

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-519259

(P2004-519259A)

(43) 公表日 平成16年7月2日(2004.7.2)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 B 8/08

A 6 1 B 5/00

F I

A 6 1 B 8/08

A 6 1 B 5/00 1 O 1 P

テーマコード (参考)

4 C 3 O 1

4 C 6 O 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 133 頁)

(21) 出願番号 特願2001-585606 (P2001-585606)
 (86) (22) 出願日 平成13年5月24日 (2001.5.24)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年11月22日 (2002.11.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2001/000955
 (87) 国際公開番号 W02001/089358
 (87) 国際公開日 平成13年11月29日 (2001.11.29)
 (31) 優先権主張番号 09/578,881
 (32) 優先日 平成12年5月26日 (2000.5.26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 501356606
 インタメディックス, リミテッド.
 イスラエル国, 7 8 1 7 2 アシュケロン
 , ビー. オー. ボックス 7 2 8 4, アシ
 ユケロン, サウス インダストリアル ゾ
 ーン
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100102576
 弁理士 渡辺 敏章
 (74) 代理人 100103931
 弁理士 関口 鶴彦
 (72) 発明者 ミカエル, デイビッド
 イスラエル国 7 8 7 2 0 アシュケロン
 , マーヘシュバン 7/6

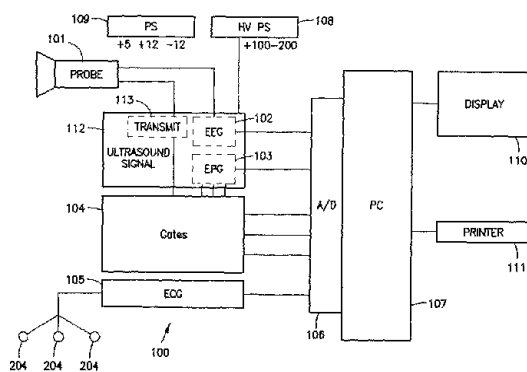
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織共振解析のための超音波装置および方法

(57) 【要約】

超音波プローブ (101) を患者の頭部に配置し、これを使用して超音波パルスを生成させる。超音波パルスは、患者の頭蓋および脳の中を伝搬し、超音波プローブ (101) に垂直な経路上の頭蓋および軟組織で反射される。超音波プローブによってこの反射信号を受信し、周知の方法で処理してエコー脳造影図 (エコー E G) 信号を生成し、この信号を、距離に対する振幅の関数としてプロットする。次いで、エコー E G 信号の一部分を選択し、選択した部分についてエコー E G 信号を積分して、エコー・パルスグラフ (E P G) 信号を生成する。さらに、患者の心電計 (E C G) 信号を周知の方法で生成する。E C G 信号を基準として使用し、E P G 信号を使用して、超音波プローブ (101) からある深さにあってエコー E G 信号の選択された部分に対応する組織の生理学的状態に関する情報を得る。さらに超音波プローブは、凹形の送受信面を有するプローブであることが好ましい。

【選択図】 図 2 a



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

人間の患者の脳の選択された部位の頭蓋内圧を監視するための方法であって、
 患者の額に超音波プローブを配置する段階と、
 患者の額の内部に向かって超音波プローブから超音波パルスを送信する段階と、
 前記超音波パルスの反射信号を受信する段階と、
 前記反射信号を処理して、ディジタル・エコー脳造影信号を生成する段階と、
 前記エコー脳造影信号の一部分を選択する段階と、
 選択された部分についてエコー脳造影信号を積分して、エコー・パルソグラフ信号を生成する段階と、
 前記エコー・パルソグラフ信号から頭蓋内圧を下式に従って計算する段階
 を含み、

10

$$\text{頭蓋内圧} = (t/T) \times [t/T] -$$

上式で、 T が、心収縮と心収縮の間の時間、 t が、脳拍動の開始から静脈ノッチ（点「B」）の後のピークまでの時間、 γ が $9 \text{ mm H}_2\text{O}$ の値を有する定数、 (t/T) が、エコー脳造影図の選択された部分に対応する患者の脳の部位の脳組織の特性である、 0 よりも大きくかつ 1 よりも小さい可変関数である

方法。

【請求項 2】

(t/T) が、 $t/T = 0.3$ で約 3.73 、 $t/T > 0.3$ かつ $t/T < 1$ で 3.73 から 4.50 、 $t/T < 0.2$ で 3.73 未満の値を有する実質的に二次の関数である、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 3】

(t/T) が、 $t/T = 0.1$ で約 3.25 、 $t/T = 2$ で約 3.50 から 3.75 、 $t/T < 0.05$ で 3.00 未満の値を有する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記計算段階がさらに、1 回の心収縮についてエコーパルソグラフの第 2 の共振周波数を計算し、前記第 2 の共振周波数に基づいて静脈ノッチの後のピークを識別することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記計算段階がさらに、その心収縮についてエコー・パルソグラフの離散フーリエ変換を実行することによって第 2 の共振周波数を計算することを含む、請求項 4 に記載の方法。

30

【請求項 6】

人間の患者の脳の選択された部位の頭蓋内圧を監視するための方法であって、
 患者の額に超音波プローブを配置する段階と、
 患者の額の内部に向かって超音波プローブから超音波パルスを送信する段階と、
 前記超音波パルスの反射信号を受信する段階と、
 前記反射信号を処理して、ディジタル・エコー脳造影信号を生成する段階と、
 前記エコー脳造影信号の一部分を選択する段階と、
 選択された部分についてエコー脳造影信号を積分して、エコー・パルソグラフ信号を生成する段階と、

40

1 回の心収縮についてエコーパルソグラフの第 2 の共振周波数 (F) を計算する段階と、
 前記エコー・パルソグラフ信号から頭蓋内圧を下式に従って計算する段階
 を含み、

$$\text{頭蓋内圧} = (t/T) \times [t/T] - \gamma, F \geq 4 \text{ Hz}$$

上式で、 T が、心収縮と心収縮の間の時間、 t が、脳拍動の開始から静脈ノッチ（点「B」）の後のピークまでの時間、 γ が $9 \text{ mm H}_2\text{O}$ の値を有する定数、 (t/T) が、エコー脳造影図の選択された部分に対応する患者の脳の部位の脳組織の特性である、 0 よりも大きくかつ 1 よりも小さい可変関数である

方法。

50

【請求項 7】

$F < 4 \text{ Hz}$ では $ICP = (t/T) \times [t/T]$ であり、 (t/T) が、 $t/T = > 0.6$ で約 150、 $t/T > 0.1$ かつ $t/T < 0.6$ で 100 から 150、 $t/T < 0.1$ で 100 未満の値を有する実質的に二次の関数である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

$F > 20 \text{ Hz}$ では、約 0.5 よりも大きい t/T に対して (t/T) が、 $t/T = 0.5$ で約 275、 $t/T = 0.7$ で約 675 の値を有する実質的に一次の関数である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

$F > 4 \text{ Hz}$ かつ $F < 20 \text{ Hz}$ では、 (t/T) が、 $t/T = 0.3$ で約 373、 $t/T > 0.3$ かつ $t/T < 1$ で 373 から 450、 $t/T < 0.2$ で 373 未満の値を有する実質的に二次の関数である、請求項 6 に記載の方法。 10

【請求項 10】

$F > 4 \text{ Hz}$ かつ $F < 20 \text{ Hz}$ では、 (t/T) が、 $t/T = 0.3$ で約 373、 $t/T > 0.3$ かつ $t/T < 1$ で 373 から 450、 $t/T < 0.2$ で 373 未満の値を有する実質的に二次の関数であり、

$F < 4 \text{ Hz}$ では $ICP = (t/T) \times [t/T]$ 、 (t/T) が、 $t/T = > 0.6$ で約 150、 $t/T > 0.1$ かつ $t/T < 0.6$ で 100 から 150、 $t/T < 0.1$ で 100 未満の値を有する実質的に二次の関数であり、

$F > 20 \text{ Hz}$ では、約 0.5 よりも大きい t/T に対して (t/T) が、 $t/T = 0.5$ で約 275、 $t/T = 0.7$ で約 675 の値を有する実質的に一次の関数である 20
請求項 6 に記載の方法。

【請求項 11】

$F > 4 \text{ Hz}$ かつ $F < 20 \text{ Hz}$ では、 (t/T) が、 $t/T = 0.1$ で約 325、 $t/T = 2$ で約 350 から 375、 $t/T < 0.05$ で 300 未満の値を有する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

$F > 4 \text{ Hz}$ かつ $F < 20 \text{ Hz}$ では、 (t/T) が、 $t/T = 0.1$ で約 325、 $t/T = 0.2$ で約 350 から 375、 $t/T < 0.05$ で 300 未満の値を有する、請求項 10 に記載の方法。 30

【請求項 13】

前記計算段階がさらに、前記第 2 の共振周波数に基づいて静脈ノッチの後のピークを識別することを含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 14】

前記第 2 の共振周波数が、前記心収縮についてエコー・パルスプログラムの離散フーリエ変換を実行することによって計算される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 15】

患者の脳の部位が、第 3 脳室、大脳中心静脈、側脳室三角および鞍上槽から成るグループから選択された、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

患者の脳の部位が、第 3 脳室、大脳中心静脈、側脳室三角および鞍上槽から成るグループから選択された、請求項 2 に記載の方法。 40

【請求項 17】

患者の脳の部位が、第 3 脳室、大脳中心静脈、側脳室三角および鞍上槽から成るグループから選択された、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 18】

患者の脳の部位が、第 3 脳室、大脳中心静脈、側脳室三角および鞍上槽から成るグループから選択された、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 19】

患者の脳の部位が、第 3 脳室、大脳中心静脈、側脳室三角および鞍上槽から成るグループ 50

から選択された、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 20】

患者の脳の部位が、第 3 脳室、大脳中心静脈、側脳室三角および鞍上槽から成るグループから選択された、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 21】

患者の脳の部位が、第 3 脳室、大脳中心静脈、側脳室三角および鞍上槽から成るグループから選択された、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 22】

プローブが凹形の送受信面を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 23】

人間の患者の脳の選択された部位の拍動を監視するための方法であって、
凹形の送受信面を有する超音波プローブを患者の頭蓋に配置する段階と、
患者の頭蓋の内部に向かって超音波プローブから超音波パルスを送信する段階と、
前記超音波パルスの反射信号を受信する段階と、
前記反射信号を処理して、エコー脳造影信号を生成する段階と、
前記エコー脳造影信号の一部分を選択する段階と、
選択された部分についてエコー脳造影信号を積分して、エコー・パルスプログラム信号を生成する段階

を含み、

前記エコー・パルスプログラム信号が、エコー脳造影信号の選択された部分に対応する人間の患者の脳の一部分の拍動の指示を提供する方法。

【請求項 24】

脳の前記部分の頭蓋内圧を、エコー・パルスプログラム信号の関数として計算する段階をさらに含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

人間の患者の脳の正中線偏位の有無を、エコー・パルスプログラム信号の関数として識別する段階をさらに含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

側脳室の偏位の有無を、エコー・パルスプログラム信号の関数として識別する段階をさらに含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 27】

選択された脳血管の偏位の有無を、エコー・パルスプログラム信号の関数として識別する段階をさらに含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 28】

第 4 脳室の偏位の有無を、エコー・パルスプログラム信号の関数として識別する段階をさらに含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 29】

脳の前記部分の血管の緊張を、エコー・パルスプログラム信号の関数として監視する段階をさらに含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 30】

脳の前記部分の血管のキャパシタンスを、エコー・パルスプログラム信号の関数として監視する段階をさらに含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 31】

脳の前記部分の線血流速度を、エコー・パルスプログラム信号の関数として監視する段階をさらに含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 32】

人間の患者の脳の正中線偏位の有無を識別するための方法であって、

患者の側頭領域に超音波プローブを配置する段階と、

患者の側頭領域の内部に向かって超音波プローブから超音波パルスを送信する段階と、

10

20

30

40

50

前記超音波パルスの反射信号を受信する段階と、
 前記反射信号を処理して、ディジタル・エコー脳造影信号を生成する段階と、
 患者の第3脳室に対応する前記エコー脳造影信号のドミナントな部分を選択する段階と、
 選択された部分についてエコー脳造影信号を積分して、エコー・パルソグラム信号を生成する段階と、
 患者の反対側の側頭領域に超音波プローブを配置する段階と、
 患者の前記反対側の側頭領域の内部に向かって超音波プローブから超音波パルスを送信する段階と、
 前記超音波パルスの反射信号を受信する段階と、
 前記反射信号を処理して、ディジタル・エコー脳造影信号を生成する段階と、
 患者の第3脳室に対応する前記エコー脳造影信号のドミナントな部分を選択する段階と、
 選択された部分についてエコー脳造影信号を積分して、反対側エコー・パルソグラム信号を生成する段階と、
 人間の患者の脳の正中線偏位の有無を、エコー・パルソグラム信号および反対側エコー・パルソグラム信号の関数として識別する段階
 を含む方法。

10

【請求項33】

脳室または脳血管の位置を識別するための方法であって、
 (a) 患者の頭蓋の適当な部分に超音波プローブを配置する段階と、
 (b) 患者の頭蓋の内部に向かって超音波プローブから超音波パルスを送信する段階と、
 (c) 前記超音波パルスの反射信号を受信する段階と、
 (d) 前記反射信号を処理して、ディジタル・エコー脳造影信号を生成する段階と、
 (e) 関心の血管または脳室に対応する前記エコー脳造影信号の第1の部分を選択する段階と、
 (f) 第1の部分についてエコー脳造影信号を積分して、エコー・パルソグラム信号を生成する段階と、
 (g) エコーパルソグラム信号を、正位相信号と負位相信号のいずれかの信号として識別する段階と、
 (1) エコー・パルソグラム信号が正位相信号である場合に、エコー脳造影図の第1の部分が、超音波プローブに対して外側の血管または脳室の壁に対応すると識別する段階と、
 (2) エコー・パルソグラム信号が負位相信号である場合に、エコー脳造影図の第1の部分が、超音波プローブに近い血管または脳室の壁に対応すると識別する段階と、
 (h) 段階(g)で正位相信号と識別された場合に、
 (1) 段階(e)で選択された部分よりも超音波プローブに近い脳内の位置に対応する、エコー脳造影信号の第2の部分を選択する段階と、
 (2) 選択された第2の部分についてエコー脳造影信号を積分して、エコー・パルソグラム信号を生成する段階と、
 (3) エコー・パルソグラム信号が負位相信号である場合に、エコー脳造影図の第2の部分が、血管または脳室の近い壁に対応すると識別する段階と、
 (4) エコー・パルソグラム信号が正位相信号である場合に、超音波プローブに次に近い脳内の位置に対応する、脳造影図の次の第2の部分を選択することによって、段階(h)(1)から(3)を負位相信号が識別されるまで繰り返す段階と、
 (i) 段階(g)で負位相信号と識別された場合に、
 (1) 段階(e)で選択された部分よりも超音波プローブから遠い脳内の位置に対応する、エコー脳造影信号の第2の部分を選択する段階と、
 (2) 選択された第2の部分についてエコー脳造影信号を積分して、エコー・パルソグラム信号を生成する段階と、
 (3) エコー・パルソグラム信号が正位相信号である場合に、エコー脳造影図の第2の部分が、血管または脳室の遠い壁に対応すると識別する段階と、
 (4) エコー・パルソグラム信号が負位相信号である場合に、超音波プローブに次に近い

20

30

40

50

脳内の位置に対応する、脳造影図の次の第 2 の部分を選択することによって、段階 (i) (1) から (i) (3) を負の位相信号が識別されるまで繰り返す段階を含む方法。

【請求項 3 4】

超音波プローブから第 1 の部分までの距離を、エコー脳造影図に基づいて第 1 の距離として識別する段階と、

超音波プローブから第 2 の部分までの距離を、エコー脳造影図に基づいて第 2 の距離として識別する段階と

第 1 の距離から第 2 の距離を引いて、関心の血管または脳室の幅を決定する段階をさらに含む、請求項 3 3 に記載の方法。

10

【請求項 3 5】

人間の患者の脳の正中線偏位の有無を診断するための方法であって、

(a) 患者の頭蓋の第 1 の側の側頭領域に超音波プローブを配置する段階と、

(b) 患者の第 1 の側の側頭領域の内部に向かって超音波プローブから超音波パルスを送信する段階と、

(c) 前記超音波パルスの反射信号を受信する段階と、

(d) 前記反射信号を処理して、デジタル・エコー脳造影信号を生成する段階と、

(e) 患者の第 3 脳室に対応する、前記エコー脳造影信号のドミナントな第 1 の側部分を選択する段階と、

(f) 選択された部分についてエコー脳造影信号を積分して、第 1 の側エコー・パルソグラム信号を生成する段階と、

(g) 第 1 の側エコー・パルソグラム信号の位相を、正位相と負位相のいずれかの位相として識別する段階と、

(h) 超音波プローブからドミナントな第 1 の側部分までの距離を、エコー脳造影図に基づいて第 1 の距離として識別する段階と、

(i) 患者の頭蓋の第 2 の側の側頭領域に超音波プローブを配置する段階と、

(j) 特許の第 2 の側の側頭領域の内部に向かって超音波プローブから超音波パルスを送信する段階と、

(k) 前記超音波パルスの反射信号を受信する段階と、

(l) 前記反射信号を処理して、デジタル・エコー脳造影信号を生成する段階と、

(m) 患者の第 3 脳室に対応する、前記エコー脳造影信号のドミナントな第 2 の側部分を選択する段階と、

(n) 選択された部分についてエコー脳造影信号を積分して、第 2 の側エコー・パルソグラム信号を生成する段階と、

(o) 第 2 の側エコー・パルソグラム信号の位相を、正位相と負位相のいずれかの位相として識別する段階と、

(p) 第 2 の側エコーパルソグラムの位相が、第 1 の側エコー・パルソグラムの位相と同じである場合に、超音波プローブからドミナントな第 2 の側部分までの距離を、エコー脳造影図に基づいて第 2 の距離として識別する段階と、

(q) 第 2 の側エコーパルソグラムの位相が、第 1 の側エコー・パルソグラムの位相と同じでない場合に、第 1 の側エコー・パルソグラムと同じ位相を有する対応する第 2 の側エコー・パルソグラムを持つエコー脳造影図のドミナントな第 2 の側部分が識別されるまで、段階 (m) から (p) を繰り返す段階と、

(r) 第 1 の距離と第 2 の距離の比較に基づいて正中線偏位の有無を診断する段階を含む方法。

【請求項 3 6】

$M = (\text{第 1 の距離} - \text{第 2 の距離}) \div 2$ なる正中線偏位の値を計算する段階をさらに含む、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

段階 (r) がさらに、第 1 の距離と第 2 の距離の差が 2 mm を超える場合に正中線偏位が

50

存在すると診断する段階を含む、請求項 35 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、非侵襲的な医学診断および治療のための超音波装置および方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

発明の分野

本出願は、「NON - INVASIVE REAL TIME DIAGNOSIS OF MIGRAINE」という名称の下記特許文献 1、および 1999 年 5 月 10 日出願の「NONINVASIVE MONITORING OF INTRACRANIAL PRESSURE」という名称の下記特許文献 2 に関連する。これらの開示はその全体が参照によって本明細書に組み込まれる。なお、本発明の発明者である Dr. David Michaeli は、Dr. David Mikheslashvili および Dr. David Michelashvili としても知られている。

【0003】

発明の背景

脳の医学診断の実施に関しては、脳の中の血管の変化、収縮または拡張を測定することがしばしば有用である。

【0004】

現在知られている方法には、片頭痛発作時と正常状態時とでの脳の中の血流の変化を観察しそれについての情報を得る目的で、放射性物質またはコントラスト増強物質を血流中に注入する方法が含まれる。脳に直接にプローブ（電極）を導入する侵襲性の方法によって調べることも可能である。

【0005】

脳へ流入する血流および脳の中の血流を測定する現在知られている測定方法には、アイソトープ診断法（Isotope Diagnosis: ID）および経頭蓋ドップラー超音波検査法（Transcranial Doppler ultrasonography: TCD）が含まれる。アイソトープ診断法は侵襲性の方法であり、断続的なサンプリング測定によってしか実施できず、リアルタイムでの連続測定ができない。

【0006】

TCD は非侵襲性の方法であり、リアルタイム測定が可能である。しかし測定の正確さは、頭蓋に対するプローブの角度および術者の技能に大きく左右される。さらに TCD では血流の体積速度が測定されず、脳内の血管の収縮または拡張を正確に測定することができない。この不正確性は、TCD を使用しても、脳内の扇形の部分または大きな領域を観察することしかできず、局所的な点が観察できないことによって生じる。さらに、TCD では周波数 2 MHz の超音波が使用される。この周波数の超音波は、頭蓋の骨組織での超音波の減衰が大きいため、15 ~ 40 % の人で実際には頭蓋の内側に到達しないと推定されている。頭蓋から、または側頭骨などの「音の窓」（眼窩部または大後頭孔）を介して応答があるケースでは、検出される音響反射はマジストリアル（magistrial）な血管および近位血管だけからである。これらの反射信号の他にこの方法は、脳からの反射、および頭以外の血管からの反射も検出する。その結果、検出される信号は、測定地点の深度を正確に決定できないほどに雑音の多い信号となる。これでは、個々の血管またはそれらの血流をなんらかの精度で測定することはできない。超音波技術を診断手段として使用することが例えば、下記非特許文献 1 に論じられている。

【0007】

脳の医学診断に関しては、最初に脳の内圧を求め、次いでそれを時間を追って監視することも有用である。当技術分野ではこの圧力を一般に頭蓋内圧と呼んでいる。

【0008】

外傷を受けると体組織は一般に膨張する。外傷を受けた組織は治癒のために酸素を必要と

する。脳組織に関しては状況をよりいっそう深刻にする特殊な環境がある。脳は骨のケースの中に収まっており、脳が膨張する余地はほとんどない。そのため脳が腫脹すると脳はさらに外傷を受ける。脳は頭蓋の中に収容されているので脳が腫脹すると脳は部分的に圧縮される。この圧縮によって、脳の部分への血流および酸素が低減し、これによって脳はさらに腫張する。脳が受ける損傷が大きければ大きいほど多くの酸素が必要となり、脳は腫脹する。腫張は、例えば血管からの漏れによって生じる。これによって脳内の圧力は上昇する。この圧力の上昇はすぐに、脳への血流を生じさせている動脈圧と等しくなる。この圧力の拡散によって血流は低下し、これによって脳内の細胞が適切に代謝を実施する能力が影響を受ける。細胞は毒素を排除することができず、毒素は脳内に蓄積する。この現象はらせんを描いて進行し、すぐに医学的な診断を受けなかった脳負傷者を実際に死に至らしめる。 10

【0009】

外傷に応答して、更なる損傷を防ぐために監視が必要な変化が脳に起こる。ひどい頭部損傷の後にはしばしば脳のサイズが増大する。当技術分野ではこれを「脳腫脹」と呼び、これは脳内の血液の量が増大したときに起こる。その後、脳の中に水が溜まることがある（当技術分野ではこれを「脳水腫」と呼ぶ）。脳腫脹でも脳水腫でもそれが起こると脳内の圧力が過大になる。脳内の圧力を当技術分野では頭蓋内圧（intracranial pressure:「ICP」）と呼んでいる。過大なICPを識別し、すぐに治療できるように監視することが極めて重要である。脳腫脹になると脳組織が使用できる酸素の量およびグルコースの量が低減するため、脳腫脹の治療は困難ではあるが非常に重要である。 20
脳が生き続けるためには酸素とグルコースの両方が必要である。頭蓋腔は脳約78%、血液および脈管12%、脳脊髄液（CSF）10%を含む。堅い頭蓋の容器に取り囲まれた頭蓋内容積は一定である。そのため、これらの構成成分のうちの1つの体積が増大すると、容積を一定に保つために別の構成成分の体積が同じだけ低減する必要がある。ICPの増大は、この体積-圧力関係の結果として起こる。これらの3つの構成成分のうちのいずれかが増えると、身体は、CSFを再吸収することによってこれを補償し、細胞内容積を減らそうとする。

【0010】

過大なICPを治療するため、医師は、いくつかの異なる方法を自身の裁量で使うことができ、これには、脳から血管中への体液の引抜きを助ける薬剤の使用、脳の代謝要求を減らす薬剤の使用、脳へ流入する血流を増大させる薬剤の使用、および小量の体液を減らしたまたは損傷した脳組織を除去するために使用される外科的手技が含まれる。 30

【0011】

外科的手技にはさらに、脳を圧迫している血腫（血餅）を除去すること、または損傷した血管を外科的に修復してそれ以上の出血を止めることが含まれる。重症のケースでは、脳の健常な部分が回復する可能性を増大させるため、回復が望めないほどに損傷した脳の部分を除去することもある。シャントまたは脳室ドレーンを使用して過剰な体液を排出することができる。脳神経外科医の総体的な目標は、脳の全ての部分への血流および酸素を維持し、それによって損傷を最小限にとどめ、生存および回復の見込みを増大させることである。 40

【0012】

モンロー孔のレベルでの頭蓋内圧（ICP）の正常値は、成人のCSFで約90～210 mm、乳児のCSFで15～80 mmである。ICPの増大は、頭蓋の限られた容積内での塊の増大の結果として起こる。この例には、CSF量の増大、脳水腫、ならびに腫瘍、血腫などの塊状病変の成長が含まれる。脳水腫は、腫張を引き起こす脳組織水の増加である。脳水腫は例えば、頭部損傷または梗塞に引き続いて、あるいは隣接する血腫または腫瘍に対する応答として2次的に起こる。ICPの増大を矯正しないと、神経学的組織の圧力および不十分な血液灌流のために脳の損傷はさらに進行する。増大したICPの治療には、手術による塊（腫瘍、血腫）の除去、ドレーンまたはシャントによる脳室からのCSFの排出、ハイパーベンチレーション、ステロイド、浸透脱水剤およびバルビツレートが 50

含まれる。

【0013】

ICPの増大は脳血流量を低減させ虚血に導く。血流が4分を超えて抑制された場合、人は回復不能な脳損傷を受ける可能性がある。血流が抑えられると細胞は損傷し、それによって水腫はさらに進行し、これによってICPはさらに増大する。

【0014】

ICP上昇の主要な原因としては、外傷性頭部損傷（例えば水腫、頭蓋内出血および水頭）、感染症および腫瘍などがある。

【0015】

ICP上昇の治療は、CSFの排出、利尿薬などの強い薬物を使用した水腫の縮小、換気（機械的換気およびハイパーベンチレーション）、大脳灌流圧の制御（血圧制御、流体制限）、静脈血帰還の促進、および頭蓋内手術によって実施することができる。

【0016】

大部分の臨床医は許容されるICPの上限を20mmHgと考えており、この値を超えると治療が開始される。治療の鍵は、大脳灌流圧（cerebral perfusion pressure：CPP）または脳細胞への血液および酸素の十分な流れを制御することである。ICPを監視し、脳水腫を治療し、適当な処置を施すことによって、ヒトの死亡および障害を50%以上減らすことができることが示されている。この肯定的な結果にもかかわらず、U.S.Trauma Centersの調査によれば、重症の頭部損傷を持つ患者の30%でしかICPの監視は実施されていない。

【0017】

米国の頭部損傷のマーケットは相当に大きく、いくつかの満たされていないニーズがある。米国では、毎年約200万件の頭部損傷が発生している。頭部損傷のために毎年約6万人が死亡しており、頭部損傷で50万人が入院し、2万人が病院で死亡している。毎年約8万人が頭部損傷で重大な身体機能の損失を被り、長期の医学的看護およびリハビリテーション医療が必要となる。実際、頭部損傷は、1～44才の人の死亡および障害の原因の第1位である。米国では毎年10万回以上の神経外科手術が実施される。

【0018】

頭部外傷の場合、ICPは分単位で大きく変化する。ICPの大きな変化が、おおよその外傷または疾病状態の診断から数時間後、数日後、または数週間後に起こることもある。したがって、緊急治療室、手術室および病室で患者のICPを絶えず監視することが有益である。

【0019】

現在、大部分のICP測定は、針、カテーテルおよびインプラントを使用して侵襲的に実施されている。

【0020】

腰椎穿刺では、脊柱の基部に針を挿入して脊柱の中の流体の圧力を監視する。この圧力はICPを正確に反映したものではない。なぜなら患者の頭部と脊柱基部との間に閉塞がある可能性があるためである。

【0021】

ICPを監視する侵襲性の第2の方法は、患者の頭蓋に直径5～10mmのバーホールをあけ、この穴を通して側脳室の1つにカテーテルを導入する方法である。カテーテルを通して変換器が、脳室中の脳脊髄液（CSF）の圧力を直接に測定する。この手技によって、侵入先の脳室を閉塞させる出血が生じる可能性がある。さらに、カテーテルの中にCSFが入った場合には、圧力の読みの正確さが損なわれる。

【0022】

この方法に関連した侵襲性の方法では、カテーテルが、患者の頭蓋にねじで止められたねじ付きの取付部品によって所定の位置に保持される。食塩水をカテーテルに導入し、適当な変換器を使用して食塩水の圧力を測定する。無菌状態を維持する配慮が不十分である場合には、この手技によって患者の脳に感染症が生じる可能性がある。さらに、ねじ付き取

10

20

30

40

50

付部品が患者の脳に入り込む可能性があり、その結果、患者の脳が損傷する可能性がある。

【 0 0 2 3 】

最後の 2 つの侵襲性的方法ではともに、5 日後にカテーテルを取り外さなければならない。したがってこれらの方法を使用して、昏睡状態にある患者の I C P を長期間（数か月）にわたって監視することはできない。

【 0 0 2 4 】

侵襲性的の第 4 の方法では、光ファイバ・ケーブルの先端にセンサを有する光ファイバ装置（Johnson & Johnson Company の一企業 Codman 社から販売されている）を、患者の脳組織、硬膜下腔、または脳室内および硬膜上腔に挿入する。センサの表面に血餅が形成された場合、あるいは光ファイバ・ケーブルが鋭角に曲がりすぎたりまたは折れた場合、この装置は、もっともらしい高い圧力の読みを与える可能性がある。

10

【 0 0 2 5 】

以上をまとめると、I C P を測定する侵襲性的の従来技術の方法は信頼性が低く、感染症が生じる可能性があり、6 日以上連続使用ができない。

【 0 0 2 6 】

侵襲性的の技法には追加の欠点がある。I C P を測定する侵襲性的の技法に関連したこれらの問題のため、標準の医学プロトコルでは、グラスゴー昏睡尺度の 8 点以下の患者の I C P だけを監視する。グラスゴー昏睡尺度で 8 点を超える患者の I C P を監視することも有用であろう。宇宙飛行士、潜水土、潜水艦乗組員などの厳しい環境ストレス下にある健康な個人の I C P を監視することも有用と考えられる。

20

【 0 0 2 7 】

I C P を測定するいくつかの非侵襲性的の技法が文献で提案されている。しかしさまざまな理由から、これらの方法はいずれも商業的にあまり使用されていない。

【 0 0 2 8 】

例えば、頭蓋内圧（「I C P」）の変動の定性的指示を非侵襲的に得る目的で、T C D が使用された。T C D を使用した I C P の測定は例えば、下記非特許文献 2、および T a y l o r の下記特許文献 3 に記載されている。残念ながら T C D は、I C P の変動の定性的な指示を提供するだけであり、I C P の定量的測定を提供しない。

30

【 0 0 2 9 】

T C D を使用し、拍動指数（pulsatile index：P . I .）および抵抗指数（resistant index：R . I .）を使用して I C P の定量的尺度を得ることが試みられた。しかし、下記非特許文献 3 および非特許文献 4 が実施した研究によれば、I C P と T C D の指数との間に直線的な関係はない。さらに、これらの T C D 測定の正確さは低く、I C P の高い患者で特に低い。

【 0 0 3 0 】

I C P を測定する非侵襲性的の追加の方法には、E d v i n 他の下記特許文献 4 および非特許文献 5 で論じられている、頭蓋を介した音波の伝達に基づく「古典的音響法（classical acoustic methods）」、ならびに K a g a i a m a の下記特許文献 5 および非特許文献 6 で論じられているパルス・フェーズド・ロックト・ループ（Pulse Phased Locked Loop：P P L L）法が含まれる。これらの方法は、硬膜を監視することによって I C P を推測する。硬膜は、頭蓋の内側を覆い内部へ延びて脳を支持、保護する厚く密な弾力のない線維膜である。

40

【 0 0 3 1 】

しかし古典的音響法および P P L L 法は、患者の頭蓋の状態（例えば頭蓋折、頭蓋の厚さおよび気脳）、患者の体温および環境温度に左右される。これらのそれぞれの変数によって I C P の測定が大幅に不正確になる可能性がある。これらの方法の追加の欠点は、患者によって硬膜が頭蓋内板に付着している場合があるにもかかわらず、硬膜の厚さを I C P の指示として使用していることに基づく。さらに、これらの方法によって生成される I C

50

P波は、侵襲性的方法によって生成されるICP波に似ていない。医師および看護師はこれらのタイプのICP波形を読み解釈することに慣れていないので、このことは追加の問題となる。

【0032】

Yost 他の下記特許文献6は、ICPを監視する間接的な非侵襲性的方法を記載している。この方法ではCSF量の2つの変化を誘導し、関連するICPの変化を測定する。

【0033】

したがって、科学文献および特許文献にはさまざまな非侵襲性的方法が存在し、かつ非侵襲性的の代替方法が求められているにもかかわらず、ICPを定量的に求めるための現在知られている方法は圧倒的に侵襲性的の方法である。

10

【0034】

ICPに加えて、正中線偏位(midline shift)を診断し監視することも医学診断では有用である。正中線偏位の存在は、ある腔充填性病変が脳の内容物の歪みを引き起こしたことを指示し、原因である特定の塊が識別されたら通常はすぐに介入する。最初にICPの上昇が起こり、後に正中線偏位が起こる急性傷害が予想される。正中線偏位とICPは、頭部外傷後の脳の機能的状態を指示する密接に関係した指標であると考えられる。しかし正中線偏位は一般に、ICPよりも感度がいくぶん低い急性片側性腔充填性病変の指標であると考えられている。その一方で正中線偏位は十分に、脳腫瘍などのゆっくりと進行する病変のより敏感な予測因子となり得る。この場合、正中線偏位は、CTおよびMRIスキャンに対する確認のための2次的な診断手段の役割を果たす。

20

【0035】

正常な状態の脳は、頭蓋腔の両半球の外側の境界から等距離はなれた頭蓋腔の中央に位置する。脳は、脳脊髄液によってあらゆる方向から保護されている。

【0036】

患者は、塊が形成された半球とは反対のほうへ正中線が偏位する、脳中の水腫、出血/血腫または他のある病変を経験することができる。このような偏位を引き起こす可能性があるキー・イベントは、外傷性頭部損傷、術後出血、感染症、脳脊髄液堆積、および/または腫瘍の存在である。偏位は、これらのイベントの後すぐに、またはしばらくして起こる。

【0037】

正中線偏位は現在CTスキャンによって測定されている。正中線偏位の判定は、脳神経外科医と救急救命医師の両者から重要な診断手段であるとみなされている。病院の緊急治療室に運ばれた、頭部損傷を示し、グラスゴー昏睡尺度の点数の低い(8点以下)患者はCTスキャンに送られるであろう。正中線偏位の有無にかかわらずCTスキャンに塊を示す異常が見られる場合には、脳神経外科医に診てもらうことになる。最初のCTスキャンに異常がなく、患者を監視し続ける必要があることもある。2度目または3度目のCTスキャンをどの時点で実施するかについてはいつも問題になる。CTスキャンの費用は高く、患者は、放射線透過性色素およびコントラスト剤を受け取る。重傷の患者を緊急治療室からCTスキャンに送ることは最高レベルの救急医療から患者を遠ざけることになる。正中線偏位に関する報告は一般に、放射線科医によって救急救命医師へ戻され、偏位をミニマル(minimal)かまたはサブスタンシャル(substantial)に分類することによって定性的に提示される。対照的に、脳神経外科医はCTスキャンを直接に読み、偏位の量を(一般にミリメートル単位で)決定することができる。

