



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102238907 B

(45) 授权公告日 2015. 02. 18

(21) 申请号 200980149043. 3

A61B 5/026 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 10. 07

G08B 21/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/103287 2008. 10. 07 US

(56) 对比文件

WO 2006/011128 A1, 2006. 02. 02, 全文.

CN 101052344 A, 2007. 10. 10, 全文.

US 2008/0004904 A1, 2008. 01. 03, 全文.

CN 101242781 A, 2008. 08. 13, 全文.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 06. 03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2009/054392 2009. 10. 07

审查员 李丽娜

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/041205 EN 2010. 04. 15

(73) 专利权人 奥森医疗科技有限公司

地址 以色列内坦亚

(72) 发明人 B·Z·波普科 A·拉帕波特

S·本-阿里

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

代理人 臧霖晨 高为

(51) Int. Cl.

A61B 5/053 (2006. 01)

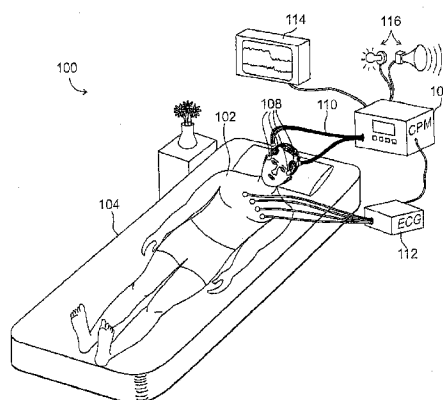
权利要求书2页 说明书16页 附图6页

(54) 发明名称

急性中风病人的监控

(57) 摘要

一种监控急性中风病人的方法,其包含:a) 获得病人的阻抗体积描记(IPG)、光电体积描记(PPG)或这两者的信号,至少一个小时一次,持续至少六个小时;b) 处理所述一个或多个信号以获得所述病人的一个或多个脑血液动力学测量值;c) 基于所述测量值的值、变化的量以及变化的方向和速率中的任何一项,应用有关向医务人员发出警报或不发出警报的规则。



1. 一种用于监控急性中风病人的系统,其包含:

电流源;

至少两个阻抗体积描记传感器,其被配置为使来自所述电流源的电流通过所述病人的头部以测量阻抗;

控制器,其被配置为:

从所述至少两个阻抗体积描记传感器获得阻抗体积描记的信号,至少一个小时一次,持续至少六个小时;

将相同或大体上相同的算法应用于所述阻抗体积描记信号以获得所述病人的第一和第二脑血液动力学测量值;

得到基于比较所述第一和第二测量值的测量值;以及

基于所述基于比较所述第一和第二测量值的测量值的值、变化的量以及变化的方向和速率中的任何一项,应用有关向医务人员发出警报或不发出警报的规则;

其中所述第一和第二测量值分别取决于相应的信号的心动周期的有效上升时间间隔,或分别取决于相应的信号在有效上升时间间隔内的积分。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中所述控制器被配置为在没有人干预的情况下自动得到所述测量值和应用所述规则。

3. 根据前述权利要求中任何一项所述的系统,其中所述病人是缺血性中风病人。

4. 根据权利要求1所述的系统,其中所述病人是蛛网膜下腔出血病人。

5. 根据权利要求1所述的系统,其中所述第一和第二脑血液动力学测量值包含脑血流量、脑血容量、平均传输时间以及到达峰值的时刻的全局、半球和局部测量值中的一个或多个的估计,以及上述参数单个的或以任何组合的数学函数。

6. 根据权利要求1所述的系统,其中所述信号至少包含从在所述病人的头部的左侧进行的测量获得的第一信号,以及从在头部的右侧进行的测量获得的第二信号,在头部的右侧进行的测量大体上是所述头部左侧测量的镜像,并且所述控制器还被配置为比较所述第一和第二信号。

7. 根据权利要求1所述的系统,其中所述信号包含从相对于所述病人的头部的左右对称平面大体上对称或反对称地进行的阻抗测量获得的至少一个信号。

8. 根据权利要求1所述的系统,其中所述有效上升时间间隔在所述信号第一次达到所述信号的整个范围在所述信号的最小值上方的固定百分比时开始。

9. 根据权利要求1所述的系统,其中所述有效上升时间间隔在所述信号第一次达到所述信号的整个范围在所述信号的最大值下方的固定百分比时结束。

10. 根据权利要求1所述的系统,其中在所述有效上升时间间隔开始之后,所述有效上升时间间隔在所述信号的最大斜率处,或在所述信号的具有正三阶导数的第一拐点处,或在所述信号的第一局部最大值处结束。

11. 根据权利要求1所述的系统,其中所述控制器还被配置为得到所述信号在所述有效上升时间间隔内的积分。

12. 根据权利要求11所述的系统,其中所述控制器还被配置为比较所述信号在所述有效上升时间间隔内的积分和所述信号在心动周期的有效下降时间间隔内的积分。

13. 根据权利要求1所述的系统,其中所述控制器还被配置为得到所述信号在所述有

效上升时间间隔期间的曲率。

14. 根据权利要求 1 所述的系统,其中所述控制器还被配置为将信号归一化以获得不依赖于所述信号的放大程度的测量值。

15. 根据权利要求 1 所述的系统,其中所述控制器还被配置为将时间间隔归一化至心动周期时间。

16. 根据权利要求 1 所述的系统,其中所述控制器还被配置为接收所述病人的心电图信号,以及使用所述心电图信号校准阻抗体积描记信号的特征在心动周期中的时序。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的系统,其中所述病人的所述第一和第二脑血液动力学测量值包含脑血流量的估计,并且当脑血流量的估计下降预定的相对量时向医务人员发出警报,所述预定的相对量是脑血流量的估计的初始值的至少 10%。

18. 根据权利要求 17 所述的系统,其中所述预定的相对量不超过脑血流量的估计的初始值的 30%。

19. 根据权利要求 1 所述的系统,其中所述测量值包含脑血流量的估计,并且当脑血流量的估计上升预定的相对或绝对量时向医务人员发出警报。

20. 根据权利要求 1 所述的系统,其中所述信号包含从在所述头部的一侧进行的测量获得的信号,并且所述控制器还被配置为使用至少所述信号得到测量值,所述测量值是所述头部的同一侧或所述病人的头部的相对侧的半球或局部脑血液动力学参数的估计。

21. 根据权利要求 20 所述的系统,其中所述半球或局部脑血液动力学参数是临床证据指示中风发生的头部一侧的半球或局部脑血液动力学参数。

22. 根据权利要求 1 所述的系统,其中所述阻抗体积描记的信号中的第一个是从相对于左右对称平面大体上对称地在所述头部上进行的测量获得的,而所述阻抗体积描记的信号中的第二个是从在所述头部的一侧进行的测量获得的。

23. 根据权利要求 1 所述的系统,其中所述阻抗体积描记的信号两者都是从在所述头部的同一侧进行的测量获得的。

24. 根据权利要求 1 所述的系统,其中所述控制器还被配置为得到所述信号在所述有效上升时间间隔期间的平均二阶导数。

25. 一种用于监控急性中风病人的系统,其包含:

a) 电流源;

b) 适于放置在所述病人的头部上的至少两个传感器,包括包含适于使来自所述电流源的电流通过所述头部以测量阻抗的阻抗体积描记电极结构的至少两个传感器;

c) 控制器,其适于从所述传感器接收阻抗体积描记信号的波形,使用相同或大体上相同的算法处理所述阻抗体积描记波形以获得所述波形的心动周期的有效上升时间间隔或所述波形在所述波形的心动周期的有效上升时间间隔内的积分的测量值,比较所述阻抗体积描记信号的有效上升时间间隔或有效上升时间间隔内的积分以获得所述病人的一个或多个脑血液动力学测量值,并且基于所述测量值应用规则决定何时发出医疗警报;以及

d) 警报装置,当所述控制器发出医疗警报时由所述控制器激活所述警报装置,当所述警报装置被激活时其向医务人员发出警报。

## 急性中风病人的监控

[0001] 相关申请

[0002] 本申请与同日提交的两个其他 PCT 专利申请相关,一个名称为“脑血液动力学参数的测量 (Measurement of Cerebral Hemodynamic Parameters)”,代理律师案号为 47320,另一个名称为“急性中风的诊断 (Diagnosis of Acute Strokes)”,代理律师案号为 44066。

[0003] 本申请根据美国法典第 35 条 119 款 (e) 主张享有 2008 年 10 月 7 日提交的美国临时申请 61/103,287 的权益。该申请与 2007 年 11 月 15 日提交的 PCT 专利申请 PCT/IL2007/001421 相关, PCT 专利申请 PCT/IL2007/001421 声明 2006 年 12 月 14 日申请的美国专利申请 11/610,553 的优先权,美国专利申请 11/610,553 声明 2006 年 1 月 17 日提交的 PCT 专利申请 PCT/IB2006/050174 的优先权并且是其部分连续案, PCT 专利申请 PCT/IB2006/050174 是均在 2005 年 6 月 15 日提交的两个相关 PCT 专利申请 PCT/IL2005/000631 和 PCT/IL2005/000632 的部分连续案。这两个 PCT 专利申请都是 2004 年 7 月 15 日提交的美国专利申请 10/893,570 的部分连续案,美国专利申请 10/893,570 是 2003 年 1 月 15 日提交的 PCT 专利申请 PCT/IL03/00042 的部分连续案, PCT 专利申请 PCT/IL03/00042 根据美国法典第 35 条 119 款 (e) 主张享有 2002 年 1 月 15 日提交的美国临时专利申请 60/348,278 的权益。

[0004] 所有上述文档的内容皆通过援引被并入,视同在此进行了全面阐述。

[0005] 技术领域及背景技术

[0006] 本发明在其一些实施例中涉及使用阻抗体积描记 (IPG) 和 / 或光电体积描记 (PPG) 监控急性中风病人的方法,并且更具体地但非排他地涉及监控缺血性中风病人和蛛网膜下腔出血 (SAH) 病人以得到脑血液动力学参数的显著变化。

