(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 694 32 218 T2** 2004.02.19

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 691 820 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **694 32 218.0**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US94/03518**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **94 912 367.3**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 94/022361**
(86) PCT-Anmeldetag: **30.03.1994**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **13.10.1994**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.01.1996**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **05.03.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.02.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61B 5/00**

(30) Unionspriorität:
40168 **30.03.1993** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
BE, CH, DE, DK, FR, GB, IE, IT, LI, NL, SE

(73) Patentinhaber:
Non-Invasive Technology, Inc., Philadelphia, Pa., US

(72) Erfinder:
CHANCE, Britton, Marathon, US; KAUFMANN, J., Kenneth, New Providence, US

(74) Vertreter:
WAGNER & GEYER Partnerschaft Patent- und Rechtsanwälte, 80538 München

(54) Bezeichnung: **QUANTITATIVE UND QUALITATIVE GEWEBEUNTERSUCHUNG MITTELS ZEITAUFGELÖSTER SPEKTROSKOPIE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Vorrichtung zur zeitaufgelösten Spektroskopie zur in vivo-Charakterisierung von Gewebe.

[0002] Gewebeoximeter mit kontinuierlicher Welle (CW-Gewebeoximeter) sind weithin verwendet worden, um in vivo zur Konzentration eines optisch absorbierenden Pigmentes (beispielsweise Hämoglobin, Oxy-Hämoglobin) in biologischem Gewebe zu bestimmen. Die CW-Oximeter messen die Dämpfung von kontinuierlichem Licht in dem Gewebe und bewerten die Konzentration basierend auf der Beer-Lambert-Gleichung oder einer modifizierten Beer-Lambert-Absorptionsgleichung. Die Beer-Lambert-Gleichung (1) beschreibt die Beziehung zwischen der Konzentration eines absorbierenden Bestandteils (C), dem Auslöschungskoeffizienten (ρ), der Photonmigrationspfadlänge <L>, und der Intensität des gedämpften Lichtes (I/I_0).

$$\frac{\log[I / I_O]}{< L >} = \sum \varepsilon_i C_i \qquad (1)$$

[0003] Die spektrophotometrischen CW-Techniken können ρ, C und <L> nicht gleichzeitig bestimmen. Wenn man annehmen könnte, daß die Photonenpfadlänge konstant und gleichförmig durch alle Dinge wäre, wäre eine direkte Quantifizierung bzw. mengenmäßige Bestimmung der Bestandteilkonzentration (C) unter Verwendung von CW-Oximetern möglich.

[0004] Im Gewebe variiert die optische Migrationspfadlänge mit der Größe, der Struktur und der Physiologie des inneren Gewebes, welches von den CW-Oximetern untersucht wird. Im Gehirn beispielsweise sind das graue und das weiße Gewebe und die Strukturen davon bei verschiedenen Individuen unterschiedlich. Zusätzlich ist die Photonenmigrationspfadlänge selbst eine Funktion der relativen Konzentration der absorbierenden Bestandteile. Als eine Folge wird die Pfadlänge durch ein Organ mit einer hohen Bluthömoglobinkonzentration beispielsweise eine andere sein als jene mit einer niedrigen Bluthömoglobinkonzentration. Weiterhin ist die Pfadlänge oft von der Wellenlänge des Lichtes abhängig, da der Absorptionskoeffizient von vielen Gewebebestandteilen von der Wellenlänge abhängig ist. Somit ist es vorteilhaft, wo es möglich ist, direkt die Pfadlänge zu messen, wenn man die Hömoglobinkonzentration im Gewebe mengenmäßig bestimmt.

[0005] Oft ist es vorteilhaft, die Hömoglobinsättigung in vivo zu bestimmen. Obwohl die arterielle Sauerstoffsättigung in einem durchflossenen Organ quantifiziert werden kann, ist es nicht möglich, die Veränderung der Hömoglobinsauerstoffkonzentration abzuschätzen, wenn dieses eine Arterie verläßt und in das Kapillarbett eintritt; es ist auch nicht möglich, den Zwischenwert der Sauerstoffsättigung in einem Kapillarbett aus dem Venenablauf zu bestimmen, da keine Technik vorgesehen wurde, eine Blutprobe direkt aus dem Kapillarbett zu ziehen.

[0006] Im Gegensatz zu CW-Oximetern kann die zeitaufgelöste Spektroskopie (TRS-Impuls, TRS = time resolved spectroscopy = zeitaufgelöste Spektroskopie) direkt die durchschnittliche Pfadlänge der Migrationsphotonen genauso wie andere Gewebeeigenschaften messen, wie beispielsweise die Absorption und die Streuung des Lichtes in dem Gewebe.

[0007] Ein TRS-System beleuchtet Gewebe mit Lichtimpulsen von 10^{-10} Sekunden Dauer, die durch einen Pfad zwischen einem optischen Eingangsanschluß und einem optischen Detektionsanschluß migrieren bzw. laufen. Die Form des Eingangsimpulses wird durch die Streuungs- und Absorptionseigenschaften des Gewebes modifiziert. Das modifizierte Licht wird durch einen Fotomultiplikator bzw. Fotoverstärker detektiert, verstärkt und in einer Mehrkanalanalysevorrichtung bzw. in einem Multicannel-Analysierer gespeichert. Die Mehrkanalanalysevorrichtung nimmt nur ein einziges Photon für jeden eingegebenen Lichtimpuls auf. Ein Signal von jedem detektierten Photon wird bezüglich der Zeitverzögerung codiert und aufgezeichnet. Die Impulse werden über ein relativ langes Zeitintervall (in der Größenordnung von 5 Minuten) akkumuliert, so daß ungefähr 10^5 Zählungen bei dem detektierten Impulsmaximum gesammelt werden. Die relativ lange Zählzeit ist erforderlich um vernünftige Statistiken zu erhalten, so daß eine vernünftige Einpassung über drei oder vier Dekaden der logarithmischen Neigung des detektierten Impulses erhalten werden können.

[0008] Für manche Anwendungen ist die relativ lange Aufnahmezeit ein Nachteil. Weiterhin ist die Instrumenteneinrichtung des einzelne Photonen zählenden TRS-Impulssystems teuer im Vergleich zu den CW-Systemen. Die relative Kompliziertheit, die Kosten und die Größe des TRS-Impulssystems des in dem US-Patent 5 119 815 veranschaulichten Ausführungsbeispiels könnte gewisse Schranken für die Vermarktung für gewisse Anwendungen bei der heutigen kostenbewußten Industrie im Gesundheitswesen darstellen.

[0009] In dem US-Patent 5 119 815 offenbart Chance ein Verfahren und Vorrichtungen, die einfallende Lichtimpulse von ausreichend kurzer Dauer einsetzen, um zu gestatten, daß die Anstiegs- und Abnahmerate von solchen Impulsen zu messen ist. Folglich gestattet die Abnahmerate eine Bestimmung der Konzentration eines absorbierenden Pigmentes, wie beispielsweise Hämoglobin. Die offenbarten Verfahren und Vorrichtun-

gen können die präzise Pfadlänge bestimmen, über die die Photonen laufen. unter Verwendung dieser Pfadlängeninformation und durch Messung von Veränderungen der optischen Dichte unter Verwendung von bekannten Spektrophotometriesystemen mit kontinuierlichem Licht (CW-Spektrophotometriesysteme) gestatten die offenbarten Verfahren und Vorrichtungen, dass Veränderungen in der Konzentration eines absorbierenden Pigmentes korrekt gemessen werden. Aus diesen Daten kann der Oxigenierungszustand bzw. Sauerstoffsättigungszustand einer Geweberegion, wie beispielsweise des Gehirns, genau in Echtzeit bestimmt werden.

[0010] Im US-Patent 4 895 156 offenbart Schulze ein Körperflüssigkeitskomponenten- und/oder -temperaturüberwachungssystem. Das System weist einen faseroptischen Katheter auf, eine Strömungsmittelüberwachungssonde am äußeren Ende des Katheters, eine Quelle für gepulstes Licht zur Erregung der Probe und einen Photosensor, um auf Licht anzusprechen, welches vom äußeren Ende des Katheters kommt. Eine Schaltung analysiert das Licht, welches aus der Sonde ausgegeben wird und bestimmt eine Zeitverzögerung, die die Körperströmungsmittelkomponentenkonzentration oder -temperatur bestimmt. Die Zeitverzögerung wird dann vorzugsweise entweder in eine Komponentenkonzentration oder eine Komponententemperatur umgewandelt und auf einer Sichtanzeige angezeigt.

[0011] Im US-Patent 5 187 672 offenbart Chance ein System zur phasenmodulierten Spektroskopie (PMS-System, PMS = phase modulated spectroscopy), um einen pathophysiologischen Zustand in einem Subjekt zu detektieren. Das System weist einen oder zwei Laser auf, um Strahlung bei Wellenlängen von ungefähr 754 bis 760 Nanometern und 816 bis 840 Nanometern auszusenden. Diese zwei Laser werden sinusförmig bei ungefähr 220 MHz moduliert. Die Signale von jeder Laserdiode werden zu dem Subjekt bzw. Untersuchungsgegenstand durch optische Plastikfasern von 1 mm Durchmesser gebracht. Nach der Transmission durch das Objekt werden die Signale von einem Hamamatsu-R928-Photomultiplikator bzw. Lichtverstärker (PMT) detektiert, der zwei Experimentalsignale erzeugt. Die Experimentalsignale werden mit einem Referenzsignal in einem Phasendetektor verglichen. Die jeweiligen Phasenverschiebungen, die von den Signalen erfahren werden, werden kombiniert, um Summen- und Differenzsignale zu bilden, die mit einem pathophysiologischen Zustand in Beziehung stehen.

[0012] Somit gibt es eine Notwendigkeit für ein kosteneffektives zeitaufgelöstes spektroskopisches System, welches eine relativ kurze Periode einer Datenakkumulation für eine quantitative und qualitative Gewebeuntersuchung erfordert.

Zusammenfassung der Erfindung

[0013] Gemäß eines Aspektes weist die Erfindung ein System zur Untersuchung von biologischem Gewebe eines (Untersuchungs-)Objektes unter Verwendung einer Lichtquelle auf, weiter einen optischen Detektor, einen gesteuerten (gated) Integrator bzw. Tor- oder Durchlassintegrator mit einer Integratorzeitsteuerung und einem Prozessor. Die Streu- und Absorptionseigenschaften des untersuchten Gewebes werden durch Photonen bestimmt, die zwischen einem optischen Eingangsanschluß, der mit der Quelle verbunden ist, und einem optischen Detektionsanschluß migrieren bzw. wandern, der mit dem Detektor verbunden ist. Die Lichtquelle ist geeignet, in das Gewebe beim Eingangsanschluß Impulse von elektromagnetischer Strahlung von ausgewählter Wellenlänge in dem sichtbaren Bereich oder dem infraroten Bereich einzuleiten, wobei die Impulse eine Dauer in der Größenordnung von einer Nanosekunde oder weniger haben. Der Detektor ist geeignet, am Detektionsanschluß Photonen von modifizierten Impulsen zu detektieren, die in das Gewebe vom Eingangsanschluß migriert bzw. gelaufen sind. Der gesteuerte Integrator und die Integratorzeitsteuerung sind geeignet, die Photonen über mindestens zwei ausgewählte Zeitintervalle zu integrieren, die getrennt über die Ankunftszeit der modifizierten Impulse beabstandet sind. Der Prozessor ist geeignet, eine physiologische Eigenschaft des untersuchten Gewebes basierend auf der Anzahl von Photonen zu bestimmen, die über jedes Zeitintervall integriert sind.

[0014] Bevorzugte Ausführungsbeispiele dieses Aspektes der Erfindung können eines oder mehrere der folgenden Merkmale aufweisen.

