

## 8. Messung der Sauerstoffsättigung im Gehirn?

Wie bereits in Abschnitt 6.4 erläutert, wäre ein Parameter, der die Sauerstoffsättigung

$$Y = \frac{c_{\text{OxyHb}}}{c_{\text{OxyHb}} + c_{\text{DeHb}}} \quad (8.1)$$

des Blutes im Gehirn quantifiziert, von hoher klinischer Relevanz.

Es gibt diverse Arbeiten, in denen an zumeist homogenen streuenden Blutphantomen die Sauerstoffsättigung mit unterschiedlichen NIRS-Messtechniken und Algorithmen bestimmt wird [1, 2, 3]. Der menschliche Kopf wird wegen der bereits mehrfach angedeuteten Unterteilung in Gewebekompartimente nur schlecht durch solche homogene Modelle beschrieben. Wie die Diskussion in Abschnitt 6.2 gezeigt hat, wird der mit NIRS ermittelte Sättigungsparameter  $Y$  von der Sättigung in dem arteriellen, venösen und kapillaren Gefäßkompartiment abhängen. Somit erhält der ermittelte Sättigungsparameter als diagnostischer Indikator erst dann eine Bedeutung, wenn er über eine größere Patientenstudie validiert wurde. Aus dieser Überlegung heraus sind in Abschnitt 6.4 in Tabelle 6.3 Kriterien aufgelistet worden, die für einen klinisch relevanten Sättigungsparameter gelten sollten. In diesem Kapitel wird an simulierten Daten untersucht, wie der mit drei unterschiedlichen Algorithmen gewonnene Sättigungsparameter von vorgegebenen extra- und intrazerebralen Sättigungswerten abhängt. Weiterhin wird die Funktionsweise desjenigen Algorithmus, der die genauesten Werte lieferte, an einem Phantomexperiment und einer Messung am Kopf eines Probanden vorgeführt.

## 8. Messung der Sauerstoffsättigung im Gehirn?

### 8.1. Die Sauerstoffsättigung berechnet aus dem Quotienten von Absorptionskoeffizienten

Bei der Bestimmung der Sauerstoffsättigung des Blutes im Gehirn sind zwei wesentliche Schwierigkeiten formulierbar:

- Der Kopf besitzt, durch seine Unterteilung in Gewebekompartimente, inhomogene optische Eigenschaften.
- Die Hintergrundabsorption, also der Anteil der Absorption, der nicht durch das Blut gegeben ist, ist für das menschliche Gehirn nur ungenügend untersucht (siehe Kapitel 5).

In diesem Kapitel wird der Einfachheit halber die Annahme gemacht, dass die gesamte Hintergrundabsorption, außer dem Beitrag durch einen angenommene Massenanteil des Wassers von 70 %, vernachlässigbar ist. Diese Näherung ist sehr grob, aber sie eröffnet die Möglichkeit, die Probleme, die durch die Inhomogenität des Kopfgewebes entstehen, getrennt zu diskutieren.

Ist die Absorption, die nur durch das Blut bedingt ist, bei zwei Wellenlängen  $\lambda_1$  und  $\lambda_2$  bekannt, so ergibt sich der Sättigungsparameter zu

$$Y = \frac{\varepsilon_{DeHb}(\lambda_1) - \varepsilon_{OxyHb}(\lambda_2) \frac{\mu_a(\lambda_1)}{\mu_a(\lambda_2)}}{[\varepsilon_{DeHb}(\lambda_1) - \varepsilon_{OxyHb}(\lambda_1)] - [\varepsilon_{DeHb}(\lambda_2) - \varepsilon_{OxyHb}(\lambda_2)] \frac{\mu_a(\lambda_1)}{\mu_a(\lambda_2)}} \quad (8.2)$$

Der Sättigungsparameter ist demnach eine Funktion des Quotienten zweier Absorptionskoeffizienten. Dies erleichtert die Quantifizierung: systematische relative Fehler, die für beide Absorptionskoeffizienten gleich sind, werden nicht in den Sättigungsparameter eingehen.

