



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) G 01 F 1/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD G 01 F / 334 606 6	(22)	16.11.89	(44)	05.03.92
(71)	Krauß, Manfred, Prof. Dr.-Ing. habil., Am Bernsdorfer Hang 25, O - 9026 Chemnitz, DE				
(72)	Krauß, Manfred, Prof. Dr.-Ing. habil.; Mende, Mattias, Dr.-Ing.; Waldmann, Jürgen, Prof. Dr. sc. Dr. sc. techn.; Bilz, Dietrich, Dr. sc. med.; Kriegel, Bernd, Dipl.-Phys., DE				
(73)	Humboldt-Universität zu Berlin (Charité), O - 1040 Berlin; Werk für Fernsehelektronik GmbH, O - 1160 Berlin, DE				
(74)	Dr.-Ing. Frommhold, I., Leiter der Patentstelle der Technischen Universität Chemnitz, PSF 964, O - 9010 Chemnitz, DE				
(54)	Verfahren zur Bestimmung des Volumenflusses				

(55) Volumenfluß; Suspension; Infrarotstrahlen;
IR-Spektroskopie; Zeitspektralanalyse; Echtzeit;
Volumenelement, selektiv; Mikrozirkulation, dynamisch,
punktuell-differentiell, in situ, inhomogen; Makrostruktur;
Strömungsmessung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung des Volumenflusses, überwiegend in biologischen bzw. natürlich entstandenen oder künstlich bzw. technisch gefertigten Strukturen. Das Verfahren ermöglicht die selektive Bestimmung des Volumenflusses in kapillaren Gefäßen bzw. im Mikrozirkulationssystem innerhalb des Gesamtgefäßsystems bzw. in situ im Echtzeitbetrieb. Das Verfahren läßt sich somit in der Medizin und Biologie sowie in der Technik zur selektiven dynamischen Bestimmung des Volumenflusses insbesondere der roten Blutzellen in kapillaren Gefäßen sowie in Filkern einsetzen. Zur Bestimmung des Volumenflusses werden die in einer Ebene angeordneten IR-Lichtquellen und -Empfänger als Flächenstrahler und -empfänger in x-y-z-Richtung zum Objekt geführt, wobei der Flächenstrahler mit einem bestimmten Strahlungsquerschnitt und einer bestimmten Intensität strahlt. Echtzeitermittelte IR-Schwächungsgradienten dienen der selektiven Bestimmung des Volumenflusses einer Suspension in Gefäßen kapillaren Innendurchmessers in situ bzw. innerhalb eines aus großen und kleinen Gefäßen bestehenden Gefäßsystems in einer inhomogenen Makrostruktur. Die Berücksichtigung des Zeitverhaltens einschließlich der Anwendung der Zeitspektralanalyse erlaubt die Bestimmung des Volumenflusses als Funktion der Intensität, des Ortes, der Zeit und der Wellenlänge in situ. Fig. 1

