

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Februar 2023 (16.02.2023)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2023/017124 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61B 8/08 (2006.01) *A61B 5/05* (2021.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2022/072561

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. August 2022 (11.08.2022)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2021 120 922.6
11. August 2021 (11.08.2021) DE

(71) Anmelder: **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF** [DE/DE]; Martinistraße 52, 20246 Hamburg (DE).

(72) Erfinder: **YAMAMURA, Jin**; Ottersbekallee 25, 20255 Hamburg (DE). **UEBERLE, Friedrich**; Smaalkoppel 8, 22113 Oststeinbek (DE). **KOLWA, Max**; Ernst-Finder-Weg 10b, 21033 Hamburg (DE).

(74) Anwalt: **HAUCK PATENTANWALTSPARTNERSCHAFT MBB**; Kaiser-Wilhelm-Allee 79-87, 20355 Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR THE NON-INVASIVE QUANTIFICATION OF FERRITIC SUBSTANCES IN TISSUE

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR NICHT-INVASIVEN QUANTIFIZIERUNG VON FERRITISCHEN STOFFEN IN GEWEBE

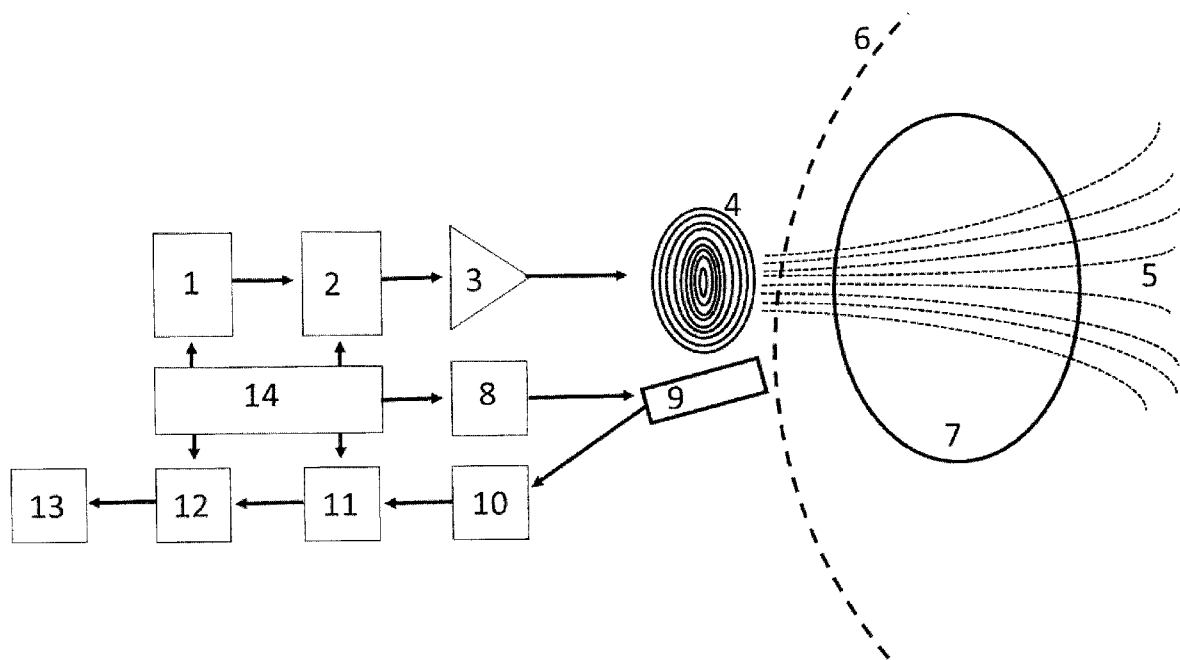


Fig. 1

(57) Abstract: The invention relates to a device for the non-invasive quantification of ferritic substances in tissue, said device comprising the following: - a coil unit for generating a magnetic excitation field in a measuring volume, - a signal generator which applies a temporally variable current to the coil in order to generate the magnetic excitation field, the excitation field having an alternating field and a constant field, - a sound transducer system consisting of at least one sound transducer and measurement and evaluation electronics, the sound transducer system directing sound signals onto the measuring volume and measuring and evaluating reflected sound signals from the measuring volume, - wherein the signal generator determines at least one frequency of the temporally variable current in such a way that the alternating field component in the measuring volume excites an oscillation of endogenous ferritic substances in the tissue.



WO 2023/017124 A1

QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST,
SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
-

(57) Zusammenfassung: Vorrichtung zur nicht-invasiven Quantifizierung von ferritischen Stoffen in Gewebe, die folgendes aufweist: - Eine Spuleneinheit zur Erzeugung eines magnetischen Anregungsfeldes in einem Messvolumen, - einen Signalgenerator, der einen zeitlich veränderlichen Strom an die Spule zur Erzeugung des magnetischen Anregungsfeldes anlegt, wobei das Anregungsfeld ein Wechselfeld und ein Gleichfeld aufweist, - ein Schallwandlersystem, bestehend aus mindestens einem Schallwandler sowie einer Mess- und Auswertelektronik, wobei das Schallwandlersystem Schallsignale auf das Messvolumen richtet und reflektierte Schallsignale aus dem Messvolumen misst und auswertet, - wobei der Signalgenerator mindestens eine Frequenz des zeitlich veränderlichen Stroms derart bestimmt, dass der Wechselfeldanteil in dem Messvolumen eine Schwingung von körpereigenen ferritischen Stoffen im Gewebe anregt.

Vorrichtung und Verfahren zur nicht-invasiven Quantifizierung von ferritischen
Stoffen in Gewebe

Die vorliegende Erfindung betrifft eine nicht-invasive Quantifizierung von ferritischen Stoffen in Gewebe.

Im Gewebe von Lebewesen reichern sich durch natürliche Stoffwechselforgänge sowie auch krankheitsbedingt Stoffe an, welche die natürliche Funktion von Organen und Systemen beeinflussen und auch schädigen können. Diese Stoffe können aus der Umwelt aufgenommen oder im Körper an anderer Stelle durch Abbauprozesse oder Synthesevorgänge entstehen. Insbesondere spielen ferritische Mineralien wie Eisen eine wichtige Rolle. So sind gewisse lebenswichtige Organsysteme wie das Blut auf Eisen-Anteile angewiesen, um eine natürliche Funktion erfüllen zu können. Eisen findet sich dadurch in allen blutdurchflossenen Organen und Strukturen des Körpers. Bei angeborener Eisenüberladung (beispielsweise Hämochromatose) oder auch bei iatrogen durch Bluttransfusion (transfusionsabhängige Anämie, beispielsweise Thalassämie oder Sichelzellenanämie) oder stammzelltransplantationbedingten Eisenüberladungen kann es zu einer übermäßigen Anreicherung in einzelnen Organen kommen. Bekannt ist eine solche Anreicherung beispielsweise im Herzmuskel und in verschiedenen parenchymatösen Oberbauchorganen, welche auf lange Sicht zu schweren bis tödlichen Verläufen führen können.

