



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107912020 A

(43)申请公布日 2018.04.13

(21)申请号 201680031511.7

莱威利·帕达雅琪

(22)申请日 2016.05.27

格雷厄姆·菲根

(30)优先权数据

20150687 2015.05.29 NO

(74)专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事务
所(普通合伙) 11201

代理人 宋融冰

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.11.29

(51)Int.Cl.

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2016/062057 2016.05.27

A61B 8/10(2006.01)

A61B 8/08(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/193168 EN 2016.12.08

A61B 5/03(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

(71)申请人 挪威科技工业研究院TTO股份公司

地址 挪威特隆赫姆

申请人 开普敦大学

A61B 8/00(2006.01)

A61B 6/00(2006.01)

(72)发明人 雷伊达尔·布雷肯

托尔莫德·塞贝克

权利要求书2页 说明书11页 附图3页

(54)发明名称

用于检测视神经鞘的脉动动力学的方法、诊断方法、医学用途、非侵入性标记、系统和换能器装置

(57)摘要

本发明涉及新方法和诊断。还包括非侵入性标记、系统和设备。

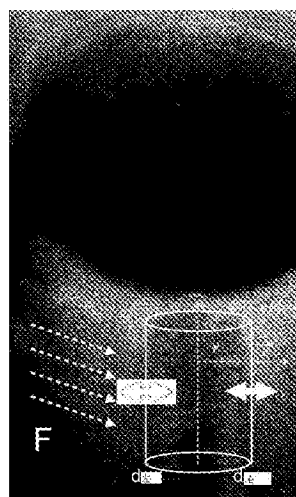


图1. 视神经鞘 (ONS) 经窦心血管脉动 (例如, 由内或外动脉或通过 CSF 传递的脉动运动) 引起的模式化脉冲与 F。该力导致 ONS 左侧的运动 d_1 和右侧的运动 d_2 。升高的 ICP 使得 ONS 膨胀, 这表现为 ONS 每个侧更均匀的径向 (D) 运动。

1. 一种用于检测视神经鞘 (ONS) 的或ONS周围区域中的脉动动力学的方法。
2. 根据权利要求1所述的方法,其包括以下步骤:
 - 定位所述ONS;
 - 选择在所述视神经鞘附近的或在所述ONS周围区域中的一个或多个位置;以及
 - 测量给定时间段或频率内所述位置处的脉动动力学。
3. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中通过换能器装置检测所述脉动动力学。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述换能器装置包括超声换能器、x射线发射器、磁共振成像器、计算机断层扫描器、光学相干断层扫描器或其任何组合。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中通过进行任何给定方向的运动模式的傅里叶分析来进一步分析所述脉动动力学。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中通过进行垂直于ONS的运动模式的傅里叶分析来分析所述脉动动力学。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在心动周期内测量所述脉动动力学。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中通过检测所述视神经鞘附近的或所述ONS周围区域中的两个位置处的位移以及获得可变形性参数 (Δ) 来获得所述脉动动力学。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中通过获得可变形性参数 (Δ) 来量化所述脉动动力学,其中根据等式 (1) 计算所述参数:

$$\Delta = \frac{|d_A - d_B|}{d_A + d_B} \quad (1)$$

其中 (d_A) 和 (d_B) 表示所述ONS附近各位置的位移。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述方法还包括诱导位移或相关生物响应以获得所述ONS中或视神经鞘 (ONS) 周围区域中的脉动动力学的步骤。
11. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述方法还包括获得视神经鞘直径的步骤作为补充。
12. 换能器装置在用于通过检测ONS的脉动动力学来诊断升高或降低的ICP的方法中的用途。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中通过检测所述视神经鞘附近的所述位置处的位移以及进一步获得可变形性参数 (Δ) 来获得所述脉动动力学,其中根据等式 (1) 计算所述参数:

$$\Delta = \frac{|d_A - d_B|}{d_A + d_B} \quad (1)$$

其中 (d_A) 和 (d_B) 表示所述ONS附近各位置的位移。

14. 根据权利要求12-13中任一项所述的用途,其中所述换能器装置包括超声换能器、x射线发射器、磁共振成像器、计算机断层扫描器、光学相干断层扫描器或其任何组合。
15. 根据权利要求12-14中任一项所述的用途,其中所述方法还获得视神经鞘直径。
16. 升高的ICP的非侵入性标记,其通过评估ONS上任何给定方向的脉动动力学而获得。
17. 根据权利要求15所述的非侵入性标记,其中所述脉动动力学横向垂直于ONS。
18. 根据权利要求15-16所述的非侵入性标记,其中所述标记还基于视神经鞘直径测

量。

19. 一种用于评估ICP的系统,其包括被配置为检测受试者中的视神经鞘的第一装置;被配置为从受试者获得ONS的脉动动力学信息的第二装置,并且所述系统还被配置为基于所述脉动动力学计算变形性参数以评估所述受试者的颅内压。

20. 一种用于检测ONS中或ONS周围区域中的脉动动力学的手持换能器装置。

21. 根据权利要求20所述的装置,其中所述换能器能够计算可变形性参数。

22. 根据权利要求20-21中任一项所述的装置,其中所述装置还获得ONS直径。

用于检测视神经鞘的脉动动力学的方法、诊断方法、医学用途、非侵入性标记、系统和换能器装置

技术领域

[0001] 本发明涉及新方法和诊断。还包括非侵入性标记、系统和设备。

背景技术

[0002] 颅内压 (intracranial pressure, ICP) 监测是神经外科中的重要工具。瞬时压力和压力变化二者的 ICP 监测提供了重要信息, 基于所述信息进行药物和手术治疗。这对具有头部创伤、中风水肿或急性颅内出血的患者可能是至关重要的。颅内压水平升高可能会抑制脑的血液供应并导致组织损伤。如果不治疗, 升高的颅内压可能是致命的。快速检测具有头部创伤的患者中升高的 ICP 对于医生和急救人员通过应用最佳治疗来减少死亡和残疾是至关重要的。

[0003] 监测 ICP 的黄金标准仍然是使用放置在脑实质内的微传感器装置或转换的脑室外引流 (external ventricular drain) 的侵入性方法。这些技术提供有价值的诊断信息, 但具有特定的限制, 其中最重要的是感染和出血的风险。

[0004] 用于超过严重创伤性脑损伤的一些指南的 ICP 监测的指征仍不清楚 (Rosenberg 2011)。这导致进行不必要的侵入性程序, 并突出了对可靠的非侵入性技术来评估 ICP 的需要。已经描述了 ICP 的多种非侵入性替代标记 (Rosenberg 2011, Kristianson 2013, Beau 2014), 但是这些标记均不能代替侵入性检测作为规范标准技术。