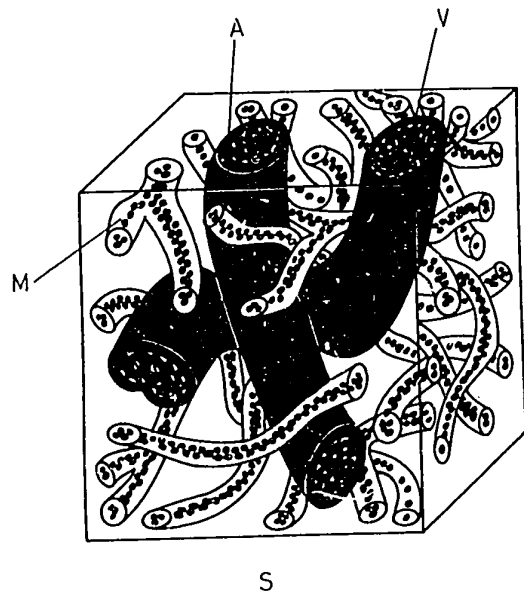


Fig. 1a

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Bestimmung des Volumenflusses, insbesondere unter Ausnutzung einer gezielten örtlichen, volumen- und intensitätsdefinierten sowie intensitätsfokussierten Streulichtmessung mit Hilfe von mehreren nebeneinander in einer x-y-Ebene angeordneten IR-Lichtquellen und Empfängern, die als Flächenstrahler und -empfänger in z-Richtung zum zu messenden Objekt geführt werden, wobei die Lichtquellen eine IR-Strahlung im NIR-Bereich mit einer bestimmten Strahlungsintensität aussenden und das im Multiplexbetrieb in x-y-z-Richtung intensitätsgeändert gesendete Licht die Volumenelemente im inhomogenen Objekt mit identischer Intensität selektiv illuminiert, und mit dem nach Detektion des Lichtes sowie nach Separierung des Signals auf einem AC- und DC-Kanal die Steuerung der Intensität durch punktuell-differentiell gemessene volumenelement-spezifische Schwächungskoeffizienten in Echtzeit erfolgt, **dadurch gekennzeichnet**, daß die volumenelement-spezifischen Schwächungskoeffizienten zur selektiven Bestimmung des Volumenflusses einer Suspension in einem Gefäßsystem innerhalb eines aus unterschiedlichen Gefäßen bestehenden Gesamtgefäßsystems pro Volumen- und Zeiteinheit als integrale Lichtabsorptionsgröße erfaßt werden und die Differenz zwischen den sich phasisch und lichtabsorptionsproportional ändernden Volumenflußgrößen des Kapillarsystems ein Maß für den Volumenfluß ist, wobei anschließend eine Echtzeitspektralanalyse der Signale und deren Bestimmung als Funktion der Intensität, des Ortes, der Zeit und der Wellenlänge erfolgt.
2. Verfahren zur Bestimmung des Volumenflusses nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Differenz zwischen sich zeitphasisch und lichtabsorptionsproportional ändernden Partikelvolumenflußgrößen vorzugsweise funktionell als Differenz des systolisch proportionalen zum diastolisch proportionalen Volumenfluß der roten Blutzellen bzw. die Differenz der Quotienten

$$\frac{\text{Zellvolumenfluß}_{\text{systol.}}}{\text{Plasmavolumenfluß}_{\text{systol.}}} - \frac{\text{Zellvolumenfluß}_{\text{diastol.}}}{\text{Plasmavolumenfluß}_{\text{diastol.}}} = \zeta$$

bestimmt wird.

3. Verfahren zur Bestimmung des Volumenflusses nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Differenz der sich systolisch/diastolisch lichtabsorptionsproportional ändernden Partikelvolumenflußgrößen für bestimmte Amplituden und die Zeitpunkte t_1 und t_2 des AC- und DC-Kanals vorzugsweise funktionell als Differenzenquotient

$$\frac{A_{ac1} - A_{ac2}}{A_{dc1} - A_{dc2}}$$

bestimmt wird.

Hierzu 2 Seiten Zeichnungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung des Volumenflusses insbesondere innerhalb inhomogener biologischer, natürlicher und technischer Strukturen. Das Verfahren dient der Bestimmung des Volumenflusses von Suspensionen in kapillaren Gefäßen bzw. Gefäßen des Mikrozirkulationssystems innerhalb eines Systems großer und kleiner Gefäße *in situ*, d. h. in biologischen und natürlichen sowie künstlichen bzw. gefertigten Gefäßsystemen und Filtern. Die Erfindung läßt sich somit in Biologie, Medizin sowie in der Technik zur Bestimmung des Volumenflusses in Strukturen geringster Abmaße einsetzen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Zur Ermittlung der Blutflußgeschwindigkeit in großen und kleinen Gefäßen ist die Doppler-Flow-Methode bekannt (Biblthca. anat. No. 18, Karger, Basel 1979, S. 16; Therapiewoche 32 [1982] 5082; Int. J. Microcirculation: Clin Exp. 5 [1986] 73; J. Invest. Dermatol. 82 [1984] 515). Mit dieser Methode ist es möglich, den Blutkörperchenfluß in seiner Geschwindigkeit (velocity) in den Mikrogefäßen zu messen. Nachteilig hierbei ist, daß untrennbar auch die langsamen Flußgeschwindigkeiten in den Makrogefäßen mitgemessen werden. Auch wird durch die Doppler-Flow-Methodik nur die Flußgeschwindigkeit (velocity) der Blutbestandteile in den Gefäßen bestimmt; der tatsächliche Volumenfluß der roten Blutzellen, d. h. die Menge der roten Blutzellen, die einen bestimmten Querschnitt in einer bestimmten Zeit durchsetzt – dieser Volumenfluß, der bei einem

