



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580031089.7

[43] 公开日 2007年10月10日

[11] 公开号 CN 101052344A

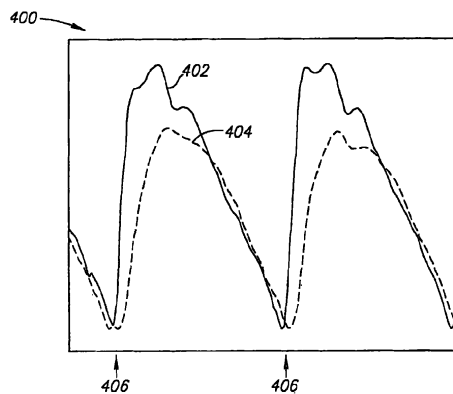
[22] 申请日 2005.6.15  
 [21] 申请号 200580031089.7  
 [30] 优先权  
     [32] 2004.7.15 [33] US [31] 10/893,570  
 [86] 国际申请 PCT/IL2005/000632 2005.6.15  
 [87] 国际公布 WO2006/011128 英 2006.2.2  
 [85] 进入国家阶段日期 2007.3.15  
 [71] 申请人 奥桑医学技术有限公司  
     地址 以色列内坦亚  
 [72] 发明人 阿哈伦·夏皮拉 阿朗·拉帕波特  
             什洛米·本-阿里 约瑟夫·赖克曼  
             奥弗·巴尼亚

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
 代理人 葛青 李晓舒

权利要求书 3 页 说明书 15 页 附图 6 页

[54] 发明名称  
 脑灌注监测器

[57] 摘要  
 一种估计脑部血流量的方法，包括使用阻抗体积分描记术(102 和 104)，获得头部中随时间变化的血量的测度值，获得头皮中随时间变化的血量的测度值，以及使用头部中和头皮中随时间变化的血量的测度值来估计脑部血流量。



- 1、一种估计脑部血流量的方法，包括：
  - a) 使用阻抗体积描记术，获得头部中随时间变化的血量的测度值；
  - b) 获得头皮中随时间变化的血量的测度值；以及
  - c) 使用该头部中随时间变化的血量的测度值和该头皮中随时间变化的血量的测度值来估计脑部血流量。
- 2、根据权利要求 1 所述的方法，其中使用光电体积描记术获得所述头皮中随时间变化的血流量的测度值。
- 3、根据权利要求 1 所述的方法，其中估计脑部血流量包括，估计相对脑部血流量，它是随时间改变的。
- 4、根据权利要求 1 所述的方法，其中使用所述随时间变化的血量的测度值包括，找出随时间变化血量的加权测度值之间的差值。
- 5、根据权利要求 4 所述的方法，其中所述随时间变化的血量的测度值被加权，以使它们在心动周期中血压下降时的一个时刻具有至少近似相同的值。
- 6、根据权利要求 4 所述的方法，其中所述随时间变化的血量的测度值被加权，以使它们在一些频率下具有近似相等的能量谱，在这些频率上所述随时间变化的血量的测度值之间的交叉能量谱相对较高。
- 7、根据权利要求 1 所述的方法，其中用阻抗体积描记术获得头部中血量的测度值包括：
  - a) 用两个载流电极使电流流过头部；以及
  - b) 用两个电压测量电极测量跨过头部的、与所述电流相关联的电压。
- 8、根据权利要求 7 所述的方法，还包括，将环绕所述载流电极中的至少一个的环状电极应用于头部，并将该环状电极保持为与其所环绕的该载流电极具有相同的电压，由此抑制从所述载流电极而来的放射状电流。
- 9、根据权利要求 7 所述的方法，其中所述电压测量电极与所述载流电极是区分开的，并实质上与之电去耦。
- 10、根据权利要求 7 所述的方法，其中用阻抗体积描记术获得头部血量的测度值包括，分别在左右太阳穴上放置两个载流电极。
- 11、根据权利要求 7 所述的方法，其中用阻抗体积描记术获得头部血量

的测度值包括,将所述两个电压测量电极放置在头部上临近于所述载流电极中的不同的一个的位置。

12、根据权利要求 11 所述的方法,其中用光电体积描记术获得所述头皮中血量的测度值包括,将光电体积描记传感器放置在头部上临近于其中一个所述载流电极,并临近于那个与该载流电极临近的电压测量电极。

13、一种估计脑部血流量的方法,包括:

- a) 测量跨过头部的阻抗,作为一个心动周期中的时间函数;以及
- b) 在该心动周期中当血压上升时,从该阻抗的变化率来估计脑部血流量。

14、一种用于估计脑部血流量的单元,适于放置在头部上,该单元包括:

- a) 至少一个电极,适用于进行阻抗体积描记术;和
- b) 体积描记传感器,适于测量头皮中的血流量。

15、根据权利要求 14 所述的单元,其中适于测量头皮中血流量的所述体积描记传感器包括光电体积描记传感器。

16、根据权利要求 15 所述的单元,还包括信号处理器,其配置为对从所述光电体积描记传感器而来的数据以及从所述电极而来的阻抗体积描记数据中的一者或两者进行处理。

17、根据权利要求 15 所述的单元,其中所述至少一个电极包括:

- a) 载流电极,适于在其被放置在皮肤上时注入穿过头部的电流;和
- b) 电压测量电极,适于在其被放置在皮肤上且当所述载流电极正在注入电流时,测量跨过头部的电压。

18、根据权利要求 17 所述的单元,其中所述载流电极和所述电压测量电极被如此配置:当所述载流电极正在注入电流时,所述电压测量电极测量一电势,该电势大致等于真皮处的电势,很大程度上排除了跨过表皮的电压降。

19、根据权利要求 18 所述的单元,适用于达到一成熟程度范围的患者,其中所述载流电极具有环绕所述电压测量电极的环状物,且该环状物的径向厚度和所述载流电极与所述电压测量电极之间的间隙,每一个都至少为处于所述成熟程度范围的患者表皮典型厚度的两倍。

20、根据权利要求 19 所述的单元,其中所述环状物的径向厚度和所述载流电极与所述电压测量电极之间的间隙,每一个都至少为 1mm。

21、根据权利要求 20 所述的单元，其中所述环状物的径向厚度和所述载流电极与所述电压测量电极之间的间隙，每一个都至少为 2mm。

22、根据权利要求 17 所述的单元，还包括环绕所述载流电极的环状电极，由此当该环状电极保持为具有与该载流电极相同的电压时，能抑制从该载流电极而来的放射状电流。

23、一种用于估计脑部血流量的系统，包括：

a) 至少一个根据权利要求 15 的单元；

b) 阻抗测量单元，具有至少一个适于放置在头部并执行阻抗体积描记术的电极；

c) 电源，适于当所述单元放置在头部不同侧时，在所述一个单元的至少一个电极中的一个与所述阻抗测量单元的至少一个电极中的一个之间跨过头部传递电流；

d) 数据分析器，其使用阻抗数据来计算脑部血流量，所述阻抗数据是从一电压差以及从通过光电体积描记传感器产生的光电体积描记数据而获得的，该电压差是在所述一个单元的至少一个电极中的一个与所述阻抗测量单元的至少一个电极中的一个之间测量的。

24、根据权利要求 23 所述的系统，其中所述阻抗测量单元也是根据权利要求 15 所述的单元。

## 脑灌注监测器

### 相关申请

本发明是于2004年7月15日递交的、美国专利申请10/893,570的部分继续申请,该部分继续申请是于2003年1月15日递交的、PCT申请PCT/IL03/00042的部分继续申请,该PCT申请根据USC § 119(e)要求于2002年1月15日递交的、美国临时专利申请60/348,278的权益。本发明涉及于同日递交的、题为“Device For Monitoring Blood Flow To Brain (用于监测流至脑部的血流量的装置)”的PCT申请,该申请的事务所案卷号为371/04609。这些申请的披露内容在此合并以作参考。

### 技术领域

本发明的领域涉及测量头部中的血流量。

### 背景技术

需要在数个医疗活动和医疗过程期间测量脑部血流量,因为流至脑部的血流量的任何失调都会损伤脑细胞的功能,且如果失调延长甚至会导致脑细胞死亡。因为与其他细胞相比脑细胞更易因缺氧受损,且因为受损后脑细胞通常不会再生,所以保持流至脑部的血流量特别重要。

