

5

10

**Verfahren und Vorrichtung zur nicht-invasiven Bestimmung und/oder
Überwachung der intrakraniellen Compliance**

- 15 Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur nicht-invasiven Bestimmung und/oder Überwachung der intrakraniellen Compliance eines biologischen Materials nach dem Oberbegriff der unabhängigen Ansprüche.

Die Entwicklung eines veränderten intrakraniellen Drucks (ICP) im
20 menschlichen oder tierischen Schädel stellt eine wesentliche Komplikation zahlreicher zerebraler Erkrankungen dar und hat einen erheblichen Einfluss auf die Mobilität und Mortalität, sowie weitere Prognosen. So ist es beispielsweise festgestellt worden, dass 18 % der Patienten mit schweren Hirnschädigungen, wie zum Beispiel nach einem Schädel-Hirn-
25 Trauma und/oder einem Schlaganfall, bleibende funktionelle Schäden aufweisen, die eine langjährige berufliche und/oder soziale Rehabilitation erfordern. Dabei ist das Ausmaß dieser Schädigung nicht nur von dem primären Schweregrad des entsprechenden Traumas bestimmt, sondern zu wesentlichen Teilen von den sich sekundär entwickelten Hirnschäden
30 beeinflusst. Folglich kann einem nicht rechtzeitig erkannten und adäquat behandelten verändernden intrakraniellen Druck eine wesentliche parthenogenetische Bedeutung zukommen. Daher ist die Messung des

intrakraniellen Drucks ein wichtiger Anhaltspunkt für therapeutische Entscheidungen bei der Behandlung von Patienten mit schweren Hirnschädigungen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass auf dem aktuellen Stand der Technik eine möglichst kontinuierliche Erfassung des intrakraniellen Drucks vorgeschlagen wird, welche nicht nur von therapeutischer, sondern auch prognostischer Relevanz ist.

Aus dem Stand der Technik sind verschiedene Verfahren und Vorrichtungen zur Messung des intrakraniellen Drucks bekannt. Bis heute wird der intrakranielle Druck allerdings ausschließlich mittels neurochirurgisch intrakraniell implantierter Drucksonden gemessen, wobei die Messung über eine intraventrikuläre oder epidurale Drucksonde erfolgt und ein kontinuierliches Monitoring des intrakraniellen Drucks auch über längere Zeiträume ermöglicht. Nachteilig an den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren und Vorrichtungen ist es jedoch, dass diese invasiv sind und die Notwendigkeit eines neurochirurgischen Eingriffs inklusive der damit einhergehenden Infektionsgefahr bedingen.

Im Stand der Technik wurde daher weiterhin versucht, nicht-invasive Verfahren und Vorrichtungen zum Monitoring des intrakraniellen Drucks zu entwickeln. Diesbezüglich ist beispielsweise die transkranielle Dopplersonographie (TCD) zu nennen, welche eine direkte, nicht-invasive Analyse der zerebralen Hämodynamik in den großen basalen Hirnarterien ermöglicht. Nachteilig bei diesem Verfahren ist es jedoch, dass lediglich näherungsweise Aussagen über den intrakraniellen Druck des menschlichen oder tierischen Schädels möglich sind. Nachteilig ist es hierbei jedoch, dass die transkranielle Dopplersonographie schwierig durchzuführen ist und daher lediglich von speziell geschultem medizinischem Personal durchgeführt werden darf.

Weiterhin sind aus dem Stand der Technik andere direkte, nicht-invasive Verfahren und/oder Vorrichtungen zum Monitoring des intrakraniellen Drucks bekannt. Diesbezüglich sind beispielsweise, jedoch keineswegs ausschließlich, die nachfolgenden Reverenzen "The pulsating brain: A

- review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility”, “Pulsed Phase Lock Loop Device for Monitoring Intracranial Pressure During Space Flight”, “Noninvasive assessment of intracranial pressure waveforms by using pulsed phase lock loop technology: Technical note”,
- 5 “Detection of skull expansion with increased intracranial pressure”, “Investigation of intracranial media ultrasonic monitoring model”, “Intracranial Pressure Dynamics Assessed by Noninvasive Ultrasound During 30 Days of Bed Rest”, “Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods—A Review” und “Noninvasive Intracranial
- 10 Volume and Pressure Measurements Using Ultrasound (Head and Spinal)” zu nennen. Nachteilig bei diesen aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren und/oder Vorrichtungen ist es jedoch, dass keine exakte Bestimmung und/oder Überwachung des intrakraniellen Drucks und der damit assoziierenden Hirnschäden möglich ist.
- 15 Zudem ist es aus dem aktuellen Stand der Technik der Arterien-Duplex-Ultraschall als anerkannte Diagnosetechnik zur Überwachung der extrakraniellen Halsgefäße, insbesondere der A. Carotis und der A. Vertebral, bekannt. Damit liefert der Arterien-Duplex-Ultraschall wertvolle Informationen über Verkalkungen und damit verbundene Blutverwirbelungen
- 20 und/oder -mangel. Allerdings hat es sich als Problem herausgestellt, dass die Dicke des Schädels und die damit verbundene Dämpfung des Schalls eine ähnlich detaillierte bildgebende Untersuchung der intrakraniellen Gefäße verhindert. Damit stellt die bildgebende Ultraschalltechnik zwar
- 25 Therapie in der Medizin dar, wobei diese Systeme leider nur Informationen über die interne Struktur eines Ziels als 2D- oder 3D-Bild liefern, nicht jedoch über die Objektkomposition.

Es besteht daher ein großer Bedarf an einem Verfahren und einer Vorrichtung zur nicht-invasiven Bestimmung und/oder Überwachung der intrakraniellen Compliance eines biologischen Materials, welches eine einfache, schnelle, zuverlässige und hinreichend genaue Bestimmung

30

und/oder Überwachung des Zustands des biologischen Materials gewährleistet, um rechtzeitig einen veränderten intrakraniellen Druck zu erkennen und/oder diesen adäquat zu behandeln. Zudem sollten das Verfahren und die Vorrichtung kostengünstig realisierbar, zuverlässig arbeitend
5 und für eine kurzzeitige oder dauerhafte Bestimmung und/oder Überwachung des biologischen Materials geeignet sein. Ein weiterer Aspekt besteht darin, dass die Bestimmung und/oder Überwachung der intrakraniellen Compliance derart erfolgen sollte, so dass sie störungsunanfällig, störungsfrei, wartungsarm, geräuscharm, nebenwirkungsfrei und für den
10 entsprechenden Patienten nicht beeinträchtigend ist. Die Erfindung hat sich daher die Aufgabe gestellt, ein Verfahren und eine Vorrichtung zur nicht-invasiven Bestimmung und/oder Überwachung der intrakraniellen Compliance eines biologischen Materials bereitzustellen, um die oben genannten Schwierigkeiten zu überwinden und um vor allem einen ver-
15 änderten intrakraniellen Druck und/oder sich sekundär daraus entwickelnde Hirnschäden rechtzeitig zu erkennen.

Diese Aufgabe wird auf überraschend einfache aber wirkungsvolle Weise durch ein Verfahren zur nicht-invasiven Bestimmung und/oder Überwachung der intrakraniellen Compliance eines biologischen Materials sowie
20 eine entsprechende Vorrichtung nach der Lehre der unabhängigen Hauptansprüche gelöst.

Erfindungsgemäß ist ein Verfahren zur nicht-invasiven Bestimmung und/oder Überwachung der intrakraniellen Compliance eines biologischen Materials vorgeschlagen, welches die folgenden Schritte umfasst:

- 25 a) Durchführen einer akustischen Spektroskopie des biologischen Materials, wobei mehrere Schall-Sendesignale unterschiedlicher Frequenz und/oder Amplitude in das biologische Material ausgesendet und entsprechende reflektierte und/oder transmittierte Schall-
Empfangssignale unterschiedlicher Frequenz und/oder Amplitude
30 nach Durchlaufen des biologischen Materials empfangen werden

- und wobei das biologische Material ein menschlicher oder tierischer Schädel ist; und
- b) Vergleichen der Schall-Sendesignale mit den entsprechenden Schall-Empfangssignalen, wobei eine für das biologische Material charakteristische N-dimensionale Funktion und die Durchlaufzeitwerte ermittelt werden; und
 - c) Bestimmen der Ausdehnung des biologischen Materials, wobei die Längen- und/oder Volumenausdehnung des biologischen Materials gemessen wird, und
 - d) Ermitteln der intrakraniellen Compliance des biologischen Materials basierend auf den in Schritt b) durchgeführten Vergleichen und der in Schritt c) durchgeführten Messung.

Das erfindungsgemäße Verfahren beruht auf dem Grundgedanken, dass es zur hinreichend genauen Erkennung und der damit einhergehenden adäquaten Behandlung des veränderten intrakraniellen Drucks ausreichend ist, die intrakranielle Compliance des menschlichen oder tierischen Schädels zu bestimmen und/oder zu überwachen. Dabei ist es erkannt worden, dass basierend auf der akustischen Spektroskopie des menschlichen oder tierischen Schädels die Durchlaufzeit des Schallsignals gemessen wird, sowie gleichzeitig dessen Veränderung der Messstrecke und der Schallgeschwindigkeit. Basierend auf diesen Daten kann zuverlässig in einem adäquaten Messbereich die intrakranielle Compliance ermittelt und daraus, insbesondere aus der Auftrennung der gemessenen Werte, Rückschluss auf den intrakraniellen Druck, den zerebralen Blutfluss und/oder einen pathologischen Zustand gezogen werden. Dies liegt darin begründet, dass es im Rahmen der vorliegenden Erfindung erkannt worden ist, dass das erfindungsgemäße Konzept, nämlich die Akusto-Cerebro-Graphie (ACG), welche einen anderen möglichen Weg der Schallanwendung verfolgt, auf das biologische Material angewendet werden kann. Daher ist es erkannt worden, dass die Verwendung mehrerer Frequenzen den dispersiven Charakter des Hirngewebes zeigt und eine gewisse Interpretation der Signalveränderungen ermöglicht. Die Dis-