30

40

【0038】

したがって、緊急治療室または病室で容易に使用される、正中線偏位を定量化するポータブルかつ安価な技法を提供することが有利であろう。

【0039】

【特許文献1】

米国特許第5840018号

【0040】

50

【特許文献2】

米国特許出願第09/307568号

【0041】

【特許文献3】

PCT公開WO99/63890

【0042】

【特許文献4】

米国特許第5117835号

【0043】

【特許文献5】

米国特許第4984567号

【0044】

【特許文献6】

米国特許第5617873号

【0045】

【非特許文献1】

Mosbyの「Textbook of Diagnostic Ultrasonography」, 4. sup. th editionの682~686ページ

【0046】

【非特許文献2】

Schoser B. G. 他, 「Journal of Neurosurgery」1999年11月: 91(5): 744-9; Nevell D. W., 「New Horizons」1995年8月: 3(3)423-30

【0047】

【非特許文献3】

Czosnika M. 他, 「Journal of Neurosurgery」, 1999年7月, 91(1)11-9

【0048】

【非特許文献4】

Hanlo P. W. 他, Child Neuro. Syst. 1995年10月, 11(10): 595-603

【0049】

【非特許文献5】

O. Pranevicius 他, Acta Neurol. Scand 1992: 86: 512-516

【0050】

【非特許文献6】

Uenot 他, 「Acta Neurochir. Suppl.」Wien 1998: 71: 66-9

【0051】

【課題を解決するための手段】

発明の概要

一般に、以上に説明した従来技術の非侵襲性的な方法は全て、ICPを、頭蓋内腔内のただ1つの構造（例えば脳組織、脳室、槽または血管）に関するデータだけから得ている。例えばTCDはICPを、頭蓋内血管系のある特性（P.I.およびR.I.）だけに基づいて評価する。原因を1つに求める（mono-causal）この方法は、ICPが、頭蓋内腔のさまざまな領域の特性およびそれらの間のさまざまな生理学的関係に左右される多原因（multi-causal）パラメータであることを考慮できないため、TCDを本質的に不正確にする。これらの要因には、脳の組織塊、頭蓋内の脳室、槽およびクモ膜下の予備腔の容積、頭蓋内血量レベル、頭蓋内血流の入出バランスなどがある。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 2 】

したがって I C P を非侵襲的に正確に測定するためには、頭蓋内腔の複数の内容物および領域、ならびにそれらの間の機械的および生理学的関係に関する情報を利用する統合された方法をとることが重要である。

【 0 0 5 3 】

先に論じた従来技術の技法の欠点を考慮すれば、本発明の目的は、以下の基準の全てまたはいくつかを達成する非侵襲性の I C P 測定システムを提供することにある。

【 0 0 5 4 】

1 . 現行の侵襲性の方法によって生成される I C P 波に視覚的に類似した、直接的かつリアルな I C P 波のリアルタイム視覚化を提供し、同時に I C P 波の長期の登録および記録を提供すること。 10

【 0 0 5 5 】

2 . 頭蓋内腔の複数の内容物および領域、ならびにそれらの間の機械的および生理学的関係に関する情報を利用した統合された方法を使用して、正確さおよび解像度の高いリアルタイム測定を提供すること。

【 0 0 5 6 】

3 . 術者および超音波パルスの角度インソネーション (i n s o n a t i o n) に依存しない正確な測定を提供すること。

【 0 0 5 7 】

4 . I C P の自動リアルタイム測定を提供すること。 20

【 0 0 5 8 】

5 . 医師の助力なしで看護師が操作できる装置を提供すること。

【 0 0 5 9 】

6 . 経済的な装置を提供すること。

【 0 0 6 0 】

本発明は一つには、脳の軟組織および体液区画はそれぞれ、体組織を通して放射される動脈圧パルスに対して特徴的な共振応答を示すという認識から導かれる。関心の組織が超音波パルスによって刺激されるとき、その反射超音波信号の性質は組織の共振状態に依存する。したがって、反射信号を適切に処理し解釈することによって、関心の組織の生理学的状態に関する情報を得ることができる。 30

【 0 0 6 1 】

本発明によれば、超音波プローブを患者の頭部に配置し、これを使用して超音波パルスを生成させる。超音波パルスは、患者の頭蓋および脳の中を伝搬し、超音波プローブに垂直な経路上の頭蓋および軟組織で反射される。超音波プローブによってこの反射信号を受信し、周知の方法で処理してエコー脳造影図 (エコー E G) 信号を生成し、この信号を、距離に対する振幅の関数としてプロットする。この点に関して距離座標は、超音波パルスの送信から反射信号の受信までの時間遅れを超音波プローブから反射地点までの距離に変換することによって得る。次いで、エコー E G 信号の一部分を選択し、選択した部分についてエコー E G 信号を積分して、エコー・パルスグラフ (E P G) 信号を生成する。選択した波形上の位置は、選択した超音波プローブからの距離に対応し、したがってプローブに対して垂直な経路上の、選択した距離に等しい深さにある脳の中の離散的な位置に対応する。本発明の一実施形態によれば、選択される部分の幅が 0 . 3 から 1 . 3 μ s 、好ましくは 0 . 3 から 1 μ s 、最も好ましくは (約 1 画素および 0 . 5 m m の分解深度に対応する) 0 . 5 から 0 . 7 μ s である。さらに、患者の心電計 (E C G) 信号を周知の方法で生成する。E C G 信号を基準として使用し、E P G 信号を使用して、超音波プローブからある深さにあってエコー E G 信号の選択された部分に対応する組織の生理学的状態に関する情報を得る。 40

【 0 0 6 2 】

超音波プローブは、患者の額または頭蓋の背部に配置することが好ましい。関心の点が第 3 脳室であり、超音波プローブを額に配置するときには、プローブを、鼻梁の 2 ~ 6 c m 50

上方に配置することが最も好ましい。さらに、超音波パルスのパルス幅は100から1000ns、出力強度は50から300mW/cm²であることが好ましい。このパルス幅と位置は、先に説明した従来技術の方法と比較して大幅に改善された反射信号を与えることが分かっている。なお、上記の範囲の中では、より短いパルス幅が、プローブに隣接した頭蓋の部分により近い脳の領域を調べるのに一般に好ましく、より長いパルス幅が、プローブに隣接した頭蓋の部分からより遠い脳の領域を調べるのに一般に好ましい。

【0063】

さらに、超音波プローブは、凹形の送受信面を有するプローブであることが好ましい。平らな送受信面を有する従来の超音波プローブに比べ本発明に基づく凹形プローブは、大幅に小さな脳組織の領域に超音波信号を集めることができる。例えば、本発明の好ましい実施形態によれば、凹面プローブが、直径28mmの円筒形の表面および深さ1.3mmまで延びる円形の凹形送受信面を有する。このプローブは超音波信号を約0.5×1.5mm(0.75mm²)の領域に集中させる。それに対して同じ寸法の従来の平面プローブではこれが5mm²である。したがって、後に詳細に説明する好ましい実施形態では、本発明に基づくシステムがこの凹形プローブによって、脳の0.5×1.5×0.5mmの部分監視することができる。

10

【0064】

本発明の一実施形態によれば、EPG信号を使用して、脳内の関心の位置の頭蓋内圧(ICP)の定量的尺度を提供する。この実施形態によればICPは以下のように定義される。

20

【0065】

$$ICP = (t/T) \times [t/T] -$$

上式で、Tは、心収縮と心収縮の間の時間、tは、脳(例えば大脳)の拍動の開始から静脈ノッチ(点「B」)の後のピークまでの時間、は9mmHgの値を有する定数、(t/T)は、監視中の特定の脳組織の特性である、0よりも大きくかつ1よりも小さい可変関数である。例えば、第3脳室、大脳中心静脈、側脳室三角または鞍上槽でICPを測定するとき、(t/T)は、t/T=0.3で約373、t/T>0.3かつt/T<1で373から450、t/T<0.2で373未満の値を有する実質的に二次の関数である。最も好ましくは、(t/T)が、t/T=0.1で約325、t/T=0.2で約350から375、t/T<0.05で300未満の値を有する。この実施形態の他の態様によれば、EPG信号に対して周波数スペクトルおよび共振解析を実行し、第2の共振周波数を使用して静脈ノッチをより正確に識別する。最も好ましくは、周波数スペクトル解析が離散フーリエ変換である。

30

【0066】

さらに、第2の共振周波数を使用して、ICPの計算値をさらに正確にすることが好ましい。この点に関して、第2の共振周波数が4Hz未満である患者ではICP=(t/T)×[t/T]であり、(t/T)は、t/T>0.6で約150、t/T>0.1かつt/T<0.6で100から150、t/T<0.1で100未満の値を有する実質的に二次の関数である。

40

【0067】

第2の共振周波数が20Hzよりも大きな患者ではICP=(t/T)×[t/T]であり、約0.5よりも大きいt/Tに対して(t/T)が、t/T=0.5で約275、t/T=0.7で約675の値を有する実質的に一次の関数である。

【0068】

本発明の他の実施形態によれば、EPG信号を使用して脳室および血管の幅および位置を決定する。この実施形態によれば、患者の頭蓋の適当な部分に超音波プローブを配置し、患者の頭蓋の内部に向かって超音波プローブから超音波パルスを送信し、前記超音波パルスの反射信号を受信し、前記反射信号を処理して、ディジタル・エコー脳造影信号を生成し、関心の血管または脳室に対応する前記エコー脳造影信号のドミナントな部分を選択し、選択された部分についてエコー脳造影信号を積分して、エコーパルスogram信号を生成

50

することによって、脳室または血管の向かい合った壁を識別する。前記エコー・パルスグラム信号は、エコー脳造影信号の選択された部分に対応する人間の患者の脳の一部分の拍動の指示を提供する。次いでこのエコー・パルスグラム信号を、正位相信号（すなわち心収縮後の最大振幅が正の値を有する信号）、または負位相信号（すなわち心収縮後の最大振幅が負の値を有する信号）と識別する。エコー・パルスグラム信号が正位相信号である場合には、エコー脳造影図の選択された部分が、超音波プローブに対して外側の血管または脳室の壁に対応すると識別される。エコー・パルスグラム信号が負位相信号である場合には、エコー脳造影図の選択された部分が、超音波プローブに近い血管または脳室の壁に対応すると識別される。

【0069】

正位相信号が識別された場合には、以前に選択したドミナントな部分よりも超音波プローブに近い脳内の位置に対応する、エコー脳造影信号の第2の部分を選択する。次いで、選択された第2の部分についてエコー脳造影信号を積分して、エコー・パルスグラム信号を生成する。エコー・パルスグラム信号が負位相信号である場合には、エコー脳造影図の第2の部分が、血管または脳室の近い壁に対応すると識別される。エコー・パルスグラム信号が正位相信号である場合には、超音波プローブに次に近い脳内の位置に対応する、脳造影図の次の第2の部分を、負位相信号が識別されるまで選択する。

【0070】

エコー脳造影図のドミナントな部分から負位相信号が導かれた場合には、以前に選択したドミナントな部分よりも超音波プローブから遠い脳内の位置に対応する、エコー脳造影信号の第2の部分を選択する。次いで、選択された第2の部分についてエコー脳造影信号を積分して、エコー・パルスグラム信号を生成する。エコー・パルスグラム信号が正位相信号である場合には、エコー脳造影図の第2の部分が、血管または脳室の遠い壁に対応すると識別される。エコー・パルスグラム信号が負位相信号である場合には、超音波プローブから次に遠い脳内の位置に対応する、脳造影図の次の第2の部分を、正位相信号が識別されるまで選択する。

【0071】

先に記載したとおり、エコー脳造影信号は、プローブから超音波パルスの反射点までの距離に対する振幅の関数である。したがって、エコー脳造影信号のドミナントな部分は、プローブからの第1の距離に対応すると識別することができ、エコー脳造影図の第2の部分は、プローブからの第2の距離に対応すると識別することができる。このようにして、関心の脳室または血管の位置と幅の両方が識別される。

【0072】

本発明の他の実施形態によれば、人間の患者の脳の正中線偏位の有無が、患者の頭蓋の第1の側の側頭領域に超音波プローブを配置し、患者の第1の側の側頭領域の内部に向かって超音波プローブから超音波パルスを送信し、前記超音波パルスの反射信号を受信し、前記反射信号を処理して、デジタル・エコー脳造影信号を生成し、患者の第3脳室に対応する、前記エコー脳造影信号のドミナントな第1の側部分を選択し、選択された部分についてエコー脳造影信号を積分して、第1の側エコー・パルスグラム信号を生成することによって識別される。前記エコー・パルスグラム信号は、エコー脳造影信号の選択された部分に対応する人間の患者の脳の一部分の拍動の指示を提供する。次いで、第1の側ドミナント部分に対応する第1の側エコー・パルスグラム信号を、先に説明したとおりに正位相信号または負位相信号として識別する。

【0073】

次いで、患者の頭蓋の反対側の第2の側頭領域に超音波プローブを配置し、患者の反対側の側頭領域の内部に向かって超音波プローブから超音波パルスを送信する。次いで反射信号を受信し、これを処理してデジタル・エコー脳造影信号を生成し、患者の第3脳室に対応する、前記エコー脳造影信号のドミナントな第2の側部分を選択する。次いで、選択された部分についてエコー脳造影信号を積分して、第2の側エコー・パルスグラム信号を生成する。次いで、ドミナントな第2の側部分に対応する第2の側エコー・パルスグラ

10

20

30

40

50

ム信号を、先に説明したとおりに正位相信号または負位相信号として識別する。第1の側エコー・パルスプログラムと第2の側エコー・パルスプログラムが同じ位相を有する場合には、それらが第3脳室の向かい合った壁に対応すると識別する。エコー脳造影信号のドミナントな第1の側部分は、第1の側の側頭領域からの第1の距離に対応すると識別することができる。エコー脳造影信号のドミナントな第2の側部分は、第2の側の側頭領域からの第2の距離に対応すると識別することができる。第3ベントリクルがほぼ左右対称であり、その中心が正常なら脳の正中線上にあると仮定すると、正中線偏位のない患者では、第1の距離と第2の距離は等しくなるはずである。したがって患者の正中線偏位の量は(第1の距離 - 第2の距離) ÷ 2で表すことができる。

【0074】

この方法は、反対の位相の信号(すなわちドミナントな部分が負位相信号を生成した場合には正位相信号、またはその逆)の位置を、血管または脳室壁の幅および位置を識別する方法に関して先に説明した方法で決定することによって反対側のベントリカル壁の位置を識別することをさらに含むことが好ましい。

【0075】

【発明の実施の形態】

好ましい実施形態の詳細な説明

本発明は一つには、本明細書では以後、組織共振解析(Tissue Resonance Analysis: TRA)と呼ぶ新規の超音波技術を対象とする。非侵襲性のこの技術は、体組織および体液の物理的特性についての情報を提供する。このTRA技術は、脳の中の組織および体液を含む体内の任意の組織の機能状態を監視することができる。頭蓋内組織および体液も監視できるその能力は、信号が頭蓋の中に容易に侵入することができる他の超音波技術よりも優れた重要な利点を構成する。さらに、事実上任意の関心の体液腔、組織または器官の生理学的状態についての重要な診断情報が生み出されるように、刺激パラメータ、ビーム集束およびセンサ・ゲートを修正することができる。

【0076】

TRA技術は、全ての軟組織および体液区画が、体組織中を放射状に広がる動脈圧パルスに対してそれ自体の特性共振応答を示すことを利用する。特定の超音波信号によって標的組織が刺激されるとき、標的組織から跳ね返った反射超音波エネルギー波の性質は、標的組織の共振状態によって決まる。次いで、特定の超音波刺激に対する組織の共振応答の拍動パターンを集め、それを解釈して、関心の組織の生理学的状態についての情報を得る。

【0077】

本明細書で説明するTRA技術は、多くのさまざまな周波数の超音波エネルギーをさまざまな強度で送達することができる。さらに、関心の組織または構造表面に超音波ビームを集中することができる。標的の応答状態を特徴づけることができるカスタマイズされた超音波刺激プロファイルを開発することができる。次いでこの情報を、組織の体積、圧力、伸展性、弾性または水和状態の定量的測定値に変換する。

【0078】

TRA技術は、中枢神経系の組織および体液を監視する非侵襲性のオプションを提供する。この技術は、実質上任意の関心の軟組織または体液区画の生理学的な状態についての定量的情報が得られるようにカスタマイズすることができる極めて用途の広い診断手段である。この技術は、多種多様な非侵襲性診断応用に対して使用することができる。この装置を使用してその診断を手助けし、最も適当な治療方針に到達するための情報を得ることができる病理学的条件には以下のものが含まれる。ただしこれらに限定されるわけではない。(i)神経系の外傷性および器質性損傷(これには頭蓋内圧、大脳内圧、局所損傷、分娩時外傷、脳性小児麻痺、正中線偏位、腔充填性脳病変、脳水腫、細胞内性および間質性の激しい頭痛、鑑別診断、脊髄病理学、円板脱出症ならびに脊髄狭窄が含まれる。ただしこれらに限定されるわけではない)、(ii)血管の特性(片頭痛(過度の血管収縮または血管拡張)、脳血管の緊張(例えば脳卒中の危険性の予測因子としてのクモ膜下出血後の血管痙攣)、脳血管の直径、脳血管のキャパシタンスおよび頭蓋内動脈瘤が含まれる。

10

20

30

40

50

ただしこれらに限定されるわけではない)、(i i i) 血流動力学 (これには線状血流、動脈の体積血液速度、静脈血の流速、脳死、冠状血流、冠状動脈疾患および心拍出量が含まれる。ただしこれらに限定されるわけではない)、および (i v) その他の種々の応用 (これには心臓の興奮収縮連関、不整脈、眼内圧、緑内障、筋内圧、仕切り症候群、3D画像化、非侵襲性血管造影、超音波拍動断層撮影が含まれる。ただしこれらに限定されるわけではない)。

【0079】

以下の詳細な議論の前に T R A 技術を適切な文脈の中に置くために、ヒトの脳の構造および機能について概説しておく。

【0080】

10

ヒトの脳

脳は大腦、小脳および脳幹から成る。脳は、硬膜を介して頭蓋から分離されている。硬膜は、頭蓋の内側を覆う厚く密な弾力のない線維膜である。その外表面は粗く、原線維から成っており、頭蓋の内表面にぴったりと付着している。硬膜は、頭蓋腔の中へ延びて脳を支持、保護している。

【0081】

高度な精神機能を司る脳の部分である大腦は、正常な患者では頭蓋の正中線のところに位置する大腦縦裂によって分離された2つの半球から成る。この点に関して、頭蓋の正中線は、頭蓋の左右の側頭領域の間のそれらから等距離にある縦に延びる平面である。

【0082】

20

脳は構造的に左右対称であり、それぞれの半球の左右の構造は同一である。この点に関して半球はそれぞれ、前頭葉、頭頂葉、側頭葉、および後頭葉を含む。これらの名称は、対応するそれらの表面にある頭蓋の名称に対応する。しかし機能的には、脳の右側と左側とは大きな違いがある。

【0083】

これらの2つの半球は、両者の間でインパルスを伝達するC字形の大きな線維束である脳梁と脳幹とによって連結されている。大腦縦裂にほぼ直角に中心溝が、大腦を側方および下方へ横切っている。この溝の端の下に水平外側溝がある。

【0084】

前頭葉は外側溝の上、中心溝の前にある。中心溝の後ろには頭頂葉があり、その後ろには後頭葉がある。ただしこれらの間には横方向の明確な境界はない。正中矢状面寄りではそれらは頭頂後頭溝によって分離されている。側頭葉は外側溝の下、後頭葉の前に位置する。

30

【0085】

大腦は、主に神経細胞から成り皮質と呼ばれている灰白質の外層を有する。この層の下には、神経細胞突起または神経線維の大きな束、白質がある。白質の内部に深く埋没して、運動性および感覚性のインパルスを調整する役割を果たす一群の核である基底核、または線条体がある。皮質は、運動現象と感覚現象の統合、ならびに抽象的な思考、言語の理解および実行、記憶および想起といった進んだ知的活動を担う連合野によって占められている。中心溝のすぐ前には、自発的な運動性の運動の中枢である中心前回がある。中心溝のすぐ後ろには、一般的な感覚現象の意識的知覚のための体性感覚野または中心後回がある。後頭葉の内側の鳥距溝の上下には視覚のための皮質野がある。聴覚現象は体性感覚野の反対側の側頭葉の上部に局所化されている。嗅覚は側頭葉の下面に関連づけられている。ただし嗅覚神経は前頭葉の下部で終わっている。

40

【0086】

大腦半球は中空であり、それぞれ側脳室を含む。側脳室は、脳脊髄液を分泌する血管膜、脈絡叢を含む。それぞれの側脳室は前角、中心部分、後角および下角を含む。前角は室間孔の前にある。その蓋および前縁は脳梁によって形成され、その垂直内側壁は透明中隔によって形成されている。床は、尾状核の頭部によって形成されている。中心部分は脳梁膨大から、透明中隔の後部によって内側へ、尾状核、視床、脈絡叢および脳弓の部分によって下方へ延びている。後角は後頭葉の中へ延びている。その蓋は、脳梁の線維によって形

50

成されている。下角（または側頭角）は側頭葉を横断している。その蓋は大腦半球の白質によって形成されている。内側の縁に沿って分界条および尾状核尾がある。下角の末端部中へ扁桃核が隆起している。床および内側壁は、海馬采、海馬および側副隆起によって形成されている。

【0087】

第3脳室は、2つの側脳室の間に挟まれた幅の狭い垂直の裂溝である。側脳室は、心室間孔を介して（間脳腔である）第3脳室と連絡している。大腦の下面に埋没した間脳は細隙状の第3脳室の両側にある。薄い膜（脈絡組織）および付着した脈絡叢が第3脳室蓋を形成している。間脳の下部は第3脳室の床を形成し、その上方にあって間脳の最も大きな部分である視床に対して視床下部と呼ばれている。正常な患者では第3脳室が、頭蓋の正中線のところのほぼ側頭部の高さに位置する。 10

【0088】

（第3脳室の床を形成している）視床下部の細長い茎または漏斗から脳下垂体が突き出している。視床下部と脳下垂体は密接な関係にあり、体温、水および脂肪の代謝、睡眠、性的活動、感情制御など、多くの重要な身体機能を調節している。視床は、ほとんど全ての感覚インパルスをも末梢神経系から受け取り、それらを大腦皮質に中継する。

【0089】

中脳は脳幹の最も小さな部分であり、長さは約2cmである。その幅の狭い腔、中脳水道は第3脳室と第4脳室とを連結している。中脳の幅の狭い中脳水道が第3脳室と第4脳室とを連結している。第3脳室蓋を形成している脈絡叢は脳脊髄液を生産する。脳脊髄液は、脳を支持しその細胞外液を構成する透明な水様の液である。 20

【0090】

第4脳室は、脳橋、小脳および髄質の間に位置する。第4脳室は、中脳水道および脊髓中心管と連絡し、さらに中枢神経系を取り囲んでいるクモ膜下腔と連絡している。小脳尾部の第4脳室の蓋、脈絡組織は、第3脳室の蓋と同じように薄く、脈絡叢を有する。第4脳室には、小さな正中口および2つの外側口によって穴があいており、これらによって脳脊髄液は脳室系を出て脳および脊髓を濡らすことができる。

【0091】

脳脊髄液は、血漿と同様の組成を有するアルカリ性の水様液である。脳脊髄液は、側脳室、第3脳室および第4脳室の脈絡叢によって作られる。脳脊髄液は、相互に連絡した脳室を満たし、絶えず生成され、第4脳室蓋の微小な孔を通して脳室から排出される。第4脳室には正中口および外側口があり、外側口対はこの脳室の外側陥凹の端に位置する。脳表面の血管周囲のチャネルを通して、および脊髓中心管の上衣によって、少量の脳脊髄液が追加される。脳脊髄液の総体積は130から150ccである。これらの口を通してクモ膜下腔に出てきた脳脊髄液は脳および脊髓の表面を濡らし、神経系のこれらの器官の周囲に流体懸架および有益な衝撃吸収機構を提供する。脳脊髄液の圧力は約100mm水柱である。これは、末梢動脈圧と静脈洞圧の中間の圧力である。 30

【0092】

脳脊髄液は、クモ膜顆粒の薄い膜および硬膜静脈洞の内皮を容易に通過し、硬膜静脈洞の静脈血と合流する。小部の脳脊髄液が、脳神経のリンパ管を通り脳室上衣を介して血管系に戻される。 40

【0093】

大腦脚は、中脳の上下の中枢を連結する突き出た線維束である。背側には、ひとまとめに四丘体と呼ばれる2つの上丘および2つの下丘がある。これらはそれぞれ、視覚系および聴覚系の中継中枢である。

【0094】

中脳の尾側には腹側に脳橋、背側に小脳があり、それらの間に第4脳室がある。脳橋の表面は、2つの小脳半球を連結する大きな横行線維束から成る。脳橋の深部には、脳幹へ/からインパルスを運ぶ縦の線維束、および散在する核がある。

【0095】

脳橋の下、脳幹の最も下の部分が延髄である。延髄は、第1頸脊髄神経のすぐ上で脊髄と連続しているが、境界は区別できない。延髄に含まれる構造は脊髄の中に延び、延髄は、脳と脊髄を連結する全ての線維を伝える。延髄の中には、呼吸中枢、心臓中枢、血管運動中枢、嚥下中枢、胃液分泌中枢、発汗中枢など、重要な機能を調節する中枢がある。

【0096】

大脳とは対照的に、小脳は中実の組織塊である。大脳と同様に、小脳は、白質を覆う灰白質の層である小脳皮質によって覆われており、その表面は、小脳回と呼ばれる平行な一連のひだになっている。小脳は2つの半球、正中虫部およびいくつかの内部核を有する。第4脳室の上、側方および下にある3組の脚が小脳を、中脳、脳橋および延髄に連結している。小脳は、筋肉活動、特に歩行の協調中枢である。中枢神経系の中で小脳は、末梢神経を持たない唯一の部分である。

10

【0097】

ICPの測定

図1に、頭蓋内圧(ICP)を侵襲的に測定する従来技術の標準的な装置を示す。図示のように患者の頭蓋にドリルで穴をあける。次いで頭蓋の中にカテーテルを差し込み、側頭面においては外耳道に向かって、AP面においては内眼角に向かって頭皮から深さ約7cmのところまで挿入する。カテーテルには食塩水が満たされている。カテーテルは圧力変換器に接続され、圧力変換器はチャート記録計に接続されている。この手法では患者の側脳室のICPを正確に測定できるが、この手法には患者に外傷を与えるという欠点がある。

20

【0098】

本発明によれば、ICPならびにいくつかの追加のパラメータおよび状態を正確に測定する非侵襲性のシステムが提供される。図2(a)は、超音波を送受し、エコー脳造影図(Echo Encephalogram: エコーEG)、心電図(Electrocardiogram: ECG)およびエコーパルスグラム(Echopulsogram: EPG)波形を生成する本発明に基づく好ましい装置100のブロック図である。装置100は、超音波プローブ101、コンピュータ107、アナログ・ディジタル(A/D)変換器106、超音波信号制御/処理装置112、ゲート回路104、および対応する電極204を有する心電計105を含む。この装置はさらに、これらの回路に電力を供給する適当な低電圧電源109、およびプローブ101を駆動する超音波送信器113に電力を供給する高電圧電源108を含む。ディスプレイ端末110およびプリンタ111も示されている。装置100は例えば、参照によって本明細書に組み込まれる前掲の米国特許第5840018号に記載の装置を含む。

30

【0099】

超音波プローブ101は、患者の頭蓋と接触した状態に保持される。第3脳室のICPを測定するためには、プローブ101は患者の額と接触した状態に保持されることが好ましい。プローブ101が、患者の鼻梁から2~6cm上方に配置されることが最も好ましい。プローブ101は、超音波の送信器と受信器の両方の役目を果たす。従来どおりのECG信号を生成させるために、ECGプローブ204は従来の方法で患者に固定される。希望する場合には、呼吸性波(respiratory wave)を表すキャリア信号でEPG波形を復調することによって呼吸性波信号を生成することもできる。

40

【0100】

EPGおよびエコーEG波形を生み出すため、装置100は、一定のパルス幅および一定のパワーを有するパルス信号を発生させる。ただし、それぞれの患者に対して適当な一定のパワーおよび波長を決定するためにパルス幅およびパワーは調整される。最初にパルス幅を、100nsから1000nsまで変化させて、特定の患者の脳の中の関心の構造を監視するための適当なパルス幅を決定することが好ましい。パワーは50mW/cm²から300mW/cm²とすることができる。

【0101】

図3は、送信パルスに対する応答としてプローブ101によって受け取られ、ディジタル

50

化され、ディスプレイ画面 110 上にプローブ 101 からの距離の関数として表示されたエコー E G 信号のプロットである。この点に関して距離座標は、頭蓋および脳組織中での超音波信号の一般的な伝搬速度を基に、超音波パルスの送信から反射信号の受信までの時間遅れを超音波プローブから反射地点までの距離に変換することによって得たものである。反射波形のさまざまな部分を、プローブ 101 に対して垂直な経路上にある脳および頭蓋のさまざまな構造と結びつけることができる。例えば図 3 を参照すると、401 として識別される図 3 のピークは頭蓋の前側の部分から反射した波に対応し、図 3 の 402 として識別されるピークは頭蓋の後側の部分から反射された波に対応し、反射 406 は、脳の内部軟組織から反射された波に対応する。したがって、プローブから脳内の関心の部位（例えば第 3 脳室）までの距離を推定することによって、どの軟組織反射が関心の部位からの反射であるかを推定することができる。次いで、米国特許第 5840018 号（前掲）に記載のゲート回路などのゲート回路 104 を使用して、エコー E G 反射信号の小部分を調べることができる。本発明の好ましい実施形態ではゲート回路が、波形の 0.3 から 1.3 μ s の部分をゲートする。ゲート回路が波形の 0.3 から 1 μ s の部分をゲートすることが好ましく、0.5 から 0.7 μ s の部分（約 1 画素および 0.5 mm の分解深度に対応する）をゲートすることが最も好ましい。

10

【0102】

図 4 は、対応するエコー E G 信号（図示せず）から得た E P G 波形および E C G 電極から生成された E C G 波形のプロットである。この点に関して E P G は、エコー E G 波形のゲートされた部分についてエコー E G 波形を積分したものと下記数式で定義される。

20

【0103】

【数 1】

$$EPG = \int \text{Echo EG}(t)$$

ここで、 t は g_1 から g_2 までであり、 g_1 はゲートの起点、 g_2 はゲートの終点である。先に記載したとおり、ゲートの幅（ $g_2 - g_1$ ）は約 0.5 ~ 0.7 μ s である。E C G 波形は、心収縮（すなわち心臓の収縮）を識別するのに使用され、E P G 波形を解釈するための基準点を与える。図 4 を参照すると、心収縮後の対応する E P G 波形のピークは、いくつかの関心領域に分割することができる。E P G ピークの初期の第 1 の部分 403 は、心収縮に続く脳（例えば大脳の）の拍動（pulsatility）の開始（点「A」）から始まり、急速な立上り時間を示し、血管壁の緊張度の指示を与える。脳拍動（A）の開始は、心収縮後の E P G 波形の極小値と推定することができる。第 1 の部分 403 の終わりは、E P G 波形の最大 df/dt 時と定義される。第 1 の部分 403 は、直前の心収縮による血流が関心の部位の血管に到達したが、血管を大きく拡張させるまでには至っていない時間に対応する。したがって、第 1 の部分 403 の持続時間が長いほど、血管の緊張度は小さい。

30

【0104】

第 1 の部分の終わりにから最大（ $-d^2f/d^2t$ ）時まで続く E P G 波形の第 2 の部分 404 は、血管壁の弾性の指示を与える。この点に関して、最大（ df/dt ）時から最大（ $-d^2f/d^2t$ ）時までの時間が長いほど、血管壁の弾性は大きい。次に、第 2 の部分 404 の終わりにから最大 $f(t)$ 時（点 C）まで続く E P G 波形の第 3 の部分 405 は、脳組織の弾性の指示を与える。この点に関して、波形のピークまでの時間が長いほど脳組織の弾性は大きい。最後に、E P G 波形のピークと次の心収縮との間の波形のノッチによって特徴づけられる静脈排出ノッチ（点「B」）は、ゲートされた位置の脳組織を通る血流が主としてこの脳組織から出ていくときを識別する。

40

【0105】

本発明の一実施形態によれば、E P G 波形を使用して、頭蓋内圧（ICP）の定量的指示を得る。この点に関して、ICP は以下のように定義される。

【0106】

50

= t_1 、 t_2 、または t_3 に対しては、

$$ICP_{maximum} = (t_1 / T) \times [t_1 / T] -$$

$$ICP_{minimum} = (t_2 / T) \times [t_2 / T] -$$

= t_0 に対しては、

$$ICP_{maximum} = (t_1 / T) \times [t_1 / T]$$

$$ICP_{minimum} = (t_2 / T) \times [t_2 / T]$$

上式で、 T は、心収縮と次の心収縮との間の時間、 t_1 は、脳（例えば大脳の）拍動の開始（点「A」）から静脈ノッチ（点「B」）の後のピーク（点「C」）までの時間、 t_2 は、脳拍動の開始（点「A」）から静脈のノッチ（点「B」）と同じ振幅を有するピーク（点「C」）後の最初の点までの時間、 $9 \text{ mm H}_2\text{O}$ の値を有する定数、 (t / T) は、 t が t_1 または t_2 である場合の、監視中の特定の脳組織の特性関数である。 10

【0107】

図5は、 t / T の関数である t_0 、 t_1 、 t_2 または t_3 についてのプロットである。この点に関して、 t_0 は、EPG波形の第2の共振周波数が4 Hz未満であるときの t_0 の値として使用され、 t_1 は、EPG波形の第2の共振周波数が4 Hzから16 Hzであるときの t_1 の値として使用され、 t_2 は、EPG波形の第2の共振周波数が16 Hzから20 Hzであるときの t_2 の値として使用され、 t_3 は、EPG波形の第2の共振周波数が20 Hzを超えるとときの t_3 の値として使用される。第2の共振周波数は、1回の心収縮の間のEPG信号の離散フーリエ変換（DFT）を実行することによって識別されることが好ましい。これらの t / T のプロットを使用して、第3脳室、大脳中心静脈、鞍上槽および側脳室三角のICPを計算することができる。さらに、図4の特徴（すなわち部分403、404、405および点B）を有するEPG波形を識別できるのであれば、図5に示した関数 (t / T) を使用して脳の他の領域のICPを計算することもできる。一例として、上矢状静脈洞または下矢状静脈洞のICPを計算するのに関数 (t / T) を常に使用できるわけではないことが分かっている。 20

【0108】

この点に関して、図2(a)のコンピュータ107が例えばルックアップ・テーブルを使用して t / T の値を自動的に計算することができ、コンピュータ107がECG信号プロットに基づいて T の値を容易に求めることができることは明白である。 t の値は、技術者が、例えばEPG波形の適当な部分をコンピュータ・マウスを使用して「クリック」することによって手動で入力し、またはコンピュータ107が自動的に入力することができる。 30

