

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

腦循環閉鎖臨界壓力之即時分析:系統研發與臨床應用(第3年) 研究成果報告(完整版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 97-2314-B-040-030-MY3
執行期間：99年08月01日至100年07月31日
執行單位：中山醫學大學醫學系

計畫主持人：許弘毅

計畫參與人員：學士級-專任助理人員：江怡穎

報告附件：出席國際會議研究心得報告及發表論文

處理方式：本計畫可公開查詢

中華民國 100 年 10 月 31 日

腦循環閉鎖臨界壓力之即時分析:系統研發與臨床應用

Realtime analysis of cerebral critical closing pressure: system
development and application

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC97-2314-B-040-030-MY3

執行期間： 2010年 08月 01日至 2011年 07月 31日

執行機構及系所：中山醫學大學醫學系 神經內科

計畫主持人：許弘毅

計畫參與人員：江怡穎、張家齊

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)：精簡報告 完整報告

本計畫除繳交成果報告外，另須繳交以下出國心得報告：

赴國外出差或研習心得報告

赴大陸地區出差或研習心得報告

出席國際學術會議心得報告

國際合作研究計畫國外研究報告

處理方式：除列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權，一年二年後可公開查詢

中 華 民 國 100 年 10 月 28 日

目錄	頁碼
中文摘要及關鍵詞	
英文摘要及關鍵詞	
報告內容	
前言與文獻探討	1
研究目的	2
研究方法	2
結果	4
討論	14
結論與建議	15
參考文獻	16

中文摘要及關鍵詞

閉鎖臨界壓力為臨床上極具潛力的一個觀念，不僅可以反應腦血管阻力的變化及腦循環調控能力，亦可間接代表顱內壓的變化，在我們先前所發表的研究分析亦呼應此一看法，但目前關於腦循環閉鎖臨界壓力的實際臨床應用，仍受限於分析之方法無法及時得到結果。本計劃計劃中，我們設計出可以即時計算並分析腦循環閉鎖臨界壓力及其變化趨勢的分析系統，並以程式模擬當 ABP 與 CBFV 的訊號轉折點校正的偏移時，對運算結果所將產生的誤差，分析偏移量與回歸係數間的關係。以及使用不同長度的資料來進行分析時，是否能代償偏移量的誤差。模擬程式的結果顯示，影響結果最大的步驟還是在準確地辨認不同訊號每一心跳的起始轉折點並加以校正。據此，我們將程式中影響辨認心跳的起始轉折點的參數設定為可因不同個體進行調校，使此即時計算並分析腦循環閉鎖臨界壓力的系統更為準確。在進一步的實際臨床應用測試中，本計劃使用所研發的即時分析系統，進行頸動脈狹窄病患與神經外科加護病房中腦出血病患的評估，在比較正常人與頸動脈狹窄患者以此分析系統所計算出的各種參數與傳統腦循環調控功能的代表參數(包括二氧化碳的反應性，breath-holding index, carotid compression test 等)時，研究結果顯示，迴歸係數與腦循環閉鎖臨界壓力在正常人與頸動脈狹窄病患兩組之間呈現極明顯的差異，當以我們所研發的系統所求得的各项參數與傳統評估腦循環調控方法所得的結果進行比較時發現，因各種參數其背後的生理調控機轉不盡相同，故不同參數之間的相關性並不好；至於不同參數臨床價值之優劣，則因無長期追蹤之預後資料，故無從比較，仍有待進一步發展與研究。在監測外傷性或自發性腦出血病患的過程中我們發現某些病患在由平躺改成頭抬高 30 度時，都卜勒血流波形的心縮期血流會出現改變，此時傳統的超音波參數並無法顯示明顯的變化，但是在我的分析系統中腦循環閉鎖臨界壓力與阻力-面積乘積均會出現變化；注射高濃度甘油時，腦血流有可能會上升或降低，不同病患之間差異頗大，但受限於病患安全的考量，並非所有受測者都能完全依照計劃內容完成不同測試步驟。本計劃已完成一腦循環閉鎖臨界壓力即時分析系統，具有相當的可近性與可用性，但本分析系統所能提供的各項參數變化，極具參考價值，並可供醫師在臨床處置病患前後的比較，但相關之臨床研究，則由於臨床上患者之病情與嚴重度變異頗大，且會影響治療效果與預後的因素相當多，必須在更大規模或多中心的研究才能得到較明確的結論。除了完成當初計劃所欲架構的腦循環即時分析系統外，本計劃亦進一步強化及創建在同一心週期內之不同階段的分析程式，有潛力可對腦循環的調控機轉更深入地釐清與了解。

關鍵詞：腦循環調控、閉鎖臨界壓力、穿顱超音波、即時分析、腦出血、頸動脈狹窄。

Abstract and key words

The concept of cerebral critical closing pressure (CrCP) can provide valuable information about the pathophysiologic changes of cerebral circulation and enhance understanding of the mechanisms of cerebrovascular regulation. In this project, we developed custom software by using commercial software (Labview 8.5) for real-time calculation of CrCP. The software is able to calculate CrCP and related indices by linear regression model; and to display and to store the raw data and results of analysis in real time. We found that correct detection and aligning different signals was the most important step to get good analytic results during simulation. Our real-time analytic system was optimized by allowing individualized adjustment according to subjects' heart rate range and source signals. We studied the traditional indices of cerebrovascular regulation, including CO₂ reactivity, breath holding index, carotid compression test, and CrCP related parameters derived from our analytic system in normal controls and patients with carotid arterial stenosis. The correlation test showed no significant correlation between studied parameters. The values of correlation coefficient and CrCP derived from our analytic system were lower in patients with carotid arterial stenosis compared with those in controls. The insignificant correlation between different indices of cerebrovascular regulation and CrCP related parameters suggested that different indices were regulated by different autoregulatory mechanisms. We also applied our analytic system to patients with intracerebral hemorrhage. The CrCP related parameters could reflect subtle changes in blood flow Doppler waveform during changing head position in some patients, whereas traditional Doppler parameters showed no significant changes. However, the changes of CrCP related parameters and traditional Doppler parameters during changing head position and hyperosmotic agent infusion were quite variable among different patients. The usefulness of CrCP related parameters in assessing cerebrovascular regulation and outcome needs further large-scale investigation. In conclusion, our real-time CrCP-analyzing system is convenient and has potential in future research and clinical applications.

Keywords: cerebrovascular regulation, critical closing pressure, transcranial Doppler, carotid arterial stenosis, intracerebral hemorrhage.

前言

腦循環調控的能力為臨床各種腦血管疾病的致病機轉及預後一極為重要的決定因素[1, 2]，近年來藉助於顱內超音波技術的發展，使我們可以有效且即時地評估腦血流速的變化[3]，不過目前現有的腦循環調控的評估方法中，有的過度簡化，無法反應腦循環調控的真實情形[4, 5]；而絕大多數的方法均忽略了會影響血流的一些血管物理特性，如血管壁的張力、彈性、與腦組織的順應性等，所以某些結果甚至可能造成誤解。閉鎖臨界壓力的觀念首見於 1951 年時由 Burton 所提出[6]，簡言之即是：當血管內的壓力下降到某一程度時，因血管內的壓力無法對抗血管壁的張力及血管外組織的壓力，血管會塌扁而造成血流中止，此一維持血管暢通的最低壓力即是閉鎖臨界壓力。隨後在動物與人類的實驗中證實了閉鎖臨界壓力確實存在於身體許多組織中，且可以適切地描述血壓與腦血流在不同生理刺激下的相互關係[7-9]。然而受限於缺少有效方便的腦血流量測方法，直到 90 年代才陸續有一些零星的報告對腦循環的閉鎖臨界壓力進行探討。

為了進行腦循環之閉鎖臨界壓力之量測與臨床意義之探討，我們已自己建立了一套腦循環之閉鎖臨界壓力的數位化量測系統，並藉由一連串的實驗逐步釐清閉鎖臨界壓力模型中各種參數的生理意義及其潛力；我們除了證實以非侵襲性之血壓測量方式例如：Finapres, Portapres 或 tonometer 所量得之血壓來計算的閉鎖臨界壓力時，因不同個體間周邊血液循環與血管彈性對血壓數值與波形之影響不同，會造成所求得的閉鎖臨界壓力值有極大的差異；而臨床上計算閉鎖臨界壓力的值雖受限於無法直接紀錄到腦血管的真實壓力與血流，使其準確性較為不足；但所計算得到的閉鎖臨界壓力的變化，意即閉鎖臨界壓力的差值仍可有效地反映出腦循環條控的變化。我們並以 Tonometry 直接量得近似腦血管血壓的頸動脈之壓力波，來計算閉鎖臨界壓力，藉此確認即便以不同的血壓記錄方式來計算閉鎖臨界壓力，所計算出的閉鎖臨界壓力在不同生理刺激下所產生的變化差值，彼此之間有很好的相關性。根據文獻上與我們先前關於閉鎖臨界壓力的相關研究結果顯示：閉鎖臨界壓力這個觀念可以更適切地闡明血壓與腦血流的相互關係[10]，以及腦循環調控的過程，在某些情況下亦可反映顱內壓的變化[11]，應是值得深入研究的課題。然而這些成果仍僅限於實驗室中之研究，其臨床上的應用則受限於資料的整理與分析頗為耗時，故臨床上之時效性不佳，距離實際運用於病人之間測，仍有一段差距。想要能夠更廣泛地研究與應用閉鎖臨界壓力的參數，必先設計出方便且具彈性的分析系統。

腦循環的自主調控(cerebrovascular regulation)的能力已被證實與許多疾病如腦中風、頭部外傷、蜘蛛網膜下腔出血等的預後有密切的關聯。目前常被用於評估腦循環調控的方法主要分成兩大類；其中一大類為靜態測試(static test)包括：1)快速呼吸(Hyperventilation)或吸入高濃度二氧化碳混合氣體如 5% 或 7%CO₂ 以造成血中二氧化碳以及血壓的改變[12, 13]；2)靜脈注射昇血壓的藥物如 ephedrine、擬交感神經製劑或降血壓藥物；3)傾斜床測試；4)下肢負壓測試等。此大類的方法有些較具侵入性如靜脈給予昇壓劑或降壓劑，有些測試需要特殊的器材與設備方能進行，且此類的測試僅能提供血壓與腦血流階段性的變化，較無法評估一些快速的自主調控反應。另一大類方法為動態測試(dynamic test)，即是評估在短暫血壓變化下腦血流的動態改變，可用的方法，如：1)Aaslid's 等人提出的大腿加壓帶測試(thigh cuff test)[14,15]；2)血壓和腦血流變化的相位差(phase-shift)[16,17]；3) 血壓和腦血流的頻譜分析[18,19]；4)閉氣(breath holding)測試[20]；5)Valsalva 測試[21,22]；6)頸動脈壓迫法[23]等。閉鎖臨界壓力的分析優點在於不需給予特殊藥物或借助特殊儀器的使用，亦較不會給受測者帶來不適；但相對地，閉鎖臨界壓力分析所求得的結果與各種疾病預後之間的關係，則

仍只有零星的報導。

根據閉鎖臨界壓力的觀念來看，實際有效的組織灌注壓應為血壓減去閉鎖臨界壓力[10,11]，所以廣為大家所接受與使用的腦灌注壓(cerebral perfusion pressure)等於血壓減去顱內壓的觀念($\text{cerebral perfusion pressure} = \text{blood pressure} - \text{intracranial pressure}$)，應修正為腦灌注壓等於血壓減掉閉鎖臨界壓力($\text{cerebral perfusion pressure} = \text{blood pressure} - \text{critical closing pressure}$)較為合乎生理的角度[24,25]。目前外科醫師在治療嚴重頭部外傷的患者時，均希望能維持病人有足夠之評估灌注壓，但若用血壓減去顱內壓的觀念來評估腦灌注壓，極可能誤認腦灌注壓在較高的值。這似乎也可用於解釋為何在嚴重頭部外傷的患者，雖然維持其傳統觀念的腦灌注壓(血壓減顱內壓)在大於 70 毫米汞柱，仍有部份病患會持續有腦缺血和損傷的發生[26,27]。因閉鎖臨界壓力的變化不僅可以反映出不同的病理變化，亦可能成為評估顱內壓變化的間接指標。此外相較於其他各種評估腦循環調控的方法中，少有方法將顱內壓的變化考慮內，由此觀之，閉鎖臨界壓力的觀念應用於腦循環評估應有其特殊的價值。