Die Veränderungen, ebenso wie andere Anreicherungen von Eisen und allgemeinen ferritischen Stoffen lassen sich durch moderne bildgebende Methoden, insbesondere die Magnetresonanztomografie, diagnostizieren und auch adäquat medikamentös durch Chelatoren behandeln. Dies ist jedoch im Hinblick auf Kosten und Zeit aufwendig und kann insbesondere auch in vielen Regionen, in denen diese Krankheiten vermehrt auftreten, nicht durchgeführt werden.

- 2 -

Eine Methode zur Bestimmung einer Eisenüberladung bieten magnetresonanztomografische Untersuchungen, bei denen die T2- bzw. R2-Relaxometrie in der Leber oder auch die T2*- bzw. R2*-Relaxometrie im Herzen eingesetzt werden.

Aus US 8,454,511 B2 ist ein bildgebender Apparat bekannt, der ausgebildet ist, ein Magnetfeld für eine mit einer Vielzahl von metallischen Nanopartikeln versehene Zelle anzulegen, wobei das Magnetfeld eine Frequenz von 1 Hz bis 10 Hz und eine magnetische Flussdichte von mindestens 2T besitzt. Mithilfe eines Ultraschallnachweisgeräts wird eine Bewegung der Zelle mit dem magnetischen Nanopartikel erzeugt. Bei den magnetischen Nanopartikeln handelt es sich um sogenannte synthetische Spions, die beispielsweise eine gleichmäßige Größe von 20 nm besitzen.

Im Stand der Technik sind eine Reihe von Anwendungen bekannt, bei denen synthetisch erzeugte und in den Körper eingebrachte magnetische Nanopartikel zur Markierung von Zellen verwendet werden, vergleiche beispielsweise Oh J. et. al, Detection of Magnetic Nanoparticles in Tissue Using Magneto-Motive Ultrasound, Nanotechnology 17 (2006) 4183-4190.

Aus Mariappan et. al, Magneto Acoustic Tomography with Short Pulsed Magnetic Field for In-Vivo Imaging of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles in Nanomedicine 2016 April; 689-699 wird ein bildgebendes Verfahren beschrieben, bei dem synthetische Spions verwendet werden, die über mehrere Schallwandler detektiert werden.

Aus US 2016/0150961 A1 ist ein System bekannt geworden, bei dem ein optisches Kohärenztomografiegerät zum Einsatz kommt, das eine Lichtquelle mit einem

- 3 -

Interferometer gemeinsam einsetzt, wobei ein Modulator die optische Weglänge in einem Arm des Interferometers anpasst. Hierbei wird eine Bewegungsänderung der strömenden Blutkörper in einem Gefäß erfasst.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung und ein Verfahren zur nicht-invasiven Quantifizierung von ferritischen Stoffen in Gewebe bereitzustellen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen aus Anspruch 1 und durch ein Messverfahren mit den Merkmalen aus Anspruch 9 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen und Weiterentwicklungen bilden die Gegenstände der Unteransprüche.

Die Vorrichtung mit den Merkmalen aus Anspruch 1 ist vorgesehen und bestimmt, nicht-invasiv ferritische Stoffe in Gewebe zu quantifizieren. Die Vorrichtung weist eine Spuleneinheit zur Erzeugung eines magnetischen Anregungsfeldes in einem Messvolumen auf. Ferner ist ein Signalgenerator vorgesehen, der einen zeitlich veränderlichen Strom an die Spuleneinheit zur Erzeugung des magnetischen Anregungsfeldes angelegt, wobei das Anregungsfeld einen Wechselfeldanteil und einen während der Messdauer konstantes Gleichfeld aufweist. Die Spuleneinrichtung kann bevorzugt für die unterschiedlichen Feldanteile aus einer oder mehreren Spulen bestehen, auch zusätzliche Magnete, wie beispielsweise Permanentmagnete, können vorgesehen sein. Bevorzugt ist das Gleichfeld zeitlich konstant und kann räumlich homogen oder inhomogen ausgebildet sein. Die Vorrichtung besitzt ferner ein Schallwandlersystem, das mit einem Schallwandler Schallsignale auf das Messvolumen richtet und reflektierte Schallsignale aus dem Messvolumen auswertet. Das Schallwandlersystem weist eine Auswerteeinheit auf, die die reflektierten Schallsignale im Hinblick auf eine quantitative Bestimmung der ferritischen Stoffe auswertet. Ferner ist ein Signalgenerator vorgesehen, der eine Frequenz des zeitlich

- 4 -

veränderlichen Stroms derart bestimmt, dass der Wechselfeldanteil in dem Messvolumen eine Schwingung von ferritischen Stoffen im Gewebe anregt. Die Erfindung beruht auf der Einsicht, dass körpereigene magnetisierbare Stoffe durch ein magnetisches Anregungsfeld im Gewebe bewegt und mithilfe eines Schallwandlersystems erfasst werden können. Die Bewegung selbst findet in den zu untersuchenden Organen statt, welche durch natürlichen Stoffwechsel und/oder krankheitsbedingt mit ferritischen Stoffen, beispielsweise in Form von ferritischen Mineralien, angereichert sind. Zeitverlauf, Ortsvariation und Amplitude der Bewegung hängen von einer Vielzahl von Parametern ab und können so gezielt Aufschluss geben. Der besondere Vorteil hierbei liegt darin, dass nicht zwingend ein bildgebendes Verfahren notwendig ist, wodurch der Aufwand für die Auswertung deutlich verringert wird. Auch ist keine Umrechnung auf absolute Werte für die Konzentration von ferritischen Stoffen im Gewebe erforderlich. Für eine Quantifizierung genügt es auch, wenn die gemessenen Werte mit gemessenen Referenzwerten, die vorgegeben oder an einem anderen Körperteil gemessen sind, in dem nach beispielsweise anatomischer oder physiologischer Beurteilung keine erhöhte Konzentration von ferritischen Stoffen auftritt, beispielsweise in der Gesäß- oder Schenkelmuskulatur verglichen wird. Auch ein Vergleich, der anzeigt, ob die Konzentration in dem Messvolumen größer oder kleiner als der Referenzwert ist, wird als eine Quantifizierung im Hinblick auf den Referenzwert angesehen.