enggestellten Mikrogefäß relativ zur Flußgeschwindigkeit gering ist, der bei einem weitgestellten Mikrogefäß aber relativ zur Flußgeschwindigkeit groß ist, kann mit der Doppler-Flow-Methode nicht bestimmt werden. Das heißt, die Flußgeschwindigkeit der roten Blutzellen im Gefäßsystem ist abzugrenzen vom Volumenfluß durch das Gefäßsystem. Dieser Volumenfluß betrifft sowohl zelluläre als auch nichtzelluläre Bestandteile des Blutes. Im Makrogefäßsystem ist der Volumenfluß unter Einrechnung des Hagen-Poiseuilleschen Gesetzes mit Flow-Metern meßbar. Im Mikrozirkulationsbereich gehorchen die einzelnen Parameter nicht mehr dem angegebenen Gesetz, sondern zeigen Abweichungen (Dtsch. Arch. f. Klin. Medizin 169 [1930] 212; Klin. Wschr. 7 [1920] 100).

Bekannt sind außerdem Methoden zur Ermittlung des Blutflusses (blood flow), der über die Gesamtflußgröße des Volumenflusses, d. h. von zellulären und nichtzellulären Bestandteilen des Blutes Auskunft gibt. Dabei wird nicht differenziert zwischen der Messung des Volumenflusses der roten Blutzellen und des Volumenflusses des nichtzellulären Blutplasmas. Der Blutfluß wird in ml. pro 100 g Gewebe pro Minute angegeben und nichtselektiv im Gesamtgefäßsystem, z. B. mit der Xenon-133-Isotopenmethode bestimmt (J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 35 [1972] 285; L'Encephale 4 [1978] 233; Brain 94 [1971] 635). Bei einem neueren computertomografischen Verfahren zur Messung der Hirndurchblutung, der „Xenon-Computer-Tomografie“ wird nichtradioaktives Xenon inhaliert, sättigt sich im Blut auf und gelangt über diesen Weg zu allen Organen, auch zum Gehirn. Die Geschwindigkeit, mit der sich die Anreicherung von Xenon im Gewebe vollzieht, ist ein Maß für die Durchblutung (Chip Nr. 8 – August 1988, S. 241 ... 244). Nachteilig ist hierbei die zusätzliche Inhalierung eines nichtradioaktiven Gases. Zur Messung von Mikrovolumina für medizinische Untersuchungen sind geeignete Meßsonden bekannt, die aus Lichtsender und Empfänger bestehen, bei denen Sender und Empfänger in einer Ebene und unmittelbar benachbart angeordnet sind, das Licht über Lichtleiter an den Meßort übertragen wird, wobei die Meßsonde als Nadel oder Hohnadel gestaltet ist und infolge eines Durchmessers an der Spitze von 2 bis 20 µm auch für die Erfassung von mikrostrukturierten Volumenelementen geeignet ist (DE-OS 3009901). Wesentlicher Nachteil dieser Vorrichtung zur Messung von Mikrovolumenelementen ist die invasive bzw. traumatische bzw. zerstörerische Zuführung der Meßsonde vor den Ort der zu messenden Mikrostruktur in Form einer Hohnadel bzw. Mikropipette. Wenn mit dieser Hohnadel, um an den Ort der Messung, beispielsweise des Gehirns zu gelangen, Kopfhaut, Schädeldecke sowie Hirnhäute verletzt werden müssen, um danach bedingt atraumatisch das Gehirn zu messen, so geschieht dies keineswegs rückwirkungsfrei. Mit dieser Vorrichtung werden in die zu untersuchende Probe Licht emittierende und elektrisch leitende Substanzen unter einem bestimmten Druck injiziert. Für das Gehirn bedeutet das über Injektionsnadeln oder Mikropipetten mit dieser Vorrichtung erfolgende Heranführen chemischer Substanzen einen Eingriff in die Funktionsweise dieses Organs mit Auslösung unwägbarer Reaktionen. Aber auch für die Beurteilung der Blutmikrozirkulation, die bekanntermaßen in lokalen diskreten Mikroarealen wesentlich geregelt wird (Europ. Neurol. 