[0007] 许多脑血液动力学参数在临床上对于诊断中风、创伤及可能影响脑血管系统运作的其他状况可以是有用的。这些参数包括局部脑血容量、脑血流量、脑灌注压、平均传输时间、到达峰值的时刻和颅内压。用于测量这些参数并且同时给出准确结果的许多方法对于连续监控或对于在医院机构之外的初始诊断是不实际的,因为它们都是侵入式的,或因为它们需要昂贵的和 / 或非便携的设备。这样的方法包括将探针插入脑脊髓液或动脉中、计算断层照相 (CT)、灌注计算机断层照相 (PCT)、正电子发射断层照相 (PET)、核磁共振成像 (MRI) 和经颅多普勒超声 (TCD)。在公开为 US 2007/0287899 和 WO 2008/072223 的美国专利申请 11/610,553 及上面所列举的其他相关申请中评述了这种现有技术中的一些。

[0008] 下述文献描述了使用灌注计算机断层照相寻找脑血液动力学参数和使用这些参数为中风病人评估并且选择治疗过程:Christian Baumgartner 等人所著的“Functional Cluster Analysis of CT Perfusion Maps:A New Tool for Diagnosis of Acute Strokes”(J. of Digital Imaging 18,219-226(2005));Roland Bruening、Axel Kuettner 和 Thomas Flohr 所著的 Protocols for Multislice CT(Springer,2005),特别是在 96 页上;Ellen G.Hoeffner 等人所著的“Cerebral Perfusion CT:Technique and Clinical Applications”(Radiology 231,632-644(2004));以及 Hiroshi Hagiwara 等人所著

的“Predicting the Fate of Acute Ischemic Lesions Using Perfusion Computed Tomography”(J. Comput. Assist. Tomogr. 32,645-650(2008))。

[0009] A.M. Weindling、N. Murdoch 和 P. Rolfe 所著的“Effect of electrode size on the contributions of intracranial and extracranial blood flow to the cerebral electrical impedance plethysmogram”(Med. & Biol. Eng. & Comput. 20,545-549(1982)) 描述了使用头前部和后部上的独立的电流和电压电极测量头部血流量,并且在心动周期内测量阻抗变化的峰间值以得到血流量。围绕头部放置止血带以临时停止头皮血流,然后松开止血带,以确定所测得的血流量中有多少是由头皮血流引起的,而多少是由颅内血流引起的。当以心脏频率在来自 PPG 传感器的信号中没有可检测出的变化时,头皮血流被认为是完全被切断的。

[0010] J. Gronlund、J. Jalonen 和 I. Valimaki 所著的“Transcephalic electrical impedance provides a means for quantifying pulsatile cerebral blood volume changes following head-up tilt”(Early Human Development 47(1997)11-18) 描述了对未成熟的新生儿头部的电阻抗测量。与心动周期相关联的阻抗变化被认为反映了总脑血容量的变化,并且引用了被认为证明了这点的更早的论文。发现当婴儿的头部倾斜 20 度时,阻抗的变率(在 1.5 到 4Hz 范围内)平均减小了 27%。描述同一团队的相关研究的更早的论文是 J. Gronlund 等人所著的“High Frequency Variability of Transcephalic Electrical Impedance: A New Parameter for Monitoring of Neonatal Cerebral Circulation?”(Proceedings of the Annual International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society, Paris, October 29-November 1, 1992, New York, IEEE, US, Vol. 6 Conf. 14, 29 October 1992, pages 2513-2515.)。

[0011] 脑电阻描记法(REG)是一种使用头部的生物阻抗测量来获得有关脑血液循环和血液循环问题的信息的技术。通常,对于特定的电极布置,在心动周期内(并且有时在呼吸周期内)测量由头部的血量和血液分布的变化引起的、跨头部两侧的阻抗  $Z$  的变化与时间  $t$  的函数。如 W. Traczewski 等人在“The Role of Computerized Rheoencephalography in the Assessment of Normal Pressure Hydrocephalus”(J. Neurotrauma 22, 836-843(2005)) 中所描述的那样,REG 被普遍用于测量或诊断关于血液循环电阻的问题以及关于动脉弹性的问题。例如,在患有正常颅压脑积水的病人中,Traczewski 等人发现了两种不同的  $Z(t)$  图案,这取决于小的脑动脉的弹性。在给定病人中所看到的  $Z(t)$  图案对于就脑积水的不同治疗的可能结果进行预测被认为是有益的。这些病人全部具有相似的、正常的 ICP 值。

[0012] G. Bonmassar 和 S. Iwaki 所著的“The Shape of Electrical Impedance Spectroscopy(EIS) is altered in Stroke Patients”(Proceedings of the 26<sup>th</sup> Annual Conference of IEEE EMBS, San Francisco, CA, USA, September 1-5, 2004) 描述了使用电阻抗测量中风病人中(而不是在健康的志愿者中)存在的脑脊髓液分布的不对称的系统。该系统使用围绕试验对象的头部对称地放置的 10 个电极,并且使 0 到 25kHz 的白噪声电流通过任何选定的电极对之间,同时测量所有电极处的电势。发现如果电流通过头前部与后部之间,则该系统最好地起作用,但是该论文还描述了使电流通过对称地放置在头部左侧和右侧的电极之间。

[0013] Bridger 等人的 WO 02/071923 描述了测量并且分析从声信号所获得的、头部中的脉冲波形。发现头部创伤病人以及中风病人（程度稍轻一点）与正常的试验对象有差别。发现创伤和中风病人与正常的试验对象相比在心率的谐波上（5 到 10Hz）具有更高的幅度。

[0014] Yu.E.Moskalenko 等人所著的“Slow Rhythmic Oscillations within the Human Cranium: Phenomenology, Origin, and Informational Significance” (Human Physiology 27, 171-178 (2001)) 描述了使用头部的电阻抗测量和 TCD 超声测量来研究频率为 0.08 到 0.2Hz 的慢波, 所述慢波外观上与大脑中的血液供给和氧消耗的调节以及脑脊髓液的循环相关。该研究对健康试验对象和患有颅内压增高的病人进行。A. Ragauskas 等人所著的“Implementation of non-invasive brain physiological monitoring concepts” (Medical Engineering and Physics 25, 667-687 (2003)) 描述了使用超声来非侵入式地监控颅脑损伤病人的颅内血量中这样的慢波以及以心脏频率的脉冲波, 并且发现它们可被用于确定颅内压。

[0015] 其他的背景技术包括 Naisberg 等人的 WO 02/087410; Kidwell CS 等人所著的“Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage” (JAMA; 2004; 292: 1823-1830); Horowitz SH 等人所著的“Computed tomographic-angiographic findings within the first 5 hours of cerebral infarction” (Stroke; 1991; 22: 1245-1253); ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA 研究组调查员所著的“Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials” (Lancet; 363: 768-774); Albers G 等人所著的“Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke” (The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy, Chest 2004; 126: 483-512); Kohrmann M 等人所著的“MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 hour time window after stroke onset: a cohort study” (Lancet Neurol 2006; 5: 661-667); Albers GW 等人所著的“Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study” (Ann Neurol 2006; 60: 508-517); Johnston SC 等人所著的“National stroke association guidelines for the management of transient ischemic attacks” (Ann Neurol 2006; 60: 301-313)。

## 发明内容

[0016] 本发明的一些实施例的个方面涉及使用 IPG 和 / 或 PPG 连续或频繁地监控急性中风病人, 以估计脑血液动力学参数并且检测这些参数中可能需要立即的医疗干预的变化的方法。

[0017] 因此, 根据本发明的示例性实施例, 提供了一种监控急性中风病人的方法, 其包含:

[0018] a) 获得病人的阻抗体积描记 (IPG)、光电体积描记 (PPG) 或这两者的信号, 至少一个小时一次, 持续至少六个小时;

[0019] b) 处理所述一个或多个信号以获得所述病人的一个或多个脑血液动力学测量值

(measure) ;以及

[0020] c) 基于所述测量值的值、变化的量以及变化的方向和速率中的任何一项,应用有关向医务人员发出警报或不发出警报的规则。

[0021] 可选地,测量和应用所述规则是在没有人为干预的情况下自动完成的。

[0022] 可选地,所述方法还包括响应于所述向医务人员发出警报而执行医疗测试或治疗或这两者。

[0023] 可选地,所述病人是缺血性中风病人。

[0024] 替代地,所述病人是蛛网膜下腔出血 (SAH) 病人。

[0025] 在本发明的实施例中,所述测量值包含脑血流量 (CBF)、脑血容量 (CBV)、平均传输时间 (MTT) 以及到达峰值的时刻 (TTP) 的全局、半球和局部测量值中的一个或多个的估计,以及上述参数中单个的或以任何组合的数学函数。

[0026] 可选地,所述信号至少包含从主要在所述头部的左侧进行的测量获得的第一信号,以及从主要在所述头部的右侧进行的测量获得的第二信号,所述第二测量大体上是所述第一测量的镜像,并且处理包含比较所述第一和第二信号。

[0027] 可选地,所述一个或多个信号包含从相对于所述病人的头部的左右对称平面大体上对称或反对称地进行的阻抗测量获得的至少一个信号。

[0028] 在本发明的一个实施例中,处理所述一个或多个信号包含得到心动周期的有效上升时间间隔。

[0029] 可选地,所述有效上升时间间隔在所述信号第一次达到所述信号的整个范围在所述信号的最小值上方的固定百分比时开始。

[0030] 另外地或替代地,所述有效上升时间间隔在所述信号第一次达到所述信号的整个范围在所述信号的最大值下方的固定百分比时结束。

[0031] 替代地,在所述有效上升时间间隔开始之后,所述有效上升时间间隔在所述信号的最大斜率处,或在所述信号的具有正三阶导数的第一拐点处,或在所述信号的第一局部最大值处结束。

[0032] 可选地,处理所述一个或多个信号包含得到所述信号在所述有效上升时间间隔内的积分。

[0033] 可选地,处理所述一个或多个信号包含比较所述信号在所述有效上升时间间隔内的积分与所述信号在心动周期的有效下降时间间隔内的积分。

[0034] 替代地或另外地,处理所述一个或多个信号包含得到所述信号在所述有效上升时间间隔期间的曲率。

[0035] 可选地,处理包含将信号归一化以获得不依赖于所述信号的放大程度的测量值。

[0036] 可选地,处理包含将时间间隔归一化至心动周期时间 (cardiac cycle period)。

[0037] 可选地,所述方法还包括获得所述病人的心电图 (ECG) 信号,并且处理包含使用所述 ECG 信号校准 IPG 或 PPG 信号的特征在心动周期中的时序。

