

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-543740
(P2013-543740A)

(43) 公表日 平成25年12月9日(2013.12.9)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 B	8/04	(2006.01)	A 6 1 B 8/04	4 C 0 1 7
A 6 1 B	5/022	(2006.01)	A 6 1 B 5/02 3 3 2 Z	4 C 6 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁)

(21) 出願番号 特願2013-534401 (P2013-534401)
 (86) (22) 出願日 平成23年10月19日 (2011.10.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年6月6日 (2013.6.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2011/002493
 (87) 国際公開番号 W02012/052824
 (87) 国際公開日 平成24年4月26日 (2012.4.26)
 (31) 優先権主張番号 61/405,454
 (32) 優先日 平成22年10月21日 (2010.10.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 501320755
 パルティ、ヨーラム
 イスラエル国、34404 ハイファ、ル
 ース・ストリート 51
 (74) 代理人 110001612
 きさらぎ国際特許業務法人
 (72) 発明者 パルティ、ヨーラム
 イスラエル国、34404 ハイファ、ル
 ース・ストリート 51
 Fターム(参考) 4C017 AA08 AC23 BB13 BC01 BC11
 BC16 CC02
 4C601 DD03 DD06 DE03 FF08 HH13
 JB35 JB46 JB49 JB50 JC09
 KK07 KK36

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経胸郭肺ドップラー超音波を使用した肺血圧測定

(57) 【要約】

患者の心臓または肺の作用は、患者の肺へ超音波エネルギーを送り込み、肺の血管と血管を取り囲む空気で満たされた肺胞との間の境界を移動させることにより誘導される反射超音波のドップラー偏移を検出することによって分析され得る。境界の移動は、血管の直径の変化をもたらす血管内の圧力波によって引き起こされる。検出されたドップラー偏移は複数の異なる空気圧レベルのそれぞれにおけるパワーおよび速度のデータを獲得するのに使用され、次いで獲得されたデータに基づいて患者の肺血圧が推定される。

【選択図】 図 1 2

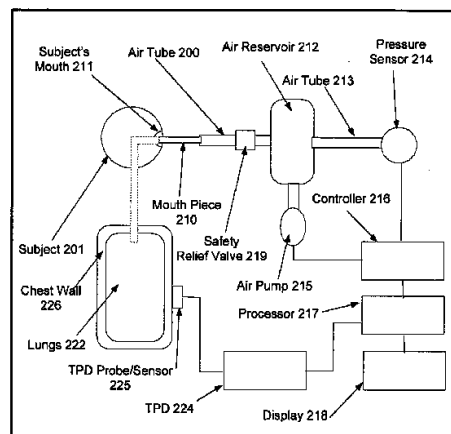


FIG. 12

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の肺血圧を推定する方法であって、
 経胸郭肺ドップラー超音波を使用して、複数の異なる空気圧レベルのそれぞれにおける前記患者の肺の少なくとも一方からパワーおよび速度のデータを順次に獲得するステップと、
 前記獲得するステップで獲得された前記データに基づいて前記患者の前記肺血圧を推定するステップと
 を含む方法。

【請求項 2】

前記獲得するステップは、前記患者の肺の前記少なくとも一方の少なくとも 2 つの異なる場所からパワーおよび速度のデータを獲得するステップを含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記獲得するステップは、少なくとも $1 / 2 \text{ cm}^2$ の有効断面を有するパルス波超音波ビームを送るステップを含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記獲得するステップは、 $1 \text{ kHz} \sim 3 \text{ kHz}$ の間のパルス繰返し周波数を有するパルス波超音波ビームを送るステップを含む請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記推定するステップは、合計パワーがゼロに接近する前記空気圧レベルの少なくとも 1 つを特定するステップを含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記推定するステップは、合計パワーが、前記患者の肺の前記少なくとも一方の前記空気圧レベルを上昇させないときに獲得される合計パワーの 10% 未満である、前記空気圧レベルの少なくとも 1 つを特定するステップを含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記獲得するステップは、前記患者の肺の前記少なくとも一方の少なくとも 2 つの異なる場所からパワーおよび速度のデータを獲得するステップを含み、

前記推定するステップは、前記獲得するステップで獲得された前記データに、分類アルゴリズムを適用するステップを含む

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記獲得するステップは、前記患者の肺の前記少なくとも一方の ICS 2、ICS 4、および ICS 6 からパワーおよび速度のデータを獲得するステップを含み、

前記推定するステップは、分類アルゴリズムを、(a) ICS 4 と ICS 6 との間の特徴 # 3 のピーク速度の比、(b) ICS 4 と ICS 2 との間の特徴 # 3 のパワー積分値の比、(c) ICS 2 と ICS 6 との間の特徴 # 1 のピーク速度の比、および (d) ICS 4 と ICS 6 との間の特徴 # 5 のパワー積分値の比、に適用するステップを含み、

特徴 # 1 は、ECG の R 波の直後に現れ、収縮期心室収縮と一致し、

特徴 # 3 は、拡張期急速充満段階に対応し、

特徴 # 5 は、心房収縮と一致する

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

患者の肺血圧を測定するための装置であって、

前記患者の肺の少なくとも一方の空気圧を測定するように構成された圧力センサと、

前記患者の肺の少なくとも一方の目標領域へ超音波エネルギーを送り込み、前記目標領域から反射される超音波エネルギーを検出し、前記検出される超音波エネルギーに基づいて出力を生成するように構成されたトランスデューサと、

前記トランスデューサの前記出力を処理し、複数の異なる空気圧レベルのそれぞれにおいて前記患者の肺の少なくとも一方からパワーおよび速度のデータを順次に獲得し、前記

10

20

30

40

50

獲得されるパワーおよび速度のデータに基づいて前記患者の前記肺血圧を推定するように構成されたドップラー信号プロセッサとを含む装置。

【請求項 10】

前記パワーおよび速度のデータは、前記患者の肺の前記少なくとも一方の少なくとも 2 つの異なる場所から獲得される請求項 9 に記載の装置。

【請求項 11】

前記トランスデューサは、少なくとも $1 / 2 \text{ cm}^2$ の有効断面を有するパルス波超音波ビームを送る請求項 9 に記載の装置。

【請求項 12】

前記トランスデューサは、 $1 \text{ kHz} \sim 3 \text{ kHz}$ の間のパルス繰返し周波数を有するパルス波超音波ビームを送る請求項 11 に記載の装置。

【請求項 13】

前記プロセッサは、合計パワーがゼロに接近する前記空気圧レベルの少なくとも 1 つを特定することにより前記肺血圧を推定する請求項 9 に記載の装置。

【請求項 14】

前記プロセッサは、合計パワーが、前記患者の肺の前記少なくとも一方の前記空気圧レベルを上昇させないときに獲得される合計パワーの 10% 未満である、前記空気圧レベルの少なくとも 1 つを特定することにより前記肺血圧を推定する請求項 9 に記載の装置。

【請求項 15】

前記パワーおよび速度のデータは、前記患者の肺の前記少なくとも一方の少なくとも 2 つの異なる場所から獲得され、

前記プロセッサは、前記獲得するステップで獲得される前記データに分類アルゴリズムを適用することにより前記肺血圧を推定する

請求項 9 に記載の装置。

【請求項 16】

前記パワーおよび速度のデータは、前記患者の肺の前記少なくとも一方の ICS 2、ICS 4、および ICS 6 から獲得され、

前記プロセッサは、分類アルゴリズムを、(a) ICS 4 と ICS 6 との間の特徴 # 3 のピーク速度の比、(b) ICS 4 と ICS 2 との間の特徴 # 3 のパワー積分値の比、(c) ICS 2 と ICS 6 との間の特徴 # 1 のピーク速度の比、および (d) ICS 4 と ICS 6 との間の特徴 # 5 のパワー積分値の比、に適用することにより肺血圧を推定し、

特徴 # 1 は、ECG の R 波の直後に現れ、収縮期心室収縮と一致し、

特徴 # 3 は、拡張期急速充填段階に対応し、

特徴 # 5 は、心房収縮と一致する

請求項 9 に記載の装置。

【請求項 17】

患者の肺血圧のレベルを決定する方法であって、

超音波エネルギーを前記患者の肺の少なくとも一方へ送り込むステップと、

前記少なくとも 1 つの肺の血管と前記血管を取り囲む空気満たされた肺胞との間の境界を移動させることにより誘導される反射超音波エネルギーのドップラー偏移を検出するステップと、

前記少なくとも 1 つの肺の前記空気の圧力を変動させるステップと、

前記検出されるドップラー偏移が前記圧力の変動に応じてどのように変化するかをモニタするステップと、

前記モニタするステップでモニタされた前記変化に基づいて前記患者の肺血圧のレベルを決定するステップと

を含む方法。

【請求項 18】

前記送り込むステップは、少なくとも $1 / 2 \text{ cm}^2$ の有効断面を有するパルス波超音波

10

20

30

40

50

ビームを送るステップを含む請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記送り込むステップは、1 kHz ~ 3 kHz の間のパルス繰返し周波数を有するパルス波超音波ビームを送るステップを含む請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記決定するステップは、前記患者が肺高血圧症であるか否かを判定するステップを含む請求項 17 に記載の方法。

【請求項 21】

前記決定するステップは、前記患者の前記肺血圧についての少なくとも 1 つの数値を決定するステップを含む請求項 17 に記載の方法。

【請求項 22】

前記送り込むステップは、
 少なくとも 1 つの心周期に対応する期間にわたって前記患者の肺の少なくとも一方の第 1 の場所へ超音波エネルギーを送り込むステップと、
 続いて、少なくとも 1 つの心周期に対応する期間にわたって前記患者の肺の少なくとも一方の第 2 の場所へ超音波エネルギーを送り込むステップと
 を含む請求項 17 に記載の方法。

【請求項 23】

患者が肺高血圧症であるかどうかを判定する方法であって、
 前記患者の肺の少なくとも一方の空気圧を、肺高血圧症でない患者において血流が降下すると予期されるはずのレベルまで上昇させるステップと、
 前記空気圧を上昇させている間に、前記患者の肺の少なくとも一方から少なくとも 1 セットのパワーおよび速度のデータを獲得するステップと、
 前記獲得するステップで獲得された前記パワーおよび速度のデータに基づき、合計パワーが閾値を上回るかどうかを判定するステップと
 を含む方法。

【請求項 24】

前記判定するステップで、前記合計パワーが前記閾値を上回ると判定されるときに、前記患者を肺高血圧症であると分類するステップをさらに含む請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記閾値は、正常な患者の肺の前記空気圧を上昇させていない状況において予期される前記合計パワーの 20% である請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

前記患者の肺の少なくとも一方の前記空気圧を少なくとも 10 mmHg だけ上昇させるステップをさらに含む請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記患者の肺の少なくとも一方の前記空気圧を少なくとも 15 mmHg だけ上昇させるステップをさらに含む請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

前記患者の肺の少なくとも一方の前記空気圧を少なくとも 20 mmHg だけ上昇させるステップをさらに含む請求項 25 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願の相互参照]

本出願は、参照により本明細書に組み込まれる、2010年10月21日に提出された米国仮出願第 61 / 405454 号の利益を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

動脈および静脈の血流速度のスペクトル測定での超音波ドップラーの使用は定着してい

10

20

30

40

50

る。そのような測定を行うのに広く使用される1つの手順は、3つの典型的な段階、すなわち、超音波イメージングを使用した目標領域（流れが測定されるべき領域）の初期特定、画像上の適切な位置でのマーカーの配置、および流速をリアルタイムで表示するためのイメージングモードからスペクトルドップラー検査モードへのエコー装置の切換えに基づくものである。この手順は、例えば、肺静脈の血流を測定するのに使用することができる。

【0003】

別の手順は、比較的新しく、経頭蓋ドップラー（TCD：Trans Cranial Doppler）測定、ならびにいくつかの末梢血管研究に使用される。この手順では、超音波ビームがイメージングに頼らずに目標の既知の場所に直接向けられる。人間の頭蓋の構造および位置決めならびにその構成成分は比較的一定であり、公知であるため、脳の底部にあるウィリスの動脈輪といった特定の血管がこの手順でエコードップラーだけによって（すなわちイメージングなしで）研究されている。流速測定をイメージングなしで行い得るということは、実用的な画像が得られないほどに超音波ビームを減衰させ、散乱させる頭蓋の骨を介した測定を行うことを可能にする。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

