



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0044264
(43) 공개일자 2018년05월02일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/02 (2006.01) A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/022 (2006.01) A61B 5/1455 (2006.01)
A61B 8/08 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61B 5/02007 (2013.01)
A61B 5/02225 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7003140</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2016년07월01일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2018년01월31일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2016/040800</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2017/004571
국제공개일자 2017년01월05일</p> <p>(30) 우선권주장
62/187,793 2015년07월01일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
에버리스트 게노믹스, 인크.
미국 48108 미시간주 앤 아버 웨스트 엘스워쓰 로드 709</p> <p>(72) 발명자
레너헌 피터 에프
미국 48118 미시간주 첼시 피어스 로드 1187
에버리스트 토마스 스티븐 3세
미국 80209 콜로라도주 덴버 사우스 오그던 스트리트 973</p> <p>(74) 대리인
특허법인코리아나</p> |
|---|--|

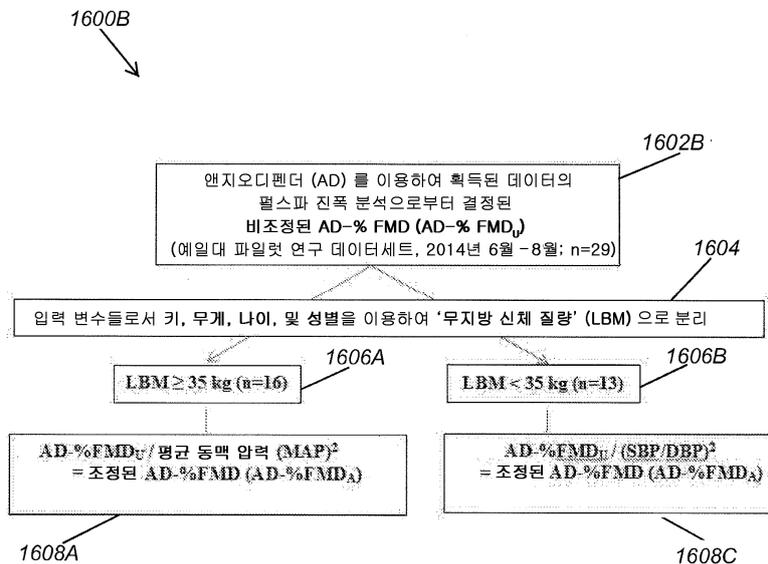
전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 내피 기능을 평가하는 시스템 및 방법

(57) 요약

내피 기능을 평가하는 의료 진단 시스템 및 방법은 의인적 (anthropomorphic) 또는 인구학적 (demographic) 변수에 기초하여, 자극에 응답하여 측정된 반응성 충혈 지표를 조정하는 것을 포함한다. 조정된 반응성 충혈 지표는 내피 기능의 보다 정확한 반응을 제공하고 임상학자에게 전달될 수 있다.

대표도 - 도16b



(52) CPC특허분류

A61B 5/14551 (2013.01)

A61B 5/7239 (2013.01)

A61B 8/0891 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

포유류의 내피 기능 (endothelial function) 을 평가하는 방법으로서,
 반응성 충혈 (reactive hyperemia) 을 발생시키기 위해 자극을 가하는 단계;
 반응성 충혈 지표를 측정하는 단계;
 내피 기능 지표에 도달하기 위해 의인적 (anthropomorphic) 및/또는 인구학적 (demographic) 변수에 기초하여
 상기 반응성 충혈 지표를 조정하는 단계; 및
 상기 내피 기능 지표를 임상학자에게 전달하는 단계를 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,
 상기 의인적 또는 인구학적 변수는 상기 포유류의 무지방 신체 질량 (lean body mass; LBM) 을 포함하는, 포유
 류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,
 상기 반응성 충혈 지표는 혈류역학적 (hemodynamic) 파라미터 또는 온도 중 적어도 하나를 포함하는, 포유류의
 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서,
 상기 혈류역학적 파라미터는 용적; 압력; 혈량 측정 (plethysmographic) 파형의 진폭, 주파수 또는 형상; 혈관
 직경; 말초 동맥 톤 변화들; 또는 이들의 임의의 파생물 중 적어도 하나를 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평
 가하는 방법.

청구항 5

제 3 항에 있어서,
 상기 온도는 손가락끝 온도를 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,
 상기 반응성 충혈 지표는 흐름-매개성 팽창 (flow-mediated dilation) 의 백분율을 포함하는, 포유류의 내피 기
 능을 평가하는 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,
 상기 흐름-매개성 팽창의 백분율을 측정하는 것은, 상기 포유류의 팔다리 부분의 동맥 용적 (arterial volume)
 에서의 변화를 평가하는 것을 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 변화를 평가하는 것은:

베이스라인 동맥 용적을 결정하기 위해 자극을 가하기 전에 베이스라인 기간 동안 검출된 팔다리 부분의 검출된 용적 펄스파들의 컴포넌트 펄스파들의 진폭을 결정하는 것;

자극후 동맥 용적을 결정하기 위해 자극이 가해진 후의 기간 동안 검출된 상기 팔다리 부분의 검출된 용적 펄스파들의 컴포넌트 펄스파들의 진폭들을 결정하는 것; 및

상기 베이스라인 동맥 용적과 상기 자극후 동맥 용적 사이의 차이에 기초하여 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 상대 변화를 결정하는 것을 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 컴포넌트 펄스파는 조기 수축기 컴포넌트 (early systolic component) 인, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 10

제 6 항에 있어서,

상기 반응성 충혈 지표를 조정하는 단계는 팔 동맥 초음파 이미징 (brachial artery ultrasound imaging) 에 기초하여 반응성 충혈의 측정을 근사화하는 단계를 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 조정하는 단계는 (i) 상기 포유류의 무지방 신체 질량 및 (ii) 상기 포유류의 맥압 (pulse pressure), 수축기 혈압, 확장기 혈압, 및 평균 동맥 압력 (mean arterial pressure) 중 적어도 하나에 기초하여 상기 반응성 충혈 지표를 조정하기 위한 알고리즘을 이용하는 단계를 더 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 맥압, 상기 수축기 혈압, 상기 확장기 혈압, 및 상기 평균 동맥 압력은 상기 반응성 충혈 지표를 측정하기 전에 결정되는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 13

제 11 항에 있어서,

상기 조정하는 단계는 상기 맥압 및 상기 평균 동맥 압력에 기초하여 상기 반응성 충혈 지표를 조정하기 위한 알고리즘을 이용하는 단계를 더 포함하고, 상기 맥압 및 상기 평균 동맥 압력은 상기 알고리즘에서 차등적으로 가중되는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 무지방 신체 질량이 클수록, 더 큰 평균 동맥 압력이 상기 알고리즘에 가중되는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 15

제 13 항에 있어서,

상기 무지방 신체 질량이 작을수록, 더 큰 맥압이 상기 알고리즘에 가중되는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 16

제 13 항에 있어서,

상기 알고리즘은:

$$AD-FMD_U = \left[\left[\frac{PWA_{MAX} - PWA_{PREOCC}}{PWA_{PREOCC}} + 1 \right]^{1/2} - 1 \right] * [100/C]$$

를 포함하고,

PWA_{max} = 최대 폐색후 펄스파 진폭 (pulse wave amplitude; PWA)

PWA_{preocc} = 중간 폐색전 PWA,

$C=3.4$ 이고,

AD-FMD_U 는 ANGIODEFENDER 기술에 의해 결정된 흐름-매개성 팽창의 비조정된 백분율을 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 17

제 11 항에 있어서,

상기 조정하는 단계는 상기 수축기 혈압 대 확장기 혈압의 비 및 평균 동맥 압력에 기초하여 상기 반응성 충혈 지표를 조정하기 위한 알고리즘을 이용하는 단계를 더 포함하고, 상기 수축기 혈압 대 확장기 혈압의 비 및 상기 평균 동맥 압력은 상기 알고리즘에 차등적으로 가중되는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

상기 무지방 신체 질량이 클수록, 더 큰 평균 동맥 압력이 상기 알고리즘에 가중되는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 19

제 17 항에 있어서,

상기 무지방 신체 질량이 작을수록, 상기 수축기 혈압 대 확장기 혈압의 더 큰 비가 상기 알고리즘에 가중되는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 20

제 17 항에 있어서,

상기 알고리즘은:

$$AD-FMD_U = \{[(FMD_1 + 1)^{0.5}] - 1\} * 100/C$$

를 포함하고,

$FMD_1 = \{[PWA_{max}/(PWA_{preocc})^d] - 1\}/PWA_{preocc}$, $C=3.4$, $d=1$ 이고, PWA_{max} = 최대 폐색후 펄스파 진폭 (PWA) 이고,

PWA_{preocc} = 중간 폐색전 PWA 이고, 그리고 AD-FMD_U 는 ANGIODEFENDER 기술에 의해 결정된 흐름-매개성 팽창의 비조정된 백분율을 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 21

제 1 항에 있어서,

가해진 상기 자극은 기계적 자극, 열적 자극, 화학적 자극, 전기적 자극, 신경 자극, 정신적 자극 또는 신체 운동 자극 중 적어도 하나를 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 22

제 1 항에 있어서,

가해진 상기 자극은 상기 포유류의 팔다리 부분에 배치된 팽창된 커프를 포함하고, 상기 팽창된 커프는 최고 수축기 압력 (supra-systolic pressure) 의 방출시 반응성 충혈을 유도하기에 충분한 기간 동안 상기 최고 수축기 압력을 부여하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 방법.

청구항 23

포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템으로서,

반응성 충혈을 발생시키기 위해 자극을 가하기 위한 수단;

반응성 충혈 지표를 측정하기 위한 수단;

내피 기능 지표에 도달하기 위해 의인적 또는 인구학적 변수에 기초하여 상기 반응성 충혈 지표를 조정하기 위한 수단; 및

상기 내피 기능 지표를 임상학자에게 전달하기 위한 수단을 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

상기 의인적 또는 인구학적 변수는 상기 포유류의 무지방 신체 질량 (LBM) 을 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 25

제 23 항에 있어서,

상기 반응성 충혈 지표는 혈류역학적 파라미터 또는 온도 중 적어도 하나를 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

상기 혈류역학적 파라미터는 용적; 압력; 혈량측정 파형의 진폭, 주파수 또는 형상; 혈관 직경; 말초 동맥 톤 변화들; 또는 이들의 임의의 파생물 중 적어도 하나를 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 27

제 25 항에 있어서,

상기 온도는 손가락끝 온도를 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 28

제 23 항에 있어서,

상기 반응성 충혈 지표는 흐름-매개성 팽창의 백분율을 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 29

제 28 항에 있어서,

상기 반응성 충혈 지표를 측정하기 위한 수단은 상기 포유류의 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 변화를 평가하기 위한 수단을 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 30

제 29 항에 있어서,

상기 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 변화를 평가하기 위한 수단은:

베이스라인 동맥 용적을 결정하기 위해 자극을 가하기 전에 베이스라인 기간 동안 검출된 팔다리 부분의 검출된 용적 펄스파들의 컴포넌트 펄스파들의 진폭을 결정하기 위한 수단;

자극후 동맥 용적을 결정하기 위해 자극이 가해진 후의 기간 동안 검출된 상기 팔다리 부분의 검출된 용적 펄스파들의 컴포넌트 펄스파들의 진폭들을 결정하기 위한 수단; 및

상기 베이스라인 동맥 용적과 상기 자극후 동맥 용적 사이의 차이에 기초하여 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 상대 변화를 결정하기 위한 수단을 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 31

제 30 항에 있어서,

상기 컴포넌트 펄스파는 조기 수축기 컴포넌트인, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 32

제 28 항에 있어서,

상기 반응성 충혈 지표를 조정하기 위한 수단은 팔 동맥 초음파 이미징에 기초하여 반응성 충혈의 측정을 근사화하기 위한 수단을 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 33

제 23 항에 있어서,

상기 조정하기 위한 수단은 (i) 상기 포유류의 무지방 신체 질량 및 (ii) 상기 포유류의 맥압, 수축기 혈압, 확장기 혈압, 및 평균 동맥 압력 중 적어도 하나에 기초하여 상기 반응성 충혈 지표를 조정하기 위한 알고리즘을 이용하기 위한 수단을 더 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 34

제 33 항에 있어서,

상기 맥압, 상기 수축기 혈압, 상기 확장기 혈압, 및 상기 평균 동맥 압력은 상기 반응성 충혈 지표를 측정하기 전에 결정되는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 35

제 33 항에 있어서,

상기 조정하기 위한 수단은 상기 맥압 및 상기 평균 동맥 압력에 기초하여 상기 반응성 충혈 지표를 조정하기 위한 알고리즘을 이용하기 위한 수단을 더 포함하고, 상기 맥압 및 상기 평균 동맥 압력은 상기 알고리즘에서 차등적으로 가중되는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 36

제 35 항에 있어서,

상기 무지방 신체 질량이 클수록, 더 큰 평균 동맥 압력이 상기 알고리즘에 가중되는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 37

제 35 항에 있어서,

상기 무지방 신체 질량이 작을수록, 더 큰 맥압이 상기 알고리즘에 가중되는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 38

제 35 항에 있어서,

상기 알고리즘은:

$$AD-FMD_U = \left[\left[\frac{PWA_{MAX} - PWA_{PREOCC}}{PWA_{PREOCC}} + 1 \right]^{1/2} - 1 \right] * [100/C]$$

를 포함하고,

PWA_{max} = 최대 폐색후 펄스파 진폭 (PWA)

PWA_{preocc} = 중간 폐색전 PWA,

$C=3.4$ 이고,

AD-FMD_U 는 ANGIODEFENDER 기술에 의해 결정된 흐름-매개성 팽창의 비조정된 백분율을 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 39

제 33 항에 있어서,

상기 조정하기 위한 수단은 상기 수축기 혈압 대 확장기 혈압의 비 및 평균 동맥 압력에 기초하여 상기 반응성 충혈 지표를 조정하기 위한 알고리즘을 이용하기 위한 수단을 더 포함하고, 상기 수축기 혈압 대 확장기 혈압의 비 및 상기 평균 동맥 압력은 상기 알고리즘에 차등적으로 가중되는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 40

제 39 항에 있어서,

상기 무지방 신체 질량이 클수록, 더 큰 평균 동맥 압력이 상기 알고리즘에 가중되는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 41

제 39 항에 있어서,

상기 무지방 신체 질량이 작을수록, 상기 수축기 혈압 대 확장기 혈압의 더 큰 비가 상기 알고리즘에 가중되는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 42

제 39 항에 있어서,

상기 알고리즘은:

$$AD-FMD_U = \{[(FMD_1 + 1)^{0.5}] - 1\} * 100/C$$

를 포함하고,

$FMD_1 = \{[PWA_{max}/(PWA_{preocc})^d] - 1\}/PWA_{preocc}$, $C=3.4$, $d=1$ 이고, PWA_{max} = 최대 폐색후 펄스파 진폭 (PWA) 이고, PWA_{preocc} = 중간 폐색전 PWA 이고, 그리고 AD-FMD_U 는 ANGIODEFENDER 기술에 의해 결정된 흐름-매개성 팽창의 비 조정된 백분율을 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 43

제 23 항에 있어서,

가해진 상기 자극은 기계적 자극, 열적 자극, 화학적 자극, 전기적 자극, 신경 자극, 정신적 자극 또는 신체 운동 자극 중 적어도 하나를 포함하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 44

제 23 항에 있어서,

가해진 상기 자극은 상기 포유류의 팔다리 부분에 배치된 팽창된 커프를 포함하고, 상기 팽창된 커프는 최고 수축기 압력의 방출시 반응성 충혈을 유도하기에 충분한 기간 동안 상기 최고 수축기 압력을 부여하는, 포유류의 내피 기능을 평가하는 시스템.

