

申請日期	P1. 4. 1
案 號	P11066P2
類 別	A61B5/00

A4  
C4

524670

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新 型 名 稱	中 文	非侵入性自律神經系統監測儀器系統及其用途
	英 文	NON-INVASIVE APPARATUS SYSTEM FOR MONITORING AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM AND USES THEREOF
二、發明 創 作 人	姓 名	1.孫德銓 DEHCHUAN SUN 2.郭博昭 TERRY B. J. KUO
	國 籍	均中華民國 R.O.C.
住、居所	姓 名	1. 新竹縣竹東鎮中興路四段195號 195 SEC. 4, CHUNG HSING RD. CHUTUNG, HSINCHU, TAIWAN, R.O.C.
	國 籍	2. 花蓮市中央路三段701號慈濟大學神經科學研究所 TZUCI UNIVERSITY INSTITUTE OF NEUROSCIENCE 701, SECTION 3, CHUNG YAN ROAD HUALIEN, TAIWAN
三、申請人	姓 名 (名 稱)	1.財團法人工業技術研究院 INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE 2.郭博昭 TERRY B. J. KUO
	國 籍	均中華民國 R.O.C.
住、居所 (事務所)	姓 名	1. 新竹縣竹東鎮中興路四段195號 195 SEC. 4, CHUNG HSING RD. CHUTUNG, HSINCHU, TAIWAN, R.O.C.
	國 籍	2. 花蓮市中央路三段701號慈濟大學神經科學研究所 TZUCI UNIVERSITY INSTITUTE OF NEUROSCIENCE 701, SECTION 3, CHUNG YAN ROAD HUALIEN, TAIWAN
代 表 人 姓 名	姓 名	1.翁政義 CHENGYI WENG
	代 表 人 姓 名	

O:\PD\PD0048.DOC\LUI

裝 訂 線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

本案在向中華民國提出申請前未曾向其他國家提出申請專利。

有關微生物已寄存於：

寄存日期：

，寄存號碼：

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 1 )

### 發明範圍

本發明係有關利用非侵入性監測自律神經系統之非侵入性儀器系統，及使用該系統於監測因藥物引發自律神經系統功能改變副作用或自律神經系統老化程度及其治療追蹤之方法。

### 發明背景

由於世界人口已有逐漸老年化的趨勢，伴隨著罹患老年慢性病之人口逐漸增加，世界各藥廠相繼推出治療老年慢性病之新藥，以改善其生活品質。然而不少已上市或即將上市的藥物，除了其所欲之藥物活性外，亦伴隨著產生多種副作用，其中包括對自律神經(交感與副交感神經)功能之影響，由於自律神經掌控人體多項自覺或不自覺之重要活動，例如：心跳、血壓、血糖、睡眠、流汗、腸胃蠕動及支氣管縮張。故藥物若對自律神經具有不良之影響，將造成嚴重疾病(如高血壓或心律不整)或生活不正常(如失眠或體溫調節不順)，反而影響病患之身心健康。此種病例在臨床文獻及市場報導上經常出現，例如2001年8月25日，美國Associated Press報導英國藥廠 Glaxo Smith Kline PLC 所銷售的憂鬱症治療藥物 Paxil 因造成痙攣，夜晚盜汗，及自殺念頭等自律及中樞神經系統之副作用，而遭到美國一群病人的控告。雖然藥廠及醫生對自律神經之副作用有所認知，醫療界目前對於藥物引起之自律神經副作用之改良並無良策，亦苦於沒有直接量測之方法與技術。

目前，世界各藥廠於新藥開發期間，係利用動物實驗評估新藥之神經毒性，通常只有低毒性的藥物才會進入人體

## 五、發明說明 ( 2 )

實驗階段。而在人體臨床實驗期間，醫生僅能以口頭或問卷之方式，調查該藥物是否會影響到自律神經之正常功能，例如：失眠、臉紅、心悸或眩暈等現象，再配合血壓及心跳之量測，判斷該病患在自律神經方面之反應。然而此種評估，仍有其極限，許多發生急性或慢性藥物副作用之案例，係因病人同時服用多種藥物，藥物-藥物間之交互作用而引發或擴大副作用。由於臨床測試期間，不可能對所有藥物之合併使用進行試驗，因此副作用之問題仍層出不窮。

另根據臨床經驗，急性且具嚴重性之副作用案例僅佔服藥病人之極少數(通常低於0.1%)。因此未達一千人之人體臨床試驗，在統計上將不會出現急性嚴重之自律神經副作用病例；即使一萬人(很少藥廠會使用如此大規模人體試驗)之人體試驗，也僅會出現十個左右之嚴重病例。基於此種低於1%出現率之特殊病例，一般臨床試驗報告均以”原因未明”為理由，而剔除於正常分析討論之範圍，而未因此而放棄該藥上市的機會。然而當新藥上市時，服用病人動輒超過百萬人，急性副作用之病例突然增加(超過百人以上)，造成衛生主管機關、藥廠及醫生之恐慌，甚至停止銷售。美國大藥廠 American Home Product最近停止銷售之減肥藥-朋芬(Fen-Phen)，其於1996年經美國食品藥物管理局(FDA)核准上市，經全球超過六百萬人使用，然因該藥嚴重破壞心臟及神經系統，於1997年遭禁賣，該公司亦已賠償一名美國婦女美金兩千七百萬，而後續之集體訴訟預估賠償金額將超過十億美金，可見藥物副作用不僅造成藥廠

## 五、發明說明 ( 3 )

銷售利潤損失，而且還得負擔龐大之法律賠償費用。

另，以口頭或問卷方式追蹤藥物之影響，因調查不夠頻繁(通常利用門診時為之)，所以對於急性副作用無法防止，而且病人在主觀上對自律神經功能(例如夜晚是否盜汗、是否曾心律加速、是否眩暈等)之表現常有不正確之認知或記憶(尤其是年紀較大之病人)，因此常造成副作用案例之發生。

此外，隨著人口老年化，各種防止人體衰老的藥物或治療方法也逐漸普遍，某些醫師們更認為老化過程可以加以減緩，甚至已老化的生理組織可藉治療再活化。通常抗老化醫師會先要求病人作一系列的診斷，以估計其老化程度，例如病人血液中的生長荷爾蒙及性荷爾蒙之含量，若其比同年齡層正常人為低，則表示其“生理年齡”比“歲數年齡”高。醫生們也利用其他物理方式來檢測其生理機能，例如病人平躺一段時間後突然站立，觀察病人是否有眩暈或站立不穩之現象；或醫生手持一張小紙(或鈔票)，突然放開，觀察病人等候在下端的手指能否迅速抓住小紙等試驗。由於眩暈現象與人體自律神經調節血壓突然變化的功能有關，而抓小紙試驗則與人體腦部機能、神經傳遞及肌肉收縮有關。然而，這些及其他物理性測試僅能作定性評估，無法數量化。抗老化醫生常利用藥物(如荷爾蒙)、物理治療、加強運動或補充營養等方法，協助病人延緩老化，甚至回復青春，然而這些治療過程中，急需一個簡易且量化的量測方法，以追蹤療效。至於在抗老化診斷及治療方面之應用，目前文獻上並未發現有類似利用心律

