



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
**06.11.2002 Patentblatt 2002/45**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61B 5/026, A61B 5/0275**

(21) Anmeldenummer: **02008664.1**

(22) Anmeldetag: **17.04.2002**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE TR**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL LT LV MK RO SI**

• **Burger, Thorsten, Dr.**  
**80804 München (DE)**  
• **Becker, Andreas, Dr.**  
**85570 Markt Schwaben (DE)**

(30) Priorität: **01.05.2001 DE 10120980**

(74) Vertreter: **Kehl, Günther, Dipl.-Phys.**  
**Patentanwaltskanzlei**  
**Günther Kehl**  
**Friedrich-Herschel-Strasse 9**  
**81679 München (DE)**

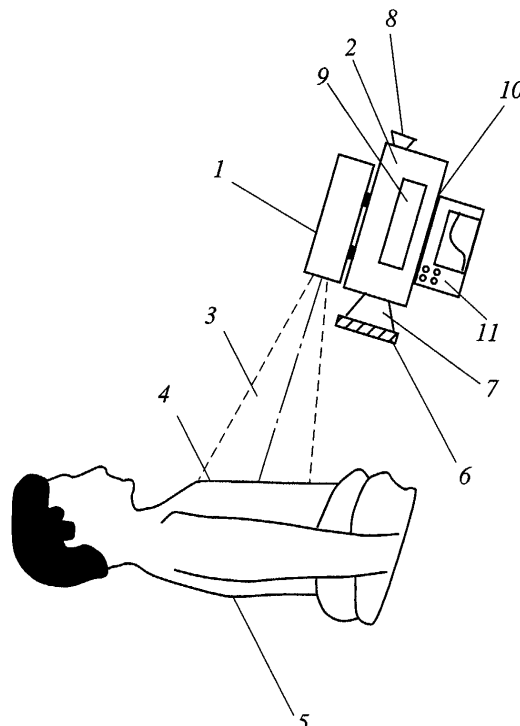
(71) Anmelder: **Pulsion Medical Systems AG**  
**81829 München (DE)**

(72) Erfinder:  
• **Pfeiffer, Ulrich, Dr.**  
**81667 München (DE)**

(54) **Verfahren, Vorrichtung und Computerprogramm zur Bestimmung des Blutflusses in einer Gewebe- oder Organregion**

(57) Beschrieben ist ein Verfahren, eine Vorrichtung und ein Computerprogramm zur Bestimmung des Blutflusses in einer Gewebe- oder Organregion. Es wird die Fluoreszenzintensität eines exogenen Chromophors

als Funktion der Zeit in der zu untersuchenden Geweberegion gemessen und daraus die Anflutungsgeschwindigkeit des Chromophors berechnet, woraus der Blutfluss abgeleitet werden kann.



*Fig. 1*

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Vorrichtung und ein Computerprogramm zur Bestimmung des Blutflusses in einer Gewebe- oder Organregion.

**[0002]** Aus US 5 074 306 ist ein Verfahren zur Bestimmung von Verbrennungstiefen im Gewebe bekannt, bei dem die Fluoreszenz des exogenen Chromophors Indocyaningrün detektiert wird und anhand seiner Verteilung im Gewebe die Tiefe von Verbrennungswunden bestimmt wird.

**[0003]** In "Annals of Plastic Surgery" 1999, Vol. 42, S. 266-274 wird eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Messung der Durchblutung von transferierten Hautlappen beschrieben, wobei nach Applikation von Indocyaningrün die durch Bestrahlung mit einem gepulsten Laser-Array angeregte Fluoreszenz mit einer CDD-Kamera detektiert wird.

**[0004]** Bei den bekannten Verfahren und bekannten Vorrichtungen wird lediglich die relative Fluoreszenzverteilung des Chromophors Indocyaningrün im Gewebe qualitativ untersucht, um auf die Durchblutung des Gewebes zu schließen. Die bekannten Verfahren sind nicht geeignet, den regionalen Blutfluss anhand des Fluoreszenzsignals quantitativ zu bestimmen.

**[0005]** In WO 96/16594 ist ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Ermittlung der Hirndurchblutung und des intracraniellen Blutvolumens offenbart.

**[0006]** Aus WO 98/08434 ist ein Verfahren und eine Anordnung zur nicht-invasiven Bestimmung des cerebralen Blutflusses mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie bekannt.

**[0007]** Die Verfahren der beiden zuletzt genannten Druckschriften beruhen auf der invasiven oder nicht-invasiven spektroskopischen Messung des Chromophors Indocyaningrün anhand seines Absorptionsverhaltens im Nah-Infrarot-Spektralbereich. Zudem sind diese Verfahren nicht geeignet, die zu untersuchende Gewebe- oder Organregion auf einen genau definierten Bereich einzugrenzen.

**[0008]** Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, ein Verfahren, eine Vorrichtung und ein Computerprogramm zu schaffen, mit deren Hilfe der Blutfluss in einer, genau definierten, unter Umständen auch ausgedehnten, Gewebe- oder Organregion bei der routinemäßigen Anwendung im Operationssaal bequem bestimmt werden kann.