経頭蓋ドップラー測定は現在、脳内の構造を研究するのに日常的に使用されているが、この技術の肺血管の経胸腔的モニタへの適用はこれまで不可能であると考えられていた。これは、肺が骨よりはるかに多く超音波を減衰させ、散乱させる多数の空気溜りを含むことによるものである。このことを考慮して、肺組織によって遮蔽されていない肺血管の初期の大きいセグメントを除いて、肺の脈管構造および肺組織自体における動脈および静脈の流速はドップラー超音波によって研究されてこなかった。

20

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の一態様は、患者の肺血圧を推定する方法に関するものである。この方法は、経胸郭肺ドップラー超音波を使用して、複数の異なる空気圧レベルのそれぞれにおける患者の肺の少なくとも一方からパワーおよび速度のデータを順次に獲得するステップを含む。次いで、獲得されたデータに基づいて患者の肺血圧が推定される。任意選択で、パワーおよび速度のデータは、患者の肺の少なくとも2つの異なる場所から獲得されてもよい。任意選択で、推定するステップは、合計パワーがゼロに接近し、または、空気圧レベルを上昇させないときに得られる合計パワーの10%未満まで降下する空気圧レベルの少なくとも1つを特定するステップを含む。

30

【0006】

本発明の別の態様は、患者の肺血圧を測定するための装置に関するものである。この装置は、患者の肺の少なくとも一方の空気圧を測定するように構成された圧力センサと、患者の肺の少なくとも一方の目標領域へ超音波エネルギーを送り込み、目標領域から反射される超音波エネルギーを検出し、検出される超音波エネルギーに基づいて出力を生成するように構成されたトランスデューサとを含む。またこの装置は、トランスデューサの出力を処理し、複数の異なる空気圧レベルのそれぞれにおいて患者の肺の少なくとも一方からパワーおよび速度のデータ順次に獲得し、獲得されるパワーおよび速度のデータに基づいて患者の肺血圧を推定するように構成されたドップラー信号プロセッサも含む。前述の任意選択はこの実施形態においても実施されてよい。

40

【0007】

本発明の別の態様は、患者の肺血圧のレベルを決定する方法に関するものである。この方法は、超音波エネルギーを患者の肺の少なくとも一方へ送り込むステップと、少なくとも1つの肺の血管と血管を取り囲む空気満たされた肺胞との間の境界を移動させることにより誘導される反射超音波エネルギーのドップラー偏移を検出するステップと、肺の空気の圧力を変動させるステップと、検出されるドップラー偏移が圧力の変動に応じてどの

50

ように変化するかモニタするステップと、モニタするステップでモニタされた変化に基づいて患者の肺血圧のレベルを決定するステップとを含む。

【0008】

本発明の別の態様は、患者が肺高血圧症であるかどうか判定する方法に関するものである。この方法は、患者の肺の少なくとも一方の空気圧を、肺高血圧症でない患者において血流が低下すると予期されるはずのレベルまで上昇させるステップと、空気圧を上昇させている間に患者の肺から少なくとも1セットのパワーおよび速度のデータを獲得するステップと、獲得するステップで獲得されたパワーおよび速度のデータに基づき、合計パワーが閾値を上回るかどうか判定するステップとを含む。

【図面の簡単な説明】

10

【0009】

【図1】経胸郭(「TPD」)システムの一実施形態を示すブロック図である。

【図2】図1のシステムにより生成される出力の一例を示す図である。

【図3】図2に示される出力の5つの特徴を概略的に示す図である。

【図4A】臨床ドップラー測定「従来モデル」を示す図である。

【図4B】TPDを使用して捕捉されるドップラー信号の起点を示す図である。

【図5A】正常な被験者のTPD出力と肺の動脈および静脈の血流速度のトレースとの比較を示す図である。

【図5B】正常な呼吸についての、様々な呼吸操作時のTPD出力を示す図である。

【図5C】正常な呼吸についての、様々な呼吸操作時のTPD出力を示す図である。

20

【図5D】正常な呼吸についての、様々な呼吸操作時のTPD出力を示す図である。

【図5E】正常な呼吸についての、様々な呼吸操作時のTPD出力を示す図である。

【図6】正常な被験者からの10心周期にわたって平均されたTPD出力を示す図である。

【図7A】正常な洞律動の後に続く伝播性心房期外収縮についてのTPD出力を示す図である。

【図7B】非伝播性心房期外収縮が存在するときのTPD出力を示す図である。

【図8】期外収縮性収縮が存在するときのTPD出力を示す図である。

【図9】心房細動が発生するときのTPD出力を示す図である。

【図10A】TPD出力の3つの特徴についての正および負の平均ピーク速度に関する実験データを示す図である。

30

【図10B】TPD出力の3つの特徴についての正および負の平均ピーク速度に関する実験データを示す図である。

【図10C】TPD出力の3つの特徴についての正および負の平均ピーク速度に関する実験データを示す図である。

【図11A】正常な被験者と異常な被験者との速度差を示すグラフである。

【図11B】正常な被験者とCOPD被験者と線維症被験者との間のパワー差を示すグラフである。

【図12】肺血圧測定を行うためのシステムを示すブロック図である。

【図13】TPD信号が肺空気圧の増大に応じてどのように変化するかを示す図である。

40

【図14】TPD信号が異なる空気圧においてどのように異なるかを示す図である。

【図15】TPD信号が肺空気圧の変化に応じてどのように変化するかを示す図である。

【図16】TPDパワーレベルが肺空気圧の変化に応じてどのように変化するかを示す図である。

【図17A】パワーレベルが2つの異なる圧力においてゼロに達することを示す図である。

【図17B】正常な被験者のパワー読取値を示す図である。

【図17C】肺高血圧症の被験者のパワー読取値を示す図である。

【図18】自動特徴認識アルゴリズムによって決定された特徴間の境界を示す図である。

【発明を実施するための形態】

50

【0010】

発明者らは、肺循環および肺の光散乱特性は、多種多様な心肺病態生理学的状態および疾患において著しく変更され得ること、ならびにそのような情報は、診断上および治療上非常に重要なものとなり得ると認識している。本明細書で説明する実施形態は、肺の動脈および静脈の機能性、ならびに肺の動脈および静脈を取り囲む肺組織の完全性および機能性を、ドップラー超音波を使用してモニタするように設計されている。これを本明細書では「経胸郭肺ドップラー」または「TPD」と呼ぶ。

【0011】

図1はそのような一実施形態のブロック図である。(超音波トランスデューサを含む)プローブ11と併用したドップラー超音波機12を使用して、被験者10の目標領域におけるあらゆる関連速度でのパワーが、従来方式で経時的に測定される。これは、パルス超音波ビームを生成し、反射エネルギーを捕捉し、ドップラー偏移を計算し、そうして獲得されるデータを処理して、超音波反射体のパワーおよび対応する速度の行列を提供することによって実現され得る。適切なドップラー超音波機12の一例が、パルス・ドップラー・システムである、Sonara/tekパルス経頭蓋ドップラー装置(Viasys社、マディソン、ウィスコンシン州、米国から市販されている)である。ドップラー超音波機12は、それが捕捉するデータを、x軸が時間を表し、y軸が速度を表し、パワーが色で表される(例えばコンピュータ13と関連付けられたモニタ上の)従来のドップラー超音波表示を生成するソフトウェアがロードされたパーソナルコンピュータ13へ送る。超音波パラメータを制御するのに適したソフトウェアもViasys社から入手できる。代替の実施形態では、ドップラー超音波機12とパーソナルコンピュータ13の機能を組み合わせて1台の装置とすることもできることに留意されたい。

10

20

【0012】

好ましくは、ECGシステム14も備える。ECGシステム14は、従来のECGリード15とインターフェースし、任意の従来方式で出力を生成する。出力は、好ましくは、ECGと超音波両方の表示を同じ時間スケール上に表示することができるようにドップラー超音波機12と時間的に同期される。ECGシステム14の出力は、任意の従来方式でパーソナルコンピュータ13に提供される。代替の実施形態では、ECGシステム14が代わりにドップラー超音波機12と組み合わせられていてもよい。

30

【0013】

焦点距離4cmの直径21mm、2MHzのセンサといった標準的なTCDプローブがプローブ11として使用されてよい。適切なプローブは、Viasys社から同社のSonara/tek機と併用するために市販されている。末梢血管または心臓血管のドップラー超音波測定を行うための従来のプローブも使用されてよい。しかし、これらの適用では通常、比較的小さい目標の幾何学的特徴付けを行うのに役立つ高空間分解能を提供するために、多くの場合フェーズド・アレイ・トランスデューサ(位相配列振動子)を使用して整形されたナロービームを使用する。これらのナロービームはTPDの状況において使用可能な結果をもたらし得るが、ある好ましい代替実施形態では、比較的幅広いビーム、例えば少なくとも $1/2\text{ cm}^2$ ($1/2$ から 3 cm^2 の間など)の有効断面を有するビームなどを使用する。これは、より小型のトランスデューサを使用し、他の解剖学的適用において一般的なフェーズド・アレイ・トランスデューサの代わりにシングル・エレメント・トランスデューサ(一振動子)を使用することにより実現され得る。より幅広いビームが使用されるときに、システムは、肺が、血管(動脈と静脈の両方)と血管を取り囲む肺組織とからなる不特定の幾何学的形状の相対的に大きな複合体を含むことを利用することができる。

40

【0014】

超音波を用いた肺のイメージングは散乱のせいで不可能であるため、公知の解剖学的構造を除いて、ガイドラインなしで目標が走査されなければならないことに留意されたい。また、散乱はフェーズアレイ(phase array)による、または機械的手段による走査の利益を低減させることにも留意されたい。さらに、肺の深さ全体が散乱を誘導す

50

るため、CW (continuous wave : 連続波) 超音波は、肺の適用ではPW (pulsed wave : パルス波) ドップラー超音波と比べてあまり効果的ではない。したがって、ある好ましい実施形態では、比較的幅広いビームを有するPW超音波を利用する。任意選択で、そのような実施形態は、身体の表面に位置決めされた複数のセンサを用いてもよい。

【0015】

任意選択で、可変の組織容量からの測定を可能とするように動的に調整可能なビーム形状およびサイズを含む、特別に選択され、または設計された超音波プローブおよび/または適切なビーム出力制御が使用されてもよい。ドップラーが他の組織目標に使用されるときとは対照的に、この場合、相対的に大きい容量から発せられる信号の平均および積分は

10

【0016】

ドップラー信号から表示を生成するための標準的なソフトウェアに加えて、パーソナルコンピュータ13は、好ましくは、TPDを作動させ、所望の動作モード、表示モード、および記憶モードを選択するためのソフトウェアも含む。またパーソナルコンピュータ13は、適切なデータ記憶リソース(ローカルまたはリモートのハードドライブなど)も含み、または適切なデータ記憶リソースにアクセスすることができる。パーソナルコンピュータ13は、好ましくは、肺組織による信号散乱および減衰により生じる雑音を最小化するように最適化されている1つまたは複数の雑音低減(NR: noise reduction)アルゴリズムを使用し、時間に対して元の速度およびパワーを処理する。

20

【0017】

雑音低減の1つの好ましい手法は、2段階、すなわち平均化とエッジ検出とを含む。第1の段階では、いくつかの心周期からの平均信号が、N個の特性信号のパワー/速度データを平均することによって獲得され、N個の信号のそれぞれは、好ましくは、1つの心周期を表す。Nは、好ましくは、4と20の間の整数(10など)である。好ましくは、各信号は両端がR波によって境界を定められるが、代替の実施形態では、心周期上の他の点が時間基準点として使用されてもよい。計算される平均信号は、被験者の分光写真挙動を特徴付けるものと想定され、したがって、後で関連した特徴を決定するための基礎である。この平均化段階を行うことは好ましいが、代替の実施形態では、この段階を省略することもでき、後続の処理を1心周期からのデータに対して実行することもできることに留意