## 五、發明說明 ( 4 )

變異作為老化指標之方法或儀器系統。

因此，醫學界極需一個非侵入性、操作簡便，且能監測其自律神經功能及數量化老化生理狀態之方法與儀器系統，以避免嚴重之副作用或協助抗老化醫師之病情診斷及進展追蹤。

近年來，Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (Heart Rate Variability : Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use ; Circulation 93 : 1043-1065 ; 1996) 及 Malliani 等人 ( Cardiovascular Neural Regulation Explored in the Frequency Domain ; Circulation 84 : 482-492 ; 1991) 發現心率變異性 (Heart Rate Variability) 除了受呼吸波動之影響外，還反應了自律神經之功能。所謂心率變異性係指心臟跳動的速率 (即心率)，除了靜態恆定維持在每分鐘 60-90 次外，其中還隱藏了一些規則或不規則的波動。由於這些波動的幅度太小，過去傳統的分析方式無發進行精確之分析。直到電腦及頻譜分析的技術提升後，Akselrod 等人 (Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation : A Quantitative Probe of Beat-to-Beat Cardiovascular Control ; Science ; 213 : 220-222 ; 1981 及 Spectral Analysis of Fluctuations in Cardiovascular Parameters : A Quantitative Tool for the Investigation of Autonomic Control ; Trends in Pharmacological Science ; 9 : 6-9 ; 1988) 及 Kuo 等人 (Continuous, On-line, Real-time Spectral Analysis of Arterial Blood Pressure Using a Personal Computer ; American Journal of Physiology ; 264 : H2208-H2213 ; 1993) 方藉

## 五、發明說明 ( 5 )

由頻譜分析的協助，發現心率變異性中微小的波動可區分為兩群，一般稱為高頻(High Frequency, HF)和低頻(Low Frequency, LF)變異性，並進一步將低頻變異性細分為極低頻和低頻變異性。De Boer等人(Hemodynamic Fluctuations and Baroreflex Sensitivity in Humans: A Beat-to-Beat Model.; American Journal of Physiology; 253: H680-H689; 1987)經由動物及人體實驗，證實心率變異性中之變異度(Variance)，總頻譜功率(Total Power, TP)或高頻變異性(HP)代表副交感神經功能，而低頻變異性與高頻變異性之比值(LF/HF)或低頻變異性之比例(LF%)則反應了交感神經活性。

量測心率及其變異性的方法很多，最常見的有兩種，一種是量測病患的動脈血壓訊號，此種量測可以是侵入式(壓力感應器植入人體內部之動脈)，也可以是非侵入式(壓力感應器置於動脈附近之皮膚表面)，另一種則是利用電極片貼於患者胸前，量測其心電訊號，再換算為心率，將量得血壓或心電波動中之峰-峰間距或谷-谷間距加以倒數換算即可得到心率(Heart Rate, HR)，而心率隨時間所產生之微小波動，可利用傅立葉轉換法(Fourier Transform)轉換成頻譜，並依定義分出高頻、低頻及極低頻變異性，再由2D頻譜圖(Power Spectrum Density-Frequency)在其相對應之頻率範圍內積分獲得每一變異性之功率(power)。Yang等人(Continuous, On-line, Real-Time Spectral Analysis of SAP Signals During Cardiopulmonary Bypass; American Journal of Physiology; 268: H2329-H2335; 1995)將人類頻率範圍定義為：高頻(0.15-0.40Hz)、低頻(0.04-0.15Hz)及極低頻(0.003-

## 五、發明說明 ( 6 )

0.04Hz)。

中華民國公告號第363404號專利亦揭示利用心率變異分析心電轉換器(內含電極片)，量測病人心臟收縮時所發出之電位訊號，再以傅立葉轉換法(Fourier Transform)及頻譜分析計算出心律變異性，然而該發明之目的在於提供一種新型的心率變異分析心電轉換器，且其特徵在於新型軟硬體之設計及儀器系統。

前述先前技藝中皆未曾揭示或建議本發明監測藥物引發自律神經系統副作用，以及測量“生理年齡”之用途。

本發明之目的係提供一種可以隨時監測自律神經副作用之發生，並於初期即發現而提出預警，以避免嚴重性副作用之儀器系統及方法；並可藉由自律神經活性之監測，進而追蹤自律神經系統老化之問題。

### 發明概要

本發明係提供一種非侵入式之儀器系統，其可用於監測因藥物引發之自律神經副作用，冀能防止急性或慢性腦神經副作用；並可用於測量以自律神經活性為基礎之“生理年齡”，以監控神經系統之老化。

### 圖式簡要說明

圖1係顯示本發明較佳實施態樣之示意圖。

圖2係顯示大鼠經氫壓胍處理後，其心律變異性參數值之變化。

圖3係顯示大鼠經育享賓寧處理後，其心律變異性參數值之變化。

圖4係顯示病人服用降血壓藥物前後，其心律變異性參數



## 五、發明說明 ( 7 )

值之變化。

圖5係顯示對照組與實驗組之變異度，及其與年齡間之關係。

圖6係顯示對照組與實驗組之高頻變異性，及其與年齡間之關係。

圖7係顯示對照組與實驗組之低頻變異性，及其與年齡間之關係。

圖8係顯示對照組與實驗組之極低頻變異性，及其與年齡間之關係。

### 本發明之詳細說明

本發明係有關利用非侵入性技術測量自律神經系統之儀器系統，其包括(a)量測動脈血壓脈波或心臟電位訊號之感應器，並產生代表血壓脈波或心臟電位之電波；及(b)接受來自(a)之電波之分析器，其可依傅立葉轉損法或快速傅立葉轉換法，以及頻譜分析並計算出該電波中之心率變異參數值。

自律神經系統包括交感神經系統及副交感神經系統，其中交感神經系統負責調節血壓上升，心率加快，血管收縮，瞳孔放大，排汗增加，血糖增加，皮膚收縮，降低腸胃蠕動，及新陳代謝加快等功能；而副交感神經系統係負責調節血壓下降，心率減慢，血管擴充，瞳孔縮小，支氣管收縮，血糖降低，增加腸胃蠕動，及新陳代謝減慢等功能。若自律神經系統因藥物之影響或因神經系統老化而發生功能改變，則將出現包括高(低)血壓、心律不整、失眠、體溫調節不良、臉紅、暈眩、嘔吐或盜汗等症狀。

## 五、發明說明 ( 8 )

根據本發明，其中之感應器可為，但不限定為壓力感應器或電極片。該壓力感應器可為任何習知用於量測血壓脈波之感應器，例如：利用一個壓電片 (Pressure Sensor) 或一個拉力測量儀 (Strain Guage)。該感應器可置於病人動脈附近之皮膚表面，例如：頭部、頸部、手指、手腕、手臂及股部，或肩膀，大腿，小腿，腳部等部位，其中較佳為配帶於手腕並量測手橈動脈之血壓脈波之裝置。而該電極片 (一個或多個) 可置於受測者心臟附近之皮膚表面量測心臟電位脈波。

