

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-528935
(P2004-528935A)

(43) 公表日 平成16年9月24日(2004.9.24)

(51) Int. Cl.⁷ F I テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/05 A 6 1 B 5/05 B 4 C 0 2 7

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 75 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2003-503077 (P2003-503077)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成14年6月13日 (2002.6.13)</p> <p>(85) 翻訳文提出日 平成15年12月15日 (2003.12.15)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/US2002/018649</p> <p>(87) 国際公開番号 W02002/100247</p> <p>(87) 国際公開日 平成14年12月19日 (2002.12.19)</p> <p>(31) 優先権主張番号 60/297,694</p> <p>(32) 優先日 平成13年6月13日 (2001.6.13)</p> <p>(33) 優先権主張国 米国 (US)</p>	<p>(71) 出願人 503036944 シーケーエム ダイアグノスティックス, インコーポレーテッド CKM DIAGNOSTICS, INC . アメリカ合衆国、モンタナ 59715 ボーズマン、デル ロード 15075</p> <p>(74) 代理人 100078330 弁理士 笹島 富二雄</p> <p>(74) 代理人 100087505 弁理士 西山 春之</p> <p>(72) 発明者 コリー, フィリップ, シー. アメリカ合衆国、モンタナ 59715、 ボーズマン、デル ロード 15075</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

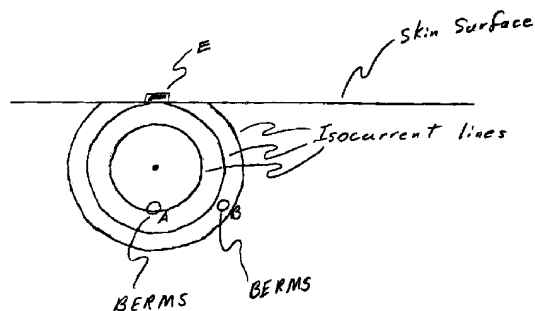
(54) 【発明の名称】 組織の非侵襲的検出方法及び検出装置

(57) 【要約】

周期的波形を身体の外若しくは内部部位に印加することにより組織構造を非侵襲的に検出するための装置及び方法。

マイクロプロセッサが、波形発生器に対し、組織構造を介して少なくともモニター電極と電気的に接続している少なくとも一つのサンプリング電極に複数の周期波形を発生させる命令を与える。

組織構造のインピーダンスが発生波形毎に選択的に決定される。インピーダンスの測定値を割り出した後に、インピーダンスの変化と印加電流の変化との比率の決定を含む種々の演算が行われる。装置は、同一波形をすべてのサンプリング電極と同時に印加するか、若しくはいくつかのサンプリング電極を一つのサンプリング電極として、そこへ波形を同時に印加する。装置は、また、複数の波形を複数の電極に供給し、同一の電流波形を各サンプリング電極に維持する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

マイクロプロセッサと；

前記マイクロプロセッサから受信した命令に応じて、複数の異なった周期波形を発生する波形発生器と；

前記波形発生器より波形を受信し、その受信波形を印加波形として被験組織に印加するための少なくとも 1 つのサンプリング電極と；

前記被験組織からの印加波形を受信し、前記印加波形を前記マイクロプロセッサに供給し、これにより構成要素として前記被験組織を含む電気回路を構成する少なくとも 1 つのリターン電極と、

10

を含んで構成され、

前記マイクロプロセッサが前記印加波形の特性を表示する情報を受信し、テスト被験組織の非線形の電気的特性を計算する組織構造の検出装置

【請求項 2】

計算される前記非線形の特性が、前記組織のインピーダンスである請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記マイクロプロセッサは、前記波形発生器に対し、組織に印加される複数の異なった波形を発生させ、該複数の異なった波形のそれぞれの発生波形に対応する組織のインピーダンスを選択的に計算させ、複数の波形の特性及び前記の選択的に計算された組織のインピーダンスを選択的に用いた数学的計算の実行をさせる請求項 2 に記載の装置。

20

【請求項 4】

前記実行される数学的計算が、インピーダンスの変化と印加電流の変化との比率の決定である請求項 3 に記載の装置。

【請求項 5】

前記少なくとも 1 つのサンプリング電極は複数のサンプリング電極を含んで構成され、前記装置は更に、前記マイクロプロセッサの命令を受けて、前記複数のサンプリング電極のうちのいずれかのサンプリング電極に対して、波形供給を行うスイッチング装置を含んで構成された請求項 1 に記載の装置。

【請求項 6】

前記スイッチング装置は、2 つ以上のサンプリング電極に対し単一波形を同時に供給する請求項 5 に記載の装置。

30

【請求項 7】

前記スイッチング装置は、2 つ以上のサンプリング電極の各サンプリング電極に対して、同一電流波形を供給する方法で、2 つ以上のサンプリング電極に対し複数の波形を同時に供給する請求項 5 に記載の装置。

【請求項 8】

計算される前記非線形特性は、組織のインピーダンスである請求項 5 に記載の装置。

【請求項 9】

前記マイクロプロセッサは、前記の波形発生器に対し、組織に印加された複数の異なった波形を発生させ、該複数の異なった波形のそれぞれの発生波形に対応する組織のインピーダンスを選択的に計算させ、複数の波形の特性及び前記の選択的に計算された組織のインピーダンスを選択的に用いて数学的計算の実行をさせる請求項 8 に記載の装置。

40

【請求項 10】

前記実行される数学的計算は、インピーダンスの変化と印加電流の変化との比率を決定する請求項 9 に記載の装置。

【請求項 11】

前記少なくとも 1 つのリターン電極は、複数のリターン電極を含んで構成され、前記装置は更に、前記マイクロプロセッサから受信して、前記複数のリターン電極のうちのいずれかのリターン電極を選択し、これによって前記少なくとも 1 つのサンプリング電極と前記

50

選択されたリターン電極との間の電気回路を構成するリターン側のスイッチング装置を含んで構成される請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 2】

前記少なくとも 1 つのサンプリング電極は、複数のサンプリング電極を含んで構成され、前記装置は更に、前記マイクロプロセッサからの命令を受信して、前記複数のサンプリング電極のうちのいずれかのサンプリング電極に対して波形供給するリターン側のスイッチング装置を含んで構成され、

前記少なくとも 1 つのリターン電極は、複数のリターン電極を含んで構成され、前記装置は更に、前記マイクロプロセッサから命令を受信して前記複数のリターン電極のうちの、いずれかのリターン電極を選択し、これによって前記少なくとも 1 つのサンプリング電極と前記選択されたリターン電極との間に電気回路を構成するリターン側のスイッチング装置を含んで構成される請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 1 3】

計算される前記非線形の特性は組織のリアクタンスである請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 4】

更にディスプレイを含んで構成され、前記マイクロプロセッサが組織の三次元画像を作成し、該ディスプレイが前記三次元画像を表示する請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 5】

以下のステップを含んで構成される組織構造の検出方法：

周期波形を発生すること；

20

少なくとも 1 つのサンプリング電極を介し被験組織へ周期波形を印加波形として供給すること；

少なくとも 1 つのリターン電極を介し、被験組織から前記印加波形を受信し、これによって構成要素として被験組織を含む電気回路を構成すること；

前記印加波形特性が示す情報を受信すること；及び

前記印加波形と関連したテスト被験組織の非線形の電気的特性を計算すること。

【請求項 1 6】

計算される前記非線形の特性が組織のインピーダンスである請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

更に以下のステップを含んで構成される請求項 1 5 に記載の方法：

30

先行する周期波形とは異なる新たな周期波形を発生すること；

前記サンプリング電極を介して、前記新たな周期波形を他の印加波形としてテスト被験組織に供給すること；

前記リターン電極を介して、被験組織から前記他の印加波形を受信し、これによって、被験組織を構成要素として含む電気回路を構成すること；

前記他の印加波形の特性を示す情報を受信すること；及び

前記印加波形と関連してテスト被験組織の非線形の電気的特性を再計算すること。

【請求項 1 8】

前記計算される前記非線形の電気的特性が組織のインピーダンスであり、前記再計算された非線形の電気的特性が組織のインピーダンスであり、更に前記方法が、前記他の印加波形の特性及び前記印加波形の特性並びに、前記計算された組織のインピーダンス及び前記再計算された組織のインピーダンスを選択的に用いて数学的計算を行うステップを含んで構成された請求項 1 7 に記載の方法。

40

【請求項 1 9】

実行される前記数学的計算が、インピーダンスの変化と印加電流の変化との比率の決定である請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記少なくとも 1 つのサンプリング電極が複数のサンプリング電極を含んで構成され、前記方法が 2 つ以上のサンプリング電極へ単一波形を同時に供給するステップを更に含んで構成された請求項 1 5 に記載の方法。

50

【請求項 2 1】

以下のステップを更に含んで構成された請求項 2 0 に記載の方法：

先行する周期波形とは異なる新たな周期波形を発生すること；

前記サンプリング電極を介して前記新たな周期波形を他の印加波形として被験組織に供給すること；

前記リターン電極を介して被験組織から前記他の印加波形を受信し、これによって被験組織を構成要素として含む電気回路を構成すること；

前記他の印加波形の特性が示す表示情報を受信すること；及び

前記他の印加波形と関連するテスト被験組織の非線形の電気的特性を再計算すること。

【請求項 2 2】

前記計算される前記非線形の電気的特性が組織のインピーダンスであり、前記再計算された非線形の電気的特性が組織のインピーダンスであり、更に前記方法が、前記他の印加波形の特性、及び前記の印加波形の特性、並びに前記計算された組織のインピーダンス及び前記の再計算された組織のインピーダンスを選択的に用いて数学的計算を行うステップを含んで構成された請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

実行される前記数学的計算は、インピーダンスの変化と印加電流の変化との比率の決定である請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記少なくとも 1 つのサンプリング電極が複数のサンプリング電極を含んで構成され、前記方法が、前記 2 つ以上のサンプリング電極のそれぞれのサンプリング電極に対し、前記の同一電流波形を供給するという方法で、2 つ以上のサンプリング電極に複数の波形を同時に供給するステップを更に含んで構成された請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 5】

更に以下のステップを含んで構成された請求項 2 4 に記載の方法：

先行する周期波形とは異なる新たな周期波形を発生すること；

前記サンプリング電極を介して前記の新たな周期波形を他の印加波形として被験組織に供給すること；

前記リターン電極を介して、被験組織から前記の他の印加波形を受信し、これによって被験組織を構成要素として含む電気回路を構成すること；

前記他の印加波形の電圧及び電流が示す情報を受信すること；及び

前記の他の印加波形と関連してテスト被験組織の非線形の電気的特性を再計算すること。

【請求項 2 6】

前記計算される前記非線形の電気的特性が組織のインピーダンスであり、前記再計算された非線形の電気的特性が組織のインピーダンスであり、前記方法が、前記他の印加波形の特性及び、前記印加波形の特性並びに、前記計算された組織のインピーダンス及び、前記再計算された組織のインピーダンスを選択的に用いて数学的計算を行うステップを更に含んで構成された請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

実行される前記の数学的計算はインピーダンスの変化と印加電流の変化との比率の決定である請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記少なくとも 1 つのリターン電極は、複数のリターン電極を含んで構成され、前記方法は、前記複数のリターン電極のうち少なくとも 1 つのリターン電極を選択し、それによって前記少なくとも 1 つのサンプリング電極と前記少なくとも 1 つの選択されたリターン電極との間に電気回路を構成するステップを含んで構成した請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記少なくとも 1 つのサンプリング電極は複数のサンプリング電極を含んで構成され、前記少なくとも 1 つのリターン電極は複数のリターン電極を含んで構成され、前記方法は更に以下のステップを含んで構成された請求項 1 5 に記載の方法；

10

20

30

40

50

前記周期波形が印加波形として被験組織へ印加されるように少なくとも1つのサンプリグ電極を選択すること；

前記複数のリターン電極のうちの少なくとも1つのリターン電極を選択し、これにより、前記少なくとも1つのサンプリグ電極と前記少なくとも1つの選択されたリターン電極との間に電気回路を構成すること。

【請求項30】

計算される前記非線形の特性が組織のリアクタンスである請求項15に記載の方法。

【請求項31】

以下のステップを更に含んで構成された請求項15に記載の方法：

組織の三次元画像ディスプレイを起動すること；及び

前記三次元画像を表示すること。

10

【請求項32】

以下のステップを含んで構成される方法の遂行をコンピュータに実行させる命令を記録したコンピュータの読み取り可能な媒体：

周期波形を発生すること；

少なくとも1つのサンプリグ電極を介し被験組織に前記周期波形を印加波形として供給すること；

少なくとも1つのリターン電極を介し、被験組織から前記印加波形を受信し、これによって構成要素として被験組織を含む電気回路を構成すること；

前記印加波形の特性を示す情報を受信すること；及び

前記印加波形と関連したテスト被験組織の非線形の電気的特性を計算すること。

20

【請求項33】

計算される前記非線形の特性が組織のインピーダンスである請求項32に記載のコンピュータの読み取り可能な媒体。

【請求項34】

以下のステップを更に含む方法の遂行をコンピュータに実行させる命令を記録した請求項32に記載のコンピュータの読み取り可能な媒体：

先行する周期波形とは異なる新たな周期波形を発生すること；

前記サンプリグ電極を介して前記新たな周期波形を他の印加波形として被験組織に供給すること；

前記リターン電極を介して被験組織から前記他の印加波形を受信し、これによって被験組織を構成要素として含む電気回路を構成すること；

前記他の印加波形の電圧と電流が示す情報を受信すること；及び

前記他の印加波形と関連するテスト被験組織の非線形の電気的特性を再計算すること。

30

【請求項35】

計算される前記非線形の電気的特性が組織のインピーダンスであり、前記再計算された非線形の電気的特性が組織のインピーダンスであり、前記コンピュータの読み取り可能な媒体が、コンピュータに対して、以下のステップを更に含む前記方法の遂行をコンピュータに実行させる命令を記録した請求項32に記載のコンピュータの読み取り可能な媒体；

他の印加波形の特性及び前記印加波形の特性、並びに前記計算された組織のインピーダンスを選択的に用いて数学的計算を行うこと。

40

【請求項36】

実行される前記数学的計算が、インピーダンスの変化と電流の変化との比率の決定である請求項35に記載のコンピュータの読み取り可能な媒体。

【請求項37】

前記の少なくとも1つのサンプリグ電極が、複数のサンプリグ電極を含んで構成され、前記コンピュータの読み取り可能な媒体が、2つ以上のサンプリグ電極に単一波形を同時に供給するステップを更に含んで構成された前記方法をコンピュータに実行させる命令を更に含む請求項32に記載のコンピュータの読み取り可能な媒体。

【請求項38】

50

前記コンピュータの読み取り可能な媒体が、以下のステップを更に含んで構成された方法を、コンピュータに実行させる命令を更に含む請求項 37 に記載のコンピュータの読み取り可能な媒体：

先行する周期波形とは異なる新たな周期波形を発生すること；

前記サンプリング電極を介して前記の新たな周期波形を他の印加波形として被験組織に供給すること；

前記リターン電極を介して被験組織から前記他の印加波形を受信し、これによって被験組織を構成要素として含む電気回路を構成すること；

前記他の印加波形の電圧及び電流が示す情報を受信すること；

前記他の印加波形と関連してテスト被験組織の非線形の電気的特性を再計算すること。

10

【請求項 39】

前記計算される前記非線形の電気的特性が組織のインピーダンスであり、前記再計算された非線形の電気的特性が組織のインピーダンスであり、前記コンピュータの読み取り可能な媒体が、前記他の印加波形の特性、及び前記印加波形の特性、並びに前記計算された組織のインピーダンス及び前記再計算された組織のインピーダンスを選択的に用いて数学的計算を行うステップを含んで構成された方法をコンピュータに実行させる命令を更に含む請求項 38 に記載のコンピュータの読み取り可能な媒体

【請求項 40】

実行される前記数学的計算が、インピーダンスの変化と印加電流の変化との比率の決定である請求項 39 に記載のコンピュータの読み取り可能な媒体。

20

【請求項 41】

前記少なくとも 1 つのサンプリング電極が複数のサンプリング電極を含んで構成され、前記コンピュータの読み取り可能な媒体が、2 つ以上のサンプリング電極のその各々に対して同一電流波形を供給する方法で、2 つ以上のサンプリング電極に対し複数の波形を同時に供給するステップを更に含んで構成された請求項 32 に記載の前記コンピュータの読み取り可能な媒体。

【請求項 42】

前記コンピュータの読み取り可能な媒体が以下のステップを更に含んで構成された方法をコンピュータに実行させる命令を更に含む請求項 41 に記載のコンピュータの読み取り可能な媒体：

