

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. September 2004 (23.09.2004)

PCT

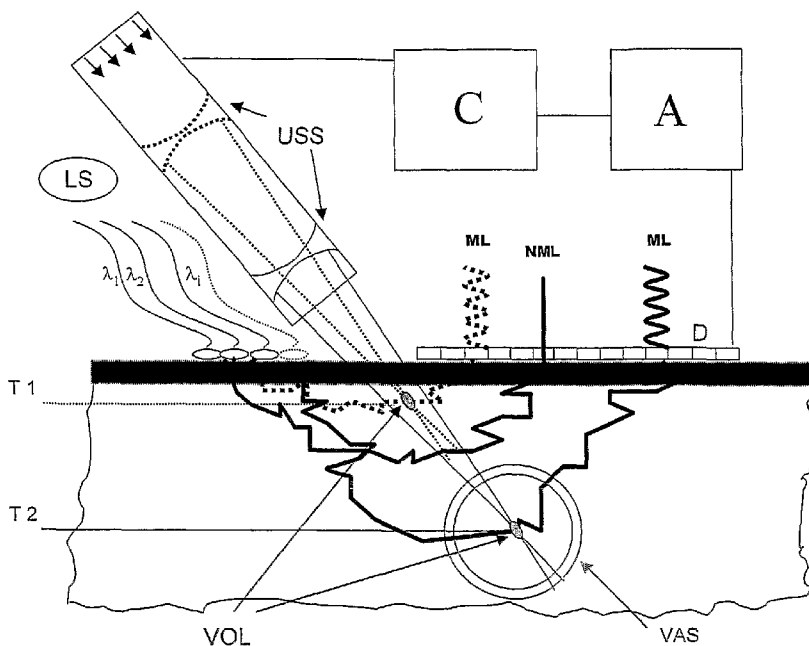
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/080295 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61B 5/00, (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von G01N 21/47
UNIVERSITAET ZU LUEBECK [DE/DE]; Ratzeburger Allee 160, 23558 Luebeck (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2004/000470 (72) Erfinder; und
- (22) Internationales Anmeldedatum: 10. März 2004 (10.03.2004) (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HERRMANN Vera [DE/DE]; Salzwiese 3, 23560 Luebeck (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (74) Anwalt: BIEHL, Christian; Boehmert & Boehmert, Niemannsweg 133, 24105 Kiel (DE).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
- (30) Angaben zur Priorität: 103 11 408.4 13. März 2003 (13.03.2003) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BLOOD OPTODE

(54) Bezeichnung: BLUTOPTODE



(57) Abstract: The invention relates to a method for the non-invasive measurement of the concentration of blood constituents in central blood vessels, especially the haemoglobin concentration or the oxygen saturation of the blood. According to said method, backscattered light is measured under the action of ultrasonic radiation; the ultrasonic radiation is focussed towards the inside of a central blood vessel; a defined pulse length and repetition time for the ultrasonic radiation is set; a light source and an adjacent detection unit are arranged in such a way as to detect the backscattered light on the skin surface above the blood vessel, such that the distance between the light source and the plurality of light receptors of the detection unit corresponds to the depth of the examined blood vessel; the target tissue is illuminated by means of at least two discrete optical wavelengths; the

backscattered light intensity is measured in an integrating manner by means of the detector surface and a plurality of ultrasonic pulses; an average light intensity distribution is detected over the length of a pulse; temporally constant parts are eliminated and the distribution is Fourier transformed; the largest Fourier components and the spectral position are determined in relation to the frequency of the ultrasonic radiation; the flow speed of the blood and the backscattering power thereof for each of the at least two optical wavelengths is deduced, taking into account the determined depth of the blood vessel; the quantity of the blood constituents contributing to the signal is deduced from the determined scattering power; and concentrations in the blood vessel are calculated, taking into account the volume of the ultrasonic focus contributing to the signal and the blood flow speed.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur nichtinvasiven Messung der Konzentration von Blutbestandteilen in zentralen Blutgefäßen, insbesondere der Hämoglobinkonzentration oder der Sauerstoffsättigung des Blutes, durch das Messen von rückgestreutem Licht unter Einwirkung einer Ultraschallstrahlung, durch Fokussieren der Ultraschallstrahlung auf das Innere eines zentralen Blutgefäßes, Vorgabe