一些常见状况会导致流至脑部的总体血流量降低,这包括心律不齐、心肌梗死和外伤性出血性休克。流至脑部的血流量的突然增加也会导致严重的损伤,且尽管这样一种增加也会发生在处于某种医疗条件下、或处于手术过程中的其他患者身上,但其特别易于发生于新生儿或早产儿。在所有这些情况下,关于脑部中血流量的数量以及血流量改变的数据,在评估对脑组织损伤的风险和治疗的功效方面很重要。这种数据的可获得性,使得能够及时地执行各种医疗过程,以增加、降低或稳定脑部血流量,并防止对脑部造成损伤。

在缺乏简单的手段来直接地且连续地对脑部血流量进行监测的情况下,通过监测临床参数来间接地推断关于脑部血流量变化的信息,这些临床参数

易于测量，如血压。但由于在不同的医疗条件下存在血压与脑部血流量之间的不同关系，所以可能存在一些情况，其中甚至当血压表现为足够量时，脑部血流量也是不足的。通过监测神经系统机能也可以间接地推断脑部血流量，但由于等到检测到神经机能障碍时，该神经机能障碍通常已是不可逆转的了，所以更需要直接地对脑部血流量进行检测，在此时其对脑部功能的影响仍是可逆转的。

用于测量脑部血流量的已有手段很复杂、昂贵，且在某些情况下是侵入性的，这就限制了它们的有用性。目前只有三种处于研究阶段的方法：1) 向颈动脉中注入放射性氩元素并在它经过整个大脑时观察它所发出的放射物；2) 正电子放射断层摄影术，也是基于诸如放射材料进行的；以及，3) 磁共振血管造影术，使用房屋大小的、昂贵的磁共振成像系统施行，且需要数分钟才能给出结果。这三种方法只能在医院或具有特殊设备的其他医疗中心执行，且即使在医院环境中，使用这三种方法持续地监测患者的做法也是不实际的。

第四种方法，使用超声波的经颅多普勒仪 (TCD)，是非侵入性的，并可立即给出结果。然而，由于难以使声波穿过头盖骨，所以 TCD 对于 15% 的患者会失效，且它需要经过长期培训和实践的专业人员在施行检测和解释结果方面具有很强的技术。TCD 的另一个缺陷是，它只能测量脑部局部区域的血流量，而不能测量总的血流量。多普勒超声还可以用于测量颈动脉中的血流量，提供流至头部而不是具体流至脑部的血流量估计值，且不包括通过椎动脉流至头部的血流量，因为椎动脉临近椎骨，所以难以通过超声进行测量。

另外两种技术为电阻抗体积描记术 (IPG) 和光电体积描记术 (PPG)，这两种大致仍处于研究中的技术被用来测量头部中以及身体其他部位中的血流量。Mills 的美国专利 6,819,950 描述了采用 PPG 在其他条件下对颈动脉狭窄进行检测。Cowings 的美国专利 5,694,939 描述了用于控制血压的生物反馈技术，其包括在小腿中使用 IPG 并在手指中使用 PPG。Oberg 等人的美国专利 5,396,893 阐述，在监测患者的心率和呼吸率方面，PPG 优于 IPG。Belalcazar 的美国专利 6,832,113 描述了使用 IPG 或 PPG 来测量血流量，目的是优化心脏起搏器。Hovland 等人的美国专利 6,169,914 描述了使用各种类型的传感器，包括 IPG 和 PPG，用于采用阴道探针来监测女性性唤起，并描

述了组合使用不同类型的传感器。

Yang 等人的美国专利 6,413,223 描述了一种探针，在手指上使用，包括两个 PPG 传感器和一个 IPG 传感器。用动脉血流量的数学模型进行分析从这三个传感器传来的组合数据，与通过单独使用 IPG 或 PPG 而获得的测量结果相比，能提供更准确的血流量测量结果。

J. H. Seipel 和 J. E. Floam 在期刊 “Clinical Pharmacology (临床药理学)” 15, 114-115 (1975) 中提供了药物，如  $\beta$ -组氨酸 (betahistidine)，对脑部、头盖、头皮和腓肠血液循环的影响的临床研究结果。脑血凌记术 (REG)，IPG 的一种形式，用于测量脑部血流量的幅度。

所有上述提到的专利文献和公开文献的披露内容在此合并以作参考。

#### 发明内容

本发明一些实施例的一个方面涉及估计脑部血流量，通过 1) 使用 IPG 来获得在一个心动周期中脑部与还可能包括的头皮的血量相组合的变化的测度值 (a measure); 2) 使用 PPG 或其他方法，包括表面 IPG 或超声波，以获得主要是头皮血量变化的测度值; 和 3) 结合两种测量方法，以找出脑部血量的变化。脑部血流量随后可从脑部血量的时间导数来可选择地获得。除了与在一个心动周期中脑部血量的变化相关联的分量之外，通常存在不与变化的脑部血量相关联的脑部血流量的分量，所以使用脑部血量的时间导数只能给出相对脑部血流量的一个指征，而不是绝对脑部血流量。

可选择地，通过从 IPG 信号中减去加权的或标准化的 PPG 信号来找出脑部血量的随时间变化部分，以获得一测度值，该测度值主要取决于脑部血量随时间变化部分，而相对较少地取决于头皮血量的随时间变化部分。可选择地，利用在每个心动周期中脑部血量和头皮血量之间存在时间延迟的事实，以及假设在每个心动周期较晚部分中 (例如每个周期的最后三分之一) 血压下降时，IPG 信号受头皮血量的随时间变化部分的支配，由此来估计权重系数。可替换或额外地，通过使用 IPG 信号和 PPG 信号的能量谱 (power spectra) 和交叉能量谱 (cross-power spectra) 来估计加权因子。例如，交叉能量谱用于找到能使 IPG 信号与 PPG 信号相类似的频率范围，且加权因子设置为等于在这些频率下所积分出的 IPG 信号能量谱与在这些频率下所积分出的 PPG 信号能量谱之间的比例的平方根。

可选择地,通过将 IPG 电极单元放置在头部两侧来进行 IPG 测量,例如放在左右太阳穴上。可选择地,IPG 电极单元的一个或两个与 PPG 传感器相结合,成为一个单元。可选择地,IPG 电极单元包括分离的载流电极和电压测量电极。例如,载流电极可以是环绕电压测量电极的同心环形式,或反之亦然。

本发明一些实施例的一个方面涉及通过只使用 IPG 信号的特性来估计脑部血流量。例如,从每个心动周期中 IPG 信号的峰值、或从每个心动周期开始之后 IPG 信号上升的峰值速率 (the peak rate of the IPG signal)、或从每个心动周期开始之后 IPG 信号的第一个局部尖峰或拐点的高度,来估计脑部血流量。每个心动周期的开始被如下地定义,例如,由 ECG 的 R 波形的尖峰来限定,或由 IPG 信号或 PPG 信号中的最小值的时刻来限定,或由舒张压时刻来限定。尽管在心动周期的其余阶段中 IPG 信号很大程度上受到头皮血量的影响,但在 IPG 信号上升直至尖峰或直至第一个局部尖峰或拐点的过程中的快速起始速率受脑部血流量的支配,因为由 PPG 信号指征的头皮血量通常上升的更慢,且在每个心动周期开始时存在延迟。可选择地,也可获得 PPG 数据,以确认在一开始头皮血量上升缓慢,以及确认确实是主要由于脑部血流量而使 IPG 信号一开始快速地上升。

本发明的一些实施例对监视早产婴儿特别有用,例如重量在 1.5kg 以下的婴儿,由于它们脑部血流量自动调整系统尚未成熟,他们通常具有较差的保持流至脑部恒定血流量的能力。由于呼吸作用、血压改变以及医护人员对婴儿进行处理,都可能导致流至脑部的血流量的突然改变。这种脑部血流量的突然改变,如果没立即检测出并进行处理,则可能导致严重的脑损伤,包括由于脑出血而造成的损伤,10%至 30%的早产儿都会发生这种脑出血。本发明在监测那些因各种原因而可能会具有脑出血或脑萎缩的危险的非早产婴儿方面也是有用的。