[0038] 可选地,所述测量值包含脑血流量的估计,并且当脑血流量的估计下降预定的相对量时向医务人员发出警报,所述预定的相对量是脑血流量的估计的初始值的至少 10%。

[0039] 另外地或替代地,所述预定的相对量不超过脑血流量的估计的初始值的 30%。

[0040] 可选地,所述测量值包含脑血流量的估计,并且当脑血流量的估计上升预定的相

对或绝对量时向医务人员发出警报。

[0041] 可选地,所述一个或多个信号包含从主要在所述头部的一侧进行的测量获得的信号,并且处理包含使用至少所述信号得到测量值,所述测量值是所述头部的同一侧或所述头部的相对侧的半球或局部脑血液动力学参数的估计。

[0042] 可选地,所述半球或局部脑血液动力学参数是临床证据指示中风发生的头部一侧的半球或局部脑血液动力学参数。

[0043] 在本发明的实施例中,处理包含:

[0044] a) 将第一算法应用于所述信号中的第一个以计算第一测量值;

[0045] b) 将与所述第一算法相同或大体上相同的第二算法应用于所述信号中的第二个以计算第二测量值;以及

[0046] c) 比较所述第一测量值和所述第二测量值。

[0047] 可选地,所述信号中的第一个是从相对于所述左右对称平面大体上对称地在所述头部上进行的测量获得的,而所述信号中的第二个是从主要在所述头部的一侧进行的测量获得的。

[0048] 替代地,所述信号中的第一个和第二个两者都是从主要在所述头部的同一侧进行的测量获得的。

[0049] 可选地,所述信号中的第一个和第二个中的一个为 IPG 信号,而另一个为 PPG 信号。

[0050] 根据本发明的示例性实施例,还提供了一种评估怀疑患有急性中风的病人的方法,其包含:

[0051] a) 获得所述病人的阻抗体积描记 (IPG)、光电体积描记 (PPG) 或这两者的信号;

[0052] b) 处理所述一个或多个信号以获得所述病人的一个或多个脑血液动力学测量值;

[0053] c) 利用至少所述测量值评估所述病人是否患有缺血性中风,针对所述缺血性中风,所述病人有可能受益于溶解血栓疗法;

[0054] d) 如果所述病人被评估为有可能受益于溶解血栓疗法,则用溶解血栓疗法治疗所述病人;以及

[0055] e) 在所述溶解血栓疗法之后,根据权利要求 1 所述的方法监控所述病人。

[0056] 根据本发明的示例性实施例,还提供了一种用于监控急性中风病人的系统,其包含:

[0057] a) 电流源;

[0058] b) 适于放置在所述病人的头部上的至少两个传感器,每个传感器包含适于使来自所述电流源的电流通过所述头部以测量阻抗的 IPG 电极结构,或包含由所述电流源供电的 PPG 传感器,或包含这两者;以及

[0059] c) 控制器,所述控制器从所述传感器接收一个或多个信号的一个或多个波形,处理所述波形以获得所述病人的一个或多个脑血液动力学测量值,并且基于所述测量值应用规则决定何时发出医疗警报;以及

[0060] d) 警报装置,当所述控制器发出医疗警报时由所述控制器激活所述警报装置,当所述警报装置被激活时其向医务人员发出警报。

[0061] 除非另外限定,否则本文所使用的所有技术和 / 或科学术语与本发明所属技术领域中的技术人员通常所理解的含义相同。尽管与本文所描述的那些方法和材料类似或等同的方法和材料可用在实践中或用在对本发明实施例的测试中,然而下面描述了示例性的方法和 / 或材料。如果有冲突,则以本专利说明书(包括定义)为准。另外,这些材料、方法和示例仅是示意性的而不是意在作为必须的限制。

[0062] 本发明的实施例的方法和 / 或系统的实现可能涉及手动地、自动地或以其组合执行或完成所选任务。而且,根据本发明的方法和 / 或系统的实施例的实际仪器和设备,若干所选任务可通过硬件、使用操作系统通过软件或通过固件或者通过其组合来实现。

[0063] 例如,用于根据本发明的实施例执行所选任务的硬件可以被实现为芯片或电路。作为软件,根据本发明的实施例的所选任务可以被实现为由使用任何合适的操作系统的计算机所执行的多个软件指令。在本发明的示例性实施例中,根据本文所描述的方法和 / 或系统的示例性实施例的一个或多个任务由数据处理器执行,诸如用于执行多个指令的计算平台。可选地,数据处理器包括用于存储指令和 / 或数据的易失性存储器,和 / 或包括非易失性存储装置,例如用于存储指令和 / 或数据的磁性硬盘和 / 或可移除介质。可选地,还提供网络连接。还可选地提供显示器和 / 或用户输入装置,诸如键盘或鼠标。

## 附图说明

[0064] 本文参考附图,仅通过示例描述了本发明的一些实施例。现在详细地具体参考附图,所强调的是所示的细节是示例并且是为了示意性地论述本发明的实施例的目的。在这点上,通过附图所得到的说明使得如何实践本发明的实施例对于本领域的技术人员来说显而易见。

[0065] 在附图中:

[0066] 图 1 示意性地示出了根据本发明的示例性实施例的、监控医院中的急性中风病人的脑灌注监控系统;

[0067] 图 2 是示出使用图 1 中的系统监控病人的方法的流程图;

[0068] 图 3 是示意性示出放置在病人头部上的、可在图 1 的系统中使用的示例性 IPG 电极结构和 PPG 传感器的更详细的视图;

[0069] 图 4 是图 3 所示的 IPG 电极结构的更详细的示意图;

[0070] 图 5 是图 3 所示的 PPG 传感器的更详细的示意图;

[0071] 图 6A 示意性地示出了具有高全局 CBV 的病人的 IPG 和 PPG 信号,而图 6B 示意性地示出了具有低全局 CBV 的病人的 IPG 和 PPG,其示意了根据本发明的示例性实施例的分析 IPG 和 PPG 信号的方法。

## 具体实施方式

[0072] 本发明在其一些实施例中涉及使用阻抗体积描记 (IPG) 和 / 或光电体积描记 (PPG) 监控急性中风病人的方法,并且更具体地但非排他地涉及监控缺血性中风病人和蛛网膜下腔出血 (SAH) 病人以得到脑血液动力学参数的显著变化。

[0073] 本发明的一些实施例的一方面涉及使用阻抗体积描记 (IPG) 和 / 或光电体积描记 (PPG) 监控急性中风病人的方法,以检测脑血液动力学参数中可能需要医疗干预的显著

变化并且在检测到这样的变化时向医务人员发出警报。连续地或至少以频繁的间隔监控病人,例如至少一小时获取数据一次,或至少一小时两次,或至少每 10 分钟或每 5 分钟或每 1 分钟一次。至少一小时监控一次可以允许医疗干预在半暗带脑组织被永久损害之前典型的 3 个小时的时间窗口内成功地被执行(即便有几次不成功的尝试),而更频繁的监控并不昂贵,而且提高了安全余量。监控的持续时间为至少 6 小时,或至少 12 小时,或至少 24 小时,或至少 48 小时。持续这些时间的监控涵盖了病人在初始中风之后或在用于治疗中风的溶解血栓疗法或血管内程序之后最有可能出现并发症的阶段。时间越长,出现并发症的可能性越小。

[0074] 连续监控意味着一旦已积累了足够用于分析以便估计脑血液动力学参数的 IPG 和 / 或 PPG 数据(例如占据若干心动周期的数据),就开始不间断地积累更多数据以便对脑血液动力学参数进行下一次估计。

[0075] 在本发明的示例性实施例中,对比于诸如灌注 CT 和灌注 MRI 等不适合用于连续的或非常频繁的监控的测量脑血液动力学参数的现有技术的方法,用于 IPG 和 PPG 测量的设备的非侵入性、无离子化辐射、相对小的尺寸和 / 或相对低的成本使得连续的或频繁的监控切实可行。通过这样的连续或频繁的监控而成为可能的、例如在一个小时或更短时间内的、及时的医疗干预对于防止或使病人的脑损伤最小化是非常关键的。例如,病人可以是缺血性中风病人,而脑血液动力学参数的变化可以指示局部缺血上的出血性转化,这是一种常见的并发症,特别是在病人接受了溶解血栓疗法的情况下。血液动力学参数的其他变化可以指示新的局部缺血或水肿或高血压,这些可能增加脑出血的风险。替代地,病人是蛛网膜下腔出血(SAH)病人,而脑血液动力学参数的变化可以指示血管痉挛,血管痉挛是 SAH 病人死亡和发病的主要原因。

[0076] 可选地,临床使用的一个或多个标准脑血液动力学参数(诸如脑血流量(CBF)、脑血容量(CBV)、平均传输时间(MTT)和到达峰值的时刻(TTP))的值是根据 IPG 和 / 或 PPG 信号所估计的,而如果这些标准参数中的一个或其组合以指示需要医疗干预的方式变化,或在预期其变化时没有变化,则向医务人员发出警报。替代地或另外地,直接按照 IPG 和 / 或 PPG 信号的特征设计(formulate)向医务人员发出警报的状况。在任一情况下,这在本文中被称作响应于一个或多个脑血液动力学测量值的变化向医务人员发出警报。

[0077] 分析 IPG 和 PPG 的各种方法可以可选地被用于获得估计的标准参数或获得脑血液动力学或其他测量值。典型地测量值取决于信号作为心动周期的相位的函数的行为,但是也可以得到基于更长的时间尺度内的行为的测量值,诸如慢波幅度。例如,在相关的临时申请 61/103,287 和名称为“脑血液动力学参数的测量(Measurement of Cerebral Hemodynamic Parameters)”的共同申请中描述了慢波幅度和中风病区体积之间的相关度。信号可以被平滑、在多个心动周期内被平均或以其他方式变换,并且可以排除有噪声的或无关的心动周期。测量值可以关于以多种方式限定的、信号在心动周期期间的有效上升时间间隔,或关于有效下降时间间隔。测量值可以取决于信号的积分,例如在有效上升时间内或在整个心动周期内的积分,或可以取决于加权的积分,其中例如在执行积分之前,用在积分的界限处平滑下降的函数对信号加权。获得测量值可以涉及比较从应用于不同信号的大体上相同的算法得到的测量值,例如比较 IPG 和 PPG 信号,或比较基于关于头部不同侧的数据的信号,或比较来自对称地关于头部两侧的数据的信号与来自仅关于头部一侧的数据的