[0005] 提出的 ICP 的一种替代标记是测量视神经鞘 (ONS) 的直径。之前已经表明, ONS 的眼球后段是可扩张的, 因此在 ICP 升高时扩张 (Hansen 1996, Geeraerts 2008)。视神经鞘直径 (optic nerve sheath diameter, ONSD) 测量技术作为升高的 ICP 的非侵入性替代标记获得了稳定的支持。然而, ONSD 测量尚不能提供对 ICP 的准确评估, 主要是因为具有正常 ICP 和升高的 ICP 的患者的 ONSD 测量的最佳截止点变化很大 (Dubourg 2011)。因此, ICP 与视神经鞘直径 (ONSD) 之间的关系不适合作为用于检测升高的 ICP 的准确诊断工具。

[0006] 已经研究了不同时间点的静态直径并随后进行个体测量的比较 (Kim 2014, Driessen 2012, Singleton 2014), 但是迄今没有描述在心动周期内对 ONS 动态成像以评估 ONS 的体内动态特性的指示。在 WO 02/43564 中, 提出了颅内体积和 ICP 之间的关系。其中其简单地提出, 中枢神经系统组织的硬度和/或柔度与 ICP 有关。但是, 没有探索这种关系的实验数据。

[0007] 因此, 迄今为止, 我们依赖于进行不必要的侵入性程序, 这突出了对可靠的非侵入性技术来评估 ICP 的需要。

[0008] 本发明人惊奇地发现, 升高的颅内压 (ICP) 导致更硬的视神经鞘 (ONS), 导致 ONS 和周围组织中的动力学变化。这种变化可通过使用经眶超声研究 ONS 对心血管脉动的响应来检测。由于监测 ICP 的黄金标准是通过与感染和出血风险相关的侵入性测量, 本发明代表了相对于现有技术的技术优势。

发明内容

[0009] 本发明公开了一种用于检测视神经鞘ONS的或ONS周围区域中的脉动动力学的方法。在一个实施方案中,ONS周围区域是眶内和/或管内(intracanalicular,或称为小管内)区域。

[0010] 因此,本发明是一种方法,其包括以下步骤:定位视神经鞘ONS,选择ONS中或ONS周围区域中的一个或多个位置,例如在ONS的每一侧,以及测量给定时间段(例如,一个心动周期)内所述位置处的脉动动力学或位移。通过应用该方法,本发明提供了用于以非侵入性方式评估ICP的手段。在一个实施方案中,通过换能器装置检测脉动动力学。换能器装置可以包括超声换能器、x射线发射器、磁共振成像器、计算机断层扫描器、光学相干断层扫描器或其任何组合。

[0011] 本发明在通过检测ONS的脉动动力学来诊断升高或降低的ICP的方法中使用换能器装置(例如超声)。

[0012] 在一个实施方案中,用于检测脉动动力学的方法包括进行任何给定方向的运动模式的傅里叶分析的步骤。在一个特定实施方案中,分析垂直于ONS的运动模式。可以在给定时间段或频率(例如在心动周期)内测量脉动动力学。

[0013] 在又一个实施方案中,用于检测脉动动力学的方法包括通过检测视神经鞘附近的或周围区域中的两个位置处的位移以及获得可变形性参数(Δ)来获得脉动动力学的步骤。可以根据等式(1)来计算可变形性参数:

$$[0014] \quad \Delta = \frac{|d_A - d_B|}{d_A + d_B} \quad (1)$$

[0015] 其中(d_A)和(d_B)表示ONS附近各位置的位移。

[0016] 根据一个实施方案,本发明的方法还可以包括诱导位移或相关生物响应以获得视神经鞘(ONS)周围区域中的脉动动力学的步骤。此外,该方法还可以包括获得视神经鞘直径的步骤作为补充。

[0017] 本发明还包括换能器装置在用于通过检测ONS的脉动动力学来诊断升高或降低的ICP的方法中的用途,所述换能器装置为例如超声换能器、x射线发射器、磁共振成像器、计算机断层扫描器、光学相干断层扫描器或其任何组合。

[0018] 如本文所述,可通过检测视神经鞘附近的两个位置处的位移以及进一步获得可变形性参数(Δ)来获得脉动动力学,其中根据等式(1)计算所述参数。

[0019] 根据本发明的在用于诊断升高或降低的ICP的方法中的用途还可以包括获得视神经鞘直径的步骤。

[0020] 本发明是用于升高的或降低的ICP的个体诊断标记,例如升高的ICP的非侵入性标记,其通过评估ONS上任何给定方向的脉动动力学或位移获得。特别地,通过测量ONS两侧的横向脉动动力学或位移来获得升高的或降低的ICP的新的非侵入性标记。标记还可以任性地基于视神经鞘直径测量。

[0021] 本发明还提供了ICP评估系统。该系统包括被配置为检测受试者中的视神经鞘的第一装置;被配置为从受试者获得ONS的脉动动力学信息的第二装置;并且所述系统还被配置为基于所述脉动动力学计算变形性参数以评估受试者的颅内压。

[0022] 此外,本发明的一个实施方案是用于检测ONS中或ONS周围区域中的脉动动力学的手持换能器装置。在一个特定实施方案中,这种换能器能够计算可变形性参数,并且任选地还获得ONS直径。

[0023] 还提供了用于使用换能器装置分析ONS的动态特性的方法,以及通过检测视神经鞘(ONS)的或ONS周围区域中的脉动动力学来非侵入性评估颅内压(ICP)的方法。

[0024] 本发明的范围内还包括具有分析软件的手持换能器装置,例如便携式超声设备,其中所述装置可以检测ONS或周围区域中的脉动动力学。这为安全、廉价地检测ICP的床边或甚至院前测量(例如在创伤的情况下)提供了可能性。

[0025] 在一个特定实施方案中,本发明的方法包括以下步骤:

[0026] -使用经眶超声评估ONS周围组织的运动,其中

[0027] -通过在ONS的每一侧选择两个相同深度的点,然后在至少一个心动周期内应用互相关以找到帧与帧之间这些点附近区域的最佳匹配来评估运动;

[0028] -提取横向运动分量(垂直于ONS);

