



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109561877 A

(43)申请公布日 2019.04.02

(21)申请号 201780048592.6

(22)申请日 2017.08.03

(30)优先权数据

16182619.3 2016.08.03 EP

15/227,905 2016.08.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.02.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/069756 2017.08.03

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/024868 EN 2018.02.08

(71)申请人 皮埃-哈韦斯特控股有限公司

地址 瑞士沙夫豪森

(72)发明人 亚历山大·布伦纳

尤里·布洛茨基

(74)专利代理机构 北京商专永信知识产权代理
事务所(普通合伙) 11400

代理人 方挺 侯晓艳

(51)Int.Cl.

A61B 8/04(2006.01)

A61B 8/08(2006.01)

A61B 5/0215(2006.01)

G01L 11/06(2006.01)

A61B 8/00(2006.01)

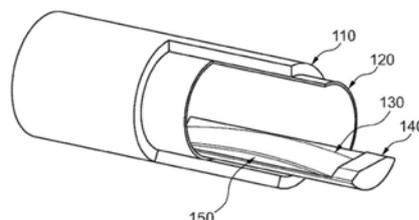
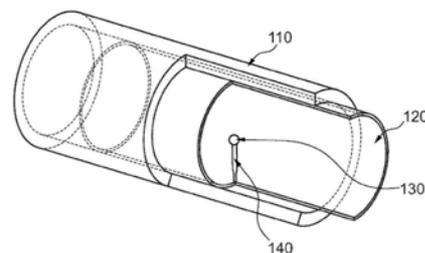
权利要求书5页 说明书17页 附图15页

(54)发明名称

一种用于无创测量包括血管内血压的体内压力的系统及方法

(57)摘要

本发明提供了一种用于无创超声或任何其他基于成像的血管内血压测量系统的系统、装置(140)和方法,其中通过图像时间序列处理来估计振荡可追踪区域的体积来执行血压测量。本发明引入了新的广义M模式,其是与所有超声通道对应的M模式的集合。本发明适用于任何使成像波透过的介质,所述成像波能够被转换成校准到液体压力变化的图像序列。



1. 一种用于通过处理由超声波或其他医学成像单元生成的一系列图像来连续测量体内压力的系统,所述系统基于图像时间序列处理,具有适于计算所述压力的控制单元,该压力为估计振荡可追踪区域体积的体积函数,所述区域可选地包含无源人工植入或天然成像反射器(150,210,310,410,630,720中的一个),所述反射器包括具有固定的超声反射表面(140,230,330,430,640中的一个)的第一人工植入或天然的固定成像反射载体元件,和可相对于第一元件移动的至少一个第二元件,第二元件具有人工植入或天然成像反射表面(130,210,210,410,630,720中的一个),所述人工植入或天然成像反射表面可选地至少在一端连接到所述载体元件并且在距所述载体元件一定距离处可振荡,所述可移动表面构造成被所述体内的植入部位处的周围介质的压力偏转,其中,所述周围介质是成像波可透过的,并且所述介质的压力和/或压力变化可在植入的所述反射器的植入区域处可测量,并且可选地,其中,所述周围介质部分对于成像波是不可透过的,它们可以任选地替换第一固定反射载体元件和可选地第二可移动反射表面。

2. 如权利要求1所述的系统,用于无创地测量体内压力,

所述系统具有成像单元,所述成像单元优选为被配置为测量体内压力的超声单元,所述成像单元具有优选为超声换能器(530,650)的至少一个换能器,其布置在体外并将波束(520,660)辐射到体内的目标区域中,所述系统配置为记录图像时间序列,实时估计所述振荡可追踪区域的体积。

3. 如权利要求1或2所述的系统,其中,所述系统可选地包括植入所述目标区域的权利要求1的装置,所述装置可选地具有固定的表面元件且可选地具有可移动表面元件,所述可移动表面元件是所述成像单元的无源波束反射器,帮助所述成像单元识别所述振荡可追踪区域并配置成将所述波束反射到所述换能器,其中,所述目标部位优选地是心血管靶位点,所述压力优选地是例如血管中和/或包括左心房、右心房,左心室,右心室的所述心脏中的血压,

所述系统还包括控制单元,所述控制单元配置成诸如利用所述成像单元提供来自例如基于导管的血压传感器的替代压力计的压力的后续同步记录。

4. 如权利要求1和2所述的系统,包括多个如权利要求1所述的无源波束反射器,所述无源波束反射器天然的或植入心血管目标区域,例如血管或所述心脏的区域,所述反射器具有可选的固定的和可选的在血压变化下移动并适于接收和反射所述波束的表面元件。

5. 如权利要求2或3所述的系统,还包括可操作地连接到所述换能器、并适于将波束发送到所述一个或多个天然或植入的波束反射器、并反过来适于接收从所述一个或多个天然或植入的波束反射器反射的波束的设备,所述设备配置为计算所述压力测量值并包括:

h) 至少一个探头,优选为超声探头(530,650),其包括至少一个所述换能器,用于将由所述超声设备的控制单元控制的电磁信号转换成机械超声信号到所述超声表面,并且将所述反射超声波束反向转换为可提供给所述控制单元的电磁回波信号,用于确定体内压力,所述回波信号形成用于计算所述压力测量值的图像时间序列;

i) 至少一个发射单元,其可操作地连接到所述控制单元,并配置成生成所述电磁信号,以便由所述换能器进一步转换成超声波束;

j) 至少一个接收单元,其可操作地连接到所述控制单元,用于所述回波信号;

k) 至少一个用于信号信息处理的单元(540),其可操作地连接到所述控制单元;

1) 至少一个用于信息数据存储的单元(540,560),其可操作地连接到所述控制单元;和
m) 所述控制单元中的至少一个为信号信息处理单元,其适于运行控制和计算机软件,并且在校准期间可操作地连接到至少所述波束形成单元、发射器元、接收单元、替代压力计单元和信息存储单元(560)。

6. 如权利要求2-4之一所述的系统,其中所述控制单元还配置成提供后续同步记录例如基于导管的血压传感器的替代压力计的压力测量值,并且利用所述探头和计算方法优选地成像超声测量值,该计算方法用于将在所述反射器的植入区域处和时刻 t_i 时测量的压力值 P_i 最佳拟合为函数 $P_i \approx F(L_{1i}, L_{2i})$,其中, L_{1i} 是在所述时刻 t_i 测量的在优选为所述无源反射器的超声图像的图像中的第一人工或天然固定表面(140,230,330,430中的一个)的亮度线, L_{2i} 是在所述时刻 t_i 测量的在优选为所述无源反射器的超声图像的图像中的所述第二移动人工或天然表面(130,210,310,410,630,720中的一个)的亮度线。

7. 根据权利要求6所述的系统,其中,所述控制单元被配置为通过校准函数 F 计算所述反射器的所述植入区域处的所述体内压力作为最佳拟合,以便 $P_i \approx F(L_{1i}, L_{2i})$ 基于 P_i 与参数 L_{1i} 和 L_{2i} 的所述依赖性的校准测量。

8. 根据权利要求1-7之一所述的系统,其中,所述反射器具有板形(630)和/或是波形膜,例如具有所述顶点的弯曲膜、或圆顶膜、或凸形外表面膜(410),或者当在植入所述反射器时,在所述体内压力变化下可变形的球形尖端窄反射器(920)。

9. 根据权利要求1-7之一所述的系统,其中,所述至少一个无源波束反射器可扩展并可作为独立装置(150)植入,而不需要医学植入载体,例如可植入所述肺动脉内的载体。

10. 根据权利要求1-9之一所述的系统,其中,所述至少一个无源波束反射器与医学可植入装置(720),(920)连接或集成一体,例如定位在可部署以在所述心脏的左心房和右心房之间建立分流的心房流量调节器(AFR)(230)装置的远端和/或近端,或者例如定位在可部署以在左肺动脉和降主动脉之间建立分流的主肺动脉流量调节器(APFR)装置的远端和/或近端。

11. 根据权利要求1-10之一所述的系统,其中,所述至少一个无源波束反射器(720),(920)与医学可植入装置连接或集成一体,例如定位在支架(910)的远端和/或近端,所述支架(910)部署在诸如肺动脉(PA)的动脉之类的血管内,或者部署在所述AFR或APFR装置(250)的内部通道内,所述支架(910)优选地通过使用相同的输送导丝植入到所述通道中。

12. 根据权利要求1-7之一所述的系统,其中,部署在诸如肺动脉(PA)或房间隔的动脉之类的血管内的医学可植入装置没有添加无源波束反射器,其中,所述第二天然移动表面是心房或肺动脉(PA)的对侧壁。

13. 根据权利要求1-7之一所述的系统,其中,在诸如肺动脉(PA)或房间隔的动脉之类的血管内没有部署医学可植入装置,其中,所述第一固定天然表面和相对于固定表面的第二天然移动表面是现有的解剖结构,例如心房或肺动脉(PA)的对侧壁。

14. 根据权利要求3-13所述的系统,其中,所述控制单元(540)被配置成通过植入的所述至少一个可选的可植入无源超声波束反射器,在所述体内执行所述压力测量,例如测量心血管系统内的血压,并且所述超声设备被配置为以时间运动模式(TM或M模式)操作或者以对应于所有超声同时波束的M模式组的通用M模式操作,以根据权利要求5和6记录所述一个或多个反射器的所述第一固定人工或天然移动表面以及第二人工或天然移动表面到所

述超声换能器的所述辐射表面的亮度,表示为 L_1 和 L_2 ,其中, L_1 是所述人工或天然无源反射器的所述第一固定天然或人工表面的所述亮度线, L_2 是所述无源反射器的所述第二移动天然或人工表面的所述亮度线。

15.一种优选地基于权利要求1至14的系统的方法,用于提供体内位置的的压力值 P ,包括:在确定至少一个可选的无源超声反射器的一系列图像中的第一固定和第二移动天然或人工表面的图像亮度 L_1, L_2 并在计算时间 t 时进行图像处理,所述无源超声反射器预先植入在所述体内的所述位置处的植入区域,进一步包括按照基于校准拟合过程的 L_1, L_2 的函数 $P_i \approx F(L_1, L_2)$,计算时刻 t 时的局部体内压力 P ,其中,函数 P 通过随后同步记录诸如基于导管的血压传感器的替代压力计的压力测量和利用所述换能器在 P_i 与预定范围内的 L_{1i}, L_{2i} 的所述依赖关系和对于函数 F 的规定形状在时刻 t_i 时的成像测量而建立。

16.一种优选地基于权利要求1至14的系统的方法,用于提供体内位置的的压力值 P ,包括在测量时刻 t 时通过图像处理确定包含至少一个可选的无源超声反射器的移动或固定的天然或人工表面的亮度 L_1, L_2, \dots, L_n ,所述无源超声反射器预先植入在所述体内的所述位置处的植入区域,并且进一步包括按照基于校准拟合过程的 L_1, L_2, \dots, L_n 的函数 $P_i \approx F(L_1, L_2, \dots, L_n)$,计算时刻 t 时的局部体内压力 P ,其中,函数 P 优选地通过权利要求5所述的测量,在 P_i 与 $L_{1i}, L_{2i}, \dots, L_{ni}$ 所述依赖关系在时刻 t_i 时在预定范围内并且对于函数 F 的规定形状来建立。

17.如权利要求15所述的方法,用于提供体内位置的的压力值 P ,包括:

通过图像处理确定包含至少一个可选的无源超声反射器的移动或固定的天然或人工表面在测量时间 t 时的亮度 L_1, L_2, \dots, L_n ,所述无源超声反射器预先植入在所述体内的所述位置处的植入区域,进一步包括按照基于校准拟合过程的 L_1, L_2, \dots, L_n 的函数 $P_i \approx F(L_1, L_2, \dots, L_n)$,计算时刻 t 时的局部压力 P ,其中,函数 P 是亮度 L_1, L_2, \dots, L_n 的线性函数,其系数 W_1, W_2, \dots, W_n 最优拟合为方程 $P_i \approx W_1 L_{1i} + \dots + W_n L_{ni} + C$,以用于权利要求5的后续超声记录。所述系数 W_1, W_2, \dots, W_n 与在与换能器工作面正交的给定深度处的所述目标体积的切割面积成比例,而总和近似于作为目标区域体积的函数的压力。

18.如权利要求15所述的方法,用于提供体内位置的的压力值 P ,包括:

根据权利要求16确定亮度 L_1, L_2, \dots, L_n ,其在测量时刻 t_i 时等于 $L_{1i}, L_{2i}, \dots, L_{ni}$,并且表示横跨节点水平平均超声图像 I_i 的亮度峰值路径,或表示分别与集合 $\{I_i\}$ 中的 $\{L_{1i}\}$ 到 $\{L_{ni}\}$ 最相关的归一化的亮度线,其中, $\{L_{1i}\}$ 和 $\{L_{ni}\}$ 是整个 $\{I_i\}$ 中的较高和较低的亮度峰值路径。

19.如权利要求14或16所述的方法,包括通过至少一个可植入的无源超声波束反射器(630)测量心血管系统内的所述压力,所述压力是例如血管或心脏内的血管内血压,所述无源超声波束反射器(630)反射超声设备(530, 650)发射的超声波,所述超声设备(530, 650)被配置为在时间运动模式(TM或M模式)或对应于所有超声同步波束的M模式集合的广义M模式下工作,以便记录根据权利要求5和6并包括二维(2D或B)可视化模式的亮度,用于具有所述无源人工植入或天然超声波束反射器的所述心血管系统的所述目标区域可视化,其基于所述距离的变化,该距离变化取决于所述目标区域处的所述压力变化。

20.如权利要求12所述的方法,还包括利用包括二维(2D或B)模式下的所述至少一个无源人工植入或天然超声波束反射器的所述心血管系统的所述部分的所述可视化和频谱多普勒模式(D模式)下血流速度的测量,在所述超声设备的包括所述D模式的操作模式中确定

血流速度。

21. 如权利要求14至16所述的方法, 包括

a. 设置所述换能器 (530, 650) 进入操作; 提供例如包括屏幕上图像的图形用户界面 (GUI) 的用户界面 (540), 以及显示和设置以B模式运行的第一操作模式, 在所述用户界面中形成超声图像;

b. 将所述换能器指向所述体内的所述目标移植区域, 用于压力测量的所述人工植入或天然的反射器位于所述目标移植区域, 并根据所述显示图像保持所述位置和/或调整所述方向, 直到所述反射器 (630) 在所述图像上可见;

c. 将所述超声设备 (530, 650) 切换到第二操作模式, 包括但不限于M模式, 或者对应于所有超声同步波束的M模式的集合的广义M模式, 并且检索所述反射器在一定时间内的基于压力的反射或回波信号变化, 并根据所述检索到的反射信号变化计算所述体内的所述压力。