【0109】

図2(b)に、図2(a)の装置のプロープ101として使用されることが好ましい凹面プロープ101を示す。凹面プロープ101は、送信超音波信号を約 $0.5 \times 1.5 \text{ mm}$ (0.75 mm^2)の領域に集中させる。プロープ101は、凹形の送/受信面1011、圧電変換器1013、およびそれに隣接して配置された緩衝材料1012を含む。面1011の直径は28 mmであり、面1011は、面1011の表側を横切って延びる想像上の平面1020から垂直に1.3 mmの深さまで延びる円形の凹形状を有する。圧電変換器1013は0.8から1.2 MHzの主周波数で振動することが好ましく、約1.0 MHzの主自己周波数で振動することが最も好ましい。プロープ101が送信する超音波信号のパルス幅は先に述べたとおり、100 nsから1000 nsまでの間で変化させることができる。トリガ・パルス繰返し周波数は少なくとも約3 KHzであることが好ましい。送信される波形の一般的な性質を図2cに示す。先に説明したゲート特徴とあわせて考えると、凹面プロープ101によって本発明に基づく装置は、図2bに示したように面積 0.75 mm^2 、深さ0.5 mmの脳部分の解析を提供することができる。 40

【0110】

図6(a)に、凹面プロープ101を用いて生成されたある患者のエコーEG波形を示す。このエコーEG波形は、プロープ101から患者の前部頭蓋および脳組織を通して後部頭蓋まで垂直に延びる患者の頭蓋および脳の面積 0.75 mm^2 の領域から反射された波を示す。このエコーEG信号は、患者の第3脳室の位置に対応する97 mmのところでゲ 50

ートしたものである（これが図6（a）の97mmのところの縦線によって指示されている）。したがってエコーEG信号のゲートされた部分は、患者の脳の深さ約97mmのところの面積 0.75mm^2 、深さ約0.1mmの部分に対応する。上下のグラフの間のテキスト・ボックスの中に指示されているように、図1の装置および方法を使用して侵襲的に測定したこの患者のICPは2mmHgであった。

【0111】

図6bに、時間の関数としてプロットしたこの患者の対応するEPG波形（エコーEG波形をゲート間隔について積分したもの）およびECG波形を示す。この波形は1回の心周期に対して示されており、 $T = 597$ ミリ秒、 $t = 147$ ミリ秒、 $t/T = 147/597 = 0.24$ である。図6cに、この心周期についてのEPG信号の離散フーリエ変換を示す。図6cを参照すると、第1の共振周波数（2Hzのところ）だけが見られることが明らかである。第2の共振周波数がない（第2の共振周波数が4Hz未満であるため）ので、 $=_0$ に対する式が使用される。図5から得た値 $=_0 = 120$ を $=_0$ に対するICPの式に適用すると、 $ICP = (t/T) \times [_0] = 120 \times 0.24 = 28.8\text{mmHg}$ または 2.11mmHg が得られ、この値は、侵襲的に測定したICP値2mmHgとよく相関している。

10

【0112】

図7aに、凹面プローブ101を用いて生成された、正常なICPを有するある患者のエコーEG波形を示す。このエコーEG波形は、プローブ101から患者の前部頭蓋および脳組織を通して後部頭蓋まで垂直に伸びる患者の頭蓋および脳の面積 0.75mm^2 の領域から反射された波を示す。エコーEG信号は、患者の第3脳室の位置に対応する約71mmのところゲートしたものである（これが図7aの約71mmのところの縦線によって指示されている）。したがってエコーEG信号のゲートされた部分は、患者の脳の深さ約71mmのところの面積 0.75mm^2 、深さ約0.1mmの部分に対応する。図1の装置および方法を使用して侵襲的に測定したこの患者のICPは10から12mmHgであった。

20

【0113】

図7bに、時間の関数としてプロットしたこの患者の対応するEPG波形（エコーEG波形をゲート間隔について積分したもの）およびECG波形を示す。この波形は1回の心周期に対して示されており、 $T = 645$ ミリ秒、 $t = 281$ ミリ秒、 $t/T = 281/645 = 0.435$ である。図7cに、この心周期についてのEPG信号の離散フーリエ変換を示す。図7cを参照すると、第2の共振周波数が約6Hzのところにあることが明らかである（第1の共振周波数は約1.5Hzのところにある）。したがって、第2の共振周波数が4から16Hzの間にあるので、 $=_1$ に対する式が使用される。図5から得た値 $=_1 = 370$ を $=_1$ に対するICPの式に適用すると、 $ICP = (t/T) \times [_1] - 9 = 370 \times 0.435 - 9 = 151.6\text{mmHg}$ または 11.14mmHg が得られ、この値は、侵襲的に測定したICP値10～12mmHgとよく相関している。

30

【0114】

図8aに、凹面プローブ101を用いて生成された、やや高いICPを有するある患者のエコーEG波形（上側のプロット）を示す。このエコーEG波形は、プローブ101から患者の前部頭蓋および脳組織を通して後部頭蓋まで垂直に伸びる患者の頭蓋および脳の面積 0.75mm^2 の領域から反射された波を示す。このエコーEG信号は、患者の第3脳室の位置に対応する約96mmのところゲートしたものである（これが図8（a）の約96mmのところの縦線によって指示されている）。したがってエコーEG信号のゲートされた部分は、患者の脳の深さ約96mmのところの面積 0.75mm^2 、深さ約0.1mmの部分に対応する。上下のグラフの間のテキスト・ボックスの中に指示されているように、図1の装置および方法を使用して侵襲的に測定したこの患者のICPは21mmHgであった。

40

【0115】

50

図 8 (a) の下側のプロットには、対応する E P G および E C G 波形が患者の呼吸性波のプロットとともに示されている。呼吸性波は、図 4 の連続する点 A (または連続する点 C) をプロットすることによって、または従来の復調技法によって E P G 波形から得ることができる。呼吸性波は、患者の呼吸によって生じた E P G 信号の変調の指示を与える。E P G 信号を評価するにはこの変調を考慮することが重要である。

【 0 1 1 6 】

図 8 b に、時間の関数としてプロットしたこの患者の図 8 (a) の E P G 波形 (エコー E G 波形をゲート間隔について積分したもの) および E C G 波形の拡大図を示す。この波形は 1 回の心周期に対して示されており、 $T = 635$ ミリ秒、 $t = 443.5$ ミリ秒、 $t / T = 443.5 / 635 = 0.7$ である。図 8 c に、この心周期についての E P G 信号の離散フーリエ変換を示す。図 8 c を参照すると、第 2 の共振周波数が約 6 Hz のところにあることが明らかである (第 1 の共振周波数は約 3 Hz のところにある)。したがって、第 2 の共振周波数が 4 から 16 Hz の間にあるので、 $= 1$ に対する式が使用される。図 5 から得た値 $= 1 = 425$ を $= 1$ に対する I C P の式に適用すると、 $\text{ICP} = (t / T) \times [t / T] - 9 = 425 \times 0.7 - 9 = 287.5 \text{ mmHg}$ または 21.14 mmHg が得られる。この場合もやはり、非侵襲的に測定したこの値は、侵襲的に測定した I C P 値 21 mmHg とよく相関している。

10

【 0 1 1 7 】

図 9 a に、凹面プローブ 101 を用いて生成された、高い I C P を有するある患者のエコー E G 波形 (上側のプロット)、ならびに同じ患者の対応する E P G、E C G、および呼吸性波形 (下側のプロット) を示す。このエコー E G 波形は、プローブ 101 から患者の前部頭蓋および脳組織を通して後部頭蓋まで垂直に伸びる患者の頭蓋および脳の面積 0.75 mm^2 の領域から反射された波を示す。エコー E G 信号は、患者の第 3 脳室の位置に対応する約 100 mm のところでゲートしたものである (これが図 9 a の 100 mm のところの縦線によって指示されている)。したがってエコー E G 信号のゲートされた部分は、患者の脳の深さ約 100 mm のところの面積 0.75 mm^2 、深さ約 0.1 mm の部分に対応する。上下のグラフの間のテキスト・ボックスの中に指示されているように、図 1 の装置および方法を使用して侵襲的に測定したこの患者の I C P は 49 から 52 mmHg であった。

20

【 0 1 1 8 】

図 9 b に、時間の関数としてプロットしたこの患者の図 9 (a) の E P G 波形および E C G 波形の拡大図を示す。この波形は 1 回の心周期に対して示されており、 $T = 942$ ミリ秒、 $t = 820$ ミリ秒、 $t / T = 820 / 942 = 0.87$ である。図 9 c に、この心周期についての E P G 信号の離散フーリエ変換を示す。図 9 c を参照すると、第 2 の共振周波数が約 28 Hz のところにあることが明らかである (第 1 の共振周波数は約 1 Hz のところにある)。したがって、第 2 の共振周波数が 20 Hz を超えているので、 $= 3$ に対する式が使用される。図 5 から得た値 $= 3 = 780$ を $= 3$ に対する I C P の式に適用すると、 $\text{ICP} = (t / T) \times [t / T] - 9 = 780 \times 0.87 - 9 = 669.6 \text{ mmHg}$ または 49.2 mmHg が得られ、この値もやはり、侵襲的に測定した I C P 値 $49 \sim 52 \text{ mmHg}$ とよく相関している。

30

40

【 0 1 1 9 】

図 2 (a) の装置を使用し、圧縮された E P G 波形 (圧縮 E P G 波形) を解析することによって I C P の定性的な尺度を得ることもできる。この点に関して圧縮 E P G 波形を、低い I C P (8 mmHg 未満) を指示する A 波、正常な I C P ($8 \sim 12 \text{ mmHg}$) を指示する B 波、比較的高い I C P ($18 \sim 30 \text{ mmHg}$) を指示する C 波、および高い I C P (50 mmHg 超) を指示する D 波の形態に分けることができる。A 波は、1 分あたりおよそ 1 つのピークを示す圧縮 E P G 波と定義され、B 波は、1 分あたりおよそ $6 \sim 10$ 個のピークを示す圧縮 E P G 波と定義され、C 波は、ほぼ平らな波と 1 分あたりおよそ 18 個のピークを示す波との組合せである圧縮 E P G 波と定義され、D 波は、15 ～ 20 分ごとにおよそ 1 つのピークを示す圧縮 E P G 波と定義される。

50

【 0 1 2 0 】

図 6 (d)、1 0、1 1、1 2 および 1 3 にそれぞれ、圧縮 E P G 波形 (エコー E G 波形をゲート間隔について積分したもの) および圧縮された E C G 波形 (圧縮 E C G 波形) を示す。

【 0 1 2 1 】

図 6 (a) のエコー E G 波形に対応する図 6 d では、圧縮 E P G 波形が、ほぼ 1 分ごとに 1 つのピークを示し、したがって I C P が 8 m m H g 未満であることを指示する「 A 波」の形態である。先に記載したとおり、侵襲的に測定した図 6 (a) の患者の I C P は 2 m m H g であった。

【 0 1 2 2 】

それぞれ毎分 1 0 個および 1 1 個のピークを示す図 1 0 および 1 1 の圧縮 E P G 波形は「 B 波」の形態であり、したがってこれらの波形は、I C P が 1 0 ~ 1 2 m m H g (正常な I C P 値) であることを指示している。

【 0 1 2 3 】

図 1 2 に、侵襲的に測定した I C P が 2 1 m m H g であったある患者の圧縮 E P G 波形を示す。この圧縮 E P G 波形は、平らな波と 1 分あたり 1 6 ~ 2 0 個のピークを有する波との組合せであり、これは、この波形が C 波であること、および I C P が 1 8 から 3 0 m m H g であることを指示している。図 1 3 に、やはり I C P が 1 8 から 3 0 m m H g であることを指示している他の C 波波形を示す。この波形は、1 分あたり約 2 0 ~ 3 0 個のピークを有するより高い周波数の波を特徴とする。

【 0 1 2 4 】

図 6 ~ 1 2 で立証したとおり、本発明によれば、脳の特定の領域の拍動を非侵襲的に監視することができる。脳組織の局所的な損傷、例えば腫瘍、血餅、挫傷および他の異常の存在のために、どの患者でも、脳のある領域の拍動が脳の別の領域の拍動とは異なる可能性があるため、このことの意義は大きい。

【 0 1 2 5 】

I C P 測定の較正

図 1 4 (a) に、図 2 の I C P 測定装置 1 0 0 を較正するための好ましい装置 8 0 0 を示す。装置 8 0 0 は、チャンバ 9 1 0 および 9 2 0 に通じるチャンバ 9 0 0 に一定の体積の媒体 (空気、水、油など) を送る定容ポンプ 8 を含む。チャンバ 9 1 0 および 9 2 0 の末端は、ネック・カラー 9 3 0 中のそれぞれのブラダ 1 1 および 1 2 に達している。ブラダ 1 1 および 1 2 はネック・カラー 9 3 0 の内側に配置され、そのため、ネック・カラーを患者の頸に巻いて固定するとブラダは外頸静脈および内頸静脈と隣接する。チャンバ 9 0 0 にはさらに、チャンバ 9 0 0、9 1 0、9 2 0 の圧力を監視するための圧力表示装置 1 0 が接続されている。

【 0 1 2 6 】

ポンプ 8 0 1、チャンバ 9 0 0、9 1 0、9 2 0、およびブラダ 1 1、1 2 は、ポンプ 8 0 1 を動かしたときに頸静脈 5 0 1、5 0 2 に一定の増分で圧力がかかるような方法で構築される。例えば、チャンバ 8 0 6 ~ 8 0 8 は、ポリエチレン・プラスチック製の中空管から作ることができ、ブラダ 8 0 4 ~ 8 0 5 は、実質的に弾力のないナイロンまたはポリエチレン膜から作ることができ、媒体は空気とすることができる。ポンプ 8 0 1 および表示装置 8 0 2 は一般に、知られている任意のタイプとすることができる。ただし、ブラダ 8 0 4 ~ 8 0 5 およびチャンバ 8 0 6 ~ 8 0 7 向けに選択する材料は、操作中にヒステリシスを起こさない材料でなければならない。

【 0 1 2 7 】

図 2 の装置 1 0 0 を較正するためには、プローブ 1 0 1 を用いて患者の第 3 脳室に対してゲートされた超音波測定を実施して、先に説明したとおりに E P G 信号を生成する。それぞれの心周期に対する E P G 波形の最小値および最大値だけを含む圧縮 E P G 波形を使用することが好ましい。

【 0 1 2 8 】

10

20

30

40

50

定容ポンプを使用して、一定の体積の流体または気体をブラダ 804 および 805 に適用し、それによって内頸静脈および外頸静脈にかかる圧力を一定の割合で増大させる。ポンプ 801 が、ポンプ・アクチュエータ 1 回転につき 2 mmHg の割合で圧力を増大させることが好ましい。

【0129】

圧力は、ロング EPG 信号のベースライン・レベル（呼吸性波に対して補正された平均 EPG 振幅）が下がるまで増大させる。次いで、ロング EPG レベルが最初に低下する直前の圧力値を、頸静脈を圧縮することなく頸の皮膚を圧迫するのに必要な圧力の推定値とする。本明細書ではこの値を「クライシス・ポイント（crisis point）」と呼ぶ。図 15 に、ポンプの反復（iteration）（1 反復あたり 2 mmHg）と頸の組織内圧力との関係を概略的に示す。図 15 では、4 mmHg のところにクライシス・ポイントがある。

10

【0130】

次いで、ポンプを $7 \frac{1}{2}$ 反復させることによって、圧力を 19 mmHg まで増大させる。次いで、EPG 波形の振幅 A1 を記録する。この時点で、頸静脈を圧縮するのに必要な一般的な圧力（P）に達しており、 $P = 19 \text{ mmHg} = \text{ITP} + \text{ICP}$ 、 $\text{ITP} = 4 \text{ mmHg}$ である（図 15）。これは、ICP が 15 mmHg であることに対応する。

【0131】

次いで圧力を 2 mmHg 増大させて 21 mmHg とし、EPG 波形の振幅 A2 を記録する。振幅 A2 が振幅 A1 の約 95% よりも小さい場合には装置 100 の較正は必要ない。振幅 A2 が A1 の約 95% よりも大きい場合には（図 16 のプロット I および II）、圧力をさらに 2 mmHg 増大させて再び振幅 A2 を記録する。振幅 A2 が振幅 A1 の約 95% よりも小さい場合には、 $\text{ICP} = 15 + 2 \text{ mmHg} = 17 \text{ mmHg}$ である。振幅 A2 が A1 の約 95% よりも大きい場合には、A2 が A1 の約 95% よりも小さくなるまで圧力を 2 mmHg 刻みで増大させて、ICP の値を得る。次いで、以上の方法によって得た ICP の値を、図 2 の装置 100 を用いて非侵襲的に得た ICP 値と比較し、その結果に応じてシステムを較正する。この点に関しては、超音波測定値とネック・カラー測定値の差が定数 $K = \text{ICP}(\text{超音波}) - \text{ICP}(\text{ネック・カラー})$ になると仮定する。患者に対するその後の超音波測定値は $\text{ICP} = \text{ICP} + K$ として計算する。

20

【0132】

図 14a の装置とともに使用する第 2 の補正方法を図 17 ~ 19 を参照して説明する。図 17 に、91 mm でゲートしたある患者のエコー EG 信号および対応する EPG 信号を示す。定容ポンプを先に説明したとおりを使用して、一定の体積の流体をブラダ 804 および 805 に適用し、それによって内頸静脈および外頸静脈にかかる圧力を、ロング EPG 信号のベースライン・レベル（呼吸性波に対して補正された平均 EPG 振幅）が下がるまで一定の割合で増大させる。この「クライシス・ポイント」値を、頸静脈を圧縮することなく頸の皮膚を圧迫するのに必要な圧力の推定値とする。図 17 の患者では、図 18 に示すようにクライシス・ポイントが 6 mmHg である。次いで、EPG 波形の最小および最大振幅（ $A_{1 \text{ min}}$ 、 $A_{1 \text{ max}}$ ）を図 17 に示すように記録する。次いで圧力を、EPG 信号の振幅（ $A_{2 \text{ min}}$ 、 $A_{2 \text{ max}}$ ）が A1 の約 95% よりも小さくなるまで 2 mmHg 刻みで増大させる。この点を頸静脈圧縮点と考える。

30

40

【0133】

図 19 は、 A_1 / A_2 （Y 軸）と頸静脈圧（X 軸）の関係を示すプロットである。X 軸の下には、6 mmHg のクライシス・ポイントを考慮した図 18 の患者の ICP 値がプロットされている。図 17 を参照すると、 $A_{1 \text{ min}} / A_{2 \text{ min}} = 12 / 4 = 3$ 、 $A_{1 \text{ max}} / A_{2 \text{ max}} = 20 / 12 = 1.6$ 、 $A_{1 \text{ avg}} / A_{2 \text{ avg}} = ((20 + 12) / 2) / ((12 + 4) / 2) = 16 / 8 = 2$ である。図 19 にこれらの値をプロットすると、 $\text{JVP}_{\text{max}} = 26$ 、 $\text{JVP}_{\text{min}} = 16$ 、 $\text{JVP}_{\text{avg}} = 19$ 、 $\text{ICP}_{\text{max}} = 20$ 、 $\text{ICP}_{\text{min}} = 10$ 、 $\text{ICP}_{\text{avg}} = 13$ となる。次いで、この結果に応じてシステムを較正する。この点に関しては、超音波測定値とネック・カラー測定値の差が定数 $K = I$

50

C P (超音波) - I C P (ネック・カラー)になると仮定する。患者に対するその後の超音波測定値は $I C P = I C P + K$ として計算する。

【0134】

この手順は一般に、3秒から15秒間の50%以下の頸静脈のオスクレーション (osculation) しか必要としない。較正は、それぞれの患者に対して1日置きに繰り返すことが好ましい。

【0135】

通常の患者では、それぞれの較正が、上で説明した手順を3回または4回実施してI C Pの平均値を得ることを含む。最も好ましくはこの手順を、吸息の間に少なくとも一度、呼息の間に少なくとも一度、通常の呼吸の間に少なくとも一度実施して平均値を得る。

10

【0136】

装置800はそれ自体が診断手段としても有用である。例えば、I C Pを頻繁に、または長期にわたって監視することが望ましくない場合には、この装置を先に説明したように使用して、患者のI C Pを測定することができる。

【0137】

装置800を使用して血管の開通度の指示を得ることもできる。この点に関しては、E P G信号が図14 (b) に示すようにプラトー波に変わるまで、定容ポンプを使用して内頸静脈および外頸静脈にかかる圧力を増大させる。次いで、ポンプ802による最後の圧力増大からプラトー波の始まりまでの時間 () を、静脈または血管の開通度の指示として、あるいは使用可能な予備の頭蓋内腔または補償的容量の指示として使用することができる。この点に関して、時間 が短いことは、開通度が低いこと、および / あるいは頭蓋内の使用可能な予備腔 (または補償的容量) が小さいことを指示し、時間 が長いことは、開通度が高いこと、および / あるいは頭蓋内の使用可能な予備腔 (または補償的容量) が大きいことを指示する。

20

【0138】

I C P 測定の自動化

本発明の一実施形態によれば、脳の拍動を監視し、例えば脳の特定の領域のI C Pを決定するために、装置1ならびにE P G、エコーE GおよびE C G波形が、先に説明した方法で技術者によって手動で生成され解釈される。しかし、本発明の他の実施形態によればこの手順を、以下で説明するようにして自動化することができる。

30

【0139】

例えば、本発明の一実施形態によれば、技術者が広いゲート範囲、例えば40 ~ 60 mmのゲート範囲を選択し、その範囲に含まれる複数の深さでエコーE G波形をゲートして複数のE P G波形を提供することができるよう、装置が構成される。例えば、ゲート範囲が20 mmであれば (例えば40 mmから60 mm)、装置は、1 mm間隔 (合計20ゲート)、2 mm間隔 (10ゲート) または4 mm間隔 (5ゲート) でゲートすることができる。技術者は次いでそれぞれのゲートでのE P G波形を検討して、脳内の関心の部位に対してどのゲートが最適のE P G波形を与えるのかを判定することができる。

【0140】

本発明の他の実施形態によれば、関心の部位 (例えば第3脳室) の典型的なE P G波形をコンピュータ107に記憶しておくことができる。次いで、ゲートされたそれぞれの波形を記憶しておいた波形と比較し、記憶しておいた波形に最もよく似たゲートされた波形を識別して技術者に示すことができる。

40

【0141】

この多ゲート特徴はいくつかの方法で実現することができる。例えば、図1の単一のゲート回路104を使用して全てをソフトウェア中で実現することができる。この実施形態では、それぞれの送信超音波パルスの中にエコーE G信号を一度だけゲートし、次いで、後続のそれぞれの超音波パルスの中にゲート位置を、ゲート範囲に含まれるそれぞれのゲートに対するE P G波形が生成されるまで (例えば1、2または4 mm間隔で) 増分する。あるいは、エコーE G信号を複数の深さで並列にゲートできるよう複数のゲート回路10

50

4を使用して、単一の送信超音波パルスから複数のEPG波形を生み出すこともできる。しかも、これらの技法は相互に排除し合うものではない。例えば、装置は、複数（例えば4つ）のゲート回路を使用することができ、さらにゲート位置の逐次増分が可能のようにすることができる。これによって5つの超音波パルスだけで20個の位置でゲートすることができるようになる。

【0142】

本発明の他の実施形態によれば、図9から12に関して先に説明したDFTまたはFFT技法を使用して、ICPの決定をさらに自動化することができる。この点に関してはコンピュータ107を、EPG波形のDFTまたはFFTを自動的に実行し、ドミナント（dominant）な第2の共振周波数を自動的に識別し、この共振周波数を再びEPG信号上へ自動的にマップし、 t/T との関係を表す適当な特性プロット（例えば図5のプロットI、IIまたはIII）を自動的に選択し、選択された特性プロットに基づいてを計算し、適当なICPの式を使用してICPを計算するようにプログラムすることができる。ICPの式は、 $= 1$ 、 $= 2$ 、または $= 3$ に対しては $ICP = (t/T) \times [t/T] -$ 、 $= 0$ に対しては $ICP = (t/T) \times [t/T]$ である。

10

【0143】

脳の血管および脳室の位置および幅の測定

本発明の他の実施形態によれば、EPG信号を使用して脳室および血管の幅および位置を決定する。この実施形態によれば、脳室または血管の向かい合った壁をEPGおよびエコーEG波形から識別する。図20から23に、患者の第3脳室の幅および位置を識別する好ましい方法を示す。第3脳室の位置が識別されれば、患者の正中線偏位の存在および程度を、頭蓋の中心線からの第3脳室のずれとして計算することができる。

20

【0144】

図20の上側のプロットにある患者のエコーEG波形を、下側のプロットに、対応するEPG波形、ECG波形および呼吸性波を示す。図20を参照する。超音波プローブ101または101を患者の頭蓋の右側頭領域に配置し、この超音波プローブから超音波パルスを患者の頭蓋の内部に向かって先に説明した方法で送信する。次いで、前記超音波パルスからの反射信号を受信し、これを処理して、図20の上側プロットに示したエコーEG信号を生成する。次いで、第3脳室に対応する前記エコー脳造影信号のドミナントな部分をゲート深度69mmで選択し、エコーEG信号をそのゲートについて積分して、図20の下側プロットに示したEPG信号を生成する。この時点で、EPG信号の位相を記録する。この点に関して、心収縮後の信号の最大振幅が正の値を有する場合にはEPG信号を正位相信号と識別し、心収縮後の信号の最大振幅が負の値を有する場合には負位相信号と識別する。

30

【0145】

エコー・パルスプログラム信号が正の位相を有する場合、エコー脳造影図の選択された部分は、超音波プローブから遠いほうの血管または脳室の壁に対応すると識別される。エコー・パルスプログラム信号が負の位相を有する場合には、エコー脳造影図の選択された部分が、超音波プローブに近いほうの血管または脳室の壁に対応すると識別される。

【0146】

図20に示すように、それぞれの心収縮の後、EPG信号の振幅は正の方向に点A（静脈拍動の開始）まで上昇し、次いで負の方向に点C（ $f(t)$ の絶対最大）まで低下している。したがって、ゲート深度69mmでのこの患者のEPGは負位相信号であり、第3脳室の（プローブに）近いほうの壁の位置は、図24（a）に示すように、患者の右側頭領域から69mmのところにあると推定される。

40

【0147】

第3脳室の遠いほうの壁の位置を決定するためには、超音波プローブからより遠い位置でエコーEG信号をゲートする。医師または技術者は、第3脳室の一般的な幅に対応する深さを選択することが好ましい。次いで、このゲートについてエコーEG信号を積分してEPG信号を生成する。EPG信号が正位相信号である場合、このエコーEGのゲートは、

50

第3脳室の遠いほうの壁に対応すると識別される。E P G信号が負位相信号である場合には、超音波プローブからより遠くにある脳内の位置に対応するエコーE Gのゲートを、正位相信号が識別されるまで順次選択する。図22を参照する。これは、エコーE G信号（上側のプロット）を深さ72mmのところでゲートし、このエコーE G信号をこのゲートについて積分してE P G信号（下側のプロット）を得たものである。それぞれの心収縮の後、図22のE P G信号の振幅は負の方向に点A（静脈拍動の開始）まで下がり、次いで正の方向に点C（ $f(t)$ の絶対最大）まで上昇している。したがって、ゲート深度72mmでのこの患者のE P Gは正位相信号であり、第3脳室の（プローブから）遠いほうの壁の位置は、図24（a）に示すように、患者の右側頭領域から72mmのところにありと推定される。第3脳室の幅は、右側頭領域から生成された超音波信号を基に、 $72\text{ mm} - 69\text{ mm} = 3\text{ mm}$ と推定することができる。

10

【0148】

正中線偏位の存在および程度を評価し、かつ測定の正確さの信頼性を高めるため、上記の手順を患者の左側頭領域から繰り返す。図21に、超音波プローブ101または101を患者の頭蓋の左側頭領域に配置した図20の患者のエコーE G、E P G、E C Gおよび呼吸性波波形を示す。エコーE G波形は68mmのところでゲートした。図21の下側のプロットを参照すると、それぞれの心収縮の後、E P G信号の振幅は正の方向に点A（脳（動脈、静脈、室、槽）の拍動の開始）まで上昇し、次いで負の方向に点C（ $f(t)$ の絶対最大）まで低下している。したがって、ゲート深度68mmでのこの患者のE P Gは負位相信号であり、第3脳室の（左側頭領域に）近いほうの壁の位置は、図24（b）に示すように、患者の左側頭領域から68mmのところにありと推定される。

20

【0149】

図23に、超音波プローブ101または101を患者の頭蓋の左側頭領域に配置した図20の患者のエコーE G、E P G、E C Gおよび呼吸性波波形を示す。エコーE G波形は72mmのところでゲートした。図23の下側のプロットを参照すると、それぞれの心収縮の後、E P G信号の振幅は負の方向に点A（静脈拍動の開始）まで下がり、次いで正の方向に点C（ $f(t)$ の絶対最大）まで上昇している。したがって、（左側頭領域からの）ゲート深度72mmでのこの患者のE P Gは正位相信号であり、第3脳室の（左側頭領域から）遠いほうの壁の位置は、図24（b）に示すように、患者の左側頭領域から72mmのところにありと推定される。左側頭領域から生成された超音波信号を基にした第3脳室の幅は、 $72\text{ mm} - 68\text{ mm} = 4\text{ mm}$ と推定することができる。

30

【0150】

以上のデータから、正中線偏位の存在および程度を以下のように決定することができる。図24（c）を参照する。第3脳室がほぼ左右対称であると仮定すると、第3脳室が正確に正中線（M）のところに位置する場合には、左側頭領域に配置したプローブから第3脳室の最も近い壁（すなわち左側の脳室壁）までの距離が、右側頭領域に配置したプローブから第3脳室の最も近い壁（すなわち右側の脳室壁）までの距離と等しくなるはずである。図20～24の患者では、左側頭領域に配置したプローブから第3脳室の最も近い壁までの距離が69mm（図24（a））であり、右側頭領域に配置したプローブから第3脳室の最も近い壁までの距離が68mm（図24（b））である。したがって、この測定を基にした患者の正中線の右側から左側への偏位は $69 - 68 / 2 = 0.5\text{ mm}$ であり、この値は正常範囲である $\pm 2\text{ mm}$ に十分に収まっている。

40

【0151】

この計算値の信頼性を高めるためさらに、左右の側頭領域から最も遠い壁までの距離に基づいて正中線偏位を計算することができる。この点に関しては、左側頭領域に配置したプローブから第3脳室の最も遠い壁（すなわち右側の脳室壁）までの距離が、右側頭領域に配置したプローブから第3脳室の最も遠い壁（すなわち左側の脳室壁）までの距離と等しくなるはずである。図20～24の患者では、左側頭領域に配置したプローブから第3脳室の最も遠い壁までの距離が72mm（図24（a））であり、右側頭領域に配置したプローブから第3脳室の最も遠い壁までの距離が72mm（図24（b））である。したが

50

って、この測定を基にした患者の正中線の右側から左側への偏位は $72 - 72 / 2 = 0$. 0 mm であり、この値もやはり正常範囲 ± 2 mm に収まっている。

【0152】

正中線偏位の存在および程度を識別する本発明に基づく方法は、第3脳室のそれぞれの側壁の位置を（先に説明したとおりに）決定することを含むことが好ましいが、正中線偏位の存在および程度は例えば、頭蓋の一方の側頭領域に配置された超音波プローブに最も近い第3脳室壁の位置を決定し、次いで、反対側の側頭の領域に配置された超音波プローブに最も近い第3脳室壁の位置を決定するだけでも識別できることに留意されたい。

【0153】

本発明のTRA技術は、他の状態および特徴の診断および監視にも使用することができる。例えば本発明を利用して、側脳室偏位、第4脳室偏位、さまざまな血管の偏位、脳水腫、分娩時外傷、脊髄疾患、筋肉内圧力、ひどい頭痛などの神経系に対する外傷性または器質性の損傷を診断し、血管の緊張、血管キャパシタンス、線血流速度、動脈体積血流速度（動脈および静脈）、冠血流、心拍出量、心興奮収縮連関、眼内圧、瞳孔水腫（pupilledema）、およびさまざまな組織の含水量を監視し、頭蓋内動脈瘤および脳死を診断することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

頭蓋内圧を侵襲的に測定する従来技術の技法を示す図である。

【図2】

図2(a)は、超音波を送受し、EPG、エコーEGおよびECG波形を生成する好ましい装置のブロック図である。

図2(b)は、図2(a)の装置とともに使用することができる好ましい超音波プローブを示す図である。

図2(c)は、図2(b)のプローブが送信する波形を示す図である。

【図3】

代表的なエコーEG波形のプロットである。

【図4】

EPG波形中の脳の拍動特性を識別する方法を示す図である。

【図5】

t/TおよびEPG波形のさまざまな第2の共振周波数の関数である変数のグラフである。

【図6】

図6aは、図2の超音波プローブから生成された単一の超音波パルスに対する応答としてこの超音波プローブから受け取った第3脳室のエコーEG波形のプロットである。

図6bは、図6aのプロットから生成されたEPG波形、および図2(a)の装置によって生成された対応するECG波形のプロットである。

図6cは、図6bの波形の離散フーリエ変換のプロットである。

【図7】

図7aは、図2の超音波プローブから生成された単一の超音波パルスに対する応答としてこの超音波プローブから受け取った第3脳室のレフレクタンス（エコーEG）波形のプロットである。

図7bは、図7aのプロットから生成されたEPG波形、および図2(a)の装置によって生成された対応するECG波形のプロットである。

図7cは、図7bの波形の離散フーリエ変換のプロットである。

【図8】

図8aは、図2の超音波プローブから生成された単一の超音波パルスに対する応答としてこの超音波プローブから受け取った第3脳室のレフレクタンス（エコーEG）波形のプロット、ならびに対応するEPG波形、ECG波形および呼吸性波のプロットである。

図8bは、図8aのプロットから生成されたEPG波形、および図2(a)の装置によ

10

20

30

40

50

て生成された対応する E C G 波形の拡大プロットである。

図 8 c は、図 8 b の波形の離散フーリエ変換 (D F T) のプロットである。

【図 9】

図 9 a は、図 2 の超音波プローブから生成された単一の超音波パルスに対する応答としてこの超音波プローブから受け取ったゲート深さ 1 0 0 m m のレフレクタンس (エコー E G) 波形のプロット、ならびに対応する E P G 波形、E C G 波形および呼吸性波のプロットである。

図 9 b は、図 9 a のプロットから生成された E P G 波形、および図 2 (a) の装置によって生成された対応する E C G 波形の拡大プロットである。

図 9 c は、図 9 b の波形の D F T のプロットである。

10

【図 1 0】

正常な I C P を有する患者のエコー E G 波形および対応する E P G 波形である。

【図 1 1】

正常な I C P を有する別の患者のエコー E G 波形および対応する E P G 波形である。

【図 1 2】

やや高い I C P を有する患者のエコー E G 波形および対応する E P G 波形である。

【図 1 3】

高い I C P を有する患者のエコー E G 波形および対応する E P G 波形である。

【図 1 4】

図 1 4 (a) は、本発明の実施形態に基づく例示的な較正装置を示す図である。

20

図 1 4 (b) は、図 1 4 (a) の装置を用いたプラトー波の生成を示す図である。

【図 1 5】

図 1 4 (a) の装置を使用した較正中に生成されるロング E P G 波形のポンプ反復対組織内圧プロットである。

【図 1 6】

図 1 4 (a) の装置によって次第に大きな圧力を頸静脈に適用したときのさまざまな E P G 波形応答を示す図である。

【図 1 7】

深さ 9 1 m m でゲートした患者のエコー E G 波形、ならびに図 1 4 (a) の装置を用いて頸静脈を圧縮する前と後の対応する E P G 波形および呼吸性波を示す図である。