研究目的

為了改良腦循環閉鎖臨界壓力計算與分析系統的可近性與可用性，最佳的解決方案便是發展腦循環閉鎖臨界壓力的即時計算與分析系統，讓分析的結果可以立即輸出，以期能更具彈性且更方便地研究與應用閉鎖臨界壓力的參數，若能進一步展現閉鎖臨界壓力的長時間變化趨勢，則將更有利於臨床與研究的應用。本計劃的目的之一便是發展腦循環閉鎖臨界壓力的即時計算與分析系統。

另一方面，為了進一步了解閉鎖臨界壓力分析所求得的結果與患者預後之間的關係，我們將試著比較由我們的系統所計算出的各種閉鎖臨界壓力相關參數與傳統腦循環調控功能的代表參數，如二氧化碳的反應性，breath-holding index, carotid compression test 等，在正常人與頸動脈狹窄患者之間的相關性；並嘗試釐清不同參數之間的差異與可能的機轉。並計劃將此分析系統應用於急性腦出血患者及頭部外傷患者，監測其在接受臨床處置如頭部擺位高度、降腦壓劑等情況下腦循環閉鎖臨界壓力與各種生理參數之變化，並進一步分析這些參數變化與臨床病況及預後的關係。

研究方法

為了進行上述腦循環閉鎖臨界壓力的分析，本研究使用穿顱超音波所記錄到的中大腦動脈血流速度來代表腦血流量，以進行腦循環閉鎖臨界壓力的估算，本研究將原本顱內超音波檢查室內的各種檢查機器，包括顱內超音波機器(機型 TC4040, EME, Nicolet Biomedical Inc., USA)；血氧及吐氣末二氧化碳監測儀(機型：CO₂SMO; Novamatrix Medical Systems, Inc., Wallingford, CT)；手指血壓計(機型：PORTAPRES, Model-2, TNO-BMI)；簡易心電圖儀；手臂及手腕血壓計(機型：Colin 7000)等加以整合，並將各機器的類比訊號輸出至同一類比-數位轉換器上(型號：BNC2070 and 6020E, National Instrument, USA)，將所有生理訊號數位化並儲存於個人電腦中，以便進行後續的訊號分析。我們並使用圖形化界面的 Labview 軟體來設計電腦程式以進行本研究的所有實驗。

在閉鎖臨界壓力的計算中，本研究以血壓與腦血流速度值的散佈圖計算其直線迴歸線於血壓軸上的切點、迴歸線的迴歸係數與迴歸線斜率的倒數，此一迴歸線斜率的倒

數，如果以方程式來表示的話就是：

$$F(t) = \frac{Pa(t) - CrCP}{CVR}$$

其中 F 代表血流量，P 代表動脈壓力，CrCP 代表閉鎖臨界壓力，而 CVR 代表腦血管阻力，而在實際的實驗中所測量到的是腦血流速，計算血流量時須乘上血管的截面積（以 A 表示），故上述的方程式應改成：

$$A \times V(t) = \frac{Pa(t) - CrCP}{CVR}$$

所以

$$V(t) = \frac{Pa(t) - CrCP}{CVR \times A} = \frac{Pa(t) - CrCP}{RAP}$$

其中 RAP 代表阻力—面積乘積(resistance-area product)，若以直線迴歸的方程式來看 $V_i = a \cdot P_i + b$ 其中 I 代表一心週期中任一點的血流速(V_i)和血壓的值(P_i)，所以 RAP 就是斜率的倒數，而 CrCP 就是此直線迴歸線在血壓軸上的切點。

在我們先前測試實驗室設置與資料分析程式的研究的過程中，我們發現在固定的實驗室儀器設置情況下，同一個體在不同時間與不同的生理測試下，其同一心週期的血壓波形與腦血流速波形彼此反折點之間的時間差幾乎是固定的；若是操作者可以在確認血壓與血流訊號之間的時間遲延，只要將紀錄到的血壓與腦血流訊號，立即加以處理應可即時(realtime)計算出閉鎖臨界壓力的值。我們將根據這個原則，將原有之分析系統改良成可以即時計算並分析腦循環閉鎖臨界壓力，並展示閉鎖臨界壓力的長時間變化趨勢。

本計劃先以 20 位不同年齡且無心血管疾病的健康志願者，以不同測試步驟包括：Valsalva 測試,每分鐘 6 次的深呼吸，7% 二氧化碳呼吸，頸動脈壓迫，傾斜床測試等，來測試我們所設計的程式，並分析其計算所得的結果。並在測試過程中，嘗試找出適當之分析所用的資料長度、常見時間差之範圍、與血壓與心跳反折點是否需校正，以求得最穩定與正確之結果。

在後續的計劃研究中並收錄 20 位頸動脈狹窄患者與 20 位相同年齡、性別之志願者，測試步驟包括：平躺休息、Valsalva 測試、7% 二氧化碳呼吸、閉氣測試、頸動脈壓迫等測試；在所有測驗過程中，並以我們所設計的即時分析系統來計算各種閉鎖臨界壓力相關參數。

所有的受測者於受測前 24 小時內均不得喝酒、抽煙、使用含酒精或咖啡因的食物，並禁止使用任何藥物，所有的測試均於受測者食用輕便早餐 2 小時後（在早上 9-11 點之間）進行。所有的測試者在實驗過程中，均平躺於床上，實驗室中並有空調維持室溫在 25-27°C 之間。7% 二氧化碳呼吸測試先要求受測者進行每分鐘 30 次之快速呼吸約 2 分鐘後，緊接著以 non-rebreathing 式面罩提供 7% 二氧化碳與空氣混合氣體供受測者自由呼吸約 3-5 分鐘並計算 CO2 reactivity (CVR, cerebrovascular reactivity)，其計算公式如下：

$$CVR = [(V_{mean}(7\%CO_2) - V_{mean}(hyperventilation)) \times 100 / V_{mean}(baseline)]$$

頸動脈壓迫測試則由施測者以手指用力壓迫同側頸動脈脈膊處約 5 秒鐘，並重複 3 次，以計算平均之暫時性充血反應(Transient hyperemic response ratio, *THRR*)與壓迫缺血比率(compression ratio,*CR*)，其計算公式如下

$$THRR = (FVS_{hyperemia} - FVS_{basal}) / FVS_{basal}$$

$$CR = (FVS_{basal} - FVS_{compression}) / FVS_{basal}$$

閉氣測試(Breath-holding test): 在正常呼吸時受測者被要求閉氣停止呼吸 10 秒鐘，並重複 2-3 次，計算其腦血流下降之比率。

本計劃也將把此即時分析系統應用於神經外科加護病房中之監測，我們收錄了 20 位 Glasgow coma scale 小於 11 分之急性腦出血或頭部外傷患者，持續記錄個別患者各項生理參數(包括血壓、心跳、中央靜脈壓、顱內壓) 30 至 60 分鐘，追蹤其使用高張降腦壓製劑，及頭部擺位前後，腦循環閉鎖臨界壓力與各種生理參數之變化。

統計分析：所有的參數均以平均值±標準差來表示。本研究計劃使用 Pearson's correlation test 來分析各種閉鎖臨界壓力相關參數與傳統腦循環調控功能的代表參數以及臨床病況之間的相關性；Mann Whitney U test 將被用來比較頸動脈狹窄患者與健康志願者之間的差異(第 2 年計劃)；類別變數則將以 Chi-square 法來分析。本研究並使用無母數的 paired t-test 來比較在給予臨床各種治療後，各種閉鎖臨界壓力與生理參數的變化(第 3 年計劃)。本研究使用 SPSS 第 10 版的軟體 (SPSS Inc. IL, USA) 來進行所有的統計分析，當 P 值小於 0.05 時，認為有統計學上的意義。