[0015] Das System weist weiter einen zusätzlichen gesteuerten Integrator bzw. Tor- oder Durchlassintegrator und eine Integratorzeitsteuerung auf, die geeignet ist, die Photonen über ein ausgewähltes Zeitintervall zu integrieren, welches über die Ankunftszeit der modifizierten Impulse beabstandet ist.

[0016] Der Prozessor kann den Absorptionskoeffizienten (μ_a) des untersuchten Gewebes basierend auf der Anzahl von Photonen bestimmen, die über mindestens zwei ausgewählte Zeitintervalle integriert sind, und zwar getrennt beabstandet über die Ankunftszeit der modifizierten Impulse.

[0017] Der Absorptionskoeffizient wird aus der Abklingneigung der Ankunftszeit der modifizierten Impulse bestimmt.

[0018] Der gesteuerte Integrator, die Integratorzeitsteuerung und der Prozessor sind geeignet, die Verzögerungszeit (t_{max}) zwischen dem eingeleiteten Impuls und einem Zeitpunkt zu bestimmen, bei dem das detektierte Profil des entsprechenden modifizierten Impulses einen maximalen Wert hat.

[0019] Der Prozessor ist weiter geeignet, den effektiven Streukoeffizienten $(1 – g)\mu_s$ des untersuchten Gewe-

bes unter Verwendung der folgenden Formel zu bestimmen:

$$(1-g)\mu_s = \frac{1}{\rho^2}(4\mu_a c^2 t_{\max}^2 + 10ct_{\max}) - \mu_a$$

wobei ρ eine Distanz zwischen den Eingangs- und Detektionsanschlüssen ist, und wobei c die Lichtgeschwindigkeit in dem Medium ist.

[0020] Die Lichtquelle ist weiterhin geeignet, in das Gewebe am Eingangsanschluß die Impulse der elektromagnetischen Strahlung einer zweiten ausgewählten Wellenlänge in dem sichtbaren Bereich oder dem infraroten Bereich einzuleiten, und der Detektor ist weiterhin geeignet, am Detektionsanschluß Photonen von modifizierten Impulsen der zweiten Wellenlänge zu detektieren, die in das Gewebe vom Eingangsanschluß migriert bzw. gewandert sind. Der gesteuerte (gated) Integrator und die Integratorzeitsteuerung sind weiter geeignet, die detektierten Photonen über zumindest zwei ausgewählte Zeitintervalle zu integrieren, die getrennt über die Ankunftszeit der modifizierten Impulse beabstandet sind. Der Prozessor ist weiterhin geeignet, eine physiologische Eigenschaft des untersuchten Gewebes basierend auf der Anzahl von Photonen zu bestimmen, die über jedes Zeitintervall für jede ausgewählte Wellenlänge integriert werden.

[0021] Der Absorptionskoeffizient (μ_a) des untersuchten Gewebes kann durch den Prozessor basierend auf der Anzahl von Photonen bestimmt werden, die über mindestens zwei ausgewählte Zeitintervalle integriert werden, die getrennt über die Ankunftszeit der modifizierten Impulse beabstandet sind.

[0022] Der Prozessor ist weiterhin geeignet, die Konzentration eines Gewebepigmentes basierend auf dem Absorptionskoeffizienten bei jeder ausgewählten Wellenlänge zu bestimmen.

[0023] Der Prozessor ist weiterhin geeignet, die Sauerstoffsättigung Y basierend auf dem Verhältnis der Absorptionskoeffizienten bei zwei ausgewählten Wellenlängen zu bestimmen.

[0024] Der gesteuerte Integrator bzw. Tor- oder Durchlassintegrator und die Integratorzeitsteuerung sind weiter geeignet, die detektierten Photonen über mehrere ausgewählte Zeitintervalle zu integrieren, die getrennt über die gesamte Ankunftszeit der modifizierten Impulse beabstandet sind, und der Prozessor ist weiterhin geeignet, das Intensitätsprofil der modifizierten Impulse über die gesamte Ankunftszeit zu bestimmen.

[0025] Der Prozessor ist weiter geeignet, eine mittlere Pfadlänge der Verteilung der Photonenmigrationspfadlängen zu bestimmen.

[0026] Die bestimmte Pfadlänge wird verwendet, um Daten zu kalibrieren, die von einem Oximeter mit kontinuierliche Welle bzw. CW-Oximeter gemessen werden.

[0027] Die Lichtquelle weist einen Laser auf, der von einem Impulsgenerator und einem Pulser bzw. Impulsgeber angetrieben wird. Die Wellenlänge der Quelle liegt im Bereich von 600 Nanometern bis 1.000 Nanometern.

[0028] Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0029] **Fig.** 1 ist ein Blockdiagramm eines TRS-Impulssystems mit einem Zwei-Gatter-Integrator bzw. einem gesteuerten Integrator gemäß eines Ausführungsbeispiels der vorliegenden Erfindung.

[0030] **Fig.** 2 ist ein Zeitsteuerdiagramm des Systems der **Fig.** 1.

[0031] **Fig.** 3 ist ein Blockdiagramm eines TRS-Impulssystems mit einem einzigen Integrator und einer einzigen Wellenlänge gemäß eines weiteren Ausführungsbeispiels der vorliegenden Erfindung.

[0032] **Fig.** 4 ist ein Blockdiagramm eines TRS-Impulssystems mit einem Integrator mit mehreren Gattern bzw. einem mehrfach gesteuerten Integrator gemäß eines weiteren Ausführungsbeispiels der vorliegenden Erfindung.

[0033] **Fig.** 5 und 5A zeigen ein typisches zeitaufgelöstes Spektrum und ein Zeitdiagramm jeweils für das System der **Fig.** 4.

[0034] **Fig.** 5B zeigt ein zeitaufgelöstes Spektrum von Photonen, die durch Gewebe mit Regionen von unterschiedlichen Absorptions- und Streueigenschaften gewandet bzw. migriert sind.

[0035] **Fig.** 6 ist ein Blockdiagramm eines TRS-Impulssystems, welches eine zusätzliche Referenzfaser verwendet, die zur Zeitkalibrierung geeignet ist.

[0036] **Fig.** 6A ist ein zeitaufgelöstes Spektrum, welches einen modifizierten Impuls und einen Referenzimpuls aufweist.

Beschreibung des bevorzugten Ausführungsbeispiels

[0037] **Fig.** 1 veranschaulicht die geeigneten elektronischen Komponenten, die aus einem 0,5-Nanosekunden-Impulsgenerator (**12**) bestehen, der bei 100 MHz arbeitet, und aus einem Impulsstrang bzw. einer Impulsleitung mit 100 MHz mit einer Dauer von 0,5 Nanosekunden. Diese Impulse werden abwechselnd auf die 670 nm-Laserdiode (**14**) oder auf die 816 nm-Laserdiode (**16**) geschaltet, um das (Untersuchungs-)Objekt (**10**), beispielsweise die Stirn mit einer Frequenz von 50 MHz zu beleuchten. Die Ausgangsgröße (**20**) wird von einem

R928-PMT (**22**) detektiert, der mit einem Breitband-Verstärker/Impedanzwandler (**24**) verbunden ist, und dann mit den zwei parallelen Pulsintegratoren (**26**) und (**28**). Diese Impulsintegratoren werden zu den Zeitpunkten entsprechend der Beleuchtung des Objektes durch die zwei Wellenlängen (670 und 816 Nanometer) aktiviert. Der Trigger- bzw. Auslösegenerator dafür erfolgt dem Zeitsteuerdiagramm (**Fig.** 2) und besteht aus zwei Trigger- bzw. Auslösungserzeugungsschaltungen (**15**, **17**), die jeweils durch einen Diodenaufnehmer von der entsprechenden Lichtquelle ausgelöst bzw. getriggert werden. Somit werden die Integratoren (**26** und **28**) nur aktiviert, wenn die spezielle Lichtquelle aktiviert ist. Ihre Ausgänge (**27** und **29**) werden mit der Subtraktions- und Verhältnisschaltung (**30**) verbunden, so daß der Ausgang das Verhältnis der zwei Wellenlängen ist, welches wiederum mit einem einfachen Computer (**32**) zur Sättigung verbunden ist.

[0038] Der gesteuerte Generator bzw. Gatter- und Verzögerungsgenerator (**19**) arbeitet, gemäß des Zeitsteuerdiagramms (**Fig.** 2) und besteht aus zwei Generatoren, die jeweils getrennt durch den entsprechenden Auslöse- bzw. Trigger-Impuls ausgelöst werden (alternativ können die gleichen Gate-Erzeugungskomponenten zeitmäßig mit elektronischen Schaltern aufgeteilt werden (time sharing)).

[0039] Ein Auslöseimpuls (**36**), der von der Lichtquelle mit 670 Nanometern erhalten wird, versetzt das Zeitsteuerdiagramm (**34**), um Verzögerungsgatter (**38**) für den Gatterimpuls **1** (**40**) aufzubringen, die von 2 bis 2,7 Nanosekunden dauert. Das Gatter löst eine Impulsintegrationsschaltung (**26**) aus, die detektierte Photonen (**41**) integriert. Das gleiche wird bei der Lichtquelle mit 816 Nanometern getan, wo das Gatter (Gate) (**19**) die zweite Impulsintegrationsschaltung (**28**) auslöst. Darauf folgend wird die Verzögerungszeit des Verzögerungsgatters **2** so ausgewählt, daß das Verzögerungsgatter **2** (**42**) den Gatterimpuls **2** (**44**) auslöst, und zwar von 3,8–5,4 Nanosekunden für Impulse von den zwei Lichtquellen, wie oben beschrieben.

[0040] Eine Analogspannung ist dann verfügbar, die dieses integral darstellt, welche dann in Logarithmen mit einer analogen (oder digitalen) Schaltung umgewandelt wird. Das Ergebnis dieser Logarithmen, geteilt durch die bekannte Zeitdifferenz zwischen den beiden, ergibt mit einer ordnungsgemäßen Skalierung μ_a für die spezielle Wellenlänge – beispielsweise 670 Nanometer. Eine andere Wellenlänge ist verfügbar, nämlich 816 Nanometer, so daß die μ_a-Werte der zwei Wellenlängen erhalten werden können und in die übliche Berechnung zur Sättigung eingegeben werden können (**32**).

[0041] **Fig.** 3 zeigt diagrammartig eine weitere Einrichtung des vereinfachten "Boxcar-TRS-Systems", welches einen einzelnen Integrator für die gesteuerte (gated) Photonensignalintegration verwendet. Ein Impulsgenerator **52**, der mit einer Frequenz in der Größenordnung von 100 MHz arbeitet, der mit einem Impulsgeber **54** verbunden ist, treibt einen Laser **56** an (beispielsweise eine Hamamatsu-PLP-10-Pulslaserdiode). Der Laser **56** erzeugt eine Abfolge von Lichtimpulsen mit einer ausgewählten Wellenlänge (beispielsweise 754 Nanometer) und mit einer konstanten Dauer in der Größenordnung von 100 PS (Impulse in der Größenordnung von 1 Nanosekunde können auch verwendet werden). Die Lichtimpulse werden mit einer optischen Faser **58** gekoppelt und werden in das Objekt **50** beim Eingangsanschluß eingeleitet. Übertragene Photonen migrieren bzw. wandern in dem Objekt und kommen an einem Detektionsanschluß einer optischen Faser **60** an. In dem Migrationsprozeß ist der Eingangsimpuls durch die Streu- und Absorptionseigenschaften des Gewebes des Objektes **50** modifiziert worden. Photonen, die bei dem Detektionsanschluß ankommen, werden zu einem Detektor **62** übertragen, (beispielsweise Hamamatsu-Photomultiplikatoren bzw. Photoverstärker R928, R1517, MCP R1712, R1892 oder andere).