**[0009]** Ein Verfahren zur nicht-invasiven Bestimmung des Blutflusses in einer Gewebe- oder Organregion nach einem Aspekt der Erfindung ist durch die Schritte gekennzeichnet:

a) Messung der Fluoreszenzintensität eines exogenen Chromophors als Funktion der Zeit in der Gewebe- oder Organregion nach Verabreichung des Chromophors zur Bestimmung einer Fluoreszenzkurve  $f(t)$ ,

b) Berechnung der Anflutungsgeschwindigkeit des Chromophors und

c) Bestimmung des Blutflusses aus der Anflutungsgeschwindigkeit

**[0010]** Es wurde überraschenderweise gefunden, dass über die Berechnung der Anflutungsgeschwindigkeit eines Chromophors in Verbindung mit der Messung der Fluoreszenzintensität eines exogenen Chromophors der Blutfluss in einer Gewebe- oder Organregion mit sehr hoher Genauigkeit bestimmt werden kann. Gemäß der Erfindung kann beispielsweise während eines operativen Eingriffs eine Minderperfusion frühzeitig erkannt werden und noch während der Operation können korrigierende Maßnahmen eingeleitet werden. Das Verfahren kann intraoperativ einfach und ohne großen Zeitaufwand zur qualitativen Darstellung und zur Quantifizierung des Blutflusses in einem genau definierten Gewebereich eingesetzt werden. Dabei kann eine komplette Perfusionsdarstellung in zwei Minuten durchgeführt werden. Hieraus folgt, dass das Verfahren auch während einer Operation einsetzbar ist, ohne den Ablauf während der Operation zu behindern. Die Erfindung erlaubt die Aufzeichnung der Perfusion in Echtzeit in digitaler Form, gewünschtenfalls auch als Videobildsequenz. In Verbindung mit der Verwendung einer Auswerteeinheit ist eine quantitative Auswertung möglich.

**[0011]** Durch vergleichende Messungen in mehreren Gewebe- oder Organregionen kann die Bewertung der Gewebepfusion verbessert werden.

**[0012]** Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung wird nach Verabreichung des Chromophors die Gewebe- oder Organregion mit einer Strahlungsquelle bestrahlt, wodurch das Chromophor zur Fluoreszenz angeregt wird. Die Strahlungsemission des fluoreszierenden Chromophors wird detektiert. Da die durch die Fluoreszenz hervorgerufene Emission in einem Spektralbereich erfolgt, der sich vom Anregungsspektralbereich des Chromophors unterscheidet, ist bei der Messung der Fluoreszenzintensität in der zu untersuchenden Gewebe- oder Organregion gewährleistet, dass ausschließlich die Fluoreszenzemission des Chromophors detektiert wird, während eine Detektion der Anregungsstrahlung ausgeschlossen ist.

**[0013]** Nach einem weiteren Aspekt der Erfindung wird der Blutfluss in der zu untersuchenden Gewebe- oder Organregion aus der Anflutungsgeschwindigkeit des Chromophors ermittelt. Es hat sich erwiesen, dass dadurch gerade bei Fluoreszenzmessungen eine zuverlässige Aussage über den Blutfluss in der Gewebe- oder Organregion im Gegensatz zu den bekannten Verfahren möglich, bei denen lediglich die statische Verteilung des Chromophors durch Fluoreszenzmessung ermittelt wird.

**[0014]** Eine Steigerung der Präzision der Blutflußmessung in einer Gewebe- oder Organregion kann nach einer vorteilhaften Ausführungsform der Er-

findung dadurch erreicht werden, dass die Anflutungsgeschwindigkeit aus dem Anstieg der Transportfunktion des den Blutfluss in der Gewebe- oder Organregion bestimmenden Gefäßsystems berechnet wird. Die Transportfunktion ist gewissermaßen die Antwortfunktion des Systems, die das System auf eine impulsartige Erregung liefern würde.

[0015] Da eine impulsartige Erregung in der Praxis nicht möglich ist, wird die Transportfunktion  $g(t)$  nach einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung durch eine mathematische Entfaltung oder Dekonvolution der gemessenen Fluoreszenzkurve ermittelt. Hierzu wird der zeitliche Verlauf der Chromophordichte  $a(t)$  an einer Arterie stromaufwärts der Gewebe- oder Organregion bestimmt. Die Transportfunktion wird durch ein Variationsverfahren in der Weise bestimmt, dass der Ausdruck

$$\left[ f(t) - \int_{-\infty}^{+\infty} g(t-u)a(u)du \right]^2$$

zu einem Minimum wird.

[0016] Die Leistungsfähigkeit moderner Rechner macht es möglich, die passende Transportfunktion  $g(t)$  die den genannten Ausdruck zu einem Minimum macht, innerhalb kürzester Zeit zu ermitteln.

[0017] Nach einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung wird als Chromophor ein Fluoreszenzfarbstoff verwendet, der mindestens ein Fluoreszenzmaximum im Nah-Infrarot-Wellenlängenbereich aufweist. Weitere vorteilhafte Eigenschaften des Chromophors sind, dass es nach Verabreichung intravasal verbleibt und innerhalb einiger Minuten vom Körper abgebaut wird, wodurch Wiederholungsmessungen möglich werden. Besonders vorteilhaft hat sich hierzu Indocyaningrün als Chromophor erwiesen.