In einer bevorzugten Ausgestaltung ist das Schallwandlersystem als ein Doppler-Ultraschallgerät ausgebildet. Der Vorteil von einem Doppler-Ultraschall, gelegentlich auch als Ultraschall-Doppler bezeichnet, besteht darin, dass dies ein in der Medizin weit verbreitetes Messverfahren darstellt.

In einer bevorzugten Ausgestaltung erzeugt der Signalgenerator einen zeitlich veränderlichen Strom für die Spuleneinheit. Bei der praktischen Durchführung des

- 5 -

Verfahrens haben sich zwei Formen für den zeitlich veränderlichen Strom als besonders vorteilhaft herausgestellt. Einerseits liefert die Verwendung amplitudenmodulierten Signalen, insbesondere in Form von Burstsignalen und andererseits die Verwendung von frequenzmodulierten, sogenannten Sweepsignalen eine gute Auflösung. Über den zeitlich veränderlichen Strom wird das magnetische Anregungsfeld erzeugt, das einen Wechselfeldanteil und einen Gleichfeldanteil aufweist. Der Wechselfeldanteil regt in dem Messvolumen die ferritischen Stoffe im Gewebe zu Schwingungen an. Aufgrund unterschiedlicher physiologischer Randbedingung sowie durch patientenspezifische physiologische und pathologische Veränderungen variiert die Resonanzfrequenz der ferritischen Stoffe im Gewebe. Auch die ferritischen Stoffe selbst mit einer unregelmäßigen Größe weisen unterschiedliche paramagnetische und superparamagnetische Effekte auf, was auch die einwirkende Kraft beeinflusst. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, dass der Wechselfeldanteil eine Vielzahl von unterschiedlichen Frequenzen enthält, die eine Anregung des ferritischen Stoffs im Gewebe mit seiner Resonanzfrequenz bewirken können. Von daher erfolgt die Schwingungsanregung nicht mit einer einzigen Frequenz, sondern mit einem gewissen Frequenzspektrum, in dem auch die Resonanzfrequenz als anzuregende Frequenz enthalten ist. Bei einem Sweepsignal wird für ein vorgegebenes Signal die Frequenz variiert, so dass dieses Signal bei einem Durchlauf des Sweeps einen Frequenzbereich bedeckt. Bei einem Burstsignal ergibt sich der Frequenzbereich aus der Überlagerung von einem sinusförmigen Signal mit einer ersten Frequenz, das bevorzugt mit einem Rechtecksignal (0 oder 1) geschaltet oder mit einem Signal mit einer zweiten Frequenz amplitudenmoduliert wird. Durch die Überlagerung beider Signale entsteht dann ein kontinuierliches Frequenzspektrum.

Bei der Verwendung eines Ultraschall-Dopplers hat es sich bei den bisher durchgeführten Versuchen für die Burstfrequenz als besonders vorteilhaft

- 6 -

herausgestellt, mit einem Rechtecksignal im Bereich von 0,5 bis 2 Hz und einer Burstfrequenz von 225 Hz +/- 75 Hz zu arbeiten. Das Tastverhältnis des Rechtecksignals kann verschiedene Werte annehmen, wurde bisher bei dem Verhältnis von 1:1 verwendet, sodass gleich lange Burst- wie Pausenabschnitte entstanden sind.

In einer bevorzugten Weiterbildung hat sich herausgestellt, dass das Schallwandlersystem die Auswertung der reflektierten Schallsignale in einem Frequenzbereich vornimmt, in dem Spektrallinien abhängig von einer Konzentration der ferritischen Stoffe im Gewebe auftreten. Dies bedeutet, dass es Frequenzbereiche für den reflektierten Schall gibt, in dem Spektrallinien im besonderen Maße sensitiv für die Konzentration der ferritischen Stoffe im Gewebe sind, auf diese Frequenzbereiche sollten die Schallsignale optimiert werden.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird ebenfalls durch ein Messverfahren mit den Merkmalen aus Anspruch 10 gelöst. Das Messverfahren arbeitet mit einem magnetischen Anregungsfeld, das ein Wechselfeld und ein Gleichfeld aufweist. Das Gleichfeld führt insbesondere bei paramagnetischen Stoffen zu einer Verbesserung der Messergebnisse. Bei dem Messverfahren ist mindestens eine Frequenz in dem Wechselfeld derart abgestimmt, dass das Wechselfeld in dem Messvolumen eine Schwingung der ferritischen Stoffe in dem Gewebe anregt. Auf dieses Messvolumen werden dann Schallsignale gerichtet, die reflektierten Schallsignale aus dem Messvolumen erfasst und im Hinblick auf die angeregten Schwingungen der ferritischen Stoffe in dem Messvolumen ausgewertet. Die Auswertung liefert eine quantitative Aussage zu der Konzentration und Verteilung der ferritischen Stoffe im Gewebe.

- 7 -

Bevorzugt wird für das Signal ein Doppler-Ultraschallsignal eingesetzt und ausgewertet. Als vorteilhaft für das Messverfahren hat sich herausgestellt, für den zeitlich veränderlichen Strom ein Burst- oder Sweepsignal zu verwenden. Bevorzugt wird eine Konzentration der ferritischen Stoffen durch Auswertung von Frequenz und Amplitude der reflektierten Schallsignale bestimmt. Für die Auswertung kann auch auf Referenzwerte abgestellt werden, wobei diese beispielsweise an einem Körperteil gemessen werden, in dem nach anatomischer oder physiologischer Beurteilung keine erhöhte Konzentration von ferritischen Stoffen auftritt.

Es zeigen:

Figur 1 eine schematische Ansicht für eine Messvorrichtung mit einer Spule und einem Doppler-Schallwandlersystem,

Figur 2 ein mit Rechteck-Signal geschaltetes Burstsinal im Zeitbereich und

Figuren 3a-b beispielhafte Messergebnisse für drei unterschiedliche Konzentrationen.

Figur 1 zeigt in einer schematisch vereinfachten Darstellung einen Patientenkörper 6 mit einem zu untersuchenden Organ 7. Hierbei kann es sich beispielsweise um Herz oder Leber handeln. Die Linien der magnetischen Flussdichte 5 sind schematisch dargestellt, sie werden durch eine Spule 4 erzeugt. Die magnetische Flussdichte 5 durchsetzt einen Teil des zu untersuchenden Organs 7. Dieser Teil kann als das Messvolumen, also das Volumen, in dem gemessen und ausgewertet wird, angesehen werden. Die Spule wird über einen Leistungsverstärker 3 gespeist, der sein Signal von

- 8 -

einem Signalgenerator 1 erhält, der mit einem Burstgate 2 zur Erzeugung eines Burstsignals verbunden ist.

