

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 149239 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 3451/74

(51) Int.Cl.⁴: G 01 R 27/04

(22) Indleveringsdag: 27 jun 1974

A 61 B 5/05

(41) Alm. tilgængelig: 28 dec 1975

(44) Fremlagt: 01 apr 1986

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: —

(71) Ansøger: *VYVOJOVA A PROVOZNI ZAKLADNE VYZKUMNYCH USTAVU V BECHOVICICH; Bechovice,

CS.

(72) Opfinder: Juraj Vrana; CS, Jaroslav *Setka; CS, Milan *Cervenci; CS.

(74) Fuldmægtig: Larsen & Birkeholm A/S Skandinavisk Patentbureau

(54) Kobling til bestemmelse af ændringer i impedansen af biologiske objekter, navnlig af levende væv.

149239 B

1

- 5 Opfindelsen angår en kobling til bestemmelse af ændringer i impedansen af biologiske objekter, navnlig af levende væv.

10 Koblingen skal muliggøre en måling af en ohmsk og en kapacitiv komponent i den pågældende impedansændring.

- 15 En sådan elektrisk kobling til et biologisk objekt, for eksempel et levende væv, kan være en serie-parallelkoblingskreds, bestående af en arbejdsmodstand med en parallel kapacitet, med hvilken kombination der er indskudt en ekstra kapacitet i serie. Den ohmske modstand i vævet er ved målinger med vekselstrøm overvejende en egenskab af intercellulær væske.
- 20 Den parallelle kapacitet svarer til membranerne i alle celler i vævet, der er anbragt i lag i række mellem de aftagende elektroder. Denne membranskapacitet har først og fremmest ved levende væv en overordentlig stor fysiologisk betydning. En direkte bestemmelse af den ved hjælp af en seriekapacitet hindres
- 25 dog af en diffusionskapacitet, der opstår ved ophobning af ioner, som udløses ved gennemgangen af strømmen, og som også under fordelagtige betingelser er langt større end membranskapaciteten. Helt nøjagtigt
- 30 forekommer der også en induktiv komponent, der dog ved biologiske objekter er så lille, at man kan se bort fra den.

Kendte koblinger af den foreliggende art muliggør

1 en bestemmelse af ændringer i impedansen på den
måde, at der i serie med det undersøgte objekt indsky-
des en modstand af kendt størrelse, medens der til
denne kombination er tilsluttet en højfrekvensstrøm.
5 Ved hjælp af et elektronisk voltmeter bliver derefter
såvel spændingen på det undersøgte objekt som også
spændingen på hele seriekombinationen målt. Ud fra
de målte størrelser og størrelsen af den tilsluttede
modstand kan impedansen beregnes. Hvis der for eksem-
10 pel ved studium af en bestemt art af et levende
væv udføres en række målinger, er det tilstrækkeligt
ved forskellige fysiologiske tilstande af det under-
søgte væv blot at bestemme spændingsændringer. Hvis
der til seriekombinationen modstand-væv tilføres
15 en højfrekvensstrøm med konstant spænding, er den
på det undersøgte væv målte spændingsværdi proportio-
nal med den impedansændring, der skal bestemmes,
og tilstrækkeligt oplysende i det givne tilfælde.
En beregning af den absolutte værdi af impedansen
20 bliver så ikke mere udført.

En ulempe ved disse kendte koblinger er det, at
de kun gengiver impedansændringer i undersøgte objek-
ter som vektorsummen af deres modstands- og kapaci-
25 tetskomposanter. En vektorsum af impedanskomposanter
uden bestemmelse af andelene af disse komposanter
giver dog ingen kilde til en maksimal information
over de fysiologiske ændringer i de undersøgte objek-
ter. En forholdsvis lille ændring i den impedans,
30 der skal bestemmes, hvilken ændring ved anvendelse
af kendte målemetoder allerede ligger uden for grænsen
for bestemmelsesmulighederne, kan nemlig forårsages
og bliver også forårsaget af langt større ændringer
i de enkelte komposanter.