20 [1981] 200), stellt dieses Vorgehen einen gravierenden Mangel dar, der durch die Messung entsteht und diese verfälscht. Ein Verfahren und eine Vorrichtung (DE-OS 3724593) sind bekannt, um das von der untersuchten Probenflüssigkeit unterschiedlich absorbierte Licht auf einem vorbestimmten Betrag zu halten, was wesentlich durch Einstellen der Länge des Lichtweges in der Probe geschieht. Mit der Anwendung dieses Verfahrens bzw. der Vorrichtung, die wesentlich die Veränderung der Weglänge sowie eine Homogenität der zu untersuchenden Probe zur Voraussetzung hat, läßt sich der Volumenfluß nicht dynamisch bestimmen, wenn in einer inhomogenen Struktur diese sich räumlich und phasisch im Millisekundenbereich ändert. Es bestehen auch Zweifel, ob es technisch realisierbar wäre, in einem inhomogenen Körper die Weglänge des Lichtes zu ändern, ohne daß das zu messende Volumen dazu geändert werden muß. Inhomogene unterschiedliche Volumina zeigen aber keine zu den Volumina beziehbare Proportionalität der Lichtabschwächung.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zu erhalten, durch das mit robusten und relativ billigen optoelektronischen Bauelementen sowie durch eine problemlose Objekt-Applikation, die beispielsweise komplizierte, anfällige und aufwendige Laser-Vorrichtungen überflüssig macht, mit relativ geringen Lichtintensitäten von etwa 10 mW pro Quadratcentimeter Steradian kleine und große inhomogene Strukturen unregelmäßiger Oberfläche bestrahlt werden können und der Volumenfluß in diesen Strukturen sensorfern in situ und/oder in vivo mehrdimensional, zerstörungs- und weitgehend rückwirkungsfrei zeitspektralanalytisch und IR-spektroskopisch in Echtzeit dynamisch bestimmt werden kann.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Bestimmung des Volumenflusses in kapillaren Gefäßen in inhomogenen, auch sensorfernen Strukturen bzw. Volumenelementen unter Ausnutzung einer gezielten örtlich, volumen- und intensitätsdefinierten sowie intensitätsfokussierten Streulichtmessung mit Hilfe von matrixförmig angeordneten IR-Lichtquellen und -Empfängern zu schaffen, wobei der Volumenfluß selektiv in den kapillaren Gefäßen und bei beliebiger Lokalisation innerhalb inhomogener, räumlich, zeitlich und qualitativ in ihrer stofflichen Zusammensetzung sich ändernder Strukturen sowie mehrdimensional in Echtzeit bestimmt werden soll und die Messung der langsamen Flußgeschwindigkeit in großen Gefäßen zu vermeiden ist. Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß volumenelementspezifische Schwächungskoeffizienten, die durch Streulichtmessung mit Hilfe von mehreren nebeneinander in einer x-y-Ebene angeordneten IR-Lichtquellen und Empfängern, welche als Flächenstrahler und -empfänger in z-Richtung zum zu messenden Objekt geführt werden und als IR-Lichtquellen eine Strahlung im NIR-Bereich mit einer bestimmten Strahlungsintensität aussenden, bestimmt werden. Diese volumenelementspezifischen Schwächungskoeffizienten werden erhalten, indem das im Multiplexbetrieb in x-y-z-Richtung intensitätsgeändert gesendete Licht die Volumenelemente im inhomogenen Objekt mit identischer Intensität selektiv illuminiert. Nach Detektion des Lichtes und Separierung des Signals in einen AC- und DC-Kanal erfolgt die Steuerung der Intensität bzw. Illuminierung des nächstfolgenden, jeweils sensorfernen Volumenelementes in Echtzeit durch diese punktuell-differentiell gemessenen volumenelement-spezifischen Schwächungskoeffizienten, die zur selektiven Bestimmung des Volumenflusses einer Suspension in einem kapillaren bzw. Mikrogefäßsystem innerhalb eines aus großen und kleinen Gefäßen bestehenden