In der technischen Ausgestaltung können die Messgeräte als mobiles Messgerät mit einem Batterieeinsatz beispielsweise einer 9 V-Batterie oder einem 48 V-Akku ausgestattet sein. Alternativ oder zusätzlich kann ein Niederspannungsnetzanschluss vorgesehen sein.

Ein besonderer Vorteil eines Burstsignals besteht in einer geringeren Belastung der Spule sowie einem geringen Stromverbrauch. Der kontrollierte Eintrag von Leistung in den Patientenkörper erhöht die medizinische Sicherheit für den Patienten. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass breitbandige Störungen, beispielsweise bedingt durch Kontakt, Bewegung im Inneren, beispielsweise von Arterien oder auch der Einsatz bei echoreichem Gewebe, also einem Gewebe, bei dem die Signalleistung im gesamten Spektrum ansteigt, bei der Verwendung von Burstsignalen gut identifiziert werden können und die Messung nicht beeinflussen. Durch das Burstsignal, wird es möglich, die Signale des Doppler-Ultraschalls bei anliegendem wechselndem Magnetfeld mit den Signalen ohne wechselndes Magnetfeld zu vergleichen und so die Signale genauer auszuwerten.

Für eine Messfrequenz kann ein Sweep in einem Bereich in der für das Organ typischen Eigenfrequenz vorgesehen sein, auf den eine Burst-Sequenz mit der gefundenen Eigenfrequenz folgt. Signalfreie Intervalle dienen der Referenz zu den Sinusabschnitten. Auch kann vorgesehen sein für den Gleichfeldanteil einen räumlich inhomogenen Teil, beispielsweise in Form eines räumlichen Gradienten separat einzustellen, um gute Signale zu erhalten.

- 9 -

Die akustischen Signale werden über den Doppler-Schallwandler 9 gewonnen, der auf das zu messende Organ 7 gerichtet ist. Die reflektierten Signale werden von dem Schallwandlersystem ausgewertet. Zur Detektion der Bewegung, die durch das magnetische Anregungsfeld hervorgerufen wird, können ein oder mehrere Ultraschall-Wandler eingesetzt werden. Die Bewegungsdetektion kann dabei durch Analyse des zurückgeworfenen Ultraschallsignals (Echo) bezüglich Zeitverschiebung, Frequenzänderung und/oder Signalformänderung erfolgen. Je nach Ausführung des Geräts ist dabei sowohl die Darstellung als Ultraschallbild mit Kennzeichnung von Bewegung, z. B. durch Farbveränderungen, möglich, wie auch eine Anzeige in Textform, auf einer Skala oder in Form einer Ampel, die den Gefährdungsgrad des Patienten durch Eisenüberladung durch eine Ampelfarbe signalisiert. Ebenfalls ist eine akustische Anzeige möglich, bei der der Gehalt von Eisen durch Töne unterschiedlicher Amplitude und/oder Frequenz akustisch signalisiert wird. Auf eine Visualisierung der Messergebnisse in Form einer Bildgebung kann im Allgemeinen verzichtet werden. Die Anregung insbesondere von Hämosiderin-Ferritin-Komplexen dient nicht als Grundlage für eine Bildgebung, da diese endogen entstanden sind und mit homogenem Gewebe verteilt sind. Eine Bildgebung würde also dementsprechend nur das Organ, beispielsweise die Leber, gegenüber dem restlichen Gewebe abgrenzen und ist so für das eigentliche Ziel der Messung der Eisenüberladung nicht notwendig. Im Gegensatz zu Verfahren aus dem Stand der Technik werden bei der Erfindung keine Strukturen durch exogen zugeführte SPIONs markiert, sondern krankheitsbedingt im Gewebe eingelagerte Partikel untersucht. Eine Graduierung der Konzentration der Hämosiderin-Ferritin-Komplexe wäre als Farbcodierung zwar analog zu den im Stand der Technik beschriebenen Möglichkeiten denkbar, ist für die erfindungsgemäße Aufgabe aber nicht erforderlich. Eine Bildgebung basierend auf magnetischen Eigenschaften im Sinne einer Tomografie kann bei der angegebenen Technik nicht erfolgen. Es liegen keine ausreichenden magnetische Feldstärken vor und zudem sind die Felder weder

- 10 -

in ihrer Homogenität, noch in ihrer geometrischen Ausdehnung geeignet. Hinzu kommt, dass eine Bildgebung die Anregungsfrequenz stark limitieren würde, da eine Bildwiederholfrequenz (faktoriert mit der Auflösung) oberhalb der Anregungsfrequenz liegen müsste. Ferner könnten Aliasing-Effekte auftreten.

Das Schallwandlersystem besteht hier aus einem Doppler-Schallwandler 9 welcher von einem Doppler-Signalgenerator 8 gespeist wird und seine empfangenen Signale an eine Doppler-Empfangselektronik 10 liefert. Die Signale der Empfangselektronik werden in einem Doppler-Decoder 11 dekodiert, wobei hier auch die Signale des Signalgenerators bzw. seine Ansteuerung eingehen. Der Doppler-Decoder 11 liefert ein Signal an einen Frequenzanalysator 12, mit dem diese dann ausgewertet werden können. Wenn eine räumliche Darstellung gewünscht ist, können die Daten des Frequenzanalysators 12 in einem Display 13 dargestellt werden.

Eine Steuerung 14 koordiniert hierbei das magnetische Anregungsfeld 5 und die Auswertung des Doppler-Ultraschalls. Hierbei steuert die Ansteuerung sowohl den Signalgenerator 1 als auch den Burstgenerator. Durch Anpassung deren entsprechender Frequenz kann sichergestellt werden, dass das magnetische Anregungsfeld zu einer klaren und deutlichen Anregung in dem Messvolumen führt. Die Steuerung 14 ist ferner eingerichtet, um den Doppler-Decoder 11 und den Frequenzanalysator 12 anzusteuern. Bei dem Doppler-Decoder 11 ist beispielsweise die in dem Signalgenerator 1 verwendete Burstfrequenz von Interesse, um so Signale mit und ohne magnetische Anregung miteinander vergleichen zu können. Für den Frequenzanalysator 12 ist beispielsweise die anregende Signalfrequenz aus dem Signalgenerator 1 von Interesse.