30

【図 1 8】

図 1 7 の患者のポンプ反復対組織内圧 / 頸静脈圧プロットを示す図である。

【図 1 9】

図 1 4 (a) の装置を較正するのに使用することができる、頸静脈圧縮前の E P G 振幅 (A 1) と頸静脈圧縮後の E P G 振幅 (A 2) との間の関係を示す図である。

【図 2 0】

頭蓋の右側頭領域から深さ 6 9 m m のところでゲートしたある患者のエコー E G 波形、ならびに対応する E P G 波形および呼吸性波を示す図である。E P G 波形は負位相信号である。

【図 2 1】

40

頭蓋の左側頭領域から深さ 6 8 m m のところでゲートした図 2 0 の患者のエコー E G 波形、ならびに対応する E P G 波形および呼吸性波を示す図である。E P G 波形は負位相信号である。

【図 2 2】

頭蓋の右側頭領域から深さ 7 2 m m のところでゲートした図 2 0 の患者のエコー E G 波形、ならびに対応する E P G 波形および呼吸性波を示す図である。E P G 波形は正位相信号である。

【図 2 3】

頭蓋の右側頭領域から深さ 7 2 m m のところでゲートした図 2 0 の患者のエコー E G 波形、ならびに対応する E P G 波形および呼吸性波を示す図である。E P G 波形は正位相信号

50

である。

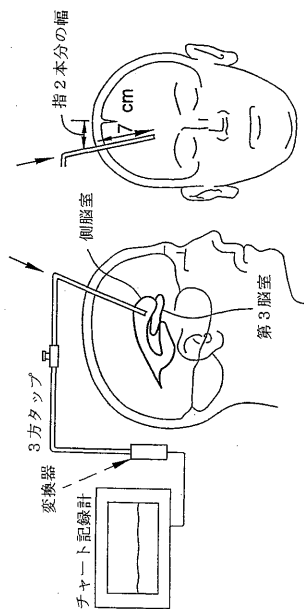
【図 2 4】

図 2 4 a は、図 2 0 および 2 2 の波形によって識別された第 3 脳室の壁の位置を示す図である。

図 2 4 b は、図 2 1 および 2 3 の波形によって識別された第 3 脳室の壁の位置を示す図である。

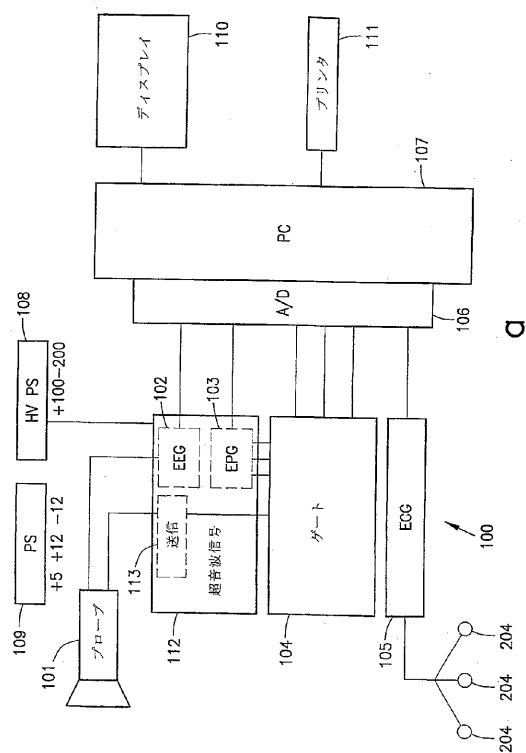
図 2 4 c は、図 2 0 ~ 2 3 から正中線偏位を定量化する方法を示す図である。

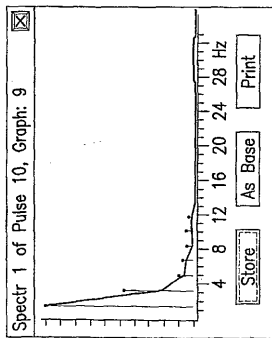
【図 1】



従来技術

【図 2】

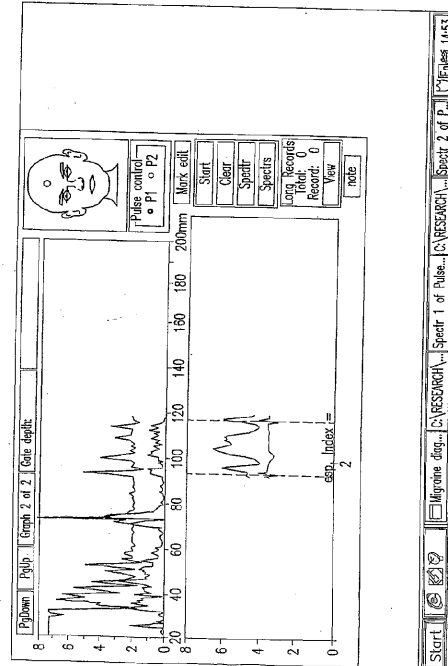


$$\begin{aligned} t &= 147 \text{ 三秒} \\ T &= 594 \text{ 三秒} \\ t/T &= 0,24 \end{aligned}$$


【圖 7】

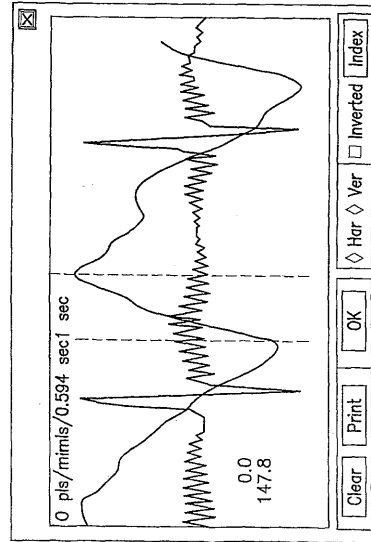
$$\begin{aligned} t &= 281 \\ T &= 645 \\ \text{ICP} &= 370 \frac{281}{645} [+9] \\ &= [370 \cdot 0.435] + [-9] \\ &= [160.6] + [-9] \\ &= 151.6 \text{ mm H}_2\text{O} \\ &= 151.6 : 13.6 = \\ &= 11.14 \text{ mmHg} \\ &= 11 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

正常な ICP
10 ~ 12 mmHg

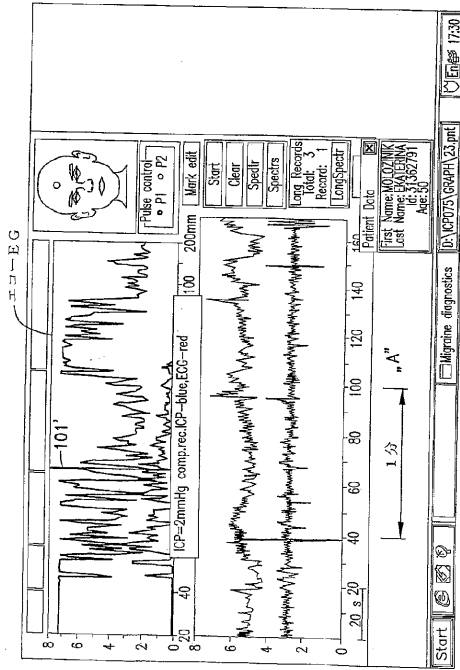


第2共振 レベル1
(正常な静脈排出)

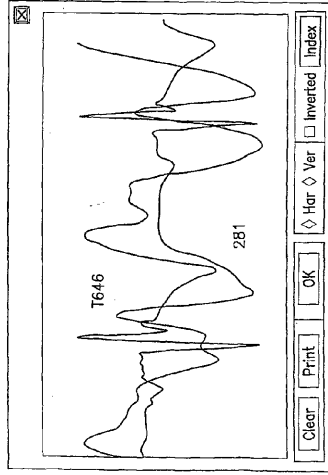
D

$$\begin{aligned} t &= 147 \text{ 三リ秒} \\ T &= 594 \text{ 三リ秒} \\ t/T &= 0,24 \end{aligned}$$


Q



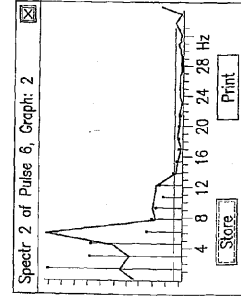
t = 281
T = 645
ICP = 370 281 [+9]
= [370 0.435] + [-9]
= [160.6] + [-9]
= 151.6 mm H₂O
= 151.6 : 13.6 =
= 11.14 mmHg
= 11 mm Hg
正常な I.C.P.
1.0~1.2 mmHg



b

第 2 共振 レベル 1
(正常な静脈排出)
第 1 共振

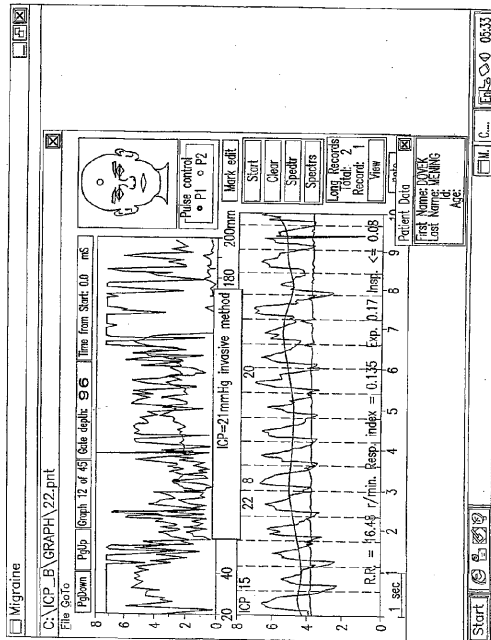
t = 281
T = 645
ICP = 370 281 [+9]
= [370 0.435] + [-9]
= [160.6] + [-9]
= 151.6 mm H₂O
= 151.6 : 13.6 =
= 11.14 mmHg
= 11 mm Hg
正常な I.C.P.
1.0~1.2 mmHg



C

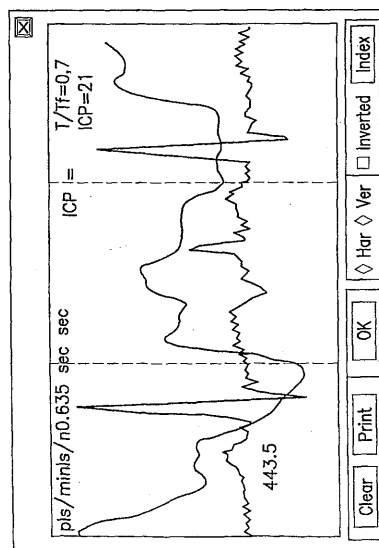
第 2 共振 レベル 1
(正常な静脈排出)
第 1 共振

【 8 】

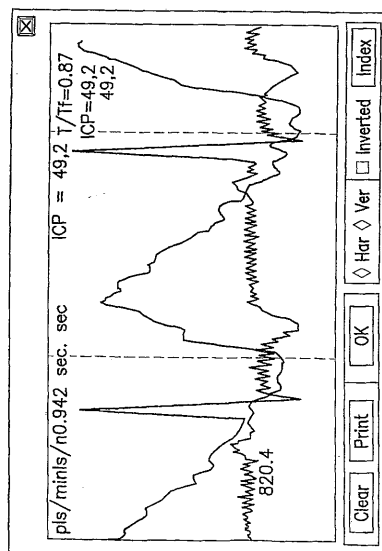


d

t = 4.4 3.5 5.0 秒
T = 6.3 5.5 秒
t = 0.7
ρ = 425
ICP = 425x0.7
[-9] = 296.5 -9 =
= 287.5 : 13.6
= 21.14 mm Hg.

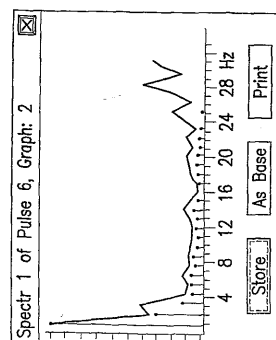


b



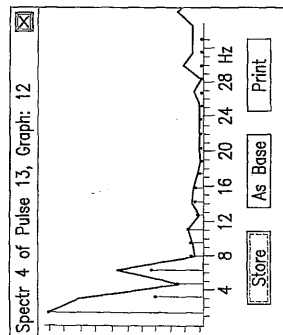
t = 820 ミリ秒
T = 942 ミリ秒
t/T = 0.187
• 第2共振周波数 (28 Hz)
• $\rho = 780$
ICP = $780 \times \frac{820}{942}$
= $780 \times 0.87 + [-9]$
= $678.6 - 9 = 669.6$
= $669.6 : 13.6 = 49.2 \text{ mm Hg}$

b



t = 820 ミリ秒
T = 942 ミリ秒
t/T = 0.187
• 第2共振周波数 (28 Hz)
• $\rho = 780$
ICP = $780 \times \frac{820}{942}$
= $780 \times 0.87 + [-9]$
= $678.6 - 9 = 669.6$
= $669.6 : 13.6 = 49.2 \text{ mm Hg}$

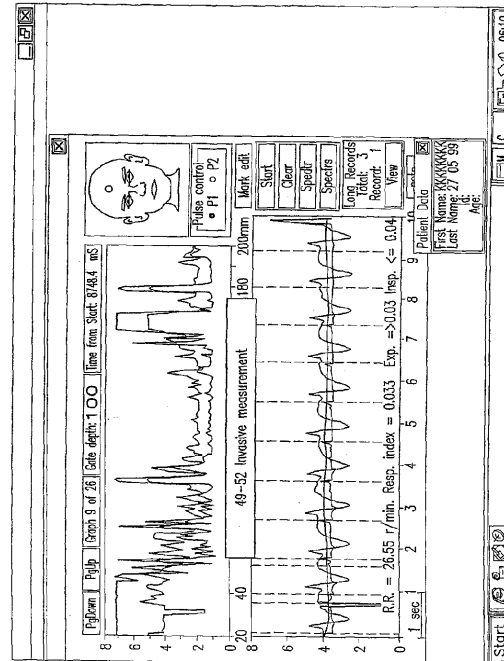
c



t = 443.5 ミリ秒
T = 635 ミリ秒
t/T = 0.7
• $\rho = 425$
ICP = 425×0.7
= $296.5 - 9 =$
= $287.5 : 13.6 =$
= 21.14 mm Hg

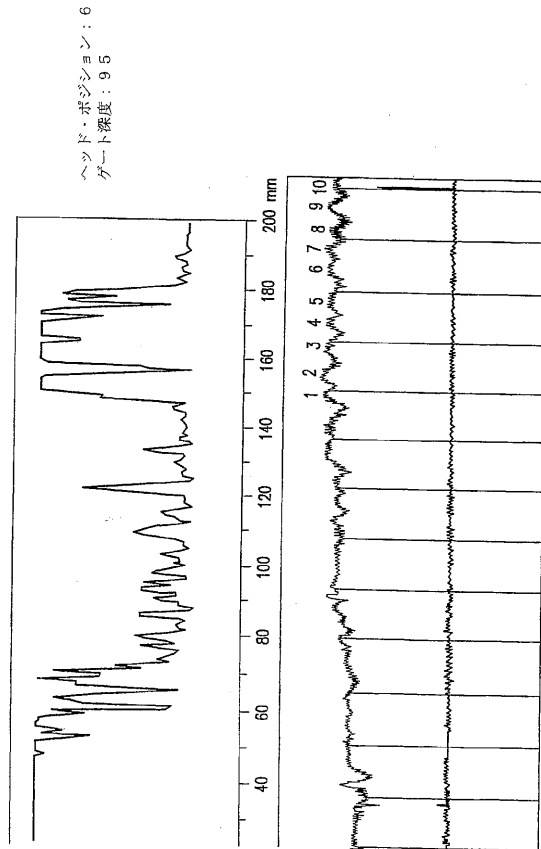
c

【 図 9 】

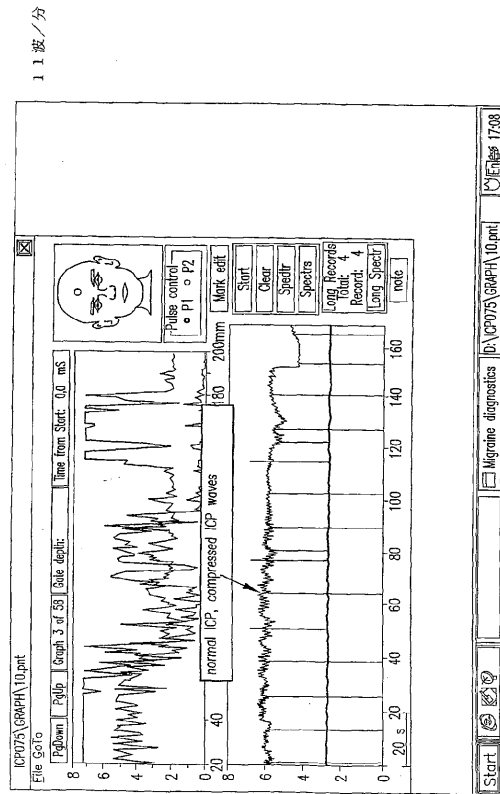


d

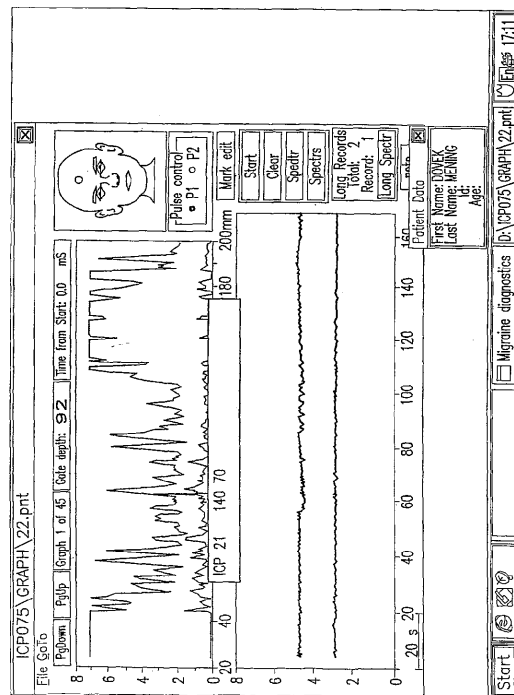
【図 10】



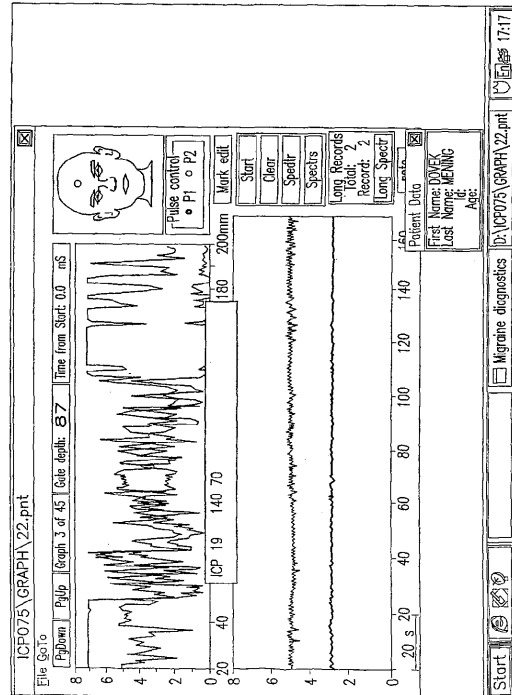
【図 11】



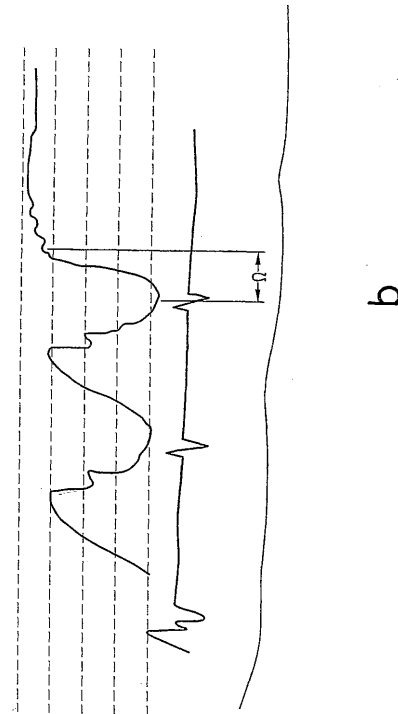
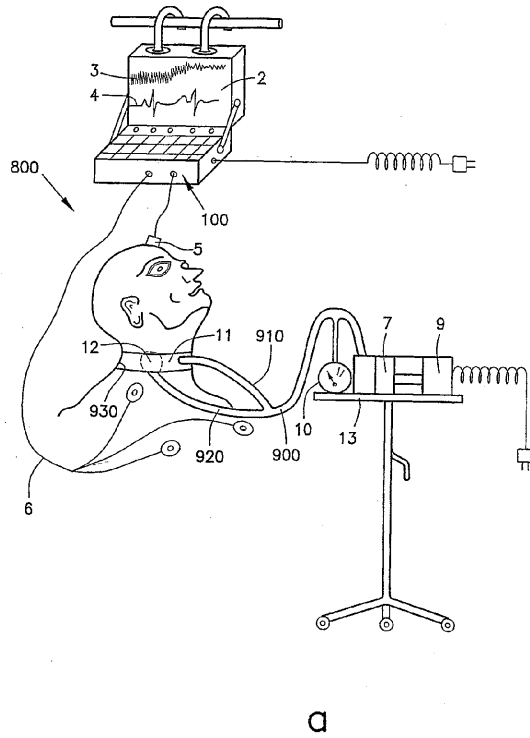
【図 12】



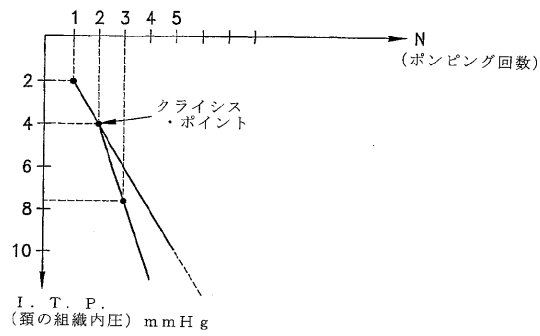
【図 13】



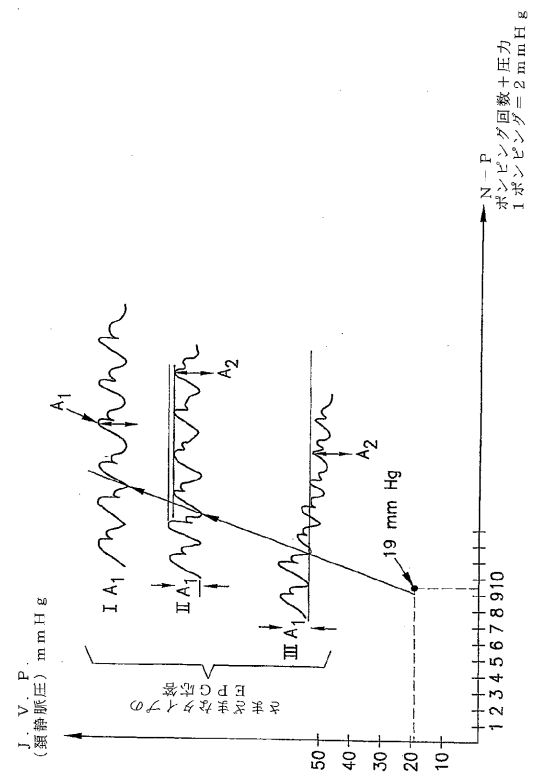
【図 14】



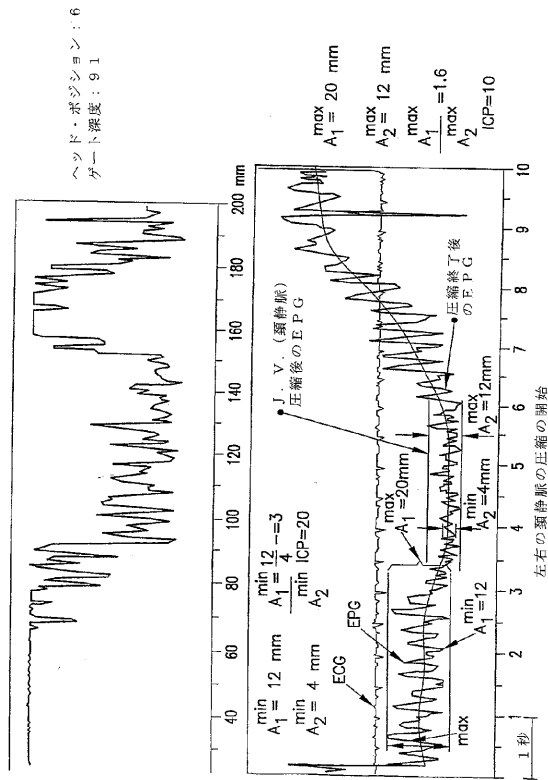
【図 15】



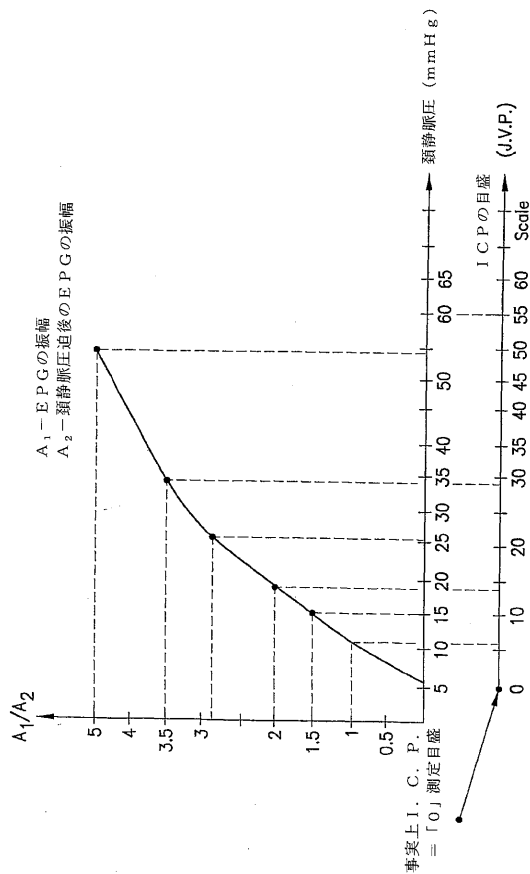
【図 16】



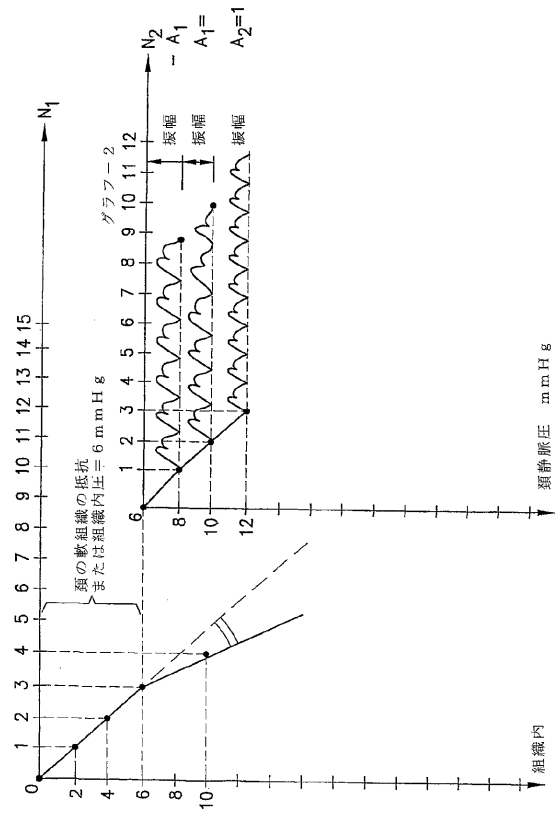
【図 17】



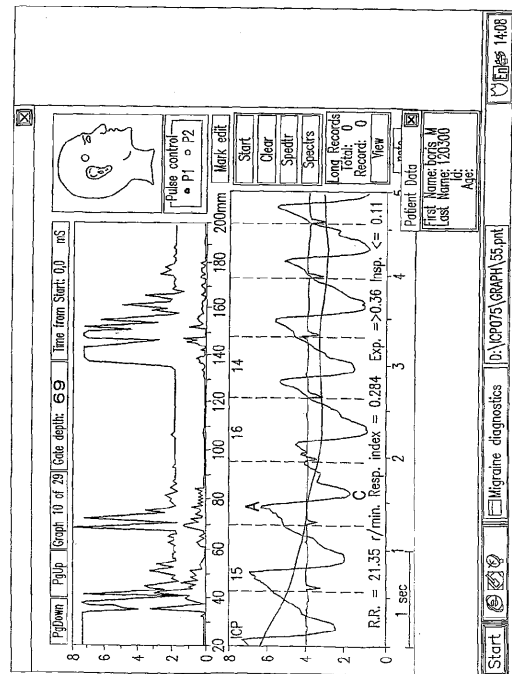
【図 19】



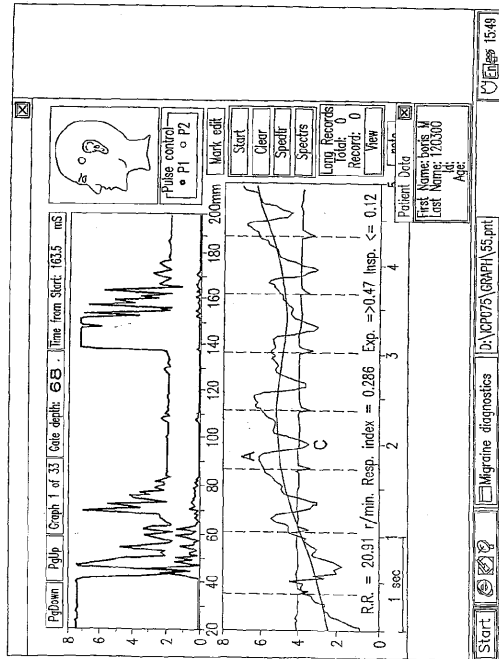
【図 18】



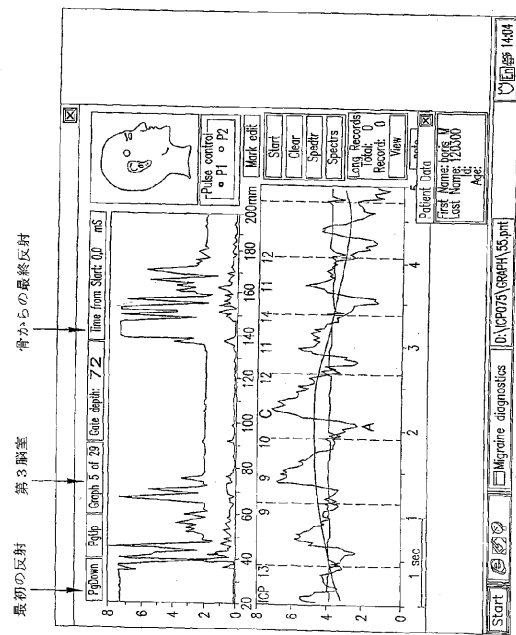
【図 20】



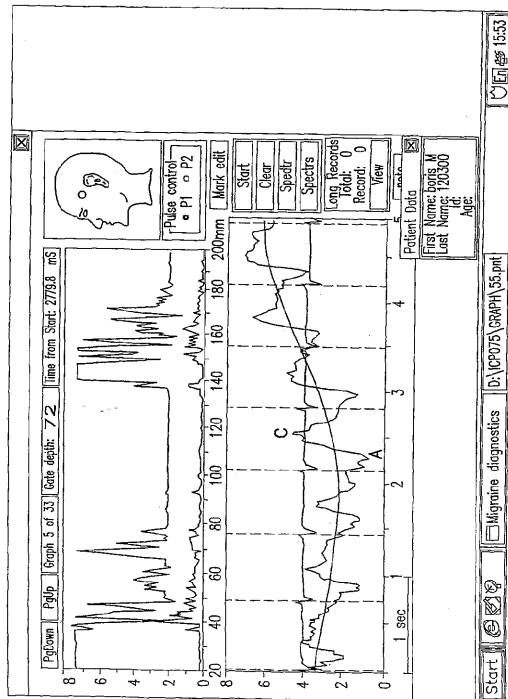
【図 2 1】



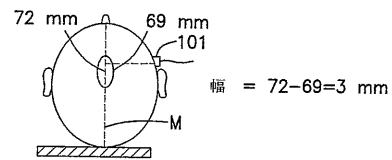
【図 2 2】



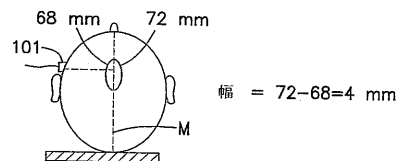
【図 2 3】



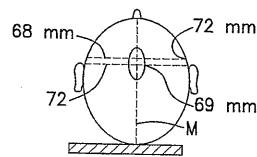
【図 2 4】



a



b



c

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

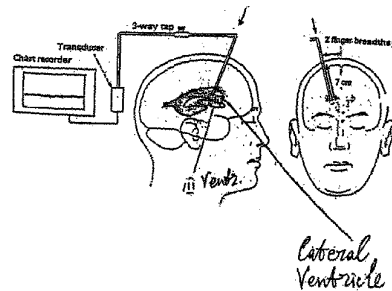
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
29 November 2001 (29.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/89358 A2

- (51) International Patent Classification: **A61B** (74) Agent: **KAPPEL**, Cary, S., Davidson, Davidson & Kappel, LLC, 485 Seventh Avenue, 14th Floor, New York, NY 10018 (US).
- (21) International Application Number: PCT/IB01/00955
- (22) International Filing Date: 24 May 2001 (24.05.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/578,881 26 May 2000 (26.05.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **INTA-MEDICS LTD.** (IL/IL); South Industrial Zone, Ashkelon, P.O. Box 7284, 78172 Ashkelon (IL).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): **MICHAELI, David** (IL/IL); Marheshvan 7/6, 78720 Ashkelon (IL).
- Published: — without international search report and to be republished upon receipt of that report

[Continued on next page]

(54) Title: **ULTRASOUND APPARATUS AND METHOD FOR TISSUE RESONANCE ANALYSIS**

(57) Abstract: An ultrasound probe is placed on the head of a patient, and is used to generate an ultrasound pulse which propagates through the skull and brain of the patient, and is reflected off of the skull and soft tissue lying in a path perpendicular to the ultrasound probe. The reflected signals are received by the ultrasound probe, and then processed in a known manner to generate an echo encephalogram (Echo EG) signal, which is plotted as a function of amplitude vs. distance. A portion of the Echo EG signal is then selected, and the Echo EG signal is integrated over the selected portion to generate an echo pulsograph (EPG) signal. An electrocardiograph (ECG) signal for the patient is also generated in a known manner. Using the ECG signal as a reference, the EPG signal is used to provide information regarding the physiological state of the tissue at a depth from the ultrasound probe corresponding to the selected portion of the Echo EG signal. In addition, the ultrasound probe is preferably a probe having a concave shaped transmitting and receiving surface.

WO 01/89358 A2

WO 01/89358 A2



For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

**ULTRASOUND APPARATUS AND METHOD FOR
TISSUE RESONANCE ANALYSIS**

Field of the Invention

- 5 The present invention relates to the field of ultrasound apparatuses and methods for non-invasive medical diagnostics and treatment.

Related Applications

- 10 This application is related to United States Patent No. 5,840,018, entitled NON-INVASIVE REAL TIME DIAGNOSIS OF MIGRAINE, and United States Patent Application Serial No. 09/307,568, filed May 10, 1999, entitled NONINVASIVE MONITORING OF INTRACRANIAL PRESSURE, the entire disclosures of which are hereby incorporated by reference. It should be noted that the inventor of the present invention, Dr. David Michaeli is also known as Dr. David Mikheslashvili and Dr. David Michelashvili.