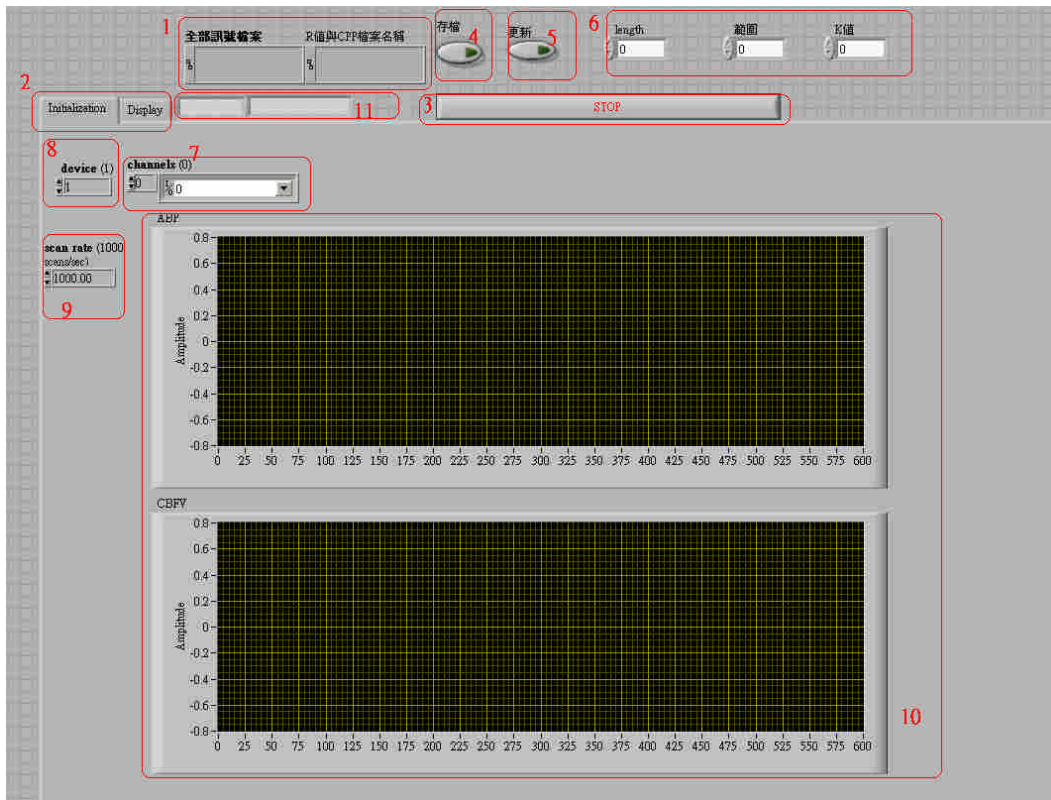
結果

即時腦循環閉鎖臨界壓力分析系統之發展與測試

本分析系統分成訊號擷取與波形起始點即時分析偵測、腦循環閉鎖臨界壓力計算分析、與結果與趨勢展示與儲存三部份。

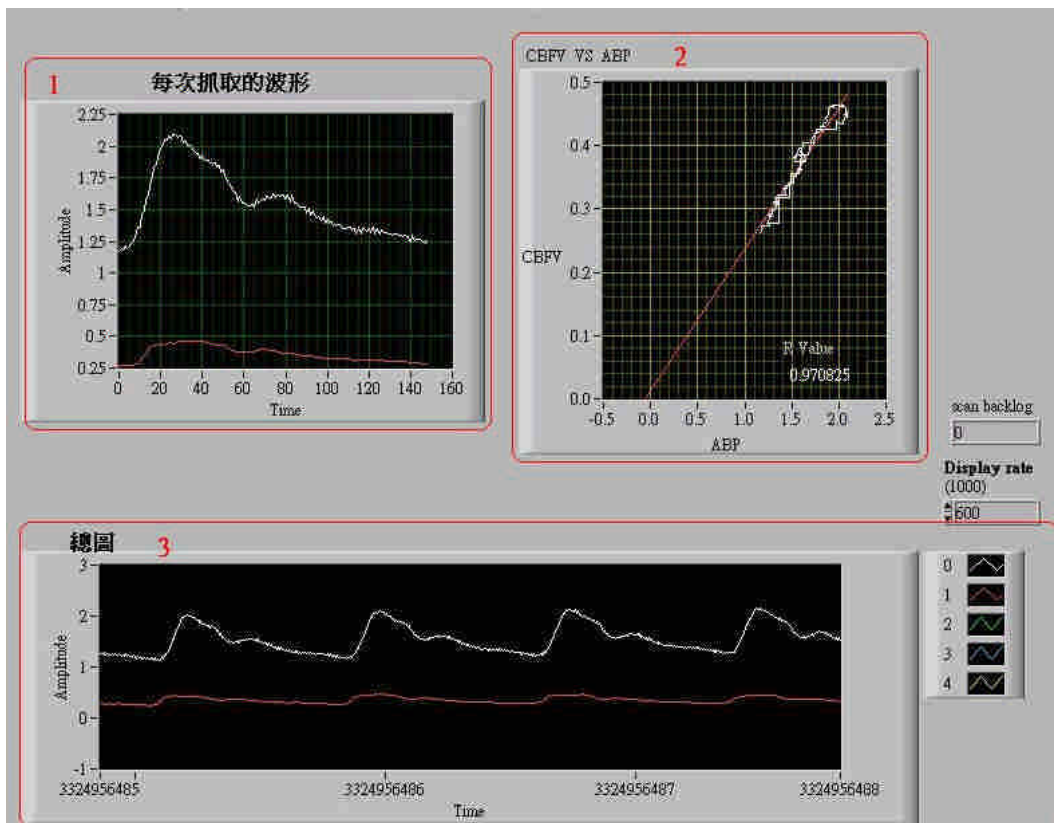
在訊號擷取與波形起始點即時分析偵測部分，是將血壓(ABP)與腦血流(CBFV)的訊號透過 DAQ 截取進入電腦的 Buffer 暫存等資料量累積足夠時，再將資料展現於程式視窗中，讓使用者確認所截取的訊號是否良好，並讓使用者選擇是否開始存檔並做及時的分析(見圖一與說明)。

此程式並可將結果輸出給使用者，以便於程式進行中可以回顧之前量測的訊號來比較其差異性，幫助並能讓使用者移動 CBFV 的相對位置來改善分析訊號的相關性，此程式能長時間執行，有更新分析資料的畫面功能可以即時的回顧觀看資料，與將分析的結果做存檔的功能。第二部分的腦循環閉鎖臨界壓力計算分析程式之操作步驟與圖示如下：先輸入檔案要儲存的位置，接下來選擇每秒取樣頻率與 Display rate 設定程式幾秒運算一次再設定量測波形的長度，CBFV 的偏移量，接下來使用者可選擇接下來截取的訊號要不要存檔原始訊號與 R、CPP、與 RAP 計算值。輸入波形的長度程式就能自動抓出 ABP 波形的最低點，設定偏移量讓程式抓出 CBFV 的最低值，當使用者抓住 ABP 與 CBFV 的低點時，接下來就能切換到即時分析程式，並能觀看試運算的結果(圖二)，觀察 ABP 與 CBFV 訊號是否對齊，並以線性分回歸分析算出的 R 值來驗證所設定 CBFV 的偏移量是否恰當。



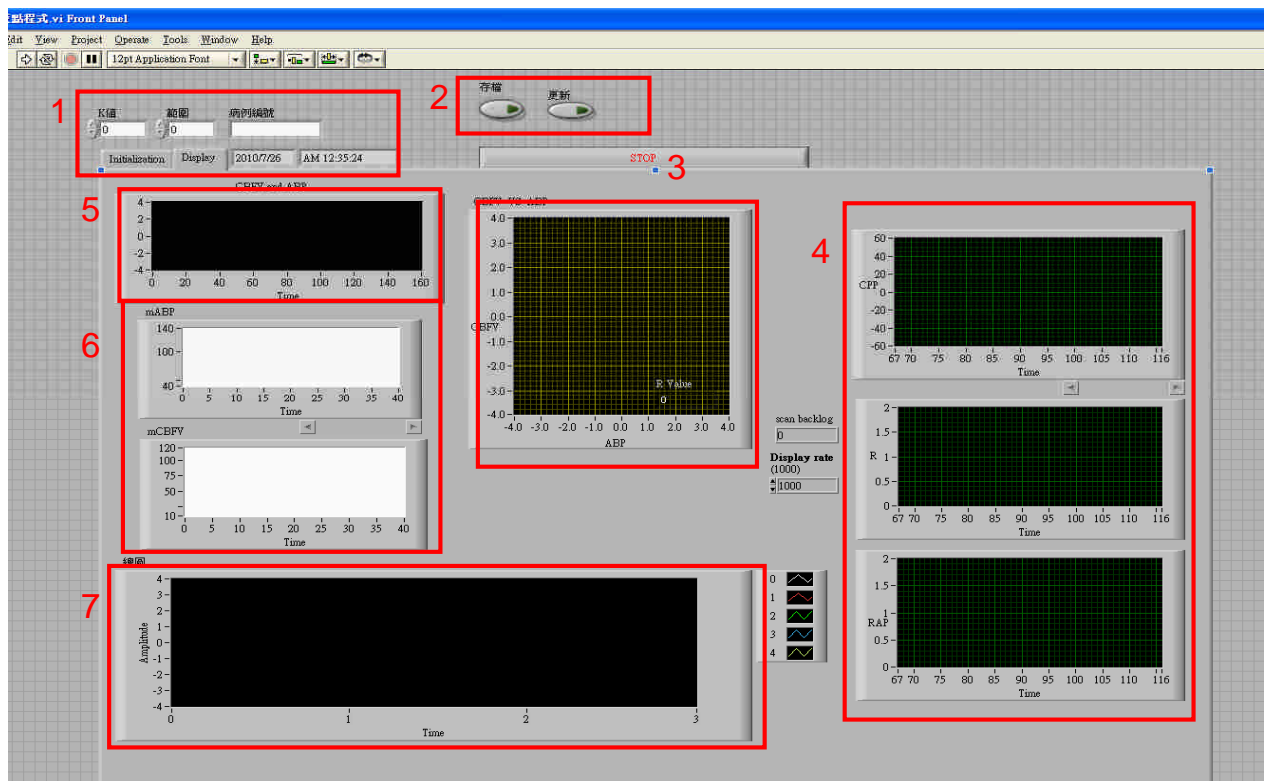
圖一、

- 紅色框框 1 可輸入程式分析與截取後檔案存放的位置
- 紅色框框 2 可以切換顯示頁面
- 紅色框框 3 是讓程式中止的停止鍵
- 紅色框框 4 是按去燈亮是開始存檔
- 紅色框框 5 可以更新 CPP 與 R 資料顯示頁面讓使用者能觀看記錄圖
- 紅色框框 6 輸入波型的長度與偏移量
- 紅色框框 7 設定 DAQ 卡的輸入通道
- 紅色框框 8 設定使用第幾台 DAQ
- 紅色框框 9 設定取樣頻率
- 紅色框框 10 顯示運算資料
- 紅色框框 11 顯示時間
- 紅色框框 12 顯示每次比對資料的畫面
- 紅色框框 13 最佳線性的運算可告訴 R 值與 CPP 值
- 紅色框框 14 所有訊號總圖
- 紅色框框 15 R 值與 CPP 值的記錄圖
- 紅色框框 16 與取樣頻率配合後可以選擇幾秒顯示一次



圖二、(1) ABP 與 CBFV 的訊號(2)線性迴歸分析與算出的 R 值(3)是總圖。

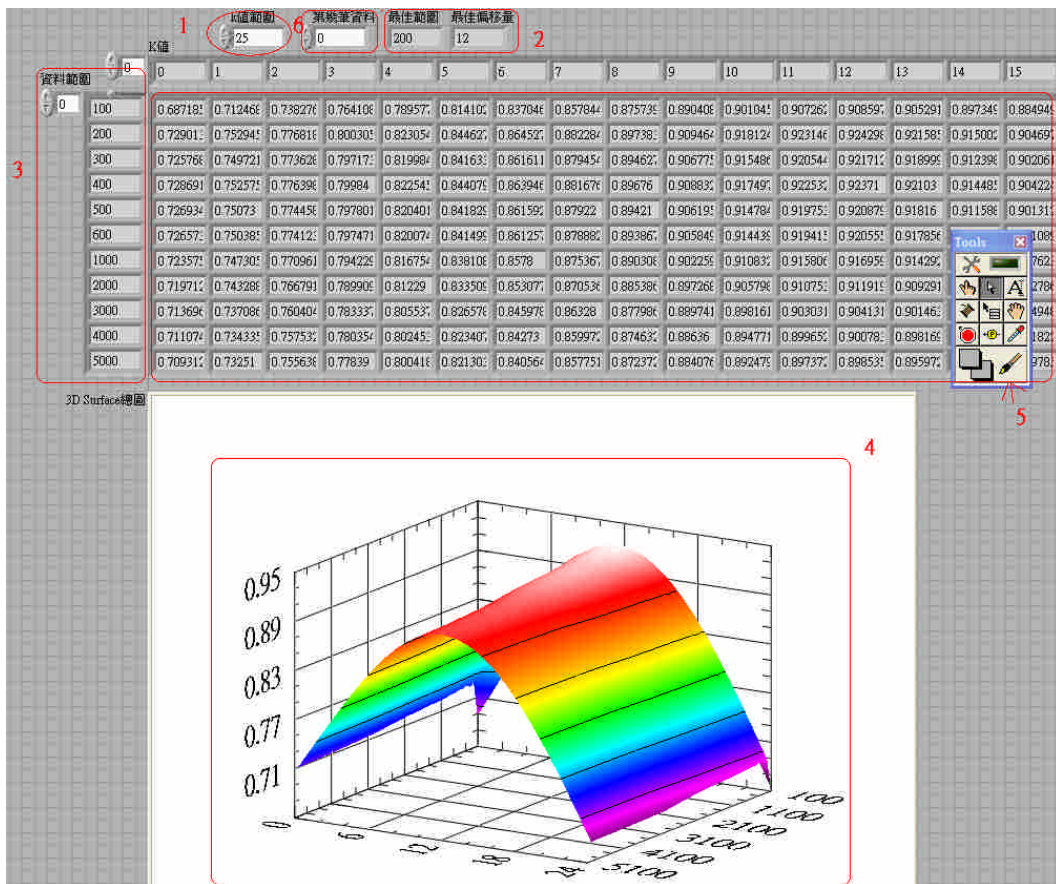
當確定起始轉折點選取與分析結果都正常後，把存檔的按鈕按下便可開始執行即時腦循環閉鎖臨界壓力之計算分析、結果與趨勢展示、與儲存。此程式能長時間執行，有更新分析資料的畫面功並可將累計結果顯示輸出給使用者，以便於程式進行中可以回顧之前量測的訊號來比較其差異性，與將分析的結果做存檔的功能（圖三）。