22. 根据权利要求14-16之一所述的方法, 包括将所述测量值调整为所述无源人工植入或天然超声波束反射器 (210) 和/或与所述反射器相关联的医学植入物的三维运动, 所述医学植入物例如为AFR或APFR装置 (230)。

23. 一种包括在权利要求2-15之一中的超声设备 (530, 650) 的超声探头, 包括单元件宽带多频换能器, 其配置成执行根据权利要求9-16中任一项的所述血管或心室中的所述血压的所述测量。

24. 如权利要求23所述的超声探头, 具有两个声学 and 电分离的宽带多频换能器, 其中一个用作所述超声信号的辐射器, 所述第二个用作到所述超声设备的所述回声信号的所述接收器, 所述超声设备根据权利要求15-22中任一项执行所述压力的所述测量, 其中, 所述多元件宽带多频换能器优选地是压电换能器。

25. 一种用于执行权利要求15-22的方法的系统, 包括:

i) 具有通信接口的超声设备 (530, 650),

ii) 安装了客户端软件应用程序的客户端计算机或手持装置 (540),

iii) 可选的本地医学中心服务器 (560), 和

iv) 可选的云信息存储器 (560)。

26. 一种包含代码段的软件, 用于

d. 将换能器 (530, 650) 设置为操作状态; 提供例如包括屏幕上图像的图形用户界面 (GUI) 的用户界面, 以及显示和设置以B模式运行的第一操作模式, 在所述用户界面 (540) 中形成超声图片;

e. 在将所述换能器指向所述体内的所述目标移植区域时, 其中用于压力测量的所述人工植入或天然的反射器位于所述目标移植区域, 显示图像直到所述反射器 (630) 在所述图像上可见;

f. 将所述超声设备 (530, 650) 切换到第二操作模式, 包括但不限于M模式, 或者对应于所有超声同步波束的M模式的集合的广义M模式, 并且检索所述反射器 (510, 630) 在一定时间内的基于压力的反射或回波信号变化, 并根据所述检索到的反射信号变化计算所述体内的所述压力。

27. 一种用于在心血管系统内部署权利要求1所述的无源超声波束反射器的医学过程,

所述过程包括：

(a) 将所述无源超声波束反射器部署 (810) 在鞘管内, 所述鞘管通过近端 (220, 320, 420) 附接到布置在递送单元的远端的捕获单元, 用于将所述无源超声波束反射器可释放地附接到所述捕获单元;

(b) 操作导丝通过所述鞘管内, 将所述载体单元血管内输送 (820) 到适当的心脏区域;

(c) 根据所述捕获单元和所述递送单元上的例如在超声或荧光透视设备上可见的基准标记, 通过所述导丝操作, 将所述载体单元定向 (830) 在所述心血管系统内,

(d) 锚固 (840) 所述无源超声波束反射器;

(e) 从所述递送单元的所述捕获单元释放 (850) 所述载体单元; 和

(f) 从心脏和身体中收回 (860) 所述鞘管。

28. 如权利要求1所述的系统, 用于确定体内压力, 包括控制单元, 其配置成:

从由超声波或其他医学成像单元生成的至少一系列图像估计所述体内的至少一个体积的振荡可追踪区域, 并且配置成将所述体积与所述区域处的压力相关联以用于所述压力的确定。

29. 如权利要求28所述的系统, 包括预先植入所述区域的至少一个医学植入物, 用于追踪所述一系列图像中的所述振荡区域; 所述植入物可选地具有至少一个成像反射表面。

30. 如权利要求29所述的系统, 其特征在于, 所述医学植入物可植入心房心脏区域, 例如包括ASD封堵器、PFO封堵器、LAA封堵器、心房分流装置、瓣膜周围渗漏封堵器中的至少一个; 并且所述压力是所述心脏的至少一个心房中的压力。

31. 一种例如权利要求15-22的方法, 用于确定体内压力, 包括:

根据由超声波或其他医学成像单元生成的至少一系列图像估计所述体内的至少一个体积的振荡可追踪区域, 并将所述体积与所述区域处的压力相关联以用于所述压力的确定。

32. 一种例如权利要求25-26所述的软件, 用于执行权利要求31的方法, 所述软件优选地存储在计算机可读介质上。

33. 一种例如权利要求1所包括的医学植入物, 其可植入心房心脏区域, 例如包括ASD封堵器、PFO封堵器、LAA封堵器、心房分流装置、瓣膜周围渗漏封堵器中的至少一种; 具有至少一个附着于其上的成像反射表面, 用于确定所述心脏的至少一个心房中的压力。

34. 一种例如权利要求33所述的先前预先植入的医学植入物在权利要求1-14的系统中的用途。

一种用于无创测量包括血管内血压的体内压力的系统及方法

[0001] 说明

技术领域

[0002] 本发明涉及可植入医学装置和系统以及相关方法的领域。更具体地,本发明涉及一种用于从身体外部无创确定体内压力的医学成像模态。该医学成像模态可以包括无创医学成像系统,例如超声波;人工植入,或天然信号反射器,如超声波反射器;用于压力测量的一系列过程,例如,用于测量血管内血压的一系列过程;以及医学成像换能器和接收器。

背景技术

[0003] 包括充血性心力衰竭(CHF)、腹主动脉瘤(AAA)、肺动脉高压(PAH)的疾病是过早死亡的主要原因。期望能够提供一种对血管内和/或心内血压的有利监测,包括连续监测。基于这样的血压测量,患者的诊断和治疗可以基于独特的水平,防止大量患者过早死亡。

[0004] 优选地,可植入传感器通过血管内技术植入。

[0005] 存在需要可再充电能源的有源传感器,这是不期望的并且涉及许多明显缺点。

[0006] 由于手术的复杂性和相关的患者风险,期望通过导管上引入的压力传感器对心内压力的侵入性测量最小化。

[0007] 存在通常为电磁的无源可植入传感器,在主要以射频(RF)形式的电磁能源中从外部辐射到人体时提供电磁信号。这些传感器具有电子器件并且因此具有相关的缺点,例如植入的传感器的尺寸或随时间的可靠性。此外,虽然RF能量的一部分被植入的RF传感器吸收,但是RF能量的一部分会被人体吸收,这可能引起生物体中的潜在问题。从身体外部传输的能量可以在这些植入物中转换,以给电子器件供电、进行测量并再次将测量结果传输到身体外部。人体外部的检测系统记录(registers)由该检测系统检测的植入传感器的电路反过来辐射的电磁场。在题为“与植入的无线传感器通信”的美国专利号US 7245117 B1中描述了电磁传感器的示例,确定传感器的谐振频率以激励系统以预定的频率和幅度突发(burst)RF能量。美国专利号US 8894582 B2中也描述了类似的技术。

[0008] 血管内超声测量是已知的,但仅限于引入体内的基于导管的超声收发器,其主要用于成像和多普勒超声测量。可以使用超声波从身体外部非侵入地测量外周血管中的血压。然而,这种基于超声的方法的校准是复杂的并且不总是可靠。而且,这种方法不能选择性地测量体内特定深度和位置的血压,例如,主动脉或心脏中的压力。其他无创技术包括检查血管尺寸的方法,或基于检查血流的方法,以及基于多普勒超声或其他超声成像方法,如例如US 5411028、US 5477858 A、US 5544656、US 6814702 B2、US 5724973 A、US 20140081144 A1、EP 1421905 A1、US 7128713 B2、WO 2007087522 A2、US 20080119741 A1、US 7736314 B2、US 20130197367 A1或US 20130006112中所公开的。

[0009] 例如,在题为“用于识别和减少血管成像系统中的血液斑点的方法”的US 5520185A中,公开了一种用于增强血管内超声血管图像系统的方法。其通过使用分类器来解释如何将代表血管壁的超声回波与来自血流的超声回波区分开,该分类器采用直接从超

声扫描仪-检测器获取的灰度强度的原始数据的均值和方差。

[0010] 在题为“利用多普勒辅助追踪组织运动的超声诊断成像系统”的US 5800356中,公开了一种通过使用对应于组织边缘的速度信息以追踪组织边界而临时获取的扫描线来追踪所表示的边界的方法。

[0011] 在题为“超声诊断设备”的US6258031B1中,通过超声相位检测同时测量血流的速度和血液壁的速度。

[0012] 在题为“用于定位血管的方法和系统”的US 20090171205 A1中,公开了一种利用直接超声探测来检测血管并精确确定其深度和直径的方法。

[0013] 在题为“用于流动参数成像的方法和装置”的US8469887B2中,使用脉冲波谱多普勒成像的方法能够获得超声图像作为血管的截面图像,包括内壁和外壁。

[0014] 使用多普勒超声成像在血管中测量血压的其他方法和系统公开于:US 5749364 A1、WO 20010000 A9、US 20070016037 A1、US 20050015009 A1、US 20140180114 A1、US 20140148702、US 8968203 B2、US 20150289836。

[0015] 在题为“血压监测器和方法”的US20150230774A1中,公开了使用用于收缩压和舒张压的多普勒探头来无创、连续、实时监测动脉压。

[0016] 上面讨论的用于检查血管的无创超声或多普勒超声方法具有许多明显的缺陷,期望单独或组合地克服这些缺陷中的每一个。缺陷包括但不限于以下内容:

[0017] 1. 血管检查的再现性和准确性高度依赖于超声波束的传播方向(超声换能器的轴线)相对于被询问的血管的纵向轴线的正确取向。血流速度测量是通过使用多普勒方程转换多普勒频率 Δf 的偏移值来测量的:

$$[0018] \quad V = (c \times \Delta f) / (2f_0 \times \cos\alpha),$$

[0019] 其中: V 是血流速度, c 是组织中声音的速度, f_0 是信号的初始频率, α 是血流方向和超声波束的轴线之间的角度。角度 α 强烈影响所测量的多普勒频率 Δf 的值,该多普勒频率 Δf 又用于计算血流中有机反射器的速度。

[0020] 2. 可以提高包括基于超声波的血压测量的血管检查的可靠性和精确度。例如,多普勒频谱显示给定深度的某个区域的血流信息,(控制体积),并且不提供关于在超声图像上可见的血管的其他部分中的血流的信息。因此,在选择不足的控制体积(例如,当 $\cos\alpha=0$)时,所有诊断信息都将是不正确的。

[0021] 3. 此外,使用超声成像方法检查血管具有超声诊断技术的共同缺点,例如检查对象的回声反射性和分辨能力。

[0022] 使用某些多普勒方法对血管进行的动力学测量结果的准确性不足已被充分记录。例如,在:S.B.Coffi,D.Th.Ubbink和D.A.Legemate.的“Non-invasive Techniques to Detect Subcritical Iliac Artery Stenosis (检测亚临界髂动脉狭窄的无创技术)”*Eur.J.Vascular and Endovascular Surgery*,29,2005;Ricardo Cesar,Rocha Moreira的“Comparative study of Doppler ultrasonography with arteriography in the evaluation of aortoiliac occlusive disease (多普勒超声与评价主动脉髂闭塞性疾病的动脉造影的对比研究)”*Journal Vascular Brasileiro*,8,Jan./Mar.2009;或者Vilhelm Schaberle的“Ultrasonography in Vascular Diagnosis (血管诊断中的超声检查)”*A Therapy-Oriented Textbook and Atlas.Second Edition.Springer Heidelberg-*

Dordrecht-London-New-York,2011。

[0023] Gernot Schulte-Altendorneburg,Dirk W.Droste,Szabolcs Felszegny,Monica Kellerman等人的文章“Accuracy in vivo Carotid B-mode Ultrasound Compared with Pathological Analysis: Intima-Media Thickening, Lumen Diameter and Cross-Sectional Area (有机体内颈动脉B模式超声准确度与病理分析比较: 内膜-中层增厚, 腔直径和横截面积)”。影响 (Stroke): 美国心脏协会杂志, 2001年证明仅使用超声B模式成像检查血管所获得的结果的准确性不足。

[0024] 存在使用置于人体中并与外部超声源相互作用的无源传感器以分析人体组织的生理参数的先前专利, 例如US 5619997 A、US 5989190 A、US 6083165 A或US 20030176789 A1。然而, 这些装置和方法具有许多缺点, 即以下的缺点:

[0025] 1. 专利US 5619997 A、US5989190 A、US 6083165 A中的公开内容在于建议将定义介质(包括人体)状态的物理参数(压力、温度、粘度)确定为函数关系 $P=f(v)$, 其中P是物理参数, v是由放置在介质中的无源传感器反射的超声波的频率, 该频率由于传感器的能量吸收而不同于主超声波束的频率。

[0026] 2. 专利申请US 20030176789 A1中的公开内容提出, 将与任何介质(包括人体)的特定状态相关联的特定物理参数(例如压力)的值确定为由植入介质的无源传感器反射的声信号的频率分析的结果。无源传感器必须配备两个彼此平行的反射表面, 反射信号是两个声信号干扰的结果: 第一信号被第一反射表面反射, 第二信号被第二反射表面反射。

[0027] 总信号的频率分析允许分配(allocate)强度的最大衰减的频率, 并且基于参数值与总信号的最大衰减的频率之间的相关关系, 确定特定物理参数的值。参数值和频率之间的相关关系的知识不足以确定函数关系 $P=F(v)$ 。该方法取决于直接信号和反射信号的频率。期望提供一种更简单的方法和系统, 其独立于直接信号和反射信号的频率, 这也存在于以下专利中: US 20070208293 A1“无创测量心室分流器中压力的方法和装置”。该公开涉及包括压敏体的心室分流器, 其中压敏体响应于分流器内的脑脊髓液的压力而改变尺寸。

[0028] US 20070208293 A1与本文档的不同之处在于几个方面。首先, 脑脊液的流动是拟稳定的, 不像例如本公开中处理的心室内的湍流血流。其次, US 20070208293 A1的系统追踪换能器和反射充气气囊的超声波束之间的距离变化, 而在本说明中, 将压力确定/估计为一系列图像(不一定是超声波产生的)中的振荡可追踪区域的体积的函数。

[0029] 另一方面, 我们注意到通过导管和经食管多普勒超声心动图同时测量左心房压力, 成功建立了左心房压力变化的最大值的线性回归模型的方法, 其发表在Satoshi Nakatani, Mario J Garcia, Michael S Firstenberg, Leonardo Rodriguez, Richard A Grimm, Neil L Greenberg, Patrick M McCarthy的文章“Noninvasive assessment of left atrial maximum dP/dt by a combination of transmitral and pulmonary venous flow (通过结合二尖瓣口和肺静脉血流无创性评估中左心房的最大dP/dt)” the Journal of the American College of Cardiology, V.34, Issue 3, Sept.1999, P.795-801。