15 Background of the Invention

In connection with performing medical diagnostics on the brain, it is often helpful to measure the variation, contraction or dilation, of blood vessels in the brain.

- 20 Currently known methods involve injection of radioactive or contrast-enhancing substances into the bloodstream in order to observe and learn about variations in blood flow in the brain between migraine attacks and normal conditions. Examination is also possible by the invasive method of introducing probes (electrodes) directly into the brain.

- 25 Currently known measurement methods for measuring blood flow to and in the brain include Isotope Diagnosis (ID) and Transcranial Doppler ultrasonography (TCD). Isotope Diagnosis is invasive and can only be performed by intermittent sampling measurements, rather than continuous measurement in real-time.

TCD is noninvasive and does give real-time measurement. However, the accuracy of the measurement is highly dependent upon the angle of the probe relative to the skull,

CONFIRMATION COPY

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

and the skill of the operator. In addition, TCD does not measure the volumetric velocity of the blood flow and does not give precise measurement of the contraction or dilation of blood vessels in the brain. This imprecision is caused by the fact that TCD can only be used to observe a sector or large area in the brain, instead of a localized point. In addition, TCD uses ultrasound waves at a frequency of 2 MHz, which, for an estimated 15-40% of the population, do not actually reach the interior of the cranium, because of high attenuation of the ultrasound waves in the bone tissue of the cranium. In those cases, where there is a response from the skull or via "acoustic windows," such as the temporal bones (orbital regions or foramen occipital magna), the acoustic reflections detected are only from the magistral and proximal blood vessels. In addition to these reflected signals, this method also detects reflections from the brain and from other, non-cranial, blood vessels. The result is a noisy signal that does not allow precise determination of the depth of the measurement point. This does not allow measurement of individual blood vessels or their blood flow with any precision. Use of ultrasound technology as a diagnostic tool is discussed, inter alia, in the book entitled "Textbook of Diagnostic Ultrasonography," 4.sup.th edition, by Mosby, pages 682-686.

It is also useful in connection with medical diagnostics of the brain to initially determine, and then monitor over time, the pressure in the brain. This pressure is commonly referred to in the art as intra-cranial pressure.

As a general rule, tissues in the body swell when traumatized. In order to heal, such tissues require oxygen. There are special circumstances with respect to brain tissue which makes the situation even more critical. The brain rests inside a bone casing, and there is little or no room for it to expand. When the brain swells, it experiences more trauma. Because it is encased within the skull, the swelling of the brain causes parts of the brain to be compressed. This compression decreases the blood flow and oxygen to parts of the brain which, in turn, causes more swelling. The more damage the brain receives, the more oxygen it needs, and the more it swells. Swelling is caused, e.g., by leakage from blood vessels. This leads to a rise in pressure within the brain. This rise in pressure rapidly equals the arterial pressure, thereby effecting the blood flow to the brain. The diffused pressure which decreases blood flow affects the ability of the cells within the brain to metabolize properly. The cells are unable to eliminate toxins, which toxins then accumulate in the brain. This phenomenon leads to a spiraling effect, which

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

in effect is what kills brain-injured individuals who do not get prompt medical attention.

In response to a trauma, changes occur in the brain which require monitoring to prevent further damage. The size of the brain frequently increases after a severe head injury.

5 This is referred to in the art as "brain swelling" and occurs when there is an increase in the amount of blood in the brain. Thereafter, water may collect in the brain (referred to in the art as "brain edema"). Both brain swelling and brain edema result in excessive pressure in the brain. The pressure in the brain is referred to in the art as intracranial pressure ("ICP"). It is essential that excessive ICP be identified and monitored so that
10 it can be immediately treated. Treatment of brain swelling can be difficult, but it is very important because brain swelling in turn causes reduced amounts of both oxygen and glucose available to the brain tissue. Oxygen and glucose are both required by the brain to survive. The cranial cavity of the skull contains approximately 78% brain, 12% blood and vessels, and 10% cerebrospinal fluid (CSF). Intracranial volumes
15 enclosed within the rigid container of the skull are fixed. An increase in the volume of one of these components requires an equivalent decrease in another of these components in order for the volume in pressure to remain constant. Increases in ICP occur as a result of this volume-pressure relationship. When there is an increase in any of these three components, the body tries to compensate by reabsorbing CSF and
20 decrease intracellular volume.

In order to treat excessive ICP, physicians have a number of different methods available at their disposal, including the use of medications which help draw fluid out of the brain and into blood vessels; medications which decrease the metabolic requirements of the brain; medications which increase blood flow into the brain; and
25 surgical procedures which are used to either reduce small amounts of fluid or remove the damaged brain tissue.

Surgical procedures further include removing any hematomas (blood clots) which are pressing on the brain, or surgically repairing damaged blood vessels to stop any further bleeding. In severe cases, portions of the brain that have been damaged beyond
30 recovery may be removed in order to increase chances of recovery for the healthy portions of the brain. A shunt or ventricular drain may be used to drain off excess fluids. The overall goal of the neurosurgeon is to maintain blood flow and oxygen to

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

all parts of the brain, thereby minimizing the damage and increasing the prospect of survival and recovery.

The normal values for intracranial pressure (ICP) at the level of foramen of Monro are approximately 90-210 mm of CSF in adults and 15-80 mm of CSF in infants.

- 5 Increased ICP can occur as a result of an increased mass within the limited volume of the cranium. Examples include an increase in CSF volume, cerebral edema, and growing mass lesions such as tumors and hematomas. Cerebral edema is the increase in brain tissue water causing swelling. It may occur secondary to head injury, infarction or a response to adjacent hematoma or tumor. Uncorrected increased ICP
10 can lead to further brain damage due to the pressure and inadequate blood perfusion of neurological tissues. The treatment for increased ICP includes removing the mass (tumor, hematoma) by surgery, draining CSF from the ventricles by a drain or a shunt, hyperventilation, steroids, osmotic dehydrating agents, and barbiturates.

- Increased ICP will reduce cerebral blood flow, leading to ischemia. If blood flow is
15 constricted for more than four minutes, an individual can experience irreversible brain damage. With constricted blood flow, cells become damaged, leading to more edema, causing more increased ICP.

The principle causes of elevated ICP include traumatic head injury (e.g., edema, intracranial hemorrhage, and hydrocephalus), infection, and tumors.

- 20 Treatment of elevated ICP can be accomplished by CSF drainage; decreasing the edema via the use of strong drugs such as diuretics; ventilation (mechanical and hyperventilation); cerebral perfusion pressure control (blood pressure control, fluid restriction); and promoting venous blood return; and intracranial surgery.

- 25 Most clinicians consider 20 mm Hg as the upper limited of acceptable ICP, beyond which treatment is initiated. The key to treatment is to control cerebral perfusion pressure (CPP) or the adequate flow of blood and oxygen to the brain cells. It has been shown that by monitoring ICP, treating brain edema and giving appropriate treatment, death and disability in humans can be decreased by more than 50%. Despite this
30 positive outcome, monitoring of ICP was shown to be done in only 30% of patients with severe head injury, according to a survey of U.S. Trauma Centers.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

The United States market for head injury is substantial with several unmet needs. In the United States, there are approximately two million cases of head injury per year. There are approximately 60,000 deaths per year due to head injury, with 500,000 hospital admissions per year and 20,000 in-hospital deaths per year due to head injury.

5 Approximately 80,000 head injury survivors per year have a significant loss of function and require long-term medical and rehabilitation care. In fact, head injury is the leading cause of death and disability in ages 1-44. There are over 100,000 neurosurgical procedures done per year in the United States.

In the case of a head trauma, ICP can change significantly in a matter of minutes.

10 Significant changes in ICP may also occur hours, days, or weeks, from diagnosis of the underlying trauma or disease state. It is therefore advantageous to continually monitor the ICP of a patient in an emergency room setting, in a surgical setting, and at a patient's bedside.

Currently, the vast majority of ICP measurements are performed invasively, using

15 needles, catheters, and implants.

In lumbar puncture, a needle is inserted at the base of the spinal column, to monitor the pressure of the fluid in the spinal column. This pressure may not reflect accurately the ICP, because there may be a blockage between the patient's head and the base of the patient's spinal column.

20 A second invasive method of monitoring ICP is to make a burr hole 5-10 mm in diameter in the patient's skull and to introduce a catheter to one of the lateral ventricles via the hole. The pressure of the cerebrospinal fluid (CSF) in the ventricle is measured directly by a transducer via the catheter. This procedure may cause a hemorrhage that blocks the penetrated ventricle. In addition, if CSF enters the catheter, the accuracy of

25 the pressure reading is impaired.

In a related invasive method, the catheter is held in place by a threaded fitting that is screwed into the patient's skull. A saline solution is introduced to the catheter and the pressure of the saline solution is measured using an appropriate transducer. If insufficient care is taken to preserve antiseptic conditions, this procedure may lead to

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

infection of the patient's brain. Furthermore, the threaded fitting may penetrate the patient's brain, causing damage to the patient's brain.

In both of the latter two invasive methods, the catheter must be removed after five days. Therefore, these methods cannot be used for long term (several months) monitoring of ICP of patients in comas.

In a fourth invasive method, a fiber optic device, with a sensor at the tip of a fiber optic cable (available from Codman, a Johnson & Johnson Company), is inserted in the patient's cerebral tissue, in the patient's subdural space, or in the patient's intraventricular and epidural space. If a blood clot forms on the sensor, or if the fiber optic cable bends too sharply or breaks, the device may give a spuriously high pressure reading.

In short, the prior art invasive methods of measuring ICP are unreliable, may lead to infection, and cannot be used for more than five consecutive days.

There are also additional drawbacks to invasive techniques. Due to the problems associated with invasive techniques for measuring ICP, standard medical protocol is to monitor ICP only for patients with scores of 8 or less on the Glasgow Coma Scale. It would be useful to monitor ICP of patients with Glasgow scores higher than 8. It would also be useful to monitor ICP in healthy individuals under severe environmental stress, such as astronauts, divers, and submariners.

A number of non-invasive techniques for measuring ICP have been proposed in the literature. However, for a variety of reasons, none of these methods have found significant commercial use.

For example, TCD has been used to provide a non-invasive, qualitative indication of variations in intra-cranial pressure ("ICP"). The use of TCD in the measurement of ICP is described, for example, in Schoser B.G. et al., "Journal of Neurosurgery" 1999, November: 91(5): 744-9; Nevell D.W., "New Horizons" 1995 August:3(3) 423-30, and PCT Publication WO 99/63890 to Taylor. Unfortunately, TCD only provides a

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

qualitative indication of variations in ICP, and does not provide a quantitative measurement of ICP.

Attempts have been made to use TCD to obtain a quantitative measure of ICP using pulsatile (P.I.) and resistant (R.I.) indexes. However, according to the investigations
5 done by Czosnka M. et al, "Journal of Neurosurgery", 1999, July 91 (1) 11-9; and Hanlo P.W. et al. Child Neuro. Syst. 1995; Oct; 11(10); 595-603 there is no linear relations between ICP and TCD indexes. Moreover, the accuracy of these TCD measurements is low, particularly in patients with raised ICP.

Additional non-invasive methods for measuring ICP include "classical acoustic
10 methods" based on the transfer of acoustic waves via the skull, as discussed in United States Patent Nos. 5,117,835 to Edwin et al, and in O. Pranevicius et al, Acta Neurol. Sound 1992;86:512-516; and the Pulse Phased Locked Loop (PPLL) method as discussed in United States Patent No. 4,984,567 to Kagaiaama and in Uenot et al. "Acta Neurochir. Suppl." Wien 1998;71:66-9. These methods infer ICP by monitoring dura
15 mater, a thick and dense inelastic fibrous membrane which lines the interior of the skull and extends inward to support and protect the brain.

However, classical acoustic and PLL methods are dependent upon the patients' skull condition (e.g. skull fractures, skull thickness, and pneumocephalus) as well as the patient's body temperature and environmental temperature. Each of these variables
20 may lead to largely inaccurate ICP measurements. An additional disadvantage of these methods derives from their use of the thickness of dura mater as an indication of ICP despite the fact that dura mater, in some patients, may be adhered to the internal table of the skull. Moreover, the ICP waves generated by these methods do not resemble the ICP waves generated by invasive methods. This raises additional problems because
25 doctors and nurses are not accustomed to reading and interpreting these types of ICP waveforms.

United States Patent No. 5,617,873 to Yost et al, purports to describe an indirect, noninvasive method of monitoring ICP. Two changes in CSF volume are induced, and the associated changes in ICP are measured.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

Therefore, presently known methods of quantitatively determining ICP remain predominantly invasive despite the existence of various non-invasive methods in the scientific and patent literature, and the need for a non-invasive alternative.

- 5 In addition to ICP, it is also useful in medical diagnostics to diagnose and monitor midline shift. The presence of midline shift provides an indication that some space filling lesion has caused distortion of the brain contents and, upon identification of the particular responsible mass, is normally cause for prompt intervention. Acute insults would be expected to initially induce elevation of ICP, with midline shift occurring later. Midline shift and ICP are thought to be closely related indicators of functional brain status following head trauma. However, it is generally believed that midline shift is a somewhat less sensitive indicator of acute unilateral space filling lesions than ICP. On the other hand, midline shift could well be a more sensitive predictor of slowly developing lesions such as brain tumors, where it serves as a confirmatory diagnostic tool, secondary to CT and MRI scans.
- 10
- 15 Under normal conditions, the brain sits in the middle of the cranial cavity equally distant from the outer limits of either hemisphere of the cavity. The brain is protected on all sides by cerebrospinal fluid.
- A patient can experience edema, hemorrhaging/hematoma or some other lesion in the brain that will result in a shift away from midline, away from the hemisphere where the mass has formed. The key events that can cause such a shift are: traumatic head injury; post surgical hemorrhaging; infection; cerebrospinal fluid buildup; and/or the presence of a tumor. The shift may occur very quickly following the event or after a period of time.
- 20
- Midline shift is currently measured by CT Scan. Determining midline shift is considered an important diagnostic tool by both neurosurgeons and emergency medicine physicians. A patient in the emergency room of a hospital presenting with a head injury and a low Glasgow Coma Scale score (8 or less), would be sent for a CT Scan. If the CT Scan is abnormal, showing a mass with or without midline shift, the neurosurgeon would be consulted. Sometimes the initial CT Scan is normal and the patient needs to be monitored. The question always arises as to what point does the patient get a second or third CT Scan. CT Scans are expensive, and the patient is
- 25
- 30

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

subjected to radio-opaque dyes and contrast agents. Sending a seriously injured patient from the ER for a CT Scan can take the patient away from maximum emergency medicine care. The report on midline shift is typically fed back to the emergency medicine physician by the radiologist and presented qualitatively by categorizing the shift as minimal or substantial. In contrast, a neurosurgeon can read the CT Scan directly and determine the amount of shift (typically in millimeters).

Therefore, it would be advantageous to provide a portable, inexpensive technique to quantify midline shift which would be readily used in an emergency room or at a patient's bedside.

Summary of the Invention

In general, all of the prior art non-invasive methods described above derive ICP from data relating to only one of the structures in the intra-cranial space (e.g., brain tissue or ventricles or cisterns or vessels). TCD, for example, evaluates ICP only on the basis of certain properties of intra-cranial vascular system (P.I. and R.I.). This mono-causal approach makes TCD inherently inaccurate because it fails to take into account that ICP is a multi-causal parameter which is dependent on the characteristics of different areas of intra-cranial space and the different physiological relations between them. These factors include the brain's tissue mass, the ventricular, cisternal and subarachnoid reserve space volume within the skull, the level of intra-cranial blood volume, and the input-output balance of intra-cranial blood flow.

Therefore, in order to provide an accurate, non-invasive measurement of ICP, it is important to take an integrated approach, which utilizes information regarding multiple contents and areas of intra-cranial space, and the mechanical and physiological relationship between them.

In view of the deficiencies in the prior art techniques discussed above, it is an object of the present invention to provide a non-invasive system for measurement of ICP which achieves some or all of the following criteria:

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

1. Provide a direct and real visualization of ICP waves in real-time which is visually similar to the ICP waves generated by current invasive methods, while providing long term registration and recording of ICP waves.
 2. Provide high accuracy and resolution of measurement in real-time using an integrated approach which utilizes information regarding multiple contents and areas of intra-cranial space, and the mechanical and physiological relationship between them.
 3. Provide accurate measurements that are not operator dependent and not dependent on the angle insonation of the ultrasound pulses.
 4. Provide automatic real-time measurement of ICP.
 5. Provide a device which can be operated by nurses without the assistance of a physician.
 6. Provide a device which is cost effective.
- 15 The present invention is derived, in part, from the recognition that the soft tissue and fluid compartments of the brain each exhibit characteristic resonant responses to arterial pressure pulses that radiate through the tissues of the body. When a tissue of interest is stimulated by an ultrasound pulse, the nature of the reflected ultrasound signal will depend upon the resonant state of the tissue. Therefore, by properly processing and
- 20 interpreting the reflected signal, it is possible to derive information relating to the physiological state of the tissue of interest.
- In accordance with the present invention, an ultrasound probe is placed on the head of a patient, and is used to generate an ultrasound pulse which propagates through the skull and brain of the patient, and is reflected off of the skull and soft tissue lying in a path
- 25 perpendicular to the ultrasound probe. The reflected signals are received by the

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

ultrasound probe, and then processed in a known manner to generate an echo encephalogram (Echo EG) signal, which is plotted as a function of amplitude vs. distance. In this regard, the distance ordinate is obtained by converting the time delay from transmission of the ultrasound pulse to receipt of the reflected signals to the distance from the ultrasound probe to the point of reflection. A portion of the Echo EG signal is then selected, and the Echo EG signal is integrated over the selected portion to generate an echo pulsograph (EPG) signal. The selected position of the wave form corresponds to a selected distance from the ultrasound probe, and therefore corresponds to a discrete location in the brain which lies at a depth equal to the selected distance and in a path perpendicular to the probe. In accordance with one embodiment of the present invention, the selected portion has a width of 0.3 to 1.3 μ s, preferably a 0.3 to 1 μ s, and most preferably, a 0.5 to 0.7 μ s (corresponding to approximately one pixel and a depth of resolution of 0.5 mm). An electrocardiograph (ECG) signal for the patient is also generated in a known manner. Using the ECG signal as a reference, the EPG signal is used to provide information regarding the physiological state of the tissue at a depth from the ultrasound probe corresponding to the selected portion of the Echo EG signal.

Preferably, the ultrasound probe is placed either on the forehead of a patient, or on the back of the skull. When placed on the forehead, it is most preferably placed between 2 and 6 cm above the bridge of the nose when the desired point of interest is the third ventricle. In addition, the ultrasound pulse preferably has a pulse width between about 100 and 1000 ns, and a output intensity between about 50 and 300 mW/cm². It has been discovered that this pulse width and position provides a substantially improved reflected signal as compared to the prior art methods described above. Within the above ranges, it should be noted that shorter pulse widths are generally preferable for investigating areas of the brain which are closer to the portion of the skull adjacent to the probe, and longer pulse widths are generally preferable for investigating areas of the brain which are further from the portion of the skull adjacent to the probe.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

In addition, the ultrasound probe is preferably a probe having a concave shaped transmitting and receiving surface. As compared to a conventional ultrasound probe having a flat transmitting and receiving surface, the concave shaped probe in accordance with the present invention focuses the ultrasound signal on a significantly smaller area of brain tissue. For example, in accordance with the preferred embodiment of the present invention, the concave probe has cylindrical surface with a diameter of 28 mm a circular concave shaped transmitting and receiving surface extending to a depth of 1.3 mm. This probe will focus the ultrasound signal on an area of about 0.5 x 1.5 mm (0.75mm²) as compared with an area of 5mm² for a conventional flat probe of the same dimensions. Therefore, in the preferred embodiment described in more detail below, the concave shaped probe allows the system in accordance with the present invention to monitor an 0.5x1.5x 0.5 mm portion of the brain.

In accordance with one embodiment of the present invention, the EPG signal is used to provide a quantitative measure of intra cranial pressure (ICP) at a location of interest in the brain. In accordance with this embodiment, ICP is defined as follows:

$$ICP = p(t/T) * [t/T] - \beta$$

wherein T is the time period between cardiac systoles, t is the time from the beginning of brain (e.g. cerebral) pulsatility to the peak following a venous notch (point "B"), β is a constant having a value of 9 mm H₂O, and $p(t/T)$ is a variable function greater than 0 and less than 1, which is characteristic of the particular brain tissue being monitored. For example, when measuring the ICP at the third ventricle of the brain, the central cerebral vein, and the lateral ventricle trigon or suprasellar cistern, $p(t/T)$ is a substantially quadratic function, having a value of about 373 at $t/T = 0.3$, a value of between 373 and 450 at $t/T > 0.3$ and < 1 , and a value of less than 373 at $t/T < 0.2$. Most preferably, $p(t/T)$ has a value of about 325 at $t/T = 0.1$, a value of between about 350 and 375 at $t/T = 0.2$, and a value of less than 300 at $t/T < 0.05$. In accordance with a further aspect of this embodiment, a frequency spectral and resonance analysis is performed on the EPG signal, and the second resonant frequency is used to more accurately identify the venous notch. Most preferably, the frequency spectral analysis is a discrete fourier transform.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

In addition, the second resonant frequency is preferably used to further refine the calculated value for ICP. In this regard, for patients having a second resonant frequency of less than 4 Hz, $ICP = \rho(t/T) * [t/T]$, and $\rho(t/T)$ is a substantially quadratic function, having a value of about 150 at $t/T = >0.6$, a value of between 100 and 150 at $t/T > 0.1$ and < 0.6 , and a value of less than 100 at $t/T < 0.1$.

For patients having a second resonant frequency of greater than 20 Hz, $ICP = \rho(t/T) * [t/T] - \beta$, and $\rho(t/T)$ is a substantially linear function for t/T greater than about 0.5, having a value of about 275 at $t/T = 0.5$ and a value of about 675 at $t/T = 0.7$.

In accordance with another embodiment of the present invention, the EPG signal is used to determine the width and position of ventricles and blood vessels. In accordance with this embodiment, opposing walls of a ventricle or blood vessel are identified by placing an ultrasound probe on an appropriate portion of the skull of a patient; transmitting an ultrasound pulse from the ultrasound probe into the skull of the patient; receiving a reflected signal from said ultrasound pulse; processing said reflected signal to generate a digital echo encephalogram signal; selecting a dominant portion of said echo encephalogram signal corresponding to the vessel or ventricle of interest; and integrating the echo encephalogram signal over the selected portion to generate an echo pulsogram signal, said echo pulsogram signal providing an indication of the pulsatility of a portion of the brain of the human patient corresponding to the selected portion of the echo encephalogram signal. The echo pulsogram signal is then identified as either a positive phase signal (i.e., a signal in which the maximum amplitude following a cardiac systole has a positive value) or a negative phase signal (i.e., a signal in which the maximum amplitude following a cardiac systole has a negative value). If the echo pulsogram signal has a positive phase, then the selected portion of the echo encephalogram is identified as corresponding the outer wall of the vessel or ventricle relative to the ultrasound probe. If the echo pulsogram signal has a negative phase, then the selected portion of the echo encephalogram is identified as corresponding the near wall of the vessel or ventricle relative to the ultrasound probe.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

If a positive phase signal was identified, then a second portion of the echoencephalogram signal is selected which corresponds to a location in the brain which is closer to the ultrasound probe than the dominant portion selected previously. The echo encephalogram signal is then integrated over the selected second portion to
5 generate an echo pulsogram signal. If the echo pulsogram signal is a negative phase signal, then the second portion of the echoencephalogram is identified as corresponding to the near wall of the vessel or ventricle. If the echo pulsogram signal is a positive phase signal, then successive second portions of the encephalogram are selected, which correspond to locations in the brain which are successively closer to the ultrasound
10 probe, until a negative phase signal is identified.

If a negative phase signal was derived from the dominant portion of the echo encephalogram, then a second portion of the echoencephalogram signal is selected which corresponds to a location in the brain which is farther from the ultrasound probe than the dominant portion selected previously. The echo encephalogram signal is then
15 integrated over the selected another portion to generate an echo pulsogram signal. If the echo pulsogram signal is a positive phase signal, then the second portion of the echoencephalogram is identified as corresponding to the far wall of the vessel or ventricle. If the echo pulsogram signal is a negative phase signal, then successive second portions of the encephalogram are selected, which correspond to locations in the
20 brain which are successively farther from the ultrasound probe, until a positive phase signal is identified.

As set forth above, the echo encephalogram signal is a function of amplitude vs. distance from the probe to point of reflection of the ultrasound pulse. Therefore, the dominant portion of the echo encephalogram can be identified as corresponding to a
25 first distance from the site of the probe, and the second portion of the echo encephalogram can be identified as corresponding to a second distance from the site of the probe. In this manner, both the position and width of the ventricle or vessel of interest are identified.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

In accordance with a further embodiment of the present invention, the presence or absence of midline shift in a brain of a human patient is identified by: placing an ultrasound probe on a temporal area of a first side of the skull of a patient; transmitting an ultrasound pulse from the ultrasound probe into the first side temporal area of the patient; receiving a reflected signal from said ultrasound pulse; processing said reflected signal to generate a digital echo encephalogram signal; selecting a first-side dominant portion of said echo encephalogram signal corresponding to a third ventricle of the patient; integrating the echo encephalogram signal over the selected portion to generate a first-side echo pulsogram signal, said echo pulsogram signal providing an indication of the pulsatility of a portion of the brain of the human patient corresponding to the selected portion of the echo encephalogram signal. The first-side echo pulsogram signal, which corresponds to the first-side dominant portion, is then identified as a positive phase signal or a negative phase signal as described above.

Then, an ultrasound probe is placed on a second, opposite temporal area of a patient and an ultrasound pulse from the ultrasound probe is transmitted into the opposite temporal area of the patient. The reflected signal is then received and processed to generate a digital echo encephalogram signal, and a second-side dominant portion of said echo encephalogram signal is selected which corresponds to the third ventricle of the patient. The echo encephalogram signal is then integrated over the selected portion to generate an second-side echo pulsogram signal. The second-side echo pulsogram signal, which corresponds to the second-side dominant portion, is then identified as a positive phase signal or a negative phase signal as described above. If the first and second side echo pulsograms have the same phase, then they are identified as corresponding to opposing walls of the third ventricle. The first-side dominant portion of the echo encephalogram can be identified as corresponding to a first distance from the first side temporal area, and the second-side dominant portion of the echo encephalogram can be identified as corresponding to a second distance from the second side temporal area. Based on the assumption that the third ventricle is substantially symmetrical, and normally centered on the midline of the brain, the first distance should equal the second distance for a patient with no midline-shift. The midline shift in a

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

patient can therefore be quantified as (first distance - second distance) ÷ 2.

Preferably, the method also includes identifying the position of the opposing ventricular wall by locating the opposite phase signal (i.e. a positive phase signal if the dominant portion generated a negative phase signal, and vice versa) in the manner described
5 above with regard to the method of identifying the width and position of a vessel or ventricle wall.

Brief Description of the Drawings

Figure 1 shows a prior art technique for invasively measuring intra cranial pressure.

Figure 2(a) is a block diagram of a preferred apparatus for transmitting and receiving
10 ultrasound waves, and generating EPG, Echo EG, and ECG waveforms.

Figure 2(b) illustrates a preferred ultrasonic probe which may be used in conjunction with the apparatus of Figure 2(a).

Figure 2(c) illustrates a waveform transmitted by the probe of Figure 2(b)

Figure 3 is a plot of a representative Echo EG waveform.

15 Figure 4 is an illustration of how the pulsatility characteristics of the brain can be identified in an EPG waveform.

Figure 5 is a graph of the variable ρ as a function of t/T , and as a function of different frequencies of the second resonant frequency of the EPG waveform.

Figure 6a is a plot of an Echo EG waveform for the third ventricle which was received
20 from the ultrasound probe of Figure 2 in response to a single ultrasound pulse generated from the ultrasound probe.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

Figure 6b is a plot of an EPG waveform generated from the plot of Figure 6a, along with a corresponding ECG waveform generated by the apparatus of Figure 2(a).

Figure 6c is a plot of the Discrete Fourier Transform of the waveform of Figure 6b.

- 5 Figures 7a is a plot of a reflectance (Echo EG) waveform for the third ventricle which was received from the ultrasound probe of Figure 2 in response to a single ultrasound pulse generated from the ultrasound probe.

Figure 7b is a plot of an EPG waveform generated from the plot of Figure 7a, along with a corresponding ECG waveform generated by the apparatus of Figure 2(a).

Figure 7c is a plot of the Discrete Fourier Transform of the waveform of Figure 7b.

- 10 Figures 8a is a plot of a reflectance (Echo EG) waveform for the third ventricle which was received from the ultrasound probe of Figure 2 in response to a single ultrasound pulse generated from the ultrasound probe, and a corresponding plot of an EPG waveform, ECG waveform, and respiratory wave.

- 15 Figure 8b is a magnified plot of an EPG waveform generated from the plot of Figure 8a, along with the corresponding ECG waveform generated by the apparatus of Figure 2(a).

Figure 8c is a plot of the Discrete Fourier Transform (DFT) of the waveform of Figure 8b.

- 20 Figure 9a is a plot of a reflectance (Echo EG) waveform which was received from the ultrasound probe of Figure 2 in response to a single ultrasound pulse generated from the ultrasound probe, with a gate depth of 100 mm, and a corresponding plot of an EPG waveform, ECG waveform, and respiratory wave.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

Figure 9b is a magnified plot of an EPG waveform generated from the plot of Figure 9a, along with a corresponding ECG waveform generated by the apparatus of Figure 2(a).

Figure 9c is a plot of DFT of the waveform of Figure 9b.

- 5 Figure 10 is an Echo EG waveform and corresponding EPG waveform for a patient with normal ICP.

Figure 11 is an Echo EG waveform and corresponding EPG waveform for another patient with normal ICP.

- 10 Figure 12 is an Echo EG waveform and corresponding EPG waveform for a patient with moderately high ICP.

Figure 13 is an Echo EG waveform and corresponding EPG waveform for a patient with high ICP.

Figure 14(a) shows an illustrative calibration device in accordance with an embodiment of the present invention.

- 15 Figure 14(b) illustrates the generation of plateau waves with the device of Figure 14(a)

Figure 15 is a plot of pump iterations vs. intra tissue pressure for the longEPG waveform which would be generated during calibration using the device of Figure 14(a).

- 20 Figure 16 is an illustration of different EPG waveform responses to the application of increasing pressure to the jugular veins via the device of Figure 14(a).

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

Figure 17 shows an Echo EG waveform for a patient gated at a depth of 91 mm, and a corresponding EPG waveform and respiratory wave before and after compression of the jugular veins with the device of Figure 14(a).

5 Figure 18 shows a plot of pump iteration vs. intra-tissue pressure and jugular venous pressure for the patient of Figure 17.

Figure 19 shows a relationship between EPG amplitude prior to (A1) and after (A2) compression of the jugular veins which can be used to calibrate the device of Figure 14(a).

10 Figure 20 shows an Echo EG waveform for a patient gated at a depth of 69 mm from a right temporal area of the skull, along with a corresponding EPG waveform and respiratory wave, wherein the EPG waveform is a negative phase signal.

Figure 21 shows an Echo EG waveform for the patient of Figure 20 gated at a depth of 68 mm from a left temporal area of the skull, along with a corresponding EPG waveform and respiratory wave, wherein the EPG waveform is a negative phase signal.

15 Figure 22 shows an Echo EG waveform for the patient of Figure 20 gated at a depth of 72 mm from a right temporal area of the skull, along with a corresponding EPG waveform and respiratory wave, wherein the EPG waveform is a positive phase signal.

20 Figure 23 shows an Echo EG waveform for the patient of Figure 20 gated at a depth of 72 mm from a right temporal area of the skull, along with a corresponding EPG waveform and respiratory wave, wherein the EPG waveform is a positive phase signal.

Figure 24a illustrates the location of the walls of the third ventricle identified by the waveforms of Figures 20 and 22.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

Figure 24b illustrates the location of the walls of the third ventricle identified by the waveforms of Figures 21 and 23.

Figure 24c illustrates the manner in which midline shift can be quantified from Figures 20 through 23.

5 Detailed Description of the Preferred Embodiments

The present invention is directed in part to a novel ultrasonic technology which will be referred to herein as Tissue Resonance Analysis (TRA). This noninvasive technology provides information about the physical properties of body tissue and fluids. This TRA technology is capable of monitoring the functional status of tissues anywhere in the
10 body, including tissues and fluids within the brain. Its ability to also monitor intracranial tissues and fluids constitutes a key advantage over other ultrasonic technologies whose signals cannot readily penetrate across the skull. Furthermore, the stimulation parameters, beam focusing, and sensor gates can all be modified to generate important diagnostic information about the physiological status of virtually any fluid
15 space, tissue, or organ of interest.

TRA technology makes use of the fact that all soft tissues and fluid compartments exhibit their own characteristic resonant responses to arterial pressure pulses that radiate through the tissues of the body. When a target tissue is stimulated by specific
20 ultrasound signals, the nature of the reflected ultrasound energy waves that bounce back from the tissue depends on the resonant state of the tissue. The pulsatile pattern of resonance responses of a tissue to specific ultrasonic stimulation is then collected and interpreted to provide information about the physiological state of the tissue of interest.

The TRA technology described herein can deliver many different frequencies of ultrasound energy at different intensities. The beams can also be focused onto those
25 tissues or structural surfaces of interest. Customized ultrasound stimulation profiles can be developed that can characterize the response status of the target. This

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

information is then transformed into quantitative measurements of tissue volume, pressure, compliance, elasticity, or hydration state.

TRA technology offers a noninvasive option of monitoring tissues and fluids within the central nervous system, and is an extremely versatile diagnostic tool that can be

5 customized to provide quantitative information about the physiological status of essentially any soft tissues or fluid compartments of interest. This technology can be used for a wide variety of noninvasive diagnostic applications. The pathological conditions where this device could be used to aid in diagnosis and provide information to direct the most appropriate course of therapy, include but are not limited to the

10 following: (i) Traumatic and Organic Injury of the Nervous System (including but not limited to intracranial pressure, intracerebral pressure, regional perturbations, birth trauma, cerebral palsy, midline shift, space filling brain lesions, brain edema, intracellular and interstitial, severe headache, differential diagnosis, spinal cord pathologies, disc prolapse, and cord stenosis); (ii) Blood Vessel Characteristics

15 (including but not limited to migraine (excessive vasoconstriction of vasodilation), brain vessel tension (vasospasm following subarachnoid hemorrhage (e.g., as a predictor of stroke risk), brain vessel diameter, brain vessel capacitance, and intracranial aneurysm; (iii) Blood Flow Dynamics (including but not limited to linear blood flow, arterial volume blood velocity, venous blood flow velocity, brain death,

20 coronary blood flow, coronary artery disease, and cardiac output); and (iv) miscellaneous other applications (including but not limited to cardiac excitation-contraction coupling, arrhythmias, intraocular pressure, glaucoma, intramuscular pressure: compartment syndrome, 3D imaging, noninvasive angiography, ultrasonic pulsatile tomography.

25 In order to place TRA technology in proper context for the detailed discussion that follows, it is helpful to review the structure and function of the human brain.

The Human Brain

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

The brain is composed of the Cerebrum, Cerebellum, and Brain Stem. The brain is separated from the skull via dura mater. Dura mater is a thick and dense inelastic fibrous membrane which lines the interior of the skull. Its outer surface is rough and fibrillated, and adheres closely to the inner surface of the bones. The dura mater
5 extends into the cavity of the skull to support and protect the brain.