Gesamtgefäßsystems herangezogen werden. Damit werden Anteile bzw. flüssige und feste Bestandteile der Suspension bestimmt, die pro Volumen- und Zeiteinheit als integrale Lichtabsorptionsgröße bzw. als Differenz sich phasisch und lichtabsorptionsproportional ändernder Volumenflußgrößen des Kapillarsystem durchsetzen. Diese Differenz sich zeitphasisch und lichtabsorptionsproportional ändernder Partikelvolumenflußgrößen wird als Differenz des systolisch proportionalen zum diastolisch proportionalen Volumenfluß der roten Blutzellen bzw. als Differenz der Quotienten

$$\frac{\text{Zellvolumenfluß}_{\text{systol.}}}{\text{Plasmavolumenfluß}_{\text{systol.}}} - \frac{\text{Zellvolumenfluß}_{\text{diastol.}}}{\text{Plasmavolumenfluß}_{\text{diastol.}}} = \zeta$$

bestimmt, wobei nach Empfang des Lichtes das detektierte Signal einer Echtzeitspektralanalyse unterzogen wird und die Bestimmung auf dem Monitor als Funktion der Intensität, des Ortes, der Zeit und der Wellenlänge erfolgt. Mit dieser Beziehung können die partikulären und nichtpartikulären Anteile einer Suspension beispielsweise des Blutes sowohl in biologischen bzw. natürlich entstandenen als auch künstliche bzw. technisch gefertigten Gesamtgefäßsystemen und Filtern selektiv für das jeweilige kapillare System bestimmt werden. Für bestimmte Amplituden und die Zeitpunkte t_1 und t_2 kann die Differenz der sich mit der Herzaktion bzw. systolisch/diastolisch lichtabsorptionsproportional ändernden Partikelvolumenflußgrößen des AC- und DC-Kanals als Differenzenquotient

$$\frac{A_{ac1} - A_{ac2}}{A_{dc1} - A_{dc2}}$$

bestimmt werden. Diese Beziehung läßt sich zur Bestimmung des Selbstregulationsbereiches des Mikrozirkulationssystems verwenden.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen unter Bezugnahme auf die zugehörige Zeichnung näher erläutert werden.

Fig. 1 a, b: zeigt ein und dasselbe Volumenelement in der systolischen Phase S und diastolischen Phase D der Herzaktion mit zeitphasisch unverändertem Hämatokrit in den Makrogefäßen A, V und zeitphasisch sich änderndem Hämatokrit in den Kapillaren bzw. Mikro-Gefäßen M, in denen die roten Blutzellen axial strömen und das Blutplasma randständig strömt. In der systolischen Phase weisen die Mikrogefäße einen höheren Anteil an roten Blutzellen auf als in der diastolischen Phase.
Die Menge der Erythrozyten in den Kapillaren ist dem Volumenfluß der roten Blutzellen proportional.

Die Erfindung soll am Beispiel des Gehirns erläutert werden.

