

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
03. Oktober 2019 (03.10.2019)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2019/185073 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:  
A61B 3/18 (2006.01) A61B 3/12 (2006.01)  
A61B 3/16 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2018/100638

(22) Internationales Anmeldedatum:  
12. Juli 2018 (12.07.2018)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2018 107 622.3  
29. März 2018 (29.03.2018) DE

(71) Anmelder: IMEDOS SYSTEMS GMBH [DE/DE]; Am Naßtal 4, 07751 Jena (DE).

(72) Erfinder: VILSER, Walthard; Sigismundstraße 8, 07407 Rudolstadt (DE). KRAUß, Benedikt; Jansonstraße 20, 07745 Jena (DE). RIEMER, Thomas; Laasaner Oberweg 10, 07751 Jena (DE).

(74) Anwalt: SCHALLER, Renate et al.; Patentanwälte OEHMKE & KOLLEGEN, Neugasse 13, 07743 Jena (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING RETINAL BLOOD PRESSURE VALUES AND FOR MAPPING RETINAL BLOOD PRESSURE VALUES AND PERFUSION PRESSURE VALUES

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG RETINALER BLUTDRUCKWERTE UND ZUM MAPPING RETINALER BLUTDRUCKWERTE UND PERFUSIONSDRUCKWERTE

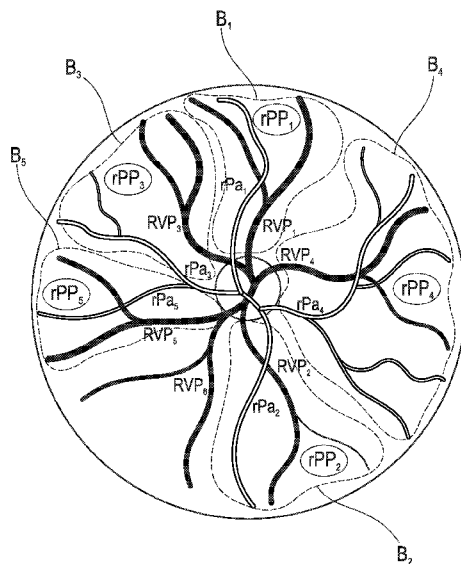


Fig. 6b

(57) Abstract: The invention relates to a device and to a method by means of which the intraocular pressure is changed in the eye of a patient by artificially introducing a variable stimulation pressure, the intraocular pressure resulting in characteristic measurement criteria in the retina of the eye when certain intraocular pressure values are reached, which measurement criteria allow global and local retinal blood pressure values to be derived from the intraocular pressure value. From the retinal blood pressure values, which are determined online or advantageously offline, local retinal perfusion pressure values (rPP) can be calculated and can be displayed in an image of the retina as a pressure mapping image.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren, mit denen im Auge eines Patienten durch künstliches Einbringen eines veränderbaren Stimulationsdruckes der Intraokulardruck verändert wird, der bei Erreichen bestimmter Intraokulardruckwerte das Eintreten charakteristischer Messkriterien in der Netzhaut des Auges bewirkt, die eine Ableitung globaler und lokaler retinaler Blutdruckwerte aus dem Intraokulardruckwert erlauben. Aus den retinalen Blutdruckwerten, die online oder vorteilhaft offline bestimmt werden, können lokale retinale Perfusionsdruckwerte (rPP) berechnet werden und in einem Bild der Netzhaut als Druckmappingbild dargestellt werden.



WO 2019/185073 A1

SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

- *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)*

**Veröffentlicht:**

- *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

Vorrichtung und Verfahren zur Bestimmung retinaler Blutdruckwerte und zum Mapping retinaler Blutdruckwerte und Perfusionsdruckwerte

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren, mit denen im Auge eines Patienten durch künstliches Einbringen eines veränderbaren Stimulationsdruckes SD der Intraokulardruck IOP erhöht wird, der das Eintreten charakteristischer Messkriterien in der Netzhaut des Auges bewirkt, die eine Ableitung globaler und lokaler retinaler Blutdruckwerte rP aus dem Intraokulardruckwert IOP erlauben. Ein gattungsgemäßes Verfahren und eine gattungsgemäße Vorrichtung sind aus der DE 195 14 796 C1 bekannt.

Die Erfindung betrifft auch eine Vorrichtung und ein Verfahren zum Mapping retinaler Blutdruckwerte rP und Perfusionsdruckwerte rPP im Sehnervenkopf (globale retinale Blutdruckwerte rP) und an verschiedenen Orten der Netzhaut (lokale retinale Blutdruckwerte rP) auf einem Bild oder mehreren Bildern der Netzhaut.

Dass Änderungen des retinalen Perfusionsdruckes rPP wesentlich den retinalen Blutflussbestimmen und eine entscheidende Rolle für die Entstehung verschiedener okulärer Erkrankungen spielen, ist in der modernen Medizin bekannt. Berechnet wird der retinale Perfusionsdruck rPP über die Differenz des retinalen arteriellen Blutdrucks rPa des in das Auge einströmenden Blutes und des retinalen venösen Blutdrucks rPv des aus dem Auge ausströmenden Blutes.

$$rPP = rP_a - rP_v$$

Der retinale venöse Blutdruck rPv ist dabei stark abhängig von den äußeren Gegebenheiten und nimmt entweder den Wert des Intraokulardrucks IOP an, wenn der Intraokulardruck IOP größer ist als der retinale venöse Blutdruck außerhalb des Augapfels RVP (häufig auch als retinaler venöser Abflussdruck bezeichnet), oder ist gleich dem retinalen venösen Blutdruck außerhalb des Augapfels RVP, insofern dieser größer ist als der Intraokulardruck IOP. In Sonderfällen kann der retinale venöse Blutdruck rPv auch den Wert des Intrakranielldrucks annehmen. Dies gilt jedoch nur, wenn der Intrakranielldruck größer als der Intraokulardruck IOP und der retinale venöse Blutdruck außerhalb des Augapfels RVP ist.

Die Ophthalmodynamometrie ist eine Methode zur Bestimmung globaler retinaler Blutdruckwerte  $rP$  anhand der bekannten visuell sichtbaren Pulsphänomene bei Erreichung der retinalen Blutdruckwerte  $rP$ . Zur retinalen Blutdruckmessung (Ophthalmodynamometrie) wird der Intraokulardruck IOP erhöht. In Anlehnung an die Blutdruckmessung am Oberarm fährt man zu Beginn der Messung den Intraokulardruck IOP zunächst auf suprasystolische arterielle Blutdruckwerte, größer dem retinalen arteriellen systolischen Blutdruckwert  $rP_{\text{asys}}$ , hoch, die erreicht sind, wenn man keine Gefäßpulsation sehen kann, und senkt anschließend den Intraokulardruck IOP langsam ab. Die ersten sichtbaren arteriellen Gefäßpulsationen sind das visuelle Messkriterium für das Erreichen des globalen retinalen arteriellen systolischen Blutdruckes  $rP_{\text{asys}}$  in der Netzhaut. Sieht man die arteriellen Gefäßpulsationen wieder verschwinden (weiteres visuelles Messkriterium), hat der Intraokulardruck IOP den retinalen arteriellen diastolischen Blutdruck  $rP_{\text{adia}}$  in der Netzhaut erreicht. In den letzten Jahren wurde die Ophthalmodynamometrie zunehmend benutzt, um den retinalen venösen Blutdruck innerhalb des Augapfels  $rP_v$  zu messen. Als visuelles Messkriterium benutzt man den sogenannten Venenkollaps im Bereich des Sehnervenkopfes. Der Venenkollaps tritt im Bereich des Sehnervenkopfes dort auf, wo die Netzhautvenen den Augapfel gerade verlassen, solange der Intraokulardruck IOP größer als der retinale venöse Blutdruck außerhalb des Augapfels RVP ist. Ist der retinale venöse Blutdruck außerhalb des Augapfels RVP höher als der Intraokulardruck IOP, dann fehlt der spontane Venenkollaps. Um den retinalen venösen Blutdruck außerhalb des Augapfels RVP zu messen, erhöht man den Intraokulardruck IOP solange, bis der spontane Venenkollaps gerade zu sehen ist. Der dazu gehörige Intraokulardruck IOP entspricht dann dem retinalen venösen Blutdruck außerhalb des Augapfels RVP.