1 En vis impedans i et biologisk objekt, for eksempel
et levende væv, frembyder en modstand mod gennemgang
af en til vævet koblet højfrekvensstrøm. Denne impe-
5 dans har en ohmsk, en kapacitiv og en induktiv kompo-
sant. Den induktive komponent er ved et levende
væv så lille, at man kan se bort fra den for yderlige-
re overvejelser. Målingen af værdier, der er propor-
tionale med de værdier af de ohmske og kapacitive
komponenter i impedansen, der skal bestemmes, udføres
10 på den måde, at det undersøgte levende væv under
anvendelse af punktformede elektroder sammen med
to ens, i serie indskudte modstande tilsluttes til
klemmer på en højfrekvensgenerator. Ved en vis stør-
relse af den pågældende spænding måles såvel spænding-
15 en på seriekombinationen modstand-væv som også spæn-
dingen på vævet selv ved hjælp af et elektronisk
voltmeter. De målte spændinger er proportionale
med de impedanskomponenter, der skal bestemmes.
De absolutte værdier af impedanskomponenterne kan
20 forholdsvis enkelt beregnes ud fra de målte værdier,
men det er i praksis i reglen ikke nødvendigt. Målin-
gerne udføres ved en konstant pålagt spænding, og
de målte værdier er tilstrækkelig oplysende for
studiet af fysiologiske tilstande i det undersøgte
25 væv.

En ulempe ved målinger på denne måde er, at den egent-
lige måling må udføres af mindst to personer, navnlig
ved et studium af væv i levende skabninger. Den
30 ene er beskæftiget med manipulation af elektroderne,
medens den anden betjener måleinstrumenterne. Derved
bliver de opnåede resultater belastet med en vis
fejl, da man ved de kendte koblinger ikke kan sikre
en samtidig aflæsning af to forskellige spændinger

1 i det øjeblik, hvor den pålagte spænding er nøjagtigt
indstillet til den krævede størrelse. Den samtidige
aflæsning kan ikke opnås ved samtidig anvendelse
af to måleinstrumenter og heller ikke med et målein-
5 strument med mulighed for en omkobling.

Den foreliggende opfindelse tager sigte på at undgå
denne ulempe, og dette opnås ifølge opfindelsen
ved, at koblingen er udformet som angivet i krav
10 1's kendetegnende del.

Ved at anvende en kobling med en kombination af
to lige store modstande og det målte objekt bliver
det muligt at bestemme impedansen for objektet simpelt
15 ved bestemmelse af spændingsforskelle, der kan måles
meget nøjagtigt, hvorefter den ønskede impedans
er simpel at beregne.

Når der pålægges en konstant højfrekvensspænding,
20 vil de ved den anden modstand og ved det undersøgte
væv målte spændinger være proportionale med modstands-
og kapacitetskomponenten af de impedanser, der
skal bestemmes.

25 Bestemmelsen af andele af de enkelte impedanskomposan-
ter forøger følsomheden og beviskraften af målingerne
væsentligt, så at man herved får mulighed for mere
nøjagtigt at skelne mellem målte ændringer i de
fysiologiske tilstande af de undersøgte biologiske
30 objekter.

En kobling til automatisk bestemmelse af værdier,
der er proportionale med impedanskarakteristikken
af biologiske objekter, er fortrinsvis udformet

1 som angivet i krav 2.

Ved denne udformning er det muligt i det øjeblik, hvor den spænding, der er pålagt på den nævnte serie-
5 kombination af to ens modstande og af det undersøgte objekt, når den krævede størrelse samtidig at aftaste spændingsværdierne på kombinationen modstand-væv og på det egentlige væv. De samtidig aftastede spændinger optages enten af en talindikator eller trykkes
10 direkte, for eksempel ved hjælp af et passende gengiveapparat. Betjeningen af et sådant måleapparat er begrænset blot til en indtrykning af en trykknop til start. De opnåede værdier er således ikke belastet med fejl på grund af for sen eller ikke samtidig
15 aflæsning.

Opfindelsen forklares nærmere under henvisning til tegningen, på hvilken

20 fig. 1 viser et eksempel på et principielt koblingsbillede til koblingen ifølge opfindelsen,

25 fig. 2 grafisk afhængigheden mellem målte spændingsværdier og komposanter i den målte impedans,

30 fig. 3 principielt et koblingsbillede for et måleapparat til samtidig optagelse af begge de målte spændingsværdier, og

fig. 4 en praktisk udførelsesform for apparatet ifølge opfindelsen.