청구항 45

명령들로 인코딩된 비밀시적 머신-관독가능 매체로서,

상기 명령들은 하나 이상의 프로세서들에 의해 실행될 때, 프로세서로 하여금 포유류의 내피 기능을 평가하기 위한 프로세스를 수행하게 하고,

상기 프로세스는:

반응성 충혈을 발생시키기 위해 자극을 가하는 것;

반응성 충혈 지표를 측정하는 것;

내피 기능 지표에 도달하기 위해 의인적 또는 인구학적 변수에 기초하여 상기 반응성 충혈 지표를 조정하는 것; 및

상기 내피 기능 지표를 임상학자에게 전달하는 것을 포함하는, 명령들로 인코딩된 비밀시적 머신-관독가능 매체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2015년 7월 1일 출원되고 발명의 명칭이 "SYSTEM AND METHOD OF ASSESSING ENDOTHELIAL FUNCTION"인 미국 가특허 출원 제 62/187,793 호에 대한 우선권을 주장하며, 여기서는 완전히 개시된 바와 같이 참조로서 본원에 포함된다. 본 출원은 2009년 6월 12일에 출원된 미국 출원 제 12/483,930 호 ('930 출원)로서, 현재 2011년 11월 15일에 특허된 미국 특허 제 8,057,400 B2 ('400 특허)에 관련된다. '930 출원 및 '400 특허는 양쪽 모두 본원에서 완전히 개시된 바와 같이 문헌으로 본원에 통합된다.

[0003] **분야**

[0004] 본 발명은 일반적으로 포유 동물의 내피 기능을 평가하는 것에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 심혈관 질환은 질병율 및 사망율의 주 원인이다. 혈류의 증가에 응답한 동맥의 팽창 능력을 평가함으로써 심혈관 질환을 초기 단계에서 진단할 수 있다는 것이 증명된바 있다. 증가된 혈류에 응답한 동맥 팽창의 정도는 심혈관 질환의 중증도와 상관관계가 있다.

[0006] 내피 세포는 혈관의 가장 안쪽 라이닝 (lining) 을 구성하고 산화질소를 생성하며, 이것은 동맥 시스템에서 현저한 혈관 확장제이다. 혈류의 증가는 내피 세포의 표면에서의 증가된 전단응력을 야기하고 산화질소 효소의 인산화 및 활성화를 야기하는 시그널링 경로, 및 증가된 산화질소의 생성을 일으킨다. 강력한 혈관 확장제의 역할을 하는 것 이외에, 내피-유도된 산화질소는 저-밀도 지방단백질 흡수, 혈관 벽으로의 백혈구 부착, 혈관의 스무스 (smooth) 한 근육 확산, 그리고 혈소판 부착 및 응집을 포함하는 동맥 경화성 (atherosclerotic) 심혈관 질환의 발병에서의 많은 개시 단계들을 억제시킨다.

[0007] 팔 동맥 흐름-매개성 팽창 (brachial artery flow-mediated dilation) 은 환자의 내피-유도된 산화질소의 생체이용율의 측정의 역할을 하며, 조직의 내피 기능장애를 침습적으로 검출하는 대규모 임상 연구에서 광범위하게 사용되어 왔다.

[0008] 여러 침습적 및 비침습적 기술들이 내피 기능을 평가하기 위해서 개발되어 왔다. 혈관 작용제들의 관상동맥

-내 주입 또는 상완-내 주입을 포함하는 침습적 기술들은 내피 기능장애의 검출을 위해 가장 정확한 것으로 고려된다. 그들의 높은 침습적 특징으로 인해, 이러한 기술의 사용은 제한되었고, 몇몇 비침습적 기술의 개발로 이어져 왔다. 팔 동맥의 초음파 이미징 (ultrasound imaging) 은 가장 흔하게 사용되는 혈관확장 응답의 평가를 위한 비침습적 기술이다. 예를 들어, 그 내용 전체가 참고로서 본 명세서에 통합되는, *Mary C. Corretti* 등의 *J.Am.Coll.Cardiol.* 2002년; 39: 257-265 를 참조한다. 팔의 5-분 커프 폐색 (five-minute cuff occlusion) 에 의한 동맥 팽창의 유도 전과 후의 팔 동맥상의 연속적인 심전도 (EKG) 게이트형 2차원 초음파 이미징을 사용한다. 초음파 이미징 기술은 (1) 혈관 작용 약물의 투여에 의해 유도된 팔 동맥의 직경에서의 변화; 및 (2) 팔다리 주변의 커프를 부풀게 하는 것을 통해 팔 동맥의 폐색에 뒤따르는 혈류 매개 혈관 팽창을 평가하기 위해 주로 사용된다. 일단 커프가 해제되면, 혈류는 내피상의 진단 응력을 야기하고, 결국, 동맥 팽창을 유도하는 혈관 작용 물질을 생성한다. 건강한 사람의 팔 동맥의 직경 증가는 내피 기능장애를 가진 환자의 직경 증가보다 더 크다. 그러나, 건강한 사람조차도, 동맥 팽창량은 초음파 이미징 기술에 의해 신뢰할 수 있게 결정되기에 충분하지 않다. 초음파 이미징 기술을 이용하여 의미 있는 데이터를 획득함에 있어서는 훈련되고 숙련된 운영자가 필수적이다. 이러한 어려움은 초음파 이미징 기술을 이용하여 동맥 팽창을 테스트하는 것을 전문화된 혈관 연구소로 제한한다.

[0009] 대부분의 기존 기술들은 내피로 전달되는 자극의 양을 정량화하지도 않고 있고, 예컨대 팔 동맥의 일시적 폐색에 의해 유도된 저산소혈증 (hypoxemia) 에 응답하여 혈구에 의해 운반되고 방출되는 산화질소와 같은 산화질소의 다른 소스들을 밝히지도 않는다. 이들 요소들은 흐름-매개성 팽창의 양에 현저히 영향을 미칠 수 있으며, 따라서, 이러한 요소들을 밝히지 않는 장비를 가지고 얻은 테스트 결과에는 추가적인 가변성이 주입될 수 있다는 것이 알려져 있다.

[0010] 그 내용 전체가 본 명세서에 참고로서 통합되는, 미국 특허 제6,152,881호 (Rains 등) 는 압력 커프를 이용하여 측정된 혈압에 기초하여 동맥 용적에서의 변화를 결정하는 것에 의해 내피 기능장애를 평가하는 방법을 기술하고 있다. 압력 커프는 동맥이 정상 상태로 돌아갈 때까지 동맥 폐색 이후 약 10분 동안 확장기 압력 (diastolic pressure) 부근으로 유지된다. 이 시간 동안 측정된 압력을 사용하여 환자의 내피 기능을 결정한다. 팔다리에 커프 압력을 적용하는 것의 연장된 기간은 순환에 영향을 미치며, 이것은 결국 측정에 영향을 준다.

[0011] 그 내용 전체가 본 명세서에 참고로서 통합되는, 미국 특허 제7,390,303호 (Dafni) 는 동맥 확장 및 내피 기능을 평가하는 방법을 기술하고 있으며, 여기에서는 통로 동맥의 단면적을 모니터링하는 바이오-임피던스 기술을 이용하여 팔다리 동맥의 단면적에서의 상대적 변화를 평가한다. 바이오-임피던스의 측정은 수행하기가 어렵다. 바이오-임피던스 측정은 환자의 피부에 전기를 가하는 것을 포함하기 때문에, 이러한 측정은 피부 자극으로 인해 환자가 참기가 어렵다. 또한, 측정된 신호는 크게 달라진다.

[0012] 그 내용 전체가 본 명세서에 참고로서 통합되는, 미국 특허 제7,074,193호 (Satoh 등) 및 제7,291,113호 (Satoh 등) 는 4차 도함수 및 n차 도함수를 각각 이용하여 혈압의 측정된 펄스파 (pulse wave) 로부터 컴포넌트들을 추출하는 방법 및 장치를 기술하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 저렴하고, 사용이 용이하고, 비침습적이고, 환자가 잘 참을 수 있고, 혈류의 증가에 대응하는 동맥 능력의 표시를 제공하는 시스템 및 방법에 대한 임상학적 요구가 존재한다.

과제의 해결 수단

[0014] 방법들 및 진단 시스템들은 포유류의 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 변화들을 평가하고 포유류의 내피 기능을 평가하는 것을 제공한다. 일 양태에서, 진단 시스템은, 베이스라인 (baseline) 구간 동안 검출된 팔다리 부분의 검출된 용적 펄스파 (volume pulse wave) 들의 컴포넌트 펄스파 (component pulse wave) 들의 진폭들을 결정하여 상기 팔다리 부분의 베이스라인 동맥 용적을 결정한다. 진단 시스템은 포유류에 자극이 가해진 후의 시간 구간 동안 검출된 팔다리 부분의 검출된 용적 펄스파들의 컴포넌트 펄스파들의 진폭들을 결정하여 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 변화의 구간을 유도한다. 진단 시스템은 베이스라인에서 및 자극 이후에 검출된 용적 펄스파들의 컴포넌트 펄스파들의 진폭들로부터, 베이스라인 구간 동안의 팔다리의 동맥 용적에 대한 자극 이후의 시간 구간 동안의 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 상대적 변화를 결정한다.

- [0015] 다른 양태에서, 진단 시스템은 베이스라인에서 및 자극 이후에 용적 펄스파들의 컴포넌트 펄스파들의 진폭들을 비교함으로써 동맥 용적에서의 상대적 변화를 결정한다.
- [0016] 다른 양태에서, 컴포넌트 펄스파는 조기 수축기 컴포넌트 (early systolic component) 이다. 다른 양태에서, 진단 시스템은 베이스라인 구간 동안의 용적 펄스파들의 조기 수축기 컴포넌트들의 최대 진폭들과 자극 이후의 용적 펄스파들의 조기 수축기 컴포넌트들의 최대 진폭들을 비교함으로써 동맥 용적에서의 상대적 변화를 결정한다.
- [0017] 다른 양태에서, 진단 시스템은 팔다리 부분을 모니터링하여 베이스라인 구간 동안 팔다리 부분의 검출된 용적 펄스파들을 검출하고, 또한 팔다리 부분을 모니터링하여 자극-이후 구간 동안 팔다리 부분의 검출된 용적 펄스파들을 검출한다.
- [0018] 또 다른 양태에서, 진단 시스템은 자극을 가하여 반응성 충혈을 발생시키고, 반응성 충혈 지표를 측정하고, 의 인적 (anthropomorphic) 또는 인구학적 (demographic) 변수에 기초하여 반응성 충혈 지표를 조정하여 내피 기능 지표에 도달시키고, 내피 기능 지표를 의사에게 전달한다.
- [0019] 본 상세한 설명에서 기술된 특징들 및 장점들은 포괄적인 것이 아니며, 특히, 다수의 추가적인 특징들 및 장점들이 도면, 상세한 설명 및 청구범위를 고려하여 당업자에게 자명할 것이다. 더욱이, 본 상세한 설명에서 사용된 언어는 가독성 및 지시적 목적으로 주로 선택된 것이며, 발명의 주제를 기술하거나 한정하기 위해 선택된 것이 아님에 유의해야 한다.

도면의 간단한 설명

- [0020] 도 1은 본 발명에 따른 진단 시스템을 나타내는 도면이다.
- 도 2는 도 1의 진단 시스템을 나타내는 블록도이다.
- 도 3은 도 1의 진단 시스템의 동맥 용적 변화 평가의 동작을 나타내는 플로우 차트이다.
- 도 4는 베이스라인 테스트 및 분석 및 자극을 제공하는 폐색이 있는 도 3의 자극-이후 테스트 및 분석 동안 팔다리에 가해진 압력을 나타내는 타이밍도이다.
- 도 5는 도 4의 베이스라인 구간 및 자극-이후 구간 동안 측정된 펄스파의 조기 수축기 컴포넌트들의 진폭을 나타내는 타이밍도이다.
- 도 6은 일부 실시형태들에서 측정된 팔의 부분의 펄스파의 조기 수축기 컴포넌트들의 진폭에서의 정규화된 증가와 팔 동맥의 초음파 이미징을 통해 측정된 팔 동맥의 직경의 증가 사이의 상관 관계를 나타내는 그래프이다.
- 도 7은 도 4에서의 폐색의 해제 이후에 혈류 및 수축기 압력을 나타내는 타이밍도이다.
- 도 8a 및 도 8b는, 폐색 이전 도 4의 한 팽창/수축 사이클 동안 및 팔다리의 혈관 폐색 이후 도 4의 한 사이클 동안, 각각에서 팔다리의 측정된 커프 압력 진동을 확대된 도면으로 나타낸 타이밍도이다.
- 도 9는 자극을 제공하는 니트로글리세린의 경구 투여를 이용하는 도 3의 베이스라인 테스트 및 분석 동안 및 자극-이후 테스트 및 분석 동안 팔다리에 가해진 압력을 나타내는 타이밍도이다.
- 도 10은 도 9의 베이스라인 구간, 자극 구간 및 자극-이후 구간 동안 측정된 펄스파의 조기 수축기 컴포넌트들의 진폭을 나타내는 타이밍도이다.
- 도 11은 도 3의 동맥 용적 변화 평가의 동작의 일 실시형태를 나타내는 플로우 차트이다.
- 도 12는 도 3 및 도 11의 동맥 용적 변화 평가의 진폭을 결정하는 동작의 일 실시형태를 나타내는 플로우 차트이다.
- 도 13은 건강한 사람에 대해 측정된 펄스파를 나타내는 타이밍도이다.
- 도 14는 심장혈관 질환을 가진 환자에 대해 측정된 펄스파를 나타내는 타이밍도이다.
- 도 15는 도 3 및 도 11의 동작들의 동맥 용적에서의 변화를 결정하는 동작의 일 실시형태를 나타내는 플로우 차트이다.
- 도 16a 및 도 16b 는 의인적 및/또는 인구학적 변수에 기초하여 반응성 충혈 지표를 조정하는 프로세스의 실시