信号。测量值可以是无量纲的,不依赖于信号的放大增益。在本发明的一些实施例中,在获得测量值时使用 ECG 数据,例如使用 ECG 数据校准信号的特征相对于心动周期的时序。

[0078] 在详细解释本发明的至少一个实施例之前,应理解的是本发明不一定受限于其对以下描述中所阐明的和 / 或通过示例举例说明的细节的应用。本发明能够有其他实施例或能够以各种方式来实践或执行。

[0079] 现在参考附图,图 1 示意了一种脑灌注监控系统 100,其正被用于监控例如在医院中躺在床上 104 上的急性中风病人 102,可选地为连续地监控。病人 102 例如是缺血性中风病人,可选地是接受了溶解血栓疗法并且极有可能出现脑出血的病人。替代地,病人 102 是 SAH 病人,他可能容易出现血管痉挛。控制器 106 通过线缆 110 连接到放置在病人头部上的传感器 108。该控制器例如是通用计算机或专用电路。传感器包括用于 IPG 的电极和 / 或 PPG 传感器,它们产生控制器 106 所分析的 IPG 和 PPG 信号。下面在图 3-5 中更详细地示出合适的传感器的示例。可选地,ECG 装置 112 连接到放置在病人胸部的 ECG 电极,而 ECG 数据被控制器 106 用于分析来自传感器 108 的信号。可选地,显示屏 114 显示控制器 106 根据传感器数据计算得到的一个或多个脑血液动力学参数或其他测量值与时间的函数。控制器 106 激活一个或多个警报装置 116,例如闪光灯或音响警报,以根据编程到控制器 106 中的规则,在由控制器 106 计算得到的一个或多个脑血液动力学测量值变化一定的量并且在指示病人需要医疗干预的方向上变化的情况下,向医务人员发出警报。响应于警报的人可以通过看着显示屏 114 而能够一眼看出病人的状况中引起警报的变化。可选地,警报装置包含例如出现在护士办公室中的显示屏上的屏幕上图标或类似元素。可选地,屏幕上元素还提供有关触发警报的脑血液动力学测量值的值。

[0080] 尽管病人 102 在图 1 中被示出为是躺着的,然而系统 100 也可用于监控能走动的病人。

[0081] 图 2 示出了系统 100 所使用的监控病人的方法的流程图 200。在 202 处,IPG 电极和 / 或 PPG 传感器被放置在病人的头部。在本发明的一些实施例中,电极和 / 或 PPG 传感器还可以被放置在病人的颈部,例如用于测量颈动脉或颈部的另一动脉中的血流量的信号。电极和传感器可选地在病人入院后并且可选地在病人完成任何初始测试(诸如灌注 CT 或 MRI 成像)以及在施行任何初始治疗(例如溶解血栓疗法)之后被放置病人身上。如在共同提交的申请“急性中风的诊断(Diagnosis of Acute Strokes)”中所描述的那样,类似于系统 100 的脑灌注监控系统也可以被用于在病人入院之前或入院时初始地评估中风病人,并且可选地已为该目的而放置在病人头部上的电极和传感器在病人被转移到医院病房并且由系统 100 监控时被留在原地。下面结合图 3 描述如何将电极和传感器放置在病人头部上的细节。

[0082] 在 204 处,来自 IPG 电极的一个或多个 IPG 信号和 / 或来自 PPG 传感器的一个或多个 PPG 信号由控制器 106 获得,并且在 206 处由该控制器处理。在下文中在标题“分析 IPG 和 PPG 信号的示例性方法”下给出了这可以如何完成的示例性细节。控制器 106 根据所述信号计算一个或多个估计的脑血液动力学参数,诸如 CBF、CBV、MIT 和 TTP 或其他脑血液动力学测量值,其可以被用于检测病人状况的医学上显著的变化。发明人已发现,在临床测试中,跨由许多不同的病人构成的样本,根据 IPG 和 PPG 信号计算得到的局部、半球和全局脑血液动力学参数的估计与通过灌注 CT 所测得的相同的脑血液动力学参数有约 0.5 到

0.7 的相关度,其中所述参数在 2 或 3 倍的范围内变化。有可能的是如果参数随时间改变,对于给定病人,在估计和参数之间会得到还要更高的相关度。

[0083] 在 208 处,可选地记录估计的脑血液动力学参数或其他测量值。例如,这以有规律的频繁间隔完成,并且所记录的数据例如被用于创建测量值随时间的曲线,用于显示屏 114。

[0084] 在 210 处,参数或其他测量值的当前估计与过去的值(在 208 处所记录的值)比较。如果测量值中的一个或多个已改变了太大的量(相对地或绝对地),则可选地在 212 处向医务人员发出警报,例如通过使警报器发出声音。该警报器可选地由控制器 106 根据以算法或表格或模糊逻辑条件等形式存储在控制器 106 的存储器中的一个或多个标准自动触发。可以针对不同的病人使所述标准个性化,例如基于对他们的状况的诊断或基于临床症状,并且可由医生编程。例如,如果 CBF、CBV、MTT 或 TTP 的估计改变超过其初始值的 10%,或超过 20%,或超过 30%,可选地仅在指示病人状况恶化的方向上改变,例如 CBF 或 CBV 降低或 MTT 或 TTP 升高,则发出警报。可选地,仅在变化持续最短阶段的情况下才发出警报,例如持续至少 1 分钟,或至少 5 分钟,或至少 10 分钟,或至少 20 分钟,或至少 30 分钟。需要这样的等待阶段可以减少虚假警报,同时仍然在医疗响应被需要时允许及时的医疗响应。也可以在脑血液动力学参数无法在预期病人状况改善时示出病人状况的改善的情况下发出警报,例如在施行溶解血栓疗法之后,CBF 无法在一个小时或另一阶段内升高的情况下。也可以在脑血液动力学参数的数超乎寻常地四处跳跃的情况下发出警报,例如标准差至少两倍于其通常的标准差,甚至没有示出在一个方向上的趋势,因为这可能指示脑血液循环的不稳定和初期变化。

[0085] 对于一些参数,在任一方向上的变化都可以是发出警报的原因。例如,CBF 降低可以指示缺血性中风,而 CBF 升高可以指示血压升高,这可能增加脑出血的几率。替代地,甚至对于指示病人状况改善的测量值,也发出警报。例如,如果病人接受了溶解血栓疗法,则可以在 CBF 升高到正常水平的情况下发出警报,指示由于治疗而使阻塞的动脉重新疏通。作为响应,或许在用其他测试验证了重新疏通之后,病人可以被移出重病监护室,或者他的治疗方式可以被改变以反映风险和折衷的变化。

[0086] 可选地,如果变化在更短的时间内发生,则触发警报所需的变化的阈值更小。可选地,只要参数超过绝对阈值就发出警报而不管量的变化如何。或者,只要参数超过绝对阈值或改变一定的相对或绝对量就发出警报。例如,如果局部 CBF 的估计值下降到一定的值(诸如 20 毫升每 100 克每分钟)以下,则这可以指示需要医疗干预,即使局部 CBF 的变化不是非常大。触发警报的参数的值或参数的变化可选地依赖于一个或多个其他脑血液动力学参数测量值的值,或依赖于被监控的其他医疗参数,诸如脉搏率、血压或体温。

[0087] 图 3 示出了在病人 302 头部上适当位置的、用于脑灌注监控系统的联合传感器 300。另一个联合传感器 310 可选地是传感器 300 的镜像,所述传感器 310 可选地被用在病人头部的另一侧,并且在图 3 中大部分看不到。这种传感器设计可选地被用于图 1 中的传感器 108。传感器 300 包含 IPG 电极结构 304,该 IPG 电极结构 304 的形状可选地为椭圆形,并且可选地被放置在病人前额的角上,可选地使用导电凝胶以确保与皮肤的良好电接触。PPG 传感器 306 可选地为圆形,其可选地被放置在病人的太阳穴上。线缆 308 将传感器 300 连接到脑灌注监控器的控制器,例如图 1 中的控制器 106。所述线缆可选地包含 8 根电线,其

中包括用于电极 304 的两根电线和用于 PPG 传感器 306 的四根电线（两根电线分别用于光源和光检测器）。线缆中的两根电线没有被用于传感器 300，而是被包括以用于正在研发的新设计，该新设计将在头部每一侧使用两个 IPG 电极。

[0088] 替代地，可以使用 IPG 电极和 / 或 PPG 传感器的任何其他设计，它们被结合成一个结构或是独立的，其中包括 IPG 电极和 / 或 PPG 传感器的现有技术设计或现成的设计。系统不需要既使用 IPG 电极也使用 PPG 传感器，而是可选地仅使用一个或另一个。

[0089] 用在病人头部两侧的联合传感器可选地被放置在相对于头部的左右对称平面彼此成镜像或彼此几乎成镜像的位置和定向。类似地，两个联合传感器被构造为彼此成镜像或彼此几乎成镜像。使用在设计和位置上具有这样的对称的传感器具有潜在的优势：即通过比较大体上彼此成镜像的测量，它们可以被用于检测头部的血液循环中的同样小的不对称，其可以指示中风。在电极和传感器的配置被认为是“几乎成镜像”的情况下，头部两侧对应的电极和传感器全部都被放置在彼此成镜像的位置上，在 2cm，或 1cm，或 5mm，或 2mm，或 1mm 内或在头部是左右对称的任何精度内。替代地，对应的电极和传感器足够靠近以被放置在镜像位置上，使得从来自那些错放的传感器和电极的 IPG 和 PPG 信号推断出的左半球和右半球脑血液动力学参数上的任何差别将很小，与典型地从缺血性中风病人得到的左半球和右半球脑血液动力学参数的实际差别相比或与典型地在缺血性中风病人的随机样本中见到的这些参数的值的范围相比，为至少 1/2，或 1/5，或 1/10，或 1/20。如果使用在它们的配置上几乎成镜像的、对应的传感器和 / 或电极进行两个测量，则这两个测量“大体上彼此成镜像”。如果头部的血液循环如在健康的试验对象中通常所呈现的那样是左右对称的，则彼此成镜像而不完全相同的两个测量应产生完全相同的信号，两个测量不完全相同是因为每个测量相对于头部的左右对称平面是不对称的。这样的信号对的任何差别可以揭示头部的血液循环中的不对称。

