



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 37 602 T2 2008.10.23

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 054 619 B1

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61B 5/00 (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 37 602.5

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US99/03030

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 906 954.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 1999/040841

(86) PCT-Anmeldetag: 11.02.1999

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 19.08.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 29.11.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 21.11.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 23.10.2008

(30) Unionspriorität:

74296 P 11.02.1998 US  
98018 P 26.08.1998 US

(74) Vertreter:

WAGNER & GEYER Partnerschaft Patent- und  
Rechtsanwälte, 80538 München

(73) Patentinhaber:

Non-Invasive Technology, Inc., Philadelphia, Pa.,  
US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, FR, GB

(72) Erfinder:

CHANCE, Britton, Marathon, FL 33050, US

(54) Bezeichnung: BILDERZEUGUNG UND KENNZEICHNUNG VON HIRNGEWEBE

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 eingelebt, 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

**[0001]** Diese Anmeldung beansprucht die Priorität der US Provisional Application mit der Seriennummer 60/074294, die am 11. Februar 1998 eingereicht wurde und der US-Provisional Application mit der Seriennummer 60/098018, die am 26. August 1998 eingereicht wurde.

### Gebiet der Erfindung

**[0002]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Abbildung und auf die qualitative und quantitative Charakterisierung von biologischem Gewebe unter Verwendung von sichtbarer Strahlung oder Infrarotstrahlung und insbesondere auf die Abbildung und die Charakterisierung von Gehirngewebe.

### Hintergrund

**[0003]** Traditioneller Weise sind Röntgenstrahlen oder  $\gamma$ -Strahlen verwendet worden, um biologisches Gewebe zu untersuchen und abzubilden. Diese Strahlung pflanzt sich in dem Gewebe auf geraden ballistischen Bahnen fort, d. h., eine Streuung der Strahlung ist zu vernachlässigen. Somit basiert die Abbildung auf der Bewertung der Absorptionsniveaus der unterschiedlichen Gewebearten. Beispielsweise enthält bei der Röntgen-Darstellung der Röntgenfilm dunklere und hellere Punkte. Bei komplizierteren Systemen, wie beispielsweise bei der Computertomographie (CT) wird ein Querschnittsbild von menschlichen Organen durch Übertragung von Röntgen-Strahlung durch einen Abschnitt des menschlichen Körpers in unterschiedlichen Winkeln erzeugt, und durch elektronisches Detektieren der Variation der Röntgen-Transmission. Die detektierte Intensitätsinformation wird digital in einem Computer gespeichert, der die Röntgen-Absorption des Gewebes an einer Vielzahl von Punkten wieder abbildet, die in einer Querschnittsebene gelegen sind.

**[0004]** Eine nahe an Infrarot liegende Strahlung (NIR = near infra-red radiation) ist verwendet worden, um nicht-invasiv den Sauerstoffmetabolismus im Gewebe zu studieren, beispielsweise im Gehirn, im Finger oder im Ohrläppchen. Die Anwendung von sichtbarer Strahlung, NIR-Strahlung und Infrarot-Strahlung (IR-Strahlung) zur medizinischen Abbildung bzw. Bildgebung könnte verschiedene Vorteile bringen. Im NIR- oder IR-Bereich ist der Kontrastfaktor zwischen einem Tumor und einem Gewebe viel größer als in dem Röntgen-Bereich. Zusätzlich wird die Strahlung von sichtbarem Licht bis Infrarot gegenüber Röntgen-Strahlung bevorzugt, da sie nicht-ionisierend ist, und somit möglicherweise weniger Nebeneffekte verursacht. Jedoch wird die sichtbare Strahlung oder IR-Strahlung stark in biologischem Gewebe gestreut und absorbiert und der Migrationspfad kann nicht durch eine gerade Linie angenähert werden, was gewisse Aspekte von Querschnittsabbildungstechniken nicht anwendbar macht.

**[0005]** Computertomographie unter Verwendung von NIR-Spektrometrie ist für die In-vivo-Abbildung verwendet worden. Diese Technik verwendet NIR-Strahlung in analoger Weise zur Anwendung von Röntgen-Strahlung in einer Röntgen-Computertomographie. Die Röntgen-Quelle wird durch mehrere Laserdioden ersetzt, die Licht im NIR-Bereich aussenden. Die NIR-Computertomographie verwendet einen Satz von Fotodioden, die das Licht der Laserdioden detektieren, welches durch das abgebildete Gewebe übertragen wird. Die detektierten Daten werden von einem Computer in ähnlicher Weise manipuliert, wie es die detektierten Röntgen-Daten bei einer Röntgen-Computertomographie werden würden. Unterschiedliche NIR-Computertomographiesysteme haben den Streuungsaspekt der nicht ionisierenden Strahlung erkannt und haben die Röntgen-Tomographiealgorithmen entsprechend modifiziert.

**[0006]** Die oben erwähnten Röntgen- oder  $\gamma$ -Strahlentechniken sind verwendet worden, um einen Gewebetumor zu detektieren. Mit dem Ausdruck "Angiogenese" ist die Erzeugung von neuen Blutgefäßen in einem Gewebe oder einem Organ gemeint. Unter normalen physiologischen Bedingungen tritt bei Menschen oder Tieren eine Angiogenese nur in sehr speziellen eingeschränkten Situationen auf. Beispielsweise wird eine Angiogenese normalerweise bei der Wundheilung, bei der foetalen und embryonalen Entwicklung und bei der Bildung des Corpus luteum, eines Endometriums und der Plazenta beobachtet.

**[0007]** Es wird angenommen, dass sowohl gesteuerte als auch ungesteuerte Angiogenese in ähnlicher Weise voranschreiten. Eine anhaltende nicht regulierte Angiogenese tritt in einer Vielzahl von Krankheitszuständen, bei Tumormetastasen und abnormalen Wucherungen durch endotheliale Zellen auf und unterstützt den pathologischen Schaden, der bei diesen Bedingungen zu sehen ist. Die unterschiedlichen pathologischen Krankheitszustände, unter denen eine ungeregelte Angiogenese auftritt, sind als angiogenetisch abhängige oder angiogenetisch assoziierte Krankheiten klassifiziert worden. Die Hypothese, dass eine Tumorwucherung von Angiogenese abhängig ist, wurde zuerst 1971 aufgestellt (Folkman, J. Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications).

ons, N. Engl. Jour. Med. 285: 1182-1186, 1971). In seiner einfachsten Aussage stellt er fest: "Sobald ein "Tumorkeim" aufgetreten ist, muss jeder Vergrößerung der Tumorzellenpopulation eine Steigerung von neuen Kapillaren vorangehen, die auf dem Tumor zusammenlaufen." "Tumorkeim" ist so zu verstehen, dass dies eine prävaskulare Phase der Tumorzunahme anzeigt, wobei eine Population von Tumorzellen ein Volumen von wenigen Kubikmillimetern einnimmt und nicht wenige Millionen Zellen überschreitet, und mit existierenden schon vorhandenen Mikrogefäßen überleben kann. Die Expansion des Tumorvolumens über diese Phase hinaus fordert das Einführen von neuen Kapillarblutgefäßen. Diese Erklärung wurde direkt oder indirekt in zahlreichen Veröffentlichungen beobachtet und dokumentiert.

**[0008]** Es gibt immer noch eine Notwendigkeit für eine relativ kostengünstige nichtinvasive Technik, die einen Tumor alleine oder in Verbindung mit den oben erwähnten Techniken detektieren, abbilden und charakterisieren kann. Weiterhin gibt es immer noch eine Notwendigkeit für eine relativ kostengünstige nicht-invasive Technik, die Gehirngewebe charakterisieren kann, um eine Krankheit oder eine funktionelle Abnormalität zu detektieren.

**[0009]** Das US-Patent 5,564,417 offenbart ein pfadlängenkorrigiertes Spektrophotometer zur Gewebeuntersuchung, was die Untersuchung des Gehirns mit einschließt. Das Spektrophotometer weist einen Oszillator auf, um eine Carrier- bzw. Trägerwellenform von ausgewählter Frequenz zu erzeugen, eine LED-Lichtquelle zur Erzeugung von Licht mit einer ausgewählten Wellenlänge, welches bezüglich der Intensität bei der ausgewählten Frequenz moduliert ist, das in ein Subjekt bzw. eine Person eingeleitet wird, und einen Photodiodendetektor, zum Detektieren von Licht, welches in dem Gewebe des Subjektes migriert bzw. gewandert ist. Das Spektrophotometer weist auch einen Phasendetektor auf, um eine Phasenverschiebung zwischen dem eingeleiteten und dem detektierten Licht zu messen, einen Größendetektor zur Bestimmung einer Lichtdämpfung in dem untersuchten Gewebe, und einen Prozessor, der geeignet ist, um die Photonenmigrationspfadlänge zu berechnen und eine physiologische Eigenschaft des untersuchten Gewebes basierend auf der Pfadlänge und den Dämpfungsdaten zu bestimmen.

#### Zusammenfassung

**[0010]** Die vorliegende Erfindung weist unterschiedliche neuartige Vorrichtungen und Verfahren zur Untersuchung von biologischem Gewebe auf, insbesondere für die transkraniale optische Untersuchung oder Überwachung des Gehirns unter Verwendung von sichtbarem oder infrarotem Licht. Die optische Untersuchungstechnik kann alleine verwendet werden, um einen Anomalie des Gehirngewebes zu detektieren und zu charakterisieren, oder kann in Kombination mit Röntgen-Techniken (einschließlich CT), Magnetresonanzabbildung (MRI oder fMRI) oder PET verwendet werden.

**[0011]** Die neuartigen Techniken können in anderer Weise ein einzelnes optisches Modul einsetzen, das auf dem Kopf angeordnet wird, oder mehrere optische Module, die auf der rechten oder linken Gehirnhemisphäre eines Patienten angeordnet sind, der wach oder auch bewusstlos sein kann. Wenn eine verdächtige Struktur im Kopf detektiert wird, kann die Technik nicht-invasiv die Struktur (beispielsweise Gewebemasse, Strömungsmittelvolumen) charakterisieren, indem optische Daten mit unterschiedlichen Wellenlängen aufgenommen werden, und eine oder mehrere gewebespezifische Charakteristiken erzeugt werden, die in Beziehung zu dem Gewebemetabolismus (oder Hypermetabolismus) der Biochemie, der Pathophysiologie (einschließlich der Angiogenese) oder einer anderen Charakteristik eines pathologischen Gewebezustands sind.

**[0012]** Gemäß einem Aspekt setzt die optische Untersuchungstechnik ein optisches System für eine nicht-invasive In-Vivo-Untersuchung eines Volumens von biologischem Gewebe eines Subjektes ein. Das optische Untersuchungssystem weist ein optisches Modul, eine Steuervorrichtung und einen Prozessor auf. Das optische Modul weist eine Anordnung von optischen Eingangsanschlüssen und optischen Detektionsanschlüssen auf, die in einem ausgewählten geometrischen Muster gelegen sind, um eine Vielzahl von Quellen-Detektor-Pfaden der Photonenmigration in dem biologischen Gewebe vorzusehen. Jeder optische Eingangsanschluss ist aufgebaut, um in das Gewebevolumen sichtbares oder infrarotes Licht einzuleiten, welches von einer Lichtquelle ausgesandt wird. Jeder optische Detektionsanschluss ist aufgebaut, um Licht von dem Gewebe zu einem Lichtdetektor zu liefern. Die Steuervorrichtung ist aufgebaut und angeordnet, um eine oder mehrere Lichtquellen und Lichtdetektoren zu aktivieren, so dass der Lichtdetektor Licht detektiert, welches über mindestens einen der Quelle-Detektor-Migrationspfade gelaufen ist. Der Prozessor nimmt Signale entsprechend dem detektierten Licht auf und erzeugt ein definiertes räumliches Bild des untersuchten Gewebes.

**[0013]** Das optische Untersuchungssystem kann Bilder mit einer einzigen Wellenlänge oder mit mehreren Wellenlängen von dem untersuchten Gehirngewebe erzeugen, wobei die eingesetzte Wellenlänge empfindlich

für ein Absorption oder Streuung durch einen Gewebebestandteil ist (beispielsweise für ein endogenes oder exogenes Pigment, für Gewebezellen), oder wobei sie empfindlich für strukturelle Veränderungen in dem Gewebe ist. Die optischen Bilder können eine Gewebeabsorption, eine Gewebestreuung oder beides abbilden. Das optische Abbildungssystem kann auch Blutvolumen-Hämoglobinoxigenierung-Bilder und Hämoglobin-deoxygenierung-Bilder erzeugen (oder Bilder von irgendeinem anderen Gewebebestandteil), und zwar basierend auf optischen Daten von einer einzigen Wellenlänge oder basierend auf optischen Daten von mehreren Wellenlängen. Ein Prozessor kann andere Bildverarbeitungs- und Bildverbesserungsalgorithmen einsetzen, die in der Technik bekannt sind. Der Prozessor kann verschiedene Bilder in Beziehung setzen, um eine verdächtige Struktur zu detektieren und dann die detektierte Struktur charakterisieren. Die Korrelation weist die Bestimmung einer Kongruenz der detektierten Strukturen auf. Der Prozessor kann unterschiedliche Arten von kombinierter Zielfindung einsetzen, und zwar basierend auf verschiedenen optischen Bildern alleine oder in Kombination mit Röntgen-Techniken, MRI oder PET, um eine verdächtige Gewebemasse zu charakterisieren.

**[0014]** Das optische Untersuchungssystem kann die oben beschriebenen Bilder von symmetrischen Geweberegionen des rechten und linken Gehirns oder symmetrischen Geweberegionen der Hirnlappen des rechten und linken Gehirns erzeugen oder kann Bilder von sowohl dem gesamten rechten Gehirn als auch dem gesamten linken Gehirn erzeugen. Das optische Untersuchungssystem kann auch "Modellbilder" eines Modells durch Bestrahlung erzeugen, die aufgebaut sind, um Streuungs- und Absorptionseigenschaften einer ausgewählten Geweberegion aufzuweisen. Das optische Untersuchungssystem kann auch getrennt seine Quellen und Detektoren an einem Modell kalibrieren. Um eine verdächtige Gewebemasse zu identifizieren und zu charakterisieren, kann der Prozessor die anderen Arten von kombinierter Zielfindung durch Korrelation der unterschiedlichen oben erwähnten Bilder einsetzen.

**[0015]** Das optische Abbildungssystem kann Daten für eine einzige Wellenlänge oder für mehrere Wellenlängen von einem Gehirngewebemodell zur Kalibrierung oder zur Detektion von Hintergrunddaten sammeln. Bei dem Kalibrierungsverfahren wird das optische Modul auf dem Modell angeordnet, und das Abbildungssystem kann eine begrenzte Anzahl von optischen Daten aufnehmen oder kann optische Daten unter Verwendung der gleichen Sequenzen aufnehmen, die während der Gewebeuntersuchung verwendet wurden. Das System kann die Modelldaten zur darauf folgenden digitalen Verarbeitung sowohl aufnehmen als auch speichern oder kann die Quellen- oder Detektorverstärkungen (gain) einstellen, um optische Daten gemäß einem ausgewählten Muster zu detektieren. Das Abbildungssystem kann unterschiedliche Kopfmodelle mit dem gleichen Streuungskoeffizienten und dem gleichen Absorptionskoeffizienten verwenden, wie das normale Gehirngewebe und mit dem gleichen Streuungskoeffizienten und dem gleichen Absorptionskoeffizienten wie der normale Schädel. Das Modellgewebe kann den Streuungs- und Absorptionskoeffizienten von infiziertem Gehirngewebe, Gewebe mit zerebraler Vaskulitis, der Parkinsonschen Krankheit, der Alzheimerschen Krankheit oder der Multiplen Sklerose haben. Weiterhin können die Modelle unterschiedliche Größen und Formen haben.

**[0016]** Um das untersuchte Gewebe zu charakterisieren, kann das Abbildungssystem verschiedene Bilder des Blutvolumens, der Hämoglobinoxigenierung, der Hämoglobin-deoxygenierung oder Bilder korrelieren, die für ein optisches Kontrastmittel empfindlich sind. Das Abbildungssystem kann Bilder der gleichen Geweberegion korrelieren, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen wurden. Die Korrelation der Bilder identifiziert pathologische Geweberegionen, wie beispielsweise Tumore, die einen angiogenetischen Wuchs aufweisen, wobei der Tumorbereich ein vergrößertes Blutvolumen und eine verringerte Hämoglobinoxigenierung zeigt. Weiterhin kann die Korrelation der Bilder verwendet werden, um die Hemmung einer Angiogenese während oder nach einer Medikamentenbehandlung zu überwachen.

**[0017]** Die beschriebenen optischen Systeme können auch Amplituden- oder Phasenauslöschungsmuster vorsehen, die für einzelne oder mehrfache Quellen-Detektor-Paare eine bemerkenswerte Empfindlichkeit zeigen und verwendet wurden, um kleine Objekte zu detektieren. Unter Verwendung von Rückprojektionsalgorithmen oder anderen bekannten Abbildungs- bzw. Bildgebungsalgorithmen, können die beschriebenen optischen Systeme eine sensomotorische Aktivierung der menschlichen Gehirnfunktion eines Erwachsenen und eines Früh- und Neugeborenen abbilden und zweidimensionale Auflösungen von weniger als einem Zentimeter erreichen. Zusätzlich zeichnet das optische System schnell und genau sensomotorische Antworten bei Früh- und Neugeborenen auf. Die vorliegenden Systeme und Verfahren können bei der Bewertung einer zerebralen Fehlfunktion oder bei Krankheiten von Erwachsenen, Kindern, Kleinkindern oder Neugeborenen verwendet werden.

**[0018]** Gemäß einem anderen Aspekt setzt die optische Untersuchungstechnik ein optisches System für eine nicht-invasive In-Vivo-Untersuchung des biologischen Gewebes einer Person ein. Das optische System weist ein optisches Modul, eine Steuervorrichtung und einen Prozessor auf. Das optische Modul weist eine Anord-

nung von optischen Eingangsanschlüssen und Detektionsanschlüssen auf, die in einem ausgewählten geometrischen Muster gelegen sind, um eine Vielzahl von Photonenmigrationspfaden innerhalb einer untersuchten Region des biologischen Gewebes zu liefern. Jeder optische Eingangsanschluss ist so aufgebaut, dass er sichtbares oder infrarotes Licht einleitet, welches von einer Lichtquelle ausgesandt wird. Jeder optische Detektionsanschluss ist aufgebaut, um Lichtphotonen aufzunehmen, die in der untersuchten Geweberegion von mindestens einem der Eingangsanschlüsse gewandert sind, um das aufgenommene Licht zu einem Lichtdetektor zu liefern. Die Steuervorrichtung ist aufgebaut und angeordnet, um den Betrieb der Lichtquelle und des Lichtdetektors zu steuern, um Licht zu detektieren, welches über mindestens einen der Photonenmigrationspfade gelaufen ist. Der Prozessor ist angeschlossen, um Signale von dem Detektor aufzunehmen, und er ist angeordnet, um zumindest zwei Datensätze zu bilden, wobei ein erster Satz der Datensätze das Blutvolumen in der untersuchten Geweberegion darstellt, und wobei ein zweiter Satz der Datensätze eine Blutoxygenierung bzw. Sauerstoffversorgung in der untersuchten Geweberegion darstellt. Der Prozessor ist geeignet, um die ersten und zweiten Datensätze in Beziehung zu setzen, um abnormes Gewebe in der untersuchten Geweberegion zu detektieren.

**[0019]** Vorzugsweise weist der zweite Datensatz Hämoglobindeoxygenierungswerte auf. Der Prozessor kann geeignet sein, um einen dritten Datensatz zu bilden, der durch Bestrahlung einer Referenzgeweberegion aufgenommen wird.

**[0020]** Gemäß einem weiteren Aspekt setzt die optische Untersuchungstechnik ein optisches System für die nicht-invasive in-Vivo-Untersuchung von biologischem Gewebe einer Person ein. Das optische System weist ein optisches Modul, eine Steuervorrichtung und einen Prozessor auf. Das optische Modul weist eine Anordnung von optischen Eingangsanschlüssen und Detektionsanschlüssen auf, die in einem ausgewählten geometrischen Muster gelegen sind, um eine Vielzahl von Photonenmigrationspfaden innerhalb einer untersuchten Region des biologischen Gewebes zu liefern. Jeder optische Eingangsanschluss ist so aufgebaut, dass er sichtbares oder infrarotes Licht einleitet, welches von einer Lichtquelle ausgesandt wird. Jeder optische Detektionsanschluss ist aufgebaut, um Lichtphotonen aufzunehmen, die in der untersuchten Geweberegion von mindestens einem der Eingangsanschlüsse gewandert sind, um das aufgenommene Licht zu einem Lichtdetektor zu liefern. Die Steuervorrichtung ist aufgebaut und angeordnet, um den Betrieb der Lichtquelle und des Lichtdetektors zu steuern, um Licht zu detektieren, welches über mindestens einen der Photonenmigrationspfade gelaufen ist. Der Prozessor ist angeschlossen; um Signale von dem Detektor aufzunehmen, und er ist angeordnet, um zumindest zwei Datensätze zu bilden, wobei ein erster Satz der Datensätze durch Bestrahlung einer untersuchten Geweberegion von Interesse aufgenommen wird, und wobei ein zweiter Satz der Datensätze durch Bestrahlung einer Referenzgeweberegion mit ähnlichen Lichtstreuungs- und Absorptionseigenschaften wie die untersuchte Geweberegion aufgenommen wird. Der Prozessor ist angeordnet, um die ersten und zweiten Datensätze in Beziehung zu setzen, um abnormes Gewebe in der untersuchten Geweberegion zu detektieren.

**[0021]** Gemäß einem weiteren Aspekt setzt die optische Untersuchungstechnik ein optisches System für die nicht-invasive In-Vivo-Untersuchung von biologischem Gewebe einer Person ein. Das optische System weist ein optisches Modul, eine Steuervorrichtung und einen Prozessor auf. Das optische Modul weist eine Anordnung von optischen Eingangsanschlüssen und Detektionsanschlüssen auf, die in einem ausgewählten geometrischen Muster gelegen sind, um eine Vielzahl von Photonenmigrationspfaden innerhalb einer untersuchten Region des biologischen Gewebes zu liefern. Jeder optische Eingangsanschluss ist so aufgebaut, dass er sichtbares oder infrarotes Licht einleitet, welches von einer Lichtquelle ausgesandt wird. Jeder optische Detektionsanschluss ist aufgebaut, um Lichtphotonen aufzunehmen, die in der untersuchten Geweberegion von mindestens einem der Eingangsanschlüsse gewandert sind, um das aufgenommene Licht zu einem Lichtdetektor zu liefern. Die Steuervorrichtung ist aufgebaut und angeordnet, um den Betrieb der Lichtquelle und des Lichtdetektors zu steuern, um Licht zu detektieren, welches über mindestens einen der Photonenmigrationspfade gelaufen ist. Der Prozessor ist angeschlossen, um Signale von dem Detektor aufzunehmen, und er ist angeordnet, um zumindest zwei Datensätze zu bilden, wobei ein erster Satz der Datensätze durch Bestrahlung einer untersuchten Geweberegion von Interesse aufgenommen wird, und wobei ein zweiter Satz der Datensätze durch Bestrahlung einer Referenzgeweberegion mit ähnlichen Lichtstreuungs- und Absorptionseigenschaften wie die untersuchte Geweberegion aufgenommen wird. Der Prozessor ist angeordnet, um die ersten und zweiten Datensätze in Beziehung zu setzen, um abnormes Gewebe in der untersuchten Geweberegion zu detektieren.

**[0022]** Gemäß einem weiteren Aspekt setzt die optische Untersuchungstechnik ein optisches System für die nicht-invasive In-Vivo-Untersuchung von biologischem Gewebe einer Person ein. Das optische System weist ein optisches Modul, eine Steuervorrichtung und einen Prozessor auf. Das optische Modul weist eine Anord-

nung von optischen Eingangsanschlüssen und Detektionsanschlüssen auf, die in einem ausgewählten geometrischen Muster gelegen sind, um eine Vielzahl von Photonenmigrationspfaden innerhalb einer untersuchten Region des biologischen Gewebes oder eines Modells zu liefern, welches das biologische Gewebe darstellt. Jeder optische Eingangsanschluss ist so aufgebaut, dass er sichtbares oder infrarotes Licht einleitet, welches von einer Lichtquelle ausgesandt wird. Jeder optische Detektionsanschluss ist aufgebaut, um Lichtphotonen aufzunehmen, die in dem Gewebe oder dem Modell von mindestens einem der Eingangsanschlüsse gewandert sind, um das aufgenommene Licht zu einem Lichtdetektor zu liefern. Die Steuervorrichtung ist aufgebaut und angeordnet, um den Betrieb der Lichtquelle und des Lichtdetektors zu steuern, um Licht zu detektieren, welches über mindestens einen der Photonenmigrationspfade gelaufen ist. Der Prozessor ist geschlossen, um Signale von dem Detektor aufzunehmen, und er ist angeordnet, um zumindest zwei Datensätze zu bilden, wobei ein erster Satz der Datensätze durch Bestrahlung einer untersuchten Geweberegion aufgenommen wird, und wobei ein zweiter Satz der Datensätze durch Bestrahlung einer Region eines Gewebemodells mit ausgewählten Lichtstreuungs- und Absorptionseigenschaften aufgenommen wird. Der Prozessor ist angeordnet, um die ersten und zweiten Datensätze in Beziehung zu setzen, um abnormes Gewebe in der untersuchten Geweberegion zu detektieren.

**[0023]** Bevorzugte Ausführungsbeispiele der Erfindung haben eines oder mehrere der folgenden Merkmale.

**[0024]** Der Prozessor kann angeordnet bzw. geeignet sein, um die ersten und zweiten Datensätze durch Bestimmen einer Übereinstimmung zwischen Daten der beiden Datensätze in Beziehung zu setzen.

**[0025]** Der Prozessor kann programmiert sein, um die ersten und zweiten Datensätze als zweidimensionale Bilder anzufordern, und um die Übereinstimmung unter Verwendung der zweidimensionalen Bilder zu bestimmen. Der Prozessor kann programmiert sein, um die ersten und zweiten Datensätze als zweidimensionale Bilder anzufordern, und um die Kongruenz bzw. Übereinstimmung zu bestimmen, und zwar unter Verwendung der folgenden Formel:

$$1 - \left( \frac{\text{maximaler Überlappungsrest}}{\text{maximal ausgewähltes Gewebesignal}} \right) \times 100$$

**[0026]** Der Prozessor kann weiter geeignet sein, eine Lage des abnormen Gewebes in der untersuchten Geweberegion zu bestimmen.

**[0027]** Der Prozessor kann geeignet sein, aus dem Datensatz einen Bilddatensatz durch Einrichtung eines Optikomographiealgorithmus zu erzeugen. Der Optikomographiealgorithmus kann Faktoren verwenden, die mit der bestimmten Wahrscheinlichkeitsverteilung von Photonen in Beziehung stehen, die der Streuungskarakteristik des abgebildeten Gewebes zuzuordnen sind.

**[0028]** Die Steuervorrichtung kann geeignet sein, um die Quelle und den Detektor zu aktivieren, um eine erste ausgewählte Distanz zwischen den Eingangs- und Detektionsanschlüssen zu erhalten, und der Prozessor kann geeignet sein, den Datensatz für die erste Distanz zu bilden. Der Prozessor kann einen Bilddatensatz aus dem Datensatz erzeugen, der für die erste Distanz gebildet wird. Die Steuervorrichtung kann weiter geeignet sein, die Quelle und den Detektor zu aktivieren, um eine zweite ausgewählte Distanz zwischen den Eingangs- und Detektionsanschlüssen zu erhalten, und ist geeignet, um einen weiteren Datensatz für die zweite Distanz zu bilden.

**[0029]** Das optische System kann weiter eine Anzeigevorrichtung aufweisen, die aufgebaut ist, um den Bilddatensatz von dem Prozessor aufzunehmen und ein Bild anzuzeigen.

**[0030]** Das optische System kann weiter einen ersten Oszillator und einen Phasendetektor aufweisen. Der erste Oszillator ist aufgebaut, um eine erste Trägerwellenform bei einer ersten Frequenz in der Größenordnung von  $10^8$  Hz zu erzeugen, wobei die erste Frequenz eine Zeitcharakteristik hat, die mit der Zeitverzögerung der Photonenmigration vom Eingangsanschluss zum Detektionsanschluss kompatibel ist. Die Lichtquelle ist mit dem ersten Oszillator gekoppelt und ist aufgebaut, um das Licht zu erzeugen, welches durch die erste Trägerwellenform moduliert wird. Der Phasendetektor ist aufgebaut, um eine Veränderung der Wellenform des detektierten Lichtes relativ zur Wellenform des eingelegten Lichtes zu bestimmen und daraus die Phasenverschiebung des detektierten Lichtes mit der Wellenlänge zu messen, wobei das phasenverschobene Licht Streuungs- oder Absorptionseigenschaften der untersuchten Geweberegion anzeigt. Der Prozessor ist geeignet, den Datensatz basierend auf der gemessenen Phasenverschiebung zu bilden. Dieses optische System kann weiter einen zweiten Oszillator aufweisen, der geeignet ist, eine zweite Wellenform mit einer zweiten Fre-

quenz zu erzeugen. Der Detektor ist dann geeignet, eine Referenz-Wellenform bei einer Referenz-Frequenzversetzung (Offset) um eine Frequenz in der Größenordnung von  $10^3$  Hz von der ersten Frequenz aufzunehmen und ein Signal bei der Offset- bzw. Versetzungs frequenz entsprechend der detektierten Strahlung zu erzeugen. Der Phasendetektor ist geeignet, bei der Versetzungs frequenz die detektierte Strahlung mit der eingeleiteten Strahlung zu vergleichen und daraus die Phasenverschiebung zu bestimmen.

