



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61B 5/0275</p>	<p>A3</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/16594 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Juni 1996 (06.06.96)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE95/01690 (22) Internationales Anmeldedatum: 29. November 1995 (29.11.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 42 751.4 1. December 1994 (01.12.94) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: HOEFT, Andreas [DE/DE]; Neissestrasse 6, D-53127 Bonn (DE). (74) Anwalt: THÖMEN & KÖRNER; Zeppelinstrasse 5, D-30175 Hannover (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 29. August 1996 (29.08.96)</p>	

(54) Title: PROCESS AND DEVICE FOR DETERMINING CEREBRAL BLOOD FLOW AND INTRACEREBRAL BLOOD VOLUME

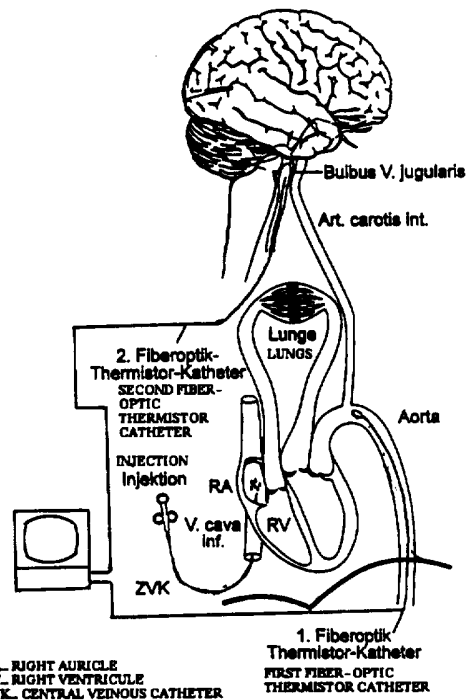
(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR ERMITTLUNG DER HIRNDURCHBLUTUNG UND DES INTRACRANIENBLUTVOLUMENS

(57) Abstract

A process and device are disclosed for determining cerebral blood flow and intracerebral blood volume. After a predetermined amount of a double indicator is injected into the blood stream, dilution curves that result from the dilution of indicator in the blood stream are measured in arteries and veins and plotted. A dye solution with a temperature that differs from the body temperature is used as double indicator. Heat or cold forms a highly diffusible indicator component and the dye, preferably indocyanine green (ICG), forms an intravascular indicator component. The cerebral blood flow (CBF) is calculated from the quotient of a distribution coefficient λ_{therm} of the highly diffusible indicator component (Therm) between blood and cerebral tissues multiplied by the means transit time mtt_{therm} of the highly diffusible indicator component (Therm) through the brain. The intracerebral blood volume (ICVB) is calculated from the product of cerebral blood flow (CBF) by the mean transit time mtt_{ICG} of the intravascular indicator component (ICG).

(57) Zusammenfassung

Es wird ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Ermittlung der Hirndurchblutung und des intracraniellen Blutvolumens beschrieben. Nach Injektion einer vorgegebenen Menge eines Doppelindikators in den Blutkreislauf werden arterielle und venöse Messungen der im Blutkreislauf resultierenden Indikatorverdünnungskurven durchgeführt. Als Doppelindikator dient eine in ihrer Temperatur von der Körpertemperatur abweichende Farbstofflösung, bei der Wärme oder Kälte eine hochdiffusible Indikator Komponente und Farbstoff, vorzugsweise Indocyaningrün (ICG), eine intravasale Indikator Komponente bilden. Die Hirndurchblutung (CBF) wird aus dem Quotienten aus einem Verteilungskoeffizienten λ_{therm} der hochdiffusiblen Indikator Komponente (Therm) zwischen Blut und dem Gehirngewebe und der mittleren Transitzeit mtt_{therm} der hochdiffusiblen Indikator Komponente (Therm) durch das Gehirn berechnet. Das intracranielle Blutvolumen (ICBV) wird aus dem Produkt aus Hirndurchblutung (CBF) und der mittleren Transitzeit mtt_{ICG} der intravasalen Indikator Komponente (ICG) berechnet.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 95/01690

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61B5/0275

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)
IPC 6 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	IEEE PROCEEDINGS OF THE 23RD ANNUAL CONFERENCE ON ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY, vol. 12, 16 November 1970, NEW YORK, US, page 276 XP002002985 WILSON ET AL.: "Measurment of jugular venous flow by thermal dilution" see the whole document <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1,8

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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 document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *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 combined 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

14 May 1996

Date of mailing of the international search report

- 7. 06. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Chen, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internal Application No
 PCT/DE 95/01690

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BIOMEDIZINISCHE TECHNIK, vol. 28, no. 10, October 1983, BERLIN, DE, pages 216-220, XP002002986 HOEFT ET AL.: "Messung der Koronardurchblutung mit einem Doppelfiberoptiksystem und rechnergestützter Entfaltung von transkoronaren Farbstoffdilutionssignalen" see abstract see page 216, left-hand column, line 1 - page 218, left-hand column, line 35 ---	1,2,8,9
A	JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY, vol. 64, no. 3, March 1988, US, pages 1210-1216, XP000570031 BÖCK ET AL.: "Thermal recovery after passage of pulmonary circulation assessed by deconvolution" see page 1210, left-hand column, line 1 - page 1211, right-hand column, line 17 see page 1214, right-hand column, line 7 - page 1216, left-hand column, line 16 ---	1,2,8,9
A	PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY, vol. 37, no. 11, November 1992, BRISTOL, GB, pages 2059-2069, XP000309567 SCHRÖDER ET AL.: "Calculation of body transport function" see page 2059, line 1 - page 2063, line 30 -----	4,11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 95/01690

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61B5/0275

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	IEEE PROCEEDINGS OF THE 23RD ANNUAL CONFERENCE ON ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY, Bd. 12, 16. November 1970, NEW YORK, US, Seite 276 XP002002985 WILSON ET AL.: "Measurement of jugular venous flow by thermal dilution" siehe das ganze Dokument --- -/--	1,8

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- * A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- * T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- * X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- * Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- * &* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Mai 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

- 7. 06. 96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chen, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>BIOMEDIZINISCHE TECHNIK, Bd. 28, Nr. 10, Oktober 1983, BERLIN, DE, Seiten 216-220, XP002002986 HOEFT ET AL.: "Messung der Koronardurchblutung mit einem Doppelfiberoptiksystem und rechnergestützter Entfaltung von transkoronaren Farbstoffdilutionssignalen" siehe Zusammenfassung siehe Seite 216, linke Spalte, Zeile 1 - Seite 218, linke Spalte, Zeile 35 ---</p>	1,2,8,9
A	<p>JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY, Bd. 64, Nr. 3, März 1988, US, Seiten 1210-1216, XP000570031 BÖCK ET AL.: "Thermal recovery after passage of pulmonary circulation assessed by deconvolution" siehe Seite 1210, linke Spalte, Zeile 1 - Seite 1211, rechte Spalte, Zeile 17 siehe Seite 1214, rechte Spalte, Zeile 7 - Seite 1216, linke Spalte, Zeile 16 ---</p>	1,2,8,9
A	<p>PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY, Bd. 37, Nr. 11, November 1992, BRISTOL, GB, Seiten 2059-2069, XP000309567 SCHRÖDER ET AL.: "Calculation of body transport function" siehe Seite 2059, Zeile 1 - Seite 2063, Zeile 30 -----</p>	4,11