[0090] 在一些病人中，头部或大脑以前的创伤，或以前的大脑手术可能在头部阻抗中引起很大的不对称，使得脑血液循环中的不对称不能简单地从来自两个镜像测量的阻抗信号的差别推断。类似地，来自烧伤或其他创伤的大块的并且不对称的瘢痕可能导致来自对称地放置在头部相对侧的传感器的 PPG 信号中的不对称。即使在这些病人中，如果适当地校准初始的差别，则有可能从镜像的 IPG 或 PPG 信号之间的差别的变化检测脑血液循环的不对称的变化。

[0091] 在本发明的一些实施例中，使用附加的电极和 / 或 PPG 传感器。例如，在头部的每一侧可以有两个电极，允许不对称地进行阻抗测量，例如在头部的每一侧局部地进行。这样的选项中的多个在上面所引用的、名称为“脑血液动力学参数的测量 (Measurement of Cerebral Hemodynamic Parameters)”的共同提交的申请中描述过。如在本文中所使用的那样，如果阻抗测量既不对称（诸如从前额中部去往头后部的电流），也不反对称（诸如从右侧太阳穴去往左侧太阳穴的电流），则所述阻抗测量被称为是“不对称”的。

[0092] 图 4 更详细地示出了电极结构。椭圆环形的电流电极 400 围绕椭圆形电压电极 402。线缆 308 中的一根电线连接到电流电极，该电流电极使电流通过头部，并且一根电线连接到电压电极，其测量通过高阻抗电路的电势，并且使非常少的电流通过。两者都内嵌在绝缘的固定器 404 中，而连接器 406 扣入线缆 308 末端上的连接器中，如图 3 所示。在上面所引用的两个相关专利申请，即公开号为 US 2005/0054939 的美国专利申请 10/893,570 和

公开号为 WO 2006/011128 的 PCT 申请 PCT/IL2005/000632 中描述了使用围绕中心的电压电极的环形电流电极的一些潜在优势,尽管在那些申请中电极是圆形而不是椭圆形的。环形电流电极可以产生更广的电流分布,使得与使用相同面积的更紧凑的电流电极的情况相比,更多的电流通过大脑而更少的电流通过头皮。与电流电极绝缘的、独立的高阻抗电压电极可有效地测量跨颅骨内部两端的电压降,与将相同的电极用于使电流通过并且测量电压的情况相比,其受高阻抗的皮肤和颅骨的影响相对小一点。为了安全原因,电极使用至少几 kHz 的频率,并且电流不大于 2.5mA。对于下面在示例中所示出的测试数据,使用 25kHz 的频率和 1mA 或更小的电流。

[0093] 图 5 示出了 PPG 传感器 306 的更详细的视图,示出了传感器与皮肤接触的表面。该传感器包含红色 LED 500 和光电二极管 502,它们被内嵌在不透明的固定器 504 中,该不透明的固定器将杂散光挡在外面。合适的 LED 例如为由 III-V Compounds 出售的 TF281-200 型 LED。合适的光电二极管例如为也是由 III-V Compounds 出售的 TFMD5000R 型光电二极管。来自 LED 的红光从皮肤中的血液散射,与蓝光或绿光相比相对少地被吸收。光电二极管检测到的散射光的幅度随与 LED 和光电二极管紧邻的附近区域的皮肤中的血容量的升高而升高,并且在心动周期内呈现特征的上升和下降图案,其中所述光电二极管可选地进一步被覆盖其的红色滤光器屏蔽以免受杂散光的影响。

[0094] 可由脑灌注监控器检测的状况

[0095] 系统 100 可被用于使用流程图 200 的方法进行检测的状况有:

[0096] 1) 缺血性中风病人的新的缺血性中风。新的缺血性中风可能导致局部和半球 CBF 的急剧降低以及局部和半球 TTP 对应的升高,两者都在其中组织有可能发展成梗塞的局部缺血的中心核心中,以及在其中血流量减小的半暗带中,但是如果可以去除血块,则组织可恢复。另一方面,CBV 趋向于只在局部缺血的中心核心中是低的,但是在半暗带中接近正常水平。系统 100 检测到的 CBF 的突然降低和 TTP 的升高可以指示新的缺血性中风,而 CBV 降低幅度可以指示核心和半暗带的相对尺寸。一旦已及时地就这种可能性向医务人员发出警报,例如在局部缺血发生的一个小时内,或 30 分钟内,或 15 分钟内,可以验证事件的性质,并且可通过诸如灌注 CT 和 MRI 等技术找到其精确位置。特别是如果有大的半暗带,则迅速干预能防止进一步的损伤。例如,诸如栓子切除术等血管内程序可以被用于尝试去除堵塞。去除堵塞以防止对半暗带的永久性损伤的机会窗口可能是约 3 个小时。

[0097] 2) SAH 病人的血管痉挛。血管痉挛是 SAH 的一种常见并发症,预期其会对脑血液动力学参数产生与缺血性中风类似的影响,并且可以例如使用 CT-Angio 成像来验证其发生并且找到其位置。迅速的医疗干预能够挽救能活的脑组织。可能的治疗包括 3H 疗法、血管舒张药和血管内血管成形。

[0098] 3) 对缺血性中风病人的过度灌注。CBF 升高,在正常值之上例如 10%,20%,30%,50%或 100%可以指示血压的升高,这可能增大局部缺血的出血性转化或新的脑出血的风险。如果由系统 100 检测并且由其他测试验证,这可以通过降血压药物来治疗。

[0099] 4) 缺血性中风或水肿的出血性转化。所预期的是随着颅内压例如在一个小时或若干个小时内的累积,脑出血可能使 CBF 逐渐降低。水肿可具有类似效果。CBF 的任何足够大的降低可以被系统 100 检测,并且一旦向医务人员发出警报,可以使用诸如 CT 或 MRI 等成像技术找到原因,并且在一个小时或几个小时内及时地对其进行治疗。

[0100] 5) 最初几个小时中的溶解血栓疗法的成功或失败。溶解血栓疗法通常是以静脉注射的方式施行的。随后可立即使用系统 100 监控接受溶解血栓疗法的病人,以观察血块是否已溶解,这例如由 CBF 的恢复来指示。如果血块无法在一两个小时内溶解,则可以通过股动脉再次施行溶解血栓疗法,同时继续通过系统 100 监控病人。如果血块仍然无法溶解,则可以使用血管内程序来尝试去除血块。这种类型的监控有时是对非常高危的病人进行的,因而使用 CT-Angio 成像而不是使用系统 100 来确定血块是否溶解,但是对于大多数病人,例行地这样做太过昂贵。使用系统 100 监控便宜得多,并且可以对所有接受溶解血栓疗法的病人例行地进行。

[0101] 分析 IPG 和 PPG 信号的示例性方法

[0102] 发明人已发现分析 IPG 和 PPG 信号的许多方法对于估计标准脑血液动力学参数是有用的,如由下面在示例中所描述的临床研究的结果所示。这些方法中的大多数涉及对近似地每个心动周期重复的信号的特征的分析。对于那些特征,可选地可通过对信号去趋势来减少噪声,使得通过丢掉有噪声的或异常的心动周期并且通过对来自彼此同相的多个心动周期的信号取移动平均(例如在 9 个心动周期内取移动平均),噪声在每个周期的心脏舒张点处始终处在相同水平。如在上面所引用的、公开号为 WO 2008/072223 的相关 PCT 申请 PCT/IL2007/001421 中所描述的那样,结果是作为心脏相位的函数的、噪声相对低的信号,该信号在相对短的上升时间内从其在心脏舒张点处的最小值上升到心脏收缩点处的最大值,并且然后在较长的下降时间内回落到其在下一心脏舒张点处的最小值。下面在图 6A 和图 6B 中示出了这样的经去趋势并且经平均的 IPG 和 PPG 信号的示例。用于所述分析的信号不需要是直接来自 IPG 电极和 PPG 传感器的经线性放大的信号,而可以是以任何方式非线性变形的。

[0103] 可以定义有效稳健上升时间间隔,这可进一步减小噪声对信号分析的影响。例如,稳健上升时间间隔在信号是其总范围(最大值减去最小值)在最小值上方的某一分数时开始,例如在最小值上方 5%或 10%或 15%或 20%。稳健上升时间间隔可选地在信号第一次达到其总范围在最大值下方的某一分数的点时结束,例如在最大值下方 5%、10%、15%、20%、25%或 30%。对于下面在示例中所分析的数据,稳健上升时间间隔被定义为从最小值上方 10%的点延伸到最大值下方 20%的点。

[0104] 其他有效上升时间被定义为在最大斜率的点处或在第一局部峰值处结束。使用有效上升时间的结束的这些定义,上升时间间隔及取决于它的其他量与上升时间被定义为在信号的全局最大值处结束的情况相比,可以较少遭受被噪声改变的影响。

[0105] 可将有效上升时间间隔中的信号的特征与有效下降时间间隔中的信号的类似特征比较,有效下降时间间隔可选地被定义为心动周期的、排除有效上升时间间隔的任何部分。例如,可计算有效上升时间间隔与有效下降时间间隔的比值,或计算在有效上升时间间隔内积分的信号的比值与在有效降下时间间隔内积分的信号的比值。这样的比值以简单的方式分别与归一化至整个心脏期间的有效上升时间以及与归一化至在整个心脏期间内积分的信号的、在有效上升时间内积分的信号相关。已发现后一个测量值对于估计某些标准脑血液动力学参数特别有用,如下面在示例中所述。

[0106] 在示例中使用的另一测量值是信号在有效上升时间间隔期间的归一化曲率。该曲率例如通过以下方式来定义:首先将上升时间间隔期间的信号拟合为直线,然后将上升时

间间隔期间的信号拟合为抛物线,并且取这两个拟合跨越信号的最小值和最大值中间的水平处的心脏相位或时间的差。这个差可以被归一化至上升时间间隔的长度。曲率的这个定义与简单地取信号在有效上升时间间隔期间的平均二阶导数相比可能对噪声更不敏感。

