방 픽셀, 보다 바람직하게는 1600 내지 3200 평방 픽셀 범위의 크기를 가질 수 있다.

[0117] 단계(406)에서, 비디오 스트림의 각각의 프레임의 ROI에 대해, 샘플 s_i 는

$$s_i = \sum_{j=0}^{N-1} \sum_{k=0}^{M-1} \frac{p(j \cdot w + k)}{2}$$

[0118] 에 기초하여 계산되고,

[0119] p 는 위치 j, k 에서 ROI 내에 위치한 픽셀의 녹색 채널의 값이고; N 및 M 은 ROI의 크기이고; w 는 ROI의 폭이다. 2로 나누면 p 의 가장 작은 비트를 제거하므로, 노이즈가 효과적으로 감소된다. 이는 각각의 캡처된 비디오 프레임에 대한 샘플 s_i 를 생성한다. 대안적인 실시예에서, 녹색 채널 대신에 상이한 채널 또는 채널들(예를 들어, 적색, 청색, 또는 적색, 녹색, 및/또는 청색의 조합)이 이용될 수 있다. 이는 또한 사용된 개별 디바이스(예 : 스마트폰, 스마트 시계의 제조업체 및 모델)에 따라 다를 수 있다.

[0120] 단계(408)에서, 타임 스탬프 t_i 는 각각의 샘플 s_i 에 대해(더 정확하게는, 샘플이 계산된 각각의 비디오 프레임에 대해) 생성되고, 비디오 카메라에 의해 비디오 스트림으로 인코딩된다.

[0121] 단계(410)에서, 단계(406)에서 획득된 샘플 s_i 에 기초하여 맥파가 맥파 신호로서 획득된다.

[0122] 단계(412)에서, 단계(408)에서 획득되어진 연관된 타임 스탬프에 기초하여 (즉 단계(410)에서 획득된 바와 같은) 샘플 s_i 부터의 맥파를 재샘플링함으로써 재샘플링된 맥파가 획득된다. 이는 비디오 데이터를 검출, 생성, 및 인코딩할 시의 기술적인 문제, 예를 들어 끊어지거나 일정하지 않은 프레임 속도를 초래함으로써 인해 필요하다. 이러한 문제에 기반하여, 샘플 s_i 는 고정된 그리고 신뢰할 수 있는 시간 간격으로 획득될 수 없다. 재샘플링된 맥파를 획득하기 위해, 맥파는 큐빅 스플라인 보간을 사용하여 재샘플링되고 각각의 다항식에 대해 수행된다. 여기서, 2개의 후속하는 샘플은 3차 다항식으로 보간된다. 샘플의 (시간에서의) 위치는 타임 스탬프에 대응한다. 범위 $[t_i, t_{i+1}]$ 에 대한 다항식 S_i 는 다음과 같이 계산된다:

$$S_i = a_i + b_i(t - t_i)^2 + d_i(t - t_i)^3$$

[0123] $i = 1, \dots, n-1$ 이다. 재샘플링 프로세스는 1ms씩 연속적으로 t 를 증가시키는 것을 포함하며, 이는 1000Hz의 샘플 속도에 해당한다. 파라미터 a_i, b_i, c_i , 및 d_i 는 적절한 값으로 설정되어야 한다. 맥파는 재샘플링의 결과인 신호 S 로서 획득된다. 대안적인 실시예에서, 재샘플링은 10ms씩 연속적으로 t 를 증가시키는 것을 포함하며, 이는 100Hz의 샘플 속도에 해당한다.

[0124] 단계(414)에서, 노이즈를 제거하고 드리프트를 보상하기 위해 재샘플링된 맥파가 필터링된다. 이는 공통 대역통과 필터(예를 들어, 0.1 내지 10Hz)를 적용함으로써 달성될 수 있다.

[0125] 단계(416)에서, 원래의 맥파 신호는 도 3과 관련하여 기술한 바와 같이 더 처리되도록 획득된다 (예를 들어, 단계(304 ff) 참조).

[0126] 도 5a는 도 4의 방법에 따라 사용될 수 있는 예시적인 모바일 디바이스를 도시한다. 모바일 디바이스(500)는 프레임 또는 본체(502) 및 디바이스 패널(510)을 갖는다. 일부 예에서, 디바이스 패널(510)은 모바일 디바이스(500)의 후면 패널일 수 있다. 디바이스(500)는 예를 들어 디지털 스틸 이미지 및 디지털 비디오의 형태로 디지털 비디오 신호를 검출할 수 있는 카메라 장치(512)를 더 갖는다. 카메라 디바이스(512)는 일반적으로 주 검출 방향(508)을 따라 절두체(frustum) 형상의 영역에 위치한 대상을 나타내는 비디오 신호를 검출하도록 구성된다. 디바이스(500)는 카메라 디바이스(512)의 전방에 위치한, 즉 절두체 형상의 영역 내에 및/또는 주 검출 방향(508)을 따라 위치한 임의의 대상을 조명하도록 구성된 광원(506)을 더 갖는다. 광원(506)은 동작 모드에 따라 단일 플래시 광 및 연속적인 광 빔을 제공하도록 구성될 수 있다. 비디오를 기록하는 경우, 광원은 일반적으로 연속적인 광 빔을 제공한다. 광원(506)으로부터 방출된 광은 반사된 광이 카메라 장치(512)에 의해 검출될 수 있도록 카메라 디바이스(512)의 시야 내에 배치된 대상물에 의해 반사될 것이다. 모바일 디바이스(500)는 카메라 디바이스(512), 광원(506), 메모리 유닛, 사용자 인터페이스, 입력 수단, 오디오 유닛, 비디오 유닛, 디스플레이 등과 같은 다른 컴포넌트에 결합된 제어 유닛(예를 들어, CPU, 마이크로 프로세서, SoC; 미도시)을 더 포함한다.

[0127] 도 5b는 도 5a에 도시된 모바일 디바이스와 인간 피험자의 상호 작용을 도시한다. 측정을 하기 위해, 피험자는 카메라 디바이스(512) 및 광원(506) 양자 모두를 커버하며, 모바일 디바이스(500) 상에 손가락(예를 들어, 엄지

손가락)을 배치한다. 카메라 디바이스(512) 및 광원(506) 양자 모두를 적절한 말단(예를 들어, 손가락, 엄지 손가락, 귀)으로 물리적으로 커버할 수 있는 한, 모바일 디바이스의 개별 구성(예를 들어, 카메라 디바이스(512) 및 광원(506)의 위치 또는 그 사이의 거리)은 부차적인 관련 사항이다. 이와 관련하여, (선단) 측정에 적절한 임의의 말단이 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 일반적으로, 혈류를 나타내는 의미있는 신호가 신체 부위를 통해 검출될 수 있는 한, 맥동 혈류와 연관된 임의의 신체 부위가 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 모바일 디바이스(500)의 제어 유닛은 카메라 디바이스(512)에 의해 제공된 신호를 처리하고, 제공된 신호에 기초하여, 비디오 품질(예를 들어, 밝기, 대조, 초점)을 나타내는 하나 이상의 파라미터가 모바일 디바이스(512) 바로 위에 엄지 손가락을 배치함에 의해 생성되는 낮은 광 및/또는 가까운 근접 상황으로 인해 바람직한 동작 범위 밖에 있는지를 검출할 것이다. 제어 유닛은 그 다음에 파라미터에 대한 조정(예를 들어, 낮은 광을 보상하기 위해 광원(506)을 활성화시킴)을 위해, 하나 이상의 컴포넌트, 예를 들어 광원(506)에 제어 신호를 제공할 수 있다.