The Cerebrum, the part of the brain which is responsible for higher mental function, consists of two hemispheres separated by a longitudinal fissure, which, in a normal patient, is located at the mid-line of the skull. In this regard, the mid-line of the skull is a vertically extending plane equidistant between the left and right temporal areas of the
10 skull.

Structurally, the brain is symmetrical, with identical left and right side structures in each hemisphere. In this regard, each hemisphere includes a respective frontal lobe, parietal lobe, temporal lobe, and occipital lobe, the names of which correspond the bones of the skull lying superficial to them. Functionally, however, there are
15 significant differences between the right and left sides of the brain.

The hemispheres are connected by a large C-shaped bundle of fibers carrying impulses between them, the Corpus Callosum, and the Brain Stem. Almost at right angles to the longitudinal fissure, crossing the Cerebrum lateral and downward, is the Central Sulcus. Below the end of this Sulcus is the horizontal lateral fissure.

20 The Frontal Lobe lies above the lateral fissure in front of the Central Sulcus. Behind the Central Sulcus is the Parietal Lobe and behind that the Occipital Lobe, although there is no specific boundary between them laterally. Medially they are separated by the Parieto-Occipital Fissure. The Temporal Lobe is located below the lateral fissure and anterior to the Occipital Lobe.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

The Cerebrum has an outer layer of gray matter, composed primarily of nerve cells, called the Cortex. Below this layer lie large bundles of nerve call processes, or fibers, the white matter. Embedded deep within the white matter are the Basal Ganglia, or Corpus Striatum, a group of nuclei which serve to coordinate motor and sensory
5 impulses. The Cortex is occupied by association areas, which are devoted to integration of motor and sensory phenomena, advanced intellectual activities, such as abstract thinking, comprehension and execution of language, and memory storage and recall. Immediately anterior to the Central Sulcus lies the Precentral Gyrus, the center for voluntary motor movements. Immediately posterior is the somatic sensory area, or
10 Postcentral Gyrus, set aside for conscious perception of general sensory phenomena. Above and below the Calcarine Sulcus on the medial side of the Occipital Lobe are the Cortical areas for vision. Auditory phenomena are localized to the upper part of the Temporal Lobe, opposite the somatic sensory area. Smell, or olfactory sensation, are associated with the inferior surface of the Temporal Lobe, although the Olfactory Nerve
15 ends in the inferior portion of the Frontal Lobe.

The Cerebral hemispheres are hollow, each containing a lateral ventricle. The ventricles contain a vascular membrane, the Choroid Plexus, that secretes cerebrospinal fluid. Each lateral ventricle includes an anterior horn, a central part, a posterior horn, and an inferior horn. The anterior horn is anterior to the interventricular foramen. Its
20 roof and anterior border are formed by the corpus callosum, its vertical medial wall by the septum pellucidum. The floor is formed by the head of the caudate nucleus. The central part extends from the splenium of the corpus callosum; medially, by the posterior part of the septum pellucidum; and below, by parts of the caudate nucleus, thalamus, choroid plexus and fornix. The posterior horn extends into the occipital lobe.
25 Its roof is formed by fibers of the corpus callosum. The inferior (or temporal) horn traverses the temporal lobe. Its roof is formed by the white substance of the cerebral hemisphere. Along the medial border is the stria terminalis and the tail of the caudate nucleus. The amygdaloid nucleus bulges into the terminal part of the inferior horn. The floor and the medial wall are formed by the fimbria, the hippocampus and the collateral
30 eminence.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

The third ventricle is a narrow, vertical cleft between the two lateral ventricles. The lateral ventricles communicate with the third ventricle (which is the cavity of the Diencephalon), by way of interventricular Foramina. The Diencephalon, embedded in the inferior aspect of the Cerebrum, is situated on either side of the slit-like third
5 ventricle. A thin membrane (the Tela Choroidea) and attached Choroid Plexus roofs the third ventricle. The inferior portion of the Diencephalon forms the floor of the third ventricle and is named the Hypothalamus in relation to the Thalamus, the largest part of the Diencephalon, which lies above it. In a normal patient, the third ventricle is located at the midline of the skull, at approximately the height of the temporal areas.

10 Projecting from the Hypothalamus (which forms the floor of the third ventricle) on a slender stalk, or Infundibulum, is the Hypophysis. The Hypothalamus and Hypophysis are closely related and regulate many important body functions, such as temperature, water and fat metabolism, sleep, sexual activity and emotional control. The Thalamus receives nearly all sensory impulses from the peripheral nervous system and relays
15 them to the Cerebral Cortex.

The Mesencephalon (midbrain) is the smallest part of the Brain Stem, being about 2cm in length. Its narrow cavity, the Cerebral Aqueduct connects the third and fourth ventricles. In the midbrain, the narrow cerebral aqueduct connects the third and fourth ventricles. The Choroid Plexus, which roofs the third ventricle, produces
20 cerebrospinal fluid, which is a clear watery fluid that both supports the brain and provides its extracellular fluid.

The fourth ventricle is located between the Pons, Cerebellum and Medulla. It communicates with the Cerebral Aqueduct, the central canal of the spinal cord and the subarachnoid space which surrounds the central nervous system. The roof of the fourth
25 ventricle caudal to the Cerebellum, the Tela Choroidea, is thin like that of the third ventricle and has a Choroid Plexus. It is perforated by a small median aperture and two lateral apertures that allow cerebrospinal fluid to exit the ventricular system and bathe the brain and spinal cord.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

Cerebrospinal fluid is a watery, alkaline fluid, similar in constitution to blood plasma. It is elaborated by or through the Choroid Plexuses of the lateral, the third and the fourth ventricles of the brain. It occupies the intercommunicating ventricles and, being constantly formed, is drained from the ventricles by minute Foramina in the roof of the fourth ventricle. These are the median and lateral apertures of the fourth ventricle, the latter pair being located at the extremities of the lateral recesses of the ventricle. Small additions to the cerebrospinal fluid are made through the perivascular channels of the brain surface and by the Ependyma of the central canal of the spinal cord. The total volume of the fluid is from 130 to 150 cc. Emerging through the Foramina into the subarachnoid space, the cerebrospinal fluid bathes the surface of the brain and spinal cord, providing a fluid suspension and a valuable shock absorber around these organs of the nervous system. The fluid has a pressure of about 100 mm of water, which is intermediate between that of the peripheral arterial and venous sinus pressure.

Cerebrospinal fluid readily passes through the thinned out membrane of the arachnoidal granulations and the Endothelial lining of the Dural sinuses and joins the venous blood of the sinus. A smaller part of the fluid is returned to the vascular system by way of the lymphatics of the cranial nerves and via ependima of ventricles.

The Cerebral Peduncles are prominent fiber bundles connecting centers above and below the Mesencephalon (the mid-brain). Dorsally, two superior and two inferior Colliculi, collectively referred to as Corpora Quadrigemina, are found. These are relay centers in the optic and auditory systems, respectively.

Caudal to the Mesencephalon lie the Pons ventrally and the Cerebellum dorsally, with the fourth ventricle situated between them. The Pons consists superficially of large transverse fiber bundles which connect the two Cerebellar hemispheres. Deep within the Pons lie longitudinal fiber bundles, which carry impulses up and down the brain stem, and scattered nuclei.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

- The lowest part of the brain stem, below the Pons, is the Medulla Oblongata. It is continuous with the spinal cord just above the first cervical spinal nerve, but the boundary is indistinguishable. Structures contained in the Medulla extend into the spinal cord, and the Medulla transmits all fibers connecting brain and spinal cord.
- 5 Lying in the Medulla are centers regulating important functions such as the respiratory center, cardiac center, vasomotor center, and centers for swallowing, gastric secretion and sweating.
- In contrast to the Cerebrum, the Cerebellum is a solid mass of tissue. Like the Cerebrum, it is covered by a layer of gray matter, the Cortex, overlaying white matter
- 10 and the surface is thrown into a series of parallel folds, here called Folia. It has two hemispheres, a midline vermis and several nuclei internally. Three sets of Peduncles, lying superior, lateral and inferior to the fourth ventricle, connect the Cerebellum to the Mesencephalon, Pons and Medulla Oblongata. The Cerebellum is a coordination center for muscular activity, particularly walking. It is the only part of the central nervous
- 15 system that does not give rise to peripheral nerves.

Measurement of ICP

- Figure 1 shows a standard prior art device for invasively measuring intra cranial pressure (ICP). A hole is drilled in the skull of the patient as shown. A catheter is then inserted through the skull and directed in the lateral plane towards the external auditory
- 20 meatus and in the AP plane towards the inner canthus to a depth of approximately 7 cm below the scalp. The catheter is filled with saline, and is coupled to a pressure transducer, which, in turn, is coupled to a chart recorder. This procedure provides an accurate measurement of the ICP at the lateral ventricle of a patient, but has the disadvantage of being traumatic to the patient.
- 25 In accordance with the present invention, a non-invasive system is provided which accurately measures ICP, as well as a number of additional parameters and conditions. Figure 2(a) is a block diagram of a preferred apparatus 100 in accordance with the present invention for transmitting and receiving ultrasound waves, and generating Echo

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

Encephalogram (Echo EG), Electrocardiogram (ECG), and Echopulsogram (EPG) waveforms. The apparatus 100 includes an ultrasound probe 101, a computer 107, an Analog to Digital (A/D) converter 106, an ultrasound signal controller and processor 112, a gating circuit 104, and an Electrocardiograph 105 with corresponding electrodes 204. The apparatus also includes a suitable low-voltage power supply 109 to provide power to these circuits and a high-voltage power supply 108 to supply the Ultrasound Transmitter 113 which drives the probe 101. A display terminal 110 and printer 111 are also illustrated. The apparatus 100 may, for example, comprise the apparatus described in United States Patent No. 5,840,018, described above, and incorporated herein by reference.

The ultrasound probe 101 is held in contact with the skull of a patient. Preferably, the probe 101 is held in contact with the forehead of the patient for measurement of ICP at the third ventricle. Most preferably, the probe 101 is placed 2-6 cm above the bridge of the nose of a patient. The probe 101 serves as both a transmitter and receiver of ultrasound waves. The ECG probes 204 are secured to the patient in a conventional manner in order to generate a conventional ECG signal. If desired, a respiratory wave signal can also be generated by demodulating the EPG waveform, with the carrier signal providing a representation of the respiratory wave.

The apparatus 100 generates a pulse signal having a constant pulse width and constant power to produce an EPG and Echo EG waveform. However, the pulse width and power will be adjusted to determine a suitable constant power and wavelength for each patient. Preferably, the pulse width is initially varied from 100 ns to 1000 ns to determine the proper pulse width for monitoring a structure of interest in the brain for a particular patient. The power can vary from 50 mW/cm² to 300 mW/cm².

Figure 3 is a plot of an Echo EG signal received by the probe 101 in response to a transmitted pulse, and digitized and displayed, for example, on display screen 110 as a function of distance from the probe 101. In this regard, the distance ordinate is obtained by converting the time delay from transmission of the ultrasound pulse to

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

receipt of the reflected signals to the distance from the ultrasound probe to the point of reflection based upon a typical speed of propagation of an ultrasound signal through skull and brain tissue. The various portions of the reflected waveforms can be identified with various structures in the brain and skull which lie in a path perpendicular to the probe 101. For example, referring to Figure 3, the peaks identified as 401 in Figure 3 correspond to waves reflected from the front portion of the skull, the peaks identified as 402 in Figure 3 correspond to waves reflected from the rear portion of the skull, and the reflections 406 correspond to waves reflected from the interior soft tissue in the brain. Therefore, by estimating the distance from the probe to a site of interest in the brain (e.g., the third ventricle), it is possible to estimate which of the soft tissue reflections are reflections from the site of interest. A gating circuit, such as the gating circuit 104 described in United States Patent No. 5,840,018 (described above), can then be used to examine a small portion of the Echo EG reflected signal. In a preferred embodiment of the invention, the gating circuit gates a 0.3 to 1.3 μ s portion of the waveform. Preferably, the gating circuit gates a 0.3 to 1 μ s portion, and most preferably, a 0.5 to 0.7 μ s portion of the waveform (corresponding to approximately one pixel and a depth of resolution of 0.5 mm).

Figure 4 is a plot of an EPG waveform which is derived from a corresponding Echo EG signal (not shown) and an ECG waveform generated from the ECG electrodes. In this regard, EPG is defined as the integral of the Echo EG waveform across the gated portion of the Echo EG waveform:

$$EPG = \int \text{Echo EG}(t), \text{ wherein } t \text{ extends from } g1 \text{ to } g2, \text{ and wherein } g1 \text{ is the}$$

starting point of the gate and $g2$ is the endpoint of the gate. As set forth above, the width of the gate ($g2-g1$) is approximately 0.5 -0.7 μ s. The ECG waveform is used to identify the cardiac systole (i.e. contraction of the heart), and provides a reference point for interpreting the EPG waveform. Referring to Figure 4, a corresponding peak in the EPG waveform following a cardiac systole can be divided into a number of regions of interest. A first, initial portion 403 of the EPG peak, extends from the beginning of brain (e.g. cerebral) pulsatility (point "A") following the cardiac systole and exhibits a

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

rapid rise time, provides an indication of the tension of the vessel walls. The beginning of brain pulsatility (A) can be estimated as the minimum of the EPG waveform following the cardiac systole. The end of the first portion 403 is defined as the maximum df/dt of the EPG waveform. The first portion 403 corresponds to the time period in which blood flow from the preceding cardiac systole has reached the blood vessels at the site of interest, but has not yet caused the blood vessels to expand significantly. Therefore, the longer the duration in time of the first portion 403, the less tension there is in the blood vessels.

The next, second portion 404 of the EPG waveform, which extends from the end of the first portion to the maximum of $(-d^2f/dt^2)$, provides an indication of the elasticity of the vessel walls. In this regard, the greater the time from Max (df/dt) to Max $(-d^2f/dt^2)$, the greater the elasticity of the vessel walls. The next, third portion 405 of the EPG waveform, which extends from the end of the second portion 404 to the absolute maximum of $f(t)$ (point C), provides an indication of the elasticity of the brain tissue. In this regard, the greater the time to the peak in the waveform, the greater the elasticity of the brain tissue. Finally, a venous output notch (point "B"), which is characterized by a notch in the waveform between the peak and a subsequent cardiac systole, identifies a point in time at which the flow of blood through the brain tissue at the gated location is primarily exiting the brain tissue.

In accordance with one embodiment of the present invention, the EPG waveform is used to provide a quantitative indication of intra cranial pressure (ICP). In this regard, ICP is defined as follows:

For $\rho = \rho_1, \rho_2, \text{ or } \rho_3$

$$ICP_{\text{maximum}} = \rho(t_1/T) * [t_1/T] - \beta$$

$$ICP_{\text{minimum}} = \rho(t_2/T) * [t_2/T] - \beta$$

For $\rho = \rho_0$

$$ICP_{\text{maximum}} = \rho(t_1/T) * [t_1/T]$$

$$ICP_{\text{minimum}} = \rho(t_2/T) * [t_2/T]$$

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

wherein T is the time period between cardiac systoles, t_1 is the time from the beginning of brain (e.g. cerebral) pulsatility (point "A") to the peak (point "C") following the venous notch (point "B"), t_2 is the time from the beginning of brain pulsatility (point "A") to a first point following the peak ("C") which has the same amplitude as the venous notch (point "B"), β is a constant having a value of 9 mm H₂O, and $\rho(t/T)$, where t is t_1 or t_2 , is a function which is characteristic of the particular brain tissue being monitored.

Figure 5 is a plot of ρ for ρ_0 , ρ_1 , ρ_2 , or ρ_3 as a function of t/T . In this regard, ρ_0 is used as the value for ρ when the second resonance frequency of EPG waveform is less than 4 Hz, ρ_1 is used as the value for ρ when the second resonance frequency of EPG waveform is between 4 Hz and 16 Hz, ρ_2 is used as the value for ρ when the second resonance frequency of EPG waveform is between 16 Hz and 20 Hz, and ρ_3 is used as the value for ρ when the second resonance frequency of EPG waveform is greater than 20 Hz. Preferably, the second resonance frequency is identified by performing a discrete fourier transform (DFT) of the EPG signal across one cardiac systole. These plots of ρ can be used to calculate ICP for the third ventricle of the brain, the central cerebral vein, the suprasellar cistern, and lateral ventricle trigon. In addition, function $\rho(t/T)$ shown in Figure 5 can be used in to calculate the ICP in other regions of the brain, provided that an EPG waveform having the characteristics of Figure 4 (i.e., portions 403, 404, 405 and point B) can be identified. As an example, it has been found that the function $\rho(t/T)$ can not always be used to calculate ICP in the superior sagittal sinus or the inferior sagittal sinus.

In this regard, it should be apparent that the values for ρ could be calculated automatically by the computer 107 of Figure 2(a) using for example, a look-up table, and that the value of T could be readily determined by the computer 107 based upon the ECG signal plot. The value for t could be entered manually by a technician, for example, by "clicking" on the appropriate portion of the EPG waveform using a computer mouse, or automatically by the computer 107.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

Figure 2(b) shows a concave probe 101' which is preferably used as the probe 101 in the apparatus of Figure 2(a). The concave probe 101' focuses the transmitted ultrasound signal on an area of approximately 0.5×1.5 mm (0.75 mm^2). The probe 101' includes a concave transmitting/receiving surface 1011, a piezoelectric transducer 1013, and a dampening material 1012 disposed adjacent thereto. The diameter across the surface 1010 is 28 mm, and the surface 1010 has a circular concave shape which extends to a depth of 1.3 mm perpendicularly from an imaginary plane 1020 extending across the face of the surface 1010. Preferably, the piezoelectric transducer 1013 oscillates around a principal frequency of between 0.8 and 1.2 MHz, and most preferably around a principal self-frequency of about 1.0 MHz. The pulse width of ultrasound signal transmitted by the probe 101' can be varied between 100 ns to 1000 ns as described above. The trigger pulse repetition frequency is preferably at least about 3 KHz. The general nature of the transmitted waveform is illustrated in Figure 2b. In combination with the gating feature described above, the concave probe 101' allows the apparatus in accordance with the present invention to provide an analysis of a portion of the brain with an area of 0.75 mm^2 and a depth of 0.5 mm as illustrated in Figure 2a.

Figure 6(a) shows an Echo EG waveform for a patient generated with a concave probe 101'. The Echo EG waveform shows the waves reflected from the skull and brain of the patient in an area of 0.75 mm^2 extending perpendicularly from the probe 101' through the front skull and brain tissue to the back skull of the patient. The Echo EG signal has been gated at 97 mm (as indicated by the vertical line in Figure 6(a) at 97 mm), which corresponds to the location of the third ventricle of the patient. Therefore, the gated portion of the Echo EG signal corresponds to a portion of the brain of the patient at a depth of approximately 97 mm, which has an area of 0.75 mm^2 and a depth of approximately 0.1 mm. As indicated in the text box between the upper and lower graphs, the ICP for this patient, measured invasively using the device and method of Figure 1, was 2 mm Hg.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

Figure 6b shows the corresponding EPG waveform (generated by integrating the Echo EG waveform across the gate interval) and ECG waveform for the patient, plotted as a function of time. The waveform is shown for one cardiac cycle with $T = 597$ msec and $t = 147$ msec, and $t/T = 147/597 = 0.24$. Figure 6c shows a Discrete Fourier Transform of the EPG signal over the cardiac cycle. Referring to Figure 6c, it is apparent that only the first resonance frequency (at 2 Hz) is visible. As there is no second resonance frequency, the equation for $p = p_0$ is used (because the second resonance frequency is less than 4Hz). Applying the value $p = p_0 = 120$ from Figure 5 into the equation for ICP for $p = p_0$, we have $ICP = p(t/T) * [t/T] = 120 * 0.24 = 28.8$ mm H₂O or 2.11 mm Hg, which correlates well with the invasively measured ICP value of 2 mm Hg.

Figure 7a shows an Echo EG waveform for a patient with normal ICP which was generated with a concave probe 101'. The Echo EG waveform shows the waves reflected from the skull and brain of the patient in an area of 0.75 mm² extending perpendicularly from the probe 101' through the front skull and brain tissue to the back skull of the patient. The Echo EG signal has been gated at about 71 mm (as indicated by the vertical line in Figure 6(a) at about 71 mm), which corresponds to the location of the third ventricle of the patient. Therefore, the gated portion of the Echo EG signal corresponds to a portion of the brain of the patient at a depth of approximately 71 mm, which has an area of 0.75 mm² and a depth of approximately 0.1 mm. The ICP for this patient, measured invasively using the device and method of Figure 1, was between 10 and 12 mm Hg.

Figure 7b shows the corresponding EPG waveform (generated by integrating the Echo EG waveform across the gate interval) and ECG waveform for the patient, plotted as a function of time. The waveform is shown for one cardiac cycle with $T = 645$ msec and $t = 281$ msec, and $t/T = 281/645 = 0.435$. Figure 7c shows a Discrete Fourier Transform of the EPG signal over the cardiac cycle. Referring to Figure 6c, it is apparent that the second resonance frequency is at about 6 Hz (with the first resonance frequency at about 1.5 Hz). Therefore, as the second resonance frequency is between 4 and 16 Hz, the equation for $p = p_1$ is used. Applying the value $p = p_1 = 370$ from Figure

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

5 into the equation for ICP for $\rho = \rho_1$, we have $ICP = \rho(t/T) * [t/T] - 9 = 370 * 0.435 - 9 = 151.6 \text{ mm H}_2\text{O}$ or 11.14 mm Hg, which correlates well with the invasively measured ICP value of 10-12 mm Hg.

Figure 8a shows an Echo EG waveform (upper plot) for a patient with moderately high ICP which was generated with a concave probe 101'. The Echo EG waveform shows the waves reflected from the skull and brain of the patient in an area of 0.75 mm^2 extending perpendicularly from the probe 101' through the front skull and brain tissue to the back skull of the patient. The Echo EG signal has been gated at about 96 mm (as indicated by the vertical line in Figure 8(a) at about 96 mm), which corresponds to the location of the third ventricle of the patient. Therefore, the gated portion of the Echo EG signal corresponds to a portion of the brain of the patient at a depth of approximately 96 mm, which has an area of 0.75 mm^2 and a depth of approximately 0.1 mm. As indicated in the text box between the upper and lower graphs, the ICP for this patient, measured invasively using the device and method of Figure 1, was 21 mm Hg.

The lower plot of Figure 8(a) shows the corresponding EPG and ECG waveforms, along with a plot of the patient's respiratory wave. The respiratory wave can be obtained from the EPG waveform by plotting the successive point A's (or successive point C's) of Figure 4 or via conventional demodulation techniques. The respiratory wave provides an indication of the modulation of the EPG signal which is caused by the patient's respiration. In evaluating the EPG signal, it is important to take this modulation into consideration.

Figure 8b shows a magnified view of the EPG waveform of Figure 8(a) (generated by integrating the Echo EG waveform across the gate interval) and ECG waveform for the patient, plotted as a function of time. The waveform is shown for one cardiac cycle with $T = 635 \text{ msec}$ and $t = 443.5 \text{ msec}$, and $t/T = 443.5/635 = 0.7$. Figure 8c shows a Discrete Fourier Transform of the EPG signal over the cardiac cycle. Referring to Figure 8c, it is apparent that the second resonance frequency is at about 6 Hz (with the first resonance frequency at about 3 Hz). Therefore, as the second resonance frequency

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

is between 4 and 16 Hz, the equation for $\rho = \rho_1$ is used. Applying the value $\rho = \rho_0 = 425$ from Figure 5 into the equation for ICP for $\rho = \rho_1$, we have $ICP = \rho(t/T) * [t/T] = 425 * 0.7 - 9 = 237.5$ mm H₂O or 21.14 mm Hg. Once again, the non-invasively measured value correlates well with the invasively measured ICP value of 21 mm Hg.

- 5 Figure 9a shows an Echo EG waveform (upper plot) for a patient with high ICP which was generated with a concave probe 101', along with the corresponding EPG, ECG, and respiratory waveforms (lower plot) for the patient. The Echo EG waveform shows the waves reflected from the skull and brain of the patient in an area of 0.75 mm² extending
- 10 perpendicularly from the probe 101' through the front skull and brain tissue to the back skull of the patient. The Echo EG signal has been gated at 100 mm (as indicated by the vertical line in Figure 11(a) at 100 mm), which corresponds to the location of the third ventricle of the patient. Therefore, the gated portion of the Echo EG signal corresponds to a portion of the brain of the patient at a depth of approximately 100 mm, which has an area of 0.75 mm² and a depth of approximately 0.1 mm. As indicated in the text box
- 15 between the upper and lower graphs, the ICP for this patient, measured invasively using the device and method of Figure 1, was between 49 and 52 mm Hg.

Figure 9b shows a magnified view of the EPG waveform of Figure 9(a) and ECG waveform for the patient, plotted as a function of time. The waveform is shown for one cardiac cycle with $T = 942$ msec and $t = 820$ msec, and $t/T = 820/942 = 0.87$. Figure

20 9c shows a Discrete Fourier Transform of the EPG signal over the cardiac cycle. Referring to Figure 9c, it is apparent that the second resonance frequency is at about 28 Hz (with the first resonance frequency at about 1 Hz). Therefore, as the second resonance frequency is over 20 Hz, the equation for $\rho = \rho_3$ is used. Applying the value $\rho = \rho_3 = 780$ from Figure 5 into the equation for ICP for $\rho = \rho_3$, we have $ICP = \rho(t/T) * [t/T] = 780 * 0.87 - 9 = 669.6$ mm H₂O or 49.2 mm Hg, which again correlates well with the invasively measured ICP value of 49-52 mm Hg.

25

A qualitative measure of ICP can also be obtained through the use of the device of Figure 2(a) by analyzing a compressed EPG waveform. In this regard, a compressed

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

EPG waveform can be in the form of: A-waves, which are indicative of low ICP (under 8 mm Hg); B-waves, which are indicative of normal ICP (8-12 mm Hg); C-waves, which are indicative of relatively high ICP (18-30 mm Hg), and D-waves which are indicative of high ICP (over 50 mm Hg). A-waves are defined as compressed ICP waves which exhibit about one peak per minute, B-waves are defined as compressed EPG waves which exhibit about 6-10 peaks per minute, C-waves are defined as compressed EPG waves which are a combination of substantially flat waves, and waves exhibiting about 18 peaks per minute, and D waves are defined as compressed EPG waves which exhibit about 1 peak every 15-20 minutes.

10 Figures 6(d), 10, 11, 12, and 13 each shows a compressed EPG waveform (generated by integrating the Echo EG waveform across the gate interval) and a compressed ECG waveform.

In Figure 6d, which corresponds to the Echo EG waveform of Figure 6(a), the compressed EPG waveform is in the form of "A-waves" because it exhibits peaks about 15 once every minute, and is therefore indicative of an ICP under 8 mm Hg. As set forth above, the patient in Figure 6(a) had an invasively measured ICP of 2 mm Hg.

The compressed EPG waveforms of figures 10 and 11 which exhibit 10 peaks and 11 peaks every minute, respectively, are in the form of "B-waves", and are therefore indicative of an ICP between 10-12 mm Hg (normal value of ICP).

20 Figure 12 shows a compressed EPG waveform for a patient having an invasively measured ICP of 21 mm Hg. The compressed EPG waveform is a combination of flat waves and waves having about 16-20 peaks per minute, which is indicative of C waves and an ICP between 18 and 30 mm Hg. Figure 13 shows an alternative C-wave waveform, also indicative of ICP between 18 and 30 mm Hg, which is characterized by 25 higher frequency waves of about 20-30 peaks per minute.

As demonstrated in Figures 6-12 above, in accordance with the present invention, it is

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

possible to monitor, non-invasively, the pulsatility of specific areas of the brain. This is significant because, in any given patient, the pulsatility in one area of the brain may not be the same as the pulsatility in another area of the brain, because local damage of brain tissue, for example, the presence of tumors, blood clots, contusions and other anomalies.

Calibration of ICP Measurement

Figure 14(a) shows a preferred device 800 for calibrating the device 100 of Figure 2 for the measurement of ICP. The device 800 includes a constant volume pump 8 for transmitting a constant volume of a medium (such as air, water, oil, etc) through a chamber 900, which leads to chambers 910 and 920 respectively. Chambers 910 and 920 terminate in respective bladders 11 and 12 in neck collar 930. The bladders 11 and 12 are positioned on the interior side of the neck collar 930 so that they are adjacent the external jugular vein and the internal jugular vein when the neck collar is secured around the neck of a patient. A pressure display device 10 is also coupled to the chamber 900 for monitoring the pressure in the chambers 900, 910, 920.

The pump 801, chambers 900, 910, 920, and bladders 11, 12 are constructed in such a manner as to apply pressure to the jugular veins 501, 502 in constant increments as the pump 801 is operated. For example, the chambers 806-808 may be constructed of hollow tubes made of polyethylene plastic, the bladders 804-805 may be made of a substantially non-elastic nylon or polyethylene membrane, and the medium may be air. In general, the pump 801 and the display device 802 may be of any known type. However, the material chosen for the bladders 804-805 and the chambers 806-807 should be materials which will not cause hysteresis during operation.

In order to calibrate the apparatus 100 of Figure 2, ultrasound measurements are taken with the probe 101, gated on the third ventricle of the patient, to produce an EPG signal as described above. Preferably, a compressed EPG waveform is used which includes only the minimum and maximum EPG waveform values for each cardiac cycle.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

The constant volume pump is used to apply a constant volume of fluid or gas to the bladders 804 and 805, thereby increasing the pressure on the interior and exterior jugular veins at a constant rate. Preferably, the pump 801 increases the pressure in increments of 2 mm Hg per rotation of the pump actuator.

- 5 The pressure is increased until the baseline level (the average EPG amplitude corrected for the respiratory wave) of the Long-EPG signal falls. The pressure value just prior to the first fall in Long-EPG is then taken as an estimation of the pressure required to compress the skin in the neck without compressing the jugular vein, and will be referred to herein as the "crisis point". Figure 15 schematically illustrates the relationship
10 between pump iterations (at 2 mm Hg per iteration) and intra tissue pressure on the neck. In Figure 15, the crisis point is identified at 4 mm Hg.

- Then, the pressure is increased in to 19 mm Hg by applying $7 \frac{1}{2}$ pump iterations. The amplitude A1 of the EPG waveform is then noted. At this point, the general pressure (P) necessary to compress the jugular vein has been reached, with $P = 19 \text{ mm Hg} = \text{ITP} + \text{ICP}$, wherein $\text{ITP} = 4 \text{ mm Hg}$ (Figure 15). This corresponds to an ICP of 15 mm Hg.
15

- The pressure is then increased 2 mm Hg to 21 mm Hg and an amplitude A2 of the EPG waveform is noted. If the amplitude A2 is less than about 95 % of the amplitude A1, then no calibration of the device 100 is required. If the amplitude A2 is more than about 95 % of A1 (plots I and II of Figure 16), then pressure is increased another 2 mm
20 Hg and another amplitude A2 is noted. If the amplitude A2 is less than about 95 % of the amplitude A1, then $\text{ICP} = 15 + 2 \text{ mm Hg} = 17 \text{ mm Hg}$. If the amplitude A2 is more than about 95 % of A1, then pressure is increased in increments of 2 mm Hg until A2 is less than about 95% of A1, to obtain a value for ICP. The value for ICP obtained by the above method is then compared with the non-invasive ICP value obtained with the
25 device 100 of Figure 2, and the system is calibrated accordingly. In this regard, the difference between the ultrasound measurement and the neck collar measurement is assumed to be a constant $K = \text{ICP}(\text{ultrasound}) - \text{ICP}(\text{neck collar})$. Subsequent ultrasound measurements for the patient are then calculated as $\text{ICP} = \text{ICP} + K$.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

A second calibration method for use with the device of Figure 13 can be illustrated with reference to Figures 17-19. Figure 17 illustrates an Echo EG signal for a patient gated at 91 mm, and a corresponding EPG signal. As described above, the constant volume pump is used to apply a constant volume of fluid to the bladders 804 and 805, thereby increasing the pressure on the interior and exterior jugular veins at a constant rate until the baseline level (the average EPG amplitude corrected for the respiratory wave) of the Long-EPG signal falls. This "crisis point" value is taken as an estimation of the pressure required to compress the skin in the neck without compressing the jugular vein. In the patient of Figure 17, the crisis point is 6 mm Hg, as shown in Figure 18.

Minimum and maximum amplitudes ($A1_{min}$, $A1_{max}$) of the EPG waveform are then noted as illustrated in Figure 17. The pressure is then increased in increments of 2 mm Hg until the amplitudes of the EPG signal ($A2_{min}$, $A2_{max}$) are less than about 95% of $A1$. This is considered the point of jugular venous compression.

Figure 19 is a plot of the relationship between $A1/A2$ (Y-axis) and jugular venous pressure (X-axis). Plotted below the X-axis are the values for ICP for the patient of Figure 18, taking into account the crisis point at 6 mm Hg. Referring to Figure 17, $A1_{min}/A2_{min} = 12/4=3$, $A1_{max}/A2_{max} = 20/12 = 1.6$, and $A1_{avg}/A2_{avg} = ((20+12)/2)/((12+4)/2) = 16/8=2$. Plotting these values in Figure 19, we have $JVP_{max} = 26$, $JVP_{min} = 16$ and $JVP_{avg} = 19$, and $ICP_{max} = 20$, $ICP_{min} = 10$, and $ICP_{avg} = 13$. The system is then calibrated accordingly. In this regard, the difference between the ultrasound measurement and the neck collar measurement is assumed to be a constant $K = ICP(\text{ultrasound}) - ICP(\text{neck collar})$. Subsequent ultrasound measurements for the patient are then calculated as $ICP = ICP + K$.

In general, this procedure will require no more than a 50% occlusion of the jugular veins for 3 seconds to 15 seconds. Calibration is preferably repeated every 2 days for each patient.

In normal patients, each calibration may involve performing the procedure described above three or four times to obtain an average value for ICP. Most preferably, the

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

procedure is performed at least once during inspiration, at least one during expiration, and at least once during normal breathing to provide an average value.

The device 800 is also useful, in and of itself, as a diagnostic tool. For example, as described above, it can be used to measure ICP in a patient in cases in which frequent or
5 extended monitoring of ICP is not desired.

The device 800 can also be used to provide an indication of vascular patency. In this regard, the constant volume pump is used to increase the pressure on the interior and exterior jugular veins until the EPG signal changes to a plateau wave as shown in Figure 14(b). The time from the last incremental pressure increase from pump 802
10 until the onset of plateau waves (Ω) can then be used as an indication of venous or vascular patency, or of the available reserve intracranial space or compensatory capacity. In this regard, a short Ω time is indicative of low patency and/or less available reserve space (or compensatory capacity) within the skull, while a longer Ω is indicative of high patency and/or more available reserve space (or compensatory capacity).

15 Automation of ICP Measurement

In accordance with one embodiment of the present invention, the apparatus 1 and EPG, Echo EG, and ECG waveforms are generated and interpreted manually by a technician in the manner described above in order to monitor pulsatility in the brain, and to, for example, determine the ICP at particular brain regions. However, in accordance with
20 further embodiments of the invention, this procedure can be further automated as described below.

For example, in accordance with one embodiment of the invention, the apparatus is configured to allow a technician to select a broad gate range, for example 40-60 mm, and to gate the Echo EG waveform at multiple depths within that range to provide
25 multiple EPG waveforms. For example, for a gate range of 20 mm (e.g. between 40 and 60 mm), the apparatus could provide gates at intervals of 1 mm (totaling 20 gates), 2 mm (10 gates), or 4 mm (5 gates). The technician could then review the EPG

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

waveforms at each gate to determine which provides the optimal EPG waveform for a site of interest in the brain.