형태들을 예시하는 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 이하, 본 발명의 바람직한 실시형태가 도면들을 참조하여 기술되며, 여기서 유사한 참조 번호들은 동일하거나 기능적으로 유사한 엘리먼트들을 나타낸다. 또한, 도면들에서, 각 참조 번호의 가장 왼쪽의 숫자들은 그 참조 번호가 처음 사용된 도면에 대응한다.
- [0022] 도 1은 본 발명에 따른 진단 시스템 (100)(또한 본 명세서에서는 ANGIODEFENDER (엔지오디펜더) 시스템으로서 지칭됨) 을 나타낸 도면이다. 진단 시스템 (100) 은 진단 장치 (102), 진단 컴퓨터 (104), 커프(cuff; 106), 도플러 변환기 (108), 및 산소 포화도 (StO₂) 센서 (110) 를 포함한다.
- [0023] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용적 펄스파는 동맥의 수축기 압력 (systolic pressure) 및 확장기 압력 (diastolic pressure) 사이의 혈압에서의 진동이다. 진단 시스템 (100) 은 용적 펄스파 (volume pulse wave) 를 검출하고 그 검출된 펄스파에 기초하여 팔다리 부분의 동맥 용적 변화를 평가하는 진단을 수행한다. 일부 실시형태들에서, 용적 펄스파는 복수의 컴포넌트 펄스파의 중첩으로 형성된 복합 펄스파를 포함한다. 컴포넌트 펄스파 (component pulse wave) 는 부분적으로 겹치며, 동맥 펄스파 형태 또는 윤곽 (contour) 은 그 컴포넌트 펄스파의 중첩에 의해 형성된다. 컴포넌트 펄스파는, 예를 들어, 입사 수축기파 (조기 수축기 파로도 지칭됨), 반사파 (후기 수축기파로도 지칭됨), 및 다른 파들을 포함할 수 있다. 진단 시스템 (100) 은 자극 이후 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 변화를 모니터링하는 방식으로 동맥 용적 펄스파의 컴포넌트들의 진폭을 측정한다. 전체 동맥 용적 펄스파의 진폭을 측정하는 것이 더 용이할 수도 있지만, 컴포넌트 펄스파들의 타이밍은 테스트 절차 내내 시프트되며 그 펄스파의 형태가 변화한다. 일부 실시형태들에서, 진단 시스템 (100) 은 용적 펄스파의 생리학적으로 중요한 컴포넌트 (예컨대 컴포넌트 펄스파) 의 진폭을 측정함으로써 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 변화를 평가한다. 진단 시스템 (100) 은 동맥 용적 변화를 평가하는 진단을 위해서, 검출된 용적 펄스파 또는 그 일부 (예컨대 컴포넌트 펄스파의 최대, 변곡점, 또는 고정된 시간에서의 진폭) 의 컴포넌트 펄스파, 그 용적 펄스파의 어느 일부 (예컨대 용적 펄스파의 최대, 변곡점, 또는 고정된 시간에서의 진폭), 또는 그것의 조합을 사용할 수 있다. 실례가 되는 예로서, 본 명세서에서는 진단 시스템 (100) 의 동작을 조기 수축기파의 관점에서 설명한다.
- [0024] 사용에 있어서, 커프 (106) 는 림 (120) 주위에 배치되어서 커프 (106) 가 팽창되는 경우, 커프 (106) 가 팔다리 (120) 의 부분을 수축시키도록 한다. 본 명세서에 설명된 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 변화의 측정은 팔다리 (120) 내의 하나의 동맥만의 용적 변화를 측정하는 것이 아니고, 수축되는 팔다리 (120) 의 부분 내의 실질적으로 모든 동맥들에서의 용적 변화를 측정하는 것임을 당업자라면 이해할 것이다. 용적 변화 측정 및 그것의 생리현상이 단일 동맥에 관해 설명되어 있지만, 당업자라면 본 발명이 단일 동맥으로 한정되는 것이 아니며, 용적 변화 측정이 측정되는 팔다리의 부분 내의 모든 또는 실질적으로 모든 동맥들의 것임을 인식할 수 있을 것이다. 팔다리 (120) 는 임의의 팔다리 또는 그것의 손발가락 (digit) 일 수 있지만, 간략화를 위해, 팔다리 (120) 는 팔로서 설명되어 있으며, 평가되는 동맥은 팔 동맥으로서 설명되어 있다. 일부 실시형태들에서, 팔다리 (120) 는 다리이고 동맥은 대퇴부 동맥이다. 진단 시스템 (100) 이 사람에 대한 사용을 위한 것으로 설명되었지만, 본 발명은 이것으로 한정되는 것이 아니다. 진단 시스템 (100) 은 다른 포유류에 대해 사용될 수 있다.
- [0025] 진단 컴퓨터 (104) 는 진단 장치 (102) 에 제어 신호를 공급하고, 진단 장치 (102) 로부터 정보 및 검출된 데이터를 수신한다.
- [0026] 진단 장치 (102) 는 커프 (106) 의 튜브 (112) 를 통해 커프 (106) 에 공기를 공급하고 그 커프 (106) 로부터 공기를 빼낸다. 진단 장치 (102) 는 튜브 (112) 내의 공기압을 제어하고, 검출하고 모니터링한다. 일부 실시형태들에서는, 공기 대신 가스, 또는 물과 같은 액체가 커프 (106), 튜브 (112) 및 공압 모듈 (202)(도 2 참조) 에 사용될 수도 있다. 일부 실시형태들에서, 커프는 전기적으로 제어되는 탄성중합체 (elastomer) 또는 기계적으로 제어되는 물질일 수 있다.
- [0027] 본 명세서에서는 진단 시스템 (100) 이 커프 (106) 를 통해 팔다리 (120) 로 압력을 가함으로써 내피의 자극으로서 동맥 (122) 을 폐색하고, 그 폐색의 해제 이후에 피가 동맥 (122) 으로 흐르는 것으로 설명되어 있지만, 다른 형태의 자극도 제공될 수 있다. 다양한 실시형태들에서, 내피의 자극은 기계적 자극, 열적 자극, 화학적 자극, 전기적 자극, 신경학적 자극, 정신적 자극 또는 물리적 운동을 통한 자극 또는 이들의 임의의 조합을 포함함으로써, 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 변화를 유도한다. 이 자극들은 공지되어 있으며 그들 중 일부

는 동맥의 벽 안쪽의 내피 세포에 의한 산화질소 정보를 유도한다. 일부 실시형태들에서, 내피에 대한 자극은 또한 동맥 벽에서의 진단 응력 및 혈류를 일시적으로 그리고 국부적으로 증가시키는 임의의 방법으로도 전달될 수 있다. 예를 들어, 이것은 대동맥 내에 난류를 생성하도록 초음파를 가하는 것에 의해 달성될 수 있다. 화학적 자극은 예를 들어, 니트로글리세롤 (nitroglycerol) 의 경구 투여 또는 아세틸콜린 (acetylcholine) 의 동맥내 주입 등과 같은, 혈관 작용제일 수 있다.

[0028] 진단 장치 (102) 는 도플러 변환기 (108) 및 산소 포화도 (StO₂) 센서 (110) 에게 제어 신호를 보내고, 그 산소 포화도 (StO₂) 센서 (110) 로부터 측정 신호를 수신한다. 일부 실시형태들에서는, 팔다리 부분 동맥의 일시적 폐색과 같은, 혈관확장 자극의 양을 정량화할 목적으로, 도플러 변환기 (108) 및 산소 포화도 (StO₂) 센서 (110) 를 사용한다.

[0029] 도플러 변환기 (108) 는 도플러 작용을 이용하여 동맥 (122) 에서의 혈류 속도를 측정하기 위해 팔다리 (120) 상에 그리고 팔다리 (120) 의 동맥 (122) 에 인접하며 커프 (106) 의 원위 (distal) 또는 근위 (proximal) 인 곳에 배치된다. 도플러 변환기 (108) 는 통로 동맥에서의 혈류 속도를 측정하도록 설계된 임의의 종래 도플러 변환기일 수 있다. 일부 실시형태들에서는, 진단 시스템 (100) 이 도플러 변환기 (108) 를 포함하지 않는다.

[0030] 산소 포화도 (StO₂) 센서 (110) 는 팔다리 (120) 상에 배치되며 커프 (106) 의 원위인 곳에 배치되어, 팔다리의 조직 내의 산소 레벨을 측정하여서 그 조직 내의 헤모글로빈이 산소로 포화되는 정도를 결정한다. 산소 포화도 (StO₂) 센서 (110) 는 임의의 종래 StO₂ 센서일 수 있다. 일부 실시형태들에서는, 진단 시스템 (100) 이 산소 포화도 (StO₂) 센서 (110) 를 포함하지 않는다.

[0031] 본 명세서에서는 도플러 변환기 (108) 및 산소 포화도 (StO₂) 센서 (110) 가 폐색을 통해 자극의 양을 정량화하기 위한 장치로 설명되었지만, 혈관에 작용하는 자극의 양을 정량화하는 다른 장치들이 제공될 수도 있다.

[0032] 본 명세서에서는 진단 컴퓨터 (104) 가 진단 시스템 (100) 의 제어, 계산 및 분석을 수행하는 것으로 설명되었지만, 본 발명이 이것으로 한정되는 것은 아니다. 진단 장치 (102) 는 진단 컴퓨터 (104) 에 의해 수행되는 것으로 본 명세서에서 설명된 모든 동작 또는 일부 동작을 수행하는 프로세서 또는 마이크로컨트롤러를 포함할 수 있다.

[0033] 본 명세서에서는 진단 컴퓨터 (104) 가 혈액 진단 장치 (102) 에 국부적으로 있는 것으로 설명되었지만, 진단 컴퓨터 (104) 는 인터넷, 무선, 또는 유선 등과 같은 통신 라인, 시스템, 또는 네트워크를 통해 진단 장치 (102) 에 커풀링될 수도 있다. 예를 들어, 진단 장치 (102) 의 동작은 진단 컴퓨터 (104) 가 데이터를 원격으로 처리하는 동안 환자 근처에서 행해질 수도 있다.

[0034] 도 2는 진단 장치 (102) 를 나타낸 블록도이다. 진단 장치 (102) 는 공압 모듈 (202), 압력 검출기 (204), 도플러 변환기 시스템 (206), 산소 포화도 (StO₂) 센서 시스템 (208), 및 인터페이스 (210) 를 포함한다. 공압 모듈 (202) 은 진단 컴퓨터 (104) 로부터의 제어 신호에 따라 커프 (106) 의 압력을 조절한다. 공압 모듈 (202) 은 공기를 가압하는 펌프 (222)(예를 들어, 공기 펌프), 가압된 공기를 저장하는 저장소 (224), 및 튜브 (112) 를 통해 커프 (106) 로 공기의 방출을 제어하는 압력 제어기 (226) 를 포함한다.

[0035] 압력 검출기 (204) 는 튜브 (112) 를 통해 커프 (106) 내의 압력을 감지하는 압력 센서 (230) 를 제어하는 압력 센서 전자 시스템 (228) 을 포함한다. 압력 센서 (230) 는 동맥 (122) 에서의 펄스파로부터 야기된 커프 (106) 내의 압력 진동을 검출한다. 일부 실시형태들에서, 압력 센서 (230) 는 커프 (106) 또는 튜브 (112) 에 배치된다. 일부 실시형태들에서, 압력 센서 (230) 는 반사성 광-혈량측정 센서 (reflective photoplethysmography sensor) 와 같은 혈량측정 센서이다.

[0036] 인터페이스 (210) 는 진단 컴퓨터 (104) 및 공압 모듈 (202), 압력 검출기 (204), 도플러 변환기 시스템 (206) 및 산소 포화도 (StO₂) 센서 시스템 (208) 사이의 제어 신호 및 정보 신호를 통신한다. 인터페이스 (210) 는 본 명세서에서 설명된 모든 동작 또는 일부 동작을 수행하는 프로세서 또는 마이크로컨트롤러를 포함할 수 있다.

[0037] 도플러 변환기 시스템 (206) 은 동맥 (122) 의 혈류 속도를 측정하기 위해 도플러 변환기 (108) 와 통신한다. 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 도플러 변환기 시스템 (206) 에게 명령을 하여 커프 압력이 해

제된 이후에 동맥 (122) 을 통과하는 혈류 속도를 측정하게 함으로써 동맥 (122) 에 대한 진단용력을 통해 전달되는 자극의 양을 평가한다.