[0130] 적절한 말단(여기서는, 예를 들어, 피험자의 엄지 손가락)의 배치 시에, 측정은 선단 혈류가 조명되도록 충분한 강도의 연속적인 광 빔을 방출하도록 광원(506)을 활성화시킴으로써 개시된다. 실질적으로 동시에, 카메라 디바이스(512)가 활성화되고, 선단 혈류에 의해 반사된 광이 카메라 디바이스(512)에 의해 검출된다. 광원(506)을 활성화시키는 것 및 카메라 디바이스(512)를 활성화시키는 것 양자 모두는 디바이스(500)에 포함된 제어 유닛에 의해 실행되는 대응하는 프로그램 코드에 의해 달성될 수 있다. 활성화는 예를 들어 디바이스(500)의 사용자 인터페이스 상에서 대응하는 기능을 선택함으로써 수동으로, 또는 예를 들어 센서(예를 들어, 근접 센서, 광 센서), 타이머, 음성 인식, 또는 다른 것(입력 수단)에 의해 트리거됨으로써 자동으로 트리거될 수 있다. 일 예에서, 센서의 신호는 적절한 신호의 존재를 체크하기 위해 연속적으로 처리된다. 비디오 데이터는 그 다음에 미리 결정된 시간 기간, 일반적으로 수초 내지 2분 동안 추가 처리를 위해 기록되거나 송신된다. 일부 실시예에서, 시간 기간은 미리 결정되지 않고, 기록/송신이 진행됨에 따라 결정되며, 품질 측정치가 기록/송신된 데이터로부터 계산되고, 기록/송신은 충분한 품질(예를 들어, 유사성; 하기의 추가 세부 사항 참조)의 충분한 수의 심장주기(예를 들어, 10-30)가 기록/송신될 때까지 수행된다. 기록/송신의 완료는 예를 들어 디바이스(500)의 오디오 및/또는 비디오 컴포넌트에 의해 방출된 음향 및/또는 광 신호에 의해 피험자에게 표시될 수 있다.

[0131] 다른 실시예는 동일하거나 상이한 센서 및/또는 디바이스를 이용함에 유의한다. 예를 들어, 도 5a 및 도 5b와 관련하여 진술한 바와 같은 대응하는 광원/센서 어셈블리를 갖는 스마트 시계가 또한 사용될 수 있다. 이러한 디바이스는 센서가 피험자의 신체(여기서는 손목)에 아주 근접하게 유지되어, 피험자의 상호 작용없이(예를 들어 수면 중에도) 연속적인 측정 및/또는 임의의 지속 기간 및 임의의 시점에서의 측정을 용이하게 한다는 점에서 이점을 갖는다. 상기 개념은 다양한 센서에 적용되고, 센서 하드웨어의 특별한 또는 그렇지 않으면 특정한 실시예에 제한되지 않음에 유의한다.

[0132] 도 6은 취득된 맥파 데이터(601)에 기초하여 일련의 심장주기가 결정되는 방법을 도시한다. 맥파 데이터는 인간 피험자가 취한 라이브 측정에서 취득될 수 있거나, 이전 시간에 기록된 측정치가 처리될 때 데이터 저장소로부터 검색될 수 있다. 맥파 데이터(601)는 연장된 시간 기간에 걸쳐 피험자에 의해 나타나는 다수의 심장주기에 대응하는 신호를 포함한다. 일부 예에서, 맥파 데이터는 기록된 심장주기의 몇 분, 예를 들어 2분, 바람직하게는 수 초 내지 2분을 커버한다. 다른 예에서, 맥파 데이터는 기록된 심장주기의 실질적으로 더 적거나(예를 들어, 5-30초) 또는 더 많은(수 시간) 시간을 커버할 수 있다. 명료성의 이유로, 도 6은 일반적으로 최대 2분의 연장된 시간 기간을 커버하는 맥파 데이터의 단지 작은 윈도우만을 나타내는 단지 3개의 연속적인 심장주기를 도시한다.

[0133] 맥파 데이터(601)는 원래의 맥파(601)로부터 증폭된 원하는 신호(607)를 생성하고 상승 에지에 대해 증폭된 신호를 스캐닝함으로써 단일 심장주기들로 분할된다. 일반적으로, 단일 심장주기를 포함하는 맥파가 충분하지만, 일반적으로 복수의 연속적인 심장주기를 포함하는 맥파가 사용된다. 상세하게, 스펙트럼은 이산 푸리에 변환(Discrete Fourier Transform, DFT): $Spec = |DFT(S_{filter})|$ 를 사용하여 필터링된(도 4, 단계(414), 및 대응하는 위의 설명을 참조) 맥파 신호(601)로부터 생성된다. 이 스펙트럼에서, 0.6Hz 내지 2.5Hz의 범위에서 최대 주파수가 결정되어 우세한 심장 주파수로 간주되며: $idx = \operatorname{argmax}\{Spec_{range}\}$, 여기서 $Spec_{range}$ 는 0.6Hz에서 2.5Hz까지의 스펙트럼에 대응하고, idx는 스펙트럼에서의 지수(즉, 주파수)에 대응한다. 그 다음에, 범위 [0,1]의 값을 갖는 정규화된 가우스 그래프는 우세한 심장 주파수 위에 그리고 그의 2개의 고조파 성분에 위에

중첩되어, 심박수의 작은 변동이 고려된다. 가우스 그래프의 표준 편차 σ 은 3σ 에서 교차해야 하며, $\sigma = \frac{idx}{6}$ 이고, $gauss(t) = e^{-\frac{1}{2}(\frac{t-idx}{\sigma})^2} + e^{-\frac{1}{2}(\frac{t-2-idx}{\sigma})^2} + e^{-\frac{1}{2}(\frac{t-3-idx}{\sigma})^2}$ 이다. 원하는 신호는 스펙트럼에 가우스 함수와 후속 역 변환을 곱함으로써 획득된다: $S_{wanted} = Real(IDFT(Spec \cdot gauss))$. 그 다음에, 증폭된 신호 S_{amp} 는

원하는 신호와 가산치를 원래의 신호에 곱함으로써 획득된다: $S_{amp} = \frac{1}{2}(\frac{S_{filter}}{f} + f \cdot S_{nutz})$ 이며, f 는 증폭 인자이다. 후속하여, 증폭된 신호 S_{amp} 의 1차 미분이 계산되고, 그 최대치는 증폭된 신호 S_{amp} 상의 변곡점을 나타내고, 따라서 그 상승 에지를 나타낸다. 이는 각각의 심장주기의 상승 에지 전후에 2개의 로컬 최소치 사이에서 정의된 각각의 심장주기의 위치를 제공한다.