[0018] Eine Vorrichtung zur Bestimmung des Blutflusses in einer Gewebe- oder Organregion kann nach einem weiteren Aspekt der Erfindung aus einer Bestrahlungseinheit zur Bestrahlung der Gewebe- oder Organregion mit elektromagnetischer Strahlung in einem bestimmten Spektralbereich, eine Detektoreinheit zur Messung der Fluoreszenzintensität eines fluoreszierenden Chromophors in der Gewebe- oder Organregion zur Bestimmung einer Fluoreszenzkurve  $f(t)$  und eine Recheneinheit aufweisen, die die Anflutungsgeschwindigkeit des Chromophors aus der Fluoreszenzkurve berechnet und den Blutfluss aus der berechneten Anflutungsgeschwindigkeit bestimmt.

[0019] Nach einer vorteilhaften Ausführungsform ist die Detektoreinheit eine bildgebende Einheit, die es ermöglicht, mindestens einen Bildbereich als Meßbereich und mindestens einen Bildbereich als Referenzbereich zu definieren. Zur Ermittlung der Fluoreszenzkurve, genauer gesagt, der Fluoreszenzkurven, werden nur die

definierten Bereiche verwendet. Die Fluoreszenzkurve des Meßbereichs wird in Beziehung zu der Fluoreszenzkurve des Referenzbereichs gesetzt. Durch Bilden der Differenz oder des Verhältnisses der beiden Kurven können zufällige Störungen, wie beispielsweise Schwankungen der Chromophorkonzentration, bei der Berechnung des Blutflusses eliminiert werden.

[0020] Es kann vorgesehen sein, dass die Recheneinheit die Anflutungsgeschwindigkeit aus der Steilheit des Anstiegs der Fluoreszenzkurve ermittelt, oder - nach einer bevorzugten Ausführungsform - dass die Recheneinheit zur Berechnung der Anflutungsgeschwindigkeit die Transportfunktion  $g(t)$  des für den Blutflusses in der Gewebe- oder Organregion maßgeblichen Gefäßsystems durch mathematische Entfaltung oder Dekonvolution berechnet und die Anflutungsgeschwindigkeit aus der Steilheit des Anstiegs der Transportfunktion  $g(t)$  bestimmt.

[0021] Die Strahlungsquelle wird vorzugsweise so gewählt, dass sie präzise im Spektralbereich der Fluoreszenzanregung des Chromophors emittiert. Dagegen wird die Detektoreinheit, beispielsweise durch Verwendung von Filtern, auf den Spektralbereich der Fluoreszenzemission des Chromophors eingestellt, damit gesichert ist, dass nur Fluoreszenzstrahlung und nicht etwa Anregungsstrahlung in die Detektoreinheit gelangt.

[0022] Nach einem weiteren Aspekt der Erfindung bezieht sich diese auch auf ein Computerprogramm, insbesondere auf ein auf einem Speichermedium aufgezeichnetes Computerprogramm, das in den Programmspeicher eines Rechners zu laden ist und den Rechner veranlasst, folgende Schritte auszuführen:

- a) Erzeugung von Abtastwerten einer Fluoreszenzkurve  $f(t)$  ausgehend von an einem Ausgang des Rechners zur Verfügung gestellten Fluoreszenzintensitätsmesswerten,
- b) Berechnung der Anflutungsgeschwindigkeit eines Chromophors aus den Abtastwerten der Fluoreszenzkurve.

[0023] Mit Unterstützung des Programms kann beispielsweise während eines operativen Eingriffs in kürzester Zeit ein quantitativer Wert über den Blutfluss in der zu untersuchenden Gewebe- oder Organregion ermittelt werden. Nach einer ersten Ausführungsform des Computerprogramms, wird die Anflutungsgeschwindigkeit des Chromophors aus dem Anstieg der Fluoreszenzkurve bestimmt.

[0024] Nach einer vorteilhaften Weiterbildung des Computerprogramms weist dieses ein Programmmodul auf, das die Auswahl mindestens einer Meßregion und mindestens einer Referenzregion innerhalb des von der Videokamera aufgenommenen Bildes ermöglicht. Zur Auswertung wird die Fluoreszenzkurve des Meßbereichs in Beziehung zu der Fluoreszenzkurve des Referenzbereichs gesetzt. Durch Bilden der Differenz oder

des Verhältnisses der beiden Kurven können zufällige Störungen, wie beispielsweise Schwankungen der Chromophorkonzentration, bei der Berechnung des Blutflusses eliminiert werden.

**[0025]** Eine gesteigerte Messgenauigkeit ergibt sich jedoch nach einer besonderen Ausführungsvariante des Computerprogramms, bei der die Anflutungsgeschwindigkeit aus dem Anstieg der Transportfunktion des den Blutfluss in der Gewebe- oder Organregion bestimmenden Gefäßsystems berechnet wird. In diesem Fall ist eine präzisere quantitative Aussage über den Blutfluss möglich, insbesondere in den Fällen, in denen das Chromophor nicht "impulsartig" verabreicht werden kann. Hierzu ist nach einer besonderen Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Computerprogramms vorgesehen, dass die Transportfunktion  $g(t)$  durch mathematische Dekonvolution oder Entfaltung dadurch ermittelt wird, dass

a) Abtastwerte des zeitlichen Verlaufs der Chromophordichte  $a(t)$  von einer Arterie stromaufwärts der Gewebe- oder Organregion ausgehend von an einem Eingang des Rechners zur Verfügung gestellten Chromophordichtemesswerten ermittelt werden und

b) die Transportfunktion  $g(t)$  durch Variation so bestimmt wird, dass der Ausdruck

$$[f(t) - \int_{-\infty}^{+\infty} g(t-u)a(u)du]^2$$

ein Minimum annimmt.