Die Erfindung ist keinesfalls auf dieses Organ oder auf biologisches Gewebe beschränkt. Sie kann auch an technisch gefertigten oder auch an nichtbiologisch natürlich entstandenen Gefäßsystemen beispielsweise Filtern angewendet werden. Fig. 1 veranschaulicht, wie innerhalb einer inhomogenen Struktur Volumenelemente gleicher Abmaße, bei vorausgesetzter Illuminierung dieser Volumenelemente mit einer für alle gemessenen Volumenelemente identischen Intensität, phasische Änderungen aufweisen, die für die selektive Bestimmung des Volumenflusses durch das Mikrozirkulationssystem dieser Struktur genutzt werden können. In einem sowohl Makrogefäße als auch kapillare Mikrogefäße umfassenden Gesamtgefäßsystem separieren sich und strömen aufgrund des bekannten physikalischen Fahraeus-Effektes die Partikelchen einer Suspension axial (axial proportional zur Partikelgröße). In der systolischen Phase der Herzaktion ist dieser Volumenfluß gegenüber der diastolischen Phase erhöht. Die durch den Fahraeus-Effekt erzwungene Separierung und axiale Strömung der partikulären Blutbestandteile im kapillaren Gefäßsystem ist als Durchsatz der roten Blutzellen durch das Mikrogefäßsystem proportional der Strömungsgeschwindigkeit der roten Blutzellen im Mikrogefäßsystem zu verstehen. Wird die Lichtabsorption der roten Blutzellen gemessen, so läßt sich beispielsweise bei Hämoglobin/Oxihämoglobin-isobestischen Wellenlängen diese Absorption als systolisch/diastolische Differenz des Volumenflusses roter Blutzellen selektiv und quantitativ, d.h. der zeitphasischen Lichtabsorptionsdifferenz der roten Blutzellen proportional, im Mikrozirkulationssystem innerhalb des Gesamtgefäßsystems volumenproportional zur Menge der roten Blutzellen, die ein Volumenelement pro Zeiteinheit durchsetzen, bestimmen. Dies kann selektiv für verschiedene Schichten eines Gewebes, beispielsweise des Herzens oder des Gehirns oder auch für wählbare Regionen und Schichten in technisch gefertigten Gefäßsystemen und Filtern, deren Gefäße in lichtstreuende und -absorbierende Medien eingebettet sind, erfolgen.

Zum Beispiel als ein Mapping von 16 Regionen des Kopfes, wobei die Meßstellen in Anlehnung an das für die klinische Elektroenzephalografie international gebräuchliche Ten-Twenty-System gewählt werden, da von den gleichen Ableitpunkten simultan zum mikrozirkulatorischen Volumenfluß des Gehirns auch ein event-related bzw. ein ereignisbezogenes Mapping vom EEG auf dem Monitor wiedergegeben werden kann; auch die Interaktion von mikrozirkulatorischem Volumenfluß und EEG läßt sich als Mapping darstellen, da beide, EEG und Gehirn-Mikrozirkulation, zeitspektralanalysiert werden können. Im Gegensatz zum EEG können Schichttiefen des Gehirns selektiv in ihrem mikrozirkulatorischen Volumenfluß und EEG läßt sich die mit dem EEG nur grob mögliche Simultanregistrierung von mikrozirkulatorischem Volumenfluß und EEG läßt sich die mit dem EEG nur grob mögliche Ortsauflösung beispielsweise eines Ereignisses „event-related“ feiner örtlich auflösen bzw. relativ präzise die Schichttiefe, in der dieses Ereignis stattfindet oder stattgefunden hat, markieren. Letzteres beispielsweise für 16 verschiedene Schichttiefen des Gehirns an 16 verschiedenen Regionen des Kopfes in 16 Intensitäts- bzw. Graustufen für eine gewählte Einzelfrequenz der Powerspektren oder für mehrere Frequenzbänder, die den Farben, Rot, Grün, Blau auf dem Monitor zugeordnet werden und als Mapping separat für jedes Frequenzband für einen bestimmten Zeitabschnitt dargestellt werden. Es werden so dynamische Vorgänge des Volumenflusses als Funktion der Intensität, des Ortes, der Zeit und der Wellenlänge bestimmbar. Bei Anwendung einer feinauflösenden Sensor-Matrix lassen sich dynamische NIR-Tomogramme realisieren.