[0042] Die Ausgangsgröße des Detektors **62** wird in einem Breitband-Vorverstärker/Impedanzwandler 64 verstärkt und wird mit einem Boxcar-Integrator **66** gekoppelt. Der Integrator **66**, der von einem Impulsgatter aktiviert wird, sammelt alle ankommenden Photonen über einen vorbestimmten Zeitintervall. Die Integratorausgangsgröße **72** wird zu dem Computerschnittstellenmodul **74** gesandt. Der Computer **76** speichert die gesamte Anzahl der Zählungen, die während des Aufnahmeintervalls des Integrators **66** detektiert wurden.

[0043] Der Integrator **66** weist einen Trigger bzw. Auslöser **65** auf, der durch ein Signal **55** vom Impulsgeber **54** getriggert bzw. ausgelöst wird. Der Trigger **65** aktiviert ein Verzögerungsgatter **67**, welches wiederum beginnt, alle detektierten Photonen während des Zeitintervalls zu zählen, welches von einer gatterbreiten Schaltung **69** festgelegt wird. Die Ausgangsgröße aus einer Durchlaß- bzw. gatterbreiten Normalisierungsvorrichtung **71** ist ein analoges Signal oder ein digitales Signal, welches alle Photonen darstellt, die bei dem Detektionsanschluß während des Durchlaß- bzw. gatterbreiten Intervalls angekommen sind. Ein geeigneter Integrator kann durch Verwendung eines SR 250 erreicht werden, der von Stanford Research Systems hergestellt wird.

[0044] Abhängig von der Anwendung stellt der Computer **76** die Verzögerungszeit des Verzögerungsgatters **67** und die Gatterbreitenzeit der Gatterbreitenschaltung **69** ein. Das System kann die Integrationsgatterbreiten über das gesamte Zeitprofil des detektierten Impulses scannen bzw. abtasten. Die Gatterbreitennormalisiervorrichtung **71** stellt die Breite der Integrationszeit abhängig von dem detektierten Signalpegel ein. Die Durchlaß-Gatterbreite kann logarithmisch für kleinere Signale gemäß der exponentiellen Abnahme des Abfalls des detektierten Impulses gesteigert werden; dies steigert das Verhältnis von Signal zu rauschen. Das System arbeitet mit einer Wiederholungsrate von mindestens 10 Khz.

[0045] Mit Bezug auf **Fig.** 4 werden alternativ mehrere (mindestens drei) parallele Integratoren in einem schnelleren und wirkungsvolleren System verwendet. Dieses System, genauso wie das System der **Fig.** 3,

kann verwendet werden, um das gesamte Profil des detektierten Impulses (**89**) zu bestimmen, wie in **Fig.** 5 gezeigt, und zwar durch entsprechende Auswahl der Verzögerungsgatter und der Gatterbreiten.

[0046] Der Impulsgenerator **52**, der mit einem Impulsgeber **54** verbunden ist, treibt abwechselnd den Laser **56** und **57**. Die abwechselnde Koppelung wird durch einen Schalter **53** vorgesehen, der mit Frequenzen in der Größenordnung von 10^7 Hz arbeitet. Licht einer Wellenlänge im sichtbaren oder infraroten Bereich und mit einer Dauer von 10^{-9} bis 10^{-10} Sekunden werden abwechselnd mit dem Objekt **50** über optische Fasern **98** oder eine andere Lichtführung gekoppelt. Die Lichtimpulse werden durch das Gewebe des Objektes **50** modifiziert, welches zwischen dem Eingangsanschluß der Faser **98** und dem Detektionsanschluß der Faser **100** positioniert ist. Die modifizierten Impulse werden vom Detektor **102** detektiert, und das detektierte Signal wird vom Vorverstärker **104** verstärkt. Die Integratoren **80**, **82** und **84** sammeln Daten während ausgewählter Gatterbreitenintervalle, wie in dem Zeitsteuerdiagramm der **Fig.** 5A gezeigt. Der Trigger bzw. Auslöser **55** steht in Beziehung mit dem Eingangsimpuls, er löst die Verzögerungsgatter **1**, **2** und **3** (in **Fig.** 5A gezeigt) aus, die ausgewählte Verzögerungszeiten haben. Jedes Verzögerungsgatter löst dann seinen entsprechenden Integrator aus, der alle Photonen sammelt, die bei dem Detektor während der Verzögerungsbreitenzeit ankommen. Jeder Integrator sammelt Photonen, die beim Detektionsanschluß während seiner Integrationszeit ankommen, die von der Gatterbreite definiert wird. Diese Konfiguration kann eine Wiederholungsrate von mindestens 10 kHz erreichen.

[0047] Die Gatteranordnung der **Fig.** 5 und 5A verwendet die Gatter **91** und **95**, um die Abnahmeneigung des Signals zu detektieren, während das dritte Gatter **99** verwendet werden kann, um das Hintergrundsignal zu bestimmen. Die Ausgangsgrößen **92** und **96** der Integratoren **80** und **82** werden verwendet, um die Steigung zu berechnen.

[0048] Um ungefähr gleiche Verhältnisse von Signal zu Rauschen in den einzelnen Integratoren zu erhalten, wird die Länge der Zeitfenster auf eine exponentielle Verzögerung der Signalintensität mit einer logarithmischen Steigerung der Gatterbreite mit der Verzögerungszeit zugeschnitten.

[0049] Mit Bezug auf die **Fig.** 5 und 5A sammelt das System Daten durch Scannen bzw. Abtasten der Verzögerungsgatter (**90**, **94** und **98**) und durch entsprechende Einstellung der Gatterbreiten, und zwar entsprechend dem gesamten detektierten Impuls; im wesentlichen wird die Form **89** des detektierten Impulses dann berechnet, d. h. zeitabhängige Lichtintensitätsprofil **I**(t) wird bestimmt. Die detektierte Impulsform **I**(t) besitzt Informationen über die Streu- und Absorptionseigenschaften des untersuchten Gewebes, die eng in Beziehung mit der Verteilung der Photonenpfadlängen in dem Gewebe sind. Das optische Feld ist eine Funktion der Eingangs/Ausgangs-Anschlußtrennung (ρ) genauso wie der optischen Eigenschaften des Gewebes (Absorptionskoeffizient, μ_a, Streukoeffizient, μs und dem mittleren Kosinus der anisotropen Streuung, g). Die allgemeine Diffusionsgleichung wird verwendet, um die Photonenwanderung bzw. Photonenmigration im Gewebe zu beschreiben, wie beschrieben von E. M. Sevick, B. Chance, J. Leigh, S. Nioka und M. Maris in Analytical Biochemistry 195, 330 (1991).

[0050] Das System verwendet eine zuvor bestimmte Lösung für die Flußverteilung in einem unbestimmten Medium als eine Greensche Funktion mit Bedingungen nahe einer unendlichen Grenze, wobei die Diffusionsgleichung nach der Intensität des detektierten Lichtes in der Reflektionsgeometrie R (ρ, t) oder der Übertragungs- bzw. Transmittergeometrie T (ρ, d, t) aufgelöst wird. In der Reflektionsanordnung in einem halbunendlichen Medium mit der Trennung der Eingangs- und Ausgangsanschlüsse in der Größenordnung von Zentimetern wurde die Reflektivität wie folgt definiert:

$$\frac{d}{dt}\log_e R(\rho,t) = \frac{-5}{2t} - \mu_a c + \frac{\rho^2}{4Dct} \qquad (2)$$

wobei ρ die Trennung zwischen den Eingangs- und Detektionsanschlüssen ist, und wobei c die Lichtgeschwindigkeit in dem Medium ist.

[0051] Für $t \to \infty$ wird der Absorptionskoeffizient μ_a wie folgt bestimmt:

$$\lim_{\varepsilon\to\infty}\frac{d}{dt}\log_e R(\rho,t) = -\mu_a c \qquad (3)$$

In dem Fall, wo die Annäherung der unendlichen Zeit ungültig ist kann Gleichung 2 erneut geschrieben werden, um μ_a wie folgt zu erhalten:

$$\mu_a c = -\frac{d}{dt}\log_e R(\rho,t) + \frac{\rho^2}{4Dct} - \frac{5}{2t} \qquad (4)$$

[0052] Der Wert für D kann entweder ein Durchschnittswert für Gewebe sein oder kann ein Wert spezifisch

für die gemessene Gewebeart sein, wie beispielsweise für den Kopf oder die Brust.

[0053] Der effektive Streukoeffizient (1 – g) μ_s wird wie folgt bestimmt:

$$(1-g)\mu_s = \frac{1}{\rho^2}(4\mu_4 c^2 t_{max}^2 + 10ct_{max}) - \mu_a \qquad (5)$$

wobei t_{max} die Verzögerungszeit ist, bei der das detektierte Reflektivitätszeitprofil (R(ρ, t) = I(t)) das Maximum erreicht. Die rechte Seite der Gleichung 3 ist die Abfallneigung der Ankunftszeit der modifizierten Impulse.

[0054] Die Systeme der **Fig.** 1, 3 und 4 ermöglichen eine direkte Echtzeit-Ausgabe des Absorptionskoeffizienten μ_a, der Gewebesättigung (Y) der durchschnittlichen optischen Pfadlänge (<L>) und des Streukoeffizienten μ_s. Der Absorptionskoeffizient wird durch Bewertung der Abfallneigung des detektierten Impulses quantifiziert bzw. mengenmäßig bestimmt, wie in Gleichung 3 beschrieben. Der effektive Streukoeffizient (1 – g)•μ_s wird aus Gleichung 5 bestimmt.

[0055] Wie oben bemerkt hängt das Intensitätsprofil des detektierten Impulses I(t) stärk von den Absorptions- und Streueigenschaften des untersuchten Gewebes ab. Bei einem relativ homogen Gewebe (beispielsweise Brustgewebe) zeigt der detektierte Impuls im allgemeinen eine einzelne exponentielle Abnahme (**Fig.** 5). In Fällen, wo der Lichtimpuls durch unterschiedliche Arten von Geweben wandert (beispielsweise Hirngewebe, welches das weiße Gewebe und das graue Gewebe mit einschließt) weist das detektierte Profil (**I**(t)) "zwei oder mehr überlagerte Impulse" auf, und zwar jeweils charakteristisch für eine Art von Gewebe (siehe Impulsformen **105**, **106** und **107** in **Fig.** 5B). Das TRS-System der **Fig.** 1, 2 oder 3 scannt bzw. prüft die Verzögerungsgatter über die gesamte Ankunftszeitverzögerung der migrierenden Photonen, um das Intensitätsprofil **I**(t) aufzunehmen und zu entfalten. Ein Computerprozessor paßt dann iterativ das Intensitätsprofil in zwei oder mehr überlappende Kurven ein und bestimmt die Streu- und Absorptionskoeffizienten für jedes Gewebe effektiv unter Verwendung der Gleichungen (3) und (5).

[0056] Photonen, die in den Detektionsanschluß eingeleitet werden, werden auf ihrem Migrationspfad gestreut, was von der Anzahl der Streuereignisse abhängt. In stark streuendem Gewebe ist die Flugzeit der Photonen am längsten, und es ist am wahrscheinlichsten, daß Photonen größere Gewebevolumen durchdringen. Die Flugzeit (oder die mittlere Zeit <t>) ist proportional zu den Pfadlängen, die die Photonen laufen, unter der Annahme, daß sie mit einer Geschwindigkeit c/n laufen (wobei c die Lichtgeschwindigkeit im Vakuum, und wobei n ungefähr gleich 1,36 der durchschnittliche Brechungsindex des Gewebes ist). Aus dem detektierten und entfalteten Photonenintensitätsprofil **I**(t) wird eine mittlere Pfadlänge der Verteilung der Pfadlängen wie folgt bestimmt:

$$< L >= \frac{c}{n}\frac{\int_0 I(t)t\partial t}{\int_0 I(t)\partial t} \qquad (6)$$

[0057] Die Photonenmigrationstheorie sagt vorher, daß die detektierten Photonen durch ein dreidimensionales "bananenförmiges" Verteilungsmuster in der Reflektionsgeometrie oder durch ein "zigarrenförmiges" Verteilungsmuster in der Transmissionsgeometrie dargestellt werden können. Die konkave Form oder die flache Grenze kommt von dem Entweichen der Photonen, die die Luftstreuungsschnittstelle erreichen, während die tiefere Grenze von der Dämpfung von Photonen mit langem Pfad durch die Absorptionsmittel herrührt. Wenn die Gewebeabsorptionseigenschaften ungleichförmig sind, beispielsweise wenn ein absorbierendes Objekt wie beispielsweise eine Blutung oder ein Tumor vorhanden ist, dann ist die Verteilung der Pfadlänge ebenfalls nicht gleichförmig.