[0134] 연속적인 수의 심장주기 동안, 그러면 유사성 스코어가 결정된다. 템플릿 심장주기 $P_{template}$ 과 각각의 심장주기의 상호 상관 관계가 계산되고 가장 높은 상관 관계를 갖는 미리 결정된 수의 심장주기(예를 들어, 10 심장주기)가 획득된다. 일 실시예에서, 연속적인 심장주기의 유사성(즉, 상관 관계)은 0.9 이상이다. 최소 수의 연속적인 심장주기(예를 들어, 10-30)의 각각의 심장주기가 유사성 요건을 충족시키면, 추가 처리에 적합한 맥파의 일부가 식별된다.

[0135] 도 7은 피험자의 연령에 대한 강성 지수를 조정하기 위한 예시적인 조정 기능이 결정되는 방법을 도시한다. 그 그래프의 수평 축은 피험자의 연령(년 단위)을 표시하고 수직 축은 SI(m/s 단위)를 표시한다. 다수의 피험자의 측정된 SI의 분포 및 각각의 피험자의 연령과의 상관 관계는 도 7에 도시된 바와 같은 조정 기능을 컴퓨팅하기 위한 통계적 근거를 제공한다. 여기서, 60 또는 65세인 피험자의 SI는 20 또는 25세인 피험자의 SI와 상관 관계가 있을 수 있다.

[0136] 도 8은 조정된 강성 지수에 기초하여 피험자의 혈압을 결정하기 위한 예시적인 회귀 모델이 결정되는 방법을 도시한다. 회귀 모델은 회귀선(802)이 20 내지 30세의 피험자에 대한 회귀 함수를 제공하는 역할을 한다는 점에서 연령 의존적이다. 동일한 방식으로, 회귀선(804 및 806)은 각각 30 내지 40세 및 60 내지 70세에 대한 회귀 함수를 제공하는 역할을 한다. 회귀 모델은 특정 연령 그룹에 속하는 피험자의 SI를 대응하는 혈압값과 연관시키는 것을 용이하게 한다. 회귀 모델의 기본 데이터가 업데이트됨에 따라, 회귀 모델은 그 정확성을 개선시키기 위해 시간에 따라 조정될 수 있다.

[0137] 도 9a 및 9b는 (회귀 모델 및 대안적인 회귀 모델에 기초하여 추정된 바와 같은) 피험자의 각각의 혈압 및 공통 혈압계를 사용하여 측정된 피험자의 혈압의 상관 관계를 도시한다. 도 9a는 피험자의 추정된 혈압과 공통 혈압계를 사용하여 측정된 피험자의 혈압의 상관 관계를 도시한다. 혈압은 위에서 전술한 회귀 모델에 기초하여 추정되었고, 상관 관계는 $R=0.57$ 이었다. 도 9b는 피험자의 추정된 혈압과 공통 혈압계를 사용하여 측정된 피험자의 혈압의 상관 관계를 도시한다. 혈압은 전술한 대안적인 회귀 모델에 기초하여 추정되었고, 상관 관계는 $R=0.91$ 이었다.

[0138] 도 10a는 본 발명의 일 실시예에 따라 피험자에서 AF를 검출할 시에 RMSSD의 적용을 도시한다. RMSSD는 박동-박동 변경을 정량화하기 위한 심박수 변동성(heart rate variability, HRV) 분석으로부터의 표준 지수이다. RR 변동성에 대한 심박수의 영향을 조정하기 위해, RMSSD 값은 평균 RR 간격 값으로 정규화된다. AF에서 변동성은 SR보다 분명히 높기 때문에, 정규화된 RMSSD는 AF 환자에게서 더 높을 것으로 예상된다. 제1 비교 실시예에서, 정규화된 RMSSD 및 세논 엔트로피가 결합되었다. 두 지수 모두는 맥파 타코그램으로부터 추출되었다. 민감도, 특이성, 및 정확도는 이들 지수의 각각에 대해 그리고 그 조합에 대해 개별적으로 계산되었다. 2분간의 맥파 기록에 기초한 AF와 SR 사이의 구별을 위해, ShE는 4.9의 컷 오프 값을 적용하여 각각 85% 및 95%의 민감도 및 특이성을 산출했다 (도 10b 참조). 이는 올바르게 분류된 34/40명의 환자와 AF로 잘못 분류된 2/40명의 환자로 해석된다.

[0139] 도 10b는 본 발명의 일 실시예에 따라 피험자에서 AF를 검출할 시에 세논 엔트로피의 적용을 도시한다. 세논 엔트로피(Shannon Entropy, ShE)는 무작위 변수의 불확실성을 정량화하는 통계적 방법이며, 이러한 상황의 맥박이 SR 환자에서 기록된 맥박과 비교하여 더 큰 RR 간격 불규칙성을 보일 것이기 때문에 AF 환자에서 더 높을 것으로 예상된다.

[0140] 맥파에 기초하여, 시간에 따른 호흡수의 변동을 나타내는 타코그램이 결정된다. 타코그램으로부터, 호흡수 변

동의 도수 분포를 나타내는 히스토그램이 생성된다. 일 실시예에서, 히스토그램은 8ms의 빈 크기를 가지며, 이는 도수 분포가 8ms 슬롯으로 나누어진 이산 시간 스케일에 기초한다는 것을 의미한다. 각각의 호흡 변동(즉, 신호(207)의 2개의 최대값 사이)은 각각의 빈으로 구분된다. 히스토그램에 의해 표현된 확률은 그러면

$$S = - \sum_{i=1} p_i \cdot \log_2(p_i)$$

[0141]

와 같이 세는 엔트로피를 계산하기 위한 입력으로서 사용된다.

[0142]

결과는 피험자가 건강한 환자의 그룹에 속하는지 아닌지를 결정하는 비트 값이며, 4.9비트의 임계값이 사용된다:

$$AFb = \begin{cases} S \geq 4.9 \text{ 비트이면, 예} \\ \text{그렇지 않으면, 아니오} \end{cases}$$

[0144]

전술한 것은 호흡수 변동에 대한 엔트로피 값을 결정하는 일 예임에 유의한다. 다른 공지된 방법은 사용된 방법 및 계산에 따라 단순히 임계값을 적응시킴으로써 유사한 방식으로 사용될 수 있다. 도 10c는 AF를 보이는 피험자(우측)와 SR을 보이는 피험자(좌측)를 명확하게 구별하는 4.9의 임계값을 도시한다. 설명된 방식으로 도수 분포를 결정하는 한 가지 이점은 엔트로피 측정이 피험자의 안정시 심박수로부터 독립적이라는 것이다. 따라서 전술한 것은 각각의 안정시 심박수의 상당한 차이에도 불구하고, 모든 연령대의 피험자, 예를 들어 어린이 뿐만 아니라 노인에게 동등하게 적용 가능하다.