[0107] 可能有用的是比较来自两个不同信号的、通过相同或大体上相同的算法计算得到的测量值,并且这可以充当基于两个信号的测量值。(如果至少对于有可能出现的大多数信号,两个算法对于给定信号产生类似的结果,则这两个算法可以被认为大体上相同的。)例如,如果每个信号的测量值是以特定方式定义的有效上升时间,则基于两个信号的测量值可以是第一信号的有效上升时间与第二信号的、以相同的方式或大体上相同的方式定义的有效上升时间的比值。类似地,如果每个信号的测量值是归一化的、在上面所描述的稳健上升时间内积分的信号,则基于两个信号的测量值可以是第一信号的归一化积分与以相同的方式或大体上相同的方式定义的、来自第二信号的归一化积分。例如,这两个信号可以是在头部同一侧测得的 IPG 信号和 PPG 信号,或跨头部两侧对称地测得的 IPG 信号和在头部一侧测得的 PPG 信号,或在头部的相对侧测得的相同模态的两个信号。如果测量值只使用在头部一侧测得的信号,则信号可以是在与基于诸如半身不遂等临床数据而怀疑中风一侧相同的头部一侧测得的,或可以在与怀疑中风一侧相对的头部一侧测得的。应注意的是,与中风相对的头部一侧的血液循环图案通常也受中风影响,例如因为头部一侧的局部缺血可能在头部另一侧引起比正常血流量更大的血流量。

[0108] 如在本文中所使用的那样,当程序包含计算两个信号之间的差,或计算两个信号的比值,或计算取决于两个信号彼此不同的程度的任何量时,该程序被认为包含比较两个信号。

[0109] 如在本文中所使用的那样,术语“约”指的是  $\pm 10\%$ 。

[0110] 术语“包含”、“包括”、“具有”及其动词变化表示“包括但不限于”。这种术语涵盖术语“由...组成”和“主要由...组成”。

[0111] 短语“主要由...组成”表示合成物或方法可包含另外的组分和 / 或步骤,但是只有在该另外的成分和 / 或步骤不在实质上改变所要求保护的合成物或方法的基本和新颖特征的情况下。

[0112] 如在本文中所使用的那样,单数形式“一”、“一种”和“该”包括复数引用,除非上下文清楚地指出其他情况。例如,术语“一化合物”或“至少一种化合物”可包括多种化合物,包括它们的混合。

[0113] 在本文中使用单词“示例性”表示“作为示例、实例或示意”。被描述为“示例性”的任何实施例不一定被看作相对于其他实施例是优选或有利的,和 / 或排除从其他实施例并入特征。

[0114] 在本文中使用单词“可选地”表示“在一些实施例中提供而在其他实施例中不提供”。本发明的任何特定实施例可包括多个“可选的”特征,除非这样的特征有冲突。

[0115] 贯穿本申请,本发明的各个实施例可能以范围形式呈现。应理解的是以范围形式的说明仅是为了方便和简明,而不应被看作是对本发明的范围的刚性限制。相应地,对范围的说明应被认为是已具体公开了所有可能的子范围以及该范围内的单个数值。例如,对诸如从 1 到 6 的范围的说明应被认为是已具体公开了诸如从 1 到 3、从 1 到 4、从 1 到 5、从 2 到 4、从 2 到 6、从 3 到 6 等的子范围以及该范围内的单个数值,例如 1、2、3、4、5 和 6。不论

范围多宽,这均适用。

[0116] 每当在本文中指出了数值范围,其表示包括所指出范围内任何引述的数字(小数或整数)。短语“范围在第一指出数和第二指出数之间”以及“范围从第一指出数到第二指出数”在本文中可互换使用,并且意在包括第一和第二指出数及它们之间的所有分数和整数数字。

[0117] 应理解的是为了清楚起见在独立实施例的上下文中所描述的本发明的某些特征也可结合在单个实施例中提供。相反,为了简明起见在单个实施例的上下文中所描述本发明的各种特征也可独立地或以任何合适的子组合的形式或在合适的情况下在本发明的任何其他所描述的实施例中提供。在各种实施例的上下文中所描述的某些特征不被认为是那些实施例的必要特征,除非没有那些元素该实施例无法操作。

[0118] 在上文中所详述的以及在下文的权利要求部分中所要求保护的本发明的各种实施例及方面在下文的示例中得到实验上的支持。

[0119] 示例

[0120] 现在对下面的示例进行参考,这些示例与上面的描述一起以非限制性的方式示意了本发明的一些实施例。

[0121] 使用中风病人进行临床研究,其中通过灌注 CT 测量某些标准脑血液动力学参数,并且使用基于 IPG 和 PPG 信号的各种无量纲测量值与心动周期相位的函数估计某些标准脑血液动力学参数。IPG 电极和 PPG 传感器如图 3 所示出的那样被配置,并且使用高达 1mA 的、频率约为 25kHz 的电流得到 IPG 信号。信号被去趋势,将它们在每个心动周期内的最小值设定为相同水平,并且在一些而非全部情况下,若干连续的心动周期在相位上一起被平均以减少噪声,同时将信号的形状保持为与心动周期相位的函数。针对基于 IPG 和 PPG 信号的无量纲测量值以及通过灌注 CT 测得的参数的值,计算最优线性拟合以及相关度。所得到的相关度的范围为从约 0.5 到 0.7,在样本中的不同病人之间,参数的值一般在约 2 倍或 3 倍或偶尔更大的范围内。此处所列出的最优线性拟合可被用于提供对来自 IPG 和 PPG 数据的这些脑血液动力学参数的估计的起始点。例如,如果发现稳健上升时间内的归一化积分对于与中风一侧相同的头部一侧的 IPG 信号和 PPG 信号完全相同,则下面的列表中的测量值 #2 将等于 1.0,并且将针对该测量值的这个值代入测量值 #2 的最优线性拟合,即测量值 = - 参数 / 6.9 + 1.49,将意味着该参数的值(在这种情况下是全局 CBV)很可能约为 3.5。对参数使用标准单位:对于 CBV 是毫升每 100 克组织,对于 CBF 是毫升每 100 克组织每分钟,而对于 TTP 是秒。

[0122] 1) 这个测量值是基于跨头部两端的 IPG 信号的测量值与基于与中风一侧相对的头部一侧的 PPG 信号的测量值的比值。对于这些信号中的每一个,测量值是在心脏舒张点起始而在最大斜率点处结束的上升时间间隔。这个测量值被用于估计中风侧的参数:半球 CBV。相关度是  $R^2 = 0.54$ ,而最优线性拟合是:

[0123] 测量值 = 参数 / 4.8 + 0.06

[0124] 其中对于样本中的大部分病人,半球 CBV 的范围从约 2 到 4.5 毫升每 100 克。

[0125] 2) 这个测量值是基于跨头部两侧的 IPG 信号的测量值与基于与中风一侧相同的头部一侧的 PPG 信号的测量值的比值。对于这些信号中的每一个,测量值是上文所定义的、信号在稳健上升时间间隔内的归一化积分。这个测量值被用于估计参数:全局 CBV。相关

度是  $R^2 = 0.72$ , 而最优线性拟合是 :

[0126] 测量值 = - 参数 / 6.9 + 1.49

[0127] 其中对于样本中的大部分病人, 全局 CBV 的范围为从约 2 到 4.5 毫升每 100 克。

[0128] 3) 这个测量值是基于跨头部两侧的 IPG 信号的测量值与基于与中风一侧相对的头部一侧的 PPG 信号的测量值的比值。对于这些信号中的每一个, 测量值是上面所定义的、信号在稳健上升时间间隔内的归一化积分。这个测量值被用于估计参数 : 全局 CBV。相关度是  $R^2 = 0.59$ , 而最优线性拟合是 :

[0129] 测量值 = - 参数 / 8.3 + 1.4

[0130] 4) 这个测量值是对于在与中风一侧相同的头部一侧的 PPG 信号, 上文所定义的、信号在稳健上升时间间隔内的归一化积分。这个测量值被用于估计与中风一侧相同的头部一侧的半球 CBF。相关度是  $R^2 = 0.56$ , 而最优线性拟合是 :

[0131] 测量值 = 参数 / 650 + 0.12

[0132] 其中对于样本中的大部分病人, 半球 CBF 的范围是从 13 到 40 毫升每 100 克每分钟。

[0133] 5) 这个测量值是对于在与中风一侧相同的头部一侧的 PPG 信号, 上文所定义的、信号在稳健上升时间间隔内的归一化积分。这个测量值被用于估计与中风一侧相同的头部一侧的半球 TTP。相关度是  $R^2 = 0.56$ , 而最优线性拟合是 :

[0134] 测量值 = 参数 / 420 + 0.08

[0135] 其中对于样本中的大部分病人, 半球 TTP 的范围为从 20 到 40 秒。

[0136] 6) 这个测量值是对于跨头部两侧的 IPG 信号, 上文所定义的、信号在稳健上升时间间隔内的归一化积分。这个测量值被用于估计全局 TTP。相关度是  $R^2 = 0.56$ , 而最优线性拟合是 :

[0137] 测量值 = 参数 / 280 + 0.04

[0138] 其中对于样本中的大部分病人, 全局 TTP 的范围是从 25 到 35 秒。

[0139] 7) 这个测量值是对于与中风一侧相同的头部一侧的 PPG 信号, 上文所定义的、信号的归一化上升时间曲率。这个测量值被用于估计与中风一侧相同的头部一侧的局部 CBF 与全局 CBF 的比值, 全局 CBF 是在样本中的病人内具有大约 8 倍的范围的量。相关度是  $R^2 = 0.53$ , 而最优线性拟合是 :

[0140] 测量值 = 参数 / 21.6 + 0.017

[0141] 其中对于样本中的大部分病人, 局部 CBF 与全局 CBF 的比值的范围为从 0.1 到 0.8。

[0142] 在 IPG 和 PPG 信号的测量值和脑血液动力学参数之间得到的相对高的相关度示出从 IPG 和 PPG 信号获得脑血液动力学参数的有用估计已经是可行的。在不久的将来, 当用于测量 IPG 和 PPG 信号的更精细的技术以及从那些信号得出的更好的测量值可用时, 脑血液动力学参数的还要更精确的估计是有可能的。

[0143] 图 6A 和图 6B 示出了参与临床研究两个缺血性中风病人的 IPG 和 PPG 信号的曲线图。图 6A 示出了对于具有异常高的全局 CBV, 即 5.3 毫升每 100 克组织 (通过灌注 CT 测得) 的病人, 跨头部两侧测得的 IPG 信号的曲线 600 和在与中风一侧相同的头部一侧测得的 PPG 信号的曲线 602。时间以分钟为单位给出, 而信号的幅度以任意单位计。已通过 9