[0058] Das optische Feld wird durch Gewebe durch Vergrößerung von ρ bewegt, um eine tiefere Felddurchdringung zu erreichen oder durch Bewegung des Eingangsanschlußes und des Detektionsanschlußes in einer scannenden bzw. abtastenden Bewegung.

[0059] Wenn das absorbierende Objekt unendlich weit weg vom Feld ist, verändert es nicht das bananenförmige optische Feld. Wenn das optische Feld näher an das stark absorbierende Objekt bewegt wird, werden die Photonen, die über die weiteste Distanz von den Eingangs- und Detektionsanschlüssen gewandert sind, durch den Absorptionsprozeß innerhalb der Absorptionsmittel eliminiert. Da Photonen mit den längsten Pfadlängen absorbiert werden, verkürzt die Annäherung des Feldes an das absorbierende Objekt die Verteilung der Pfadlängen, was als eine Verringerung der durchschnittlichen Pfadlänge <L> detektiert wird. Wenn sich das optische Feld noch näher an das absorbierende Objekt bewegt, können einige der detektierten Photonen um das Objekt herum migrieren, ohne absorbiert zu werden; dies wird als eine Verlängerung der Verteilung der Pfadlängen detektiert. Somit zeigt die Messung der durchschnittlichen Pfadlänge die Stelle einer stark absorbierenden Komponente eines Gewebes (beispielsweise eines Tumors oder einer lokalen Blutung); dies ist ein

Weg, wie die absorbierende Gewebekomponente abgebildet werden kann.

[0060] Alternativ kann eine Lokalisierung einer absorbierenden (oder transparenten) Gewebekomponente ausgeführt werden durch Bewegung des Eingangsanschlusses und des Detektionsanschlusses auf dem Objekt und dann durch Erzeugung von zweidimensionalen Karten von Absorptionskoeffizienten, Streukoeffizienten, Sättigungswerten usw.

[0061] Bei dem TRS-System, welches zwei Wellenlängen aufweist, die für Hämoglobin (Hb) und Oxyhämoglobin (HbO_2) empfindlich sind (beispielsweise 754 nm und 816 nm) wird die Hämoglobinsättigung (Y) berechnet, in dem man das Verhältnis der Absorptionskoeffizienten nimmt und die folgende Gleichung für die Sauerstoffsättigung verwendet:

$$Y(X100\%) = \frac{38 - 18\frac{\mu_a^{754}}{\mu_a^{816}}}{25 + 3\frac{\mu_a^{754}}{\mu_a^{816}}} \qquad (7)$$

wobei die Koeffizienten aus den Auslöschungswerten des Hämoglobins bei 754 nm und bei 816 nm bestimmt werden, die jeweils folgende sind ε_{Hb} = 0,38 $cm^{-1}mM^{-1}$, ε_{Hb} = 0,18 $cm^{-1}mM^{-1}$, und aus den Differenzauslöschungskoeffizienten zwischen Oxihämoglobin und Hämoglobin, die $\Delta\varepsilon_{Hbo\text{-}Hb}$ = 0,025 $cm^{-1}mM^{-1}$ bzw. $\Delta\varepsilon_{Hbo\text{-}Hb}$ = 0,03 $cm^{-1}mM^{-1}$ sind.

[0062] Ein System mit einfacher Wellenlänge der **Fig.** 1, 3 und 4 kann zur Bestimmung der optischen Pfadlängen von Photonen eingesetzt werden, die in dem Gewebe zur Anwendung mit CW-Oximetern migrieren. Die Pfadlänge wird in Verbindung mit den Dämpfungsdaten (I/I_0) von den Oximetern verwendet, um mengenmäßig die Konzentration des Oxihämoglobins unter Verwendung von Gleichung 1 zu berechnen.

[0063] Um eine Differenz zwischen der geometrischen Distanz (ρ) des Eingangsanschlusses und des Detektionsanschlusses und der Pfadlänge (<L>) Rechnung zu tragen, verwenden einige Oximeter eine modifizierte Beer-Lambert-Gleichung mit einem Differentialpfadlängenfaktor (DPF) wie folgt:

$$\text{Absorption} = DPF.\varepsilon.[C] \qquad (7)$$

wobei [C] die Konzentration eines absorbierenden Bestandteils ist. Der Differenzpfadlängenfaktor kann nicht präzise durch die CW-Oximeter bestimmt werden, da er von der Pfadlänge abhängt, jedoch kann er unter Verwendung der Absorptions- (μ_a) und der Streukoeffizienten (μ_s) wie folgt bestimmt werden:

$$DPF = \frac{\sqrt{3}}{2}\sqrt{\frac{(1-g)\mu_s}{\mu_a}} \qquad (8)$$

Somit kann ein TRS-System verwendet werden, um ein CW-Oximeter zu kalibrieren, um die gemessenen Daten mengenmäßig zu bewerten.

[0064] Bei den Untersuchungen des Gehirns wird das TRS-Impulssystem verwendet, um die Absorptions- (μ_a) und Streukoeffizienten (μs) bei jeder Wellenlänge in dem weißen und dem grauen Gewebe zu erhalten. Die Absorptionsfaktoren werden verwendet, um die Sauerstoffsättigung zu bestimmen, die dann verwendet wird, um Hypoxie, eine lokale Blutung oder andere reversible oder irreversible Störungen zu detektieren. Die Streuveränderungen in dem untersuchten Gewebe könnten eine Verkörperung perinventrikulösen hyperintensen Syndroms (PVH-Syndrom), der Alzheimerschen Krankheit, die als Plaques bzw. Ablagerungen und Knoten in dem grauen Gewebe verkörpert wird, und anderes.

[0065] Wie in der früheren Beschreibung implizit dargelegt, ist es erwünscht, präzise die Verzögerungszeit des detektierten Impulses zu bestimmen. In den Systemen der **Fig.** 1, 3 und 5 sendet der Impulsgeber direkt ein Trigger- bzw. Auslösesignal zu jedem Boxcar-Integrator. In dem einzelne Photonen zählenden TRS-Impulssystem, welches in der oben erwähnten Patentanmeldung beschrieben wird, sendet der Impulsgeber ein Trigger-Signal zu dem Zeit/Amplituden-Wandler, wenn ein Impuls aus dem Laser ausgesandt wird. Wenn es jedoch wünschenswert ist, die Zeitverzögerung des detektierten Impulses zu überprüfen, wird eine dritte Referenzfaser von bekannter Länge, die mit dem PMT-Detektor verbunden ist, neben dem Eingangsanschluß positioniert. Der detektierte Referenzimpuls hat eine Verzögerung proportional zur Länge der Referenzfaser, und somit kann die Zeitverzögerung kalibriert werden.

[0066] **Fig.** 6 zeigt ein Blockdiagramm des Dual-Wellenlängen-TRS-Impulssystems, welches geeignet ist, um

die Zeitsteuerung des Eingabeimpulses als Referenz festzulegen. Laserdioden **122**, **124** (beispielsweise eine Hamamatsu PLP-10-Laserdiode) werden von einem 100 MHz-Impulsgenerator **118** angetrieben, der mit einem 5 mW-Impulsgeber **119** verbunden ist. Das Licht von den Lasern **122**, **124** wird elektromechanisch durch einen mit 60 Hz schwingenden Spiegel **126** zeitlich aufgeteilt, so daß es abwechselnd einen Faserkoppler **128** beleuchtet, der Lichtimpulse in das Objekt **10** leitet. Photonen wandern durch das Objekt **10** zu einem Detektionsanschluß einer Faser **1–27** und zu dem Detektor **110**, der ein Photomultiplikator bzw. Photoverstärker ist. Zusätzlich ist eine Referenzfaser **129** von bekannter Länge am Eingangsanschluß der Faser **128** gelegen und ist auch mit dem Detektor **110** verbunden.

[0067] Der Ausgang der Photoverstärkerröhre **110** ist direkt mit einem Breitbandverstärker **112** verbunden, und zwar mit einem entsprechenden roll off, um eine gute Impulsform und ein optimales Signal/Rausch-Verhältnis zu ergeben. Ein Hoch/Tief-Pegeldiskriminator **113** nimmt ein Ausgangssignal vom Verstärker **112** auf. Der Diskriminator **113** ist ein Impulsamplitudendiskriminator, wobei die Annahmeschwelle für einen Impuls ein konstanter Bruchteil der Spitzenamplitude des Impulses ist. Als nächstes werden die Diskriminatorimpulse zu einem Zeit-Amplituden-Wandler (TAC = time to amplitude converter) **114** gesandt. Der Zeit/Amplitudenwandler erzeugt einen Ausgangsimpuls mit einer Amplitude proportional zur Zeitdifferenz zwischen den Start- und Stopimpulsen. Der Impuls-Photonen-Detektionszyklus wird mit einer Frequenz in der Größenordnung von 10 MHz wiederholt, um eine typische Photonenverteilung zu erreichen. Die Mehrkanalanalysevorrichtung nimmt nur ein einzelnes Photon für jeden Eingangslichtimpuls auf. Ein Signal von jedem detekten Photon wird bezüglich der Zeitverzögerung codiert und aufgezeichnet. Folgend auf die Zeit/Amplituden-Umwandlung werden die Zählungen entsprechend den zwei Wellenlängen getrennt in zwei Multicannel-Analysierern (MCA = multicannel analyzer) **130** bzw. **132** summiert. Wie in **Fig.** 6A gezeigt, nimmt jeder Multicannel-Analysierer das zeitaufgelöste Spektrum auf und speichert dieses, welches aus dem detektierten Impuls (**142**) modifiziert durch das untersuchte Gewebe und dem Referenzimpuls (**140**) aufgenommen durch die Referenzfaser **129** besteht (**Fig.** 6). Da die Referenzfaser **129** am Eingangsanschluß der Faser **128** gelegen ist, ist die Verzögerung des Referenzimpulses proportional zur bekannten Länge der Referenzfaser **129**. Durch Vergleich der bekannten Zeitverzögerung des Referenzimpulses mit der detektierten Verzögerungszeit des Referenzimpulses (**140**) kann die Zeitskala des gestreuten Impulses **142** präzise kalibriert werden.