5 persion ist ein Effekt, bei dem das nicht lineare, frequenzabhängige
 Kompressionsmodul des Mediums zu unterschiedlichen Ausbreitungsge-
 schwindigkeiten für verschiedene Schallfrequenzen führt. In nicht linea-
 rem Material, wie z.B. biologischem Gewebe und, insbesondere mensch-
 10 lichem oder tierischem Hirngewebe, kann ein Effekt der Schallwellen-
 Dispersion deutlich beobachtet und gemessen werden. Es handelt sich um
 einen solchen Effekt, bei dem das Kompressionsmodul des nicht-linearen
 frequenzabhängigen Mediums zu unterschiedlichen Ausbreitungsge-
 schwindigkeiten für verschiedene Schallfrequenzen führt. Da die Eigen-
 15 schaften des Kompressionsmoduls von den spezifischen Merkmalen des
 Mediums, wie Zusammensetzung, Mischungskonzentration, Verteilung
 und/oder in manchen Situationen auch von der chemischen Zusammen-
 setzung abhängen, kann das Muster der frequenzabhängigen Ausbrei-
 tungsgeschwindigkeiten zur Identifizierung des Mediums verwendet wer-
 20 den. Mit anderen Worten, aus den nachfolgend aufgeführten Gleichungen
 (Gl. 1) und (Gl. 2) ist es ersichtlich, dass die Ausbreitungsgeschwindig-
 keit $c(f)$ eine Funktion der Frequenz und/oder der Wellenlänge ist. Sie ist
 abhängig vom Kompressions- oder Elastizitätsmodul K_v für flüssige Me-
 dien und vom Volumenmodul K_B für feste Medien.

$$20 \quad c = \sqrt{\frac{K}{\rho}} = \sqrt{V * \frac{dp}{dV * \frac{m}{V}}} = V * \sqrt{\frac{dp}{dV * m}} \quad (\text{Gl. 1})$$

$$c_{ad}(f) = \sqrt{\frac{K(f)}{\rho * \beta_{ad}}} \quad (\text{Gl. 2})$$

Aus den Gleichungen (Gl. 1) und Gl 2) ist es ersichtlich, dass sich das
 Kompressionsmodul K in das Volumen V, die Volumenänderung dV und
 die zugehörige Druckänderung dp aufspalten lässt. In Analogie dazu
 25 lässt sich die gegebene Dichte ρ , in Masse m und das Volumen V auf-
 spalten.

Weiterhin ist im Rahmen der Erfindung erkannt worden, dass die zuvor genannten Gleichungen (Gl. 1) und (Gl. 2) nur dann auf den menschlichen oder tierischen Schädel angewendet werden können, wenn die Struktur des entsprechenden biologischen Materials berücksichtigt wird.

5 Folglich ist es erkannt worden, dass die Durchführung einer akustischen Spektroskopie des biologischen Materials allein nicht ausreichend ist, um die intrakranielle Compliance des biologischen Materials hinreichend genau zu ermitteln. Vielmehr ist es notwendig, die Ausdehnung des menschlichen oder tierischen Schädels aufgrund des intrakraniellen

10 Drucks während der systolischen Phase mit zu beachten. Diese ist stark von verschiedenen Faktoren, wie beispielsweise Alter, intrakraniell Druck und/oder dem Vorliegen von mindestens einem pathologischen Zustand, abhängig und liegt, wie von Freiwilligen während der Bettruhe nachgewiesen wurde, in der Größenordnung von bis zu 20 μm . Dabei ist

15 im Rahmen der Erfindung der Zusammenhang erkannt worden, dass die Ausdehnung und Kontraktion des Schädels durch Änderungen des intrakraniellen Drucks erzeugt werden und durch die Steifigkeit des umgebenden Schädels ausgeglichen werden. Dabei kann die Messung der Ausdehnung des menschlichen oder tierischen Schädels während der systoli-

20 schen Phase wertvolle Hinweise auf einen veränderten intrakraniellen Druck, den zerebralen Blutfluss und/oder mindestens einen pathologischen Zustand geben.

Der Begriff „Verfahren zur nicht-invasiven Bestimmung und/oder Überwachung“ betrifft ein Verfahren zur Ermittlung der intrakraniellen Compliance eines biologischen Materials, mittels welchem eine hinreichend

25 genaue, zuverlässige Ermittlung der intrakraniellen Compliance in einem adäquaten Messbereich möglich ist. Dabei ist es denkbar, dass das Verfahren auf der Ermittlung der intrakraniellen Compliance sowie deren Veränderung, welche eine Verbesserung oder eine Verschlechterung sein

30 kann, basiert. Bevorzugt wird diese Veränderung über die Zeit ermittelt. Weiterhin bevorzugt wird die Ermittlung einmalig oder in einem regelmäßigen oder einem unregelmäßigen Intervall wiederholt, sowie tempo-

rär oder dauerhaft durchgeführt, um die Veränderung der intrakraniellen Compliance erfassen zu können. Dies ist insbesondere wichtig, da es sich bei dem zu untersuchenden biologischen Material um kein statisches System handelt. Zudem lässt sich verfolgen, unter welchen Bedingungen und/oder Einflüssen die Veränderung der intrakraniellen Compliance fortschreitet bzw. verlangsamt ist. Überdies lässt sich die Entstehung und/oder Ursache dieser Veränderung aufzeigen. Dabei ist es möglich, dass das erfindungsgemäße Verfahren zusätzliche Schritte enthalten kann, welche nach oder zwischen den explizit aufgeführten essentiellen Schritten a) bis d) liegen. Bevorzugt ist das Verfahren automatisierbar.

Der Begriff „biologisches Material“ betrifft einen, einem Fachmann bekannten menschlichen oder tierischen Schädel. Weiter sind dem Fachmann allgemeine und spezielle Merkmale der anatomischen und/oder physiologischen Umgebung des Schädel und/oder des Gehirns und des Hirngefäßsystems bekannt.

Der Begriff „Bestimmung der intrakraniellen Compliance“ betrifft die Ermittlung eines aktuellen Werts der intrakraniellen Compliance. Die Bestimmung erfolgt bevorzugt semiquantitativ, quantitativ, direkt und/oder indirekt. So ist es beispielsweise möglich, mittels der Ermittlung der intrakraniellen Compliance indirekt weitere Informationen über das zu untersuchende Material zu erhalten.

Der Begriff „Überwachung der intrakraniellen Compliance“ betrifft die Verfolgung und/oder die Vorhersage des ermittelten Werts der intrakraniellen Compliance. Die Überwachung ist beispielsweise, jedoch keineswegs ausschließlich, numerisch und/oder graphisch darstellbar. Zur Erhöhung der Genauigkeit der Überwachung erfolgt diese daher bevorzugt in einem regelmäßigen oder einem unregelmäßigen Intervall oder dauerhaft. Der Vorteil einer länger dauernden Überwachung liegt darin, dass eine Vorhersage, eine Prognose und/oder eine Veränderung der intrakraniellen Compliance getroffen werden kann.

Es ist einem Fachmann verständlich, dass eine Bestimmung und/oder eine Überwachung in der Regel nicht zu 100 Prozent korrekt sein können. Der Begriff betrifft daher eine statistisch signifikante Wahrscheinlichkeit, was die Genauigkeit der Ermittlung bzw. der Verfolgung und/oder Vorhersage betrifft. Ob eine derartige Bestimmung und/oder Überwachung statistisch signifikant ist, kann, ohne erfinderisch tätig zu werden, von einem Fachmann mittels in der Fachwelt bekannter Verfahren bestimmt werden. Beispielsweise sind statistische Evaluierungstools zu nennen, wie beispielsweise die Beurteilung des Koinfidenzintervalls, des p-Werts, des student's t test, der Mann Whitney Bestimmung usw. Die entsprechenden Intervalle sind mindestens 90 %, mindesten 95 %, mindestens 97 %, mindestens 98 % oder mindestens 99 % korrekt. Die p-Werte sind bevorzugt 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 oder 0,0001. Bevorzugt ist die Bestimmung und/oder die Überwachung der intrakraniellen Compliance im Rahmen der vorliegenden Erfindung zumindest 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,9 %, 99,95 %, 99,99 % oder 100 % korrekt.

Der Begriff „intrakranielle Compliance“ wird als austauschbares Synonym für den Begriff „intrakranielle Druck-Volumen-Beziehung“ verwendet, welche beide einem Fachmann bekannt sind und den Zusammenhang zwischen intrakranielltem Volumen und intrakranielltem Druck in einem menschlichen oder tierischen Schädel beschreiben. So werden Erhöhungen des intrakraniellen Drucks normalerweise durch die Verdrängung von venösem Blut und Liquor aus dem Schädel gepuffert, wenn das intrakranielle Volumen (ICV) zunimmt. Dabei ist es dem Fachmann bekannt, dass die intrakranielle Compliance von verschiedenen Faktoren abhängig ist, wie beispielsweise der Druckänderung im Schädel, der Elastance (dem Kehrwert der Compliance), der hydraulischen Compliance (das Verhältnis zwischen einer momentanen Änderung des intrakraniellen Volumens und/oder einer entsprechenden Änderung des intrakraniellen Drucks) und/oder der Bewegung der Schädelknochen an ihren Nähten. Weiter ist es bekannt, dass der intrakranielle Druck nichtlinear

mit Zunahme des intrakraniellen Volumens ansteigt, wie durch den Druck-Volumen-Index beschrieben. Weiter sind dem Fachmann Normwerte bekannt.

Das erfindungsgemäße Verfahren umfasst einen Schritt a) zum Durchführen einer akustischen Spektroskopie des biologischen Materials, wobei
5 mehrere Schall-Sendesignale unterschiedlicher Frequenz und/oder Amplitude in das biologische Material ausgesendet und entsprechende reflektierte und/oder transmittierte Schall-Empfangssignale unterschiedlicher Frequenz und/oder Amplitude nach Durchlaufen des biologischen
10 Materials empfangen werden. In einem weiteren Schritt werden die Schall-Sendesignale mit den entsprechenden Schall-Empfangssignalen verglichen, wobei eine für das biologische Material charakteristische Funktion in n-Dimensionen und die Durchlaufzeitwerte und/oder die Phasenverschiebung als Äquivalent ermittelt werden. Es ist denkbar,
15 dass aus jedem Sende- und Empfangssignalpaar neben der Durchlaufzeitwerte auch die Frequenzverschiebung des zugeordneten Schallsignals ermittelt werden. Mit anderen Worten bedeutet dies, dass mit dem erfindungsgemäßen Verfahren aus jedem Sende- und Empfangssignalpaar einer entsprechenden bzw. bestimmten Frequenz im Ergebnis ein Daten-
20 paar aus der jeweiligen Durchlaufzeit und gegebenenfalls Frequenzverschiebung ermittelt wird.

Erfindungsgemäß wird mit dem erfindungsgemäßen Verfahren aus jedem Sende- und Empfangssignalpaar einer entsprechenden bzw. bestimmten Frequenz im Ergebnis ein Datenpaar aus den jeweiligen Durchlaufzeit-
25 werten und, gegebenenfalls der Frequenzverschiebung ermittelt und, sofern notwendig, in einer entsprechend eingerichteten Einrichtung zu der entsprechenden Frequenz abgespeichert. Bei der Durchführung des Verfahrens fallen sehr große Ergebnisdatensätze an, da für jede Frequenz und das zugeordnete Sende- und Empfangssignalpaar ein Ergebnisdaten-
30 satz mit der jeweiligen Durchlaufzeit und gegebenenfalls Frequenzverschiebung bestimmt, abgespeichert und/oder graphisch dargestellt wird.