30

先行する周期波形とは異なる新たな周期波形を発生すること；

前記サンプリング電極を介して、前記新たな周期波形を他の印加波形として被験組織に供給すること；

前記リターン電極を介して、被験組織から前記他の印加波形を受信し、これによって被験組織を構成要素として含む電気回路を構成すること；

前記他の印加波形の電圧及び電流が示す情報を受信すること；及び

前記他の印加波形と関連してテスト被験組織の非線形の電気的特性を再計算すること。

【請求項 43】

前記計算される前記非線形の電気的特性が組織のインピーダンスであり、前記再計算された非線形の電気的特性が組織のインピーダンスであり、コンピュータの読み取り可能な媒体が、前記他の印加波形の特性、及び前記印加波形の特性、並びに前記計算された組織のインピーダンス及び前記再計算された組織のインピーダンスを選択的に用いて数学的計算を行うステップを更に含んで構成された方法をコンピュータに実行させる命令を更に含む請求項 42 に記載のコンピュータの読み取り可能な媒体。

40

【請求項 44】

実行される前記数学的計算が、インピーダンスの変化及び電流の変化の比率の決定である請求項 43 に記載のコンピュータの読み取り可能な媒体。

【請求項 45】

前記少なくとも 1 つのリターン電極が複数のリターン電極を含んで構成され、前記コンピュータの読み取り可能な媒体が、前記複数のリターン電極のうちの少なくとも 1 つのリタ

50

ーン電極を選択し、これによって前記少なくとも1つのサンプリング電極と、前記少なくとも1つの選択されたリターン電極との間に電気回路を構成するステップを更に含んで構成された方法をコンピュータに実行させる命令を更に含む請求項32に記載のコンピュータの読み取り可能な媒体。

【請求項46】

前記少なくとも1つのサンプリング電極が複数のサンプリング電極を含んで構成され、前記少なくとも1つのリターン電極が複数のリターン電極を含んで構成され、前記コンピュータの読み取り可能な媒体が、以下のステップを更に含んで構成された方法を、コンピュータに実施させる命令を更に含む請求項32に記載のコンピュータの読み取り可能な媒体

10

：
前記周期波形が印加波形として被験組織に印加されるように少なくとも1つのサンプリング電極を選択すること；

前記複数のリターン電極のうち少なくとも1つのリターン電極を選択し、これによって前記少なくとも1つのサンプリング電極と前記少なくとも1つの選択されたリターン電極との間に電気回路を構成すること。

【請求項47】

計算される前記非線形の特性が組織のリアクタンスである請求項32に記載のコンピュータの読み取り可能な媒体。

【請求項48】

前記コンピュータの読み取り可能な媒体が、以下のステップを更に含んで構成された方法を、コンピュータに実施させる命令を更に含む請求項47に記載のコンピュータの読み取り可能な媒体：

20

組織の三次元画像ディスプレイを起動すること；及び

前記三次元画像を表示すること。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、組織のタイプを識別し、マッピングする非侵襲的検出方法とその装置に関する。特に本発明は、対象組織へ周期的波形を印加し、その結果誘発されて生じた対象組織の電気的特性の変化をモニタリングすることによる、組織の識別及びマッピングに関する。

30

【背景技術】

【0002】

本出願は、2001年6月13日出願の仮米国特許出願第60/297,694号について優先権を主張する。なお、仮出願の内容は、ここでは援用文献として用いられる。

皮下組織の非侵襲的検出は、永年、多くの開業医が関心を寄せて来た。皮下組織の多くが、電気信号に応答することは開業医の知るところである。生物学的、電気反応膜系(BERMS)は、蛋白分子を包埋した脂質二重層であるが、蛋白分子のうちのあるものは、イオンチャネルである。組織の単位グラムあたりのイオンチャネル密度が最も高い神経組織を用いることで、包埋イオンチャネルの密度は、組織型変動を示すことで知られている。神経腫などの神経異常があると、正常神経よりも一層高いイオンチャネル密度となる。筋肉など他の組織のイオンチャネル量は、正常神経組織よりも少ない。

40

BERMSは外部からの印加電界内のインダクタンスと応答することで知られている。この膜インダクタンスは、広く認識されている膜抵抗及び膜キャパシタンスと共に生じることで知られている。閾値下、交番電界は活動電位を発生しないが、しかし、異常インピーダンスを引き起こす(インピーダンスの反射)。これは単軸索系において認められ、形成されている。Mauro, ANOMALOUS IMPEDANCE, A PHENOMENOLOGICAL PROPERTY OF TIME-VARIANT RESISTANCE, AN ANALYTIC REVIEW, The Rockefeller Institute(1961)は、この異常インピーダンスの仕組み解明を提案した。これは、神経細胞膜を横切り、印加電界とは逆方向に流れる正常な膜電流の効果に基づいたものである。これら電流は、時間変化、イオン特異的コンダクタンス及びインダクタンスとしての電氣的ふるまいと関係している

50

。

【0003】

更に、Sabah and Leibovic, SUBTHRESHOLD OSCILLATORY RESPONSES OF THE HODGKIN-HUXLEY CABLE MODEL FOR THE SQUID GIANT AXON, Department of Biophysical Sciences, Center for Theoretical Biology, State University of New York at Buffalo, Amherst, N.Y.(1969)は、膜容量及び膜抵抗と並列接続した膜電気インダクタンスの回路モデルを公開し、電気共振効果を予測している。

【0004】

皮膚表面から組織の深さ、構成、配置及び/若しくは機能状況を非侵襲的に測定する先行技術は、刺激に応答した構造の機能変化を検出するか、若しくは、組織内の電界経路に関しての特性を推測する。

10

ある技術においては、神経の位置が、電極アレイ内のある特定電極から神経内に活動電位を発生させることによって検出される。

【0005】

Loosの米国特許第6,167,304号は、神経の“共振”を引き起こすために誘導電界の利用を考察する。Loosの発表においては、共振の用語が何を意味しているのか不明である。この共振は、特定の周波数で生じるもので、生理学的発見と関連したものであるが、これは、電氣的現象の共振とは明らかに異なる。

電氣的現象の場合、共振は直列若しくは並列接続のインダクタンス及びキャパシタンスの関数であり、単一固有周波数でインピーダンスの著しい変化として現れる。インピーダンスの決定が、多重周波数で生じるLoos共振とは、明らかに異なるものである。

20

【0006】

Coryの米国特許第5,560,372号(ここでは援用文献として用いられる)によれば、表皮電極を通る電流を一定に維持するために必要とされる印加電圧は、主要神経を覆ってはいない皮膚に比べ、抹消神経を覆う皮膚上で測定した場合の方が低い。Coryの装置は、活動電位の発生を必要としない。この装置は、その領域を覆う表皮との接触電極に対応する単一発光ダイオードを駆動することによって、その領域内における最も低いインピーダンス領域を示した。これについては、インピーダンス・トモグラフィ技術のような、他の技術で検討されていない。

【0007】

30

インピーダンス・トモグラフィ技術においては、Pearlmanの米国特許第6,055,452号で述べられているように、一对の電極間を流れる電流は、身体表面上に配列した他の電極において、又は、身体表面に電流を印加する場合には用いられない皮下組織に配列した他の電極において、同時に、電圧、振幅、位相、又は波形の変化を引き起こす。

電流が流れている電極対を変化させ、そのデータを組み合わせ及び解析することで、基礎構造と関連のある特定インピーダンス画像の作成が可能となる。

【0008】

インピーダンス・トモグラフィの性能にとってのキーとなる前提としては、組織は、固有の電気特性を有することであり、その重要なものとしては、固有のインピーダンス、組織抵抗及び組織誘電率がある。

40

器官の大きさ、内容、構造又は機能状況の変化は、伝導率パターンの変化に反映されるが、電界それ自体は、上記パラメーターに影響を及ぼさないとされる。

【0009】

上記インピーダンス・トモグラフィ技術は、刺激を与える電極対から離れた皮膚表面ポイントからの電圧情報を解析する。これら電界の場合、組織抵抗又は誘電率は一定であるという仮説がなされれば、皮膚表面下の電流フローパターンの計算及び、これらパターンからの画像作成が可能となる。

この技術において、皮下構造の解像度に問題がある。それ故、組織下部構造を正確に突き止め、識別することが可能なサンプルにおいて、組織の下部構造を非侵襲的に検出する必要がある。

50

【発明の開示】

【0010】

本発明は、組織の下部構造を正確に突き止め、識別することにより、先行技術の上記問題を回避する装置及び方法を提供する。

本発明の装置は、マイクロプロセッサと；前記マイクロプロセッサから受信した命令に応じて、複数の異なる周期波形を発生する波形発生器と；前記波形発生器より波形を受信し、その受信波形を印加波形として被験組織に印加するための少なくとも1つのサンプリング電極と；前記被験組織からの印加波形を受信し、前記印加波形を前記マイクロプロセッサに供給し、これにより構成要素として前記被験組織を含む電気回路を構成する少なくとも1つのリターン電極と、を含んで構成可能であり、前記マイクロプロセッサが前記印加波形の特性を表示する情報を受信し、テスト被験組織の非線形の電気的特性を計算する。

10

【0011】

本発明の前記装置においては、計算される前記非線形の特性が、組織のインピーダンス及び/若しくはリアクタンスとすることが出来る。

本発明の前記装置においては、前記マイクロプロセッサは、前記波形発生器に対し、組織に印加される複数の異なる波形を発生させ、該複数の異なる波形のそれぞれの発生波形に対応する組織のインピーダンスを選択的に計算させ、印加電流の変化に対するインピーダンスの変化の比率の決定をするように動作させることが可能である。

【0012】

本発明の前記装置においては、前記少なくとも1つのサンプリング電極は複数のサンプリング電極を含んで構成され、前記装置は更に、前記マイクロプロセッサの命令を受けて、前記複数のサンプリング電極のうちのいずれかのサンプリング電極に対して、波形供給を行うスイッチング装置を更に含んで構成される。

本発明の前記装置においては、前記スイッチング装置は、2つ以上のサンプリング電極に対し単一波形を同時に供給するように動作可能である。

20

【0013】

本発明の前記装置においては、前記スイッチング装置は、2つ以上のサンプリング電極の各サンプリング電極に対して、同一電流波形を供給する方法で、2つ以上のサンプリング電極に対し複数の波形を同時に供給するように動作可能である。

本発明の前記装置においては、前記少なくとも1つのリターン電極は、複数のリターン電極を含んで構成可能であり、前記装置は更に、前記マイクロプロセッサから受信して、前記複数のリターン電極のうちのいずれかのリターン電極を選択し、これによって前記少なくとも1つのサンプリング電極と前記選択されたリターン電極との間の電気回路を構成するリターン側のスイッチング装置を含んで構成される。

30

【0014】

本発明の前記装置においては、前記少なくとも1つのサンプリング電極は、複数のサンプリング電極を含んで構成可能であり、前記装置は更に、前記マイクロプロセッサからの命令を受信して、前記複数のサンプリング電極のうちのいずれかのサンプリング電極に対して波形供給するスイッチング装置を含んでおり、前記少なくとも1つのリターン電極は、複数のリターン電極を含んで構成されることが可能であり、前記装置は更に、前記マイクロプロセッサから命令を受信して前記複数のリターン電極のうちのいずれかのリターン電極を選択し、これによって前記少なくとも1つのサンプリング電極と前記選択されたリターン電極との間に電気回路を構成するリターン側のスイッチング装置を含むことが可能である。

40

【0015】

本発明の前記装置が、ディスプレイを更に含んで構成可能であり、前記マイクロプロセッサが組織の三次元画像を作成し、前記ディスプレイが前記三次元画像と表示することが動作可能である。

本発明の前記組織構造検出の方法が以下のステップを含んで構成可能である；周期波形を

50

発生すること；少なくとも1つのサンプリング電極を介し被験組織へ周期波形を印加波形として供給すること；少なくとも1つのリターン電極を介し、被験組織から前記印加波形を受信し、これによって構成要素として被験組織を含む電気回路を構成すること；前記印加波形の電圧及び電流が示す情報を受信すること；及び前記印加波形と関連したテスト被験組織の被線形の電気的特性を計算すること。

【0016】

本発明の前記方法において、計算される前記非線形の特徴が組織のインピーダンス及び/若しくは組織のリアクタンスとすることが可能である。

本発明の前記方法が、以下のステップを更に含んで構成される；先行する周期波形とは異なる新たな周期波形を発生すること；前記サンプリング電極を介して、前記新たな周期波形を他の印加波形として被験組織に供給すること；前記リターン電極を介して、被験組織から前記他の印加波形を受信し、これによって、被験組織を構成要素として含む電気回路を構成すること；前記他の印加波形の電圧及び電流を示す情報を受信すること；及び、前記印加波形と関連してテスト被験組織の非線形の電気的特性を計算すること。

10

【0017】

本発明の前記方法においては、前記計算される前記非線形の電気的特性が組織のインピーダンスであることが可能であり、前記再計算された非線形の電気的特性が組織のインピーダンスであることが可能であり、更に前記方法が、前記他の印加波形の特性及び前記印加波形の特性並びに、前記計算された組織のインピーダンス及び前記再計算された組織のインピーダンスを選択的に用いて数学的計算を行うステップを含んで構成されることが可能である。

20

【0018】

本発明の前記の方法においては、実行される前記数学的計算が、インピーダンスの変化と印加電流の変化との比率決定とすることが可能である。

本発明の前記の方法においては、前記少なくとも1つのサンプリング電極が複数のサンプリング電極を含んで構成されることが可能であり、前記方法が2つ以上のサンプリング電極へ単一波形を同時に供給するステップを更に含んで構成される。

【0019】

本発明の前記の方法が、以下のステップを更に含んで構成可能である；先行する周期波形とは異なる新たな周期波形を発生すること；前記サンプリング電極を介して前記新たな周期波形を他の印加波形として被験組織に供給すること；前記リターン電極を介して被験組織から前記他の印加波形を受信し、これによって被験組織を構成要素として含む電気回路を構成すること；前記他の印加波形の電圧及び電流が示す情報を受信すること；及び前記他の印加波形と関連するテスト被験組織の非線形の電気的特性を計算すること。

30

【0020】

本発明の前記方法が以下のステップを更に含んで構成可能である；前記新たな周期波形に対する組織のインピーダンスを計算すること；及び前記印加波形及び前記他の印加波形に対するテスト被験組織のインピーダンスの変化と印加電流の変化との比率を決定すること。

本発明の前記方法において、前記少なくとも1つのサンプリング電極が複数のサンプリング電極を含んで構成され、前記方法が、前記2つ以上のサンプリング電極のそれぞれのサンプリング電極に対し、前記の同一電流波形を供給するという方法で、2つ以上のサンプリング電極に複数の波形を同時に供給するステップを更に含んで構成可能である。

40

【0021】

本発明の前記方法が以下のステップを更に含んで構成される；組織の三次元画像ディスプレイを起動すること；及び前記三次元画像を表示すること。

本発明の実施例であるコンピュータの読み取り可能な媒体が、以下のステップを含んで構成される方法の遂行をコンピュータに実行させる命令を記録可能で、コンピュータの読み取り可能な媒体：周期波形を発生すること；少なくとも1つのサンプリング電極を介し被験組織に前記周期波形を印加波形として供給すること；少なくとも1つのリターン電極を

50

介し、被験組織から前印加波形を受信し、これによって構成要素として被験組織を含む電気回路を構成すること；前記印加波形の特性を示す情報を受信すること；及び前記印加波形と関連したテスト被験組織の非線形の電気的特性を計算すること。

【0022】

本明細書に組み込まれ、明細書の一部を構成する添付図面は、本発明の様々な実施例を示すものであり、詳細な説明とともに本発明の本質の説明に寄与するものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

以下、本発明の好ましい実施例の詳細について述べる。発明の実施例の一例は、添付図面に基づいて説明される。

本発明者らは、細胞膜内に生じ、組織に対し行なわれる測定に影響を及ぼすインダクタンスに符合して観察を行った。更に、(a)組織の固有抵抗及び誘電率が負性を示し、変化に対して非線形の関係を示し、電流の増加を示し、そして、(b)共振現象がしばしば膜に関連したインダクタンス及び膜に関連したキャパシタンスとの相互作用から生じることを観察した。第1図及び第2図は、本発明の動作の原理を示すために、均質媒体に関して考察を行うものである。しかしながら、当業者は、殆どの生体組織が非均質媒体であると認識する。これに対し、本発明は、均質組織だけでなく、非均質組織も検出の対象としている。

【0024】

上記の(a)に関しては、第1図および第2図に示されるように、電流のスカラー量(又は電界強さelectrical intensity)が、皮膚表面上の2つの電極間において紡錘状の分布を描く。図1は、均質媒体における電流分布を示す。紡錘状電流分布の中心からより遠く離れたポイント上の電流密度は、紡錘状の電流分布の中心により近いポイントのそれよりも低くなる。

【0025】

均質媒体においては、図1に示されるように、等電流線の同心リングが導電電極を結ぶ線と90°の角度で交差する表面上に形成される。このように、BERMS(A)は、BERMS(B)よりも電流密度の高い等電流線上に位置する。BERMS(B)の実際の電流密度は、BERMS(A)のそれよりも低い。第2図に示されるように、均質媒体においては、電圧分布は等電位線が等電流線と直角に交わって皮膚表面上の電極の周囲にほぼ半円形を形作る。