[0068] Weitere Ausführungsbeispiele liegen innerhalb des Umfangs der folgenden Ansprüche:

14634

Patentansprüche

1. System zum Untersuchen von biologischem Gewebe eines Objektes (**10**, **50**), wobei die Streu- und Absorptionseigenschaften des untersuchten Gewebes bestimmt werden durch Photonenmigration zwischen einem optischen Eingangsanschluss und einem optischen Detektieranschluss des Systems, wobei das System folgendes aufweist:

einen optischen Eingangsanschluss, der sich an einer ersten Position befindet, um Licht in das biologische Gewebe einzuführen;

einen optischen Detektionsanschluss, der sich an einer zweiten Position beabstandet von dem Eingangsanschluss befindet, um Licht, das eine Wanderung in dem biologischen Gewebe durchlaufen hat bzw. in dem biologischen Gewebe migriert ist, zu empfangen;

eine Lichtquelle (**14**, **16**, **56**, **57**), die an den Eingangsanschluss gekoppelt ist, um an dem Eingangsanschluss in das Gewebe Photonenimpulse aus elektromagnetischer Strahlung mit einer ausgewählten Wellenlänge in dem sichtbaren Bereich oder Infrarotbereich einzuführen, wobei die Impulse eine Dauer in der Größenordnung von einer Nanosekunde oder weniger haben und Originalimpulsformen besitzen;

einen Detektor (**22**, **62**, **102**), der an den Detektionsanschluss gekoppelt ist, zum Detektieren von Photonen von modifizierten Impulsen, die in das Gewebe eingeführt wurden und auf Grund der Migration bzw. Wanderung in dem Gewebe, das zwischen den Eingangs- und Detektionsanschlüssen liegt, ausgehend von den Originalimpulsformen modifiziert wurden;

einen gesteuerten (gated) Integrator bzw. Tor- oder Durchlassintegrator (**19**, **26**, **28**, **66**, **80**, **82**, **84**), der an den Detektor gekoppelt ist und einer Integrier-Timing-Steuerung zugeordnet ist, zum Integrieren der Photonen eines detektierten Impulses, über zumindest zwei ausgewählte Zeitintervalle (**40**, **44**), die über die Zeitdauer des detektierten Impulses beabstandet sind; und

einen Prozessor (**76**, **116**), der an den Integrator gekoppelt ist, zum Bestimmen einer physiologischen Eigenschaft des untersuchten Gewebes, die in Beziehung steht mit den Gewebeabsorptions- und Gewebestreueigenschaften, und zwar basierend auf der Anzahl von Photonen (**41**, **43**, **92**, **96**), die über jedes Zeitintervall integriert werden.

2. System nach Anspruch 1, das weiterhin einen zweiten gesteuerten Integrator bzw. Tor- oder Durchlas-

sintegrator, der an den Detektor gekoppelt ist, aufweist und einer zweiten Integratorzeitsteuerung zugeordnet ist, und zwar zum Integrieren der Photonen über ein ausgewähltes Zeitintervall, das über die Zeitdauer des detektierten Impulses beabstandet ist.

3. System nach Anspruch 1, das weiterhin Folgendes aufweist:
eine zweite Lichtquelle, die optisch an den Eingangsanschluss gekoppelt ist, zum Einführen von Impulsen aus elektromagnetischer Strahlung mit einer zweiten sichtbaren oder Infrarotwellenlänge in das Gewebe;
wobei der Detektor weiterhin konstruiert ist zum Detektieren von Photonen der zweiten Wellenlänge, die in dem Gewebe eine Wanderung von dem Eingangsanschluss zu dem Detektionsanschluss durchlaufen haben;
wobei der gesteuerte Integrator und die Integratorzeitsteuerung weiterhin konstruiert ist zum Integrieren von Signalen, die den detektierten Photonen der zweiten Wellenlänge entsprechen, und zwar über zumindest zwei ausgewählte Zeitintervalle, die über die Zeitdauer des Impulses beabstandet bzw. verteilt sind; und
wobei der Prozessor weiterhin angepasst ist zum Bestimmen der physiologischen Eigenschaft des untersuchten Gewebes basierend auf der Anzahl der Photonen, die über jedes Zeitintervall für jede Wellenlänge integriert werden.

4. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die physiologische Eigenschaft der Absorptionskoeffizient μ_a des untersuchten Gewebes ist, und zwar bestimmt durch den Prozessor basierend auf der Anzahl von Photonen, die über mindestens zwei ausgewählte Zeitintervalle integriert wurde, die über die Dauer des detektierten Impulses beabstandet sind.

5. System nach Anspruch 4, wobei der Absorptionskoeffizient von der Abklingkurve (decay slope) des detektierten Impulses für Zeitpunkte bestimmt wird, die im wesentlichen beabstandet sind von der maximalen Verzögerungszeit (t_{max}), bei der der entsprechende modifizierte Impuls die maximale Intensität hat.

6. System nach Anspruch 4, wobei der Absorptionskoeffizient mittels der folgenden Formel bestimmt wird:

$$\mu_a c = -\frac{d}{dt}\log_e R(\rho,t) + \frac{\rho^2}{4Dct} - \frac{5}{2t}$$

wobei $d[\log_e R(\rho, t)]/dt$ aus der Abnahmesteigung der Dauer der modifizierten Impulse bestimmt wird, wobei D der Diffusionskoeffizient für das untersuchte Gewebe ist, wobei c die Geschwindigkeit der wandernden bzw. migrierenden Photonen ist, wobei ρ die Distanz zwischen den Eingangs- und Detektionsanschlüssen ist und wobei t die Zeit relativ nah zu der maximalen Verzögerungszeit (t_{max}) ist.

7. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der gesteuerte Integrator bzw. Tor- oder Durchlassintegrator, die Integratorzeitsteuerung und der Prozessor angepaßt sind, um die Verzögerungszeit (t_{max}) zwischen den eingeführten Impulsen und einer Zeit, zu der der entsprechende modifizierte Impuls die maximale Intensität hat, zu bestimmen.

8. System nach Anspruch 7, wobei der Prozessor weiterhin angepaßt ist, um den effektiven Streukoeffizienten $(1 - g)\mu_s$ des untersuchten Gewebes unter Verwendung der folgenden Formel zu bestimmen:

$$(1-g)\mu_s = \frac{1}{\rho^2}(4\mu_a c^2 t_{\max}^2 + 10ct_{\max}) - \mu_a$$

wobei ρ die Distanz zwischen den Eingangs- und Detektionsanschlüssen ist, und wobei c die Lichtgeschwindigkeit ist.

9. System nach den Ansprüchen 1, 2, 4, 5, 6, 7 oder 8 wobei die Lichtquelle witerhin geeeignet bzw. angepaßt ist, um in das Gewebe, bei dem Eingangsanschluss, die Impulse aus elektromagnetischer Strahlung einer zweiten sichtbaren oder Infrarotwellenlänge einzuführen;
wobei der Detektor weiterhin angepaßt ist, um Photonen der zweiten Wellenlänge zu detektieren, die in dem Gewebe von dem Eingangsanschluss zu dem Detektionsanschluss gewandert sind;
wobei der gesteuerte Integrator und die Integratorzeitsteuerung weiterhin angepaßt sind, um die detektierten Photonen über zumindest zwei ausgewählte Zeitintervalle separat beabstandet über die Zeitdauer des modifizierten Impulses zu integrieren; und
wobei der Prozessor weiterhin angepasst ist, um die physiologische Eigenschaft des untersuchten Gewebes

basierend auf der Anzahl der Photonen integriert über jedes Zeitintervall für jede der Wellenlängen zu bestimmen.

10. System nach Anspruch 9, wobei die physiologische Eigenschaft der Absorptionskoeffizient μ_a bei jeder Wellenlänge ist, und zwar bestimmt durch den Prozessor.

11. System nach Anspruch 10 wobei der Prozessor weiter geeignet ist, die Konzentration eines Gewebepigmentes basierend auf den Absorptionskoeffizienten zu bestimmen, die bei jeder ausgewählten Wellenlänge bestimmt werden.

12. System nach Anspruch 10, wobei der Prozessor weiter angepasst ist, um die Sauerstoffsättigung Y basierend auf dem Verhältnis der Absorptionskoeffizienten, die für die zweite Wellenlänge bestimmt sind, zu bestimmen.

13. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der gesteuerte Integrator bzw. Tor- oder Durchlassintegrator und die Integratorzeitsteuerung angepasst sind, um die detektierten Photonen über einige ausgewählte Zeitintervalle separat beabstandet über die gesamte Zeitdauer des Impulses zu bestimmen; und wobei der Prozessor weiterhin angepasst ist, um Intensitätsprofile über den gesamten Impuls, der durch die Photonenmigration in dem Gewebe modifiziert ist, zu bestimmen.

14. System nach Anspruch 13, wobei der Prozessor weiterhin angepasst ist, um das bestimmte Intensitätsprofil zumindest an zwei Kurven anzupassen bzw. zu fitten, wobei die Kurven mindestens zwei Intensitätsprofilen von zwei durch das Gewebe modifizierten Impulsen entsprechen.

15. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Prozessor angepasst ist, um eine Durchschnittsweglänge (mean pathlength) der Verteilung der Photononmigrationspfadlängen zu bestimmen.

16. System nach Anspruch 15, das weiterhin einen kontinuierlichen Wellenoximeter (continuous wave oximeter) bzw. Oximeter mit kontinuierlicher Welle vorsieht und wobei der Prozessor angeschlossen ist um Daten zu dem Oximeter für kontinuierliche Wellen zu liefern, und wobei die bestimmte mittlere Pfadlänge eingesetzt wird, um Daten, die von dem Oximeter für kontinuierliche Wellen gemessen werden, zu kalibrieren.

17. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest eine der Lichtquellen einen Laser aufweist, der durch einen Impulsgenerator und einen Impulsgeber angetrieben wird.

18. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest eine der Wellenlängen sich in dem Bereich von 600 nm bis 1000 nm befindet.

19. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Detektor eine Photo- bzw. Sekundärelektronenvervielfacherröhre aufweist.

20. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der gesteuerte (gated) Integrator einen "Boxcar"-Integrator beinhaltet.

21. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, das weiterhin Mittel aufweist zum Bewegen des Eingangsanschlusses an dem Objekt.

22. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, das weiterhin Mittel aufweist zum Bewegen des Detektionsanschlusses an dem Objekt.

23. System nach Anspruch 21 oder 22, wobei der Prozessor angeordnet ist, um eine zweidimensionale Abbildung zu erzeugen.

24. System nach Anspruch 23, wobei der Prozessor angeordnet ist, um die zweidimensionale Abbildung zu erzeugen, die die Absorptionskoeffizienten des untersuchten Gewebes beinhaltet.

25. System nach Anspruch 23, wobei der Prozessor angeordnet ist, um eine zweidimensionale Abbildung zu erzeugen, die die Streukoeffizienten des untersuchten Gewebes beinhaltet.

26. System nach Anspruch 23, wobei der Prozessor angeordnet ist um die zweidimensionale Abbildung zu

erzeugen, und diese die Sättigungswerte des untersuchten Gewebes beinhaltet.