### 8.2. Test von NIRS-Algorithmen an simulierten Messdaten

#### 8.2.1. Ein Modell für den Kopf mit unterschiedlicher Sauerstoffsättigung in den Gewebekompartimenten

Die optischen Eigenschaften des Kopfes werden hier über das in Abschnitt 5.1 in Tabelle 5.2 beschriebene Schichtmodell bei drei Wellenlängen (680, 780,

Kompart.	Modell				
	A	B	C	D	
Haut	70	50	70	70	extra- zerebral
Schädel	70	50	70	70	
Liquor	70	70	50	90	intra- zerebral
graue Substanz	70	70	50	90	
weisse Substanz	70	70	50	90	

**Tab. 8.1.:** Die Sauerstoffsättigungen in Prozent, die für die verschiedenen Gewebekompartimente des Kopfmodells für verschiedene Simulationen (A-D) gewählt wurden.

830 nm ) angenähert. Dabei werden folgende Annahmen gemacht:

- Die Absorptionskoeffizienten der Gewebekompartimente ergeben sich aus der Absorption durch Hämoglobin und Wasser (70 % Massenanteil). Die Hämoglobin-Konzentration wurde so berechnet, dass sich mit einer globalen Sauerstoffsättigung von  $Y = 70\%$  die Absorptionskoeffizienten aus Tabelle 5.2 bei 780 nm ergeben.
- Der Streukoeffizient ist wellenlängenunabhängig. Die Zahlenwerte für die verschiedenen Gewebekompartimente werden aus Tabelle 5.2 (780 nm) entnommen.

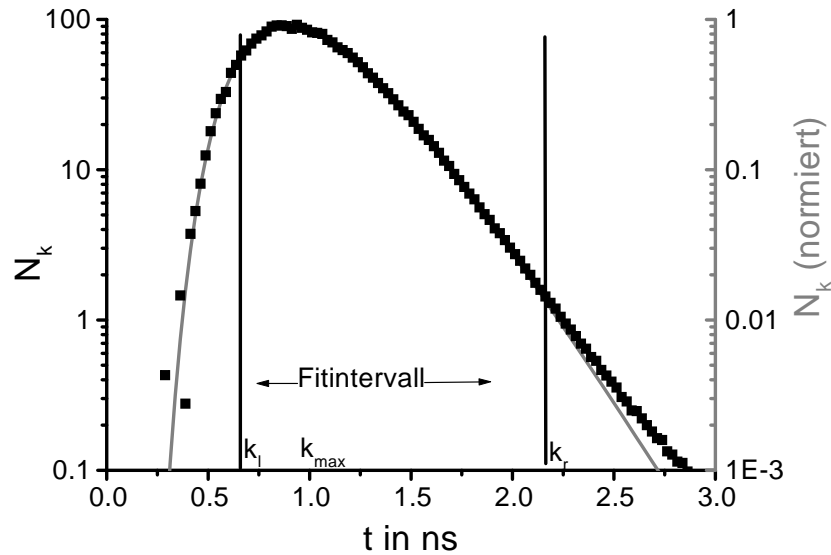
Somit liegt ein Modell vor, in dem nach Vorgabe einer Sauerstoffsättigung für die Gewebekompartimente, deren Absorptionseigenschaften berechenbar sind. Mit der Monte-Carlo Simulation können für das vorgegeben Medium die Laufzeitverteilungen für mehrere Optodenabstände simuliert werden.

Tabelle 8.1 zeigt die verschiedenen untersuchten Sättigungskombinationen. Im Falle A liegt in dem inhomogenen Kopfmodell eine homogene Sauerstoffsättigung von 70 % vor. Mit dem Fall B kann untersucht werden, ob der ermittelte Sättigungsparameter von der extrazerebralen Sättigung abhängig ist. Die Fälle C und D dienen der Beantwortung der Frage, inwiefern der ermittelte Sättigungsparameter die intrazerebralen Sättigung richtig wiedergibt.

Mit der Monte-Carlo Simulation wurden Laufzeitverteilungen für 17 nebeneinander liegende Ring-Detektoren mit 3 mm Breite berechnet. Es wurde ein

## 8. Messung der Sauerstoffsättigung im Gehirn?

Brechungsindex von  $n = 1.4$  im Medium angenommen, wobei aber die Fresnelreflexion an der Oberfläche des Mediums vernachlässigt wurde.