Ein bekanntes und in der Medizin angewandtes Gerät zur Durchführung der Ophthalmodynamometrie wird in der vorgenannten DE 195 14 796 C1 beschrieben. Hierbei wird ein Kontaktglas durch den Untersucher auf die Hornhaut des Auges aufgesetzt. Über das Kontaktglas beobachtet der Untersucher den Sehnervenkopf des Auges und erhöht dabei den Druck mit dem Kontaktglas auf das Auge und damit den Intraokulardruck IOP im Auge, bis die visuellen Messkriterien zu sehen sind. Die Kraft, mit dem das Kontaktglas auf das Auge drückt, wird mit einem Kontaktglasdynamometer gemessen und angezeigt. Aus dieser Kraft lässt sich dann der zu dem jeweiligen

visuellen Messkriterium gehörende Intraokulardruckwert IOP bzw. retinale Blutdruckwert  $rP$  berechnen.

Um aus dem gemessenen Druck, mit dem der Untersucher das Kontaktglasdynamometer auf das Patientenauge drückt, den Intraokulardruck IOP genau ableiten zu können, ist eine Eichung des Gerätes notwendig, welche in regelmäßigen Abständen wiederholt werden muss. Bei der Eichung wird von einem „Standardauge“ ausgegangen, das heißt, das Auftreten unterschiedlicher Augenformen sowie verschiedener okulärer Gewebtparameter wird nicht berücksichtigt. Auch die manuelle Kraft- bzw. Druckeinleitung auf das Auge birgt ein erhebliches Fehlerpotential.

Ein weiteres Gerät zur Durchführung der Ophthalmodynamometrie wird in der DE 35 11 938 A1 beschrieben. In diesem Fall wird die künstliche Erhöhung des Intraokulardrucks IOP mit Hilfe der Saugnapf-Kompressions-Tonometrie realisiert, indem manuell ein Saugnapf durch einen Unterdruck temporal auf den Augapfel des Patienten fixiert und im Weiteren der Unterdruck im Inneren des Saugnapfes erhöht wird. Durch diese Erhöhung des Unterdrucks im Saugnapf wird der Augapfel des Patienten zunehmend stärker in den Saugnapf eingesogen. Die dadurch hervorgerufene Verformung des Augapfels führt zu einem Anstieg des Intraokulardrucks IOP. Über den direkten Kontakt zum Auge des Patienten werden mit Hilfe einer Wandlereinheit, welche pneumatisch mit dem Saugnapf verbunden ist, die okulären Pulsationen registriert und aufgezeichnet. Über die Auswertung der dabei aufgezeichneten Kurven und den geeichten Zusammenhang zwischen dem Unterdruck im Inneren des Saugnapfes und dem Intraokulardruck IOP können die verschiedenen retinalen Blutdruckwerte  $rP$  bestimmt werden. Hierzu zählen der retinale arterielle systolische Blutdruck  $rP_{\text{asys}}$ , der ziliare arterielle systolische Blutdruck und der okuläre arterielle diastolische Blutdruck. Darüber hinaus können noch eine Reihe weiterer das Auge betreffender Parameter, wie zum Beispiel die okuläre Perfusion, die autoregulatorische Kapazität und der kritische Punkt, bei dem das okuläre Pulsblutvolumen abfällt, bestimmt werden.

Auch das in der vorbenannten DE 35 11 938 A1 offenbarte Gerät muss aufgrund der direkten Bestimmung der Erhöhung des Intraokulardrucks IOP aus dem Unterdruck im Inneren des Saugnapfes regelmäßig einer Eichung unterzogen werden. Zudem lässt

sich der retinale venöse Blutdruck außerhalb des Augapfels RVP mit dieser Methodik nur bedingt messen, da der Intraokulardruck IOP durch den Unterdruck zur Fixierung des Saugnapfes bereits angehoben wird. Da der retinale venöse Blutdruck außerhalb des Augapfels RVP oft im Bereich des Intraokulardrucks IOP oder leicht darüber liegt, kann diese zur Fixation des Saugnapfes erforderliche Erhöhung des Intraokulardrucks IOP den Anfangspunkt des spontanen Venenkollaps bereits wesentlich überschreiten und so eine Messung des retinalen venösen Blutdruckes außerhalb des Augapfels RVP unmöglich machen. Darüber hinaus findet während der Untersuchung keine Beobachtung der Netzhaut statt, wodurch eine Auswertung nur rein über die okulären Pulsationskurven möglich ist und infrage steht, ob die mit dem Saugnapfverfahren messbaren retinalen Blutdrücke rP mit den globalen eingangs definierten retinalen Blutdruckwerten rP identisch sind.

Die beiden beschriebenen Vorrichtungen sind ursprünglich nicht zur Messung des retinalen venösen Blutdrucks außerhalb des Augapfels RVP vorgesehen, sondern dienen der Messung globaler retinaler arterieller Blutdrücke rPa, welche zum Teil zur Berechnung weiterer okulärer Parameter genutzt werden können.

Eine andere Anwendung ist die Messung des Intrakranielldrucks. Dies ist jedoch nur möglich, wenn der Intrakranielldruck größer als der Intraokulardruck IOP und der retinale venöse Blutdruck außerhalb des Augapfels RVP ist. In diesem Fall nimmt der retinale venöse Blutdruck rPv bzw. auch der retinale venöse Blutdruck außerhalb des Augapfels RVP den Wert des Intrakranielldrucks an. Der Intrakranielldruck kann in diesem Fall über die Messung des retinalen venösen Blutdruckes außerhalb des Augapfels RVP bestimmt werden. Als Untersuchungskriterien dienen wiederum der spontane Venenkollaps oder andere ableitbare Messkriterien, je nach eingesetztem Messverfahren und abgeleitetem Messkriterium. Geräte, welche diese Methodik anwenden, sind zum Beispiel in der EP 2 567 656 B1, der US 2015/0265172 A1 und der DE 10 55 175 B beschrieben.

Grundsätzlich lässt sich jedoch sagen, dass all die hier beschriebenen Geräte lediglich zur Bestimmung globaler retinaler Blutdruckwerte rP geeignet sind und somit auch nur die Bestimmung eines globalen retinalen Perfusionsdruckwertes rPP möglich ist und

dass wesentliche Fehlerquellen, insbesondere durch manuelle Kraft- bzw. Druckeinleitung über die Eichbeziehungen, das Untersuchungsergebnis verfälschen.

Häufig kann es klinisch sinnvoll oder erforderlich sein, nicht nur die globalen retinalen Blutdrücke rP zu kennen, sondern lokale retinale Blutdrücke rP zu messen und bezogen auf ihren Ort an der Netzhaut zu bewerten, wie z. B. im Falle arterieller und venöser Astverschlüsse. Weiterhin kann es erforderlich sein, lokale retinale Perfusionsdrücke rPP einzelner Kapillarbereiche und größerer Gefäßbereiche (Gefäßnetze) zu untersuchen und im Hinblick auf prädiktive Aussagen oder eine echte Früherkennung gefährdeter Perfusionsdruckverhältnisse und -bereiche zu bewerten und zu erkennen.