个心动周期内取移动平均、累加同相的不同心动周期而减少了噪声。图 6B 示出了对于具有异常低的全局 CBV (仅 2.1 毫升每 100 克组织) 以相同的方式测得的 IPG 信号的曲线 604 和 PPG 信号的曲线 606。可看到这两个病人的信号 (尤其是 IPG 信号) 非常不同, 反应了他们的全局 CBV 的很大差别。如上所述, 可以通过取信号在稳健上升时间内的归一化积分量化所述差别。这个量对于曲线 600 中的信号是 0.08, 因为信号上升非常快; 对于曲线 602 中的信号是 0.14; 对于曲线 604 中的信号是 0.21, 其比曲线 600 中的信号上升慢得多; 而对于曲线 606 中的信号是 0.19。这两个信号的这个量的比值为第一病人提供了 0.6 的测量值, 其中全局 CBV 参数等于 5.3, 而为第二病人提供了 1.1 的测量值, 其中全局 CBV 参数等于 2.1。这些量相当好地符合在临床研究中为这个参数和测量值得到的最佳线性拟合, 即测量值 = - 参数 / 6.9 + 1.49, 并且即使在不进行昂贵得多的灌注 CT 测量的情况下, 人们也能基于这个关系并且基于 IPG 和 PPG 信号将这些病人的全局 CBV 推断为相当好的近似值。

[0144] 尽管已结合本发明的具体实施例描述了本发明, 然而明显的是许多替代、修改和变形对于本领域的技术人员将是显而易见的。相应地, 其意图是涵盖落入所附权利要求的精神和广义范围内的所有这样的替代、修改和变形。

[0145] 在本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请通过援引将其整体全部并入本说明书, 视同每个单独的出版物、专利或专利申请被具体并且分别地指出为通过援引被并入本文。另外, 在本申请中对任何参考文献的引述和判读不应被看作是承认这样的参考文件可用作本发明的现有技术。就使用小节标题而言, 它们不应被看作是必须的限制。