**Abb. 8.1.:** Der Fit mit der Lösung der Diffusionsgleichung für ein homogenes semi-infinites Medium (2.24) an einer mit einer MC-Simulation erzeugten Laufzeitverteilung (Modell A,  $\lambda = 780$  nm, Optodenabstand  $\rho = 30$  mm).

### 8.2.2. Test der Algorithmen

Zur Bestimmung des Absorptionskoeffizienten wurden drei verschiedene Algorithmen angewendet. Aus den ermittelten Absorptionskoeffizienten werden Sättigungsparameter errechnet und mit den vorgegebenen intrazerebralen Gewebesättigungen verglichen. Vor der Berechnung eines Sättigungsparameters wird der für mindestens zwei Wellenlängen ermittelte Absorptionskoeffizient von der Absorption durch Wasser bereinigt ( $\mu_a(\lambda_i) \rightarrow \mu_a(\lambda_i) - 0.7\mu_{a,H_2O}(\lambda_i)$ ). Nach dieser Korrektur kann mit dem Gleichungssystem (5.2) und den Hämoglobinspektren die Konzentration von Oxy- und Desoxyhämoglobin berechnet werden. Aus den Hämoglobinkonzentrationen ist über (8.1) der Sättigungsparameter  $Y$  bestimmbar. Im folgenden werden die drei verwendeten Algorithmen erläutert.

### Zeitaufgelöste Methode

In Abbildung 8.1 ist die berechnete Laufzeitverteilung für Modell A bei  $\lambda = 780 \text{ nm}$  und einem Optodenabstand von  $\rho = 30 \text{ mm}$  dargestellt. Ebenfalls aufgetragen ist der Fit mit der Lösung der Diffusionsgleichung für ein homogenes semi-infinitytes Medium. Der Fit wird innerhalb der Grenzen  $k_l \leq k \leq k_r$  durchgeführt, wobei  $k_l < k_{max} < k_r$  und  $N_{k_l} = 0.5N_{k_{max}}$  und  $N_{k_r} = 0.01N_{k_{max}}$ . Der Fit liefert die effektiven optischen Eigenschaften mit  $\mu_a = 0.0208 \text{ mm}^{-1}$  und  $\mu'_s = 1.93 \text{ mm}^{-1}$ .

Dieselbe Routine wurde für die Laufzeitverteilungen bei den anderen beiden Wellenlängen durchgeführt. Aus den Absorptionskoeffizienten bei den drei unterschiedlichen Wellenlängen kann wie oben beschrieben der Sättigungsparameter berechnet werden. In Tabelle 8.2 wird dieser mit den vorgegebenen intrazerebralen Sättigungswerten verglichen. Man erkennt, dass für den Fall, dass die extrazerebrale Sättigung sich nicht ändert (A,C,D), die intrazerebrale Sättigung mit einer Abweichung von maximal 4 % reproduziert wird. Im Falle einer extrazerebralen Sättigungsänderung (B) wird die intrazerebrale Sättigung um 10 % falsch eingeschätzt. Ein ähnliches Ergebnis ist mit simulierten Laufzeitverteilungen an einem 2-D Kopfmodell publiziert [4].

Modell	A	B	C	D
Vorgegebene Sättigung im Gehirn	70	70	50	90
zeitaufgelöste Methode	68	60	54	87
Multi-Distance-Methode	68	59	60	82
modifizierte zeitaufgelöste Methode	70	67	55	92

**Tab. 8.2.:** Die mit den verschiedenen Algorithmen bestimmten Sättigungsparameter in Prozent verglichen mit den vorgegebenen intrazerebralen Sättigungen.