[0029] -应用傅里叶分析来研究该运动的频率分量;以及

[0030] -提取对应于心血管脉动的频率。

[0031] d_A 和 d_B 表示ONS附近各位置的最终位移,并表示垂直于ONS的运动的的基本心动频率分量。根据本发明,通过位移之和归一化的两个位置之间的运动的绝对差被用作根据以下等式的动态行为的度量:

$$[0032] \quad \Delta = \frac{|d_A - d_B|}{d_A + d_B}$$

[0033] Δ 在本文中被称为可变形性参数或可变形性指数,并且代表了用于测量ONS和周围组织的动态行为的可量化手段。

附图说明

[0034] 图1示出了视神经鞘(ONS)如何经受心血管脉动(例如,由内或外动脉或通过CSF传播的脉动造成的)引起的模式化净力(modeled net force)F。该力导致ONS左侧的运动 d_L 和右侧的运动 d_R 。升高的ICP使得ONS更硬,这观察为ONS每一侧更均匀的径向(r)运动。

[0035] 图2说明了正常(左)和高ICP患者(右)的图像处理。上排:白色框示出用于追踪的感兴趣区域。中排:在提取对应于心率频率的运动分量后,作为时间(垂直轴)的函数的径向位移。应注意,与上排图像相比,曲线被大幅放大(框为25像素宽,脉动为约0.1像素)。下排:具有沿着垂直轴的位移幅度和沿着水平轴的时间的绘制在一起的不同曲线。应注意正常ICP患者与高ICP患者相比的位移差异。

[0036] 图3是说明两组之间的径向(或横向)脉动可变形性(可变形性参数) Δ 的箱形图。箱形图示出了中值、25%和75%以及范围。

[0037] 图4表示接受者工作曲线(receiver operator curve)。曲线下面积(AUC)为0.85。

[0038] 图5示出了作为 Δ 的函数的灵敏度和特异性。 $\Delta = 0.121$ 的截止值给出了90%的灵敏度和87%的特异性。

[0039] 发明详述

[0040] 通过参考结合附图和实例的以下详述,可以更容易地理解本发明,附图和实例形

成了本公开的一部分。应理解的是,本发明不限于本文描述和/或示出的具体装置、方法、应用、条件、系统或参数,并且本文使用的术语仅为了通过实例描述特定实施方案,而不旨在限制所要求保护的发明。

[0041] 视神经是个体轴突的束,所述束继而将视网膜神经节细胞与脑连接。视神经在巩膜管处离开眼后部并到达视交叉。

[0042] 视神经是第二脑神经。其长约5cm,从视盘开始延伸到视交叉,两个神经(来自每只眼)在此相遇。视神经有4个部分:

[0043] 1) 眼内部为约1mm,其穿过巩膜、脉络膜并作为视盘出现在眼中。

[0044] 2) 眶内部为30mm,从眼球后部延伸到视神经孔(optic foramina)。

[0045] 3) 管内部为6mm,通过视神经孔进入视神经管。

[0046] 4) 颅内部分为10mm,位于海绵窦上方。视交叉在鞍(seIIae)正上方形成。

[0047] 视神经的眶内部和管内部二者被3个脑膜层围绕:软膜、蛛网膜和硬膜。相比之下,颅腔内的视神经仅由软膜围绕。硬膜和蛛网膜之间是硬膜下腔,蛛网膜和软膜之间是蛛网膜下腔,两者都与相应的颅内腔连通。

[0048] 以下将“视神经鞘ONS”定义为三个脑膜层;围绕视神经的眶内部和管内部的软膜、蛛网膜和硬膜。

[0049] 以下将“眶内区域”定义为视神经的眶内部所在的区域。

[0050] 以下将“管内区域”定义为视神经的管内部所在的区域。

[0051] 视神经鞘围绕视神经,并封装脑脊液(CSF)。脑脊液压力(其等于颅内压)的升高导致视神经鞘(ONS)扩张。

[0052] 根据本发明方法的一个实施方案,适合于检测脉动动力学的区域是ONS和周围区域(也称为眶内区域和/或管内区域)。

[0053] 本发明人发现,升高的颅内压以及随后在蛛网膜下腔的扩张还导致更硬和更不可压缩的神经鞘。这是由于以下事实:视神经鞘(ONS)是颅内脑膜的延续,视神经周围的神经周围蛛网膜下腔是具隔膜的、具小梁的、脑脊液(CSF)填充的区域。该空间与颅内隔室连通,因此ICP的变化沿着这些CSF路径传播。因此,随着ICP升高,在神经周围空间内出现CSF累积,导致升高的压力和ONS的扩张。本发明人发现,神经周围空间内CSF的累积除了导致ONS扩张之外,还改变视神经鞘和区域周围组织的动力学。这与现有技术相反,后者教导了基于扩张的ONS直径测量是升高的ICP的唯一标记。通过评估动力学,发明人开发了一种新的可靠的方法。这种方法提供了准确的诊断工具,可用于评估ICP和其他影响视神经鞘的病症。

[0054] 本发明公开了一种用于检测ONS的脉动动力学和ONS周围区域中的组织中的脉动动力学的方法。特别地,本发明公开了一种用于检测ONS的以及视神经管中周围组织(例如眶内区域和/或管内区域)中的脉动动力学的方法。特别地,提供了一种用于检测ONS的以及ONS周围区域中的脉动动力学的方法,其包括以下步骤:a)定位ONS,b)选择ONS中或视神经鞘周围的眶内和/或管内区域中的一个或多个位置,以及c)测量给定时间段或频率内所述位置处的脉动动力学。或者,所述方法包括以下步骤:a)定位ONS,b)使用换能器装置检测视神经鞘附近的所选组织的运动和/或位移和/或速度,c)考虑ONS附近的一个或至少两个位置所检测的运动和/或位移和/或速度的行为差异。

[0055] 由于本发明建立了ICP与ONS中蛛网膜下腔内升高的压力之间的关系,所述方法对

评估颅内压特别有用。然而,对ONS动力学的评估也可用作ICP以外的其他病症的指标。实例可以是视神经中的癌性肿瘤,视神经障碍如视神经炎或炎症、青光眼、缺血性视神经病,或者视神经或周围组织的其他损伤。

[0056] 本文使用的术语“脉动动力学”指的是运动、移动、位移或速度变化,或者由其导出的任何参数。这样的“脉动动力学”可意指任何相关的动态特性。尽管“脉动”表示该参数优选与例如由呼吸或心血管脉动施加的周期性行为有关,但是该概念不应被理解为限于周期性行为。动力学的脉动性质可以由动脉脉动直接引起,或者由通过CSF的脉动性(例如压力变化)的传播引起。脉动性尤其可由心脏或呼吸周期引起。视神经鞘行为的周期性变化也可由外部因素引起,例如通过施加机械力或声学力。

[0057] 由于神经周围空间中升高的CSF水平,评估的动力学可与ICP直接或间接相关。

[0058] 通过分析这种动力学,发明人能够显示与ICP的关联。因此,它们提供了用于诊断升高的ICP水平的工具。本发明公开了通过使用换能器装置,特别是通过使用经框超声换能器分析ONS的动态特性的方法。这种方法提供了对响应于ICP的变化的ONS动力学之间的关系的理解。