30

【0018】

第2の段階は、エッジ検出およびエンベロープ計算である。この段階では、振幅と時間の両方に関して、時間に対するパワーおよび速度信号のトレースを描写し、それによって、血管運動(すなわち信号)を表す区間を雑音から分離する。この段階では1つまたは複数の雑音低減アルゴリズムが使用されてよい。1つの好ましい実施形態では、本明細書でアルゴリズムAおよびアルゴリズムBと呼ぶ2つの特定のエッジ検出アルゴリズムがデータに適用される。アルゴリズムAもアルゴリズムBも平均信号に対して適用され、平均画像内の信号と雑音との間のエッジ(すなわちエンベロープ)を計算する。

【0019】

アルゴリズムAは、所与の時刻における信号と雑音との間のエッジ(e_A)が、この時刻の近傍のみにおけるデータの統計に従って定義される局所的1次元法である。このアルゴリズムは次の2つのステップを含む。第1のステップでは、任意の所与の時刻(t_i)に、 t_i の近傍における最低エネルギーの領域を探索することにより、パワースペクトル $A(t_i)$ ごとの閾値「 $thr(t_i)$ 」を定義する。次いで、 $thr(t_i)$ を、この領域における最高のパワーレベルと等しくなるように設定する。次に、 $A(t_i)$ 上で $thr(t_i)$ を適用し、 $thr(t_i)$ を上回る $A(t_i)$ のすべての部分を運動領域に対応するものとみなし、他のすべての部分を雑音に対応するものとみなす。

40

【0020】

アルゴリズムAの第2のステップでは、雑音の統計を使用することにより、血流と雑音

50

との最初の区別の精度を高める。すなわちこのステップでは、推定値 (down estimation) (血流が雑音領域に含まれている) を想定し、血流画素を雑音領域から除外するためにエンベロープ検出を調整し、雑音領域内の血流の画素を、その相対的に高い値によって識別する。

記号を使って、これを以下の3つのステップで表すことができる。

(a) $t = \{1, 2, \dots, N\}$ ごとに、 $P(t) = \{\text{雑音領域における } A(t) \text{ の平均値}\}$ を計算する

(b) $\{P(1), P(2), \dots, P(N)\}$ の平均および標準に基づいて閾値「 thr_2 」を定義する

(c) $P(t') > thr_2$ である t' ごとに、 $P(t')$ thr_2 になるまで上限エンベロープを上げ、または下限エンベロープを下げることにより $P(t')$ を低減するより良い結果を得るために、好ましくはステップ(a)~ステップ(c)が数回(例えば10回)繰り返される。

【0021】

アルゴリズムBは、データを2次元画像として扱うエッジ検出アルゴリズムである。この方法では、信号は信号から区分される雑音によって取り囲まれたオブジェクトとみなされ、エッジ(e_B)はしかるべく計算される。この区分化の方法は、Chan-Veseアルゴリズムの実施態様である。(参照により本明細書に組み込まれる、「Chan T. F., Vese L. A., Active contours without edges, Image Processing IEEE, Transactions on, Volume 10, Issue 2: 266-277 (Feb 2001)」を参照されたい)。

【0022】

アルゴリズムAによって計算されたエッジ($e_A = [e_A(t_1), e_A(t_2), \dots]$)は、次いで、アルゴリズムBによって計算されたエッジ($e_B = [e_B(t_1), e_B(t_2), \dots]$)と組み合わせられる。これら2つのエッジを組み合わせる1つの適切な手法が、所望のエッジは見つかった2つのエッジの間を通ると仮定することによるものである。これは様々な手法を使用して行われ得る。1つの手法は、各点におけるアルゴリズムAとアルゴリズムBからの結果の単純な平均を取るものである。これら2つのエッジを組み合わせるための別の手法は、以下のように重みのアレイ($w = [w(t_1), w(t_2), \dots]$)を作成するものである。(1)ギャップにおける画像のパワーレベルが時間に沿って積分され、(2)結果は、最大値「1」と最小値「0」を有するように1次変換され、(3)次いで、時点 t_i におけるエッジについての出力が、式、 $e(t_i) = w(t_i) * e_A(t_i) + (1 - w(t_i)) * e_B(t_i)$ で定義される。

【0023】

結果として得られる出力は、好ましくは、(オーダー3などの)1次元メディアンフィルタによって平滑化されて表示され、図2に結果として得られる出力の一例を示す。代替の実施形態では、ただ1つのアルゴリズム(すなわち、アルゴリズムAまたはアルゴリズムBまたは別のNRアルゴリズム)だけが使用され、単独で使用され、または別のNRアルゴリズムと組み合わせられてもよいことに留意されたい。

【0024】

図2に、胸骨の右約3cm、剣状骨の先端の高さから上に7cm(おおよそ第4肋間腔)に位置決めされたプローブと共に2MHzのドップラー超音波システムを使用して得られた正常な被験者の右肺における超音波反射体の速度22を示す。超音波ビームは胸部表面に対しておおむね直角であった。図2において、より濃い領域はより高いパワーに対応する。従来のECG24も、好ましくは、図2の下部に表示される。同様の記録を、最大14cmまでの深さ(ゲート(gate))の、心臓の支配を受けない領域内の左肺からの記録から獲得した。右肺全体の最大信号強度は表面下の深さ8~9cmのところで記録した。

【0025】

10

20

30

40

50

従来のTCDシステムにおいて使用されるのと同じパルス繰返し周波数(PRF: pulse repetition frequency)(すなわち3~10kHz)がTPDシステムに使用されてよい。しかし、TPDソノグラム22は、心周期と同じ周期性を有し、普通は最大約30cm/秒までの値にしか到達しないいくつかの中間速度信号を含む。これらの(大血管におけるドップラー血流測定と比べて)相対的に低いピーク速度が原因で、使用されるTPD PRFは、標準的なパルス・ドップラー・システムよりも低い値に設定され得る。PRFを1~3kHzの間まで下げることにより、有効ビーム透過度を増大させることができる。これが重要なのは、肺における超音波速度は、脂肪、筋肉などにおいてよりも約30~50%低く、よって、有効透過度を下げるからである。好ましくは、ソフトウェアは、この低い速度を考慮に入れるように構成される。肺で信号が発している遷移点は、肺信号(すなわち非常に大きいリターンを有する信号)が現れる最も浅い点を認識することにより検出することができる。異なる肺の深さからの測定は非常に類似したトレースをもたらす、他の見かけ上正常な被験者についてのトレースはだいたい同様の特性を有していたことに留意されたい。

10

20

30

40

50

【0026】

各極性(正または負)において、普通、相対的に高いエネルギーを有する、おおよそ三角形の形をした5つの有意な特徴を識別することができる。これら5つの特徴が、図3に#1~#5の番号で概略的に示されている。これらの特徴はそれぞれ、正の成分(すなわち、流れの方向がプローブへ向かうものであることを示す正の速度)と、対応する負の成分(すなわち、流れの方向がプローブから遠ざかるものであることを示す負の速度)とを含み、高度の正/負対称性を有する。よって、これらの特徴はそれぞれ、反対方向への同時の移動を示す。図3に示すように、これらの特徴は心周期と同期している(ECG24のR波26に留意されたい)。

【0027】

動作理論

【0028】

肺上で記録された上記の信号は、固有の起点を有するように見える。周知のように、肺は、非常に多くの肺胞管と、肺胞嚢と、非常に薄い膜によって被包された微小なガス容量とみなすことができる肺胞とからなる。肺胞は、球状体によって合理的に表されると仮定することができ、50~150 μ (μ m)の範囲内の寸法を有する。超音波に曝されるとき、これらの自然肺構成要素は、多くの点で、厚層断層撮影で使用される超音波造影剤に類似する。(超音波造影剤は、高度のエコー輝度、すなわち、オブジェクトが超音波を反射することのできる能力を有するガスで満たされた微小な気泡である。)肺胞と軟組織とのエコー輝度差は非常に大きく、したがって、エネルギーの大部分が反射される。

【0029】

散乱は肺構造の超音波画像の獲得を不可能にするが、実際には、軟組織と肺胞との間の高反射境界の移動を検出するのに役立つ。この境界の移動は呼吸によって誘導され、心収縮と、血液および肺血管中を進む機械的パルス波によってさらに一層誘導される。肺血管は非常に高い伸展性(すなわち体循環系よりもずっと大きい伸展性)を有し、血管を取り囲む空気で満たされた肺胞組織は高圧縮性であることは周知である。よって、肺の動脈および静脈における圧力波は、これらの直径に著しい変化をもたらす。これらの変化は、高反射境界を次々に移動させ、その付近の肺胞、肺胞嚢などを圧縮し、移動させる。組織内と空気中における超音波伝播速度は非常に異なるため、組織と空気との境界において機械的結合不一致が生じ、その結果、高エコー輝度および強い超音波反射をもたらされ、それはこの場合には、ドップラー偏移をもたらす移動反射体からのものである。これらの反射は、多くの場合、(雑音レベルを30~40dB上回る範囲にある、動脈を流れる血液から測定される典型的な強度と比べて)雑音レベルを約100dB上回る。これらの信号は非常に強いため、そのリターンは、たとえ約40dB/cmだけ超音波エネルギーを減衰させる静止肺組織の層によって一部が遮蔽され得る場合でさえも、ドップラーシステムによって捕捉される。

【0030】

図4Aおよび図4Bに、従来のドップラー信号と、胸壁を介してTPDにより捕捉される信号との違いを示す。図4Aには、装置が、動脈内および静脈内の血流42から、より具体的には、それらの血管44を通る(超音波を反射する)赤血球43の移動から生じるドップラー周波数偏移を測定する臨床ドップラー測定の「従来モデル」が示されている。

【0031】

図4Bには、TPDを使用して捕捉されるドップラー信号の起点が示されている。この場合、圧力の変化は血管直径の変化を誘発する。というのは、心拍動が血液32を血管に流す圧脈拍を生成する際に、血管壁34は瞬間的に外側へ膨らみ、血管を取り囲む空気で満たされた肺胞、肺胞嚢など35を圧縮するからである。移動する血管、すなわち肺胞境界によって誘導された反射超音波のドップラー偏移は、TPDシステムによって時間に対するパワーおよび速度のグラフへ変換され、表示される。これらの信号の大多数は小中サイズの動脈および静脈によって生成されることが予期される。このモードで生成される信号の固有の特徴は(身体その他の部分において血流により生成される信号とは対照的に)その双方向性である。この現象が起こる可能性が高いのは、相対的ビーム方向とは無関係により近くの境界はビーム源の方へ移動し、遠い側にある境界はビーム源から遠ざかるように肺実質が血管を四方から包囲するからである。その結果、反対の極性の類似信号が生成される。場合によっては、図2に示されるように、信号はほぼ完全に対称に見える。そのような対称性は、肺以外の血流の記録ではまれにしか見られない。

10

【0032】

注目すべきことに、運動が血流自体である血管を通る血流の従来のドップラー測定では、プローブは、最大速度を得るために超音波ビームが流れの軸に対して可能な限り平行になるように位置決めされる。これに対して、本明細書で説明されるTPD測定を生じさせる運動は、血流の方向と直角をなし、そのため、最適位置は流れの軸に対して垂直、血管半径に対して平行である。しかし、肺には非常に多くの血管があるため、位置決めはTPDの状況では(血管を通る血流の従来のドップラー測定と比べて)さほど重要ではない。

20

【0033】

図2の特徴は常にECG24のR-R間隔に対応する反復周期を有するため、発明者らは、これらの特徴は、心拍動と同期して移動しながら超音波エネルギーを反射する構造から発するはずのものであると判断した。これらの実体は心臓自体、肺血管を流れる血液、拍動性血管、またはそれらの肺胞、肺胞嚢、空気などとの接合部とすることができるはずである。