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2004/080295 A1



AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

einer definierten Pulslänge und Repetitionszeit für die Ultraschallstrahlung, Anordnen einer Lichtquelle und einer benachbarten Detektionseinheit zum Erfassen des rückgestreuten Lichts auf der Hautoberfläche über 10 dem Blutgefäß derart, dass der Abstand zwischen Lichtquelle und der Mehrheit der Lichtrezeptoren der Detektionseinheit mit der Tiefe des untersuchten Blutgefäßes korrespondiert, Beleuchten des Zielgewebes mit wenigstens zwei diskreten Lichtwellenlängen, Messen der rückgestreuten Lichtintensität integrierend über die Detektorfläche und eine Vielzahl von Ultraschallpulsen, Erfassen einer mittleren Lichtintensitätsverteilung über die Dauer eines Pulses, Eliminieren zeitlich konstanter Anteile und Fouriertransformation der Verteilung, Bestimmung der dem Betrage nach größten Fourierkomponente und ihrer spektralen Lage relativ zur Frequenz der Ultraschallstrahlung, Rückschließen auf die Fließgeschwindigkeit des Blutes und sein Rückstreuvermögen für jede der wenigstens zwei Lichtwellenlängen unter Berücksichtigung der ermittelten Tiefe des Blutgefäßes, Rückschließen auf die Menge der zum Signal beitragenden Blutkomponenten aus den ermittelten Streuvermögen, Berechnung von Konzentrationen im Blutgefäß unter Berücksichtigung des zum Signal beitragenden Volumens des Ultraschallfokus und der Blutfließgeschwindigkeit.

Blutoptode

Die Erfindung betrifft ein medizintechnisches Verfahren und eine Vorrichtung, um nichtinvasiv die Konzentration von Blutbestandteilen, insbesondere die Hämoglobinkonzentration oder die Sauerstoffsättigung des Blutes, in großen Blutgefäßen zu messen.

Lebendes Gewebe ist für elektromagnetische Strahlung im roten und im Infrarot-Bereich (Wellenlänge $550 \text{ nm} < \lambda < 1000 \text{ nm}$) weitgehend transparent. Dieses sog. "biologische Fenster" wird zu längeren Wellenlängen hin durch starke Absorptionsbanden des Wassers und zu kürzeren durch solche des Hämoglobins begrenzt. Prinzipiell ist es in diesem Bereich möglich, in das Gewebe in Tiefen von einigen mm bis zu einigen cm "hineinzusehen".

Im letzten Jahrzehnt hat sich insbesondere die sog. Pulsoximetrie zu einem der wichtigsten Monitoringverfahren zur Beobachtung des Patienten auf der Intensivstation und im Operationssaal entwickelt. Dabei wird die sog. Sauerstoffsättigung des Blutes gemessen, d. h. das Verhältnis der Konzentration des mit Sauerstoff beladenen Hämoglobins zum gesamten Hämoglobin. Dies geschieht unter Messung der Absorption im Durchlicht oder der Remission im rückgestreuten Licht an gut durchblutetem Gewebe (z. B. Fingerkuppe oder Ohrläppchen) bei zwei verschiedenen Wellenlängen. Die benutzten Wellenlängen liegen üblicherweise um $\lambda = 660 \text{ nm}$ (wo das von Sauerstoff freie Hämoglobin viel stärker absorbiert als das mit Sauerstoff beladene) und um $\lambda = 940 \text{ nm}$ (wo die Verhältnisse umgekehrt sind). Benutzt wird bei der Messung die vom Herzschlag erzeugte Modulation des Absorptionssignals. Das Wechsel-signal wird dem interessierenden arteriellen Anteil zugerechnet, dem als Untergrund vorhandenen Gleichsignal die Absorption durch venöses Blut und Gewebe. Die Bestimmung der Sauerstoffsättigung als relative Größe ist dabei trotz einiger prinzipieller Schwierigkeiten in praxi mit für den klinischen Einsatz ausreichender Genauigkeit möglich.

Die medizinische Fachliteratur belegt aber die dringliche Notwendigkeit einer bettseitigen, d.h. kontinuierlichen, nichtinvasiven Bestimmung der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in großen Blutgefäßen. Die Blutuntersuchung in großen, sog. "zentralen", d.h. herznahen Gefäßen ist mit bisher üblichen Verfahren zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung wegen der sog. "Zentralisierung" (d. i. Mangel durchblutung der Peripherie) von Notfallpatienten nicht möglich. Primär besteht daher Bedarf an einem Verfahren, das arteriell anwendbar ist, z.B. auf die arteria carotis interna, wenn möglich auch auf große Venen, z. B. die vena iugularis

interna, weil die Differenz in der Sauerstoffsättigung wesentliche Aufschlüsse über die Sauerstoffversorgung des Gehirns gibt.

Die Schwierigkeit einer Messung an großen Blutgefäßen ist, dass deren zentrale Lage im Körper eine Transmissionsmessung unmöglich macht, während Remission vorwiegend durch diffuse Rückstreuung von Photonen erfolgt. Man unterscheidet dabei zwischen ballistischen oder quasi-ballistischen Photonen, die keine oder geringe Wechselwirkung mit dem Gewebe erfahren und dieses daher als erste wieder verlassen, und diffusen Photonen, deren Weg durch das Gewebe durch zahlreiche Streuprozesse gekennzeichnet ist. Ballistische Photonen sind für die Blutanalyse von untergeordneter Bedeutung. Für menschliches Gewebe ist der Streukoeffizient μ_s sehr viel größer als der Absorptionskoeffizient μ_a . μ_s liegt typisch in der Größenordnung von 10 cm^{-1} , so dass für Schichtdicken $\geq 1 - 2 \text{ mm}$ kein Lichtfokus im streuenden Medium mehr erzeugt werden kann. Die Beleuchtung tiefer liegender Schichten erfolgt daher quasi-isotrop. Die Zuordnung rückgestreuten Lichts zu einem bestimmten Ort der Streuung ist das wesentliche Problem.