Bevorzugt ist es daher vorgesehen, dass eine Datenreduktion stattfindet, beispielsweise wird in einer Datenreduktionseinrichtung aus dem ermittelten Ergebnisdatensatz ein reduzierter Datensatz abgeleitet, wobei der reduzierte Ergebnisdatensatz den ermittelten Ergebnisdatensatz charakteristisch abbildet und einen geringeren Datenumfang aufweist. In welcher
5 Weise die Datenreduktion durchgeführt wird, ist grundsätzlich beliebig und unterliegt dem fachmännischen Können.

Der Begriff „akustische Spektroskopie“ betrifft die akustische Untersuchung eines Mediums durch Rückschlüsse aus den Veränderungen akustischer Wellen und/oder Schwingungen im Schallfrequenzbereich (20 kHz bis 1 GHz), insbesondere im Ultraschall- und/oder Longitudinalwellenbereich, wobei die Veränderungen auf den Wechselwirkungen der in dem biologischen Material enthaltenen Strukturen mit den akustischen Wellen und/oder den Schwingungen basieren. Auf diese Weise ist es möglich,
10 mittels der akustischen Spektroskopie das biologische Material nicht-invasiv zu untersuchen, um auf diese Weise Veränderungen der Struktur des Mediums festzustellen. Bevorzugt wird die akustische Spektroskopie mit Hilfe eines geeigneten Mittels durchgeführt, welches teilweise oder vollständig an dem biologischen Material angeordnet ist und welches zu
15 Schwingungsaussendung, zur Schwingungsübertragung, zur Schwingungsverstärkung und/oder zum Schwingungsempfang in dem Material geeignet ist, wie beispielsweise eine Schall-Sendeeinrichtung und/oder Empfangseinrichtung.
20

Es ist erfindungsgemäß weiterhin vorgesehen, dass es basierend auf dem Vergleich der entsprechenden Sende- und Empfangssignalpaare, bevorzugt aufgrund der erhaltenen entsprechenden Ergebnisdatensätze, möglich ist, eine für das biologische Material charakteristische Funktion in n-Dimensionen sowie die Durchlaufzeitwerte und/oder die Phasenverschiebung als Äquivalent zu ermitteln. Es ist einem Fachmann bekannt,
25 dass die Begriffe „n-dimensionale Funktion“ und „Funktion in n-Dimensionen“ als austauschbare Synonyme verwendet werden. Weiterhin
30

sind einem Fachmann geeignete Verfahren und Mittel zur Ermittlung der Durchlaufzeitwerte bekannt, wie beispielsweise, jedoch keineswegs ausschließlich, die Laufzeitmessung. Die Begriffe „Laufzeitmessung“ und „Time-of-flight“ werden als austauschbare Synonyme für ein Verfahren zur indirekten Entfernungs- und/oder Geschwindigkeitsmessung durch Messung jener Zeit, die ein Signal für das Durchlaufen der Messstrecke benötigt, verwendet. Bevorzugt werden im Wesentlichen nur Zeitdifferenzen bestimmt, so dass die Laufzeitmessung ein relatives Zeitsystem ohne definierten Nullpunkt darstellt.

Im Rahmen der Erfindung ist es erkannt worden, dass die Geschwindigkeit der Wellenausbreitung unmittelbar von den Eigenschaften des biologischen Materials abhängt und daher indirekt die Eigenschaft dieser widerspiegelt. So ist es beispielsweise denkbar, dass sich die Dichte des biologischen Materials ändert, da venöses Blut aus dem menschlichen oder tierischen Gehirn herausgedrängt wird. Weiterhin ist es denkbar, dass sich die Geschwindigkeit der Wellenausbreitung ändert durch den zerebralen Blutfluss (diastolisch/systolisch) und/oder eine zerebrale Gewebepfusion.

Im Anschluss daran wird im Schritt c) die Ausdehnung des biologischen Materials bestimmt, wobei die Längen- und/oder Volumenausdehnung des biologischen Materials gemessen wird. Dieser Schritt ist insbesondere wichtig, da es im Rahmen der Erfindung erkannt worden ist, dass aufgrund der Schädelausdehnung während der Durchführung der akustischen Spektroskopie eine Phasenveränderung und/oder Zeitdilatation oder Zeitkontraktion als Äquivalent des gesendeten Signals erfolgen muss. Die Ausdehnung des zu untersuchenden Schädels während der akustischen Spektroskopie liegt im Bereich von bis zu 20 μm und ist abhängig von verschiedenen Bedingungen, wie Alter, intrakraniell Druck und/oder etwaiger Vorerkrankungen. Bevorzugt wird die Ausdehnung während der systolischen Phase bestimmt. Die Bestimmung der Ausdehnung erfolgt bevorzugt semiquantitativ, quantitativ, direkt und/oder indi-

rekt. Weiterhin ist es denkbar, dass ein für die Bestimmung der Ausdehnung des biologischen Materials geeignetes Mittel verwendet wird, mittels welchem die Längen- und/oder Volumenausdehnung des biologischen Materials hinreichend genau gemessen werden kann. Dabei ist es
5 denkbar, dass dieses geeignete Mittel die Ausdehnung mit den aus dem Stand der Technik bekannten Mitteln und/oder Verfahren direkt oder indirekt misst.

Der funktionelle Zusammenhang ist beispielsweise, jedoch keinesfalls ausschließlich, in einer zweidimensionalen Funktion als Trend mit einem
10 Werteverlauf über die Zeit darstellbar, beispielsweise in einer linearen, logarithmischen, exponentiellen, logistischen, polygonen Funktion und/oder einer Mischung daraus.

Der Begriff „Vergleich“ betrifft den Vergleich sich entsprechender Werte miteinander, insbesondere des Schall-Sendesignals mit dem entsprechenden Schall-Empfangssignal. Dabei versteht es sich, dass ein Vergleich, der hier angewendet wird, sich auf einen Vergleich entsprechender Parameter und/oder Werte bezieht.
15

Im Rahmen der Erfindung werden der Vergleich, die Bestimmung und/oder die Ermittlung bevorzugt computergestützt durchgeführt. Für
20 eine computergestützte Durchführung dieser Schritte, beispielsweise der Schritte b), c) und/oder d), sind alle einem Fachmann bekannten Mittel denkbar, wie beispielsweise Computer und/oder ein Computerprogramm. Ein Computerprogramm kann zusätzlich das entsprechende Ergebnis evaluieren, beispielsweise automatisch eine Beurteilung des Wertes liefern.
25 Es ist weiterhin beispielweise denkbar, dass die Schritte b) und/oder d) von einer Auswerte-, einer Analyse- und/oder einer Evaluierungseinheit unterstützt sind. Bevorzugt ist es auch möglich, zeitlich aufeinanderfolgende Schall-Sende- und/oder Schall-Empfangssignale in dem Vergleich zu berücksichtigen, so dass basierend auf diesem Vergleich eine Vorher-
30 sage getroffen werden kann, wie sich der Zustand in zeitlicher Abhängigkeit verändert.

Im Rahmen der Erfindung ist es verständlich, dass das Ergebnis des Verfahrens, das heißt die Ermittlung der intrakraniellen Compliance, direkt oder indirekt von dem zu untersuchenden biologischen Material abhängig ist. Somit ist es denkbar, dass eine geringe und nicht signifikante, eine
5 große und signifikante und/oder keine Veränderung der intrakraniellen Compliance des biologischen Materials in zeitlicher Abhängigkeit indikativ für eine Veränderung der intrakraniellen Compliance ist. Eine Veränderung der intrakraniellen Compliance kann bevorzugt eine Verbesserung und/oder eine Verschlechterung dieser sein. In diesem Zusammen-
10 hang ist es denkbar, dass das Ergebnis des Verfahrens als zeitliche Angabe, in einem absoluten und/oder einem relativen Wert ausgebbar ist.

Im letzten Schritt erfolgt die Ermittlung der intrakraniellen Compliance des biologischen Materials basierend auf den in Schritt b) durchgeführten Vergleichen und der in Schritt c) durchgeführten Messung. Einem
15 Fachmann ist es dabei verständlich, dass die Ermittlung durch Berechnen, Zurückrechnen, Ableiten und/oder Rückschlussziehen, insbesondere basierend auf einer oder mehrerer getroffener Annahmen, erfolgen kann. Weiterhin ist es denkbar, dass eine Bewertung des ermittelten Ergebnisses erfolgt.

20 Mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es somit möglich, die intrakranielle Compliance eines menschlichen oder tierischen Schädels einfach, schnell, zuverlässig und hinreichend genau zu bestimmen und/oder zu überwachen, um beispielsweise die intrakranielle Compliance temporär oder dauerhaft zu ermitteln. Dabei ist es auch möglich,
25 diese Bestimmung und/oder Überwachung live durchzuführen. Aufgrund der Einfachheit des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es somit möglich, dass nicht nur speziell geschultes medizinisches Personal die Erfindung ausführen kann, sondern Jedermann, sei es im privaten Haushalt zur Selbstkontrolle oder seitens Rettungssanitätern, Pflegekräften und/oder
30 Hilfskräften. Vorteilhafterweise ist es im Rahmen der Erfindung erkannt worden, dass das Verfahren einen Messbereich von mehreren Mikro-

Sekunden mit einer Auflösung von einzelnen Piko-Sekunden aufweist und damit ein adäquates Instrument zur nicht-invasiven Bestimmung und/oder Überwachung der intrakraniellen Compliance eines menschlichen oder tierischen Schädels darstellt, welches zudem wesentlich zur

5 Unterstützung der medizinischen Diagnose bei intrakranielltem Druck, zerebralem Blutfluss und/oder mindestens eines pathologischen Zustands beiträgt. Auf diese Weise ist es möglich, einen veränderten intrakraniellen Druck rechtzeitig zu erkennen und adäquat zu behandeln, was sich insbesondere positiv auf die Mobilität, Mortalität und/oder Prognose des

10 Patienten auswirkt.

Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung, welche einzeln oder in Kombination realisierbar sind, sind in den Unteransprüchen dargestellt.

In einer Weiterbildung der Erfindung ist es denkbar, dass das Verfahren zusätzlich umfasst:

- 15 e) Ermitteln des intrakraniellen Drucks, des zerebralen Blutflusses und/oder eines pathologischen Zustands des biologischen Materials basierend auf der in Schritt d) ermittelten intrakraniellen Compliance.

