

Nichtinvasiver Mikro-Laser-Doppler Sensor zur Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeiten von Blut im Gewebe

Martin Schädel¹, Vinay Kumar Ravi^{1,2}, Hans-Georg Ortlepp¹, Andreas T. Winzer¹

¹ CiS Forschungsinstitut für Mikrosensorik GmbH, Erfurt / Germany, Kontakt: mschaedel@cismst.de

² Hochschule Karlsruhe – Technik und Wirtschaft, Fakultät für Elektro- und Informationstechnik, Karlsruhe / Germany

Zusammenfassung

Ein Mikrosensor mit Chip-in-Chip-integrierter Laserquelle, Photodetektoren und sensornaher Vorverstärkung wird präsentiert, mit dem die Durchblutung der Haut auf Grundlage der Laser-Doppler-Perfusionsmessung untersucht werden kann. Der Sensor kann mit bis zu drei Laserwellenlängen bestückt werden und wird somit in die Lage versetzt, aufgrund der unterschiedlichen Lichteindringtiefen eine Tiefenauflösung der Hautperfusion zu erfassen. Die technologischen Schritte der Sensorherstellung, Signalverarbeitung und Auswertung werden beschrieben sowie erste Resultate an einem Laborflusssimulator und Messungen an Haut mit einem Sensor-Demonstrator gezeigt. Mit einer oberflächenemittierenden Laserdiode (VCSEL) können Strömungsgeschwindigkeiten bis zu 50 mm/s bewertet werden.

Schlagwörter: Laser-Doppler, Perfusion, Flux, Sensor, VCSEL

Einleitung

Die Laser-Doppler-Perfusionsmessung hat sich in den letzten drei Jahrzehnten zu einer etablierten klinischen Methode zur Bewertung der Hautdurchblutung entwickelt [1]. Sie findet überall dort Anwendung, wo Minderperfusion als Krankheitsbild auftreten kann, z.B. bei Wundheilung [2], Diabetes Mellitus [3] oder Osteoporose [4].

In etablierten Geräten wird dazu Laserlicht über eine optische Faser in die Haut eingestrahlt, durch die strömende Blutbestandteile mit einer Doppler-Frequenzverschiebung gestreut und über eine (oder mehrere) weitere Lichtleitfaser(n) durch einen Detektor erfasst. Bei der kohärenten Überlagerung von Streulicht von ortsfesten Streuzentren mit diesen frequenzverschobenen Anteilen, entstehen Interferenzen mit zeitlichen Änderungen proportional zur Geschwindigkeit des beweglichen Streuzentrums. Für typische Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Kapillaren und kleineren Blutgefäßen im Bereich einiger Millimeter pro Sekunde [5] liegt die Frequenzverschiebung im Bereich einiger kHz bis einige 10 kHz, was durch Frequenzanalyse der Detektorsignale erfasst und bewertet werden kann. Die Messung kann zudem unterschiedlich tiefe Hautregionen unterscheiden, indem der Abstand zwischen Einstrahlung und Detektion erhöht wird [6] oder indem Lichtwellenlängen mit unterschiedlicher Eindringtiefe in die Haut eingesetzt werden [7]. Aus den Unterschieden kann ein Maß für den Blutaustausch der kleineren Blutgefäße mit den Kapillaren der obersten Hautregionen abgeleitet werden, was als Indikator für regulatorische Störungen genutzt werden kann [6].

Die etablierte Lichtanbindung über optische Fasern hat den Nachteil starker Bewegungsartefakte durch mechanische Vibration oder Bewegung der Lichtleitfasern [1]. Für brauchbare Daten müssen

diese durch massive Halterungen reduziert oder durch komplexe Algorithmen aus den Signalen herausgefiltert werden [1]. Für Anwendungen zur Überwachung im Alltag von z.B. Heilungsprozessen oder der Wirkung einer Behandlungsstrategie kommen Anlagen mit Lichtleitfasern darum nicht infrage. Einige Forschergruppen arbeiten darum an kompakten Sensoren, in denen Laserquelle und Detektor in alltagstauglicher Größe untergebracht werden können [8-10]. Hervorzuheben sind dabei die Ergebnisse von Serov et al. [9] in denen eine oberflächenemittierende Laserquelle (VCSEL), Photodetektoren und eine Signalvorverstärkung in einem nur $\varnothing 6 \times 6 \text{ mm}^2$ kleinen Messkopf mit Kabelanbindung untergebracht wurden. Sie konnten zeigen, dass damit die Problematik der Bewegungsartefakte weitgehend vermieden werden können und der Sensor auch beim Gehen und Laufen verwertbare Resultate liefert.