In der Druckschrift DE 196 40 807 A1 wird eine Vorrichtungen zur Detektion diffuser Photonen vorgeschlagen, die in Rückstreurichtung, d.h. in Nachbarschaft der Lichtquelle(n), messen und zur Bestimmung der Sauerstoffkonzentration in Blut und Gewebe dienen soll. Dabei wird ein empirisch bekannter Zusammenhang zwischen dem Abstand des Austrittspunktes rückgestreuter Photonen vom Eintrittspunkt (Lichtquelle, Faserende) und der mittleren Eindringtiefe dieser Photonen auf ihrem Weg durch das Gewebe benutzt, um durch die Wahl dieses Abstandes die Beobachtungstiefe zu kontrollieren.

Die Druckschrift DE 196 34 152 A1 verwendet eine sehr ähnliche Messanordnung und benutzt, dass Anteile des eingestrahlten, kohärenten Lichts durch elastische und unelastische Streuprozesse phasen- bzw. frequenzverschoben und mit den ungestörten Anteilen überlagert werden, was auf ein Speckle-Muster führt. Die orts aufgelöste Messung des Speckle-Musters ermöglicht eine Analyse des austretenden Streulichts hinsichtlich seines Leistungsspektrums im Vergleich zu dem des eingestrahlten Lichts. Beispielsweise lassen sich anhand von wiederholten Frequenzverschiebungen durch unelastische Streuung an Blut Aussagen treffen über die mittlere Zahl der Streuprozesse pro Photon auf dem Weg des Lichts durch das Gewebe. Die Anwendung einer Filterprozedur erlaubt dann das Diskriminieren von Photonen, die

eine vorgegebene Mindest- oder Höchstzahl an Streuprozessen hinter sich haben und somit eine relativ stark eingegrenzte Eindringtiefe besitzen.

In der Druckschrift WO 02/08740 A2 wird der fortgeschrittenste Stand der Technik für eine Messvorrichtung mit rückgestreuten Photonen vorgestellt. Ausgehend von der bekannten Wechselwirkung des Lichts mit einem im Gewebe vorhandenen Ultraschallfeld, wird aus der so hervorgerufenen Beeinflussung der Phasen der elektromagnetischen Wellen auf die genaue Position der verantwortlichen Streuzentren in einem dreidimensionalen Messgebiet geschlossen. Ein für diesen Zweck geeignetes Ultraschallfeld wird durch entweder eine einzelne bewegliche oder durch ein ganzes Array von Schallquellen in Kontakt mit dem Gewebe erzeugt. Wesentlich für die erforderliche, komplexe Struktur des Ultraschallfeldes ist die genaue Steuerung der Quellen hinsichtlich der Einhaltung von Phasenverzögerungen und Repetitionszeiten und/oder von Frequenzunterschieden. Ähnlich kompliziert gestaltet sich die umfangreiche Datenanalyse auf der Detektorseite. Das Gerät ist zur 3D-Bildgebenden Tomographie bei der Frage nach der Blutversorgung von Gewebe, etwa im Vorfeld der Tumorbekämpfung, vorgesehen.

Allen genannten Verfahren ist gemein, dass der Beitrag zum Messsignal von Blut aus dem Innern eines großen Blutgefäßes nicht isoliert betrachtet werden kann, bzw. im Fall der WO 02/08740 A2 nur mit größerem Aufwand zu ermitteln ist. Für das kontinuierliche Monitoring von Notfallpatienten ist ein einfaches, robustes, schnelles und kostengünstiges System erforderlich. Es ist Aufgabe der Erfindung, ein solches bereitzustellen.

Die Aufgabe wird gelöst durch die Merkmale des Anspruchs 1. Die Unteransprüche geben vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung an.

Das erfindungsgemäße Verfahren greift den Grundgedanken der WO 02/08740 A2 auf, verzichtet dabei aber auf jegliche Frequenz- oder Phasenanalyse des verwendeten Lichts. Vielmehr werden ausschließlich Lichtintensitäten betrachtet, d.h. Photonen gezählt, was auf der Messseite eine sehr einfache Detektoranordnung und Auswertung erlaubt. Zudem ist es nicht erforderlich, kohärentes Licht zu verwenden, wenngleich auch hier bevorzugt gängige Laserdioden eingesetzt werden. Folgende Abbildungen dienen der Erläuterung der Erfindung:

Figur 1 zeigt eine schematische Darstellung des Verfahrens und einer Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.

Figur 2 beschreibt den Effekt, der die präzise Lokalisierung der zum Messsignal beitragenden Streuzentren erlaubt.

Figur 3 zeigt den gemessenen Verlauf des Druckfeldes einer fokussierten Ultraschallquelle im Laborexperiment.