【0026】

非均質媒体においては、個々の等電位線に沿って並んだ表面下構造の実際の電流密度は、紡錘状の電流分布の中心からの距離によって、異なってくる。これは言い換えれば、非均質媒体においては、同一組織の固有抵抗及び誘導率が紡錘状の電流分布の中心から測定ポイントまでの距離により変わるということである。

皮膚表面で生じる印加電流(I)の変化は、電界内いずれのポイントで測定されるインピーダンス(Z)をも変化させるが、これは、特定の測定ポイントにおいて電流密度がシフトするためであり、そのシフトする電流密度によって誘発されて固有抵抗が変化する結果である。

【0027】

当該技術分野においては一般的に知られたことであるが、インピーダンスZは、抵抗成分Rおよび無効成分(リアクタンス)X、例えば $Z = R + jX$ 、ここでjは、虚数(-1の平方根)を表す。抵抗成分は、しばしばインピーダンスの“実”の部分として表示され、無効成分は、しばしばインピーダンスの“虚”の部分として表示される。共振は誘導性リアクタンスと容量性リアクタンスが等しくなり、臨界周波数 $= 1 / (2 \pi \sqrt{LC})$ の時に生じる。

【0028】

インダクタンスおよびキャパシタンスが並列の場合、臨界周波数において、 $Z = 0$ ；インダクタンスおよびキャパシタンスが直列の場合、臨界周波数において、 $Z = \infty$ 、である。電界に周波数がある場合、容量性リアクタンスが $X_c = 1 / (2 \pi f C)$ であり、誘導

10

20

30

40

50

リアクタンスが $X_L = 2 \pi fL$ であるため、リアクタンスは 0 でありえない。

無効成分の損失は次の 2 つの場合に起こる；つまり $f = 0$ で、 $X = 0$ の場合もしくは、 f で、 $X = 0$ の場合である。

【0029】

本発明者らは、サンプリング電極及びリターン電極間の特定の波形及び距離に関して、BERMS 関連のインピーダンス変化を観測することにより、組織の様々な型が認識されかつ識別可能であることを発見した。

第 1 及び 2 図においては、電極 E は、理想的な (ideal) 均質皮下組織を被う理想的な皮膚表面上に位置している。第 1 及び 2 図において 2 つの理想的に同一の BERMS が皮膚表面下の同一距離であって、一方 (A) は電極 E の法線方向に、他方 (B) は電極 E に対して 90° 未満の角度の位置にある。

10

【0030】

2 つの BERMS 及び皮膚表面上の電極を結ぶ平面に対し、 90° の角度にある電界の場合、(A) の電流密度は (B) のそれよりも大きい。(現実には、電流密度分布の形は、BERMS により変化するが、ここでは、考察するうえで、この影響は考慮に入れない。) これは、すべての印加電流レベルで言えることであって、 Z/A は B よりも A の方が大きいことを意味する。

【0031】

第 5 図は本発明の第 1 実施例に従い、均質若しくは不均質組織のいずれかにおける BERMS と関連したインピーダンスの変化を検出する装置のブロック図を示す。第 5 図に示されるように、サンプル電極アレイ 12 は、テスト被験体 2 に付着されており、リターン電極 14 もまた、サンプル電極アレイ 12 から距離 d だけ離れて、被験体 2 に付着されている。テスト被験体は腕など身体の外部位、又は体内器官等のどの組織でも可能である。テスト被験体は好ましくは、一部がイオンチャンネルである埋め込まれた蛋白分子を含む脂質二重層を含んで構成される少なくとも 1 つの電気反応膜系 (1 つの BERMS) を包含する。

20

【0032】

サンプリング電極アレイ 12 は、好ましくは複数のサンプル電極 es_1 から es_n のアレイを有するサンプリング電極を含んで構成される。それぞれのサンプリング電極には、好ましくは被験体 2 の表面と良好な電気接触を得るための水性インターフェースが与えられている。

30

第 5 図に関して、電流源は、好ましくは、波形発生器 8 に電流を供給する。マイクロプロセッサ 16 は、波形発生器 8 に対し、周期電流波形発生 の指示を与える。波形発生器 8 により発生された波形は、好ましくはスイッチング装置 10 に供給される。スイッチング装置 10 は、好ましくは、サンプル電極 es_1 から es_n のうちの選択された 1 つの電極に対し、波形発生器 8 により発生された波形を予め設定した周期 (サンプリング時間) で供給するよう、マイクロプロセッサ 16 により、制御されている。

【0033】

好適な実施例においては、波形発生器は、波形の振幅、周波数及び波形をコントロールし、パルス列波形、正弦波形、のこぎり波形等に変える。或いは、マイクロプロセッサ 16 が、波形発生器 8 及びスイッチング装置 10 に対し、複数の異なった波形の印加を命令する。

40

【0034】

スイッチング装置 10 は、マイクロプロセッサ 16 により制御されて、電流を波形発生器 8 からサンプリング電極アレイ 12 に対して供給できる、マルチプレクサー、ゲートアレイ若しくは他の適当な素子であれば良い。

好適な実施例においては、スイッチング装置 10 は、発生波形を単一のサンプリング電極又はサンプリング電極の一部あるいはすべてに対し同時に印加するように、マイクロプロセッサ 16 によって制御される。

【0035】

50

波形発生器 8 は、また、スイッチング装置 10 と関連してマイクロプロセッサ 16 によっても制御されることが出来、たとえサンプリング電極に異なるインピーダンスが生じても、同一電流を複数のサンプリング電極または、すべてのサンプリング電極に対し、互いに独立して、同時に印加が可能である。

波形発生装置 8 及びスイッチング装置 10 は、また、単一電流をサンプリング電極アレイのすべてのサンプリング電極若しくは複数の電極に対し印加するよう、マイクロプロセッサにより制御され、これにより単一電流が選択されたサンプリング電極間で分散出力される。波形のソフトウェア制御により、電極アレイ内の個々のサンプリング電極において、1つのサンプリング・セッション間あるいはアレイ内の他の電極をサンプリングした後に、電流が可変される。

10

【0036】

マイクロプロセッサ 16 は、どのタイプの演算装置でもよい。好適な実施例においては、マイクロプロセッサ 16 は、ソフトウェアによりプログラムされており、これによってマイクロプロセッサは、波形の、形状、正負の最大振幅、周波数及びデューティ・サイクルなど、波形のパラメータを規定するオペレータからの指令を受信可能となる。

マイクロプロセッサは、また、複数の予め規定された波形を有するメモリーバンクを含んでおり、波形発生器により発生されるべき波形を、一連の予め規定された波形より選択する。波形は、正の最大振幅、負の最大振幅、周波数、形状及びノ若しくはデューティ・サイクルにおいて変化可能である。

【0037】

更に第 5 図に関しては、リターン電極 14 は、サンプリング電極アレイ 12 と共に電気回路を構成し、電流がサンプリング電極を通るのを許容する。好適な実施例において、マイクロプロセッサはサンプリング期間中(波形がサンプル電極に印加される期間)に電流を検出する。マイクロプロセッサは好ましくは、複数のサンプリング時間に、インピーダンス値を計算し記憶するが、このサンプリング期間中、複数の異なる波形がサンプリング電極に印加される。好ましい実施例においては、マイクロプロセッサ 16 は、各サンプル電極にある電流波形及び電圧波形に関して、スイッチング装置 10 から情報を受信する。

20

【0038】

マイクロプロセッサは好ましくは、各サンプリング電極における電流波形及び電圧波形を用いて、各サンプル電極とリターン電極 14 間のインピーダンスを計算する。マイクロプロセッサは、好ましくは、RAM、記録可能な磁気ディスク装置、光ディスク装置、光磁気ディスク装置若しくはテープ記憶装置などの記憶機能を含む。

マイクロプロセッサは好ましくは、各サンプル電極及び各サンプル期間の電流波形、電圧波形および計算済みインピーダンスを示すデータを記録する。

30

【0039】

アレイ内すべての電極に対する Z/I が決定されると、最大の Z/I を示す電極が、BERMS構造のコース(例えば神経)に殆ど直接被っているか、あるいは、これら電極の下に BERMSを最大量(例えば神経枝ポイント)有していることになる。印加電界の周波数は、同様に变化されて、共振のピークを操作する。一例としては、第 3 図及び第 4 図において、神経は多重で平行な電気素子、軸索から構成される。各軸索細胞膜が BERMSである。

40

【0040】

サンプリング電極とリターン電極間の所定の離間距離では、各軸索は特定の共振周波数を持つ。サンプリング電極 12 とリターン電極 14 間で観測されたインピーダンス変化は、すべて軸索共振を反映し、周波数の範囲にわたって、広域のインピーダンス・ピークを与える。逆に、安定周波数が維持され、サンプリング電極とリターン電極 14 間の距離 d が変化すると、第 3 図に示されるように、電極間距離の範囲にわたって広域のピークが見られる。

【0041】

インピーダンス・ピークは、印加電界の周波数を、共振周波数以上に著しく増大する(第 4 図)ことにより、特定の電極間距離 d では消失される。逆に、電界の周波数を下げ、イ

50

ンピーダンス・ピークの幅を広げると、フーリエ解析若しくは他の数学的方法によってインピーダンス・ピークの各成分の検査が容易になる。このようにして、オペレータは目標組織構造に焦点を絞ることが可能となる。

【0042】

本発明の第1実施例においては、サンプリング期間の終了後、マイクロプロセッサ16が好ましくは、スイッチング装置10に対し、発生波形をサンプリング期間中es2など他のサンプル電極に供給するよう指令する。発生波形は好ましくは、サンプリングサイクル中、所定の指令に従って、各サンプリング電極に供給される。サンプリング期間終了時に、マイクロプロセッサが好ましくは、サンプリング電極アレイ12に印加される異なる波形を発生するよう波形発生器8に指令する。

10

【0043】

組織構造のインピーダンスは、各発生波形に対し、選択的に決定される。例えばオペレータは、発生した印加波形のあるものに関してはそのインピーダンスの決定を回避する指令を与える。複数のインピーダンス測定を行った後は、複数のインピーダンス測定を用いて、インピーダンス変化及び印加電流変化の比率の決定を含む、種々の数学的解析が行なわれる。数学的解析には、また、あらゆる有効なデータプレゼンテーション技術も含まれる。これは：生データ、生データの正規化、隣接電極間の変化率、ローリング平均の使用、比率偏差のプレゼンテーション、若しくは、周波数成分のフーリエ解析など更にいくつかの、複雑な解析を含むが、これに限定されるものではない。

【0044】

マイクロプロセッサはまた、抵抗及びリアクタンスなどインピーダンス測定の個々の成分を決定する。抵抗及びリアクタンスは、インピーダンスの実(抵抗)および虚(リアクタンス)成分を求め、フーリエ解析技術など公知の技術を用いて計算される。

20

マイクロプロセッサは好ましくは、表示信号を表示装置18に対し供給する。マイクロプロセッサが、三次元トモグラフィック画像など表示装置18に表示されるべき組織構造の二次元及び三次元画像を生成する。二次元及び三次元画像は、異なる波形の複数のインピーダンス測定を行うことにより、生成される。

【0045】

例えば、直接の測定値若しくは測定値に基づき計算された結果が、組織及び神経内容の単線、二次元トモグラフィック画像若しくは三次元トモグラフィック画像から成る画像を作成する。

30

第6図は、第5図に示される装置の操作方法の第1実施例のフローチャートを示す。第6図に示されるように、波形が発生され(ステップS2)、該波形がサンプリング期間に、第1サンプリング電極へと印加される(ステップS4)。インピーダンスは、電圧、電流、周波数およびデューティ・サイクル等選択されたサンプリング電極の印加波形の特性に基づき計算され、その特性及び計算されたインピーダンスがマイクロプロセッサにより記憶される(ステップS6)。波形は他のサンプリング電極に印加される(ステップS8)が、これは好ましくは、スイッチング装置10により選択される。

【0046】

インピーダンスは新たに選択されたサンプリング電極で印加された波形の特性に基づき、再度計算され、上記印加された特性及び計算されたインピーダンスがマイクロプロセッサにより記憶される(ステップS10)。装置は、波形が最後のサンプリング電極へ印加されるまでステップS8及びステップS10を繰り返して、各サンプリング電極へ波形を印加する(ステップS12、NO)。波形がすべてのサンプリング電極へ印加された時点で(ステップS12、YES)、一連の所定波形のなかで、まだサンプリング電極にどれか印加されていない波形があるかどうかを決定するか、若しくは、オペレータに対し他の波形の選択を指示することにより、装置が他の波形を選択するか否かを決定する(ステップS14)。その新たな波形は、前の波形と比べ最大若しくは最小振幅、波形の形状、及び/若しくは周期若しくはデューティ・サイクルが変えられている。

40

【0047】

50

他の新しい波形が選択されたなら(ステップS14、YES)、波形発生器8が、新たな波形を発生し、最初のサンプリング電極(ステップS4)にそれを印加する。

ステップS4 - S12は、新たな波形に対しても、繰り返される。すべての波形がサンプリング電極に印加されたなら(ステップS14、NO)、マイクロプロセッサ16は種々の数学的計算を用いてデータ評価を行う。例えば、各波形が印加されたなら、マイクロプロセッサが記録されたインピーダンス、及び各サンプリング電極の電圧及び電流から Z/I を決定する(ステップS18)。マイクロプロセッサは、また、組織のリアクタンスも決定する。好適な実施例においては、オペレータはマイクロプロセッサに対しあらゆるタイプの計算の実行を指令出来る。

【0048】

他の選択的方法が第7図に示す。第7図に示されるように、サンプリング電極が選択され(ステップS20)、波形が発生され(ステップS22)、該波形が選択されたサンプリング電極に印加される(ステップS24)。

電圧、電流、周波数及びデューティ・サイクルなど、選択されたサンプリング電極における印加波形の特性に基づきインピーダンスが計算され、その特性及び計算されたインピーダンスが、マイクロプロセッサにより記憶される(ステップS26)。ステップS28では、一連の所定波形のなかでまだサンプリング電極にどれか印加されていない波形があるかどうかを決定するか、若しくは、オペレータに対し、他の波形の選択を指示することにより、装置は他の波形を選択するかどうかを、決定する(ステップS28)。

【0049】

その新たな波形は、前の波形と比べ最大若しくは最小振幅、波形の形状、及び/若しくは周波数を変えられている。他の波形が選択されたなら(ステップS28、YES)、波形発生器8が新たな波形を発生し(ステップS30)、選択されたサンプリング電極に対し、それを印加する(ステップS24、S26)。もしも、これ以上選択する波形がなくなると(ステップS28、NO)まだ複数の波形が印加されないで残っているサンプリング電極があるかどうかを、装置が決定する(ステップS32)。

【0050】

もし、選択されるべきサンプリング電極がまだ残っていれば(ステップS32、YES)、残っているサンプリング電極が選択され、新たに選択された電極に対し、ステップS22 - S30を繰り返しながら、複数の波形が印加される。もしも、サンプリング電極が残っていなければ(ステップS32、NO)、マイクロプロセッサ16は種々の数学的計算により、データを評価する。例えば、各波形が印加される場合、マイクロプロセッサが、各サンプリング電極の記憶インピーダンス、電圧及び電流データから Z/I を決定する。(ステップS18)。マイクロプロセッサは、また、組織のリアクタンスも決定する。好適な実施例においては、オペレータは、マイクロプロセッサに対し、あらゆるタイプの計算の実行を指令出来る。

【0051】

第8図は、本発明に係る他の方法を示す。第8図に示されるように、複数のサンプリング電極が選択され(ステップS40)、発生された波形(ステップS42)が選択されたサンプリング電極のそれぞれに対して印加される(ステップS44)。これは、各選択電極が同一電流波形を受信するような方法でなされる。

選択された各サンプリング電極の電圧が検出され、選択された各サンプリング電極のインピーダンスが決定される(ステップS46、S48及びS50)。選択された各サンプリング電極には同一電流が印加され、電圧は各サンプリング電極間で変動するため、電圧がインピーダンスを決定するために必要とされる唯一の未知の変数ということになる。

【0052】

一旦インピーダンスが、選択されたサンプリング電極に対して決定されたなら(ステップS48、NO)、フローチャートが、他の波形が選択されるべきかどうかを決定する(ステップS52)。もしも、新たな波形が選択されるべきならば、新たな波形が発生され(ステップS54)、選択されたサンプリング電極に印加されて、ステップS44 - S52が繰り返される。

もし新たな波形が選択されないのなら、マイクロプロセッサ16が種々の数学的計算によ

10

20

30

40

50

り、データを評価する。例えば、各波形が印加されればマイクロプロセッサが記憶インピーダンスや、各サンプリング電極の電圧及び電流データから Z/I を決定する (ステップS56)。マイクロプロセッサが、組織のリアクタンスもまた、決定する。好ましい実施例においては、オペレータはマイクロプロセッサに対し、あらゆる型の計算の実行を指令出来る。