**[0026]** Das erfindungsgemäße Verfahren, die erfindungsgemäße Vorrichtung und das erfindungsgemäße Computerprogramm eignen sich insbesondere zum Einsatz dort, wo die Quantifizierung der Gewebedurchblutung während eines Eingriffs entscheidend sein kann, d. h. im Bereich der Viszeralchirurgie bei Linkscolon- und Rektumresektionen, bei Schlauchmagentransposition nach Ösophagussresektion, bei freien Dünndarmtransplantaten zur Interposition sowie allen Roux-Y-Rekonstruktionen (nach Gastrektomie, als biliodigestive Anastomosen etc.). Die Erfindung eignet sich auch zur Erkennung sekundärer Perfusionsstörungen bei inkarzierter Hernie oder bei Bridenileus. In der Herzchirurgie kann die Erfindung zur Überprüfung der Effizienz koronarer Bypässe eingesetzt werden. Im Bereich der plastischen Chirurgie ist die Kontrolle der Perfusion transferierter Lappen, sowie die Beurteilung des Gewebeschadens bei Traumata (z. B. Navikularfrakturen, Mehrfragmentfrakturen, Weichteilverletzungen sowie Schussverletzungen) möglich.

**[0027]** Weitere vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung, sind den abhängigen Ansprüchen zu entneh-

men.

**[0028]** Die Erfindung wird nachfolgend anhand eines in den Zeichnungen dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Hierbei zeigt:

Figur 1: Die schematische Anordnung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung bei der intraoperativen Verwendung,

Figur 2: Eine Grafik zur Darstellung der Fluoreszenzintensität als Funktion der Zeit.

Figur 3: Ein Sucherbild einer im Zusammenhang mit der Erfindung verwendeten Kamera

**[0029]** In Figur 1 ist schematisch und nicht maßstäblich eine erfindungsgemäße Vorrichtung im intraoperativen Einsatz dargestellt. Ein Sicherheitsgehäuse 1, in das eine Infrarot-Laser-Lichtquelle mit einer Peakemission von 780 nm integriert ist, bildet zusammen mit einer CCD-Kamera 2, und einer Rechen- oder Auswerteeinheit 11 eine kompakte, einhändig tragbare und bedienbare Einheit, die über einen Akkumulator verfügt und daher netzunabhängig einsetzbar ist.

**[0030]** Das aus dem Sicherheitsgehäuse 1 austretende aufgeweitete Laserlicht 3 hat eine flächenbezogene Intensität von weniger als  $1 \text{ mW/cm}^2$  und liegt unter dem Grenzwert der maximal zulässigen Bestrahlung der Hornhaut des Auges, wodurch in der Umgebung der Vorrichtung keine Schutzbrillen getragen werden müssen.

**[0031]** Das aufgeweitete Strahlbündel 3 der Infrarot-Laser-Lichtquelle bestrahlt das etwa 30 cm breite Operationsfeld 4, das sich etwa in 70 cm Entfernung von dem Sicherheitsgehäuse 1 befindet. Dem Patienten 5 zuvor in einer Dosis 0,1 bis 2 mg pro kg Körpergewicht verabreichtes Indocyaningrün wird durch die Bestrahlung der Fluoreszenz angeregt.

**[0032]** Das Fluoreszenzsignal wird von der im Nah-Infrarot-Wellenlängenbereich empfindlichen CCD-Kamera 2 detektiert, der ein Filter 6 vorgeschaltet ist. Das Filter 6 ist ein NIR-Langpassfilter (Kantenfilter), das nur für Wellenlängen größer 800 nm durchlässig ist und mittels eines Außengewindes mit dem Autofokus-Objektiv 7 der CCD-Kamera 2 verschraubt ist. Alternativ eignet sich auch ein Filter, das eine schmalbandige Transmission im Bereich des Fluoreszenzmaximums des Chromophors Indocyaningrün erlaubt. Die CCD-Kamera 2 besitzt einen Sucher 8, so dass während der Operation kein externer Monitor eingesetzt werden muss, und somit eine möglicherweise die Handhabung beeinträchtigende Kabelverbindung entfällt. Die elektronischen Bilddaten der aufgenommenen Fluoreszenz werden auf einer Videokassette 9 digital aufgezeichnet.

**[0033]** Zwischen dem Patienten 5 und der Einheit aus CCD-Kamera 2 und Sicherheitsgehäuse 1 kann ein steriles Tuch (nicht dargestellt) angeordnet werden, so dass die Vorrichtung selbst nicht steril sein muss. Auf

Grund der kompakten Bauweise und des Wegfallens von Kabelverbindungen kann die Einheit aus CCD-Kamera 2 und Sicherheitsgehäuse 1 aber auch leicht steril verpackt werden.