### Multi-Distance-Methode

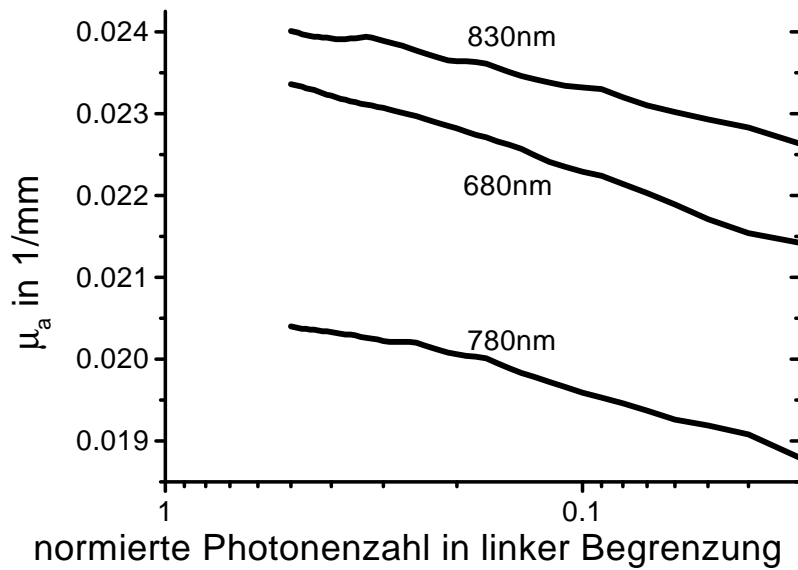
Die auf Seite 24 beschriebene Messtechnik, die ein räumliches Profil der mittleren Laufzeit (oder der Phase) und der cw-Intensität nutzt, wurde ebenfalls auf die simulierten Daten angewendet. Sie wird in diesem Kapitel 'Multi-Distance'-Methode genannt. Die Untersuchung ist von besonderem Interesse,

## 8. Messung der Sauerstoffsättigung im Gehirn?

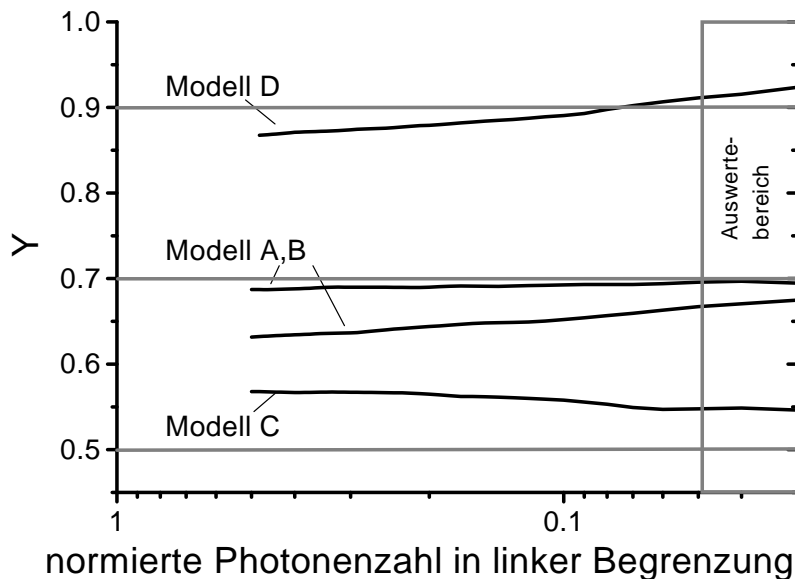
weil es bereits ein kommerzielles Gerät gibt, dass mit dieser Methode arbeitet und erste *in vivo*-Messungen mit diesem Verfahren existieren [5]. Für die Auswertung wurde ein Optodenabstand zwischen 15 mm und 45 mm verwendet. Die ermittelten Sättigungsparameter sind ebenfalls in Tabelle 8.2 angegeben. Man erkennt, dass selbst bei einer konstanten extrazerebralen Sättigung die mit dieser Methode ermittelten Sättigungswerte um bis zu 10 % von den vorgegebenen Werten abweichen. Interessant ist, dass bei einem hohen Sättigungswert (Hyperoxie) die Sättigungswerte unterschätzt und bei einem niedrigen Sättigungswert (Hypoxie) überschätzt werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen die Autoren von [5] bei Messungen am Kopf des Ferkels. Allerdings vermuten die Autoren als Ursache für diese Abweichungen eine Fehleinschätzung der Hintergrundabsorption.