Mittels dieser Ausgestaltung ist es möglich, aus der ermittelten intrakraniellen Compliance durch Berechnen, Zurückrechnen, Ableiten und/oder

20 Rückschlüsse (mit Annahmen) zu ziehen, weitere wichtige Faktoren zu erhalten.

Der Begriff „intrakranieller Druck (ICP)“ betrifft den Druck, der im Inneren des Schädels und damit im Hirngewebe und in der Rückenmarksflüssigkeit herrscht. Es ist einem Fachmann bekannt, dass der intrakranielle Druck entscheidend für die Durchblutung und somit für die Funktion

25 des Gehirns ist, da er den Druck, mit dem das Blut ins Gehirn gepumpt wird, entgegenwirkt. Zudem ist dem Fachmann die reziproke Beziehung zwischen den Volumina von Liquor und Blut als Monroe-Kellie-Doktrin bekannt, wonach bei einem intakten Schädel das Volumen von Gehirn,

Blut und Liquor konstant ist. Folglich führt ein Anstieg in einer Komponente zu einem Rückgang in einer oder beiden anderen Komponenten. Weiter sind dem Fachmann Normwerte bekannt. Bevorzugt ist der intrakranielle Druck aus den an anderer Stelle genannten Gleichungen (Gl. 1) und (Gl. 2) ableitbar und abhängig von der Längen- und/oder Volumenausdehnung des Schädels.

Die Begriffe „Cerebrospinalflüssigkeit (CSF)“, „Liquor cerebrospinalis“ und „Liquor“ sind einem Fachmann bekannt und werden im Rahmen der Erfindung als austauschbare Synonyme für die Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit, umgangssprachlich Gehirnwasser, Hirnwasser oder Nervenwasser, verwendet. Weiter sind dem Fachmann Normwerte bekannt.

Der Begriff „zerebraler Blutfluss (CBF)“ ist einem Fachmann bekannt und betrifft ein Maß für die Versorgung des Gehirns mit Blut in einer bestimmten Zeiteinheit. Weiter sind dem Fachmann Normwerte bekannt. Aus dem Stand der Technik ist es bekannt, dass der zerebrale Blutfluss etwa 15 Prozent des Herzzeitvolumens darstellt und circa 750 ml/Minute beträgt. Im Rahmen der Erfindung ist der gesamte zerebrale Blutfluss zudem von dem realen zerebralen Blutfluss unterscheidbar. Bevorzugt wird der zerebrale Blutfluss aus den an anderer Stelle genannten Gleichungen (Gl. 1) und (Gl. 2) berechnet.

Der Begriff „pathologischer Zustand“ betrifft jegliche Schädigung des menschlichen oder tierischen Schädels und ist daher von besonderer Bedeutung. Beispielsweise betrifft der pathologische Zustand ein Schädel-Hirn-Trauma, eine Hirnschädigung, einen Schlaganfall, eine Hyperämie, ein Hirnödem, eine unzureichende Durchblutung, zerebrale Ischämie, eine Hirnblutung, insbesondere eine intrakranielle, eine intrazerebrale, eine parenchymale und/oder eine extrazerebrale Hirnblutung, eine Subarachnoidalblutung, eine Thrombose, eine Reizung und/oder eine Veränderung der Blutgefäße, eine Unterperfusion und/oder eine Gewebepfusion des Hirngewebes. Bevorzugt ist der pathologische Zustand aus den an anderer Stelle genannten Gleichungen (Gl. 1) und (Gl. 2) ableitbar.

Weiter bevorzugt ist es möglich, den Ort des pathologischen Zustands im menschlichen oder tierischen Schädel zu lokalisieren.

Mittels dieses zusätzlichen Schritts ist es somit möglich, aus der zuvor bestimmten intrakraniellen Compliance weitere wichtige Werte für die
5 rechtzeitige Erkennung und adäquate Behandlung eines Patienten zu erhalten.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist es denkbar, dass das Verfahren zusätzlich umfasst:

f) Darstellen der in Schritt d) und/oder in Schritt e) durchgeführten
10 Ermittlung.

Mittels dieser Ausgestaltung ist es möglich, die ermittelten Werte numerisch und/oder graphisch darzustellen, um auf diese Weise eine Vereinfachung des Verständnisses der Ermittlung in Schritt d) und/oder in Schritt e) zu erreichen. Einem Fachmann sind geeignete Mittel zur Darstellung
15 einer Ausgabe eines Werts bekannt. Der Schritt f) kann zusätzlich von einer Ausgabeeinheit unterstützt sein.

In noch einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist es denkbar, dass die Schall-Sendesignale an einer ersten Position des biologischen Materials ausgesendet werden und dass die Schall-Empfangssignale an einer
20 zweiten Position des biologischen Materials empfangen werden und, dass die erste und die zweite Position identisch oder sich gegenüberliegend angeordnet sind. Mittels dieser Ausgestaltung ist es möglich, die für die Durchführung des Verfahrens notwendigen Mittel platzsparend und für den zu untersuchenden Patienten angenehm anzuordnen, wobei gleichzeitig
25 zuverlässig die zuvor genannten Werte ermittelt werden.

Weiterhin ist es denkbar, dass die akustische Spektroskopie und/oder die Bestimmung der Ausdehnung des biologischen Materials im Wesentlichen im Bereich des linken und rechten Großhirns und der längs verlaufenden Zerebralfalte durchgeführt werden. Im Rahmen der Erfindung ist

es dabei erkannt worden, dass die an anderer Stelle genannten Gleichungen (Gl. 1) und (Gl. 2) die bestmögliche Ermittlung der zuvor genannten Werte ermöglicht, sofern die Struktur des menschlichen oder tierischen Schädels berücksichtigt wird. Dabei ist es erkannt worden, dass Haut,
5 Muskel, Schädelknochen und/oder Hirnflüssigkeit in ihren Auswirkungen auf den Schall vernachlässigt werden und daher als Konstante betrachtet werden können. Der Bereich des linken und rechten Großhirns und der der längs verlaufenden Zerebralfalte sind jedoch, inklusive dem Teil des Liquors, sehr stark von Herzkreislauf und Durchblutung des Hirngewebes
10 abhängig. Daher eignen sich diese Bereiche des biologischen Materials für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Der Begriff „im Wesentlichen“ bedeutet, dass es lediglich zu einer geringen, insbesondere nicht signifikanten, Veränderung, Änderung und/oder Abweichung von dem genannten Wert oder Bereich kommt. So
15 ist es beispielsweise denkbar, dass die akustische Spektroskopie und/oder die Bestimmung der Ausdehnung des biologischen Materials etwas abweichend von dem bevorzugten Bereich des linken und rechten Großhirns und der längs verlaufenden Zerebralfalte durchgeführt wird, was bedeutet, dass es keinen oder einen nicht signifikanten Effekt auf
20 die durchzuführende Ermittlung hat.

Weiterhin ist es denkbar, dass die akustische Spektroskopie und/oder die Bestimmung der Ausdehnung des biologischen Materials im Wesentlichen in Richtung der Frontalebene (koronal) des Schädels etwas oberhalb des äußeren Ohrkanals durchgeführt werden. Es ist im Rahmen der Er-
25 findung daher erkannt worden, dass die am besten geeigneten Bereiche für die Durchführung dieser Messmethode die Oberflächen sind, die in Richtung der Frontalebene des Schädels etwas oberhalb des äußeren Ohrkanals liegen. Mittels dieser Ausgestaltung wird es erreicht, dass die Intensität und/oder Stärke des Schalls maximiert werden kann, da dieser
30 Bereich des kranialen Systems durch die geringste Unterdrückung von akustischen Wellen charakterisiert ist. Folglich kann mit größter Wahr-

scheinlichkeit ein volles Echo vom entgegengesetzten Schädelknochen erhalten werden, so dass basierend auf den obigen Analysen eine vereinfachte, geschichtete Struktur des Schädelsystems angenommen werden kann.

- 5 Es wird davon ausgegangen, dass die Definitionen und/oder die Ausführungen der oben genannten Begriffe für alle in dieser Beschreibung im Folgenden beschriebenen Aspekte gelten, sofern nichts anderes angegeben ist.

Erfindungsgemäß ist weiterhin eine Vorrichtung zur nicht-invasiven Bestimmung und/oder Überwachung der intrakraniellen Compliance eines biologischen Materials nach einem der vorhergehenden Verfahrensansprüche vorgeschlagen. Die erfindungsgemäße Vorrichtung umfasst ein erstes Mittel zur Durchführung einer akustischen Spektroskopie des biologischen Materials, wobei das erste Mittel eine Schall-Sendeeinrichtung
10 zum Aussenden mehrerer Schall-Sendesignale unterschiedlicher Frequenz und/oder Amplitude an das biologische Material und eine Schall-Empfangseinrichtung zum Empfangen entsprechender reflektierter und/oder transmittierter Schall-Empfangssignale unterschiedlicher Frequenz und/oder Amplitude nach Durchlaufen des biologischen Materials
15 umfasst, und wobei das biologische Material ein menschlicher oder tierischer Schädel ist. Weiterhin umfasst die Vorrichtung eine Evaluierungseinheit zum Vergleichen der Schall-Sendesignale mit den entsprechenden Schall-Empfangssignalen, wobei eine für das biologische Material charakteristische n-dimensionale Funktion und die Durchlaufzeitwerte
20 und/oder die Phasenverschiebung als Äquivalent ermittelbar sind. Weiterhin umfasst die Vorrichtung ein zweites Mittel zum Bestimmen der Ausdehnung des biologischen Materials, wobei das zweite Mittel eine Messeinrichtung, wie beispielsweise jedoch keineswegs ausschließlich ein Dehnmessstreifen, ein Drucksensor, ein kapazitiver Sensor oder andere, zur Messung der Längen- und/Volumenausdehnung des biologischen Materials umfasst. Schließlich umfasst die Vorrichtung weiterhin
30

eine Auswerteeinheit zum Ermitteln der intrakraniellen Compliance des biologischen Materials basierend auf den durchgeführten Vergleichen und der durchgeführten Messung.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist bevorzugt selbstlernend und/oder
5 selbstkalibrierend, um eine bestmögliche Bestimmung und/oder Überwachung der intrakraniellen Compliance zu erhalten. Weiterhin bevorzugt ist die Vorrichtung in der Akusto-Cerebro-Graphie (ACG) anwendbar. Weiter bevorzugt ist die Vorrichtung zur temporären oder dauerhaften Bestimmung und/oder Überwachung des biologischen Materials geeignet.