根據本發明，其中之分析器為可利用任何習知方法 (例如 De Boer 等人 (1987)、Yang 等人 (1995) 及中華民國公告號第 363404 號專利) 將感應器所測得血壓脈波或心臟電位脈波，以傅立葉轉換法或快速傅立葉轉換法轉換成頻譜，再利用頻譜分析法計算其中心率變異性參數值。

根據本發明，其中該心律變異性參數值包括下表一所定義之各參數值：

表一

參數	單位	定義	與自律神經關聯性
心率週期 (Heart Rate Period)	ms	在心電圖 ECG 中，QRS 複合體之 R 波峰與 R 波峰，或血壓脈波中之波峰與波峰之時間距離。	心率週期增加，表示心率降低及副交感神經活性增強。
變異度	ms <sup>2</sup>	在測試時間內，R-	代表副交感神經

## 五、發明說明 ( 9 )

(Variance)		R間距及血壓脈波之波峰-波峰間距諸數值之統計變異數(Variance)。	功能及活性。
總頻譜功率 (Total Power, TP)	$ms^2$	在所有量測頻譜範圍內之總功率；由頻譜功率密度(Power spectrum density)-頻率(Frequency)圖中，對所有頻譜範圍積分而得。	代表副交感神經功能及活性。
極低頻變異性 (Very Low Frequency, VLF)	$ms^2$	在VLF頻譜範圍(一般界定為約0.003~0.04 Hz)內之功率(Power)。	—
低頻變異性 (Low Frequency, LF)	$ms^2$	在LF頻率範圍(一般界定為約0.04~0.15 Hz)內之功率(Power)。	代表交感與副交感神經功能與活性之統合指標。
高頻變異性 (High Frequency, HF)	$ms^2$	在HF頻率範圍(一般界定為約0.15~0.4Hz)內之功率(Power)。	代表副交感神經功能及活性。
低頻變異性/	比例	LF( $ms^2$ )/HF( $ms^2$ )	代表交感神經功

## 五、發明說明 ( 10 )

高頻變異性 (LF/ HF)			能及活性。
低頻變異性百分比(LF%)	%	$LF/(TP-VLF)*100$	代表交感神經功能及活性。
高頻變異性百分比(HF%)	%	$HF/(TP-VLF)*100$	—

根據本發明，其中該分析器可為，但不限定為一般小型電腦或示波器，而內含軟硬體元件，其可將傳自感應器之血壓脈波或心電訊號加以接收、儲存、分析及顯示。

根據本發明，其中該分析器進一步包含一顯示器，其可顯示紀錄於分析器中之分析數據及結果。該顯示板可為，但不限定為液晶顯示器 LCD，示波器，數位顯示板 LED(Light-emitting diode)，電腦顯示器 CRT(cathode-ray tube) 或印表機。

根據本發明，其中該分析器進一步包括可將量測及分析所得結果之訊息傳輸至醫院或醫生端之裝置，且該裝置進一步包括可接收由醫院或醫生端所傳輸之訊息。該訊息傳輸裝置可藉由有線或無線之方式傳輸訊息，其可為電話、網路衛星及無線通訊等傳輸方式。

根據本發明，若有需要時，該分析器可具有發出警告之訊號之警告裝置。該警告訊號可為聲音或視覺之訊號。該警告裝置可根據分析器所分析之結果或醫院或醫生所傳輸之訊息發出警告訊號。該警告裝置可為，但不限定為聲音、顯示器上之文字或圖形或閃爍燈等。

本發明另提供一種用於監測因藥物引發自律神經系統功

## 五、發明說明 ( 11 )

能改變為副作用之方法，其包括於藥物服用之前後分別利用本發明儀器系統偵測並計算出心律變異性參數值；若藥物服用前後，其中該任一或某些心律變異性參數值之變化量低於某一預定數值，表示該藥物並未引發自律神經系統副作用；若其中該任一或某些心律變異性參數值之變化量介於某兩預定數值之間，表示藥物已引發相當程度之自律神經系統功能改變；若其中該任一或某些心律變異性參數值之變化量高於某預定值，表示藥物已引發嚴重之自律神經系統功能改變。

根據本發明較佳之態樣，經由下示步驟可有效監測並防止藥物引發病患自律神經功能副作用之發生：

- (I) 定期量測病患服藥前及服藥期間之心率變異性參數值，其中之定期量測可為每天、每星期或其他特定期間；
- (II) 依據步驟(I)中所得數據，算出服用藥物後所引起之自律神經系統之功能改變，此改變包括服藥前後心率變異性中之高頻、低頻及極低頻變異性之變化；及
- (III) 將步驟(II)中所測得之數據變化依臨床實驗結果定義為三種範圍：
  - (a) 低於某特定數值表示該藥物呈現正常作用；
  - (b) 介於某兩數值之間表示該藥物已引起自律神經功能改變，應嚴密監控，並對病患及/或醫生發出預警；及
  - (c) 高於某數值表示該藥物所引起自律神經功能之

## 五、發明說明 ( 12 )

改變已嚴重影響患者健康，應立刻停止用藥。

根據本發明另一較佳之態樣，其中該方法及儀器系統係為供居家使用者，病患可每天以連續之方式偵測，所得數據可透過分析器中之訊息傳輸裝置傳至醫生處，以使醫生瞭解病患之狀況，並可進一步作適當之處置。例如圖1中之腕式血壓脈波量測器係利用壓力感應器將病患橈動脈之血壓脈波轉換成電波，該電波訊號經放大、過濾及類比-數位轉換後，傳至床邊記錄分析器，該分析器含一小型電腦，負責記錄血壓脈波及分析心率變異性，並將資料顯現於分析器之顯示器及傳輸至醫院或診所端之病人資訊伺服器及終端機，該伺服器及終端機負責病患端傳來資訊之記錄，分析比對及回傳醫生之指示至病患端之床邊記錄分析器。

本發明進一步提供一種用於監測自律神經系統老化程度及其治療追蹤之方法，其包括利用本發明之儀器系統偵測並計算出心律變異性參數值，並將該參數值與同性別及同年齡正常人之參數值作比較，以判定自律神經系統老化之程度及其治療追蹤之成果。

根據本發明較佳之態樣，可利用下示步驟判定自律神經系統老化之程度及其治療追蹤之成果：

- (I) 選擇一群身心健康，男女數目各具統計性意義，但年齡呈現分佈之受測者，利用本發明之儀器系統計算出每位受測者之心律變異性參數值；
- (II) 將步驟(I)中之心律變異性參數值依性別分成兩組，每組受測者之參數值對年齡作圖，並將這些圖依統

## 五、發明說明 ( 13 )

計曲線平滑步驟 (Curve Smoothing)，分別定義出平均心率變異參數-年齡關係曲線及曲線上各年齡點之標準偏差；

(III) 將接受診斷之病人依步驟(I)中所述方法測得其心律變異性之參數值，並依該病人之性別及年齡，在步驟(II)中所述之關係曲線中，取得相對應於正常人之平均參數值之平均值及標準偏差，若病人之任一心律變異性參數值與相對於正常人者差異大於一個標準偏差或其他特定值時，則該病人被判定為不正常，反之則判定為正常；或