本发明还可用于监测以下患者的脑部血流量: 1) 接受颈动脉手术的患者,其中对其中一个颈动脉应用夹钳,潜在地会降低流至脑部的血流量; 2) 颈动脉或脑动脉狭窄或梗塞的患者,特别是如果他们接受在患病的动脉处应用诸如动脉内导管或支架治疗的话; 3) 脑损伤患者,在他们体内脑部水肿可能导致血液灌注的下降,以及脑部疝的形成; 4) 神经外科的患者,在手术过程中或手术后数天中,脑部血流量受到削弱; 5) 接受其他大外科手术

的患者，包括心脏手术，在该手术过程中大量流血和由此导致的血压过低会导致脑部血流量下降。在所有这些类型的患者中，监测脑部血流量使得在脑损伤发生之前能进行及时的介入治疗。

本发明一些实施例的一个方面涉及探针，包括电的和头皮血流量测量传感器两者。可选择地，探针如此配置：当放置在颅骨某一（可选择地是预先确定的）部位时，例如太阳穴，血流量测量探针对准该部位的血管床（即信号源），可以在该处感知到电场。

由此，根据本发明示例性实施例，提供一种估计脑部血流量的方法，包括：

- a) 使用阻抗体积描记术，获得头部中随时间变化的血量的测度值；
- b) 获得头皮中随时间变化的血量的测度值；以及
- c) 使用该头部中随时间变化的血量的测度值和该头皮中随时间变化的血量的测度值来估计脑部血流量。

可选择地，使用光电体积描记术获得头皮中随时间变化的血流量的测度值。

在本发明示例性实施例中，估计脑部血流量包括，估计相对脑部血流量，因为它是随时间改变的。

在本发明示例性实施例中，使用随时间变化的血量的测度值包括，找出随时间变化的血量的加权测度值之间的差值。

在本发明示例性实施例中，随时间变化的血量的测度值被加权，以使它们在心动周期中血压下降时的一个时刻具有至少近似相同的值。

在本发明示例性实施例中，随时间变化的血量的测度值被加权，以使它们在一些频率下具有近似相等的能量谱，在这些频率上所述随时间变化的血量的测度值之间的交叉能量谱相对较高。

在本发明示例性实施例中，用阻抗体积描记术获得头部中血量的测度值包括：

- a) 用两个载流电极使电流流过头部；以及
- b) 用两个电压测量电极测量跨过头部的、与所述电流相关联的电压。

可选择的，该方法还包括，将环绕所述载流电极中的至少一个的环状电极应用于头部，并将该环状电极保持为与其所环绕的该载流电极具有相同的电压，由此抑制从所述载流电极而来的放射状电流。

可选择的或额外的，电压测量电极与所述载流电极是区分开的，并实质上与之电去耦。

在本发明示例性实施例中，用阻抗体积描记术获得头部血量的测度值包括，分别在左右太阳穴上放置两个载流电极。

在本发明示例性实施例中，用阻抗体积描记术获得头部血量的测度值包括，将所述两个电压测量电极放置在头部上临近于所述载流电极中的不同的一个的位置。可选择的是，用光电体积描记术获得所述头皮中血量的测度值包括，将光电体积描记传感器放置在头部上临近于其中一个载流电极，并临近于那个与所述载流电极临近的电压测量电极。

根据本发明示例性实施例，还提供一种估计脑部血流量的方法，包括：

- a) 测量跨过头部的阻抗，作为一个心动周期中的时间函数；以及
- b) 在该心动周期中当血压上升时，从该阻抗的变化率来估计脑部血流量。

根据本发明示例性实施例，还提供一种用于估计脑部血流量的单元，适于放置在头部上，该单元包括：

- a) 至少一个电极，适用于进行阻抗体积描记术；和
- b) 体积描记传感器，适于测量头皮中的血流量。

可选择的，该传感器是光电体积描记传感器。

在本发明示例性实施例中，所述单元还包括信号处理器，其配置为对从所述光电体积描记传感器而来的数据以及从所述电极而来的阻抗体积描记数据中的一者或两者进行处理。

在本发明示例性实施例中，所述至少一个电极包括：

- a) 载流电极，适于在其被放置在皮肤上时注入穿过头部的电流；和
- b) 电压测量电极，适于在其被放置在皮肤上且当所述载流电极正在注入电流时，测量跨过头部的电压。

在本发明示例性实施例中，所述载流电极和所述电压测量电极被如此配置：当所述载流电极正在注入电流时，所述电压测量电极测量一电势，该电势大致等于真皮处的电势，很大程度上排除了跨过表皮的电压降。

在本发明示例性实施例中，该单元适用于达到一成熟程度范围的患者，其中所述载流电极具有环绕所述电压测量电极的环状物，且该环状物的径向厚度和所述载流电极与所述电压测量电极之间的间隙的每一个都至少为处

于所述成熟程度范围的患者的表皮典型厚度的两倍。

在本发明示例性实施例中，所述环状物的径向厚度和所述载流电极与所述电压测量电极之间的间隙的每一个都至少为 1mm。

在本发明示例性实施例中，所述环状物的径向厚度和所述载流电极与所述电压测量电极之间的间隙的每一个都至少为 2mm。

在本发明示例性实施例中，该单元还包括环绕所述载流电极的环状电极，由此当该环状电极保持为具有与该载流电极相同的电压时，能抑制从该载流电极而来的放射状电流。

根据本发明示例性实施例，还提供一种用于估计脑部血流量的系统，包括：

a) 至少一个如上文所述的单元；

b) 阻抗测量单元，具有至少一个适于放置在头部并执行阻抗体积描记术的电极；

c) 电源，适于当所述单元放置在头部不同侧时、在所述一个单元的至少一个电极中的一个与所述阻抗测量单元的至少一个电极中的一个之间跨过头部传递电流；

d) 数据分析器，其使用阻抗数据来计算脑部血流量，所述阻抗数据从一电压差以及从通过光电体积描记传感器产生的光电体积描记数据而获得，该电压差是在所述一个单元的至少一个电极中的一个与所述阻抗测量单元的至少一个电极中的一个之间测量的。

可选择的，所述阻抗测量单元也是如上文所述的单元。

#### 附图说明

参看附图，在以下部分中对本发明的示例性实施例进行了描述。附图不一定是按比例，且相同的附图标记总体地被用于不同的附图中所显示的相同或相关的特征。

图 1A、1B 和 1C 为根据本发明示例性实施例的结合了 IPG 电极和 PPG 传感器的单元的示意图，分别从侧面、后面和正面进行显示。

图 1D 为根据本发明另一示例性实施例的 IPG 电极示意图。

图 2 为根据本发明示例性实施例的示意性透视图，显示了图 1A - 1C 中所示的单元放置在太阳穴上。

图3为头部示意性剖视图，单元如图2中那样放置在头部上，显示了由IPG电极产生的经过头皮和经过脑部的电流路径。

图4为作为时间函数的IPG信号和PPG信号的示意图线，由如图2那样放置在头部上的单元产生。

图5为在两个心动周期中作为时间函数的脑部血量的变化的示意图线，其是通过取出图4所示的IPG信号与PPG信号之间的差值而获得的。

图6为作为时间函数的IPG信号和PPG信号的示意图线，类似于图4所示的信号，但延伸了较长的时间间隔并且是在患者换气过度时测量的。

图7为作为时间函数的IPG信号示意图线，显示了根据本发明示例性实施例的估计脑部血流量变化的方法。

图8为作为时间函数的IPG信号及作为时间函数的该信号的时间导数的示意图线，显示了根据本发明另一示例性实施例的估计脑部血流量变化的方法。

### 具体实施方式

图1A、1B和1C分别显示了根据本发明的示例性实施例的单元100的侧面、背面和正面视图，该单元可选择地结合了用于阻抗体积描记术（IPG）的电流电极102和电压电极104，以及用于光电体积描记术（PPG）的传感器106。显示于图1中的单元100的正面侧为如图2所示的贴靠在皮肤上的一侧。如图2所示，两个这种单元—例如放置在头部的相对侧—可选择地用于IPG，从一个单元向另一个单元传递电流并测量它们之间的电压。由于以下描述的原因，通常使用交流电。