**[0031]** Das optische System kann weiter einen Oszillator, einen Phasenteiler bzw. Phasensplitter und erste und zweite doppelt ausgeglichenen Mischer aufweisen. Der Oszillator ist aufgebaut, um eine erste Trägerwellenform von ausgewählter Frequenz zu erzeugen, und zwar kompatibel mit einer Zeitverzögerung der Photonenmigration vom Eingangsanschluss zum Detektionsanschluss. Die Lichtquelle ist angeschlossen, um vom Oszillator die Trägerwellenform aufzunehmen, und ist geeignet, um die optische Strahlung zu erzeugen, die bei der Frequenz moduliert wurde. Der Phasensplitter ist angeschlossen, um die Trägerwellenform von dem Oszillator aufzunehmen und um erste und zweite Referenz-Phasensignale von vordefinierten im Wesentlichen unterschiedlichen Phasen zu erzeugen. Die ersten und zweiten doppelt ausgeglichenen Mischer sind angeschlossen, um von dem Phasensplitter die ersten bzw. zweiten Referenzphasensignale aufzunehmen, und sind verbunden, um von dem Detektor das Detektorsignal aufzunehmen und um davon ein in Phase liegendes Ausgangssignal bzw. ein Quadraturausgangssignal zu erzeugen. Der Prozessor ist dabei mit den doppelt ausgeglichenen Mischern verbunden und geeignet, das in Phase liegende Ausgangssignal und das Quadraturausgangssignal aufzunehmen und daraus den Datensatz zu formen.

**[0032]** Der Prozessor kann geeignet sein, eine Phasenverschiebung (ex) zwischen dem Licht, welches am Eingangsanschluss eingeleitet wird, und dem Licht zu berechnen, welches am Detektionsanschluss detektiert wird, bevor der Datensatz gebildet wird.

**[0033]** Der Prozessor kann geeignet sein, eine durchschnittliche Migrationspfadlänge der Photonen zu berechnen, die in dem untersuchten Gewebe gestreut werden, und zwar zwischen dem optischen Eingangsanschluss und dem optischen Detektionsanschluss, bevor er den Datensatz bildet.

**[0034]** Der Prozessor kann weiter die Pfadlänge bei der Quantifizierung der Hämoglobinsättigung (Y) des untersuchten Gewebes einsetzen.

**[0035]** Der Prozessor kann geeignet sein, eine Signalamplitude ( $A_\lambda$ ) zu berechnen, die als eine Quadratwurzel einer Summe von Quadraten des in Phase liegenden Ausgangssignals und des Quadraturausgangssignals bestimmt wird, und zwar vor dem Bilden des Datensatzes.

**[0036]** Das optische System kann weiter einen Schmalbanddetektor aufweisen, der angeschlossen ist, um von dem optischen Detektor das Detektorsignal aufzunehmen und ein Gleichstromausgangssignal daraus zu erzeugen. Der Prozessor bestimmt dann weiter einen Modulationsindex ( $M_\lambda$ ) als ein Verhältnis der Werte der Signalamplitude und der Signalamplitude plus dem Gleichstromausgangssignal.

**[0037]** Das optische System kann weiter mindestens einen Oszillator aufweisen, der mit mindestens einer Lichtquelle verbunden ist. Der Oszillator ist aufgebaut, um eine Trägerwellenform von einer ausgewählten Frequenz zu erzeugen. Die Lichtquelle erzeugt Licht von sichtbarer oder infraroter Wellenlänge, welches bei der Frequenzintensität moduliert wird, um ein bekanntes Lichtmuster zu erreichen. Die Steuervorrichtung ist aufgebaut, um die emittierte Lichtintensität oder die Phasenbeziehung der Muster zu steuern, die gleichzeitig von mehreren Eingangsanschlüssen eingeleitet werden, wobei die eingeleiteten Muster daraus resultierende Strahlung bilden, die einen wesentlichen Gradienten der Photonendichte in mindestens einer Richtung besitzt. Diese daraus resultierende Strahlung wird gestreut und über die Migrationspfade absorbiert. Der Detektor ist aufgebaut und geeignet, um über die Zeit die daraus resultierende Strahlung zu detektieren, die in dem Gewebe zum Detektionsanschluss gewandert ist. Der Prozessor ist weiter geeignet, Signale der detektierten resultierenden Strahlung in Beziehung zu der eingeleiteten Strahlung zu verarbeiten, um die Datensätze zu erzeugen, die den Einfluss des untersuchten Gewebes auf den wesentlichen Gradienten der Photonendichte der resultierenden Strahlung anzeigen.

**[0038]** Das optische System kann weiter einen Phasendetektor aufweisen, der aufgebaut ist, um die Phase der detektierten Strahlung zu detektieren und die Phase zum Prozessor zu liefern.

**[0039]** Das optische System kann weiter einen Amplituden-Detektor aufweisen, der aufgebaut ist, um die Amplitude der detektierten Strahlung zu detektieren und die Amplitude zum Prozessor zu liefern.

**[0040]** Die Phasenbeziehung der Lichtmuster, die von zwei Eingangsanschlüssen eingeleitet wird, kann 180° sein.

**[0041]** Das optische System kann aufgebaut sein, wie im US-Patent 5119815 oder 5386827 beschrieben. Dieses System weist eine Lichtquelle auf, die aufgebaut ist, um Impulse einer Strahlung mit der Wellenlänge zu erzeugen, wobei die Impulse eine bekannte Impulswellenform einer Dauer in der Größenordnung von einer Nanosekunde oder weniger haben. Ein optischer Detektor ist aufgebaut, um über die Zeit Photonen von modifizierten Impulsen zu detektieren, die in dem Gewebe von den Eingangsanschlüssen migriert sind. Dieses System weist auch eine Analysevorrichtung auf, die mit dem Detektor verbunden ist und geeignet ist, eine Veränderung der Impulswellenform der detektierten Impulse relativ zu den eingeleiteten Impulsen bei der eingesetzten Wellenlänge zu bestimmen. Der Prozessor erzeugt dann den Datensatz basierend auf der bestimmten Impulswellenformveränderung. Der Prozessor kann auch aufgebaut und geeignet sein, die effektive Pfadlänge von Photonen mit der Wellenlänge zu berechnen, die zwischen den Eingangs- und Detektionsanschlüssen wandern, und zwar in Verbindung mit der Erzeugung des Datensatzes. Der Prozessor kann auch aufgebaut und geeignet sein, den Streuungskoeffizienten bei der Wellenlänge in Verbindung mit der Erzeugung des Bilddatensatzes zu berechnen. Der Prozessor kann auch aufgebaut und geeignet sein, den Absorptionskoeffizienten bei der Wellenlänge in Verbindung mit der Erzeugung des Datensatzes zu berechnen.

**[0042]** Das optische System kann die Lichtquelle verwenden, die relativ lange Lichtimpulse erzeugt, und den Prozessor, der den Datensatz durch Subtrahieren der Amplitude der zwei Impulse formt, die aus zwei Eingangsanschlüssen ausgesandt wurden, die symmetrisch relativ zu einem Detektionsanschluss gelegen sind.

**[0043]** Das optische System kann aufgebaut sein, um Photonen mit zwei Wellenlängen einzuleiten und zu detektieren, die ausgewählt sind, um für einen Gewebebestandteil empfindlich zu sein. Der Gewebebestandteil kann ein endogenes Pigment oder ein exogenes Pigment sein. Das endogene Pigment kann Hämoglobin sein. Das exogene Pigment kann ein ausgewähltes Kontrastmittel sein.

**[0044]** Gemäß noch einem weiteren Aspekt weist ein optisches System für eine nicht-invasive In-Vivo-Abbildung einer Gewebeveränderung ein optisches Modul auf, welches eine Anordnung von Eingangsanschlüssen und Detektionsanschlüssen aufweist, die in einem ausgewählten geometrischen Muster angeordnet sind, um eine Vielzahl von angeordneten Paaren einer einzelnen Quelle und eines einzelnen Detektors vorzusehen, die direkt mit dem Subjekt in Eingriff sind. Das optische System weist auch ein Spektrophotometer mit Lichtquellenmitteln auf, die aufgebaut sind, um eine elektronische Strahlung einer sichtbaren oder infraroten Wellenlänge in das untersuchte Gewebe einzuleiten, und zwar aufeinander folgend an den Eingangsanschlüssen, wobei die Wellenlänge für einen Bestandteil des abgebildeten Gewebes empfindlich ist, und Detektormittel, die aufgebaut sind, um an den Detektionsanschlüssen eine Strahlung der ausgewählten Wellenlänge zu detektieren, die in dem Gewebe von den jeweiligen Eingangsanschlüssen gewandert ist. Das Spektrophotometer weist auch einen Prozessor auf, der angeschlossen ist, um Signale der detektierten Strahlung von den Detektormitteln zu empfangen, und der aufgebaut ist, um ein definiertes räumliches Bild des Gewebes zu erzeugen, indem er effektiv aus den Signalen von der Vielzahl von angeordneten Paaren einer einzigen Quelle und eines einzigen Detektors, eine Aufeinanderfolge von Datensätzen erzeugt, die von einem ausgewählten Blickpunkt aus eine Aufeinanderfolge von räumlichen Bildern des Gewebes darstellen, und einen Bilddatensatz, der sich auf Unterschiede von Daten der aufeinander folgenden Datensätze bezieht.

**[0045]** Gemäß einem weiteren Aspekt ist ein optisches System für eine nichtinvasive funktionelle In-Vivo-Neuroabbildung von Gehirngewebe vorgesehen. Das optische System weist einen Stimulator auf, der aufgebaut ist, um eine ausgewählte funktionelle Aktivität des interessanten Nervengewebes zu stimulieren, ein optisches Modul, welches eine Anordnung von Eingangsanschlüssen und Detektionsanschlüssen aufweist, die in einem ausgewählten geometrischen Muster angeordnet sind, um eine Vielzahl von angeordneten Paaren von einer einzelnen Quelle und einem einzelnen Detektor vorzusehen, die direkt mit dem Subjekt in Eingriff sind, weiter ein Spektrophotometer, welches Lichtquellenmittel aufweist, die aufgebaut sind, um eine elektromagnetische Strahlung von sichtbarer oder infraroter Wellenlänge in das untersuchte Nervengewebe aufeinander folgend an den Eingangsanschlüssen einzuleiten, wobei die Wellenlänge empfindlich für einen Gewebebestandteil ist, der mit einem physiologischen Ansprechen der abgebildeten funktionellen Aktivität assoziiert ist, weiter Detektormittel, die aufgebaut sind, um an den Detektionsanschlüssen eine Strahlung der ausgewählten Wellenlänge zu detektieren, die in das stimulierte Nervengewebe von den jeweiligen Eingangsanschlüssen gewandert ist, und einen Prozessor, der Signale der detektierten Strahlung von den Detektormitteln aufnimmt, und aufgebaut und angeordnet ist, um ein definiertes räumliches Bild der funktionellen Aktivität des neuralen bzw. Nervengewebes zu erzeugen, indem er effektiv aus den Signalen von der Vielzahl von angeordneten Paaren einer einzelnen Quelle und eines einzelnen Detektors einen ersten Datensatz erzeugt, der von einer

ausgewählten Ansicht aus ein räumliches Bild des Nervengewebes in Ruhe darstellt, weiter einen zweiten Datensatz, der von der ausgewählten Ansicht aus, ein räumliches Bild des Nervengewebes während der Stimulation darstellt, und einen funktionellen Bilddatensatz, der mit den Unterschieden zwischen den ersten und zweiten Datensätzen über die gesamten Sätze in Beziehung steht.

**[0046]** Gemäß einem weiteren wichtigen Aspekt ist ein Instrument zur funktionellen Abbildung der Gehirnaktivität eines Subjektes vorgesehen, welches eine Abbildungsanordnung aufweist, die aufgebaut und angeordnet ist, um Oxyhämoglobin, Deoxyhämoglobin oder das Blutvolumen abzubilden. Die Abbildungsvorrichtung weist eine Anordnung von Quellen von nahezu infraroten oder sichtbaren Photonen und eine Anordnung von Detektoren auf, die positioniert sind, um Photonen von den Quellen folgend auf eine Wanderung von Photonen von den Quellen durch das Gewebe zu empfangen. Die Abbildungsvorrichtung ermöglicht zahlreiche Auslesungen von migrierten bzw. gewanderten Photonen, die systematisch für unterschiedliche Quelle-Detektor-Positionen relativ zum Gewebe aufgenommen werden, und einen Prozessor, der Datensätze einsetzt, die während einer Ruhe und während einer Stimulation aufgenommen wurden, und zwar mit einem Abbildungsalgorithmus, der auf jeweiligen unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten für eine gegebene Quelle-Detektor-Position basiert, und zwar für Photonen von der Quelle, die durch unterschiedliche Regionen des Volumens des untersuchten bzw. streuenden Gewebes laufen, die an unterschiedlichen Positionen gelegen sind, die seitlich von einer geraden Referenzlinie zwischen der Quelle und dem Detektor verteilt sind.

**[0047]** Bevorzugte Ausführungsbeispiele der Erfindung haben eines oder mehrere der folgenden Merkmale.

**[0048]** Das optische Modul ist aufgebaut, um eine ausgewählte Distanz zwischen den Eingabe- und Detektionsanschlüssen für die jeweiligen Quelle-Detektor-Paare während der Erzeugung der ersten und zweiten Datensätze zu halten, wobei die Distanz gemäß der Gewebetiefe ausgewählt ist, die abgebildet werden soll.

**[0049]** Um das untersuchte Gewebe zu charakterisieren, kann das Abbildungssystem mehrere Bilder des Blutvolumens, der Hämoglobinoxygenierung, der Hämoglobinideoxygenierung oder Bilder in Beziehung setzen, die empfindlich für ein optisches Kontrastmittel sind, und zwar vor und nach der Stimulation. Das Abbildungssystem kann auch die Bilder in Beziehung setzen, die über die Zeit ohne eine Stimulation aufgenommen wurden. Die Korrelation der Bilder identifiziert pathologische Geweberegionen oder dysfunktionelle Geweberegionen des Gehirns.

**[0050]** Das optische Modul oder ein assoziierter Satz von Modulen ist so aufgebaut, dass er Licht detektiert, welches in dem Gewebe in unterschiedlichen Tiefen gewandert ist, um 3D-Datensätze zu erzeugen, aus denen Bilddatensätze erzeugt werden können.

**[0051]** Der Prozessor ist geeignet, um den Bilddatensatz durch Einrichten eines Algorithmus zur optischen Tomographie zu erzeugen.

**[0052]** Der Algorithmus zur optischen Tomographie setzt vorzugsweise Faktoren ein, die sich auf die bestimmte Wahrscheinlichkeitsverteilung von Photonen beziehen, die dem Streuungscharakter des abgebildeten Gewebes zuzuordnen sind.

**[0053]** Das optische System ist aufgebaut, um den Bilddatensatz aus einem Teil des Kopfes zu bilden. In speziellen Ausführungsbeispielen ist das optische System aufgebaut, um den funktionellen Bilddatensatz von unterhalb der Oberflächenregion des Cortex zu formen. Der Stimulator ist aufgebaut, um den visuellen Cortex, den cognitiven Cortex, den sensomotorischen Cortex oder das Rückenmarksgewebe zu stimulieren. In verschiedenen Ausführungsbeispielen ist der Stimulator aufgebaut, um elektrische Signale zu ausgewähltem Gewebe zu liefern, ein elektrisches Feld an das ausgewählte Gewebe anzulegen oder magnetische Signale zu dem ausgewählten Gewebe zu liefern.

**[0054]** In verschiedenen Ausführungsbeispielen ist der Bildsatz mit mindestens einer Größe der Gruppe in Beziehung, die aus Blutvolumen, Hämoglobinoxygenierung oder -deoxygenierung, Photonенabsorptionskoeffizient, Photonенstreuungskoeffizient, Brechungsindex, Veränderung des Magnetfeldes, Veränderung des elektrischen Feldes, Erzeugung oder Veränderung eines speziellen Gewebebestandteils und Erzeugung oder Änderung der Konzentration eines Gewebebestandteils besteht. Der Gewebebestandteil kann ein endogenes Pigment sein, beispielsweise Hämoglobin, oder ein exogenes Pigment, beispielsweise ein ausgewähltes optisches Kontrastmittel.

**[0055]** Die Quellenmittel, die Detektormittel, die Distanz von Quelle zu Detektor und die Erregungs- und De-

tektionsrate sind ausgewählt, um zu ermöglichen, dass ein Bilddatensatz in einer kurzen Zeit erhalten wird, beispielsweise innerhalb von Minuten, vorzugsweise innerhalb einer Minute oder weniger.

**[0056]** Jede Quelle ist seitlich gegenüber ihrem Detektor oder ihren Detektoren verschoben (oder jeder Detektor ist seitlich gegenüber seiner Quelle oder seinen Quellen verschoben), und zwar auf der Oberfläche eines Objektes mit einer Beabstandung von Seite zu Seite zwischen ungefähr 1 cm und 10 cm (vorzugsweise 1,5 cm und 7 cm), um einen bananenförmigen Wahrscheinlichkeitsgradienten der Wanderung von Photonen im Gewebe einzurichten, der sich von der Quelle zum Detektor erstreckt.

**[0057]** Die Erfindung weist auch Verfahren zur Erzeugung eines Bildes aus einem Volumen von lichtstreuendem Gewebe eines lebenden Subjektes bzw. einer lebenden Person auf, welche ein Abbildungsinstrument gemäß einem der vorangegangenen Aspekte aufweisen, ein solches vorsehen und an dem Subjekt einsetzen. Bei gewissen bevorzugten Ausführungsbeispielen der Verfahren wird ein optisches Kontrastmittel oder ein Medikament in den Blutstrom des Subjektes eingeleitet und das Instrument wird eingesetzt, um einen Bilddatensatz für das Gewebe zu erzeugen, während das Kontrastmittel oder das Medikament in dem Blut vorhanden ist, welches in dem Gewebe des Subjektes zirkuliert oder in dem lokalen Gewebe vorhanden ist.

**[0058]** Andere Vorteile und Merkmale der Erfindung werden aus der folgenden Beschreibung des bevorzugten Ausführungsbeispiels und aus den Ansprüchen offensichtlich werden.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

**[0059]** [Fig. 1](#) und [Fig. 1A](#) zeigen ein optisches Modul, welches auf der Stirn eines Subjektes bzw. Patienten gelegen ist.

**[0060]** [Fig. 2](#) und [Fig. 2A](#) zeigen ein weiteres Ausführungsbeispiel des optischen Moduls, welches auf der Stirn des Subjektes gelegen ist.

**[0061]** [Fig. 3](#) und [Fig. 3A](#) zeigen diagrammartig jeweilige Einzel-Wellenlängen- und Dual-Wellenlängen-Phasenauslösungsabbildungssysteme, die das optische Modul der [Fig. 1A](#) oder der [Fig. 2A](#) einsetzen.

**[0062]** [Fig. 3B](#) ist ein Zeitsteuer- bzw. Timingdiagramm, welches von dem Abbildungssystem der [Fig. 3](#) und [Fig. 3A](#) verwendet wird.

**[0063]** [Fig. 4](#) und [Fig. 4A](#) zeigen diagrammartig ein anderes Ausführungsbeispiel des Phasenauslösungsabbildungssystems, welches das optische Modul der [Fig. 1A](#) oder der [Fig. 2A](#) einsetzt.

**[0064]** [Fig. 5](#) zeigt diagrammartig ein weiteres Ausführungsbeispiel des Phasenauslösungsabbildungssystems, welches das optische Modul der [Fig. 1A](#) oder der [Fig. 2A](#) einsetzt.

**[0065]** [Fig. 6](#) zeigt schematisch ein Amplitudenauslösungsabbildungssystem, welches ein anderes Ausführungsbeispiel des in [Fig. 6A](#) gezeigten optischen Moduls verwendet.

**[0066]** [Fig. 7](#), [Fig. 7A](#) und [Fig. 7B](#) zeigen unterschiedliche Ausführungsbeispiele eines Kühlmoduls, welches mit einer Breitbandlichtquelle verwendet wird, wie beispielsweise mit einer Wolfram-Birne.

**[0067]** [Fig. 8](#) zeigt diagrammartig ein anderes Ausführungsbeispiel des Amplitudenauslösungsabbildungssystems, welches das optische Modul der [Fig. 2A](#) einsetzt.

**[0068]** [Fig. 8A](#) zeigt eine Schaltungskonfiguration für ein Element des Amplitudenauslösungsabbildungssystems der [Fig. 8](#).

**[0069]** [Fig. 8B](#) ist ein Zeitsteuerdiagramm, welches von dem Abbildungssystem der [Fig. 8](#) verwendet wird.

**[0070]** [Fig. 8C](#) zeigt diagrammartig einen Kanal des Amplitudenauslösungsabbildungssystems der [Fig. 8](#).

**[0071]** [Fig. 8D](#) zeigt diagrammartig ein anderes Ausführungsbeispiel des Amplitudenauslösungsabbildungssystems der [Fig. 8](#).

**[0072]** [Fig. 9](#) ist ein Beispiel einer "vierdimensionalen" Kurvendarstellung, die verwendet werden könnte, um

die optische Untersuchung von verdächtigen Massen zusammenzufassen.

**[0073]** [Fig. 10](#) und [Fig. 10A](#) zeigen ein experimentelles optisches Bild, welches von dem Abbildungssystem der [Fig. 3](#) erhalten wird, und zwar mit einer kontralateralen, parietalen Fingerberührungen als Stimulation.

**[0074]** [Fig. 11](#) zeigt eine Übereinanderlage von optischen Signalen und NMR-Signalen in einer sensomotorischen Stimulation.

**[0075]** [Fig. 12A](#) bis [Fig. 13D](#) zeigen optische Präfrontalcortexbilder, die durch das optische Abbildungssystem der [Fig. 3](#) während einer cognitiven Aktivität der Subjekte bzw. Patienten detektiert werden.

**[0076]** [Fig. 14A](#) und [Fig. 14B](#) sind Histogramme der Positionen auf der Stirn für zwei Subjekte.

**[0077]** [Fig. 15A](#) und [Fig. 15B](#) zeigen optische Bilder während der funktionellen Aktivierung von Früh- und Neugeborenen.

#### Beschreibung der bevorzugten Ausführungsbeispiele

**[0078]** Mit Bezug auf die [Fig. 1](#), [Fig. 1A](#), [Fig. 2](#) und [Fig. 2A](#) werden das Gehirngewebe eines Patienten **8** unter Verwendung des Abbildungssystems untersucht, welches mit einem optischen Modul **12** oder **14** verbunden ist. Die optischen Module **12** und **14** weisen eine Vielzahl von Lichtquellen auf (beispielsweise Laserdioden, LEDs, Blitzbirnen), die Licht im sichtbaren bis infraroten Bereich liefern, und Lichtdetektoren (beispielsweise Photomultiplayer-Röhren, Si-Dioden-Detektoren, PIN-Avalanche-Detektoren oder andere Diodendetektoren), die auch Interferenzfilter aufweisen können. Die Lichtquellen und die Lichtdetektoren sind angeordnet, um ausgewählte geometrische Muster zu bilden, die eine Vielzahl von Quelle-Detektor-Pfaden der Photonenmigration in dem Gehirngewebe vorsehen. Ein optisches Untersuchungssystem liefert In-vivo-Optik-Daten des untersuchten Gewebes, und die Daten können verarbeitet werden, um ein Bild zu erzeugen. Das Bild kann eine Lage und eine Größe einer abnormen Struktur in dem Gewebe zeigen, wie beispielsweise einen Tumor oder eine Blutung. Weiterhin können die optischen Daten ein qualitatives und quantitatives Maß (beispielsweise Metabolismus, metabolische Biochemie, Pathophysiologie) einer abnormen Gewebestruktur liefern. (Alternativ weist ein optisches Modul eine Vielzahl von optischen Fasern auf, die mit einer oder mit mehreren Lichtquellen verbunden sind, und eine Vielzahl von optischen Detektionsfasern, die mit einem oder mit mehreren Lichtdetektoren verbunden sind, wie in den PCT-Anmeldungen PCT/US 96/00235 und PCT/US 96/11630 beschrieben (eingereicht am 2. Januar 1996 und am 12. Juli 1996)).

**[0079]** In einem Ausführungsbeispiel weist das optische Modul **12** neun Laserdioden  $S_1, S_2, \dots, S_9$  und vier Photomultiplayer-Röhren (PMTs, PMT = photomultiplier tubes)  $D_1, D_2, D_3$  und  $D_4$  auf. Die Laserdioden und die PMTs sind in einem biegbaren gummiartigen Material eingebettet, welches in Kontakt mit der Kopfhaut positioniert ist. Es kann eine Saran®-Wicklung oder ein ähnliches Material sein, welches zwischen den Laserdioden und der Haut und zwischen den PMTs und der Haut gelegen ist. In ähnlicher Weise weist das optische Modul **14** vier Laserdioden  $S_1, S_2, S_3$  und  $S_4$  und 27 Siliziumdiodendetektoren  $D_1, D_2, \dots, D_{27}$  auf, die in einem biegbaren gummiartigen Material eingebettet sind. Die in den [Fig. 3](#) bis [Fig. 7](#) gezeigten optischen Systeme können mit dem optischen Modul **12** oder **14** zur Abbildung des Gehirngewebes mit einer Schnittstelle verbunden sein. Die optischen Module **12** und **14** haben Paare von optischen Eingangsanschlüssen, die symmetrisch angeordnet sind (oder in gleichem Abstand angeordnet sind) und zwar relativ zu einem optischen Detektionsanschluss, oder sie haben Paare von optischen Detektionsanschlüssen, die symmetrisch relativ zu einem optischen Eingangsanschluss gelegen sind. Im Allgemeinen müssen die Anschlüsse jedoch nicht symmetrisch positioniert sein. Die optischen Systeme können die Quellen- oder Detektorverstärkung variieren, um irgendeine Positionsasymmetrie zu berücksichtigen, oder sie können eine ausgewählte Asymmetrie einführen, und zwar durch Einstellung der Quellen- oder Detektorverstärkung.

**[0080]** Weiterhin können die in den [Fig. 3](#) bis [Fig. 7](#) gezeigten optischen Systeme durch eine Schnittstelle mit zwei identischen optischen Modulen (**12** oder **14**) verbunden sein, die auf symmetrischem Gehirngewebe gelegen sind, wie beispielsweise auf der rechten Gehirnhälfte und der linken Gehirnhälfte für eine Lateralisierung, d. h. für eine Vergleichsuntersuchung der symmetrischen Teile der rechten und linken Gehirnhälften. Die Vergleichsuntersuchung kann an den individuellen Hirnlappen ausgeführt werden, wie beispielsweise am rechten Temporallappen und am linken Temporallappen, am rechten Okzipitallappen und am linken Okzipitallappen, oder am rechten Parietallappen und dem linken Parietallappen des Gehirns. Alternativ kann die Vergleichsuntersuchung an symmetrischem Gewebe des gleichen Lappens ausgeführt werden, wie beispielsweise beim Frontallappen. Zur Kalibrierung kann das optische Modul auch auf einem oder auf mehreren Kopfmodellen mit

den gleichen Streuungskoeffizienten und dem gleichen Absorptionskoeffizienten angeordnet sein, wie das normale Gehirngewebe einschließlich des Schädels.

**[0081]** Mit Bezug auf die [Fig. 1A](#) und [Fig. 3](#) ist ein Phasenanordnungsabbildungssystem bzw. Phased-Array-Abbildungssystem **15** mit dem optischen Modul **12** mit neun Laserdioden  $S_1, S_2, \dots, S_9$  und mit vier PMTs  $D_1, D_2, D_3, D_4$  (beispielsweise Hamamatsu R928, Hamamatsu R1645U, TO8) verbunden, die von einer (nicht gezeigten) Hochspannungsversorgung versorgt werden. Vier Laserdioden umgeben jedes PMT, wobei eine äquidistante Anordnung gebildet wird (beispielsweise können unterschiedliche optische Module Distanzen von 3,5 cm, 7 cm und 10,5 cm verwenden). Ein Schalter **18** verbindet die Laserdioden  $S_1, S_2, \dots, S_9$  mit einem Phasensplitter **20**, der zu den Dioden ein Hochfrequenzmodulationssignal sowohl mit einer Phase von  $0^\circ$  als auch mit einer Phase von  $180^\circ$  liefert. Das Abbildungssystem **15** weist auch einen 50 MHz-Einzel-Seiten-Single-Side-Bandtransmitter **22** auf, der durch eine PLL (PLL = phase lock loop bzw. Phasenregelkreis) **24** mit einem 50 MHz-Einzelseitenbandempfänger **26** verbunden ist. Der Einzelseitenbandsender (SSB-Sender, SSB = single side band) **22** ist mit einem 1 kHz-Oszillator **28** verbunden, der ein Referenzsignal **30** zu einem Phasendetektor **32** liefert. Der SSB-Empfänger **26** ist mit einem Schalter **27** verbunden, der eine der vier PMTs (Empfindlichkeit 0,5  $\mu$ V) abhängig von den Steuersignalen von einer Steuervorrichtung **19** anschließt. Das SSB-Sender-Empfänger-Paar kann in den Frequenzbereich von 10–1000 MHz arbeiten (vorzugsweise 50–450 MHz). Der SSB-Empfänger detektiert Signalpegel in der Größenordnung von Mikrovolt in einer Bandbreite von 2 kHz. Das Phasenrauschen dieser Vorrichtung ist geringer als 0,1°. Jedoch begrenzt diese schmale Bandbreite den Spread bzw. die Verteilung der Schaltung von verschiedenen Lichtquellen auf ungefähr 1,0 ms, und somit kann die Sequenzzeit bzw. Abfolgezeit für ein gesamtes Bild von 16 Quellendetektorkombinationen ungefähr 1 s sein. Das System verwendet eine Durchschnittszeit von 1 s.