(IV) 將接受抗老化治療之病人依步驟(I)中所述方法定期測量其心律變異性參數值，並將此參數值依步驟(III)所述之方法，與正常人作比較，若其間之差異隨治療時間縮小，則判定治療有效，反之則無效；視需要，治療期間所得結果也可與病患本身未治療前者作比較，以作為判斷病患病情是否穩定、改善或惡化。

下述實施態樣僅係用於例示本發明，而非限定本發明。

實例 1：藥物改變自律神經系統功能之監測

將成熟雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (體重 250-350 公克) 先以巴比妥鈉 (pentobarbital sodium) (50 毫克 / 公斤) 利用腹腔注射進行麻醉誘導，再持續滴注巴比妥鈉 (15 毫克 / 公斤 / 小時) 進行全身麻醉。於雙側股靜脈施予插管手術，一者用於持續滴注麻醉劑，另一者用於投遞實驗藥劑。施行氣管插管並接上呼吸器 (Havard 683) 施行人工呼吸，且以哌嗪雙酯

## 五、發明說明 ( 14 )

(pancuronium) 將動物全身骨骼肌麻痺。為記錄體動脈壓，在大鼠右側股動脈進行插管，以預先充填肝素化生理食鹽水 (heparinized saline) (200單位/毫升) 之針筒，連接 PE-50 導管至右側股動脈，利用管內之壓力感應器 (1290C, Hewlett-Packard) 記錄體動脈壓並算得心跳速率。所記錄之動脈壓，經壓力轉換器 (Statham, P23ID, 頻率反應範圍: DC 至 200 Hz) 轉換，由前置放大器 (Gould, G-13-4615-52) 放大並濾波 (DC 至 100 Hz)。另以第二導程心電記錄方式，記錄心電訊號。由前置放大器 (Gould G-20-4615-58) 將訊號放大並濾波 (3-300 Hz)，同時與動脈壓訊號一起由另一臺分析電腦之 12 bit 類比-數位轉換器，以每頻道每秒 256 點進行擷取。所用電腦為 IBM-PC 相容機型，其中含有 Intel 80486 微處理器及 4 MB 的記憶體。心率訊號 (數位化的血壓訊號或心電訊號) 以線上、即時及連續的方式進行快速傅立爾轉換頻譜分析，並利用積分的方式來定量每一個特定頻率區間的功率。以頻譜分析之高頻 (頻率範圍 0.5 至 2.4 Hz) 做為副交感神經活性的指標，低頻 % ( $=100 \times \text{低頻} / (\text{高頻} + \text{低頻})$ ) 作為交感神經活性的指標 (其中低頻頻率範圍為 0.01 至 0.5 Hz)，並計算平均心率週期和心率變異度作為參考資料。

受測之老鼠先分成三組，每組動物為 4 至 6 隻，其中一組以靜脈注射之方式投予之育享賓寧 (yohimbine) (1 毫克/公斤)，其係為中樞神經系統  $\alpha_2$  受器之阻斷劑，可興奮交感神經活性，並抑制副交感神經活性；另一組則投予氯壓胍 (guanabenz) (100 微克/公斤)，其係為中樞神經系統  $\alpha_2$  受器之致效劑，可抑制交感神經活性，並興奮副交感神經活



## 五、發明說明 ( 15 )

性；而投予同體積之生理食鹽水者為實驗控制組。

於投遞藥劑前，先測量其基礎血壓、平均心率週期及頻譜分析等訊號約10分鐘，再進行靜脈注射投藥，記錄藥物作用30分鐘。圖2顯示氣壓脈可增加心率週期、心率總變異量和高頻，並明顯抑制低頻%，並增加高頻，因氣壓脈會降低交感神經作用，並興奮副交感神經活性，故低頻%可作為交感神經活性之指標，而高頻可為副交感神經活性之指標。於另一組實驗中(圖3)，育享賓寧則相反地明顯增加低頻%，而降低心率週期及高頻，因育享賓寧會增加交感神經作用，並抑制副交感神經活性，故低頻%可作為交感神經活性之指標，而高頻可作為副交感神經活性之指標再度獲得支持。

### 實例2：藥物改變自律神經系統功能之監測

本範例以人體實驗的方法，證實病人服用藥物所引起之自律神經系統功能改變，可經由本發明之非侵入式儀器系統加以監測。4位腦出血併發高血壓患者(2位女性與2位男性)，年齡 $77.3 \pm 8.8$ (平均 $\pm$ 標準差)歲，參與這項研究。實驗分為以下兩組：(1)對照組及(2)降壓東(Labetalol)組(實驗組)。每位病人給予藥物前5分鐘為控制組，之後由醫師給予降壓東(12.5毫克)，待藥物注射後5分鐘後則為降壓東組。降壓東為一降血壓藥，其藥物分類為一種 $\alpha$ 及 $\beta$ 合併之腎上腺素能拮抗劑(交感神經荷爾蒙腎上腺素阻斷劑)。心電訊號ECG之處理及分析方法與實例1類似，但頻率範圍之界定則以人體為基礎；藉由積分的方式定量功率密度頻譜中各頻帶之功率，包括變異度，低頻功率(0.04-

## 五、發明說明 ( 16 )

0.15 Hz)、高頻功率(0.15-0.4 Hz)。同時求出低頻/高頻功率比值(LF/HF ratio)與低頻功率比例(LF%)等量化參數。其中變異度、LF、HF和LF/HF指標並經由對數轉換(logarithmic transform)以更正其分布之偏移。所有數據以平均值±標準差(mean±SD)表示,並以配對t-檢驗(paired t-test)判斷實驗組與對照組之差異,設 $P < 0.05$ 表示具有統計意義。實驗結果(圖4)發現心率週期隨著降壓東之給予而增加(即心率下降; $P < 0.05$ ),而LF%與LF/HF(為心臟交感神經活性之指標)隨著降壓東之給予而減少( $P < 0.05$ )。變異度和HF之反應不確定( $P > 0.05$ )。以上實驗結果證實病人服用藥物所引起之自律神經系統功能改變,可經由本發明之非侵入式儀器系統加以監測。

### 實例3:自律神經系統老化之監測

本範例以人體實驗的方法,證實心律變異性能成為人體自律神經功能老化的指標,並依此作為診斷及治療老化之依據。本實驗分為控制組(男性及女性健康志願者各四十人)及老化診斷組(男女志願者各一人)。控制組志願者排除任何具有高低血壓及心臟疾病者,老化診斷組男志願者(50歲)在實驗前曾口述常有眩暈現象,而女志願者(60歲)則具有較同年齡人士較高之活力。受測者在測試前平躺十分鐘後以心電圖機記錄其心電圖(ECG),歷時五分鐘,心電訊號利用8-bit類比至數交位轉換器量測,採樣速度為256Hz,電腦分析器首先依心電圖QRS複合體標準鑑定步驟偵測出所有波峰,及平均心率週期間距,並採用快速傅立葉轉換法作頻譜分析,其中高頻定義為0.15至0.40 Hz,低頻為0.04至