【0053】

第9図は第5図の装置を操作する更に他の方法を示す。第9図に示されるように、複数のサンプリング電極が選択され(ステップS60)、発生された波形(ステップS62)が、1グループを成す選択されたサンプリング電極群に対し印加され、その結果、各選択された電極を介し発生波形の電流が個々に配分される(ステップS64)。

10

選択された各サンプリング電極の電流及び電圧が検出され、選択された各サンプリング電極のインピーダンスが決定される(ステップS66、S68及びS70)。

【0054】

選択された各サンプリング電極には、異なる電流が印加され、電圧が各サンプリング電極間で変動するため、インピーダンスを計算するためには、電流及び電圧の両方が決定されなければならない。

一度インピーダンスが選択されたサンプリング電極に対して決定されたなら(ステップS68、N0)、フローチャートが、他の波形が選択されべきか否か、そして、該選択された波形が選択されたサンプリング電極に対し印加されるべきかどうかを決定し、第8図の実施例でなされたと同一の方法でデータが評価される(ステップ S72、S74、S76)。

20

【0055】

第5図の実施例は、各サンプリング電極間のインピーダンスを決定するために、各サンプリング電極での電流及び電圧の波形を検出することとして述べられてきたが、当業者は、他の技術が用いられることも認識している。例えば、電流若しくは電圧の波形のうち的一方がサンプリング電極で検出され、他方がリターン電極で検出され得る。あるいは、電圧と電流双方の波形が、リターン電極で検出もされてもよい。

【0056】

第6 - 9図の方法は、好ましくは、マイクロプロセッサによって実行されるか、若しくは実行を惹起される。第6 - 9図に示される方法を構成するステップの実行命令は、コンピュータの読み取り可能な媒体に記憶される。コンピュータの読み取り可能な媒体は、磁気ディスク、光ディスク若しくは磁気テープなど有形構造であるか、若しくはパッケージ化データを含んだ被変調搬送波などの無形構造である。この被変調搬送波は、有線、光ケーブル若しくは無線送信により搬送され、マイクロプロセッサ若しくはコンピュータによりアクセスが可能である。

30

【0057】

本発明の装置の第2の実施例が、第10図に示される。第10図に示される実施例は、リターン電極アレイ24及び単一サンプリング電極32が用いられるという点を除けば、第5図で示される実施例と同様である。

第10図に示されるように、マイクロプロセッサ16はサンプリング電極32に波形を供給する波形発生器8を備える。

40

【0058】

リターン電極アレイ24は、eriからermまでの複数のリターン電極を包含するが、スイッチング装置20により、マイクロプロセッサに信号を供給する電極が選択されると、これら電極が選択的に電気回路を形成する。

BERMS組織のインピーダンスは、第5図の実施例と関連して述べられたと同一の方法で決定されるが、ただし、電流及び電圧の波形が、好ましくはサンプリング電極のかわりに、リターン電極で決定され、その結果、複数の電極によって、より便利で広範囲な対象範囲が可能となる点が第5図の場合とは異なる点である。

【0059】

リターン電極が選択され、波形がサンプリング電極および被験体を介してリターン電極に

50

印加される点を除けば、第6 - 9図に示される第5図の装置の操作方法は、第10図の実施例にも同様に適用が可能である。

本発明の第3の実施例が第11図に示される。第11図に示される実施例は、第5図及び第10図の実施例の組み合わせである。第11図の実施例はサンプリング電極アレイ12及びリターン電極アレイ24の双方と、第2のスイッチング装置20を含む。

【0060】

リターン電極アレイ24は、好ましくは、erlからermまでの複数のリターン電極を包含する。ここでmは整数であり、mはnと等しいか、nより少ないか若しくはnよりも大きい。nはサンプル電極アレイ12内のサンプル電極の数である。

マイクロプロセッサ16は好ましくは、どのサンプリング電極及びどのリターン電極がインピーダンス決定に用いられるかを、選択的に制御するために、スイッチング装置10とスイッチング装置20の双方を制御する。

10

【0061】

当業者は、第11図に示される第3実施例の装置が第6 - 9図に既述されたと同一方法で操作されることを理解する。尚、この場合、スイッチング装置20により電気回路を構成するために用いられるリターン電極アレイ24内の単数/複数の目的となるリターン電極が追加選択される。

当業者は又、電気回路を構成するために用いられるサンプリング電極アレイ12内のサンプリング電極が、スイッチング装置10により選択されるという点を除けば、第11図の実施例もまた、第10図の実施例と関連して述べられたと同一の方法で操作されることを理解できるものである。

20

【0062】

複数の電極が上で述べた実施例と関連して示されるが、当業者は、1つのサンプリング電極と1つのリターン電極とを用いてもよいということを認識するものである。この場合、第6 - 9図の方法では、電極の選択の必要がないという点を除いては、同様に適用が可能である。

本発明には多様な用途が考えられる。外科トロチャー (trochars) 設置間の神経回避、或いは異常組織構造の認別などがその例である。

【0063】

本発明は当業者により、容易に認識される多様な用途がある。例えば、一切の制限なく、本発明は、神経の水平、垂直若しくは傾斜方向への分枝形成に特有の情報抽出のための数学的解析を印加電圧データに適用するために用いられる。

30

本発明は、また、神経圧迫、神経索引、神経エンラップメント、神経離断若しくは神経挫傷に特有の情報抽出のための数学的解析を、印加電圧データに適用するために用いられる。

【0064】

本発明は、また、神経腫の存在に特有の情報抽出のための数学的解析を印加電圧データに適用するために用いられる。

本発明は、また、筋膜発痛点若しくは刺鍼点に特有の情報抽出のための数学的解析を印加電圧データに適用するために用いられる。

40

本発明は、また、軸索脱髄に特有の情報抽出のための数学的解析を印加電圧データに適用するために用いられる。

【0065】

本発明は、また、関節、腱、筋肉、骨若しくは他の軟質組織の病的組織につながる正常な神経に特有の情報抽出のための数学的解析を印加電圧データに適用するために用いられる。

本発明は、また、麻酔若しくはボツリヌスの毒素局部注入など、神経を標的とした特殊治療を行うために用いられる。

【0066】

本発明は、また、手根管症候群など神経異常の進行の評価のため、時間をかけて神経組織

50

をモニタリングするために用いられる。

本発明は、また、外科手術若しくは他の長い静止状態の間に神経に及ぼされる圧力効果など神経異常の進行の評価のため、時間をかけて神経組織をモニタリングするために用いられる。

【0067】

本発明は、また、神経剥離術若しくは神経縫合術後の神経回復の評価若しくは神経離断の外科的修復の評価のため、時間をかけて神経組織をモニタリングするために用いられる。本発明は、また、特殊な神経を標的としたMRIなどの診断検査若しくは電気診断検査を行うために用いられる。

【0068】

上述の本発明の実施例は、説明用に示されている。本発明は、完全を意図するものでもなく、また開示した形状のみに限定を意図するものでもない。従って、上記開示を踏まえて、多くの変形例や変化例が可能であることは明白である。

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】理想的な均質媒体における印加電界の効果を示す。

【図2】理想的な均質媒体における印加電界の電流及び電圧間の関係を示す。

【図3】印加電界の固定周波数に対するインピーダンス及び電極間距離の関係を示す。

【図4】第3図におけるよりも高い固定周波数に対するインピーダンス及び電極間距離の関係を示す。

【図5】本発明の第1実施例に係る組織検出装置を示す。

【図6】本発明の第1実施例で用いられる組織構造の検出方法を示す。

【図7】本発明の第1実施例で用いられる組織構造の他の検出方法を示す。

【図8】本発明の第1実施例で用いられる組織構造の更に他の検出方法を示す。

【図9】本発明の第1実施例で用いられる組織構造の更に他の検出方法を示す。

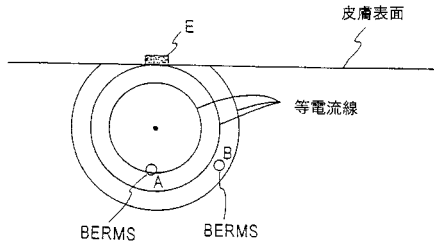
【図10】本発明の第2実施例を示す。

【図11】本発明の第3実施例を示す。

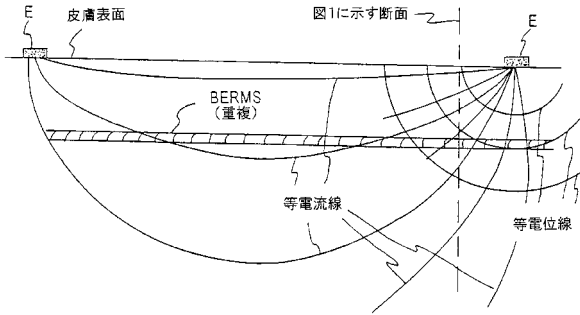
10

20

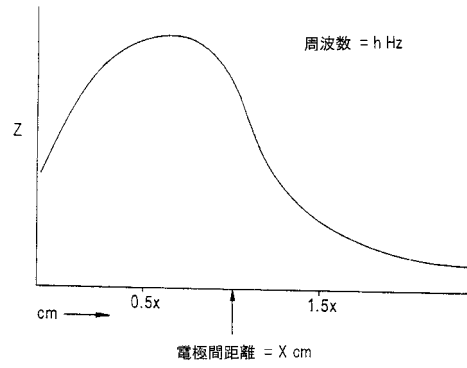
【図1】



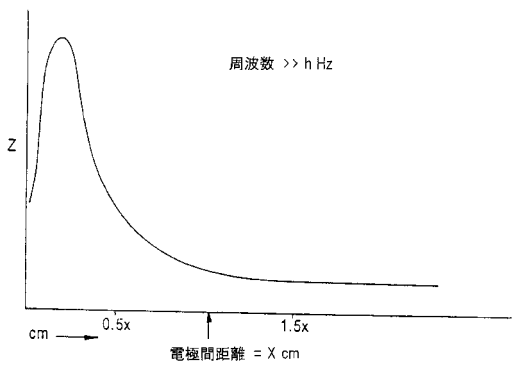
【図2】



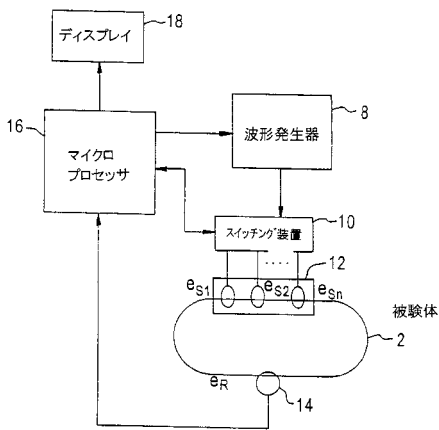
【図3】



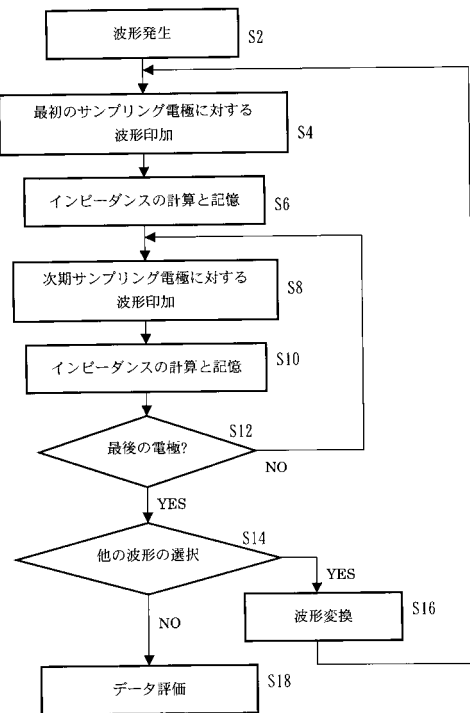
【図4】



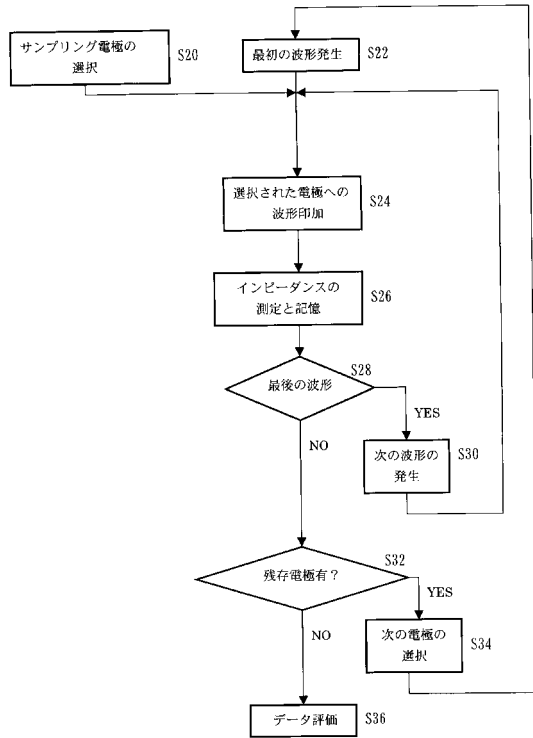
【図5】



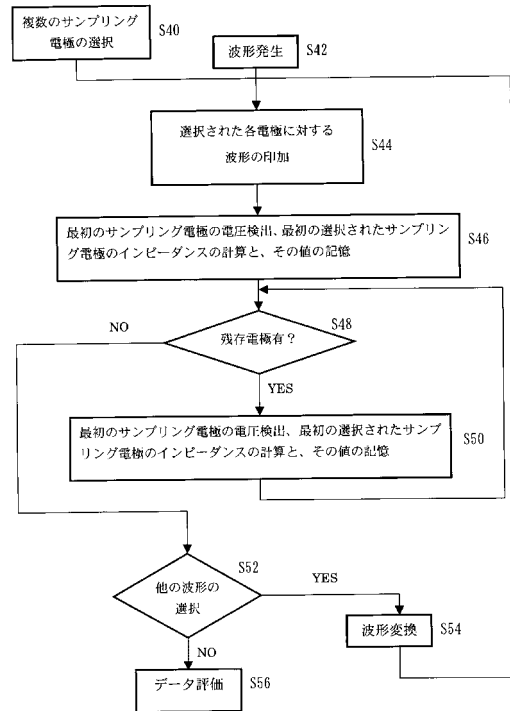
【図6】



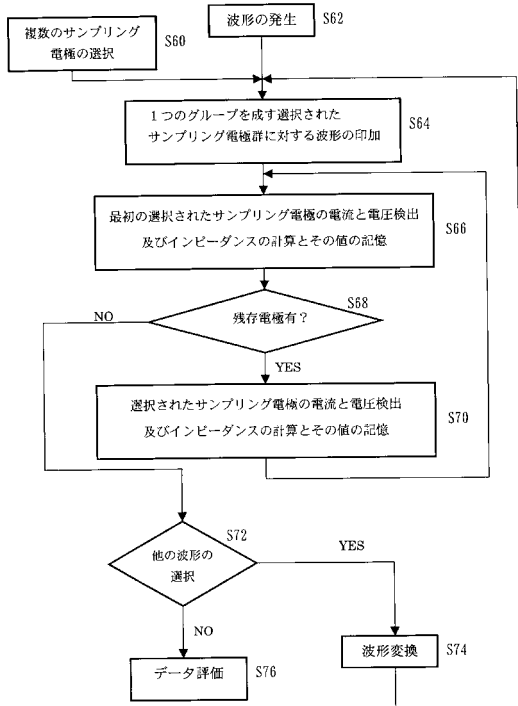
【図7】



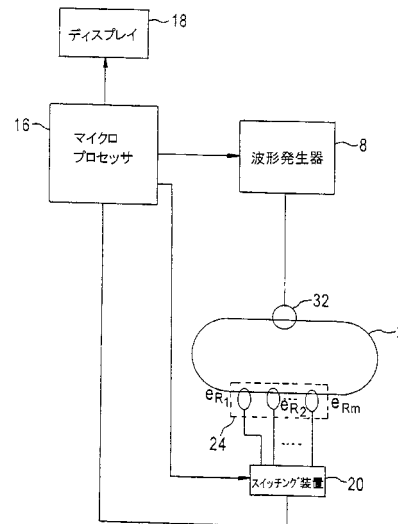
【図8】



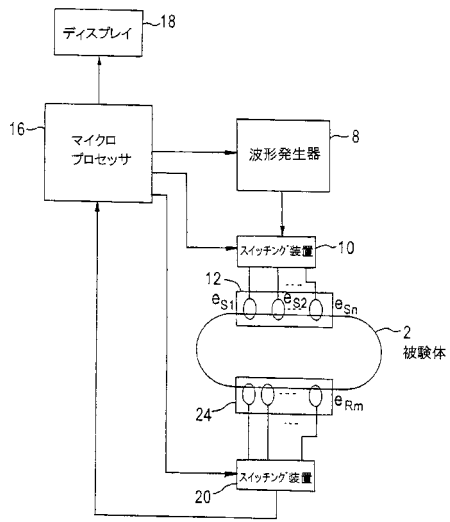
【図9】



【図10】



【 図 1 1 】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 December 2002 (19.12.2002)