Es ist die Aufgabe der Erfindung, eine Vorrichtung und ein Verfahren zu schaffen, mit denen globale und lokale retinale Blutdruckwerte rPmanuell, aber vorteilhaft auch automatisch bestimmt werden können. Die retinalen Blutdruckwerte rP sollen einem Messort oder einem mehrere Messorte umfassenden Messbereich auf der Netzhaut bzw. dem Sehnervenkopf zugeordnet werden können. Vorteilhaft sollen aus den retinalen Blutdruckwerten rP Perfusionsdruckwerte rPP bestimmt und dargestellt werden.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, die individuelle Reproduzierbarkeit der Messergebnisse deutlich zu erhöhen, den Einfluss der individuellen Besonderheiten des Augapfels weitestgehend auszuschließen und die Fehlerquellen manueller Druckeinleitung deutlich zu reduzieren und die Messergebnisse vor allem unabhängig von den Besonderheiten des individuellen Auges zu machen.

Das Wesen der Erfindung besteht einerseits darin, dass neben den bekannten weiter oben beschriebenen visuellen Messkriterien zur Bestimmung der globalen retinalen Blutdruckwerte rP weitere subjektive, aber auch objektive lokale Pulsphänomene, Signale und Messkriterien vom Gefäßsystem der Netzhaut und des Sehnervenkopfes genutzt bzw. gebildet oder abgeleitet werden, denen erfindungsgemäß lokal und physiologisch definierbare retinale Blutdruckwerte rP zugeordnet werden können. Vorteilhaft werden die Blutdruckwerte rP und / oder Perfusionsdruckwerte rPP örtlich zugeordnet in einem Druckmappingbild oder örtlich und zeitlich zugeordnet in einer Folge von Druckmappingbildern, deren Hintergrund ein Bild der Netzhaut ist,

dargestellt. Erfindungsgemäß können die Untersuchungen weiterhin manuell, aber auch als automatische Messungen ausgeführt werden.

Andererseits werden erfindungsgemäß die Vorrichtung und das Verfahren derart aufgebaut, dass die gemessenen retinalen Blutdrücke  $rP$  nicht über unsichere globale geeichte Zusammenhänge zwischen dem veränderbaren Stimulationsdruck  $SD$  und dem Intraokulardruck  $IOP$  bestimmt werden, sondern direkt mit dem Tonometer am individuellen Patientenaugen gemessen oder aus einer individuellen Beziehung eines direkt am Patientenaugen bestimmten Zusammenhangs zwischen dem veränderbaren Stimulationsdruck  $SD$  und dem Intraokulardruck  $IOP$  berechnet werden. Zentrales Element ist dabei eine Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes, deren druckvermittelnde Einheit, ein Druckapplikator, am Kopf des Auges fixiert ist und seitlich (außerhalb der Hornhaut) einen veränderbaren Stimulationsdruck  $SD$  nasal auf den Augapfel gerichtet einleitet, wobei der Zusammenhang zwischen dem veränderbaren Stimulationsdruck  $SD$  und dem Intraokulardruck  $IOP$  nicht exakt bekannt ist oder direkt an diesem Auge für dieses Auge ermittelt wurde. Mit dieser Anordnung des Druckapplikators seitlich zum Auge bleibt der Einblick in das Auge für verschiedene Geräte frei, und auch Tonometermessungen am betreffenden Auge sind mit verschiedenen Geräten durchführbar.

Beide beschriebenen erfindungsgemäßen Schwerpunkte werden vorteilhafterweise gemeinsam ausgeführt, können erfindungsgemäß aber auch selbstständig als erfindungsgemäße Lösungen zum Einsatz kommen.

Die Aufgabe der Erfindung wird für eine Vorrichtung zur Bestimmung globaler und lokaler retinaler Blutdruckwerte  $rP$  an einem Auge eines Patienten, enthaltend eine auf das Auge wirkende Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes und eine Bildgebungseinheit, dadurch gelöst, dass ein Tonometer vorhanden ist, um einen Intraokulardruck  $IOP$  im Auge, der sich in Abhängigkeit von einem applizierten veränderbaren Stimulationsdruck  $SD$  ändert, zu messen, eine Rechen- und Steuereinheit mit einer Ein- und Ausgabereinheit vorhanden ist, die mit der Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes

verbunden ist, und die Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes einen Druckapplikator enthält, der am Kopf des Patienten ortsfest zum Auge außerhalb der Hornhaut und eines Lichtweges der Bildgebungseinheit druckfrei flächig an das Auge anlegbar ist.

Vorteilhaft ist die Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes so ansteuerbar, dass der applizierte veränderbare Stimulationsdruck SD in Richtung und Geschwindigkeit eines Anstieges änderbar ist sowie konstant gehalten werden kann, und die Ein- und Ausgabeeinheit ist dazu ausgelegt, dass die Ansteuerung durch einen Untersucher über die Ein- und Ausgabeeinheit erfolgt.

Es ist von Vorteil, wenn die Bildgebungseinheit einen digitalen Bildsensor oder eine bildgebende Einheit auf Basis der optischen Kohärenztomografie oder der Laser-Scanning-Technik aufweist und ein digitaler Videorekorder vorhanden ist, der mit der Bildgebungseinheit und der Rechen- und Steuereinheit verbunden ist, und die Ein- und Ausgabeeinheit einen Monitor aufweist und dazu ausgelegt ist, dass der Untersucher wahlweise online Bilder der Bildgebungseinheit oder vom digitalen Videorekorder aufgezeichnete Videosequenzen der Bilder ansehen und zur Untersuchung einsetzen kann.

Vorzugsweise ist eine Daten- und Bildauswerteeinheit vorhanden, die mit dem digitalen Videorekorder, der Bildgebungseinheit, der Rechen- und Steuereinheit und der Ein- und Ausgabeeinheit in Verbindung steht, und die Ein- und Ausgabeeinheit ist dazu ausgelegt ist, dass der Untersucher in am Monitor angezeigten Bildern der Bildgebungseinheit oder Bildern der Videosequenzen des digitalen Videorekorders Messorte für erkannte visuelle Messkriterien festlegen kann und die Koordinaten der Messorte gemeinsam mit den visuellen Messkriterien, jeweils einem retinalen Blutdruckwert rP zugeordnet, abspeichern und in einem Druckmappingbild eintragen kann.

Die Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes enthält vorteilhafterweise einen Drucksensor, um jeweils einem gemessenen

Intraokulardruckwert IOP bzw. jedem Bild der Videosequenz einen veränderbaren Stimulationsdruckwert SD zuordnen zu können.

Es ist ferner von Vorteil, wenn die Bildgebungseinheit einen digitalen Bildsensor oder eine bildgebende Einheit auf Basis der optischen Kohärenztomografie oder der Laser-Scanning-Technik zur Erzeugung einer Videosequenz aufweist und eine Daten- und Bildauswerteeinheit sowie eine Signalanalyseeinheit vorhanden sind, wobei die Daten- und Bildauswerteeinheit dazu ausgelegt ist, eine bewegungskorrigierte Videosequenz von der Netzhaut des Auges zu erzeugen, und für jedes Pixel oder für eine beliebige Pixelgeometrie von Bildern der Videosequenz ein Signal bildet und einem Zeitsignal der Rechen- und Steuereinheit zuordnet.

Es ist außerdem vorteilhaft, wenn die Bildgebungseinheit eine modifizierte Netzhautkamera mit mindestens zwei Farbkanälen und einem doppelbandigen Bandpassfilter ist und eine Einheit zur Bildung von spektralen Quotientensignalen vorhanden ist, die für jedes Pixel oder eine zusammenfassende Pixelgeometrie der Bilder der Videosequenz ein beleuchtungsunabhängiges spektrales Quotientensignal bildet und es einem Zeitsignal der Rechen- und Steuereinheit zuordnet.