10 Der Begriff „erstes Mittel“ betrifft ein beliebiges, einem Fachmann aus dem Stand der Technik bekanntes Mittel, welches im Schallfrequenzbereich, insbesondere im Ultraschallfrequenzbereich und im Bereich der Longitudinalwellen, zur Schwingungsaussendung, zur Schwingungsübertragung, zur Schwingungsverstärkung und/oder zum Schwingungsempfang
15 fang in dem biologischen Material geeignet ist. Das Mittel ist bevorzugt teilweise oder vollständig an dem biologischen Material angeordnet. Bevorzugt ist das erste Mittel eine Schall-Sendeeinrichtung zum Aussenden mehrerer Schall-Sendesignale unterschiedlicher Frequenz und/oder Amplitude in das biologische Material und/oder eine Schall-
20 Empfangseinrichtung zum Empfangen entsprechender reflektierter und/oder transmittierter Schall-Empfangssignale unterschiedlicher Frequenz und/oder Amplitude nach Durchlaufen des biologischen Materials.

Der Begriff „zweites Mittel“ betrifft ein beliebiges, einem Fachmann bekanntes Mittel, welches dazu geeignet ist, die Ausdehnung des biologischen Materials, insbesondere die Längen- und/oder Volumenausdehnung
25 des biologischen Materials zu messen. Die Messung kann dabei mittels den aus dem Stand der Technik bekannten Mitteln und/oder Verfahren direkt oder indirekt erfolgen.

Der Begriff „Evaluierungseinheit“ betrifft eine Einheit, welche zum Vergleich
30 gleichen der Schall-Sendesignale mit den entsprechenden Schall-

Empfangssignalen geeignet ist. Geeignete Evaluierungseinheiten sind einem Fachmann bekannt, beispielsweise ein Computer und/oder ein Computerprogramm. Ein Computer kann zusätzlich das Ergebnis des Vergleichs beurteilen.

- 5 Der Begriff „Auswerteeinheit“ betrifft eine Einheit, welche zur Auswertung bzw. Ermittlung der intrakraniellen Compliance des biologischen Materials geeignet ist. Beispielsweise ist die Auswerteeinheit ein Computer und/oder ein Computerprogramm.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung weist den Vorteil auf, dass diese eine
10 hinreichend genaue Sensibilität zur einfachen, schnellen, zuverlässigen und hinreichend genauen Bestimmung und/oder Überwachung der intrakraniellen Compliance des biologischen Materials aufweist, welche temporär oder dauerhaft durchgeführt werden kann. Dabei ist es auch möglich, diese Bestimmung und/oder Überwachung live durchzuführen. Zudem
15 weist die Vorrichtung vorteilhafterweise einen Messbereich von mehreren Mikro-Sekunden mit einer Auflösung von einzelnen Piko-Sekunden auf und stellt damit ein adäquates Instrument zur nicht-invasiven Bestimmung und/oder Überwachung der intrakraniellen Compliance des biologischen Materials dar, welches wesentlich zur Unterstützung der medizinischen Diagnostik bei intrakraniell Druck, zerebralem Blutfluss und/oder pathologischen Zuständen beiträgt. Zudem ist
20 die Vorrichtung robust genug, um unter den alltäglichen Bedingungen langfristig zu bestehen.

Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung, welche einzeln oder in
25 Kombination realisierbar sind, sind in den Unteransprüchen dargestellt.

In einer Weiterbildung der Erfindung ist es denkbar, dass die Auswerteeinheit dazu eingerichtet ist, basierend auf der ermittelten intrakraniellen Compliance den intrakraniellen Druck, den zerebralen Blutfluss und/oder einen pathologischen Zustand des biologischen Materials, wie
30 an anderer Stelle ausführlich beschrieben, zu ermitteln.

Weiterhin ist es denkbar, dass eine Ausgabeeinheit zur Darstellung der mittels der Auswerteeinheit durchgeführten Ermittlung umfasst ist. Der Begriff „Ausgabeeinheit“ betrifft eine Einheit, welche zur Darstellung der ermittelten Werte geeignet ist. Mittels dieser Ausgestaltung ist es
5 möglich, die intrakranielle Compliance und die daraus abgeleiteten Werte, das heißt intrakranieller Druck, zerebraler Blutfluss und/oder einen pathologischen Zustand, numerisch und/oder graphisch darzustellen, um auf diese Weise eine Vereinfachung des Verständnisses der Ermittlung zu erreichen. Einem Fachmann sind geeignete Ausgabeeinheiten zur Dar-
10 stellung bekannt.

Weiterhin ist es denkbar, dass die Schall-Sendeeinrichtung an einer ersten Position des biologischen Materials angeordnet ist, und dass die Schall-Empfangseinrichtung an einer zweiten Position des biologischen Materials angeordnet ist, und dass die erste und die zweite Position iden-
15 tisch oder sich gegenüberliegend angeordnet sind, wie bereits an anderer Stelle ausführlich beschrieben.

Noch weiter ist es denkbar, dass die akustische Spektroskopie und/oder die Bestimmung der Ausdehnung des biologischen Materials im Wesentlichen im Bereich des linken und rechten Großhirns und der längs verlaufenden Zerebralfalte durchführbar ist, wie bereits ausführlich an anderer
20 Stelle beschrieben.

In einer weiteren Ausgestaltung ist es denkbar, dass das erste Mittel, das zweite Mittel, die Evaluierungseinheit, die Auswerteeinheit und/oder die Ausgabeeinheit in einem Bauteil anordenbar sind. Bevorzugt ist das Bau-
25 teil ein akustischer Hybridsensor, Haarband, Haarreif und/oder ein Kopfhörer. Diese Ausgestaltung bietet den Vorteil, dass die Vorrichtung kompakt und sehr leicht handelbar, sowie gut transportierbar ist.

In einer weiteren Ausgestaltung ist es denkbar, dass die Vorrichtung rotierbar und/oder bewegbar ausgestaltet ist, um auf diese Weise die Posi-
30 tion zu verändern und eine verbesserte Ermittlung der intrakraniellen

Compliance und der daraus abgeleiteten Werte, das heißt des intrakraniellen Drucks, des zerebralen Blutflusses und des pathologischen Zustands, zu erreichen und um vor allem den pathologischen Zustand zu lokalisieren.

- 5 Weitere Einzelheiten, Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung der bevorzugten Ausführungsbeispiele in Verbindung mit den Unteransprüchen. Hierbei können die jeweiligen Merkmale für sich alleine oder zu mehreren in Kombination miteinander verwirklicht sein. Die Erfindung ist nicht auf die Ausführungsbeispiele beschränkt. Die Ausführungsbeispiele sind in den Figuren schematisch dargestellt. Gleiche Bezugsziffern in den einzelnen Figuren bezeichnen gleiche oder funktionsgleiche bzw. hinsichtlich ihrer Funktion einander entsprechende Elemente.
- 10

Im Einzelnen zeigen:

- 15 **Fig. 1** eine schematische Darstellung der erfindungsgemäßen Vorrichtung; und
- Fig. 2** eine schematische Darstellung der Struktur des menschlichen Schädels (Fig. 2A) und ein entsprechend geschichtetes Modell des menschlichen Schädels aus Fig. 2A (Fig. 2B); und
- 20 **Fig. 3** eine erste (Fig. 3A) und eine zweite (Fig. 3B) schematische Darstellung für den am besten für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens bzw. die Anordnung der erfindungsgemäßen Vorrichtung geeignetsten Bereich des menschlichen Schädels; und
- 25 **Fig. 4** eine Übersichtsdarstellung über die Signaldämpfung entlang des Messweges im menschlichen Schädel; und
- Fig. 5** eine graphische Darstellung der gemessenen Daten eines 72-jährigen Patienten; und

Fig. 6 eine graphische Darstellung der Ausbreitung des kardialen Pulsdrucksignals, insbesondere eine durch eine intrakranielle Drucksonde aufgenommene intrakranielle Druckmessung.

In der **Fig. 1** ist, schematisch, eine an einem biologischen Material 02, einem menschlichen Schädel, angeordnete erfindungsgemäße Vorrichtung 01 dargestellt. Wie gut in Fig. 1 zu erkennen ist, weist die Vorrichtung 01 ein erstes Mittel 10 auf, welches eine an einer ersten Position X1 angeordnete Schall-Sendeeinrichtung 11 und eine an einer zweiten Position X2 angeordnete Schall-Empfangseinrichtung 12 umfasst. Dabei ist gut zu erkennen, dass sich die erste und zweite Position X1, X2 gegenüberliegen und dass die akustische Spektroskopie in Richtung der Frontalebene (koronal) des Schädels 02 etwas oberhalb des äußeren Ohrkanals durchgeführt wird.

Weiterhin weist die Vorrichtung 01 ein zweites Mittel 30 mit einer Messeinrichtung 31, wie ein Dehnmessstreifen, ein Drucksensor, ein kapazitiver Sensor oder andere, auf. In der Fig. 1 sind zudem eine Evaluierungseinheit 20 und eine Auswerteeinheit 40 integriert. Es ist auch denkbar, dass diese als nicht integrale Bestandteile vorgesehen sind. Die von der Vorrichtung 01 erfassten Werte können zudem an eine nicht dargestellte Ausgabeeinheit weitergeleitet werden.

Die folgenden Ausführungsbeispiele dienen lediglich dazu, die Erfindung zu illustrieren. Sie sollen den Gegenstand der Patentansprüche in keiner Weise beschränken.

Beispiel 1: Die Grundlagen des erfindungsgemäßen Konzepts, der Akusto-Cerebro-Graphie (ACG)

Wie bereits zuvor an anderer Stelle ausführlich beschrieben, ist es im Rahmen der vorliegenden Erfindung erkannt worden ist, dass das erfindungsgemäße Konzept, nämlich die Akusto-Cerebro-Graphie (ACG), auf das biologische Material angewendet werden kann. Daher ist es erkannt

worden, dass die Verwendung mehrerer Frequenzen den dispersiven Charakter des Hirngewebes zeigt und eine gewisse Interpretation der Signalveränderungen ermöglicht. Die Dispersion ist ein Effekt, bei dem das nicht lineare, frequenzabhängige Kompressionsmodul des Mediums zu unterschiedlichen Ausbreitungsgeschwindigkeiten für verschiedene Schallfrequenzen führt. In nicht linearem Material, wie z.B. biologischem Gewebe und, insbesondere, menschlichem oder tierischem Hirngewebe, kann ein Effekt der Schallwellen-Dispersion deutlich beobachtet und gemessen werden. Es handelt sich um einen solchen Effekt, bei dem das Kompressionsmodul des nicht-linearen frequenzabhängigen Mediums zu unterschiedlichen Ausbreitungsgeschwindigkeiten für verschiedene Schallfrequenzen führt. Wie bereits zuvor an anderer Stelle ausführlich beschrieben, hängt die Eigenschaften des Kompressionsmoduls von den spezifischen Merkmalen des Mediums, wie Zusammensetzung, Mischungskonzentration, Verteilung und/oder in manchen Situationen auch von der chemischen Zusammensetzung ab, so dass das Muster der frequenzabhängigen Ausbreitungsgeschwindigkeiten zur Identifizierung des Mediums verwendet werden kann.