10 In Figur 1 sendet zunächst eine Lichtquelle (LS) Licht, bevorzugt monochromatisches Licht mit einer oder mehreren diskreten Wellenlängen, z.B. Laserlicht, in das Gewebe. Die Lichtwellenlängen λ_1 bis λ_i sind dabei so gewählt, dass bevorzugt Streuung an selektierten Blutbestandteilen, insbesondere an sauerstoffreichem und sauerstoffarmem Hämoglobin, stattfindet. Ein signifikanter Anteil des eingestrahnten Lichts tritt nach zahlreichen Streuprozessen an einer Vielzahl von Austrittsstellen wieder aus. Ein Matrixdetektor (D), der aus flächig nebeneinander angeordneten, lichtempfindlichen Pixeln besteht, die ein zur Lichtintensität proportionales, elektrisches Signal erzeugen, ist auf der Hautoberfläche so angeordnet, dass die dem Einstrahlpunkt benachbarten Austrittsstellen vom Detektor bedeckt sind. Die Abmessungen des Detektors müssen mit der angestrebten Eindringtiefe des Lichts korrespondieren (s. o.), also mit der Tiefe des zu untersuchenden Blutgefäßes. Eine mit dem Detektor verbundene Auswerteeinheit (A) summiert die Signale des Detektors und misst die rückgestreute, aus dem Gewebe austretende Lichtintensität integrierend über alle Pixel und über ein fest gewähltes Zeitfenster. Bei gleich bleibender Beleuchtung ist diese Lichtintensität zeitlich konstant.

25 Eine Ultraschallquelle (USS) mit verstellbarem Fokus emittiert nun zusätzlich gepulste Ultraschallstrahlung bekannter Frequenz f_{US} in das Medium. Das Ultraschallwellenfeld besitzt durch die Fokussierung einen von der Schallquelle beabstandeten Fokus, in dem die Amplitude des Wellenfeldes maximal ist. Figur 3 zeigt als Beispiel das experimentell gemessene Druckfeld einer USS in einem Reagenzglas (Durchmesser 16 mm, Y-Achse). Die X-Achse überstreicht einen Abstandsbereich von 44 mm, der Druck P_{US} nimmt im Fokus einen Maximalwert knapp über 1 MPa an, was dem medizinisch zulässigen Maximalwert entspricht.

Die Vorrichtung zur Einstrahlung des Ultraschalls umfasst wenigstens eine Vorrichtung zur Erregung der Wellen (USS) und eine elektronische Steuereinheit (C). Insbesondere kontrol-

liert die Steuereinheit die Ultraschallfrequenz, die Pulsfolge und die Position des Fokus. Pulsdauer und Repetitionszeit der Ultraschallstrahlung sind sehr viel kleiner gewählt als das Zeitfenster der Intensitätsmessung des rückgestreuten Lichts. Die Lichtmessung ist mit dem Beginn jedes US-Pulses getriggert und zeichnet die austretende Lichtintensität über die Dauer eines Pulses auf. Durch Kumulation des Signals über eine Vielzahl von Pulsen wird in wenigen Sekunden eine statistische Mittelung erreicht.

Das Ultraschallwellenfeld verursacht durch Wechselwirkung mit Blut und Gewebe (lokale Dichtevariationen) Änderungen der optischen Eigenschaften, insbesondere des Reflexions- bzw. Streuvermögens. Als Folge davon enthält die gemittelte, rückgestreute Lichtintensität – als Verteilung über die Zeitspanne eines einzelnen Pulses – einen Anteil, der mit der Frequenz f_{US} moduliert ist. Die Auswerteeinheit eliminiert am Ende des Zeitfensters der Messung zeitlich konstante Anteile des Signals, führt eine Fouriertransformation von Zeit- zu Frequenzkoordinaten durch und isoliert die Fourierkomponente, die mit f_{US} korrespondiert. Diese Fourierkomponente dominiert typischerweise das Frequenzspektrum und ihr Betrag ist im Weiteren die einzig verbleibende Messgröße. Sie wird kurz als M bezeichnet.

M hängt sowohl vom physikalischen Streuvermögen des Blutes für die benutzten Lichtwellenlängen als auch von der Amplitude des Ultraschallwellenfeldes I_{US} ab. Man findet experimentell eine annähernd lineare Abhängigkeit $M(I_{US})$, sofern I_{US} – im Fokus – einen Schwellwert I_{bias} überschreitet. Anderenfalls ist M nicht mehr messbar. Figur 2 stellt diesen Sachverhalt schematisch dar: Der räumliche Verlauf der Wellenfeldamplitude wird dort durch eine gaußartige Verteilung bezüglich der Koordinaten x und y angedeutet. M variiert zwischen $A1$ und $A2$. Der Wert von I_{bias} liegt für eine gegebene Konfiguration des Messaufbaus (u. a. Schallquelle, Lichtquelle, Medium, Auflösung des Detektors etc.) fest und definiert das Volumen eines Raumbereichs im Ultraschallfokus (vgl. auch Figur 3). I_{US} liegt nur innerhalb dieses Gebiets oberhalb von I_{bias} . Das Signal M rührt alleine von Streuprozessen aus diesem Gebiet her.