Es folgen 9 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

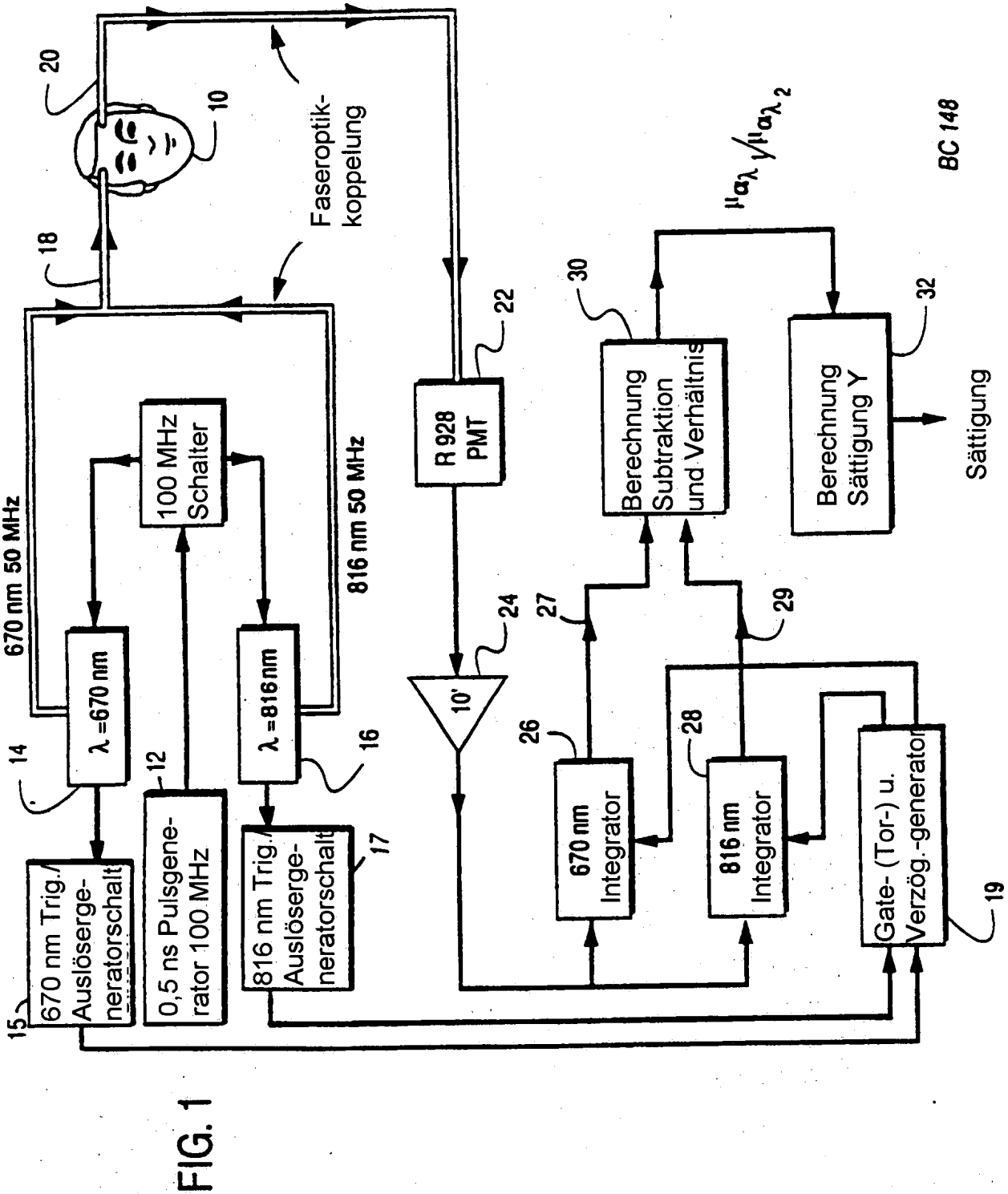


FIG. 1

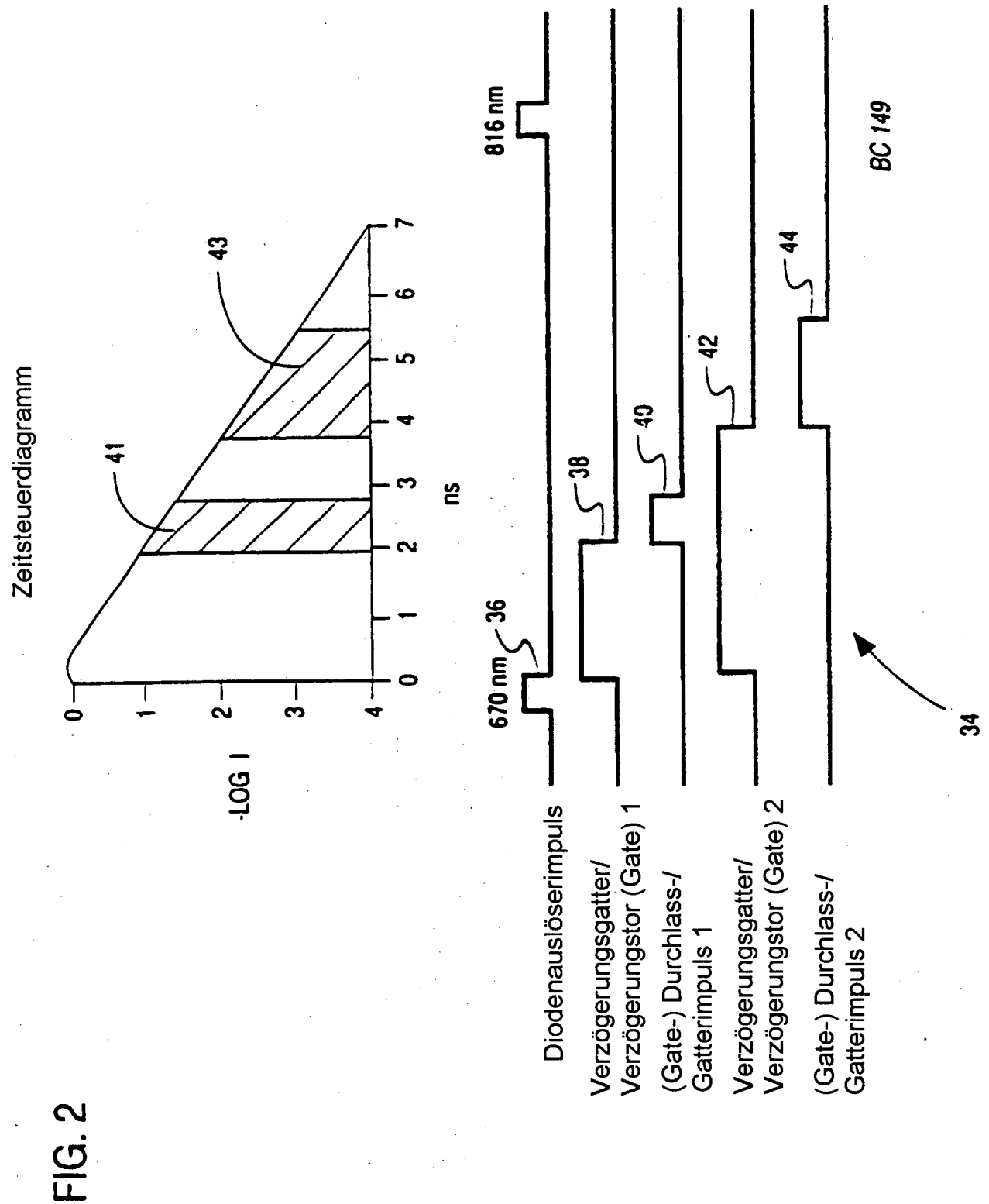
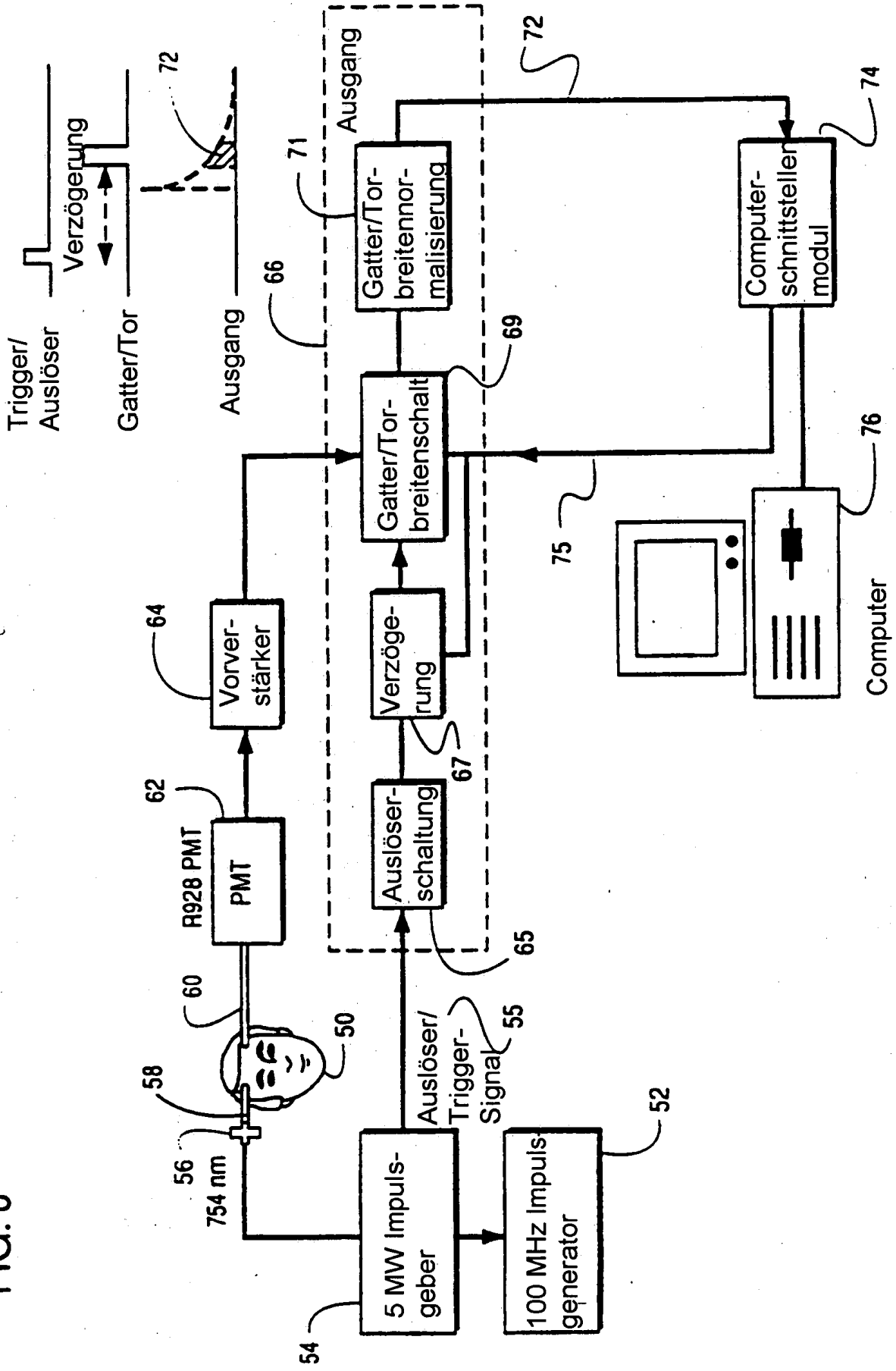

Zeitsteuerdiagramm
-LOG I
0
1
2
3
4
ns
0
1
2
3
4
5
6
7
41
43
670 nm
36
816 nm
38
40
42
44
34
BC 149
Diodenauslöserimpuls
Verzögerungsgatter/
Verzögerungstor (Gate) 1
(Gate-) Durchlass-/
Gatterimpuls 1
Verzögerungsgatter/
Verzögerungstor (Gate) 2
(Gate-) Durchlass-/
Gatterimpuls 2

FIG. 2

FIG. 3


Trigger/
Auslöser
Verzögerung
Gatter/Tor
Ausgang
72
Ausgang
71
Gatter/Tor-
breitennor-
malisierung
66
72
74
Computer-
schnittsteller
modul
69
Gatter/Tor-
breitenschalt
64
Vorver-
stärker
Verzöge-
rung
67
76
75
Computer
62
R928 PMT
PMT
Auslöser-
schaltung
65
60
50
58
Auslöser/
Trigger-
Signal
55
56
754 nm
5 MW Impuls-
geber
54
100 MHz Impuls
generator
52