In accordance with a still further embodiment of the invention, a typical EPG waveform for a site of interest (for example, the third ventricle) could be stored on the computer 107. Each of the gated waveforms could then be compared to the stored waveform, and the gated waveform which most closely resembles the stored waveform could be identified to the technician.

The multiple gating feature could be implemented in a number of ways. For example, it could be implemented entirely in software using the single gating circuit 104 of Figure 1. In this embodiment, the Echo EG signal is gated only once during each transmitted ultrasound pulse, and the gated location is incremented (e.g. by 1, 2, or 4 mm) during each successive ultrasound pulse until an EPG waveform is generated for each gate within the gate range. Alternatively, a plurality of gating circuits 104 could be provided, allowing the Echo EG signal to be gated at plurality of depths in parallel to produce a plurality of EPG waveforms from a single transmitted ultrasound pulse. Moreover, these techniques are not mutually exclusive. For example, an apparatus could employ multiple gating circuits (for example 4), and also allow serial incrementing of gate locations, thereby providing the capability to gate at 20 locations with only 5 ultrasound pulses.

In accordance with another embodiment of the invention, the DFT or FFT techniques described above with regard to Figures 9 through 12 may be used to further automate the determination of ICP. In this regard, the computer 107 could be programmed to automatically perform of DFT or FFT on the EPG waveform, to automatically identify the dominant second resonant frequency, to automatically map the resonant frequency back onto the EPG signal, and to automatically select the appropriate characteristic plot representative of the relationship between t/T and p (e.g., plots I, II, or III of Figure 5), calculate p according to the selected characteristic plot, and the calculations of ICP

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

using the appropriate formula for ICP : for $p = p_1, p_2, \text{ or } p_3$, $ICP = \rho(t/T) * [t/T] - \beta$, and
For $p = p_0$, $ICP = \rho(t/T) * [t/T]$.

Measurement of Location and Width of Vessels and Ventricles In the Brain

In accordance with another embodiment of the present invention, the EPG signal is used
5 to determine the width and position of ventricles and blood vessels. In accordance with
this embodiment, the opposing walls of a ventricle or blood vessel are identified from
the EPG and Echo EG waveforms. Figures 20 through 23 illustrate a preferred method
for identifying the width and position of the third ventricle of a patient. Once the
position of the third ventricle is identified, the existence and extent of midline shift for a
10 patient can be calculated as a displacement of the third ventricle relative to the
centerline of the skull.

Figure 20 shows an Echo EG waveform for a patient in an upper plot, along with a
corresponding EPG waveform, ECG waveform and respiratory wave in a lower plot.
Referring to Figure 20, an ultrasound probe 101, or 101' is placed on the right temporal
15 area of the skull of a patient and an ultrasound pulse is transmitted from the ultrasound
probe into the skull of the patient in the manner described above. The reflected signal
from said ultrasound pulse is then received, and processed to generate the Echo EG
signal shown on the upper plot of Figure 20. A dominant portion of said echo
encephalogram signal corresponding to the third ventricle is then selected at a gate
20 depth of 69 mm, and the Echo EG signal is integrated across the gate to generate the
EPG signal displayed in the lower plot of Figure 20. At this point, the phase of the EPG
signal is noted. In this regard, an EPG signal is identified as a positive phase signal if
the maximum amplitude of the signal following a cardiac systole has a positive value,
and as a negative phase signal if the maximum amplitude of the signal following a
25 cardiac systole has a negative value.

If the echo pulsogram signal has a positive phase, then the selected portion of the echo
encephalogram is identified as corresponding the far wall of the vessel or ventricle
relative to the ultrasound probe. If the echo pulsogram signal has a negative phase, then

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

the selected portion of the echo encephalogram is identified as corresponding the near wall of the vessel or ventricle relative to the ultrasound probe.

As shown in Figure 20, following each cardiac systole, the amplitude of the EPG signal rises in a positive direction to point A (the beginning of venous pulsatility), then falls in a negative direction to point C (absolute maximum $f(t)$). Therefore, the EPG for the patient at a gate depth of 69 mm is a negative phase signal, and the position of the near wall of the third ventricle (relative to the probe) is estimated at 69 mm from the right temporal area of the patient as shown in Figure 24(a).

In order to locate the far wall of the third ventricle, the Echo EG signal is gated at a location farther from the ultrasound probe. Preferably, a physician or technician selects a depth which corresponds to a typical width of the third ventricle. The echo EG signal is then integrated across the gate to generate an EPG signal. If the EPG signal is a positive phase signal, then the gate of the echo EG is identified as corresponding to the far wall of the third ventricle. If the EPG signal is a negative phase signal, then successive gates of the Echo EG are selected, which correspond to locations in the brain which are successively farther from the ultrasound probe, until a positive phase signal is identified. Referring to Figure 22, the echo EG signal (upper plot) is gated at a depth of 72 mm, and is integrated across the gate to obtain an EPG signal (lower plot).

Following each cardiac systole, the amplitude of the EPG signal of Figure 22 falls in a negative direction to point A (the beginning of venous pulsatility), and then rises in a positive direction to point C (absolute maximum $f(t)$). Therefore, the EPG for the patient at a gate depth of 72 mm is a positive phase signal, and the position of the far wall of the third ventricle (relative to the probe) is estimated at 72 mm from the right temporal area of the patient, as shown in Figure 24(a). The width of the third ventricle can then be estimated as $72\text{mm} - 69\text{mm} = 3\text{mm}$ based upon ultrasound signals generated from the right temporal area.

In order to evaluate the presence and extent of midline shift, and in order to provide increase confidence in the accuracy of the measurement, the procedure set forth above is

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

repeated from the left temporal area of the patient. Figure 21 shows the Echo EG and EPG, ECG, and respiratory waveforms for the patient of Figure 20, with the ultrasound probe 101, or 101' placed on the left temporal area of the skull of a patient, and the Echo EG waveform gated at 68 mm. Referring to the lower plot of Figure 21,

5 following each cardiac systole, amplitude of the EPG signal rises in a positive direction to point A (the beginning of brain (arterial, venous, ventricular, cisternal) pulsatility), then falls in a negative direction to point C (absolute maximum $f(t)$). Therefore, the EPG for the patient at a gate depth of 68 mm is a negative phase signal, and the position of the near wall of the third ventricle (relative to the left temporal area) is estimated at

10 68 mm from the left temporal area of the patient, as shown in Figure 24(b).

Figure 22 shows the Echo EG and EPG, ECG, and respiratory waveforms for the patient of Figure 20, with the ultrasound probe 101, or 101' placed on the left temporal area of the skull of a patient, and the Echo EG waveform gated at 72 mm. Referring to the lower plot of Figure 22, following each cardiac systole, amplitude of the EPG signal

15 falls in a negative direction to point A (the beginning of venous pulsatility), then rises in a positive direction to point C (absolute maximum $f(t)$). Therefore, the EPG for the patient at a gate depth of 72 mm (from the left temporal area) is a positive phase signal, and the position of the far wall of the third ventricle (relative to the left temporal area) is estimated at 72 mm from the left temporal area of the patient, as shown in Figure 24(b).

20 The width of the third ventricle can then be estimated as $72 \text{ mm} - 68 \text{ mm} = 4 \text{ mm}$ based upon ultrasound signals generated from the left temporal area.

The presence, and extent, of midline shift can be determined from the above data as follows. Referring to Figure 23(c), based upon the assumption that the third ventricle is substantially symmetrical, if the third ventricle is located exactly at the midline (M), the

25 distance from a probe on the left side temporal area to the nearest wall of the third ventricle (i.e., the left side ventricle wall) should be equal to the distance from a probe on the right side temporal area to the nearest wall of the third ventricle (i.e., the right side ventricle wall). For the patient of Figures 20-24, the distance from a probe on the left side temporal area to the nearest wall of the third ventricle is 69 mm (Figure 24(a))

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

and the distance from a probe on the right side temporal area to the nearest wall of the third ventricle is 68 mm (Figure 24(b)). Therefore, based upon this measurement, the shift of midline for the patient from the right side to the left side is $69-68/2 = 0.5$ mm, which is well within the normal limit of ± 2 mm.

- 5 In order to provide increased confidence in the calculated value, the midline shift can additionally be based upon the measured distance to the farthest wall from the left and right side temporal areas. In this regard, the distance from a probe on the left side temporal area to the farthest wall of the third ventricle (i.e., the right side ventricle wall) should be equal to the distance from a probe on the right side temporal area to the
- 10 farthest wall of the third ventricle (i.e., the left side ventricle wall) if the third ventricle is centered on the midline. For the patient of Figures 20-24, the distance from a probe on the left side temporal area to the farthest wall of the third ventricle is 72 mm (Figure 24(a)) and the distance from a probe on the right side temporal area to the farthest wall of the third ventricle is 72 mm (Figure 24(b)). Therefore, based upon this measurement,
- 15 the shift of midline for the patient from the right side to the left side is $72-72/2 = 0.0$ mm, which is again within the normal limit of ± 2 mm.

- It should be noted that while the method in accordance with the present invention for identifying the presence and extent of midline shift preferably includes locating the position of each lateral wall of the third ventricle (as described above), it is also possible
- 20 to identify the presence and extent of midline shift by, for example, simply locating the nearest third ventricle wall to an ultrasound probe placed on one temporal area of the skull and then locating the nearest third ventricle wall to an ultrasound probe placed on the opposing temporal area.

- The TRA technology of the present invention may also be used for the diagnosis and
- 25 monitoring of other conditions and characteristics. For example, the present invention can be utilized to diagnose traumatic or organic injury to the nervous system such as lateral ventricle shift, fourth ventricle shift, shift of different vessels, brain edema, birth trauma, spinal cord diseases, intramuscular pressure, and severe headache; to monitor

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

blood vessel tension, blood vessel capacitance, linear blood flow velocity, arterial
volume blood flow velocity (arterial and venous), coronary blood flow, cardiac output,
cardiac excitation-contraction coupling, and intraocular pressure; pupiledema, water
content of different tissues and to diagnose intracranial vessels aneurysms, and brain
5 death.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

What is claimed is:

1. A method for monitoring intra cranial pressure at a selected site in a brain of a human patient, comprising the steps of :
 - placing an ultrasound probe on a forehead of a patient;
 - transmitting an ultrasound pulse from the ultrasound probe into the forehead of the patient;
 - receiving a reflected signal from said ultrasound pulse;
 - processing said reflected signal to generate a digital echo encephalogram signal;
 - selecting a portion of said echo encephalogram signal;
 - integrating the echo encephalogram signal over the selected portion to generate an echo pulsogram signal
 - calculating the intra cranial pressure from said echo pulsogram signal in accordance with the formula:

$$\text{intra cranial pressure} = \rho(t/T) * [t/T] - \beta$$
 wherein T is the time period between cardiac systoles, t is the time from the beginning of brain pulsatility to the peak following a venous notch (point "B"), β is a constant having a value of 9 mm H₂O, and $\rho(t/T)$ is a variable function greater than 0 and less than 1, which is characteristic of brain tissue at a site in the brain of the patient corresponding to the selected portion of the echo encephalogram.
2. The method of claim 1, wherein $\rho(t/T)$ is a substantially quadratic function, having a value of about 373 at $t/T = 0.3$, a value of between 373 and 450 at $t/T > 0.3$ and < 1 , and a value of less than 373 at $t/T < 0.2$.
3. The method of claim 2, wherein $\rho(t/T)$ has a value of about 325 at $t/T = 0.1$, a value of between about 350 and 375 at $t/T = 0.2$, and a value of less than 300 at $t/T < 0.05$.
4. The method of claim 1, wherein said calculating step further comprises calculating a second resonant frequency of the echopulsogram across a cardiac systole, and identifying the peak following the venous notch based upon said second resonant frequency.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

5. The method of claim 4, wherein said calculating step further comprises calculating the second resonant frequency by performing a discrete fourier transform of the echo pulsogram across the cardiac systole. Most preferably, the frequency spectral analysis is a discrete fourier transform.

6. A method for monitoring intra cranial pressure at a selected site in a brain of a human patient, comprising the steps of:

placing an ultrasound probe on a forehead of a patient;

transmitting an ultrasound pulse from the ultrasound probe into the forehead of the patient;

receiving a reflected signal from said ultrasound pulse;

processing said reflected signal to generate a digital echo encephalogram signal;

selecting a portion of said echo encephalograph signal;

integrating the echo encephalogram signal over the selected portion to generate an echo pulsograph signal;

calculating a second resonant frequency (F) of the echopulsogram across a cardiac systole;

calculating the intra cranial pressure from said echo pulsogram signal in accordance with the formula:

$$\text{intra cranial pressure} = \rho(t/T)^* [t/T] - \beta, \text{ for } F \geq 4 \text{ Hz};$$

wherein T is the time period between cardiac systoles, t is the time from the beginning of brain pulsatility to the peak following a venous notch (point "B"), β is a constant having a value of 9 mm H₂O, and $\rho(t/T)$ is a variable function greater than 0 and less than 1, which is characteristic of brain tissue at a site in the brain of the patient corresponding to the selected portion of the echo encephalogram.

7. The method of claim 6, wherein, for $F < 4$ Hz, $ICP = \rho(t/T)^* [t/T]$, and $\rho(t/T)$ is a substantially quadratic function, having a value of about 150 at $t/T = > 0.6$, a value of between 100 and 150 at $t/T > 0.1$ and < 0.6 , and a value of less than 100 at $t/T < 0.1$.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

8. The method of claim 6, wherein, for $F > \text{greater than } 20 \text{ Hz}$, $\rho(t/T)$ is a substantially linear function for t/T greater than about 0.5, having a value of about 275 at $t/T = 0.5$ and a value of about 675 at $t/T = 0.7$.
9. The method of claim 6, wherein, for $F > 4 \text{ Hz}$ and $F < 20 \text{ Hz}$, $\rho(t/T)$ is a substantially quadratic function, having a value of about 373 at $t/T = 0.3$, a value of between 373 and 450 at $t/T > 0.3$ and < 1 , and a value of less than 373 at $t/T < 0.2$;
10. The method of claim 6, wherein,
 - for $F > 4 \text{ Hz}$ and $F < 20 \text{ Hz}$, $\rho(t/T)$ is a substantially quadratic function, having a value of about 373 at $t/T = 0.3$, a value of between 373 and 450 at $t/T > 0.3$ and < 1 , and a value of less than 373 at $t/T < 0.2$;
 - for $F < 4 \text{ Hz}$, $\text{ICP} = \rho(t/T) * [t/T]$, and $\rho(t/T)$ is a substantially quadratic function, having a value of about 150 at $t/T = > 0.6$, a value of between 100 and 150 at $t/T > 0.1$ and < 0.6 , and a value of less than 100 at $t/T < 0.1$; and
 - for $F > \text{greater than } 20 \text{ Hz}$, $\rho(t/T)$ is a substantially linear function for t/T greater than about 0.5, having a value of about 275 at $t/T = 0.5$ and a value of about 675 at $t/T = 0.7$.
11. The method of claim 9, wherein, for $F > 4 \text{ Hz}$ and $F < 20 \text{ Hz}$, $\rho(t/T)$ has a value of about 325 at $t/T = 0.1$, a value of between about 350 and 375 at $t/T = 0.2$, and a value of less than 300 at $t/T < 0.05$.
12. The method of claim 10, wherein, for $F > 4 \text{ Hz}$ and $F < 20 \text{ Hz}$, $\rho(t/T)$ has a value of about 325 at $t/T = 0.1$, a value of between about 350 and 375 at $t/T = 0.2$, and a value of less than 300 at $t/T < 0.05$.
13. The method of claim 6, wherein said calculating step further comprises identifying the peak following the venous notch based upon said second resonant frequency.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

14. The method of claim 6, wherein said second resonant frequency is calculated by performing a discrete fourier transform of the echo pulsogram across the cardiac systole.
15. The method of claim 1, wherein the site in the brain of the patient is selected from the group consisting of a third ventricle, the central cerebral vein, lateral ventricle trigon, and suprasellar cistern.
16. The method of claim 2, wherein the site in the brain of the patient is selected from the group consisting of a third ventricle, the central cerebral vein, lateral ventricle trigon, and suprasellar cistern.
17. The method of claim 3, wherein the site in the brain of the patient is selected from the group consisting of a third ventricle, the central cerebral vein, lateral ventricle trigon, and suprasellar cistern.
18. The method of claim 6, wherein the site in the brain of the patient is selected from the group consisting of a third ventricle, the central cerebral vein, lateral ventricle trigon, and suprasellar cistern.
19. The method of claim 7, wherein the site in the brain of the patient is selected from the group consisting of a third ventricle, the central cerebral vein, lateral ventricle trigon, and suprasellar cistern.
20. The method of claim 8, wherein the site in the brain of the patient is selected from the group consisting of a third ventricle, the central cerebral vein, lateral ventricle trigon, and suprasellar cistern.
21. The method of claim 9, wherein the site in the brain of the patient is selected from the group consisting of a third ventricle, the central cerebral vein, lateral ventricle trigon, and suprasellar cistern.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

22. The method of claim 1, wherein the probe has a concave transmitting and receiving surface.

23. A method for monitoring pulsatility at a selected site in a brain of a human patient, comprising the steps of

placing an ultrasound probe on a skull of a patient, the ultrasound probe having a concave transmitting and receiving surface;

transmitting an ultrasound pulse from the ultrasound probe into the skull of the patient;

receiving a reflected signal from said ultrasound pulse;

processing said reflected signal to generate an echo encephalogram signal;

selecting a portion of said echo encephalogram signal;

integrating the echo encephalogram signal over the selected portion to generate an echo pulsogram signal, said echo pulsogram signal providing an indication of the pulsatility of a portion of the brain of the human patient corresponding to the selected portion of the echo encephalogram signal.

24. The method according to claim 23, further comprising the step of

calculating intra cranial pressure at said portion of the brain as a function of the echo pulsogram signal.

25. The method according to claim 23, further comprising the step of

identifying the presence or absence of midline shift in the brain of the human patient as a function of the echo pulsogram signal.

26. The method according to claim 23, further comprising the step of

identifying the presence or absence of a shift of a lateral ventricle as a function of the echo pulsogram signal.

27. The method according to claim 23, further comprising the step of

identifying the presence or absence of a shift of a selected brain vessel as a function of the echo pulsogram signal.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

28. The method according to claim 23, further comprising the step of identifying the presence or absence of a shift of the fourth ventricle as a function of the echo pulsogram signal.

29. The method according to claim 23, further comprising the step of monitoring blood vessel tension at said portion of the brain as a function of the echo pulsogram signal.

30. The method according to claim 23, further comprising the step of monitoring blood vessel capacitance at said portion of the brain as a function of the echo pulsogram signal.

31. The method according to claim 23, further comprising the step of monitoring linear blood flow velocity at said portion of the brain as a function of the echo pulsogram signal.

32. A method for identifying the presence or absence of midline shift in a brain of a human patient, comprising the steps of
placing an ultrasound probe on a temporal area of a patient;
transmitting an ultrasound pulse from the ultrasound probe into the temporal area of the patient;
receiving a reflected signal from said ultrasound pulse;
processing said reflected signal to generate a digital echo encephalogram signal;
selecting a dominant portion of said echo encephalogram signal corresponding to a third ventricle of the patient;
integrating the echo encephalogram signal over the selected portion to generate an echo pulsogram signal;

placing an ultrasound probe on an opposite temporal area of a patient;
transmitting an ultrasound pulse from the ultrasound probe into the opposite temporal area of the patient;
receiving a reflected signal from said ultrasound pulse;
processing said reflected signal to generate a digital echo encephalogram signal;

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

selecting a dominant portion of said echo encephalogram signal corresponding to the third ventricle of the patient;
integrating the echo encephalogram signal over the selected portion to generate an opposing echo pulsogram signal,
identifying the presence or absence of midline shift in the brain of the human patient as a function of the echo pulsogram signal and the opposing echo pulsogram signal.

33. A method for identifying a location of a ventricle or vessel in a brain, comprising the steps of

(a) placing an ultrasound probe on an appropriate portion of a skull of a patient;
(b) transmitting an ultrasound pulse from the ultrasound probe into the skull of the patient;

(c) receiving a reflected signal from said ultrasound pulse;

(d) processing said reflected signal to generate a digital echo encephalogram signal;

(e) selecting an initial portion of said echo encephalogram signal corresponding to the vessel or ventricle of interest;

(f) integrating the echo encephalogram signal over the initial portion to generate an echo pulsogram signal,

(g) identifying the echopulsogram signal as one of a positive phase signal and a negative phase signal; and

(1) if the echo pulsogram signal is a positive phase signal, identifying the initial portion of the echo encephalogram as corresponding an outer wall of the vessel or ventricle relative to the ultrasound probe;

(2) if the echo pulsogram signal is a negative phase signal, identifying the initial portion of the echo encephalogram as corresponding a near wall of the vessel or ventricle relative to the ultrasound probe;

(h) if a positive phase signal was identified in step(g),

(1) selecting a second portion of the echoencephalogram signal which corresponds to a location in the brain which is closer to the ultrasound probe than the portion selected in step (e),

(2) integrating the echo encephalogram signal over the selected second portion to generate an echo pulsogram signal.

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

(3) if the echo pulsogram signal is a negative phase signal, identifying the second portion of the echoencephalogram is identified as corresponding to a near wall of the vessel or ventricle.

(4) if the echo pulsogram signal is a positive phase signal, then repeating steps h(1) through (3) by selecting successive second portions of the encephalogram which correspond to locations in the brain which are successively closer to the ultrasound probe, until a negative phase signal is identified.

(i) if a negative phase signal was identified in step(g),

(1) selecting a second portion of the echoencephalogram signal which corresponds to a location in the brain which is farther from the ultrasound probe than the portion selected in step (e),

(2) integrating the echo encephalogram signal over the selected second portion to generate an echo pulsogram signal.

(3) if the echo pulsogram signal is a positive phase signal, identifying the second portion of the echoencephalogram is identified as corresponding to a far wall of the vessel or ventricle.

(4) if the echo pulsogram signal is a negative phase signal, then repeating steps (i)(1) through (i)(3) by selecting successive second portions of the encephalogram which correspond to locations in the brain which are successively closer to the ultrasound probe, until a negative phase signal is identified.

34. The method of claim 33, further comprising the step of
 identifying as a first distance, based upon the echo encephalogram, a distance from the ultrasound probe to the initial portion,
 identifying as a second distance, based upon the echo encephalogram, a distance from the ultrasound probe to the second portion;
 subtracting the second distance from the first distance to determine a width of the vessel or ventricle of interest.

35. A method for diagnosing the presence or absence of midline shift in a brain of a human patient, comprising the steps of:

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

- (a) placing an ultrasound probe on a temporal area of a first side of the skull of a patient;
- (b) transmitting an ultrasound pulse from the ultrasound probe into the first side temporal area of the patient;
- (c) receiving a reflected signal from said ultrasound pulse;
- (d) processing said reflected signal to generate a digital echo encephalogram signal;
- (e) selecting a first-side dominant portion of said echo encephalogram signal corresponding to a third ventricle of the patient;
- (f) integrating the echo encephalogram signal over the selected portion to generate a first-side echo pulsogram signal;
- (g) identifying a phase of the first-side echo pulsogram signal as one of a positive phase and a negative phase;
- (h) identifying as a first distance, based upon the echo encephalogram, a distance from the ultrasound probe to the first side dominant portion;
- (i) placing an ultrasound probe on a temporal area of a second side of the skull of a patient;
- (j) transmitting an ultrasound pulse from the ultrasound probe into the second side temporal area of the patient;
- (k) receiving a reflected signal from said ultrasound pulse;
- (l) processing said reflected signal to generate a digital echo encephalogram signal;
- (m) selecting a second-side dominant portion of said echo encephalogram signal corresponding to a third ventricle of the patient;
- (n) integrating the echo encephalogram signal over the selected portion to generate a second-side echo pulsogram signal;
- (o) identifying a phase of the second-side echo pulsogram signal as one of a positive phase and a negative phase;
- (p) if the phase of the second-side echopulsogram is the same as the phase of the first-side echo pulsogram, identifying as a second distance, based upon the echo encephalogram, a distance from the ultrasound probe to the second side dominant portion;
- (q) if the phase of the second-side echopulsogram is not the same as the phase of the first-side echo pulsogram, repeating steps (m) through (p) until a second-side

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

dominant portion of the echo encephalogram is identified which has a corresponding second-side echo pulsogram with the same phase as the first side echo pulsogram.

(r) diagnosing a presence or absence of midline shift based upon a comparison of the first distance and the second distance.

36. The method of claim 35, further comprising the step of calculating a value for midline shift as $M = (\text{first distance} - \text{second distance}) \div 2$

37. The method of claim 35, wherein step (r) further comprises diagnosing a presence of midline shift if a difference between the first distance and the second distance exceeds 2 mm.

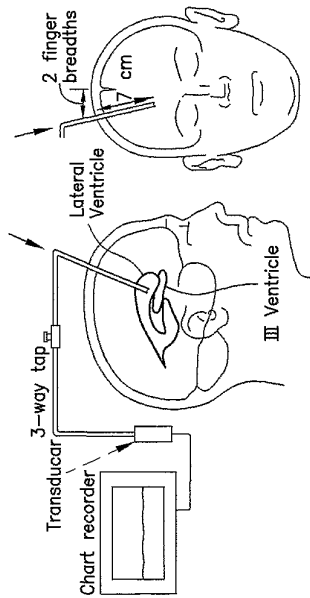
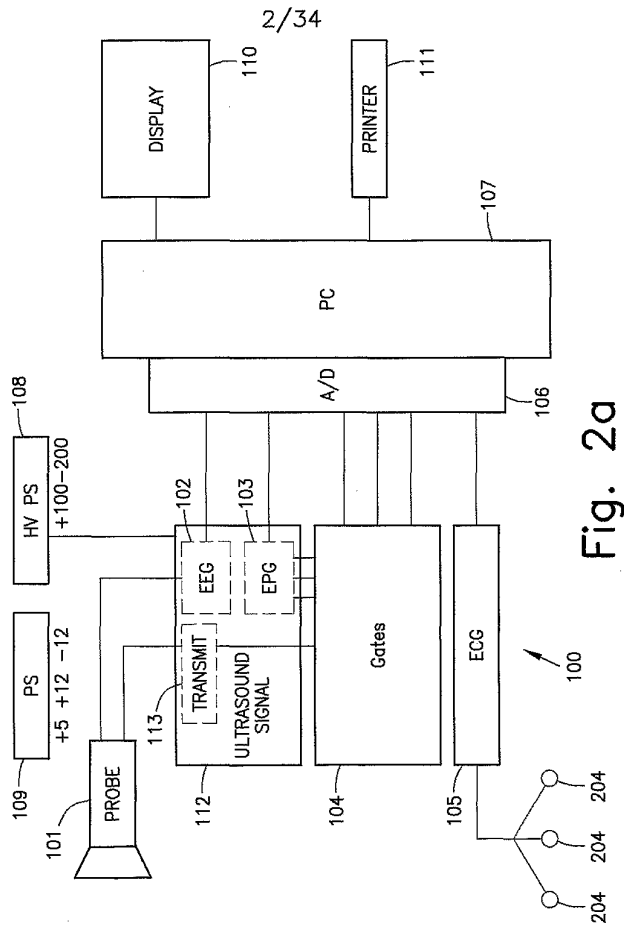


Fig. 1
Prior Art

WO 01/89358

PCT/IB01/00955



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

3/34

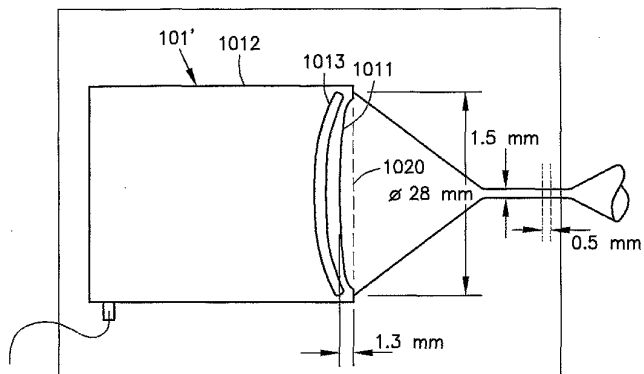


Fig. 2b

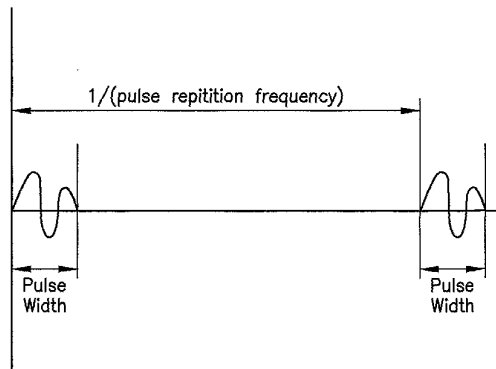


Fig. 2c

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

4/34

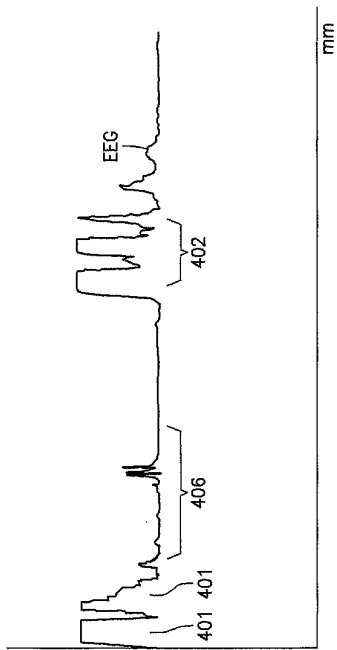


Fig. 3

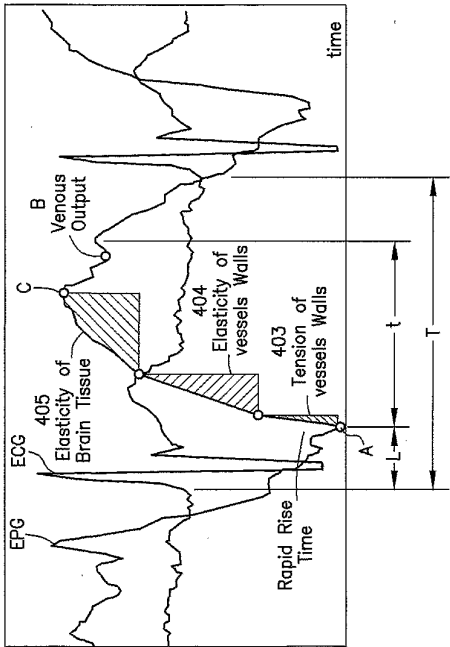
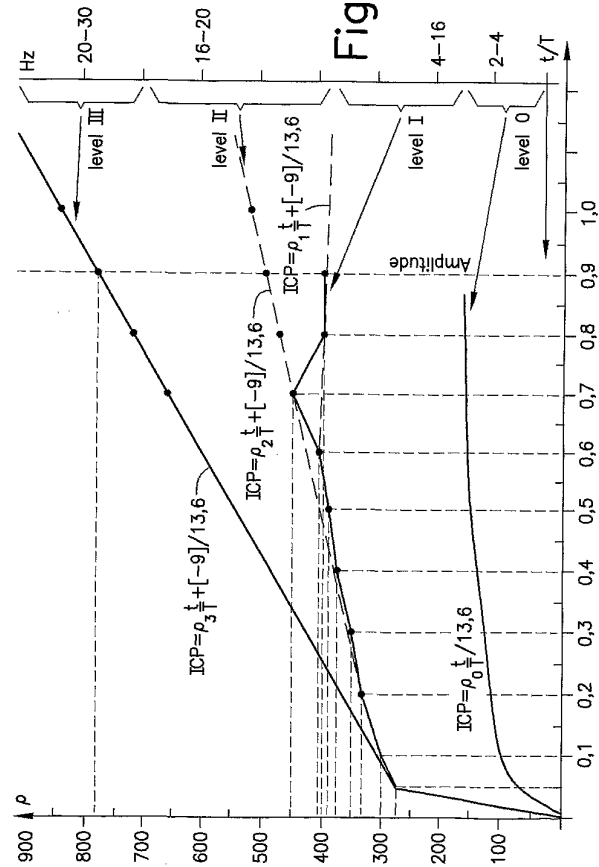


Fig. 4

Fig. 5



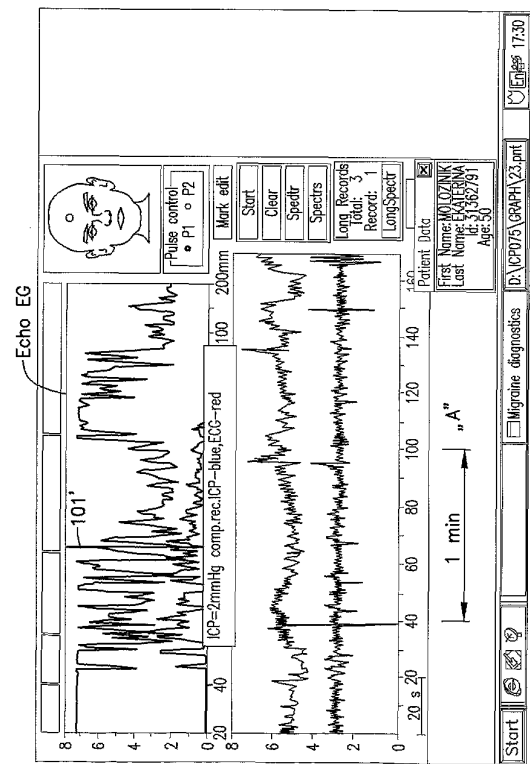


Fig. 6a

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

8/34

t = 147 msec.
T = 594 msec.
t/T = 0,24

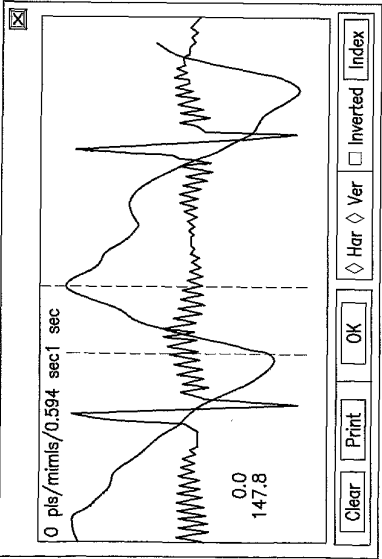


Fig. 6b

t = 147 msec.
T = 594 msec.
t/T = 0,24

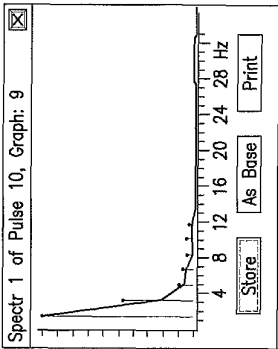


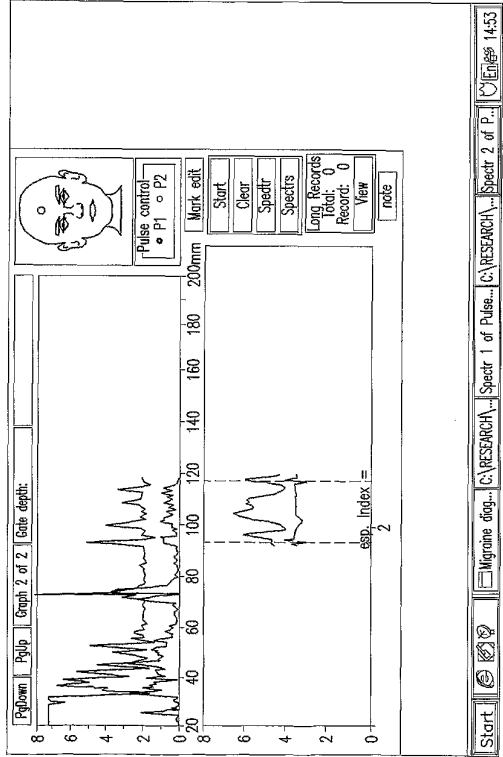
Fig. 6c

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

10/34

t = 281
T = 645
ICP = 370 $\frac{281}{645}$ [+9]
= [370 0.435] + [-9]
= [160.6] + [-9]
= 151.6 mm H₂O
= 151.6 : 13.6 =
= 11.14 mmHg
= 11 mm Hg
Normal ICP
10-12 mm Hg