圖三、

- 紅色框框 1 可輸入程式分析與截取後檔案存放的位置及切換顯示頁面
- 紅色框框 2 可以讓程式開始存檔或中止的停止鍵
- 紅色框框 3 最佳線性的運算可告訴 R 值與 CPP 值
- 紅色框框 4 R 值 RAP 值與 CrCP 值的累計記錄圖
- 紅色框框 5 可以更新 CrCP 與 R 資料顯示頁面讓使用者能觀看記錄圖
- 紅色框框 6 平均血壓與腦血流值的累計記錄圖
- 紅色框框 7 所有訊號總圖

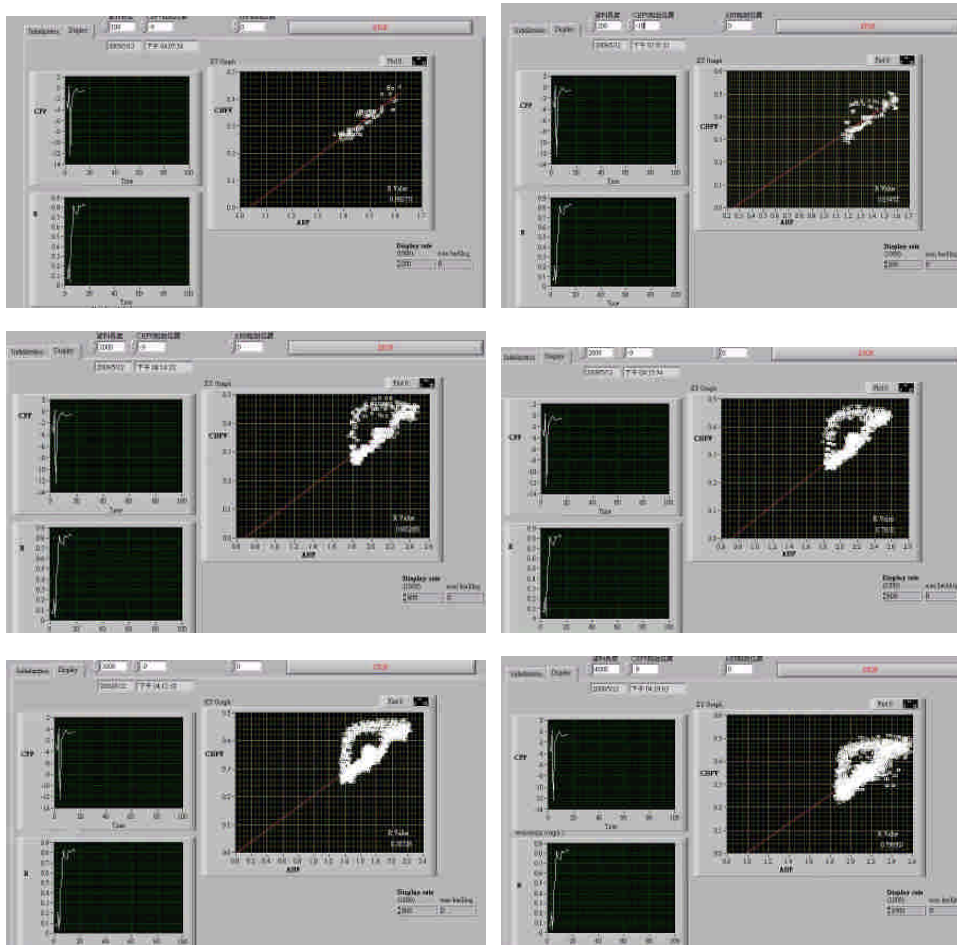
此外，我們亦嘗試以程式模擬當 ABP 與 CBFV 的訊號轉折點校正有偏移時，對運算結果所將產生的誤差，並以報表與 3D 來顯示偏移量與回歸係數間的關係。在此模擬程式中依使用者選擇的偏移量與資料範圍，將資料用第一個範圍在不同偏移量下運算完，再換第 2 個範圍在不同的偏移量運算，直到最後一個範圍量運算完，將結果分別用 3D 圖與報表(圖四)做呈現並說明最佳的範圍量與偏移值，最後將運算出來的報表存成 Excel 檔。



圖四、程式介面說明:(1)偏移量的範圍選擇為紅色 1 的部份；(2)顯示最佳的範圍量與偏移量為紅色 2 的部份；(3)每次比對資料範圍選擇為紅色 3 的部份；(4)3D 繪圖的顯示為紅色 4 的部份,3D 部份是以 X 軸為資料範圍,Y 軸為偏移量,運算的結果為 Z 軸,並會以顏色與等高線讓使用者更佳方便辨認資料；(5)程式運算的結果為紅色 5 的部份；(6)輸入第幾筆資料會在最後存檔表格最左上角出現為第幾筆比對資料。

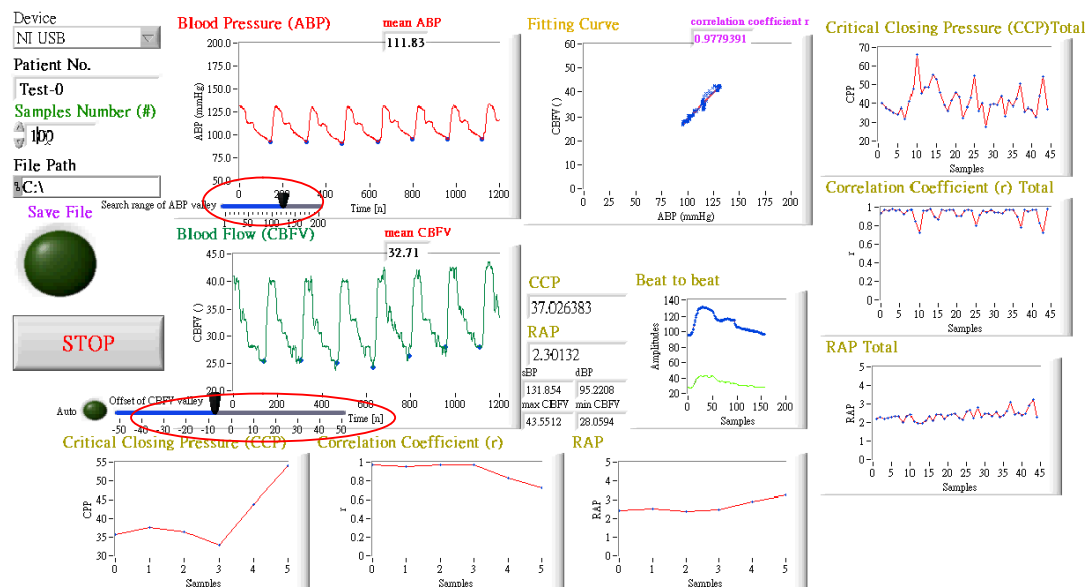
此外，我們亦嘗試以使用不同長度的資料(100-4000 點資料，等同於 0.5 秒至 20 秒)來進行分析時，其結果是否會有不同，以及使用較長的資料分析時，是否能代償偏移量的誤差。其結果顯示：雖然增加分析資料的長或資料取樣時有取樣資料視窗予

以重疊，可以改善結果的穩定度，但準確地辨認不同訊號每一心跳的起始轉折點並加以校正為得到準確估計值的最重要條件，而且無法以資料長短來校正轉折點的偏差。(圖五)



圖五。

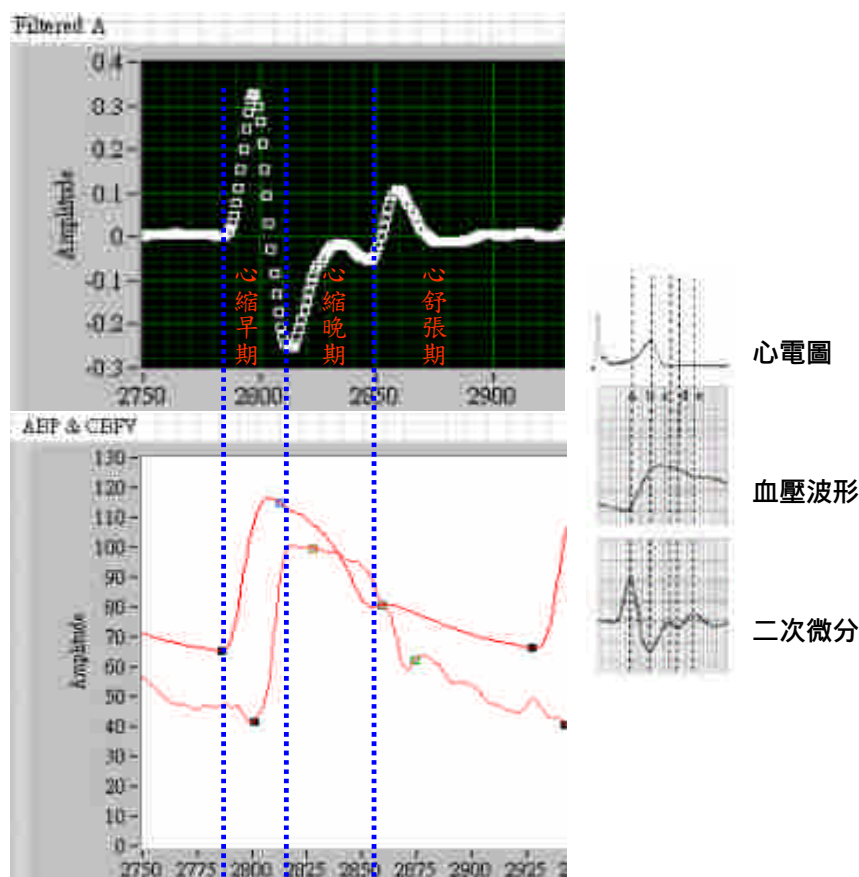
在整個研究計劃進行過程中，我們也不斷優化我們的分析程式，加上可調整之參數設定以改善心跳的起始轉折點辨認的準確性(圖六)



圖六、優化後之即時分析程式，紅色圓圈處為供辨認轉折點之參數提參考範圍，可

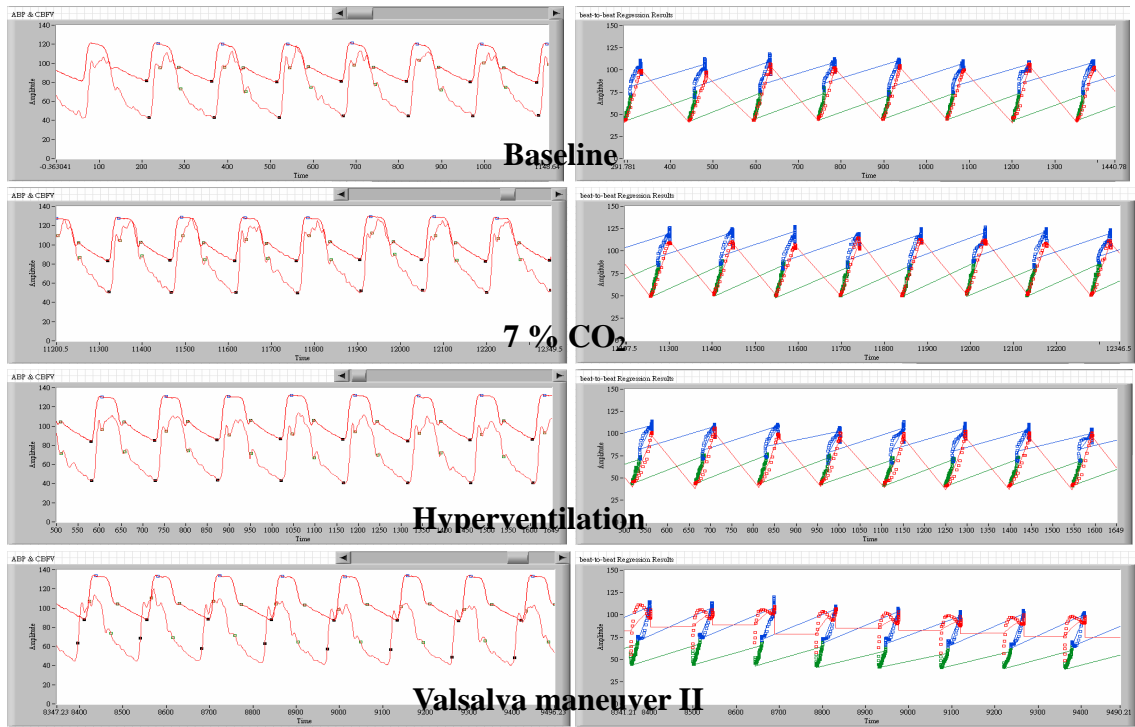
因不同個體來做調整。

當我們在研究外傷性或自發性腦出血的病患過程中發現，都卜勒血流波形的變化可僅發生於心週期間的某一階段，為了評估週期間不同階段的血流調控變化，我們也進一步增加原有的分析系統的功能，利用電腦程式會先針對每一心跳的壓力波進行二次微分再以二次微分所得的 b 波與 d 波的波谷分別作為切分心縮早、晚期，與心縮晚期及舒張期的時間點(圖六)。