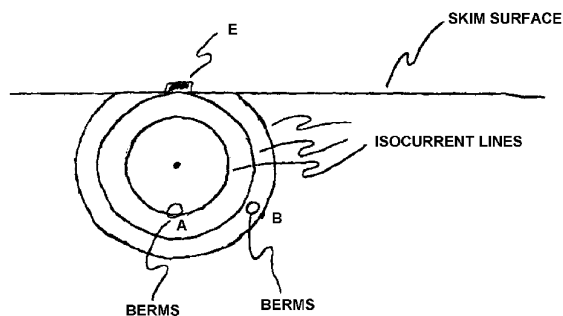
PCT

(10) International Publication Number
WO 02/100247 A2

- (51) International Patent Classification: **A61B**
 - (21) International Application Number: PCT/US02/18649
 - (22) International Filing Date: 13 June 2002 (13.06.2002)
 - (25) Filing Language: English
 - (26) Publication Language: English
 - (30) Priority Data: 60/297,694 13 June 2001 (13.06.2001) US
 - (71) Applicant: **CKM DIAGNOSTICS, INC.** [US/US]; 15075 Dell Road, Bozeman, MT 59715 (US).
 - (72) Inventors: **CORY, Philip, C.**; 15075 Dell Road, Bozeman, MT 59715 (US). **CORY, Joan, M.**; 15075 Dell Road, Bozeman, MT 59715 (US).
 - (74) Agents: **CULLEN, Lawrence, T.** et al.; McDermott, Will & Emery, 600 13th Street N.W., Washington, DC 20005-3096 (US).
 - (81) Designated States (national): AU, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
 - (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: — without international search report and to be republished upon receipt of that report

[Continued on next page]

(54) Title: NON-INVASIVE METHOD AND APPARATUS FOR TISSUE DETECTION



(57) Abstract: An apparatus and method for non-invasively determining tissue structure by applying a periodic waveform to an external or internal body part. A microprocessor provides instructions to a waveform generator to generate a plurality of different periodic waveforms to at least one sampling electrode electrically connected to at least one return electrode through the tissue structure. The impedance of the tissue structures are selectively determined for each generated waveform. After determining a plurality of impedance measurements various calculations are performed, including determining a ratio of impedance change and the applied current change. The apparatus may apply the same waveform to all sampling electrodes simultaneously, or apply the waveform to a few as one sampling electrode at a time. The apparatus may also simultaneously apply a plurality of waveforms to a plurality of electrodes to maintain the same current waveform on each sampling electrode.



WO 02/100247 A2

WO 02/100247 A2 

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/100247

1

PCT/US02/18649

NON-INVASIVE METHOD AND APPARATUS FOR TISSUE DETECTION

This application claims priority to U.S. Provisional application 60/297,694 filed on June 13, 2001, herein incorporated by reference.

5

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to a non-invasive method and device for discriminating and mapping types of tissue. Particularly, the present invention relates to tissue discriminating and mapping by the application of a periodic waveform to a subject by monitoring induced changes in the electrical characteristics of the subject.

10

BACKGROUND

Non-invasive detection of subcutaneous tissues has concerned many medical practitioners for many years. It is known by practitioners that many forms of subcutaneous tissue are responsive to electrical signals. Biologic, electrically responsive membrane systems (BERMS) are lipid bi-layers containing embedded protein molecules, some of which are ion channels. The density of embedded ion channels is known to show tissue type variability, with nerve tissue having the highest concentrations of ion channels per gram of tissue. Nerve abnormalities, such as neuromas, are known to have even higher concentrations of ion channels than normal nerve. Other tissues, such as muscle, have lesser amounts than normal nerve tissue.

15

20

BERMS are known to be responsive for electrical inductance in an externally applied electrical field. This membrane inductance is known to occur in addition to the widely

WO 02/100247

PCT/US02/18649

2

appreciated membrane resistance and membrane capacitance. Subthreshold, alternating, electrical fields do not generate action potentials, but cause anomalous impedance (a reflection of the inductance), which has been noted and modeled in single axon systems.

Mauro, ANOMALOUS IMPEDENCE, A PHENOMENOLOGICAL PROPERTY OF TIME-VARIANT RESISTANCE, AN ANALYTIC REVIEW, The Rockefeller Institute (1961),
5 proposes a mechanism to explain this anomalous impedance, which is based on the effect of normal membrane currents flowing across the nerve cell membrane in the opposite direction to the applied field. These currents are associated with time variant, ion-specific conductance and behave, electrically, as inductance. In addition, Sabah and Leibovic, SUBTHRESHOLD
10 OSCILLATORY RESPONSES OF THE HODGKIN-HUXLEY CABLE MODEL FOR THE SQUID GIANT AXON, Department of Biophysical Sciences, Center for Theoretical Biology, State University of New York at Buffalo, Amherst, N.Y. (1969), disclose circuit models of membrane electrical inductance, connected in parallel with membrane capacitance and membrane resistance and predict an electrical resonance effect.

15 Prior art for noninvasive determination of tissue depth, composition, configuration, and/or state of function from the skin surface either detects a change in the function of the structure in response to stimulation or assumes characteristics about electrical field paths in tissue. In one technique the location of nerve is detected by generating action potentials in nerves from certain electrodes within an array of electrodes.

20 U.S. Patent No. 6,167,304 to Loos discusses the use of induced electrical fields to cause nerve "resonance". It is unclear specifically what is meant by the term resonance in the Loos disclosure. This resonance occurs at certain frequencies and is associated with physiologic findings. However, it is clearly not the same as the electrical phenomenon of

WO 02/100247

3

PCT/US02/18649

resonance, which is a function of inductance and capacitance connected either in series or in parallel and results in marked impedance changes at a single, unique frequency. The determination of impedance plays no role in the Loos resonance, which occurs at multiple frequencies.

5 US Patent No. 5,560,372 to Cory (herein incorporated by reference) teaches that, under certain conditions, the applied voltage required for maintenance of constant current flow through skin surface electrodes is reduced when measured on skin over the position of peripheral nerves as compared to skin not overlying significant nerve tissue. The device in Cory does not require action potential generation. This device indicated the lowest
10 impedance site within its field by activating a single light emitting diode corresponding to the electrode contacting the skin surface at that site. This capability has not been addressed with other techniques, such as impedance tomography.

In the technique of impedance tomography, current flow between a pair of electrodes causes simultaneous voltage, amplitude, phase, or waveform variations at other electrodes
15 arrayed on the body surface or in subcutaneous tissues which are not used to apply a current to the body surface, as described in US Patent No. 6,055,452 to Pearlman. Varying the electrode pairs through which current is flowing, followed by combining and analyzing the data, allows construction of specific impedance images of relevance to underlying structures. A key assumption for the performance of impedance tomography is that tissues have unique
20 electrical characterizations, the most important being the specific impedance, tissue resistivity, and tissue dielectric constant. The electrical field itself supposedly does not affect these parameters, although changes in organ size, contents, conformation, or state of function are reflected in altered conductivity patterns. The technique of impedance tomography,

WO 02/100247

PCT/US02/18649

4

above, analyze voltage information from the skin surface at points distinct from the stimulating pair of electrodes. The assumption is made that tissue resistivities or dielectric constants are stable in the presence of these electrical fields, allowing the calculation of current flow patterns beneath the skin surface and construction of images from those patterns.

5 In this technique, resolution of subsurface structures remains a problem.

Accordingly, there exists a need to non-invasively detect tissue substructures in a sample which can accurately locate and discriminate the tissue substructures.

SUMMARY OF THE INVENTION

10 The present invention provides an apparatus and method of accurately locating and discriminating tissue substructures which avoids the problems of the prior art.

An apparatus of the present invention may comprise: a microprocessor; a waveform generator operable to generate a plurality of different periodic waveforms in response to instructions received from the microprocessor; at least one sampling electrode operable to
15 receive a waveform from the waveform generator and to apply the received waveform to a tissue of the subject as an applied waveform; at least one return electrode operable to receive the applied waveform from the tissue of the subject and to provide the applied waveform to the microprocessor, thereby completing an electrical circuit which includes the tissue of the subject as a component, wherein the microprocessor receives information indicative of the
20 voltage and current of the applied waveform and calculates a non-linear electrical characteristic of the tissue of the test subject.

In the apparatus of the present invention, the non-linear characteristic which is calculated may be the impedance and/or the reactance of the tissue.

WO 02/100247

5

PCT/US02/18649

In the apparatus of the present invention, the microprocessor may be operable to instruct the waveform generator to generate a plurality of different waveforms to be applied to the tissue, to selectively calculate the impedance of the tissue for each generated waveform of the plurality of different waveforms, and to determine a ratio of a change in impedance to a
5 change in applied current.

In the apparatus of the present invention the at least one sampling electrode may comprise a plurality of sampling electrodes and the apparatus may further comprise a switching device operable to receive instructions from the microprocessor to provide a waveform to any sampling electrode of the plurality of sampling electrodes.

10 In the apparatus of the present invention, the switching device may be operable to simultaneously provide a single waveform to more than one sampling electrode.

In the apparatus of the present invention, the switching device may be operable to simultaneously provide a plurality of waveforms to more than one sampling electrode in a manner which provides the same current waveform to each of the sampling electrodes of the
15 more than one sampling electrode.

In the apparatus of the present invention, the at least one return electrode may comprise a plurality of return electrodes and wherein the apparatus further comprises a return switching device operable to receive instructions from the microprocessor to select any return electrode of the plurality of return electrodes to thereby complete an electrical circuit between
20 the at least one sampling electrode and the selected return electrode.

In the apparatus of the present invention, the at least one sampling electrode may comprise a plurality of sampling electrodes and the apparatus may further include a switching device operable to receive instructions from the microprocessor to provide a waveform to any

WO 02/100247

PCT/US02/18649

6

sampling electrode of the plurality of sampling electrodes, and the at least one return electrode may comprise a plurality of return electrodes and the apparatus may further include a return switching device operable to receive instructions from the microprocessor to select any return electrode of the plurality of return electrodes to thereby complete an electrical circuit between the at least one sampling electrode and the selected return electrode.

The apparatus of the present invention may further comprise a display, and the microprocessor may generate a three dimensional image of the tissue and the display may be operable to display the three dimensional image.

The method of detecting tissue structures of the present invention may comprise the steps of: generating a periodic waveform; providing the periodic waveform to tissue of a subject through at least one sampling electrode as an applied waveform; receiving the applied waveform from the tissue of the subject through at least one return electrode, thereby completing an electrical circuit which includes the tissue of the subject as a component, receiving information indicative of the voltage and current of the applied waveform; and calculating a non-linear electrical characteristic of the tissue of the test subject associated with the applied waveform.

In the method of the present invention, the non-linear characteristic which is calculated may be the impedance of the tissue and/or the reactance of the tissue.

The method of the present invention may further comprise the steps of: generating a new periodic waveform which is different from a previous periodic waveform, providing the new periodic waveform to the tissue of a subject through the sampling electrode as another applied waveform; receiving the another applied waveform from the tissue of the subject through the return electrode, thereby completing an electrical circuit which includes the tissue

WO 02/100247

7

PCT/US02/18649

of the subject as a component, receiving information indicative of the voltage and current of the another applied waveform; and calculating a non-linear electrical characteristic of the tissue of the test subject associated with the another applied waveform.

In the method of the present invention, the non-linear electrical characteristic which is
5 calculated may be the impedance of the tissue, and the recalculated non-linear electrical characteristic may be the impedance of the tissue, the method may further comprise the step of performing mathematical calculations selectively using characteristics of the another applied waveform and characteristics of the applied waveform and the calculated impedance of the tissue and the recalculated impedance of the tissue.

10 In the method of the present invention, the mathematical calculation that is performed may be a determination of a ratio of a change in impedance to a change in applied current.

In the method of the present invention the at least one sampling electrode may comprise a plurality of sampling electrodes, and wherein the method further comprises the step of: simultaneously providing a single waveform to more than one sampling electrode.

15 The method of the present invention may further comprise the steps of: generating a new periodic waveform which is different from a previous periodic waveform, providing the new periodic waveform to the tissue of a subject through the sampling electrode as another applied waveform; receiving the another applied waveform from the tissue of the subject through the return electrode, thereby completing an electrical circuit which includes the tissue
20 of the subject as a component, receiving information indicative of the voltage and current of the another applied waveform; and calculating a non-linear electrical characteristic of the tissue of the test subject associated with the another applied waveform.

WO 02/100247

8

PCT/US02/18649

The method of the present invention may further comprise the steps of: calculating the impedance of the tissue for the new periodic waveform, and determining a ratio of a change in impedance and a change in applied current determined for the tissue of the test subject for the applied waveform and the another applied waveform.

5 In the method of the present invention the at least one sampling electrode may comprise a plurality of sampling electrodes, and the method may further comprise the step of: simultaneously providing a plurality of waveforms to more than one sampling electrode in a manner which provides the same current waveform to each of the sampling electrodes of the more than one sampling electrode.

10 The method of the present invention may further comprise the steps of: generating a three dimensional image display of the tissue; and displaying the three dimensional image.

A computer readable medium embodying the present invention may carry instructions to cause a computer to institute the performance of a method, the method comprising the steps of: generating a periodic waveform; providing the periodic waveform to tissue of a
15 subject through at least one sampling electrode as an applied waveform; receiving the applied waveform from the tissue of the subject through at least one return electrode, thereby completing an electrical circuit which includes the tissue of the subject as a component, receiving information indicative of the voltage and current of the applied waveform; and calculating a non-linear electrical characteristic of the tissue of the test subject associated
20 with the applied waveform.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

WO 02/100247

9

PCT/US02/18649

The accompanying drawings, which are incorporated in and form a part of the specification, illustrate the various embodiments of the invention and, together with the description, serve to explain the principles of the invention. In the drawings:

5 Figure 1 illustrates the effect of an applied electric field in an ideal homogeneous medium;

Figure 2 illustrates the relationship between current and voltage in an applied electric field in a homogeneous medium;

Figure 3 illustrates the relationship between impedance and electrode separation distance for a fixed frequency of an applied electric field;

10 Figure 4 illustrates the relationship between impedance and electrode separation distance for a fixed frequency higher than that in Figure 3;

Figure 5 illustrates a tissue detection apparatus according to a first embodiment of the present invention;

15 Figure 6 illustrates a method of detecting tissue structures which may be used with the first embodiment of the present invention;

Figure 7 illustrates another method of detecting tissue structures which may be used with the first embodiment of the present invention;

Figure 8 illustrates yet another method of detecting tissue structures which may be used with the first embodiment of the present invention;

20 Figure 9 illustrates still another method of detecting tissue structures which may be used with the first embodiment of the present invention;

Figure 10 illustrates a second embodiment of the present invention; and

Figure 11 illustrates a third embodiment of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Reference will now be made in detail to the present preferred embodiments of the invention, an example of which is illustrated in the accompanying drawings.

5 The inventors of the present invention made observations consistent with inductances that occur in the cell membrane affecting measurements performed over tissues. It has been further observed that (a) tissue resistivity and dielectric constants display negative, non-linear relationships to variable, increasing currents and (b) a resonance phenomenon often results from the interaction of the membrane-associated inductance and a membrane-associated
10 capacitance. Figures 1-2 are directed to discussions with a homogeneous medium to illustrate the principle of operation of the invention. However, as those of skill in the art will appreciate that most living tissue is non-homogeneous, the present invention is directed toward detection of tissues in a non-homogeneous as well as homogeneous tissue.

With regard to (a) above, as illustrated in Figures 1 and 2, the scalar quantity current
15 (or electrical intensity) follows a spindle shaped distribution between two skin surface electrodes. Figure 1 illustrates the current distribution in a homogeneous medium. The current density at a point farther away from the center of the current distribution spindle will be lower than the current density closer to the center of the current distribution spindle. In a homogeneous medium, as illustrated in Figure 1, concentric rings of isocurrent lines are
20 formed in planes intersecting the line of the current-carrying electrodes at 90°. Thus, BERMS A is located on an isocurrent line having a higher current density than BERMS B. The actual current density at BERMS B will be lower than that at BERMS A. As illustrated in Figure 2, in a homogeneous medium, the voltage distributions will be substantially

WO 02/100247

11

PCT/US02/18649

hemispherical about the skin surface electrodes with the equipotential lines at right angles to the isocurrent lines.