Vorzugsweise ist eine Einheit zur Bildung von Gefäßdurchmessersignalen vorhanden, die für jedes Gefäßsegment ein mit einem Durchmesser korrelierendes Gefäßdurchmessersignal bildet und dieses einem Zeitsignal der Rechen- und Steuereinheit zugeordnet.

Ferner ist das Tonometer bevorzugt ein automatisch messendes Rebound-Tonometer oder Non-Contact-Tonometer und in der Bildgebungseinheit integriert.

Die Aufgabe der Erfindung wird ferner für ein Verfahren zur Bestimmung globaler und lokaler retinaler Blutdruckwerte an einem Auge eines Patienten, bei dem ein veränderbarer Stimulationsdruck SD auf das Auge eingeleitet wird, der zu einer Veränderung des Intraokulardrucks IOP im Auge führt. Parallel dazu wird die Netzhaut beobachtet und / oder es wird eine Videosequenz von Bildern der Netzhaut aufgenommen. Dabei wird ein momentaner Intraokulardruckwert IOP einem der retinalen Blutdruckwerte rP dann gleichgesetzt, wenn die Erfüllung eines für diesen retinalen Blutdruckwert rP charakteristischen Messkriteriums an der Netzhaut

beobachtet oder aus den Bildern abgeleitet wird. Zu wenigstens einem Zeitpunkt der Erfüllung wird der veränderbare Stimulationsdruck SD über eine Zeitspanne konstant gehalten. Während dieser Zeitspanne erfolgt manuell oder automatisch eine direkte Messung des Intraokulardruckes IOP mit einem Tonometer und der gemessene Intraokulardruckwert IOP wird demjenigen der retinalen Blutdruckwerte rP gleichgesetzt, für den das charakteristische Merkmal erfüllt wurde. Es ist ferner von Vorteil, wenn ein Zeitsignal gebildet wird, dem die gemessenen Intraokulardruckwerte IOP, Stimulationsdruckwerte SD, Bilder und abgeleitete Bilder der Videosequenz sowie Zeitpunkte des Auftretens der charakteristischen Messkriterien und die zugehörigen retinalen Blutdruckwerte rP zugeordnet werden.

Bevorzugt wird aus mindestens zwei direkt gemessenen Intraokulardruckwerten IOP und den über das Zeitsignal jeweils zugeordneten Stimulationsdruckwerten SD der für das individuelle Auge zutreffende individuelle Zusammenhang zwischen dem Intraokulardruck IOP und dem veränderbaren Stimulationsdruck SD berechnet, wobei im Falle nur eines bei Detektion eines der charakteristischen Messkriterien direkt gemessenen Intraokulardruckwertes IOP ein weiterer Intraokulardruckwert IOP ohne Detektion eines der charakteristischen Messkriterien zu einem beliebigen Zeitpunkt erhöhter Stimulationsdruckwerte SD direkt gemessen wird.

Vorzugsweise leitet ein Untersucher während der Aufnahme der Videosequenz online aus den Bildern das Auftreten der charakteristischen Messkriterien globaler retinaler Blutdruckwerte rP ab. Später markiert er offline anhand der Videosequenz interaktiv in den Bildern das Auftreten der charakteristischen Messkriterien lokaler retinaler Blutdrücke rP an Messorten örtlich und zeitlich, bestimmt über das Zeitsignal jeweils die zugehörigen Intraokulardruckwerte IOP, setzt diese jeweils einem retinalen Blutdruckwert rP gleich, speichert die retinalen Blutdruckwerte rP und zugehörigen Messorte und trägt sie in einem Druckmappingbild ein.

Dabei ist es von Vorteil, wenn aus den Bildern der Videosequenz weitere Gefäßdurchmessersignale abgeleitet und jeweils einem Zeitpunkt und einem Gefäßsegment oder einem Gefäßsegmente umfassenden Gefäßabschnitt zugeordnet werden.

Ferner ist es vorteilhaft, wenn aus den Bildern der Videosequenz beleuchtungsunabhängige spektral normierte Signale abgeleitet und einem Zeitpunkt und einem Messort zugeordnet werden.

Den Signalen werden vorzugsweise der Anstieg und Abfall von Gefäßpulsationen oder pulsatorische und kontinuierliche Ablassungen oder Signaländerungen als weitere charakteristische Messkriterien und / oder globale oder lokale retinale Blutdrücke  $rP$  als weitere Schwellenwerte zugeordnet und die weiteren charakteristischen Messkriterien und / oder weiteren Schwellenwerte werden zur automatischen Messung bzw. Bestimmung der Intraokulardruckwerte IOP verwendet.

Bevorzugt werden die charakteristischen Messkriterien über die gesamte Netzhaut erfasst und es werden daraus Netzhautbereiche abgeleitet, die pathologische Gefäßbereiche darstellen, welche bei der Analyse des vaskulären Risikos von lokalen retinalen Durchblutungsstörungen besonders beachtet werden können.

Dabei ist es von Vorteil, wenn Messorte oder Gefäßsegmente, bei denen zur gleichen Zeit die gleichen Messkriterien auftreten, zu Gefäßabschnitten oder Gefäßbereichen zusammengefasst und in einem Druckmappingbild zusammengestellt werden und wenn verschiedene retinale Blutdruckwerte  $rP$  und / oder Messkriterien farblich kodiert präsentiert werden.

Ferner ist es vorteilhaft, wenn aus lokalen retinalen arteriellen Blutdruckwerten  $rPa$  näherungsweise lokale retinale Perfusionsdruckwerte  $rPP$  als Differenzen zwischen den lokalen retinalen arteriellen Blutdruckwerten  $rPa$  und einem Ruhe-Intraokulardruckwert  $IOP_0$  oder einem retinalen venösen Blutdruckwert außerhalb des Augapfels RVP (für  $RVP > IOP_0$ ) berechnet werden und im Druckmappingbild dargestellt werden.

Die Erfindung soll nachfolgend an Ausführungsbeispielen mit Hilfe von Zeichnungen näher beschrieben werden. Hierzu zeigen:

Fig. 1 ein Blockschaltbild für ein erstes Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung,

- Fig. 2 ein Blockschaltbild für ein zweites Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung,
- Fig. 3 ein Blockschaltbild für ein drittes Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung,
- Fig. 4 eine Prinzipskizze für eine Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes,
- Fig. 5 ein Diagramm, aus dem die Änderung des Intraokulardruckes IOP in Abhängigkeit von der zeitlichen Änderung des veränderbaren Stimulationsdruckes SD zu entnehmen ist und
- Fig. 6a-6c Beispiele für Druckmappingbilder.

Das erste Ausführungsbeispiel beschreibt eine einfache Ausführung eines erfindungsgemäßen Verfahrens und eine dazu geeignete Vorrichtung, mit dem/der bevorzugt die globalen retinalen Blutdruckwerte rP manuell mit visuellen Messkriterien ohne die beschriebenen Fehlerquellen des Standes der Technik bestimmt werden können. Aus den globalen retinalen Blutdruckwerten rP kann dann, wie bereits einleitend erläutert, der globale retinale Perfusionsdruckwert rPP berechnet werden.

Alle Ausführungen einer erfindungsgemäßen Vorrichtung enthalten gleich diesem ersten Ausführungsbeispiel, wie in **Fig. 1** in einem Blockschaltbild dargestellt, mindestens eine Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes 1, eine Rechen- und Steuereinheit 4, eine Bildgebungseinheit 2 und ein Tonometer 3. Die Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes 1, schematisch in **Fig. 4** gezeigt, weist eine Druckerzeugungseinheit 1.2, eine Halterung 1.3 und einen Druckapplikator 1.1 auf, der über die vorzugsweise brillenähnliche Halterung 1.3 jeweils seitlich (temporal) am rechten oder linken Auge A des Patienten fixiert ist. Der Druckapplikator 1.1 kann druckfrei am zu untersuchenden Auge A des Patienten flächig angelegt werden.