[0059] 特别地,本发明人已经发现,升高的ICP改变ONS中或ONS周围区域中的动力学,并且这种变化可以通过研究ONS或周围结构的运动、移动、位移或速度变化(例如动态行为)来检测。通过使用换能器装置,本发明人能够进一步研究给定时间段(例如心动周期)内ONS的脉动动力学。

[0060] 本文使用的表述“给定时间段”是指以下时间长度:心动周期、呼吸周期或任何其他时间间隔、时间段或适合观察ONS和周围组织的动力学或能够影响ONS的动力学的相应频率。根据本发明,可以在对应于例如一个心动周期的时间段内确定脉动动力学。如果选择ONS周围的至少两个位置,则每个位置所使用的给定时间段可以是相同或不同。也就是说,一个位置的测量可以在一个给定时间段内完成,而另一个位置在较晚的时间段内完成。

[0061] 如本文所述的术语“换能器装置”是指包括超声换能器、x射线发射器、磁共振成像器、计算机断层扫描器、光学相干断层扫描器或其任何组合的装置。换能器装置可用于获得视神经鞘和周围组织/结构的图像,使得可以量化相关组织的脉动动力学。换能器装置还包括类似的技术以获得相关的测量结果而不显示图像。

[0062] 本文使用的表达“ONS周围区域中”是指ONS周围的ONS附近组织或结构,其以ONS本身被影响的相同或相似的方式受到神经周围空间中升高的CSF水平的影响,或者以可比较的方式受到ICP的影响。表述“周围区域”和“周围区”可互换使用。该区域可以是眶内区域或管内区域。

[0063] 本发明代表了一种新方法,其增加了对涉及响应于ICP中变化的ONS的变化的因素的理解。因此,本发明是通过获得关于ONS或周围结构的移动或位移的信息来检测与ICP相关的特征的新方法。移动/位移/速度可以通过B超或其他成像方式(例如眼相干断层扫描)或通过本领域技术人员已知的其他手段来收集。

[0064] 本发明包括使用经框超声来检测ONS的脉动动力学。这种可量化动力学可以用作升高或降低的ICP的个体诊断标记。

[0065] 本发明基于以下观察:心血管脉动(即由动脉脉动直接引起,或通过CSF的脉动性的传播引起)导致ONS运动。基于随着ICP升高ONS变得更硬和更小柔性的观察,本发明人发

现,与正常ICP相比,具有高ICP的神经每一侧的横向运动(即垂直于ONS)更加均等。如本发明所例示的,这可以借助通过位移之和归一化的ONS左侧和右侧的横向脉动位移之间的绝对差来量化。因此,本发明提供了一种通过计算可变形性参数 Δ 来量化位移的方法:

$$[0066] \quad \Delta = \frac{|d_A - d_B|}{d_A + d_B} \quad (1)$$

[0067] 该参数的值表示心血管脉动期间ONS变形的多少,因此在物理上解释为可变形性的度量。可变形性参数也可以被称为可变形性指数。可以通过本领域技术人员已知的多种方法基于由神经周围空间中升高的CSF水平引起的ONS和周围组织中的移动/位移来计算可变形性指数或可变形性参数。

[0068] 由于变形能力与硬度反相关,本发明人发现,与正常ICP组相比,在高ICP组中该参数更小。事实上,在具有高ICP和正常ICP的患者组之间注意到了显著差异,支持本发明作为升高的ICP的相关非侵入性标记。因此,本发明公开了升高的或降低的ICP的一种新的非侵入性标记,其通过测量ONS周围区域(例如眶内和/或管内区域)的两个位置的脉动动力学获得。本发明包括测量这些区域中ONS两侧的横向脉动位移的方法。升高的ICP导致神经鞘硬度增加(即可变形性降低),因此成为用于评估ICP的变化的客观且可量化的新方法。

[0069] 可变形性参数可以通过分析可用于评估ICP的给定时间间隔内ONS或周围组织的动态行为来得到。动态信息也可以以不同的方式组合,并不限于等式1。

[0070] 本文使用的术语“位置”是指ONS周围区域中的点或任何形状和大小的感兴趣区域(region-of-interest, ROI)。在等式1中,这些位置通过 d_A 和 d_B 表示。术语“点”、“位置”和“感兴趣区域”可互换使用。在本说明书所包括实施例和附图中, d_A 有时也表示为 $d_{左}$,并且 d_B 有时也表示为 $d_{右}$ 。

[0071] 如本文所用,术语“评估ICP”是指检测或确定或监测颅内压的升高或降低的水平以及正常水平二者。其还包括(持续)监测ICP水平从而检测ICP的潜在变化的方法。

[0072] 本研究中最重要发现是高ICP组与正常ICP组相比ONS的可变形性之间的显著差异,因此明显支持本发明的技术效果。这一发现可适用于ONS动力学响应于ICP变化而可量化地变化的所有情况,而不论用于量化的方法。重要的一点是,与现有技术相比,本发明提供的改进在于观察到不同患者组中个体之间ONS动力学的天然生物变化小于仅直径分析所观察到的。

[0073] 因此,本发明包括用于使用换能器装置分析ONS的动态特性的方法。进一步提供了检测响应于ICP和/或ICP中的变化的ONS动力学的方法。因此,还提供了通过连续测量ONS的脉动动力学来检测ICP中变化的方法。

[0074] 可以在任何给定的方向上检测视神经鞘附近所选组织中的运动/位移/速度,无论其是垂直于ONS的横向运动还是纵向于ONS或任何其它方向可检测的运动或位移。

[0075] 过去,ICP的非侵入性评估取决于ONS直径测量。这种方法是非常不可靠的。ONSD测量的最佳截止点有相当大的变化。注意到研究之间ONSD的变化可能是由于ONS和ICP之间更复杂的关系。由蛛网膜下腔内压力升高引起的ONS扩张的程度取决于多种因素,包括ICP升高的程度、ICP升高的速度和ONS的弹性特性。所有这些因素都影响着ONS的扩张和收缩能力。另外,并不是对于每个个体情况均知道ONSD和ICP之间的关系。这是因为正常视神经直径和组织机械弹性的个体之间的自然生物变化。单独的天然ONS直径测量并不能提供对ICP

的可靠评估。因此,本发明也可用作对更为熟悉的ONS直径测量的解释的补充。在他们的研究中,发明人发现在心动周期中来自心脏跳动的脉动力动态地使ONS变形。这与之前与ONS内部压力升高相关的绝对扩张形成对比。通过在眼上使用换能器装置,本文所述的本发明可用于补充ONSD的静态测量。