30

【0034】

記録される信号を肺ドップラー速度信号(LDVS: Lung Doppler Velocity Signal)と呼ぶ。図5Aでは、正常な被験者の典型的なLDVS52を、1心周期について、肺の動脈と静脈両方での血流速度のトレース53、54と比較しており、心周期の期間は同じ時間スケールに正規化されている(ECG24のR波26に留意されたい)。有意な相関が存在する。図5B~図5Eでは、正常な呼吸のLDVS56(図5B)を、いくつかの心周期にわたって様々な呼吸操作時に記録されたLDVSと比較している。例えば、FRC(functional residual capacity: 機能的残気量)(図5)での息こらえ時には、特徴57は正常な形状および速度を有するが、強さは減衰されている。胸腔圧を大幅に上昇させるパルス操作(図5D)時には、特徴58は事実上消失するように見える。これに対して、胸腔内で陰圧を生成するミュラーのテスト(図5E)時には、LDVS59の速度と信号パワーの両方が増加する。

40

【0035】

5つの特徴(#1~#5)の、心拍動および関連付けられる機械的事象との同期は信号源が心臓および血管によって生成される拍動に関連していることを示し、呼吸操作による特徴の強い変形(図5C~図5E参照)は肺実質の状態が特徴の形状に強い影響を及ぼすことを示す。肺実質の強い機械的ダンピング特性にもかかわらず肺全体を通して同様の信

50

号が記録されるということは、心臓および大血管の直接関与を除外するものである。よって、拍動の拡散は、相対的に小さい血管を含む肺の血管に沿った伝播によるものである可能性が最も高い。

【0036】

前述の動作理論に基づき、発明者らは、図2および図3に示した5つの特徴を以下のように解釈する。特徴#1は、普通、非常に顕著であり、R波の直後に現れ、収縮期心室収縮と一致する。特徴#2は、より低いピーク速度を有し、ECGのT波および再分極および心室弛緩と一致する。特徴#3は、多くの場合、双峰で、相対的に長い期間のものであり、主に拡張期急速充満段階において現れるように見える。特徴#4は、典型的には低いピーク速度を有し、心拍静止期に対応し、その後の部分は、多くの場合、検出可能な信号と関連付けられない。特徴#5は、普通、高いピーク速度のものであり、心房収縮と一致する。

10

【0037】

よって、これら5つの特徴の相対振幅、立上り時間および立下り時間、持続期間などは、血流の血行動態、様々な心臓血管系構成要素の受動的機械的性質、ならびに能動的（収縮）力に関する情報を提供する。加えて表示は、主に肺系に関連した情報も提供する。

【0038】

リターンが移動する組織 - 空気境界によって生成されるという理論を検証するために、ドップラーソノグラムを、微小な気泡（0.5mm未満）を組み込んだ擬似血液（Doppler test fluid 707、ATS Laboratories Inc.、コネチカット州、米国）が適切な血管を流れるモデルを使用して作成した。ソノグラムでは気泡は明るい「ブリップ」として現れる。流れる擬似血液および気泡のパワースペクトルにより、移動する気泡によって生成されるピークパワーは、流れる擬似血液および同様の条件下で記録された冠状血流よりも約40dB高いことが明らかになる。これらの結果は前述の理論と合致する。

20

【0039】

測定は、27~72歳の10人の正常なボランティアに対して、座位または仰臥位の被験者の胸壁上に位置決めされた超音波センサによって右肺または左肺上で行った。4cmの焦点距離を有する21mm、2MHzのセンサを、標準的な超音波ゲルによって胸壁とインピーダンス整合させた。測定は、3kHzのパルス繰返し率（PRF）で、パルスTCD装置（Sonaratek、Viasys、マディソン、ウィスコンシン州、米国）を使用して胸壁上の異なる位置から行った。送信パルスパワーは、許容最大ISPTA.3（492mW/cm²）の最大10%までであった。被験者らは、その出力が表示に含まれる標準的な3リードECG（Norav Medical Ltd、ヨクナム、イスラエル）に接続した。

30

【0040】

結果として得られる時間に対する速度およびパワーのトレースの観測により、それらのトレースが予期される正常なトレースから逸脱するときの、全般的な、また特定の場所における肺実質の機械的性質に関する診断情報を提供することができる。これは、組織構造（気腫、線維症、無気肺などに関連性を有し得る）、脈管構造、または肺胞内もしくは肺胞の周囲における流体の存在（うっ血性心不全または肺炎、塞栓や出血といった血管事象の場合の）に関連した情報を含み得る。これらの正常からの逸脱は、様々な組織要素の弾性特性および質量、ならびにそれらの空間分布の変化から生じる可能性がある。そのような変化は、トレースのパワー・スペクトル・プロファイル、時定数、持続期間、または振幅（相対的もしくは絶対的）に大域的または局所的な対応する変化をもたらすことになる。深吸息、強制呼息、息こらえ、パルスルバ操作、運動などといった生理的操作が、診断能力を高めるのに使用されてもよい。任意の肺内要素から反射される超音波は、超音波と胸壁との間に介在する肺実質を通過する際に変形されることに留意されたい。この組織は、特定の特性の機械的フィルタとして働く。これらの特性は関連性を有する実質の状態に依存し、そのため、このフィルタを通過する信号のパワースペクトルは、Gavriel

40

50

y N.、Y. PalttiおよびG. Elroy (参照により本明細書に組み込まれる、「Spectral Characteristics of Normal Breath Sounds, J. Appl. Physiol. 50: 307-314 (1981)」)によって説明されている音響信号についてのフィルタ特性に基づいて反射する。

【0041】

任意選択で、1人の被験者からの信号が、ECG 24のR波26を基準点として使っていくつかの心周期にわたって平均されてもよい。例えば図6に、右肺上で記録された、正常な被験者からの10心周期の平均62を示す。前述の特徴#1~#5に対応して、5つの特徴#61~#65が示されている。各トレースはおおむね他の正常な被験者のものと同様であった。

10

【0042】

心機能の検出および特徴付け

【0043】

本明細書で説明されるTPDシステムの1つの有用な適用は、肺のTPD測定によって心臓系の機能を間接的に確認するためのツールとしてのものである。これが可能なのは、心臓活動の結果が、肺血管に沿って心臓内のその起点から肺容量全体へ伝播するからである。正常な機械的心臓活動からのいくつかの臨床的に重要な逸脱を、TPDをこのように使用して検出し、特徴付けることができ、そのいくつかの例を以下に示す。

【0044】

図7Aに、別の異常心収縮の一種である心房期外収縮に起因する不整脈の場合の肺信号の正常なパターンからの変化を示す。図7Aの左側には、正常な洞律動に典型的な信号が示されており、右側には、心室まで伝播する心房期外収縮71(すなわち洞結節により生じる早い電氣的拍動によって生成される信号)の外観が示されている。これらの信号は、基本的に、正常な律動の重複である。すなわちこれらの信号は、余分な心房収縮(特徴#5)の後に余分な心室収縮(特徴#1)および心室弛緩(特徴#3)が続くものを含む。十分早期に発生するときには、心房収縮信号(特徴#5)は、前の心室弛緩(特徴#3)上に時間的に重なり合う場合がある。図7Bに、異常な追加の特徴#5*後の特徴#1および特徴#3の欠如により明示される、心房から心室まで伝播しない心房収縮(特徴#5)をもたらす心房期外収縮73により生じる信号の特性を示す。

20

30

【0045】

図8に、心室における電氣的異常活動82により生成される期外収縮性収縮(特徴#1*)によって生じる信号を示す。図9に、心房細動を発症している患者における心室起点(#1)の収縮に対応する信号を示す。この状態は、(心房収縮を表す)特徴#5が欠落しているために図9から明らかである。また、心室期外収縮の特性は心房期外収縮の特性と大きく異なり、機械的活動の性質の大きな違いを反映していることも示されている。そのように記録されたトレースは、医者が異常活動の伝播の経路を突き止めるのに役立つ。

【0046】

図7A、図7B、図8および図9に関連して論じた異常な特徴のいずれかの存在は、したがって、患者が対応する問題を有することの表示として使用することができる。これは、表示を見て関連する特徴を認識することにより、目視で行われてもよい。代替の実施形態では、パターン認識ソフトウェアを使用して関連する特徴が自動的に認識されてもよい。

40

【0047】

多位置測定

【0048】

TPD測定は異なる肺の深さから行われてよく、そのような測定は、普通、肺容量における信号の広範性を表す非常に類似したトレースを示す。また測定は、肋間腔上(例えば第2肋骨と第3肋骨との間や、第5肋骨と第6肋骨との間など)や、肋骨上の各位置からといった、被験者の身体の異なる位置から行われてもよい。そのような測定が複数の位置

50

において行われるとき、場合によっては、各位置において行われる信号形状、速度、およびパワーの測定間に著しい差が生じることがある。発明者らは、そのような全般的および特異的な記録の差異は、ある一定の生理的状態の診断を補助するのに使用され得ると認識している。

【0049】

一例では、2人の慢性閉塞性肺疾患（COPD：chronic obstructive pulmonary disease）患者の右肺で、各患者の右肺上の3か所の異なる位置場所、すなわち、第2～第3肋骨の高さの上部領域、第4肋骨の高さの中間部領域、および第5～第6肋骨の高さの下部領域において測定を行った。上部、中間部、および下部の各位置において行われた測定が非常に類似していた正常な被験者とは異なり、COPD患者では、上部領域の信号は中間部領域の信号より著しく小さく、さらに中間部領域の信号は下部領域の信号より著しく小さかった。加えて、信号形状（例えば速度およびパワーの対称性の度合いなど）も領域によって異なっていた。正常な状況からのこの逸脱は、COPDの存在の予測子として使用することができる。同様に、正常な状況からの他の逸脱も、他の異常状態の存在の予測子として使用することができる。

10

【0050】

特徴#1、#3、および#5についての正負の平均ピーク速度を、これら3つの位置（すなわち上部、中間部、および下部）のそれぞれから（正常な患者、COPD患者、サルコイドーシス患者、および線維症患者を含む）患者グループについて測定した。その実験データが、正および負の速度をy軸上にとった図10A～図10Cに示されている。正常な患者は左側の患者であり、FSとDULとの間の患者はCOPDであり、BADとBUJとの間の患者はサルコイドーシスであり、RLとEHOEとの間の患者は線維症である。図10Aでは、3本のパー（左、中央、および右）の各グループは、患者ごとに、それぞれ、上部、中間部、および下部の各領域において特徴#1について獲得された正負の平均ピーク速度（cm/秒単位）の結果を表す。図10Bおよび図10Cには、特徴#3および特徴#5についての対応するデータが示されている。ラベルU、M、およびLは（それぞれ上部、中間部、および下部を表し）、雑然としないように図10A～図10Cのそれぞれにおいて1人の患者についてだけ含まれていることに留意されたい。

20

【0051】

図10A～図10Cに示されているデータを調べると、正常な患者では、特徴#1の速度は、3つすべての領域においてほぼ同様であることが明らかになる。しかしCOPD患者では、速度は、上部領域では中間部領域よりずっと低く、速度は、中間部領域では下部領域よりずっと低かった。同じ状況は特徴#5についても該当した。したがって、特徴#1および#5についてのそれらの相対速度の存在を、COPDの存在についての予測子として使用することができる。正常な患者とCOPD患者とを区別するための試験は決められていてよい（例えば、COPDは、中間部読取値のピーク速度が上部読取値のピーク速度の少なくとも2倍の大きさであり、下部読取値のピーク速度が上部読取値のピーク速度の少なくとも3倍の大きさである場合に表示されてよい）。あるいは、後述するパラメータ化を使用して閾値レベルが獲得されてもよい。よって発明者らは、異なる場所における各特徴の速度間の差を使用して正常な被験者と様々な疾患を有する患者との区別に役立てることができることを認める。

30

40

【0052】

図11Aは、上部、中間部、および下部の各領域における特徴#1および#5についてのピーク速度間の区別を強調表示した、正常な被験者とCOPD被験者との間の差異の、それら2つの患者グループの平均に基づいたグラフである。

【0053】

任意選択で、上記データは、参照により本明細書に組み込まれる、2010年4月30日に出願された、米国出願第12/771091号明細書に記載されている、「パワーソノグラム」データと組み合わせられてもよい。（図1に示される）パーソナルコンピュータ13は、その場合、'091出願に記載されているように超音波リターンからパワーデー