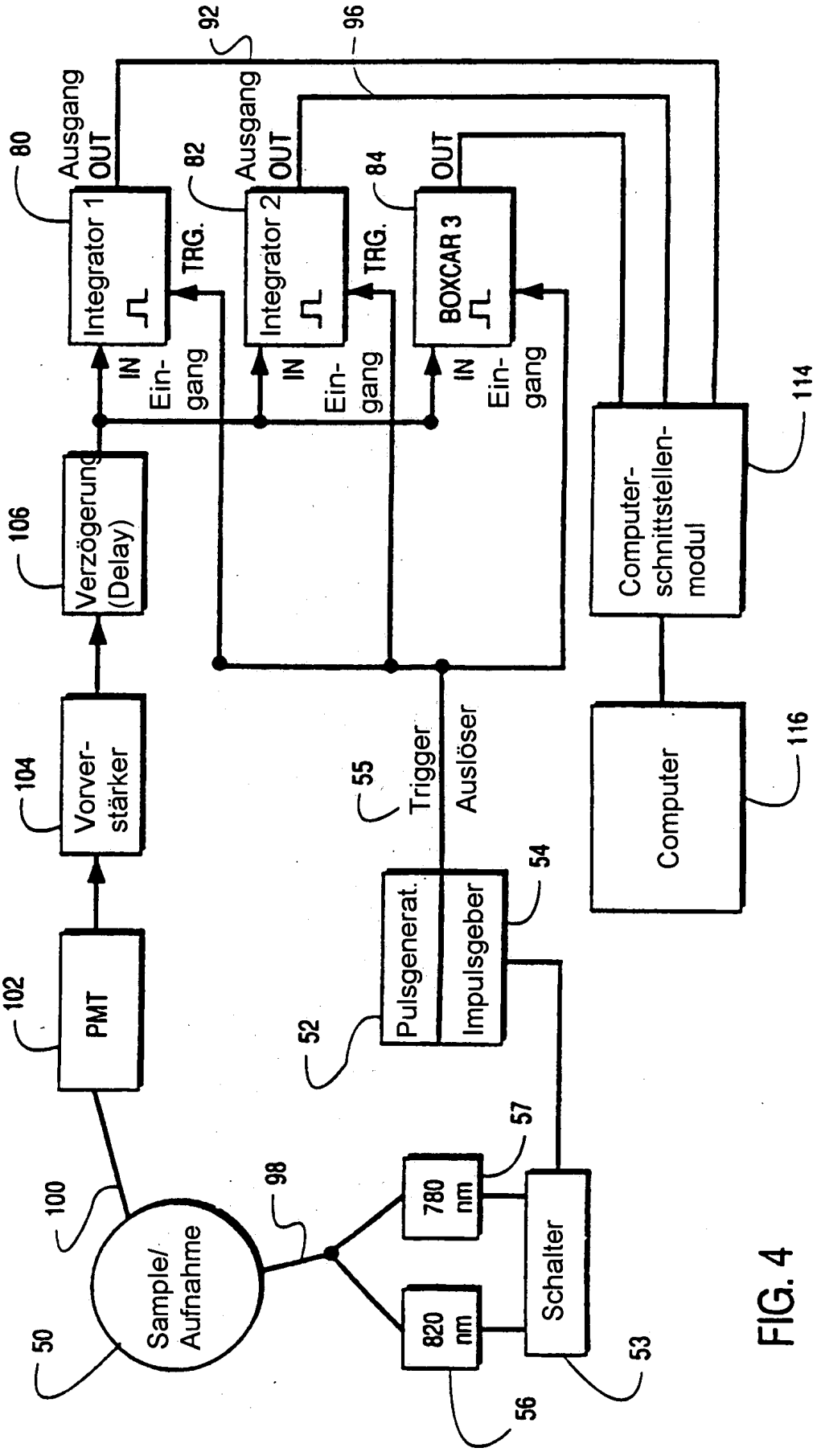

92
96
80
Ausgang
OUT
82
Ausgang
OUT
84
OUT
Integrator 1
TRG.
Integrator 2
TRG.
BOXCAR 3
IN
Ein-
gang
IN
Ein-
gang
IN
Ein-
gang
106
Verzögerung
(Delay)
104
Vorver-
stärker
102
PMT
100
Sample/
Aufnahme
98
780
nm
820
nm
57
56
Schalter
53
50
55
Trigger
Auslöser
52
Pulsgenerat.
Impulsgeber
54
Computer-
schnittstellen-
modul
114
Computer
116

FIG. 4

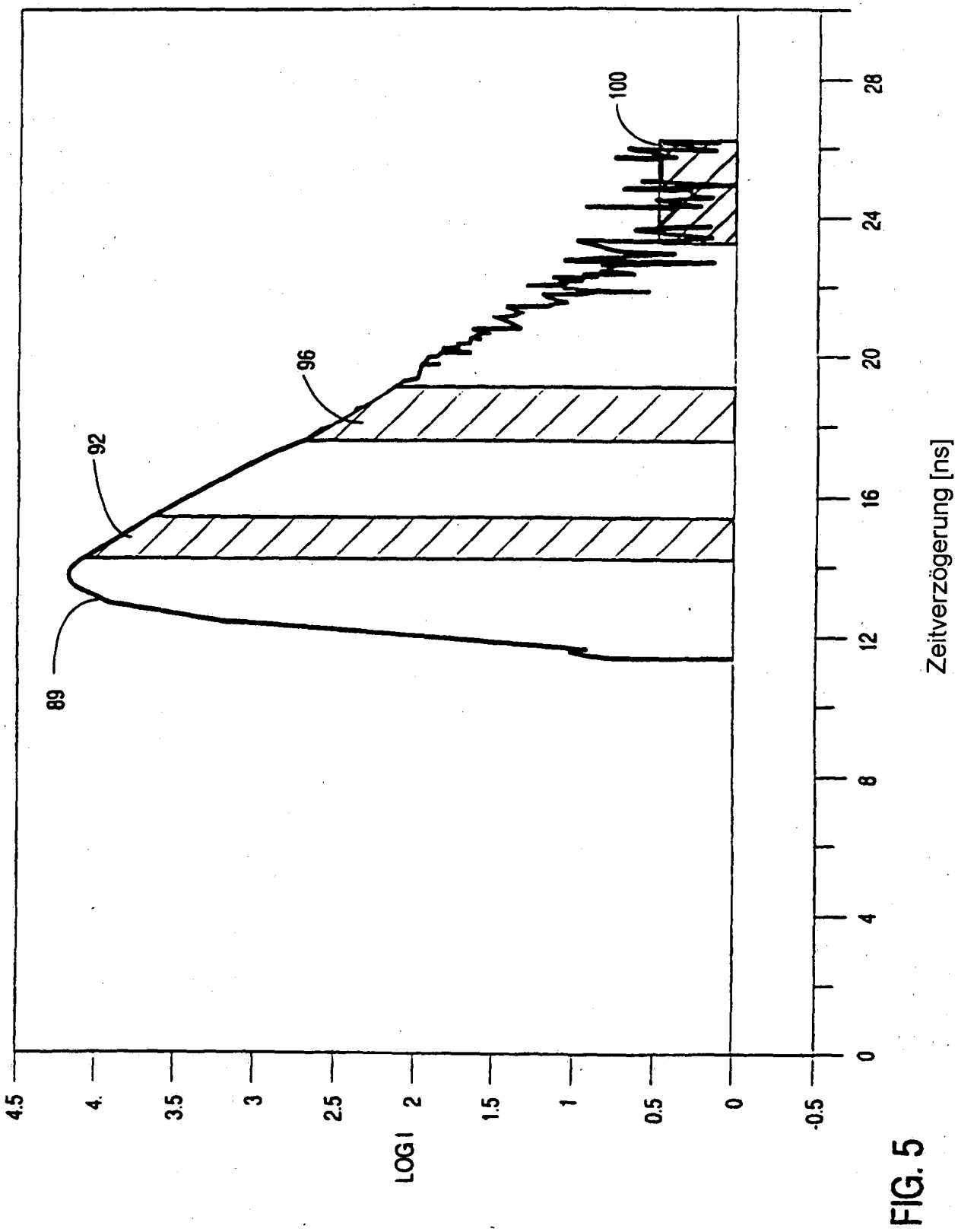

89
92
96
100
LOG I
4.5
4.
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
-0.5
0
4
8
12
16
20
24
28
Zeitverzögerung [ns]

FIG. 5

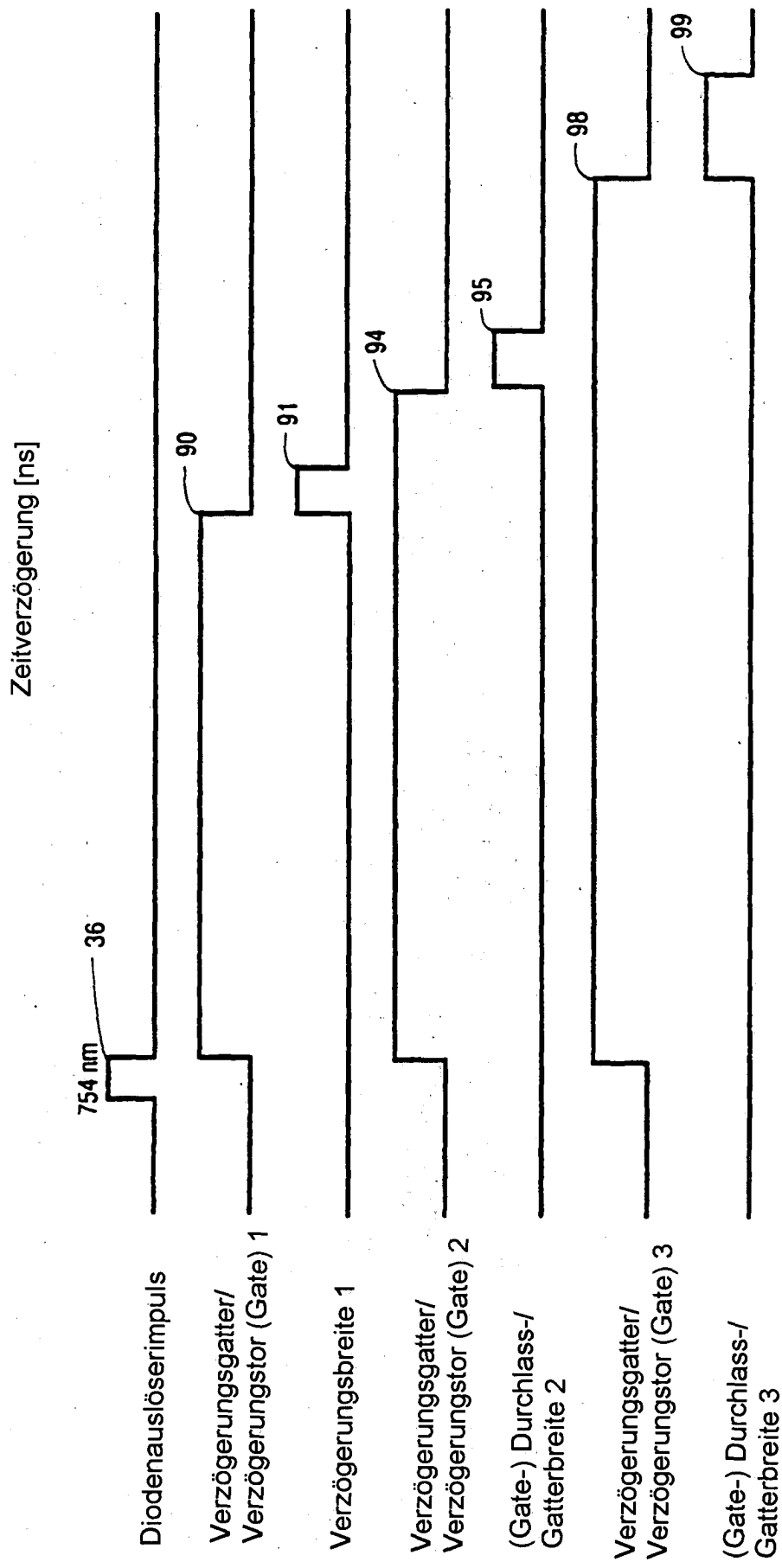

Zeitverzögerung [ns]
754 nm
36
90
91
94
95
98
99
Diodenauslöserimpuls
Verzögerungsgatter/
Verzögerungstor (Gate) 1
Verzögerungsbreite 1
Verzögerungsgatter/
Verzögerungstor (Gate) 2
(Gate-) Durchlass-/
Gatterbreite 2
Verzögerungsgatter/
Verzögerungstor (Gate) 3
(Gate-) Durchlass-/
Gatterbreite 3