- [0038] 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 혈액 속도의 테스트 데이터를 포함할 수 있으며 이러한 테스트 데이터를 사용하여 환자의 폐색-후 자극의 양을 정량화할 수도 있다. 진단 컴퓨터 (104) 는 이 데이터를 본 명세서에서 설명된 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 변화를 평가한 것의 일부로서 이용할 수 있다.
- [0039] 산소 포화도 (StO₂) 센서 시스템 (208) 은 조직의 혈액에서의 헤모글로빈이 산소와 포화된 정도를 결정하기 위해서 산소 포화도 (StO₂) 센서 (110) 와 통신하여 조직 내의 산소 레벨을 측정한다.
- [0040] 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 산소 포화도의 테스트 데이터를 포함할 수 있으며 이러한 테스트 데이터를 이용하여 테스트 대상 중에 팔다리 허혈 (limb ischemia) 의 정도를 표준화하고, 특정 환자의 폐색-후 자극의 양을 정량화할 수 있다. 진단 컴퓨터 (104) 는 이 데이터를 본 명세서에서 설명된 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 변화를 평가한 것의 일부로서 이용할 수 있다.
- [0041] 도 3은 진단 시스템 (100) 의 동맥 용적 변화 평가의 동작을 나타낸 플로우 차트이다. 진단 시스템 (100) 을 작동시키기 전에, 커프 (106) 를 환자의 팔다리 (120)(예를 들어, 팔) 둘레에 위치시킨다. 테스트는 임의의 공지된 방식, 예컨대 키보드 (미도시) 상의 키 두드림 또는 마우스 (미도시) 를 통한 커서의 움직임 및 스크린 버튼의 선택으로 진단 컴퓨터 (104) 상에 입력하는 것으로 시작된다. 진단 명령의 개시에 대한 응답으로, 진단 컴퓨터 (104) 는 팔다리 (120) 의 부분의 동맥 용적에서의 변화를 평가한다. 진단 컴퓨터 (104) 는 베이스라인 (baseline) 구간 (402)(아래의 도 4 참조) 동안 베이스라인 테스트 및 분석을 수행한다(블록 302). 일부 실시형태들에서, 진단 시스템 (100) 은 환자에게 아무런 자극도 가해지지 않는 베이스라인 구간 동안 팔다리 (120) 의 부분의 용적 펄스파를 검출하고 분석한다. 일부 실시형태들에서, 용적 펄스파의 분석은 검출된 용적 펄스파의 진폭을 결정함으로써 팔다리 (120) 의 부분의 베이스라인 동맥 용적을 계산하는 것을 포함한다. 베이스라인 테스트의 일 실시형태가 도 4와 함께 아래에서 설명되어 있다.
- [0042] 환자에게 자극을 가하여 자극 구간 (404)(아래의 도 4 참조) 동안 팔다리 (120) 의 부분의 동맥 용적에서의 변화 구간을 유도한다 (블록 304). 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 공압 모듈 (202) 에 명령을 내려 동맥 (122) 을 폐색하기에 충분한 레벨로 커프 (106) 를 가압한다. 일부 실시형태들에서, 커프 (106) 는 커프 압력을 해제한 이후 팔다리 (120) 의 부분의 동맥 용적에서의 변화를 유도하기에 충분한 시간 구간 동안 수축기 초과 압력으로 팽창된다.
- [0043] 진단 컴퓨터 (104) 는 자극-이후 구간 (406)(아래의 도 4 참조) 동안 자극-이후 테스트 및 분석을 수행한다 (블록 306). 일부 실시형태들에서, 진단 시스템 (100) 은, 자극의 적용을 시작하거나 끝낸 이후의 미리 결정된 시간과 같은 자극 이후에 팔다리 (120) 의 부분의 용적 펄스파를 검출 및 분석한다. 일부 실시형태들에서, 용적 펄스파의 분석은 검출된 용적 펄스파의 초기 수축기 컴포넌트의 진폭을 결정하여 팔다리 (120) 의 부분의 자극-이후 동맥 용적을 계산하는 단계를 포함한다. 자극-이후 테스트의 일 실시형태가 도 4와 함께 아래에서 설명되어 있다. 블록들 (302 및 306) 의 분석은 테스트와 따로 그리고 나중 시간에 수행될 수도 있다.
- [0044] 진단 컴퓨터 (104) 는 동맥 용적 변화 평가를 수행한다 (블록 308). 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 베이스라인에서 그리고 자극 이후의 용적 펄스파들의 초기 수축기 컴포넌트의 진폭들로부터 베이스라인 구간 (402)(도 4 참조) 동안의 팔다리 (120) 의 동맥 용적에 대한 자극-이후 시간 구간 (406)(도 4 참조) 동안의 팔다리 (120) 의 동맥 용적에서의 상대적 변화를 계산한다. 동맥 용적 변화 평가의 일 실시형태가 도 15와 함께 아래에 설명되어 있다.
- [0045] 일부 실시형태들에서, 저산소혈 (또는 산소 포화도) 레벨의 평가는 동맥 용적 변화 평가 (블록 308) 에 포함될 수 있으며, 또한 본 테스트 절차와 양립할 수 있는 임의의 방법 (예를 들어, 커프 (106) 를 사용하여 동맥을 폐색하는 경우 저산소혈증의 심박 측정에 기초하여) 에 의해 달성될 수 있다. 일부 실시형태들에서, 폐색-후 혈액 속도의 평가 또는 혈액 진단 용력의 평가는 동맥 용적 변화 평가 (블록 308) 에 포함될 수 있으며, 또한 본 테스트 절차와 양립할 수 있는 임의의 방법 (예를 들어, 도플러 측정에 기초한) 에 의해 달성될 수 있다.
- [0046] 도 4는 자극을 제공하는 폐색을 가진 도 3의 베이스라인 테스트 및 분석 (블록 302) 그리고 자극-이후 테스트 및 분석 (블록 306) 동안 팔다리 (120) 에 가해진 압력을 나타내는 타이밍도이다. 도 4에 설명된 절차에 앞서, 환자의 혈압을 측정하여 팔다리에 가해질 개별화된 압력을 선택한다. 혈압 측정 동안, 진단 시스템 (100) 은 수축, 팽창 및 평균 동맥 압력을 결정하고, 이것은 종래 방법으로 행해질 수 있다. 일단 혈압 측

정이 수행되고 나면, 환자의 팔다리에 가해진 개별화된 압력이 팽창 또는 수축 또는 평균 동맥 압력의 퍼센티지로서 결정된다. 이것은 또한 환자의 혈압에 기초한 공식에 따라 결정될 수 있다. 예를 들어, 환자의 팔다리에 가해진 압력은 환자의 팽창 압력 마이너스 10mm Hg 로 계산될 수 있다. 각 환자에게 가해진 압력을 표준화하는 것은 혈압이 서로 다른 환자들 중에서의 본 테스트 데이터의 비교를 허용한다.

[0047] 실례가 되는 예로서, 베이스라인 구간 (402) 동안 (예를 들어 150초), 진단 장치 (102) 는 팔 동맥 (122) 의 휴지 (resting) 동맥 용적 펄스파를 측정하며, 이것은 팔 동맥 (122) 의 휴지 지름 (resting diameter) 을 나타낸다. 베이스라인 구간 (402) 동안, 진단 시스템 (100) 은 진단 장치 (102) 에 명령을 하여 커프 (106) 의 일련의 빠른 팽창 (412) 및 수축 (414) 를 수행하고, 압력 센서 (230) 로부터 데이터를 수집한다 (명확성을 위해, 오직 10 개의 팽창 (412) 및 10 개의 수축 (414) 만 나타냈지만, 다른 개수가 사용될 수도 있다. 명확성을 위해, 오직 하나의 팽창/수축 사이클만 라벨링되어 있다). 각 사이클에서, 커프는 서브-확장기 동맥 압력 (sub-diastolic arterial pressure) 과 같은 압력까지 빠르게 팽창 (412) 되고, 미리 설정된 시간 (예를 들어, 4 내지 6초) 동안 팽창된 상태를 유지 (416) 하며 그 후에 미리 설정된 시간 (예를 들어, 4 내지 10초) 동안 수축된 상태를 유지 (418) 한다. 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 팽창의 시간 (416) 및 그 측정에 기초한 펄스의 개수를 다이내믹하게 결정할 수 있다. 커프 (106) 가 팽창되는 동안 (416), 진단 장치 (102) 는 복수의 압력 진동 (pressure oscillation)(또는 용적 펄스파) 을 검출한다.

[0048] 베이스라인 구간 (402) 이후, 진단 장치 (102) 는 커프 (106) 를 수프라-수축기 압력 (supra-systolic pressure)(예를 들어, 수축기 압력 플러스 50mm Hg) 까지 팽창시켜서 폐색 구간 (403) 동안 동맥 (122) 을 일시적으로 (예를 들어, 약 300초) 폐색한다. 폐색과 동시에, 산소 포화도 (StO₂) 센서 전자장치 (208) 는 산소 포화도 (StO₂) 센서 (110) 를 제어하여 폐색 커프에 대한 말단의 팔다리에서의 저산소혈 레벨을 모니터링한다.

[0049] 그 후에, 진단 장치 (102) 는 커프 (106) 를 빠르게 수축시켜서 (예를 들어, 정맥 압력 미만의 압력으로, 예를 들면, 10mm Hg 미만으로) 자극 구간 (404) 동안 팔다리 (120) 로 혈류가 물리는 것을 허용한다. 커프 (106) 의 압력 해제는 동맥 (122) 에서의 빠른 혈류의 증가를 불러일으키며, 이것은 팔 동맥 (122) 의 내피 상에 전단 응력을 발생시킨다. 전단 응력은 내피 세포를 자극하여 산화질소 (NO) 를 만들고, 이것이 동맥 (122) 을 팽창시킨다.

[0050] 커프 수축과 함께, 도플러 변환기 전자장치 (206) 는 도플러 변환기 (108) 를 제어함으로써 도플러 변환기 (108) 가 혈액 속도를 측정하는 시간 도중에 미리 결정된 시간 (예를 들어, 10-180초) 동안 데이터를 수집하도록 한다.

[0051] 자극-이후 구간 (406) 동안, 진단 시스템 (100) 은 진단 장치 (102) 에 명령을 하여 커프 (106) 의 일련의 빠른 팽창 (422) 과 빠른 수축 (424) 을 하도록 하고, 미리 결정된 시간 (예를 들어, 1-10초) 동안 베이스라인 구간 (402) 에서와 유사한 방법으로 압력 센서 (230) 로부터 데이터를 수집한다. (명확함을 위해, 오직 14 개의 팽창 (422) 과 14 개의 수축 (424) 만 나타냈지만, 다른 개수가 사용될 수도 있다. 명확함을 위해, 오직 하나의 팽창/수축 사이클만이 라벨링되어 있다) 각 시리즈에서, 커프는 압력까지 빠르게 팽창되고, 미리 결정된 시간 (예를 들어, 4-6초) 동안 팽창된 상태를 유지하고 (426), 그 후에 수축된다 (428). 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 팽창 (426) 의 시간 및 그 측정에 기초하여 검출된 펄스의 개수를 다이내믹하게 결정한다. 이 시간 동안, 진단 컴퓨터 (104) 는 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 변화의 역학관계를 모니터링한다 (펄스파 진폭이 최대까지 점차 증가하고 그 후에 펄스파 진폭이 휴지 상태로 되돌아 갈 때까지 점진적으로 감소함).

[0052] 도 5는, 도 4의 베이스라인 구간 (402) 과 자극-이후 구간 (406) 동안 측정된 펄스파의 조기 수축기 컴포넌트들의 진폭을 나타낸 타이밍도이다.

[0053] 도 6은 일부 실시형태들에서 측정된 팔의 부분의 용적 펄스파의 조기 수축기 컴포넌트 진폭의 정규화된 증가와 팔 동맥의 초음파 이미징을 통해 측정된 팔 동맥의 직경 증가 사이의 상관관계를 나타낸 그래프이다. 그래프 상의 각각의 데이터 포인트는 서로 다른 환자에 대응한다. 양 방법 모두에서의 자극은 수프라-수축기 압력까지의 커프 팽창을 통한 팔 동맥의 5분간 폐색이었다. 본 발명을 이용하여 획득한 테스트 결과의 정규화는 진단 시스템 (100) 이 팔다리 부분에서의 실질적으로 모든 동맥들의 용적 변화를 평가하는 반면, 초음파 이미징은 오직 대동맥만을 시각화한다는 사실을 말해주고 있다.

[0054] 도 7은 자극 구간 (404) 동안 도 4에서의 폐색의 해제 이후의 혈류 및 수축기 압력을 나타내는 타이밍도이다. 라인 (701) 은 정상 흐름으로 감소한 다음 혈류의 빠른 증가를 나타낸다. 라인 (702) 은 폐색 이후에 일

시적으로 수축기 압력으로 떨어지는 것을 나타낸다.

- [0055] 도 8a 및 도 8b는, 팔다리 (120) 에서 폐색 이전의 하나의 팽창/수축 사이클 동안 (도 8a) 및 폐색 이후의 하나의 사이클 동안 (도 8b) 측정된 커프 압력 진동을 확대된 도면으로 나타낸 타이밍도이다. 커프 압력 시퀀스 동안, 팔 동맥의 박동으로 인한 커프 압력에서의 진동에 관한 데이터가 수집된다. 진동 진폭 (또는 펄스파의 진폭) 의 변화는 팔 동맥의 반지름의 변화와 관련되며, 도 8b는 폐색 이후의 펄스파 진폭이 폐색 이전의 펄스파 진폭보다 크다는 것을 보여준다.
- [0056] 일부 실시형태들에서, 동맥 용적 펄스파가 팔다리 (120) 의 부분에 가해진 외부 압력을 이용하여 검출된다. 일부 실시형태들에서는, 외부에서 가해진 압력이 수축기-근방 및 확장기-근방 사이에서 점진적으로 변화한다. 일부 실시형태들에서는, 수축기 근방의 압력에서 외부 압력을 처음으로 가하고, 확장기 근방의 압력으로 외부 압력을 점진적으로 감소시키는 것에 의해 외부 압력이 가해진다. 일부 실시형태들에서는, 확장기 근방의 압력에서 외부 압력을 처음으로 가하고, 진동이 검출될 수 있게 하는 레이트 (rate) 로 수축기 근방의 압력까지 점진적으로 증가시킨 다음, 그 압력을 빠르게 감소시키는 것에 의해 외부 압력이 가해진다.
- [0057] 일부 실시형태들에서, 도 4 및 도 9에 도시된 바와 같이, 외부 압력이 하이 레벨에 있는 동안 동맥 용적 펄스파가 결정되도록 가해진 외부 압력이 하이 레벨과 로우 레벨 사이에서 사이클된다. 일부 실시형태들에서, 하이 레벨은 확장기 압력 미만이고 로우 레벨은 정맥 압력 미만이다.
- [0058] 일부 실시형태들에서, 하이 레벨 (416 또는 426) 은 어느 사이클에서도 10초 미만 동안 유지된다. 일부 실시형태들에서, 로우 레벨 (418 또는 428) 은 어느 사이클에서도 적어도 4초 동안 유지된다. 일부 실시형태들에서, 측정은 최소 한 번의 심장 사이클 동안 취해진다.
- [0059] 도 9는 자극을 제공하는 니트로글리세린의 경구 투여로, 도 3의 베이스라인 테스트 및 분석 (블록 302) 그리고 자극-이후 테스트 및 분석 (블록 306) 동안 팔다리 (120) 에 가해진 압력을 나타낸 타이밍도이다. 어떠한 폐색 구간 (403) 도 없기 때문에, 진단 시스템 (100) 은 팽창 상태 (426) 로 일련의 빠른 팽창 (422) 및 수축 (424) 을 발생시키고, 베이스라인 구간 (402), 자극 구간 (404) 및 자극-이후 구간 (406) 동안 용적 펄스파를 측정한다.
- [0060] 도 10은, 도 9의 베이스라인 구간 (402), 자극 구간 (404) 및 자극-이후 구간 (406) 동안 측정된 펄스파의 조기 수축기 컴포넌트들의 진폭을 나타낸 타이밍도이다.
- [0061] 도 11은 동맥 용적 변화 평가 (도 3의 블록 308) 의 동작의 일 실시형태를 나타낸 플로우 차트이다. 사용자로부터의 진단 명령의 개시에 응답하여, 진단 컴퓨터 (104) 는 팔다리 (120) 의 부분의 동맥 용적에서의 변화를 평가한다. 진단 장치 (102) 는 도 4 내지 도 8 (또는 자극에 따른, 도 9 내지 도 10) 과 함께 위에서 설명된 바와 같이, 베이스라인 구간 (402) 동안 팔다리의 부분의 용적 펄스파를 검출한다 (블록 1102). 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 공압 모듈 (202) 에 명령을 하여 압력 검출기 (204) 가 팔다리 (120) 의 부분의 용적 펄스파를 검출하기에 충분한 레벨까지 커프 (106) 에 압력을 가하도록 한다.
- [0062] 진단 장치 (102) 는 검출된 용적 펄스파의 조기 수축기 컴포넌트들의 진폭을 결정한다 (블록 1104). 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 압력 검출기 (204) 에 명령을 하여 팔다리 (120) 의 부분의 용적 펄스파를 검출하도록 한다. 진단 컴퓨터 (104) 는 검출된 용적 펄스파의 파형을 분석하고 베이스라인 구간 동안 용적 펄스파의 적절한 진폭을 결정한다. 일부 실시형태들에서, 펄스파의 적절한 진폭은 펄스파의 최대 압력과 최소 압력 간의 차이이다. 일부 실시형태들에서, 적절한 진폭은 조기 수축기 컴포넌트의 진폭이다. 블록 1104의 진폭을 결정하는 일 실시형태는 도 12와 함께 아래에서 설명되어 있다 (블록 1102 및 1104는 도 3의 블록 302을 위해 사용될 수도 있다).
- [0063] 진단 장치 (102) 는 자극 구간 (402) 동안 자극을 가하여 팔다리 (120) 의 부분의 동맥 용적에서의 변화 구간을 유도한다 (블록 1106). 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 공압 모듈 (202) 에 명령을 하여 동맥 (122) 을 폐색하기에 충분한 레벨까지 커프 (166) 를 가압하도록 한다 (블록 1106은 도 3의 블록 306을 위해 사용될 수도 있다; 다른 자극 예들은 도 1 및 도 9 내지 도 10와 함께 위에서 설명되었다).
- [0064] 진단 장치 (102) 는, 도 4 내지 도 8과 함께 위에서 설명된 바와 같이, 자극-이후 구간 (406) 동안 팔다리 (120) 의 부분의 용적 펄스파를 검출하여 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 변화를 검출한다 (블록 1108). 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 공압 모듈 (202) 에 명령을 하여 압력 검출기 (204) 가 팔다리 (120) 의 부분의 용적 펄스파를 검출하기에 충분한 레벨까지 커프 (106) 에 압력을 가하도록 한다.