In diesem Artikel werden das Konzept und die technologischen Schritte für die Herstellung eines Mikro-Laser-Doppler-Sensors beschrieben, der mit bis zu drei verschiedenen Laserwellenlängen ausgestattet werden kann. Ziel dieser Entwicklung ist der bewegungsartefaktarme Einsatz des Sensors bei Langezeitanwendungen. Gleichzeitig bietet dieser Sensor das Potenzial für die Analyse von Schlagintervallen (Pulsmessung, Herzratenvariabilität), Pulskonturanalysen sowie für die Bestimmung der Blutsauerstoffsättigung, wie sie bereits mit ähnlichen Anordnungen in einer Im-Ohr-Sensoreinheit realisiert wurden [11]. Erste experimentelle Resultate eines Demonstrators bei Messungen an einem Flusssimulator und an Haut werden gezeigt.

Sensor-Technologie

Der Sensor basiert auf der am CiS Forschungsinstitut entwickelten MORES™ Technologie (Mikro

optischer Remissionssensor) [12,13]. Dabei wird das Silicium durch nasschemische Prozesse räumlich strukturiert, sodass Lichtquellen und andere Chips direkt integriert werden können. Ein Beispiel einer mit drei verschiedenen LEDs bestückten Kavität ist in Abb. 1 gezeigt. Auf diese Weise lassen sich präzise und sehr kompakte, flache Bauformen erreichen, die gleichzeitig eine hohe Modularität ermöglichen.

Für den Laser-Doppler-Sensor ist in Abb. 2 ein schematischer Schnitt gezeigt. Der $3 \times 5 \text{ mm}^2$ kleine MORES-Chip enthält eine Photodiode sowie eine Kavität, in die bis zu drei verschiedene VCSEL integriert werden können. Eine flexible Leiterkarte realisiert die elektrischen Kontakte und wirkt als optische Blende. Für eine minimale Bauform wird die Leiterkarte um den Chip herum gelegt. Auf der Rückseite werden die Signale vorverstärkt und über ein Kabel weiter geleitet. Abb. 3 zeigt eine offen liegende Rückseite eines solchen Messkopfes mit Kabelanbindung (Durchmesser 1,4 mm, 5-polig mit Schirm) und Vorverstärker-Elektronik.

Signalerfassung und Auswertung

Die Laserquellen werden durch eine externe Elektroneinheit betrieben. Das von der Photodiode erfasste Stromsignal wird in zwei Stufen verstärkt. Perspektivisch kann die erste Transimpedanz-Verstärkung in unmittelbarer Nähe des Sensorchips realisiert werden (Abb. 2 und 3). Mit den bisherigen Demonstratoren erfolgt die Verstärkung noch in einer externen Elektroneinheit. Dabei wird das eingehende Stromsignal mit einer Bandbreite von 0 bis 50 kHz mit einem Faktor von $205 \text{ mV}/\mu\text{A}$ umgewandelt. Dieses Signal wird an einem ersten Ausgang der Elektroneinheit bereitgestellt und enthält auch den DC-Anteil aus dem unter anderem die Pulscontur gewonnen werden kann. Für die Analyse der gesuchten Frequenzen wird das Ausgangssignal der ersten Stufe durch einem Hochpass (100 Hz) von DC- und Niederfrequenzanteilen befreit und ein weiteres Mal mit Faktor 23 verstärkt. Das Ausgangssignal dieser Stufe wird durch eine A/D-Karte (NI USB-4431, 24 bit, 102,4 kps) erfasst und an einen Rechner zur Auswertung übertragen.