## 五、發明說明 ( 17 )

0.15 Hz；而極低頻為0.003至0.04 Hz。分析程式首先依原始平均心率週期間距數據點加以過濾後，算出各成份相對應之頻譜功率密度(Power Spectral Density)，再依頻率範圍積分得到各成份之功率(Power；(ms)<sup>2</sup>)，而對整個頻率範圍加以積分得到變異度。在控制組中，受測者依年齡細分為40至44、50至54、55至59及60至64歲等共4個小組，每個小組算出各心率變異參數之平均值及標準差(兩者均取自然對數(Ln))，而老化診斷組(男性(50歲)及女性(60歲)各一人)之心率變異性各參數與控制組相對應之參數曲線加以比較，其結果如圖5至圖8所示。實驗結果顯示，控制組(正常受測者)之變異度、高頻、低頻及極低頻變異性均隨年齡而下降，故各心率變異參數均與年齡具高度之關連性。此外，老化診斷組中之男性受測者(50歲)，其各心率變異性參數值(變異度、高頻、低頻及極低頻變異性)均低於50歲男性正常人曲線之相對應值，顯示其生理年齡較歲數年齡為高；相反地，診斷組中之女性受測者(60歲)，其各心率變異性參數值均高於60歲女性正常人曲線之相對應值，顯示其生理年齡較歲數年齡為低。此外，從圖5至圖8中可知男女性別在老化現象上確有變異，因此，診斷及治療追蹤時應將不同性別分開作比較。

四、中文發明摘要（發明之名稱：非侵入性自律神經系統監測儀器系統及其用途）

本發明係有關用於監測自律神經系統之非侵入性儀器系統，以及其於監測因藥物引發自律神經系統功能改變副作用及自律神經系統老化程度及其治療追蹤之用途。

英文發明摘要（發明之名稱：NON-INVASIVE APPARATUS SYSTEM FOR MONITORING AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM AND USES THEREOF）

The invention relates to a non-invasive apparatus system for monitoring autonomic nervous system, and its uses in monitoring autonomic nervous system functional change side effect caused by drugs and monitoring the aging of autonomic nervous system and tracing therapeutic effect thereof.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

- 1 一種用於監測自律神經系統之非侵入性儀器系統，其包括：
  - (a) 量測動脈血壓脈波或心臟電位訊號之感應器，並產生代表血壓脈波或心臟電位之電波；及
  - (b) 接受來自(a)之電波之分析器，其可依傅立葉轉換法或快速傅立葉轉換法，以及頻譜分析法計算出該電波中心律變異參數值。
- 2 根據申請專利範圍第1項之儀器系統，其係用於監測因藥物引發自律神經系統功能改變副作用，以及監測自律神經系統老化程度及其治療追蹤。
- 3 根據申請專利範圍第2項之儀器系統，其中該自律神經系統功能改變副作用及老化之症狀包括高(低)血壓、心律不整、失眠、體溫調節不良、臉紅、暈眩、嘔吐及盜汗。
- 4 根據申請專利範圍第1項之儀器系統，其中該感應器為壓力感應器或一或多個電極片。
- 5 根據申請專利範圍第4項之儀器系統，其中該壓力感應器為配帶於手腕並量測手橈動脈之血壓脈波之裝置。
- 6 根據申請專利範圍第1項之儀器系統，其中該心率變異參數值係選自心率週期、變異度、總頻譜功率、極低頻變異性、低頻變異性、高頻變異性、低頻變異性／高頻變異性、低頻變異性百分比及高頻變異性百分比所組成之群。
- 7 根據申請專利範圍第1項之儀器系統，該分析器進一步包含一顯示板，其可顯示紀錄於分析器中之分析數據及

## 六、申請專利範圍

- 結果。
- 8 根據申請專利範圍第1項之儀器系統，其中該分析器視需要包括警告裝置以發出警告訊息。
  - 9 根據申請專利範圍第1項之儀器系統，其中該分析器進一步包括可將量測及分析所得結果之訊息傳輸至醫院或醫生端之裝置，且該裝置進一步包括可接收由醫院或醫生端所傳輸之訊息。
  - 10 根據申請專利範圍第9項之儀器系統，其中該訊息係藉由有線或無線之方式傳輸。
  - 11 一種用於監測因藥物引發自律神經系統功能改變副作用之方法，其包括於藥物服用之前後分別利用如申請專利範圍第1至10項中任一項之儀器系統偵測並計算出心律變異參數值)；若藥物服用前後，其中該心律變異參數值之變化量低於某一預定數值，表示該藥物並未引發自律神經系統副作用；若其中該心律變異參數值之變化量介於某兩預定數值之間，表示藥物已引發相當程度之自律神經系統功能改變；若其中該心律變異參數值之變化量高於某預定值，表示藥物已引發嚴重之自律神經系統功能改變。
  - 12 一種用於監測自律神經系統老化程度及其治療追蹤之方法，其包括利用如申請專利範圍第1至10項中任一項之儀器系統偵測並計算出心律變異參數值，並將該參數值與同年齡正常人之參數值作比較，以判定自律神經系統老化之程度及其治療追蹤之成果。