50

タを抽出するようにプログラムされるはずである。図 1 1 B は、そのようにして獲得されたパワーデータが、正常な被験者と C O P D の患者と肺線維症にかかっている患者とを区別するのに使用され得ることを実証している。後者では、超音波エネルギーを伝える結合組織が空気で満たされた肺胞と明確に取って代わり、よってより高い合計パワー値が得られる。また、線維症の場合には（正常な場合および C O P D の場合とは対照的に）最大パワー信号は、多くの場合、上部肺セグメントから記録されることにも留意されたい。これは、線維症の存在についての予測子として使用され得る。

【 0 0 5 4 】

また、うっ血性心不全（ C H F ）と肺気腫と浮腫との区別も、これらのドップラーシグネチャの差異によって特徴付けることができる。

例えば、浮腫患者では、パワーは正常より低くなるが、 C H F 患者では、パワーは、肺内の過剰な流体（正常な患者では通常そこにあるはずの空気よりも少ない信号減衰をもたらす）が原因で正常より高くなる場合がある。異なる肺領域間のパワー分布は、肺実質および脈管構造の局所的变化につれて変更され得る。これらの区別は T P D を使用して検出され、表示される時間に対するパワーおよび速度の表示から目視で、または適切なパターン認識もしくはパラメータ化ソフトウェアを使用して自動的にそれらの状態を診断するのに利用され得る。同様の概念が他の病理にも使用され得る。

【 0 0 5 5 】

肺血圧の測定

【 0 0 5 6 】

肺血圧は、多数の状態ならびに C H F といった肺および心臓の疾患の結果として上昇する場合がある。肺高血圧症（ P H ）の検出、特徴付け、および経過観察は重要であるが、従来技術のすべてが問題をはらんでいる。場合によっては、複合超音波イメージングを使用して間接的で不正確な推定が行われる可能性もある。しかし、唯一の信頼できる測定法は観血的な、すなわち、心臓を介して肺血管中へ測定用カテーテルを導入するものである。これに対して、 T P D は肺血圧を、迅速に、簡単に、効果的に、非観血的に測定するのに使用することができる。

【 0 0 5 7 】

従来の血圧計では、動脈拍動がモニタされている間に末梢動脈（上腕動脈、橈骨動脈など）の周りの圧力を上昇させ、最大最小血圧が血管拍動の変化に基づいて決定される。この枠組み内では、最大血圧は、血流および拍動が途絶える圧力によって決定される。前述のように、 T P D により記録される信号は肺血管中の拍動を反映する。これらの血管は、その圧力を制御することのできる複数の空気区画からなる肺実質によって取り囲まれている。このために、肺血圧を上昇させ、 T P D 信号をモニタして、様々な圧力条件下での肺の血管を通る血流および血管拍動を判定することにより、肺血圧を決定することが可能になる。

【 0 0 5 8 】

図 1 2 は、そのような測定を行うためのシステムのブロック図である。

全手順の間、 T P D プローブ / センサ 2 2 5 は、患者の胸部 2 2 6 上に位置決めされる必要がある。肺信号は T P D 2 2 4 により処理され、記録され、表示される。読取値を得るために、肺の空気圧を上昇させ、次いで正常に戻す。肺の空気圧を変化させる 1 つのやり方は、患者 2 0 1 にその肺を所定の程度まで膨らませさせ、次いで、（例えば使い捨てマウスピース 2 1 0 などを介して）空気だめ 2 1 2 に接続された管 2 0 0 へ強制的に息を吹き込ませるものである。この場合、圧力を増大させるのは主に患者の横隔膜である。圧力は、好ましくは、患者に見えるようにディスプレイ 2 1 8（または圧力計、不図示）上に表示され、患者は、吹込み動作を使用して圧力を要求されるレベルに保つよう指示される。また患者は、圧力が全システムにおいて等しくなるように患者の声門を開けたままに保つようにも指示される。この手法が使用される場合には、ポンプ 2 1 5 および関連のハードウェアおよびソフトウェアを省くことができる。肺の空気圧を変化させる別のやり方は、肺圧を所望のレベルまで上げるようにコントローラ 2 1 6 およびプロセッサ 2 1 7 の制

10

20

30

40

50

御下でポンプ 2 1 5 を使用して肺 2 2 2 内の圧を上昇させるものである。ポンプが使用されるときには、好ましくは、圧力センサ 2 1 4 を使用してフィードバックが獲得される。どちらの状況でも、所望の圧力レベルは、(例えば、まず圧力を増大させ、次いで徐々に、または段階的に圧力をゆっくり低下させることによって)時間の経過と共に所望の曲線をたどるように変化させてよいことに留意されたい。

【 0 0 5 9 】

図 1 3 に、TPD 信号が肺の空気圧の漸進的上昇に応じてどのように変化するか、および結果として生じる血管の特性の変化を示す。圧力が増大すると、血管は最終的に、外圧が血圧と等しくなり、または血圧を超える時点で(完全に、または部分的に)崩壊し、これは図 1 3 では(矢印 1 3 2 で表される)1 1 秒と 1 1 . 5 秒の間で発生する。この現象は、上腕動脈または橈骨動脈を押し下げる従来の血圧カフによって加えられる圧力が特定のレベルを超えるときに血流が停止するのと同様である。

10

【 0 0 6 0 】

図 1 4 に、肺の空気圧を上昇させ、上昇させたレベルに維持するときに患者に発生する変化の一例を示す。右に表示される各圧力レベルにおける異なる特徴(前述の # 1 ~ # 5)の振幅および特性の変化は、関連する血管における血圧の様々なレベルに関する情報を有する。5 つの特徴 # 1 ~ # 5 のそれぞれの変動は異なる圧力で発生し得ることに留意されたい。例えば、信号 # 1 の正の部分は約 1 6 mm H g の圧力で消失するが、負の信号 1 * は、実質的に完全な状態のままである。信号 # 3 の負の部分(3 *)は約 1 0 mm H g の圧力ですでに減衰されているが、正の部分はより高い圧力でのみ減衰される。また信号 # 4 も約 1 0 mm H g の圧力で実質的になくなる。

20

【 0 0 6 1 】

(関連する血管中へ圧力センサを観血的に導入することによって測定される)正常な肺血圧は、普通、拡張期については 1 0 ~ 1 5 mm H g、収縮期肺静脈圧力については 2 5 ~ 3 0 mm H g、肺循環の静脈側(肺静脈)における圧力については約 8 ~ 1 0 mm H g と見積もられる。しかし、これらの値は、圧変換器が導入される主要な大血管についてのものであるため、TPD ベースの測定におけるより低い圧力レベルは、より小さい血管内の圧力は(まだ文書化されていないが)より低いことがかなり確実であるため道理にかなう。したがって、TPD を使用して測定された圧力を肺循環の適切な要素に関連付けることができる。

30

【 0 0 6 2 】

肺空気圧は、ある範囲の圧力下における特徴 # 1 ~ # 5 の変動を 1 回の加圧で記録するために徐々に上昇させてもよい。そのような測定の一例が図 1 5 に示されており、図 1 5 では圧力をゆっくりと増加させ、次いで、中間パネル 1 5 4 に示すように、約 2 k P a の高い安定状態で維持させた。圧力の減少に応じた小肺血管を通る血流の回復が、上部パネル 1 5 2 の右区間に示されている。この例での圧力上昇は、下部パネル 1 5 6 に示されるように、肺活量測定によって測定された 3 L の合計肺容量までの肺膨脹を伴ったことに留意されたい。

【 0 0 6 3 】

上記の信号変化の解釈および肺循環圧力の判定は、様々な TPD 特徴 # 1 ~ # 5 がいつ縮小し、または消失するかに基づいて医師が行うことができる。あるいは、適切なパターン認識ソフトウェアを使用して関連する変化が自動的に検出されてもよい。

40

【 0 0 6 4 】

図 1 6 に、肺圧を上昇させるときに TPD が記録する信号のパワーレベルを示す。肺血管床圧力は、パワー振幅がゼロに接近する(または最大値の 1 0 % 未満まで下がる)点 1 6 2 から判定されてよい。図 1 7 A に、圧力を異なるレベルまで上昇させ、比較的長時間(1 0 ~ 2 0 秒間など)にわたってそこで維持するときの状況を示す。信号は説明したように減衰し、静脈循環の圧力レベルに対応する圧力レベル(図示の例では 1 2 mm H g)でゼロに接近する。新たな圧力上昇、例えば図 1 7 A では 1 5 mm H g までの圧力上昇時に、血流および拍動が停止する。しかし、血流が停止する際に、系全体が徐々に高収縮期

50

圧に達するように回路に沿った圧力降下がゼロになり、すべての血管が再膨張し、したがって、（脈管構造の容量によって決定される）時間の経過とともに、血流および拍動が再現する。これは、図 17 A の対応する測定パワー点に示されている。そのような拍動が、収縮期血圧に等しい、またはこれを超える値までの圧力上昇が加えられ、維持されるまで記録される。いかなる拍動も生じない圧力が肺動脈収縮期圧に対応する。よって、曲線がゼロパワーレベルに接近する（または最大値の 10% 未満まで下がる）点が 2 つある。曲線がゼロパワーレベルに接近する（すなわちこの被験者では約 12 mmHg の圧力読取値を有する）第 1 の点 172 は、静脈側の肺圧に対応すると考えられる。曲線がゼロパワーレベルに接近する（すなわちこの被験者では約 20 mmHg の圧力読取値を有する）第 2 の点 174 は、動脈側の肺圧に対応すると考えられる。

10

【0065】

図 17 B および図 17 C で、それぞれ、正常な被験者（図 17 B）と肺高血圧症の被験者（図 17 C）とについての合計パワー読取値を比較する。高血圧症被験者では高い圧力読取値が明らかである。合計パワーは、既知の時間間隔でパワーおよび速度データからのあらゆる関連速度における（すなわち、前述のすべての特徴 # 1 ~ # 5 を含む）パワーを合計することにより得られる。

【0066】

よって、経胸郭肺ドップラー超音波を使用して、複数の異なる空気圧レベルのそれぞれにおいて患者の肺の少なくとも一方からパワーおよび速度データを順次に獲得することにより、患者の肺血圧を推定することが可能になる。次いで、獲得されたデータに基づいて患者の肺血圧を推定することができる。

20

【0067】

患者の肺血圧のレベルは、空気圧が変化する際の合計パワーをモニタすることにより判定することができる。このレベルは、前述のように、圧力が何であるかの数値推定を提供することにより判定されてよい。代替の実施形態では、肺血圧レベルの 2 値表示が提供されてもよく、その場合、後述するように、一方の 2 値状態は正常な肺血圧を表し、他方の 2 値状態は PHT (pulmonary hypertension: 肺高血圧症) を表す。

【0068】

患者が PHT であるか否かの 2 値表示を生成する 1 つのやり方は、患者の肺の少なくとも一方の空気圧を、健康な患者（すなわち、肺高血圧症ではない患者）において血流が降下することが予期されるはずのレベルまで上昇させるものである。これがなされた後で、空気圧を上昇させている間に、患者の肺の少なくとも一方からパワーおよび速度のデータを獲得する。（獲得されたパワーおよび速度のデータから算出された）合計パワーが閾値（例えば、患者の肺の空気圧を上昇させなかった場合に観測されると予期されるはずの合計パワーの 20% など）を上回る場合には、患者は PHT であるという表示が得られる。この試験を行うのに必要とされる圧力上昇の程度の例は、10、15、または 20 mmHg などとすることができるはずである。試験は、高い圧力の方がより信頼度が高くなるはずである。

30

【0069】

患者が PHT であるか否かの 2 値表示を生成する別のやり方は、分類アルゴリズムを使用するものである。この手法は、TPD によって獲得されるパワーおよび速度のデータからの分類特徴の抽出を利用する。そのような分類特徴の例には、胸壁上のいくつかの場所（例えば、肋間腔（「ICS (Inter-Costal-Space)」）# 2、# 4、# 6 など）および表面からの選択された距離における異なる特徴（例えば特徴 # 1、# 3、# 5 など）の速度に対応する速度（ピーク、平均、中間）およびパワー積分値が含まれる。