(圖六)

接下來電腦程式會將每一心跳以心跳反折點對齊血壓及腦血流的訊號，再依上述分期的方法，針對心縮早期、心縮晚期及心舒張期，分別進行閉鎖臨界壓力的分析計算。在閉鎖臨界壓力的計算這一部份的程式中，本研究除了計算每一心跳中三個不同階段的直線迴歸線於血壓軸上的切點外，電腦程式也將每一個心週期的血壓與腦血流速值的散佈圖與迴歸線的圖形依序呈現於電腦螢幕上，以便在計算閉鎖臨界壓力的同時檢查不適當的反折點與異常的波形訊號(圖七)。



圖七：圖左半部依序分別為休息時(baseline)，7%二氧化碳呼吸(7% CO₂)、快速呼吸(Hyperventilation)與 Valsalva maneuver 第 2 階段之血壓(波形位置較高者)與腦血流之波形，由圖中可見不同生理刺激下對血壓及腦血流波形的不同影響，波形中之藍色小點為區分心收縮早期與心收縮晚期的切分點，綠色小點則為區心縮晚期及心舒張期之切分點；圖右半部則為(上半部對應波形)分段進行閉鎖臨界壓力之迴歸分析及散布圖，紅色部分為心縮早期之結果，藍色部分為心縮晚期之結果，綠色部分為舒張期之結果，由圖中可知在不同刺激下，不同階段(紅、藍、綠)迴歸線的斜率(與血管阻力及閉鎖臨界壓力有關)，以及線性(linearity)會有不同之偏移，應與腦循環之調控機轉有關。

頸動脈狹窄患者腦循環調控參數與閉鎖臨界壓力相關參數之變化

所有參與研究的健康志願者與頸動脈狹窄患者的基本資料以及傳統腦循環調控功能的代表參數與閉鎖臨界壓力相關參數的數據均整理於表一中：

在腦循環閉鎖臨界壓力的分析中，對照組在休息狀態下的 correlation coefficient 大部分時間均可維持在 0.95 以上，頸動脈狹窄患者的 correlation coefficient 較低且起伏較大(97.2±1.3% vs 94.3±3.2%, p= 0.006)。對照組的閉鎖臨界壓力值亦較頸動脈狹窄患者為高(25.7±12.8mmHg vs 15.3±14.2mmHg, p= 0.017)；閉鎖臨界壓力在休息狀態下的自然起伏也較頸動脈狹窄患者為大約在 10~30mmHg 之間，但仍未達統計學上的意義。

表一：Summary of demographic data and studied indices of cerebrovascular regulation

	Control (N= 20)	Carotid stenosis (N=20)	P value
Age (years)	65.3±10.9	63.6±10.1	0.405
Male/female	14/6	14/6	1.000
Hypertension (%)	6 (30%)	13 (65%)	0.027
Diabetes mellitus (%)	5 (25%)	12 (60%)	0.025
Hyperlipidemia (%)	5 (25%)	8 (40%)	0.311
Smoking (%)	7 (35%)	12 (60%)	0.113
CVR (%)	56.4±4.6	43.7±10.4	< 0.001
THRR (%)	128.3±12.7	120.7±21.5	0.182
CR (%)	49.3±13.0	38.1±22.5	0.062
Breath holding (%)	22.0±10.4	20.4±8.5	0.597
Baseline CrCP	25.7±12.8	15.3±14.2	0.017
Correlation coefficient	97.2±1.3	94.3±3.2	0.006
Resistance-area product	1.62±0.56	1.78±0.62	0.397

CVR means: cerebrovascular reactivity in response to hyperventilation-7%CO₂ breathing; THRR means: transient hyperemic response ratio after carotid compression and CR means: compression ratio; CrCP means: critical closing pressure

進一步分析閉鎖臨界壓力在頸動脈狹窄的病患身上所得的結果則呈現相當歧異的狀態，依頸動脈狹窄病患的中大腦動脈血流速度可將病患分成兩類，一類是所監測的中大腦動脈血流速度因頸動脈狹窄而下降，特別是都卜勒波型呈現上升較緩(delay acceleration)的 blunted wave 時，閉鎖臨界壓力分析所得的 correlation coefficient 數值會明顯下降約在 0.85 到 0.95 之間，且出現極端誤差值(correlation coefficient < 0.6)的機會增加，同時閉鎖臨界壓力的值會明顯下降，此時閉鎖臨界壓力的起伏雖大但往往是由於訊號分析過程中的誤差所致。另一類則是雖有頸動脈狹窄但中大腦動脈血流都卜勒波型並無明顯變化時，correlation coefficient 的數值可穩定維持在 0.9 以上，且閉鎖臨界壓力的值相對較高且起伏變化較小。然而依中大腦動脈血流速度將頸動脈狹窄患者分成兩類時，兩類患者與對照組相比時並無明顯差異，個案數少時亦不容易達到統計學上有意義的差別，且因每類患者人數均不夠多亦有統計分析易有偏差，但本研究觀察到的現象應可供後續研究的基礎。

傳統的腦循環調控指標與閉鎖臨界壓力相關參數的相關性分析結果顯示，在不同的傳統測試包括 CO₂ 反應性、閉氣測試、頸動脈壓迫測試等，正常對照組之數值均較頸動脈狹窄患者為高，但僅有 CO₂ 反應性在兩組之間呈現有意義的差別(56.4±4.6% vs 43.7±10.4%, p< 0.001)，其他指標則因頸動脈狹窄的患者個體之間差異較大(標準差較大)，而使兩組之間無法呈現有意義的差別。相關性分析則在三種測試結果之間並無任二者呈現有意義的相關(表二)。同樣地，閉鎖臨界壓力與本研究中傳統三種腦循環調控參數之間亦未呈現任何有意義的相關。

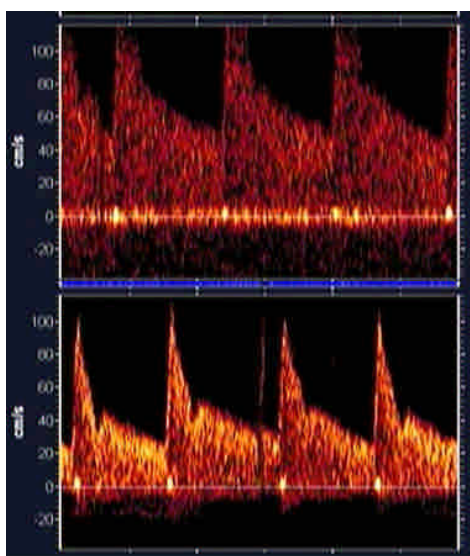
表二. Spearman's rho correlations test among different cerebral autoregulation test.

		CVR	THRR	CR	Breath holding	CrCP
CVR	coefficient	1.000	0.139	0.106	-0.065	0.014
	P value		0.407	0.606	0.706	0.937
THRR	coefficient		1.000	-0.153	0.110	-0.057
	P value			0.347	0.525	0.748
CR	coefficient			1.000	-0.066	-0.061
	P value				0.744	0.704
Breath holding	coefficient				1.000	-0.066
	P value					0.728
CrCP	coefficient					1.000
	P value					

**Correlation is significant at the .01 level (2-tailed); *Correlation is significant at the .05 level (2-tailed); CVR means: cerebrovascular reactivity in response to hyperventilation -7%CO₂ breathing; THRR means: transient hyperemic response ratio after carotid compression and CR means: compression ratio; CrCP means: critical closing pressure

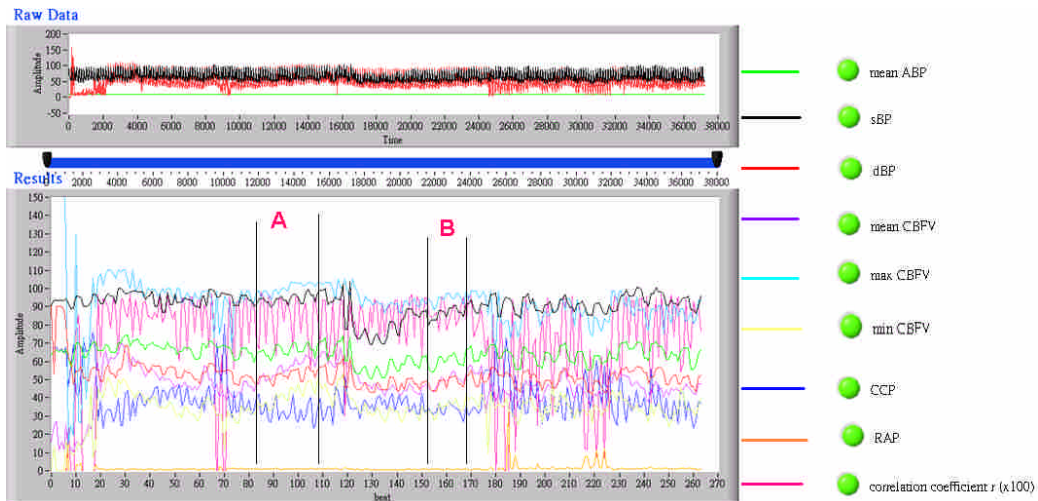
腦出血與頭部外傷患者腦循環調控參數與閉鎖臨界壓力相關參數之變化

我們以神經外科加護病房中外傷性或自發性腦出血的病患為研究對象共評估了 20 人次，評估病患在頭部抬高 30 度及平躺時，或在使用降腦壓藥物過程中，腦循環閉鎖臨界壓力的相關變化。在監測的過程中我們發現 4 位病患在頭抬高 30 度時 (相較於平躺時)，都卜勒血流波形的心縮晚期血流會減少(參見圖八)，此時傳統的超音波參數並無法顯示明顯的變化，但是在我的分析系統中腦循環閉鎖臨界壓力與阻力-面積乘積均會出現變化(圖九)；相反地，8 位病患則在平躺時，會造成都卜勒血流波形的心縮期血流減少；其餘 8 位病患在平躺時與頭抬高 30 度時，血流波形並無明顯變化。