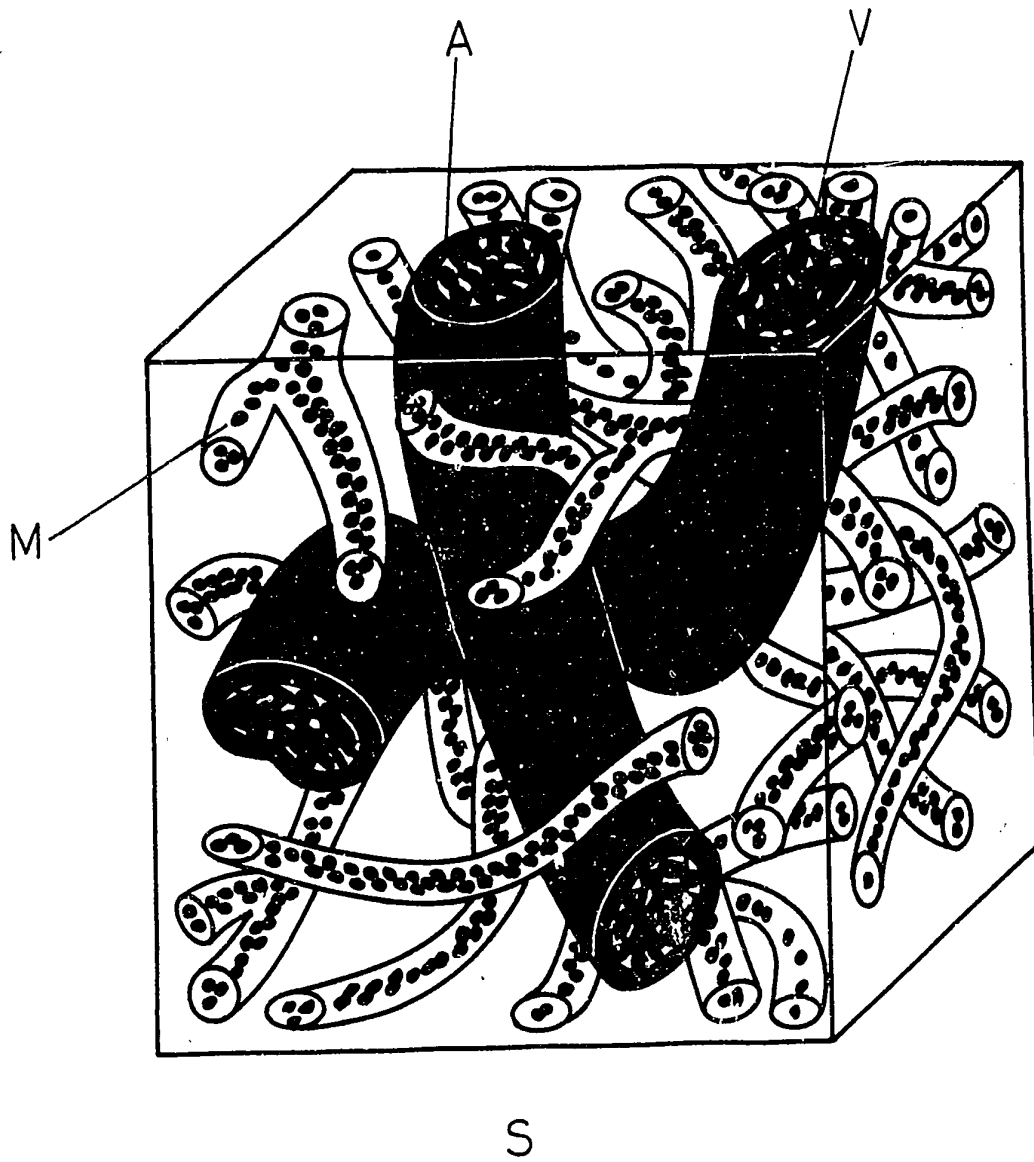