[0034] Über ein Schnittstelle 10 nach IEEE 1394, die eine Datenübertragungsrate von bis zu 400 MBit/s erlaubt, kann ein elektronisches Bildverarbeitungs- und -auswertesystem 11 an die CCD-Kamera 2 angeschlossen werden, die es erlaubt, die Helligkeit der einzelnen Bildelemente (Pixel) quantitativ als Maß für die Fluoreszenzintensität zu erfassen. Hierzu können auf dem ersten Bild einer Bildsequenz durch den Benutzer verschiedene Bildbereiche markiert werden, um dann Bild für Bild die Helligkeit der Pixel in diesem Areal zu ermitteln und die Ergebnisse graphisch darzustellen. Dabei kann eine zu untersuchende Gewebe- oder Organregion direkt mit einem Referenzareal mit normaler Perfusion oder aber mit einem externen Standard bekannter Intensität verglichen werden. Bei der Verwendung eines externen Standards können auch Bildsequenzen die mit unterschiedlichen Bestrahlungs- oder Detektorparametern aufgenommen wurden, direkt miteinander verglichen werden. Durch die Auswertung der gesamten Bildsequenz ist es möglich, verschiedene Kriterien wie z. B. die Geschwindigkeit der Anflutung und Abflutung des Chromophors und die durch das Chromophor verursachte Veränderung der Fluoreszenzintensität in den Gewebearealen zur Auswertung heranzuziehen.

[0035] Figur 2 zeigt in einer graphischen Darstellung die Fluoreszenzintensität (gemessen in relativen Einheiten von 0 -100) als Funktion der Zeit (gemessen in Sekunden). Es ist zu erkennen, dass die Kurve der Fluoreszenzintensität von einem Hintergrundsignal von 20 Einheiten ausgeht und beginnend mit dem Zeitpunkt  $t_x$  rasch ansteigt, bis das Signalmaximum zum Zeitpunkt  $t_y$  (8 Sekunden) erreicht ist. Danach bleibt das Fluoreszenzintensitätssignal konstant und fällt später langsam ab. Der Zeitraum zwischen den Zeitpunkten  $t_x$  und  $t_y$ , der als Anflutungszeit bezeichnet werden kann, ermöglicht die Berechnung des Blutflusses in der untersuchten Gewebe- oder Organregion. Das bedeutet, dass der Blutfluss umso größer ist, je kürzer die Anflutungszeit ist und folglich je steiler die Fluoreszenzkurve verläuft.

[0036] Aus der Fluoreszenzkurve, die direkt die gemessene Fluoreszenzintensität in Abhängigkeit der Zeit wiedergibt, kann durch mathematische Entfaltung eine Transportfunktion gewonnen werden. Die Transportfunktion entspricht einer theoretischen Fluoreszenzkurve, die erhalten worden wäre, wenn das Chromophor vollständig zu einem einzelnen Zeitpunkt (ohne zeitliche Ausdehnung) verabreicht worden wäre. Durch Berechnung der Transportfunktion werden folglich alle in der Praxis auftretenden Zufälligkeiten, die dadurch verursacht werden, dass das Chromophor nicht schlagartig, sondern langsam über einen längeren Zeitraum verabreicht wird, ausgeschaltet. Die durch Entfaltung gewonnene Transportfunktion weist qualitativ den gleichen

Verlauf wie die in Figur 2 gezeigte Fluoreszenzkurve auf, verläuft jedoch etwas steiler.

[0037] Figur 3 zeigt ein Sucherbild der bei der Erfindung als Detektoreinheit verwendeten Kamera. Im Zentrum des Sucherbildes ist schematisch ein Schlauchmagentransponat zum Ösophagusersatz gezeigt. Zwei Zielfadenkreuze 13 und 14 können über Bedienknöpfe (nicht dargestellt) auf bestimmte Regionen von Interesse innerhalb des Sucherbildes gerichtet werden. Das Zielfadenkreuz 13 ist beispielsweise auf eine hinsichtlich der Durchblutung besonders kritische Stelle des Transponats gerichtet, während das Zielfadenkreuz 14 auf eine Stelle des Transponats gerichtet ist, deren gute Durchblutung gesichert ist. Beim Betrieb der Detektoreinheit 2 werden nur die Bildpunkte (Pixel) innerhalb der durch die Fadenkreuze ausgewählten Regionen verwertet und zwar die Region im Zielfadenkreuz 13 als Meßregion und die Region im Zielfadenkreuz 14 als Referenzregion. Auf diese Weise kann der Blutfluss in der Meßregion des Zielfadenkreuzes 14 quantitativ bestimmt werden, wobei Zufälligkeiten, wie beispielsweise Schwankungen in der Chromophorkonzentration etc., durch die Differenzbildung zu der Messung in der Referenzregion eliminiert werden. Alternativ oder ergänzend zu der Auswahl einer Geweberegion, die als Referenzregion dient, kann auch ein externer Referenzstandard ausgewählt werden

### 30 Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung des Blutflusses in einer Gewebe- oder Organregion, **gekennzeichnet durch** folgende Schritte:
  - (a) Bestimmung einer Fluoreszenzkurve  $f(t)$  **durch** Messung der Fluoreszenzintensität eines exogenen Chromophors als Funktion der Zeit in der Gewebe- oder Organregion nach Verabreichung des Chromophors,
  - (b) Berechnung der Anflutungsgeschwindigkeit des Chromophors,
  - (c) Bestimmung des Blutflusses aus der Anflutungsgeschwindigkeit.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** bei der Bestimmung des Blutflusses aus der Anflutungsgeschwindigkeit die berechnete Anflutungsgeschwindigkeit mit den Messergebnissen einer parallelen Messung einer Referenzregion und/oder mit einem externen Referenzstandard in Beziehung gesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** zur Fluoreszenzmessung die Gewebe- oder Organregion mit einer Strahlungsquelle bestrahlt und die Strahlungsemission in einem Fluoreszenzspektralbereich des Chromo-

phors detektiert wird.