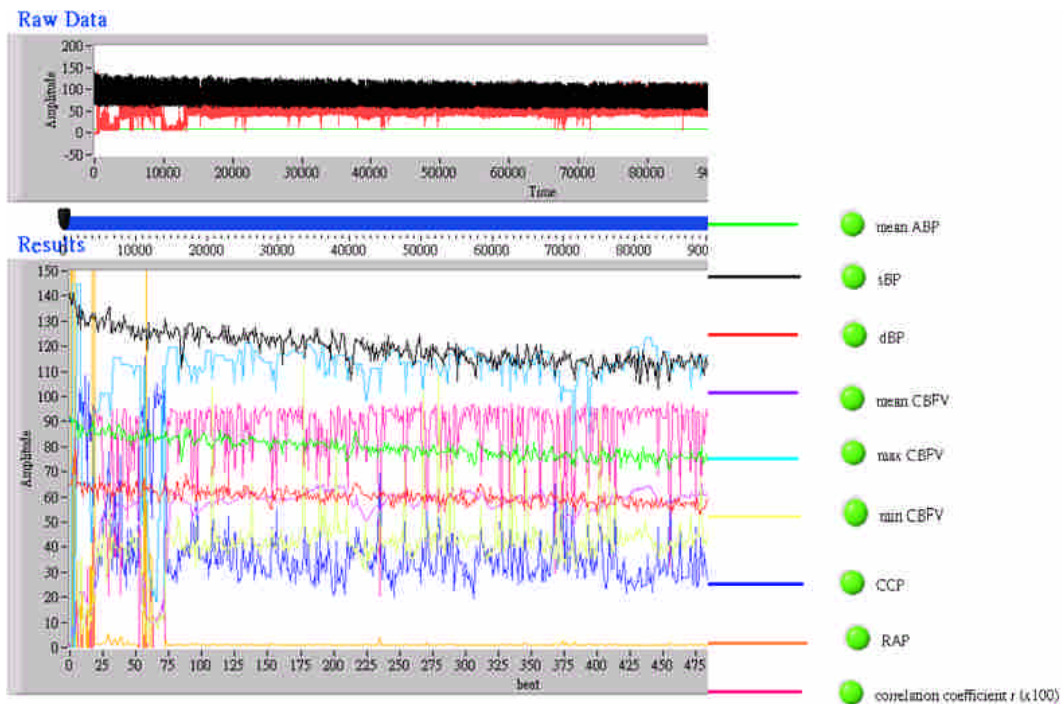
圖八、腦出血病患於平躺時(上圖)與頭抬高 30 度時(下圖)所紀錄得到出血同測中大腦動脈之都卜勒血流波形；相較於於上圖，下圖

之心縮晚期血流與舒張末期血流速度與波型均有不同。



圖九、腦循環閉鎖臨界壓力之計算分析結果總圖；圖中為一外傷性腦出血病患，於平躺時(下圖 A 處)與頭抬高 30 度時(下圖 B 處)各種參數的變化趨勢，圖右為不同線條顏色個自所代表的參數，圖中可見在頭抬高 30 度時，患者血壓與腦血流均同時下降，一段時間後再緩步回升，代表頭抬高 30 度時腦循環狀態不一定會腦壓下降而改善。

同樣地，使用高濃度甘油注射時，腦血流亦有可能會上升或降低(圖十)，所以常規使用降腦壓藥物，並非對病患全然有利。因腦出血病患病情差異頗大，對上述不同測試的反應甚至可能完全相反，故均無統計學上的意義。



圖十、腦循環閉鎖臨界壓力之計算分析結果總圖；圖中為一蛛網膜下腔出血病患接受高張性甘油注射時各種參數的變化趨勢，圖右為不同線條顏色個自所代表的參數，圖中可見在接受高張性甘油注射後，患者血壓逐漸下降，同時腦血流卻緩步上升，代表腦循環狀態因藥物注射後腦壓降低而改善。

討論

本計劃順利發展出一套腦循環閉鎖臨界壓力的即時計算與分析系統，此分析系統具有相當的可近性與可用性，並可進一步紀錄閉鎖臨界壓力的長時間變化趨勢，有潛力可提供臨床醫師在評估與處置患者時，及時而有效之指標。此分析系統並具開放性之架構，容許不同來源之超音波都卜勒及血壓訊號，經由個別化之訊號擷取介面擷取生理訊號並整合於此系統中，可供各個實驗室中及臨床上之使用，並客制化調整各種實驗參數，進行相關研究。

在系統發展的過程中，我們再次由不同的模擬程式與臨床測試確認，想要得到穩定且合理的結果，影響最大的步驟還是在準確地辨認不同訊號每一心跳的起始轉折點並加以校正。我們也根據這個發現不斷的優化整個分析系統的功能與正確性(圖六)，在後期的實驗中，除了完成當初計劃所欲架構的腦循環即時分析系統外，為了後續研究的需求，本計劃更進一步創建在同一心週期內之不同階段的分析程式，有潛力可對腦循環的調控機轉更深入地釐清與了解。此分析系統並具彈性，容許不同來源之超音波都卜勒及血壓訊號，經由個別化之訊號擷取介面擷取生理訊號並整合於此系統中，可供各個實驗室中及臨床上之使用，並客制化調整各種實驗參數，進行相關研究。

本計畫發現頸動脈狹窄患者的傳統的腦循環調控指標之數值均較正常對照組為低，但僅有 CO₂ 的反應性在頸動脈狹窄患者與正常對照組之間呈現有意義的差別，如同先前其他學者的研究結果顯示，僅有 CO₂ 的反應性為較具臨床意義的腦循環調控參數。但 CO₂ 反應性、閉氣測試、頸動脈壓迫測試等三種測試結果並無明顯相關性，推測其原因應與 CO₂ 反應性、閉氣測試、頸動脈壓迫等測試對腦血管的刺激機轉不盡相同，所以引發的代謝性、或壓力性調控的強度亦不同，故彼此之間無密切相關；腦部側枝循環的好壞，可能對三者的影響亦有差異。此外，因為閉鎖臨界壓力的生理意涵與傳統參數極為不同外，故閉鎖臨界壓力相關參數與本研究中傳統三種腦循環調控參數之間亦未呈現任何有意義的相關；頸動脈狹窄患者彼此之閉鎖臨界壓力的數值變異太大，亦為可能的原因之一。

雖然閉鎖臨界壓力相關參數在不同的頸動脈狹窄患者個體之間仍有差異，結果的判讀受到限制，然而閉鎖臨界壓力的分析，特別是 correlation coefficient 與閉鎖臨界壓力的數值較低且起伏較大，有潛力可將患者進一步分類成高危險或低危險群的患者，但目前病患數量仍少，須要進一步累積更多病患，方能有更明確之結論。

在頸動脈狹窄患者的實驗過程中發現，欲完成腦循環調控之各種可能參數之評估須耗時頗長，頸動脈狹窄患者之配合度與耐受能力有限，故部分實驗所能收錄到的數據較不穩定或不完整。部份測試如 valsalva maneuver 常無法準確執行，且反應結果在不同個體間差異頗大，在頸動脈狹窄患者身上為較不穩定的參考指標，故未列入最後的統計分析。

在本計劃中，某些患者的腦血流則在頭抬高時會下降，相反地某些患者的腦血流則在頭抬高時會增加，我們推測這兩種變化的情況可能因為患者與腦灌注壓的改變有關，正常出現情況下頭抬高時因重力水柱的影響腦壓與灌注血壓均會下降，當平躺時腦壓因姿勢改變而增加的幅度大於灌注血壓的上昇幅度時，腦血流會下降，若是灌注血壓增加幅度大於腦壓增加幅度時則腦血流會上升，兩者之間腦血流下降的情況可能代表腦血溶積過多腦壓過高，此時臨床處置的方法應以降腦壓或腦室引流為之，並維持在頭抬高 30 度的姿勢，若是腦血流下降的情況，可能須要以輸液補充升血壓劑來改善病人的腦血流供應。

對於不同的腦出血的患者，其治療方針應針對其生理病理上的主要改變來加以校正，例如顱內壓升高時，有些患者適合給予大量輸液或昇壓劑來改善血流；有些患者對高滲透壓之降腦壓劑反應良好。從生理的角度來看，當顱內壓低時，閉鎖臨界壓力的值傾向於藉由血管張力的改變來維持一定，較不受顱內壓變化的影響；但若顱內壓異常升高而無法藉由血管張力的改變來代償時，則閉鎖臨界壓力會隨著顱內壓的變化而有不同。本分析系統所能提供的各項參數變化，除了呈現血流的變化外，亦可對患者當下腦循環狀態與調控能力有所了解，可供醫師在選擇臨床處置方法的參考。

此外受限於不同的腦出血的病患病情差異頗大，且為了考量病患安全及不干擾臨床之處置進行，影響病患權益，故收案量有限，且並非所有受測者都能完全依照計劃內容完成不同測試步驟，也因為影響病患預後的因素甚多，不同因素之間也會交互影響，故應用本分析監測系統實驗監測的時間僅為整個療程的一小段時間，在預後的評估上，無法呈現其效益，但本分析系統所能提供的各項參數變化，仍有極大的參考價值，以供醫師在臨床處置病患前後的比較。

本計劃也受限於為一橫斷面之研究，缺少長期追蹤之預後資料，故無從比較不同參數臨床價值之優劣。本系統分析所得之各項參數能否成為評估腦循環調控是否正常的指標，有進一步發展與研究的可能。我們也將持續收錄研究頸動脈狹窄的病患，累積臨床資料並追蹤病患之後續病情變化，並推廣此分析系統，尋求與其它研究中心合作的可能，希望能更深入探索本系統於學術與應用的價值。

結論與建議

本計劃已完成一腦循環閉鎖臨界壓力即時分析系統，具開放性之架構，有相當的可近性與可用性，該系統亦可進行客製化的調整，相容於不同機構之設備，極具使用上的彈性。此分析系統亦已在正常人與各類病患身上驗證其可用性，此分析系統可以提供受測者多項腦循環調控的參數及即時與長時間的變化，讓臨床工作者能有及時而有效的參考指標，並有潛力來幫助臨床醫師了解病患之病情變化及對治療的反應。應用此系統所計算出的各種參數與傳統腦循環調控功能的代表參數，在正常人與頸動脈狹窄患者上可觀察到一些差異，急性頭部外傷患者，在接受臨床處置前後腦循環閉鎖臨界壓力與各種生理參數之變化，亦與腦循環狀態與調控的變化相應。

本計劃所研發之腦循環評估系統，除了完成當初計劃所欲架構的腦循環即時分析系統外，本計劃亦進一步強化及創建在同一週期內之不同階段的分析程式，有潛力可對腦循環的調控機轉更深入地釐清與了解。由於臨床上腦血管疾病患者之病情與嚴重度變異頗大，會影響治療效果與預後的因素相當多，且彼此常會交互影響，相關之臨床研究必須在更大規模或多中心的研究才能得到較明確的結論成果，由於本計劃所研發的分析系統極具彈性，未來我們也將積極尋求合作研究的中心，提供必要之支援，進行共同研究，希望能更深入探索本系統於學術與應用的價值。此外，在目前已提出的專利申請外，我們也嘗試將整個系統優化及模組化，尋求技轉超音波廠商或商業化的可能，相關技術是否再提出其它專利申請亦在評估中。