PPG传感器106测量皮肤的颜色，以确定临近单元100的皮肤中氧合血（oxygenated blood）的灌注程度，例如，由J. Webster，在“Measurement of Flow and Volume of Blood（血流量和血量的测量）”，John G. Webster(ed.)，*“Medical Instrumentation: Application and Design”*（医疗器械：应用与设计）（Wiley，1997）一文中描述的（其披露内容在此合并以作参考）。可选择地，PPG传感器106结合了数字信号处理器，该数字信号处理器将未经处理的传感器信号转换为有用的输出信号。可选择地，单元100还包括数字信号处理器，该数字信号处理器对一个或两个单元中的电极和/或PPG的电压和/或电流和/或光反射数据进行处理。可替换地，从传感器106而来的未经处理的信

号和/或从电极而来的数据部分地或全部地通过在单元 100 之外的外部处理器进行处理。

可替换地，替代使用分离的电流电极和电压电极，单元 100 具有单个电极，既用于载流也用于测量电压。然而，为载流和测量电压使用分离的电极具有潜在的优势：所测量的电压对皮肤和电极之间的高接触电阻或跨过表皮的高电阻不是非常敏感，两种电阻中的一者或二者能够支配位于头部相对侧的电流电极之间的电压降。接触电阻和表皮电阻很少地或不取决于血流量，所以通常理想的是 IPG 信号对接触电阻和表皮电阻不敏感。通过如下手段，能够可选择地实现这个目的：即通过使用环状的电流电极 102，并将电压电极 104 放置在环的中心但与电流电极 102 实质上电去耦（substantially electrically decoupled）。电极 102 的径向厚度，以及电极 102 和 104 之间的间隙，比电极下方的表皮的厚度选择性地至少大一些，例如为至少两倍。选择性的，电极 102 环状物的径向厚度至少为 2mm，或至少为 5mm，或至少 1cm。可选择地，电极 102 和 104 之间的间隙至少为 2mm，或至少为 5mm，或至少为 1cm，或中间值或更小的值。

在电极 102 和 104 的这种几何形状下，且在电流电极 102 在电极的表面上与皮肤良好接触的条件下，跨过表皮的电流与表皮厚度相比将分布得更宽。高电阻系数的表皮中的高电场很大程度上局限在电流电极之下的区域内，而低得多的边缘场（fringing field）到达电压测量电极 104 处。但电阻系数低得多的真皮中的电势在单元 100 之下非常一致，且电极 104 的电势接近该电势。在头部另一侧的单元下方也是相同的情况。头部两侧电压电极 104 之间的电压差接近于两个电极之下的真皮中的电势差。对于给定的电流来说，该电势差取决于头皮和太阳穴的真皮阻抗以及头盖骨和脑部的阻抗，如下文中结合图 3 所进行的描述，而不取决于跨过表皮的阻抗。

在图 1D 中显示了电压电极和电流电极的可替换结构 108。电流通过位于中心的电极 110 注入，且在电极 112 处对电压进行测量，该电极 112 为环绕电极 110 的环状物，与电极 110 良好地电绝缘。附加电极 114，也是环状物形式，环绕电极 112，并注入为了保持与电极 110 相同的电压所需要的任何电流。然而，可选择地，为了找出阻抗的目的，只考虑通过电极 110 注入的电流。采用结构 108，在电极 110 和 114 之间的区域下方的真皮中，只有非常小的放射状电场，且由此有非常小的放射状电流。由此，从电极 110 而

来的电流大部分被导向到头部中，且相对较多的该电流流过脑部，与流过头皮的相反，同时流过头皮的大部分电流通过电极 114 注入，且为了测量阻抗的目的其可以被忽略。以这种结构，阻抗测量对脑部的阻抗更加敏感，而更少地对头皮的阻抗敏感。可选择地，电极 112 和 114 的厚度，以及它们之间的间隙和电极 110 与 112 之间的间隙，具有如上文对于电极 102 和 104 所述的可能的、相同的尺寸。

可替换或额外地，还测量通过电极 114 的电流，且将其与通过电极 110 的电流相比较，以便估计头皮路径阻抗对脑部路径阻抗的比例。该比例可用于找到在从 IPG 信号中减去 PPG 信号时用于 PPG 信号的加权因子，作为上面描述的用于找到加权因子的方法的替换或补充。

可替换地，代替图 1C 和 1D 所示的电极结构，采用美国专利申请 10/893,570 中所描述的任何电极结构，或采用电流电极与电压电极相临近的任何其他电极结构。如果电流电极具有的尺寸可与表皮的厚度不相上下，且电压电极与电流电极间隔开相似的距离，则电压电极测量的电势趋于接近电压电极和电流电极下方真皮处的电势，很大程度上排除了跨过表皮的电压降。

图 2 显示了头部 200，根据本发明示例性实施例，单元 202 和 204 放置在头部每一侧的太阳穴上。可选择地，每个单元 202 和 204 都类似于图 1A - 1C 中的单元 100，包括 IPG 电极和 PPG 传感器。电源 206 在单元 202 和 204 中的电流电极之间传递电流，并测量单元 202 和 204 中的电压电极之间的电压差，同时可选择地通过在两个单元中 PPG 传感器提供 PPG 数据。可替换地，单元 202 和 204 中只有一个具有与之结合在一起的 PPG 传感器，或 PPG 传感器中只有一个被使用，或两个单元都不具有与之结合在一起的 PPG 传感器而使用分离的 PPG 传感器。数据分析器 208 使用电压电极之间的电压差，与 PPG 数据一起，来估计脑部血流量，如下文中对图 4 和 5 的描述。

可选择地，C 形弹簧装置 210 将单元 202 与 204 连接起来，并提供将单元 202 和 204 在太阳穴上保持在位的力，类似于耳机。可替换地，诸如心电图描记器那样的吸盘用于将单元 202 和 204 在太阳穴上保持在位，或任何本领域公知的方法，例如粘贴，都可用于将单元 202 和 204 在太阳穴上保持在位。

可替换地，代替将单元 202 和 204 保持在太阳穴上，可将它们放置在头

部的其他位置上，例如在前额上和头部后面。尽管两个电极不必放置在头部的相对侧，但是将它们放置在至少近似的头部相对侧具有潜在的优势：相对更多的电流流过颅骨内部，而不是流过头皮。将电极放置在太阳穴上具有潜在的优势：不需要在放置电极之前剃光皮肤，且在太阳穴处颅骨相对较薄，也会使相对更多的电流流过脑部而不是流过头皮。将电极放置在一个闭合的眼睑之上，或放置在颅骨根部的枕骨大孔上，或放置在耳朵上或耳道内（采用适于放入耳道的电极设计，诸如 PCT 申请 WO 03/059164 中所示的），也都允许电流相对地更有效地进入颅骨内部。

在本发明的一些实施例中，多于两个的这种单元放置在头部上，且，例如，电流在不同的成对单元之间流过，同时在不同的成对单元之间测量电压差（这些单元没必要是电流正流过其间的相同的单元）。这种配置，采用阻抗成像算法（impedance imaging algorithms），可以提供额外的关于头部中阻抗分布的信息，但数据分析会比只有两个电极的情况更加复杂，且放置电极所用的时间较长。

为了安全起见，单元通常采用交流电，例如频率范围为数千赫兹至数十千赫兹。与较低的频率相比，在约 100 kHz 以上的频率可能给出对血流量不太敏感的阻抗数据，因为在约 100 kHz 以上，电流易于流过细胞膜，该细胞膜表现为类似电容，并穿过细胞的内部。在低于 100 kHz 的频率下，电流很大程度上限制在细胞外液体中，且阻抗趋于对血量更敏感。