Der Druckapplikator 1.1 dient dem Einbringen eines veränderbaren Stimulationsdruckes SD auf das zu untersuchende Auge A des Patienten und ist gemäß dem ersten

Ausführungsbeispiel ein kleiner pneumatischer Ballon, könnte aber z. B. auch ein Stempel, ein Saugnapf oder ein hydraulisches System sein.

Die Ausführung des Druckapplikators 1.1 als kleiner pneumatischer Ballon birgt im Gegensatz zu den bereits bekannten Verfahren eine Reihe von Vorteilen. So ist zum Beispiel das Verletzungsrisiko durch scharfe Kanten, welche an den Rändern von Druckapplikatoren 1.1 aus Metallen, Kunststoffen, Keramiken oder anderen festen Materialien hergestellt werden, deutlich geringer. Darüber hinaus ist die weiche Oberfläche des Ballons während der Untersuchung deutlich angenehmer für den Patienten. Zusätzlich werden durch die in alle Richtungen gleichmäßig ausgeführte Ausbreitung des Ballons Querkräfte vermieden, welche zur Verfälschung der Messergebnisse führen können.

Mit dem Druckapplikator 1.1 steht die Druckerzeugungseinheit 1.2 in Verbindung, mit der der veränderbare Stimulationsdruck SD erzeugt, erhöht, abgesenkt und konstant gehalten werden kann.

Zur gesteuerten Erzeugung des veränderbaren Stimulationsdruckes SD ist die Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes 1 mit der Rechen- und Steuereinheit 4 verbunden. Je nach gewähltem Druckapplikator 1.1 kann die Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes 1 als Druckerzeugungseinheit 1.2 z. B. eine Pumpe, ein System aus einem Pneumatikzylinder und einem Kolben oder / und eine Steuerelektronik für Linearantriebe enthalten. In diesem ersten Ausführungsbeispiel ist die Druckerzeugungseinheit 1.2 ein pneumatisches System aus einem Pneumatikzylinder und einem Kolben, welcher mit Hilfe eines Linearantriebes in dem Pneumatikzylinder verschoben werden kann. Durch die Verschiebung des Kolbens wird die im pneumatischen System enthaltene Luft komprimiert oder dilatiert, wodurch es zu einem Druckanstieg oder Druckabfall im Druckapplikator 1.1 kommt. Die Druckerzeugungseinheit 1.2 kann vorteilhaft Komponenten zur definierten Einstellung des Anstieges oder Abfalls des veränderbaren Stimulationsdruckes SD enthalten. Mögliche Ausführungen sind hierfür z. B. Systeme aus verschiedenen Drossel- und Magnetventilen oder eine geeignete Steuerelektronik, welche unterschiedliche Geschwindigkeiten bei der Verstellung eines Linearantriebs ermöglicht.

Die Druckerzeugungseinheit 1.2 weist vorteilhaft Komponenten zur Messung des veränderbaren Stimulationsdruckes SD auf. Hierfür können je nach Ausführung z. B. Drucksensoren, Kraftsensoren oder Abstandssensoren eingesetzt werden.

Die Druckerzeugungseinheit 1.2 weist vorteilhaft auch eine Komponente auf, welche ein schlagartiges Absenken des veränderbaren Stimulationsdruckes SD ermöglicht. Hierfür können zum Beispiel ein oder mehrere Magnetventile verwendet werden, mit denen das System im Notfall schlagartig entlüftet wird.

Die Halterung 1.3 dient einer direkten Kopplung des Druckapplikators 1.1 am Kopf des Patienten und kann z. B. eine Brille, ein Stirnband oder ein Bügel sein, welche über den Kopf des Patienten gelegt werden. Vorzugsweise wird die Halterung 1.3 in Form einer Brille umgesetzt. Zur Verbesserung der Kopplung des Druckapplikators 1.1 am Kopf des Patienten ist vorteilhaft an der Halterung 1.3 eine weitere Komponente, wie ein Brillenband, ein Gummiband oder eine mechanisch verstellbare Fixiermöglichkeit, vorgesehen.

Zur Realisierung einer individuell anpassbaren Positionierung des Druckapplikators 1.1, insbesondere einer Verstellbarkeit der Richtung, aus der der Druckapplikator 1.1 an das Auge A des Patienten herangeführt wird, ist der Druckapplikator 1.1 am Auge A des Patienten an der Halterung 1.3 bevorzugt über eine Höhenverstellung, eine Entfernungsverstellung und eine Winkelverstellung individuell verstellbar angebracht.

Der optische Zugang zur Netzhaut für die Bildgebungseinheit 2, auch Lichtweg der Bildgebungseinheit 2, darf durch keine der in der Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes 1 enthaltenen Komponenten beeinträchtigt und / oder versperrt werden.

Als Bildgebungseinheit 2 wird im vorliegenden Beispiel eine Spaltlampe mit Rhuby-Linse eingesetzt, über die der Untersucher U sich den Sehnervenkopf an der Netzhaut einstellt und beobachtet. Anstelle der Spaltlampe kann der Untersucher U jedes beliebige Gerät einsetzen, mit dem er den Sehnervenkopf an der Netzhaut betrachten kann, wie z. B. einen Augenspiegel, eine Netzhautkamera oder ein OCT.

Das Tonometer 3 ist als Applanationstonometer ausgeführt und in bekannter Weise an die Spaltlampe montiert. Das Applanationstonometer kann mit einfachen Handgriffen gegen die Rhuby-Linse ausgetauscht werden, um die Messungen des Intraokulardruckes IOP (Tonometermessungen) entsprechend dem erfindungsgemäßen Verfahren durchführen zu können.

Die Rechen- und Steuereinheit 4 ist mit der Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes 1 und einer einfachen Ein- und Ausgabeeinheit 5 signaltechnisch verbunden, womit der Untersucher U über die Ein- und Ausgabeeinheit 5 und die Rechen- und Steuereinheit 4 die Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes 1 steuern kann. Die Ein- und Ausgabeeinheit 5 ist zur Signalgebung durch den Untersucher U mit einem Doppel-Fußschalter ausgestattet, der mit der Betätigung der rechten Fußtaste den veränderbaren Stimulationsdruck SD erhöht und mit der linken Fußtaste den veränderbaren Stimulationsdruck SD verringert. Der Anstieg oder Abfall des veränderbaren Stimulationsdruckes SD wird umso schneller, je stärker die Fußtasten gedrückt werden. Wird der Fußtaster losgelassen, wird ein Stoppsignal für die Änderung des veränderbaren Stimulationsdruckes SD über die Ein- und Ausgabeeinheit 5 und die Rechen- und Steuereinheit 4 an die Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes 1 ausgelöst.

Eine Vorrichtung gemäß dem ersten Ausführungsbeispiel ist insbesondere zur Bestimmung globaler retinaler Blutdruckwerte rP vorgesehen, aus denen, wie bereits einleitend erläutert, der globale retinale Perfusionsdruckwert rPP berechnet werden kann. Sie kann aber auch durch eine mehrfache Benutzung zur Bestimmung lokaler retinaler Blutdruckwerte rP in mehreren lokal unterschiedlichen peripheren Netzhautbereichen verwendet werden.

Das Verfahren wird nachfolgend unter Verwendung einer Vorrichtung gemäß dem ersten Ausführungsbeispiel in einzelnen Verfahrensschritten beschrieben.