1 Et objekt 3, der skal undersøges, er i fig. 1 i
 serie med to ens modstande 1 og 2 tilsluttet til
 klemmer på en højfrekvensgenerator 4. Et elektronisk
 voltmeter 13, der til stadighed er tilsluttet til
 5 punkter 5, 6 og 7 mellem de nævnte dele 1 til 4,
 måler spændingsværdier U_1 , U_2 og U_3 , fig. 2. U_1
 er den spænding, der er pålagt hele seriekombinatio-
 nen, U_2 er den spænding, der måles på seriekombinatio-
 nen modstand-væv, og U_3 er den spænding, der måles
 10 på det egentlige væv. Værdien af de anvendte modstande
 er $R_1 = R_2$. Af den grafiske fremstilling følger
 det, at størrelsen af modstandskomponenten r_e er
 givet af en ligning

$$15 \quad r_e = U_3 \cdot \cos \varphi$$

medens kapacitetskomponenten k_{ap} er lig med

$$k_{ap} = U_3 \cdot \sin \varphi$$

20

I fig. 3, der viser et principkoblingsbillede for
 apparatet til samtidig og automatisk måling af begge
 størrelser, er der anvendt samme henvisningsbetegnelse
 til samme elementer som i fig. 1. Til punkterne
 25 5, 6 og 7 i seriekombinationen af de to ens modstande
 1 og 2 og det undersøgte objekt 3 er der tilsluttet
 et komparator kredsløb 9, til hvilken der over en
 klemme 11 tilfødes en referencespænding, der er
 stabiliseret til størrelsen U_1 . Så snart amplituden
 30 af det tilførte signal i et punkt 5 når størrelsen
 U_1 , forarbejder komparatorblokken 9 spændinger i
 punkterne 6 og 7, og disse angives ved hjælp af
 gengiveapparater 8 som resulterende værdier af U_2
 og U_3 .

- 1 Ved den i fig. 4 viste praktiske udførelsesform
for apparatet i fig. 3 anvendes der som gengiveappara-
ter cifferenheder, der fås fra porte 821 og 831,
fra tællere 822 og 832, fra analog-digitalomsættere
5 823 og 833 og fra cifferindikatorer 824 og 834.
Ved hjælp af en trykknop 10 startes den amplitudemodu-
lerede generator 4, og denne føder med sin strøm
af en frekvens på 10^5 Hz og en strømstyrke af en
størrelsesorden på 10^{-6} A seriekombinationen af de
10 to ens modstande 1 og 2 og det undersøgte væv 3.
En komparator 91 sammenligner det amplitudemodulerede
signal fra generatoren 4 med spændingen på klemmen
11, der er stabiliseret på værdien $U_1 = 4$ mV. I
det øjeblik, hvor amplitudemodulationen når op til
15 værdien U_1 , begynder generatoren 12 for trinspænding
at arbejde. Samtidig sammenligner komparatoren 92
spændingen på stedet 6 med udgangen fra analog-
digitalomsætteren 833 og afspærrer ved den samme
højde af spændingerne porten 831, hvorved tælleren
20 832 bringes til at stå stille, så at den målte spæn-
ding på nummerindikatoren 834 kan bestemmes som
resulterende værdi U_3 . Til en yderligere måling
behøver apparatet ikke yderligere forberedelse.
Når vævet 3 er erstattet af et andet, behøver man
25 blot at trykke på trykknappen 10, og på nummerindika-
torerne 824 og 834 viser der sig samtidig nye værdier,
der svarer til målingerne af spændingerne U_2 og
 U_3 i det nye væv.
- 30 Koblingen ifølge opfindelsen og det tilhørende apparat
muliggør en bestemmelse af ændringer i impedansen
af biologiske objekter med langt større beviskraft
end hidtil kendte koblinger. Efter nye opdagelser
er impedansændringer en vigtig biofysikalsk egenskab

- 1 af væv, der typisk angiver morphologiske tilstande af celler, hvad der er af stor betydning, først og fremmest til en tidlig diagnose af forskellige slags karcinomer.