[0030] 然而, 在该文章中, 尚未意识到不仅可以使用多普勒超声心动图而且可以使用常规超声成像来评估心房(左侧和右侧)血压以及压力变化。本发明人意识到了这一事实。

[0031] 本文中的方法是基于对心内血压的有利的同步同时测量, 例如使用微压计导管和

超声波(作为合适的图像模态的示例)记录以及后续的信号和图像处理,以确定和/或估计体内压力。

发明内容

[0032] 本发明由所附专利权利要求限定。本文可以包括进一步分离或交叠发明的基础。与本公开所呈现的现有技术相比,本公开的医学成像模态的优点包括以下的单独或组合:

[0033] • 基于超声测量导出压力数据的方法

[0034] • 使用无源移动膜(人工或天然)

[0035] • 使用微压力计导管和诸如超声波的成像装置同步测量心内血压

[0036] • 在广义M模式下收集超声的情况下,分析图像序列的过程是同时分析所有M模式

[0037] • 用于导出压力数据作为体积变化的函数和用于校准医学成像模态的过程

[0038] 本公开的一些方面的方法包括用于压力测量的一组过程,其基于由医学成像模态获得的图像的处理时间序列,以使用振荡可追踪区域时间序列的图像来估计体积。

[0039] 例如,提供用于确定体内的压力的系统或模态。该系统包括控制单元。该控制单元被配置为估计所述体内的振荡可追踪区域的至少一个体积。可以从由超声波或其他医学成像单元生成的至少一系列图像估计体积。该控制单元被配置为将所述体积与所述区域处的压力相关联,以用于所述压力的确定。

[0040] 该系统优选地包括至少一个预先植入所述主体的医学植入物,用于追踪所述一系列图像中的所述振荡区域。植入物可选地并且优选地具有至少一个反射表面,并且所述表面优选地是植入物的整体部分或附接到植入物。最优选地,所述植入物是本领域技术人员已知的“无源植入物”或“无源传感器”的一组植入物的一部分。

[0041] 医学植入物优选地可植入心血管系统中,包括心脏、静脉或动脉。优选地,所述植入物可植入心房,最优选地,所述植入物植入心脏的心房间壁。

[0042] 在本公开的另一方面,将医学植入物植入心血管系统的主要血管中。

[0043] 最优选地,所述植入物可植入肺动脉中。

[0044] 本文所述的多个这样的植入物可有利地用于压力确定,例如,压力确定结果的精度提高和/或用于确定可能彼此相关的不同解剖位置处的多个压力值。

[0045] 所述植入物可包括来自包括用于修复或闭塞心血管结构的装置的组的装置。例如,所述植入物包括本领域技术人员已知的封堵器、塞子、线圈、支架或分流装置。所述植入物可包括诸如ASD、PFO、LAA或瓣膜周围封堵器的装置;用于维持血管、开口(天然或诱导)或心血管结构空腔的通畅的支架装置;或关闭、密封或阻塞心血管结构的插入装置。

[0046] 在本公开的一个方面,所述植入物的医学图像用于确定压力。在本公开的另一方面,使用天然存在的心血管结构的医学图像来确定压力。在本公开的任一方面,医学图像以无创方式和从体外从振荡可追踪区域获取。优选地,所述图像取自至少一个心房或一个肺动脉。

[0047] 提供了一种确定体内压力的方法。所述方法包括从由超声波或其他医学成像单元生成的至少一系列图像估计所述体内的振荡可追踪区域的至少一个体积,并将所述体积与所述区域处的压力相关联以用于所述压力的确定。

[0048] 提供了一种包括用于执行这种压力确定方法的算法的软件。所述软件优选地存储

在计算机可读介质上。

[0049] 本发明提供了植入物的系统、方法、装置、软件和用途,其允许从身体外部直接测量体内的压力及其动态变化,而不需要有源驱动的植入装置。例如,通过植入的无源植入物或无源传感器来促进测量心血管系统内(包括在血管中或例如心室的心内、附器等中)的血压及其动态变化。无源传感器可植入心血管系统,例如植入动脉或心脏本身。传感器优选地通过基于导管的技术微创地植入。此外,无源传感器可选地具有超声波束反射器,其反射由超声波换能器生成的超声波以由超声波接收器捕获。或者,如心室的心内结构可以起到无源传感器的作用,特别是如果体内压力最初通过作为微压力计导管的替代装置校准的话。在没有校准的情况下,仅可以计算/确定压力相对动态变化。

[0050] 本文在此提供了用于例如通过超声波或任何其他医学成像系统在体内进行压力测量的装置,例如心血管系统内的压力测量装置。压力的计算或确定基于医学图像时间序列。所述计算或确定包括对可选地植入体内的无源人工或天然(超声波)反射器的可移动反射表面部分的动态测量的处理。所述反射器可选地植入心血管系统中,优选植入在心脏或血管中。

[0051] 对于所述计算或确定,压力P将被定义为体内给定形状的最佳拟合函数: $P=F(L_1, L_2)$,其中, L_1 是优选为所述无源反射器的超声图像的图像中的第一人工或天然固定表面的亮度线。 L_2 是在同一时刻测量的图像中的所述无源反射器的第二移动人工或天然表面的亮度线(参见例如图20中的上部和下部路径)。

[0052] 本发明公开了一种计算和确定所述压力的新方法,并且所述方法与直接信号和反射信号的频率无关。因此,现有技术解决方案,例如公开在US 5619997 A、US 5989190 A、US 6083165 A或US 20030176789中。

[0053] 体内压力测量的高精度和稳定性优选地基于使用基于导管的压力传感器和成像装置的同步和同时测量,随后编译数学模型以计算压力函数并校准至测量的实时绝对压力值。因此,当校准系统时,在利用连接到当前系统的成像(优选超声波)装置提供(超声波)测量时,可以在任何时候以高精度和稳定性计算体内(例如血管)中的(血液)压力及其动态变化。

[0054] 本公开的优选示例的实质在于开发超声测量心脏或血管中的血压的直接方法以及用于其实际实施的装置。

[0055] 本公开的方法是基于存在两个不同成像(优选超声波束)反射表面的血管内血压测量的示例,所述反射表面可以由相同或不同的材料构成和/或可以具有相同或不同的形状:

[0056] a) 处于恒定位置的第一表面或表面部分,即,所述第一表面与血管内血压变化无关,因为它被固定在心血管壁(例如血管或心室壁)上、之上或之中或与心血管壁相关;

[0057] b) 第二表面或表面部分构造成相对于第一表面并且相对于血管内血压变化而振荡。

[0058] 第一和第二表面都放置在心血管结构中,该心血管结构由于其中或其周围的压力变化而发生变化。放置所述表面使得第一表面或其表面部分以及第二表面或其表面部分流体连通。所述流体连通优选地由诸如血液的液体提供。所述压力变化优选地是例如血管或心内的心血管系统内的血压变化。

[0059] 本公开还提供了用于基于心血管结构的体积进行后续校准、测量和压力计算的系统的示例,所述心血管结构包括但不限于左心房(LA)、右心房(RA)、左心室(LV)、右心室(RA)或肺动脉(PA)。在校准期间,时刻 t_i 的值 P_i 由例如基于导管的血压传感器的直接压力计测量。通过成像模态(优选地超声设备)同时成像(优选超声波)测量值。体内压力计测量数据和随时间变化的图像系列被同步记录到系统(1100)中并且以 $P_i \approx F(L_{1i}, L_{2i})$ 的方式最佳地回归到给定形状的函数 F ,其中, L_{1i} 是在优选为所述无源反射器的超声图像的图像中的第一人工或天然固定表面(140,230,330,430中的一个)的亮度线, L_{2i} 是在优选为所述无源反射器的超声图像的图像中的第二移动人工或天然表面(130,210,310,410,630,720中的一个)的亮度线,图像分别是在所述时刻 t_i 时测量。

[0060] 当系统被校准时,计算基于从先前校准过程导出的函数 $P \approx F(L_1, L_2)$ 的利用:利用超声设备的无创超声测量被提供有变量 L_1, L_2 的进一步图像处理推导。进一步代入公式 $P \approx F(L_1, L_2)$ 给出实时压力和压力变化,同时记录一系列超声图像。如果系统先前未校准,则不提供绝对压力测量值,而是仅根据随时间获得的图像序列计算/确定动态压力变化。

[0061] 基于上述原理,用于无创超声测量血管内血压的系统包括多个无源移动人工或天然超声波束反射器,其可选地可植入或植入心血管系统,例如血管或心室中一个或两个。所述无源反射器包含表面元件或表面部分,该表面元件或表面部分在血压变化下固定或分别移动并且适于接收和反射超声波束(或者它们在身体中的位置可由其他图像模态捕获)。

[0062] 超声波束反射器可以是天然或人工的,人工的是被集成或附接到适于递送和植入体内的医学可植入装置。这种医学植入物包括例如包括自扩展支架的支架,或诸如房间隔封堵器、室间隔封堵器、(左)心房封堵器、PDA封堵器、血管封堵器、血管塞、流量调节器、心房流量调节器(AFR)、主肺动脉调节器(APFR),起搏器等的封堵器。

[0063] 该系统在一个示例中还包括超声设备,该超声设备适于将超声信号发送到天然或人工植入的超声波束反射器并且接收反射信号,以执行血管内压力测量。

[0064] 通常,该系统包括以下单元中的一个或多个:

[0065] a) 校准单元,其包含:

[0066] a. 至少一个优选地具有数字输出的基于导管的血压传感器,允许将输出数据流入信息系统(优选地是计算机)中,信息系统具有估计用于压力计算的振荡可追踪区域的体积作为相应体积的函数的处理和/或控制单元

[0067] b. 如下面b)项中所述的至少一个超声探头(或者可选地或另外的不同图像模态),其具有数字输出,允许将输出数据流入计算机/信息接收/处理/存储单元

[0068] c. 同步输入通道和校准压力计算模型的信息处理单元

[0069] b) 测量和计算单位,其包含:

[0070] d) 至少一个具有至少一个换能器的超声探头,该换能器被配置为将电磁输入或控制信号转换为要朝向表面传输的机械超声信号,并且被配置用于将反射或回波的输入机械超声信号反向转换为电磁测量信号,其中,所述换能器发射直接输出超声信号并接收反射的超声信号;

[0071] d) 至少一个波束形成单元,被配置为在传输模式下提供所需形状的电磁信号;

[0072] e) 生成电磁信号的至少一个发射单元,并通过换能器进一步将电磁信号转换成超声信号;

- [0073] f) 回波信号的至少一个接收单元;
- [0074] g) 用于信息信号(或图像)处理的至少一个接收单元,为预校准的压力函数准备变量并计算实时压力;
- [0075] h) 用于信息数据存储的至少一个单元;和
- [0076] i) 至少一个控制单元,配置用于估计振荡可追踪区域的体积。
- [0077] 用于信息处理的单元优选地包括软件,并且可选地或另外地包括硬件,该硬件例如包括:
- [0078] a. 例如上面公开的超声设备,优选地具有例如无线通信单元和/或USB端口能力的通信接口;
- [0079] b. 例如具有用户界面的智能手机/平板电脑/个人计算机等的客户端装置,
- [0080] 其安装了客户端应用程序;可选地,超声设备(a)的整体部分和/或与其通信;
- [0081] c. 可选地,本地医学中心数据服务器;和
- [0082] d. 可选地,云信息存储单元。
- [0083] 该软件系统包括代码段,用于至少基于感兴趣区域的随时间变化的图像序列来执行体内压力的确定或估计,其中体内的压力将根据从感兴趣区域远程获得的图像进行确定或估计。优选地,软件和/或系统在使用中如下操作:
- [0084] e. 通过合适的例如WiFi/蓝牙/USB、电缆的通信接口将超声设备(a)连接到客户端装置(b);
- [0085] f. 将传感器设置为操作状态;将例如包括屏幕上图像的图形用户界面(GUI)的用户界面显示在显示器上,优选地显示在超声设备或与其连接的显示器上,例如客户端显示器。超声设备处于以B模式运行的第一操作模式。例如,客户端(b)启动设备以B模式操作。显示由信号形成的图像。
- [0086] g. 将换能器指向体内的用于压力测量的反射器位于的区域(例如心脏)并保持。可选地,根据显示的图像调整信号方向,直到在图像上可见到反射植入膜。
- [0087] h. 当在图像数据中识别出膜或感兴趣区域时,将超声设备切换到第二操作模式,M模式或对应于所有形成波束的M模式的集合的广义M模式。例如,客户端应用程序(b)提供标识。可以通过合适的图像处理步骤自动识别膜,并切换到M模式或通用M模式。然后,换能器检索一定时间内的信号变化,最好是几秒钟。然后,控制单元基于累积的M模式的分析来计算体内的压力。
- [0088] i. 在成功检索之后,这可以通过控制单元中的适当软件步骤来确认,可以显示和/或进一步处理结果。这可以由客户端应用程序(b)执行。另外,超声设备可以返回到第一操作模式,即B模式。
- [0089] j. 然后,可以手动或自动地将包括体内压力值的测量结果上传到本地医学中心服务器(c)、云信息存储器(d)、和/或以其他方式存储,例如,存储在客户端装置的内存中。
- [0090] 当前方法基于B模式和广义M模式成像的组合。
- [0091] 超声扫描中的B模式或2D模式或亮度模式是通过线性阵列的换能器同时扫描表示身体成分的横截面图像,在屏幕上表示为二维图像。
- [0092] M模式或TM模式是超声扫描中的运动模式,允许在B模式下固定特定扫描线并同时生成其作为矢量时间序列的实时演变。当前方法是基于对应于所有形成波束的M模式的集

合的同步分析(广义M模式成像)。

[0093] 超声扫描中的D模式或多普勒模式利用多普勒效应来测量和可视化给定样本体积中的血流或组织运动。

[0094] 我们在本文称为广义M模式。它被定义为在特定时刻对应于所有超声通道的一组M模式。通过传递到极坐标和相应的插值,从该模式获得B模式。因此,我们的分析基于最初获得的数据,允许在没有B模式平滑和插值的情况下更好地分析所有超声通道。

[0095] 一种用于在体内部署无源超声波束反射器的植入医学过程的示例,例如在心血管系统内,例如合适的心脏区域、心脏的左心房和/或右心房,或肺动脉,该过程包括:

[0096] (a) 在导管鞘管内联合(joint)部署包括无源超声波束反射器和基于导管的血压传感器的载体单元,其优选地在近端,例如可释放地连接到设置在递送单元(例如介入心脏病学的导丝或推进线)的远端的连接器(例如捕获单元,例如爪),所述递送单元配置成将所述无源超声波束反射器可释放地连接到所述连接器;