[0145]

제2 비교 실시예에서, 필터는 전술한 바와 같이 조기의 박동 및 다른 혼란을 제거하기 위해 맥과 타코그램에 적용되었다. 이는 방법의 적용 가능성을 개선시켰고, 조기 박동 환자가 AF 환자와 성공적으로 구분될 수 있게 했다. 타코그램 필터의 적용은 감도를 87.5%로 개선시켰고, 한편 특이성은 0.09로 컷 오프된 지수 정규화된 RMSSD를 사용하여 95%에서 안정적으로 유지되었다. 이는 올바르게 분류된 34/40명의 환자와 AF로 잘못 분류된 2/40명의 환자로 해석된다.

[0146]

도 10c는 본 발명의 일 실시예에 따라 피험자에서 AF를 검출할 시에 푸앵카레 플롯 분석(PPA)의 적용을 도시한다. 제3 비교 실시예에서, 5분 기록의 푸앵카레 플롯으로부터 추출된 추가 지수 SD1/SD2가 테스트되었다. SD1/SD2, 정규화된 RMSSD, 및 세는 엔트로피는 필터링된 타코그램으로부터 계산 되었다. 그 다음에, 민감도, 특이성, 및 정확도는 개별적으로 각각의 방법에 대해 그리고 그 조합에 대해 계산되었다. 기록 시간을 2분에서 5분으로 연장하고 지수 SD1/SD2와 정규화된 RMSSD를 결합함으로써, 민감도 및 특이성은 0.93의 곡선 아래 영역에서 95%로 증가되었다 (도 11a 및 11b 참조). AF로 분류하기 위한 컷 오프는 정규화된 RMSSD > 0.043 및 SD1/SD2 > 0.6이었다. 이는 올바르게 분류된 38/40명의 환자와 AF로 잘못 분류된 2/40명의 환자로 해석된다.

[0147]

가장 높은 민감도 및 특이성은 지수 정규화된 RMSSD 및 SD1/SD2와 타코그램 필터의 조합(제3 비교 실시예 참조)을 사용하여 분석되는 간격을 2 내지 5분으로 연장시키는 것과 함께 달성된 것으로 밝혀졌다. 결과적으로, 95%의 민감도와 특이성이 달성되었다.

[0148]

결과는 연구에 포함된 80명의 환자 그룹에 기초한다(AF 환자 40명, 검사 시점에 SR 환자 40명). AF 그룹의 환자는 평균 연령이 80세였고(SD±8), SR 그룹의 환자는 평균 연령이 75세였다(SD±7). 남자 대 여자 비율은 AF 그룹에서 2.4, SR 그룹에서 2.5였다. 평균 RR 간격은 AF 그룹에서 더 높았다. (AF 887±120ms 및 SR 784±144 ms, p=0.0004). 비교 실시예의 결과가 다음 표에 나타나 있다:

[0149]

	SR (평균±SD)	AF (평균±SD)	p 값	AUC	민감도	특이성
방법 1						
nRMSSD	0.103±0.093	0.298±0.121	<0.001	0.892	50%	95%
ShE	3.858±0.711	5.350±0.825	<0.001	0.912	85%	95%
nRMSSD + ShE	-	-	-	0.917	82.5%	95%
방법 2						
nRMSSD	0.034±0.026	0.146±0.067	<0.001	0.938	87.5%	95%
ShE	3.710±0.643	5.007±0.790	<0.001	0.911	77.5%	95%
nRMSSD + ShE	-	-	-	0.926	87.5%	95%
방법 3						
nRMSSD	0.039±0.026	0.154±0.070	<0.001	0.942	77.5%	95%
ShE	4.030±0.697	5.187±0.885	<0.001	0.872	57.5%	95%
SD1/SD2	0.447±0.202	0.757±0.141	<0.001	0.903	77.5%	90%
nRMSSD + ShE	-	-	-	0.966	80%	95%
ShE+ SD1/SD2	-	-	-	0.959	50%	95%
nRMSSD + SD1/SD2	-	-	-	0.931	95%	95%

[0150]

[0151]

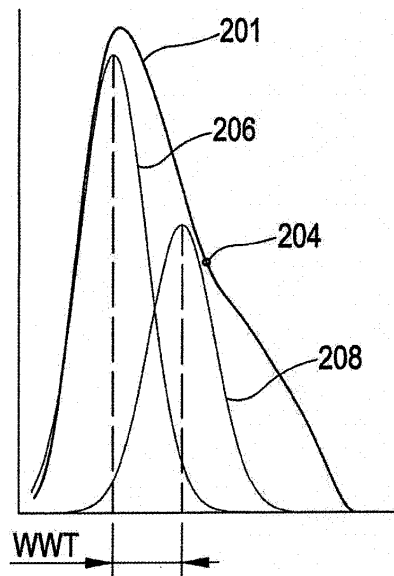
도 11a 및 도 11b는 본 발명의 일 실시예에 따라 피험자에서 AF를 검출할 시에 푸앵카레 플롯 분석(PPA)의 적용을 도시한다. PPA는 BBI_n 이 BBI_{n-1} 에 대해 플로팅된 경우에 시계열 변동의 복잡한 특성을 특징짓는 시각적 도구를 제공한다. 푸앵카레 플롯은 보통 좌표계의 대각선을 따라 배향되는 긴 점의 구름을 디스플레이한다. 타원은 그 형상을 특징짓기 위해 점들의 구름에 맞추어진다. 지수 SD1/SD2는 단기 BBI 변동성의 표준 편차(동일 선에 수직인 축, SD1) 대 장기 BBI 변동성의 표준 편차(동일 선을 따르는 축, SD2)의 비율을 나타낸다. 나타내어진 지수는 타원의 형상을 보장하기 위해 5분간의 기록에서 추출되었다.