In Figur 1 sind drei exemplarische Lichtwege mit Vielfachstreuung dargestellt. Zwei der Wege durchlaufen dabei den – verschiebbaren – Fokus und führen auf modulierte Lichtintensitäten (ML) am Detektor (D). Einer hingegen durchläuft keinen Fokus, so dass nicht moduliertes Licht (NML) am Detektor eintrifft, das von der Auswerteeinheit herausgefiltert wird.

Die Position des Ultraschallfokus wird von außen vorgegeben, ist also bekannt. Das zum Signal beitragende Gebiet durchmisst i. a. wenige Millimeter und kann durch Steuerung der Schallquelle im Gewebe verschoben werden. Insbesondere kann der Fokus vollständig im Innern eines herznahen, großen Blutgefäßes positioniert werden. Eine solche Platzierung des Fokus ist mit Hilfe des Doppler-Effekts zu erzielen. Bekanntlich führt die Wechselwirkung von Ultraschall mit einem relativ zur Schallquelle bewegten Medium – hier: fließendes Blut – zu einer Frequenzverschiebung $f_{US} \rightarrow f_{US}^{(D)}$ der rückgestreuten bzw. reflektierten Welle. Dies kann bereits von gängigen, für medizinische Zwecke vorgesehenen Ultraschallquellen mit Fokuskontrolle durch Hautmessung registriert und zum Auffinden von Blutgefäßen (VAS in Figur 1) ausgenutzt werden.

Bei der oben beschriebenen Fouriertransformation der am Detektor registrierten zeitlichen Verteilung der Lichtintensität hat der vollständige Übergang des Fokus in ein großes Blutgefäß zur Folge, dass die dominante Fourierkomponente bei $f_{US}^{(D)}$ anstelle von f_{US} auftritt. Bei gleich bleibendem Streuvermögen des Mediums, d.h. etwa bei Übergang des Fokus von stehendem in fließendes Blut ohne Änderung weiterer Parameter, bleibt das Messsignal M unverändert. Die Verschiebung seiner spektralen Lage lässt aber nun den Rückschluss auf die Fließgeschwindigkeit des Mediums (hier: Blutes) zu, was zur Berechnung der Sauerstoffkonzentration ebenfalls von der Steuereinheit (C) der Ultraschallquelle an die Auswerteeinheit (A) übermittelt wird.

Da nach der abgeschlossenen Positionierung des Fokus die Tiefe des zu beobachtenden Blutgefäßes unter der Hautoberfläche bekannt ist, benutzt die Auswerteeinheit diese Information, um die am Detektor eintreffende, f_{US} -modulierte Lichtintensität dahingehend zu korrigieren, dass für das Gewebe spezifische Absorptions- und Streuverluste pro durchquerter Wegstrecke kompensiert werden. Vorzugsweise kann hierfür das Wasserabsorptionsmaximum bei $\lambda = 975$ nm als innere Referenz betrachtet werden. Besonders bevorzugt zieht man das Absorptionsverhältnis von Indocyangrün (ICG) zu Wasser heran, das sich als unabhängig vom streuenden Medium erweist. Die so korrigierten Messdaten ermöglichen das Schließen auf absolute Werte für die optischen Parameter innerhalb des durch den Fokus definierten Messvolumens. Diese werden für die verschiedenen eingestrahelten Lichtwellenlängen separat bestimmt, um mit bekannten Verfahren auf die Konzentration des zu messenden Blutbestandteils, insbesondere auf das Verhältnis von sauerstoffreichem zu sauerstoffarmem Hämoglobin, zu schließen. Das

beschriebene Vorgehen stellt sicher, dass überhaupt nur Blut aus dem interessierenden Blutgefäß untersucht wird.

- Von besonderem Vorteil ist, dass der apparativ vorgegebene Wert für I_{bias} weiterhin auf der
- 5 Auswertungsseite rechnerisch erhöht werden kann. Dadurch lässt sich das betrachtete Volumen im Ultraschallfokus gezielt verkleinern. Die genaue Größe des Volumens ist bestimmbar, und in Kombination mit der ebenfalls gemessenen Fließgeschwindigkeit des Blutes kann die pro Zeiteinheit zum Messsignal beitragende Blutmenge absolut berechnet werden.
- 10 Eine bevorzugte Ausgestaltung des Verfahrens besteht in der Untersuchung von Gefäßwandablagerungen (Plaque). Durch systematisches Schieben eines hinreichend klein gewählten Fokusvolumens durch ein großes Gefäß kann festgestellt werden, ob sich der Fokus ganz oder teilweise in Blut, Gewebe oder einem anderen Medium befindet. Ablagerungen an Gefäßwänden gefährden die Durchblutung und können ein lebensbedrohliches Risiko bedeuten.
- 15 Dabei werden unterschiedlich strukturierten Ablagerungen durchaus verschiedene Risikopotenziale zugeschrieben. Gefährliche heterogene Ablagerungen müssen grundsätzlich operativ entfernt werden, während eher homogene Beläge in gewissem Umfang geduldet werden können. Bis jetzt war eine nichtinvasive Möglichkeit der Unterscheidung aber nicht gegeben. Das hier vorgestellte Verfahren gibt Hinweise auf die Struktur der Beläge, was überflüssige Ein-
- 20 griffe vermeiden hilft.