[0097] (b) 通过操作导丝或推进线通过所述鞘管的内部,例如推动包括无源超声波束反射器的载体单元朝鞘管的远端开口端通过鞘管,将载体单元经血管输送到心血管位置,例如心脏区域;

[0098] (c) 借助于所述导丝或推动线操纵,将所述载体单元定向部署在心血管位置(例如心内),优选地基于捕获单元和/或所述递送单元上的例如在超声或荧光透视设备上可见的基准标记引导;

[0099] (d) 借助于载体单元或无源超声波束反射器处的组织锚固单元(例如至少一个螺钉、钩子、弹簧、凸缘等),将所述载体单元和/或无源超声波束反射器锚固到所述心血管位置的组织(例如心肌组织或血管壁组织)中,或者可选地或另外地,基于形状记忆材料及其特征以允许固定;

[0100] (e) 从所述递送单元的所述捕获单元释放所述载体单元;

[0101] (f) 同时校准记录来自基于导管的血压传感器和成像单元的压力,以实现校准参数;

[0102] (g) 从心脏区域和身体中收回鞘管。

[0103] 载体单元可以是如上所述的医学可植入装置。

[0104] 可释放的附件可以以任何合适的形式制成,例如螺纹螺钉附件、夹具、镊子、热释放附件等。

[0105] 本发明的系统、方法、软件和用途允许通过植入动脉或心脏本身的无源传感器直接测量血压。

[0106] 如此确定的压力值可以为患者的潜在治疗性治疗提供有价值的诊断信息。

附图说明

[0107] 本发明的实施例的这些和其他方面、特征和优点通过参考附图从对本发明的实施例的以下描述中将是显而易见的并且被阐明,其中:

[0108] 图1描绘了两个版本的独立无源超声波束反射器(球头窄反射器和膜式反射器)的示意图,其中超声波束反射表面部署在血管中;

[0109] 图2描绘了在心房流量调节器(AFR)或APFR(主肺动脉(Aorto-Pulmonary)流量调

节器)的示例中的医学可植入装置的示意图,参见专利申请WO 2016 038115,其整体通过引用并入本文用于所有目的,该专利申请提供了一种具有超声波束反射表面的膜形式的无源超声波束反射器,基于该超声波束反射表面测量右心房中的血压(捕获单元位于右血液循环中);APFR的几何形状与AFR装置没有明显差异,但在植入方法上有着明显差异,参见Guo K, Langleben D, Afilalo J, Shimony A, Leask R, Marelli A, Martucci G, Therrien J.开发的“Anatomical considerations for the development of a new transcatheter aortopulmonary shunt device in patients with severe pulmonary arterial hypertension (新型经导管主肺动脉分流装置在重症肺动脉高压患者中的开发的解剖学因素)”Pulm Circ.2013Sep;3(3):639-46.doi:10.1086/674328.Epub 2013Nov 18,其整体通过引用并入本文用于所有目的;

[0110] 图3描绘了基于心房流量调节器 (AFR) 或APFR (主肺动脉流量调节器) 的具有超声波束反射表面的无源超声波束反射器的示意图,其中超声波束反射表面部署在左心房中(捕获单元位于右侧血液循环中);

[0111] 图4描绘了基于心房流量调节器 (AFR) 的无源超声波束反射器的示意图,其中超声波束反射表面部署在左心房和右心房两者中(捕获单元位于右侧血液循环中);

[0112] 图5描绘了血压测量、记录和报告医学信息系统的示意图。

[0113] 图6描绘了超声换能器与血管或心脏内的无源膜的相互作用的示意图。

[0114] 图7描绘了附接到心房流量调节器 (AFR) 或APFR (主肺动脉流量调节器) 的独立无源超声波束反射器的另一个通过超声换能器示例3D可见的示意图。

[0115] 图8描绘了植入医学过程的流程图;

[0116] 图9描绘了无源超声波束反射器的示意图,该无源超声波束反射器被定位在自扩展支架的远端处,并结合到心房流量调节器 (AFR) 或APFR (主肺-肺流量调节器) 中。借助作为支架的相对于AFR/APFR的固定器的附加球将反射器附接到支架。

[0117] 图10描绘了无源超声波束球尖端窄反射器的示意图,其被定位在自扩展支架的远端处,并结合到心房流量调节器 (AFR) 或APFR (主肺动脉流量调节器) 中。该反射器借助作为支架的相对于AFR/APFR的固定器的附加球,被附接到支架,并且主要用于左心房压力测量。

[0118] 图11描绘了无源超声波束球尖端窄反射器的示意图,其被定位在自扩展支架的近端处,并结合到心房流量调节器 (AFR) 或APFR (主肺动脉流量调节器) 中。该反射器借助于作为支架的相对于AFR/APFR的固定器的附加球,被附接到支架,并且主要用于右心房压力测量。

[0119] 图12描绘了血压校准和测量系统 (1100) 的示意图,其中压力传感器 (1200) 与压力监测器 (1400) 连接,在模拟输出的情况下,压力监测器 (1400) 通过示波器 (1300) 与计算机连接。

[0120] 图13描绘了在极坐标 (2000) 中接收的超声图像的广义M模式,其中所选择的感兴趣区域图像 (2100) 压缩到平均值 (2200),得到深度亮度列 (2300);

[0121] 图14以图像顶部 (2500)、室壁 (2600)、膜球位置 (2700)、AFR/房间隔 (2800) 的超声特征描绘了感兴趣区域中的对象与解剖对象的对应关系;

[0122] 图15描绘了压缩成深度亮度线 (3100) 的并集的图像序列 (3000),形成示出亮度随时间的变化(光度测定)的新的压缩图像,;

- [0123] 图16比较了测光结果(压缩图像随时间变化)与基于微压力计导管的压力计同步结果;
- [0124] 图17将新的压缩图像(来自图15)的内部结构描绘为3D空间中的表面,其在下部图像中旋转;
- [0125] 图18描绘了压缩图像(来自图15)中的模型参数 L_1, L_2, \dots 的搜索区域,例如室壁(3200)、膜球位置(3300)、AFR/房间隔(3400);
- [0126] 图19描绘了在压缩图像(来自图15)中找到的模型参数 L_1, L_2, \dots ,例如室壁/上部路径(3200)和AFR/下部路径(3400)的局部脊(ridges)(3500);
- [0127] 图20描绘了例如对应于与压缩图像(来自图15)中的回归模型(3600)拟合的室壁/上部路径(3200)和AFR/下部路径(3400)的找到的模型参数 L_{1t}, L_{2t}, \dots ;
- [0128] 图21描绘了拟合回归模型(红色图)和基于微压力计导管的压力(蓝色图)的计算结果,其中2参数模型对应于图20的上下路径;
- [0129] 图22描绘了使用图17表面中的亮度变化(3700)进行模型改进的基础。
- [0130] 图23描述了针对简单2参数模型(蓝图)的亮度计算3参数模型(红图)计算;
- [0131] 图24描绘了整个系统测试结果,其中,上图显示了超声图像处理算法对基于微压力计导管的压力数据的校准结果,第二图示了再现基于微压力计导管的压力数据的其他系列的模型计算。可以清楚地看到,与2参数模型(红色图)相比,最相关的归一化亮度线显著改善了基于微压力计导管的压力(蓝色图)和压力运动(黄色图)的非常小的细节;
- [0132] 图25是PFO封堵器示例(Occlutech漏斗封堵器,单个远端盘层(5000),中央通道(5100),一个夹子(5200))(W02005020822A1)的示意图;
- [0133] 图26是ASD封堵器示例(Occlutech双盘封堵器,W007110195左),(W0 1997/042878右)的示意图。
- [0134] 图27是LAA封堵器示例(W02007054116A1左)(W02013060855A1右)的示意图。
- [0135] 图28是二尖瓣置换和/或瓣膜成形术结构示例(W02012127309(A1))的示意图;
- [0136] 图29是瓣膜旁漏装置示例(W02013041721A1)的示意图;
- [0137] 图30是植入在心房间区域(6100)的医学植入物(6000)的示例的示意图;和
- [0138] 图31是用于封堵PFO和/或ASD(W02010104493(A1)左和W02010151510(A1)右)的医用植入物的示意图。

具体实施方式

[0139] 下面将参考附图描述本发明的特定实施例或示例。然而,本发明可以以许多不同的形式实施,并且不应该被解释为受限于这里所阐述的实施例;相反,提供这些实施例是为了使本公开彻底和完整,并且向本领域技术人员充分传达本发明的范围。在附图中示出的实施例的详细描述中使用的术语不旨在限制本发明。在附图中,相同的附图标记表示相同的元件。

[0140] 参考仅作为示例的血管或心室给出本发明的当前描述。然而,应该记住,本发明并不严格限于血管或心室,而是可以容易地适用于在需要测量液体流的压力变化的情况下,使超声或其他波透过的任何介质。示例包括一个或多个无源超声波束反射器,该一个或多个无源超声波束反射器位于淋巴系统、胆管、尿管、脑和脊髓(脑脊液)周围的蛛网膜下腔、

胸壁中肺的内部或外部等中,用于测量其压力及其动态发展。相应地,提供了适于植入在体内这样的可选地具有至少一个附接的无源超声波束反射器的位置的植入物。

[0141] 作为要生成待分析用于确定体内压力的一系列图像的超声波的替代或补充,可以提供例如回声多普勒、磁共振成像(MRI)或基于如伦琴(X射线,计算机层析成像[CT])的成像系统的电离辐射作为医学成像模态,用于生成压力确定的输入。

[0142] 根据优选实施例,系统包括例如:

[0143] 1. 一个或多个人工植入的或天然无源超声波束反射器,其可植入或被植入体内,例如植入哺乳动物的例如一个或多个血管或心室的心血管系统。该反射器包括彼此相对布置的两种表面元件。首先,固定的天然或植入的(在血压下基本上不移动,即,参考反射器表面)表面元件,其适于接收和反射超声波。其次,天然或植入的表面元件,其被配置成在(在植入心血管系统时的血液)压力变化下移动并且适于接收和反射超声波或其他波束。因此,该波束反射器包括位于恒定位置的第一固定表面,该第一固定表面独立于其植入位置处的(血管内血液)压力变化。此外,该超声反射器包括第二移动表面,该第二表面适于在例如血管内或心脏位置的植入部位的(血液)压力变化下或根据(血液)压力变化振荡。优选地,无源超声波束反射器设置在要植入体内可能发生压力变化的位置处的医学植入物上,例如如上所述。

[0144] 优选地,植入的无源超声波束反射器(或附接有无源超声波束反射器的医学植入物)在一定的植入时间之后至少部分地内皮化(组织过度生长)。在这种情况下,薄的组织层不会阻碍可移动膜随穿过组织层的相邻流体(血液)的压力而振荡。

[0145] 或者或另外地,血液接触的表面可以适当地涂覆(例如涂覆肝素或根据需要涂覆另一种药物)和/或由与血液相容的材料制成。

[0146] 植入的无源超声波束反射器的梁(beams)具有合适的形状和尺寸,可折叠进入用于递送的导管中、可附接到载体上、和/或在植入尺寸下可靠地锚固安装。尺寸可以小到几毫米。梁可以是可折叠的并且可以是恢复到它们的部署的大致平面的松弛形状(如图所示)的弹性材料。形状包括矩形、正方形、圆形、半圆形、椭圆形、开口椭圆形、一般长形等。

[0147] 下面将描述一些示例性实施例。应当注意,该示例性实施例不应被视为彼此隔离,而是实施例的特征可以存在于其他实施例中,即使未在图中明确地描述或示出。例如,图2的开环反射器可以是独立反射器装置形式,或者可以附接到除AFR之外的其他医学植入物。此外,矩形膜或如图1所示的球形窄反射器(920)不仅可以附接到医学植入物,如图2、图9-11中的AFR,而且可以附接到可替代地或另外的其他示例性医学植入物,如图25至图31中所示的那些医学植入物。这些装置可以设有或具有合适的表面,以便在植入时用于在本文描述的压力确定的图像中进行识别。例如,图25中的PF0封堵器示例(Occlutech漏斗封堵器,单个远端盘层,中央通道,一个夹具)的示意图。W02005020822A1中公开的该装置没有本文中描述的本发明的改进,专利W02005020822A1通过引用整体并入本文,用于所有目的。具体参考图中所示的装置及其中的相关描述。

[0148] 图26提供了ASD封堵器示例(Occlutech的双盘封堵器,W007110195左),(W0 1997/042878右)的示意图,该示例没有本文中描述的本发明改进;W007110195和042878均通过引用整体并入本文,用于所有目的。

[0149] 图27中提供了LAA封堵器示例(W02007054116A1左)(W02013060855A1右)的示意

图,该示例没有本文中描述的本发明改进;W02007054116A1和W02013060855A1均通过引用整体并入本文,用于所有目的。

[0150] 图28提供了二尖瓣置换和/或瓣环成形术结构示例(W02012127309(A1))的示意图,该示例没有本文中描述的本发明的改进;W02012127309(A1)通过引用整体并入本文,用于所有目的。

[0151] 图29提供了瓣膜周围渗漏装置示例(W02013041721A1)的示意图,该示例没有本文中描述的本发明的改进;W02013041721A1通过引用整体并入本文,用于所有目的。

[0152] 图30是当植入心房区域时的医学植入物的示例的示意图。

[0153] 图31是用于阻塞PF0和/或ASD的医用植入物的示意图(W02010104493(A1)左和W02010151510(A1)右);其通过引用整体并入本文,用于所有目的)。

[0154] 医学植入物仅仅是这种植入物的示例,但是都有助于对植入区域处的压力进行有利的压力确定,其中根据本文所述的系统、方法、软件从医学成像模态的图像确定压力。以这种方式,有利地可以从随时间变化的医学图像系列确定植入物区域处的振荡(例如在由心脏泵血循环驱动的循环血压下)。该振荡优选地与植入区域处的体积变化相关。该(循环)变化可从医学图像系列确定。该体积变化又与植入区域(例如心房中)的压力变化有关,或与每个心房的压力,心房等之间的压差有关。这种压力因此可以有利地被确定。可以从植入物位置本身确定压力。可替代地或另外地,可以从附接的结构的表面或植入物(例如膜)的整体部分确定压力。可选地或另外地,可以从植入物区域处的解剖结构的表面确定压力;无论是通过解剖结构和相关的体积变化本身,还是优选地通过植入该区域(在医学图像系列中具有改进的运动识别/检测,或作为参考点)时的这样一个或多个植入物。