**[0082]** Die Steuervorrichtung **19**, die mit einem (nicht gezeigten) PC verbunden ist, ordnet die Laserdioden  $S_1, S_2, \dots, S_9$  in einer Sequenz so an, dass die 2 Dioden  $0^\circ$ -Phasen- und  $180^\circ$ -Phasen-Signale vom Splitter **20** alle 0,1 s aufnehmen. Zur gleichen Zeit verbindet die Steuervorrichtung **19** eine symmetrisch gelegene PMT mit dem SSB-Empfänger **26**. Wie in einem Zeitsteuerdiagramm **40** gezeigt ([Fig. 3B](#)) löst das Phased-Array-Abbildungssystem **15** zwei Quellen aus, so dass sie moduliertes Licht mit einer Phase von  $0^\circ$  und einer Phase von  $180^\circ$  für ungefähr 100 ms aussenden, und gleichzeitig löst diese eine symmetrisch gelegene PMT aus. Wenn beispielsweise die Laserdioden 1 ( $S_1$ ) und 2 ( $S_2$ ) Licht mit der Phase von  $0^\circ$  bzw.  $180^\circ$  aussenden, detektiert der Detektor 1 ( $D_1$ ) Licht, welches in dem untersuchten Gewebe migriert bzw. gewandert ist. Der SSB-Empfänger **26**, der mit dem SSB-Sender **22** in Phase verriegelt ist (phase locked) empfängt ein Signal vom Detektor 1 und liefert ein Ausgangssignal **34** an den Phasendetektor **32**. Der Phasendetektor **32** misst die Phase **36** des detektierten Lichtes, und der SSB-Empfänger **26** liefert die Amplitude **38** des detektierten Lichtes. Diese Phasendetektionsschaltung wurde im US-Patent 4972331 beschrieben.

**[0083]** Im nächsten Zyklus leitet die Steuervorrichtung **19** den Schalter **18**, um die Laserdioden 2 ( $S_2$ ) und 3 ( $S_3$ ) zu verbinden, die moduliertes Licht mit einer Phase von  $0^\circ$  bzw. einer Phase von  $180^\circ$  aussenden, und der Detektor 2 ( $D_2$ ) detektiert Licht, welches in das untersuchte Gewebe gewandert ist. Die Steuervorrichtung **19** leitet auch den Schalter **27** an, um den Detektor 2 mit dem SSB-Empfänger **26** zu verbinden, der Detektionssignale entsprechend den Photonen aufnimmt, die von den Laserdioden 2 und 3 zum Detektor 2 gewandert sind. Wiederum misst der Phasendetektor **32** die Phase **36** des detektierten Lichtes, und der SSB-Empfänger **26** liefert die Amplitude **38** des detektierten Lichtes. Die Dauer von jedem Paar von Lichtblitzen ist 100 ms. Der komplette Satz von Daten für alle Quellendetektorkombinationen wird alle 30 Sekunden aufgenommen. Ein (nicht gezeigter) Computer speichert die Phasenwerte und die Amplitudenwerte, die für die unterschiedlichen Kombinationen gemessen wurden, die im Zeitsteuerdiagramm **40** gezeigt sind, und setzt diese Werte ein, um Bilder des untersuchten Gewebes zu erzeugen, wie unten beschrieben. Der Computer verwendet die ADA 2210-Platine für die Datenaufnahme.

**[0084]** Vor oder nach der oben beschriebenen Messung kann das Phased-Array-Abbildungssystem **15** an einem Modell des Schädels und Gehirngewebes kalibriert werden. Bei dem Kalibrierungsverfahren wird das optische Modul auf dem Modell angeordnet, und das Abbildungssystem sammelt die Phasendaten und die Amplitudendaten unter Verwendung der Sequenzen, die im Timing- bzw. Zeitsteuerdiagramm **40** gezeigt sind. Das Abbildungssystem kann unterschiedliche Modelle mit dem gleichen Streuungskoeffizienten und dem gleichen Absorptionskoeffizienten wie das normale Gehirngewebe haben, wie ein Hirn, das an einem Trauma leidet, welches sich als Hirnödem, zerebrale Kontusion oder intrakranielle Blutung zeigt. Das Modellgewebe kann Streuungs- und Absorptionskoeffizienten von infiziertem Hirngewebe, Hirngewebe mit zerebraler Vaskulitis, mit Parkinson-Krankheit, Alzheimer-Krankheit oder Multipler Sklerose haben. Weiter können die Modelle unterschiedliche Größen und Formen haben. Aufgrund der Natur der sichtbaren oder infraroten optischen Strahlung kann das beschriebene Optikabbildungssystem für die Brustgewebeuntersuchung einer Frau jeden Alters ver-

wendet werden. Weiterhin können die Modelle unterschiedliche Größen haben.

**[0085]** Das Phased-Array-Abbildungssystem **15** erzeugt ein "Modellbild" für jede eingesetzte Wellenlänge. Das Modellbild kann später von den Gehirnbildern subtrahiert werden, um das System zu kalibrieren, und auch um die Grenzbedingungen des Lichtes zu berücksichtigen, welches in dem Gewebe wandert. Alternativ wird das Phased-Array-Abbildungssystem **15** kalibriert, bevor Messdaten aufgenommen werden, und die Verstärkung der Lichtquellen oder der Detektoren wird eingestellt, um ausgewählte Werte zu erhalten.

**[0086]** Mit Bezug auf die [Fig. 1A](#) und [Fig. 3A](#) ist ein Phased-Array-Abbildungssystem **45** mit zwei Wellenlängen mit dem optischen Modul **12** mit 780 nm-Laserdioden  $S_1, S_2, \dots, S_9$ , mit neun 830 nm-Laserdioden  $S_{1a}, S_{2a}, \dots, S_{9a}$  und den vier PMTs  $D_1, D_2, D_3$  und  $D_4$  verbunden, die von einer (nicht gezeigten) Hochspannungsversorgung versorgt werden. Paare von Laserdioden  $S_1$  und  $S_{1a}$ ,  $S_2$  und  $S_{2a}$ , ...,  $S_9$  und  $S_{9a}$  sind nebeneinander gelegen und sind angeordnet bzw. geeignet, moduliertes Licht in nahezu die gleichen Gewebestellen einzuleiten. Ein Schalter **48** verbindet die Laserdioden  $S_1, S_2, \dots, S_9$  mit einem Phasensplitter **50**, der zu den Laserdioden ein Hochfrequenzmodulationssignal mit sowohl einer Phase von  $0^\circ$  als auch einer Phase von  $180^\circ$  liefert. In ähnlicher Weise verbindet ein Schalter **48a** die Laserdioden  $S_{1a}, S_{2a}, S_{9a}$  mit einem Phasensplitter **50a**, der zu den Laserdioden ein Hochfrequenzmodulationssignal sowohl mit einer Phase von  $0^\circ$  als auch mit einer Phase von  $180^\circ$  liefert. Ein 52 MHz-SSB-Sender **52** ist mit einer PLL (phased lock loop) **45** mit einem 52 MHz-SSB-Empfänger **56** verbunden, und ein 50 MHz-SSB-Sender **52a** ist durch eine PLL **54** mit einem 50 MHz-SSB-Empfänger **56a** verbunden. Beide SSB-Sender **52** und **52a** sind mit einem 1 kHz-Oszillator **58** verbunden, der ein Referenzsignal **60** zu den Phasendetektoren **62** und **62a** liefert. Die SSB-Empfänger **56** und **56a** sind mit einer der vier PMTs durch einen Schalter **57** verbunden, und zwar abhängig von Steuersignalen von der Steuervorrichtung **49**. Die Steuervorrichtung **49**, die mit einem PC verbunden ist, steuert sequenzartig die Laserdioden, so dass zwei Paare der Laserdioden  $0^\circ$ -Phasen- und  $180^\circ$ -Phasen-Signale von den Splittern **50** und **50a** empfangen, und so dass zur gleichen Zeit die Steuervorrichtung **49** einen symmetrisch angeordneten Detektor mit den SSB-Empfängern **56** und **56a** verbindet.

**[0087]** Wie im Timing- bzw. Zeitsteuerdiagramm **40** ([Fig. 3B](#)) gezeigt, löst das Phased-Array-Abbildungssystem **45** für jede Wellenlänge zwei Quellen aus, die moduliertes Licht von einer Phase mit  $0^\circ$  und einer Phase mit  $180^\circ$  für ungefähr 100 ms aussenden, und gleichzeitig schließt die Steuervorrichtung **49** die symmetrisch angeordnete PMT an. Beispielsweise verbindet der Schalter **48** den SSB-Sender **52** mit der 780 nm-Laserdiode 4 ( $S_4$ ) um 52 MHz moduliertes Licht mit einer Phase von  $180^\circ$  auszusenden, und schließt die 780 nm-Laserdiode 5 ( $S_5$ ) an, um 52 MHz moduliertes Licht einer Phase mit  $0^\circ$  auszusenden. Gleichzeitig verbindet der Schalter **48a** den SSB-Sender **52a** mit einer 830 nm-Laserdiode 4a ( $S_{4a}$ ), um 50 MHz moduliertes Licht einer Phase von  $180^\circ$  auszusenden, und verbindet eine 830 nm-Laserdiode 5a ( $S_{5a}$ ), um 52 MHz moduliertes Licht einer Phase von  $0^\circ$  auszusenden. Gleichzeitig verbindet der Schalter **57** den Detektor 1 ( $D_1$ ) mit den SSB-Empfängern **56** und **56a**, um das Detektionssignal entsprechend den Photonen von beiden Wellenlängen aufzunehmen, die in dem untersuchten Gewebe gewandert sind. Der Phasendetektor **62** liefert die Phase (**66**) des detektierten 780 nm-Lichtes, und der Phasendetektor **62** liefert die Phase (**66a**) des detektierten 830 nm-Lichtes für die ausgewählte Geometrie. In ähnlicher Weise misst der SSB-Empfänger **56** die Amplitude (**68**) des detektierten 780 nm-Lichtes, und der SSB-Empfänger **56a** misst die Amplitude (**68a**) des detektierten 830 nm-Lichtes. Dieser Betriebsvorgang wird für alle Kombinationen von Quellen und Detektoren wiederholt, die im Zeitsteuerdiagramm **40** gezeigt sind. Ein (nicht gezeigter) Computer speichert die Phasenwerte und die Amplitudenwerte (bei jeder Wellenlänge), die für die unterschiedlichen Kombinationen gemessen sind, die im Zeitsteuerdiagramm **40** gezeigt sind. Der Computer verwendet dann die gemessenen Werte, um Abbildungen unter Verwendung von Algorithmen zu erzeugen, die in dem eingeschlossenen Quellencode vorgesehen sind.

**[0088]** Anfänglich nimmt das System schnell Bilder auf, um das interessante Gebiet zu finden, so dass das optische Modul herum bewegen kann, um eine optimale Geometrie zu finden. Sobald diese gefunden wurde, werden die 780 nm-Daten und die 830 nm-Daten (d. h. sowohl die Phasen- als auch die Amplitudendaten) aufgenommen und auf einer Speicherplatte gespeichert.

**[0089]** Verschiedene Phased-Array-Systeme wurden in der PCT-Anmeldung PCT/US 93/05868 beschrieben (die als WO 93/2514 am 23. Dezember 1993 veröffentlicht wurde). Diese PCT-Veröffentlichung beschreibt auch die grundlegenden Prinzipien der Phasen- und Amplitudenauslösung. Das Phased-Array-Abbildungssystem verwendet einen Detektor zum Detektieren von Licht, welches von äquidistanten Quellen ausgesandt wurde, die symmetrisch mit Bezug zum Detektor gelegen sind (oder von einer Quelle und mehreren äquidistanten Detektoren, die symmetrisch gelegen sind). Wenn zwei Quellen  $S_1$  und  $S_2$  moduliertes Licht mit einer gleichen Amplitude und einer Phase von  $0^\circ$  und einer Phase von  $180^\circ$  aussenden, detektiert der Detektor  $D_1$ , der in der Mitte gelegen ist, eine 0 im Amplitudensignal und detektiert einen Übergang zwischen der Phase von

$0^\circ$  und der Phase von  $180^\circ$ , d. h. bei einer Phase von  $90^\circ$  für im Wesentlichen homogenes Gewebe. Das heißt, der Detektor ist auf der 0-Ebene gelegen. In heterogenem Gewebe wird die 0-Ebene von der geometrischen Mittellinie verschoben. Trotzdem richtet die Null ein außerordentlich empfindliches Maß für Störungen durch einen Absorber oder einen Streuer (streuendes oder absorbierendes Gewebe) ein. Weiterhin ist das System beim 0-Zustand relativ unempfindlich für Amplitudenfluktuationen, die bei beiden Lichtquellen üblich sind, und es ist unempfindlich gegen Inhomogenitäten, die ein großes Gewebe beeinflussen. Das System hat eine hohe Empfindlichkeit auf Streuung, vorausgesetzt, dass der Streuungskontrast der gleiche ist, wie der Absorptionskontrast. Das System kann leicht Verschiebungen von 50 bis  $60^\circ$  der Phase unter veränderten Blutvolumen- oder Blutoxygenierungsbedingungen beobachten, wo das Phasenrauschen geringer als  $0,1^\circ$  ( $s/n > 400$ ) für eine Bandbreite von 1 Hz ist. Das Amplitudensignal ist etwas weniger nützlich bei der Abbildung, da die Positionsanzeige etwas zweideutig ist, d. h., eine Steigerung des Signals wird ungeachtet der Verschiebung eines absorbierenden Objektes mit Bezug zur 0-Ebene beobachtet, obwohl dies durch weitere Codierung der Quellen gelöst wird.

**[0090]** Wie in der PCT-Anmeldung PCT/US 93/05868 beschrieben, erregen die Lichtquellen eine Photonendiffusionswelle, die aufgrund von Auslöschungseffekten eine relativ lange Wellenlänge hat (ungefähr 10 cm), und zwar bestimmt durch die Streuungseigenschaften ( $\mu_s' = 10 \text{ cm}^{-1}$ ) und durch die Absorptionseigenschaften ( $\mu_a = 0,04 \text{ cm}^{-1}$ ) des Gewebes. Die Photonendiffusionswellenlänge von ungefähr 10 cm bietet eine Abbildung im "Nahfeld". Das Abbildungssystem kann Lichtquellen von einer oder mehreren optischen Wellenlängen in dem sichtbaren bis infraroten Bereich verwenden, und zwar abhängig von der abzubildenden Charakteristik (d. h. vom Blutvolumen, von der Blutoxygenierung bzw. Sauerstoffversorgung, von einer Verteilung eines Kontrastmittels im Gewebe, von einem absorbierenden Bestandteil des Gewebes, von einem fluoreszierenden Bestandteil des Gewebes oder von anderem). Das Phasensignal bei der 0-Durchgangsdetektion ist im Wesentlichen ein "überladenes" Rechteckwellensignal. Es ist moderat unempfindlich auf Veränderungen der Signalamplitude, die bei der Abbildung von nahen zu entfernten Quellen-Detektor-Paaren auftreten kann, und ist moderat unempfindlich auf Umgebungslicht.

**[0091]** Mit Bezug auf [Fig. 4](#) wird in einem anderen Ausführungsbeispiel ein Phased-Array-Abbildungssystem **100** anstelle der Abbildungssysteme **15** oder **45** verwendet. Das Abbildungssystem **100**, welches mit dem optischen Modul **12** (in [Fig. 1A](#) gezeigt) mit neun Laserdioden  $S_1, S_2, \dots, S_9$  und mit vier PMTs  $D_1, D_2, D_3$  und  $D_4$  verbunden ist, setzt eine homodyne Phasendetektion ein. Ein Schalter **102** verbindet die Laserdioden  $S_1, S_2, \dots, S_9$  mit einem Phasensplitter **104**, der zu den Dioden ein Hochfrequenzmodulationssignal sowohl mit einer Phase von  $0^\circ$  als auch mit einer Phase von  $180^\circ$  liefert. Das Abbildungssystem **100** weist auch einen 200 MHz-Oszillator **106** auf, der das Hochfrequenzsignal zu einem Treiber **108** liefert, der mit dem Phasensplitter **104** verbunden ist. (Alternativ kann ein Oszillator im Bereich von 10–1000 MHz verwendet werden, vorzugsweise im Bereich von 50–500 MHz). Ein Phasenverschieber **114** nimmt das Treibersignal (**112**) vom Treiber **108** auf und liefert das Signal mit einer ausgewählten Phase (beispielsweise mit einer  $0^\circ$ -Phasenveränderung) zu einem 90°-Phasensplitter **116**. Der Phasensplitter **116** liefert ein  $0^\circ$ -Phasensignal (**118**) und ein 90°-Phasensignal (**120**) zu Doppelausgleichsmischern (DBM = double balance mixer) **122** bzw. **124**.

**[0092]** Eine Steuervorrichtung **140**, die mit einem PC verbunden ist, steuert sequenziell die Laserdioden  $S_1, S_2, \dots, S_9$  unter Verwendung des Schalters **102**, so dass zwei Dioden modulierte Signale bei  $0^\circ$ -Phasen- und  $180^\circ$ -Phasensignalen vom Splitter **104** aufnehmen. Zur gleichen Zeit verbindet eine Steuervorrichtung **140** eine symmetrisch gelegene PMT unter Verwendung eines Schalters **130** mit einem Verstärker **134**. Der Verstärker **134** liefert ein Detektionssignal (**136**) zu den Doppelbalancemixern **122** und **124** und zu einem Gleichstromdetektor **138**. Der Doppelbalancemixer **122** nimmt das Detektionssignal (**136**) und das  $0^\circ$ -Phasenreferenzsignal (**118**) auf und liefert ein in Phase liegendes Signal I (**144**). Der Doppelbalancemixer **124** nimmt das Detektionssignal (**136**) und das 90°-Phasenreferenzsignal (**120**) auf und liefert ein Quadratursignal R (**142**). Der Gleichstromdetektor **138** liefert das Gleichstromsignal (**146**). Das In-Phase-Signal I und das Quadratursignal R legen die Phase ( $\theta = \tan^{-1} I/R$ ) der detektierten optischen Strahlung und die Amplitude ( $A = (R^2 + I^2)^{1/2}$ ) der detektierten optischen Strahlung fest. Diese Phasendetektionsschaltung wurde im US-Patent 5 53614 beschrieben.

**[0093]** In ähnlicher Weise wie bei den Abbildungssystemen **15** und **45** leitet das Abbildungssystem **100** die Steuervorrichtung **140** an, die Laserdioden und die PMT-Detektoren unter Verwendung des Zeitsteuerdiagramms **40** sequenziell zu steuern. Der Computer speichert den Phasenwert und den Amplitudenwert, die für jede der Kombinationen gemessen werden, und erzeugt Bilder, die unten beschrieben werden.

**[0094]** [Fig. 4A](#) zeigt diagrammatisch einen Teil eines Phased-Array-Abbildungssystems **100** mit Phasenauslösung. Der abgebildete Teil des Abbildungssystems **100** weist zwei Laserdioden  $LD_1$  und  $LD_2$  und einen Licht-

detektor D<sub>1</sub> auf, die in einem optischen Modul **12** oder **14** vorgesehen sind. Der Oszillator **106** liefert eine Trägerwellenform mit einer Frequenz in einem Bereich von 30 bis 140 MHz. Die Trägerwellenformfrequenz wird abhängig von dem Betrieb des Systems ausgewählt. Wenn die Lichtquellen unter Verwendung des Schalters **102** zeitlich gemultiplext werden, dann wird die Trägerwellenform mit einer niedrigeren Frequenz moduliert, beispielsweise mit 30 MHz, um die Schaltzeit aufzubringen.

**[0095]** Wenn kein Zeitmultiplexing ausgeführt wird, arbeitet der Oszillator **106** im 100 MHz-Bereich. Der Splitter **104** teilt die Oszillatorenwellenform in 0°- und 180°-Signale, die dann durch digital gesteuerte Dämpfer **107A** und **107B** um 0% bis 10% in der Amplitude gedämpft werden. Die Phase der gedämpften Signale wird ungefähr durch digital gesteuerte Phasenverschieber **109A** und **109B** in dem Bereich von 10°–30° und vorzugsweise um 20° in der Phase verschoben. Die Lasertreiber **108A** und **108B** treiben die Laserdiode LD<sub>1</sub> bzw. LD<sub>2</sub>, die Licht mit der gleichen Wellenlänge aussenden, beispielsweise 780 oder 800 nm. Nachdem das eingeleitete Licht in dem untersuchten Gewebe wandert verstärkt ein PMT-Detektor D<sub>1</sub> die detektierten Signale, die anfanglich die Phasen von 0° und 180° haben. Wie oben beschrieben, ist für homogenes Gewebe und symmetrische Stellen von LD<sub>1</sub>, LD<sub>2</sub> und D<sub>1</sub> die Ausgangsgröße des PMT 90°, d. h. auf der Hälfte zwischen 0° und 180°, und die Amplitude ist nahe an Null. Der Personal Computer (PC) stellt die Dämpfung ein, die vom Dämpfer **107B** vorgesehen wird, und die Phasenverschiebung, die vom Phasenverschieber **109B** vorgesehen wird, so dass der Detektor D<sub>1</sub> die Phase nominell um 25° und die Amplitude nominell um  $\leq 10$  Millivolt für homogenes Gewebe detektiert. Dieses Signal wird mit dem Verstärker **134** und mit der IQ-Schaltung **139** verbunden. Die Cosinus- und Sinus-Signale werden in den PC gespeist, der die Amplitude (die Quadratwurzel der Summe der Quadrate von I und Q) und dem Phasenwinkel (dem Winkel, dessen Tangente I/Q ist) aufnimmt, um Ausgangsgrößen der Phase um 25° und der Amplitudensignale um 10 Millivolt auszugeben. Der Personal Computer bzw. PC stellt auch das Referenzsignal zur IQ-Schaltung ein, so dass dies die Phase  $\Phi_3$  zwischen 10° und 30° und vorzugsweise ungefähr bei 25° hat, d. h. der Phasenverschieber **114** liefert an die IQ-Schaltung **139** die Referenzphase mit einem Wert, der durch die Kombination der Phasenverschieber **109A** und **109B** ausgewählt wird.

**[0096]** In einem gegenwärtig bevorzugten Ausführungsbeispiel ist der Splitter **104** ein Zwei-Wege-180°-Leistungssplittermodell mit der Nummer ZSCJ-2 1, verfügbar von Mini-Circuits (P.O. Box 350186, Brooklyn, New York 11235-0003). Die Phasenverschieber **109A**, **109B** und **114** und die Dämpfer **107A** und **107B** sind auch von Mini-Circuits erhältlich, wobei die Dämpfer hochisolierte Verstärker MAN-1AD sein können. Der IQ-Demodulator **139** ist ein Demodulator MIQY-140D, der auch von Mini-Circuits erhältlich ist.

**[0097]** Das System erhält die Anfangswerte vom Dämpfer **107B** (A<sub>2</sub>) und dem Phasenverschieber **109B** ( $\Phi_2$ ) auf einem Modell oder einer symmetrischen Geweberegion (beispielsweise dem kontralateralen Hirnlappen, der tumorfrei ist). Die gesamte Sonde wird auf einem Gewebemodell durch Speicherung der Kalibrierungswerte von A<sub>2</sub> und  $\Phi_2$  für die verschiedenen Quelle-Detektor-Kombinationen kalibriert (d. h. auf dem Grundlinienbild). Die Sonde wird dann beispielsweise zum Äußeren des Kopfes bewegt, und die Phasen und Amplituden werden für die verschiedenen Quellen-Detektor-Kombinationen detektiert. Wenn der auf der anderen Seite liegende tumorfreie Hirnlappen als ein Modell verwendet wird, wird die Sonde auf den gegenüberliegenden Lappen übertragen (wobei berücksichtigt wird, dass die Sonde auf dem symmetrischen Gewebe unter Berücksichtigung der Gehirnphysiologie angeordnet wird), und dann werden die Bilder aus allen Quelle-Detektor-Kombinationen ausgelesen, um die Gewebebilder zu erhalten. Es gibt keine Begrenzung für das Multiplexing, so lange wie die Bandbreite von F<sub>1</sub> und F<sub>2</sub> als der begrenzende Zustand in der Systemnormierung erkannt wird. Es sei bemerkt, dass die Normierung genau und ohne "Dithering" sein muss, und daher ein gewisses Ausmaß an Filterung in F<sub>1</sub> und F<sub>2</sub> vorhanden sein muss, d. h. weniger als eine Bandbreite von 10 Hz. Wenn  $\Phi_2$  über einen großen Bereich eingestellt wird, wird es ein Amplitudensphasenübersprechen geben. Somit kann das System die Phase und dann die Amplitude einstellen und diese Einstellungen iterativ wiederholen, und zwar wegen des Amplitudensphasenübersprechens. Die Steuerung von A<sub>1</sub> und  $\Phi_1$  sieht einen noch größeren Steuerbereich vor, wobei offensichtlich umgekehrte Signale auf sie angewandt werden, d. h., wenn die A<sub>1</sub>,  $\Phi_1$ -Signale vergrößert sind, würden die A<sub>2</sub>,  $\Phi_2$ -Signale verringert werden. Sowohl A<sub>2</sub> als auch  $\Phi_2$  können von PIN-Dioden gesteuert werden, um einen extrem breit liegenden Frequenzbereich zu erreichen. Da jedoch die Signalverarbeitung die Bandbreite des Rückkoppelungssystems steuert, ist entweder die PIN-Diode oder die Relaissteuerung der Phase und der Amplitude für die automatische Kompensation durchführbar. Wenn zusätzlich Dual-Wellenlängen- oder Dreifach-Wellenlängen-Quellen verwendet werden, muss jede davon getrennt kalibriert werden, weil keine zwei Lichtquellen an der gleichen Position relativ zum abgebildeten Gewebe sein können (außer natürlich, wenn sie mit optischen Fasern kombiniert werden).

**[0098]** Mit Bezug auf [Fig. 5](#) wird in einem anderen Ausführungsbeispiel ein Phased-Array-Abbildungssystem **150** mit zwei Wellenlängen anstelle der Abbildungssysteme **15**, **45** oder **100** verwendet. Das Abbildungssys-

tem **150**, welches mit dem optischen Modul **12** verbunden ist (in [Fig. 1A](#) gezeigt) mit neun 760 nm-Laserdioden  $S_1, S_2, \dots, S_9$ , mit neun 840 nm-Laserdioden  $S_{1a}, S_{2a}, \dots, S_{9a}$  und mit vier PMTs  $D_1, D_2, D_3$  und  $D_4$  basiert auf einer heterodyn Phasendetektion. Ein Schalter **152** verbindet die Laserdioden mit einem Phasensplitter **154**, der zu den Dioden ein Hochfrequenzmodulationssignal sowohl mit einer Phase von  $0^\circ$  als auch mit einer Phase von  $180^\circ$  liefert. Das Abbildungssystem **150** setzt einen Mischer **165** ein, der mit einem 200 MHz-Oszillator **160** und einem 200,025 MHz-Oszillator **162** verbunden ist (alternativ können Oszillatoren verwendet werden, die in dem Bereich von 10–1000 MHz, vorzugsweise in dem Bereich von 50–500 MHz arbeiten). Der Mischer **165** liefert ein 25 kHz-Referenzsignal (**168**) zu einer einstellbaren Verstärkungssteuervorrichtung **177**. Der Oszillator **162**, der mit dem Leistungsverstärker **163** verbunden ist, liefert ein 200,025 MHz-Referenzsignal (**170**) an die zweite Dynode von jedem PMT-Detektor für die heterodyne Detektion. Jeder PMT-Detektor liefert ein 25 kHz-Detektionssignal (**172**) an einen Schalter **178**, der wiederum das Signal an einen 25 kHz-Filter **180** liefert. Ein Phasendetektor **184** ist mit einer einstellbaren Verstärkungssteuervorrichtung **182** verbunden, die ein gefiltertes und verstärktes Detektionssignal (**186**) liefert, und mit einer einstellbaren Verstärkungssteuervorrichtung **177**, die das Referenzsignal (**188**) liefert. Der Phasendetektor **184**, der mit einem Schalter **190** verbunden ist, liefert den detektierten Phasenwert für jede Wellenlänge. Diese Phasendetektionsschaltung wurde im US-Patent 5 187 672 beschrieben, der hier durch Bezugnahme aufgenommen wird. Eine andere Bauart einer Phasendetektionsschaltung wurde im US-Patent 5 564 417 beschrieben.