Patentansprüche

1. Verfahren zur nichtinvasiven Messung der Konzentration von Blutbestandteilen in zentralen Blutgefäßen, insbesondere der Hämoglobinkonzentration oder der Sauerstoffsättigung des Blutes, durch das Messen von rückgestreutem Licht unter Einwirkung einer Ultraschallstrahlung, gekennzeichnet durch
- a. Fokussieren der Ultraschallstrahlung auf das Innere eines zentralen Blutgefäßes,
 - b. Vorgabe einer festen Pulslänge und Repetitionszeit für die Ultraschallstrahlung,
 - c. Anordnen einer Lichtquelle und einer benachbarten Detektionseinheit zum Erfassen des rückgestreuten Lichts auf der Hautoberfläche über dem Blutgefäß derart, dass der Abstand zwischen Lichtquelle und der Mehrheit der Lichtrezeptoren der Detektionseinheit mit der Tiefe des untersuchten Blutgefäßes korrespondiert,
 - d. Beleuchten des Zielgewebes mit wenigstens zwei diskreten Lichtwellenlängen,
 - e. Messen der rückgestreuten Lichtintensität integrierend über die Detektorfläche und eine Vielzahl von Ultraschallpulsen,
 - f. Erfassen einer mittleren Lichtintensitätsverteilung über die Dauer eines Pulses,
 - g. Eliminieren zeitlich konstanter Anteile und Fouriertransformation der Verteilung,
 - h. Rückschließen auf die Fließgeschwindigkeit des Blutes und sein Rückstreuvermögen für jede der wenigstens zwei Lichtwellenlängen unter Berücksichtigung der ermittelten Tiefe des Blutgefäßes,
 - i. Rückschließen auf die Menge der zum Signal beitragenden Blutkomponenten aus den ermittelten Streuvermögen,
 - j. Berechnung von Konzentrationen im Blutgefäß unter Berücksichtigung des zum Signal beitragenden Volumens des Ultraschallfokus und der Blutfließgeschwindigkeit.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Volumen des zum Messsignal beitragenden Fokus auf der Auswerteseite verringert wird, indem ein höherer Schwellwert I_{bias} für die mindestens im Messvolumen vorliegende Amplitude des Ultraschallwellenfeldes verlangt wird

3. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Position des Fokus so verändert wird, dass der Fokus ein zentrales Blutgefäß kontinuierlich oder in mehreren Schritten durchquert, wobei die Messung der Lichtintensität während der Fokusbewegung oder an den verschiedenen Fokuspositionen dahingehend ausgewertet wird, dass ein mit der Position veränderlicher Durchblutungsgrad des Gewebes ermittelt wird.
5

4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass nach Fouriertransformation der Lichtintensitätsverteilung in einem gewählten Spektralbereich die dem Betrage nach größte Fourierkomponente und deren spektrale Lage bestimmt werden.
10