Für eine bessere Orientierung des Behandlers kann ein Pilotsignal eingesetzt werden. Ein solches Pilotsignal könnte als reines Ultraschallsignal, beispielsweise als A-Mode

- 11 -

(Darstellung von Reflexionsamplituden, an Strukturen entlang des Ultraschallstrahls) Reflektionen anzeigen, die eine Orientierung an Knochen oder an Gas im Körper erlauben. In der mehr oder weniger homogenen Region der Leber werden daher eher geringere Reflexionen vorherrschen. Die Reflexionen können durch Betrieb des gleichen Schallwandlers, wie er für die Messung der Bewegung magnetischer Partikel/Gewebe verwendet wird, als Sender/Echoempfänger mit kurzen Impulsen gemessen werden. Durch geeignete Signalanalyse könnten diese verschiedenen Echos klassifiziert und beispielsweise als farbige optisches Anzeigeelement visualisiert wird. Im speziellen Fall der Leber kann sich der Behandler durch Abzählen der Rippen orientieren, ebenso bei der Herzdiagnose. Im Hinblick auf eine Orientierung des Anpressdrucks des Schallwandlers könnte ein einfacher Kraftsensor am Messkopf eingesetzt werden.

Figur 2 zeigt in einer schematischen Ansicht ein Burstsinal, das einen periodischen Signalverlauf für eine mittlere Zeitdauer T_1 besitzt und in dem verbleibenden Zeitbereich T_2 , T_3 vor und nach der sinusförmigen Signaldauer kein Signal besitzt.

Figur 3a zeigt die relative Leistung der Burstfrequenz zu der gesamten Signalleistung der gewonnenen Signale bei unterschiedlichen Mangankonzentrationen. Die relative Signalleistung wird hier im Zeitverlauf dargestellt, sodass zwischen der Burstaktivität und den Pausen unterschieden werden kann. Die relative Signalleistung ist als relative Bandleistung mit $190\text{Hz} \pm 10\text{ Hz}$ an der momentanen Gesamtleistung dargestellt. Die Messungen wurden an einer Phantommasse mit einer spezifizierten Konzentration an paramagnetischem Material durchgeführt. Die Abbildungen 3a und b zeigen die Konzentrationen von $2,0\text{ mg/g}$, 5 mg/g und 10 mg/g . in Figur 3b wird die absolute Signalleistung der Akustiksignale an den o.g. Konzentrationen während der magnetischen Anregung gezeigt. Es sind die Leistungsdichtespektren in Abhängigkeit der Mangankonzentration dargestellt. Zur besseren Übersicht eingetragen ist die

- 12 -

Burstfrequenz (B) mit ungefähr 190 Hz und deren erste Harmonische (H), also die doppelte Frequenz. Der Figur 3b liegt eine Darstellung im Frequenzbereich zugrunde, bei der in einem niederfrequenten Bereich, beispielsweise bis 160 Hz, in allen Figuren hohe Amplituden. Dieser Teil des Spektrums ist somit nicht sensitiv auf die Ferritkonzentration. Die auffällige Varianz in den Gesamtleistungen der verschiedenen Signalspektren, wie in Figur 3b erkennbar, wird durch die Relativierung, wie in Figur 3a gezeigt, zu Gunsten der Trennschärfe zwischen den verschiedenen Mangankonzentrationen vergleichbar gemacht. Die Verteilung der Signalleistung zwischen Burstfrequenz (B) und den Harmonischen (H) zeigt sich in Figur 3b unauffällig, kann aber einen Hinweis auf eine Verzerrung des Schalls durch Eigenschaften des Schalleitungsstrecke oder durch die Art der Schwingungsanregung geben und soll daher mitberücksichtigt werden. Es kann weiterhin beobachtet werden, dass diese Signale in einem statischen Magnetfeld, erzeugt beispielsweise durch einen Dauermagneten, geringer werden. Dieses Phänomen lässt die Vermutung zu, dass auch die Pulsaktivität des Dopplers bereits zu einer Schwingungsanregung führen. Durch das anliegende magnetische Wechselfeld zeigen sich im Frequenzspektrum sinusförmige Signale im Bereich der verwendeten Burstfrequenz darüber hinaus sind Anhebungen im Bereich ihrer Oberschwingungen möglich. Durch Zunahme der Konzentration paramagnetischer Partikel konnte ein neuer Bereich mit Spektrallinien, deren Frequenz im Bereich der Burstfrequenz selbst liegen, beobachtet werden. Die Signalamplitude bei der Burstfrequenz zeigte demnach in Relation zu den umgebenden Frequenzen einen Zuwachs mit Zunahme der Konzentration ferritischer Partikel.

Der Magnetfeldanteil, der dem Gleichfeld entspricht, wird durch die Spuleneinheit erzeugt. Hierzu können beispielsweise mehrere Spulen vorgesehen sein, die unterschiedlich angesteuert werden oder es kann auch ein Permanentmagnet vorgesehen sein, mit dem das statische Magnetfeld erzeugt wird. Durch die

- 13 -

Verwendung eines statischen Magnetfelds, zusammen mit einem Wechselfeldanteil wird die Messgenauigkeit deutlich verbessert.

Für eine bessere Durchführung und eine weitere Verarbeitung der Messergebnisse kann vorgesehen sein, ein numerisches Maß als Referenz für die ins Gewebe eingetragene Energie durch akustische Wellen zu erfassen. Hierzu kommen infrage: Intensitäts- oder Schalldruckamplituden der Schallwellen aus der direkten Messung am Schallwandler, Amplitude/Phasenlage der Frequenzanteile über die diskrete Fourier-Transformation sowie absolute Druckwerte, was jedoch eine Kalibrierung des Schallwandlers erfordert. Ein weiteres Maß für die Erfassung sind die Magnetfeldsignale im Hinblick auf ihre Phasenänderung und die Verzerrung der Signalform als potentiell Maß für die Ermittlung von Organeigenschaften. Im Hinblick auf die Phasenänderung kann eine Bestimmung einer Resonanzfrequenz erfolgen, damit ausgeschlossen werden kann, dass andere nicht beabsichtigte Strukturen wie beispielsweise Luftblasen, Zysten und dergleichen anhand ihres Resonanzverhaltens auf die Messung auswirken. Im Hinblick auf die Ultraschallsignale können bevorzugt gepulste Signale zur Abstimmung der Messung auf eine bestimmte Tiefe eingesetzt werden. Die Anzahl der Ultraschallschwingung pro Puls bestimmt die mögliche Frequenzauflösung bei der Dopplermessung. Auch kann vorgesehen sein, Ultraschallsignale synchron zur magnetischen Anregung zu messen, wodurch durch eine Zeitverzögerung entfernungsabhängige Unterschiede beispielsweise in der Konzentration gemessen werden können. Eine Auslenkungsrichtung der Ultraschallsignale kann beispielsweise durch eine Überführung in einen digitalen Zwischenspeicher und/oder Sample and Hold zum Referenzieren nach Quadratur und Phase erfolgen.