Schritt 1-0:

Der Untersucher U überzeugt sich davon, dass kein spontaner Venenkollaps auf dem Sehnervenkopf zu sehen ist. Ist dies der Fall, muss anstelle des Ruhe-

Intraokulardruckwerts  $IOP_0$  der retinale venöse Blutdruckwert außerhalb des Augapfels RVP zur Berechnung des retinalen Perfusionsdruckwertes rPP herangezogen werden. Vor der Untersuchung prüft der Untersucher U, dass der Druckapplikator 1.1 vollständig entlüftet ist und direkt am Auge A anliegt.

#### Schritt 1-1:

Der Untersucher U misst zunächst vor Beginn der Untersuchung den Ruhe-Intraokulardruck  $IOP_0$  mit einem als Tonometer 3 verwendeten Applanationstonometer und gibt diesen zum Speichern in die Rechen- und Steuereinheit 4 ein oder protokolliert diesen.

#### Schritt 1-2:

Der Untersucher U tauscht das Applanationstonometer gegen die Rhuby-Linse aus, stellt sich mit der Spaltlampe den Sehnervenkopf ein und startet mit der rechten Fußtaste über die Ein- und Ausgabereinheit 5 und die Rechen- und Steuereinheit 4 das Ansteigen des veränderbaren Stimulationsdruckes SD unter Beobachtung der Venen des Sehnervenkopfes. Die Rechen- und Steuereinheit 4 steuert abhängig von der Stärke der rechten Fußtastenbetätigung die Schnelligkeit des Stimulationsdruckanstieges und löst zeitgleich mit dem ersten Betätigen das Startsignal aus. Beginnend mit dem Startsignal übernimmt die Rechen- und Steuereinheit 4 die Stimulationsdruckwerte SD von der Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes 1 und zeichnet diese in Abhängigkeit von der Zeit auf. Der Untersucher U kann zur besseren Erkennung von Pulsphänomenen mit dem Wechsel zwischen rechter und linker Fußtaste die veränderbaren Stimulationsdrücke SD beliebig schnell und lange hoch- und runterfahren.

#### Schritt 1-3:

Beim ersten sichtbaren Auftreten des spontanen Venenkollaps löst der Untersucher U über die Ein- und Ausgabereinheit 5 und die Rechen- und Steuereinheit 4 das Stoppsignal aus, indem er mit den Füßen die Fußtaster verlässt, womit er das weitere Ansteigen oder Abfallen des veränderbaren Stimulationsdruckes SD in der Einheit zur

Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes 1 stoppt und der veränderbare Stimulationsdruck SD konstant gehalten wird.

Schritt 1-4:

Der Untersucher U wechselt die Rhuby-Linse gegen das Applanationstonometer und misst den momentanen Intraokulardruck IOP und protokolliert diesen Wert oder gibt diesen Wert über die Ein- und Ausgabeeinheit 5 in die Rechen- und Steuereinheit 4 ein, wo dieser Wert als retinaler venöser Blutdruck außerhalb des Augapfels RVP gemeinsam mit dem aufgezeichneten Zeitwert zum Zeitpunkt des Stoppsignals gespeichert wird.

Schritt 1-5:

Der Untersucher U beobachtet den Sehnervenkopf weiter und fährt nunmehr durch weiteres Betätigen der rechten Fußtaste den veränderbaren Stimulationsdruck SD schnell auf retinale suprasystolische Blutdruckwerte  $rP$  hoch. Die Rechen- und Steuereinheit 4 zeichnet weiterhin den veränderbaren Stimulationsdruck SD in Abhängigkeit von der Zeit auf. Nach Erreichen von retinalen suprasystolischen Blutdruckwerten  $rP$ , d. h. retinalen Blutdruckwerten  $rP$  oberhalb des retinalen arteriellen systolischen Blutdruckes  $rP_{\text{asys}}$  betätigt der Untersucher U den linken Fußschalter und fährt den veränderbaren Stimulationsdruck SD langsam wieder herunter.

Schritt 1-6:

Mit dem Erkennen der ersten arteriellen Pulsationen im Bereich des Sehnervenkopfes nimmt der Untersucher U seinen Fuß vom rechten Fußtaster, löst damit ein Stoppsignal aus, und der veränderbare Stimulationsdruck SD wird konstant gehalten. Der Untersucher U misst den Intraokulardruck IOP und protokolliert diesen oder gibt ihn über die Ein- und Ausgabeeinheit 5 in die Rechen- und Steuereinheit 4 ein. Der Intraokulardruckwert IOP wird als globaler retinaler arterieller systolischer Blutdruckwert  $rP_{\text{asys}}$  in der Rechen- und Steuereinheit 4 gespeichert und dem Zeitsignal  $s(t)$  zum Zeitpunkt des Stoppsignals zugeordnet.

Schritt 1-7:

Der Untersucher U schaut wiederum auf den Sehnervenkopf und setzt den weiteren Abfall des veränderbaren Stimulationsdruckes SD fort, bis die starken arteriellen Pulsationen auf dem Sehnervenkopf gerade verschwinden. Er nimmt den Fuß vom rechten Fußschalter, löst damit wiederum ein Stoppsignal aus, misst den Intraokulardruck IOP und gibt den erhaltenen Intraokulardruckwert IOP über die Ein- und Ausgabereinheit 5 in die Rechen- und Steuereinheit 4 ein. Die Rechen- und Steuereinheit 4 speichert diesen Intraokulardruckwert IOP als retinalen arteriellen diastolischen Blutdruckwert  $rP_{\text{adia}}$  und ordnet diesen Wert der Zeitabhängigkeit zu.

Schritt 1-8:

Der Untersucher U beendet die Untersuchung, indem er den veränderbaren Stimulationsdruck SD schnell auf Null fährt, womit auch die Rechen- und Steuereinheit 4 den Untersuchungsvorgang abschließt, das Drucksystem komplett entlastet und die Zeitaufzeichnung beendet. Aus der Zeitaufzeichnung der Stimulationsdruck- und Intraokulardruckwerte SD, IOP wird eine individuelle Regressionsgerade gebildet, die den Zusammenhang zwischen Intraokulardruck IOP und veränderbarem Stimulationsdruck SD für jeden Stimulationsdruckwert SD berechnet. Dieser Zusammenhang wird für weitere Untersuchungen für die betreffende Person und das betreffende Auge A gespeichert. Aus den globalen retinalen Blutdruckwerten rP wird durch die Rechen- und Steuereinheit 4 nunmehr der globale retinale Perfusionsdruckwert rPP berechnet und mit den anderen retinalen Blutdruckwerten rP als Untersuchungsprotokoll ausgegeben.

Alternativ kann auf die Messung des Intraokulardruckes IOP, der dem retinalen arteriellen systolischen Blutdruck  $rP_{\text{asys}}$  gleichgesetzt wird, verzichtet werden. Nach dem Stoppsignal im Schritt 1-6 wird dann anstelle der Messung des Intraokulardruckes IOP nur ein Signal durch den Untersucher U ausgelöst, das im Zeitsignal  $s(t)$  von der Rechen- und Steuereinheit 4 gespeichert wird. Im Schritt 1-8 wird der Wert für den retinalen arteriellen systolischen Blutdruck  $rP_{\text{asys}}$  dann aus der Regressionsgeraden  $IOP = f(SD)$  berechnet. Damit kann die Zeit für die Untersuchung reduziert werden, da der retinale arterielle systolische Blutdruck  $rP_{\text{asys}}$  nicht gemessen, sondern mittels der Regressionsgeraden berechnet werden kann.

Um die Berechnung des Zusammenhangs zwischen dem Intraokulardruck IOP und dem veränderbaren Stimulationsdruck SD exakter zu gestalten, können während des beschriebenen Verfahrens weitere Stopps mit IOP-Messungen eingefügt werden.

Um Fehler durch den Tonografieeffekt zu vermeiden, werden die Tonometermessungen innerhalb von maximal 1 min abgeschlossen. Beim Einsatz eines Rebound-Tonometers können die IOP-Messungen in wenigen Sekunden durchgeführt werden.