Die Softwareauswertung basiert auf einer FFT-Spektralanalyse an Blöcken mit 1024 Daten, die einem Zeitintervall von 10 ms entsprechen. Laut [1] ist dabei das Integral des Leistungsspektrums proportional zur Konzentration der beweglichen Blutzellen und das erste Moment proportional zum Produkt aus mittlerer Geschwindigkeit und Konzentration der Blutzellen. In der Literatur wird darum oftmals aus dem Verhältnis beider Werte eine zur Strömungsgeschwindigkeit proportionale Größe ermittelt, die mit einem gerätespezifischen Faktor die einheitenlose Perfusion (teilweise auch als Flux bezeichnet) liefert. Allerdings hat dabei die

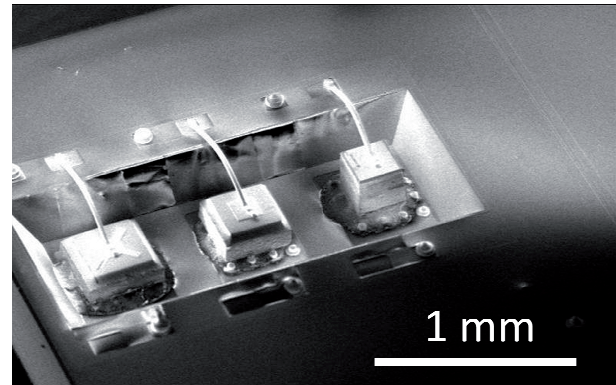


Abb. 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme einer mit drei verschiedenen Lichtquellen bestückten Kavität innerhalb des Silicium-Chips.

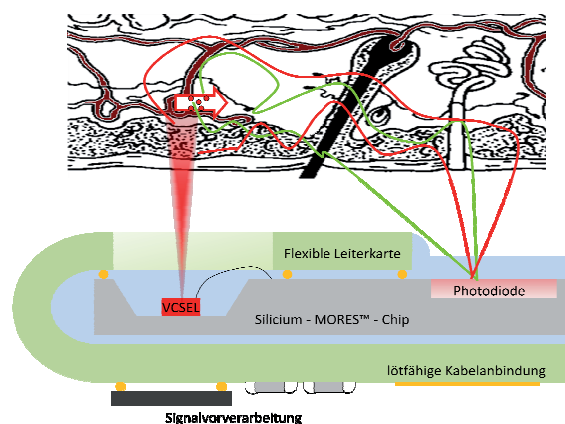


Abb. 2: Schematischer Schnitt durch den miniaturisierten Laser-Doppler-Messkopf. Die von Blutbestandteilen frequenzverschobenen Lichtanteile (grün) interferieren mit dem Streulicht ortsfester Streukörper (rot).

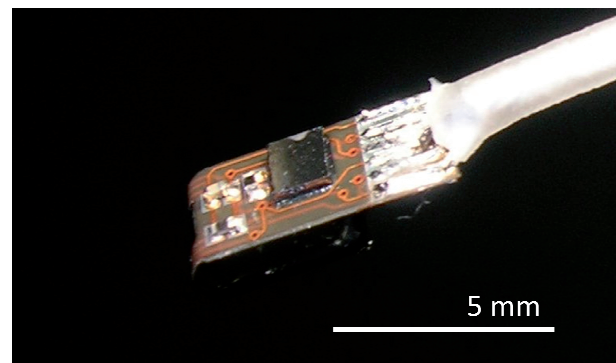


Abb. 3: Rückseite des miniaturisierten Messkopfes mit offener Elektronik und Kabelanbindung.

Wahl der Integrationsgrenzen einen sehr starken Einfluss auf die Form der Kennlinie, wobei auch mehrdeutige Ergebnisse nicht in jedem Fall ausgeschlossen werden können [8]. Zudem erweist sich dieses erste gewichtete Moment als sehr empfindlich gegenüber frequenzabhängigen Störquellen, insbesondere bei sehr hohen oder sehr niedrigen Strömungsgeschwindigkeiten, bei denen das Frequenzspektrum über weite Bereich sehr flach verläuft.