- [0065] 진단 장치 (102) 는 자극 이후 검출된 용적 펄스파의 조기 수축기 컴포넌트의 진폭을 결정한다 (블록 1110). 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 압력 검출기 (204) 에 명령을 하여 팔다리 (120) 의 부분의 용적 펄스파를 검출하도록 한다. 진단 컴퓨터 (104) 는 검출된 용적 펄스파의 파형을 분석하고 베이스라인 구간 동안 용적 펄스파의 적절한 진폭을 결정한다. 일부 실시형태들에서, 펄스파의 적절한 진폭은 펄스파의 최대 압력과 최소 압력 간의 차이이다. 일부 실시형태들에서, 적절한 진폭은 조기 수축기 컴포넌트의 진폭이다. 블록 1110의 진폭을 결정하는 일 실시형태는 도 12와 함께 아래에서 설명되어 있다 (블록 1108 및 1110은 도 3의 블록 306을 위해 사용될 수도 있다).
- [0066] 진단 장치 (102) 는 동맥 용적 변화 평가를 수행한다 (블록 1112). 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 베이스라인에서 및 자극 이후 용적 펄스파들의 조기 수축기 컴포넌트의 진폭들로부터, 베이스라인 구간 (402) 동안의 팔다리 (120) 의 동맥 용적에 대한 자극-이후 시간 구간 (406) 동안의 팔다리 부분 (120) 의 동맥 용적에서의 상대적인 변화를 계산한다. 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 베이스라인에서 (블록 1104) 및 자극 이후 (블록 1106) 용적 펄스파들의 조기 수축기 컴포넌트의 진폭들을 비교함으로써 상대적인 변화를 계산한다 (블록 1112는 도 3의 블록 308을 위해 사용될 수도 있다). 동맥 용적 변화 평가의 일 실시형태는 도 15와 함께 아래에서 설명되어 있다.
- [0067] 도 12는 동맥 용적 변화 평가의 진폭을 결정하는 동작 (도 3의 블록 308 및 도 11의 블록 1112) 의 일 실시형태를 나타낸 플로우 차트이다. 진단 컴퓨터 (104) 는 검출된 용적 펄스파의 4차 도함수를 계산함으로써 용적 펄스파의 조기 수축기 컴포넌트의 진폭을 결정한다 (블록 1202). 진단 컴퓨터 (104) 는 4차 도함수가 세번째 시간 동안 제로-라인에 교차하는 시간을 결정한다 (블록 1204) (아래의 도 13의 세번째 제로-라인 교차 (1322) 및 아래의 도 14의 세번째 제로-라인 교차 (1422)). 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 그 대신에 검출된 용적 펄스파의 2차 도함수를 결정할 수도 있다. 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 그 대신에 용적 펄스파에서의 변곡점 (inflection point) 을 결정할 수도 있으며 그 변곡점의 발생 시점을 이용할 수도 있다. 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 그 대신에 용적 펄스파의 푸리에 변환 (Fourier transformation) 을 이용함으로써 펄스 컴포넌트 펄스파의 피크 발생 시간을 결정할 수도 있다.
- [0068] 진단 컴퓨터 (104) 는 그 시간에서 검출된 용적 펄스파 상의 압력값을 결정한다 (블록 1206). 진단 컴퓨터 (104) 는 용적 펄스파의 시작에서의 압력값을 결정한다 (블록 1208). 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 펄스파의 확장기 컴포넌트 동안의 최소값을 결정하는 것에 의해 용적 펄스파의 시작에서의 압력값을 결정한다. 진단 컴퓨터 (104) 는 압력값들 간의 차이로서 용적 펄스파의 조기 수축기 컴포넌트의 진폭을 평가한다 (블록 1210).
- [0069] 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 블록 1202 에서의 도함수의 다른 차수들을 계산할 수도 있거나 또는 도함수를 계산하지 않을 수도 있지만, 그 대신에 다른 방법들에 의해 펄스파의 조기 수축기 컴포넌트의 피크에 대응하는 변곡점을 결정할 수도 있다. 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 동맥 펄스파의 최대 진폭을 결정할 수도 있다.
- [0070] 도 13은 건강한 사람에 대해 측정된 펄스파를 나타낸 타이밍도이다. 펄스파 (1300) 는 조기 수축기 컴포넌트 (1302) 및 후기 수축기 컴포넌트 (1304) 를 포함한다 (펄스파 (1300) 는 도시되지 않은 다른 컴포넌트 펄스파들을 포함할 수도 있다). 조기 수축기 컴포넌트 (1302) 는 펄스파 (1300) 에서의 변곡점 (1310) 을 형성한다. 후기 수축기 컴포넌트 (1304) 의 진폭 및 타이밍 때문에, 펄스파 (1300) 의 최대값은 조기 수축기 컴포넌트 (1310) 의 피크와 일치한다. 라인 (1320) 은 펄스파 (1300) 의 4차 도함수이며 세번째 제로-라인 교차점 (1322) 을 포함한다. 교차점 (1322) 은 조기 수축기 컴포넌트의 시간 및 진폭 (1312) 을 결정하는데 사용된다.
- [0071] 자극-이후 구간 동안, 동맥 용적 펄스파의 형태는 펄스파 (1350) 로 변한다. 펄스파 (1350) 는 조기 수축기 컴포넌트 (1352) 및 후기 수축기 컴포넌트 (1354) 를 포함한다 (펄스파 (1350)는 도시되지 않은 다른 컴포넌트 펄스파들을 포함할 수도 있다). 조기 수축기 컴포넌트 (1352) 는 펄스파(1350) 내에 변곡점 (1360) 을 형성한다. 자극 이후 구간 동안, 후기 수축기 컴포넌트 (1352) 의 진폭 및 타이밍은 약간 변화하며 펄스파 (1350) 의 최대값 (1366) 은 조기 수축기 컴포넌트 (1360) 의 피크와 더 이상 일치하지 않는다. 하지만, 조기 수축기 컴포넌트 (1352) 의 진폭 (1362) 과 펄스파 (1350) 의 최대값 (1366) 의 진폭 (거리 (1362) 플러스 거리 (1364)) 은 약간 다르다.
- [0072] 도 14는 심장혈관 질환을 가진 환자에 대해 측정된 펄스파를 나타낸 타이밍도이다. 펄스파 (1400) 는 조기 수축기 컴포넌트 (1402) 및 후기 수축기 컴포넌트 (1404) 를 포함한다 (펄스파 (1400) 는 도시되지 않은 다른

컴포넌트 펄스파들을 포함할 수도 있다). 초기 수축기 컴포넌트 (1402) 는 펄스파 (1400) 내에 변곡점 (1410) 을 형성한다. 후기 수축기 컴포넌트 (1404) 의 진폭 및 타이밍 때문에, 펄스파 (1400) 의 최대값은 초기 수축기 컴포넌트 (1410) 의 피크와 일치한다. 라인 (1420) 은 펄스파 (1400) 의 4차 도함수이며 3번째 제로-라인 교차점 (1422) 을 포함한다. 교차점 (1422) 은 초기 수축기 컴포넌트의 시간 및 진폭 (1412) 을 계산하는데 사용된다.

[0073] 자극-이후 구간 동안, 동맥 용적 펄스파의 형태는 펄스파 (1450) 로 변한다. 펄스파 (1450) 는 초기 수축기 컴포넌트 (1452) 및 후기 수축기 컴포넌트 (1454) 를 포함한다 (펄스파 (1450) 는 도시되지 않은 다른 컴포넌트 펄스파들을 포함할 수도 있다). 초기 수축기 컴포넌트 (1452) 는 펄스파 (1450) 내에 변곡점 (1460) 을 형성한다. 자극 이후 구간 동안, 후기 수축기 컴포넌트의 진폭 및 타이밍은 현저히 변화하며 펄스파 (1450) 의 최대값 (1466) 은 초기 수축기 컴포넌트 (1460) 의 피크와 더 이상 일치하지 않는다. 초기 수축기 컴포넌트 (1452) 의 진폭 (1462) 과 펄스파 (1450) 의 최대값 (1466) 의 진폭 (거리 (1462) 플러스 거리 (1464)) 은 상당히 다르다.

[0074] 진단 시스템 (100) 은 도 13 내지 도 14의 펄스파 특성에서의 차이를 이용하여 동맥 인덱스들 (예를 들어, 증가 인덱스) 을 계산함으로써 환자의 심장혈관 상태를 평가한다.

[0075] 도 15는 도 3 및 도 11의 동작들의 동맥 용적에서의 변화를 결정하는 동작의 일 실시형태를 나타낸 플로우 차트이다. 진단 컴퓨터 (104) 는 측정 구간 상의 각 팽창/수축 사이클당 평균 펄스파 진폭을 결정하고, 도 5와 함께 위에서 설명된 그래프와 같은 그래프를 획득한다.

[0076] 진단 컴퓨터 (104) 는 베이스라인 (402) 동안 측정된 펄스파의 초기 수축기 컴포넌트의 계산된 평균 진폭의 평균 ($AVG_{baseline}$) 을 계산한다 (블록 1502). 자극-이후 구간 (406) 에 있어서, 진단 컴퓨터 (104) 는 예를 들어, 4차 다항 함수를 이용하여, 자극-이후 동안 (406) 측정된 펄스파의 초기 수축기 컴포넌트의 자극-이후 데이터에 피팅 (fitting) 되는 커브를 계산한다 (블록 1504). 진단 컴퓨터 (104) 는 자극-이후 데이터의 피팅된 커브의 최대값 (MAX_{after}) 을 계산한다 (블록 1506). 진단 컴퓨터 (104) 는 폐색 (또는 다른 자극) 의 종결에서부터 자극-이후 데이터의 피팅된 커브의 최대값까지의 시간을 계산한다 (블록 1508). 진단 컴퓨터 (104) 는 베이스라인으로부터 자극-이후 데이터의 피팅된 커브의 최대값까지의 상대적인 진폭 변화를 계산한다 (블록 1510).

[0077] 진단 컴퓨터 (104) 는 동맥 용적 ΔV 에서의 상대적 변화를 다음과 같이 계산한다 (블록 1512):

[0078]
$$\Delta V = [(MAX_{after} - AVG_{baseline}) / AVG_{baseline}]$$

[0079] 진단 컴퓨터 (104) 는 동맥 반지름에서의 상대적 변화를 다음과 같이 계산한다 (블록 1512):

[0080]
$$\Delta R = [(\Delta V + 1)^{1/2} - 1]$$
,

[0081] 반지름 ΔR 에서의 상대적 변화는 다음과 같이 규정된다:

[0082]
$$\Delta R = [(R_{after} - R_{baseline}) / R_{baseline}]$$
,

[0083] 여기서, R_{after} 는 동맥의 최대 자극-이후 반지름이고, $R_{baseline}$ 은 베이스라인에서의 동맥 반지름이다.

[0084] 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 블록 1506의 피팅된 커브의 최대값 결정에 추가하여 또는 대신하여, 자극-이후 데이터에 관한 피팅된 커브 아래의 면적을 계산할 수도 있다. 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 자극 종료 시간으로부터 측정된 진폭이 베이스라인으로 되돌아가는 시간 또는 테스트의 종료 중 어느 하나까지 블록 1504의 적합한 다항 함수를 적분함으로써 커브 아래의 면적을 결정한다. 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 측정된 진폭이 베이스라인으로 돌아가는 시간까지 블록 1504의 적합한 커브를 외삽한다. 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 블록 1504의 피팅된 커브로부터 다른 파라미터들 (예를 들어, 반-높이 (half-height) 에서의 폭) 을 계산함으로써 동맥 용적에서의 상대적 변화를 계산한다.

[0085] 진단 컴퓨터 (104) 는 디스플레이, 종이 또는 당업자에게 잘 알려진 다른 방식을 통해 의사나 임상 연구원에게 미가공 데이터 (raw data) 및 처리된 데이터의 일부 또는 전부를 제공할 수도 있다. 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 의사에게 처리된 데이터 예컨대 1) 자극에 응답하여 확장하는 동맥의 능력의 반영으로서

자극 이후 팔다리 부분의 동맥 용적에서의 상대적 % 변화 (예를 들어, 5분 커프 폐색 이후에, 동맥 용적이 57% 만큼 변화됨); 2) 자극 이후 동맥의 반지름에서의 계산된 상대적 최대 % 변화; 3) 동맥 용적에서의 최대 변화까지 시간 (예를 들어, 72초); 4) 커프 아래의 면적; 및 5) 동맥 경직도의 지표로서 펄스파 특성 (초기 및 후기 수축기파들의 피크 간 시간차, 증가 인덱스 등) 을 제공한다. 일부 실시형태들에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 의사에게 미가공 데이터, 예컨대 각각의 팽창/수축 사이클에서 검출된 용적 펄스파들을 제공한다.

[0086] 진단 시스템 (100) 이 하나의 커프 (106) 를 포함하는 것으로 설명되었지만, 다른 개수의 커프들 (106) 이 사용될 수도 있다. 일부 실시형태들에서, 진단 시스템 (100) 은 2 개의 커프 (106) 를 포함한다. 하나의 커프 (106) 는 팔다리 (120) 상에 배치되어 동맥을 폐색하고, 다른 커프 (106) 는 첫번째 커프 (106) 에 대한 말단에서 팔다리 (120) 상에 배치되어 압력 진동을 검출한다. 다르게는, 하나의 커프 (106) 가 팔다리 (130) 상에 배치되어 동맥 (122) 의 압력을 검출하고, 다른 커프 (106) 가 첫번째 커프 (106) 에 대한 말단에서 팔다리 (120) 상에 배치되어 동맥 (122) 을 폐색한다.