**[0099]** Ähnlich wie oben beschrieben steuert die Steuervorrichtung **175**, die mit einem PC verbunden ist, sequentiell die Laserdioden  $S_1, S_2, \dots, S_9$  oder die Laserdioden  $S_{1a}, S_{2a}, \dots, S_{9a}$  unter Verwendung des Schalters **152**, so dass zwei Dioden, die die gleiche Wellenlänge aussenden, Signale mit einer Phase von  $0^\circ$  und einer Phase von  $180^\circ$  aus dem Splitter **154** aussenden. Gleichzeitig verbindet die Steuervorrichtung **175** eine symmetrisch gelegene PMT unter Verwendung eines Schalters **178** mit dem Filter **180** und der einstellbaren Verstärkungssteuervorrichtung **182**. Der Phasendetektor **184** liefert die gemessene Phase. Das Abbildungssystem setzt das Zeitsteuerdiagramm **40** ([Fig. 3B](#)) ein; da jedoch das Licht mit zwei Wellenlängen nicht frequenzcodiert ist, werden die Laserdioden  $S_1, S_2, \dots, S_9$  oder die Laserdioden  $S_{1a}, S_{2a}, \dots, S_{9a}$  in jeder Sequenz ausgelöst. Der Computer speichert die Phasenwerte, die für die unterschiedlichen Kombinationen gemessen werden, und erzeugt Bilder, wie unten beschrieben.

**[0100]** Mit Bezug auf [Fig. 6](#) verwendet in einem anderen Ausführungsbeispiel ein Amplitudenauslöschungsabbildungssystem **200** ein optisches Modul **212**, wie in [Fig. 6B](#) gezeigt. Das optische Modul **212** weist zwölf Lichtquellen  $S_1, S_2, \dots, S_{12}$  und vier Lichtdetektoren  $D_1, D_2, D_3$  und  $D_4$  auf, die auf einem Plastik- oder Gummischaummaterial befestigt sind. Die Lichtquellen und die Lichtdetektoren sind in einem geometrischen Muster angelegt, welches 16 Quellen-Detektor-Kombinationen (C1, C2, ..., C16) mit einer ausgewählten Quellen-Detektor-Entfernung vorsieht. Die Entfernung bzw. Trennung kann 2,5 cm sein, um eine durchschnittliche Lichteindringung von 1,25 cm zu erzeugen. (Verschiedene Module mit unterschiedlichen Quellen-Detektor-Abständen können verwendet werden, um verschiedene zweidimensionale Bilder von unterschiedlichen Gewebetiefen zu erhalten. Alternativ kann ein einziges Modul Quellen-Detektor-Kombinationen aufweisen, die unterschiedliche Entfernungen bieten). Die Lichtquellen sind Wolframglühbirnen mit 1 W, die ein nicht moduliertes Breitbandlicht aussenden. Die Lichtdetektoren sind Siliziumdioden, die jeweils mit einem Interferenzfilter ausgerüstet sind, der ein 10 nm breites Band überträgt, welches bei 760 nm und bei 850 nm zentriert ist. Die Wellenlängen von 760 nm und 850 nm werden ausgewählt, um Oxyhämoglobin und Deoxyhämoglobin in dem untersuchten Gewebe zu detektieren.

**[0101]** Das optische Modul **212** ist mit einer Analogschaltung **202** verbunden, die eine Quellschaltung **204** aufweist, um die Quellen  $S_1, S_2, \dots, S_{12}$  zu steuern. Das optische Modul **212** ist mit einer Detektionsschaltung **206** verbunden, welche die Diodendetektoren  $D_1, D_2, D_3$  und  $D_4$  steuert. Im Allgemeinen kann das Abbildungssystem **200** jede Quelle für eine ausgewählte Zeitperiode im Bereich von  $10^{-6}$  s bis 0,1 s anschalten (AN) und ein oder mehrere symmetrisch angeordnete Detektoren werden simultan oder sequentiell angeschaltet, um optische Daten aufzunehmen. Insbesondere wird eine der Quellen  $S_1, S_2, \dots, S_{12}$  für 500 ms angeschaltet, und das emittierte Licht wird in das Gewebe von dem entsprechenden Eingangsanschluss eingeleitet. Die eingeleiteten Photonen wandern über bananenförmige Pfade in dem untersuchten Gewebe zu einem Detektionsanschluss. Der entsprechende Detektor wird 200 ms nach der Quelle ausgelöst und nimmt Licht für 200 ms auf. Eine Detektionsschaltung **206** nimmt ein Detektorsignal vom Diodendetektor auf. Die Detektionsschaltung **206** ermöglicht die Korrektur von Dunkelstrom/Rauschen, die ein Hintergrundlicht aufweist, eine Gleichstromversetzung der Operationsverstärker, einen Photodiodendunkelstrom, Temperatureffekte an den Ausgängen von einzelnen Komponenten und Variationen aufgrund sich verändernder Umgebung.

**[0102]** Das Abbildungssystem **200** führt eine Datenaufnahme in vier Schritten aus, die durch seinen internen Oszillator synchronisiert werden. Der erste Schritt wird ausgeführt, wobei die Lichtquellen aus (AUS) sind. Die

Detektorausgangsgröße wird in einen Integrator **216** geleitet, und ein Integrationskondensator **218** wird auf die Dunkelpegelspannung geladen. Im zweiten Schritt wird die Lichtquelle eingeschaltet, und nach 200 ms wird die Vorverstärkerausgangsgröße, die der Intensität des detektierten Lichtes entspricht, zum Integrator **216** in einer Weise geleitet, um den Kondensator **218** mit Strom einer der Polarität des Ladungsstroms im ersten Schritt entgegengesetzten Polarität zu laden. Dies wird unter Verwendung einer geeigneten AN/AUS Kombination der Schalter A und B erreicht. Die Spannung des Kondensators **218** wird auf einen Wert aufgeladen, der, nach 200 ms, die gesamte detektierte Intensität abzüglich des Dunkelpegelauschsignals darstellt. Im dritten Schritt werden beide Schalter A und B ausgeschaltet, um sowohl den positiven Einheitsverstärkungsoperationsverstärker als auch den negativen Einheitsverstärkungsoperationsverstärker (**220** und **222**) zu trennen. Dann wird die Ausgangsgröße des Integrators **218** über einen Schalter C zu einem Analog/Digital-Wandler geleitet, und das digitale Signal wird im Speicher eines Computers gespeichert. Im vierten Schritt sind die Schalter A, B und C offen, und der Schalter D ist geschlossen, um den Kondensator **218** durch einen 47K-Widerstand zu entladen. An diesem Punkt wird die Schaltung des Integrators **216** auf Null zurückgesetzt und ist bereit für den ersten Schritt im Detektionszyklus.

**[0103]** Alternativ kann die Analogschaltung **202** durch einen Computer mit einem Analog/Digital-Wandler und durch geeignete Software ersetzt werden, die den gesamten Betrieb des optischen Moduls **212** steuert. Ein Algorithmus steuert die Quellen und Detektoren des optischen Moduls **212** in ähnlicher Weise, wie oben beschrieben. Das detektierte Dunkelpegelauschsignal wird digital von der detektierten Intensität des eingeleiteten Lichtes abgezogen.

**[0104]** Die gesammelten Datensätze werden unter Verwendung eines Abbildungsalgorithmus verarbeitet. Der Abbildungsalgorithmus berechnet das Blutvolumen des untersuchten Gewebes für jede Quellen-Detektor-Kombination für jeden Datensatz. Der Abbildungsalgorithmus kann auch die Oxigenierung des untersuchten Gewebes für jede Quellen-Detektor-Kombination berechnen.

**[0105]** Das Blutvolumen oder die Oxigenierungsbilder können von den "Modellbildern" abgezogen werden. Das Blutvolumenbild kann von dem Oxigenierungsbild abgezogen werden, um Kongruenzdaten zu erzeugen, um eine Gewebeanomalie zu lokalisieren und zu charakterisieren. D. h., der Abbildungsalgorithmus erzeugt ein Bild unter Verwendung der Differenzialbilddatensätze. Vor der Erzeugung des Bildes wird ein Interpolationsalgorithmus eingesetzt, um den Differenzialbilddatensatz zu erweitern, der 16 (4×4) Datenpunkte enthält, und zwar auf einen Abbildungsdatensatz, der 32×32 Bildpunkte enthält.

**[0106]** Alternativ verwendet der Computer einen Rückprojektionsalgorithmus, der in der Computertomographie (CT) bekannt ist, der bezüglich Lichtdiffusion und Brechung und bezüglich der bananenartigen Geometrie modifiziert ist, die von dem optischen Abbildungssystem eingesetzt wird. In dem optischen Rückprojektionsalgorithmus setzt das auf Wahrscheinlichkeit beruhende Konzept der "Photonenmigrationsdichte" die lineare Beziehung der ballistisch übertragenen Röntgenstrahlen für den Strahl ein, der die Pixel darstellt. Die Photonemigrationsdichte bezeichnet eine Wahrscheinlichkeit, dass ein Photon, welches in den Eingangsanschluss eingeleitet wird, ein spezielles Pixel einnehmen wird und den Detektionsanschluss erreichen wird. Für unterschiedliche Arten von Gewebe liefert das Phasenmodulationsspektrophotometer die Werte der Streuungs- und Absorptionskoeffizienten, die in den Wahrscheinlichkeitsberechnungen eingesetzt werden. Bei dem Bildrekonstruktionsprogramm wird die Wahrscheinlichkeit in einen Gewichtungsfaktor übertragen, wenn sie verwendet wird, um die Rückprojektion zu verarbeiten. Ein Rückprojektionsalgorithmus, der in der Röntgen-Computertomographie bekannt ist, kann verwendet werden. Die Rückprojektion mittelt die Informationswerte aus, die jeder Strahl führt, und zwar mit einer Gewichtung in jedem Pixel. Ein Gewichtungsalgorithmus zur Erzeugung eines Photonendichtebildes kann in dem oben erwähnten Rückprojektionsrekonstruktionsalgorithmus verwendet werden.

**[0107]** Ein Verfahren zur Korrektur von Trübungen und Brechungen, welches in dem Rückprojektionsalgorithmus verwendet wurde, wurde von S.B.Colak, H. Schomberg, G.W.'t Hooft, M.B. van der Mark am 12. März 1996 in "Optical Back-Projection Tomography in Heterogeneous Diffusive Media" beschrieben. Die in dieser Veröffentlichung erwähnten Bezugsschriften bieten weitere Information über die optische Rückprojektionstomographie.

**[0108]** Ein anderes Ausführungsbeispiel des Amplitudenauslösungsabbildungssystems **200** verwendet das optische Modul **14**, das in [Fig. 2A](#) gezeigt ist. Bei dieser Anordnung liefern vier mittig gelegene Lichtquellen S1, S2, S3 und S4 und 21 Detektoren D1, D2, ..., D21 eine Vielzahl von symmetrischen Photonemigrationspfaden für jede Quelle. Beispielsweise wird die Quelle S1 für eine Periode im Bereich von  $10^{-6}$  s bis 0,1 s eingeschaltet. Die Quelle emittiert nicht moduliertes Licht in das untersuchte Gewebe. Symmetrisch gelegene

Detektoren D1 und D11 werden simultan angeschaltet, um eingeleitete Photonen aufzunehmen, die über im Wesentlichen symmetrische Pfade wandern. Für normales Gehirngewebe detektieren die Detektoren D1 und D11 Licht von gleicher Intensität, und somit ist das Differentialsignal Null, d. h., die detektierten Amplituden werden ausgelöscht. Das Abbildungssystem **200** sammelt die Differenzdaten für eine Vielzahl von symmetrischen Photonenmigrationspfaden und erzeugt ein Bild des untersuchten Gewebes. Das Abbildungssystem **200** kann optische Daten für verschiedene Wellenlängen aufnehmen und Blutvolumenbilder und Blutoxygenierungsbilder für das untersuchte Gewebe erzeugen. Das Amplitudenauslösungsabbildungssystem **200** kann auch ein zweites identisches optisches Modul **14** verwenden, welches angeordnet ist, um eine symmetrische Gehirnregion zu untersuchen, beispielsweise den gegenüberliegenden Gehirnlappen. Das Blutvolumenbild oder das Oxygenierungsbild, die für die zwei symmetrischen Gehirnregionen aufgenommen wurden, können subtrahiert werden, um ein Differentialbild zu erzeugen, welches weiter eine Gewebeanomalie betonen wird, die in einer Gehirnregion gelegen ist.

**[0109]** Alternativ verwendet das Amplitudenauslösungsabbildungssystem ein Licht, welches bei Frequenzen im Bereich von 0,1 bis 100 kHz moduliert wird. Das System setzt den oben beschriebenen Algorithmus ein, jedoch senden die Lichtquellen frequenzmoduliertes Licht aus, und die Detektoren, die jeweils mit einem Lock-in-Verstärker verbunden sind, detektieren Licht, welches mit der gleichen Frequenz moduliert ist. Diese Lock-in-Detektion kann weiter das Verhältnis von Signal zu Rauschen vergrößern, und zwar durch das Eliminieren von äußerem Rauschen. Die detektierten Lichtintensitäten werden in der gleichen Weise verarbeitet, wie oben beschrieben, um das untersuchte Gewebe abzubilden.

**[0110]** Die [Fig. 7](#), [Fig. 7A](#) und [Fig. 7B](#) zeigen unterschiedliche Ausführungsbeispiele eines Kühlmoduls, welches mit einer Breitbandlichtquelle oder mit Lichtführungen verwendet wird, wo sie nahe an der Haut positioniert werden. Bei dieser Anordnung wird Wärme aufgenommen, die oft eine unangenehme Temperatur verursacht. [Fig. 7](#) bildet ein Kühlmodul **230** ab, welches die Lichtquellen **232A** und **232B** umgibt. Das Kühlmodul **230** weist einen Ventilator **234** und einen Satz von Luftdurchlässen **236** auf. In einer ähnlichen Konstruktion werden zwei Ventilatoren auf jeder Seite von einer oder mehreren Lichtquellen bzw. Birnen angeordnet, um einen "offenen Rahmen" zu bilden, so dass die Ventilatoren nicht nur auf die Lichtquellen, sondern auch auf die Haut selbst blasen. Das Kühlmodul ermöglicht eine Leistungssteigerung der Lichtquellen, jedoch keine Steigerung der Wärme auf der Haut selbst, welche unter komfortablen Bedingungen bleibt.

**[0111]** [Fig. 7A](#) bildet ein Kühlmodul **240** zur Kühlung von Lichtführungen ab. Die Lichtführungen **242** liefern Licht und Wärme auf die Haut. Ein Kühlring **244** weist einen Lufteinlass **246** und einen Satz von Luftdurchlässen **248** (oder Strahlen) auf, um einen Luftfluss auf die Bestrahlungsstelle vorzusehen. [Fig. 7B](#) bildet ein Kühlmodul **250** ab, welches aufgebaut ist, um eine Lichtbarriere **252** durch Luft zu kühlen. Die Lichtbarriere **252** hat ähnliche optische Eigenschaften wie die Lichtbarriere, die in der PCT-Anmeldung PCT/US92/04153 beschrieben wird (veröffentlicht am 26. November 1992 als WO 92/20273). Dieses Ausführungsbeispiel verwendet die Vorteile der Lichtbarriere und ermöglicht die Anwendung von höheren Lichtintensitäten. Das Kühlmodul **250** weist Lufteinlässe **252A** und **252B** auf, die Luft zu einem Satz von Leitungen und Öffnungen liefern, die Luft zu der Haut nahe der Lichtquelle **254** liefern. Druckluft kann auch verwendet werden.

**[0112]** Die Intensitätsregelungen zur Lieferung von kontinuierlichem anderenfalls nicht kohärentem Licht auf die Haut hängen oft von dem Temperaturanstieg auf der Haut selbst ab. Zur Untersuchung von großen Gewebevolumen oder tiefen Geweben (d. h., wo es eine große Trennung bzw. Entfernung zwischen dem optischen Eingangsanschluss und dem optischen Detektionsanschluss gibt) werden relativ große Lichtintensitäten benötigt. Unter Bedingungen von verlängerter Beleuchtung, auch mit niedrigem Niveau, kann die Haut unkomfortabel warm werden und es können sich Blasen bilden. Jedoch sind die erythématischen Effekte viel kleiner bei der NIR, wo die gelieferte Wärme ein Faktor ist, als diese bei UVA und UVB sind, wo ein krebszeugender Schaden auftreten kann (jedoch nicht für NIR bekannt ist). Der Effekt der Kühlluft ist nicht nur die Konvektion von warmer Luft weg von der Haut sondern verbessert auch die Verdampfung der Perspiration aus der Haut. Sobald die Hauttemperatur ansteigt und die Perspiration anfängt, wird somit eine stark verbesserte Kühlung durch die zwangsweise geführte Luft erreicht, die die Verdampfung vergrößert.

**[0113]** Mit Bezug auf [Fig. 8](#) wird ein Amplitudenauslösungsabbildungssystem **260** anstelle der Abbildungssysteme **15**, **45**, **100**, **150** oder **202** verwendet. Das Amplitudenauslösungsabbildungssystem **260** mit zwei Wellenlängen ist mit dem optischen Modul **14** verbunden, welches in [Fig. 2A](#) gezeigt ist, und weist vier 750 nm-Laserdiode S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> und S<sub>4</sub>, vier 830 nm-Laserdiode S<sub>1a</sub>, S<sub>2a</sub>, S<sub>3a</sub> und S<sub>4a</sub> und einundzwanzig Siliziumdiodendetektoren D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, ..., D<sub>21</sub> auf. Jeder Detektor ist mit einem Vorverstärker und einer einstellbaren Verstärkungssteuervorrichtung verbunden, die anfänglich zur Kalibrierung verwendet werden können. Die Detektorausgangsgrößen werden von einem Schalter **262** durch eine Steuervorrichtung **264** geschaltet, so dass

Analog/Digital-Wandler **266** und **266a** Daten für 750 nm bzw. 830 nm von zwei symmetrisch gelegenen Detektoren aufnehmen. Ein Computer **270** speichert die detektierten Werte, die für die unterschiedlichen Kombinationen gemessen wurden, unter Verwendung von Algorithmen, die in dem eingeschlossenen Quellencode eingesetzt werden. Der Computer erzeugt auch unten beschriebene Bilder. Eine andere Art einer Amplitudendetektionsschaltung wurde in den [Fig. 11](#) bis 13 und in der entsprechenden Beschreibung des US-Patentes 5 673 701 beschrieben.

**[0114]** Ebenfalls mit Bezug auf die [Fig. 8A](#) und [Fig. 8B](#) steuert die Steuervorrichtung sequentiell einen Oszillator **261** so, dass jede Quelle einen Lichtimpuls von 50 µs aussendet, wie im Timing- bzw. Zeitsteuerdiagramm **272** gezeigt. Das System läuft sequentiell durch die verschiedenen Quelle/Detektor-Kombinationen in ungefähr einer Millisekunde und mittelt die Abbildungsdaten über 8 s, um ein sehr hohes Signal/Rausch-Verhältnis zu erhalten. Die Schaltungskonfiguration für ein Element des Abbildungssystems **260**, d. h. die 754 nm-Quellen  $S_1$ ,  $S_2$  und die 830 nm-Quellen  $S_{1a}$ ,  $S_{2a}$  und zwei symmetrisch positionierte Detektoren  $D_3$  und  $D_{11}$  ist in [Fig. 8A](#) gezeigt. Die Lichtintensitäten, die für die symmetrischen Stellen detektiert werden, werden in digitaler oder analoger Weise subtrahiert. Der Computer speichert alle Daten, die für die zwei Wellenlängen detektiert wurden, zur Erzeugung von Gewebebildern.

**[0115]** [Fig. 8C](#) zeigt diagrammartig einen einzigen Kanal **260A** des Zeitmultiplexabbildungssystems **260**. Der Detektor  $D_1$  detektiert Licht, welches von der Lichtquelle  $S_1$  ausgesandt wurde, die Lichtimpulse von einer Dauer von ungefähr 50 µs emittieren. Das Detektorsignal wird verstärkt und zu einer Aufnahme-Halte-Schaltung und einem Filter geliefert. Der Detektor  $D_1$  ist ein Siliziumdiodendetektor, der den Detektionsbereich von ungefähr  $4 \times 4$  mm hat und einen Vorverstärker aufweist. Das gefilterte Signal **272** wird zu einer AGC **274** geliefert, die die Amplitude des Signals basierend auf einem Steuersignal von einem PC einstellt. Der PC hat Normalisierungsamplituden für die einzelnen Quellen-Detektor-Kombinationen.

**[0116]** Das Amplitudenauslösungsabbildungssystem **260** wird auf ein Gewebemodell durch Detektion von Signalen für die einzelnen Quellen-Detektor-Kombinationen und durch geeignete Normalisierung des detektierten Signals unter Verwendung der AGC-Steuerung normalisiert. Die einzelnen Normalisierungs-/Kalibrierungs-Amplituden bilden ein Grundlinienbild, welches im Computer gespeichert wird. Wie oben beschrieben, kann das Grundlinienbild auch auf einer symmetrischen Geweberegion aufgenommen werden, wie beispielsweise das gegenüberliegende Gehirngewebe für eine Gehirngewebeuntersuchung oder das gegenüberliegende Gewebe im Allgemeinen für irgendeine Gewebeuntersuchung. Der Normalisierungsprozess kann mehrere Male wiederholt werden, um Drift bzw. Abweichungen in den einzelnen Elementen zu berücksichtigen. Während des Messverfahrens kann der PC die Verstärkung von jeder AGC **314** basierend auf den Kalibrierungswerten einstellen, die nur die elektronische Abweichung berücksichtigen. Dann wird das fehlerhafte Bild bzw. Krankheitsbild von dem Grundlinienbild des untersuchten Gewebes abgezogen. Während die Messdaten auf dem untersuchten Gewebe gesammelt werden, wird alternativ das gemessene Bild von dem Grundlinienbild subtrahiert, um das Gewebebild zu erzeugen, welches irgendwelche Gewebeinhomogenitäten aufweist, wie beispielsweise einen Tumor oder eine Blutung. Die Aufnahme-Halte-Schaltung (Sample-hold-Schaltung) kann eine analoge Schaltung sein, oder die Aufnahme-Halte-Funktion, einschließlich der Filterung, kann digital ausgeführt werden.

**[0117]** [Fig. 8D](#) zeigt diagrammartig ein Amplitudenauslösungsabbildungssystem, welches ein Frequenzmultiplexverfahren einsetzt. Das Amplitudenauslösungssystem **300** weist einundzwanzig Oszillatoren **302** auf, die mit Frequenzen in dem Bereich von 1 kHz bis 100 kHz arbeiten. Jeder Oszillator **302** treibt eine Lichtquelle **304** (beispielsweise eine Laserdiode oder LED) an, die ein intensitätsmodelliertes Licht in das untersuchte Gewebe aussendet. Jeder Lichtdetektor **306** (beispielsweise ein Photomultiplier, ein Avalanche-Photodioden-PIN-Detektor oder ein Siliziumdetektor) detektiert das intensitätsmodellierte Licht und liefert ein Detektorsignal zu einem Verstärker **308**. Das verstärkte Detektorsignal wird zu einem Verarbeitungskanal **310** geliefert, der einen Bandpassfilter **312**, eine AGC **314**, einen Lock-in-Verstärker **316** und einen Filter **318** aufweist. Der Filter **312** filtert das Detektorsignal, und die AGC **314** stellt die Amplitude entsprechend dem Eingangssignal von einem PC ein. Der Lock-in-Verstärker **316** nimmt das verstärkte Signal **315** und ein Referenzsignal **320** vom Oszillator **302** auf. Der Lock-in-Verstärker **312** liefert ein Amplitudensignal **317** an den Filter **318**. Der Verarbeitungskanal **310** kann ein analoger Kanal oder ein digitaler Kanal sein.

**[0118]** In dem Amplitudenauslösungssystem **310** senden alle Lichtquellen Licht zur gleichen Zeit in eine ausgewählte Geweberegion aus. Jede Lichtquelle wird für eine andere Frequenz im Bereich von 1 kHz bis 100 kHz moduliert. Um die modulierten Lichtsignale aufzulösen und sie den einzelnen Lichtquellen zuzuordnen, arbeiten die Oszillatoren mit Frequenzen von 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz, 8 kHz, 16 kHz,... Die Filter **312** und **318** sind ausgelegt, um nur das Detektionssignal von einer ausgewählten Lichtquelle zu liefern, und der Lock-in-Verstär-

ker **312** liefert die Amplitude des Signals mit der ausgewählten Frequenz. Das Frequenzmultiplexsystem **300** ist in der gleichen Weise kalibriert, wie das Zeitmultiplexsystem **260**, und die Normierungs/Kalibrierungsausprägungen werden auch in dem PC gespeichert. Die Bilder werden verarbeitet, wie oben beschrieben.

**[0119]** Alle oben beschriebenen Abbildungseinrichtungen werden eine höhere räumliche Auflösung des abgebildeten Gewebes durch die Vergrößerung der Anzahl der Quellen und der Detektoren erreichen. Weiterhin können die Quellen und Detektoren verschiedene 1-dimensionale, 1,5-dimensionale oder 2-dimensionale Anordnungen bilden, wie in den oben erwähnten Schriften beschrieben.

**[0120]** Vor der Untersuchung einer ausgewählten Hirnregion wird die Abbildungsvorrichtung zuerst an einem Hirnmodell kalibriert. Während der Untersuchung hält der Patient oder ein Assistent die optische Sonde **12** über einen festgelegten Teil des Kopfes. Die spiegelbildliche Region auf der kontralateralen bzw. gegenüberliegenden Hirnregion kann auch aufgezeichnet werden. Die Bilder können aufgenommen werden, indem Vorteil aus Vor- bzw. A-Priori-Informationen gezogen wird, die durch Röntgentomographie, eine MRI- oder PET-Abtastung erhalten wurden.

**[0121]** Die optischen Bilder wurden unter Verwendung eines Rückprojektionsalgorithmus mit oder ohne Korrektur bezüglich einer nicht ballistischen Photonenfortpflanzung erzeugt (d. h. Gewebeabsorption oder Gewebestreuung), wie im Anhang A5 vorgesehen. Die Bilder können in dem Format der Daten aus der linken Gehirnhälfte abzüglich der Modelldaten, den Daten der rechten Gehirnhälfte abzüglich der Modelldaten für jede Wellenlänge (beispielsweise 750 und 830 nm) angezeigt werden. Alternativ kann die Modellkalibrierung durch Einstellung der Detektorverstärkungen vor den Gehirngewebemessungen ausgeführt werden. Darüber hinaus können die Bilder die Differenz zwischen der rechten Hirnregion und der linken Hirnregion für jede Wellenlänge sein, um irgendeinen Gewebeunterschied zu betonen, wie beispielsweise eine verdächtige Struktur, die unwahrscheinlicher Weise symmetrisch in beiden Gehirnregionen gelegen ist.

**[0122]** Die optischen Bilder können auch verarbeitet werden, um das Blutvolumen und die Blutoxygenierung des untersuchten Gewebes von jeder Gehirnregion abzubilden. Das Blutvolumenbild ist die Summe von 0,3 mal den Daten für 750 nm und 1,0 mal den Daten für 830 nm. Das Blutdeoxigenierungsbild ist die Differenz der Daten bei 750 nm und bei 830 nm. Die obigen Koeffizienten wurden aus Bluttests in Modellsystemen abgeleitet. Die Bilder haben die höchste Aussagekraft und Empfindlichkeit, wenn die Daten der gegenüberliegenden Gehirnregion als eine Grundlinie verwendet werden, und wenn sowohl die Blutvolumendaten als auch die Hämoglobindeoxigenierungsdaten abgebildet werden und in der Position verglichen werden.

**[0123]** Das Blutvolumenbild und das Hämoglobindeoxigenierungsbild bieten ein wichtiges Werkzeug bei der Charakterisierung einer verdächtigen Anomalie im untersuchten Gehirn. Während die Blutvolumen-, Hämoglobinoxygenierungs- und Hämoglobindeoxigenierungsbilder genauso wie die Bilder mit einer einzigen Wellenlänge bei der Lokalisierung einer abnormen Geweberegion nützlich sind (d. h. das Detektieren der abnormen Struktur), werden diese Bilder auch verwendet, um den Metabolismus oder die Pathologie der verdächtigen Gewebeanomalie zu charakterisieren. Insbesondere wird ein Signal für ein gesteigertes Blutvolumen mit Bezug zu dem Fettgewebehintergrund aufgrund der gesteigerten Vaskularität eines Tumors als eine Folge der angiogenetischen Faktoren beobachtet. Diese Faktoren weisen aktive Metabolisierungsregionen und nekrotische/apoptotische bzw. atrophische-Regionen des Tumors auf. Andererseits ist das Hämoglobindeoxigenierungssignal in Beziehung zur metabolischen Intensität. Dies ist die Balance zwischen der Sauerstofflieferung und der Sauerstoffaufnahme, die bei Tumoren gewöhnlicherweise in der Richtung verschoben ist, dass die Sauerstoffaufnahme die Sauerstofflieferung überschreitet. Die gesteigerte Sauerstoffaufnahme tritt insbesondere bei jenen Tumoren auf, die aggressiv wachsen, und die metastatisch sein können.