[0155] a) 根据第一示例,无源超声波束反射器150(图1)以在其位置处的(血液)压力变化下变形的板或波状(contoured)膜的示例性形式提供。装置150显示为部署在例如肺动脉的血管内。在该示例中,该装置是独立装置,即,未连接到载体医学植入物。在类似的示例中,该装置可以附接到例如支架的医学植入物载体。反射器150包括固定的表面元件140和可移动表面元件130,其中,可移动表面元件130在植入时在(血液)压力变化下移动。该可移动表面元件在其梁端部处附接到载体和/或固定的表面元件140。因此,提供具有自由顶点的可振荡梁,其可通过其植入位置处的压力而偏转。反射器显示在经血管部署期间和释放并锚固在血管中之前,位于血管(这里是肺动脉110)内的输送鞘管120内。装置150的锚固可以以许多合适的锚固装置实施方式进行,例如用钩子、弓形物、螺钉、组织粘合剂等。所述顶点优选地也存在于本文所述的其他示例中。固定的表面元件可以平行布置在可振荡梁的上方或下方,以在与可振荡梁基本相同的方向上反射。可选地或另外地,这种固定表面可设置在可振荡梁附近,例如图1所示(例如在反射装置的一端示出的升高的根部(heel))。

[0156] b) 根据与第一示例相关的另一示例,呈板或波状膜形式的无源超声波束反射器210(图2)具有开环形状。可以提供如先前示例中的顶点。如前所述,可移动膜210在血压变化下变形。反射器210附接到AFR装置,AFR装置自身起到第一固定表面230的作用,并且具有两个凸缘以穿过隔膜分流器定位在心脏的两个不同侧上。如图所示,AFR装置允许血液流过其中心通道。凸缘(这里形成为盘)将AFR装置保持在隔膜壁的位置。AFR装置在植入后一段时间内通常会内皮增生。可移动反射器部件附接到AFR表面上的近端,在该示例中,输送连接器或捕获单元220被放置在AFR(心房流量调节器)装置230上。当AFR植入时,AFR和反射器

210的集合体 (aggregate) 允许在左心房和右心房之间控制分流。反射器210在AFR的近侧进行压力测量。能够测量AFR处的压力是长期以来的需要,并且以有利的方式提供了具有带AFR的集成压力测量反射器210的这些示例。压力是确定AFR的有效植入的重要参数,因为分流器是通过在右心室和左心室之间提供期望的分流来创建的以治疗高渗状态。可替代地或另外地,反射器210可以附接到AFR装置之外的其他医学植入物或与其集成,例如包括心房间隔封堵器、心室间隔封堵器、支架等的闭塞装置类型的医学植入物。

[0157] c) 根据与本文其他示例相关的另一示例,无源超声波束反射器310(图3)以开环形式的板或波状膜的形式提供。反射器310在血压变化下变形,并且在AFR被部署以建立如上所述的左心室和右心室之间的分流时,反射器310附接到AFR的远端表面,即,附接在与AFR(心房流量调节器)装置330的输送连接器或捕获单元320相对的表面上。

[0158] d) 根据与本文其他示例相关的另一示例,将以在血压变化下变形的板或波状膜形式的两个无源超声波束反射器410(图4)附接到被部署以在左心室和右心室之间建立分流的AFR(心房流量调节器)装置430的远端和近端。可以看出,如图2或图3所示,开环形状的反射器410的可移动表面部分在他们的顶点处从AFR装置突出,并且仅在他们的环端附接以增加振荡。所示的突出的尺寸可以更小,以便不妨碍内皮作用。替代地,环可以闭合并且在周边处附接,仅允许环部分的特定突出和移动。此外,本文所述的打开或关闭的环通常是平坦的,以满足期望的反射率和可移动性/柔性。

[0159] 植入时在分流器的两侧具有两个反射器允许在植入AFR时穿过分流器进行压差测量。由于分流器的直径和长度是由AFR的部署尺寸确定的,因此穿过分流器的血流是可确定的。

[0160] 多个反射器中的每一个可以分别通过超声探头朝向反射器的位置和方向来识别。替代地或另外地,各种反射器的尺寸和/或形状可以是不同的,使得特定的反射器可在体内的特定位置处进行测量,例如在由合适的图像识别软件拍摄的B型超声波图像中。各种模式中的基准标记也可以帮助识别特定的反射器。

[0161] e) 根据又一个与本文其他示例相关的示例,将以在血压变化下变形的板或波状膜形式的无源超声波束反射器210、310、410附接到类似于AFR 230、330、430的APFR(主肺动脉流量调节器)装置的远端和近端,该APFR装置被部署以在左肺动脉和降主动脉之间建立分流。因此,当植入APFR时,在APFR的左肺动脉侧和/或降主动脉侧提供压力测量。

[0162] f) 根据与本文其他示例相关的另一示例,替代地或另外地,波束反射器具有波状膜(其随血压变化而变形并且在形状记忆合金杆710的帮助下直接移入血流中)形式的无源超声3维(就其具有多个反射表面并且可由超声装置从任何视角可见而言)波束反射器720(图7)可以附接到用作固定超声反射表面的AFR或APFR 230,或者作为独立装置在左肺动脉中固定在用作固定表面的形状记忆合金杆的壁上。该三维超声装置可检测体具有例如正交和平行布置的反射表面,如图7所示。

[0163] g) 根据与本文的其他示例相关的又一示例,图9-11中的无源超声波束反射器(720)或球形尖端窄(ball tipped narrow)反射器(920)被附接定位在(自扩展)支架910的远端处。在所示的示例中,将其并入心房流量调节器250(AFR)或APFR(主肺动脉流量调节器)中。反射器720或球形尖端窄反射器(920)例如在附加球220的帮助下附接到支架910,所述附加球220相对于AFR/APFR 250充当支架的固定器。该自扩展支架910可以由常规的例如

球囊可扩张支架替代,但随后需要进行球囊导管插入术。该选择提供了使用相同产品来测量右心房(RA)或左心房(LA)压力的自由,而无需改变AFR装置。支架910在AFR装置扩展时集成在其内部流动通道中。通过微小的改变,该示例可以替代地用于测量肺动脉(PA)压力。在这种情况下,无源超声波束反射器720布置成与自扩展支架910的内表面正交,如图1所示。

[0164] 2) 上述反射器和/或医学可植入装置的优选示例,还可以是在一个系统中包含超声设备530(图5),其适于将超声信号520发送到一个或多个天然或植入的超声波束反射器510和接收反射信号,并执行测量/压力确定。该系统优选地包括以下单元中的一个或多个:

[0165] a) 校准单元(图12),其包含:

[0166] a. 至少一个具有数字输出的基于导管的血压传感器(1200)或具有与示波器相结合的模拟数据输出的医用压力监测器,该示波器使输出数字化并允许将输出数据流入信息系统,优选地是计算机(1100)

[0167] b. 至少一个超声探头(1000)(如下面b)项中所述),其具有数字输出,允许将输出数据流入计算机/信息接收/处理/存储单元

[0168] c. 将输入通道同步和校准压力计算模型的信息处理单元

[0169] b) 至少一个超声探头530(图5)或探头650(图6),其具有至少一个换能器,该换能器将电磁信号直接转换成机械超声信号,并将该机械超声信号反向转换成电磁信号,其中,所述换能器发送和接收直接的和反射的超声信号;

[0170] c) 在传输模式中提供所需形状的电磁信号的至少一个波束形成单元(未示出);

[0171] d) 生成电磁信号的至少一个发射单元(未示出),这些电磁信号进一步由换能器530,650转换成超声信号;

[0172] e) 回波信号的至少一个接收器(这里是探头530,650);

[0173] f) 信息处理装置540的至少一个单元,为预校准压力函数准备变量并计算实时压力;

[0174] g) 信息存储器540,560中的至少一个单元和也包含在图5中的块540-560中的至少一个控制系统。该控制系统可以通过因特网或内联网570分布在用户信息处理装置540和中央或医学机构服务器560之间。

[0175] 3) 根据上述示例的系统还提供后续同步记录替代压力计(例如基于导管的血压传感器)的压力测量值,并且利用所述探头和计算方法优选地成像超声测量值,该计算方法用于将在所述反射器的植入区域处和时刻 t_i 时的压力值 P_i 最佳拟合为函数 $P_i \approx F(L_{1i}, L_{2i})$,其中, L_{1i} 是在优选为所述无源反射器的超声图像的图像中的第一人工或天然固定表面(140, 230, 330, 430中的一个)的亮度线, L_{2i} 是在优选为所述无源反射器的超声图像的图像中的所述第二移动人工或天然表面(130, 210, 310, 410, 630, 720中的一个)的亮度线,图像分别在所述时刻 t_i 测量。

[0176] 该计算是基于利用通过校准函数 F 的最佳拟合,使得 $P_i \approx F(L_{1i}, L_{2i})$ 基于 P_i 与预定范围内的变化的压力值下的参数 L_{1i} 和 L_{2i} 的所述依赖性的校准测量值。

[0177] 可以不受2个亮度线参数 L_1, L_2 (图19中的U(上)和L(下))的约束(bound),而是传递(pass)到体内的某个位置的函数 P ,包括在所述体内的所述位置处并且在测量时间 t 时通过图像处理来确定移动或固定的天然或人工表面的亮度 L_1, L_2, \dots, L_n ,该移动或固定的天然或人工表面包含至少一个可选的预先植入植入区域处的无源反射器。该方法还包括基

于校准拟合过程按照 L_1, L_2, \dots, L_n 的函数 $P_i \approx F(L_1, L_2, \dots, L_n)$ 来计算时刻 t 时的局部压力 P ,其中,函数 P 是在预定范围内并且针对函数 F 的规定形状通过在时刻 t_i 测量与 $L_{1i}, L_{2i}, \dots, L_{ni}$ 的所述依赖性 P_i 来建立。例如, F 可以是亮度 L_1, L_2, \dots, L_n 的线性函数,其中系数 W_1, W_2, \dots, W_n 最佳拟合为方程 $P_i \approx W_1 L_{1i} + \dots + W_n L_{ni} + C$,以用于随后的超声记录(图21)。所述系数 W_1, W_2, \dots, W_n 与在与换能器工作面正交的给定深度处的所述目标体积的切割面积成比例,而总和与作为目标区域体积的函数的压力接近。

[0178] 这是基于这样的假设:

[0179] 压力 $P(t) = P(V(t))$ 是目标区域体积的函数,体积根据Simpson公式近似为求和 $V(t_i) = \widetilde{W}_1 L_{1i} + \dots + \widetilde{W}_n L_{ni}$,其中, \widetilde{W}_1 是在与换能器工作面正交的给定深度处的所述目标体积的实际切割区域,并且 L_{ji} 指示切片的高度。对测量数据的最佳拟合过程为权重 W_1, W_2, \dots, W_n 提供了准确的假设。

[0180] 下面,算法过程例如是:

[0181] i. 为了将感兴趣的对象识别为第一固定表面和第二移动表面,超声设备530,650被配置为在二维(2D或B-)可视化模式中工作,或者简单地在B模式下工作,参见示例图5。

[0182] 4) 为了测量亮度线 L_1, L_2 (例如图19中的U(上)和L(下)),超声设备530,650被配置为以广义时间运动模式(TM或M模式,参见图5)工作。为了稳定运行,系统还提供后续追踪可调节到无源超声波束反射器和/或AFR/APFR的3维运动的测量时刻 t_i 时的亮度线 L_{1i}, L_{2i} 。

[0183] ii. 从图像序列(图15)中的每个图像中,将感兴趣区域的各水平线亮度求平均,将每个图片转换为平均亮度-压缩图像 I_i 的列矢量(见图13中本说明的偏远领域(remote field),此过程称为天文学中的光度测定法,)。

[0184] iii. 这些列时刻 t_i 组合成独特的帧(图15) $\{I_i\}$,其中亮度 L_1, L_2, \dots, L_n 考虑了局部极值(图17和18)的运动而得到,并且表示横跨节点水平平均超声图像 I_i (图17-20)的亮度峰值路径,或表示分别与集合中 $\{I_i\}$ 中的 $\{L_{1i}\}$ 到 $\{L_{ni}\}$ 最相关的归一化亮度线(图22),其中, $\{L_{1i}\}$ 和 $\{L_{ni}\}$ 是整个 $\{I_i\}$ 的较高和较低的亮度峰值路径。

[0185] iv. 由于像素的路径确实足够精确地表示压力值(图23),所以我们定位亮度变化 B_c 与上部路径最相关的线,并使用线性回归模型 $U = a * B_c + b$ 模型拟合 U (图21)值与其对应,代替 B_c 的实际值,我们得到调整后的亮度 $B = a * B_c + b$,将亮度曲线归一化,使其与初始信号强度无关。这提供了比仅用像素坐标(下面的Y轴)方法(图23)更好的值分辨率。

[0186] v. 整个系统测试结果如图24所示,其中,上图显示了超声图像处理算法对导管压力计数据的校准结果,第二图显示了再现其他系列导管压力计数据的模型计算。可以清楚地看到,尽管压力运动的细节相对较小,但最相关的归一化亮度线的精度改进了。

[0187] 5) 在其优选示例中处理先前项目3)的测量值的软件系统包括:

[0188] i) 具有无线/USB端口能力的超声设备530,650

[0189] ii) 安装了客户端应用程序的智能手机/平板/个人电脑540

[0190] iii) 可选的本地医学中心服务器560

[0191] iv) 可选的云信息存储器560

[0192] 6) 优选示例的软件系统整体如下操作:

[0193] i) 通过WiFi/蓝牙/USB电缆550将超声设备530,650连接到客户端设备540。

[0194] ii) 确保换能器530,650处于操作中:屏幕上图像应出现在超声设备监视器上(委

托给客户端设备540)。客户端540开始以B模式操作超声设备,显示由信号形成的图像。

[0195] iii) 将换能器530,650指向心脏区域并保持,根据图像调整信号方向,直到膜630可见。

[0196] iv) 客户端540软件应用程序自动识别膜630并切换到通用M模式-作为对应于所有形成的波束的M模式的集合,检索信号变化若干秒。

[0197] v) 在成功检索后,结果将由客户端540软件应用程序显示

[0198] vi) 结果可以手动或自动上传到本地医学中心服务器560或云信息存储560并存储在客户端设备540上。

[0199] 7) 根据上述示例的无源超声波束反射器(210,310,410,640中的一个)根据下面描述的医学过程800(图8)进一步部署在适当的心脏区域内,该心脏区域可以是心脏的左心房和/或右心房或肺动脉内,所述过程包括