图 3 显示了头部 200 的剖视图，从前面看，如图 2 那样，单元 202 和 204 在两个太阳穴上。在图 3 中给出了穿过头部大部分的横截面，但为了显示单元 202 和 204 在太阳穴上的位置，在横截面的前方保留了对太阳穴处的皮肤和颅骨的显示。单元 202 和 204 中电流电极之间的电流可以在不同的路径上行进。头皮 302 在表皮下方具有相对低的电阻率，且大部分电流在路径 304 上经过头皮，环绕具有相对较高电阻率的颅骨 306。颅骨内部 308，包括脑部和相关的血管，也具有相对低的电阻率。特别是，如果电流电极非常宽，则有相当大部分的电流在路径 310 上经过颅骨并穿过脑部，因为经过高电阻率颅骨的路径 310 相对较短并具有宽的横截面，同时经过较低电阻率头皮的路径 304 相对较长并具有小很多的横截面。如果采用图 1D 所示的结构 108，则相对较大部分的从电极 110 而来的电流会趋于走路径 310，经过脑部，同时相对较大部分的从电极 114 而来的电流会趋于走路径 304，经过头皮。

为了显示 IPG 信号如何取决于脑部血量且如何取决于头皮血量, 我们注意到单元 202 和 204 之间的阻抗  $R$  (电压对电流的比例) 可以表达为:

$$R = \frac{R_S R_B}{R_S + R_B}$$

其中,  $R_B$  为沿路径 310 经过颅骨和脑部的阻抗, 而  $R_S$  为沿路径 304 经过头皮的阻抗, 该路径 304 平行于路径 310。这些阻抗中的每一个都具有一个常数部分和一个小很多的部分, 该常数部分独立于心动周期的阶段, 该小很多的部分由于脑部中和头皮中的血量改变而随心动周期的阶段变化。由此,

$$R_B = R_{B0} + \Delta R_B$$

$$R_S = R_{S0} + \Delta R_S$$

则, 单元 202 和 204 之间的阻抗可以表达为  $R = R_0 + \Delta R$ , 其中小的、随时间变化的阻抗部分  $\Delta R$ , 由下式给出

$$\Delta R = \frac{R_S}{R_S + R_B} \Delta R_B + \frac{R_B}{R_S + R_B} \Delta R_S$$

达到  $\Delta R_B$  和  $\Delta R_S$  中的一阶 (to first order in  $\Delta R_B$  and  $\Delta R_S$ )。应注意, 这些阻抗大多数对典型使用的频率具有抵抗性, 该频率适当在 100 kHz 以下, 且特别是对经过一个心动周期的阻抗改变更是如此, 因为它们取决于血量, 而血量是位于细胞膜外侧的。较高的电阻与较低血量相关联, 所以  $-\Delta R_B$  和  $-\Delta R_S$  分别为脑部血量变化以及头皮血量变化的测度值。PPG 信号还测量头皮中血量的变化, 且由于信号很小所以近似为  $-\Delta R_S$  的线性函数。通过从 IPG 信号  $-\Delta R$  中减去经适当加权的、与  $-\Delta R_S$  成比例的 PPG 信号, 我们可以获得与  $-\Delta R_B$  成比例的信号, 且由此获得脑部血量随时间变化部分的线性函数。每个心动周期的脑部血量变化和/或脑部血量的时间导数最大值中的一个或两个, 可选择地被用作相对脑部血流量的指征。

在心动循环期间, 脑部血量改变, 因为流进脑部的动脉血流量是脉动的, 而流出脑部的静脉血流量在时间上是近似一致的。甚至在舒张压时也有一些血液流进脑部, 并且不能通过测量脑部血流量中的变化来直接确定基线脑部血流量。然而, 由于随时间变化部分为总脑部血流量中的重要部分, 所以对于在心动周期期间脑部血量变化的测量可以提供脑部血流量的临床可用的相对测度值。

图 4 显示了示例性曲线图 400, 其中 IPG 信号  $-\Delta R$  标记为 402, 以实线显示, 而加权 PPG 信号 404 显示为虚线, 作为时间的函数。信号 402 和

404 都以任意单位 (in arbitrary unit) 绘制, 且可替换地, 信号 404 可以认为是原始 PPG 信号, 而信号 402 可被加权, 或两种信号都可被加权, 因为在图 400 中只有它们的比例是重要的。从心电图而来的 R 波形在时刻 406 处具有尖峰。注意到, 在每个 R 波形尖峰之后不久, 由于血流进脑部并进入头皮, IPG 信号 402 和 PPG 信号 404 都开始上升, 但与 PPG 信号的上升相比, IPG 信号的上升开始得较早些, 且一开始时更快速。其原因是由于, 与向头皮供血的小动脉相比, 向脑部供血的动脉具有较大的直径, 且对血流有较低的流体力学阻力。随后在每个心动周期中, 当血液有时间流进头皮时, 我们期望 IPG 信号受头皮中血量的支配。由此, PPG 信号 404 的加权因子被可选择地选取, 从而使得在每个心动周期中的较靠后的间隔期间, 例如在每个心动周期的最后三分之一时间内、在下一个 R 波形尖峰之前 (此时血压和信号 402 及 404 下降), 经加权的 PPG 信号 404 近似等于 IPG 信号 402。

可替换地, 通过其他方法选择加权因子, 这些方法 - 至少能近似地 - 估计流过头盖骨的电流对流过头皮的电流之间的比例。

在本发明的一些实施例中, 加权因子设置为: 等于 IPG 信号能量谱对 PPG 信号能量谱的比例的平方根, 该 IPG 信号能量谱是在一个频率范围内所作的积分, 而该 PPG 信号能量谱是在同样的范围内所作的积分。可选择地, 该频率范围是这样的范围, 在该范围内 PPG 信号相似于 IPG 信号, 例如, 由 IPG 信号与 PPG 信号之间的高交叉能量谱 (high cross-power spectrum) 所指示的。例如, 该频率范围是以交叉能量谱的尖峰为中心, 并向该尖峰的每一侧延伸, 延伸的量与交叉能量谱尖峰的均方根宽度 (rms width) 相等或成比例。可替换地, 频率范围限定为包括如下的所有频率, 在这些频率上交叉能量谱大于 IPG 能量谱和 PPG 能量谱的量的几何平均值的一定分数 (例如一半)。可选择地, 在该频率范围内, 例如根据交叉能量谱的值, 对两个能量谱进行加权。在这种情况下, 对频率积分不必在有限的频率范围内进行。

图 5 显示了信号 502 的曲线图 500, 该信号 502 等于 IPG 信号 402 和加权 PPG 信号 404 之间的差值。

在本发明的一些实施例中, 脑部血流量是单从 IPG 信号估计出的。这是合理的, 因为有证据显示在每个心动周期的早期, 以及甚至直到 IPG 信号中的尖峰, IPG 信号的依时间而定的部分很大程度上受到脑部血量中的改变的支配。例如, 图 6 显示了曲线图, 其中包括 IPG 信号 602 的图线, 绘制为实

线，以及显示了 PPG 信号 604 的图线，绘制为虚线，以上信号是在患者主动换气过度（voluntarily hyperventilating）时进行测量的。换气过度能在从一个心动周期到另一个心动周期的 IPG 信号峰值中产生大的波动，并在从一个心动周期到另一个心动周期的 PPG 信号峰值中产生小很多的波动。由于认为 PPG 信号的依时间而定的部分几乎完全是因头皮血量变化造成的，所以 IPG 信号表现得与 PPG 信号非常不同这一事实表明，IPG 信号不受头皮血量变化的支配，但受其他因素的支配，推测是脑部血量的变化。一种估计脑部血量随时间变化部分的方法正是假设脑部血量的变化与每个心动周期的 IPG 信号峰值成比例。

图 7 为估计脑部血量变化的另一方法，该方法也是仅使用 IPG 信号。曲线图 700 显示了作为时间函数的 IPG 信号 702，经过 4 个心动周期。在每个心动周期中，在最小值之后（或 R 波形中的尖峰之后，该尖峰大约在 IPG 信号最小值同一时刻发生）的 IPG 信号第一个局部尖峰处测量 IPG 信号值。可选择地，如果在第一个局部尖峰之前在 IPG 信号中存在拐点，则在该拐点处测量 IPG 信号的值。该现象就真实地发生在例如曲线图 700 中显示的第三个心动周期中。每个心动周期的这些 IPG 信号值由曲线图 700 中的小十字符号指示。与使用每个心动周期中的尖峰 IPG 信号相比，使用每个心动周期中的这些 IPG 信号值可以更好地反应脑部血量的变化。这是事实，例如，因为这些值发生在每个心动周期的早期，此时 IPG 信号更多地受脑部血量的依时间而定的部分支配，且对头皮血量不太敏感。