Das erfindungsgemäße Verfahren stellt auf die Erfassung von ferritischen Partikeln ab. Diese sind körpereigene und nicht exogen zugeführte (= SPIONs) Partikel.

- 14 -

Ferritische Partikel sind zudem ortsständig, da sie nicht für den Stoffwechsel erreichbar sind. In der Regel sind sie nicht wasserlöslich und haben eine variable Partikelgröße von < 20 nm sind aber nicht synthetisch hergestellt. Ferritische Partikel sind vorwiegend homogen im Parenchym verteilt, so dass keine Anreicherung an bestimmten Strukturen vorliegt. Ferritin-Hämosiderin-Komplexe sind als Abbauprozesse des Stoffwechsels mit variabler Struktur und variablem Eisengehalt ausgestattet. Ferritische Partikel sind bei der vorliegenden Erfindung Zielstruktur der Messung und werden ohne Einsatz eines zusätzlichen Kontrastmittels gemessen.

- 15 -

Ansprüche

1. Vorrichtung zur nicht-invasiven Quantifizierung von körpereigenen ferritischen Stoffen in Gewebe, die folgendes aufweist:
 - Eine Spuleneinheit zur Erzeugung eines magnetischen Anregungsfeldes in einem Messvolumen,
 - einen Signalgenerator, der einen zeitlich veränderlichen Strom an die Spule zur Erzeugung des magnetischen Anregungsfeldes anlegt, wobei das Anregungsfeld ein Wechselfeld und ein Gleichfeld aufweist,
 - ein Schallwandlersystem, bestehend aus mindestens einem Schallwandler sowie einer Mess- und Auswerteelektronik, wobei das Schallwandlersystem Schallsignale auf das Messvolumen richtet und reflektierte Schallsignale aus dem Messvolumen misst und auswertet,
 - wobei der Signalgenerator mindestens eine Frequenz des zeitlich veränderlichen Stroms derart bestimmt, dass der Wechselfeldanteil in dem Messvolumen eine Schwingung von körpereigenen ferritischen Stoffen im Gewebe anregt.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Schallwandlersystem als ein Doppler-Ultraschallgerät ausgebildet ist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Signalgenerator den zeitlich veränderlichen Strom für die Spuleneinheit als ein amplitudenmoduliertes und/oder als ein frequenzmoduliertes Signal erzeugt.
4. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Signalgenerator als amplitudenmoduliertes Signal ein Burstsignal erzeugt, bei

- 16 -

dem ein periodisches Signal für eine erste Zeitdauer und für eine zweite Zeitdauer kein wechselndes Signal vorliegt.

5. Vorrichtung nach Anspruch 3 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundfrequenz des periodischen Signals bei ungefähr 80 Hz bis 1000 Hz, bevorzugt bei 160 Hz bis 320 Hz liegen.
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die erste Zeitdauer weniger als 0,5 s, bevorzugt kürzer als 0,2 s dauert.
7. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Signalgenerator als ein frequenzmoduliertes Signal ein Sweep-Signal erzeugt, bei dem für eine Dauer des Signals die Frequenz verändert wird.
8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Schallwandlersystem die Auswertung der reflektierten Schallsignale in einem Frequenzbereich vornimmt, in dem Spektrallinien abhängig von einer Konzentration der ferritischen Stoffe im Gewebe verändert werden oder neu auftreten.
9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Schallwandlersystem dazu ausgebildet ist, eine Konzentration der ferritischen Stoffe durch eine Auswertung von Frequenz und/oder Amplitude und/oder Phase der reflektierten Schallsignale bestimmt wird.
10. Messverfahren zur quantitativen Bestimmung einer ferritischen Konzentration in Gewebe, das folgende Messschritte aufweist:

- 17 -

- Erzeugen eines magnetischen Anregungsfeldes, das ein Wechselfeld und ein Gleichfeld aufweist,
 - wobei mindestens eine Frequenz in dem Wechselfeld derart abgestimmt ist, dass das Wechselfeld in dem Messvolumen eine Schwingung von ferritischen Stoffen in dem Gewebe angeregt,
 - Richten von Schallsignalen auf das Messvolumen,
 - Erfassen von reflektierten Schallsignalen aus dem Messvolumen und
 - Auswerten der reflektierten Schallsignale im Hinblick auf die angeregten Schwingungen der ferritischen Stoffe in dem Messvolumen.
11. Messverfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Schallsignale als Doppler-Ultraschallsignale ausgewertet werden.
12. Messverfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass für den zeitlich veränderlichen Strom für die Spuleneinheit als ein amplitudenmoduliertes und/oder als ein frequenzmoduliertes Signal erzeugt wird.
13. Messverfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass als amplitudenmoduliertes Signal ein Burstsinal erzeugt wird, das ein periodisches Signal für eine erste Zeitdauer und ein Gleichsignal für eine zweite Zeitdauer aufweist.
14. Messverfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass für das frequenzmodulierte Signal ein Sweep-Signal vorliegt, bei dem während einer Dauer des Signals die Frequenz verändert wird.

- 18 -

15. Messverfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass eine Konzentration der ferritischen Stoffe durch eine Auswertung von Frequenz und/oder Amplitude und/oder Phase der reflektierten Schallsignale bestimmt wird.
16. Messverfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass eine Konzentration der ferritischen Stoffe durch Vergleich der gemessenen Werte mit Referenzwerten bestimmt wird.