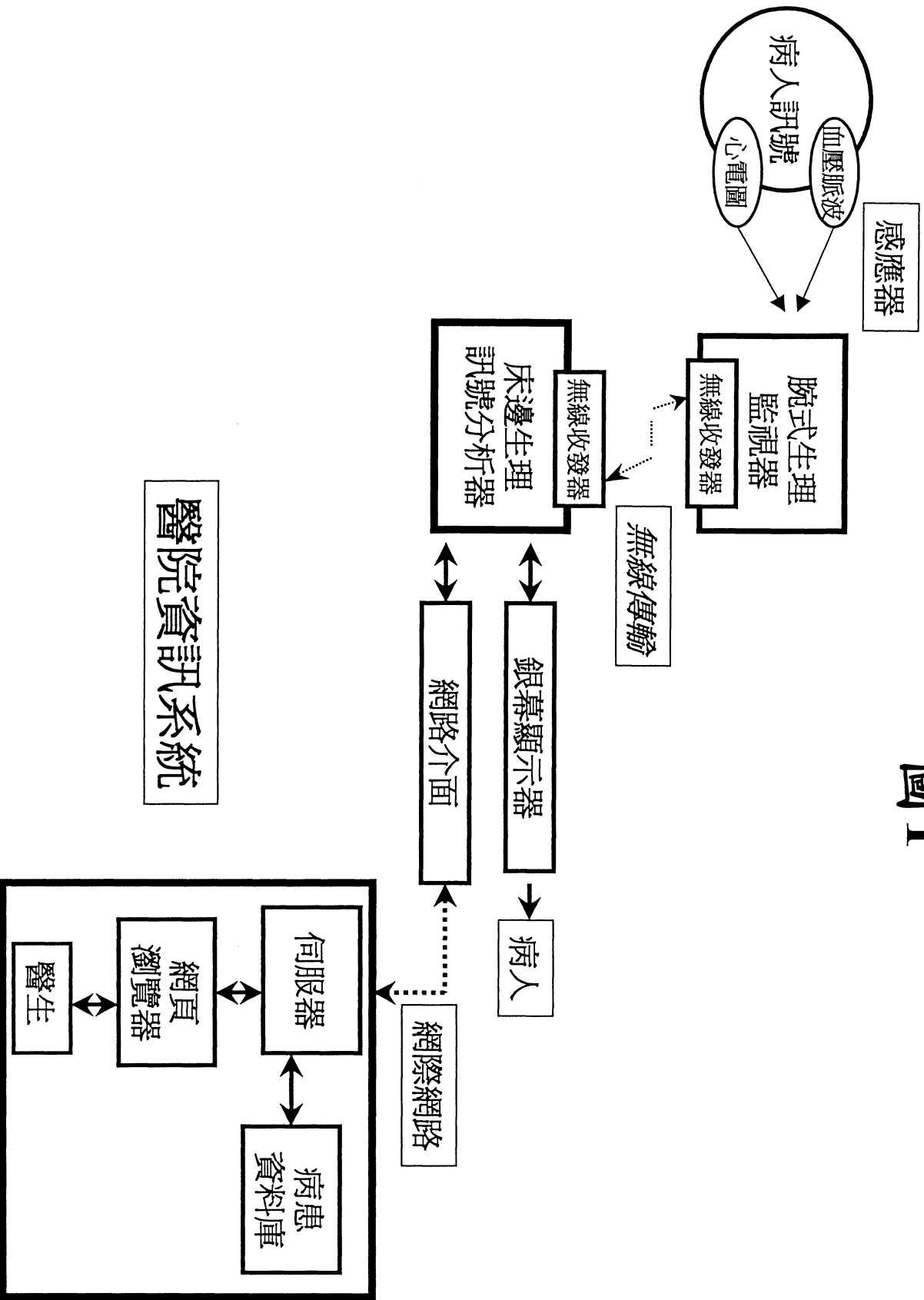
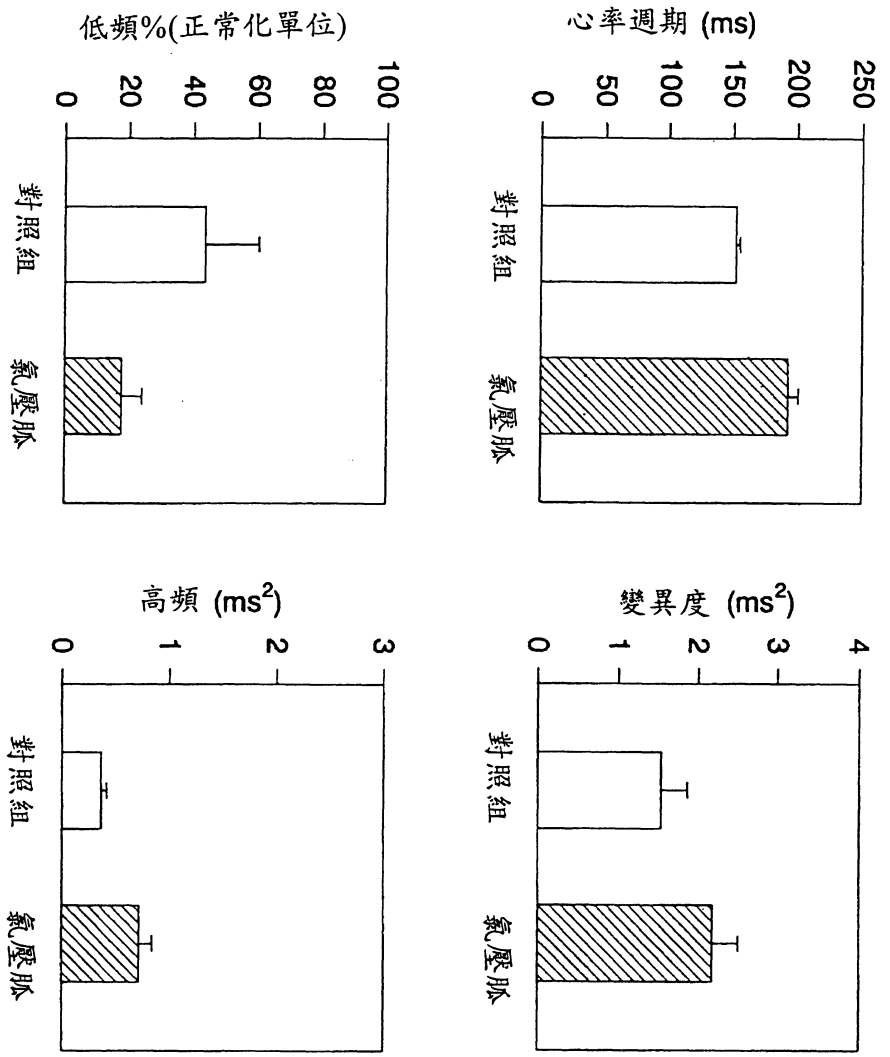