[0200] (a) 将所述无源超声波束反射器可选地部署810在标准鞘管内,所述标准鞘管通过近端(220,320,420)附接到布置在递送单元(例如介入心脏病学的标准鞘管的导丝)的远端的捕获单元(例如爪),用于将所述无源超声波束反射器可释放地附接到所述捕获单元,

[0201] (b) 通过操作导丝通过所述鞘管内,将所述载体单元血管内输送820到适当心脏区域

[0202] (c) 根据所述捕获单元和所述递送单元上的例如在超声或荧光透视设备上可见的基准标记,通过所述导丝操作,将所述载体单元定向830在所述心脏内,

[0203] (d) 锚固840所述无源超声波束反射器

[0204] (i) 使用AFR输送过程,将所述无源超声波束反射器与AFR装置一起锚固入动脉隔膜,

[0205] (ii) 使用APFR输送程序,所述无源超声波束反射器与APFR装置一起进入锚固入左肺动脉或降主动脉,

[0206] (iii) 作为独立装置锚固入左肺动脉,同时使用形状记忆材料允许导线阻止反射器沿动脉移动。

[0207] (e) 从递送单元的所述捕获单元释放850所述载体单元

[0208] (f) 从心脏和身体中收回860鞘管。

[0209] 已经使用各种实施例及其示例的非限制性详细描述描述了本发明。应当理解,本发明不受上述实施例的限制,并且本领域普通技术人员可以在不偏离本发明范围的情况下进行改变和修改,这将在下面的所附权利要求中进行限定。

[0210] 下面列出了一些修改,这些修改在由所附权利要求限定的本发明的范围内:

[0211] 1. 本发明可以与目前可用的通过锁骨下颈静脉或头静脉部署所述系统的方法一起使用。

[0212] 2. 可以使用具有适当特性的任何形状记忆合金代替镍钛诺(镍钛合金)。可选地或者另外地,可使用超弹性或弹性材料。

[0213] 3. 此外,需要测量内部液体流动的压力变化的情况下,本发明可用于开发适用于任何使超声波透过的介质的系统。

[0214] 还应当理解,在前面的描述中和/或在前面的附图和/或下面的权利要求中公开的特征单独地和以其任何组合,都是用于以其各种形式实现本发明的材料。当在以下权利要

求中使用时,术语“包括”,“包含”,“具有”以及它们的缀合物表示“包括但不限于”。

[0215] 以上参考具体实例描述了本发明。然而,除了上述之外的其他实施例在本发明的范围内同样是可能的。可以在本发明的范围内提供与上述那些不同的方法步骤,通过硬件或软件执行该方法。本发明的不同特征和步骤可以以除了所描述的那些之外的其他组合进行组合。本发明的范围仅受所附专利权利要求的限制。

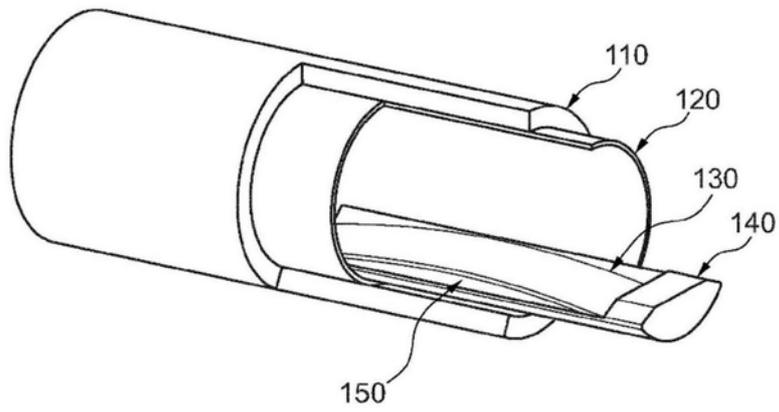
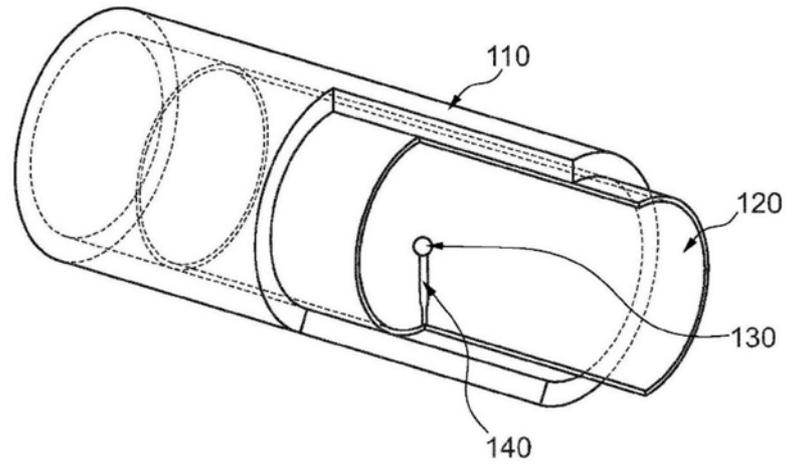