Um die an anderer Stelle aufgeführten Gleichungen (Gl. 1) und (Gl. 2) auf den menschlichen oder tierischen Schädel anzuwenden ist es notwendig, die Struktur des entsprechenden biologischen Materials zu berücksichtigen. In **Fig. 2A** ist die Struktur des menschlichen Schädels grob dargestellt, sowie in **Fig. 2B** ein entsprechend geschichtetes Modell des menschlichen Schädels aus Fig. 2A. Die in den Fig. 2A und 2B dargestellten Gewebestrukturen des menschlichen Schädels 1a, 1b, 2, 3 (mit Ventrikeln), 4 und 5 sind in der nachfolgenden Tabelle 1 erläutert:

Nr.	Gewebestruktur	Größe [mm]	Einfluss der Gewebestruktur auf Schalluntersuchung
1a + 1b	Haut + Muskel	ca. 2,5	Nein
2	Schädelknochen	ca. 2,5	Nein
3	Liquor (CSF)	ca. 25,0 (mit. Ventrikeln)	Teilweise - Ja

4	linkes und rech- tes Großhirn	ca. 67,0 – 69,0	Ja
5	zerebraler Spalt	ca. 1,5	Nein

Tabelle 1: Übersicht des Einflusses der Gewebestrukturen aus Fig. 2A und 2B auf die Veränderung der Durchlaufzeit des Schalls

Wie aus der Tabelle 1 eindeutig zu entnehmen ist, haben die in Fig. 3A und 3B dargestellten Strukturen Haut (1a), Muskel (1b), Schädelknochen (2) und Hirnflüssigkeit des menschlichen Schädels keine Auswirkungen auf die durchgeführte akustische Spektroskopie und können daher als

5 Konstante betrachtet werden. Allerdings haben das linke und rechte Großhirn (4), der längs verlaufende zerebrale Spalt (5) einschließlich des Anteils an Liquor (3) einen Einfluss auf die durchgeführte akustische Spektroskopie, welcher sehr stark vom Herzzyklus und von der Durchblutung des Hirngewebes abhängig ist. Diese Bereiche stellen den „*Point*

10 *of interest*“ für die weiteren Untersuchungen dar.

Die Daten sollten mittels Laufzeitmessung (Time-of-flight-Verfahren) gemäß der nachfolgend aufgeführten Gleichung (Gl. 3) gewonnen werden. Wenn wir einen Satz von Gewebeschichten T haben, dann erhält man die Gesamtausbreitungszeit durch Summierung der Ausbreitungszeit

15 für jedes Gewebe im Satz.

$$t(f) = \sum_{i \in T} t_i(f) \quad (\text{Gl. 3})$$

Das erfindungsgemäße Konzept und das diesem zugrunde liegende Modell kann bequem nachgerüstet oder modifiziert werden, beispielsweise durch Ergänzung zusätzlicher Gewebeschichten. Sofern präzise und de-

20 taillierte Dispersionsdaten verfügbar sind, kann die Dispersion für ein bestimmtes Gewebe auch als nicht lineare Funktion der Frequenz modelliert werden. Für ein gegebenes Gewebe i kann die Ausbreitungszeit für die Frequenz f , $t_i(f)$ gemäß der nachfolgend aufgeführten Gleichung (Gl. 4) bestimmt werden.

$$t_i(f) = \frac{d_i}{c_i(f)} = \frac{d_i}{c_{0i} + (f - f_{0i}) \Delta_i} \quad (\text{Gl. 4})$$

In der voranstehenden Gleichung (Gl. 4) ist dabei d_i die Tiefe des von der akustischen Welle durchquerten Gewebes, c_{0i} die definierte Basisgeschwindigkeit bei einer Grundfrequenz f_{0i} , und Δ_i der Dispersionstrend des Gewebes, der die Frequenzabhängigkeit von der Ausbreitungsgeschwindigkeit charakterisiert. Das Signal wird von einem Ultraschallkopf übertragen und entweder durch eine andere (Transmission) oder durch dieselbe (Reflexion) aufgenommen. Die Geschwindigkeit eines gesendeten Signals hängt, wie bereits beschrieben, vom Medium ab. Auf der Grundlage der anatomischen Analysen des menschlichen Schädel-Hirn-Systems kann daher gezeigt werden, dass je nach Region sehr unterschiedliche Bedingungen für die Ausbreitung von Schallwellen vorliegen. Dies leitete die Überlegungen dazu, die Richtung der Gewebeuntersuchung zu optimieren. So ist es erkannt worden, dass die in **Fig. 3A** dargestellte Richtung der Frontalebene (koronal) für Transmissions- und/oder Reflexionsmessungen gewählt werden sollte.

Einschränkungen in Bezug auf die Minimierung der Intensität der Ultraschallwellen haben die Suche nach solchen Bereichen im Schädel induziert, welche dadurch charakterisiert sind, dass sie sich durch kleinste akustische Wellenunterdrückung auszeichnen. Die Analyse zeigt, dass die am besten geeigneten Bereiche für die Durchführung dieser Messmethode daher die Oberflächen sind, die sich, wie in **Fig. 3B** gezeigt, etwas oberhalb des äußeren Ohrkanals befinden. Die Wahl einer solchen Messeinrichtung verursacht, dass mit größter Wahrscheinlichkeit ein volles Echo vom entgegengesetzten Schädelknochen erhalten wird. Basierend auf den obigen Analysen in Fig. 2A und Fig. 2B, sowie Tabelle 1 wird eine vereinfachte, geschichtete Struktur des Schädelsystems angenommen.

- Durch die Übernahme des oben in Fig. 2A und Fig. 2B, sowie Tabelle 1 dargestellten Schichtenmodells des menschlichen Schädels als Input, zusammen mit den in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellten physikalischen Werten der verschiedenen Schädelgewebe, können folglich die
- 5 Laufzeiten des akustischen Signals, sowie die Signaldämpfung entlang des Messweges durch diese Strukturen bestimmt werden.

	Dichte ρ [kg/m ³]	c [m/s]	Z [kg/(m ² * s)]	z.B. Koeffizient [dB/(cm * MHz)]	
				1 MHz	10 MHz
Großhirngewebe	1030	1515	1560450.000	1	8
Schädelknochen	1900	4080	7752000.000	10	60
Liquor (CSF)	1007,5	1498	1509235,000	0,003	0,22
Wasser	997	1483	1478551,000	0,003	0,22
Blut	1057	1580	1670060,000	0,2	3,8
Haut + Fett	930	1480	1376400.000	1,5	-
Muskel	1002	1580	1583160,000	0,7	-

Tabelle 2: Die grundlegenden Parameterannahmen für den menschlichen Schädel-Hirn-Modus

- Die Signaldämpfung entlang des Messweges im menschlichen Schädel ist für die oben in Fig. 2A und 2B dargestellten Strukturen, nämlich Haut (1a), Muskel (1b), Schädelknochen (2), Liquor (3), linkes Großhirn (4a),
- 10 rechtes Großhirn (4b) und der längs verlaufende zerebrale Spalt (5), in **Fig. 4** dargestellt. Weiterhin ist ein Modell des menschlichen Kopfes der Ultraschallsignaldämpfung und der erwarteten Flugzeit entlang des Messweges in der nachfolgenden Tabelle 3 dargestellt.

	H a u t	M u s k e l	Schä- del- kno- chen	C S F	lin- kes Gro ßhi rn	ze- reb- ra- ler Spal t	rec htes Gro ßhi rn	C S F	Schä- del- kno- chen	M u s k e l	H a u t	Ge sa mt
Z	0,	1,2	0,613	6,	42,	1,66	42,	6,	0,613	1,2	0,	10
e	5	51		4	384	9	384	4		51	5	4,1
it	3			7				7			3	83
	3			6				6			3	µs

Tabelle 3: Modell des menschlichen Kopfes der Ultraschallsignaldämpfung und der erwarteten Flugzeit entlang des Messweges

Unter Berücksichtigung eines Übertragungsverfahrens beinhaltet der erfindungsgemäße Messvorgang die „Einführung“ einer akustischen Welle in das zentrale zerebrale System an der ausgewählten und in Fig. 3A und 3B dargestellten Position X1 und den anschließenden Empfang in der
 5 entgegengesetzten Position X2, je nach Richtung der Ausbreitung des akustischen Strahls. Diese Methode erfordert daher, bevorzugt, den Einsatz von zwei Ultraschallsonden - eine für die Aussendung und eine für den Empfang des akustischen Signals.

Das zerebrovaskuläre System ist sehr komplex und daher hat der Zustand
 10 der Blutversorgung des Gehirns einen großen Einfluss auf seine physikalischen und chemischen Parameter. Der intrakranielle Druck hängt von intrakraniellen Flüssigkeits- und Gewebevolumina und den pulsierenden Volumina ab, die durch die arterielle Blutpulsation innerhalb des Schädels induziert sind. Durch die Kenntnis der normalen Gehirndurchblutung oder des zerebralen Blutflusses (CBF), z.B. von 50mL/100g/min, ist
 15 es für ein durchschnittliches Hirngewicht von 1.375 g erkannt worden, dass der mittlere CBF-Wert bei ca. 690 ml pro Minute liegt. Dies ergibt einen Blutwert von etwa 11,6 ml pro Sekunde (geschätzt als Volumen pro Herzschlag). Auf dieser Grundlage kann die Laufzeitmessung (Time-of-Flight) und die Schallgeschwindigkeit und/oder Schallveränderung auf
 20 der Basis einer standardmäßigen kranialen Gewebedurchblutung CBF durchgeführt werden. Die bei Freiwilligen nachweisbare Knochenbewegung liegt während der Bettruhe in der Größenordnung von bis zu 20 µm. Und kann mittels der nachfolgenden Gleichung (Gl. 5) berechnet werden.

$$25 \quad c_{path}^2 = \frac{(K_{norm}(1-x) + K_{path} * x)}{(\rho_{norm}(1-x) + \rho_{path} * x)} \quad (Gl. 5)$$

Nehmen wir ein sehr vereinfachtes Modell an, wie in der nachfolgenden Gleichung (Gl. 6) gezeigt. Ein Standard-CBF mit 50mL/100g/min bedeutet, dass bei jeder Herzfrequenz, z.B. 60 Schläge pro Minute (bpm/min), zwischen Diastole und Systole ca. 8% bis 10% der Masse ausgetauscht
 30 werden.

$$\frac{CBF}{bpm} * \rho_{Blut} \Rightarrow \frac{50ml}{60bpm} * \frac{1,057g}{cm^3} = 0,88g \quad (Gl.6)$$