Andere Gruppen nutzen darum mathematische Modelle um die Verbreiterung des Frequenzspektrums zu bewerten [14]. Anstatt dem darin beschriebenen Lorentz-Kurvenverlauf, konnten hier deutlich bessere Anpassungen mit einem einfachen exponentiellen Abklingen erreicht werden:

$$P_{exp}(f) = A e^{-\frac{f}{B}} \quad (\text{Gl.1})$$

Darin ist A die Amplitude, f die Frequenz und B die Abklingkonstante. Vor der Anpassung mit dieser Gleichung wird die zum Gesamtsignal der ersten Verstärkerstufe proportionale RMS-Rauschleistung vom Spektralverlauf abgezogen.

Im Folgenden wird der Parameter B als Maß für die spektrale Verbreiterung verwendet, von der eine Abhängigkeit zur Strömungsgeschwindigkeit erwartet wird.

Versuchsanordnungen und Ergebnisse

Für die Entwicklung einer optimalen Mikro-Sensor-Geometrie wurde ein Labordemonstrator entwickelt, bei dem dieselben VCSEL-Typen und ähnliche Photodioden eingesetzt wurden. Der Abstand zwischen Lichteinstrahlung und Detektor wurde bezüglich Signalqualität und Informationsanteil optimiert und dient als Orientierung für die anschließende Chip-Entwicklung. Hier werden die mit diesem Aufbau erzielten Ergebnisse unter Verwendung einer 850 nm single-mode VCSEL (Optowell SM85-4U001) an zwei verschiedenen Versuchsanordnungen gezeigt.

Bei dem ersten Experiment wurde durch eine programmierbare Spritzenpumpe (neMESYS, Cetoni GmbH) eine laminare Strömung in einem Teflonschlauch (Außendurchmesser 3,175 mm, Innendurchmesser 1,57 mm) mit konstanter Geschwindigkeit erzeugt. Als lichtstreuende Flüssigkeit erwies sich handelsübliche homogenisierte Milch (1,5% Fettanteil) als sehr gut geeignet. Für die Lichtstreuung sorgen darin Fetttropfchen mit typischer Größe von wenigen Mikrometern. Sie liegen damit in derselben Größenordnung wie die Zellbestandteile des Blutes.

Der Messkopf wird direkt über dem Schlauch ausgerichtet und erfasst somit Streulichtanteile der ortsfesten Schlauchwand und der strömenden Flüssigkeit. Aus dem Vergleich der Gleichsignalanteile des gefüllten und geleerten Schlauchs wurde ein Signalanteil von etwa 3:1 der Streulichtanteile aus Schlauchwand und Milch ermittelt.

Vorversuche zeigten, dass für stabile Ergebnisse von B eine Mittelung über 0,3 s durchgeführt werden muss. Für verschiedene Strömungsgeschwindigkeiten ergibt sich der in Abb. 4 dargestellte Verlauf. Darin ist die angegebene Strömungsgeschwindigkeit die zu erwartende maximale Geschwindigkeit des laminaren Strömungsprofils.

Im Bereich von Strömungsgeschwindigkeiten bis etwa 50 mm/s ist ein linearer Zusammenhang zu erkennen. Der Achsenabschnitt liegt dabei

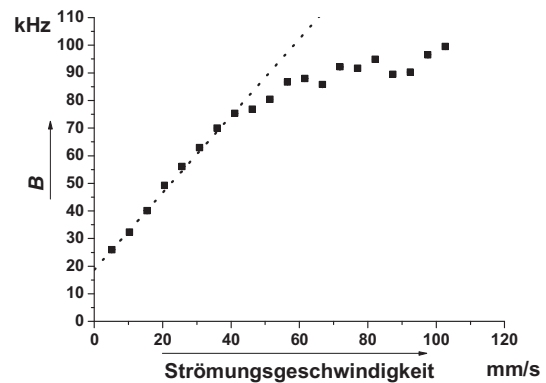


Abb. 4: Abklingparameter B der exponentiellen Anpassung der Frequenzspektren bei unterschiedlichen Strömungsgeschwindigkeiten (Maximum des Strömungsprofils) von Milch in einem Teflonschlauch.