[0152]

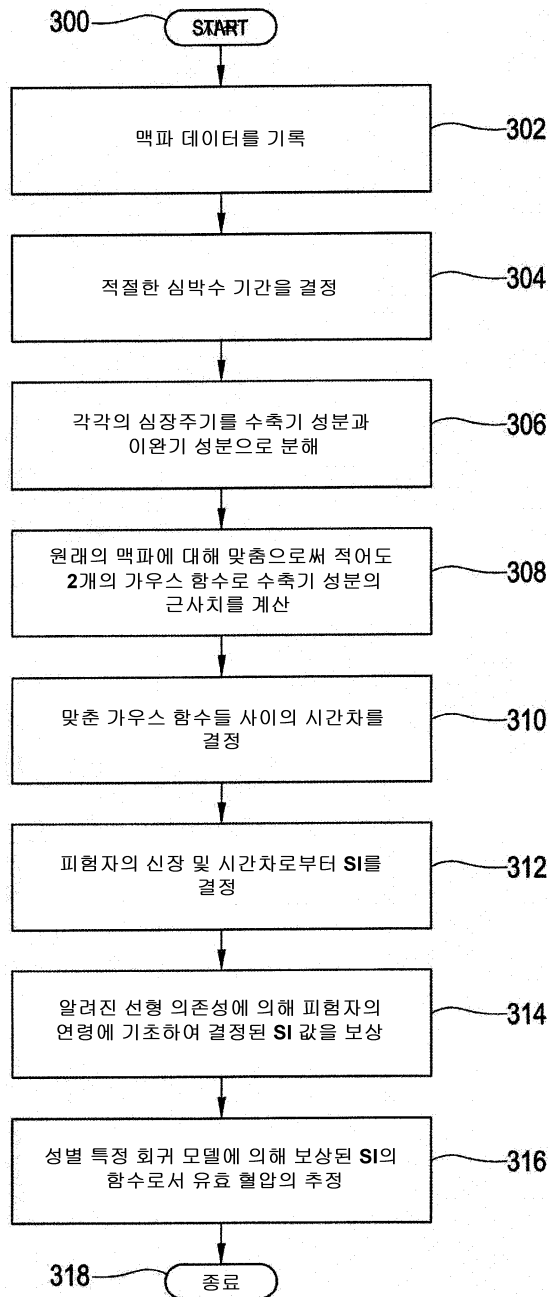
본 발명이 현재 가장 실용적이고 바람직한 실시예로 고려되는 것과 관련하여 설명되었지만, 본 발명은 개시된 실시예에 제한되는 것이 아니라, 그와는 반대로 첨부된 청구 범위의 사상 및 범위 내에 포함되는 다양한 변형예 및 균등 배열을 커버하고자 하는 것으로 이해되어야 한다.