In a non-homogeneous medium, subsurface structures arrayed along an individual equipotential line will experience different actual current densities depending on their distance from the center of the current distribution spindle. This means that, in a non-homogeneous medium, the resistivity and dielectric constants of identical tissues will vary depending on the distance a measurement point lies from the center of the current distribution spindle. Alterations in applied current (I) occurring at the skin surface will cause the measured impedance (Z) at any point in the electrical field to change as a consequence of the resistivity variations induced by current density shifts at that particular measurement point.

It is generally known in the art that impedance Z contains a resistance component R and a reactive component (reactance) X, e.g. $Z = R + jX$, where j represents the imaginary operator (the square root of -1). The resistive component is often labeled as the "real" part of the impedance and the reactive component is often labeled as the "imaginary" part of the impedance. Resonance occurs when the inductive reactance and capacitive reactance are equal, and when the critical frequency $= 1/(2\pi\sqrt{LC})$. If the inductance and capacitance are in parallel, at the critical frequency, $Z \rightarrow \infty$; if the inductance and capacitance are in series, at the critical frequency, $Z \rightarrow 0$. The field may have a frequency, in which case, the reactance cannot be zero since the capacitive reactance $X_c = 1/2\pi fC$, and the inductive reactance $X_L = 2\pi fL$. The loss of the reactive component may occur in two situations: when $f \rightarrow 0$, $X \rightarrow 0$ or when $f \rightarrow \infty$, $X \rightarrow 0$. The inventors have discovered that for a specified waveform and distance between the sampling electrode and the return electrode, various types of tissues may be identified and discriminated by observing BERMS-related changes in impedance.

WO 02/100247

12

PCT/US02/18649

In Figures 1 and 2, an electrode (E) is located on an ideal skin surface over ideal, homogeneous subcutaneous tissue. In Figures 1 and 2, two ideal, identical BERMS are located the same distance beneath the skin surface, one at a normal angle to the position of E (A) and the other at an angle $< 90^\circ$ to E (B). For an electrical field at 90° to the plane
5 connecting the two BERMS and the skin surface electrode, A will experience a greater current density than B. (It is recognized that the shape of the current density distribution will be altered by the BERMS in the real situation, but for discussion purposes, this effect will be ignored.) This will be true for all applied current levels and means that the $\Delta Z/\Delta I$ will be greater for A than for B.

10 Figure 5 illustrates a block diagram of an apparatus for detecting impedance changes associated with BERMS in either a homogeneous or non-homogeneous tissue in accordance with a first embodiment of the invention. As illustrated in Figure 5, sample electrode array 12 is attached to a test subject 2 and return electrode 14 is also attached to the test subject 2 a distance d away from the sample electrode array 12. The test subject may be any tissue,
15 including an external body part such as an arm, or an internal organ of a being. The test subject preferably contains at least one electrically responsive membrane system (a BERMS) comprising a lipid bi-layer containing embedded protein molecules, some of which are ion channels. The sampling electrode array 12 preferably comprises a sampling electrode having an array of a plurality of sample electrodes e_{s1} through e_{sn} . Each of the sampling electrodes is
20 preferably provided with an aqueous interface for making good electrical contact with the surface of subject 2.

Referring to Figure 5, a current source preferably provides a current to waveform generator 8. A microprocessor 16 provides instructions to the waveform generator 8 to

WO 02/100247

13

PCT/US02/18649

generate a periodic current waveform. The waveform generated by waveform generator 8 is preferably provided to switching device 10. The switching device 10 is preferably controlled by the microprocessor 16 to provide the generated waveform to a selected sample electrode e_{s1} through e_{sn} for a predefined period of time (a sampling period). In the preferred
5 embodiment, the waveform generator may control and change the amplitude, the frequency and the shape of the waveform generated, such as generating a pulsed train waveform, a sinusoidal waveform, a sawtooth waveform, etc. Alternatively, the microprocessor 16 may instruct the waveform generator 8 and switching device 10 to apply a plurality of different waveforms, each waveform being applied within a sampling time, to an individual sampling
10 electrode prior to switching to another sampling electrode.

The switching device 10 may be a multiplexer or a gate array or any suitable device that may be controlled by the microprocessor 16 to provide current from the waveform generator 8 to the sampling electrode array 12. In the preferred embodiment, the switching device 10 may be controlled by the microprocessor 16 to apply the generated waveform to a
15 single sampling electrode or to all or part of the sampling electrodes simultaneously. The waveform generator 8 may also be controlled by the microprocessor in association with the switching device 10 to apply the same current to a plurality of sampling electrodes or all of the sampling electrodes independently of each other simultaneously, even when the sampling electrodes experience different impedances. The waveform generator 8 and the switching
20 device 10 may also be controlled by the microprocessor to apply a single current to all of the sampling electrodes or a plurality of sampling electrodes of the sampling electrode array so that the single current is dispersed among the selected sampling electrodes. With software control of the waveform, the current can be varied at an individual sample electrode within

WO 02/100247

14

PCT/US02/18649

the array of electrodes, either during one sampling session or after sampling the other electrodes in the array.

The microprocessor 16 may be any type of computing device. In the preferred embodiment, the microprocessor 16 is programmed with software that allows the
5 microprocessor to receive commands from an operator to define the parameters of the waveform, such as the shape of the waveform, the positive and negative peak amplitudes, the frequency and the duty cycle. The microprocessor may also contain a memory bank having a plurality of predefined waveforms and may select waveforms to be generated by the waveform generator from the predefined set of waveforms. The waveforms may change in
10 positive peak amplitude, negative peak amplitude, frequency, shape, and/or duty cycle.

Still referring to Figure 5, the return electrode 14 completes an electrical circuit with the sampling electrode array 12, allowing current to pass through the sampling electrode. In the preferred embodiment, the microprocessor detects a current during the sampling time (the period in which a waveform is applied to a sample electrode). The microprocessor preferably
15 calculates and stores an impedance value for a plurality of sampling periods, during which a plurality of different waveforms are applied to the sampling electrode. In the preferred embodiment, the microprocessor 16 receives information from switching device 10 relating to the current waveform and the voltage waveform present at each sample electrode. The microprocessor preferably uses the current waveform and the voltage waveform at each
20 sampling electrode to calculate the impedance between each sample electrode and the return electrode 14. The microprocessor preferably includes storage capability, such as a RAM, or a recordable magnetic, optical, or magneto-optical disk device, or a tape storage device. The microprocessor preferably stores data indicative of the current waveform, the voltage

WO 02/100247

15

PCT/US02/18649

waveform and the calculated impedance for each sample electrode and for each sample period.

When $\Delta Z/\Delta I$ is determined for all the electrodes in the array, those electrodes demonstrating the greatest $\Delta Z/\Delta I$ will most directly overlie the course of the BERMS structure (e.g., a nerve) or have the largest quantity of BERMS (e.g., a nerve branch point) underlying those electrodes.

The frequency of the applied electrical field may be similarly varied to manipulate resonant peaks. As an example, in Figures 3 and 4, a nerve is composed of multiple, parallel electrical elements, the axons. Each axonal cell membrane is a BERMS. For a defined separation distance between the sampling electrode and the return electrode, each axon will have a specific resonant frequency. The impedance changes observed between the sampling electrode 12 and the return electrode 14 reflect all axonal resonance and give a broad impedance peak over a range of frequencies. Conversely, if a stable frequency is maintained and the distance d between the sampling electrode 12 and the return electrode 14 is varied, a broad peak will be seen over a range of separation distances, as illustrated in Figure 3. An impedance peak may be eliminated at a specific electrode separation distance d , by increasing the frequency of the applied electrical field significantly above the resonant frequencies (Fig 4). The $\Delta Z/\Delta I$ effects then become a greater percentage of the overall impedance, maximizing their detection. Conversely, by lowering the frequency of the electrical field to broaden the impedance peak, examination of the individual components of the impedance peak with Fourier analysis, or similar mathematical approaches, is facilitated. In this manner, the operator may be able to focus on desired tissue structures.

WO 02/100247

16

PCT/US02/18649

In a first embodiment of the method of the invention, after the lapse of the sampling period, the microprocessor 16 preferably instructs the switching device 10 to provide the generated waveform to another sample electrode, such as e_{i2} for the sampling time. The generated waveform is preferably provided to each sampling electrode in a sampling cycle in a predefined order. At the end of the sampling period, the microprocessor preferably instructs the waveform generator 8 to generate a different waveform to be applied to the sampling electrode array 12.

The impedance of the tissue structures are selectively determined for each generated waveform, i.e. the operator may provide instructions to avoid determining the impedance for some of the generated and applied waveforms. After determining a plurality of impedance measurements various mathematical analyses are performed using the plurality of impedance measurements, including determining a ratio of impedance change and the applied current change. The mathematical analyses may also consist of any effective data presentation technique, including but not limited to: raw data, normalization of raw data, rates of change between neighboring electrodes, use of rolling averages, presentation of percentage difference, or more complex analyses such as Fourier analysis of frequency components.

The microprocessor may also determine the individual components of the impedance measurement, e.g. the resistance and the reactance. The resistance and reactance may be calculated using known techniques, such as using a Fourier analysis technique to obtain the real (resistive) and imaginary (reactance) components of the impedance.

The microprocessor preferably provides a display signal to display 18. The microprocessor may generate two dimensional and three dimensional images, such as a three-dimensional topographic image, of the tissue structure to be displayed on the display 18. The

WO 02/100247

17

PCT/US02/18649

generation of the two dimensional and three dimensional images may performed by using the plurality of impedance measurements with different waveforms. For example, directly measured values, or calculated results based on measured values, may be assembled into an image consisting of a single line, a two-dimensional topographic display, or a three-

5 dimensional display of tissue and nerve contents.

Figure 6 illustrates a flow diagram of the first embodiment of a method of operating the apparatus of Figure 5. As illustrated in Figure 6, a waveform is generated (step S2) and applied to the first sampling electrode (step S4) during a sampling period. The impedance is calculated based on the characteristics of the applied waveform at the selected sampling
10 electrode, such as voltage, current, frequency, and duty cycle ect., and the characteristics and the calculated impedance are stored by the microprocessor (step S6). The waveform is applied to another sampling electrode (step S8), which is preferably selected by switching device 10. The impedance is calculated again based on the characteristics of the applied
15 waveform at the newly selected sampling electrode and the characteristics and the calculated impedance are stored by the microprocessor (step S10). The apparatus applies the waveform to each of the sampling electrodes by repeating steps S8 and S10 until the waveform has been applied to the last sampling electrode (step S12, NO). Once the waveform has been applied to all of the sampling electrodes (step S12, YES), the apparatus determines if there is another waveform to select (step S14) by determining if there are any waveforms in a predefined set
20 of waveforms which have not been applied to the sampling electrodes or by prompting the operator to select another waveform. The new waveform may be changed from the previous waveform in maximum or minimum amplitude, in shape of the waveform, and/or in frequency or duty cycle. If another waveform is selected (step S14, YES), the waveform

WO 02/100247

18

PCT/US02/18649

generator 8 generates a new waveform and applies it to the first sampling electrode S4. Steps S4-S12 are repeated with the new waveform. Once all of the waveforms have been applied to the sampling electrodes (step S14, NO), the microprocessor 16 evaluates the data by various mathematical calculations. For example, the microprocessor may determine the $\Delta Z/\Delta I$ from the stored impedance, and the voltage and current data for each sampling electrode when applied with each waveform (step S18). The microprocessor may also determine the reactance of the tissue. In the preferred embodiment the operator may be able to instruct the microprocessor to perform any type of calculation.

An alternative method is illustrated in Figure 7. As illustrated in Figure 7, a sampling electrode is selected (step S20) and a waveform is generated (step S22) and applied to the selected sampling electrode (step S24). The impedance is calculated based on the characteristics of the applied waveform at the selected sampling electrode, such as voltage, current, frequency, and duty cycle ect., and the characteristics and the calculated impedance are stored by the microprocessor (step S26). In step S28, the apparatus determines if there is another waveform to select (step S28) by determining if there are any waveforms in a predefined set of waveforms which have not been applied to the sampling electrodes or by prompting the operator to select another waveform. The new waveform may be changed from the previous waveform in maximum or minimum amplitude, in shape of the waveform, and/or in frequency. If another waveform is selected (step S28, YES), the waveform generator 8 generates a new waveform (step S30) applies it to the selected sampling electrode (steps S24 and S26). If no more waveforms are selected (step S28, NO), the apparatus determines if there are any sampling electrodes remaining which have not be applied with a plurality of waveforms (step S32). If there are sampling electrodes remaining to be

WO 02/100247

19

PCT/US02/18649

selected (step S32, YES), then a remaining sampling electrode is selected and the plurality of waveforms are applied to the newly selected electrode repeating steps S22-S30. If there are no sampling electrodes remaining (step S32, NO), the microprocessor 16 evaluates the data by various mathematical calculations. For example, the microprocessor may determine the $\Delta Z/\Delta I$ from the stored impedance, voltage and current data for each sampling electrode when applied with each waveform (step S18). The microprocessor may also determine the reactance of the tissue. In the preferred embodiment the operator may be able to instruct the microprocessor to perform any type of calculation.

Figure 8 illustrates another method according to the present invention. As illustrated in Figure 8, a plurality of sampling electrodes are selected (step S40) a generated waveform (step S42) is applied to each of the selected sampling electrodes in a manner so that each selected electrode receives the same current waveform (step S44). The voltage of each selected sampling electrode is detected and the impedance of each of the selected sampling electrodes is determined (steps S46, S48 and S50). Since each of the selected sampling electrodes are applied with the same current, the voltage may vary between each of the sampling electrodes, thus the voltage is the only unknown variable needed to determine the impedance. Once the impedance is determined for the selected sampling electrodes (step S48, NO), the flow diagram determines if another waveform is to be selected (step S52). If a new waveform is to be selected, a new waveform is generated (step S54), applied to the selected sampling electrodes, and steps S44-S52 are repeated. If a new waveform is not selected, the microprocessor 16 evaluates the data by various mathematical calculations. For example, the microprocessor may determine the $\Delta Z/\Delta I$ from the stored impedance, voltage and current data for each sampling electrode when applied with each waveform (step S56).

WO 02/100247

20

PCT/US02/18649

The microprocessor may also determine the reactance of the tissue. In the preferred embodiment the operator may be able to instruct the microprocessor to perform any type of calculation.

Figure 9 illustrates yet another method of operating the apparatus of Figure 5. As illustrated in Figure 9, a plurality of sampling electrodes are selected (step S60) a generated waveform (step S62) is applied to the selected sampling electrodes as a group so that current of the generated waveform is distributed uniquely through each selected electrode (step S64). The current and voltage of each selected sampling electrode is detected and the impedance of each of the selected sampling electrodes is determined (steps S66, S68 and S70). Since each of the selected sampling electrodes are applied with a different current, and the voltage may vary between each of the sampling electrodes, both the current and voltage must be determined to calculate the impedance. Once the impedance is determined for the selected sampling electrodes (step S68, NO), the flow diagram determines if another waveform is to be selected and applied to the selected sampling electrodes and the data is evaluated in the same manner as done in the embodiment of Figure 8 (steps S72, S74 and S76).

Although the embodiment of Figure 5 has been described as detecting the current and voltage waveform at each sampling electrode to determine the impedance between each sampling electrode and the return electrode, those of skill in the art will appreciate that other techniques may be used. For example, one of the current or voltage waveforms could be detected at the sampling electrode while the other is detected at the return electrode, or both the voltage and the current waveforms may be detected at the return electrode.

The methods of Figures 6-9 are preferably executed or caused to be executed by the microprocessor. Instructions for performing the steps of the methods of Figures 6-9 may be

WO 02/100247

21

PCT/US02/18649

stored on a computer readable medium. A computer readable medium is any tangible structure, such as a magnetic disk, an optical disk or a magnetic tape, or intangible structure, such as a modulated carrier wave containing packetized data, which is a wireline, optical cable or a wireless transmission, which is capable of being accessed by a microprocessor or
5 computer.

A second embodiment of the apparatus of the invention is illustrated in Figure 10. The embodiment illustrated in Figure 10 is similar to the embodiment illustrated in Figure 5 except that a return electrode array 24 is used and a single sampling electrode 32 is used. As illustrated in Figure 10, microprocessor 16 provides waveform generator 8 to provide
10 sampling electrode 32 with a waveform. The return electrode array 24 contains a plurality of return electrodes e_{R1} through e_{Rm} which selectively complete an electrical circuit when selected by switching device 20 to provide a signal to the microprocessor. The impedance of the BERMS tissue is determined in the same manner as described in connection with the
embodiment of Figure 5, except that the current and voltage waveform may preferably be
15 determined at the return electrodes instead of at the sampling electrode to allow for a more convenient broad area of coverage by the plurality of return electrodes. Those of skill in the art will appreciate that the methods of operating the apparatus of Figure 5 depicted in Figure 6-9 are equally applicable to the embodiment of Figure 10, except that the return electrodes are selected and that the waveform is applied to the return electrodes through the sampling
20 electrode and the subject.