40

【0070】

好ましい分類アルゴリズムの一例は以下の 4 つの分類特徴を使用した。

A = ICS4 と ICS6 との間の特徴 # 3 のピーク速度の比。

50

B = ICS 4 と ICS 2 との間の特徴 # 3 のパワー積分値の比。

C = ICS 2 と ICS 6 との間の特徴 # 1 のピーク速度の比。

D = ICS 4 と ICS 6 との間の特徴 # 5 のパワー積分値の比。

【0071】

これら4つの特徴を[0~1]の範囲に正規化し、次いで、選択された特徴を線形結合して1つの弁別特徴にするフィッシャーの線形識別関数に適用した。33人の正常な被験者と20人のPHT被験者に基づく分類により、患者を正常であるかそれともPHTであるか指定するための式、 $X = 4.8499A + 6.3762B - 3.3423C - 4.6710D$ を得た。この例では、最適判断閾値は0であり、患者は、 $X > 0$ である場合はPHTと指定され、 $X < 0$ の場合は正常と指定される。フィッシャーの線形識別関数は、参照により本明細書に組み込まれる、「Ronald Fisher (1936), The Use of Multiple Measurements in Taxonomic Problems, Annals of Eugenics, 7, p. 179-188」に記載されている。

10

【0072】

好ましい分類アルゴリズムの別の例は、前述の同じ4つの分類特徴A~Dと、ラジアル基底関数(RBF(Radial Basis Function))カーネルを用いた従来のサポートベクターマシン(SVM(Support-Vector-Machine))とを使用した。SVMは、「Chih-Chung Chang and Chih-Jen Lin, 2011, LIBSVM: A library for support vector machines」に記載されている。またSVMは、「Press, W. H. et al. (2007) Section 16.5. Support Vector Machines」 Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing (3rd ed.) New York: Cambridge University Press」にも記載されている。これらの参照文献はどちらも参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0073】

5分割交差検定では、被験者らがランダムに5つの部分集合へ分割される。5つの部分集合のうち、1つの部分集合がモデルを検査するための検定データとして保持され、残り4つの部分集合が訓練データとして使用される。次いで、交差検定プロセスが5回繰り返され、5つのサブサンプルのそれぞれが検定データとして厳密に1回使用される。最終結果は5回の反復間の平均である。前述の分類特徴A~Dを使用した5分割交差検定の結果は、90.5%(48/53)真の分類である。

30

【0074】

別の好ましい実施形態では、前述の分類特徴A~Dの代わりに、以下の4つの分類特徴E~Hが使用され得る。

E = ICS 4 と ICS 6 とにおける特徴 # 3 のピーク速度間の比。

F = ICS 2 と ICS 6 とにおける特徴 # 1 のピーク速度間の比。

G = ICS 4 と ICS 6 とにおける特徴 # 5 のピーク速度間の比。

H = ICS 4 と ICS 2 とにおける特徴 # 3 のパワー間の比。

40

【0075】

別の代替の実施形態で使用され得る分類特徴の例には以下が含まれる。特徴#1、#3、#5の持続期間、特徴#1、#3、#5におけるピーク速度、特徴#1、#3、#5におけるピーク速度時間、特徴#1、#3、#5におけるパワー積分、特徴#1、#3、#5におけるパワー積分のピーク、特徴#1、#3、#5におけるピークパワー時間、特徴#1、#3、#5におけるピーク速度時間でのパワー、特徴#1、#3、#5におけるピークパワー時間(正-負)間の遅延、特徴#1、#3、#5における正と負のピークパワー値間の比、正/負の特徴#1、#3、#5における速度およびパワー値間の相関、特徴#1、#3、#5における正と負のピーク速度値間の相関、特徴#1、#3、#5にお

50

るパワー重み付きピーク速度、特徴# 1および特徴# 5の立上り勾配、ならびに特徴# 1の立下り勾配。また、異なるICSおよび表面からの異なる距離における上記すべての線形または非線形の結合も使用されてよい。

【0076】

自動特徴認識

【0077】

上記の考察では、特徴# 1～# 5を頻繁に参照する。任意選択で、これらの各特徴の間の描写を認識したソフトウェアが、(図1に示される)パーソナルコンピュータ13で実装されてもよい。自動特徴認識(「AFR(Automatic feature recognition)」)は、図6と関連して論じた平均信号に対して、(例えば図2に示すような)1つの信号に対して、またはNR内に含まれる平均化操作(すなわち、前述の雑音低減ルーチンの第1段階)の後で実施されてよい。図18は、平均化操作後の信号に基づく自動特徴認識の一例である。図18では、特徴# 1～# 5のそれぞれが、計算されたエンベロープ上の2つの極小点によって範囲を定められ、そのピーク速度(すなわち極大点)の相対的位置および平均信号のECG波形に従って定義されている。これらの極小は、様々な特徴間の遷移181～185を定義し、図18に破線で表されている。通常の心律動では、これらの特徴はECG信号24に関連して以下のように定義される。# 1 - 最初のR波26後の最初の速度ピークを有するセグメント、# 2 - 特徴# 1後であるがECGのT波の前の最初の速度ピークを有するセグメント、# 3 - T波終了後の最初の速度ピークを有するセグメント、# 4 - 特徴# 3と特徴# 5との間に範囲を定められたセグメント、および# 5 - 次のR波および次の特徴# 1の直前の速度ピークを有するセグメント。

10

20

【0078】

AFRが有用となり得るのは、これらのセグメントを特徴付ける絶対的および相対的な計算されるパラメータが、病理およびその場所を分類し、診断するのに使用され得るからである。これらのパラメータは、後述する、パラメータ化を利用した様々な状態の自動認識に役立つ。

【0079】

パラメータ化

【0080】

パラメータ化は、COPD、サルコイドーシス、線維症、喘息、気腫、肺高血圧症、肺塞栓症、腫瘍、肺血管の動脈硬化、無気肺、心収縮不全、および不整脈などといった様々な病理の程度を診断し、推定するように様々な特徴を特徴付けるのに使用され得る。様々なパラメータの数量化が、特定のセグメントおよび特定のセグメント間の関係に関して、また、元の分光写真内の(すなわち平均される前の)信号の変動性に関して行われてよい。パラメータ化は、参照により本明細書に組み込まれる、2010年2月5日に出願された、米国出願第12/700828号(「'828出願」)明細書に記載されている手法を使用して実施されてよい。

30

【0081】

データの一部は、ドップラー測定によって提供されるパワースペクトル自体から導出される。また、例えば、特定の速度におけるパワー、曲線の平均勾配、正と負の特徴における異なる勾配の数など、これらのパワースペクトルの特徴もパラメータ化されてよい。またパラメータは、時間に対する速度およびパワーのトレースから導出されてもよい。以下の表は、TPDの結果をパラメータ化するのに使用され得るパラメータの例、およびパラメータの定義を含む。

40

【0082】

【表 1】

速度の特徴:	
$peak_velocity\{PDS_i\} = \max(envelope\{PDS_i\})$	
$peak_velocity_ratio\{PDS_{i,j}\} = \frac{peak_velocity\{PDS_i\}}{peak_velocity\{PDS_j\}}$	
$max_slope\{PDS_i\} = \max\left\{\frac{d}{dt}(envelope\{PDS_i\})\right\}$	10
$VTI\{PDS_i\} = \Delta t \cdot \sum_{PDS_i} envelope\{PDS_i\}$	
$ADPV\{PDS_i\} = \frac{1}{t2-t1+1} \sum_{PDS_i=t1}^{t2} envelope\{PDS_i\}$	
$std_peak_velocity\{PDS_i\} = std(peak_velocity\{PDS_{orig_i}\})$	
$(PDS_{orig_i}) \in cycles_before_averaging$	20
$Mean_weighted_V = \frac{\sum_{t=t1}^{t2} \sum_{v=0}^{envelope_{(t)}} (P_{(t,v)} \cdot v)}{\sum_{t=t1}^{t2} \sum_{v=0}^{envelope_{(t)}} P_{(t,v)}}$	
$MMWVC = \frac{\Delta t \cdot \sum_{t=t1}^{t2} \left(\frac{\sum_{v=0}^{envelope_{(t)}} (P_{(t,v)} \cdot v)}{\sum_{v=0}^{envelope_{(t)}} P_{(t,v)}} \right)}{t2 - t1 + 1}$	30

【 0 0 8 3 】

【表 2】

パワーの特徴:
$Mean_power = mean\{P_{(t,v)}\}_{(t,v) \in PDS_i}$
$Max_power = max\{P_{(t,v)}\}_{(t,v) \in PDS_i}$
$Median_power = median\{P_{(t,v)}\}_{(t,v) \in PDS_i}$
$std_power_flow = std\{P_{(t,v)}\}_{(t,v) \in PDS_i}$
$std_power_flow_dB = std\{10 \cdot \log_{10}(P_{(t,v)} + 1)\}_{(t,v) \in PDS_i}$
$PVTI = \Delta v \cdot \Delta t \cdot \sum_{l=1}^{i2} \sum_{v=0}^{envelope_{(l)}} (P_{(t,v)} \cdot v)$
$total_power = \Delta v \cdot \Delta t \cdot \sum_{l=1}^{i2} \sum_{v=0}^{envelope_{(l)}} P_{(t,v)}$

10

【0084】

【表 3】

20

時間の特徴:
$PDS_duration = \{t_{end} - t_{start}\}_{(t) \in PDS_i}$
$PDS_ECG_synchronization = abs(t(max_velocity\{PDS_i\}) - t(max(R/T - wave)))_{(t,v) \in ROI}$
$duration_percentage = \left(\frac{PDS_duration}{(t_{end} - t_{start})_{(t) \in averaged_cycle}} \right)_{(t,v) \in ROI}$

30

【0085】

【表 4】

他の特徴
年齢
体重
性別
身長

40

【0086】

これらのパラメータを使用して、学習および分類のステップが、'828出願に記載されているように実施されてよい。

【0087】

結論

【0088】

組織および構造の以下についてのドップラーシグネチャは病理によって変化し得る。肺気腫、肺塞栓、肺高血圧症、肺血管狭窄および奇形、肺線維症と関連付けられる状態、肺炎、無気肺、気胸、うっ血性心不全、肺充実性腫瘍、肺血管に発現する様々な心機能不全

50

、腫瘍、異物など。よって、TPDを使用して捕捉される肺ドップラー信号は、肺実質および脈管構造の構造および完全性に関する洞察および潜在的に価値のある診断情報を提供するのに使用され得る。したがってTPDは、肺疾患および肺機能の診断のための新しい非観血的、非破壊的ツールとして使用され得る。またTPDは、衰えつつある肺系または心血管系の状況の継続的モニタリングも可能にし、効能の判定に役立ち、よって、最適な治療のための投与量校正を可能にし得る。

【0089】

TPDのさらに別の固有の診断能力は、動脈硬化および他の血管状態の場合に変化する肺血管木構成要素の伸展性(エラスタンス)を判定することである。血管伸展性は血管内の脈波伝播速度に基づいて測定することができる。というのは、血管が硬いほど伝播がより速くなるからである。肺の場合には、伝播速度は、伝播経路に沿った異なる場所における肺信号(または肺信号のピークなど)のいずれかの出現時間の間の遅延から判定することができる。そのような遅延測定は、手動で、または適切なソフトウェアにより自動で、異なる肺の場所で、または信号位置の下の異なる深さで得られる異なる記録において行うことができる。