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Strahlungsquelle im Infrarot-Spektralbereich emittiert.
5. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Fluoreszenzspektralbereich sich von dem Spektralbereich unterscheidet, in dem die Strahlungsquelle emittiert.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Anflutungsgeschwindigkeit aus dem Anstieg der Fluoreszenzintensität des Chromophors bestimmt wird.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Anflutungsgeschwindigkeit aus dem Anstieg der Transportfunktion des den Blutfluss in der Gewebe- oder Organregion bestimmenden Gefäßsystems berechnet wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Transportfunktion  $g(t)$  durch mathematische Dekonvolution dadurch ermittelt, dass

- (a) der zeitliche Verlauf der Chromophordichte  $a(t)$  an einer Arterie stromaufwärts der Gewebe- oder Organregion bestimmt wird und
- (b) die Transportfunktion  $g(t)$  so bestimmt wird, dass der Ausdruck

$$\left[ f(t) - \int_{-\infty}^{+\infty} g(t-u)a(u)du \right]^2$$

ein Minimum annimmt.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** zur Messung der Fluoreszenzintensität des exogenen Chromophors ein Fluoreszenzsignal mit einer digitalen Videokamera (2) aufgezeichnet wird.
10. Verfahren nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** in dem von der Videokamera (2) erzeugten Bild mindestens eine Meßregion (13) und mindestens eine Referenzregion (14) ausgewählt werden und dass das Fluoreszenzsignal der Meßregion mit dem Fluoreszenzsignal in der Referenzregion in Beziehung gesetzt wird.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** als Chromo-

phor ein Fluoreszenzfarbstoff mit mindestens einem Fluoreszenzmaximum im Nahinfrarot-Wellenlängenbereich verwendet wird.

- 5 12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** als Chromophor Indocyaningrün ( $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$ ) verwendet wird.
- 10 13. Verfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet, dass** Indocyaningrün in einer Fluoreszenzlöschungseffekte (Fluoreszenzquenching) ausschließenden Dosis appliziert wird.
- 15 14. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** Indocyaningrün in einer Dosis von  $< 10 \mu M$  appliziert wird.
- 20 15. Vorrichtung zur Bestimmung des Blutflusses in einer Gewebe- oder Organregion, **gekennzeichnet durch**

- (a) eine Bestrahlungseinheit (1) zur Bestrahlung der Gewebe- oder Organregion mit elektromagnetischer Strahlung in einem bestimmten Spektralbereich,
- (b) eine Detektoreinheit (2) zur Messung einer Fluoreszenzintensität eines fluoreszierenden Chromophors in der Gewebe- oder Organregion zur Bestimmung einer Fluoreszenzkurve  $f(t)$ ,
- (c) eine Recheneinheit (11), die die Anflutungsgeschwindigkeit des Chromophors unter Verwertung der Fluoreszenzkurve berechnet und den Blutfluss aus der berechneten Anflutungsgeschwindigkeit bestimmt.

- 35 16. Vorrichtung nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Detektoreinheit eine bildgebende Einrichtung (2) umfaßt.
- 40 17. Vorrichtung nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet, dass** die bildgebende Einrichtung eine digitale Kamera (2) ist.
- 45 18. Vorrichtung nach Anspruch 17, **dadurch gekennzeichnet, dass** die digitale Kamera (2) zur Aufzeichnung einer Videobildsequenz von der Gewebe- oder Organregion ausgelegt ist.
- 50 19. Vorrichtung nach Anspruch 14 oder 15, **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Auswahlinheit vorgesehen ist, mit der in dem von der bildgebenden Einrichtung erzeugten Bild mindestens eine Meßregion (13) und mindestens eine Referenzregion (14) und/oder ein externer Referenzstandard auswählbar sind, und dass die Recheneinheit (11) bei der Bestimmung des Blutflusses die Anflutungsge-

schwindigkeit mit den Ergebnissen einer parallelen Messung in der Referenzregion (14) und/oder mit dem externen Referenzstandard in Beziehung setzt.

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 19, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Recheneinheit (11) die Anflutungsgeschwindigkeit aus der Steilheit des Anstiegs der Fluoreszenzkurve  $f(t)$  bestimmt.

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 20, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Recheneinheit zur Berechnung der Anflutungsgeschwindigkeit die Transportfunktion  $g(t)$  des für den Blutfluss in der Gewebe- oder Organregion maßgeblichen Gefäßsystems durch mathematische Dekonvolution berechnet und die Anflutungsgeschwindigkeit aus der Steilheit des Anstiegs der Transportfunktion  $g(t)$  bestimmt.

22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 21, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Strahlungsquelle (1) Strahlung im Spektralbereich des Absorptionsmaximums des Chromophors emittiert.

23. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 22, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Strahlungsquelle (1) eine Leuchtdiodeneinheit mit gebündelter Emission ist.

24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 23, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Strahlungsquelle (1) eine Infrarot-Laser-Lichtquelle ist.

25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 24, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Strahlungsquelle (1) eine Laserdiode ist.

26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 25, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Strahlungsquelle (1) gepulst ist.