A third embodiment of the invention is illustrated in Figure 11. The embodiment illustrated in Figure 11 is a combination of the embodiments of Figure 5 and Figure 10. The embodiment of Figure 11, includes both a sampling electrode array 12 and a return electrode

WO 02/100247

22

PCT/US02/18649

array 24 and a second switching device 20. The return electrode array 24 also preferably contains a plurality of return electrodes e_{11} through e_m , where m may be any whole number and m may be equal to n , may less than n , or may be greater than n , where n is the number of sample electrodes in sample electrode array 12. The microprocessor 16 preferably controls

5 both the switching device 10 and the switching device 24 to selectively control which sampling electrodes and which return electrodes are used for an impedance determination. Those of skill in the art will appreciate that the apparatus of the third embodiment in Figure 11 may be operated in the same manner as described in Figures 6-9 with the additional selection of the desired return electrode(s) in return electrode array 24 which is/are used to

10 complete the electrical circuit by switching device 20. Those of skill in the art will also appreciate that the embodiment of Figure 11 may also be operated in the same manner as described in connect with the embodiment of Figure 10, except that the sampling electrode in sampling electrode array 12 to be used to complete the electrical circuit may be selected by switching device 10.

15 Although a plurality of electrodes are illustrated in connection with the above described embodiments, those of skill in the art will appreciate that a single sampling electrode may used with a single return electrode. In this case, the methods of Figures 6-9 are equally applicable except that a selection of electrodes is not needed.

The present invention may have many uses, including, for example, nerve avoidance,

20 such as during placement of surgical trochars, or for the identification of abnormal tissue structures.

The present invention has many uses as will be readily appreciated by those of skill in the art. For example, without limitation, the present invention may be used to apply a

WO 02/100247

23

PCT/US02/18649

mathematical analysis to the applied voltage data to extract information specific to nerve branching in a horizontal, vertical or oblique direction. The present invention may also be used to apply a mathematical analysis to the applied voltage data to extract information specific to nerve compression, nerve traction, nerve entrapment, nerve transection, or nerve

5 contusion. The present invention may also be used to apply a mathematical analysis to applied voltage data to extract information specific to the presence of neuromas. The present invention may also be used to apply a mathematical analysis to applied voltage data to extract information specific to myofascial trigger points or to acupuncture points. The present invention may also be used to apply a mathematical analysis to applied voltage data to extract

10 information specific to axonal demyelination. The present invention may also be used to apply a mathematical analysis to applied voltage data to extract information specific to normal nerve supplying pathological structures, such as joint, tendon, muscle, bone or other soft tissues. The present invention may also be used to allow targeting of specific therapies to nerve, such as injection of local anesthetic or botulinum toxin. The present invention may

15 also be used to allow monitoring of nerve tissue over time for evaluation of the development of nerve abnormalities, such as carpal tunnel syndrome. The present invention may also be used to allow monitoring of nerve tissue over time for evaluation of the development of nerve abnormalities, such as pressure effects on nerves during surgery or other prolonged static positioning situations. The present invention may also be used to allow monitoring of nerve

20 tissue over time for evaluation of nerve repair following neurolysis or neuroorrhaphy or surgical repair of nerve transections. The present invention may also be used to allow targeting of other diagnostic studies, such as MRI, or electrodiagnostic studies, to specific nerves.

WO 02/100247

24

PCT/US02/18649

The foregoing description of the embodiments of the invention have been presented for purposes of illustration. It is not intended to be exhaustive or to limit the invention to the precise form disclosed, and obviously many modifications and variations are possible in light of the above disclosure.

WO 02/100247

25

PCT/US02/18649

CLAIMS

What is claimed is:

- 1 1. An apparatus for detecting tissue structures comprising:
2 a microprocessor;
3 a waveform generator operable to generate a plurality of different periodic waveforms
4 in response to instructions received from the microprocessor;
5 at least one sampling electrode operable to receive a waveform from the waveform
6 generator and to apply the received waveform to a tissue of the subject as an applied
7 waveform;
8 at least one return electrode operable to receive the applied waveform from the tissue
9 of the subject and providing the applied waveform to the microprocessor, thereby completing
10 an electrical circuit which includes the tissue of the subject as a component,
11 wherein the microprocessor receives information indicative of characteristics of the
12 applied waveform and calculates a non-linear electrical characteristic of the tissue of the test
13 subject.

- 1 2. The apparatus of claim 1, wherein the non-linear characteristic which is
2 calculated is the impedance of the tissue.

- 1 3. The apparatus of claim 2, wherein the microprocessor is operable to: instruct
2 the waveform generator to generate a plurality of different waveforms to be applied to the
3 tissue, to selectively calculate the impedance of the tissue for each generated waveform of the
4 plurality of different waveforms, and to perform mathematical calculations selectively using

WO 02/100247

26

PCT/US02/18649

5 characteristics of the plurality of waveforms and the selectively calculated impedances of the
6 tissue.

1 4. The apparatus of claim 3, wherein the mathematical calculation that is
2 performed is a determination of a ratio of a change in impedance and a change in applied
3 current.

1 5. The apparatus of claim 1, wherein the at least one sampling electrode
2 comprises a plurality of sampling electrodes and wherein the apparatus further comprises a
3 switching device operable to receive instructions from the microprocessor to provide a
4 waveform to any sampling electrode of the plurality of sampling electrodes.

1 6. The apparatus of claim 5, wherein the switching device is operable to
2 simultaneously provide a single waveform to more than one sampling electrode.

1 7. The apparatus of claim 5, wherein the switching device is operable to
2 simultaneously provide a plurality of waveforms to more than one sampling electrode in a
3 manner which provides the same current waveform to each of the sampling electrodes of the
4 more than one sampling electrode.

1 8. The apparatus of claim 5, wherein the non-linear characteristic which is
2 calculated is the impedance of the tissue.

WO 02/100247

27

PCT/US02/18649

1 9. The apparatus of claim 8, wherein the microprocessor is operable to: instruct
2 the waveform generator to generate a plurality of different waveforms to be applied to the
3 tissue, to selectively calculate the impedance of the tissue for each generated waveform of the
4 plurality of different waveforms, and to perform mathematical calculations selectively using
5 characteristics of the plurality of waveforms and the selectively calculated impedances of the
6 tissue.

1 10. The apparatus of claim 9, wherein the mathematical calculation that is
2 performed is a determination of a ratio of a change in impedance and a change in applied
3 current.

1 11. The apparatus of claim 1, wherein the at least one return electrode comprises a
2 plurality of return electrodes and wherein the apparatus further comprises a return switching
3 device operable to receive instructions from the microprocessor to select any return electrode
4 of the plurality of return electrodes to thereby complete an electrical circuit between the at
5 least one sampling electrode and the selected return electrode.

1 12. The apparatus of claim 1, wherein the at least one sampling electrode
2 comprises a plurality of sampling electrodes and wherein the apparatus further comprises a
3 switching device operable to receive instructions from the microprocessor to provide a
4 waveform to any sampling electrode of the plurality of sampling electrodes, and

WO 02/100247

28

PCT/US02/18649

5 wherein the at least one return electrode comprises a plurality of return electrodes and
6 wherein the apparatus further comprises a return switching device operable to receive
7 instructions from the microprocessor to select any return electrode of the plurality of return
8 electrodes to thereby complete an electrical circuit between the at least one sampling
9 electrode and the selected return electrode.

1 13. The apparatus of claim 1, wherein the non-linear characteristic which is
2 calculated is the reactance of the tissue.

1 14. The apparatus of claim 1, further comprising a display, and wherein the
2 microprocessor generates a three dimensional image of the tissue and the display is operable
3 to display the three dimensional image.

1 15. A method of detecting tissue structures comprising the steps of:
2 generating a periodic waveform;
3 providing the periodic waveform to tissue of a subject through at least one sampling
4 electrode as an applied waveform;
5 receiving the applied waveform from the tissue of the subject through at least one
6 return electrode, thereby completing an electrical circuit which includes the tissue of the
7 subject as a component,
8 receiving information indicative of the characteristic of the applied waveform; and
9 calculating a non-linear electrical characteristic of the tissue of the test subject
10 associated with the applied waveform.

WO 02/100247

29

PCT/US02/18649

1 16. The method of claim 15, wherein the non-linear characteristic which is
2 calculated is the impedance of the tissue.

1 17. The method of claim 15, further comprising the steps of:
2 generating a new periodic waveform which is different from a previous periodic
3 waveform,
4 providing the new periodic waveform to the tissue of a subject through the sampling
5 electrode as another applied waveform;
6 receiving the another applied waveform from the tissue of the subject through the
7 return electrode, thereby completing an electrical circuit which includes the tissue of the
8 subject as a component,
9 receiving information indicative of characteristics of the another applied waveform;
10 and
11 recalculating a non-linear electrical characteristic of the tissue of the test subject
12 associated with the another applied waveform.

1 18. The method of claim 17, wherein the non-linear electrical characteristic which
2 is calculated is the impedance of the tissue, and the recalculated non-linear electrical
3 characteristic is the impedance of the tissue, further comprising the step of

WO 02/100247

30

PCT/US02/18649

4 performing mathematical calculations selectively using characteristics of the another
5 applied waveform and characteristics of the applied waveform and the calculated impedance
6 of the tissue and the recalculated impedance of the tissue.

1 19. The method of claim 18, wherein the mathematical calculation that is
2 performed is a determination of a ratio of a change in impedance and a change in applied
3 current.

1 20. The method of claim 15, wherein the at least one sampling electrode
2 comprises a plurality of sampling electrodes, and wherein the method further comprises the
3 step of:
4 simultaneously providing a single waveform to more than one sampling electrode.

1 21. The method of claim 20, further comprising the steps of:
2 generating a new periodic waveform which is different from a previous periodic
3 waveform,
4 providing the new periodic waveform to the tissue of a subject through the sampling
5 electrode as another applied waveform;
6 receiving the another applied waveform from the tissue of the subject through the
7 return electrode, thereby completing an electrical circuit which includes the tissue of the
8 subject as a component,
9 receiving information indicative of characteristics the another applied waveform; and

WO 02/100247

31

PCT/US02/18649

10 recalculating a non-linear electrical characteristic of the tissue of the test subject
11 associated with the another applied waveform.

1 22. The method of claim 21, wherein the non-linear electrical characteristic which
2 is calculated is the impedance of the tissue, and the recalculated non-linear electrical
3 characteristic is the impedance of the tissue, further comprising the step of
4 performing mathematical calculations selectively using characteristics of the another
5 applied waveform and characteristics of the applied waveform and the calculated impedance
6 of the tissue and the recalculated impedance of the tissue.

1 23. The method of claim 22, wherein the mathematical calculation that is
2 performed is a determination of a ratio of a change in impedance and a change in applied
3 current.

1 24. The method of claim 15, wherein the at least one sampling electrode
2 comprises a plurality of sampling electrodes, and wherein the method further comprises the
3 step of:
4 simultaneously providing a plurality of waveforms to more than one sampling
5 electrode in a manner which provides the same current waveform to each of the sampling
6 electrodes of the more than one sampling electrode.

1 25. The method of claim 24, further comprising the steps of:

WO 02/100247

32

PCT/US02/18649

2 generating a new periodic waveform which is different from a previous periodic
3 waveform,
4 providing the new periodic waveform to the tissue of a subject through the sampling
5 electrode as another applied waveform;
6 receiving the another applied waveform from the tissue of the subject through the
7 return electrode, thereby completing an electrical circuit which includes the tissue of the
8 subject as a component,
9 receiving information indicative of the voltage and current of the another applied
10 waveform; and
11 recalculating a non-linear electrical characteristic of the tissue of the test subject
12 associated with the another applied waveform.

1 26. The method of claim 25, wherein the non-linear electrical characteristic which
2 is calculated is the impedance of the tissue, and the recalculated non-linear electrical
3 characteristic is the impedance of the tissue, further comprising the step of
4 performing mathematical calculations selectively using characteristics of the another
5 applied waveform and characteristics of the applied waveform and the calculated impedance
6 of the tissue and the recalculated impedance of the tissue.

1 27. The method of claim 26, wherein the mathematical calculation that is
2 performed is a determination of a ratio of a change in impedance and a change in applied
3 current.

WO 02/100247

33

PCT/US02/18649

1 28. The method of claim 15, wherein the at least one return electrode comprises a
2 plurality of return electrodes and wherein the method further comprises the step of:
3 selecting at least one return electrode of the plurality of return electrodes to thereby
4 complete an electrical circuit between the at least one sampling electrode and the at least one
5 selected return electrode.

1 29. The method of claim 15, wherein the at least one sampling electrode
2 comprises a plurality of sampling electrodes and the at least one return electrode comprises a
3 plurality of return electrodes, and wherein the method further comprises the steps of:
4 selecting at least one sampling electrode through which the periodic waveform is
5 applied to the tissue of a subject as an applied waveform;
6 selecting at least one return electrode of the plurality of return electrodes to thereby
7 complete an electrical circuit between the at least one sampling electrode and the at least one
8 selected return electrode.

1 30. The method of claim 15, wherein the non-linear characteristic which is
2 calculated is the reactance of the tissue.

1 31. The method of claim 15, further comprising the steps of:
2 generating a three dimensional image display of the tissue; and
3 displaying the three dimensional image.

1 32. A computer readable medium carrying instructions to cause a computer to
2 institute the performance of a method, the method comprising the steps of:
3 generating a periodic waveform;
4 providing the periodic waveform to tissue of a subject through at least one sampling
5 electrode as an applied waveform;
6 receiving the applied waveform from the tissue of the subject through at least one
7 return electrode, thereby completing an electrical circuit which includes the tissue of the
8 subject as a component,
9 receiving information indicative of characteristics of the applied waveform; and
10 calculating a non-linear electrical characteristic of the tissue of the test subject
11 associated with the applied waveform.

1 33. The computer readable medium of claim 32, wherein the non-linear
2 characteristic which is calculated is the impedance of the tissue.

1 34. The computer readable medium of claim 32, further containing instructions to
2 cause a computer to institute performance of a method further comprising the steps of:
3 generating a new periodic waveform which is different from a previous periodic
4 waveform,
5 providing the new periodic waveform to the tissue of a subject through the sampling
6 electrode as another applied waveform;

WO 02/100247

35

PCT/US02/18649

7 receiving the another applied waveform from the tissue of the subject through the
8 return electrode, thereby completing an electrical circuit which includes the tissue of the
9 subject as a component,

10 receiving information indicative of the voltage and current of the another applied
11 waveform; and

12 recalculating a non-linear electrical characteristic of the tissue of the test subject
13 associated with the another applied waveform.

1 35. The computer readable medium of claim 32, wherein the non-linear electrical
2 characteristic which is calculated is the impedance of the tissue, and the recalculated non-
3 linear electrical characteristic is the impedance of the tissue, the computer readable medium
4 further containing instructions to cause a computer to institute performance of a method
5 further comprising the steps of:

6 performing mathematical calculations selectively using characteristics of the another
7 applied waveform and characteristics of the applied waveform and the calculated impedance
8 of the tissue and the recalculated impedance of the tissue.

1 36. The computer readable medium of claim 35, wherein the mathematical
2 calculation that is performed is a determination of a ratio of a change in impedance and a
3 change in applied current.

1 37. The computer readable medium of claim 32, wherein the at least one sampling
2 electrode comprises a plurality of sampling electrodes, and wherein the computer readable

WO 02/100247

36

PCT/US02/18649

3 medium further contains instructions to cause a computer to perform a method further
4 comprising the step of:
5 simultaneously providing a single waveform to more than one sampling electrode.

1 38. The computer readable medium of claim 37, wherein the computer readable
2 medium further contains instructions to cause a computer to institute performance of a
3 method further comprising the steps of:
4 generating a new periodic waveform which is different from a previous periodic
5 waveform,
6 providing the new periodic waveform to the tissue of a subject through the sampling
7 electrode as another applied waveform;
8 receiving the another applied waveform from the tissue of the subject through the
9 return electrode, thereby completing an electrical circuit which includes the tissue of the
10 subject as a component,
11 receiving information indicative of the voltage and current of the another applied
12 waveform; and
13 recalculating a non-linear electrical characteristic of the tissue of the test subject
14 associated with the another applied waveform.

1 39. The computer readable medium of claim 38, wherein the non-linear electrical
2 characteristic which is calculated is the impedance of the tissue, and the recalculated non-
3 linear electrical characteristic is the impedance of the tissue, the computer readable medium

WO 02/100247

37

PCT/US02/18649

4 further containing instructions to cause a computer to institute performance of a method
5 further comprising the steps of:
6 performing mathematical calculations selectively using characteristics of the another
7 applied waveform and characteristics of the applied waveform and the calculated impedance
8 of the tissue and the recalculated impedance of the tissue.

1 40. The computer readable medium of claim 39, wherein the mathematical
2 calculation that is performed is a determination of a ratio of a change in impedance and a
3 change in applied current.