[0087] 일 실시형태에서, 진단 컴퓨터 (104) 는 내피 기능의 지표로서 이용된 흐름-매개성 팽창의 백분율 (%FMD) 을 제공할 수 있다. %FMD는 폐색후 대 폐색전 동맥 용적의 변화에 기초하여 진단 컴퓨터 (104) 에 의해 결정될 수 있으며, 이어서, 커프 (106) 에 의해 측정되고 (도 1 및 도 2 와 관련하여 위에 설명된) 압력 센서 (230) 에 의해 펄스파 진폭이 변화함에 따라 반영되는, 폐색 후 대 폐색전 혈압에서의 퍼센트 변화로부터 결정될 수 있다. 진단 컴퓨터 (104) 에 의해 결정된 이 비조정된 %FMD 는 이하 "AD-%FMD_U"로 지칭되어, 위에 설명된 ANGIODEFENDER 시스템 및 '400 특허에서 유도된 것임을 나타낼 것이다. AD-%FMD_U 가 팔 동맥 초음파 이미징을 이용하여 결정된 %FMD (BAUI-%FMD) 에 대등하지만 흐름-매개성 팽창을 측정하기 위한 최적 표준 (gold standard) 인, AD-%FMD_U 와 BAUI-%FMD^[11] 사이의 상관성이 추가로 최적화될 수 있다. 따라서, 본 발명자들은 의인적 및/또는 인구학적 팩터들에 기초하여, BAUI-%FMD 와 보다 양호하게 상관하도록 AD-%FMD_U 를 조정하기 위한 알고리즘을 개발하였다. (부기: [11]: 본원에 이용된 BAUI-%FMD 는 비조정된 BAUI-%FMD 측정값들, 및 베이스라인 팔 동맥 사이즈 또는 다른 상대 성장 측정 팩터들에 기초하여 조정되었던 BAUI-%FMD 측정값들을 양쪽 모두 포함하고 있음을 유의해야 한다. 비조정된 BAUI-%FMD 는 폐색후 대 폐색전 팔 동맥 직경에서의 퍼센트 변화에 기초하여 계산된다.)

[0088] 본 발명자들은 2014년 6월부터 8월까지 예일대에서 실시한 29 명의 임상 시험 연구에서의 ANGIODEFENDER 시스템을 이용하여 획득된 데이터에 기초하여, 처음에는 무지방 신체 질량 (lean body mass; LBM) 에 의한 피검자들의 분리, 이에 뒤따라, 평균 동맥 압력 (mean arterial pressure; MAP) 및 맥압 (pulse pressure; PP), 또는 확장기 혈압으로 나누어진 수축기 혈압 (SBP/DBP) 에 기초한 피검자들의 AD-%FMD_U 에 대한 후속 조정들을 결정하였고, (Deming 회귀 분석에 기초하여) BAUI-%FMD 에 보다 대등하였던 "조정된 AD-%FMD" (이하, AD-%FMD_A) 값들을 산출하였다. 주어진 순서대로 수행된 양쪽 단계들 - 첫번째로 LBM 분리, 그리고 이에 뒤따라 MAP, PP 또는 SBP/DBP 의 후속 조정 - 이, BAUI-% FMD 와 매우 잘 상관된 AD-%FMD_A 값을 실현하는데 필수적이었음을 추가로 결정하였으며, 이에 따라 개선된 내피 기능 지표를 제공한다.

[0089] 도 16a 및 도 16b 는 본 발명자들이 BAUI-%FMD 에 보다 가깝게 근사시킨 AD-%FMD_A 값을 얻기 위해 AD-%FMD_U 값들에 적용한 초기 조정 프로세스 1600A 및 1600B 를 예시한다. (도 16a 에서의) 블록 1602A 및 (도 16b 에서의) 1602B 에서, AD-%FMD_U 값들은 ANGIODEFENDER 기술을 이용하여 결정되었다. 구체적으로, 블록 1602A 에서, AD-%FMD_U 값들은 다음 식에 따라 결정된다:

[0090]
$$AD-FMD_{A} = \left[\left[\left[\frac{PWA_{MAX} - PWA_{PREOCC}}{PWA_{PREOCC}} + 1 \right]^{1/2} - 1 \right] * [100/C] \right.$$

[0091] PWA_{max} = 최대 폐색후 펄스파 진폭 (PWA)

[0092] PWA_{preocc} = 중간 폐색전 PWA

[0093] C=3.4

[0094] 블록 1602B 에서, AD-%FMD_U 값들은 다음 식에 따라 결정된다:

$$AD-FMD_U = \{[(FMD_1 + 1)^{0.5}] - 1\} * 100/C,$$

$$\text{여기에서, } FMD_1 = \{[PWA_{max}/(PWA_{preocc})^d] - 1\} / PWA_{preocc}$$

$$C=3.4$$

$$d=1$$

[0095]

[0096] PWA_{max} = 최대 폐색후 펄스파 진폭 (PWA)

[0097] PWA_{preocc} = 중간 폐색전 PWA

[0098] 블록 1604 에서, AD-%FMD_U 값들은 LBM 에 기초하여 분리되었다. LBM 은 다음 식에 따라 결정되었다:

$$\text{LBM (Lean Body Mass; kg)} = ((100 - \%BF) / 100) * \text{BMI} * \text{BSA}$$

$$\%BF (\% \text{ body fat}) = (((Wt / ((Ht / 100)^2)) * 1.2) + (Age * 0.23) - (Gender * 10.8) - 5.4)$$

$$Wt = \text{weight (kg)}$$

$$Ht = \text{height (cm)}$$

$$Age = \text{years}$$

$$Gender = \text{male (1); female (0)}$$

$$\text{BMI (Body Mass Index)} = Wt / ((Ht / 100)^2)$$

$$\text{BSA (Body Surface Area)} = 0.007184 * (Ht^{0.725}) * (Wt^{0.425})$$

[0099]

[0100] 그러나, LBM 뿐만 아니라 BMI 및 BSA 를 계산하는데 대안의 식들 또는 방법들이 이용될 수 있음을 유의해야 한다. LBM 에 기초한 분리는 심혈관 시스템이 높은 신진대사 포텐셜을 갖는 조직 질량 (예를 들어, LBM) 내에 산소와 같은 신진대사 기질들의 효율적인 분배를 위하여 전개되었기 때문에 제 1 조정 단계로서 중요한 것으로 고려된다. LBM 은 무게와 같은 다른 신체 사이즈 변수들보다 신진 대사 포텐셜을 더 잘 반영할 수 있다. 또한, 일부 실시형태들에서 LBM 이외의 의인적 및/또는 인구학적 팩터들이 AD-%FMD_U 값들을 분리하는데 이용될 수 있음을 또한 유의해야 한다. 이러한 팩터들의 예들은 키, 무게, 나이, 성별, BMI 또는 BSA 를 포함한다.

[0101] 초기 조정 프로세스들 1600A 및 1600B 에서, 35 킬로그램 (kg) 이 LBM 측정들을 분리하기 위한 임계값으로서 이용되었다. 따라서, 블록 1606A 에서, 35 kg 이상의 LBM 을 가진 피검자들이 분리되었고, 블록 1606B 에서, 35 kg 미만의 LBM 을 가진 피검자들이 분리되었다.

[0102] 블록 1608A 에서, 35kg 이상의 LBM 을 가진 피검자들의 AD-%FMD_U 는 AD-%FMD_A 에 도달하도록 MAP² 로 나누어졌다. (도 16a 에서의) 블록 1608B 에서, 35kg 미만의 LBM 을 가진 피검자들의 AD-%FMD_U 는 AD-%FMD_A 에 도달하도록 PP² 로 나누어졌다. 대안으로서, (도 16b 에서의) 블록 1608C 에서, 35kg 미만의 LBM 을 가진 피검자들의 AD-%FMD_U 는 AD-%FMD_A 에 도달하도록 (SBP/DBP)² 로 나누어졌다. MAP, PP, SBP 및 DBP 는 폐색 이전의 베이스라인 테스트 동안 진단 시스템 (100) 에 의해 모두 결정될 수 있다.

[0103] 일 실시형태에서, 프로세스 1600A 의 단계들 및 식들은 LBM 분리가 고려되는 단일 식으로 모두 결합될 수 있다. 일 실시형태에서, 식은 다음과 같다:

$$AD-\%FMD_A = [Int + \{(10^7 * AD-\%FMD_U) / (X_{pp} * ([j * PP]^z) + (1 -$$

$$X_{map}) * ([k * MAP]^w)\}] / \text{slope}$$

[0104]

[0105] 여기에서:

[0106] Int = $\{(10^7 * AD-\%FMD_U) / (X_{pp} * ([j * PP]^z) + (1 - X_{map}) * ([k * MAP]^w))\}$ 대 BAUI-%FMD 의 최소 자승 회귀 라인의

y-절편

[0107] $X_{pp} = ae^{-be^{-c(D_{pp}-LBM)}}$

[0108] $X_{map} = ae^{-be^{-c(D_{map}-LBM)}}$

[0109] $slope = \{(10^7 * AD - \%FMD_U) / (X_{pp} * ([j * PP]^z) + (1 - X_{map}) * ([k * MAP]^w))\}$ 대 BAUI-%FMD 의 최소 자승 회귀 라인의 기울기

[0110] 상수들: **j, z, k, w, a, b, c, D_{pp}, D_{map}**

[0111] [constant]^[value] = 밑 10 에서, 'value (값)'로 지정된 거듭제곱으로 증가하는 'constant (상수)'

[0112] [constant]^{e[value]} = 밑 e 에서, 'value'로 지정된 거듭제곱으로 증가하는 'constant'

[0113] 일 예에서, 상수 j 는 약 4.4 와 같고, 상수 k 는 약 0.5 와 같고, 상수 z 는 약 3.2 와 같고, 상수 w 는 약 4.5 와 같고, 상수 a 는 약 1 과 같고, 상수 b 는 약 2 와 같고, 그리고 상수 c 는 약 0.8 과 같다. 일 예에서, D_{pp} 는 약 31.9 와 같고, D_{map} 은 약 33.4 와 같고, 기울기는 약 0.7 과 같고, Int 는 약 2.6 과 같다.

[0114] 이와 마찬가지로, 다른 실시형태에서, 프로세스 1600B 의 단계들 및 식들은 LBM 분리가 고려되는 단일 식으로 모두 결합될 수 있다.

[0115] $AD - \%FMD_A = [Int + \{(10^7 * AD - \%FMD_U) / (X_{(SBP/DBP)} * ([j * (SBP/DBP)]^z) + (1 - X_{map}) * ([k * MAP]^w))\}] / slope$

[0116] 여기에서:

[0117] $Int = \{(10^7 * AD - \%FMD_U) / (X_{(SBP/DBP)} * ([j * (SBP/DBP)]^z) + (1 - X_{map}) * ([k * MAP]^w))\}$ 대 BAUI-%FMD 의 최소 자승 회귀 라인의 y-절편

[0118] $X_{(SBP/DBP)} = ae^{-be^{-c(D_{(SBP/DBP)}-LBM)}}$

[0119] $X_{map} = ae^{-be^{-c(D_{map}-LBM)}}$

[0120] $slope = \{(10^7 * AD - \%FMD_U) / (X_{(SBP/DBP)} * ([j * (SBP/DBP)]^z) + (1 - X_{map}) * ([k * MAP]^w))\}$ 대 BAUI-%FMD 의 최소 자승 회귀 라인의 기울기

[0121] 상수들: **j, z, k, w, a, b, c, D_(SBP/DBP), D_{map}**

[0122] [constant]^[value] = 밑 10 에서, 'value'로 지정된 거듭제곱으로 증가하는 'constant'

[0123] [constant]^{e[value]} = 밑 e 에서, 'value'로 지정된 거듭제곱으로 증가하는 'constant'

[0124] 일 예에서, 상수 j 는 약 62.1 와 같고, 상수 k 는 약 0.5 와 같고, 상수 z 는 약 4 와 같고, 상수 w 는 약 5 와 같고, 상수 a 는 약 1 과 같고, 상수 b 는 약 2.8 과 같고, 그리고 상수 c 는 약 2.4 와 같다. 일 예에서, D_{pp} 는 약 36 과 같고, D_{map} 은 약 34.5 와 같고, 기울기는 약 0.725 과 같고, Int 는 약 -1.75 와 같다.

[0125] 위의 식들에서, MAP 및 PP 또는 (SBP/DBP) 는 LBM 에 기초하여 차등적으로 가중된다. LBM 이 클수록, 보다 큰 MAP 가 식에 가중된다. 이와 반대로, LBM 이 작을수록, 보다 큰 PP 또는 (SBP/DBP) 가 식에 가중된다.

[0126] 일 실시형태에서, AD-%FMD_A 는 진단 컴퓨터 (104) 내에 위치한 프로세서 (도시 생략) 에 의해 계산될 수 있다.

대안의 실시형태에서, 진단 컴퓨터 (104)로부터의 미가공 데이터 (예를 들어, LBM, MAP, PP, SBP, DBP, AD-%FMD_U, 및 BAUI-%FMD) 가 유선 또는 무선 수단을 통하여, AD-%FMD_A 를 계산하도록 구성된 외부 프로세서 (도시 생략) 로 통신될 수 있다. 진단 컴퓨터 (104) 는 또한 AD-%FMD_A 를 임상학자 (예를 들어, 의사, 간호사, 헬스케어 노동자, 또는 임상 연구자들) 에게 통신하도록 구성될 수 있다.