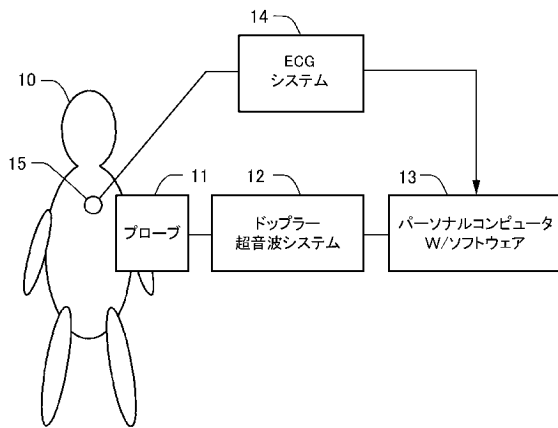
【0090】

以上、本発明をいくつかの実施形態を参照して開示したが、添付の特許請求の範囲で定義される本発明の領域および範囲を逸脱することなく、前述の実施形態への多くの修正、改変、および変更が可能である。したがって、本発明は前述の実施形態だけに限定されず、以下の特許請求の範囲の文言およびその均等物によって定義される全範囲を有することが意図されている。

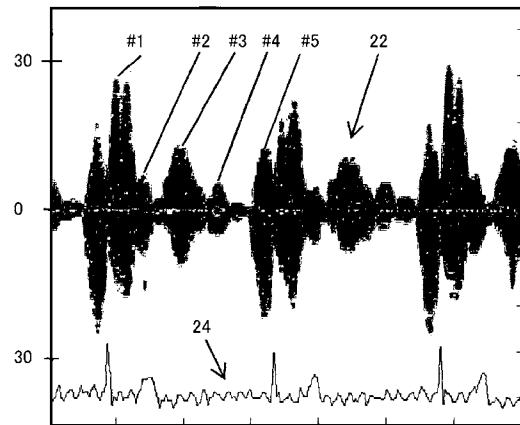
10

20

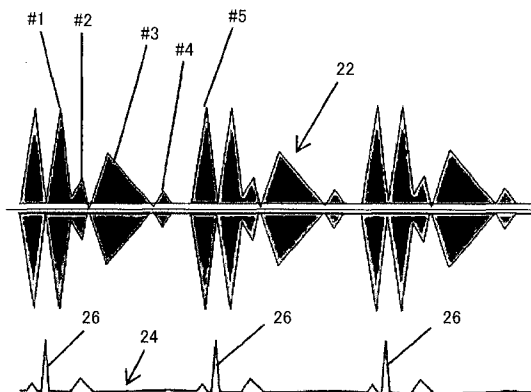
【図1】



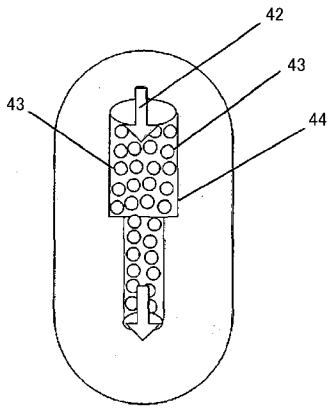
【図2】



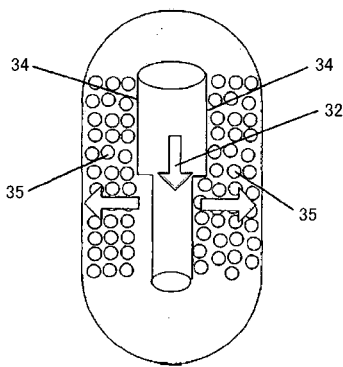
【図3】



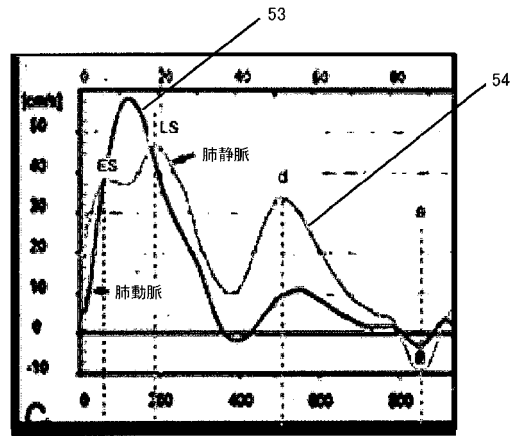
【 図 4 A 】



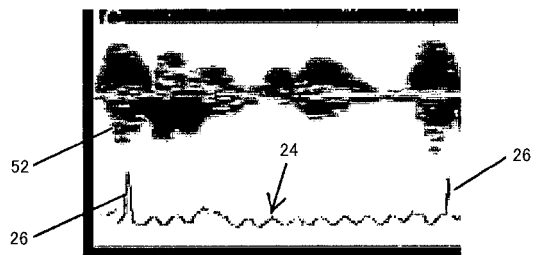
【 図 4 B 】



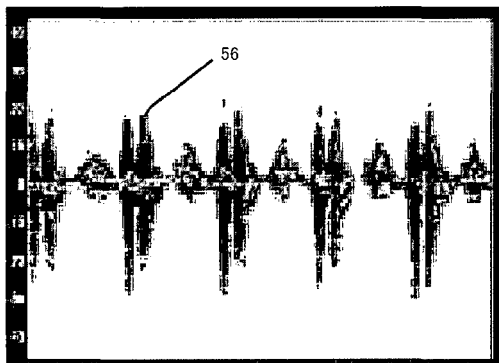
【 図 5 A 】



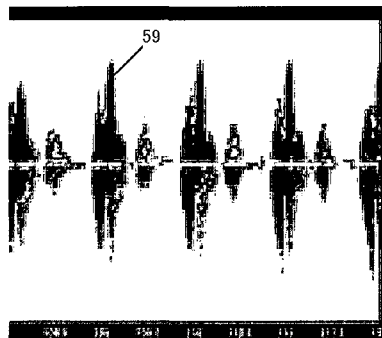
【 図 5 D 】



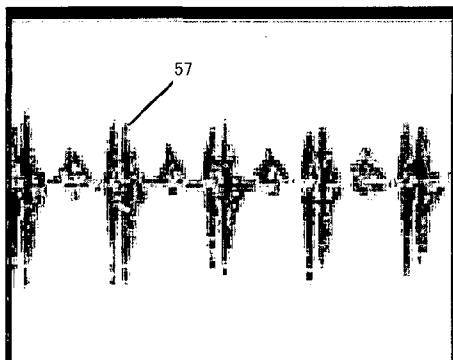
【 図 5 B 】



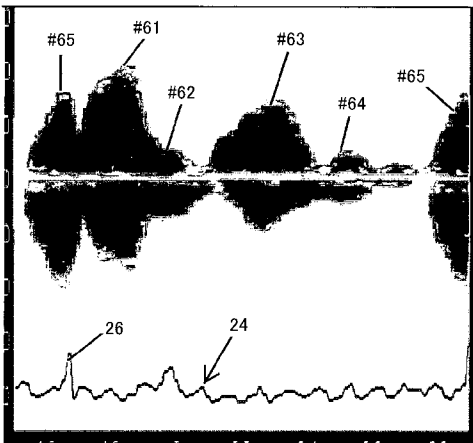
【 図 5 E 】



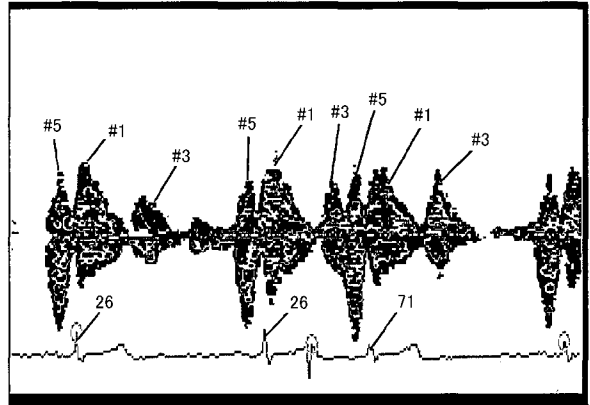
【 図 5 C 】



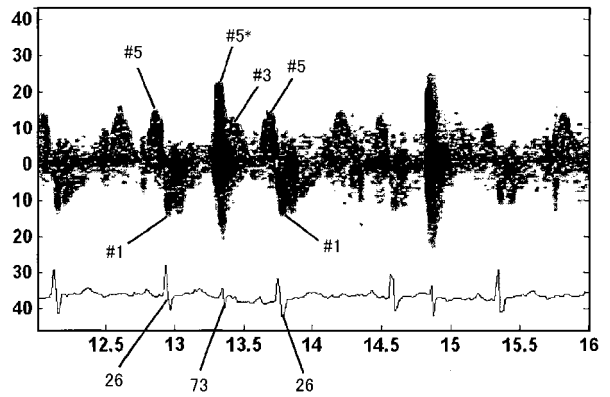
【 図 6 】



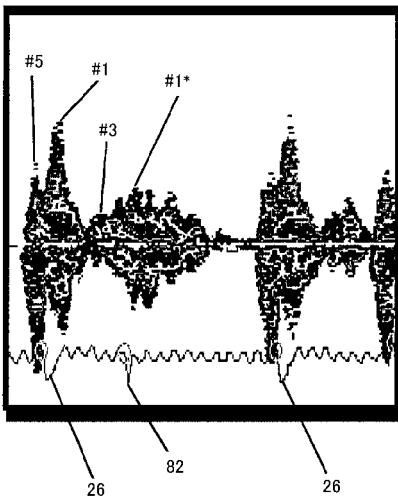
【 図 7 A 】



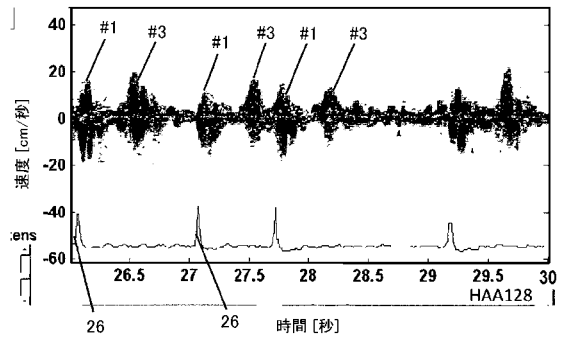
【 図 7 B 】



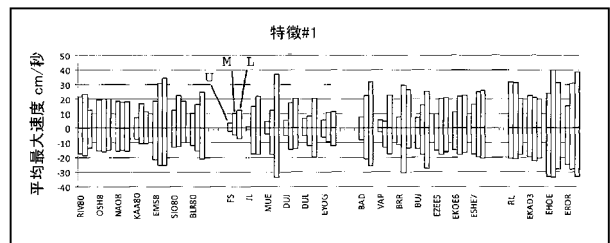
【 図 8 】



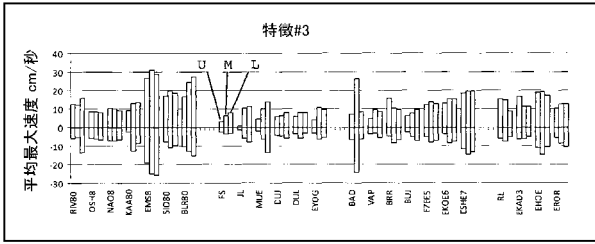
【 図 9 】



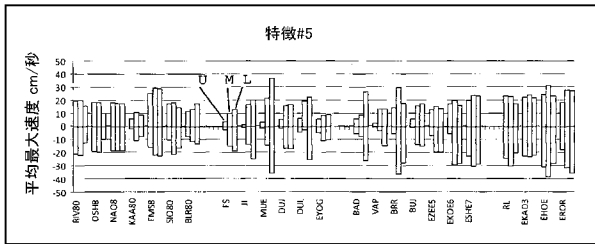
【 図 10 A 】



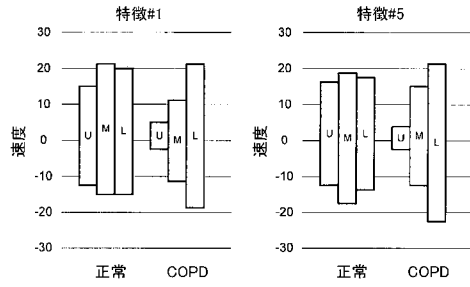
【図 10 B】



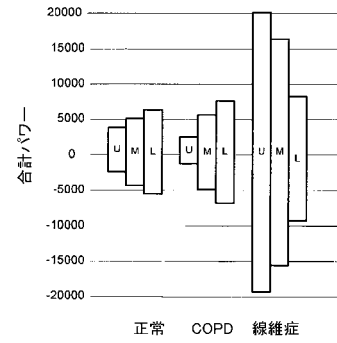
【図 10 C】



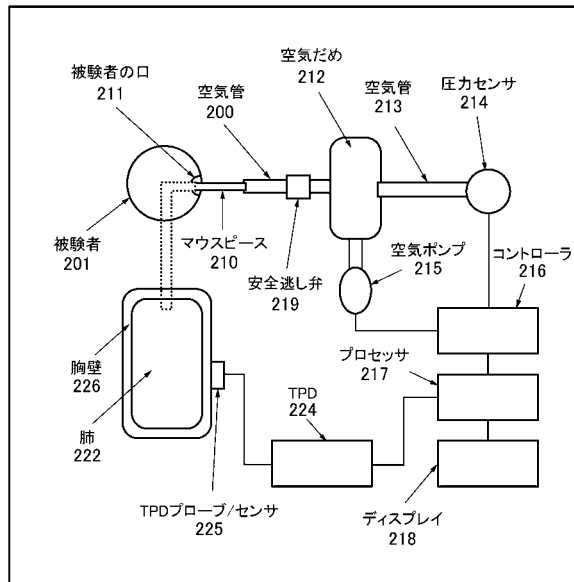
【図 11 A】



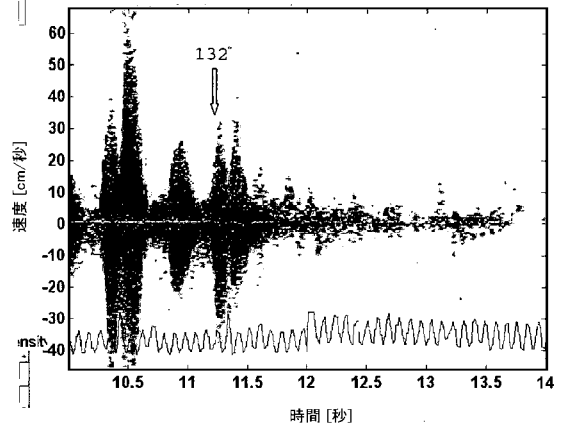
【図 11 B】



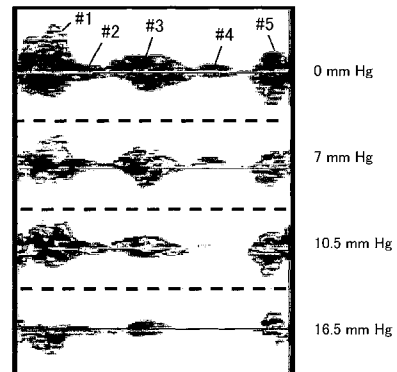
【図 12】



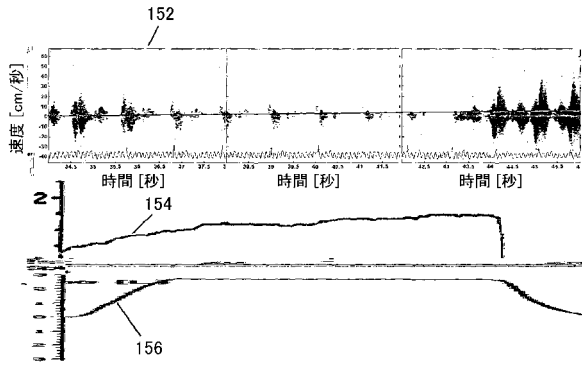
【図 13】



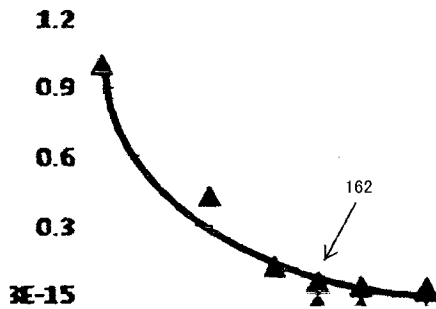
【図 14】



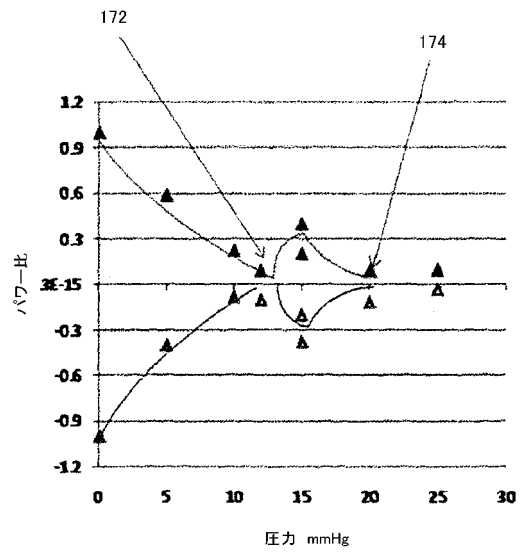
【 図 1 5 】



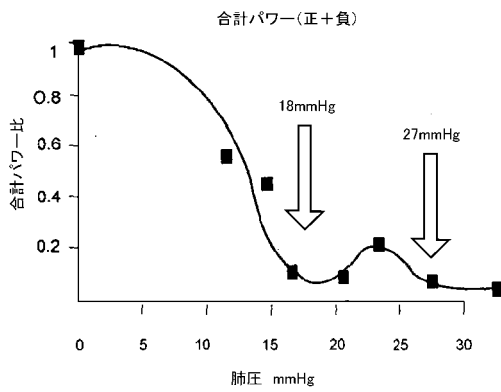
【 図 1 6 】



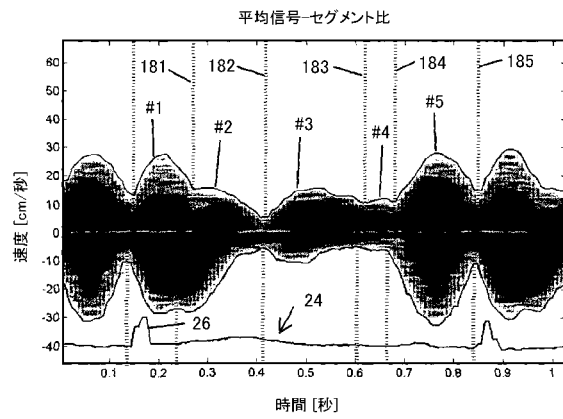
【 図 1 7 A 】



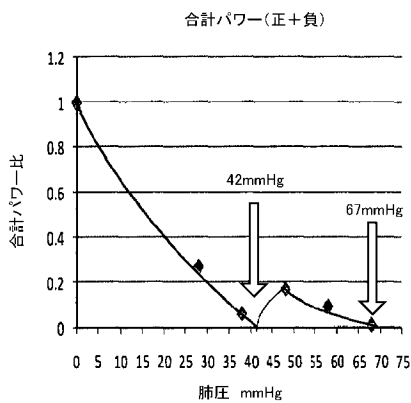
【 図 1 7 B 】



【 図 1 8 】



【 図 1 7 C 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2011/002493

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B8/08 A61B6/06 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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) EP0-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/131765 A1 (ROSCHAK EDMUND J [US] ET AL) 21 May 2009 (2009-05-21) abstract figures 1-3,6 paragraph [0028] - paragraph [0050] -----	1-19,21, 22
A	WO 2005/074809 A1 (RUETER DIRK [DE]) 18 August 2005 (2005-08-18) abstract figures 1-5 page 12, line 8 - line 25 -----	4,12,19
A	US 2008/119736 A1 (DENTINGER AARON MARK [US]) 22 May 2008 (2008-05-22) abstract paragraph [0084] paragraph [0092] -----	5,6,13, 14,21,22
	----- -/--	
<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 :		
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search 17 January 2012		Date of mailing of the international search report 24/01/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Möhrs, Sascha