1

P A T E N T K R A V

1. Kobling til bestemmelse af ændringer i impedansen af biologiske objekter (3), navnlig af levende væv, der er tilsluttet til en højfrekvensspændingskilde (4), idet der i serie med objektet er indskudt en modstand, hvis impedans kan måles med et måleapparat (13), k e n d e t e g n e t ved, at der som serie-modstand findes to med måleobjektet (3) og med hinanden i række indskudte, lige store modstande (1 og 2), og at måleapparatet (13) til spændingsmåling konstant er tilsluttet til de tre af disse to modstande givne målepunkter (5, 6, 7).
2. Kobling ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der til hvert af målepunkterne (5, 6, 7) er tilsluttet en sammenligningskobling (91, 92, 93), at den sammenligningskobling (91), der er tilsluttet til det målepunkt (5), der ligger nær ved målespændingskilden (4), og med sin sammenlignings-spændingsindgang er tilsluttet til en stabiliseret sammenligningsspændingskilde (11), med sin udgang er tilsluttet til en indgang til en tringenerator (12), der afgiver tælleimpulser, at der til hver af de to andre sammenligningskoblinger (92, 93) er tilsluttet en portkobling (henholdsvis 821 og 831), der er anbragt i vejen fra tringeneratoren (12) til digitalviserapparater (824 og 834), og at disse to sammenligningskoblinger (92, 93) som sammenspændingskilder har hver sin analog-digitalom-sætter (823, 833), der er tilsluttet til en tæller, som er indskudt efter portkoblingerne (821, 831).

Fremdragne publikationer:

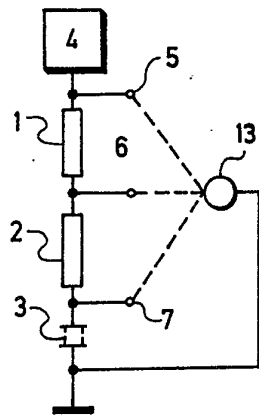


FIG. 1

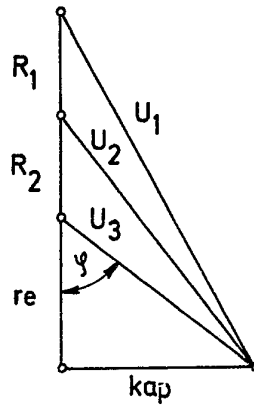


FIG. 2

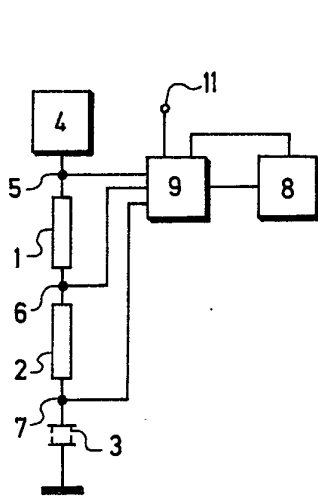


FIG. 3

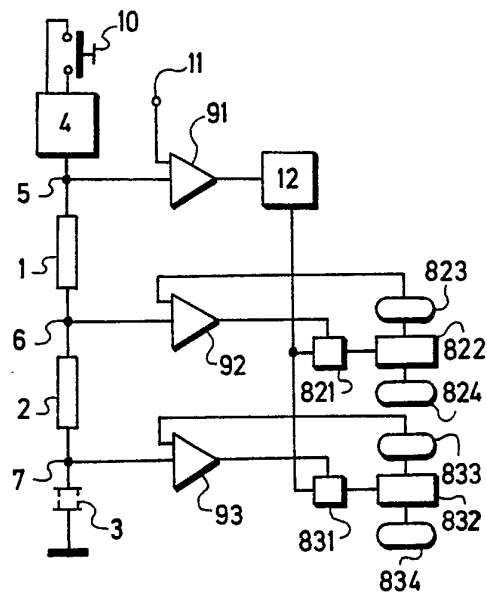


FIG. 4