- [0127] AD-%FMD_A에 대한 위의 식이 입력 값으로서 AD-%FMD_U를 요구하고 있지만, 반응성 충혈의 다른 측정값들이 AD-%FMD_U 대신에 이용될 수 있다. 예를 들어, 자극이 피검자에 가해진 후의 반응성 충혈을 측정하는데 다른 혈류역학적 파라미터들이 이용될 수 있다. 이러한 혈류역학적 파라미터들의 일부 예들은 혈액 용적; 혈압; 혈량측정 파의 진폭, 주파수 또는 형상; 혈관 직경; 말초 동맥 톤 변화들; 또는 이들의 임의의 파생물을 포함한다. 반응성 충혈의 지표로 기능을 하는 이들 혈류역학적 파라미터들은 AD-%FMD_U와 유사하게 조정될 수 있다.
- [0128] 추가로, 반응성 충혈의 측정으로서 온도가 이용될 수 있다. 폐색후 대 폐색전 손가락 (예를 들어, 손가락 끝)의 온도 변화는 반응성 충혈의 지표이고, 따라서, AD-%FMD_U와 유사하게, 위의 식에 따라 조정될 수 있다. 손가락 끝 온도 변화는 진단 디바이스 (102) 및/또는 진단 컴퓨터 (104)에 통신가능하게 연결된 온도 센서 (도시 생략)에 의해 검출될 수 있다.
- [0129] 본 상세한 설명에서 "일부 실시형태들"로 언급한 것은 그 실시형태들과 관련하여 설명된 특정한 특징, 구조 또는 특성이 본 발명의 적어도 하나의 실시형태에 포함된다는 것을 의미한다. 본 상세한 설명의 여러 곳에서의 문구 "일부 실시형태들에서"의 표현은 반드시 모두 동일한 실시형태를 지칭하는 것은 아니다.
- [0130] 이어지는 상세한 설명의 몇몇 부분들은 컴퓨터 메모리 내의 데이터 비트상의 동작의 알고리즘 및 기호적 표현의 관점에서 제공된 것이다. 이들 알고리즘 설명 및 표현은 데이터 프로세싱 분야의 당업자가 그 기술분야에 능숙한 다른 사람들에게 그들의 작업 내용을 가장 효과적으로 전달하기 위해 사용되는 수단이다. 본 명세서에서의 알고리즘은, 일반적으로, 소망하는 결과를 이끌어내는 일련의 일련의 단계들 (명령들)로 인식된다. 그 단계들은 물리적 수량의 물리적 처리를 요구하는 단계들이다. 보통은, 필수적인 것은 아니지만, 이들 수량들은, 저장되고, 전송되고, 결합되고, 비교되고, 다른 방식으로 다뤄질 수 있는 전기적, 자기적, 또는 광학적 신호의 형태를 취한다. 주로 일반적으로 사용되는 이유로 인해, 이들 신호들을 비트, 값, 엘리먼트, 심볼, 부호, 용어, 숫자 등과 같은 것으로 지칭하는 것이 때로는 편리하다. 더욱이, 물리적 수량의 물리적 처리를 필요로 하는 단계들의 소정 배열은, 일반성의 상실 없이, 모듈 또는 코드 장치로 지칭하는 것이 또한 때로는 편리하다.
- [0131] 그러나, 이들 및 유사한 용어 모두는 적절한 물리적 수량과 관련되며, 단지 수량에 부여되는 편리한 라벨들일 뿐이다. 다음의 논의로부터 명백한 바와 같이 특별히 다른 방식으로 언급되지 않는 한, 본 설명의 전체에 걸친, "처리" 또는 "연산" 또는 "계산" 또는 "결정" 또는 "디스플레이" 또는 "결정" 등과 같은 용어를 사용하는 논의는 컴퓨터 시스템 또는 유사한 전자 컴퓨팅 장치의 동작 및 처리를 언급하며, 이것은 컴퓨터 시스템 메모리 또는 레지스터 또는 다른 정보 저장매체, 전송 또는 디스플레이 디바이스 내부의 물리적 (전자적) 수량으로서 표현되는 데이터를 처리하고 변형시키는 것임이 인식된다.
- [0132] 본 발명의 소정 양태들은 알고리즘 형태로 본 명세서에서 설명된 처리 단계들 및 명령들을 포함한다. 본 발명의 처리 단계들 및 명령들은 소프트웨어, 펌웨어 또는 하드웨어로 구현될 수 있는 것이며, 소프트웨어로 구현되는 경우, 다운로드되어 다양한 운영 시스템에 의해 사용되는 상이한 플랫폼들 상에 상주하고 그들로부터 동작될 수 있음을 유의해야 한다.
- [0133] 본 발명은 또한 본 명세서에서 상기 동작을 수행하는 장치에 관한 것이다. 이 장치는 필요한 목적을 위해 특별히 구성될 수도 있고 또는 컴퓨터에 저장된 컴퓨터 프로그램에 의해 선택적으로 활성화되거나 재구성되는 범용 컴퓨터를 포함할 수도 있다. 이러한 컴퓨터 프로그램은 이것으로 제한되는 것은 아니나, 플로피 디스크, 광학 디스크, CD-ROM, 자기-광학 디스크, ROM (read-only memory), RAM (random access memory), EPROM, EEPROM, 자기 또는 광학 카드, ASIC (application specific integrated circuit)을 포함하는 임의 타입의 디스크, 또는 전자 명령을 저장하기에 적합한 임의 타입의 매체, 및 컴퓨터 시스템 버스에 각 결합되는 것과 같은 컴퓨터 판독 가능한 저장 매체에 저장될 수도 있다. 또한, 본 상세한 설명에서 언급된 컴퓨터는 단일 프로세서를 포함할 수도 있고 증가된 연산 능력을 위해 다중 프로세서 설계를 사용하는 아키텍처일 수도 있다.
- [0134] 본 명세서에서 제안된 알고리즘들 및 디스플레이들은 어떤 특정 컴퓨터 또는 다른 장치와 본래 관련되는 것은 아니다. 다양한 범용 시스템들이 본 명세서의 교시에 따른 프로그램과 함께 사용될 수도 있으며, 또는 요구되는 방법 단계들을 수행하기 위해 보다 특별한 장치들을 구성하는 것이 편리할 수도 있다. 다양한 이들 시스템들을 위해 요구되는 구조는 아래의 설명으로부터 나타날 것이다. 또한, 본 발명은 어떠한 특정 프로그래밍 언어를 참고하여 설명된 것이 아니다. 다양한 프로그래밍 언어가 본 명세서에 설명된 바와 같은 본 발명의 교시를 구현하기 위해 사용될 수 있으며, 이하 특정 언어를 언급하는 것은 본 발명의 가능케하는 것의 개시 및

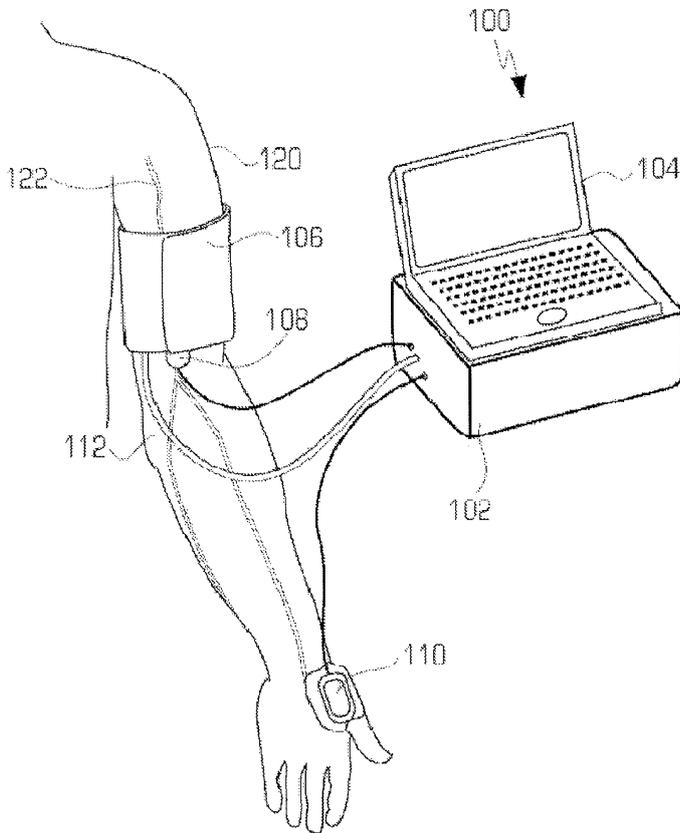
최선 모드를 위해 제공된 것임이 인식될 것이다.

[0135] 본원에 제시된 임의의 수치 값들 또는 범위들은 "약" 또는 "대략" 등의 용어가 선행될 때 +100 % 내지 -50 %의 범위를 포함한다.

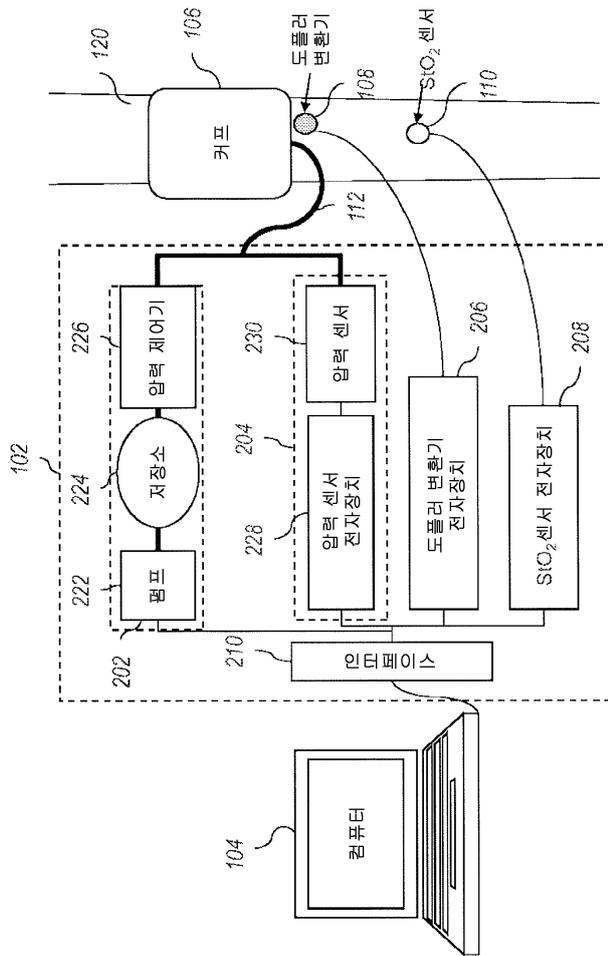
[0136] 본 명세서에서는 본 발명의 특정 실시형태 및 응용을 예시하고 설명하였지만, 본 발명이 본 명세서에 개시된 엄밀한 구성 및 컴포넌트들로 한정되는 것은 아니며, 첨부된 특허청구범위에서 규정된 본 발명의 사상 및 범주를 벗어나지 않고서 본 발명의 방법 및 장치의 배열, 동작 및 세부사항에 있어서 다양한 수정, 변경 및 변형이 있을 수 있음이 이해될 것이다.