Weiter kann gemäß der Gleichung (Gl. 5) oben versucht werden, die Veränderung der Geschwindigkeit der akustischen Wellen abzuschätzen. Wenn wir davon ausgehen, dass ca. 10% des Liquors (CSF) entsprechend den normalen Perfusionswerten periodisch mit dem Blut ausgetauscht werden, können wir versuchen, die Laufzeitänderungen der akustischen Welle zu berechnen. Die entsprechenden K-Werte von Liquor und Blut lassen sich aus den bekannten c und ρ gemäß den nachfolgenden Gleichungen (Gl. 7) bis (Gl. 10) berechnen.

$$10 \quad K_{CSF} = c_{CSF}^2 * \rho_{CSF} = 1498^2 * 1007,5 = 2,2608 * 10^9 [Pa] \quad (Gl.7)$$

$$K_{Blut} = c_{Blut}^2 * \rho_{Blut} = 1580^2 * 1057 = 2,6386 * 10^9 [Pa] \quad (Gl.8)$$

$$c_{sys}^2 = \frac{(K_{CSF}(1-x) + K_{Blut} * x)}{(\rho_{CSF}(1-x) + \rho_{Blut} * x)} \quad (Gl.9)$$

$$c_{sys} = \sqrt{\frac{(2,2608 * (1 - 0,1) + 2,6386 * 0,1) * 10^9}{(1007,5 * (1 - 0,1) + 1057 * 0,1)}} = 1506,7563 \left[\frac{m}{s} \right] \quad (Gl.10)$$

Wenn wir die Liquorfläche, d.h. das Gebiet, in dem sich das Hirngewebe aufgrund der Pulsation ausdehnt, mit insgesamt 1 cm nehmen, kann mit der nachfolgenden Gleichung (Gl. 11) die diastolische Laufzeit berechnet werden:

$$t_{dia} = \frac{l}{c_{CSF}} = \frac{0,01}{1498} = 6,67556 \mu s \quad (Gl.11)$$

Zusammen mit dem Ergebnis aus Gleichung (Gl. 10) und basierend auf der Annahme einer maximalen Ausdehnung des Schädels um 20µm kann mit der nachfolgenden Gleichung (Gl. 12) eine erwartete systolische Laufzeit berechnet werden (innerhalb des schnelleren Mediums, da 10% des Liquors durch Blut ausgetauscht werden):

$$t_{sys} = \frac{l}{c_{sys}} = \frac{0,0102}{1506,75} = 6,76953 \mu s \quad (Gl. 12)$$

Aus den vorstehenden Gleichungen (Gl. 11) und (Gl. 12) ergibt sich, dass wir während der diastolischen Phase eine akustische Laufzeit von $c_{CFS} = 1498 \text{ m/s}$ haben. Während der systolischen Phase (mit $x=10\%=0,1$) berechnen wir eine akustische Laufzeit von $c_{sys} = 1506,76 \text{ ms}$. Obwohl sich der Schall während der systolischen Phase $1506,76 - 1498 = 8,76 \text{ m/s}$ schneller bewegt, sehen wir eine steigende Time-of-flight-Wellenform zwischen diastolischer und systolischer Phase. Dies liegt daran, dass der Schädel aufgrund des intrakraniellen Drucks während der systolischen Phase expandiert wird.

Dies zeigt, dass selbst bei einer Erhöhung der Schallgeschwindigkeit durch Liquor vs. Blutaustausch für die jeweilige Region von Interesse für mehr als $8,75 \text{ m/s}$ die akustische Gesamtlaufzeit des Pakets entweder durch den längeren Weg oder durch die längere Strecke zunimmt. Wenn wir nun t_{sys} von t_{dia} subtrahieren, dann erhalten wir die in der nachfolgenden Gleichung (Gl. 13) gezeigte, maximale Differenz von 94 ns . Die Laufzeitmessung mit einer adäquaten Auflösung, die mehr als zehnmal besser ist als der erwartete Bereich von ca. 94 ns (besser als 90 ps).

$$t_{dia} - t_{sys} = |6,67556 \mu s - 6,76953 \mu s| = 0,09396 \mu s = 93,96 \text{ ns} \quad (Gl. 13)$$

Die in Gleichung (Gl. 13) gezeigte, maximale Differenz von 94 ns ist der Maßstab, der mit dem erfindungsgemäßen Verfahren und der Vorrichtung erreicht wird. Damit eignen sich diese als ein adäquates Instrument zur Unterstützung der medizinischen Diagnose bei intrakraniell Druck und anderen Pathologien für die medizinische Diagnostik. Die Zeit um $\pm 45 \text{ ns}$ sollte mit der entsprechenden Auflösung gemessen werden, d.h. besser als 100 mal (ca. 400 ps Schritt) und schneller als $30 \text{ Messungen pro Sekunde}$. Gleichzeitig müssen wir feststellen, dass die Laufzeitdifferenz (Zunahme/Abnahme) sich verringern kann, wenn die Schädelausdehnung

abnimmt, oder sogar ins Negative umschlagen kann, wenn der Schädel aufgrund des erhöhten intrakraniellen Drucks nicht mehr expandiert. Dies kann eine sehr nützliche Information für die medizinische Nothilfe sein.

5 **Beispiel 2: Dispersiver Ultraschall als nicht-invasives Diagnosesystem**

Die Akusto-Cerebro-Graphie (ACG) verwendet Ultraschall-Quasi-Konstantwellenpakete unterschiedlicher Frequenzen, um ein Medium abzufragen, um die Laufzeiten für jede der übertragenen Frequenzen zu erhalten. Dieses Verfahren liefert eine Schätzung der Dispersionsmuster $c(f)$ für ein bestimmtes enthaltenes Medium. Die beobachteten Änderungen der Ausbreitungsgeschwindigkeit sind in der Regel sehr gering und erfordern eine sehr genaue Messung der Ausbreitungsgeschwindigkeit. Statt der Messung der Geschwindigkeit von Schall in den Medien ist es einfacher, die Ausbreitungszeit von Ultraschall genau zu messen.

Mittels der an anderer Stelle aufgeführten Gleichung (Gl. 4) kann die Ausbreitungsgeschwindigkeit $c(f)$ sehr genau aus der Ausbreitungszeit $t(f)$ abgeschätzt werden, indem angenommen wird, dass die konstante Dimension d bekannt ist.

Es wird eine sehr hohe Abtastfrequenz für das empfangene Signal benötigt, um akkurat die Laufzeit $t(f)$ zu messen. Um die erforderliche Genauigkeit zu erreichen, muss die Abtastfrequenz im GHz-Bereich (genau 2,5GHz bei 400ps Auflösung) sein. Für den Signalweg vom Sender zum Empfänger ist es daher notwendig, wenn die Zeitauflösung im Bereich der Sub-Nano-Sekunde liegt. Ein solches System wäre sehr teuer und hätte einen inakzeptablen Energiebedarf für ein tragbares Gerät. Stattdessen ist es bekannt, dass ein Ultraschallsignal nicht nur durch seine Frequenz, sondern auch durch die Phaseninformation beschrieben werden kann, wie in der nachfolgenden Gleichung (Gl. 14) gezeigt.

$$g(t) = S + A \sin(\omega t + \varphi) \quad (\text{Gl. 14})$$

Um die Forderung nach einer hohen Abtastfrequenz zu erfüllen, muss daher die Phaseninformation der Ultraschallwelle zusammen mit ihrer Amplitude verwendet werden, um genaue Schätzungen der Laufzeit zu erhalten. Es ist allgemein bekannt, dass die Phaseninformation nur einen
5 Bereich von $-\pi$ bis $+\pi$ abdeckt. Daher kann sie nur dazu verwendet werden, zusätzliche Informationen über eine Periode des Signals zu erhalten. Darüber hinaus wiederholt sich diese Information immer wieder. Dabei wird ein Phänomen aus der Wellentheorie verwendet, die *Beat-Note*. In der Akustik ist ein Schlag (engl. *beat*) ein Interferenzeffekt zwischen
10 zwei Tönen mit leicht unterschiedlichen Frequenzen, der als periodische Lautstärkeschwankung wahrgenommen wird, deren Rate die Differenz zwischen den beiden Frequenzen ist. Aus der *Beat-Note* ergibt sich, dass die Kombination zweier Dauerwellensignale, die in der Tonhöhe nahe beieinander sind, aber dennoch nicht identisch sind. Der Unterschied in
15 der Frequenz erzeugt die Schläge. Die Die Frequenz des Schlagtons ist gegeben durch die nachfolgende Gleichung (Gl. 15).

$$f_{beat} = f_1 - f_2 \quad (Gl. 15)$$

Je näher f_1 und f_2 beieinander liegen, desto niedriger ist der resultierende Frequenzschlag f_{beat} und desto länger ist die Periode der resultierenden
20 Schlagphase $T_{beat} = 1/f_{beat}$. Die Verwendung dieses *Beat-Note*-Ansatzes ermöglicht die eindeutige Identifizierung eines bestimmten Punktes im Signal. Sobald dieser eindeutige Punkt gefunden wurde, kann die Phaseninformation der einzelnen Frequenz in bestimmten Situationen verwendet werden, um genaue Laufzeiten zu berechnen. Zusätzlich zu den
25 beobachteten Änderungen der Ausbreitungsgeschwindigkeit können auch verschiedene Dämpfungsprofile beobachtet werden. Die gegenseitige Abhängigkeit zwischen Wellengeschwindigkeit und Dämpfung steht im Einklang mit der *Kramers-Kronig*-Beziehung, wo unter anderem der in der nachfolgenden Gleichung (Gl. 16) gezeigte Zusammenhang gezeigt
30 wird.

$$\frac{1}{c_2} - \frac{1}{c_1} = -\frac{2}{\pi} * \int_{\omega_1}^{\omega_2} \frac{\alpha(\omega)}{\omega^2} d\omega \quad (Gl. 16)$$

In der Gleichung (Gl. 16) sind c_1 , c_2 die Ausbreitungsgeschwindigkeiten (Schallgeschwindigkeit) für Wellen mit Kreisfrequenz ω_1 bzw. ω_2 und $\alpha(\omega)$ die Dämpfung für Wellen mit Kreisfrequenz ω . Dabei gilt, dass,
 5 nach Einführung von $\omega = 2\pi f$, $\omega_1 = 2\pi * f_1$ und $\omega_2 = 2\pi * f_2$, die nachfolgende Gleichung (Gl. 17):

$$\frac{1}{c_2} - \frac{1}{c_1} = -\frac{1}{\pi^2} * \int_{\omega_1}^{\omega_2} \frac{\alpha(f)}{f^2} df \quad (Gl. 17)$$

Solche Muster frequenzabhängiger Dämpfungen und die entsprechenden Ausbreitungsgeschwindigkeiten können dazu verwendet werden, den Zustand eines Mediums zu identifizieren oder mögliche Veränderungen des Hirngewebes in Echtzeit zu verfolgen. Um die geforderte Zeitauflösung für ein brauchbares medizinisch-diagnostisches Bild zu erreichen, wie in **Fig. 5** gezeigt, müssen einige wesentliche Anforderungen an die Phasenbestimmung gestellt werden. In **Fig. 5** ist die Laufzeitmessung-
 10 Wellenform zur Herzschlagkurve eines 72-jährigen Patienten gezeigt, aufgenommen mit dem ACG-System im Rahmen einer genehmigten klinischen Studie. Auf der X-Achse ist die Zeit [t] in Sekunden (s) und auf der Y-Achse die Laufzeitmessung in Mikrosekunden (μ s) angegeben.