Das vorgeschlagene erfindungsgemäße Verfahren kann sinngemäß auch verwendet werden, um nur einen der retinalen Blutdrücke rP, wie z. B. den retinalen venösen Blutdruck außerhalb des Augapfels RVP, zu messen. In diesem Fall wird der Untersuchungsvorgang bereits nach dem Schritt 1-4 abgebrochen und es kann auch auf die Messung des veränderbaren Stimulationsdruckes SD mit der Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes 1 verzichtet werden, da eine individuelle Beziehung zwischen dem Intraokulardruck IOP und dem veränderbaren Stimulationsdruck SD nicht erforderlich ist.

Mit einem zweiten Ausführungsbeispiel für eine erfindungsgemäße Vorrichtung und einem zweiten Ausführungsbeispiel für ein erfindungsgemäßes Verfahren werden vom Untersucher U gleich dem ersten Ausführungsbeispiel manuell nach visuellen Messkriterien globale retinale Blutdruckwerte rP online und anschließend zusätzlich lokale retinale Blutdruckwerte rP durch eine Offline-Auswertung einer von der ersten Untersuchung aufgezeichneten Videosequenz bestimmt.

Aus den lokalen retinalen arteriellen Blutdruckwerten rPa lassen sich auch näherungsweise lokale retinale Perfusionsdruckwerte rPP bestimmen. Da die venöse Strombahn bis zum Austritt der venösen Gefäße aus dem Augapfel gewöhnlich das Niederdruckgebiet darstellt und auch nur sehr moderate venöse Strömungswiderstände erwarten lässt, wird näherungsweise davon ausgegangen, dass der lokale retinale Perfusionsdruckwert rPP sich aus dem mit dem Verfahren ermittelten lokalen retinalen arteriellen Blutdruckwert rPa abzüglich des Ruhe-Intraokulardruckwertes  $IOP_0$  oder retinalen venösen Blutdruckwertes außerhalb des Augapfels RVP (je nach dem größeren Wert) berechnet.

Die manuelle Bestimmung lokaler retinaler Blutdruckwerte  $rP$  bedeutet, dass man wiederum visuelle Pulsriterien, wie sie für die Bestimmung der globalen retinalen Blutdruckwerte  $rP$  am Sehnervenkopf beobachtet wurden, in ausgewählten Gefäßbereichen an Gefäßabschnitten und / oder ausgewählten Kapillarbereichen beobachtet, um die zugehörigen retinalen Blutdruckwerte  $rP$  an den beobachteten Stellen von der Netzhaut zu ermitteln und ggf. zugehörige retinale Perfusionsdruckwerte  $rPP$  zu errechnen.

Lokale visuelle Pulsriterien sind vor allem die schnelle Zunahme von heftigen Durchmesserpulsationen bis hin zu Gefäßverschlüssen oder auch kapillare pulsähnliche Ablassungen bis zum kompletten Kapillarverschluss, der als komplette Ablassung erkennbar wird. Erfindungsgemäß werden aus der Mikrozirkulation definierte lokale retinale Blutdrücke  $rP$ , wie z. B. der kritische retinale arterielle oder kapillare Blutdruck (retinaler arterieller kritischer Blutdruck  $rPa_{krit}$ ) oder der retinale arterielle oder kapillare Verschlussdruck (retinaler arterieller Verschlussdruck  $rPa_{VS}$ ), benutzt, die bei Reduzierung des retinalen Perfusionsdruckes  $rPP$  mit heftigen Pulsationen bei einem retinalen arteriellen kritischen Blutdruckwert  $rPa_{krit}$  bis zum Gefäßverschluss, der bei einem retinalen arteriellen Verschlussdruckwert  $rPa_{VS}$  auftreten und als spezielle pathophysiologische, definierte lokale retinale Blutdrücke  $rP$  bestimmt werden.

Die Bestimmung lokaler retinaler Blutdruckwerte  $rP$ , insbesondere der retinale arterielle Verschlussdruckwert  $rPa_{VS}$ , ist besonders von klinischem Vorteil bei lokalen Durchblutungsstörungen der Netzhaut, wie z. B. bei Astverschlüssen oder wenn lokale Gefäßbereiche ausgefallen oder eingeschränkt sind, wie z. B. im Falle der diabetischen Retinopathie, beim Glaukom und anderen Erkrankungen. Retinale arterielle kritische Blutdrücke  $rPa_{krit}$  und retinale Perfusionsdrücke  $rPP$  haben andererseits prädiktiven Wert und können eine funktionelle Früherkennung kritischer Durchblutungszustände ermöglichen.

Das zweite Ausführungsbeispiel stellt sowohl aus Sicht der Vorrichtung als auch des Verfahrens eine erfindungsgemäße Erweiterung des ersten Ausführungsbeispiels dar.

Die erfindungsgemäße Erweiterung der Vorrichtung ist in **Fig. 2** dargestellt. Anstelle der Spaltlampe gemäß dem ersten Ausführungsbeispiel wird nunmehr als Bildgebungseinheit 2 eine Netzhautkamera mit digitaler Bildaufnahmeeinheit verwendet, die mit einem digitalen Videorekorder 6 verbunden ist, dem die aufgenommene Videosequenz zugeleitet wird. Darüber hinaus enthält die Vorrichtung eine Ergebnisspeichereinheit 7 und eine damit verbundene Daten- und Bildauswerteeinheit 8, die wiederum, ebenso wie der digitale Videorekorder 6, mit der zentralen Rechen- und Steuereinheit 4 über Signalwege verbunden ist. Die Ein- und Ausgabereinheit 5 enthält einen Monitor zur Darstellung der Videosequenzen und zur Ergebnispräsentation. Vorteilhaft wird als Tonometer 3 kein Applanationstonometer eingesetzt, sondern ein Rebound- Tonometer.

Der digitale Videorekorder 6 ist eingangsseitig über einen Signalweg mit der Rechen- und Steuereinheit 4 verbunden, um auf ein Zeitsignal  $s(t)$  synchron mit der Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes 1 angesteuert zu werden. Über diese Signalverbindung zur Rechen- und Steuereinheit 4 werden auch die Steuersignale, durch den Untersucher U mit Hilfe der Ein- und Ausgabereinheit 5 ausgelöst bzw. in die Rechen- und Steuereinheit 4 eingegeben, an die Bildgebungseinheit 2 weitergeleitet. Der beschriebene Signalweg dient somit der Ablaufsteuerung der Vorrichtung. Die Rechen- und Steuereinheit 4 ordnet dann zeitlich diesem Zeitsignal  $s(t)$  alle ermittelten Intraokulardruckwerte IOP bzw. globalen retinalen Blutdruckwerte  $rP$  zu, aber auch die später bei der Offline-Auswertung anfallenden lokalen retinalen Blutdruckwerte  $rP$  mit den den lokalen retinalen Blutdruckwerten  $rP$  zugeordneten Bildern und Messorten im Bild.

Der digitale Videorekorder 6 ist über einen weiteren Signalweg mit der Daten- und Bildauswerteeinheit 8 verbunden, wo eine Verarbeitung und synchronisierte Speicherung aller Daten und Steuersignale auf das Zeitsignal  $s(t)$  erfolgt. Die Daten- und Bildauswerteeinheit 8 wird ebenfalls über die Rechen- und Steuereinheit 4 angesteuert, mit der sie über einen Signalweg verbunden ist.

Mit Hilfe der Signalwege wird über die Rechen- und Steuereinheit 4 eine Ablaufsteuerung des nachfolgend noch näher beschriebenen Verfahrens realisiert. Die durch den Untersucher U über die Ein- und Ausgabereinheit 5 eingegebenen

Steuerbefehle werden über eine Signalleitung an die Rechen- und Steuereinheit 4 weitergeleitet, dort verarbeitet und an die betreffenden Einheiten weitergeleitet.