圖 1

圖 2





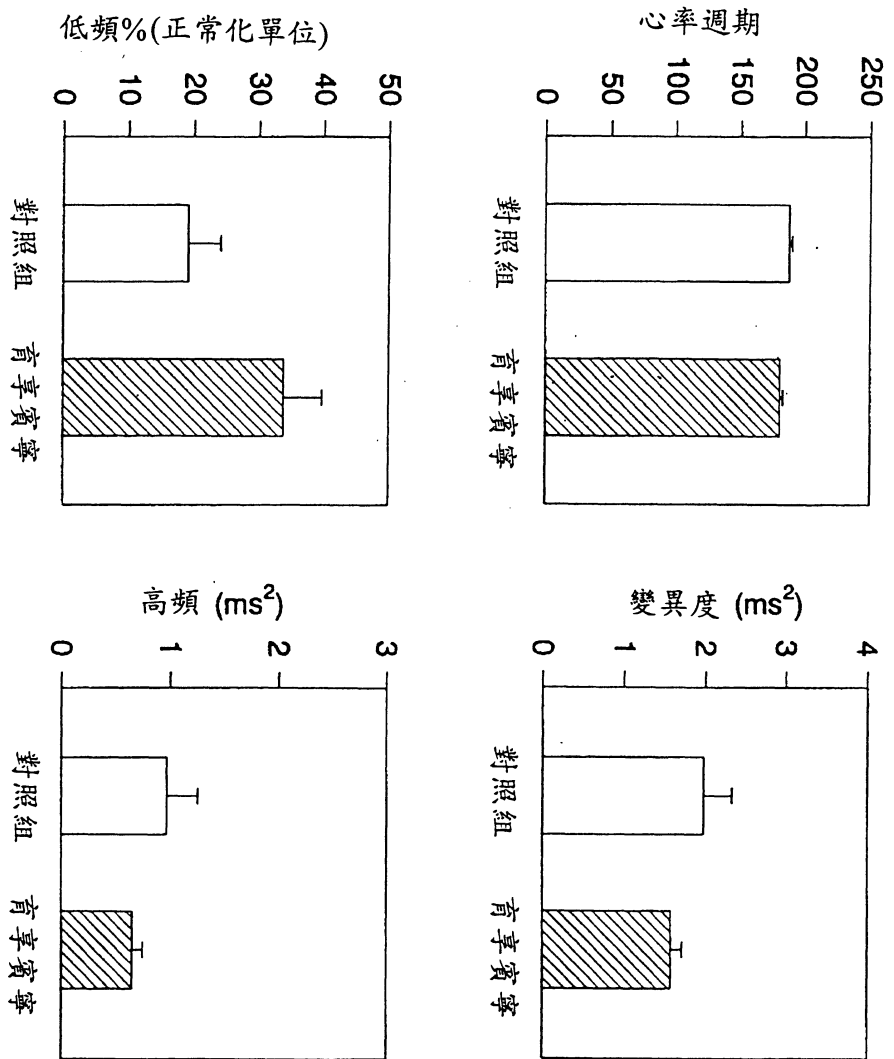


圖 3

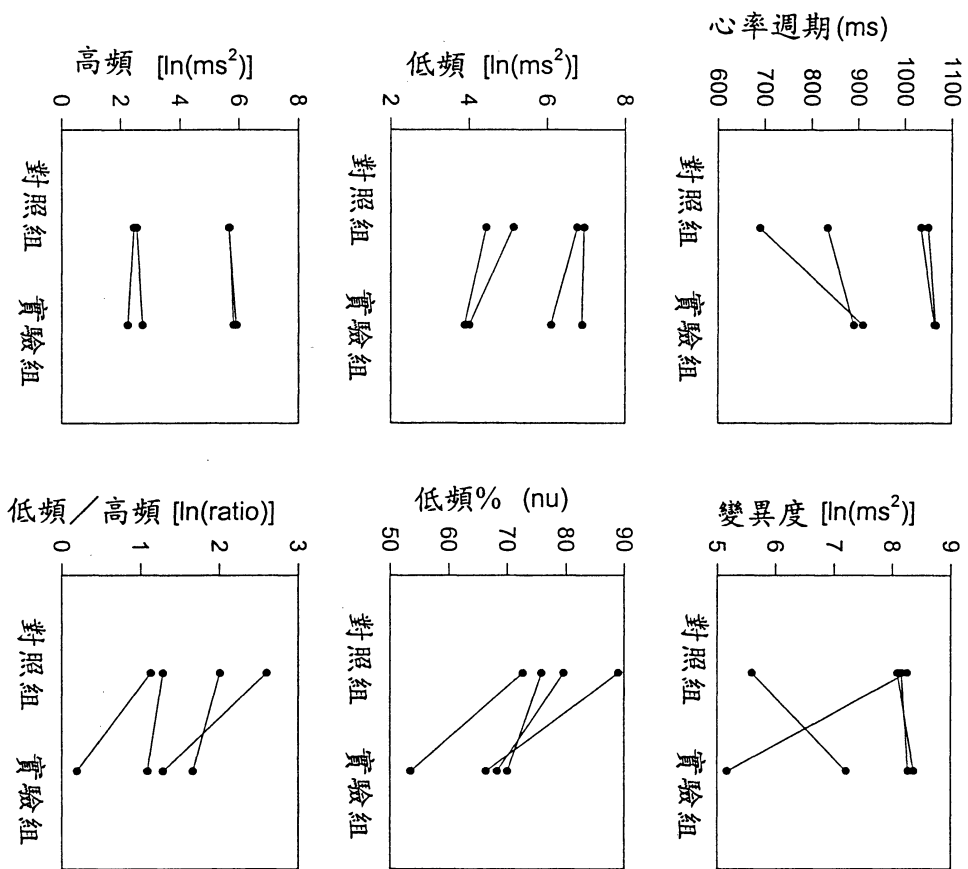
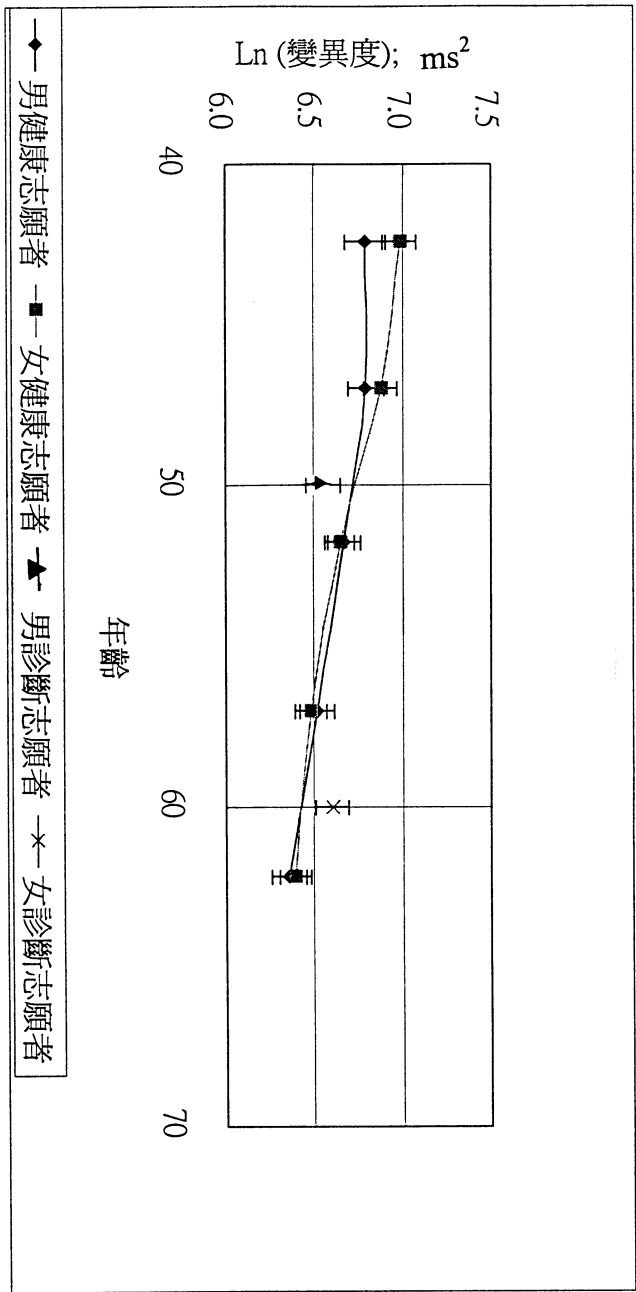