1 41. The computer readable medium of claim 32, wherein the at least one sampling
2 electrode comprises a plurality of sampling electrodes, and wherein the computer readable
3 medium further contains instructions to cause a computer to institute performance of a
4 method further comprising the steps of:
5 simultaneously providing a plurality of waveforms to more than one sampling
6 electrode in a manner which provides the same current waveform to each of the sampling
7 electrodes of the more than one sampling electrode.

1 42. The computer readable medium of claim 41, wherein the computer readable
2 medium further contains instructions to cause a computer to institute performance of a
3 method further comprising the steps of:
4 generating a new periodic waveform which is different from a previous periodic
5 waveform,

WO 02/100247

38

PCT/US02/18649

6 providing the new periodic waveform to the tissue of a subject through the sampling
7 electrode as another applied waveform;
8 receiving the another applied waveform from the tissue of the subject through the
9 return electrode, thereby completing an electrical circuit which includes the tissue of the
10 subject as a component,
11 receiving information indicative of the voltage and current of the another applied
12 waveform; and
13 recalculating a non-linear electrical characteristic of the tissue of the test subject
14 associated with the another applied waveform.

1 43. The computer readable medium of claim 42, wherein the non-linear electrical
2 characteristic which is calculated is the impedance of the tissue, and the recalculated non-
3 linear electrical characteristic is the impedance of the tissue, the computer readable medium
4 further containing instructions to cause a computer to institute performance of a method
5 further comprising the steps of:
6 performing mathematical calculations selectively using characteristics of the another
7 applied waveform and characteristics of the applied waveform and the calculated impedance
8 of the tissue and the recalculated impedance of the tissue.

1 44. The computer readable medium of claim 43, wherein the mathematical
2 calculation that is performed is a determination of a ratio of a change in impedance and a
3 change in applied current.

1 45. The computer readable medium of claim 32, wherein the at least one return
2 electrode comprises a plurality of return electrodes and wherein the computer readable
3 medium further contains instructions to cause a computer to institute performance of a
4 method further comprising the step of:
5 selecting at least one return electrode of the plurality of return electrodes to thereby
6 complete an electrical circuit between the at least one sampling electrode and the at least one
7 selected return electrode.

1 46. The computer readable medium of claim 32, wherein the at least one sampling
2 electrode comprises a plurality of sampling electrodes and the at least one return electrode
3 comprises a plurality of return electrodes, and wherein the computer readable medium further
4 contains instructions to cause a computer to institute performance of a method further
5 comprising the steps of:
6 selecting at least one sampling electrode through which the periodic waveform is
7 applied to the tissue of a subject as an applied waveform;
8 selecting at least one return electrode of the plurality of return electrodes to thereby
9 complete an electrical circuit between the at least one sampling electrode and the at least one
10 selected return electrode.

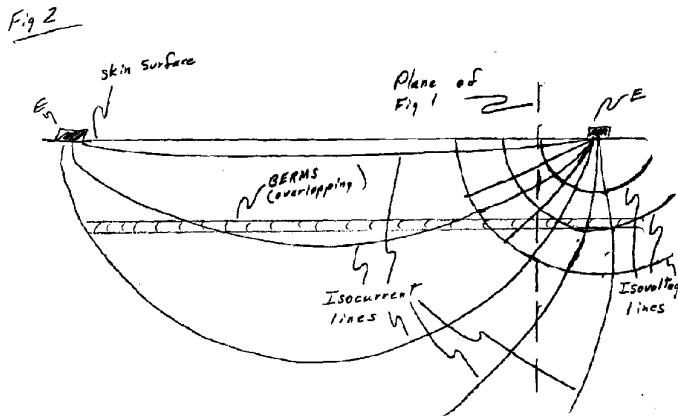
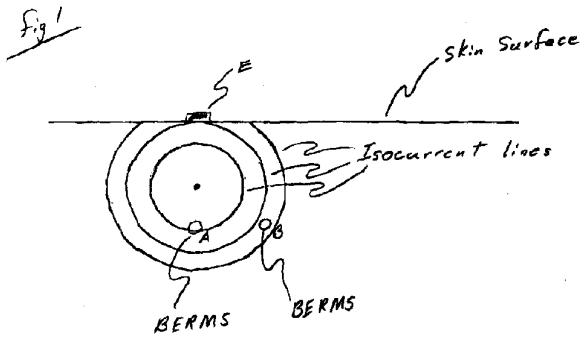
1 47. The computer readable medium of claim 32, wherein the non-linear
2 characteristic which is calculated is the reactance of the tissue.

1 48. The computer readable medium of claim 47, wherein the computer readable
2 medium further contains instructions to cause a computer to institute performance of a
3 method further comprising the steps of:
4 generating a three dimensional image display of the tissue; and
5 displaying the three dimensional image.

WO 02/100247

1/9

PCT/US02/18649



WO 02/100247

2/9

PCT/US02/18649

Fig 3

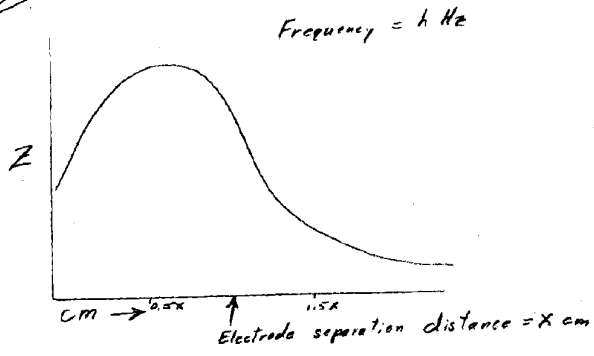
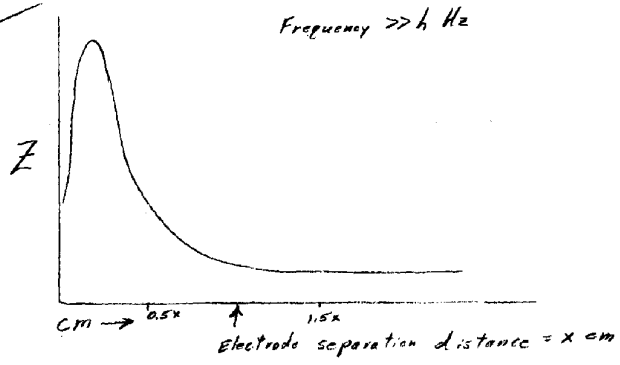


Fig 4



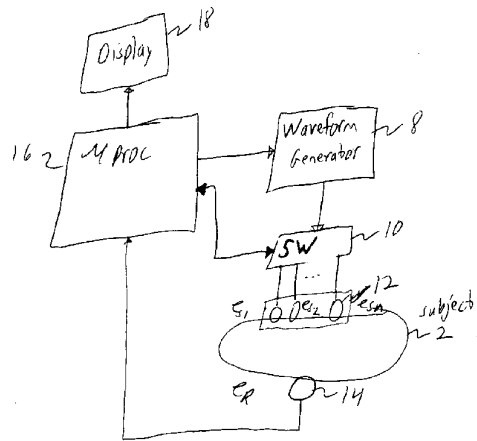


Fig. 5

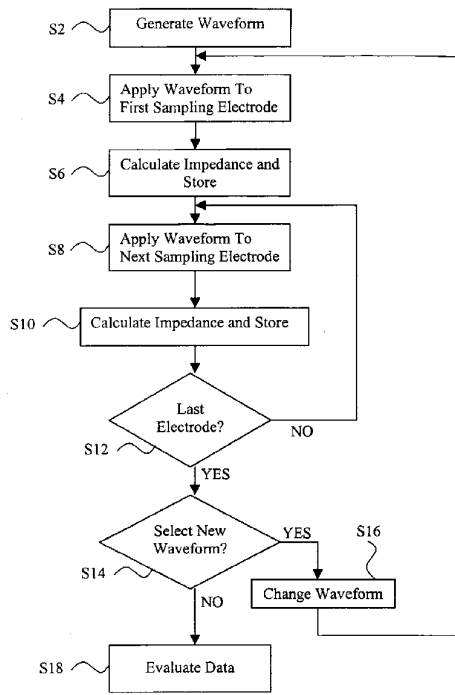


Fig. 6

WO 02/100247

5/9

PCT/US02/18649

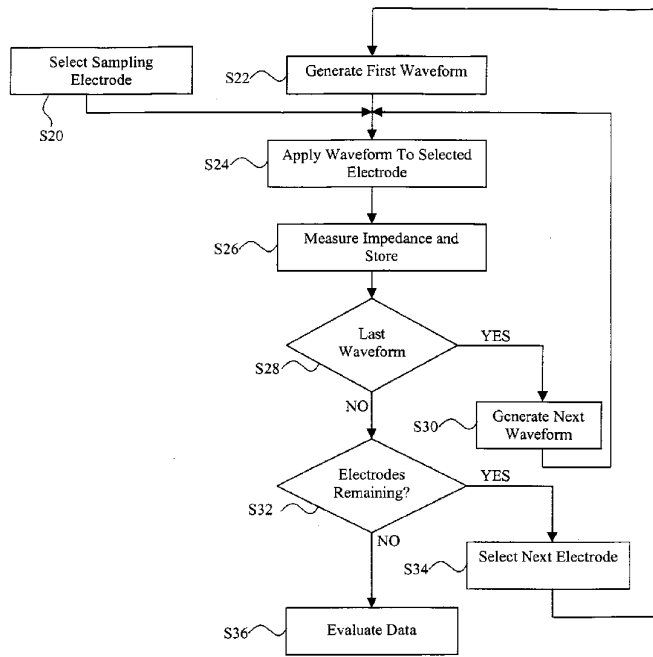


Fig. 7

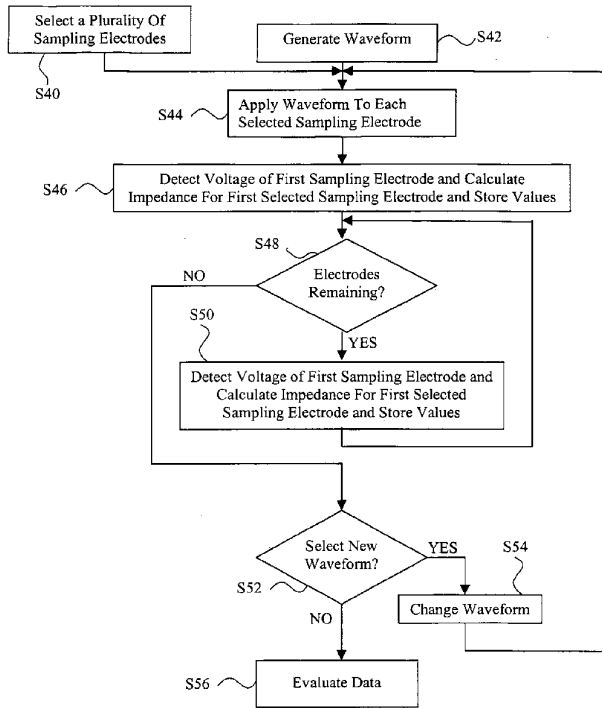


Fig. 8

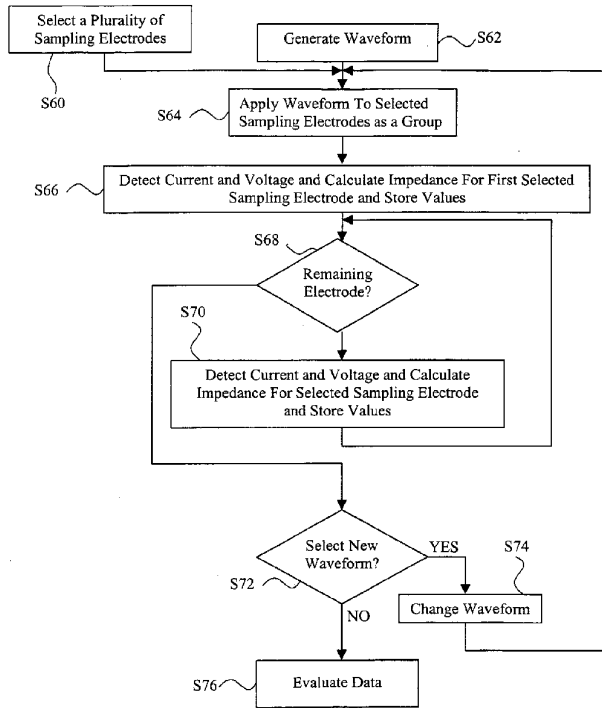


Fig. 9

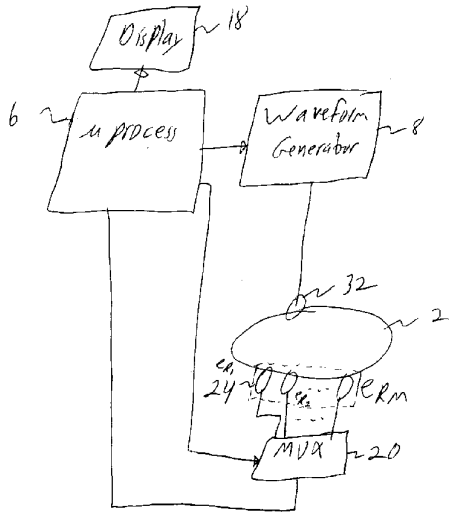


Fig. 1D

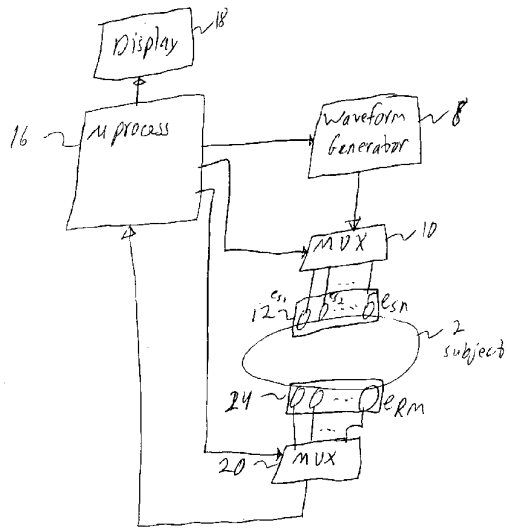


Fig 11

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 December 2002 (19.12.2002)

PCT

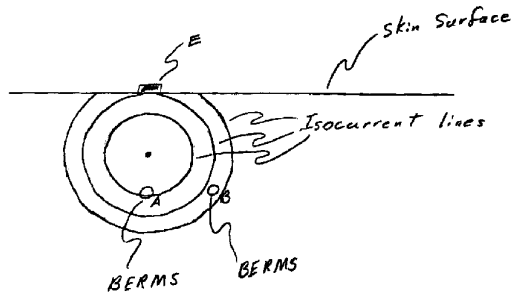
(10) International Publication Number
WO 02/100247 A3

- (51) International Patent Classification: A61B 5/05
- (21) International Application Number: PCT/US02/18649
- (22) International Filing Date: 13 June 2002 (13.06.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/297,694 13 June 2001 (13.06.2001) US
- (71) Applicant: CKM DIAGNOSTICS, INC. [US/US]; 15075 Dell Road, Bozeman, MT 59715 (US).
- (72) Inventors: CORY, Phillip, C.; 15075 Dell Road, Bozeman, MT 59715 (US). CORY, Joan, M.; 15075 Dell Road, Bozeman, MT 59715 (US).
- (74) Agents: CULLEN, Lawrence, T. et al.; McDermott, Will & Emery, 600 13th Street N.W., Washington, DC 20005-3096 (US).
- (81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HD, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TL, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Published: with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 27 November 2003



WO 02/100247 A3

(54) Title: NON-INVASIVE METHOD AND APPARATUS FOR TISSUE DETECTION



(57) Abstract: An apparatus and method for non-invasively determining tissue structure by applying a periodic waveform to an external or internal body part. A microprocessor (16) provides instruction to a waveform generator (8) to generate a plurality of different periodic waveforms to at least one sampling electrode (12) electrically connected to at least one return electrode (14) through the tissue structure. The impedance of the tissue structures are selectively determined for each generated waveform. After determining a plurality of impedance measurements various calculations are performed, including determining a ratio of impedance change and the applied current change. The apparatus may apply the same waveform to all sampling electrodes (12) simultaneously, or apply the waveform to a few as one sampling electrode (12) at a time. The apparatus may also simultaneously apply a plurality of waveforms to a plurality of electrodes to maintain the same current waveform on each sampling electrode (12).

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/18649
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A 61 B 5/05 US CL : 600/547 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 600/547; 607/5,100 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched None Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,246,912 A (SLUITER et al.) 12 June 2001, See Entire Disclosure	1-48
A	US 5,433,730 A (ALT) 18 July 1995, See Entire Disclosure	1-48
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 September 2002 (24.09.2002)		Date of mailing of the international search report 24 MAR 2003
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Pamela Wingood Telephone No. (703)308-0858

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 コリー, ジョーン, エム.

アメリカ合衆国、モンタナ 59715、ボーズマン、デル ロード 15075

Fターム(参考) 4C027 AA06 DD09 EE01 EE03 GG09