FIG. 5A

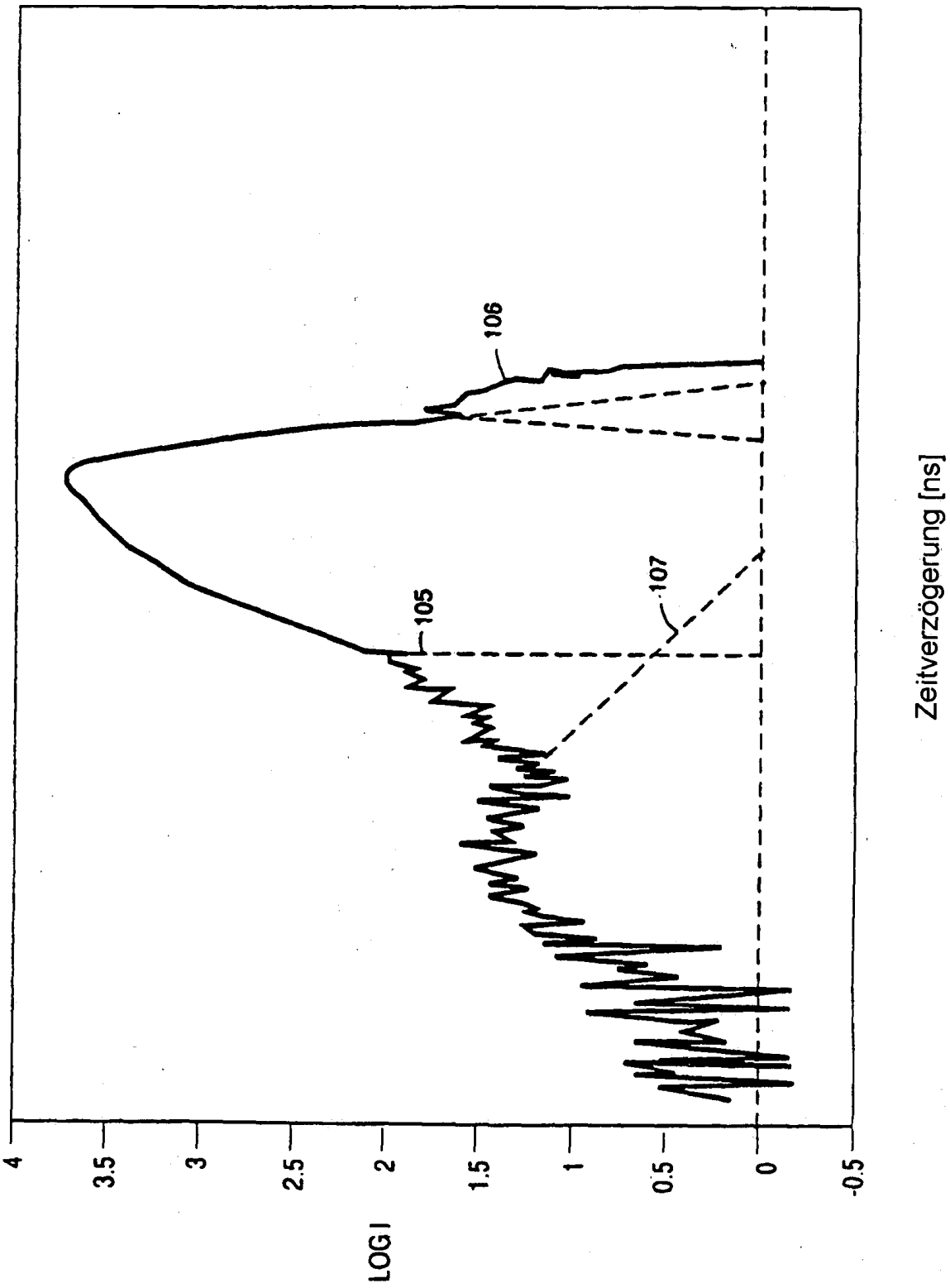


FIG. 5B

FIG. 6

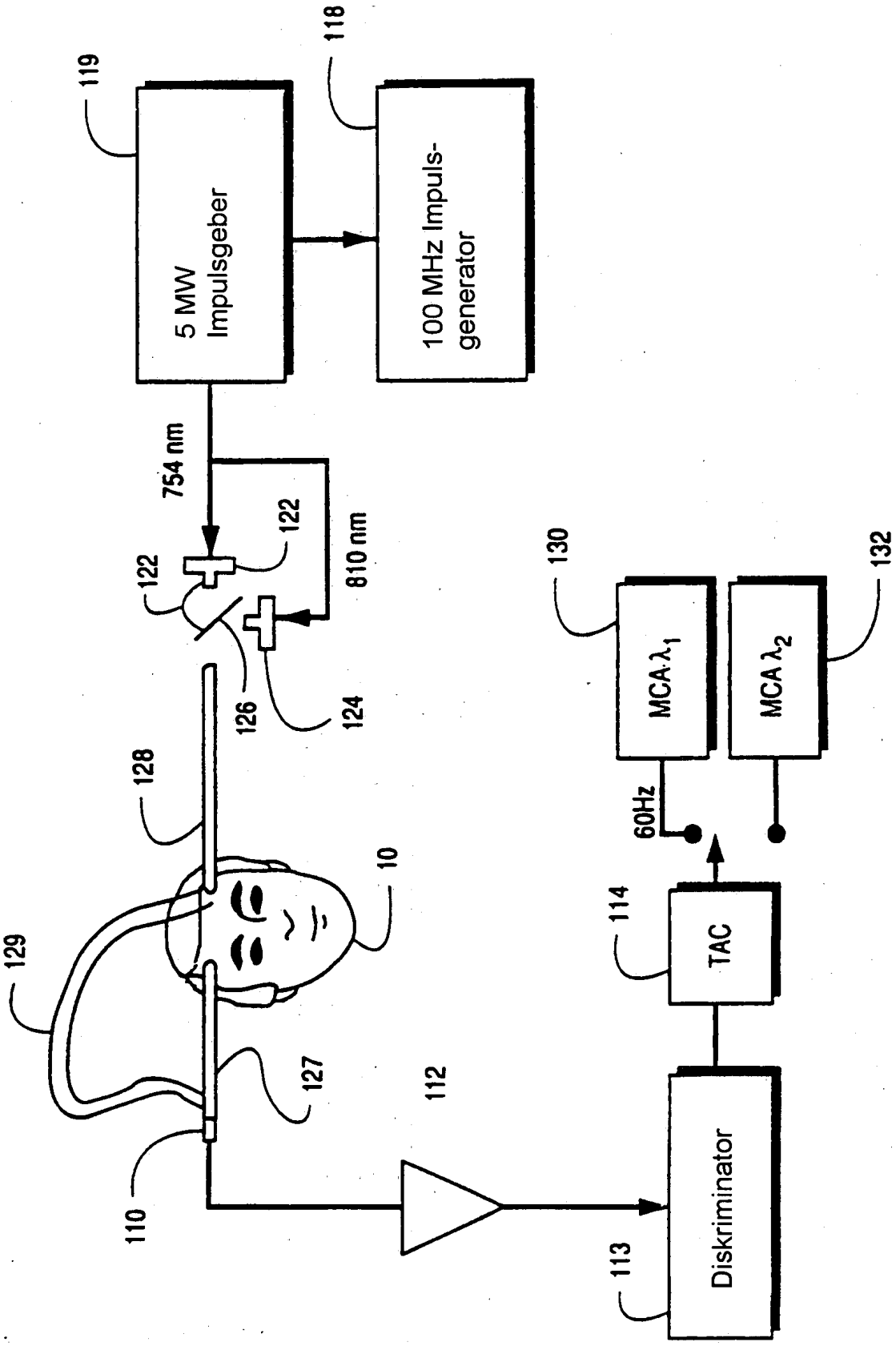
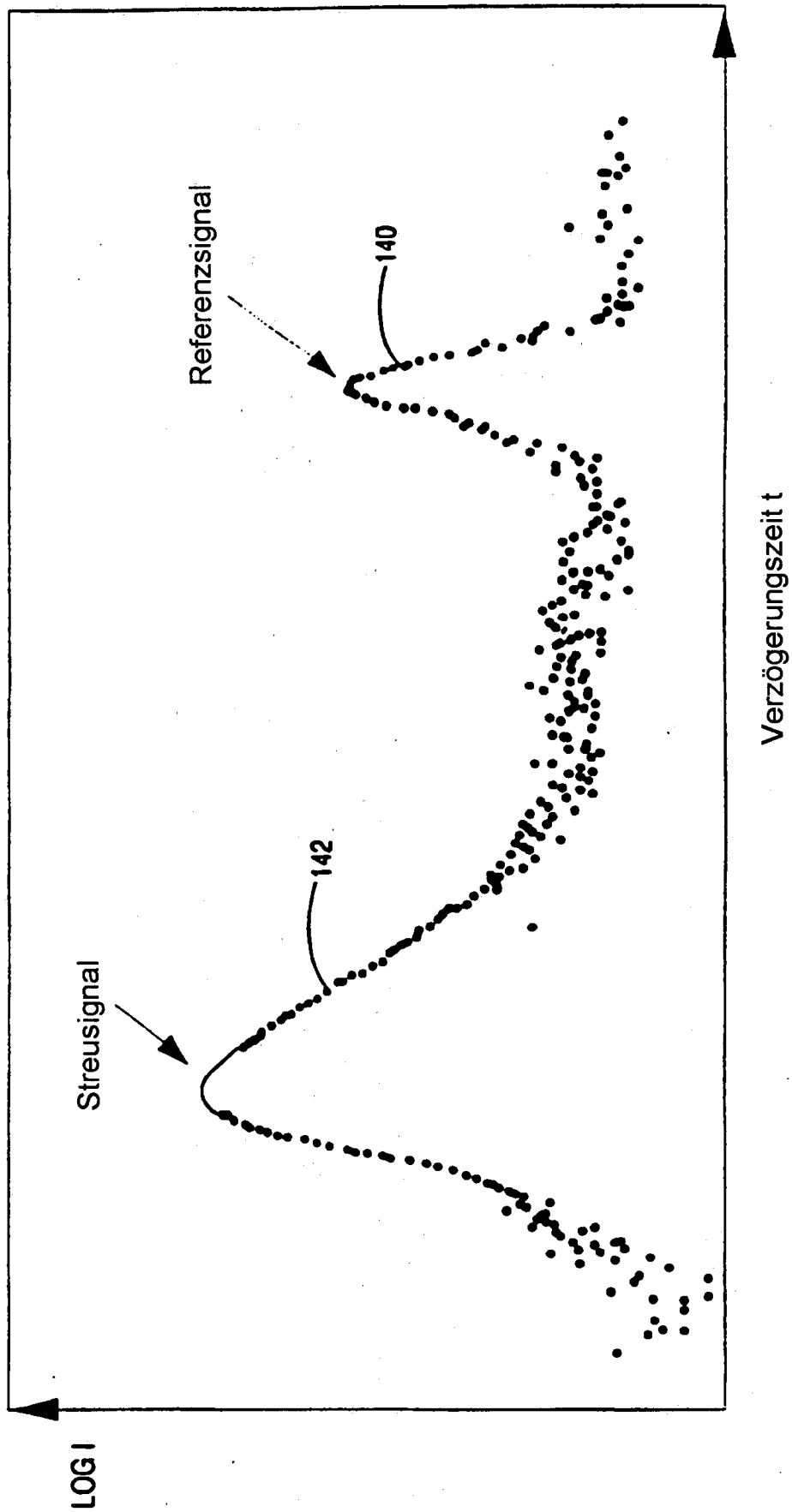

119
5 MW Impulsgeber
118
100 MHz Impuls-generator
754 nm
810 nm
122
122
126
124
128
10
129
127
112
110
130
MCA λ_1
MCA λ_2
132
60Hz
114
TAC
Diskriminator
113

FIG. 6A


LOG I
Verzögerungszeit t
Referenzsignal
140
Streusignal
142