도면

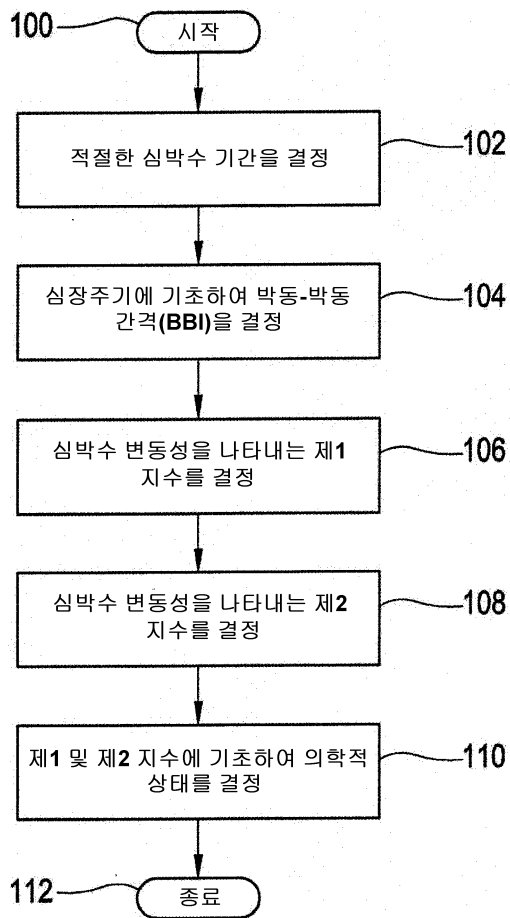
도면1



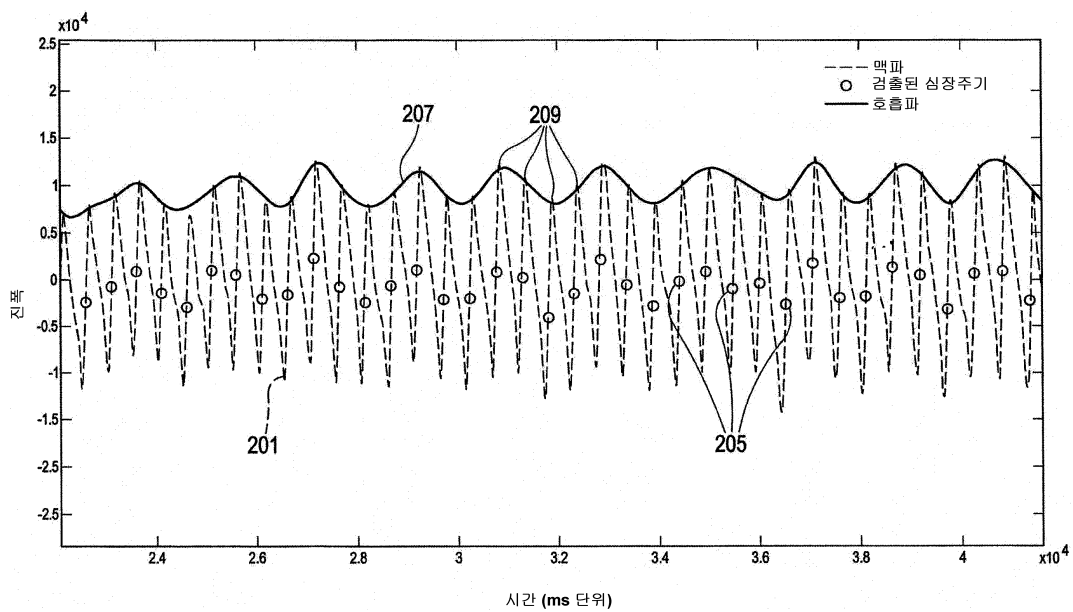
도면2a



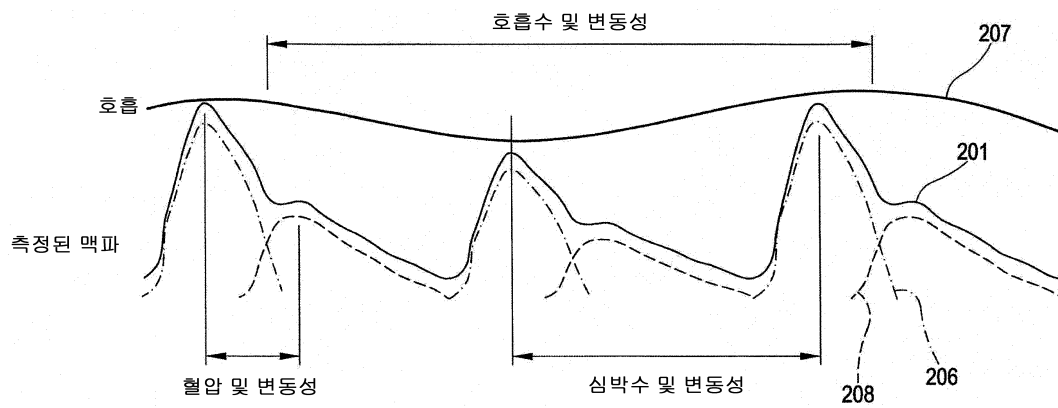
도면2b



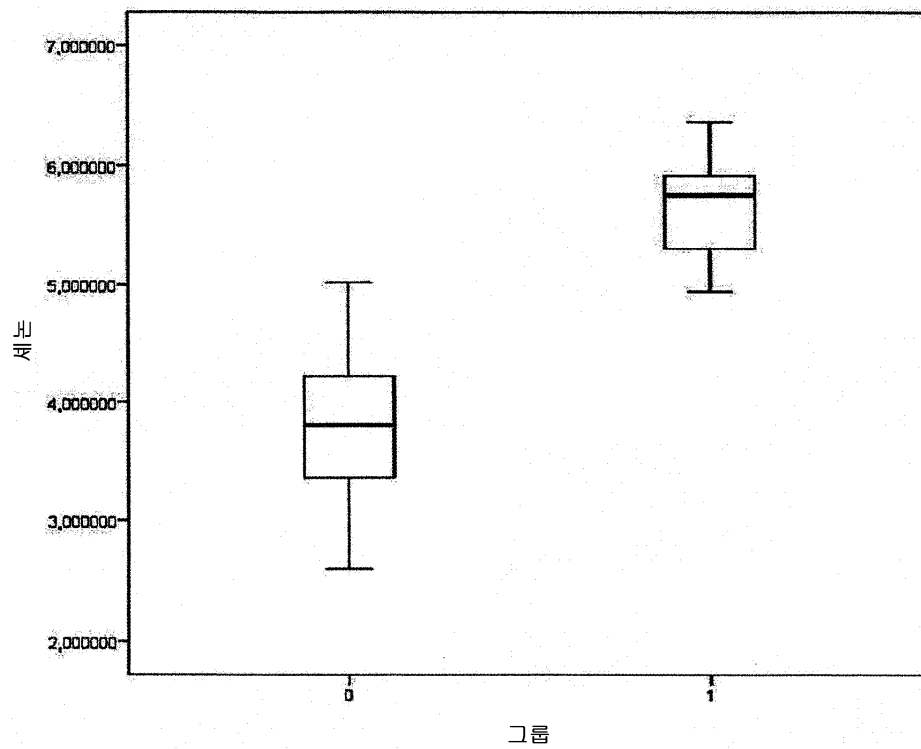
도면3a



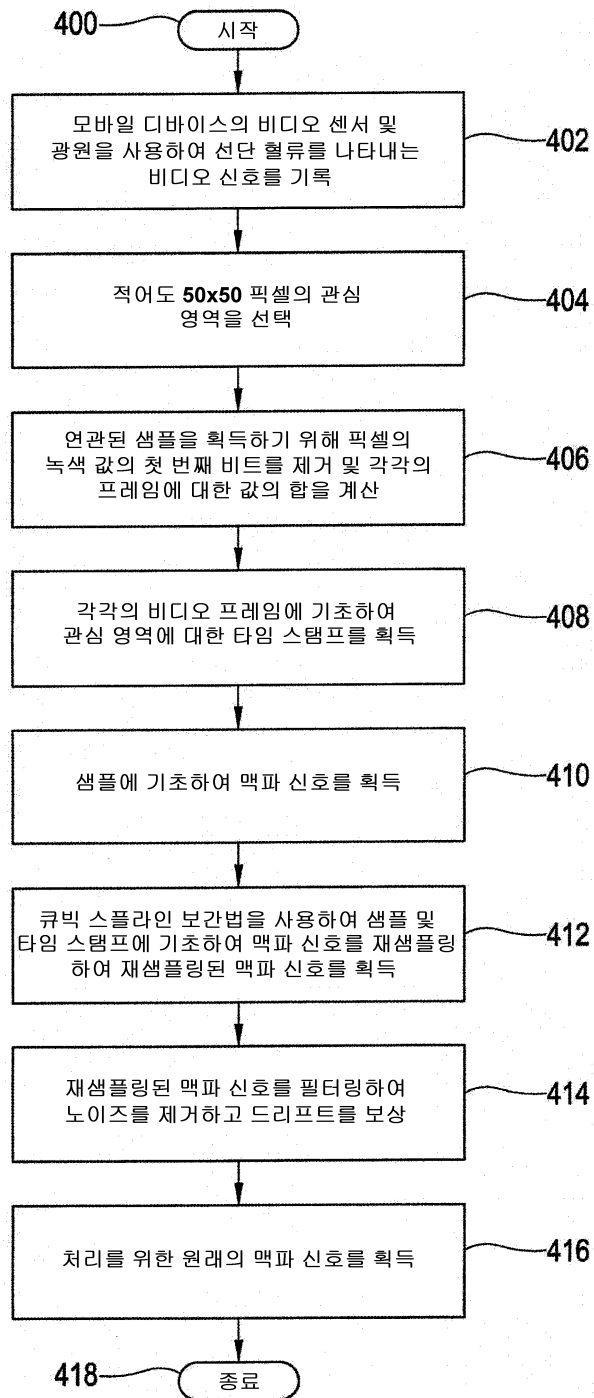
도면3b



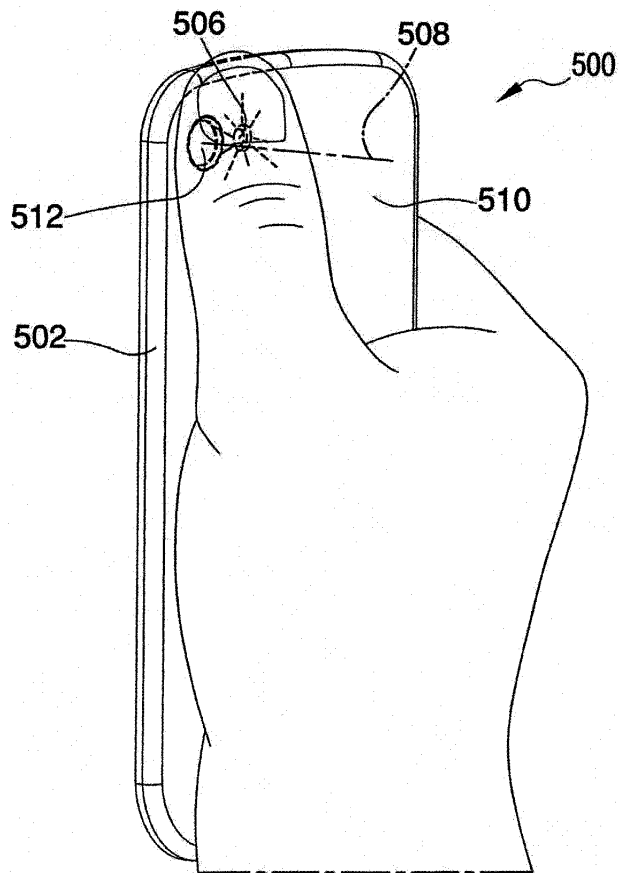
도면3c



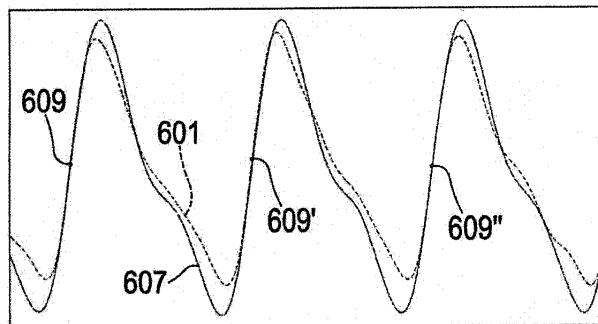
도면4



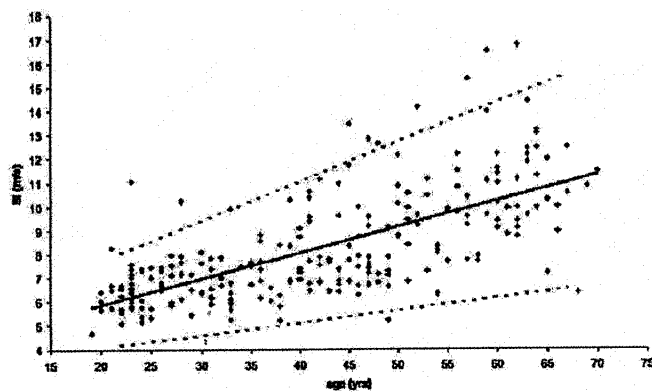
도면5b



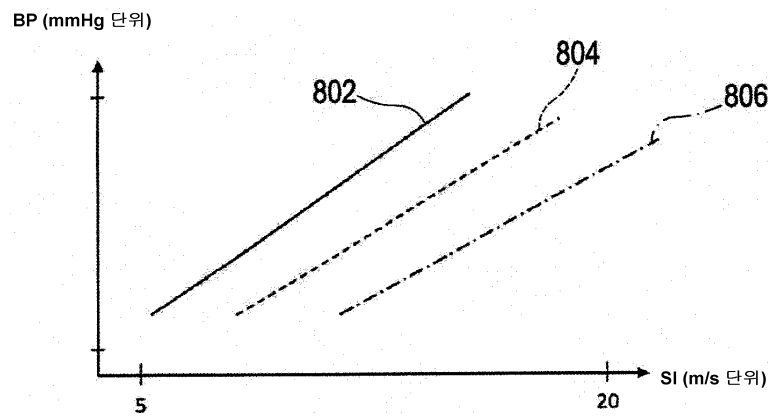
도면6



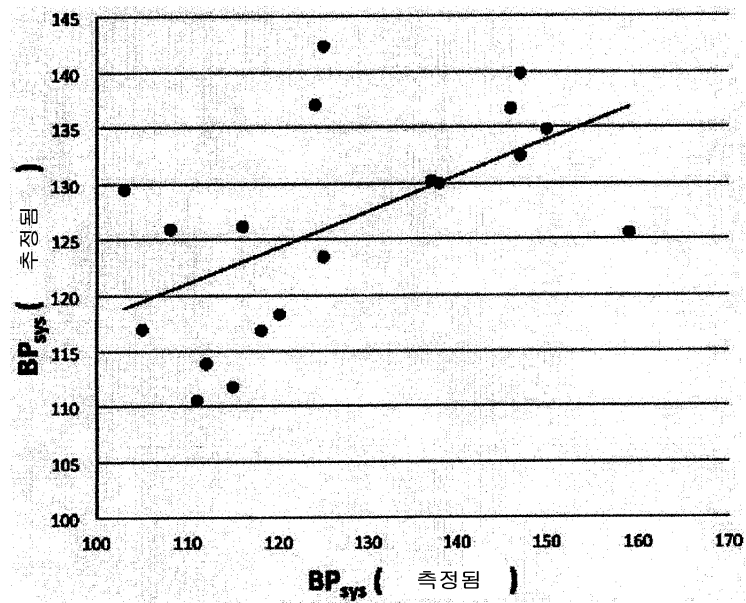
도면7



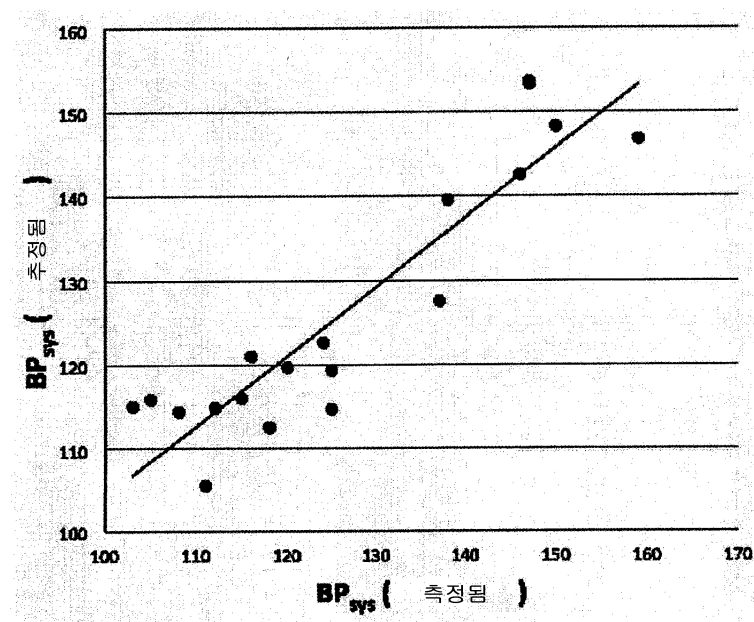
도면8



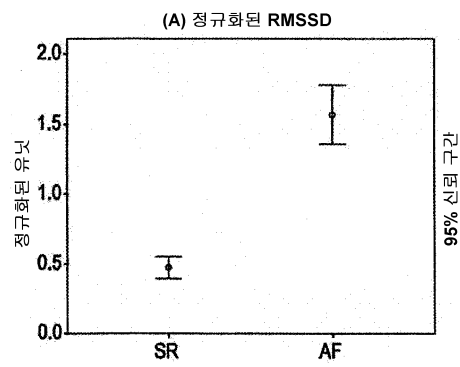
도면9a



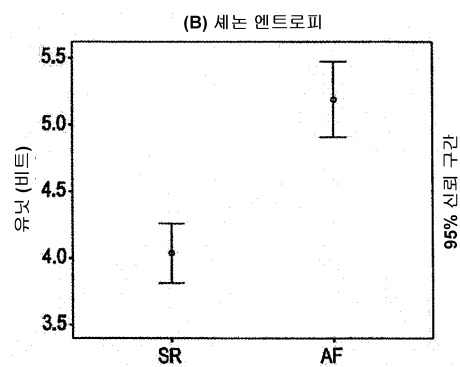
도면9b