图1

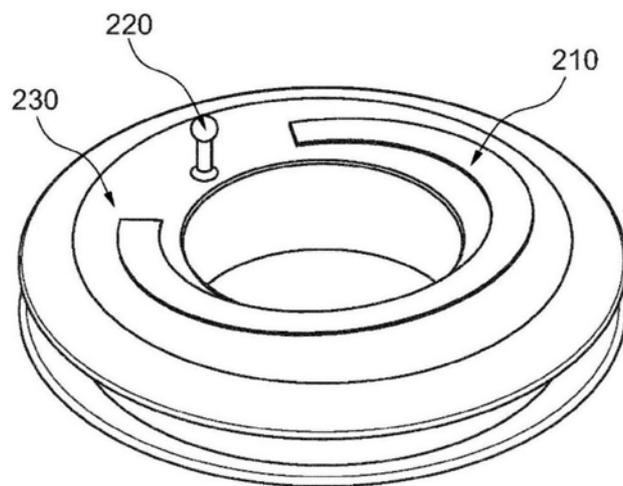


图2

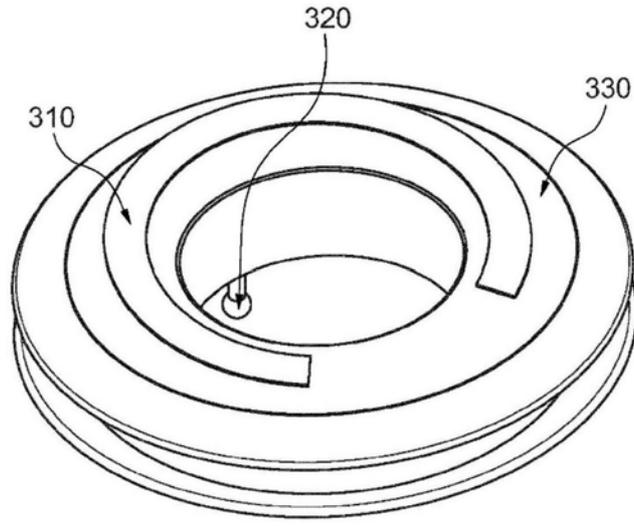


图3

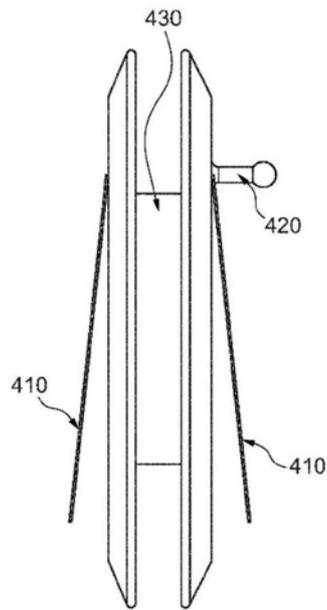


图4

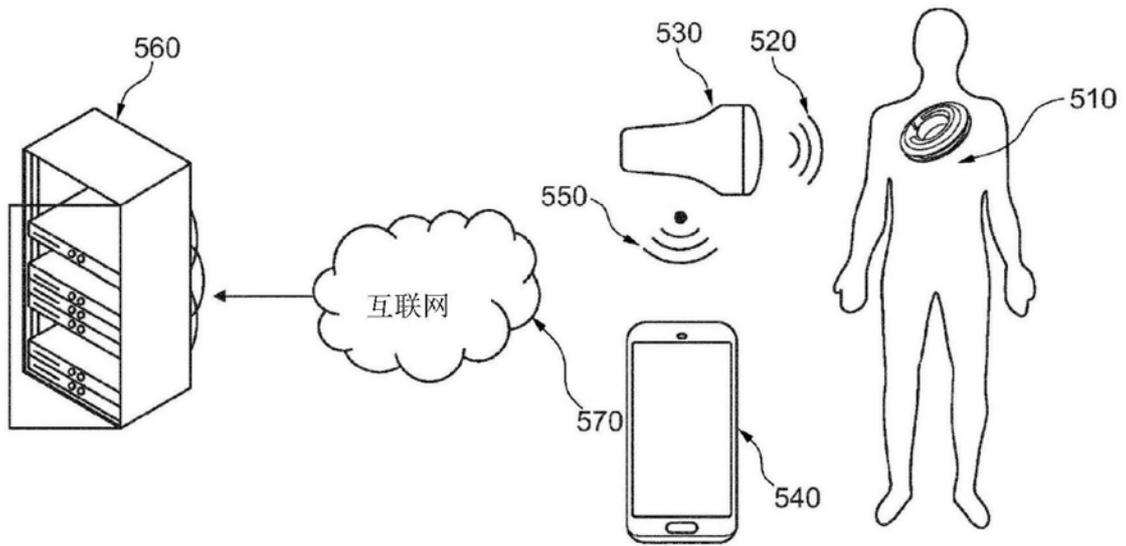


图5

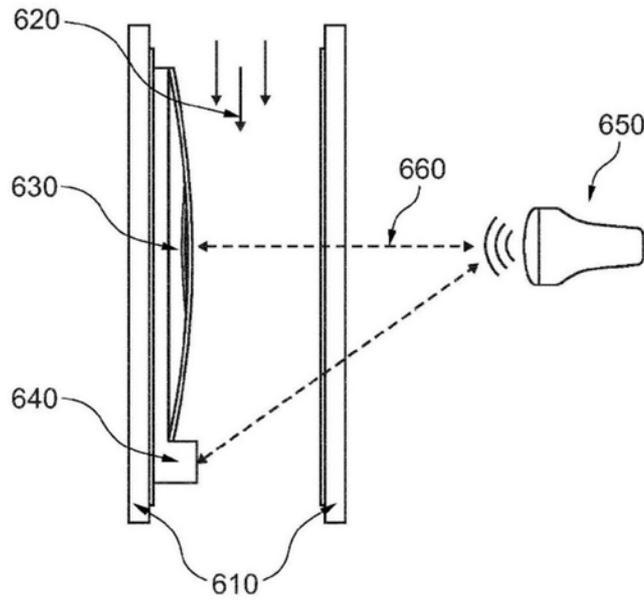


图6

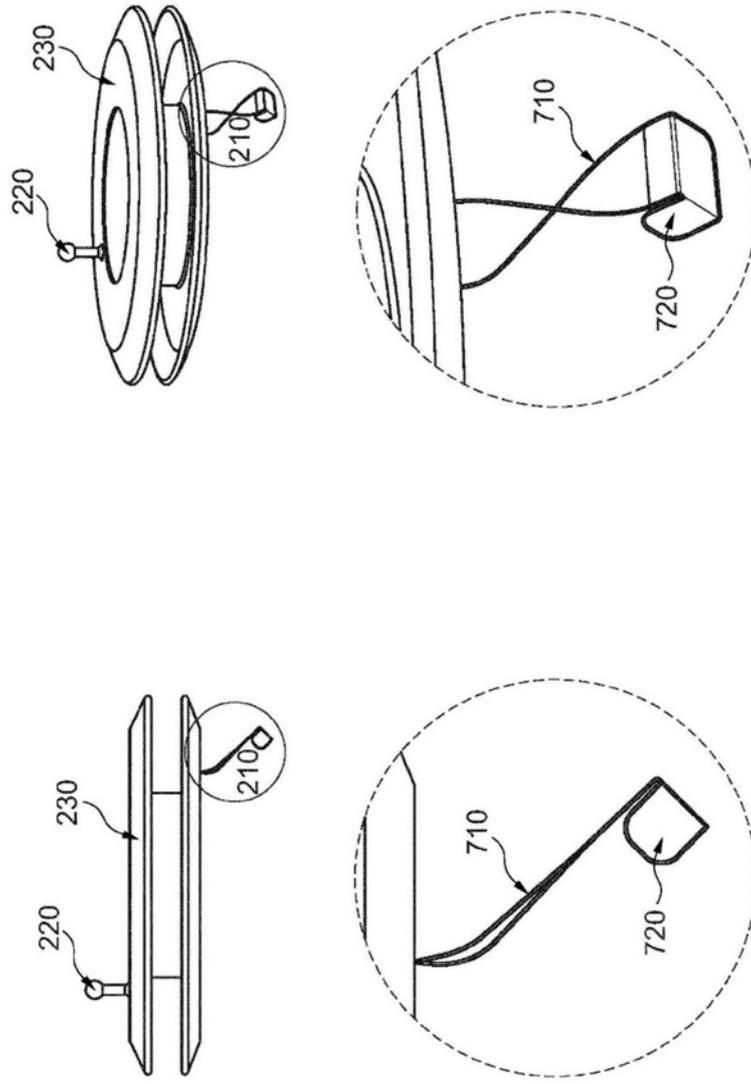


图7

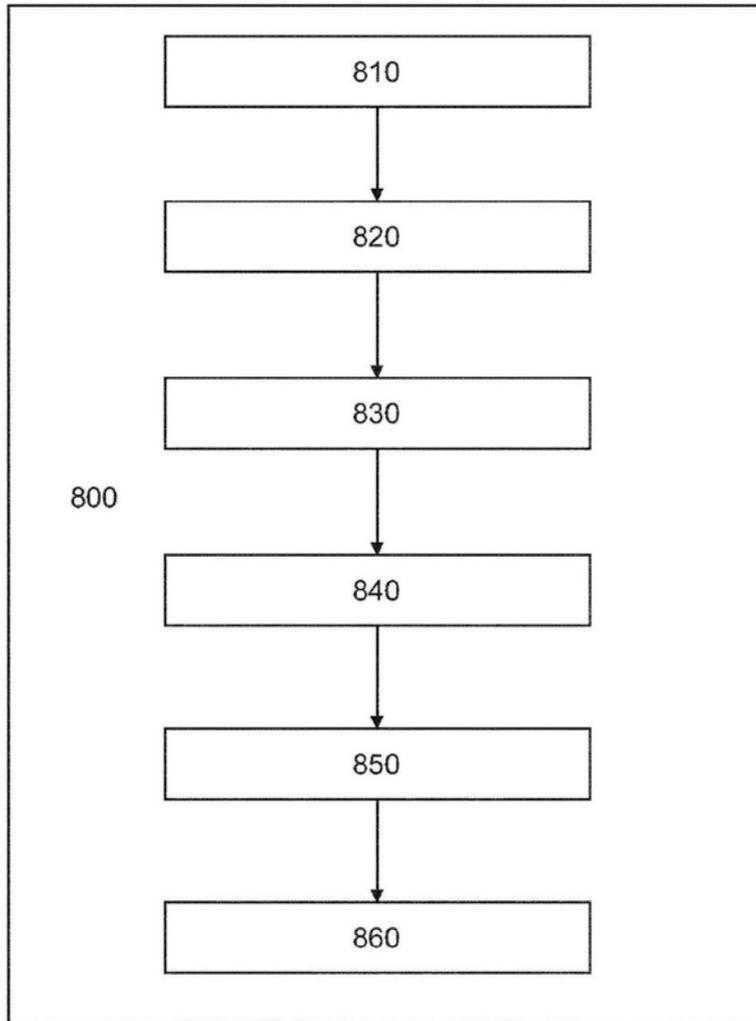


图8

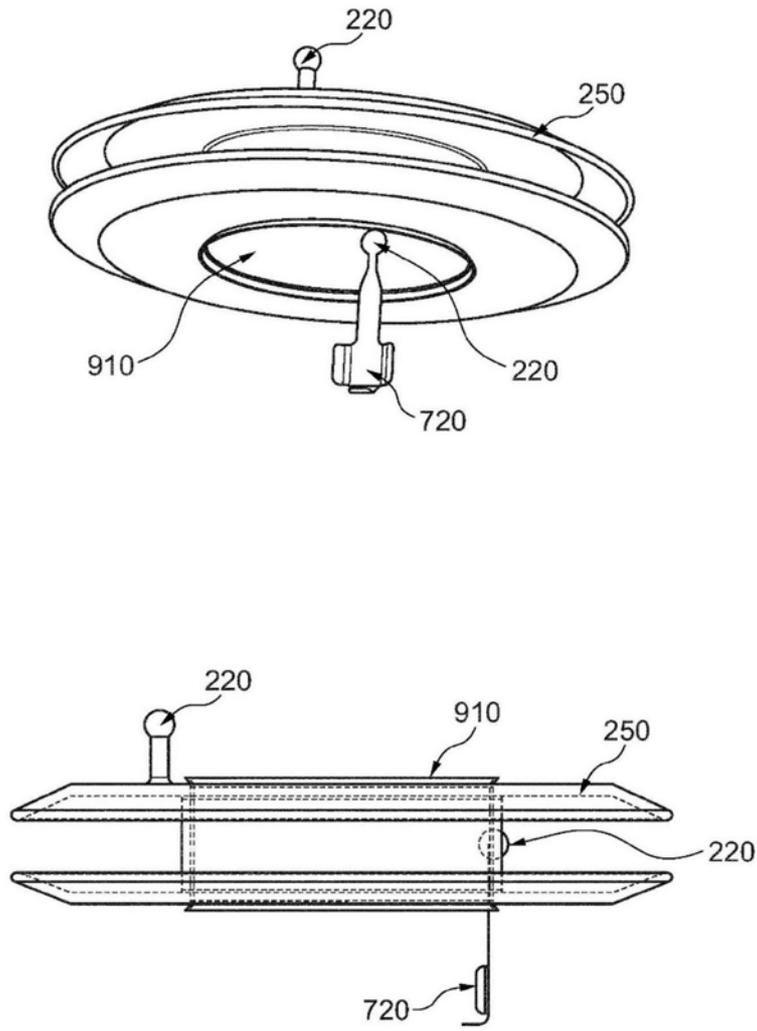


图9

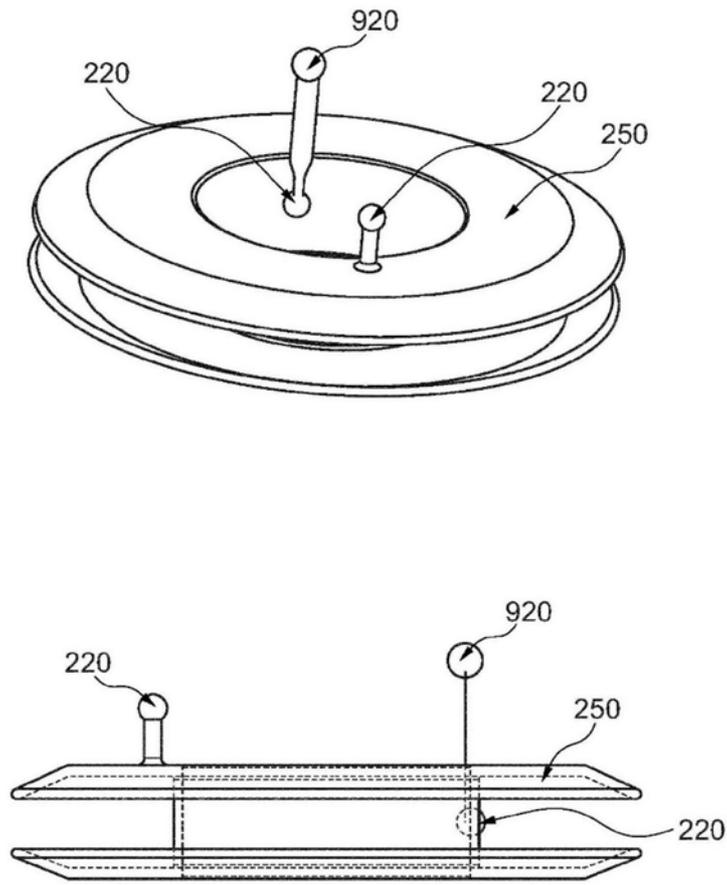


图10

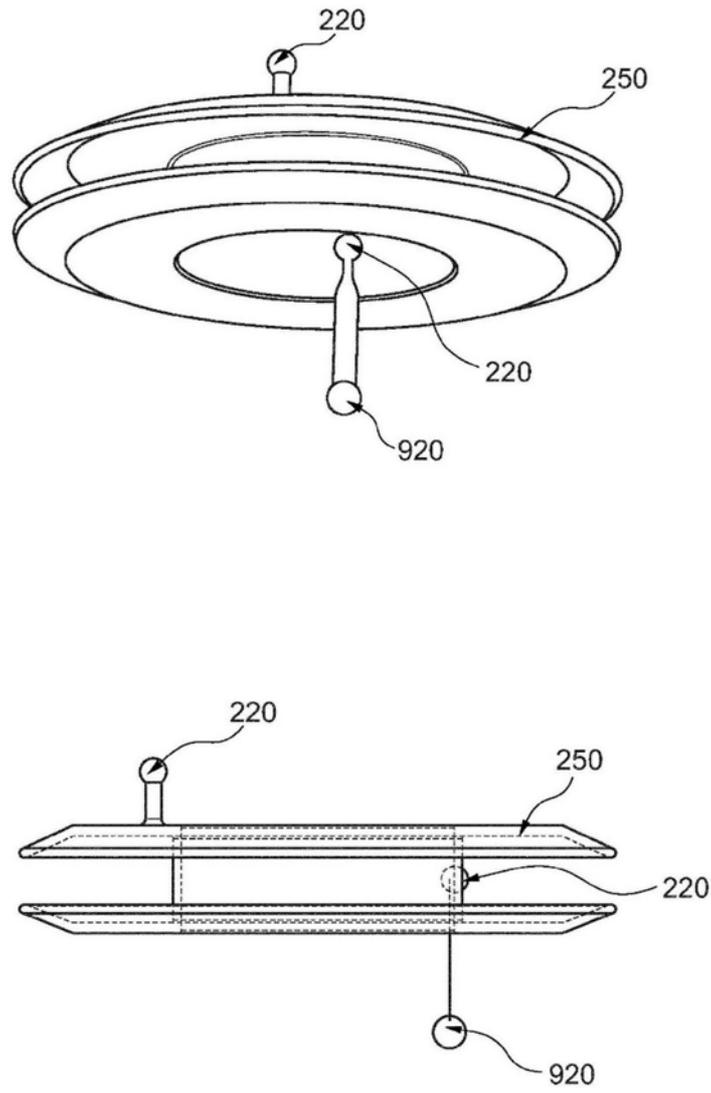


图11

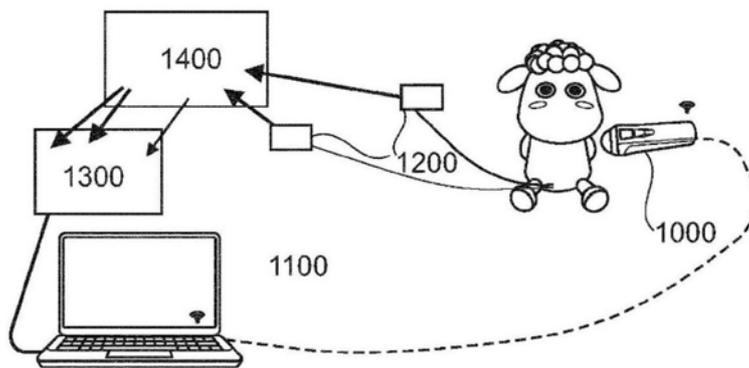


图12

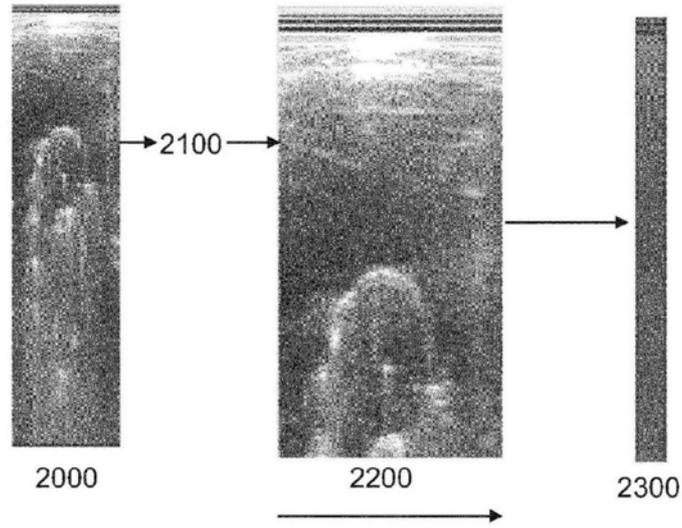


图13

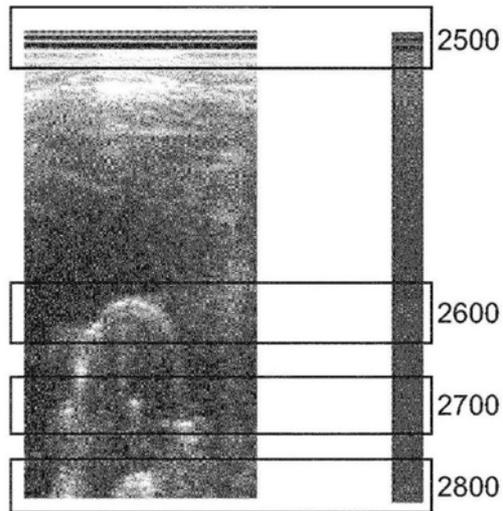


图14

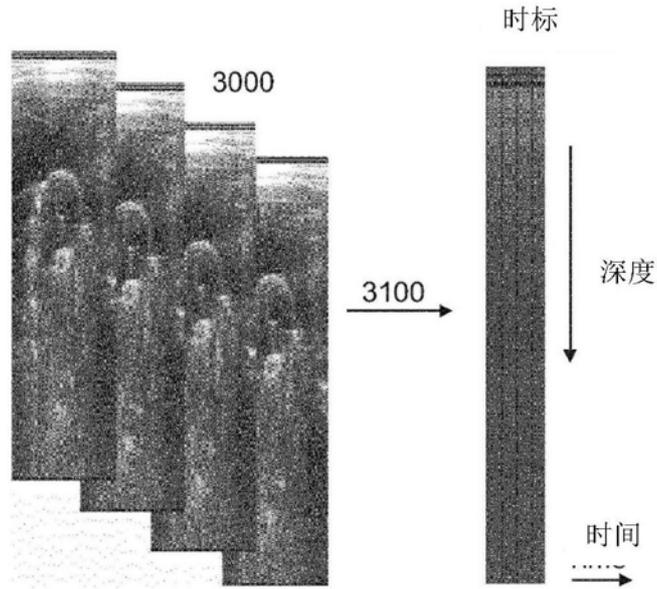


图15

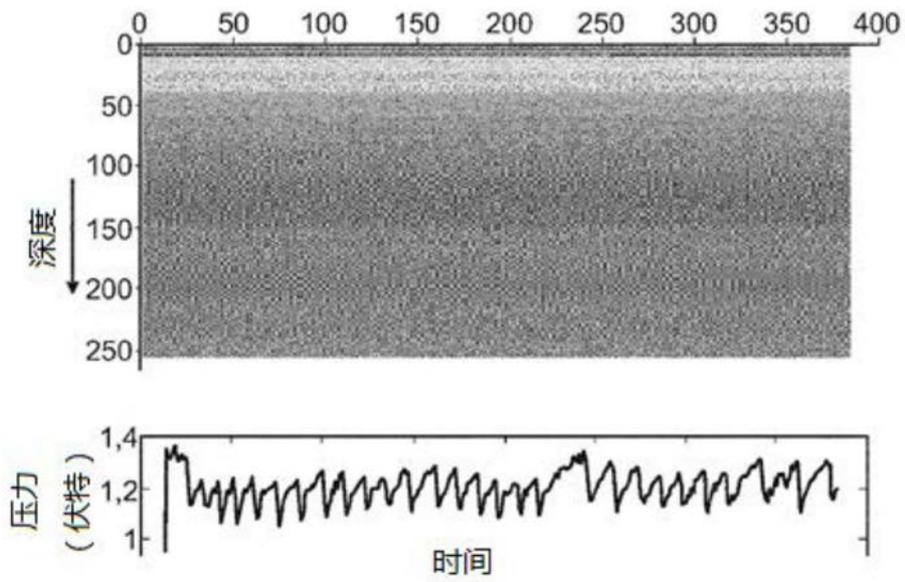