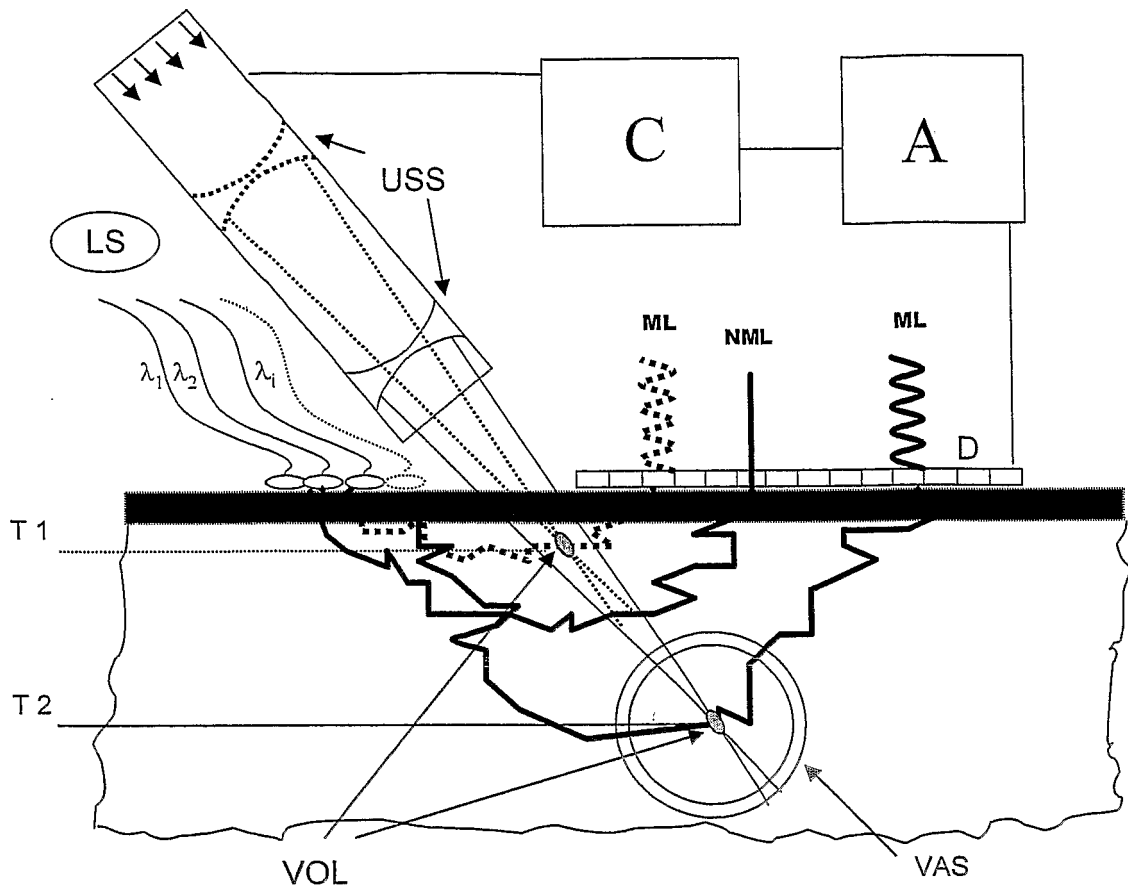


Fig. 1

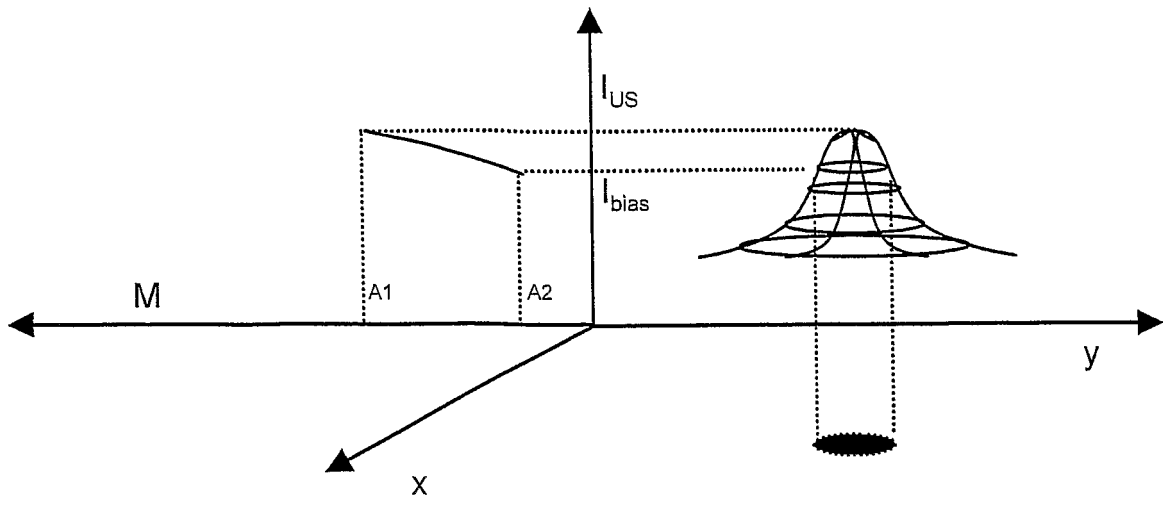


Fig. 2

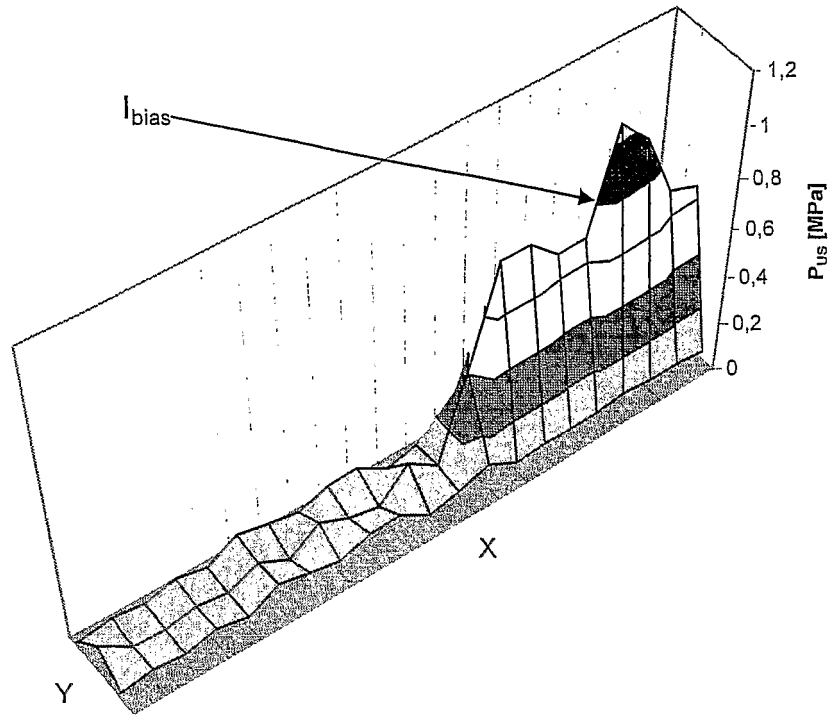


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE2004/000470

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61B5/00 G01N21/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61B G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, INSPEC, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 832 599 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 1 April 1998 (1998-04-01) column 1, line 48 - column 2, line 46 figures 2-4	1
A	WO 02/059580 A (ISRAEL ATOMIC ENERGY COMM ; GRANOT EREL (IL); KOTLER ZVI (IL); LEV ANE) 1 August 2002 (2002-08-01) page 2, line 15 - page 5, line 18 page 16, line 16 - page 17, line 3 figure 1	1
A	WO 02/08740 A (ISRAEL ATOMIC ENERGY COMM ; KOTLER ZVI (IL); LEV ANER (IL); SFEZ BRUNO) 31 January 2002 (2002-01-31) cited in the application page 5, line 1 - page 8, line 21 figures 1A,1B	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

30 June 2004

15/07/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Abraham, V

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/DE2004/000470

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0832599	A	01-04-1998	EP 0832599 A1	01-04-1998
			JP 10179584 A	07-07-1998
			US 5951481 A	14-09-1999
<hr/>				
WO 02059580	A	01-08-2002	EP 1356265 A1	29-10-2003
			WO 02059580 A1	01-08-2002
<hr/>				
WO 0208740	A	31-01-2002	AU 7866501 A	05-02-2002
			EP 1303756 A2	23-04-2003
			WO 0208740 A2	31-01-2002
			US 2004099815 A1	27-05-2004
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2004/000470

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61B5/00 G01N21/47

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61B G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, INSPEC, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 832 599 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 1. April 1998 (1998-04-01) Spalte 1, Zeile 48 - Spalte 2, Zeile 46 Abbildungen 2-4	1