[0076] 通过使用成像换能器装置,可以将来自分析ONS的脉动动力学和直径的信息组合。因此,可以在本发明提出的相同检查期间获得的组合信息代表了将检查ONS作为ICP的非侵入性标记的整体准确性和可靠性的改善。

[0077] 因此,新方法提供了补充ONSD的额外信息。本发明通过作为单独标记以及通过增加对ONSD测量的解释两者促进了怀疑升高的ICP的情况下对ONS的评估的整体改善。因此,通过使用本文所述的方法可获得的ONS脉动动力学的概念改善了与单独的ONSD相比的特异性,使得可以区分由升高的ICP导致的病理性扩张的ONS和与升高的ICP无关的扩张的ONS。

[0078] 本发明还包括分析额外信息,例如,傅立叶变换的纵向运动或相位内容(例如,神经周围不同位置处的运动之间的延迟)。还可以关于除基本心率频率以外的其他运动分量来应用本文描述的方法。除了心脏频率的高次谐波之外,呼吸是造成身体组织周期性运动的另一生理过程的例子。也可以通过使用任何大小的外部施加的机械力或声学力来施加或者作为响应于其他刺激(例如,药物,或者电或视听脉冲)人工诱导运动或动力学,优选地但不限于天然的脉动或周期性。

[0079] 本发明包括用于评估颅内压或与颅内压相关的任何参数的方法,特别地包括以下步骤:使用适当的换能器和超声扫描器通过眼睛传播超声波,以及计算超声数据(优选地眼和视神经片复合体周围选择的)中的运动。此外,根据本发明的方法是通过进行任何给定方向的运动模式的傅里叶分析来分析给定时间段期间发生的经计算运动的光谱。本发明使用任何一个或至少两个感兴趣区域的运动的光谱分量的特征来导出参数,例如可变形性参数。

[0080] 还公开了一种非侵入性地监测ICP的方法,其包括以下步骤:使用成像装置(例如经眶超声)来定位ONS,以检测视神经鞘周围所选组织的运动/位移/速度,考虑一个或至少两个感兴趣位置或区域的检测的运动/位移/速度的行为差异,以便评估颅内压。

[0081] 本发明使用换能器研究在心动周期内ONS的脉动动力学。

[0082] 本发明公开了使用经眶超声成像评估ONS脉动动力学的方法。

[0083] 本发明是用于使用经眶超声成像分析ONS的脉动动力学特性的新方法。

[0084] 本发明包括用于评估与以下相关的参数的任何方法:心跳频率或周期下的位移/运动,或者获得的超声数据中一个或至少两个不同的感兴趣区域的任何时间序列或任何光谱分量期间发生的任何其他行为。感兴趣区域(ROI)可以是任何给定的大小。

[0085] 本发明是用于提取视神经鞘或附近结构的动态特性(例如脉动运动)以评估颅内压的新方法。根据该方法,基于从换能器装置获得的数据检测运动或速度来测量脉动动力学。该方法包括以下步骤:通过例如成像(例如超声)获得ONS中或附近的ROI的动态测量;跟踪和/或评估运动(例如,替代地互相关);提取ONS两侧的不同运动分量(例如,垂直于ONS),需要或不需过滤以增强相关(这里:脉动 \rightarrow 心血管)运动,例如,提取对应于心率频率的运动;以及通过使用可变形性参数将运动与ICP相关联。本发明还提供了待应用于这种方法的装置。在一个实施方案中,该装置包括被配置成获得视神经鞘和相关组织的图像的

成像组件,并且基于在该感兴趣区域中检测到的运动产生心血管脉动期间的ONS变形的评估。

[0086] 实施例1

[0087] 患者

[0088] 我们进行了一项探索性研究,回顾分析了在南非开普敦红十字会战争纪念儿童医院(Red Cross War Memorial Children's Hospital(Cape Town,South Africa))托管的16位患者(年龄 ≤ 12 岁)的数据。入选标准为:1)在诊断或治疗干预期间通过插入实质微传感器或脑室导管进行侵入性ICP测量,以及2)获得ONS的同时经眶超声图像。排除患有眼病的患者。开普敦大学人类研究伦理委员会(The human research ethics committee of the University of Cape Town)和红十字会战争纪念儿童医研究委员会(the research committee of the Red Cross War Memorial Children's Hospital)批准了该研究,并取得了参加研究的所有患者的知情同意书。表I列出了人口统计细节。

[0089] 表I.人口统计数据。

[0090]

患者	年龄(月)	性别	心率 (bpm)	诊断	ICP (mmHg)	组
A	120	M	78	颅后窝肿瘤	28	高
B	116	F	103	脑积水	33	高
C	132	M	168	创伤	32	高
D	33	M	117	颅后窝肿瘤	37	高
E	24	F	92	半球肿瘤	20	高
F	124	F	112	脑积水	30	高
G	38	F	69	脑积水	26	高
H	44	M	134	脑积水	36	高
I	36	M	100	脊髓拴系	10	正常
J	9	M	150	脑积水	8	正常
K	72	F	92	Chiari 1型畸形	5	正常
L	54	M	102	椎管闭合不全	10	正常
M	144	M	80	脑积水	10	正常
N	10	M	120	脑积水	11	正常
O	8	M	130	脑积水	10	正常
P	94	M	103	创伤	10	正常

[0091] 图像采集

[0092] 一位使用经眶超声检查经验丰富的研究人员使用15MHz线性阵列探头(L15-7io, Philips, Bothell, USA)从双眼采集超声图像。临插入侵入性ICP监测器之前,在患者插管并通气后获取图像。记录心率,当血液动力学参数稳定时进行超声采集。图像深度为3至5cm不等,空间图像分辨率为每像素0.06至0.11mm。每个图像序列的持续时间为5至10秒,时间分辨率为每秒40至56帧不等。

[0093] 图像处理

[0094] 图像处理的目的是利用超声图像的高时间分辨率来分析对视神经鞘两侧的心血管脉动有关的运动。该方法在图2和下文中进行了解释。

[0095] 第1步:跟踪

[0096] 通过在每个图像序列的第一帧中手动选择ONS两侧相似深度的点来将跟踪初始化。然后对于所选点附近的感兴趣区域(25 \times 61像素),使用帧与帧之间的归一化二维互相关在整个序列自动跟踪运动。对超声数据进行插值,并将抛物线近似应用于相关矩阵用于