### **Modifizierte zeitaufgelöste Methode**

In einer hier zum ersten Mal vorgeschlagenen empirischen Methode werden für die Bestimmung des Absorptionskoeffizienten nur die späten Photonen in der Laufzeitverteilung verwendet. Dabei wird wie folgt vorgegangen: Zuerst werden wie im vorletzten Abschnitt erläutert über einen Fit die Parameter  $t_0$  und  $\mu'_s$  ermittelt. Anschließend werden diese Werte festgehalten, während die Fitroutine mit nur einem Fitparameter, dem Absorptionskoeffizienten, wiederholt wird. Für diesen Fit wird die rechte Grenze  $k_r$  des Fitintervalls an die zeitliche Position gelegt, an der die Laufzeitverteilung auf 0.5 % des maximalen Wertes abgefallen ist (siehe rechte Achse in Abbildung 8.1). Die linke Fitintervallsbegrenzung  $k_l$  wird schrittweise verschoben, wobei der Fit nach jeder Verschiebung wiederholt wird. Die Position der linken Grenze wird, wie die rechte Grenze, über die normierte Photonenzahl in dem entsprechenden Zeitkanal ausgedrückt. Als Ergebnis erhält man Absorptionskoeffizienten in Abhängigkeit von der linken Fitintervallsbegrenzung. Diese sind für die Auswertung als Beispiel für das Modell A für die drei verwendeten Wellenlängen in Abbildung 8.2 dargestellt. Aus diesen Absorptionskoeffizienten ist, nach Korrektur der Wasserabsorption, unter Verwendung von 5.2 und 8.1 ein Sättigungsparameter bestimmbar. Dieser ist in Abbildung 8.3 für alle verwendete Modelle dargestellt. Man erkennt, dass in allen Fällen der ermittelte Sättigungsparameter bei einem erheblichen Anteil früher Photonen eine schlechte-



**Abb. 8.2.:** Die mit der modifizierten zeitaufgelösten Methode (Auswertung für späte Photonen) bestimmten Absorptionskoeffizienten in Abhängigkeit der linken Fitintervallsbegrenzung. Diese Fitintervallsbegrenzung ist ausgedrückt über die, auf das Maximum der Laufzeitverteilung normierte Photonenzahl in dem entsprechenden Kanal der jeweiligen Laufzeitverteilung.



**Abb. 8.3.:** Die mit der modifizierten zeitaufgelösten Methode bestimmten Sättigungsparameter in Abhängigkeit von der linken Fitintervallsbegrenzung.

## 8. Messung der Sauerstoffsättigung im Gehirn?

re Übereinstimmung mit der vorgegebenen intrazerebralen Sättigung besitzt, verglichen mit dem Fall dass nur späte Photonen verwendet werden. Für die späten Photonen ist in Abbildung 8.3 ein Auswertebereich definiert worden. Der ermittelte Sättigungsparameter ist in der letzten Zeile von Tabelle 8.2 dargestellt. Man erkennt, dass unabhängig von der extrazerebralen Sättigung die Abweichung der vorgegebenen Sättigung maximal 5% beträgt.