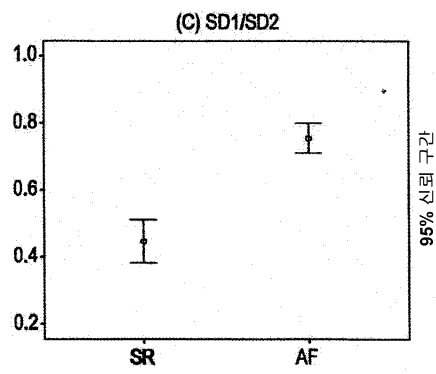
도면10a



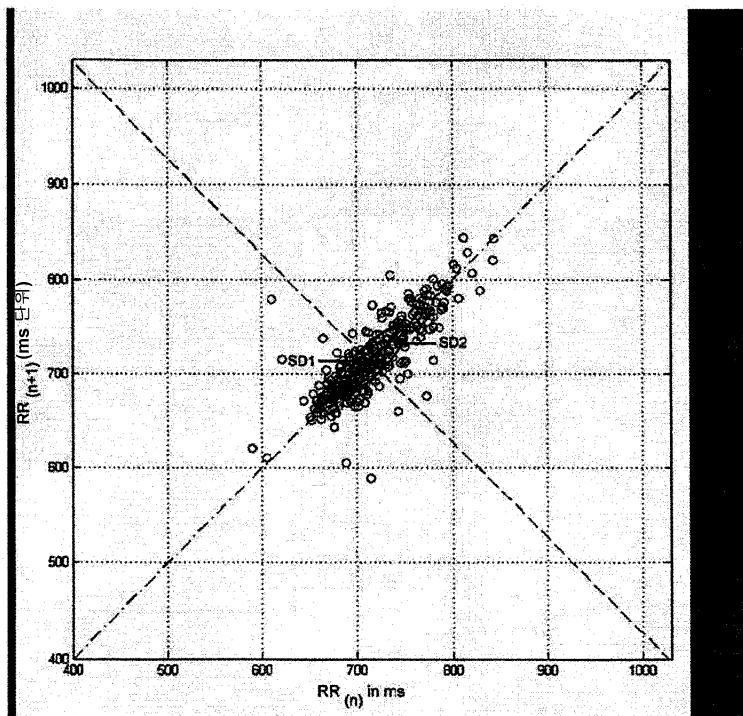
도면10b



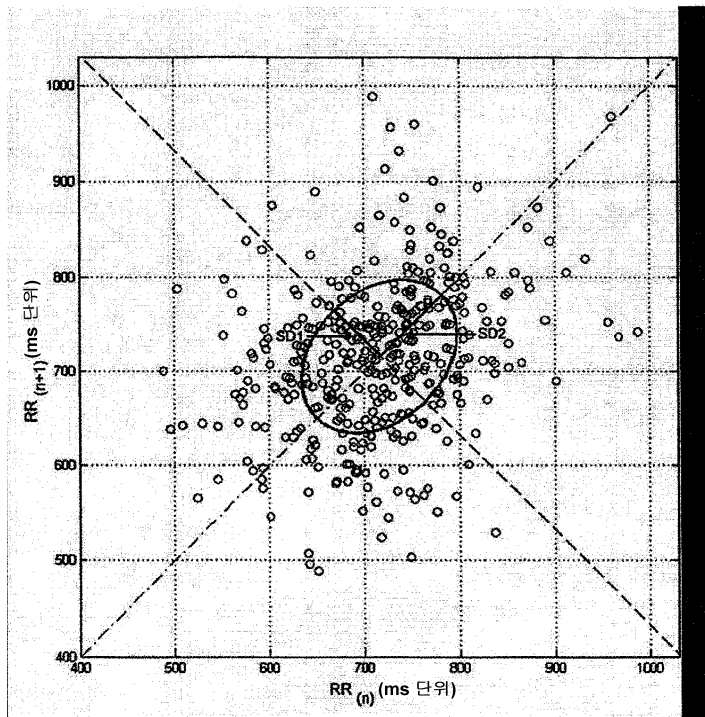
도면10c



도면11a



도면11b



专利名称(译)	生物数据处理		
公开(公告)号	KR1020180029072A	公开(公告)日	2018-03-19
申请号	KR1020187004689	申请日	2016-07-15
[标]申请(专利权)人(译)	PREVENTICUS GMBH		
[标]发明人	HUEBNER THOMAS 휴에브너토마스		
发明人	휴에브너토마스		
IPC分类号	A61B5/021 A61B5/00 A61B5/0205 A61B5/024 A61B5/08		
CPC分类号	A61B5/02108 A61B5/0205 A61B5/02405 A61B5/0816 A61B5/7282 A61B5/021 A61B5/024 A61B5/0295 A61B5/02416 A61B5/02438 A61B5/6898 A61B5/7246 A61B5/7278		
代理人(译)	专利法的优美		
优先权	2015177174 2015-07-16 EP 2016170035 2016-05-17 EP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