도면

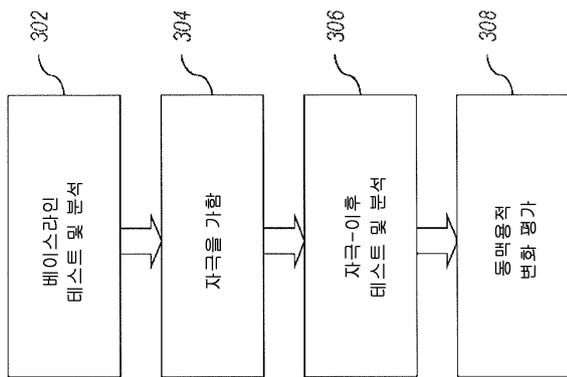
도면1



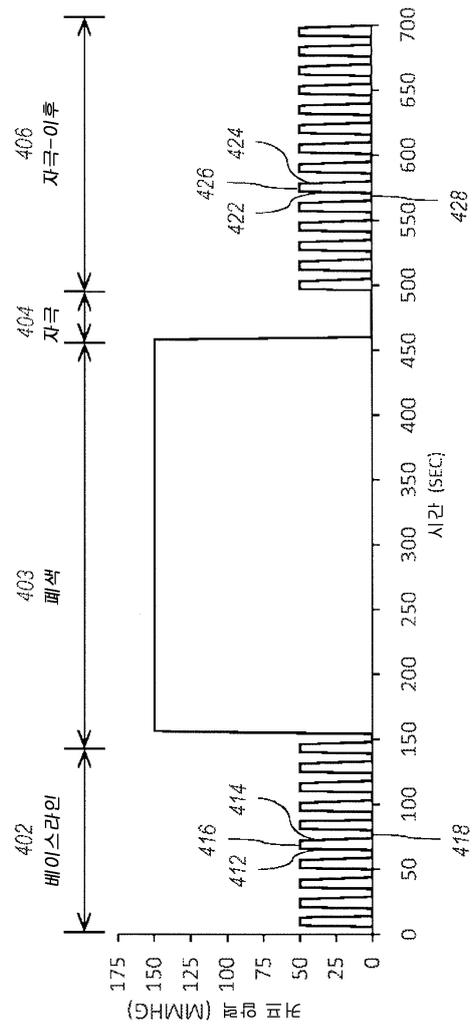
도면2



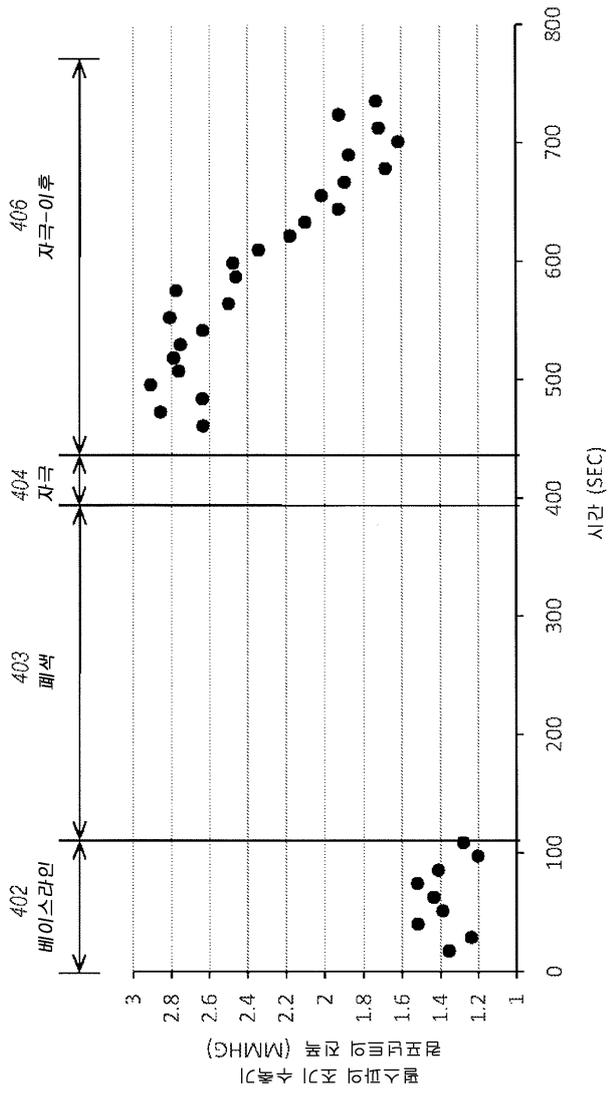
도면3



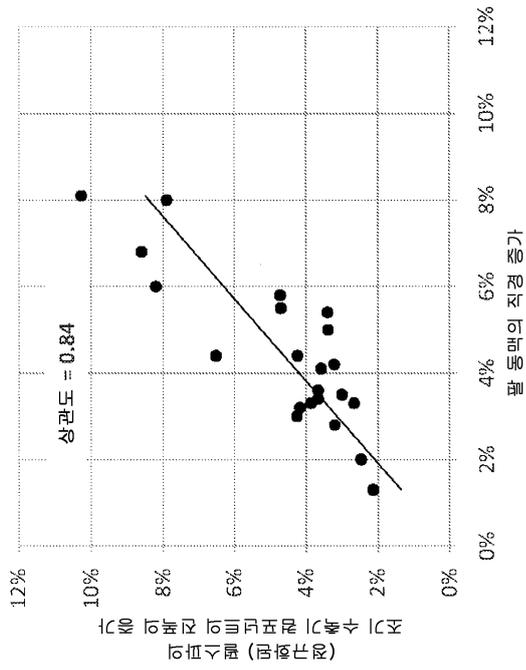
도면4



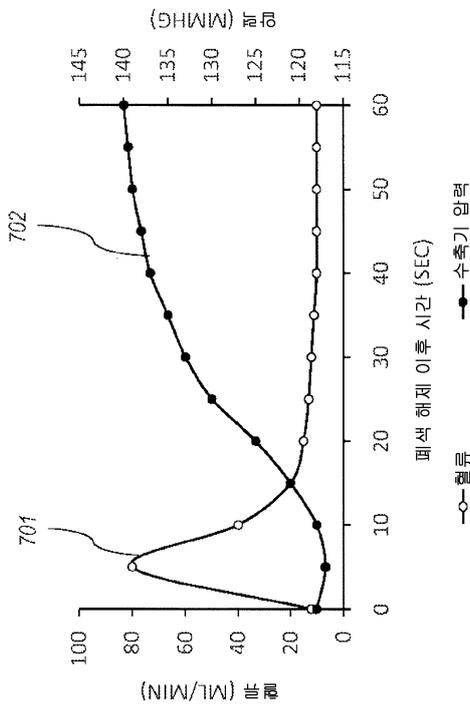
도면5



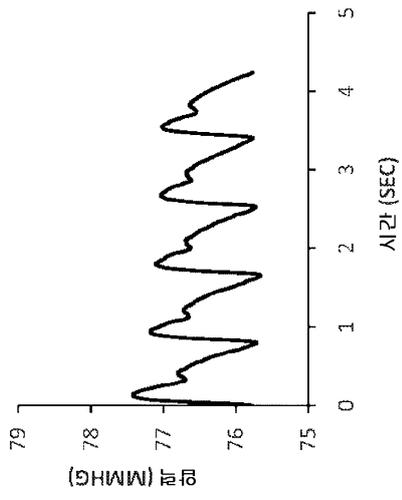
도면6



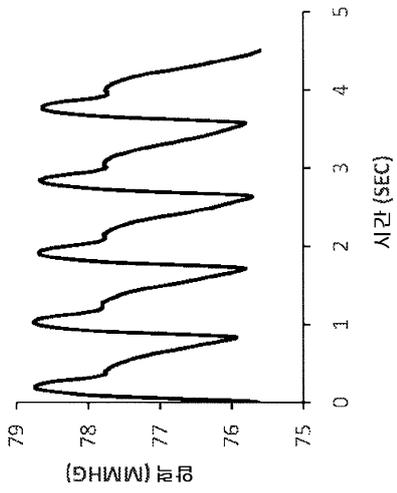
도면7



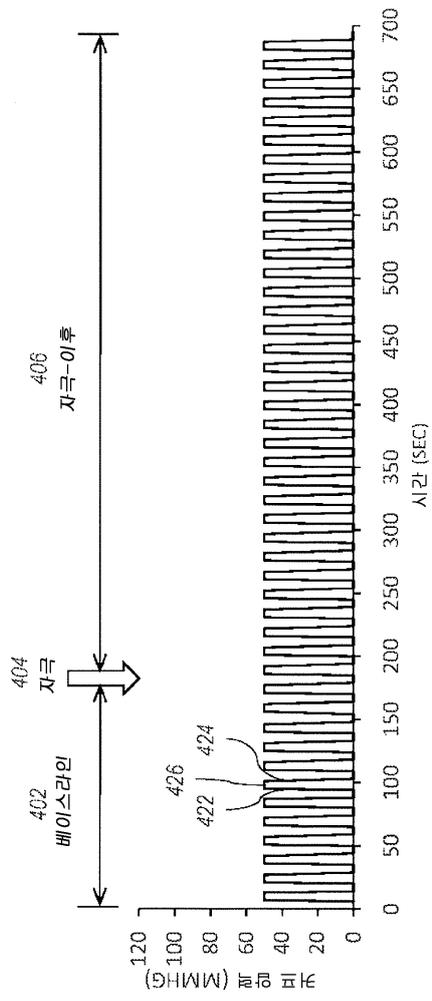
도면8a



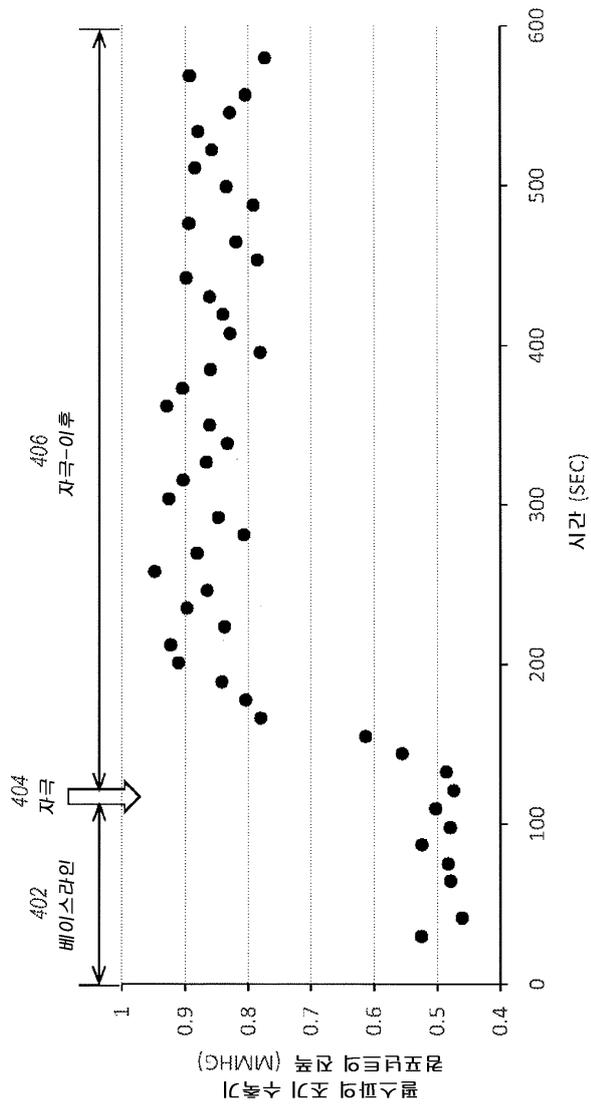
도면8b



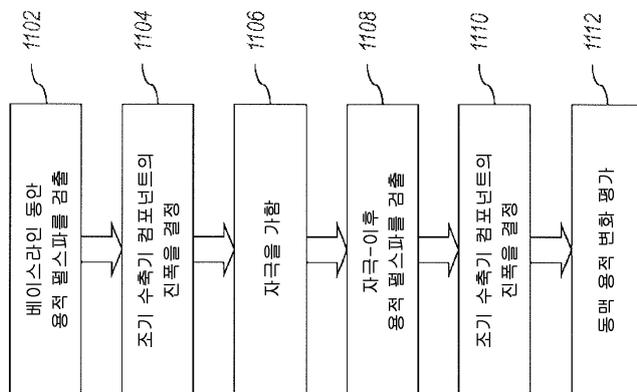
도면9



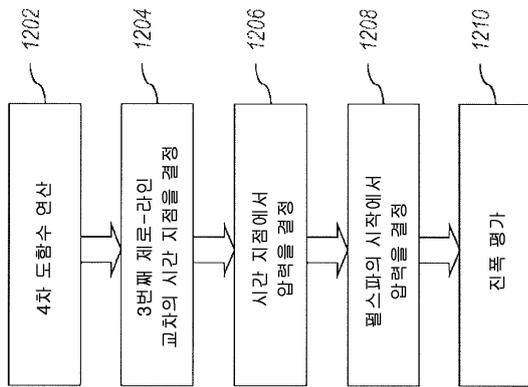
도면10



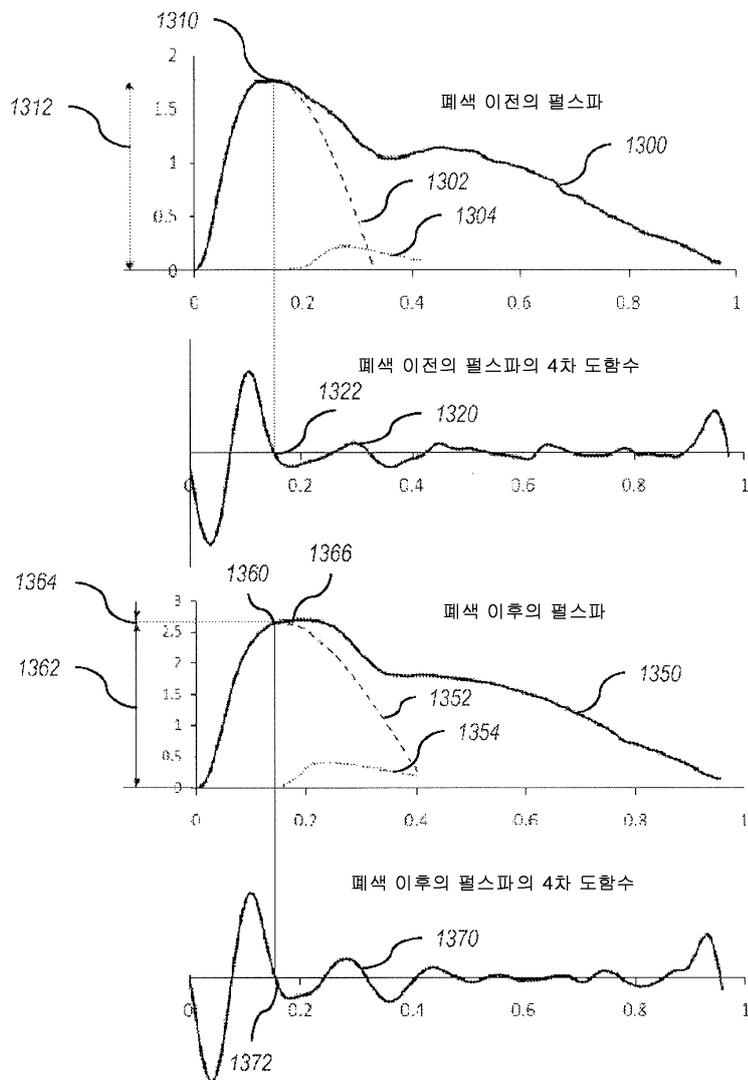
도면11



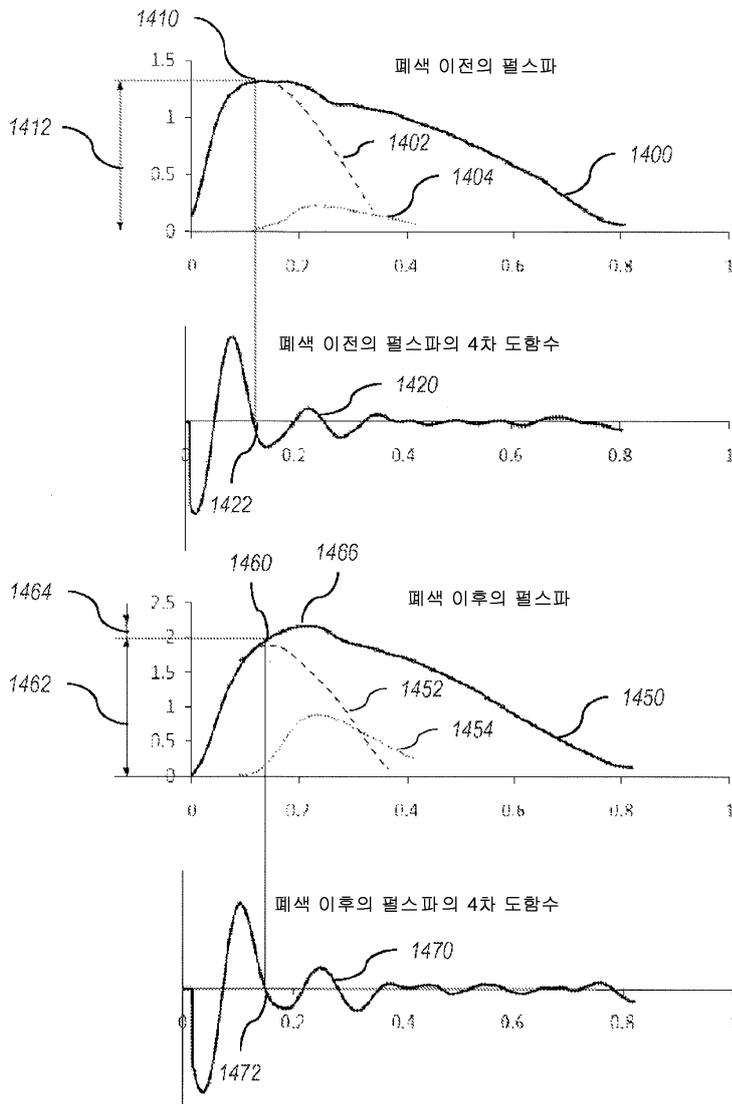
도면12



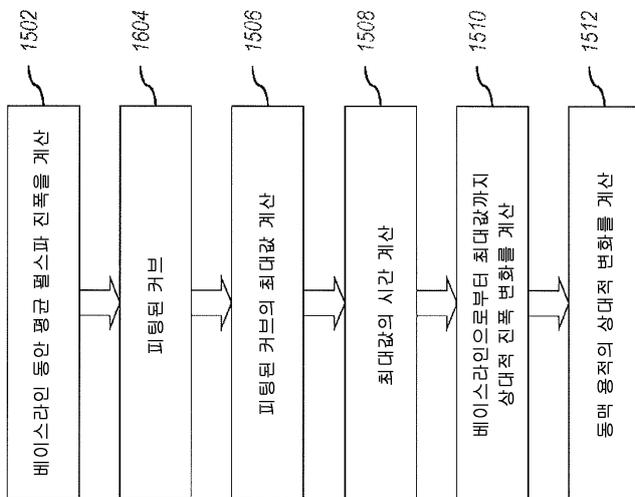
도면13



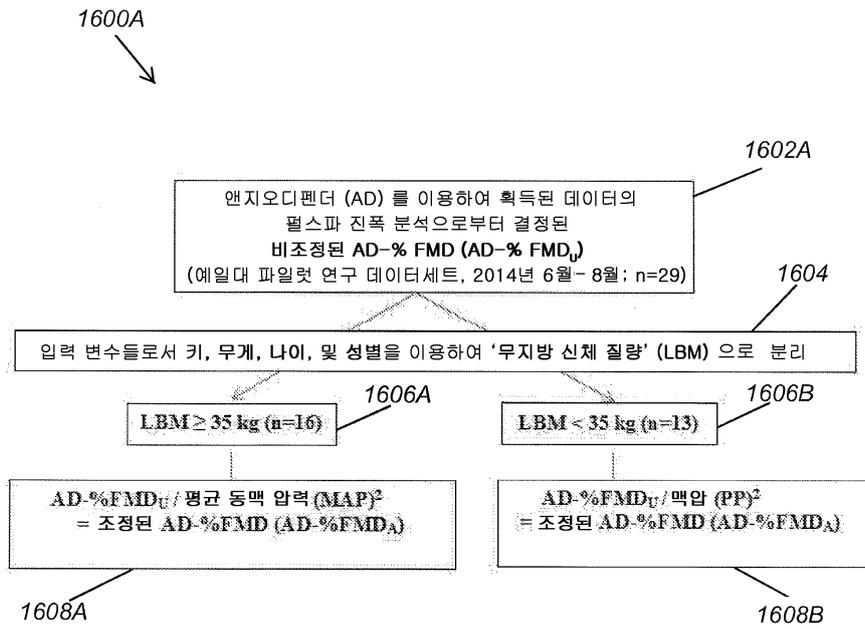
도면14



도면15



도면16a



도면16b