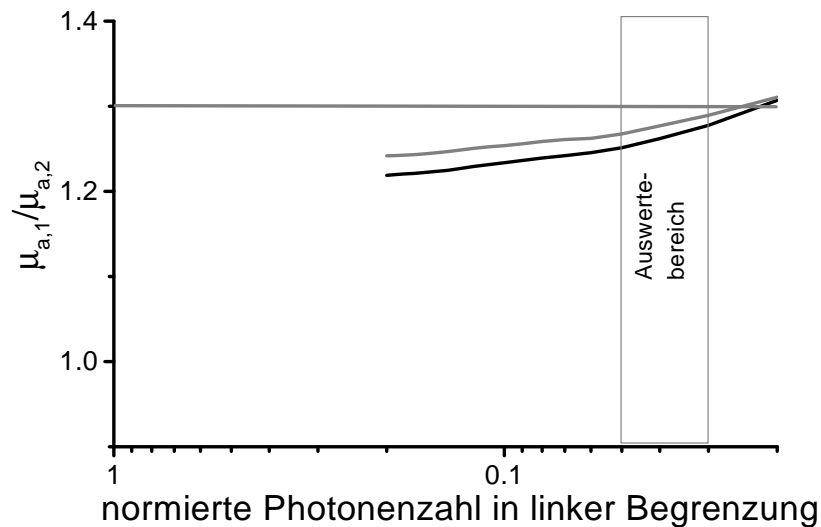
### 8.3. Phantomexperiment

Die Funktionsweise des klinischen Messplatz und des modifizierten zeitaufgelösten Algorithmus wurde durch Messungen an einem gewebesimulierenden Phantom getestet. Wie in (8.2) demonstriert wurde, kann die Bestimmung eines Sättigungsparameters auf die Bestimmung des Quotienten zweier Absorptionskoeffizienten reduziert werden. Das Experiment wurde mit dem klinischen Messplatz und bei einer Wellenlänge von 670 nm an einem Dreischichtphantom durchgeführt (s. Abschnitt 4.5.1). Die Dicke der beiden oberen Schichtkompartimente war jeweils 6 mm. Vor und nach einer Vergrößerung des Absorptionskoeffizienten von 30% im unteren Kompartiment wurde jeweils eine Laufzeitverteilung gemessen. Aus diesen beiden Laufzeitverteilungen kann jeweils ein effektiver Absorptionskoeffizient ermittelt werden. Es wurde das im vorherigen Abschnitt beschriebene Verfahren der modifizierten zeitaufgelösten Methode angewendet. Die Apparatfunktion des Messplatzes wurde durch eine Faltung, wie in Abschnitt 2.5.3 beschrieben, berücksichtigt<sup>1</sup>. Abbildung 8.4 zeigt das Ergebnis der Messung am Drei-Schicht-Phantom. Die schwarze Kurve stellt den ermittelten Quotienten der Absorptionskoeffizienten in Abhängigkeit der linken Begrenzung des Fitintervalls dar. Wird derselbe Auswertebereich wie in Abbildung 8.3 gewählt, wird der Quotient (1.25) mit 3 % Abweichung bestimmt. Nach einer Erhöhung des Absorptionskoeffizienten im oberen Kompartiment wird die graue Kurve ermittelt und die Abweichung sinkt auf 2%.

---

<sup>1</sup>Zu beachten ist, dass die x-Achse in Abbildung 8.4 sich nun nicht auf die gemessene, sondern auf berechnete Laufzeitverteilung bezieht.





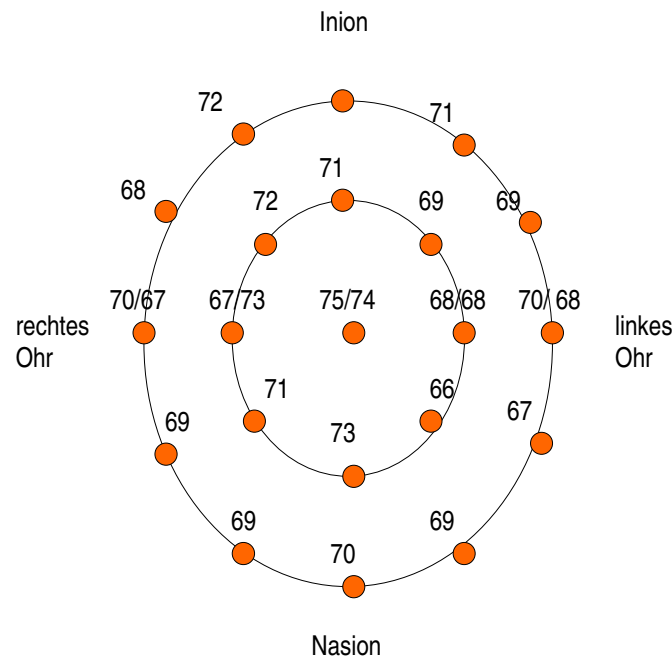
**Abb. 8.4.:** Der Quotient von zwei Absorptionskoeffizienten ermittelt mit der modifizierten zeitaufgelösten Methode. Die Messungen (schwarze Linie) wurde an einem Drei-Schicht-Phantom (s. Text) mit einem Quotienten der Absorptionskoeffizienten von 1.3 im untersten Kompartiment durchgeführt. Die graue Linie ergibt sich nach einer zusätzlicher Änderung der Absorption im oberen Kompartiment um 30 %.