子像素运动评估。提取水平图像方向(即径向,或垂直于神经)的运动分量用于进一步分析。

[0097] 第2步:傅立叶分析

[0098] 为了提取与心血管脉动有关的运动,我们应用傅里叶分析来获得径向运动的频率分量。在每个数据集中,对于ONS的左侧和右侧提取对应于每个患者的心率的(基本)频率分量的幅度,分别产生径向脉动位移 $d_{左}$ 和 $d_{右}$ 。

[0099] 在Matlab(MathWorks,Natick,MA,USA)中进行该算法。

[0100] 数据分析和统计

[0101] 由于对数据进行了回顾分析,我们预计了一些平面外运动,已知这劣化基于相关性的跟踪。因此将每个数据集由一位盲性操作员以0-2的量度进行分级:

[0102] -0级:稳定采集,几乎不能感知探针运动

[0103] -1级:可感知探针运动,不损失ONS外观

[0104] -2级:明显的探针移动,具有一些ONS外观损失

[0105] 排除评分为2级的七个数据集,留下25个用于进一步分析。

[0106] 对于每个数据集,对视神经鞘的左侧和右侧进行运动分析五次,以说明由于追踪区域的手动初始化而引起的变化性。使用五个位移值的平均值作为运动估值,并使用合并标准差来量化变化。

[0107] 将25个数据集分为高ICP组($\geq 20\text{mmHg}$)和正常ICP组($< 20\text{mmHg}$),其分别包含10个和15个数据集。使用等式(1)计算 Δ ,将单侧Mann-Whitney U检验用于统计学比较两个组。使用接受者工作特征(ROC)研究诊断的准确性。

[0108] 结果

[0109] 分析了总共25个数据集。对于每个数据集,对ONS每侧的径向脉动位移进行五次评估。平均位移为8.3,合并标准差为0.54,以像素的百分比测量。

[0110] 计算每个数据集的径向脉动可变形性(可变形性参数)。高ICP组的中值为 $\Delta = 0.11$,相比于正常ICP组的 $\Delta = 0.24$ ($p=0.002$)。图3示出了说明每组的中值和传播的箱形图。每位患者的结果包括在表II中。

[0111] 表II.结果。从分析中排除了给出2级的具有平面外运动的数据集。以像素的百分比测量径向位移 $d_{左}$ 和 $d_{右}$ 。

[0112]

		左眼				右眼			
		d _左	d _右	Δ	等级	d _左	d _右	Δ	等级
高 ICP 组	A	-	-	-	2	-	-	-	2
	B	7.76	8.75	0.06	1	9.88	9.23	0.03	1
	C	-	-	-	2	2.73	3.42	0.11	1
	D	5.17	4.17	0.11	1	-	-	-	2
	E	15.37	13.58	0.06	0	13.74	17.44	0.12	1
	F	20.49	26.12	0.12	1	-	-	-	2
	G	-	-	-	2	11.22	9.79	0.07	1
	H	6.76	5.37	0.11	1	3.51	5.97	0.26*	0
正常 ICP 组	I	5.65	3.16	0.28	0	2.52	3.78	0.20	0
	J	4.01	1.83	0.37	1	5.70	3.63	0.22	0
	K	13.68	8.38	0.24	1	7.22	3.04	0.41	0
	L	7.98	4.60	0.27	1	9.12	11.78	0.13	0
	M	17.47	10.64	0.24	0	-	-	-	2
	N	5.20	3.62	0.18	0	1.52	5.69	0.58	1
	O	15.94	16.83	0.03*	1	8.15	3.96	0.35	0
	P	4.90	5.61	0.07*	0	5.52	10.32	0.30	1

[0113] *使用0.121的截止值错误分类的值。

[0114] ROC分析得出曲线下面积 (AUC) 为0.85 (95%CI:0.61-0.9) (图4)。图5示出了作为参数 Δ 的函数的灵敏度和特异性。选择 $\Delta = 0.121$ 的截止值给出了90%的灵敏度和87%的特异性。使用该截止值,25个数据集中的3个(12%)被错误分类。

[0115] 结论

[0116] 实施例1说明了非侵入性经眶超声用于评估视神经鞘脉动动力学的可行性。结果证明了具有高ICP的患者组与正常ICP患者组之间具有显著差异,因此支持本发明的技术效果。本发明人首次研究了径向脉动可变形性(可变形性参数)与颅内压之间的关系。本发明与升高的或降低的ICP的非侵入性标记相关,并且也可用于增加静态ONSD测量的解释。

[0117] 实施例2

[0118] 使用能够发射和接收超声波的手持换能器装置来执行根据本发明的方法。将手持装置放置在合适的位置用于ONS的超声处理。该装置能够处理接收的超声波以获得关于ONS或周围结构的动力学的信息,并且基于ONS动力学计算可变形性参数。动力学与ICP相关。然后将结果在显示器上呈现为图像、曲线或数字,或者呈现为其他指标,如声或光信号。此外,该参数还可以是包含其他生理信息(例如ONS的直径或血液动力学信息)的函数。

[0119] 实施例3

[0120] 可以在仅一个位置测量动力学。然后将动力学与参考值相关联。任选地也可以将动力学与一些生理参数(例如,血压或心电图(ECG))相关联。不受理论的约束,假设更高的(颅内)压力使得(心血管)压力脉冲更快传输,这将观察到ECG和脉动位移之间的较小时间延迟。该时间延迟可以被测量为ECG和使用所描述的方法获得的位移之间的互相关中的相位差。

[0121] 参考文献

[0122] Rosenberg JB,Shiloh AL,SaveI RH,Eisen LA.Non-invasive methods of estimating intracranial pressure.Neurocrit Care 2011;15:599-608.

[0123] Kristiansson H,Nissborg E,Bartek Jr J,Andresen M,Reinstrup P,Romner

B.Measuring elevated intracranial pressure through noninvasive methods:A review of the literature.J Neurosurg Anesthesiol2013;25:372-85.

[0124] Beau B.Non-invasive assessment of cerebrospinal fluid pressure.J Neuro-ophthalmol2014;34:288-94.

[0125] Hansen HC,HeImke K.The subarachnoid space surrounding the optic nerves.An ultrasound study of the optic nerve sheath.Surg Radiol Anat 1996; 18:323-8.

[0126] Geeraerts T,Mercon S,Benhamou D,Vigue B,Duranteau J.Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients.Intensive Care Med 2008;34:2062-7.

[0127] Dubourg J,Javouhey E,Geeraerts T,Messerer M,Kassai B.Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis.Intensive Care Med 2011;37:1059-68.

[0128] Kim JY,Min HG,Ha SI,Jeong HW,Seo H,Kim JU.Dynamic optic nerve sheath diameter responses to short-term hyperventilation measured with sonography in patients under general anesthesia.Korean J Anesthesiol2014;67:240-5.