图16

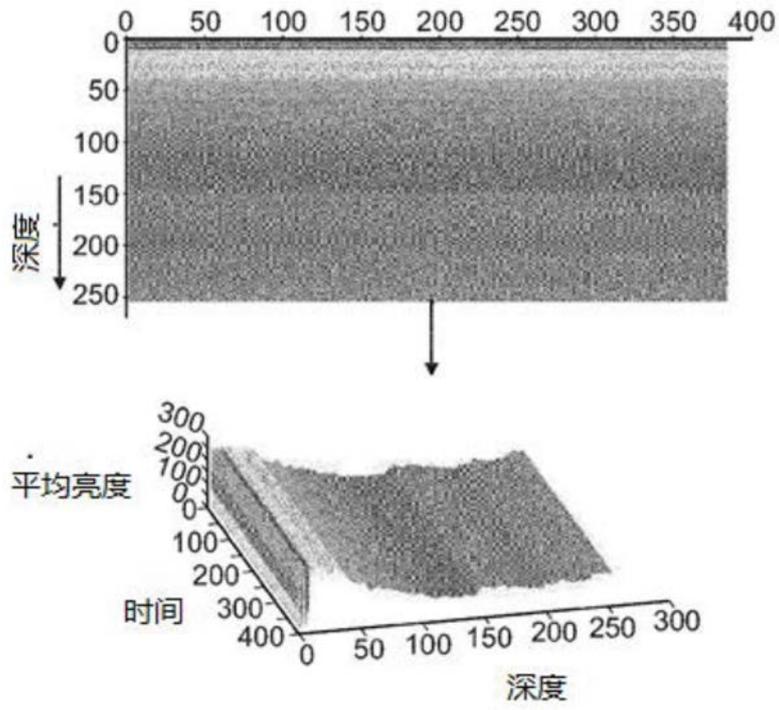


图17

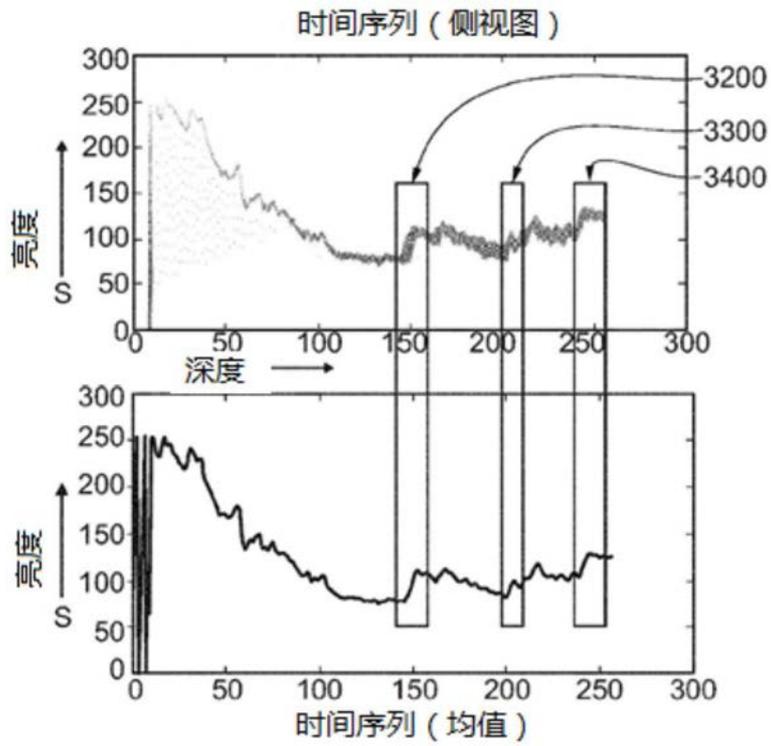


图18

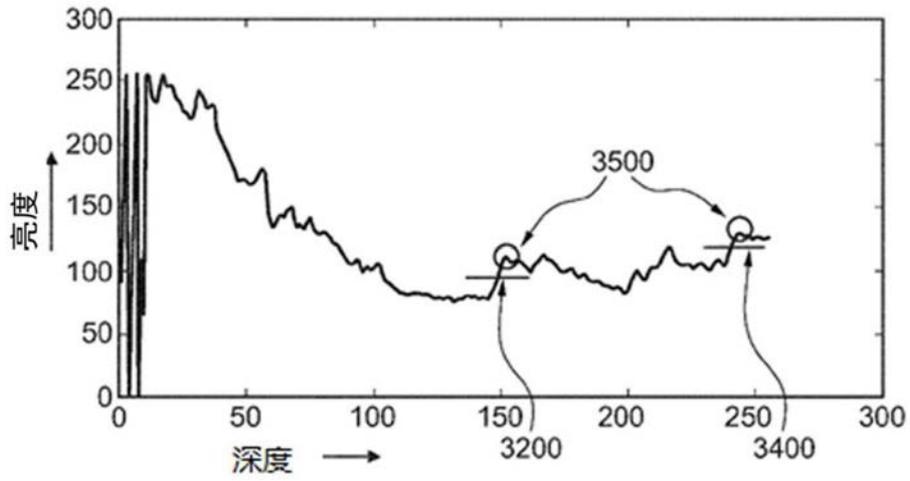


图19

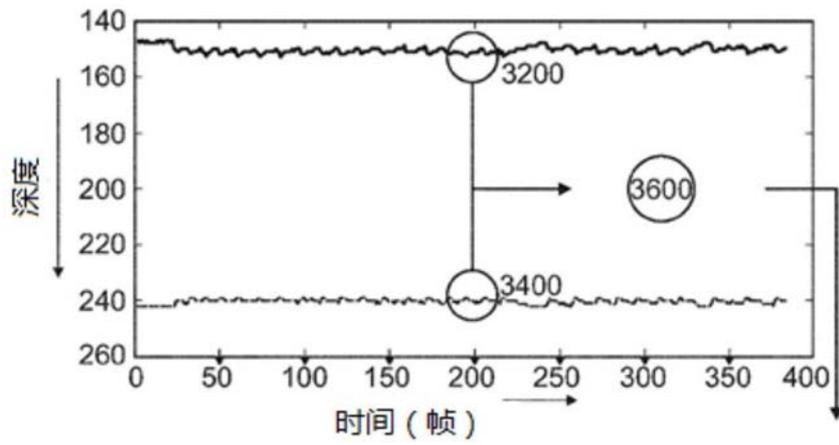


图20

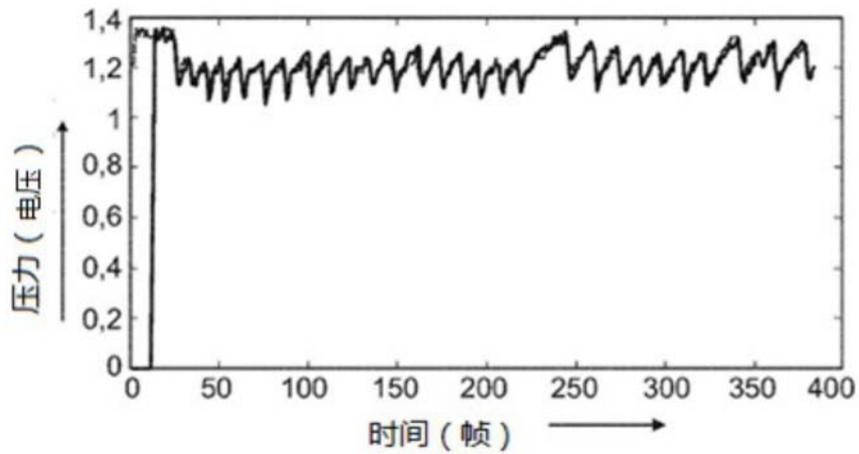


图21

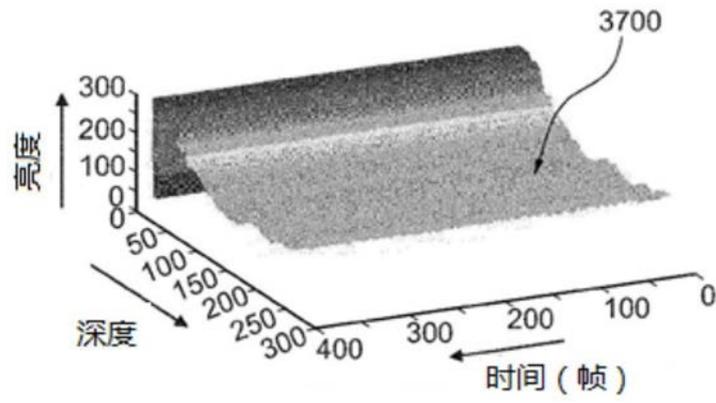


图22

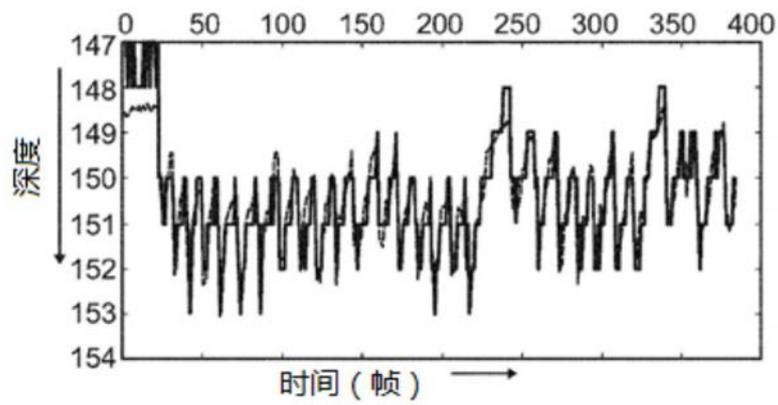


图23

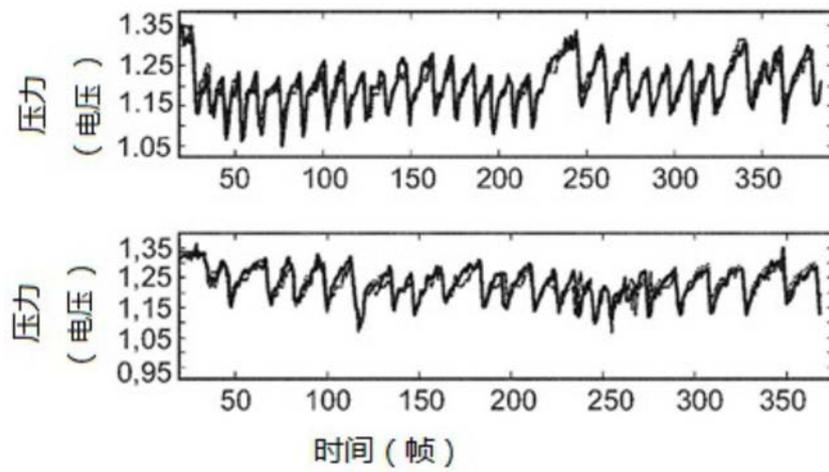


图24

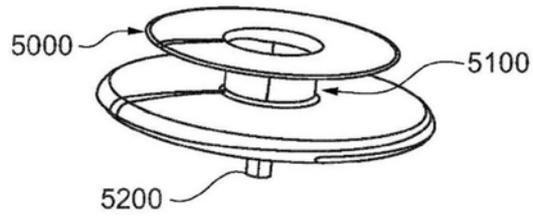


图25



图26

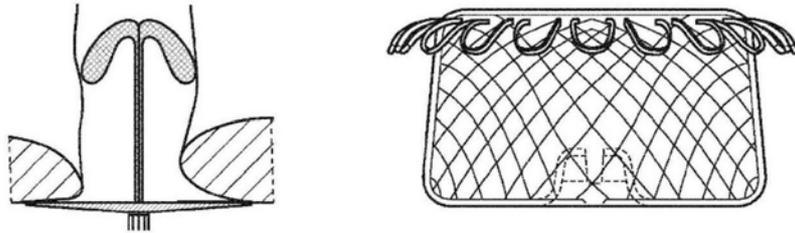


图27

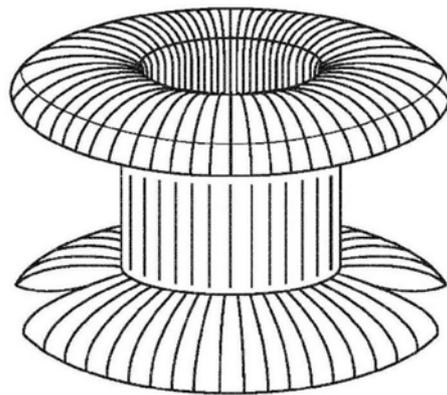


图28

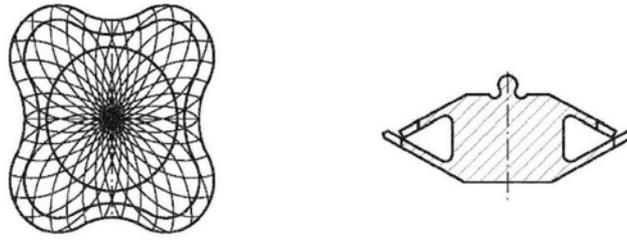


图29

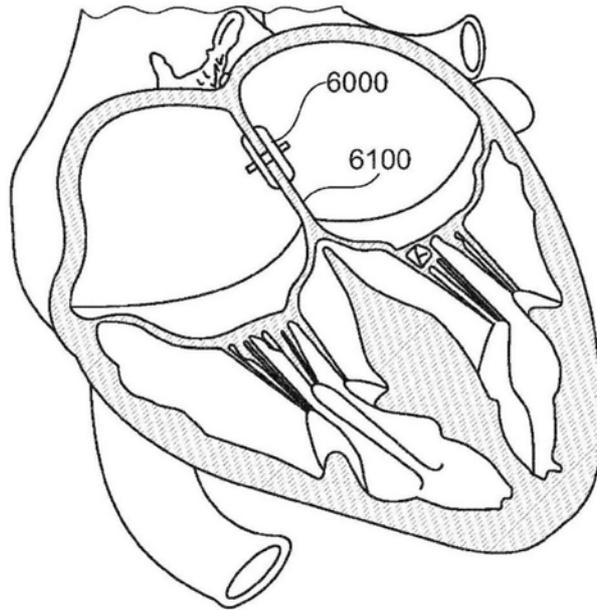


图30

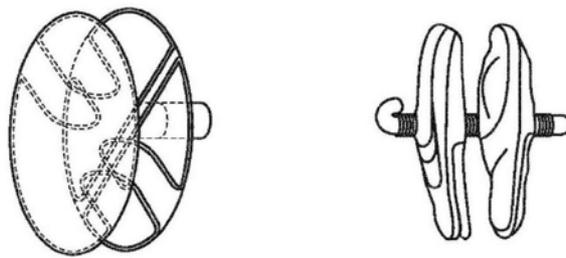


图31