## 8.4. In-vivo-Experiment

Dieselbe Messung wie am Phantom wurde an einem gesunden Probanden bei zwei Wellenlängen durchgeführt. Das Wasserabsorptionsspektrum wurde wie in Abschnitt 8.2.2 berücksichtigt. Aus den so erhalten Absorptionskoeffizienten ist wieder der Sättigungsparameter bestimmbar. Der Optodenabstand betrug 30 mm. Die Optoden wurden durch den Experimentator per Hand, mit einer Orientierung parallel zur Medianebene, leicht an den Kopf des Probanden angedrückt. Abbildung 8.5 zeigt den an 20 Positionen am Kopf des Probanden ermittelten Sättigungsparameter. Der über alle Positionen gemittelte Sättigungswert beträgt hier  $Y = (70 \pm 2) \%$ . Befinden sich an einer Messposition zwei Zahlenwerte, so wurde zusätzlich eine Messung durchgeführt, in der das Optodenpaar senkrecht zur Medianebene ausgerichtet war.

Der so ermittelte Sättigungsparameter am Kopf des Erwachsenen schwankt um wenige Prozent. Somit müsste es möglich sein eine starke Abweichungen von einer physiologischen intrazerebralen Sauerstoffsättigung mit der be-

## 8. Messung der Sauerstoffsättigung im Gehirn?



**Abb. 8.5.:** Der Sättigungsparameter bestimmt an verschiedenen Positionen am Kopf eines Probanden. Es wurde der klinische Messplatz bei zwei Wellenlängen und (682 nm und 780 nm) und der modifizierte zeitaufgelöste Algorithmus verwendet.

schriebenen Methode zu lokalisieren. Da die Optoden von Hand gehalten wurden war die Umplatzierung einfach und die gesamte Messung dauerte nur eine Viertelstunde. Mit einer Multi-Distance-Methode wäre dies nicht möglich gewesen, da hier die Platzierung der Optoden mit viel Sorgfalt vorgenommen werden muss.

## 8.5. Zusammenfassung

Der Sättigungsparameter ist von hoher klinischer Relevanz. Zwei publizierte Verfahren, die das Ziel haben, diesen Parameter zu bestimmen, wurden an simulierten Daten getestet. Die modellierten Daten berücksichtigten die bekannten optischen Eigenschaften der Gewebekompartimente des Kopfes. Extrazerebrale Sättigungsänderungen beeinflussen den ermittelten Sättigungsparameter. Dies würde bei einer klinischen Messung zu Fehlaussagen führen.

Um dies zu verhindern, wurde ein modifizierter zeitaufgelöster Algorithmus entwickelt, bei dem durch stärkere Berücksichtigung der späten Photonen der Laufzeitverteilung die Abhängigkeit von der extrazerbralen Sättigung reduziert werden konnte. Bei einer Probandenmessung führte dieser Algorithmus zu einem stabilen Sättigungswert ermittelt an 20 Positionen des Kopfes.

## 8.6. Literatur

- [1] V. Ntziachristos, M. Kohl, H. Ma und B. Chance. Oximetry based on diffuse photon density wave differentials. *Med. Phys.*, **27**(2):410–421, 2000.
- [2] M. Wolf, O. Baenzinger, M. Keel, V. Dietz, K. von Siebenthal und H. B. Bucher. Testing near infrared spectrophotometry using a liquid neonatal head phantom. *SPIE*, **3566**:79–86, 1998.
- [3] C. Du, H. Liu und B. Chance. Quantification of NIRS data of haemoglobin saturation on tissue phantom using phase-modulation spectroscopy. *SPIE*, **2925**:189–198, 1996.
- [4] S. J. Matcher, K. Nahid, M. Cope und D. T. Delpy. Absolute  $\text{SO}_2$  measurement in layered media. *OSA TOPS on Biomed. Opt. Spect. and Diag.*, **3**:83–91, 1996.
- [5] S. Fantini, M. A. Franceschini, D. Hueber, G. Greisen, N. C. Brun, B. Quistorff, J. Ballesteros, Q. Zhang, H. Ma, V. Ntziachristos und B. Chance. Quantitative optical monitoring of the hemoglobin concentration and saturation in the piglet brain. *Technical Digest of the OSA Biomedical Topical Meetings, Miami Beach, Florida*, S. 79–86, 2000.