圖 4

圖 5



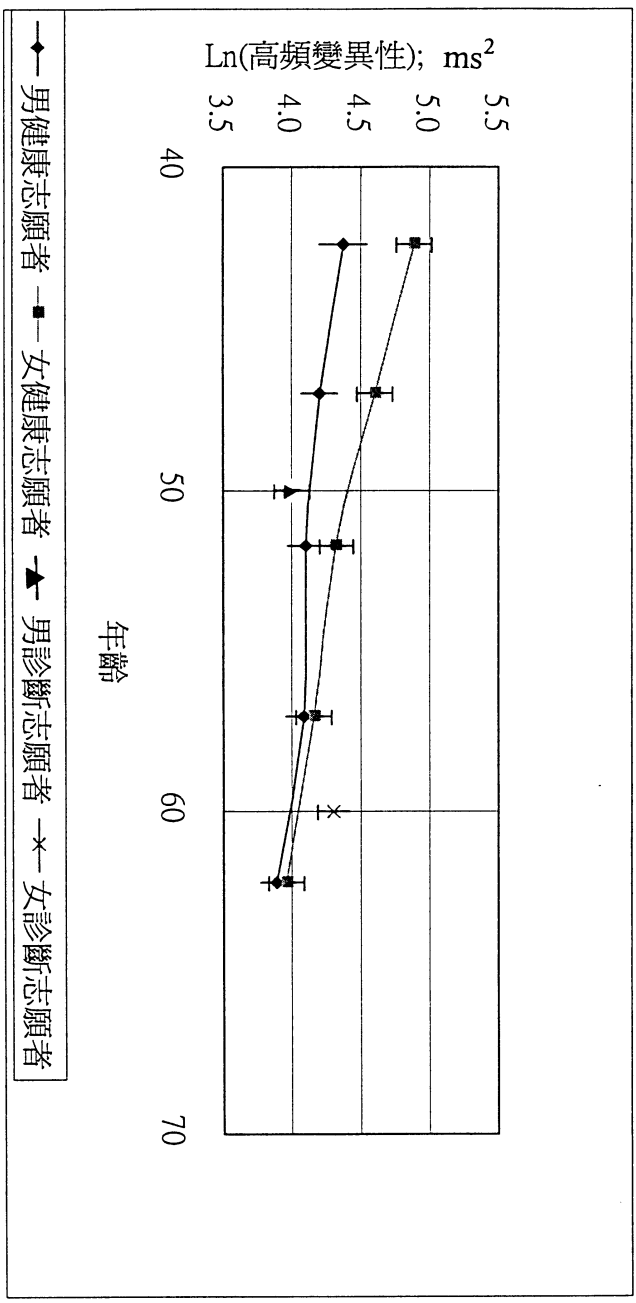


圖 6

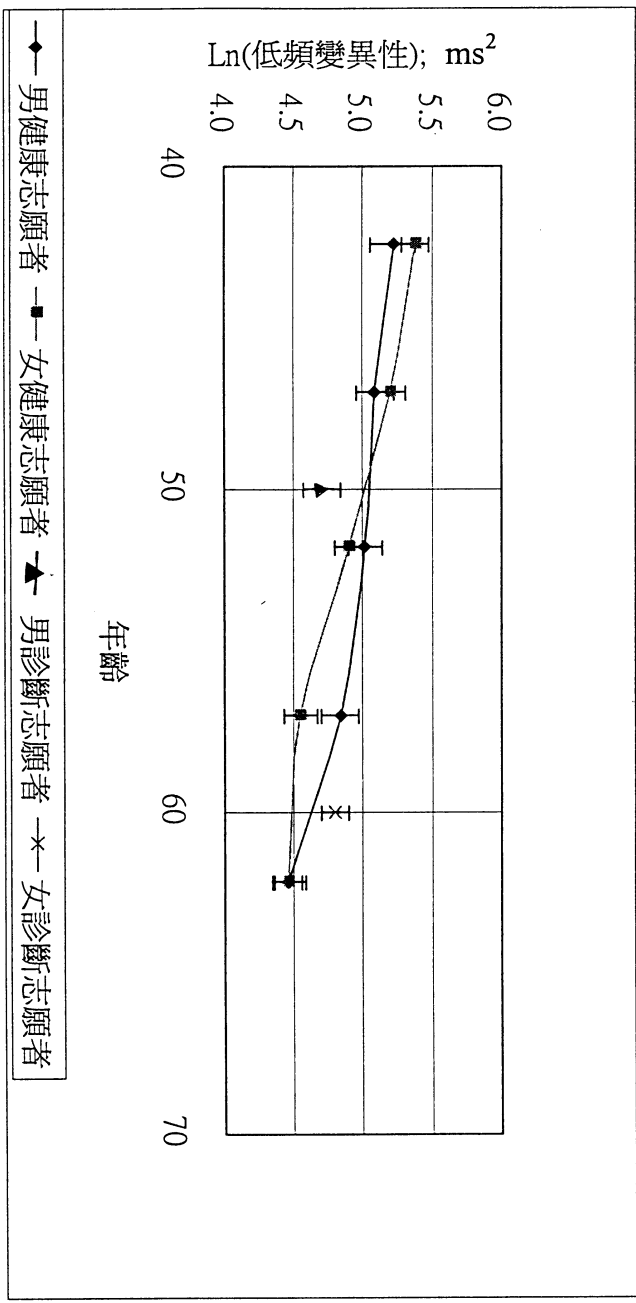


圖 7

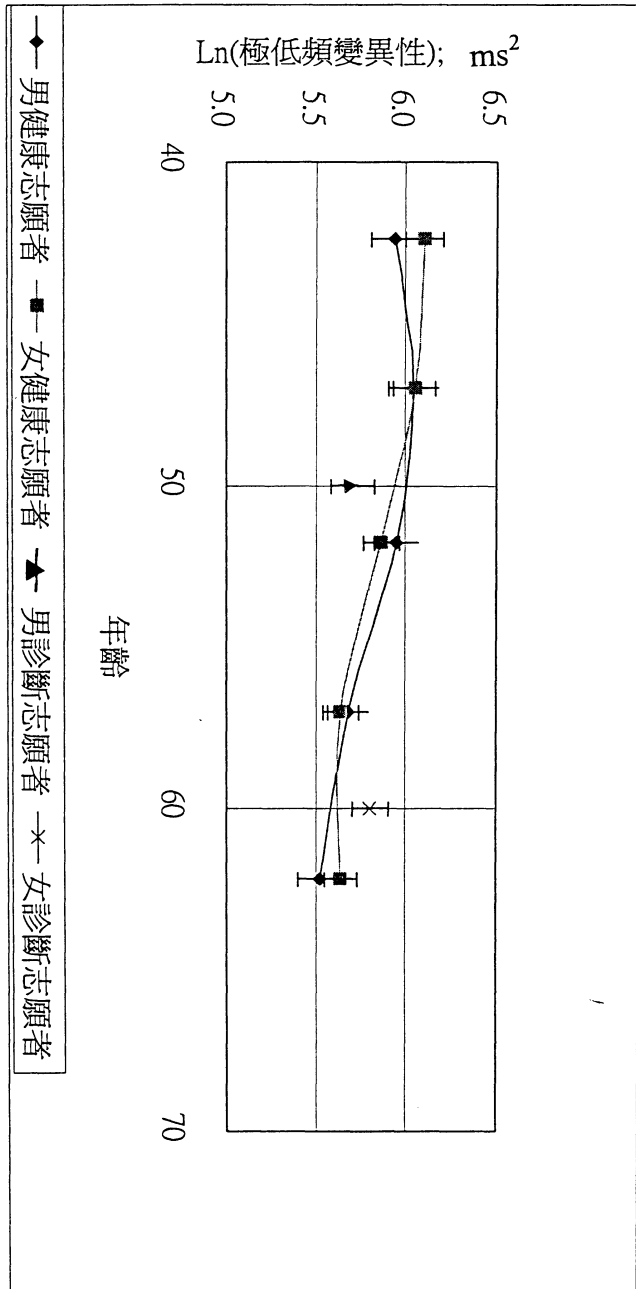


圖 8