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2011/002493

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/089660 A1 (PALT I YORAM PROF [IL]) 12 August 2010 (2010-08-12) abstract paragraph [0008] - paragraph [0009] paragraph [0019] -----	7,8,15, 16
A	WO 2008/050334 A2 (CARDIOGAL LTD [IL]; SHARF YEHUDA [IL]; LANCASTER GILEAD I [US]) 2 May 2008 (2008-05-02) abstract figures 3-12 page 8, line 15 - page 15, line 25 -----	1-19,21, 22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2011/002493**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.: 20, 23-28
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 Application No. PCT/IB2011/002493

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 20, 23-28

The subject-matter of claims 20, and 23 - 28 relates to diagnostic methods practised on the human or animal body (Rule 39.1(iv) PCT), because both, dependent claim 20, and independent claim 23 explicitly state the purpose of the method, namely "... determining whether a patient has pulmonary hypertension". However, the International Searching Authority is not required to search subject-matter which is related to diagnostic methods practised on the human or animal body (Rule 39.1(iv) PCT).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2011/002493

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009131765 A1	21-05-2009	NONE	

WO 2005074809 A1	18-08-2005	NONE	

US 2008119736 A1	22-05-2008	NONE	

WO 2010089660 A1	12-08-2010	CA 2751469 A1	12-08-2010
		EP 2393425 A1	14-12-2011
		US 2010274133 A1	28-10-2010
		WO 2010089660 A1	12-08-2010

WO 2008050334 A2	02-05-2008	AT 515978 T	15-07-2011
		EP 2079368 A2	22-07-2009
		US 2010049052 A1	25-02-2010
		WO 2008050334 A2	02-05-2008

フロントページの続き

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

专利名称(译)	使用经胸肺多普勒超声测量肺血压		
公开(公告)号	JP2013543740A	公开(公告)日	2013-12-09
申请号	JP2013534401	申请日	2011-10-19
[标]申请(专利权)人(译)	约拉姆帕提		
申请(专利权)人(译)	班驳, Yoramu		
[标]发明人	パルティヨールム		
发明人	パルティ、ヨールム		
IPC分类号	A61B8/04 A61B5/022		
CPC分类号	A61B6/06 A61B6/02 A61B8/04 A61B8/488 A61B8/5223 A61B8/5269 A61B8/5284		
FI分类号	A61B8/04 A61B5/02.332.Z		
F-TERM分类号	4C017/AA08 4C017/AC23 4C017/BB13 4C017/BC01 4C017/BC11 4C017/BC16 4C017/CC02 4C601/DD03 4C601/DD06 4C601/DE03 4C601/FF08 4C601/HH13 4C601/JB35 4C601/JB46 4C601/JB49 4C601/JB50 4C601/JC09 4C601/KK07 4C601/KK36		
优先权	61/405454 2010-10-21 US		
其他公开文献	JP6148620B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

病人的心脏或肺部的动作是反射的超声波的作用，该反射的超声波是通过将超声波能量泵入病人的肺部，移动肺部血管和血管周围充满空气的肺泡之间的边界而产生的。可以通过检测多普勒频移进行分析。边界运动是由血管内的压力波引起的，该压力波导致血管直径的变化。检测到的多普勒频移用于获取多个不同气压水平下的功率和速度数据，然后根据获取的数据估算患者的肺动脉血压。[选择图]图12

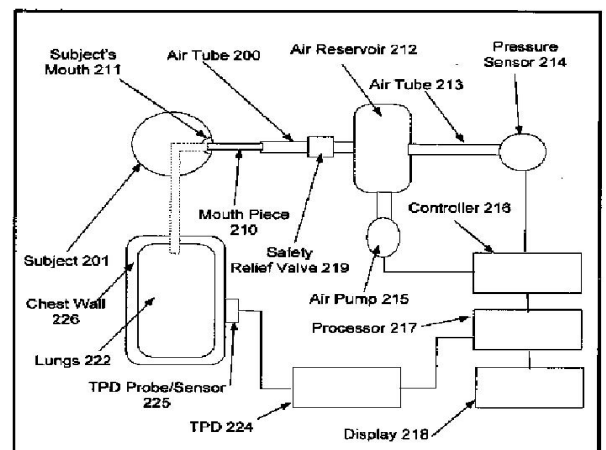


FIG. 12