**[0124]** Durch Auswahl einer geeigneten Wellenlänge oder mehrerer Wellenlängen, die für eine optisch aktive Gewebeigenschaft empfindlich sind, kann das Abbildungssystem nicht-invasiv eine Gewebeanomalie charakterisieren. Die oben erwähnten Wellenlängen sind empfindlich auf Hämoglobin und die Hämoglobinoxygenierung, jedoch können andere Wellenlängen verwendet werden, die empfindlich für die Aufnahme durch irgendeinen Gewebebestandteil sind. Weiterhin kann ein optisches Kontrastmittel (beispielsweise Cardiogreen, Indocyanine-Grün) intravenös eingespritzt werden. Das Abbildungssystem wird dann eine Wellenlänge verwenden, die empfindlich für das zugegebene Kontrastmittel ist. Die Regionen mit gesteigertem Blutvolumen werden auch einen höheren Gehalt des Kontrastmittels haben.

**[0125]** Alternativ können Unterschiede bei der Gewebestreuung abgebildet werden. Aufgrund von Unterschieden beim optischen Brechungsindex streuen unterschiedliche Gewebearten und unterschiedliche Gewebelösungsstoffe das Licht unterschiedlich. Die oben beschriebenen Abbildungssysteme sind auch empfindlich

für Streuungsveränderungen. Das Abbildungssystem kann eine Wellenlänge verwenden, die keine Absorptionsveränderungen für unterschiedliche Arten von Geweben und unterschiedliche Gewebelösungen zeigen, sondern Unterschiede bei der Streuung zeigen.

**[0126]** Die nicht-invasive Charakterisierung des Gehirngewebes kann durch Kombinieren der Daten von den oben beschriebenen Bildern ausgeführt werden. Beispielsweise kann eine zweidimensionale Datenanzeige das Blutvolumen (d. h. die Vaskulogenese) gegenüber der Blutdeoxygenierung (d. h. dem Hypermetabolismus) für eine "verdächtige Struktur" unter Verwendung von Daten aus der kontralateralen bzw. gegenüberliegenden Gehirnregion als Referenz oder unter Verwendung von Modelldaten als Referenz anzeigen.

Quantisierung einer gemeinsamen Übereinanderlage von verschiedenen Bildern

**[0127]** Im Prinzip treten Vaskulogenese (Blutvolumen) und Hypermetabolismus (Gewebehypoxie) in ähnlichen und oft identischen Gewebevolumen auf. Das Vaskularvolumensignal kann durch das Blutvolumensignal verstärkt werden. Es kann die Kongruenz der zwei Bilder bewerten, um weiter die Identität einer verdächtigen Region zu verstärken, beispielsweise durch Quantisierung der Kongruenz, die Pixel für Pixel bewertet wird. Der erste Schritt ist die Normierung der zwei Bilder, um die maximalen Signale auszugleichen. Geeignete Computerprogramme existieren, um den Bereich auszuwählen und den integrierten Wert für das räumliche Kongruenzresiduum und für das Blutvolumensignal zu erhalten. Dann ergibt eine Subtraktion Pixel für Pixel ein Bild, welches ein Residuum liefert, auf dem eine Abschätzung der Kongruenz der zwei Formen, des Blutvolumens und der Deoxygenierung basieren soll. Dies ist für jene Formen ausgeführt worden, die durch eine Untersuchung kongruent zu sein scheinen, und das Integral des Residuums von Pixeln ungleich Null wird mit dem Gesamtsignal verglichen. Ein einfacheres Verfahren ist es, den maximalen Wert der Differenz zu nehmen und ihn durch den maximalen Wert des normierten Wertes für die zwei Bilder zu teilen.

**[0128]** Mit Bezug auf [Fig. 9](#) kann eine "vierdimensionale" Kurvendarstellung verwendet werden, um Bilder von verdächtigen Regionen zusammenzufassen ([Fig. 9](#) ist nur eine hypothetische Zusammenfassung und keine tatsächlichen Gehirngewebedaten). Das Blutvolumen (Volt) ist auf der Abszisse aufgezeichnet, und die Deoxygenierung (Volt) ist auf der Ordinate aufgezeichnet. Die gemessene Größe des Bildes ist als der Kreisdurchmesser abgebildet, und der Prozentsatz der Kongruenz bzw. Übereinstimmung zwischen dem Blutvolumenbild und dem Deoxygenierungsbild ist durch eine Farbskala gezeigt. Eine Farbkodierung des Prozentsatzes der Kongruenzsignale kann als eine Farbskala basierend auf der folgenden Formel angegeben sein.

$$1 - \left( \frac{\max imale \cdot Überlappung \cdot Rest}{\max imales \cdot Blutvolumen \cdot Signal} \right) \times 100$$

**[0129]** Das "vierdimensionale" Diagramm wird, wie folgt, zusammengefasst:

1. Die Größe des Bildes der verdächtigen Masse (als eine Hälfte der längsten Abmessung aufgezeichnet).
2. Kongruenz von Blutvolumen und Blutdeoxygenierung, aufgezeichnet in Farbe.
3. Blutvolumen in der kongruenten Region gemessen in Volt (Skala der Abszisse).
4. Blutdeoxygenierung in der kongruenten Region (Skala der Ordinate).

**[0130]** Ein Gehirnmodell wurde aufgebaut, um die oben beschriebenen Abbildungstechniken zu testen und das Abbildungs- bzw. Bildgebungssystem zu kalibrieren. Das Modell weist eine Zellophankammer von  $4 \times 8 \times 8$  Millimetern auf, die mit einer Quelle von oxygeniertem oder deoxygeniertem Blut verbunden ist. Die Kammer wurde 2.5 cm tief in dem festen Gehirnmodell mit dem Absorptionskoeffizienten  $\mu_a = 0,04 \text{ cm}^{-1}$  und dem Streukoeffizienten  $\mu_s' = 10^{-1} \text{ cm}$  angeordnet. Die Kammer wurde mit Blut von geeigneten Konzentrationen gefüllt und konnte zu verschiedenen Positionen innerhalb des Modells bewegt werden. Eine genaue Bestimmung der relativen Veränderungen der Blutkonzentration wurde mit einem Fehler von  $2 \mu\text{M}$  von 50 bis  $160 \mu\text{M}$  erhalten (wobei der physiologische Bereich abgedeckt wurde). Die Positionsfehler von  $\pm 2 \text{ mm}$  wurden durch einen Vergleich des Bildes bestimmt, der von dem Rückprojektionsalgorithmus mit der tatsächlichen Position erhalten wurde. Das Phased-Array-System hat eine sehr hohe Positionsgenauigkeit und eine Objektdetektion in einer Tiefe von 3 cm gezeigt.

### Funktionelle Abbildung

**[0131]** Gemäß einem weiteren wichtigen Ausführungsbeispiel der Erforschung werden die oben beschriebenen Abbildungssysteme verwendet, um die Funktionsaktivität einer ausgewählten Gehirnregion abzubilden. Die Funktionsabbildung alleine oder in Kombination mit der oben beschriebenen strukturellen Abbildungs- oder Gewebecharakterisierungsabbildung detektiert eine Gehirnanomalie. Ein funktionelles Abbildungssystem

weist eines der oben beschriebenen optischen Abbildungssysteme auf, und eine Stimulationseinheit, die aufgebaut ist, um eine spezielle neurale Funktion des untersuchten Objektes zu stimulieren. Das optische Modul wird angeordnet, um die stimulierte Geweberegion zu untersuchen (beispielsweise auf dem Parietalknochen des Schädels, um die Oberfläche des Parietalcortex zu beobachten). Der Stimulator, der einheitlich mit dem Abbildungssystem arbeitet, sendet mechanische Signale, elektrische Signale, thermische Signale, Schall- oder Lichtsignale aus, die ausgelegt sind, um eine ausgewählte neurale Aktivität in der Geweberegion zu stimulieren, die durch sichtbares oder infrarotes Licht untersucht wird. Die neurale Aktivität wird durch Sensorstimuli eingeleitet, wie beispielsweise durch sichtbare, hörbare oder riechbare Stimuli, Geschmäcker, Berührungsunterscheidung, Schmerz- und Temperaturstimuli oder propriozeptive Stimuli. Die funktionale Abbildung wird auch im US-Patent 5,853,370 beschrieben, das am 29. Dezember 1998 erteilt wurde.

**[0132]** Die funktionelle Abbildung kann zahlreiche Zentren neuraler Aktivität untersuchen und abbilden. Beispielsweise kann das optische Modul an dem Temporalknochen des Schädels angebracht sein, um die Oberfläche des Temporallappens zu untersuchen. Dann stimuliert der Stimulator die Hörfunktion, während das optische Tomographiesystem die neurofunktionale Aktivität des Hörbereiches des Temporallappens abbildet. Das optische System kann auch den Hörsaal nach Wernicke im Temporallappen abbilden, und zwar vor und nach der Stimulation durch den Stimulator.

**[0133]** Eine weitere neurofunktionale Untersuchung weist auf, das optische Modul an dem frontalen Knochen des Schädels anzugeben, um den Frontallappen zu untersuchen. Dann stimuliert der Stimulator die motorische Sprachfunktion, während das optische Tomographiesystem die neurofunktionale Aktivität des motorischen Sprachbereiches nach Broca vor und während der Stimulation abbildet. Obwohl das optische Modul an dem rechten Parietalknochen angebracht sein kann, um die neurofunktionale Aktivität des allgemeinen Empfindungsbereiches vor und während der Stimulation von Schmerz, der Empfindung von warm oder kalt oder einer Schwingungsempfindung auf den linken Extremitäten und umgekehrt zu untersuchen.

**[0134]** Alternativ ist die Stimulationseinheit aufgebaut, um physiologische und pathologische Reflexe in dem Gehirn- oder Rückenmarksgewebe einzuleiten. Die Stimulationseinheit stimuliert Pupillenreflexe, Hornhautreflexe, Oculocephale Reflexe, oculovestibulare Reflexe, Eigenreflexe, den Abdominalreflex bzw. Bauchhautreflex, Cremasterreflexe, Posturalreflexe, Würgereflex, kindliche Reflexe, wie beispielsweise Blinzelreflex, Cocheleopalpebralreflex, Handgreifreflex, Zehenansprechreflex bzw. Babinsky-Reflex, Rooting- bzw. Suchreflex, Galant-Reflex bzw. Rückgratreflex, (asymmetrisch) tonischer Nackenreflex, Perezreflex, Schreckreflex).

**[0135]** Der Stimulator stimuliert eine ausgewählte Region des Nervensystems. Die entsprechenden neurologischen Impulse, die durch Neuronen übertragen werden, werden an unterschiedlichen Punkten ihrer Pfade detektiert und abgebildet, beispielsweise in den Nerven, im Rückenmark, im Thalamus oder im zerebralen Cortex. Wenn beispielsweise der Simulator eine Kalt- oder Warm-Stimulation auf dem kleinen Finger der linken Hand bewirkt, erzeugt diese thermische Stimulation Impulse, die in dem rechten seitlichen Spinothalamustrakt (Tractus spinothalamicus) des Hals- oder Zervikalrückenmarks zum sensorischen Thalamuskern laufen und enden in dem rechten postzentralen Gyrus bzw. der Windung des Parietallappens.

**[0136]** In einer klinischen Studie, die hier nur zu Veranschaulichungszwecken vorgesehen ist, wurde das optische Tomographiesystem verwendet, um die kognitive Aktivität des Präfrontalcortex eines Subjektes bzw. einer Person abzubilden. Hochschulstudenten unterzogen sich zusammen mit Lehrern und Studentenmentoren der University of Pennsylvania einer Studie unter Verwendung eines 50 MHZ Phase-Array-Abbildungssystems **15**, wie in [Fig. 3](#) gezeigt, um die Wiederholbarkeit ihrer kognitiven Antworten und ihre geometrische Verteilung auf der Stirn zu erforschen. Eine große Anzahl von kognitiven Tests wurde durch ausgewählte Gruppen zu vier Personen studiert. Die Einfachheit und die Vielseitigkeit des Rückwärtsbuchstabierens wurde von der Studiengruppe untersucht. Somit wurde jedes Mitglied des Teams durch die anderen Mitglieder für drei bis vier Ruhsepisoden (30 sec) getestet. Die Studenten buchstabierten Worte mit fünf Buchstaben rückwärts (gewöhnlich 5) und zwar während 30 sec, dann ruhten sie für 30 sec usw. Jedes Mal wurde ein neues Wort aus einer Wortliste verwendet, die dem Subjekt bzw. der Versuchsperson unbekannt war. Die Versuchsperson wurde nicht bezüglich der Richtigkeit ihrer Antwort bewertet, und sobald ein Buchstabenvorgang ausgeführt worden ist, wurde ein weiteres Wort ausgegeben, keine Anweisung war in dem Protokoll einbezogen.

**[0137]** Die studierte Gesamtpopulation bzw. Gesamtmenge betrug 18 Teilnehmer, wie jedoch hier gezeigt ist, werden die Präfrontaldaten stark individuell dargestellt und sind nicht für eine globale Durchschnittsbildung geeignet. Für individuelle Versuchspersonen sind statt dessen extensive Langzeitstudien über 20 Tage gemacht worden, wobei 125 Tests von 5 Versuchspersonen vollendet wurden und die hier abgebildeten Ergebnisse basieren auf ungefähr 25 Studien von jeder der fünf und ungefähr 50 weitere Tests wurden an den restlichen 14

Studenten ausgeführt. Es gab keine Auswahl der Versuchspersonen in dieser Studie.

**[0138]** Die Rückprojektionsbilder wurden unter Verwendung einer Matlab-Software verarbeitet, um Phasen- und Amplitudenbilder zu erzeugen. Das Phasenbild war robust und unzweideutig. Die Datendarstellungen sind in Form von Histogrammanzeigen von datierten Daten, die über sechs Wochen angesammelt wurden. Die Blutvolumenantworten wurden bezüglich ihrer Position auf der Stirn gewertet, wobei sie in bis zu neun Bereiche von  $4 \text{ cm}^2$  Fläche aufgeteilt wurden. Ansprechen  $> 20^\circ$  in den speziellen Bereichen wurden verwendet, um Histogramme zu erzeugen, die unten gezeigt sind, die die Frequenz der Antworten in speziellen Bereichen für spezielle Individuen zeigen. Diese Voxel könnten mindestens eine und möglicherweise zwei Antworten hinsichtlich unserer Auflösung von ungefähr  $1 \text{ cm}^2$  enthalten. Jedoch erscheint eine Auswahl von neun Bereichen gegenwärtig adäquat.

#### Gehirnstudien: Parietalbereich

**[0139]** [Fig. 10A](#) und [Fig. 10B](#) zeigen ein experimentelles optisches Bild, welches durch das Abbildungssystem der [Fig. 3](#) erhalten wurde, und zwar mit gegenüberliegender Parietalfingerberührung als Stimulation. Diese Figuren veranschaulichen die Auflösung, die mit einer kontralateralen bzw. gegenüberliegenden Parietalfingerberührung als Stimulation zu erhalten sind. Der intensivere Teil des Bildes ist 1,5 mal 0,7 cm. Die Intensität ist als Profil auf der rechten Seite der Figur dargestellt, und die Spitze hat einen Durchmesser von ungefähr 4 mm. Wichtig ist, dass die Phasenskala über  $40^\circ$  Phasenverschiebung für die Spitze der Parietalstimulation mit einem Rauschhintergrund von weniger als ein paar Grad der Phase anzeigt, was das sehr hohe Signal-Rausch-Verhältnis des in den [Fig. 3](#) bis [Fig. 5](#) gezeigten Phasenauslöschungssystems bestätigt. Unabhängige Aufzeichnungen der Amplitudenveränderungen messen die Absorptionssteigerung der Fokal- bzw. Brennpunktregion, was von der gesteigerten Blutkonzentration herrührt. Diese Wellenlänge wird auch Veränderungen der Hämoglobinxygenierung registrieren, die die Blutkonzentrationssteigerung beeinflussen kann. Somit ist das Phasenverschiebungssignal ein zusammengesetztes Signal der gesteigerten Absorptionsfähigkeit aufgrund der Blutkonzentrationsvergrößerung und einer kleineren Verringerung der Absorptionsfähigkeit aufgrund des Ersetzens des deoxygenierten Blutes durch mehr oxygeniertes Blut, wobei die Netto-Veränderung eine gesteigerte Absorption und eine Verkürzung der optischen Pfadlänge oder Phasenverzögerung ist.

**[0140]** [Fig. 11](#) zeigt eine gemeinsame Übereinanderlage der optischen Signale und der NMR-Signale in der sensomotorischen Simulation. Die Fähigkeit, die optischen Bilder (PAI) und die MRI-Bilder übereinander zu legen, ist innerhalb der Genauigkeit des optischen Verfahrens für die Veränderungen des Blutvolumens oder der Oxygenierung. Somit ist die Steigerung der maximalen Blutkonzentration, wie durch die Phased-Array-Bilder gemessen, in Übereinstimmung mit der maximalen Verringerung des Deoxyhämoglobins, wie von dem fMRI gemessen ([Fig. 11](#)). Jedoch ist die Form elliptisch statt rechteckig, 2 cm  $\times$  1 cm. Solche Unterschiede können in zukünftigen Studien überprüft werden, in denen die teilweise Deoxygenierung des Hämoglobins und der Blutkonzentration beobachtet werden und nicht die inkrementelle Veränderung des Deoxyhämoglobins.

**[0141]** Die [Fig. 12A](#) bis [Fig. 13D](#) zeigen Bilder, die von der oben beschriebenen kognitiven Studie detektiert wurden, die an High-School-Studenten ausgeführt wurde, wobei das optische Tomographiesystem verwendet wurde, um die kognitive Aktivität im Vorfrontalcortex einer Versuchsperson abzubilden. Das System mit neun Quellen und vier Detektoren, das bei 780 nm mit einem optischen Kissen von 9 cm  $\times$  4 cm verwendet wird, wurde zwischen den Augenbrauen und dem Haaransatz angeordnet. Die optischen Daten wurden detektiert, während die Versuchsperson rückwärts buchstabierte und ausruhte. Mit Bezug auf [Fig. 13A](#) bis [Fig. 13D](#) zeigte eine zweite Versuchsperson (KW) ein Bild auf der äußeren Seite der Mittellinie, 1,5  $\times$  1 cm von variierender Intensität, und in der vierten Wiederholung einer Anordnung aus dem Muster und ein Auftreten eines Musters ähnlich jenem der ersten Versuchsperson. Mit Bezug auf die [Fig. 12A](#); [Fig. 12B](#) und [Fig. 12C](#) sind die Antworten von einer Versuchsperson (DIPTI) auf wiederholte Tests fast identisch bezüglich der Position und der Intensität, grob gesagt bei einem Bereich von 1,5  $\times$  3 cm entlang der Stirn.

**[0142]** Die [Fig. 14A](#) und [Fig. 14B](#) sind Histogramme der Positionen der Stirn für die zwei Subjekte bzw. Versuchspersonen DIPTI bzw. KW. Eine Veränderlichkeit der Antwort wurde beobachtet, insbesondere bei den jüngeren Mitgliedern der Gruppe, die Positionsveränderungen des Antwortmaximums zeigten. Aus diesem Grund wurde in Betracht gezogen, dass Histogramme der Position des Ansprechens auf der Stirn eine bessere Darstellung der individuellen Antworten sein würden. Signale über  $20^\circ$  wurden ausgewählt und ihre Positionen wurden in neun Freiräumen aufgezeichnet ([Fig. 5](#)), die, wie folgt, abgekürzt wurden: unten recht (BR = Bottom Right), unten links (LL = Lower Left), Mitte rechte (CR = Center Right), oben Mitte (UM = Upper Middle), usw. Mit Bezug auf die [Fig. 14A](#) und [Fig. 14B](#) zeigten die beiden Individuen unterschiedliche Teile des Präfrontalcortex beim Antworten auf die Aufgabe des Rückwärtsbuchstabierens. [Fig. 14A](#) setzt hauptsächlich die Regi-

on in der Mitte links ein und die Region in der oberen Mitte in einem kleinen Ausmaß. [Fig. 14B](#) zeigt die Region der oberen Mitte in viel größerem Ausmaß als die Region in der Mitte links. Diese zwei Fälle sind beispielhaft für die vielen studierten Subjekte bzw. Versuchspersonen und definieren, was ein neuartiges und wichtiges Element der kognitiven Antwort sein kann. Es sei bemerkt, dass beide Subjekte bzw. Versuchspersonen nahezu immer in der dominanten Position über die gesamten vier Testintervalle ansprachen.

#### Abbildung von Neugeborenen

**[0143]** In einer weiteren klinischen Studie, die hier nur zur Veranschaulichung vorgesehen ist, ist diese Technik auf die funktionelle Aktivierung von nicht weißen Früh- und Neugeborenen angewandt worden, wie in den [Fig. 15A](#) und [Fig. 15B](#) gezeigt. In diesem Fall wurde die präfrontale Aktivität noch nicht getestet, statt dessen wurde die sensomotorische Region getestet. Die Sonde wurde auf den Kopf des Kindes für 30 sec gehalten, um ein Testbild aufzunehmen. Das Berühren des rechten Fingers ruft eine Antwort hervor, die über 30 sec abgebildet wird. Die Größe ist groß; eine Phasenverschiebung von 100° und ein Bild von ungefähr 2 cm Größe in der kontralateralen Hemisphäre wird angezeigt. Wenn jedoch der rechte Finger berührt wird, wird ein ähnlicher Antwortbereich in der kontralateralen Hemisphäre erhalten, die seitlich versetzt ist. Zusätzlich streckte sich das rechte Bein spontan.

**[0144]** Das untersuchte Kind war ein 26 Wochen ausgetragenes, 1 Kilo schweres Frühgeborne, welches im Alter von 4 Wochen studiert wurde. Die Simulation in diesem Fall war, den rechten Finger des Babys zu berühren ([Fig. 15B](#)). Ein deutliches Bild wurde in gewisser Weise auf der gegenüberliegenden Seite (ungefähr 1 × 1,5 cm groß) erhalten und mit einer großen Größe (über 100° Phasenverschiebung). Die Simulation des linken Fingers ([Fig. 15B A](#)) gab ein ausgeprägtes Bild der gleichen Größe, jedoch seitlich in der rechten Hemisphäre verschoben. Zur gleichen Zeit wurde das spontane Strecken klar aufgelöst und das Bild war seitlich verschoben. Somit wurden Bilder der gewollten und ungewollten Antworten des Frühgeborenen-Hirns erhalten.

**[0145]** Während diese Daten vorläufig sind, sind sie bemerkenswert bezüglich der großen Amplitude der Antworten, da sie tatsächlich so weithin in der High-School-Studenten-Population beobachtet wurden. Dieses starke Ansprechen der Neugeborenen im Vergleich zu der High-School-Population kommt teilweise von ihrem dünnen Schädel und dem kleineren CSF-Raum (CSF = cerebro spinal fluid bzw. Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit). Dies funktioniert gut für die Detektion eines verminderten Ansprechens von dysfunktionellen Kleinkindern, die eine Hypoxie/Ischaemie oder andere traumatische Ereignisse entweder prä-partum oder intra-partum gehabt haben könnten.

**[0146]** Die Bildung eines gut aufgelösten Bildes der Hirnfunktion unter Verwendung von mehreren Lichtquellen und Detektoren in der NIR-Region, entweder mit kontinuierlichem oder moduliertem Licht, öffnet ein fruchtbaren Studienfeld für visuelle sensomotorische und präfrontale Funktionen bei Erwachsenen, Neugeborenen und Frühgeborenen. Die Verfahren sind absichtlich übermäßig vereinfacht, um ein schnelles, einfaches, geradliniges, sicheres und bezahlbares Verfahren zum Studium der Hirnfunktion zu erreichen. Ausreichende Studien an den High-School-Studenten wurden ausgeführt, um die Gültigkeit der Stabilität des Signals und der Position des maximalen Ansprechens bzw. der maximalen Antwort für ein gegebenes Individuum und bezüglich der Veränderlichkeit des Ansprechens unter den Individuen sicherzustellen. Die bemerkenswerten Ergebnisse sind die plastische Darstellung der Antwort des präfrontalen Bereiches, der in den Reihen der Studien an High-School-Studenten einerseits beobachtet wurde, und die Einfachheit, mit der hervorgerufene Signale in der Parietalregion bei den Früh- und Neugeborenen andererseits erhalten wurden. Somit stellen wir einen vorläufigen Bericht über diese Studien dar, um weitere Forschungen hier und sonst wo anzuregen.

**[0147]** Diese Ergebnisse machen für große Bevölkerungsschichten die komplexe Technologie der Messung der Gehirnfunktionen praktisch durchführbar und erschwinglich. Während die Auflösung von MRI oder die chemische Genauigkeit von PET nicht vorhanden sind, hat sie die Fähigkeit des Betriebs bei mehreren Wellenlängen, um verbesserte Empfindlichkeit bezüglich Oxyhämoglobinveränderungen, Deoxyhämoglobinveränderungen und Lichtstreuungsveränderungen zu ergeben. Insbesondere öffnet das Verfahren neue Studienfelder über die menschliche Population bei Erwachsenen unter Bedingungen von simuliertem oder tatsächlichem Stress, der wichtige Effekte auf die funktionelle Leistung haben kann, oder in anderen Fällen, wo das Subjekt bzw. die Versuchsperson nicht gut gesteuert werden kann, wie beispielsweise bei einem Neugeborenen und Frühgeborenen und bei jenen Personen, die aufgrund von Unfällen oder aufgrund von Krankheiten nicht voll ansprechbar sind.

## Höher auflösende Bilder

**[0148]** Bei früheren Studien ist mit optischer Tomographie versucht worden, das Röntgen-Bild durch eine zweidimensionale Projektion der Absorption gewöhnlicherweise in zwei Ebenen nachzuahmen. Der Erfolg dieser Techniken basiert auf der Fähigkeit des Radiologen, die Strukturen von entweder streuendem oder absorberendem Material zu identifizieren, welches von dem normalen Gewebe abweicht. Jedoch ist eine hohe Auflösung erforderlich, um solche strukturellen Merkmale zu unterscheiden, auf denen die Identifikation von malignem Gewebe gewöhnlicherweise basiert. Eine hohe Auflösung ist zeitintensiv genauso wie aufwändig bezüglich der Apparate, d. h., zahlreiche Quellen-Detektor-Kombinationen sind erforderlich, um eine Auflösung zu erreichen, die mit PET/MRI vergleichbar ist. In den obigen Systemen wird die Abbildungsauflösung hauptsächlich eingesetzt, um das Signal/Rausch-Verhältnis bei der Quantifizierung von optischen Eigenschaften des Tumors mit Bezug zum normalen Gewebe zu steigern, oder mit Bezug zu einem Modell eines normalen Gewebes. Jedoch hängen die Blutvolumen-, Oxigenierungs- und Deoxigenierungsdaten, die von den optischen Systemen aufgenommen wurden, nicht kritisch von einer Abbildung mit hoher Auflösung ab.

**[0149]** Ein optisches System mit einer gesteigerten Anzahl von Quellen und Detektoren wird eine höhere räumliche Auflösung ergeben. Weiterhin erreicht eine größere Trennung von Quelle und Detektor (d. h. der Abstand des Eingangsanschlusses zum Detektionsanschluss) eine tiefere Eindringung der eingeleiteten optischen Strahlung. Durch Verwendung von ausgewählten Abstandswerten können die oben beschriebenen Abbildungssysteme dreidimensionale optische Daten aufnehmen, die für eine dreidimensionale Rekonstruktion verwendet werden.

**[0150]** Zusätzliche Ausführungsbeispiele sind in den folgenden Ansprüchen offenbart. 17985

## Patentansprüche

1. Optisches System (**15, 45, 100, 150, 200, 260, 300**) zur nicht-invasiven transkraniellen In-Vivo-Untersuchung von Hirngewebe eines Subjekts, wobei das System Folgendes aufweist:  
ein optisches Modul (**12, 14, 212**) mit einer Anordnung von optischen Eingangsanschlüssen und Detektionsanschlüssen, angeordnet in einem geometrischen Muster zum Vorsehen einer Vielzahl von Photonenmigrationspfaden innerhalb einer untersuchten Region des Hirngewebes, wobei jeder der erwähnten optischen Eingangsanschlüsse ausgebildet ist zur Einführung sichtbaren oder infraroten Lichtes, emittiert von einer Lichtquelle ( $S_1, S_2, S_3, \dots$ ) und wobei jeder optische Detektionsanschluss zum Empfang von Lichtphotonen ausgelegt ist, die in der untersuchten Geweberegion von mindestens einem der erwähnten Eingangsanschlüsse migriert oder gewandert sind, und zum Liefern des erwähnten empfangenen Lichtes an einen Lichtdetektor ( $D_1, D_2, D_3, \dots$ );

eine Steuerung bzw. Steuervorrichtung (**19, 49, 140, 175, 262, 264**), ausgelegt und angeordnet zur Steuerung des Betriebs der erwähnten Lichtquelle und des erwähnten Lichtdetektors zum Detektieren von Licht, das über mindestens einen der erwähnten Photonenmigrationspfade migriert oder gelaufen ist; und  
einen Prozessor (PC), angeschlossen zum Empfang von Signalen von dem erwähnten Detektor und angeordnet zur Bildung von mindestens zwei Datensätzen, wobei ein erster der erwähnten Datensätze das Blutvolumen in der untersuchten Geweberegion repräsentiert und ein zweiter der erwähnten Datensätze die Blutoxygenierung in der untersuchten Geweberegion repräsentiert; wobei der erwähnte Prozessor zur Korrelation der erwähnten ersten und zweiten Datensätze zum Detektieren von nicht normalem Gewebe in der untersuchten Geweberegion ausgebildet ist.