aufgrund der nativen Bandbreite des VCSEL-Spektrums und der thermischen Bewegung der ruhenden Flüssigkeit (in der Literatur auch als „biologisches Null-Problem“ bezeichnet [1]) nicht bei 0 Hz. Der Anstieg liegt im linearen Bereich bei $18,7 \pm 0,7$ kHz/(mm/s). Für größere Geschwindigkeiten verschiebt sich das exponentielle Abklingen weit über die obere hier erfassbare Frequenzgrenze (50 kHz), sodass die exponentiellen Modellfunktionen mit erhöhten Unsicherheiten behaftet sind. Der vertrauenswürdige Bereich ist demnach vor allem durch die aktuell genutzte Datenerfassungseinheit (bis 102,4 kps) auf 0 bis 50 mm/s limitiert. Für Anwendungen an der Haut ist das jedoch mehr als ausreichend, da typische Strömungsgeschwindigkeiten in den mittleren bis kleinsten Gefäßen im Bereich weniger Millimeter pro Sekunde liegen [5].

Als zweiter Funktionsnachweis der Anordnung wurden Messungen an der Fingerbeere durchgeführt. Durch Abschnüren des Fingers wurde der Blutfluss reduziert. Abb. 5 zeigt die resultierenden Leistungsspektren vor und nach Abschnüren sowie deren exponentielle Anpassungen. Die gute Übereinstimmung von experimentellen Daten und der Modellfunktion rechtfertigt die Anwendung von Gl. 1.

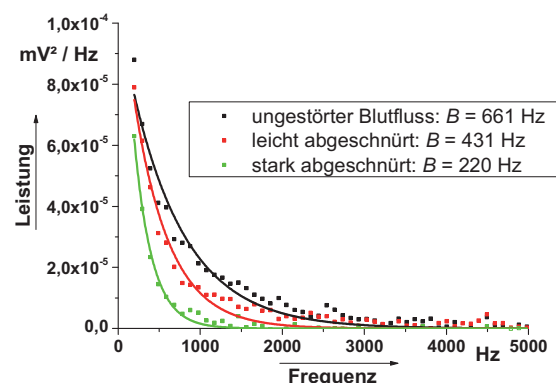


Abb. 5: Leistungsspektren für Messungen mit 850 nm single mode VCSEL am ungestörten und abgeschnürten Finger sowie deren angepasste exponentielle Kurvenverläufe.

Die Abklingkonstante B ändert sich von 661 Hz auf 431 Hz bei leichtem Abschnüren des Fingers und weiter auf 220 Hz bei starkem Abschnüren, was auf eine zunehmende Reduktion der Fließgeschwindigkeit zurückzuführen ist. Aufgrund des linearen Zusammenhangs zwischen Abklingkonstante und Strömungsgeschwindigkeit kann direkt auf die relative Änderung der vorliegenden mittleren Strömungsgeschwindigkeit des Blutes geschlossen werden.

Diskussion

Die mit dem beschriebenen Demonstratoraufbau erzielten Ergebnisse zeigen, dass die Bestimmung einer zur Flussgeschwindigkeit proportionalen Größe mit der vorgeschlagenen Anordnung möglich ist. Die Verbreiterung des erfassten Frequenzspektrums einer VCSEL-Quelle wird dazu durch einen exponentiellen Verlauf beschrieben, dessen Abklingkonstante für Strömungsgeschwindigkeiten bis zu 50 mm/s einen linearen Zusammenhang mit der Strömungsgeschwindigkeit aufweist. Vergleichende Untersuchungen an ungestörter und gestörter Blutversorgung einer Fingerbeere liefern plausible Ergebnisse einer reduzierten Strömungsgeschwindigkeit.

Die gewonnenen Erkenntnisse werden im Folgenden genutzt, um einen miniaturisierten Sensor zu realisieren. Der ca. $3 \times 5 \times 3 \text{ mm}^3$ kleine Messkopf ist dabei in der Lage bis zu drei verschiedene VCSEL aufzunehmen. Es ist zu erwarten, dass dadurch eine Tiefenauflösung der vorliegenden Durchblutungssituation gewonnen werden kann. Zudem ist vorgesehen, dasselbe Bauteil auch für Pulswellen-, Herzraten(variabilität)- und Blutsauerstoffanalysen zu nutzen. Durch die kompakte Bauform und die reduzierte Problematik von Bewegungsartefakten können Applikationen zur Langzeitüberwachung im klinischen und alltäglichen Umfeld adressiert werden.