27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 26, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Strahlungsquelle (1) moduliert ist.

28. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 27, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Strahlungsquelle (1) eine flächenbezogene Intensität von weniger als  $1\text{mW/cm}^2$  aufweist und ungefährlich für das ungeschützte menschliche Auge ist.

29. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 28, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Strahlungsquelle im Spektralbereich um 805 nm emittiert.

30. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 29,

**dadurch gekennzeichnet, dass** die Detektoreinheit Strahlung im Bereich der Fluoreszenzwellenlänge des Chromophors detektiert.

5 31. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 30, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Detektoreinheit Strahlung im Bereich von 835 nm detektiert.

10 32. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 31, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie als eine kompakte Einheit ausgebildet ist.

15 33. Computerprogramm, insbesondere auf ein Speichermedium aufgezeichnetes Computerprogramm, das in den Programmspeicher eines Rechners zu laden ist und den Rechner veranlasst, folgende Schritte auszuführen:

- 20 (a) Erzeugung von Abtastwerten einer Fluoreszenzkurve  $f(t)$  ausgehend von an einem Eingang des Rechners zur Verfügung gestellten Fluoreszenzintensitätsmesswerten,  
(b) Berechnung der Anflutungsgeschwindigkeit eines Chromophors aus den Abtastwerten der Fluoreszenzkurve  $f(t)$ .
- 25

34. Computerprogramm nach Anspruch 33, bei dem die Anflutungsgeschwindigkeit aus dem Anstieg der Fluoreszenzkurve  $f(t)$  bestimmt wird.

30

35. Computerprogramm nach Anspruch 32 oder 33, bei dem die Anflutungsgeschwindigkeit aus dem Anstieg der Transportfunktion des den Blutfluss in der Gewebe- oder Organregion bestimmenden Gefäßsystems berechnet wird.

35

36. Computerprogramm nach Anspruch 35, bei dem die Transportfunktion  $g(t)$  durch mathematische Dekonvolution dadurch ermittelt wird, dass

- (a) Abtastwerte des zeitlichen Verlaufs der Chromophordichte  $a(t)$  an einer Arterie stromaufwärts der Gewebe- oder Organregion ausgehend von an einem Eingang des Rechners zur Verfügung gestellten Chromophordichtemesswerten ermittelt werden und  
(b) die Transportfunktion  $g(t)$  so bestimmt wird, dass der Ausdruck

$$[f(t) - \int_{-\infty}^{+\infty} g(t-u)a(u)du]^2$$

ein Minimum annimmt.

55

37. Computerprogramm nach einem der Ansprüche 32

bis 36, das ein Programmmodul zur Auswahl mindestens einer Referenzregion (13) und/oder eines externen Referenzstandards aufweist, und bei dem der Schritt zur Berechnung der Anflutungsgeschwindigkeit einen Vergleich mit der in der Referenzregion (13) ermittelten Anflutungsgeschwindigkeit und/oder mit dem externen Referenzstandard umfaßt.