图 8 为估计脑部血量改变的另一方法，其仅使用 IPG 信号。曲线图 800 显示了作为时间函数的 IPG 信号 802，有三个心动周期，和与 IPG 信号 802 的时间导数成比例的信号 804。在每个心动周期中测量信号 804 的尖峰，即 IPG 信号 802 上升的峰值速率，并在曲线图 800 中以小十字符号 806 指示。当达到如下的程度，即信号 804 的尖峰在每个心动周期中发生得足够早以使得 IPG 信号 802 仍然很大程度上受脑部血量变化的支配而不是受到头皮血量变化的支配时，信号 804 的峰值可以是在该心动周期中脑部血量变化的良好指征，可能是比 IPG 信号峰值更好的指征。

在图 6-8 中所示的任何方法中，PPG 信号也被可选择地记录，例如为了证实头皮血量并未在每个心动周期早期中变化很大，在心动周期早期 IPG 信号被用于估计脑部血量变化。在本发明的一些实施例中，图 5-8 中所示

的两种或更多方法被用于估计脑部血量的变化，例如通过取得由每种方法所决定的脑部血量变化的加权平均值。对处于不同医疗条件下的不同患者来说，最有效的方法可能会是不同的方法。例如，如果患者经受脑部血流量可能比头皮血流量减少更快的情况，则头皮血流量的变化甚至在心动周期的早期就会支配 IPG 信号，由此最好使用图 5 中所示的方法，该方法既利用 IPG 信号又利用 PPG 信号。如果是在脑部血流量和头皮血流量可能同时减少的情况，例如在患者经历心脏手术的情况下，则使用仅取决于 IPG 信号的方法可能更好或更容易。

已经以实现本发明的最佳实施方式为内容对本发明进行了描述。应理解，根据本发明的一些实施例，并不是在附图或相关的描述文字中显示的所有特征，都可以呈现在一个实际的装置中。而且，所示的方法和设备的各种改变都包括在本发明范围内，而本发明的范围仅由权利要求书限定。此外，尽管在一些情况下主要以方法对本发明进行了描述，但是本发明的范围还包括能编程为执行该方法的设备，例如，专用电路、硬件、固件和/或软件，包括有合适的软件记录于其上的计算机可读媒介。还有，一个实施例的特征可以与本发明的不同实施例的特征相结合地设置。本文中，用语“有”、“包括”以及“具有”或它们的变形的意思是“包括但不限于”。