參考文獻

1. Schmidt, EA, et al., Asymmetry of cerebral autoregulation following head injury. *Acta Neurochir Suppl*, 2002. **81**: p. 133-4.
2. Lenard, Z, et al., Static versus dynamic distensibility of the carotid artery in humans. *J Vasc Res*, 2000. **37**(2): p. 103-11.
3. Aaslid, R., T.M. Markwalder, and H. Nornes, Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*, 1982. **57**(6): p. 769-74.
4. Michel, E. and B. Zernikow, Gosling's Doppler pulsatility index revisited. *Ultrasound Med Biol*, 1998. **24**(4): p. 597-9.
5. Aaslid, R., T. Lundar, and K.F. Lindegaard, Estimation of cerebral perfusion pressure from arterial blood pressure and transcranial Doppler recordings., in *Intracranial Pressure IV*, J.D. Miller, G.M. Teasdale, and J.O. Rowan, Editors. 1986, Springer-Verlag: Berlin. p. 226-9.
6. Burton, A.C., On the physical equilibrium of small blood vessels. *Am J Physiol*, 1951. **164**: p. 319-29.
7. Bloor, B.M., Cerebral hemodynamics. The critical closing pressure. *Bull Soc Int Chir*, 1972. **31**(4): p. 311-7.
8. Dewey, R.C., H.P. Pieper, and W.E. Hunt, Experimental cerebral hemodynamics. Vasomotor tone, critical closing pressure, and vascular bed resistance. *J Neurosurg*, 1974. **41**(5): p. 597-606.
9. Early, C.B., et al., Dynamic pressure-flow relationships of brain blood flow in the monkey. *J Neurosurg*, 1974. **41**: p. 597-606.
10. Weyland, A., et al., Cerebrovascular tone rather than intracranial pressure determines the effective downstream pressure of the cerebral circulation in the absence of intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2000. **12**(3): p. 210-6.
11. Thees, C., et al., Relationship between intracranial pressure and critical closing pressure in patients with neurotrauma. *Anesthesiology*, 2002. **96**(3): p. 595-9.
12. Markwalder TM, Grolimund P, Seiler RW, Roth F, Aaslid R. Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure--a transcranial ultrasound doppler study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1984;4:368-372
13. Ringelstein EB, Van Eyck S, Mertens I. Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: Comparison of co2 to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992;12:162-168
14. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989;20:45-52
15. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke*. 1995;26:1014-1019

16. Diehl RR, Linden D, Lucke D, Berlitz P. Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. A clinical test of autoregulation. *Stroke*. 1995;26:1801-1804
17. Blaber AP, Bondar RL, Stein F, Dunphy PT, Moradshahi P, Kassam MS, Freeman R. Transfer function analysis of cerebral autoregulation dynamics in autonomic failure patients. *Stroke*. 1997;28:1686-1692
18. Kuo TB, Chern CM, Sheng WY, Wong WJ, Hu HH. Frequency domain analysis of cerebral blood flow velocity and its correlation with arterial blood pressure. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18:311-318
19. Hu HH, Kuo TB, Wong WJ, Luk YO, Chern CM, Hsu LC, Sheng WY. Transfer function analysis of cerebral hemodynamics in patients with carotid stenosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19:460-465
20. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1992;23:668-673
21. Panerai RB, Dawson SL, Eames PJ, Potter JF. Cerebral blood flow velocity response to induced and spontaneous sudden changes in arterial blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H2162-2174
22. Tiecks FP, Douville C, Byrd S, Lam AM, Newell DW. Evaluation of impaired cerebral autoregulation by the valsalva maneuver. *Stroke*. 1996;27:1177-1182
23. Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick P, McEroy H, Rutkowska H, Pickard JD. Assessment of cerebral autoregulation using carotid artery compression. *Stroke*. 1996;27:2197-2203
24. Steiner LA, Czosnyka M, Sherman R, Mahajan RP. Estimation of critical closing pressure and cerebral perfusion pressure using transcranial doppler. *Br J Anaesth*. 2003;90:396-397
25. Aaslid R, Lash SR, Bardy GH, Gild WH, Newell DW. Dynamic pressure--flow velocity relationships in the human cerebral circulation. *Stroke*. 2003;34:1645-1649
26. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon DK, Pickard JD. Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke*. 1996;27:1829-1834
27. Czosnyka M, Piechnik S, Richards HK, Kirkpatrick P, Smielewski P, Pickard JD. Contribution of mathematical modelling to the interpretation of bedside tests of cerebrovascular autoregulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63:721-731
28. Dawson, S.L., R.B. Panerai, and J.F. Potter, Critical closing pressure explains cerebral hemodynamics during the Valsalva maneuver. *J Appl Physiol*, 1999. **86**(2): p. 675-80.
29. Panerai, R.B., et al., A model of the instantaneous pressure-velocity relationships of the neonatal cerebral circulation. *Physiol Meas*, 1993. **14**(4): p. 411-8
30. Evans, D.H.L., M. I.; Shortland, D. B.; Archer, L. N. J., Resistance index, blood flow velocity, and resistance-area product in the cerebral arteries of very low birth

- weight infants during the first week of life. *Ultrasound Med Biol*, 1988. **14**: p. 103-10.
31. Aaslid, R., Cerebral hemodynamics, in *Transcranial Doppler*, D.W. Newell and R. Aaslid, Editors. 1992, Raven Press: New York. p. 49-55.

附錄

申請中專利：

發明名稱：心血管健康狀態評估系統及方法/ (CARDIOVASCULAR HEALTH STATUS EVALUATION SYSTEM AND METHOD)

研討會論文：

International conference:

1. “***Cerebrovascular Regulation and Real-time Analysis.***” in The DWL Family Meeting Asia 2011: Distributor Meeting Asia and End-User Training program, July, 2011.
2. “***Changes of Left Atrial Volumes and Contractile Properties in Ischemic Stroke Patients.***” in The 16th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, May, 2011.
3. “***Ultrasound Diagnostic Technique.***” In Tiantan International Stroke Conference, July, 2010.
4. “***Relationship between Spontaneous Echo Contrast in Jugular Veins and Hemodynamic profiles.***” In 15th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, May, 2010.

專書：“**神經超音波學** 胡漢華、許弘毅編著” 第十一章 都卜勒血流速參數及臨床應用。

國科會補助專題研究計畫項下出席國際學術會議心得報告

日期：100年10月28日

計畫編號	NSC97-2314-B-040-030-MY3		
計畫名稱	腦循環閉鎖臨界壓力之即時分析：系統研發與臨床應用		
出國人員姓名	許弘毅	服務機構及職稱	中山醫學大學 神經內科/副教授
會議時間	100年05月20日 至 100年05月23日	會議地點	德國 慕尼黑
會議名稱	(中文)第16屆歐洲神經超音波與腦循環大會 (英文)16th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics		
發表論文題目	(中文)缺血性中風患者的左心房體積和收縮功能性之變化 (英文) Changes of Left Atrial Volumes and Contractile Properties in Ischemic Stroke Patients		

一、參加會議經過：近年來由於電腦技術及相關材料的快速進步，各種醫學影像也有長足的發展，而歐、美、亞不同區域的發展重點與方向又有所不同，神經超音波的技术發源茁壯於歐洲，而歐洲神經超音波與腦循環大會已成為全世界專為神經超音波所舉辦的最大年度會議，許多超音波新技术與研究大多會選在這個會議中發表。2011年大會選在德國慕尼黑的科技大學舉行，整個大會含教育訓練共3天半的時間，本人獲國科會補助得以參加此次大會並發表海報，展示題目為“缺血性中風患者的左心房體積和收縮功能性之變化”，主要內容係針對缺血性腦中風患者，以新型的Vector Velocity image (VVI)技術評估其左心房的機能；在出發前一天才接到大會

通知，該篇海報獲選為最 interesting 的海報之一，大會並要求能在當天最後一個時段進行簡單之口頭報告並請座長加以評論；臨時接到通知，於是行前慌亂的事務又多加一件。由於國內並無飛機直飛慕尼黑，在同僚的建議下選擇到香港轉搭最為準時的德航，雖然是週四晚間出發整架班機仍是客滿，由於此次會議國內並無其他人同行，只能利用飛機上的時間靠自己仔細研究相關的路線與行程。經過 12 個小時飛抵慕尼黑時是當地的清晨，機場內並無太多旅客，許多商店、攤位、甚至連 information center 都還未上班，循著標示找到地鐵站後，才發現大多數的地鐵售票機都只有德文(不知是驕傲的民族性，或使用英文的旅客太少)，好不容易才找到一台有英文說明的綜合售票機，搭上往旅館的電車。隔天到達會場時間還早，把海報張貼到指定的海報板後，先研究了一下大會手冊將有興趣的 poster 標記出來方便在接下來的展示時間向作者討論請益，此次大會的議程中，主要演講內容，包括急性腦中風的治療進展與神經超音波之應用，動脈硬化斑塊的評估，心臟疾病與腦循環疾病的關係及各種表現，血管中栓子的監測，功能性穿顱超音波的技術與應用，無症狀性頸動脈狹窄之評估治療與爭議，手術與支架置放後之追蹤，以及許多少見的個案討論；另外最引人注目的則是關於慢性腦靜脈循環異常與多發性硬化症的研究，相關的演講會場均是擠得水泄不通，且不同學者之間見解差異頗大，彼此討論時各有所本針鋒相對，其精彩若非親臨現場很難體會；很高興看到我們自己的幾篇文章在演講中被引用，但也有些感慨，早在約 10 年前我們就在北榮胡漢華教授的指導下研究腦部的腦靜脈循環，但由於有興趣的醫師很少且臨床工作繁重所研究進度緩慢，而歐洲在靜脈循環的相關研究於近三年來蓬勃發展，快速累積了可觀的成果，也引起了大家的注目。這次本人所報告的題目由於是使用較新的超音波影像技術，

且目前主要由心臟科醫師運用在心臟的相關研究上，對許多神經科醫師而是前所未聞，且研究內容牽涉到心臟的生理與病理變化，並探究心臟功能與急性缺血性腦中風的致病機轉與相互影響，引起不少在場人士的興趣與詢問。亦肯定此一研究方向。在三天半的會議中，除了將一些超音波與腦中風的處置方式再次複習與 update 之外，也看到了不同地方一些新的研究與技術，讓原本因常規醫療業務而逐漸僵化的腦筋，可以重新活化探索並思考未來的研究方向，可說是滿載而歸也感激國科會的補助。

二、與會心得：在此次會議中針對本人所發表的研究，收到許多與會人員有建設性的意見，未來將延伸研究的時程進行長期追蹤，以進一步釐清左心房功能在中風急性期與慢性期的變化，以及左心房功能對長期預後與心血管疾病再發率的影響。另外也可針對急性腦中風患者的左心房功能異常與交感神經興奮、體液及血容積的改變、各類細胞介質的血中濃度變化等因素之間的相互關係進行研究。這幾年來參加 ESNCH 年會的台灣學者從 7、8 年前可多達 10 人，到今年僅有本人是來自台灣，相對地來自大陸、新加坡的華人似乎有增無減，當然可能因為愈來愈多各式各樣的學術會議，讓台灣學者不得不有所取捨，另一方面台灣在腦中風及腦血流的相關研究慢慢偏向於流行病學資料的分析及分子生物學的研究也是原因之一，願意從事辛苦的臨床研究的台灣醫師也越來越少。此外由於各類補助經費日漸緊縮，也減少大家出國開會的意願，長此以往恐怕會使台灣中風與腦循環的臨床醫療與研究停滯不前。另外會中對於多發性硬化症的患者，是否須接受靜脈之介入性治療多有爭辯，一方面有人以實證的立場駁斥這種作法，另一方面有人以臨床經驗強調對病患的實質幫助，但由於媒體針對特定個案的渲染與報導，讓民眾有了不實的期待與要求，進而

扭曲醫學的科學性與客觀性。科學教育與媒體自律看來不管是國內外都還有進步的空間。

三、考察參觀活動(無是項活動者略)：無

四、建議：

1. 適度地增加補助或給予實質的鼓勵，讓更多台灣學者能多參與國際會議。
2. 建立共同研究的平台，以分享資源加快研究進度，降低臨床研究所須跨越的門檻。
3. 研究成果的評估不應僅以 Impact factor 的高低來評量，亦應考慮不同研究執行之難易度。

五、攜回資料名稱及內容：大會手冊及論文摘要合輯

六、其他：無

Dear Hung-Yi Hsu,

On behalf of the Scientific Organising Committee, we are delighted to confirm that your abstract with the title "*Changes of Left Atrial Volumes and Contractile Properties in Ischemic Stroke Patients*"

has been accepted for poster presentation at the 16th Meeting of the ESNCH 2011.