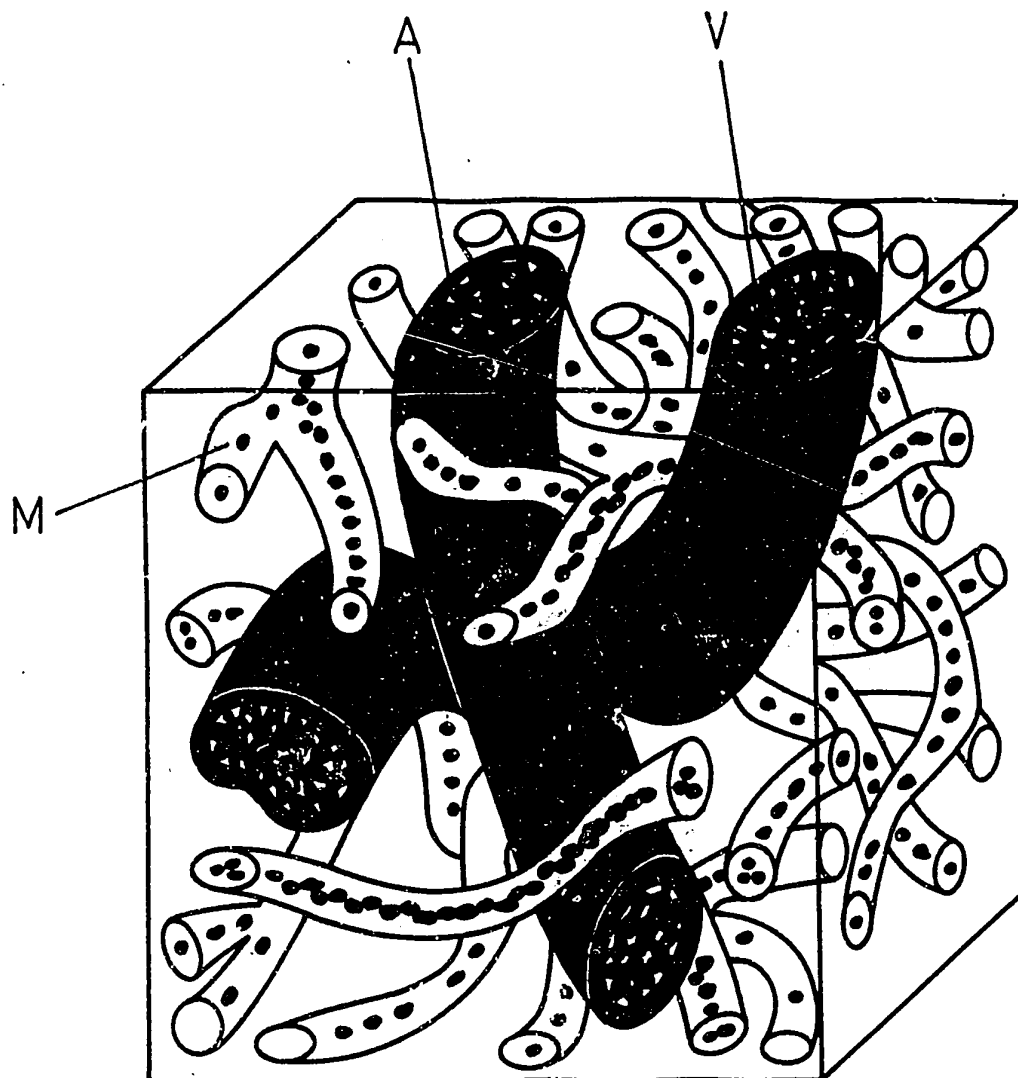


Fig. 1a



D

Fig. 1b