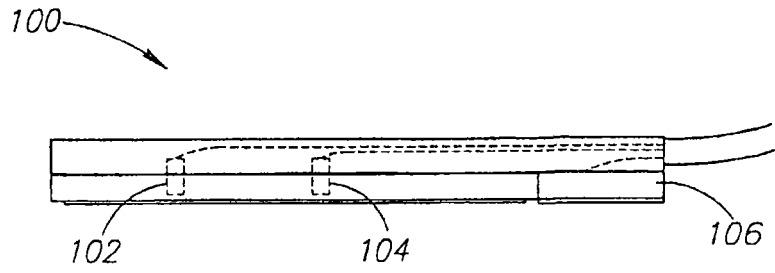


图 1A

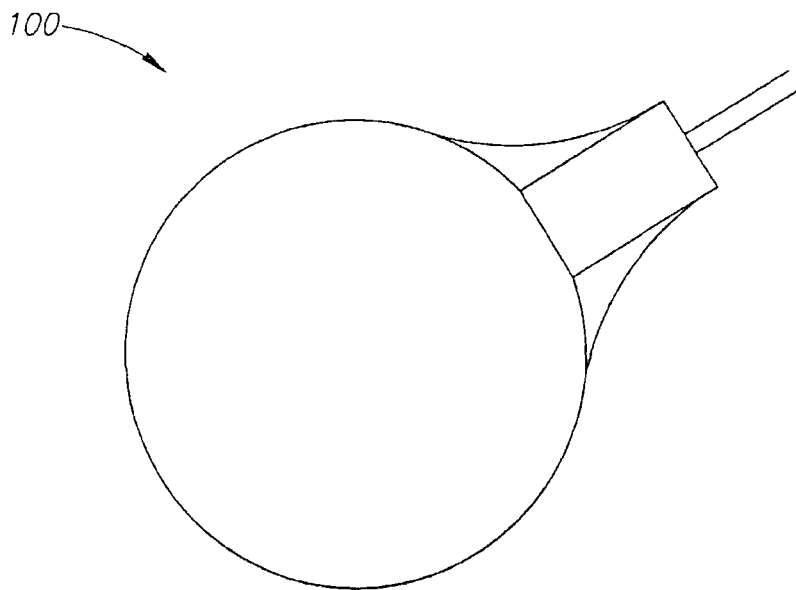


图 1B

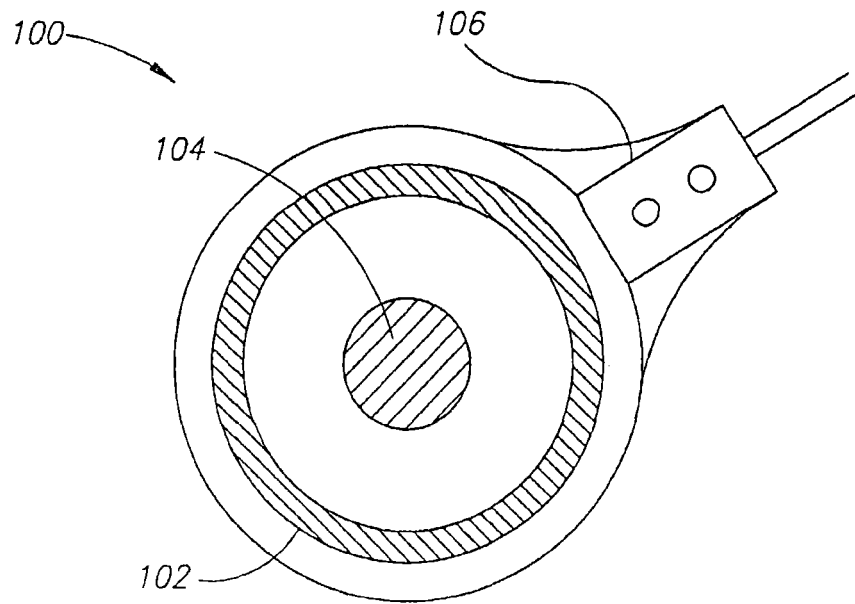


图 1C

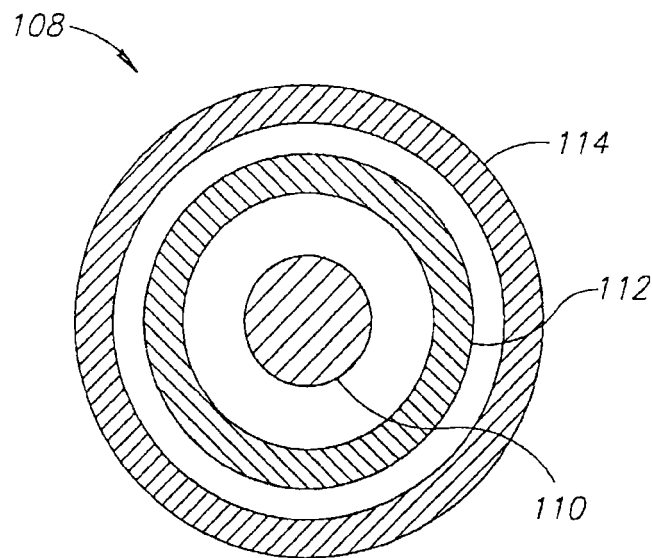


图 1D

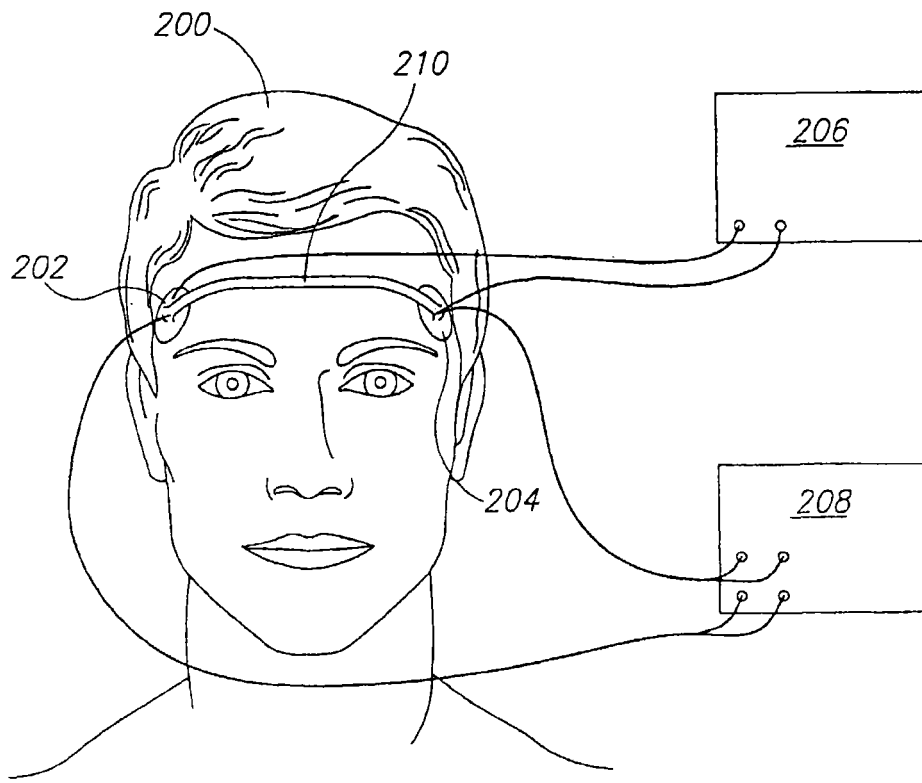


图 2

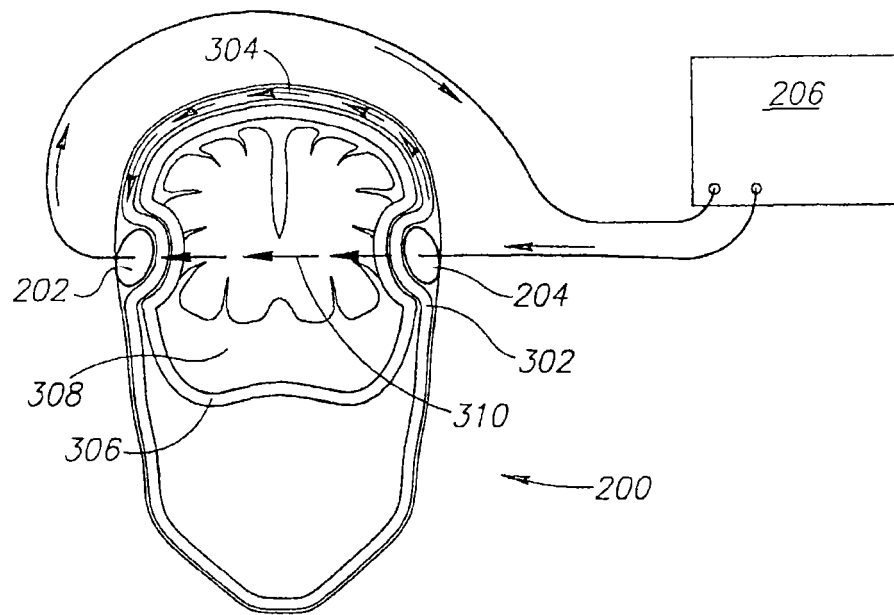


图 3

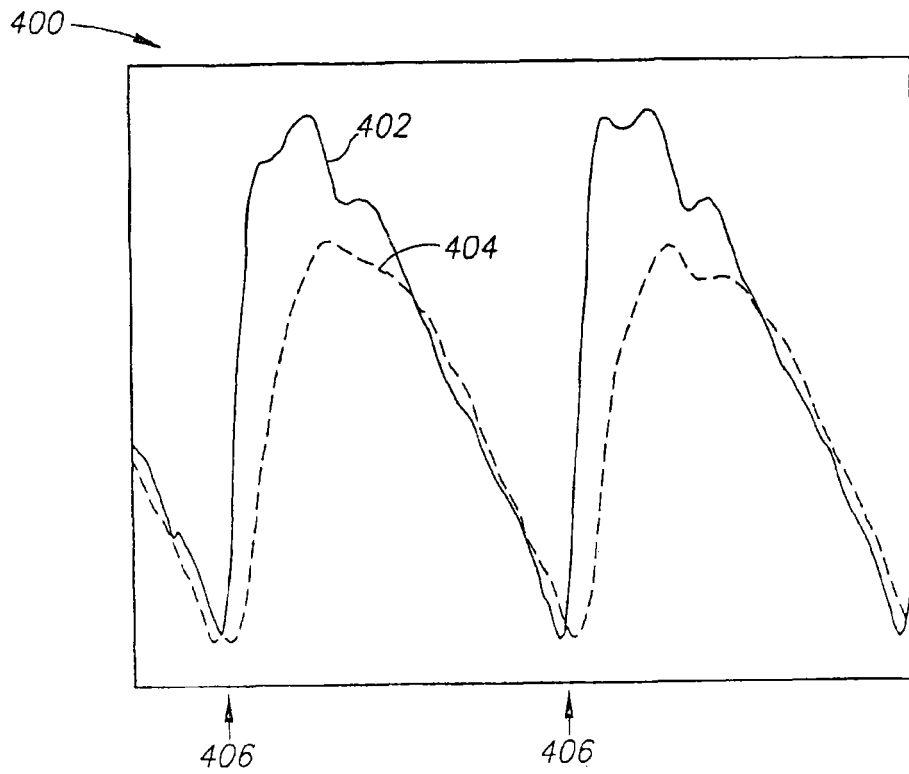


图 4

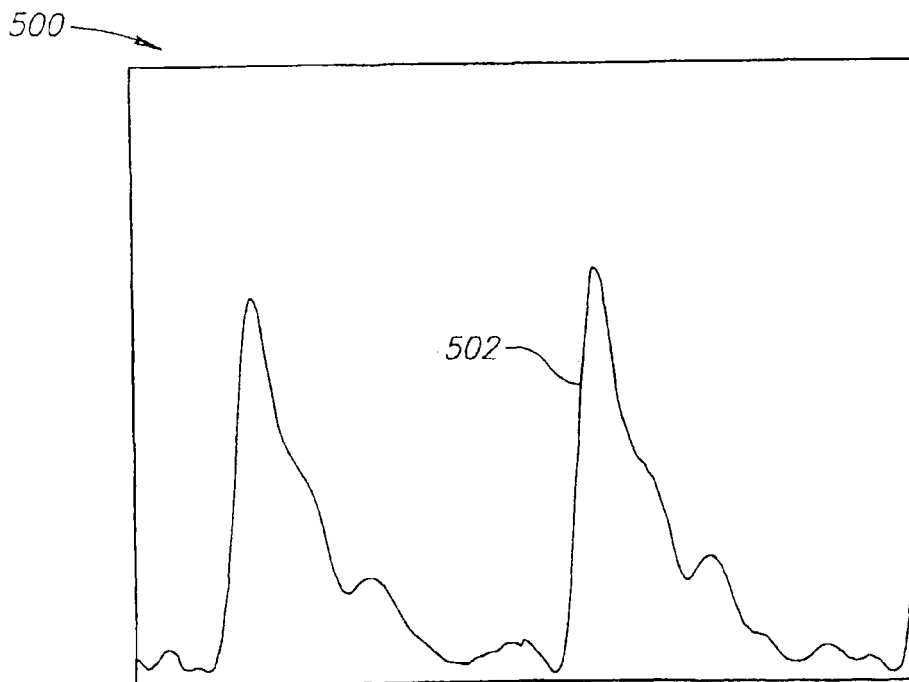


图 5

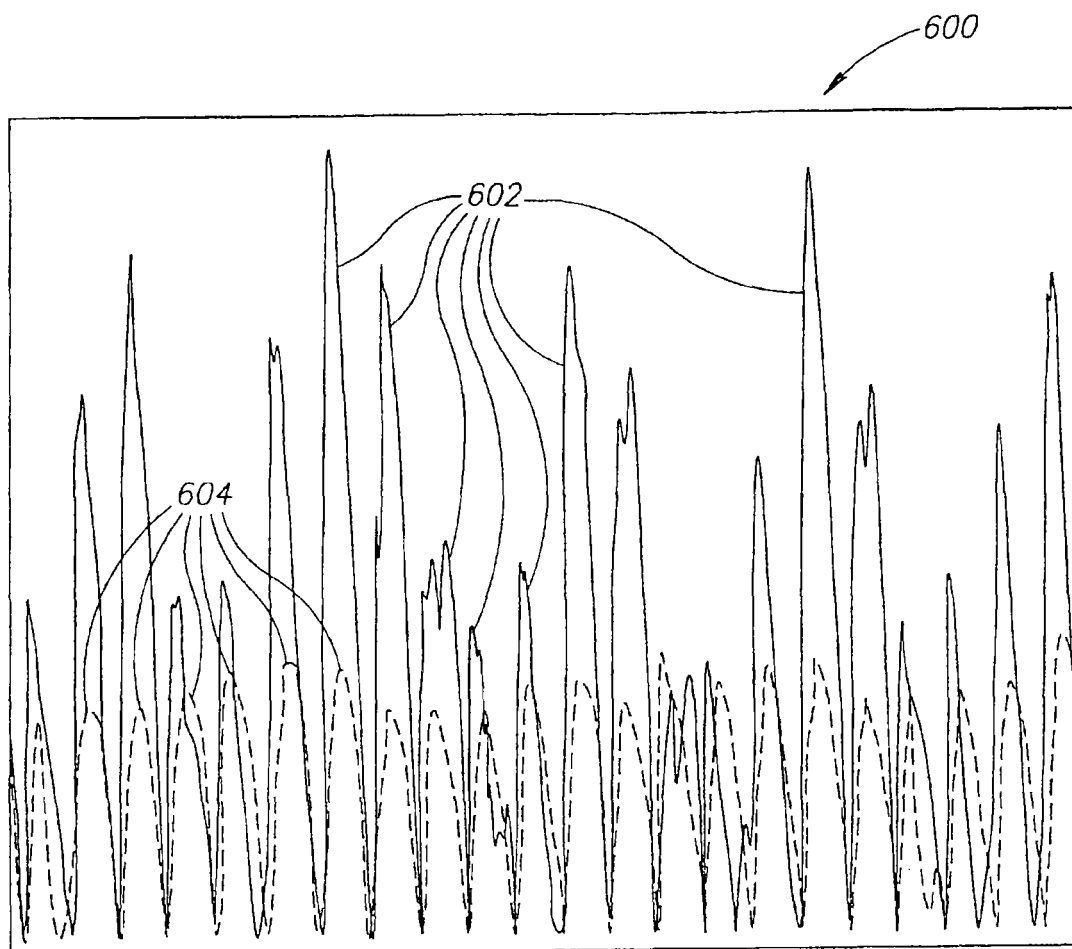


图 6

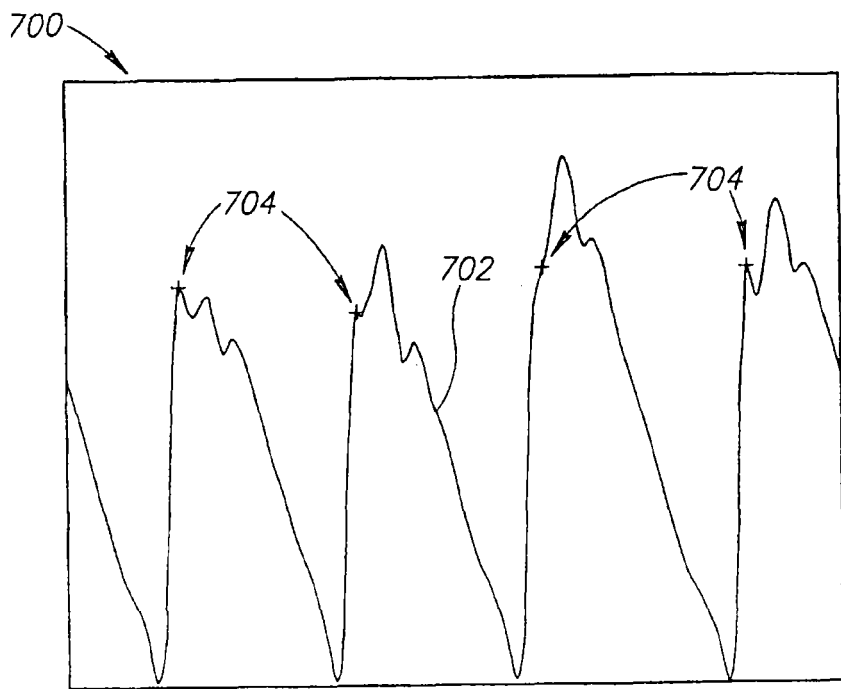


图 7

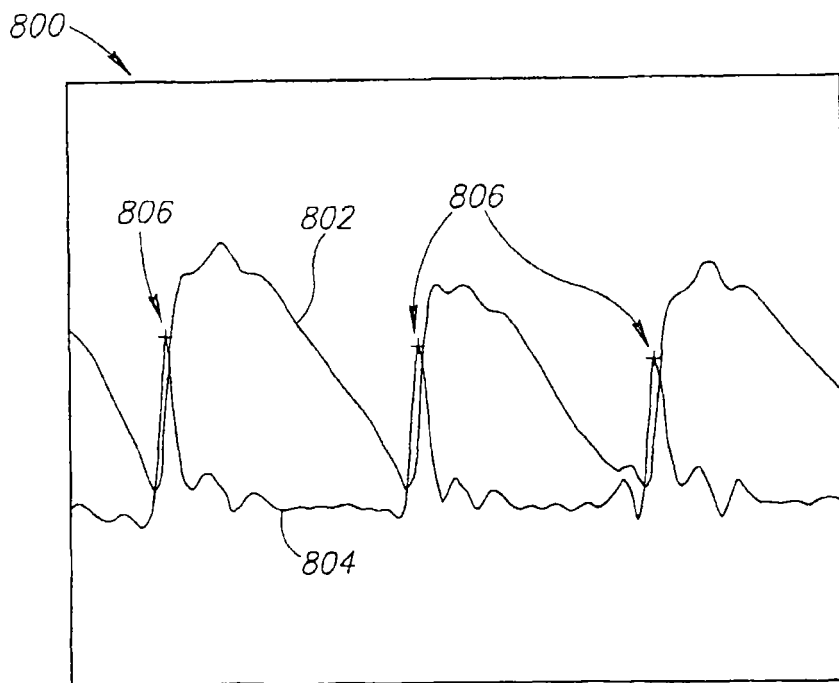


图 8

专利名称(译)	脑灌注监测器		
公开(公告)号	<a href="#">CN101052344A</a>	公开(公告)日	2007-10-10
申请号	CN200580031089.7	申请日	2005-06-15
[标]申请(专利权)人(译)	奥桑医学技术有限公司		
申请(专利权)人(译)	奥桑医学技术有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	奥桑医学技术有限公司		
[标]发明人	阿哈伦夏皮拉 阿朗拉帕波特 什洛米本阿里 约瑟夫赖克曼 奥弗巴尼亚		
发明人	阿哈伦·夏皮拉 阿朗·拉帕波特 什洛米·本·阿里 约瑟夫·赖克曼 奥弗·巴尼亚		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/026 A61B5/0265 A61B5/04 A61B5/053		
CPC分类号	A61B5/0535 A61B2562/164 A61B5/04008 A61B5/0261 A61B5/0265 A61B5/6817 A61B5/6814 A61B5/0295		
代理人(译)	葛青 李晓舒		
优先权	10/893570 2004-07-15 US		
其他公开文献	CN101052344B		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

一种估计脑部血流量的方法，包括使用阻抗体积描记术(102和104)，获得头部中随时间变化的血量的测度值，获得头皮中随时间变化的血量的测度值，以及使用头部中和头皮中随时间变化的血量的测度值来估计脑部血流量。