2. Optisches System nach Anspruch 1, wobei der erwähnte zweite Datensatz Hämoglobindeoxygenierungswerte umfasst.

3. Optisches System nach Anspruch 1, wobei der erwähnte zweite Datensatz Hämoglobinoxygenierungs-werte umfasst.

4. Optisches System nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei der Prozessor ausgebildet ist zur Bildung eines dritten Datensatzes, gesammelt durch Bestrahlung einer Bezugs- oder Referenzgeweberegion mit ähnlichen Lichtstreuungs- und Absorptionseigenschaften, wie die untersuchte Geweberegion.

5. Optisches System nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei der Prozessor ausgebildet ist zur Bildung eines dritten Datensatzes, gesammelt durch Bestrahlung einer Region eines Gewebemodells mit ausgewählten Lichtstreuungs- und Absorptionseigenschaften.

6. Optisches System nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei ferner Folgendes vorgesehen ist: ein zweites optisches Modul, welches eine Anordnung der erwähnten optischen Eingangsanschlüsse und Detektionsanschlüsse aufweist, und zwar angeordnet in dem erwähnten geometrischen Muster, um eine Vielzahl von Photonenmigrationspfaden innerhalb einer untersuchten Region des Gewebes vorzusehen, wobei jeder der erwähnten optischen Eingangsanschlüsse zur Einführung von sichtbarem oder infrarotem Licht ausgelegt ist, das von einer Lichtquelle emittiert wird, wobei ferner jeder der erwähnten optischen Detektionsanschlüsse zum Empfang von Lichtphotonen ausgelegt ist, die in der untersuchten Geweberegion von mindestens einem der erwähnten Eingangsanschlüsse migriert oder gewandert sind, und zum Liefern des empfangenen Lichtes an einen Lichtdetektor; wobei der Prozessor zum Empfang optischer Daten von den beiden erwähnten optischen Modulen ausgebildet ist.

7. Optisches System nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei der Prozessor zur Korrelation des das Blutvolumen repräsentierenden ersten Datensatzes und des die Blutoxygenierung repräsentierenden zweiten Datensatzes ausgebildet ist, und zwar durch Bestimmen der Kongruenz zwischen den Daten der zwei Sätze.

8. Optisches System nach Anspruch 7, wobei der Prozessor programmiert ist, die ersten und zweiten Datensätze als zweidimensionale Bilder zu ordnen, und die erwähnte Kongruenz unter Verwendung der erwähnten zweidimensionalen Bilder zu bestimmen.

9. Optisches System nach Anspruch 7, wobei der Prozessor programmiert ist, die ersten und zweiten Datensätze als zweidimensionale Bilder zu ordnen, und die erwähnte Kongruenz unter Verwendung der folgenden Formel zu bestimmen:

$$1 - \left( \frac{\text{maximaler Überlappungsrest}}{\text{maximales ausgewähltes Gewebesignal}} \right) \times 100$$

10. Optisches System nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9, wobei der Prozessor ferner zur Bestimmung einer Stelle oder eines Ortes des anormalen oder nicht-normalen Gewebes innerhalb der untersuchten Geweberegion ausgebildet ist.

11. Optisches System nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, wobei der Prozessor geeignet ist, aus den erwähnten Datensätzen einen Bilddatensatz zu erzeugen, und zwar durch Implementieren eines Algorithmus für optische Tomographie.

12. Optisches System nach Anspruch 11, wobei der erwähnte Algorithmus für optische Tomographie Faktoren verwendet, die zur bestimmten Wahrscheinlichkeitsverteilung der Photonen in Beziehung stehen, was auf den Streucharakter des abgebildeten Gewebes zurückzuführen ist.

13. Optisches System nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, wobei die Steuervorrichtung zur Aktivierung der erwähnten Quelle und des erwähnten Detektors zum Erhalt eines ersten ausgewählten Abstandes zwischen den erwähnten Eingangs- und Detektionsanschlüssen ausgebildet ist, und wobei der Prozessor ausgebildet ist, um den erwähnten Datensatz für den erwähnten ersten Abstand zu bilden.

14. Optisches System nach Anspruch 13, wobei der Prozessor einen Bilddatensatz aus dem für den erwähnten ersten Abstand gebildeten Datensatz erzeugt.

15. Optisches System nach Anspruch 13, wobei die erwähnte Steuervorrichtung ferner zur Aktivierung der erwähnten Quelle und des erwähnten Detektors ausgebildet ist, und zwar zum Erhalt des zweiten Abstandes zwischen den erwähnten Eingangs- und Detektionsanschlüssen, und wobei der Prozessor ferner ausgebildet ist, einen weiteren Datensatz für den erwähnten zweiten Abstand zu bilden.

16. Optisches System nach Anspruch 11, 12, 13, 14 oder 15, wobei ferner eine Anzeigevorrichtung vorgesehen ist, und zwar ausgebildet zum Empfang des erwähnten Bilddatensatzes von dem erwähnten Prozessor und zur Anzeige eines Bildes.

17. Optisches System nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei ferner Folgendes vorgesehen ist: ein erster Oszillator, aufgebaut zur Erzeugung einer ersten Trägerwellenform mit einer ersten Frequenz in der Größenordnung von  $10^8$  Hz, wobei die erste Frequenz eine Zeitcharakteristik besitzt, die mit der Zeitverzögerung der Photonenmigration oder -Wanderung von dem Eingangsanschluss zu dem Detektionsanschluss kompatibel ist;

wobei die Lichtquelle mit dem ersten Oszillator gekoppelt ist und zur Erzeugung des erwähnten Lichtes aufgebaut ist, das durch die erwähnte erste Trägerwellenform moduliert ist; ein Phasendetektor, aufgebaut zur Bestimmung einer Wellenformänderung des detektierten Lichts, relativ zu der Wellenform des eingeführten Lichts und zur Messung der Phasenverschiebung des detektierten Lichtes bei der erwähnten Wellenlänge daraus, wobei das phasenverschobene Licht eine Anzeige für die Streuungs- und Absorptionseigenschaften der untersuchten Geweberegion vorsieht; und wobei der Prozessor zur Bildung des erwähnten Datensatzes, basierend auf der gemessenen Phasenverschiebung ausgebildet ist.

18. Optisches System nach Anspruch 17, wobei ferner Folgendes vorgesehen ist:

ein zweiter Oszillator, aufgebaut zur Erzeugung einer zweiten Wellenform mit einer zweiten Frequenz; wobei der Detektor zum Empfang einer Bezugs- oder Referenzwellenform auf einer Bezugs- oder Referenzfrequenz angeordnet ist, und zwar versetzt um eine Frequenz in der Größenordnung von  $10^3$  Hz gegenüber der ersten Frequenz und zur Erzeugung eines Signals, bei der Offset- bzw. Versetzungs frequenz, entsprechend der erwähnten detektierten Strahlung; und wobei der Phasendetektor zum Vergleichen der detektierten Strahlung mit der eingeführten Strahlung bei der Versetzungs frequenz geeignet ist, und zur Bestimmung der Phasenverschiebung daraus.

19. Optisches System nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei ferner Folgendes vorgesehen ist:

ein Oszillator, aufgebaut zur Erzeugung einer ersten Trägerwellenform einer ausgewählten Frequenz, kompatibel mit der Zeitverzögerung der Photonenwanderung oder -migration von dem Eingangsanschluss zu dem erwähnten Detektionsanschluss; wobei die erwähnte Lichtquelle angeschlossen ist zum Empfang der erwähnten Trägerwellenform vom Oszillator und auch ferner aufgebaut ist zur Erzeugung optischer Strahlung, moduliert mit der erwähnten Frequenz; ein Phasenteiler, angeschlossen zum Empfang der erwähnten Trägerwellenform von dem Oszillator und zur Erzeugung erster und zweiter Bezugs- bzw. Referenzphasensignale mit vorbestimmten, im Wesentlichen unterschiedlichen Phasen; erste und zweite doppelt ausgeglichene Mischer, angeschlossen zum Empfang der erwähnten ersten bzw. zweiten Referenzphasensignale von dem Phasenteiler und angeschlossen zum Empfang des erwähnten Detektorsignals vom Detektor, und zur Erzeugung eines In-Phasen-Ausgangssignals bzw. eines Quadratur-Ausgangssignals daraus; und wobei der Prozessor mit den doppelt ausgeglichenen Mischern verbunden ist, und angeordnet ist zum Empfang des erwähnten In-Phase-Ausgangssignals und des erwähnten Quadratur-Ausgangssignals, und zur Bildung des erwähnten Datensatzes daraus.

20. Optisches System nach Anspruch 19, wobei der Prozessor zur Berechnung einer Phasenverschiebung ( $\Theta_\lambda$ ) zwischen dem am Eingangsanschluss eingeführten Licht und dem am Detektionsanschluss detektierten Licht ausgebildet ist, und zwar vor der Bildung des erwähnten Datensatzes.

21. Optisches System nach Anspruch 19, wobei der erwähnte Prozessor zur Berechnung einer durchschnittlichen Migrationspfadlänge der Photonen ausgebildet ist, die in dem untersuchten Gewebe zwischen dem optischen Eingangsanschluss und dem optischen Detektionsanschluss gestreut werden, und zwar zur Bildung des erwähnten Datensatzes.

22. Optisches System nach Anspruch 21, wobei der erwähnte Prozessor ferner die erwähnte Pfadlänge bei der Quantifizierung der Hämoglobinsättigung (Y) des untersuchten Gewebes verwendet.

23. Optisches System nach Anspruch 19, wobei der erwähnte Prozessor ausgebildet ist zur Berechnung einer Signalamplitude ( $A_\lambda$ ), bestimmt als die Quadratwurzel einer Summe von Quadraten des erwähnten In-Phase-Ausgangssignals und des erwähnten Quadratur-Ausgangssignals und zwar vor der Bildung des Datensatzes.

24. Optisches System nach Anspruch 23, wobei ferner Folgendes vorgesehen ist:

ein Schmalbanddetektor, angeschlossen zum Empfang des erwähnten Detektorsignals von dem erwähnten optischen Detektor und zur Erzeugung eines Gleichstromausgangssignals daraus; und wobei der Signalprozessor ferner einen Modulationsindex ( $M_\lambda$ ) bestimmt, und zwar als ein Verhältnis der Werte der erwähnten Signalamplitude und der erwähnten Signalamplitude plus dem erwähnten Gleichstromausgangssignal.

25. Optisches System nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei ferner Folgendes vorgesehen ist:

mindestens ein Oszillator, ausgebildet zur Erzeugung einer Trägerwellenform einer ausgewählten Frequenz, wobei die Lichtquelle betriebsmäßig mit dem Oszillator verbunden ist, ausgelegt zur Erzeugung von Licht mit einer sichtbaren oder infraroten Wellenlänge, wobei das Licht bei der erwähnten Frequenz intensitätsmoduliert ist, um ein bekanntes Lichtmuster zu erhalten;

wobei die Steuervorrichtung zur Steuerung der emittierten Lichtintensität oder Phasenbeziehung der Muster ausgelegt ist, die gleichzeitig von mehrfachen Eingangsanschlüssen eingeführt werden, wobei die eingeführten Muster daraus resultierende Strahlung bilden, die einen substantiellen Gradienten der Photonendichte in mindestens einer Richtung besitzt, wobei die resultierende Strahlung gestreut und absorbiert wird, und zwar über die erwähnten Migrations- oder Wanderpfade;

wobei der Detektor ausgebildet und angeordnet ist zum Detektieren der resultierenden Strahlung über die Zeit hinweg, und zwar der Strahlung, die im Gewebe zu dem Detektionsanschluss gewandert ist, und

wobei der Prozessor ferner angeordnet ist zur Verarbeitung von Signalen der detektierten resultierenden Strahlung in Beziehung zu der eingeführten Strahlung zur Erzeugung der erwähnten Datensätze, die eine Anzeige für den Einfluss des untersuchten Gewebes auf den erwähnten substantiellen Gradienten der Photonendichte der erwähnten sich ergebenden Strahlung bilden.

26. Optisches System nach Anspruch 25, wobei ferner ein Phasendetektor vorgesehen ist, der zur Detektion der Phase der detektierten Strahlung und zum Liefern der erwähnten Phase an den erwähnten Prozessor ausgebildet ist.

27. Optisches System nach Anspruch 25, wobei ferner ein Amplitudendetektor vorgesehen ist, und zur Detektion der Amplitude der detektierten Strahlung und zum Liefern der erwähnten Amplitude an den Prozessor ausgebildet ist.

28. Optisches System nach Anspruch 25, wobei die Phasenbeziehung der von den zwei Eingangsanschlüssen eingeführten Lichtmuster 180 Grad beträgt.

29. Optisches System nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei die Lichtquelle relativ lange Lichtimpulse erzeugt, und der Prozessor den erwähnten Datensatz bildet, und zwar durch Subtraktion der Amplitude von zwei der erwähnten Impulse, emittiert von zwei Eingangsanschlüssen, die symmetrisch bezüglich eines Detektionsanschlusses angeordnet sind. 30. Optisches System nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, ausgebildet zur Einführung und Detektion von Photonen an zwei Wellenlängen, die ausgewählt sind, um eine Empfindlichkeit für einen Gewebebestandteil vorzusehen.

30. Optisches System nach Anspruch 30, wobei der erwähnte Gewebebestandteil ein endogenes Pigment ist.

31. Optisches System nach Anspruch 31, wobei das erwähnte endogene Pigment Hämoglobin ist.

32. Optisches System nach Anspruch 30, wobei der erwähnte Gewebebestandteil ein exogenes Pigment ist.

33. Optisches System nach Anspruch 33, wobei das exogene Pigment ein ausgewähltes Kontrastmittel ist.

34. Optisches System nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei das optische Modul die erwähnte Lichtquelle aufweist, und wobei der erwähnte Lichdetektor zur Positionierung in Kontakt mit dem Schädel ausgebildet ist.

35. Optisches System nach Anspruch 35, wobei das optische Modul ferner ein Barrierenmaterial aufweist, das zwischen der Lichtquelle und dem Lichdetektor angeordnet ist.

36. Optisches System nach Anspruch 1 oder 6, wobei das optische Modul eine Vielzahl von optischen Fasern aufweist, und zwar zum Vorsehen einer optischen Koppelung zwischen der erwähnten Lichtquelle und dem Schädel und dem erwähnten Lichdetektor und dem Schädel.

37. Optisches Verfahren zur nicht-invasiven transkraniellen In-Vivo-Untersuchung von Gehirngewebe eines Subjekts, wobei Folgendes vorgesehen ist:

Vorsehen eines optischen Moduls, das eine Anordnung von optischen Eingangsanschlüssen und Detektionsanschlüssen aufweist, und zwar angeordnet in einem ausgewählten geometrischen Muster zum Vorsehen einer Vielzahl von Photonenmigrationspfaden innerhalb der untersuchten Region des Hirngewebes; Anordnen des optischen Moduls an der Außenseite des Kopfes des Subjekts;

Einleiten von sichtbarem oder infrarotem Licht von mindestens einem der optischen Eingangsanschlüsse in eine untersuchte Geweberegion und Empfangen von Photonen des Lichtes, die in der untersuchten Geweberegion gewandert oder migriert sind, und zwar zumindestens an einem der Detektionsanschlüsse; Detektieren der empfangenen Photonen durch mindestens einen optischen Detektor, optisch gekoppelt mit mindestens einem der Detektionsanschlüsse; Steuern der Einführungs- und Detektionsschritte zum Sammeln von optischen Daten entsprechend den Lichtphotonen, die zwischen den ausgewählten Eingangs- und Detektionsanschlüssen gewandert sind; Verarbeiten der erwähnten optischen Daten zur Bildung von mindestens zwei Datensätzen, wobei ein erster der Datensätze das Blutvolumen in der untersuchten Geweberegion repräsentiert, und ein zweiter der erwähnten Datensätze, die Blutoxygenierung in der untersuchten Geweberegion repräsentiert; und Korrelieren der ersten und zweiten Datensätze zur Detektion von abnormalem Gewebe in der untersuchten Geweberegion.

38. Optisches Verfahren nach Anspruch 38, wobei der zweite Datensatz Hämoglobindeoxygenierungswerte umfasst.

39. Optisches Verfahren nach Anspruch 38, wobei der zweite Datensatz Hämoglobinoxygenierungswerte umfasst.

40. Optisches Verfahren nach Anspruch 38, 39 oder 40, wobei die Korrelation der ersten und zweiten Datensätze durch Bestimmung der Kongruenz zwischen den zwei Sätzen ausgeführt wird.

41. Optisches Verfahren nach Anspruch 41, wobei ferner zweidimensionale Bilder geschaffen werden, und die Kongruenz unter Verwendung der zweidimensionalen Bilder bestimmt wird.

42. Optisches Verfahren nach Anspruch 41, wobei ferner zweidimensionale Bilder geschaffen werden, und die Kongruenz unter Verwendung der folgenden Formel bestimmt wird:

$$1 - \left( \frac{\text{maximaler Überlappungsrest}}{\text{maximales ausgewähltes Gewebeignal}} \right) \times 100$$

43. Optisches Verfahren nach Anspruch 38, 39 oder 40, wobei ferner Folgendes vorgesehen ist: Bestrahlung einer Bezugs- oder Referenzgeweberegion mit ähnlichen Lichtstreuungs- und Absorptionseigenschaften wie die untersuchte Geweberegion und Verarbeiten der optischen Daten von der erwähnten Referenzgeweberegion zur Bildung von dritten Daten.

44. Optisches Verfahren nach Anspruch 38, 39 oder 40, wobei ferner Folgendes vorgesehen ist: Bestrahlung eines Gewebemodells mit ausgewählten Lichtstreuungs- und Absorptionseigenschaften und Verarbeiten der optischen Daten von dem erwähnten Gewebemodell zur Bildung dritter Daten.