Literatur

- [1] RAJAN, V.; VARGHESE, B.; VAN LEEUWEN, T.G.; STEENBERGEN, W.: *Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry*, In: Lasers in Medical Science, 24:524, 2008
- [2] PARK, D.-H.; HWANG, J.-W.; JANG, K.-S.; HAN, D.-G.; AHN, K.-Y.; BAIK, B.S.: *Use of laser Doppler Flowmetry for estimation of the depth of burns*, In: Plastic and Reconstructive Surgery, Vol. 101, I. 6, 1998
- [3] HSIEH, C.-H.; YEONG, E.-K.; LIN, K.-P.: *Portable Laser Doppler Flowmetry in Studying the Effect of Diabetes Mellitus on Cutaneous Microcirculation*, In: Med. Biol. Eng. (2003), 23(1): 13-18
- [4] STRACKE, S.: *Laser-Doppler-Flowmetrie bei Osteoporose. Eine Untersuchung der Durchblutung des distalen Radius im Übergangsbereich von Periost zu Knochen mit Hilfe der Laser-Doppler-Flowmetrie zur Erfassung funktioneller Parameter der Mikrozirkulation*. Dissertationsschrift Universität Gießen, 2007

- [5] WITZLEB E., *Funktionen des Gefäßsystems*, in SCHMIDT R.F., THEWS G. (Hrsg.), *Physiologie des Menschen*, Springer, Berlin, New York (1990)
- [6] FREDERIKSSON, I.; LARSSON, M.; STRÖMBERG, T.: *Measurement depth and volume in laser Doppler flowmetry*, In: Microvascular Research, (78), 1, 4-13, 2009
- [7] OBEID, A.N.; BOGGET, D.; BARNETT, N.J.; DOUGHERTY, G. ROLFE, P.: *Depth discrimination in laser Doppler skin blood flow measurement using different lasers*. Med. Biol. Eng. Comput. 26:415-419, 1988
- [8] OBEID, A.N.; BARNETT, N.J.; DOUGHERTY, G.; WARD, G.: *A critical review of laser Doppler flowmetry*, In: J. Med. Eng. Techn., Vol. 14 (5):178-181, 1990
- [9] SEROV, A. N.; NIELAND, J.; OOSTERBAAN, S.; DE MUL, F.F.M. ; VAN KRANENBURG, H.; BEKMANN, H.H.P.T.; STEENBERGEN, W.: *Integrated Optoelectronic Probe Including a Vertical Cavity Emitting Laser for Laser Doppler Perfusion Monitoring*, In: IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 53, No. 10, 2006
- [10] SHINDE, N.A.; SUJATHA, K.: *Development of a sensor for blood flow measurement of human using laser Doppler flowmetry*, In : IJSETR, Vol. 4 (7), 2015
- [11] ORTLEPP, H.-G.; SCHÄDEL, M., BRODERSEN, O.: *Pulskonturmessung im Ohr*, In: Proc. IEEE Workshop 2015 - Medizinische Messtechnik
- [12] ORTLEPP, H.-G.; RÖMHILD, D.; STEINKE, A.: *Micro-optical Remissions/Reflection Sensor system (MORES)*, In: Proc. OPTO 2002
- [13] RÖMHILD, D.; STEINKE, A.; WALDMANN, J.: *Mikrooptischer Sensor für die schnelle Herz-Kreislauf-Diagnostik*, In: Proc. VDE/ITG-Kongress "Sensoren- und Mess-Systeme, Ludwigsburg, 2002
- [14] CHEN, Y.Y.; Lin, Y.H.; JAN, I.C.; LIU, R.S., CHOU, N.K.; JAN, G.J.: *Adaptive processing bandwidth adjustment for laser Doppler flowmetry*, In: Med. Biol. Eng. Comput. 42:277-281, 2004

Danksagung

Die Ergebnisse sind Teil des Förderprojektes „MiLD“ (BMW, INNO-KOM-Ost VF140011).