[0129] Driessen C,van VeeIen ML,Lequin M,Joosten KF,Mathijssen IM.Nocturnal ultrasound measurements of optic nerve sheath diameter correlate with intracranial pressure in children with craniosynostosis.Plast Reconstr Surg2012;130:448e-51e.

[0130] SingIeton J,Dagan A,Edlow JA,Hoffmann B.Real-time optic nerve sheath diameter reduction measured with bedside ultrasound after therapeutic lumbar puncture in a patient with idiopathic intracranial hypertension.Am J Emerg Med2014Dec 19.doi:10.1016/j.ajem.2014.12.030.[Epub ahead of print].

[0131] WO 02/43564 A1

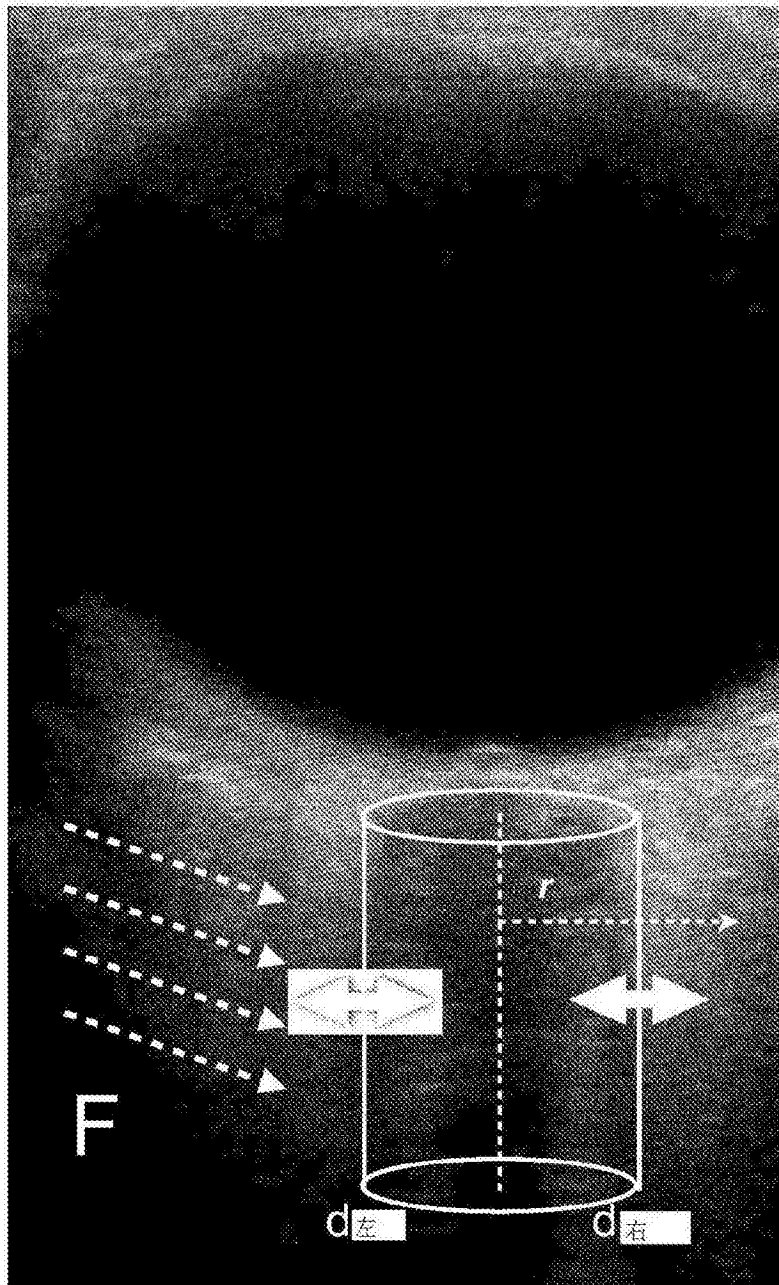


图 1. 视神经鞘 (ONS) 经受心血管脉动 (例如, 由内或外动脉或通过 CSF 传播的脉动造成的) 引起的模式化净力 F 。该力导致 ONS 左侧的运动 $d_{左}$ 和右侧的运动 $d_{右}$ 。升高的 ICP 使得 ONS 更硬, 这观察为 ONS 每一侧更均匀的径向 (r) 运动。