Angenommen, das interessante akustische Messband für ACG liegt zwischen 0,7MHz und 2,7MHz, dies wird eine folgende Erwartung an die Signalphasenauflösung stellen. Wir brauchen eine Phasenauflösung von besser als 400ps bei einer Frequenz von 0,7MHz - jede höhere Frequenz ergibt eine höhere Zeitauflösung, während die Wellenlänge kürzer ist - das bedeutet, dass die Zeitauflösung größer sein wird. Wenn man davon
 25 ausgeht, dass die Durchschnittsgeschwindigkeit eines akustischen Quasi-Konstantwellenpakets im Schädel 1540 m/s beträgt, können wir gemäß den an anderer Stelle aufgeführten Gleichungen und der nachfolgenden Gleichung (Gl. 18) eine Erklärung erhalten.

$$\lambda = \frac{c}{f} = \frac{1540}{0,7\epsilon^6} = 2.2mm \quad (Gl. 18)$$

Wie aus der Gleichung (Gl. 18) erhältlich, sind diese 2,2 mm die Länge genau einer Periode (360° oder 2π Phase) mit der Zeitdauer von 1,4285714µs. Folglich muss die erforderliche Phasenauflösung im Bereich von 0,1° oder besser liegen.

Beispiel 3: Auswertung der Lautzeitmessung eines Patienten

Bei der Anwendung der intrakraniellen Drucküberwachung (ICP-Überwachung) in der klinischen Praxis ist es sehr wichtig, die Gültigkeit des erhaltenen Druckwertes zu bestimmen. Der Zugang zu einer hochauflösenden Ansicht der intrakraniellen Druckwellenform ermöglicht daher eine genauere Analyse der erhaltenen intrakraniellen Drücke. Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es daher wichtig, zu überprüfen, ob das erhaltene ICP-Signal wirklich repräsentativ für den intrakraniellen Druck ist. So sollte sichergestellt werden, dass tatsächlich eine dem Fachmann oszillierende Druckkurve mit progressiv abnehmenden P1-, P2- und P3-Kerben vorhanden ist, die die Ausbreitung des kardialen Pulsdrucksignals anzeigen. Eine derartige oszillierende Druckkurve ist beispielhaft in **Fig. 6** gezeigt, in welcher die Ausbreitung des kardialen Pulsdrucksignals, insbesondere eine durch eine intrakranielle Drucksonde aufgenommene intrakranielle Druckmessung, dargestellt ist. Auf der X-Achse ist die Zeit [t] in Millisekunden (ms) und auf der Y-Achse der intrakranielle Druck (ICP) angegeben.

Dabei ist es verständlich, dass Abweichungen der beispielhaft in **Fig. 6** dargestellten Druckkurve einen Hinweis auf eine veränderte intrakranielle Compliance, einen veränderten intrakraniellen Druck, einen gestörten zerebralen Blutfluss und/oder einen pathologischen Zustand liefern können. So weisen beispielsweise vertauschte P1- und P2-Kerben auf einen Zustand gestörter Autoregulierung hin.

Bei einem genaueren Blick auf die Wellenform in **Fig. 5** bestätigt sich die Schlussfolgerung aus dem Anwendungsbeispiel 1 oben, da sie einen Unterschied von etwa 50ns in der Laufzeitmessung zwischen der diastolischen und der systolischen Phase zeigt. Sie zeigt auch, dass der Patient
5 eine gestörte Autoregulation hat, da es eine Umkehrung der P1- und P2-Kerben gibt, wie in den Sekunden 6, 7, 8, 9, 14, 15 und 16 ersichtlich.

5

Patentansprüche

1. Verfahren zur nicht-invasiven Bestimmung und/oder Überwachung der intrakraniellen Compliance eines biologischen Materials (02), umfassend:
 - 10 a) Durchführen einer akustischen Spektroskopie des biologischen Materials (02), wobei mehrere Schall-Sendesignale unterschiedlicher Frequenz und/oder Amplitude in das biologische Material (02) ausgesendet und entsprechende reflektierte und/oder transmittierte Schall-Empfangssignale unterschiedlicher Frequenz und/oder Amplitude
15 nach Durchlaufen des biologischen Materials (02) empfangen werden und wobei das biologische Material (02) ein menschlicher oder tierischer Schädel ist; und
 - b) Vergleichen der Schall-Sendesignale mit den entsprechenden Schall-Empfangssignalen, wobei eine für das biologische Material
20 (02) charakteristische n-dimensionale Funktion und die Durchlaufzeitwerte ermittelt werden; und
 - c) Bestimmen der Ausdehnung des biologischen Materials (02), wobei die Längen- und/oder Volumenausdehnung des biologischen Materials (02) gemessen wird, und
 - 25 d) Ermitteln der intrakraniellen Compliance des biologischen Materials (02) basierend auf den in Schritt b) durchgeführten Vergleichen und der in Schritt c) durchgeführten Messung.

2. Verfahren nach Anspruch 1,
wobei das Verfahren zusätzlich umfasst:
 - e) Ermitteln des intrakraniellen Drucks, des zerebralen Blutflusses und/oder eines pathologischen Zustands des biologischen Materials (02) basierend auf der in Schritt d) ermittelten intrakraniellen Compliance.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Verfahren zusätzlich umfasst:
 - f) Darstellen der in Schritt d) und/oder in Schritt e) durchgeführten Ermittlung.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Schall-Sendesignale an einer ersten Position (X1) des biologischen Materials (02) ausgesendet werden und wobei die Schall-Empfangssignale an einer zweiten Position (X2) des biologischen Materials (02) empfangen werden, und wobei die erste und die zweite Position (X1, X2) identisch oder sich gegenüberliegend angeordnet sind.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die akustische Spektroskopie und/oder die Bestimmung der Ausdehnung des biologischen Materials (02) im Wesentlichen im Bereich des linken und rechten Großhirns und der längs verlaufenden Zerebralfalte durchgeführt werden.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die akustische Spektroskopie und/oder die Bestimmung der Ausdehnung des biologischen Materials (02) im Wesentlichen in Richtung der Frontalebene des Schädels etwas oberhalb des äußeren Ohrkanals durchgeführt werden.

7. Vorrichtung (01) zur nicht-invasiven Bestimmung und/oder Überwachung der intrakraniellen Compliance eines biologischen Materials (02) nach einem der vorhergehenden Verfahrensansprüche, mit einem ersten Mittel (10) zum Durchführen einer akustischen
- 5 Spektroskopie des biologischen Materials (02), wobei das erste Mittel (10) eine Schall-Sendeeinrichtung (11) zum Aussenden mehrerer Schall-Sendesignale unterschiedlicher Frequenz und/oder Amplitude in das biologische Material (02) und eine Schall-
- 10 Empfangseinrichtung (12) zum Empfangen entsprechender reflektierter und/oder transmittierter Schall-Empfangssignale unterschiedlicher Frequenz und/oder Amplitude nach Durchlaufen des biologischen Materials (02) umfasst und wobei das biologische Material (02) ein menschlicher oder tierischer Schädel ist,
- 15 mit einer Evaluierungseinheit (20) zum Vergleichen der Schall-Sendesignale mit den entsprechenden Schall-Empfangssignalen, wobei eine für das biologische Material (02) charakteristische n-dimensionale Funktion und die Durchlaufzeitwerte ermittelbar sind, mit einem zweiten Mittel (30) zum Bestimmen der Ausdehnung des biologischen Materials (02), wobei das zweite Mittel (30) eine Mess-
- 20 einrichtung (31) zur Messung der Längen- und/oder Volumenausdehnung des biologischen Materials (02) umfasst, und mit einer Auswerteeinheit (40) zum Ermitteln der intrakraniellen Compliance des biologischen Materials (02) basierend auf den durchgeführten Vergleichen und der durchgeführten Messung.
- 25 8. Vorrichtung (01) nach Anspruch 7, wobei die Auswerteeinheit (40) dazu eingerichtet ist, basierend auf der ermittelten intrakraniellen Compliance den intrakraniellen Druck, den zerebralen Blutfluss und/oder einen pathologischen Zustand des biologischen Materials (02) zu ermitteln.

9. Vorrichtung (01) nach Anspruch 7 oder 8, wobei eine Ausgabeeinheit zur Darstellung der mittels der Auswerteeinheit (40) durchgeführten Ermittlung umfasst ist.
10. Vorrichtung (01) nach einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei die
- 5 Schall-Sendeeinrichtung (11) an einer ersten Position (X1) des biologischen Materials (02) angeordnet ist und wobei die Schall-Empfangseinrichtung (12) an einer zweiten Position (X2) des biologischen Materials (02) angeordnet ist und wobei die erste und die zweite Position (X1, X2) identisch oder sich gegenüberliegend ange-
- 10 ordnet sind.
11. Vorrichtung (01) nach einem der Ansprüche 7 bis 10, wobei die akustische Spektroskopie und/oder die Bestimmung der Ausdehnung des biologischen Materials (02) im Wesentlichen im Bereich des linken und rechten Großhirns und der längs verlaufenden Zerebralfalte
- 15 durchführbar ist.
12. Vorrichtung (01) nach einem der Ansprüche 7 bis 11, wobei die akustische Spektroskopie und/oder die Bestimmung der Ausdehnung des biologischen Materials (02) im Wesentlichen in Richtung der Frontalebene des Schädels etwas oberhalb des äußeren Ohrkanals durch-
- 20 führbar sind.
13. Vorrichtung (01) nach einem der Ansprüche 7 bis 12, wobei das erste Mittel (10), das zweite Mittel (30), die Evaluierungseinheit (20), die Auswerteeinheit (40) und/oder die Ausgabeeinheit (50) in einem Bauteil anordenbar ist.

14. Vorrichtung (01) nach einem der Ansprüche 7 bis 13, wobei die Vorrichtung (01) rotierbar und/oder bewegbar ausgestaltet ist.