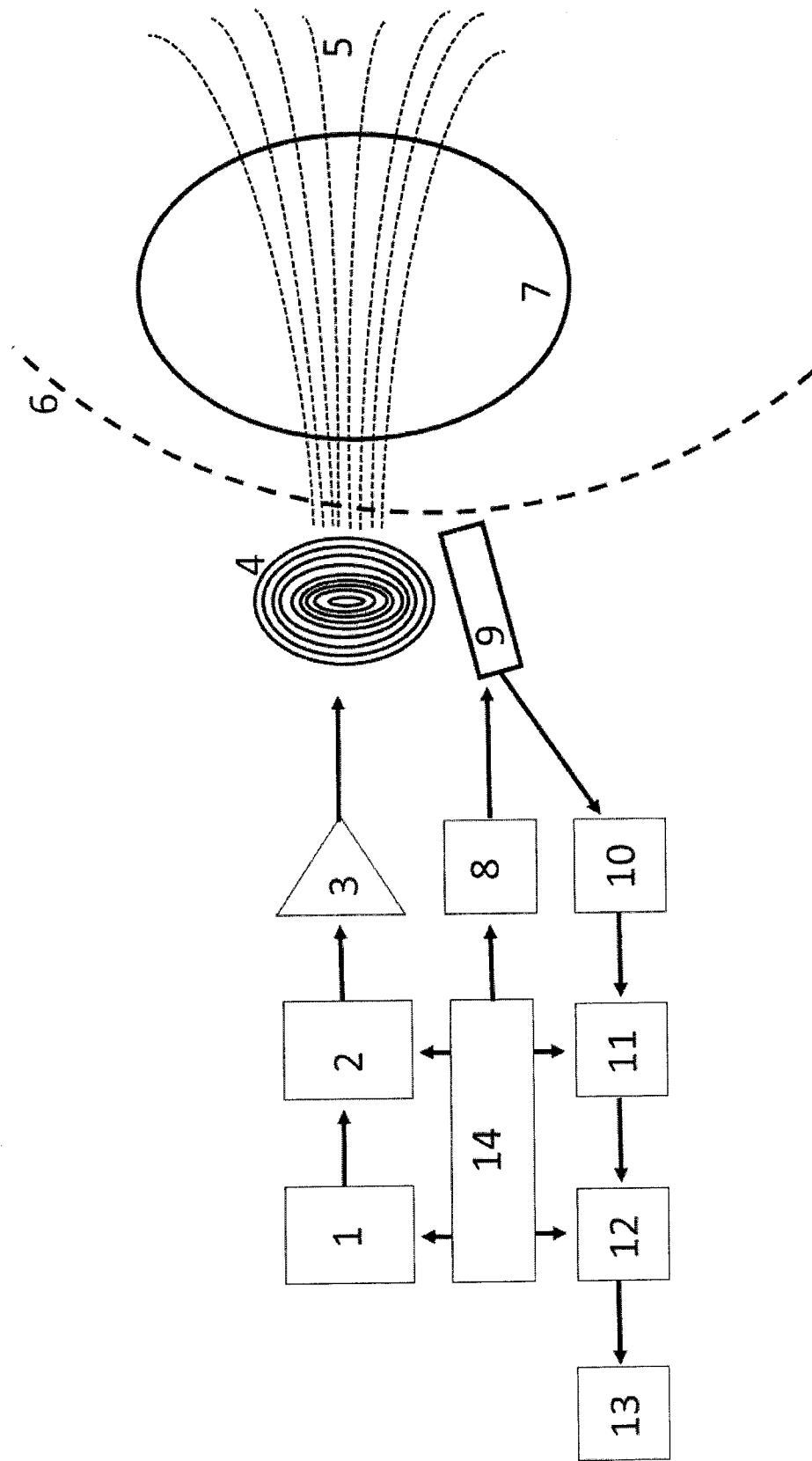


Fig. 1

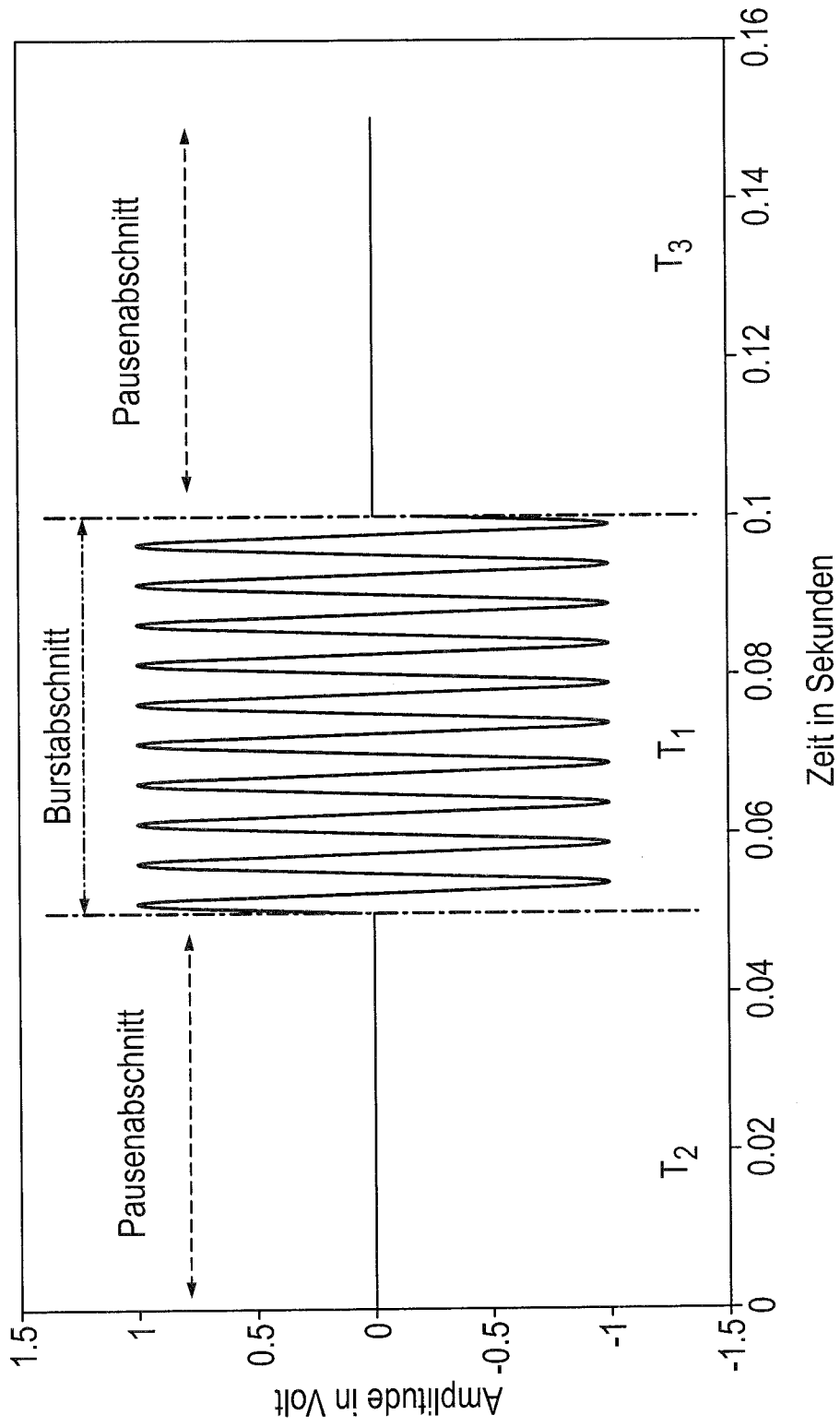


Fig. 2

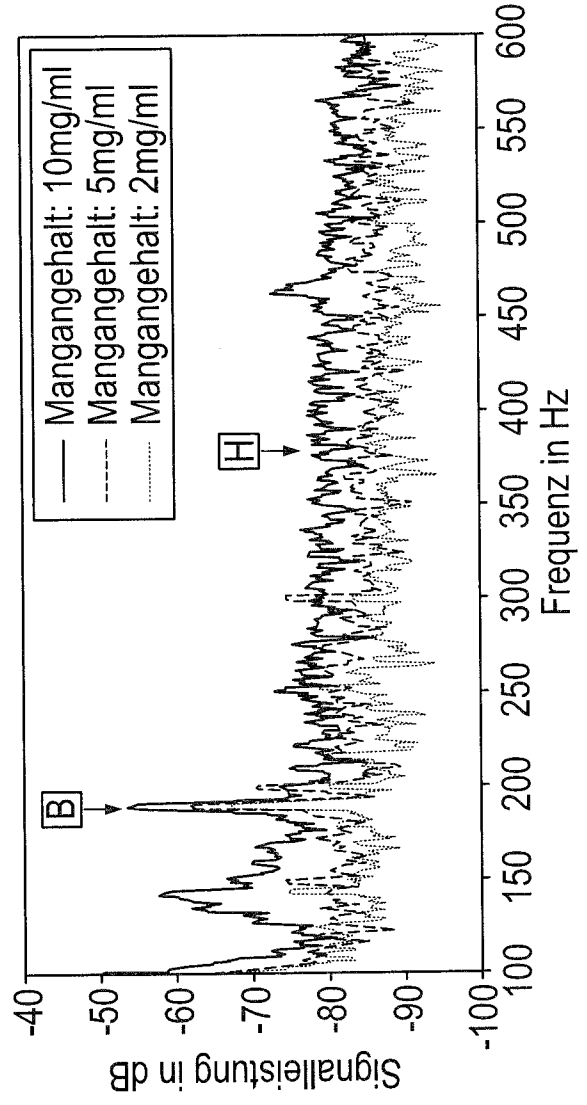
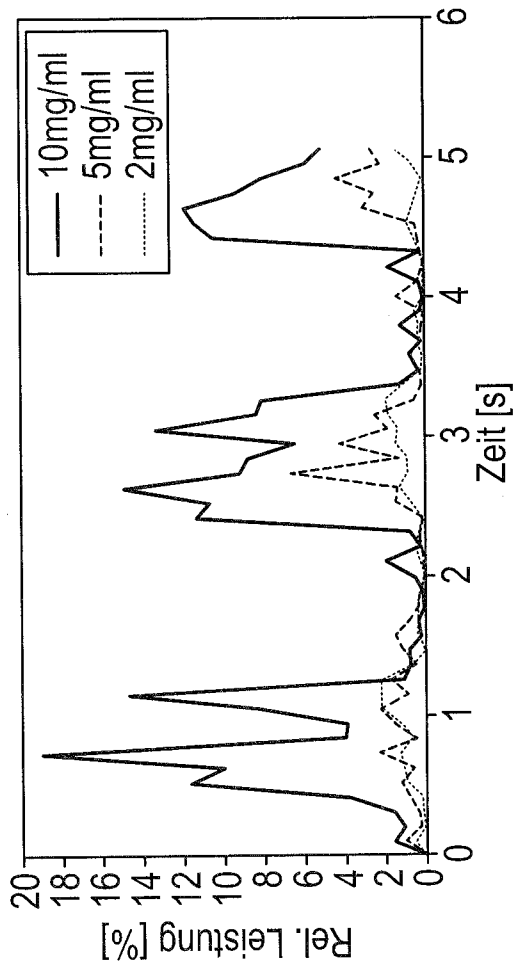


Fig. 3a-b

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2022/072561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>A61B 8/08</i> (2006.01)i; <i>A61B 5/05</i> (2021.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008097194 A1 (MILNER THOMAS E [US]) 24 April 2008 (2008-04-24) paragraphs [0040], [0041], [0046], [0058] - [0060] figures 8,9	1-16
A	JUNGHWAN OH ET AL. "Detection of magnetic nanoparticles in tissue using magneto- motive ultrasound" <i>NANOTECHNOLOGY, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL, GB,</i> Vol. 17, No. 16, 28 August 2006 (2006-08-28), pages 4183-4190 DOI: 10.1088/0957-4484/17/16/031 ISSN: 0957-4484, XP020104012 cited in the application the whole document	1-16
A	EP 0145173 A1 (ELECTRO BIOLOGY INC [US]) 19 June 1985 (1985-06-19) figure 1	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 04 November 2022		Date of mailing of the international search report 15 November 2022
Name and mailing address of the ISA/EP European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer Willig, Hendrik Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2022/072561

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2008097194	A1	24 April 2008	US	2008097194	A1	24 April 2008