Es folgen 22 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

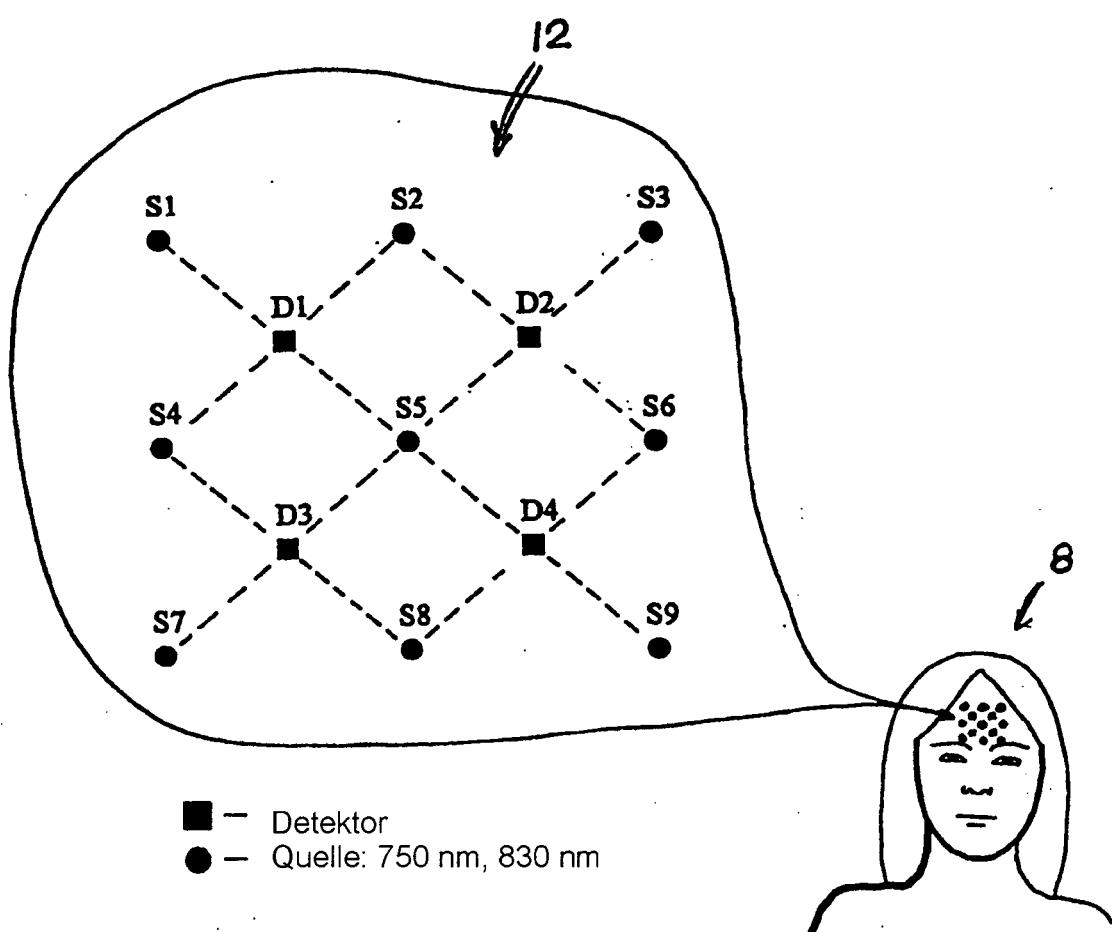


FIG. 1A

FIG. 1

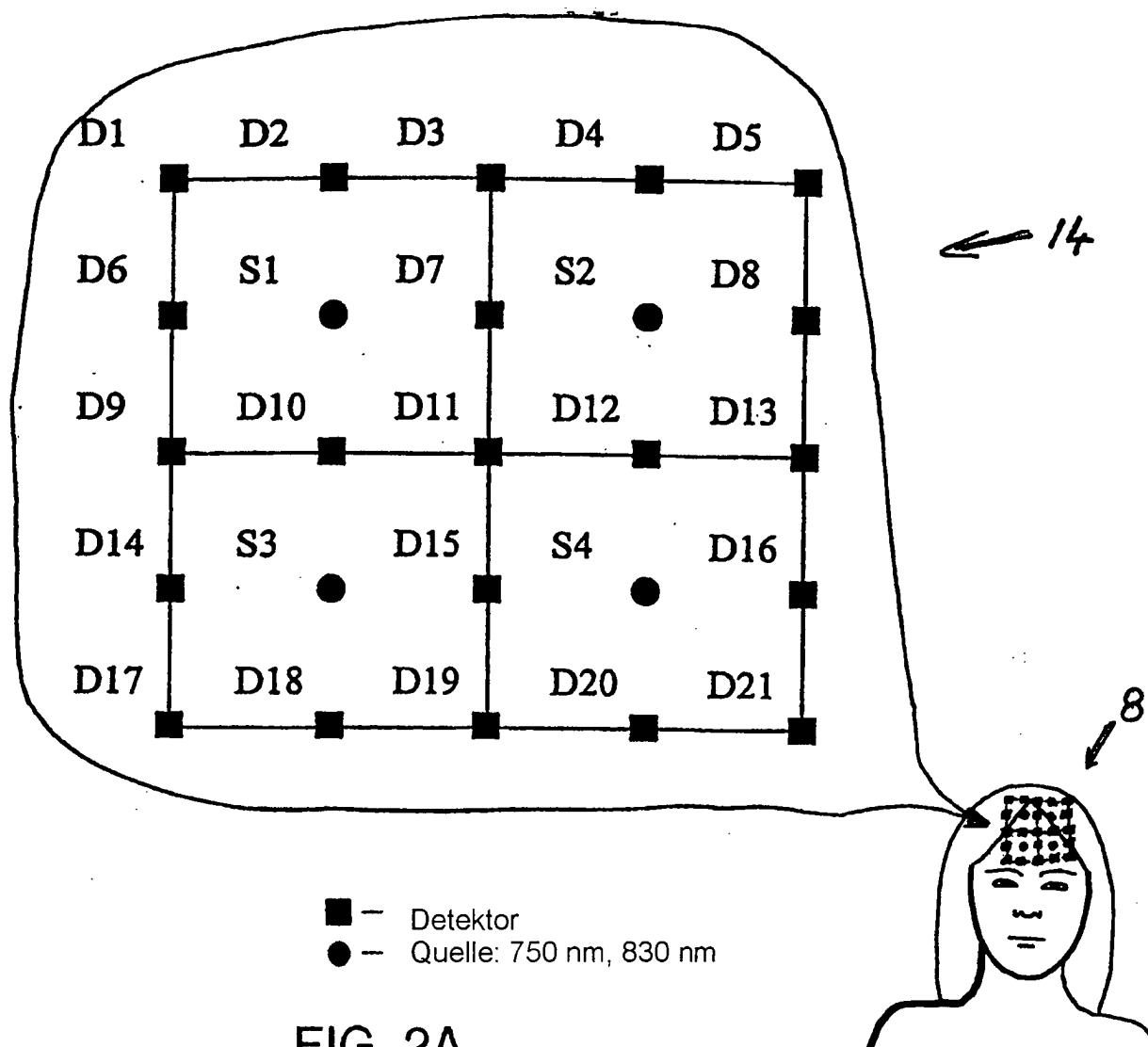


FIG. 2A

FIG. 2

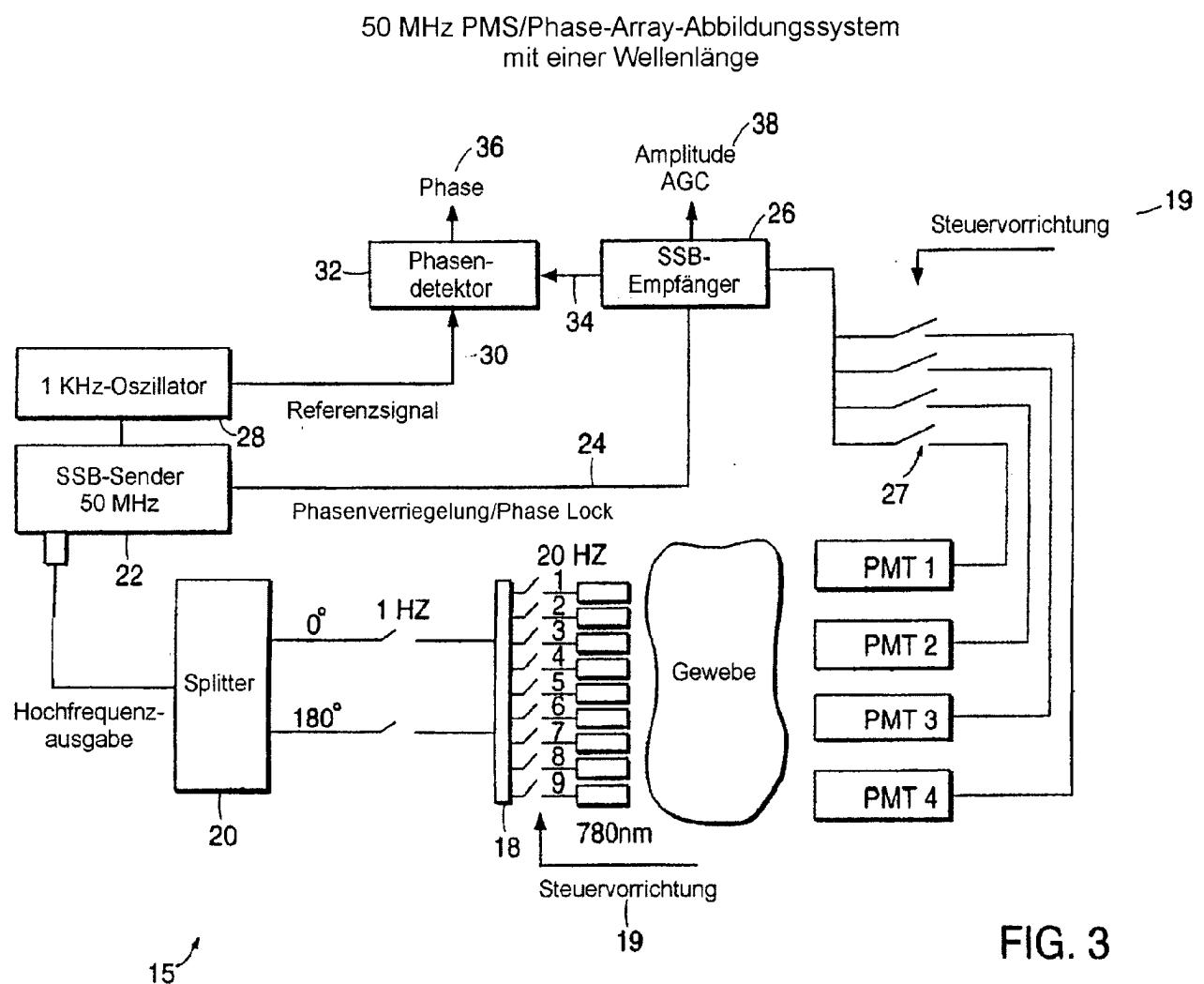
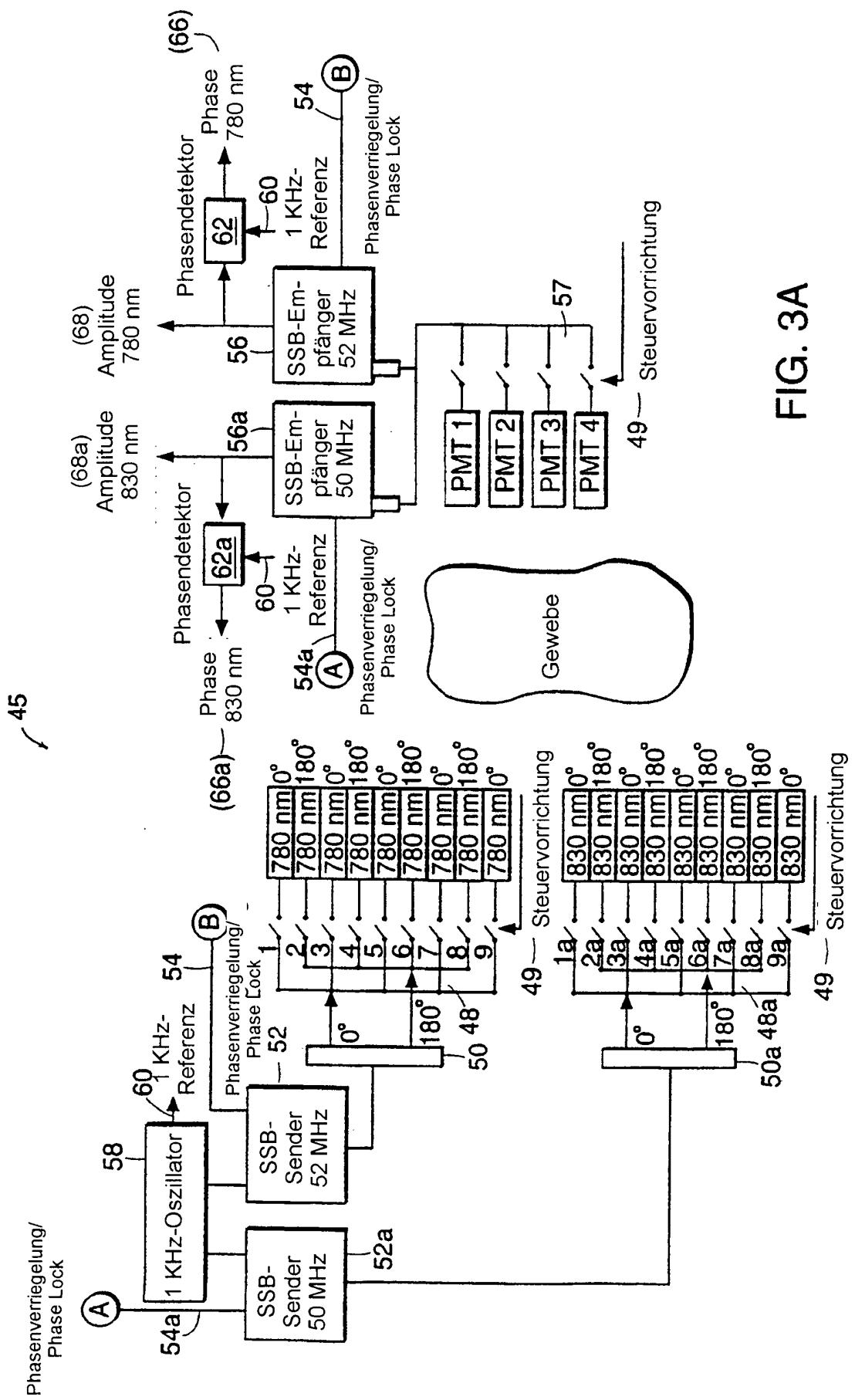
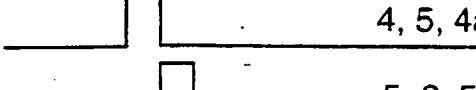
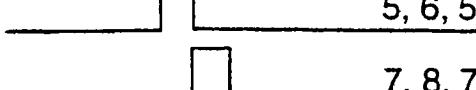
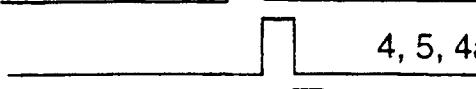
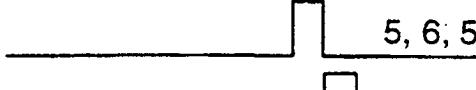
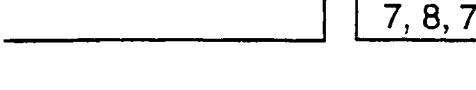


FIG. 3

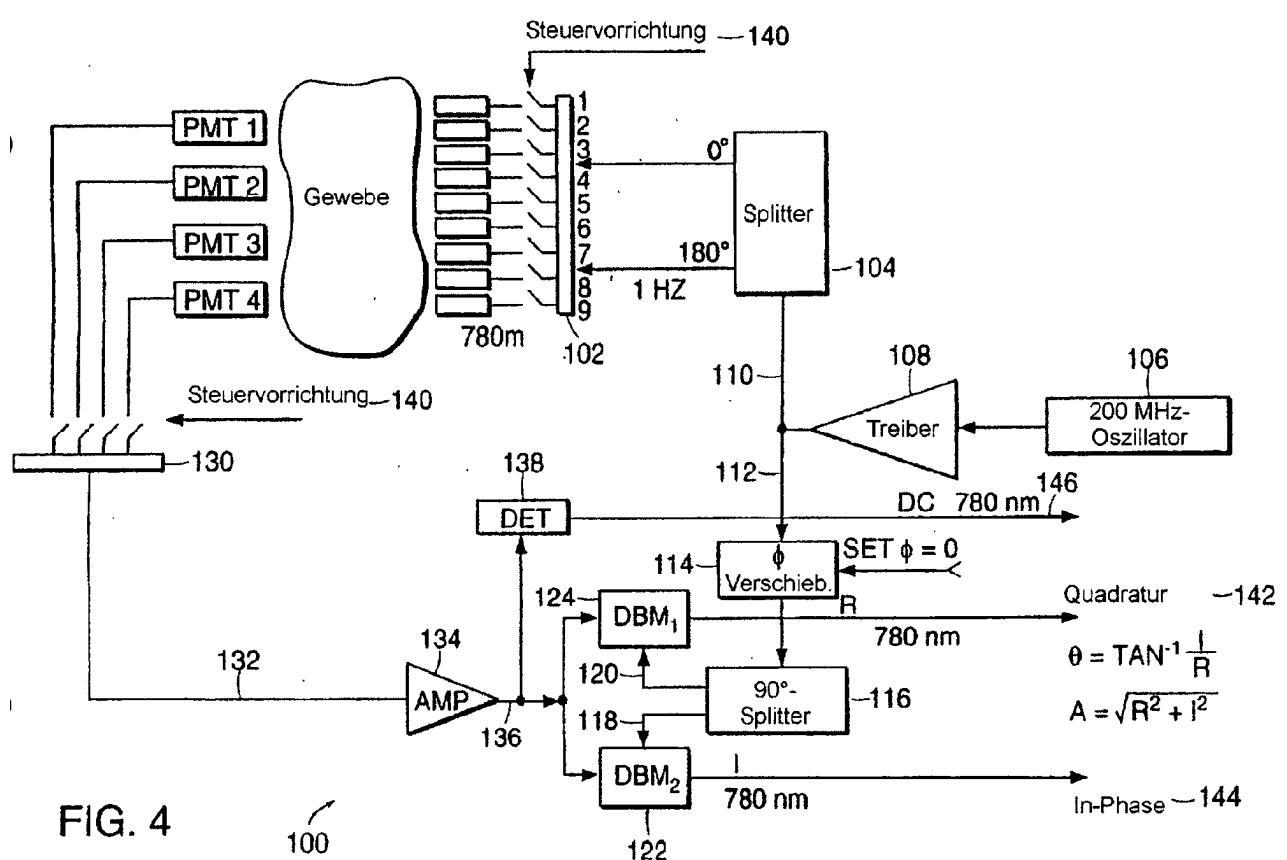


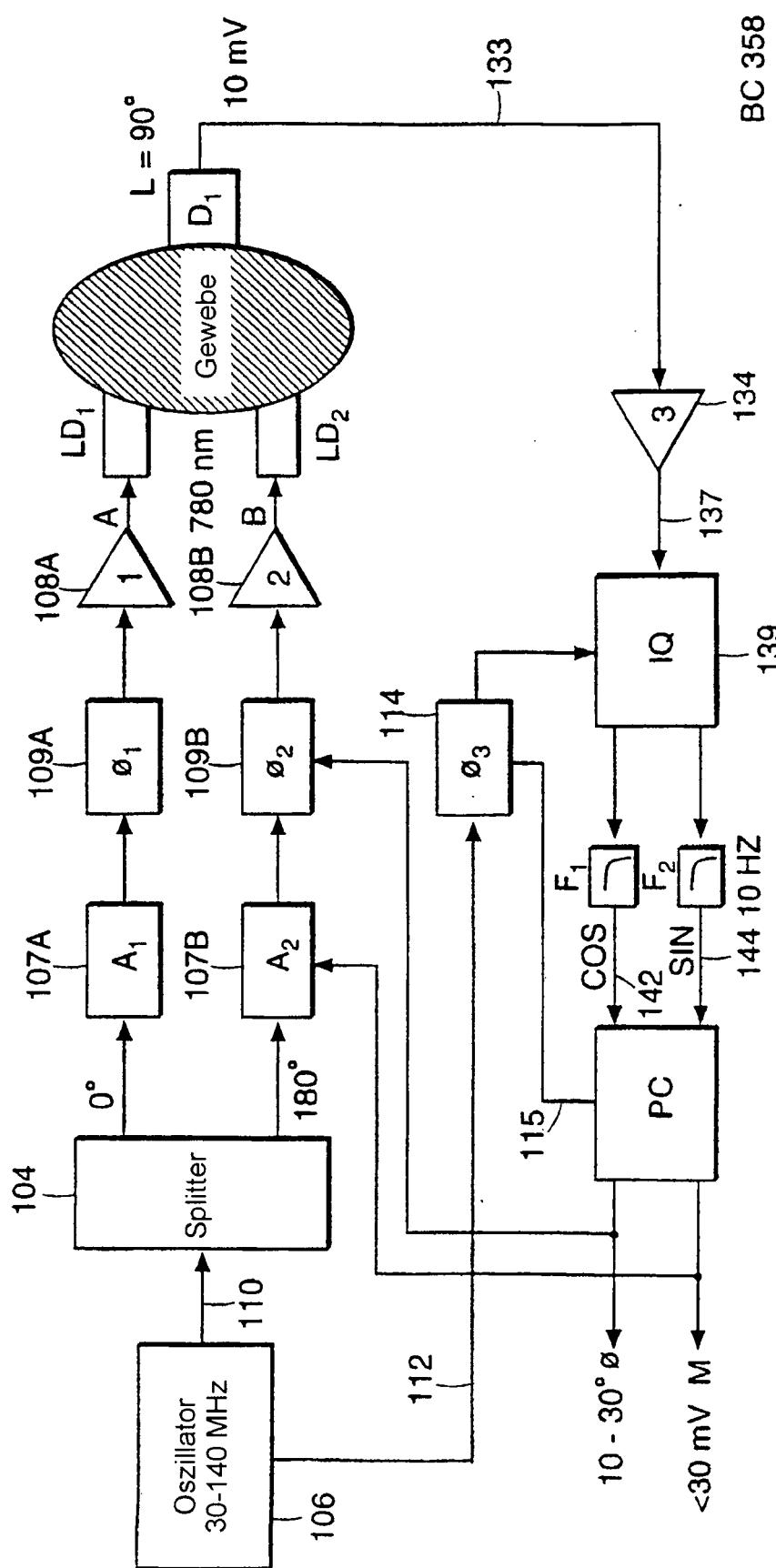
**FIG. 3A**

Quellen	Detektoren
	1
	2
	1
	2
	3
	4
	3
	4
	3

40

FIG. 3B





Homodyne Phasenauslösungsabbildungsvorrichtung  
(Ein 2S-ID-Teil der Abbildungsvorrichtung)

FIG. 4A

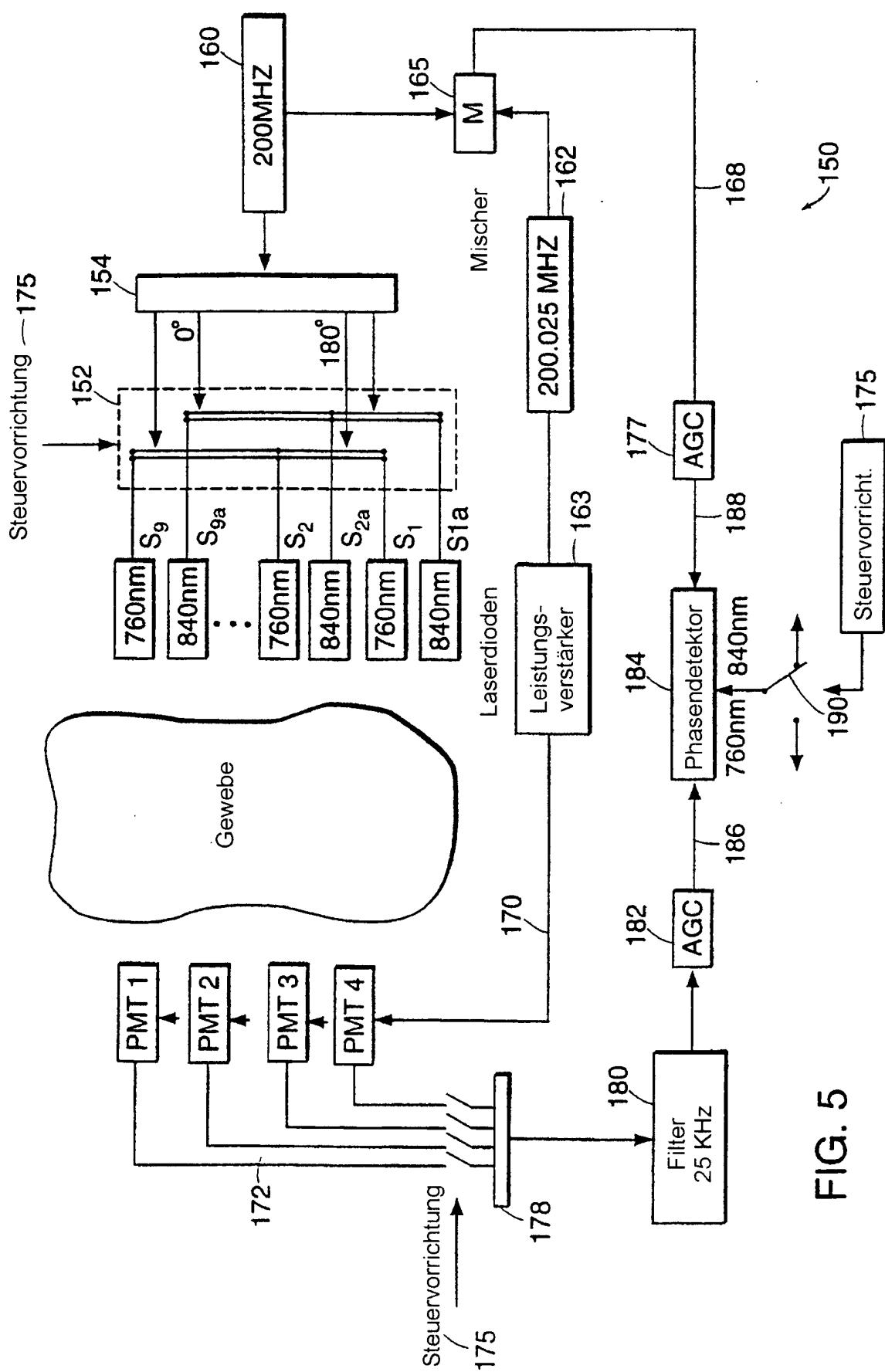


FIG. 5

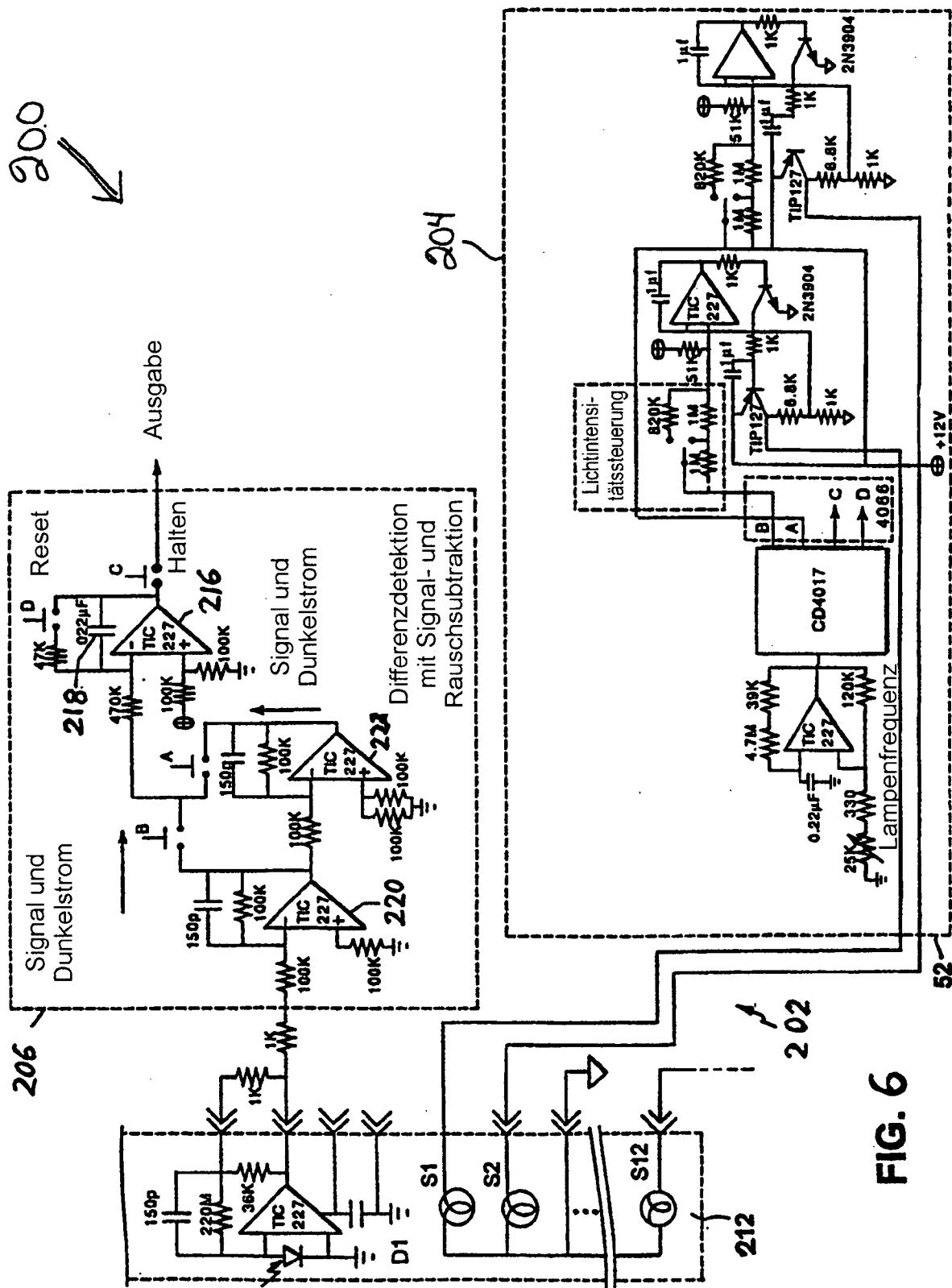
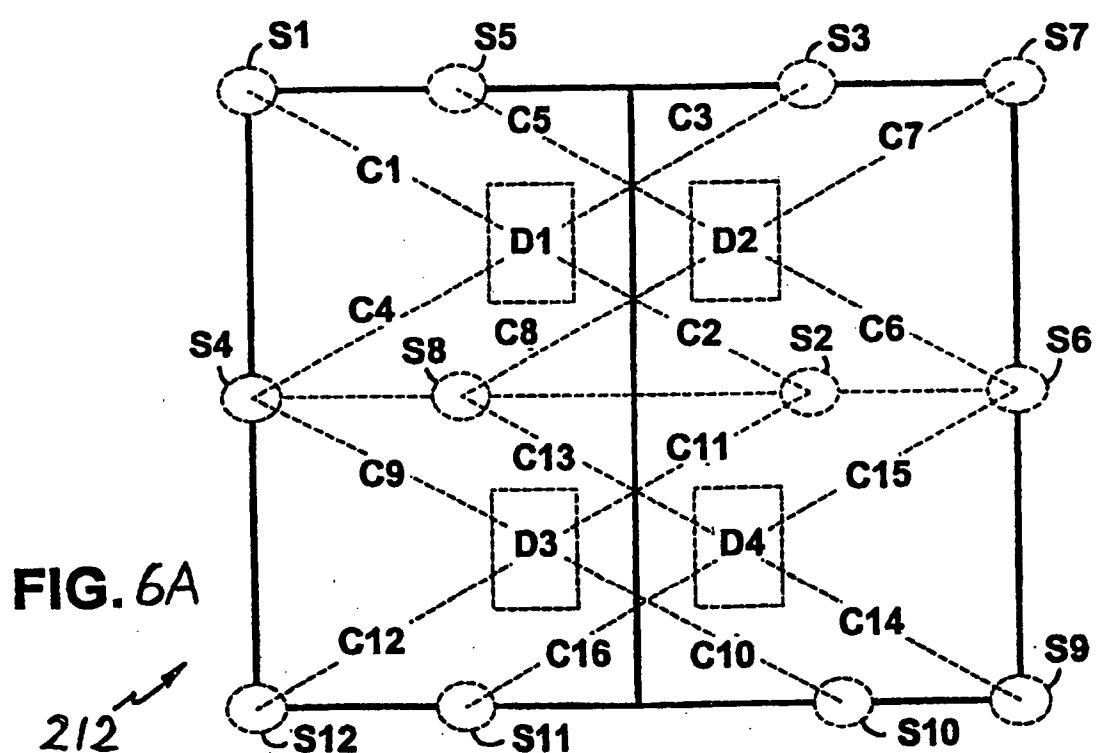


FIG. 6



Luftgekühlte Lampe

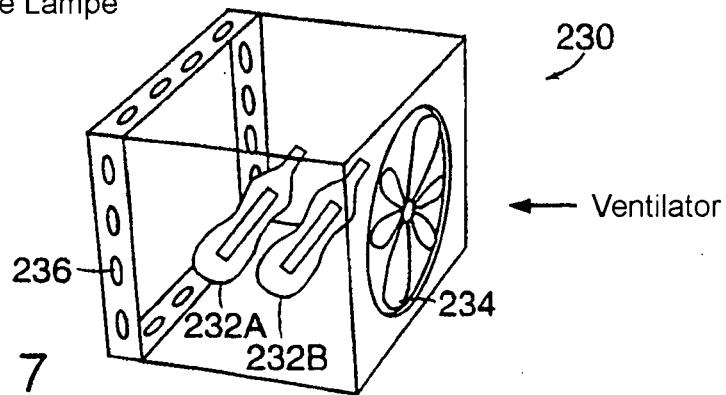


FIG. 7

Luftgekühlte Lichtführung

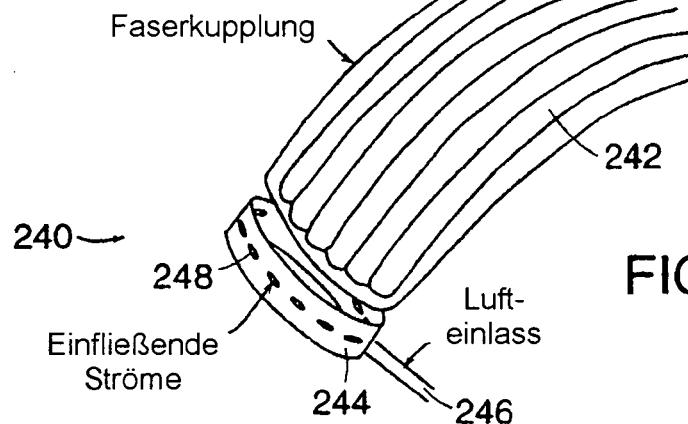


FIG. 7A

Luftgekühlte Barriere

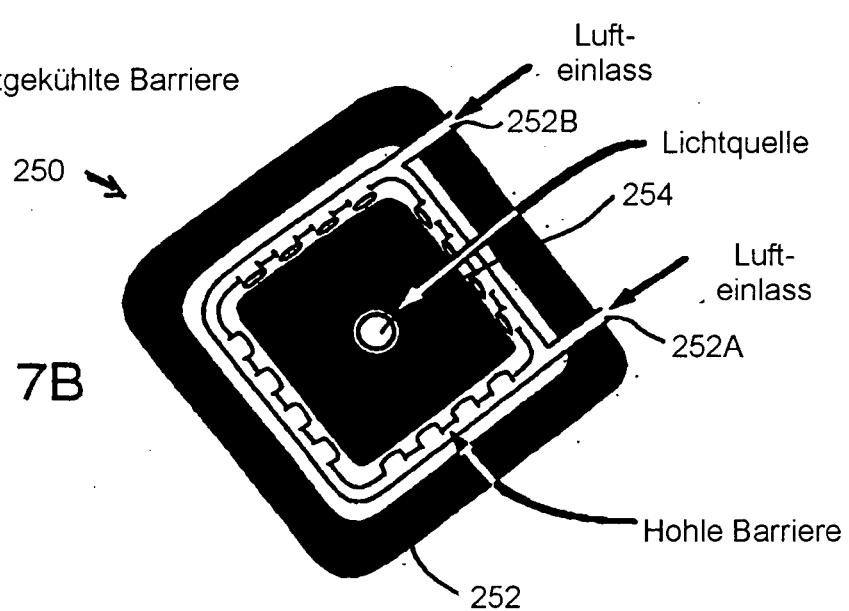


FIG. 7B

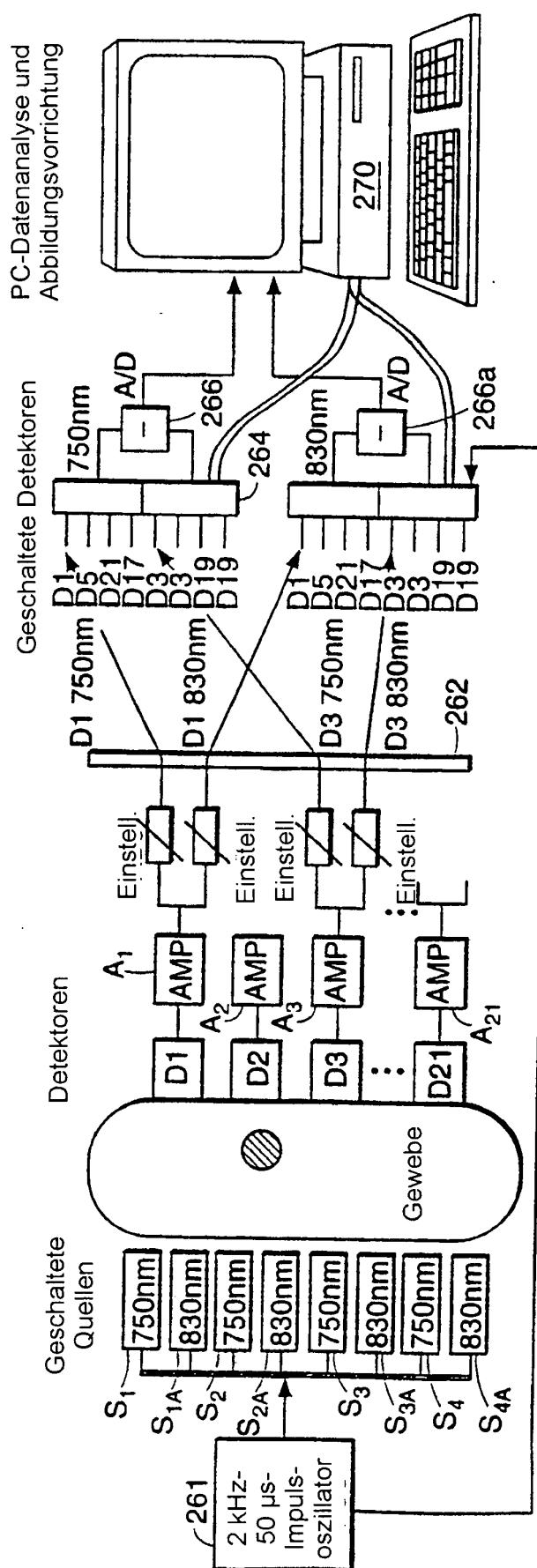


FIG. 8

260

Schaltungskonfiguration für die  
Zeit-Multiplex-Amplitudenauslösungsabbildungsvorrichtung