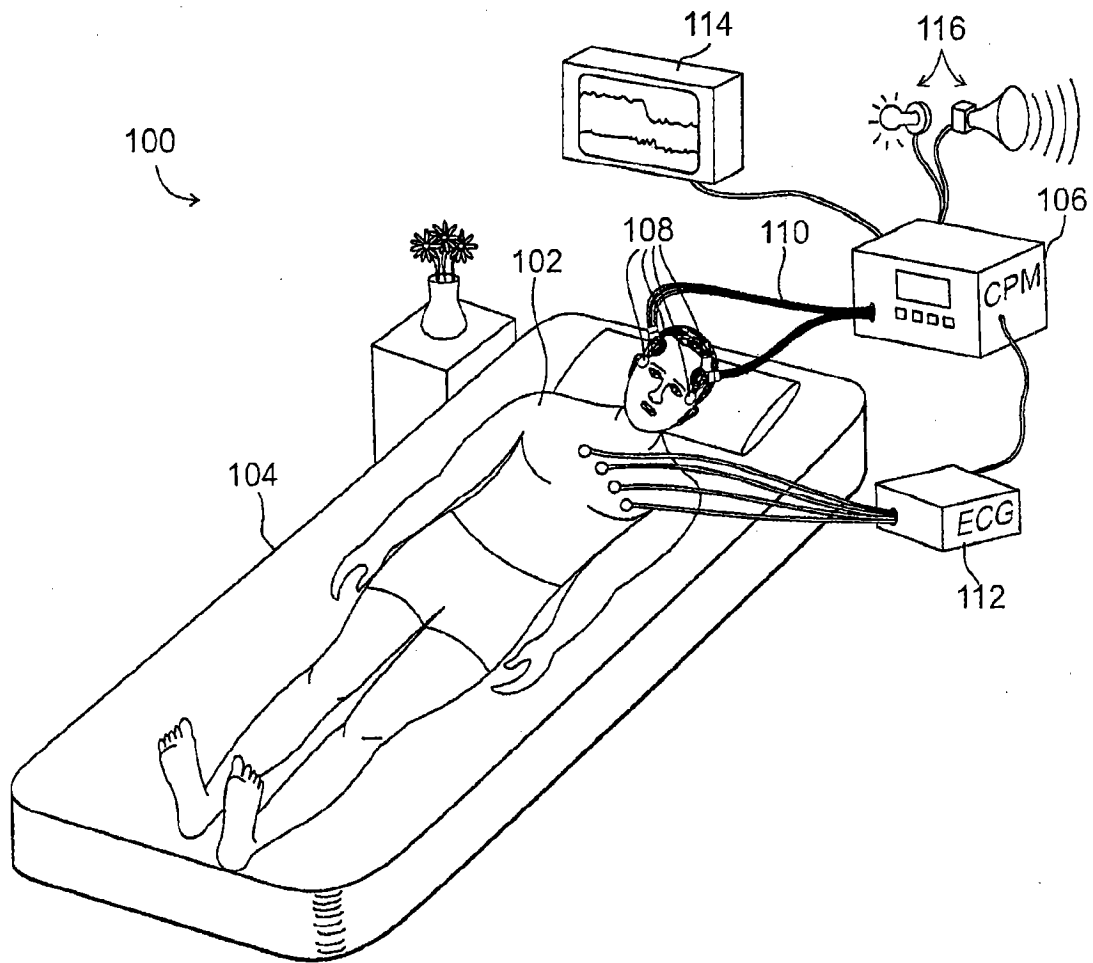


图 1

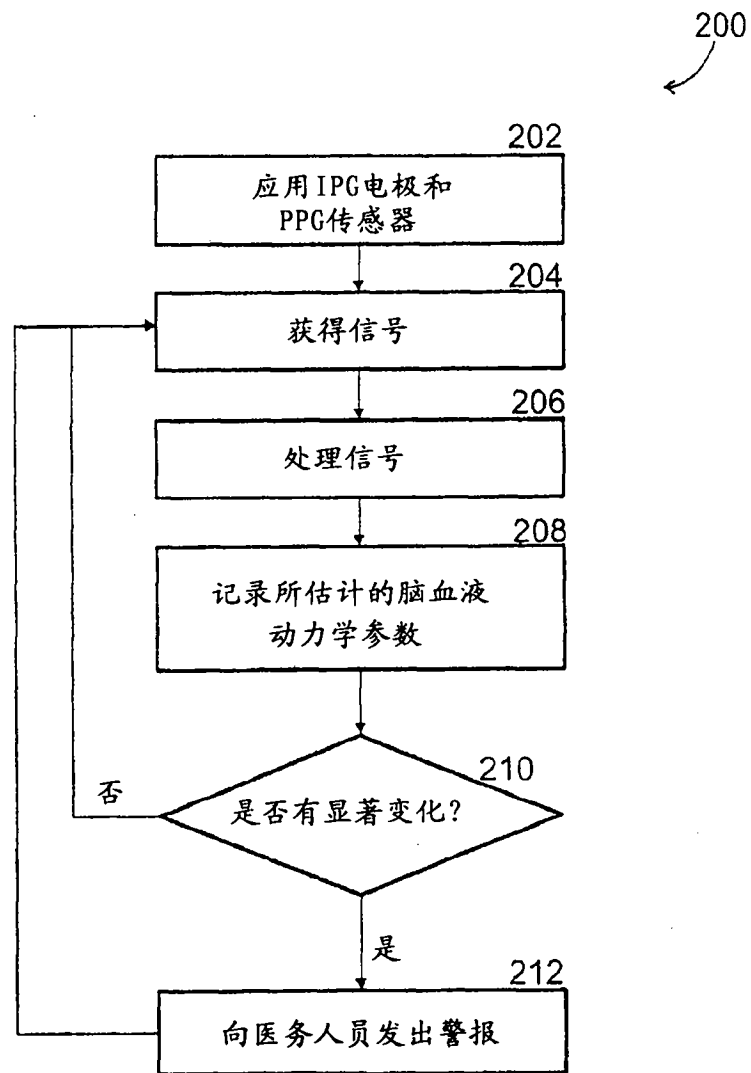


图 2

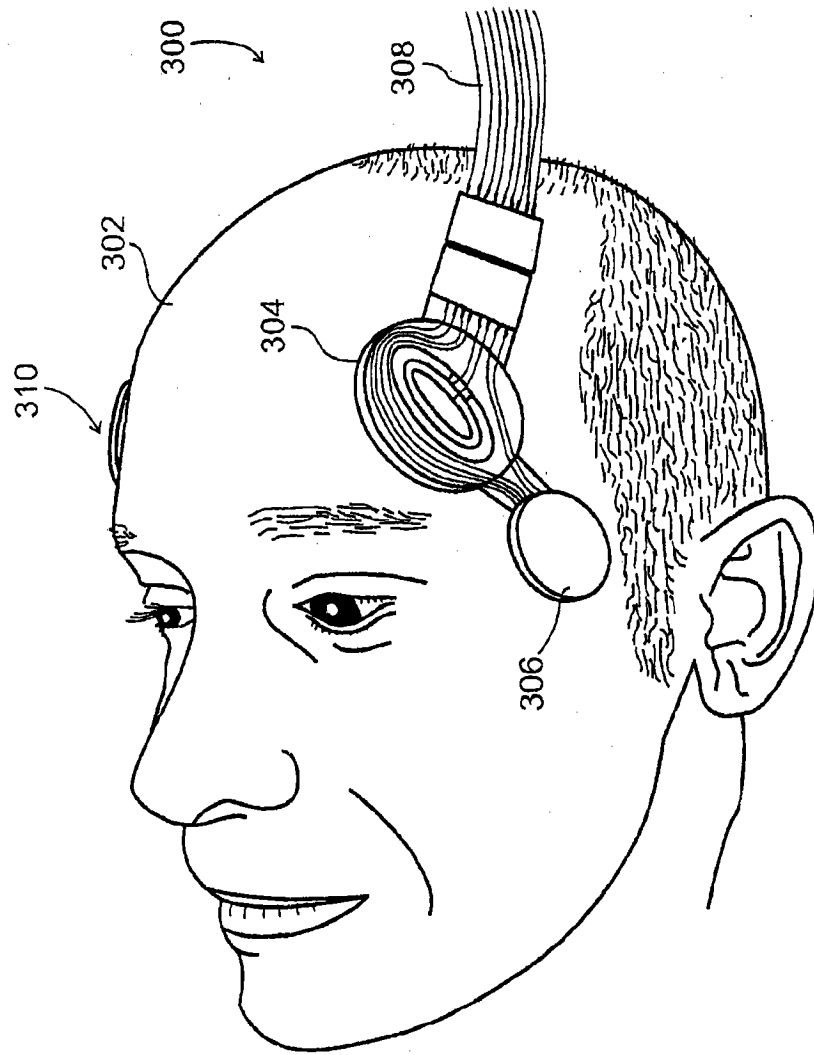


图 3

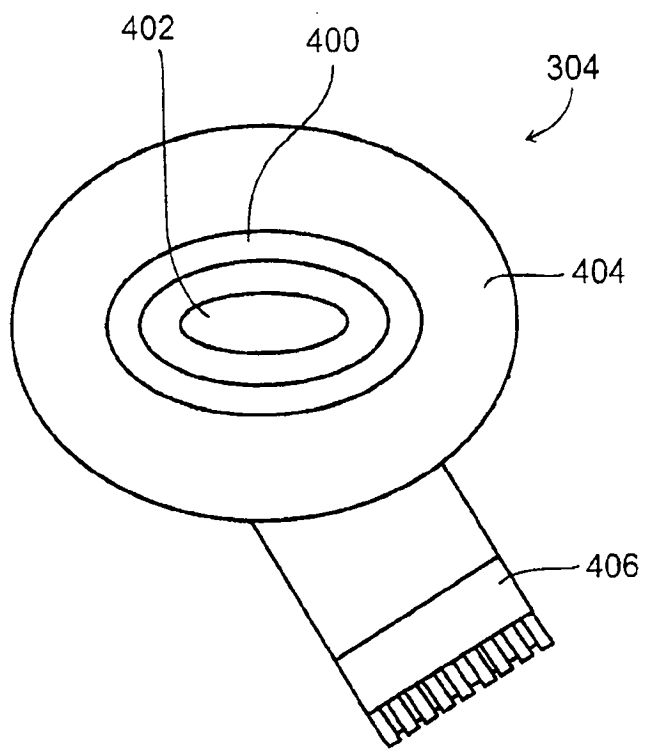


图 4

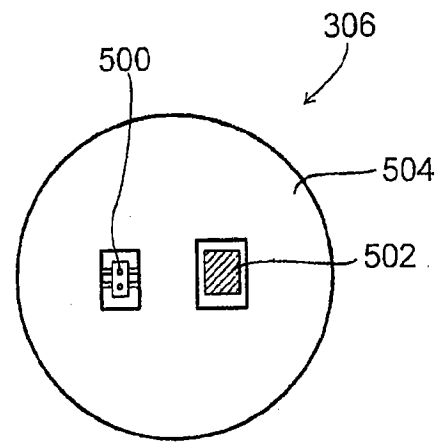


图 5

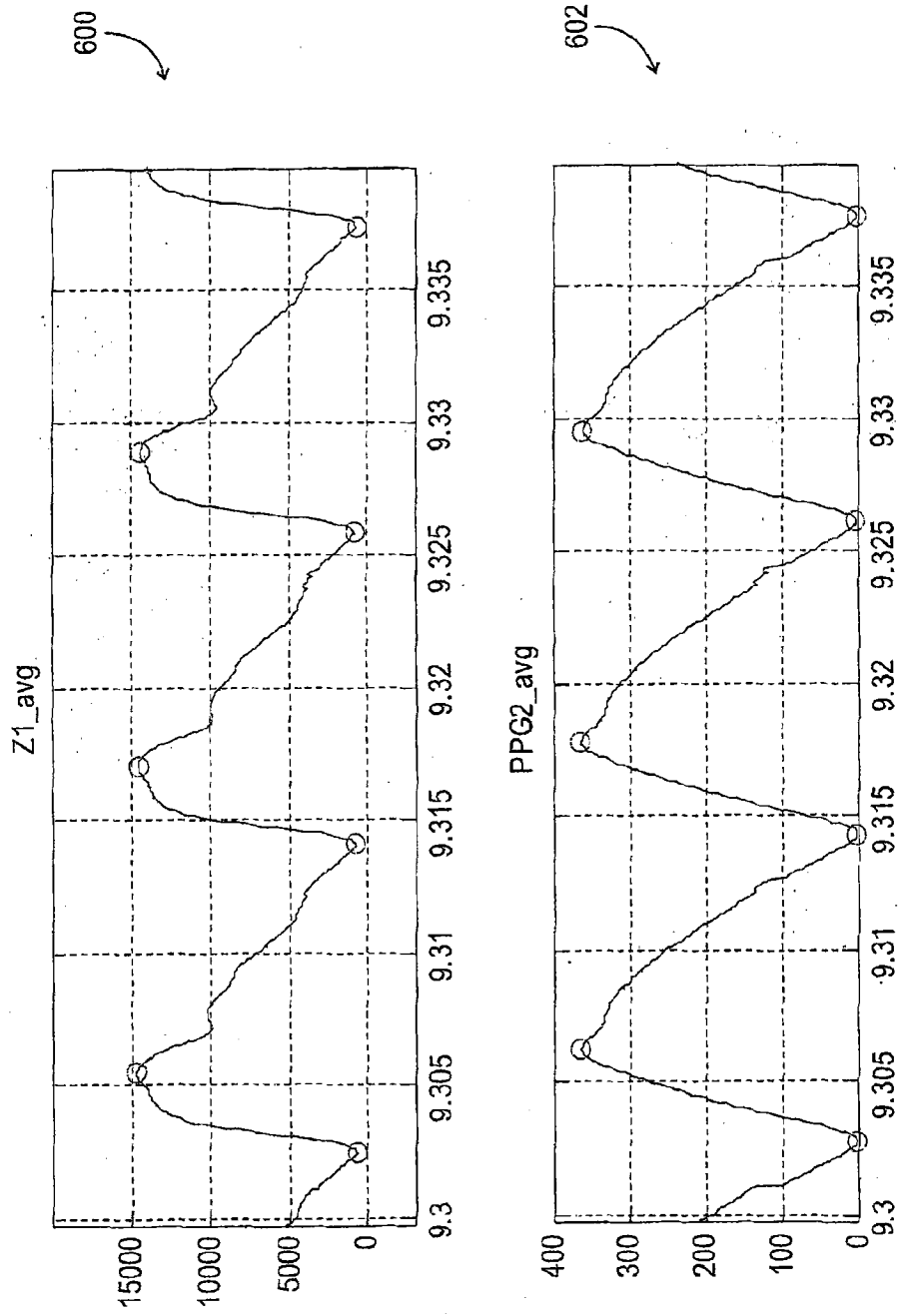


图 6A

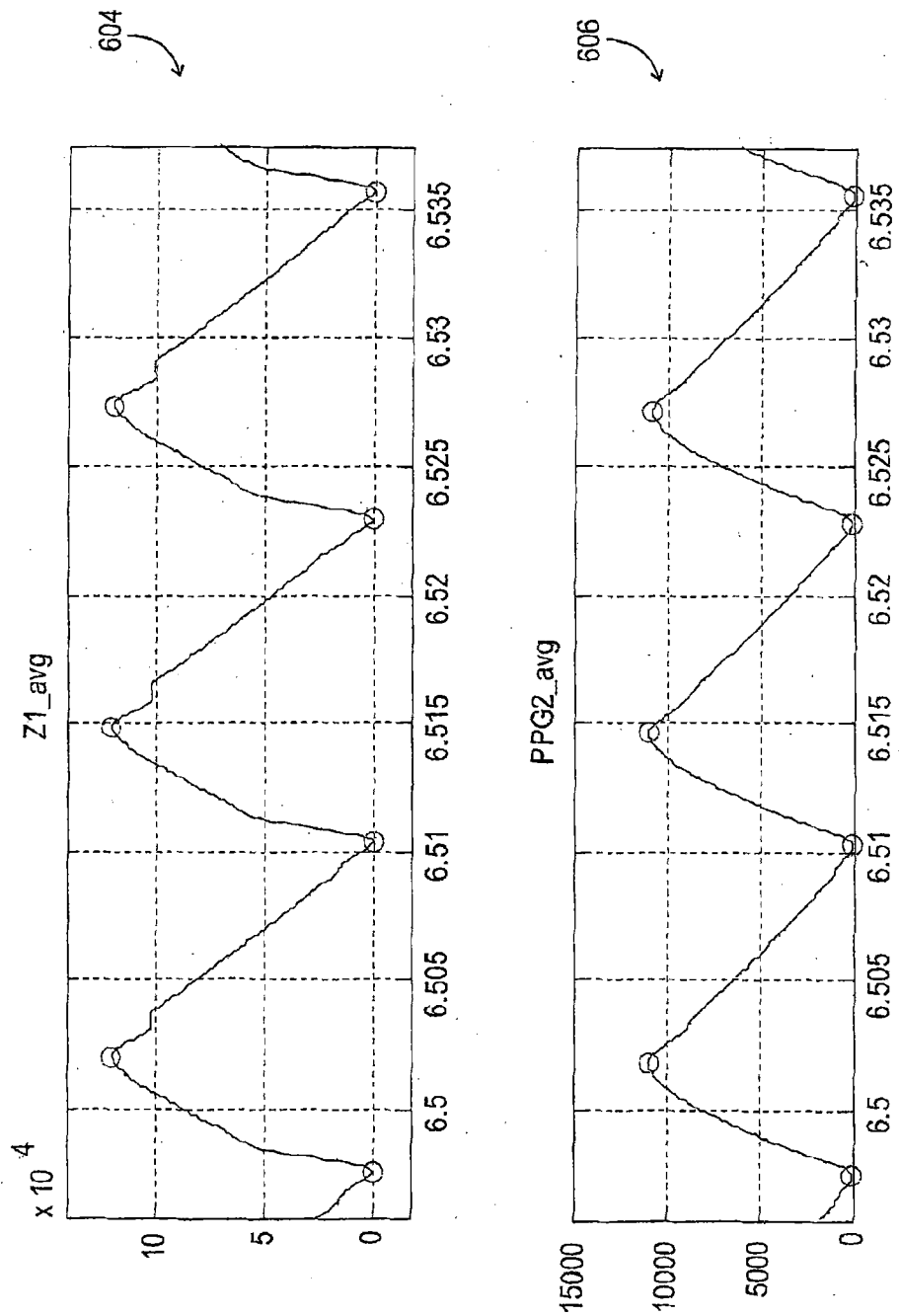


图 6B