Please note that the poster sessions will take place on Saturday, May 21 and Sunday, May 22, 2011. Instructions will be given to the presenter by the end of March 2011.

Please note that the presenting author of your accepted abstract is expected to register for the conference.

To take advantage of the reduced registration fee please register until March 26, 2011 using the registration code **AP5668**.

If you wish to register now, just follow this [link](#).

In case you have any further questions please don't hesitate to contact us at esnch@congrex.com .

Yours sincerely,

ESNCH Abstract Department

Changes of Left Atrial Volumes and Contractile Properties in Ischemic Stroke Patients

Hung-Yi Hsu; Ying-Tsung Chen

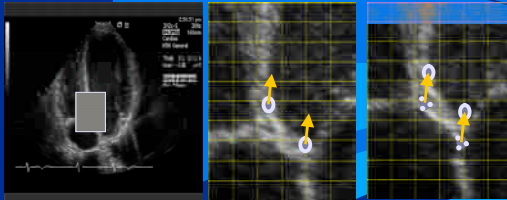
Section of Neurology, Tungs' Taichung Metrohabor Hospital; and Section of Neurology, School of Medicine, Chung-Shan Medical University, Taichung, Taiwan.

Introduction (1)

- Increased left atrium (LA) size was related to stroke in elderly people with sinus rhythm^{1, 2}. LA dimension is significantly related to the incidence of stroke.³⁻⁵ Increased LA size has been proposed as a predictor of adverse cardiovascular events including stroke and death^{3, 6}, new atrial fibrillation⁷ and new heart failure.¹
- The mechanisms underlying the relationship between stroke and an enlarged LA are not completely understood^{8, 9}. evaluation of LA function is less reliable by conventional echocardiography, in contrast to extensive studies of left ventricular function.

Introduction (2)

- Recent advance in ultrasound techniques, such as tissue Doppler imaging (TDI) and speckle tracking technique (STE), help to identify early global or regional LA contractile dysfunction, and could be valuable for clinical evaluation and earlier therapeutic intervention.^{9,10}
- The 2D-Speckle tracking technique can provide a comprehensive regional function assessment of all LA walls.



Methods (1)

- **Subjects**
 - Patients with acute ischemic stroke within 7 days after onset.
 - Exclusion criteria: severe cardio-pulmonary distress, unstable vital signs, poor cooperation (for breath-holding), technical difficulty for echocardiography, or cardiac arrhythmia except occasional APC or VPC by EKG.
- All patients received routine work-up for stroke risk factors and etiology survey for TOAST subtype
- **Echocardiographic examination**
 - Performed by using a computed ultrasound system (Sequoia, Simmens) and a 4.0 MHz transducer with a frame rate of 40 to 60 frames per second. Machine settings were manually adjusted to optimize 2D endocardial and myocardial gray scale definition for 2D-Speckle tracking technique (STE).
 - Measurements: LA dimension, left ventricular dimension, ejection fraction, ratio of the transmitral inflow velocities (E/A), and deceleration time of the E wave, emptying flow velocity of the left atrial appendage,

Method (2)

- Echocardiographic examination (cont)
 - STE technique was used to calculate regional LA myocardial velocity, SR, and displacement, as well as timing intervals in individual LA regions. True apical images using standard anatomic landmarks in each view. All images were acquired at end-expiratory breath-holding. Loops of 3 cardiac cycles were stored digitally and was analyzed offline using a customized software package.
 - Peak velocity, strain, strain rate and displacement were measured during both LA contraction and LA relaxation.
 - Indexes of LA function including : reservoir function indices (filling volume, expansion index , diastolic emptying index); conduit function indices (passive emptying percent, passive emptying index), and booster pump function indices (active emptying percent, active emptying index) were calculated.

Results (1)

- 20 controls and 87 patients with acute ischemic stroke were recruited.
- The patients:52 male (59.7%) and 35 female (40.3%); mean age 67.5 years (range: 37 to 95 years); H/T in 61 (70.1%); DM in 39 (44.8%); hyperlipidemia in 31 (35.6%); current smoker in 25 (28.7%). previous ischemic stroke in 37 (42.5%); previous MI or CAD in 18 (20.7%).
- The NIHSS was 5.4 ± 3.7 on admission and 4.2 ± 3.4 on discharge.

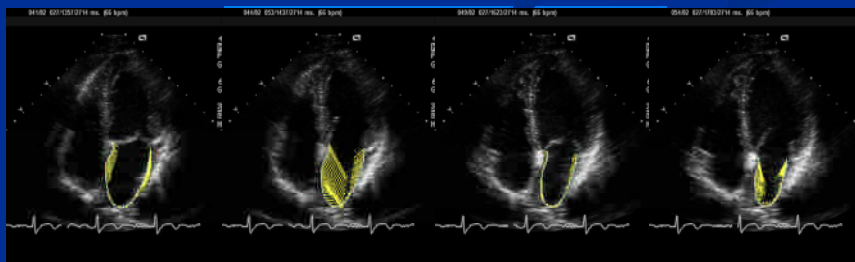


Table 1. Comparison of cardiac contractile parameters between control subjects and patients with acute ischemic stroke.

	Control (n=20)	Stroke (n=87)	P value
Sex	0.55±0.51	0.59±0.49	0.697
Age (yr)	46.0±3.39	67.5±11.3	0.000
Mitral E wave (m/s)	0.84±0.16	0.76±0.19	0.048
Mitral A wave (m/s)	0.76±0.11	0.97±0.20	0.000
Pulmonary S wave (m/s)	0.61±0.07	0.62±0.15	0.893
Pulmonary D wave (m/s)	0.48±0.07	0.46±0.13	0.376
Pulmonary A wave (m/s)	0.37±0.08	0.37±0.08	0.645
EF, LV (Simpson's method)	63.8±8.65	60.6±13.2	0.481
EF, LV (by STE)	58.7±9.97	46.4±13.2	0.000
Diastolic emptying index, LA (by STE,)	70.2±11.0	61.4±14.6	0.016
Longitudinal velocity, LA (cm/s)	-0.48±0.48	-0.05±0.71	0.007
Radial velocities, LA(cm/s)	-0.05±0.45	0.20±0.58	0.056
Longitudinal strain, LA(l)	-3.63±2.28	-3.74±2.93	0.908
Longitudinal strain rate, LA	0.12±0.28	-0.07±0.49	0.084
Longitudinal displacement, LA(mm)	0.33±0.19	0.51±0.46	0.238
Radial displacement, LA(mm)	0.63±0.47	0.72±0.53	0.559

Table 2. Comparison of left atrial size and functional indices between control subjects and patients with acute ischemic stroke.

	Control (n=20)	Stroke (n=87)	P value
LA maximal volume	33.3±9.9	37.7±16.5	0.366
preA-LA volume	18.3±7.3	28.7±13.5	0.001
LA minimal volume	9.9±4.2	15.0±10.5	0.021
LA filling volume	23.4±8.8	22.7±11.1	0.603
Expansion index	279.8±163.7	194.7±104.6	0.019
Diastolic filling index	70.2±11.0	61.4±14.6	0.016
Percentage of passive emptying	46.0±9.7	24.0±13.6	<0.001
Passive emptying index	66.5±11.7	39.4±19.1	<0.001
Percent of active emptying	44.3±16.2	49.5±15.4	0.187
Active emptying index	33.5±11.7	60.5±19.0	<0.001

Discussion (1)

- The 2D-speckle tracking imaging is able to identify early global or regional LA contraction abnormality; measuring left atrial size timely and precisely; giving more information of dynamic contractile properties of myocardium.
- The lower diastolic emptying index (i.e.. ejection fraction) of left atrium in our stroke patients further confirmed that patients with acute ischemic stroke had altered left atrial function.
- The increased mitral A-wave and decreased E/A ratio in our stroke patients suggested that pressure overloaded in left atrium or impaired LV relaxation could involve in the pathogenesis of a stroke.

Discussion (2)

- Active emptying of LA play a major role of LV filling in stroke patients, whereas LV was filled mainly by passive emptying. LA functional changes may occur early then structural changes.
- Incomplete LA emptying may lead to stasis of blood, which in turn results in a propensity for spontaneous echo contrast and thrombus formation and increased risk of embolism
- The causal relationship between stroke and left atrial function remains uncertain because our study uses a cross-sectional design.

Conclusion:

The patients with acute ischemic stroke had altered mitral inflow velocities and impaired passive emptying function of left atrium. The two-dimensional speckle-tracking echocardiography technique can provide a comprehensive regional function assessment of LA. The association between stroke outcomes and functional/structural changes of LA need more studies.

References

1. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB et al. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clinic proceedings*. 2004;79:1008-1014
2. Bikina M, Levy D, Evans JC et al. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Jama*. 1994;272:33-36
3. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:2357-2363
4. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ et al. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *The American journal of cardiology*. 2002;90:1284-1289
5. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995;92:835-841
6. Tell GS, Fried LP, Hermanson B et al. Recruitment of adults 65 years and older as participants in the Cardiovascular Health Study. *Annals of epidemiology*. 1993;3:358-366
8. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Annals of internal medicine*. 1992;116:6-12
9. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:1021-1029
10. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:789-793

國科會補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2011/10/28

國科會補助計畫	計畫名稱: 腦循環閉鎖臨界壓力之即時分析:系統研發與臨床應用
	計畫主持人: 許弘毅
	計畫編號: 97-2314-B-040-030-MY3 學門領域: 神經內科
無研發成果推廣資料	

97 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：許弘毅		計畫編號：97-2314-B-040-030-MY3				計畫名稱：腦循環閉鎖臨界壓力之即時分析：系統研發與臨床應用	
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	0	0%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	0%		
		研討會論文	0	0	0%		
		專書	1	1	20%	章	
	專利	申請中件數	0	0	0%	件	
		已獲得件數	0	0	0%		
	技術移轉	件數	0	0	0%	件	
		權利金	0	0	0%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	0	0	0%	人次	
		博士生	1	1	10%		
博士後研究員		0	0	0%			
專任助理		1	1	90%			
國外	論文著作	期刊論文	0	0	0%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	0%		
		研討會論文	4	4	70%		
		專書	0	0	0%	章/本	章
	專利	申請中件數	1	1	50%	件	
		已獲得件數	0	0	0%		
	技術移轉	件數	0	0	0%	件	
		權利金	0	0	0%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	0	0	0%	人次	
		博士生	0	0	0%		
博士後研究員		0	0	0%			
專任助理		0	0	0%			

<p>其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	<p>無</p>
--	----------

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

相關技術曾於 2011 年 7 月 15 日受邀至穿顱超音波之國際最大廠商 DWL 公司的亞洲區代理商及使用者年度會議發表演講並商談合作可能。

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

本計畫所研發之腦循環評估系統，已在正常人與各類病患身上驗證其可用性，該系統亦可進行客製化的調整，相容於不同機構之設備，極具使用上的彈性。此分析系統可以提供受測者多項腦循環調控的參數及即時與長時間的變化，讓臨床工作者能有簡單明瞭的參考指標，來了解病患之病情變化及對治療的反應，除了完成當初計畫所欲架構的腦循環即時分析系統外，本計畫亦進一步強化及創建在同一週期內之不同階段的分析程式，有潛力可對腦循環的調控機轉更深入地釐清與了解。由於臨床上腦血管疾病患者之病情與嚴重度變異頗大，會影響治療效果與預後的因素相當多，且彼此常會交互影響，相關之臨床研究必須在更大規模或多中心的研究才能得到較明確的結論成果，由於本計畫所研發的分析系統極具彈性，未來我們也將積極尋求合作研究的中心，提供必要之支援，進行共同研究；此外，在目前已提出的專利申請外，我們也嘗試將整個系統優化及模組化，尋求技轉超音波廠商或商業化的可能，相關技術是否再提出其它專利申請亦在評估中。