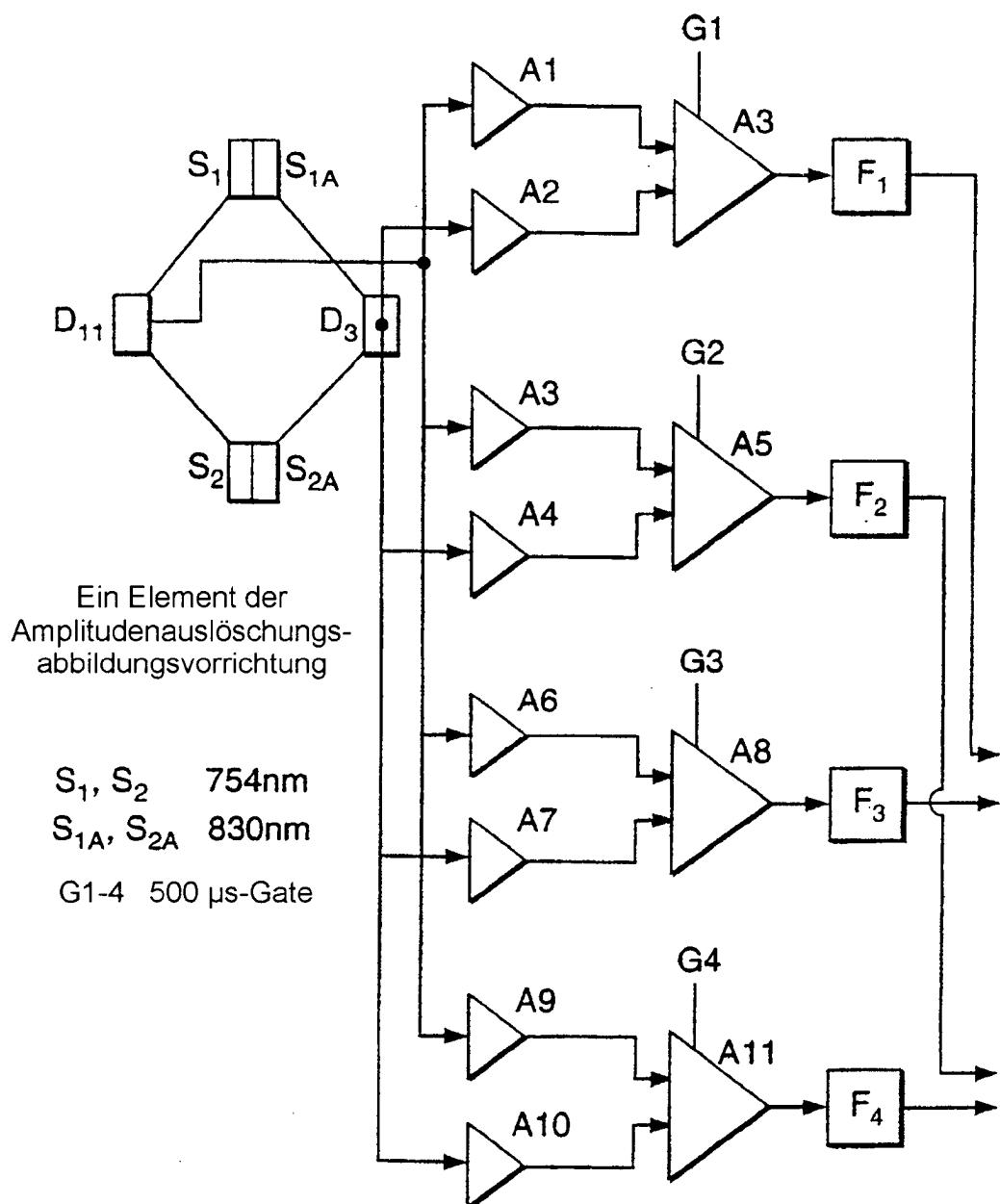


FIG. 8A

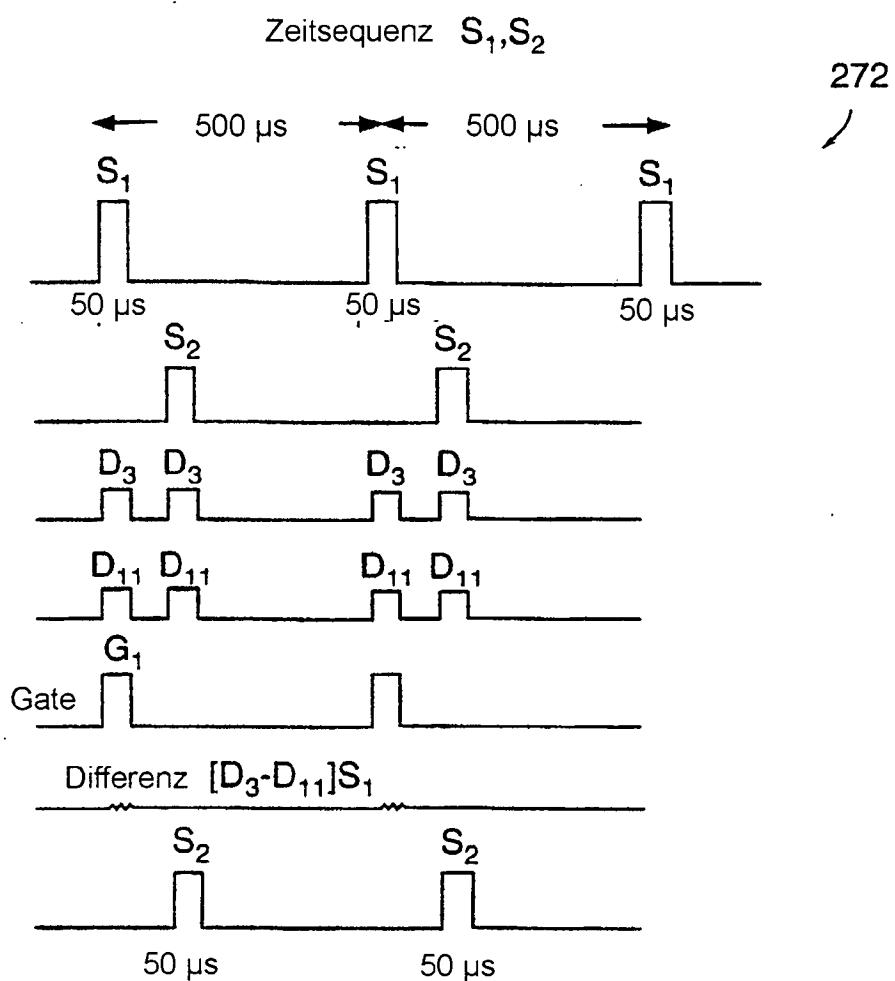


FIG. 8B

Zeit-Multiplex  
4 x 2 Quellen, 21 Detektoren, SH, AGC

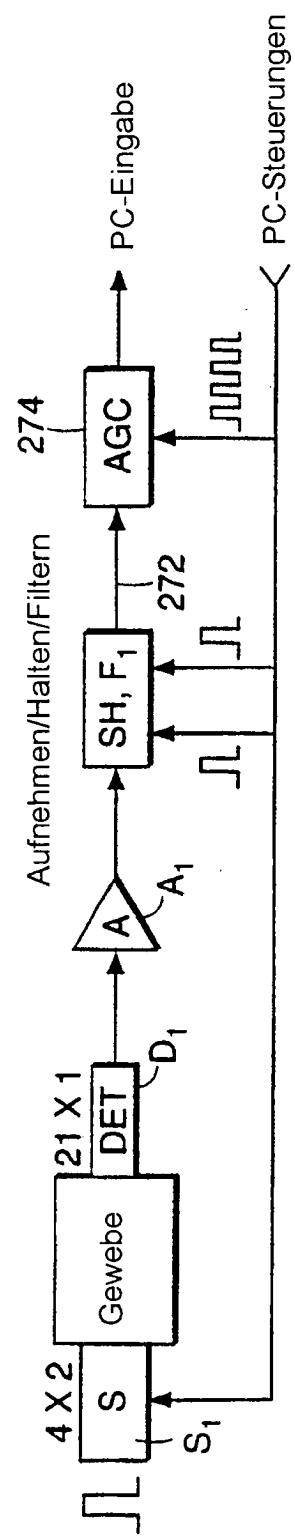


FIG. 8C

260A

Frequenz-Multiplex  
21 x 2 Quellen/Oszillatoren, 4 Detektoren, 40 Filter (Hoch/Tief), 20 AGC, 20 Lock-In

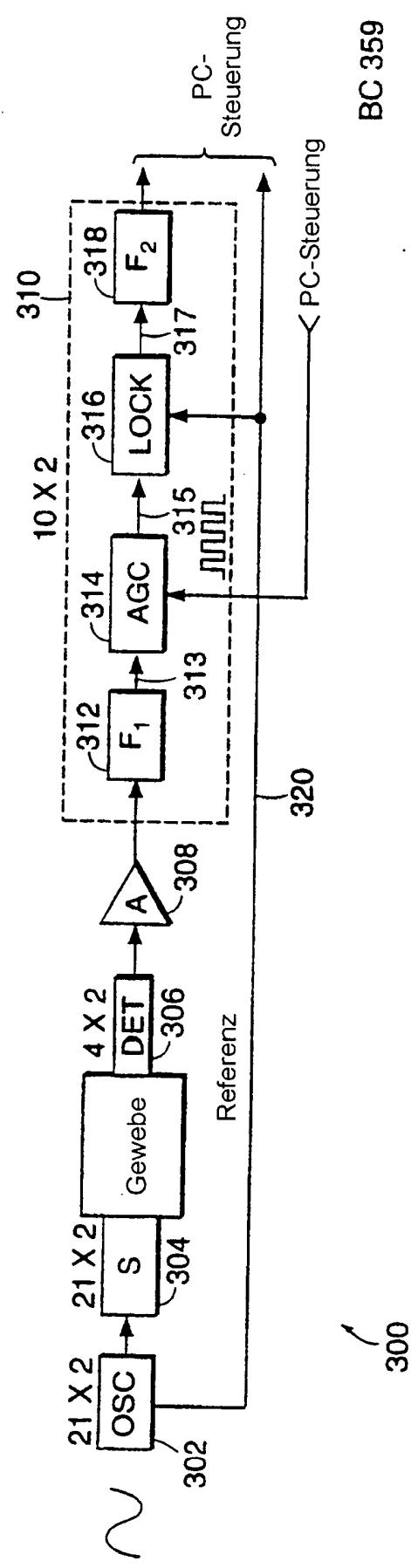


FIG. 8D

NIR-Phased-Array-Abbildungsvorrichtung mit zwei Wellenlängen  
2D-Vaskulogenese-Hypermetabolismus-Abbildung

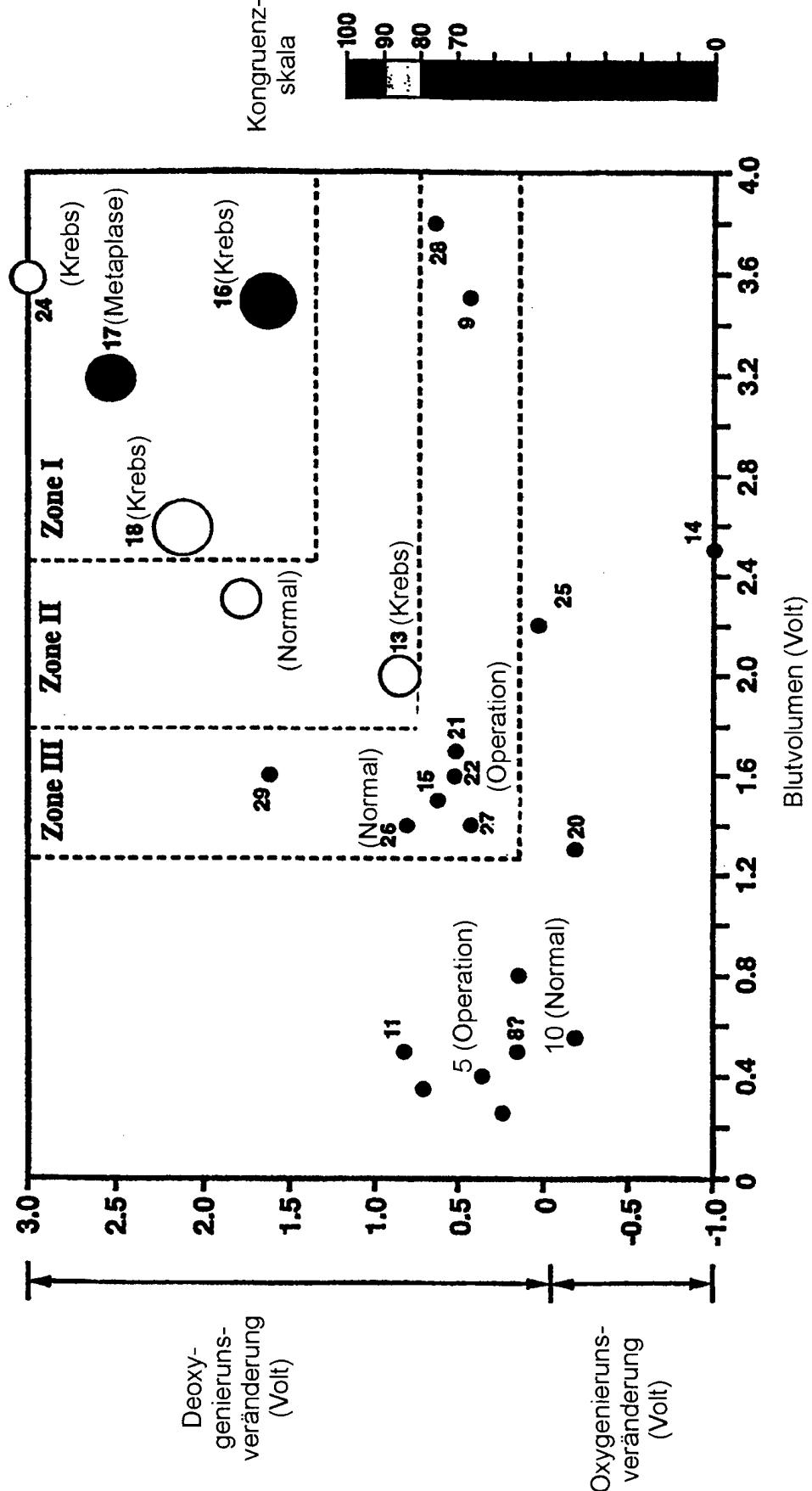


FIG. 9

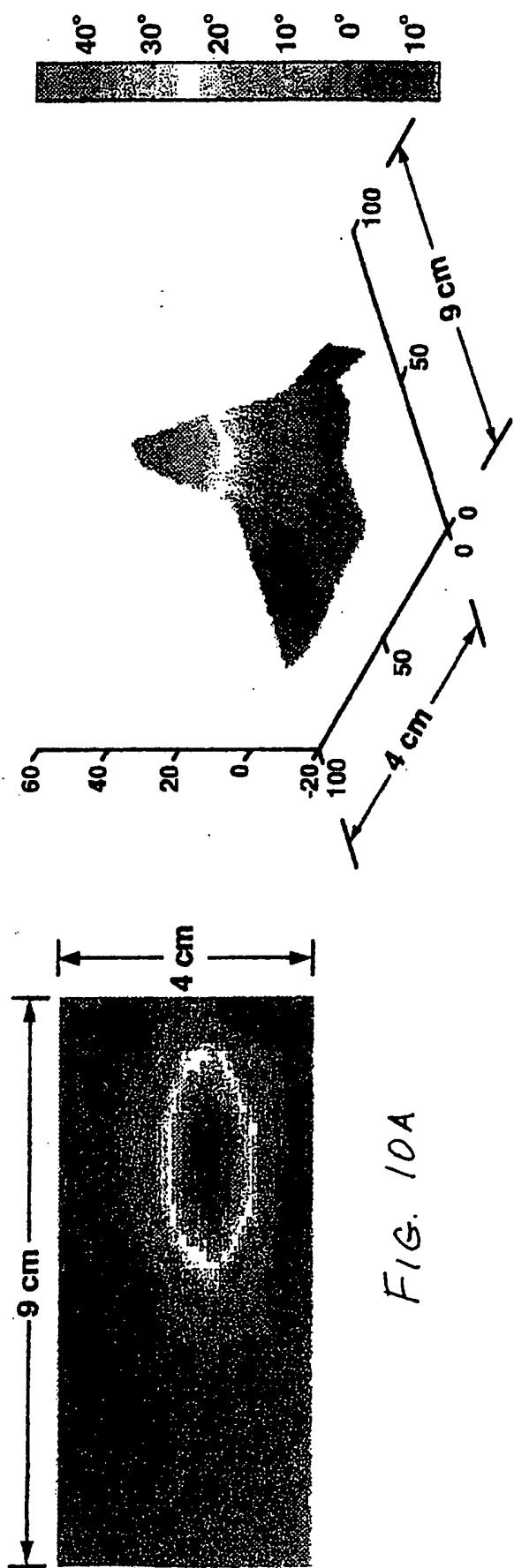


FIG. 10A

FIG. 10B

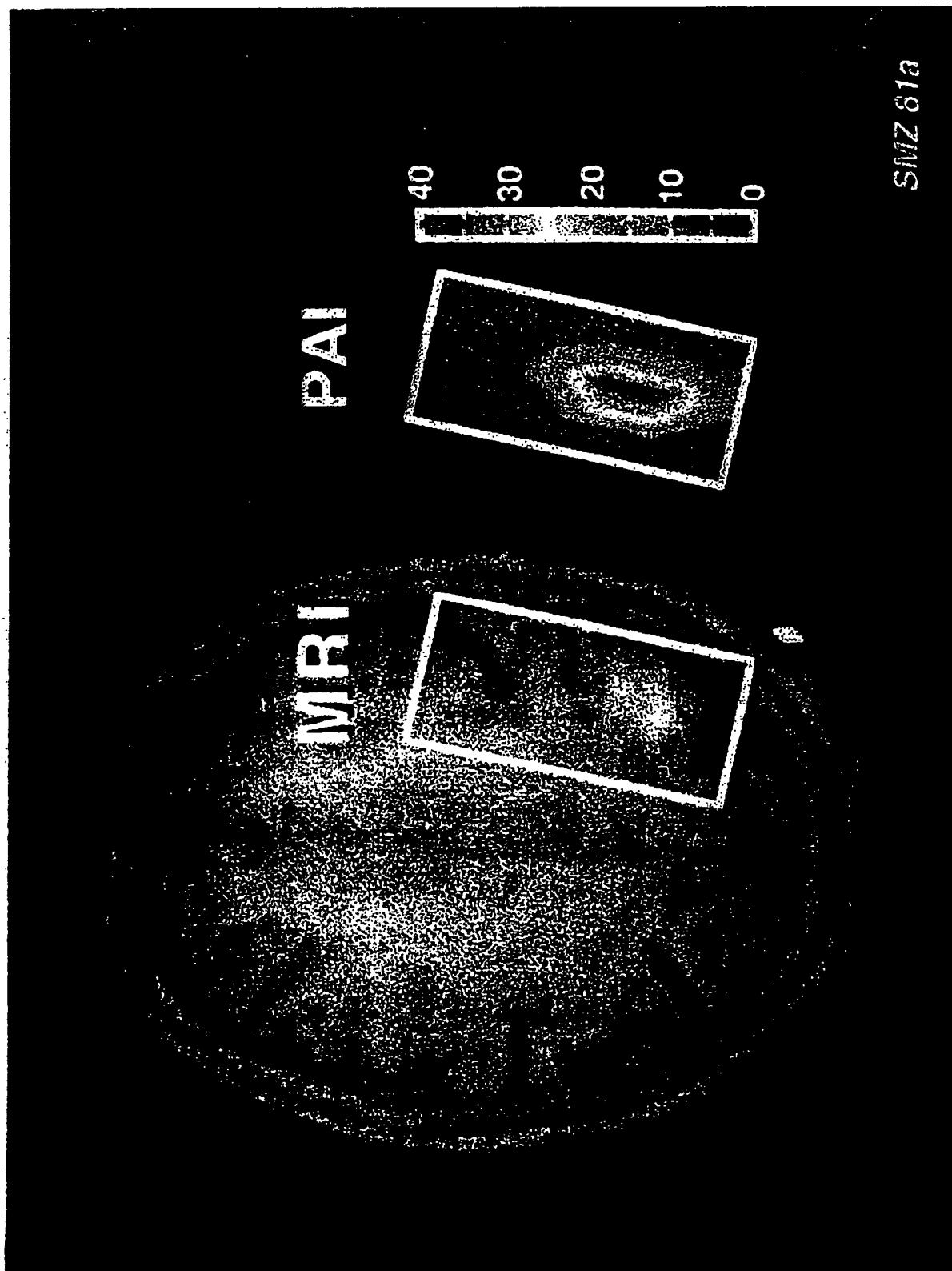


FIG. 11

Repetitive  
Phase-Array-Studie an der Stirn  
(30 min rückwärts Buchstabieren,  
30 min ausruhen)

Haaransatz

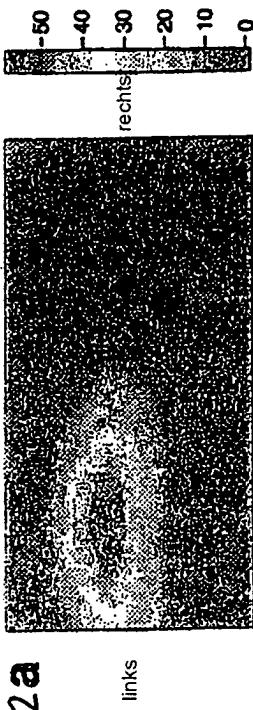


Fig.12a



Fig.12b



Fig.12c

Repetitive  
Phase-Array-Studie an der Stirn  
(30 min rückwärts Buchstabieren,  
30 min ausruhen)

Haaransatz



Fig.13a



Fig.13b



Fig.13c



Fig.13d

Nasenrücken  
Augenbraue

A

Augenbraue

B

KW2

Lage des Signalfokus - Kate; Phase

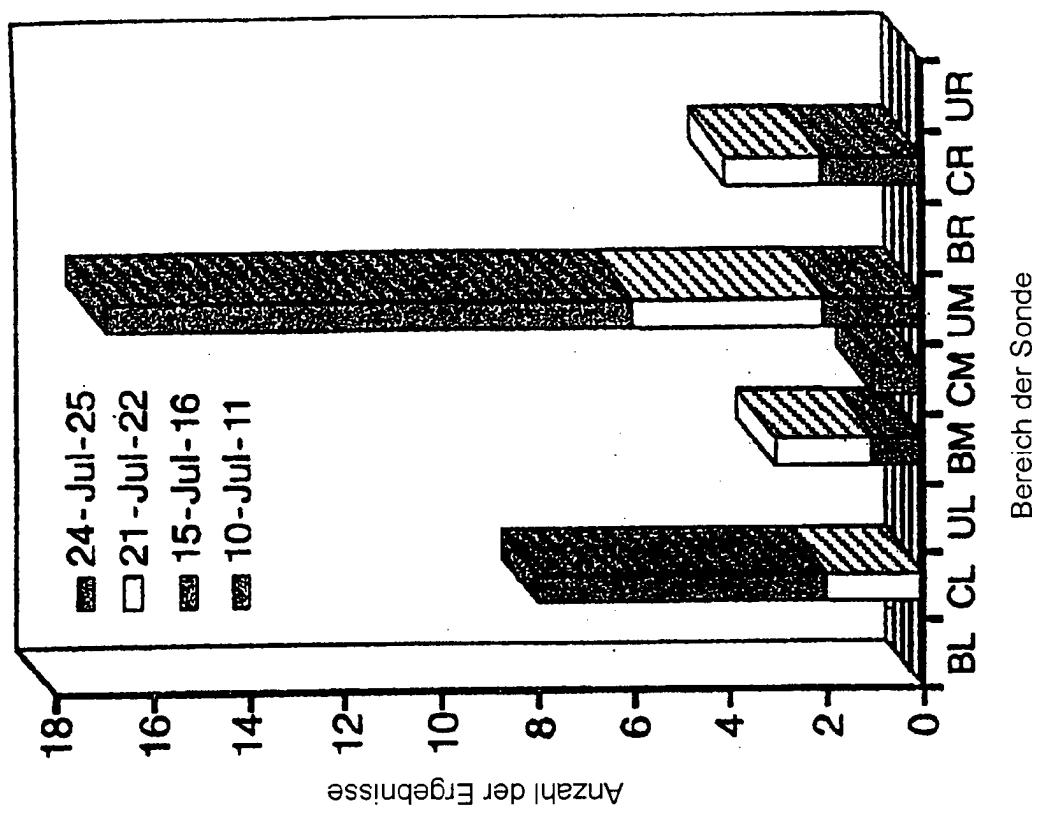


Fig. 14 B

Lage des Signalfokus - Dipti; Phase

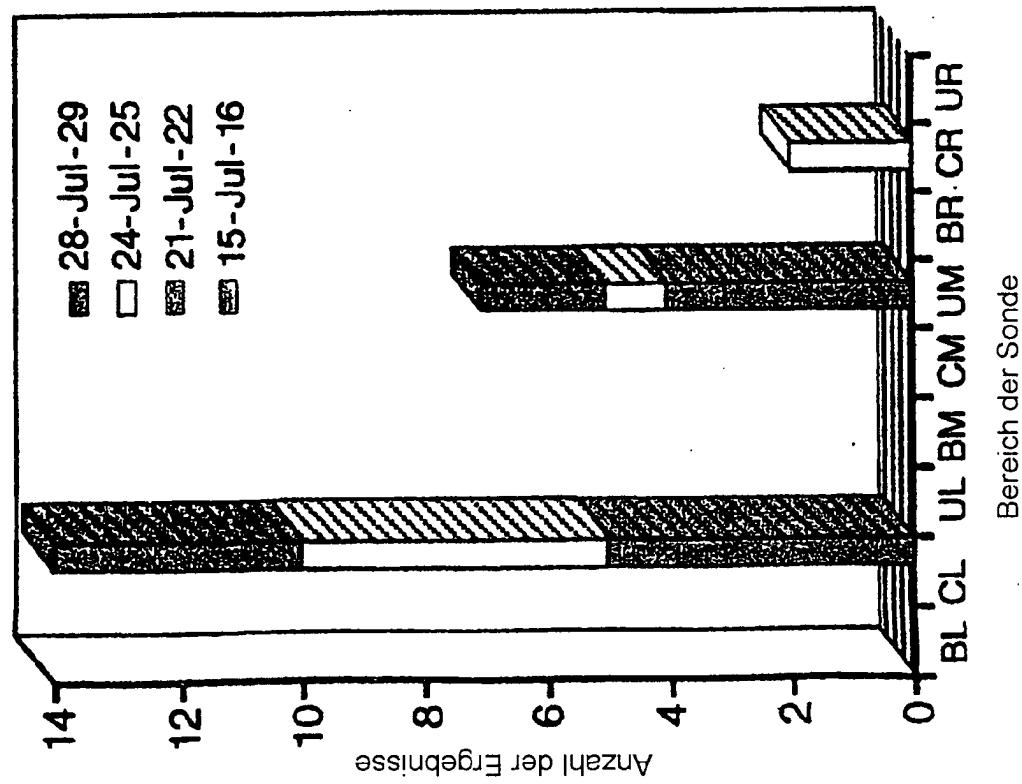


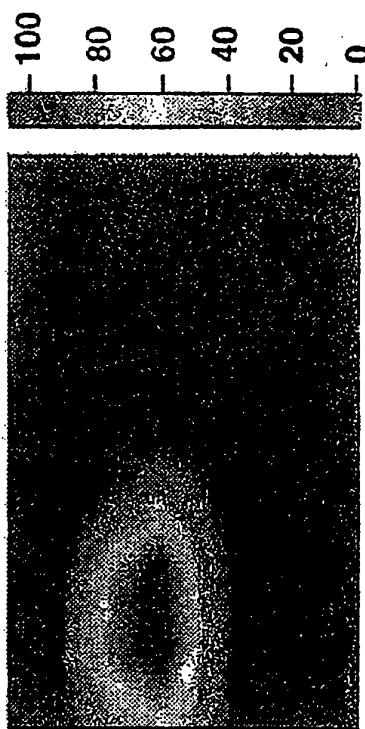
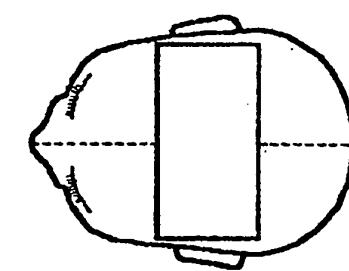
Fig. 14 A

50 MHz-Phased-Array-Bild eines Kleinkindgehirns  
7 Tage altes frühgeborenes Kleinkind (9/18/97)

Stimulation des linken Fingers  
(spontane Bewegung)



Stimulation des rechten Fingers  
(keine spontane Bewegung)



SMZ 10:

Fig. 1.5A

Fig. 1.5B