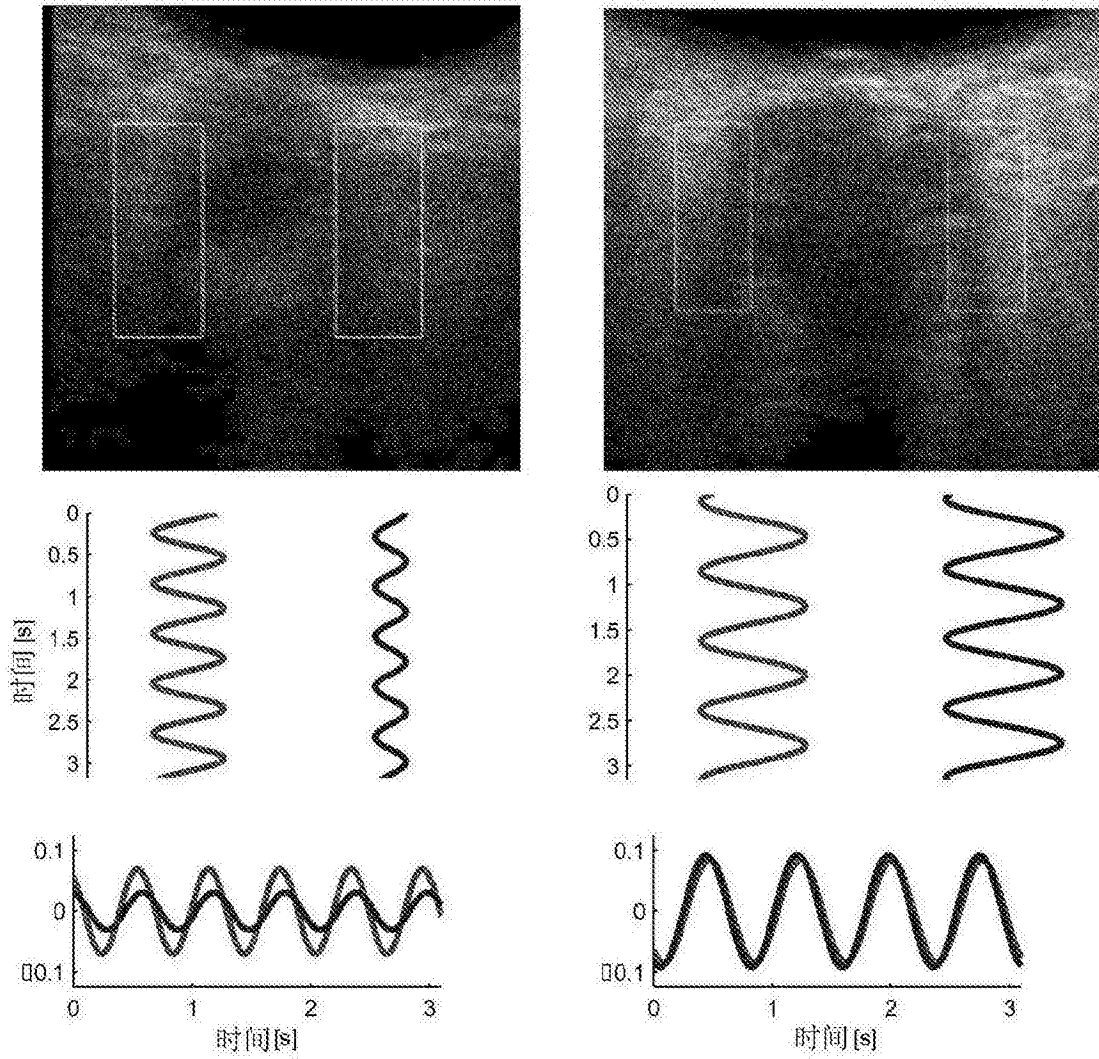


图 2. 正常（左）和高 ICP 患者（右）的图像处理的图。上排：白色框示出用于追踪的感兴趣区域。中排：在提取对应于心率频率的运动分量后，作为时间（垂直轴）的函数的径向位移。应注意，与上排图像相比，曲线被大幅放大（框为 25 像素宽，脉动为约 0.1 像素）。下排：具有沿着垂直轴的位移幅度和沿着水平轴的时间的绘制在一起的不同曲线。应注意正常 ICP 患者与高 ICP 患者相比的位移差异。

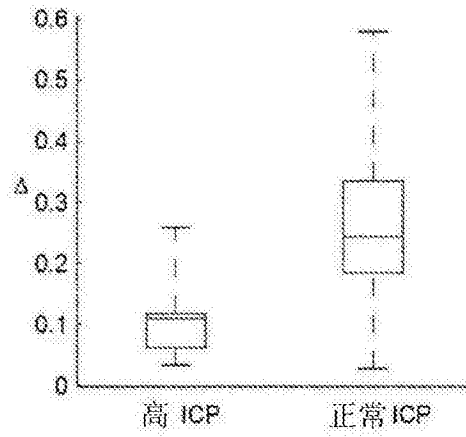


图 3. 说明两组之间的径向（或横向）脉动可变形性（可变形性参数） Δ 的箱形图。箱形图显示了中值、25%和 75%以及范围。

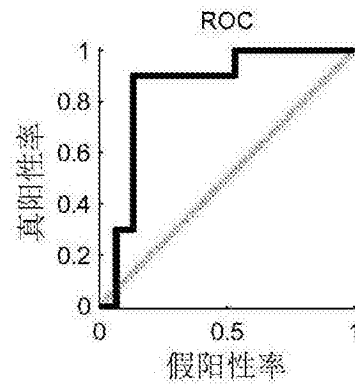


图 4. 接受者工作曲线。曲线下面积 (AUC) 为 0.85。

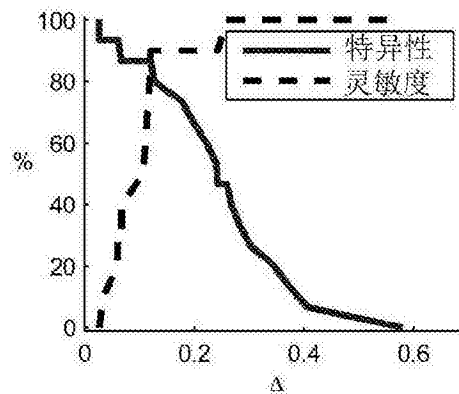


图 5. 作为 Δ 的函数的灵敏度和特异性。 $\Delta=0.121$ 的截止值给出了 90% 的灵敏度和 87% 的特异性。

专利名称(译)	用于检测视神经鞘的脉动动力学的方法、诊断方法、医学用途、非侵入性标记、系统和换能器装置		
公开(公告)号	CN107912020A	公开(公告)日	2018-04-13
申请号	CN201680031511.7	申请日	2016-05-27
[标]申请(专利权)人(译)	开普敦大学		
申请(专利权)人(译)	开普敦大学		
当前申请(专利权)人(译)	开普敦大学		
[标]发明人	雷伊达尔布雷肯 托尔莫德塞贝克 莱威利帕达雅琪 格雷厄姆菲根		
发明人	雷伊达尔·布雷肯 托尔莫德·塞贝克 莱威利·帕达雅琪 格雷厄姆·菲根		
IPC分类号	A61B8/10 A61B8/08 A61B5/03 A61B5/00 A61B8/00 A61B6/00		
CPC分类号	A61B5/0042 A61B5/031 A61B6/501 A61B8/10 A61B8/485 A61B8/5207 A61B8/5223 A61B8/543 G16H50/30 A61B5/0066 A61B5/024 A61B5/055 A61B5/08 A61B5/7257 A61B5/7278 A61B6/032 A61B6/ /503 A61B6/5217 A61B8/02 A61B8/0808 A61B8/4488		
优先权	20150687 2015-05-29 NO		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及新方法和诊断。还包括非侵入性标记、系统和设备。

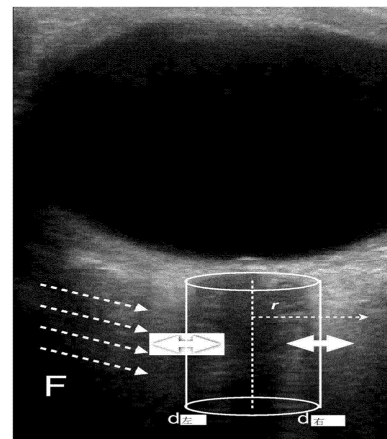


图1. 视神经鞘 (ONS) 经受心血管脉动 (例如, 由内或外动脉或通过 CSF 传播的脉动造成的) 引起的模式化净力 F 。该力导致 ONS 左侧的运动 d_e 和右侧的运动 d_e 。升高的 ICP 使得 ONS 更硬, 这观察为 ONS 每一侧更均匀的径向 (r) 运动。