				US	2012136238	A1	31 May 2012
EP	0145173	A1	19 June 1985	EP	0145173	A1	19 June 1985
				JP	S60100978	A	04 June 1985

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV. A61B8/08 A61B5/05		
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61B		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2008/097194 A1 (MILNER THOMAS E [US]) 24. April 2008 (2008-04-24) Absätze [0040], [0041], [0046], [0058] - [0060] Abbildungen 8, 9	1-16
A	JUNGHWAN OH ET AL: "Detection of magnetic nanoparticles in tissue using magneto-motive ultrasound", NANOTECHNOLOGY, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL, GB, Bd. 17, Nr. 16, 28. August 2006 (2006-08-28), Seiten 4183-4190, XP020104012, ISSN: 0957-4484, DOI: 10.1088/0957-4484/17/16/031 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-16
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>		<p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
4. November 2022		15/11/2022
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Willig, Hendrik

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 145 173 A1 (ELECTRO BIOLOGY INC [US]) 19. Juni 1985 (1985-06-19) Abbildung 1 -----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2022/072561

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2008097194 A1	24-04-2008	US 2008097194 A1	24-04-2008
		US 2012136238 A1	31-05-2012

EP 0145173 A1	19-06-1985	EP 0145173 A1	19-06-1985
		JP S60100978 A	04-06-1985