A	WO 02/059580 A (ISRAEL ATOMIC ENERGY COMM ; GRANOT EREL (IL); KOTLER ZVI (IL); LEV ANE) 1. August 2002 (2002-08-01) Seite 2, Zeile 15 - Seite 5, Zeile 18 Seite 16, Zeile 16 - Seite 17, Zeile 3 Abbildung 1	1
A	WO 02/08740 A (ISRAEL ATOMIC ENERGY COMM ; KOTLER ZVI (IL); LEV ANER (IL); SFEZ BRUNO) 31. Januar 2002 (2002-01-31) in der Anmeldung erwähnt Seite 5, Zeile 1 - Seite 8, Zeile 21 Abbildungen 1A,1B	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- * & * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
30. Juni 2004	15/07/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Abraham, V
---	---

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/000470

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0832599	A	01-04-1998	EP 0832599 A1	01-04-1998
			JP 10179584 A	07-07-1998
			US 5951481 A	14-09-1999
<hr/>				
WO 02059580	A	01-08-2002	EP 1356265 A1	29-10-2003
			WO 02059580 A1	01-08-2002
<hr/>				
WO 0208740	A	31-01-2002	AU 7866501 A	05-02-2002
			EP 1303756 A2	23-04-2003
			WO 0208740 A2	31-01-2002
			US 2004099815 A1	27-05-2004
<hr/>				

专利名称(译)	血光极		
公开(公告)号	EP1601285A1	公开(公告)日	2005-12-07
申请号	EP2004718910	申请日	2004-03-10
[标]申请(专利权)人(译)	吕贝克大学		
申请(专利权)人(译)	Universität 大学ZU吕贝克		
当前申请(专利权)人(译)	NIRLUS工程公司		
[标]发明人	HERRMANN VERA		
发明人	HERRMANN VERA		
IPC分类号	A61B5/00 G01N21/49 G01N21/47		
CPC分类号	A61B5/0095 A61B5/0059 A61B5/7257 G01N21/49		
优先权	10311408 2003-03-13 DE		
其他公开文献	EP1601285B1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及一种无创测量中央血管中血液成分浓度的方法，尤其是血红蛋白浓度或血液氧饱和度。根据所述方法，在超声辐射的作用下测量反向散射光；超声波辐射聚焦在中央血管内部；设定超声辐射的规定脉冲长度和重复时间；光源和相邻的检测单元以检测血管上方皮肤表面上的反向散射光的方式布置，使得光源与检测单元的多个光接收器之间的距离对应于被检血管的深度；通过至少两个离散的光学波长照射靶组织；通过检测器表面和多个以积分方式测量反向散射光强度超声脉冲；在脉冲长度上检测平均光强度分布；消除时间上恒定的部分，并对分布进行傅里叶变换；最大的傅里叶分量和光谱位置是根据超声波辐射的频率确定的；考虑到所确定的血管深度，推导出至少两个光波长中的每一个的血液流速和其后向散射能力；从确定的散射能力推导出对信号有贡献的血液成分的量；考虑到对信号有贡献的超声波焦点的体积和血流速度，计算血管中的浓度。