II Resonance (Normal Venous output)
level 1
I Resonance

t = 281
T = 645 281 [+9]
ICP ≈ 370 645
= [370 0.435] + [-9]
= [160.6] + [-9]
= 151.6 mm H₂O
= 151.6 : 13.6 =
= 11.14 mmHg
= 11 mm Hg
Normal ICP
10-12 mm Hg

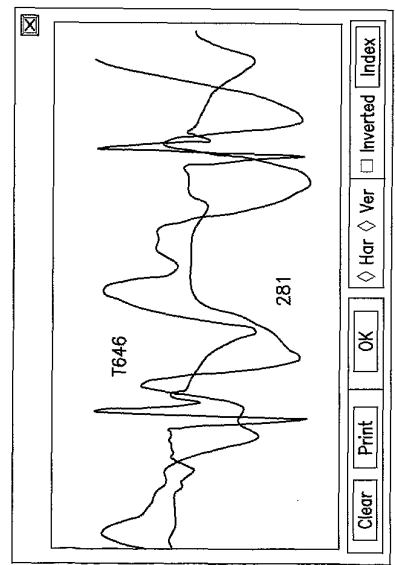


Fig. 7b

----- II Resonance (Normal Venous output)
----- level 1
----- I Resonance

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

12/34

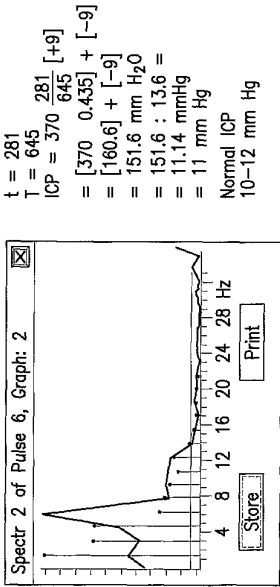


Fig. 7c

II Resonance (Normal Venous output)
level 1
I Resonance

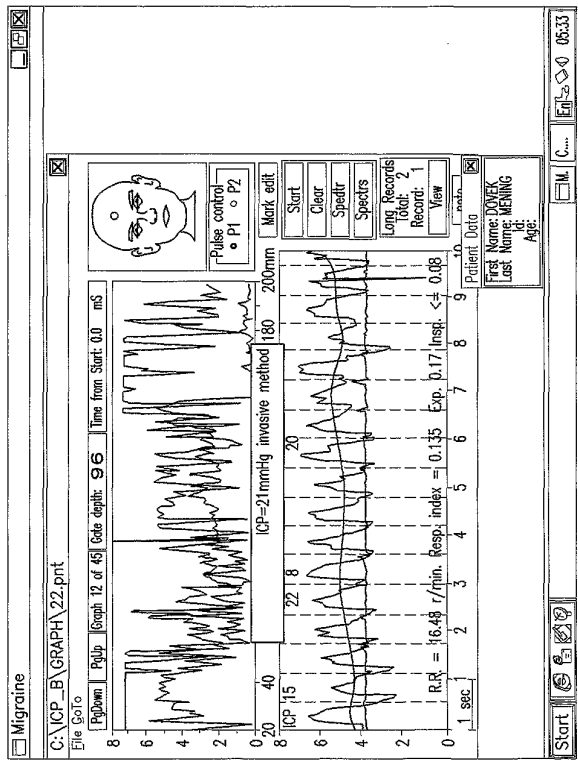


Fig. 8a

14/34

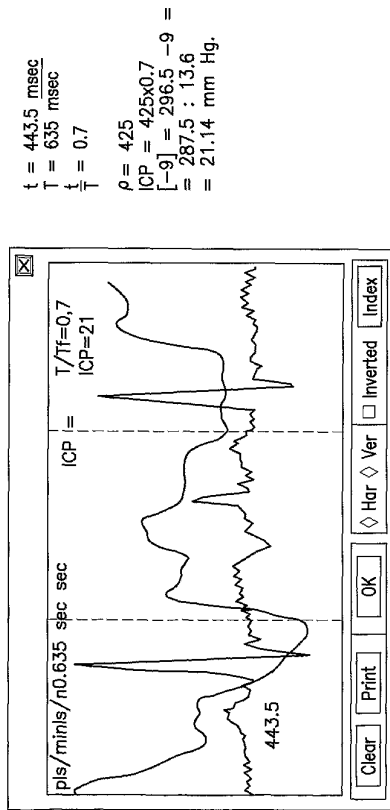


Fig. 8b

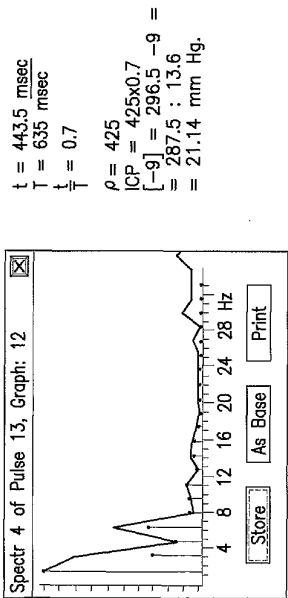


Fig. 8c

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

16/34

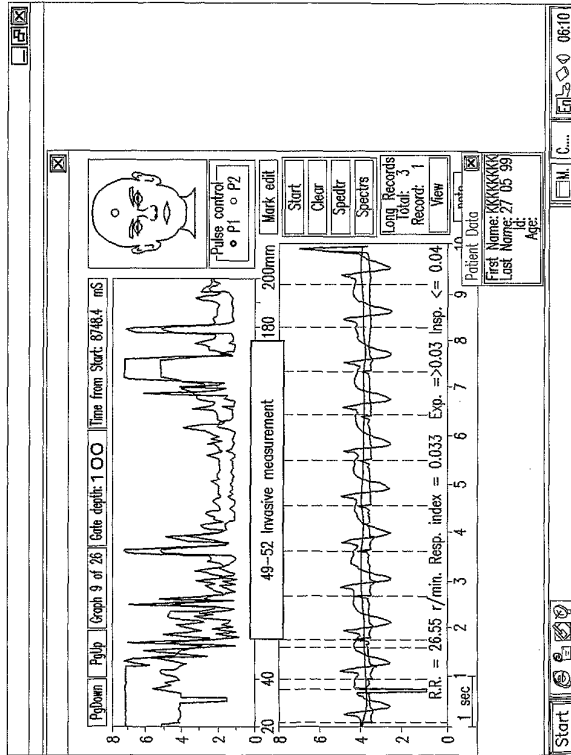


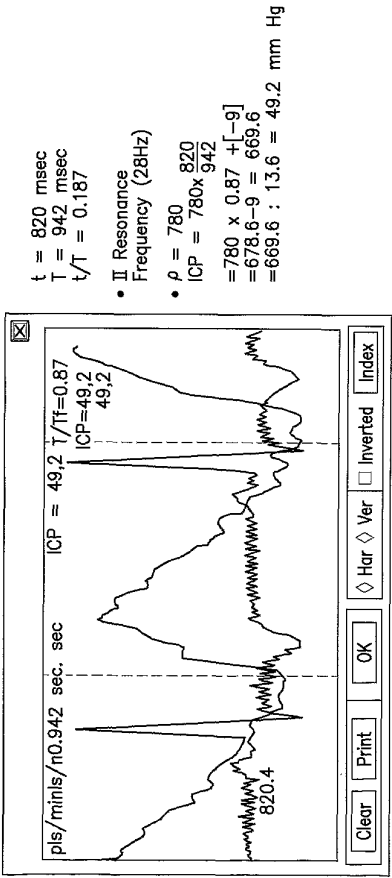
Fig. 9a

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

17/34



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Fig. 9b

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

18/34

$t = 820 \text{ msec}$
 $T = 942 \text{ msec}$
 $t/T = 0.187$

- II. Resonance
Frequency (28Hz)
- $\rho = 780 \times \frac{820}{942}$
 $[CP = 780 \times \frac{820}{942}]$
 $= 780 \times 0.87 + [-9]$
 $= 678.6 - 9 = 669.6$
 $= 669.6 : 13.6 = 49.2 \text{ mm Hg}$

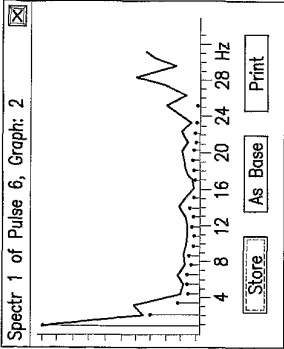


Fig. 9c

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

19/34

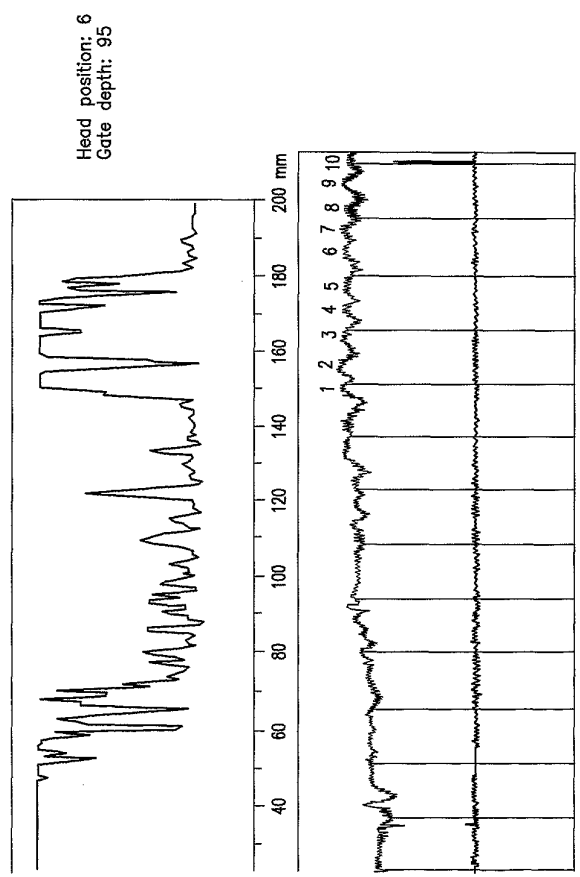


Fig. 10

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

20/34

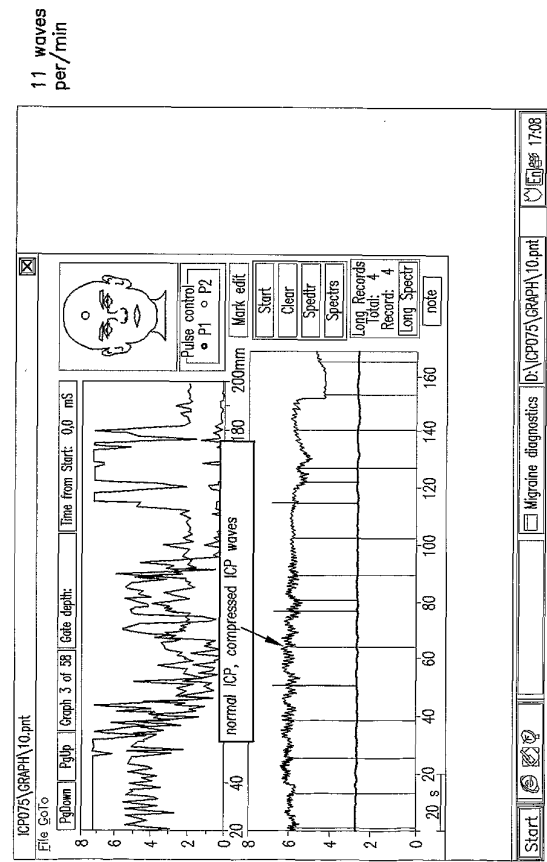


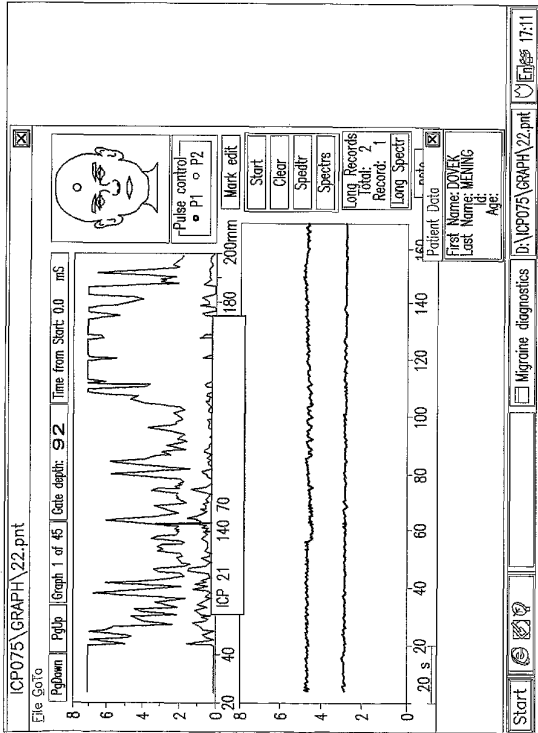
Fig. 11

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

21/34

Fig. 12



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

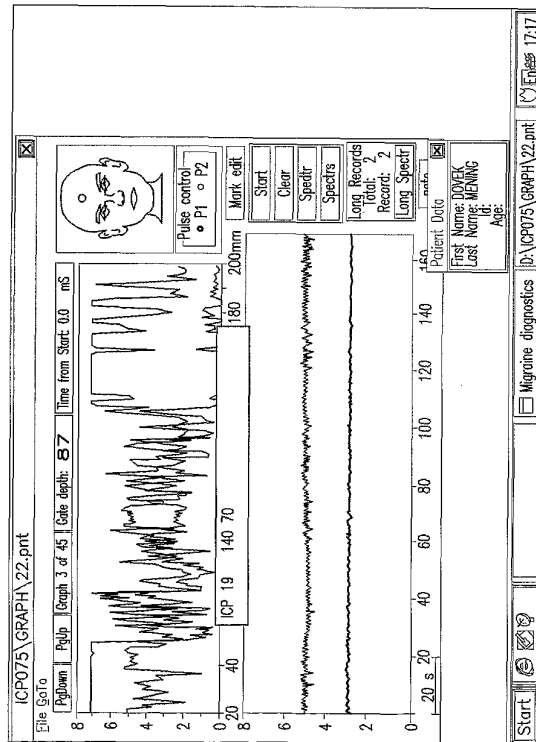


Fig. 13

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

23/34

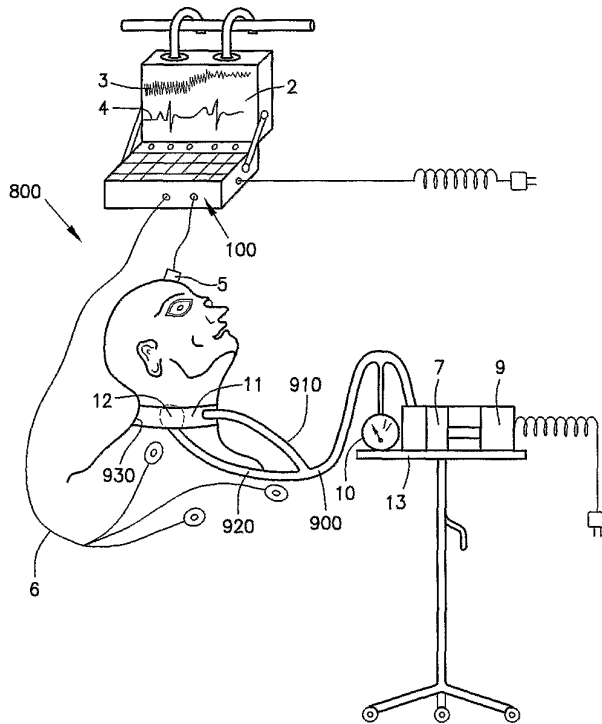


Fig. 14a

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

24/34

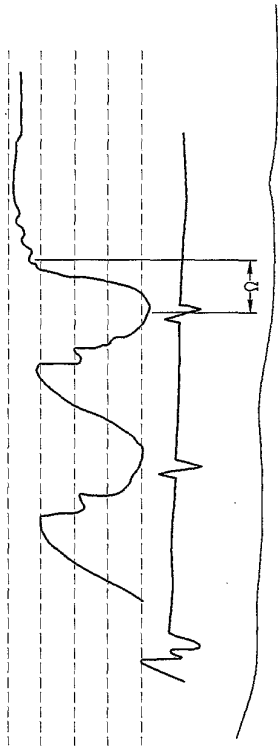


Fig. 14b

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

25/34

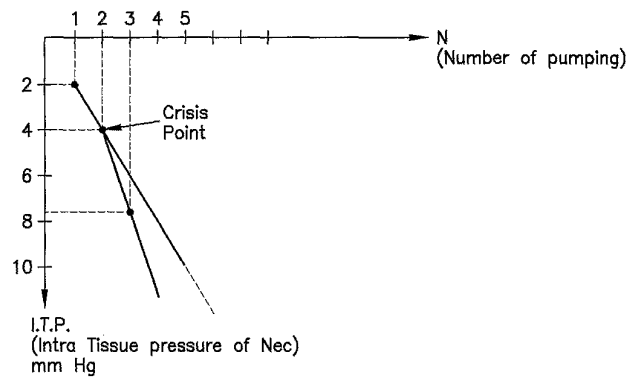


Fig. 15

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

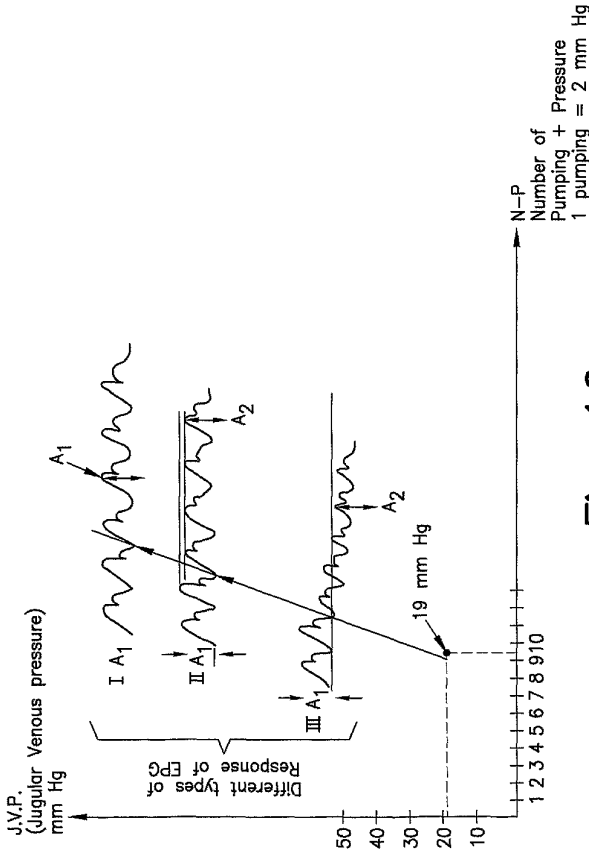


Fig. 16

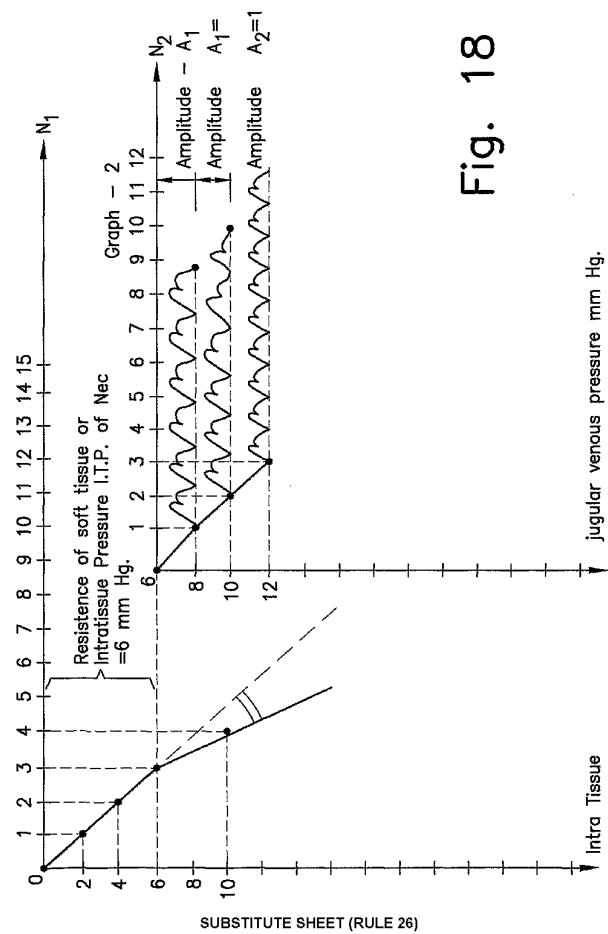


Fig. 18

29/34

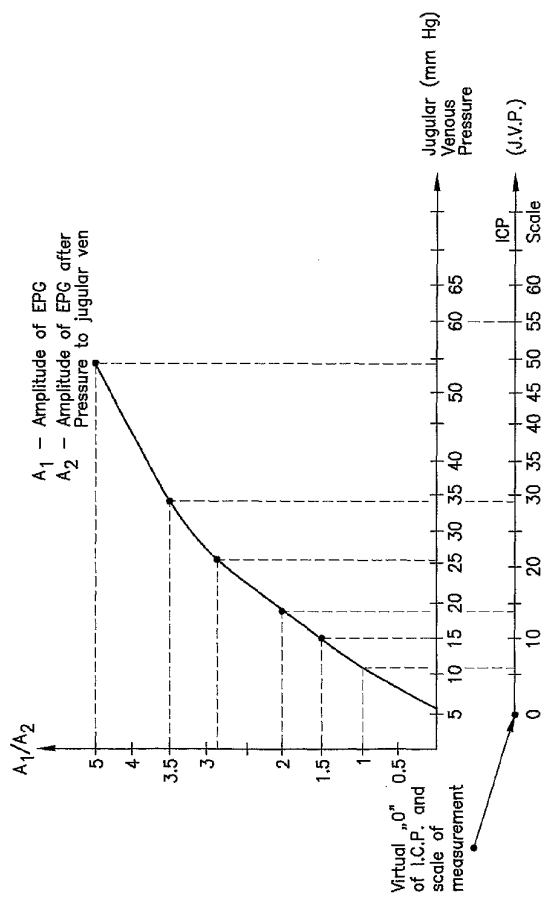


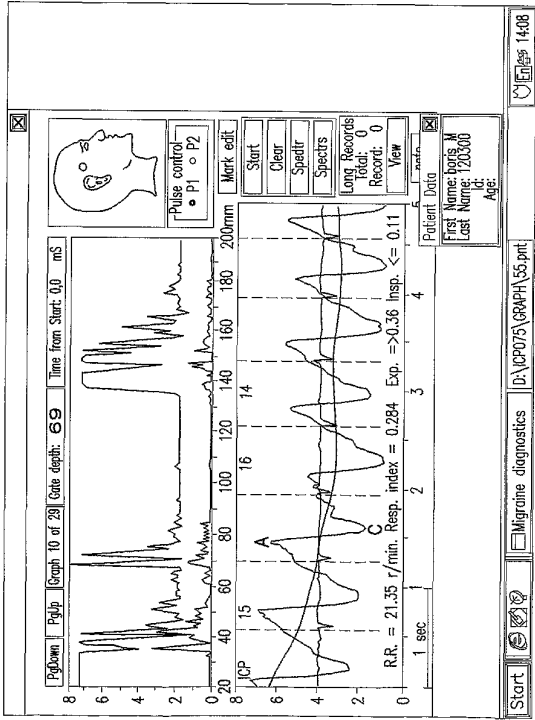
Fig. 19

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

30/34

Fig. 20



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

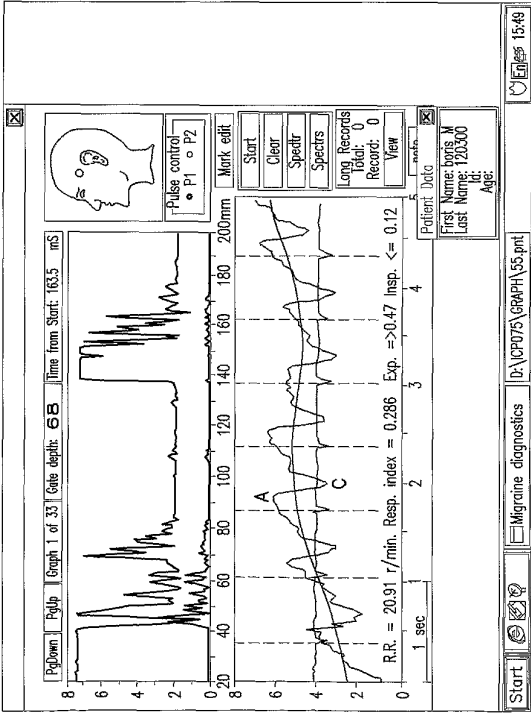
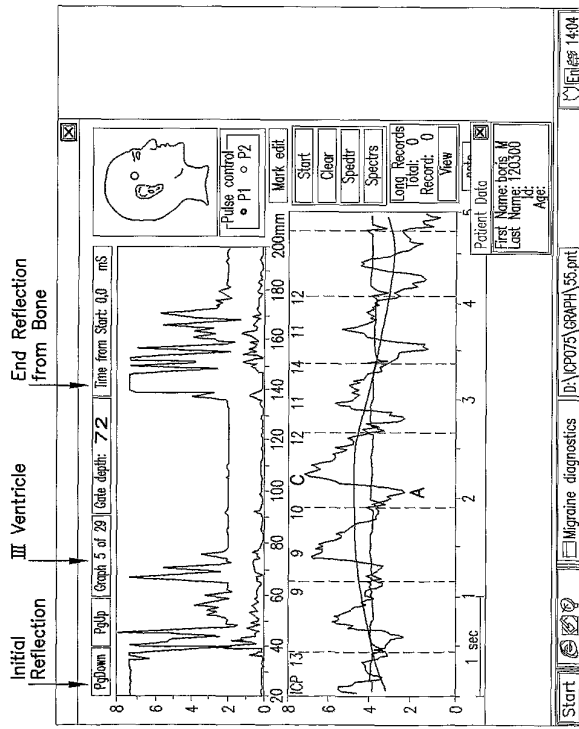


Fig. 21

WO 01/89358

PCT/IB01/00955

32/34



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Fig. 22

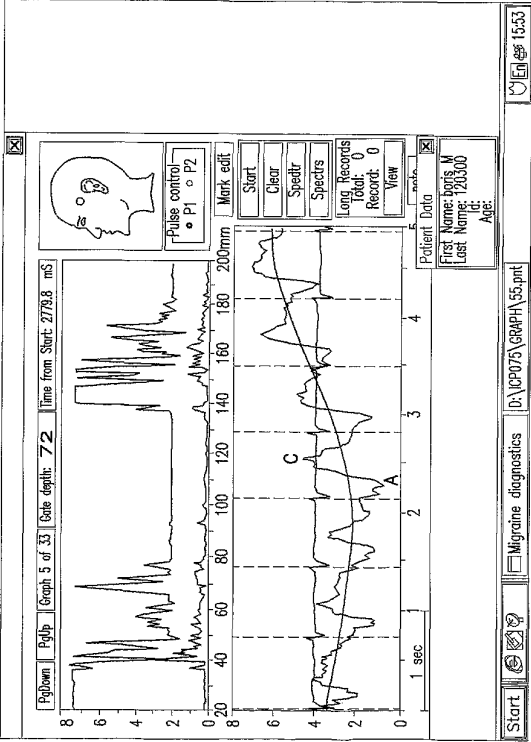


Fig. 23

34/34

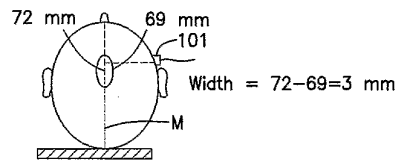


Fig. 24a

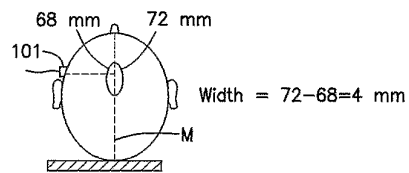


Fig. 24b

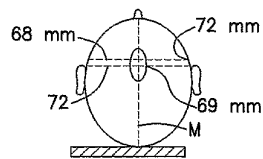


Fig. 24c

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
29 November 2001 (29.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/89358 A3(51) International Patent Classification: **A61B 5/00, 8/00**(21) International Application Number: **PCT/IB01/00955**(22) International Filing Date: **24 May 2001 (24.05.2001)**(25) Filing Language: **English**(26) Publication Language: **English**(30) Priority Data:
09/578,881 26 May 2000 (26.05.2000) **US**(71) Applicant (for all designated States except US): **INTA-MEDICS LTD. (IL/IL)**; South Industrial Zone, Ashkelon, P.O. Box 7284, 78172 Ashkelon (IL).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

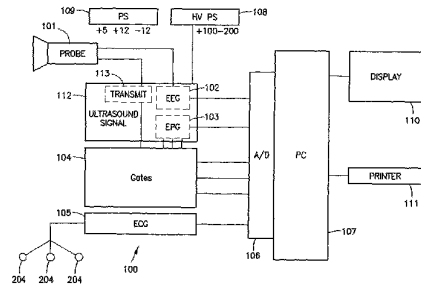
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **MICHAELI, David (IL/IL)**; Marheshvan 7/6, 78720 Ashkelon (IL).(86) Date of publication of the international search report:
4 April 2002(74) Agent: **KAPPEL, Cary, S.; Davidson, Davidson & Kappel, LLC**, 485 Seventh Avenue, 14th Floor, New York, NY 10018 (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **ULTRASOUND APPARATUS AND METHOD FOR TISSUE RESONANCE ANALYSIS**

(57) Abstract: An ultrasound probe (101) is placed on the head of a patient, and is used to generate an ultrasound pulse which propagates through the skull and brain of the patient, and is reflected off of the skull and soft tissue lying in a path perpendicular to the ultrasound probe (101). The reflected signals are received by the ultrasound probe, and then processed in a known manner to generate an echo encephalogram (Echo EG) signal, which is plotted as a function of amplitude vs. distance. A portion of the Echo EG signal is then selected, and the Echo EG signal is integrated over the selected portion to generate an echo pulsograph (EPG) signal. An electrocardiograph (ECG) signal for the patient is also generated in a known manner. Using the ECG signal as a reference, the EPG signal is used to provide information regarding the physiological state of the tissue at a depth from the ultrasound probe (101) corresponding to the selected portion of the Echo EG signal. In addition, the ultrasound probe is preferably a probe having a concave shaped transmitting and receiving surface.

WO 01/89358 A3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB 01/00955												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(C) : A61B 5/00, 8/00 US CL : 600/438, 451, 561 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 600/407, 420, 424, 431, 437, 438, 449, 451, 504-506, 561; 73/625, 626, 716, 772 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A, P</td> <td>US 6,231,509 B1 (Johnson et al.) 15 May 2001, col. 2.</td> <td>1-37</td> </tr> <tr> <td>A, P</td> <td>US 6,146,336 A (Paulat) 14 November 2000, abstract.</td> <td>1-37</td> </tr> <tr> <td>A, P</td> <td>US 6,086,533 A (Madsen et al.) 11 July 2000, entire document.</td> <td>1-37</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A, P	US 6,231,509 B1 (Johnson et al.) 15 May 2001, col. 2.	1-37	A, P	US 6,146,336 A (Paulat) 14 November 2000, abstract.	1-37	A, P	US 6,086,533 A (Madsen et al.) 11 July 2000, entire document.	1-37
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A, P	US 6,231,509 B1 (Johnson et al.) 15 May 2001, col. 2.	1-37												
A, P	US 6,146,336 A (Paulat) 14 November 2000, abstract.	1-37												
A, P	US 6,086,533 A (Madsen et al.) 11 July 2000, entire document.	1-37												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Special categories of cited documents</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>*E* earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) in which it cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)</td> <td>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>*Z* document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Special categories of cited documents		*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	*E* earlier application or patent published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	*L* document which may throw doubts on priority claim(s) in which it cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z* document member of the same patent family	*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Special categories of cited documents														
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention													
E earlier application or patent published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone													
L document which may throw doubts on priority claim(s) in which it cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art													
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z* document member of the same patent family													
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 08 August 2001 (08.08.2001)		Date of mailing of the international search report 25 OCT 2001												
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Marvin L. Lister Telephone No. 703-308-1148												

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

Fターム(参考) 4C301 AA02 DD01 DD06 DD10 DD30 EE10 EE13 EE17 FF28 GB17
JB02 JB07 JB25 JB29 JB32 JB34
4C601 DD03 DD07 DD30 EE07 EE11 EE14 FF08 GB01 GB14 GB17
JB16 JB34 JB35 JB38 JB45 JB47 JB49

专利名称(译)	超声波装置和组织共振分析方法		
公开(公告)号	JP2004519259A	公开(公告)日	2004-07-02
申请号	JP2001585606	申请日	2001-05-24
[标]申请(专利权)人(译)	接口医务人员有限		
申请(专利权)人(译)	接口医务人员，有限公司.		
[标]发明人	ミカエルデイビッド		
发明人	ミカエル,デイビッド		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/03 A61B5/0456 A61B8/08		
CPC分类号	A61B8/463 A61B5/031 A61B5/0456 A61B5/4064 A61B5/407 A61B5/7232 A61B5/7242 A61B5/7257 A61B8/0808 A61B8/0816		
FI分类号	A61B8/08 A61B5/00.101.P		
F-TERM分类号	4C301/AA02 4C301/DD01 4C301/DD06 4C301/DD10 4C301/DD30 4C301/EE10 4C301/EE13 4C301/EE17 4C301/FF28 4C301/GB17 4C301/JB02 4C301/JB07 4C301/JB25 4C301/JB29 4C301/JB32 4C301/JB34 4C601/DD03 4C601/DD07 4C601/DD30 4C601/EE07 4C601/EE11 4C601/EE14 4C601/FF08 4C601/GB01 4C601/GB14 4C601/GB17 4C601/JB16 4C601/JB34 4C601/JB35 4C601/JB38 4C601/JB45 4C601/JB47 4C601/JB49		
代理人(译)	渡辺 敏章		
优先权	09/578881 2000-05-26 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

超声探头 (101) 放在患者的头上，用于生成超声脉冲。超声脉冲在患者的颅骨和大脑中传播，并在垂直于超声探头 (101) 的路径上被颅骨和软组织反射。反射的信号由超声探头接收并以已知方式进行处理，以产生脑波图 (回声EG) 信号，该信号作为幅度对距离的函数绘制。接下来，选择回波EG信号的一部分，相对于所选择的部分对回波EG信号进行积分，并且产生回波搏动图 (EPG) 信号。另外，以已知方式生成患者的心电图仪 (ECG) 信号。使用ECG信号作为参考，EPG信号用于从超声探头 (101) 获得与特定深度的回声EG信号的选定部分相对应的有关组织的生理状态的信息。此外，超声波探头优选为具有凹状的收发面的探头。[选择图]图2a