5

10

15

20

25

30

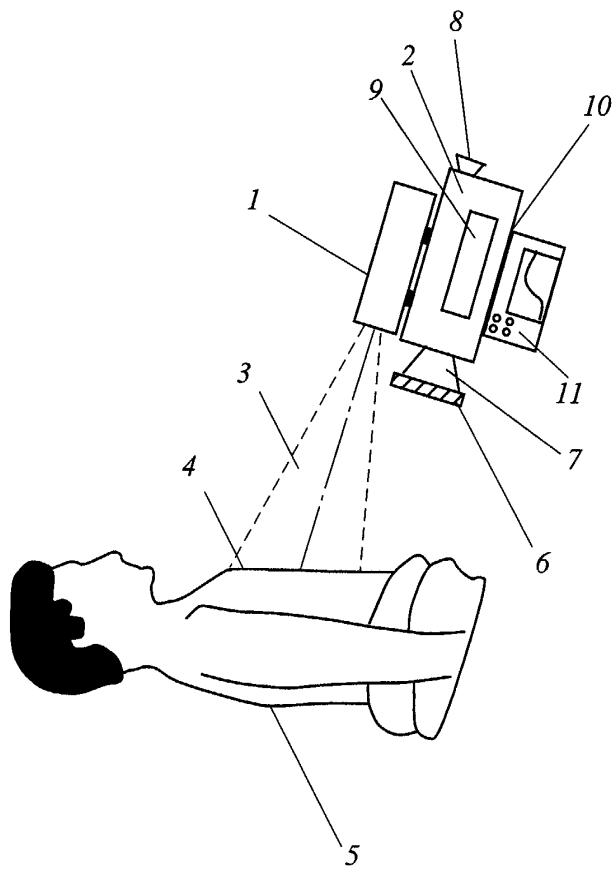
35

40

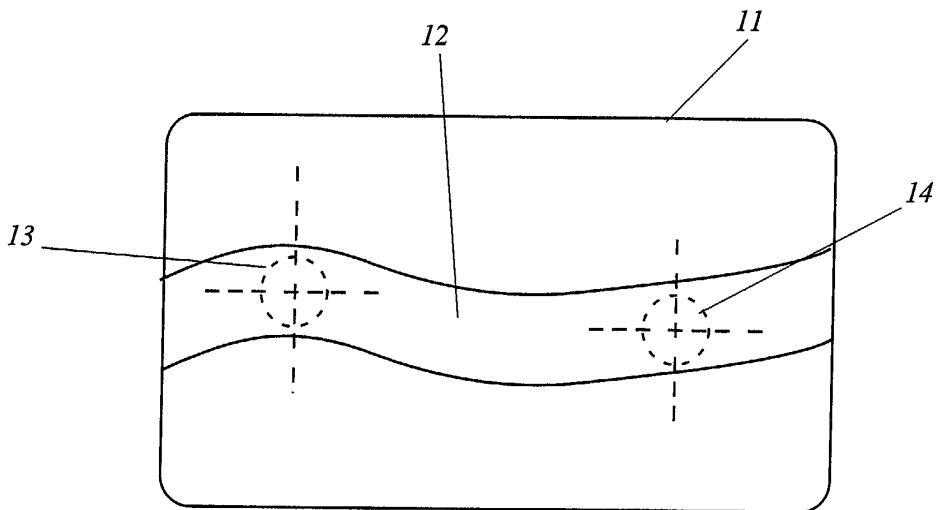
45

50

55



*Fig. 1*



*Fig. 3*

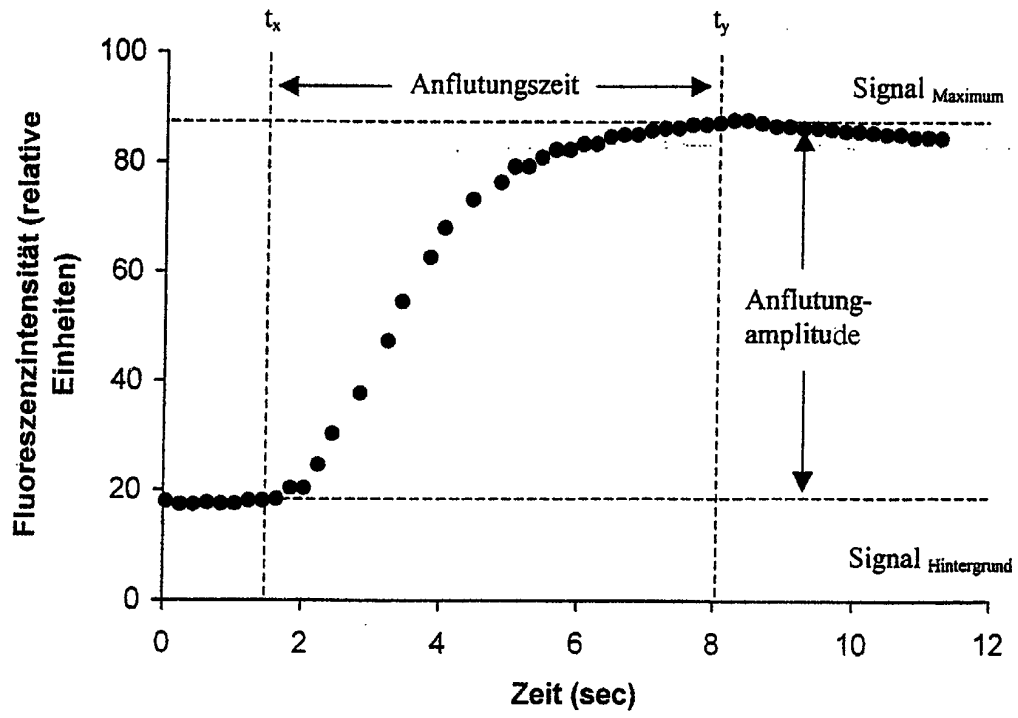


Fig. 2

专利名称(译)	用于确定组织或器官区域中的血流的方法，装置和计算机程序		
公开(公告)号	<a href="#">EP1254630A2</a>	公开(公告)日	2002-11-06
申请号	EP2002008664	申请日	2002-04-17
申请(专利权)人(译)	压出性医疗系统公司		
当前申请(专利权)人(译)	压出性医疗系统公司		
[标]发明人	PFEIFFER ULRICH DR BURGER THORSTEN DR BECKER ANDREAS DR		
发明人	PFEIFFER, ULRICH, DR. BURGER, THORSTEN, DR. BECKER, ANDREAS, DR.		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/026 A61B5/0275 G06F17/00		
CPC分类号	A61B5/0275 A61B5/0059 A61B5/0261		
优先权	10120980 2001-05-01 DE		
其他公开文献	EP1254630B1 EP1254630A3		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

外源发色团施用之后测量器官或组织中的局部荧光强度。该测量随时间进行并产生荧光曲线 $f(t)$ 。血流速率由测量的发色团输注速率确定。对于相应的装置和计算机程序也包括独立权利要求。

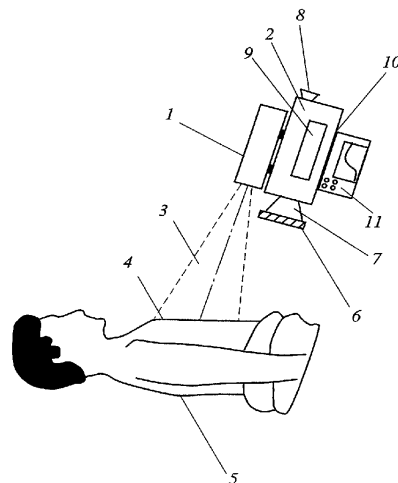


Fig. 1