基于脉搏波形分析，提供人类受试者的心率和呼吸率，用于确定血压数据的装置和用于确定人类受试者的医疗状况的装置。用于确定数据的设备包括控制单元和提供示出人类对象的心跳的脉搏波数据的装置。实验者具有身体延伸，年龄和性别，并且更具有吸烟者或非吸烟者的特征，以及身体脂肪的百分比（例如，BMI，BFP等）。控制单元接收脉搏波数据，并且选择示出多个心脏周期的脉搏波数据的一部分，并且基于部件的脉搏波数据确定关于示出多个心脏周期的脉搏波数据的部分的血压变化姓氏。显示多个心动周期和呼吸率波动的脉搏波数据被配置为基于示出多个心动周期的脉搏波数据的脉搏波数据来确定，并且心率变异性被配置为基于脉搏波数据来确定。脉搏波数据的一部分显示多个心脏周期。此外，确定血压变化性质和呼吸率波动以及基于心率变异性中的至少2个的至少一个相关值，并且基于至少一个相关值确定实验者的医疗状况。。用于确定人类对象的医疗状况的设备包括控制单元和提供示出人类对象的心跳的脉搏波数据的装置。步骤，控制单元接收脉冲波数据的步骤，选择显示多个心动周期的脉搏波数据部分，根据脉搏波部分的脉搏波数据确定显示心率变异性的第一指标的步骤显示多个心动周期的数据，以及基于显示多个心动周期的脉搏波数据的一部分的脉搏波数据确定显示心率变异性的第二指标的步骤，并且第二指标被配置为执行确定第二指标的步骤与第一指标和基于第一和第二确定实验者的医疗状况的步骤不同指数。