Die Ein- und Ausgabereinheit 5 dient zur Eingabe von Daten und Steuerbefehlen durch den Untersucher U und zur Darstellung und Ausgabe der jeweiligen Untersuchungsergebnisse. Während der Untersuchung werden die Stimulationsdruckwerte SD und die Videosequenz auf dem Monitor online dargestellt. Der Untersucher U beobachtet in diesem zweiten Ausführungsbeispiel den Sehnervenkopf über den Monitor und nicht mehr direkt über die Spaltlampe wie im ersten Ausführungsbeispiel.

Erfindungsgemäß wird nach der Bestimmung der globalen retinalen Blutdruckwerte rP, die entsprechend der im ersten Ausführungsbeispiel erfolgten Verfahrensschritte durchgeführt wird, die Offline-Auswertung lokaler retinaler Blutdruckwerte rP anhand der aufgezeichneten Videosequenz durchgeführt. Die beiden Fußschalter (rechts und links) werden dann zur Steuerung der Videowiedergabe betätigt (die Geschwindigkeit der Videowiedergabe wird über die Stärke der Betätigung der Fußschalter gesteuert, linker Fußschalter fährt die Videosequenz zurück, rechter Fußschalter steuert die Wiedergabe vorwärts). Eine Freigabe des Fußschalters stoppt die Wiedergabe der Videosequenz und es wird ein Bild der Videosequenz als Standbild auf dem Monitor präsentiert. Auf dem Monitor wird der aktuelle, zum präsentierten Bild gehörige Stimulationsdruckwert SD und / oder wahlweise der zugeordnete Intraokulardruckwert IOP dargestellt. Grundlage dafür ist die bereits nach Abschluss der Bestimmung der globalen retinalen Blutdruckwerte rP vorliegende Berechnung des Zusammenhanges aus dem veränderbaren Stimulationsdruck SD und dem Intraokulardruck IOP.

Die Verfahrensschritte zur Offline-Messung lokaler retinaler Blutdrücke rP laufen im Anschluss an die Verfahrensschritte zur Bestimmung der globalen retinalen Blutdruckwerte rP wie folgt ab:

Schritt 2-1:

Der Untersucher U startet die Offline-Auswertung über die Ein- und Ausgabereinheit 5 (Ablaufmenüpunkt). Die Ergebnisbildspeichereinheit 7 und das Zeitsignal  $s(t)$  werden auf  $s(t) = \text{Null}$  gesetzt. Der digitale Videorekorder 6 fährt das erste Bild an. Eine Grafik

stellt im Bild den ersten Stimulationsdruckwert SD bzw. Intraokulardruckwert IOP auf dem Monitor dar. Die Ein- und Ausgabeeinheit 5 wird auf interaktiven Modus im Monitorbild geschaltet und es erscheint ein Cursor im Bild (Standbild) der Netzhaut zur Markierung von Messorten mittels einer zur Ein- und Ausgabeeinheit 5 gehörigen Maus durch den Untersucher U. Die Fußschalter werden auf Videosteuerung wie oben beschrieben umgestellt.

#### Schritt 2-2:

Der Untersucher U beginnt die Videosequenz im Vor- und Rücklauf per Füße zu steuern und beobachtet dabei die interessanten Gefäßbereiche. Bei Auftreten der weiter oben beschriebenen Pulsphänomene stoppt er die Wiedergabe.

#### Schritt 2-3:

Der Untersucher U markiert mit der Maus im Standbild die Stelle mit dem Pulsphänomen als Messort im Bild, klickt anschließend in einer Liste den zum Pulsphänomen zugehörigen retinalen Blutdruckwert rP an. Die Rechen- und Steuereinheit 4 übernimmt den zum Bild gehörigen retinalen Blutdruckwert rP bzw. den Stimulationsdruckwert SD, rechnet den Stimulationsdruckwert SD ggf. in den retinalen Blutdruckwert rP um und speichert das Ergebnis gemeinsam mit einer Bildnummer eines der dem Zeitsignal  $s(t)$  zugeordneten Bilder des Videosignals und dem angegebenen Messort im Bild im Untersuchungsprotokoll. Der Untersucher U wird aufgefordert, einen zugehörigen venösen Messort zur Berechnung des retinalen Perfusionsdruckwertes rPP im weiteren Schritt anzugeben. Im Fall retinaler arterieller kritischer Blutdruckwerte  $rP_{a_{krit}}$  kann der Untersucher U auch anstelle eines arteriellen und venösen Messortes den betreffenden (abgeblassten) Kapillarbereich mit der Maus grafisch umschreiben.

Nach Abschluss dieses Schrittes kehrt der Untersucher U bei gewünschter Fortsetzung zur Erfassung weiterer Messorte und weiterer retinaler Blutdrücke rP zu Schritt 2-2 zurück oder beendet das Verfahren.

#### Schritt 2-4:

Bei Beendigung des Verfahrens werden alle retinalen Blutdruckwerte  $rP$  mit ihren Messorten in ein Druckmappingbild eingetragen, dem Untersucher  $U$  präsentiert und als Messprotokoll zahlenmäßig ausgedruckt.

Zur Realisierung der auf die eigentliche Untersuchung folgenden Offline-Auswertung dient die Daten- und Bildauswerteeinheit 8. Diese lädt die während der Untersuchung aufgezeichneten Daten und verrechnet diese miteinander, so dass durch ein Druckmapping ein Druckmappingbild, wie in den **Fig. 6a-6c** gezeigt, erstellt werden kann, das eine visuelle Betrachtung der lokalen Perfusionsdruckunterschiede ermöglicht wird.

Mit einem dritten Ausführungsbeispiel für eine erfindungsgemäße Vorrichtung und ein erfindungsgemäßes Verfahren wird über die Bestimmung von globalen und lokalen retinalen Blutdruckwerten  $rP$  hinaus ein objektives und automatisches Abbilden der Netzhaut (Netzhautimaging) durchgeführt.

Unter stationären Bedingungen der Mikrozirkulation des Blutes baut sich ein Netzwerk von Strömungswegen mit unterschiedlichen Strömungswiderständen auf, die die Kapillargebiete selbst, aber auch die den Kapillargebieten vor- und nachgeschalteten Gefäßabschnitte, jeweils lokale Gefäßnetze bildend, betreffen. Das hat eine örtliche Verteilung von retinalen Perfusionsdrücken  $rPP$  zwischen den einzelnen lokalen Gefäßnetzen und insbesondere einzelnen lokalen Kapillarbereichen zur Folge.

Die lokalen Unterschiede des Strömungswiderstandes führen dazu, dass bei steigendem Intraokulardruck IOP oder abfallendem retinalen Perfusionsdruck  $rPP$  bzw. abfallendem retinalen arteriellen Blutdruck  $rPa$  die lokalen Gefäßnetze bzw. Kapillarbereiche mit hohen vor- oder nachgeschalteten Strömungswiderständen bereits zu einem früheren Zeitpunkt kollabieren oder nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt werden können, während andere benachbarte Gefäßbereiche mit einem niedrigeren vor- oder nachgeschalteten Strömungswiderstand noch ausreichend durchblutet sind.

Das Kollabieren größerer Gefäße ist an stark zunehmenden Pulsationen der Gefäßdurchmesser erkennbar und als objektives Messkriterium für retinale arterielle Verschlussdrücke  $rPa_{VS}$  nutzbar. Das Erreichen lokaler retinaler arterieller kritischer

Blutdruckwerte  $rPa_{krit}$ , wenn lokale retinale arterielle diastolische Blutdruckwerte  $rP_{adia}$  überschritten werden, wird in Kapillarbereichen ebenfalls zuerst durch ein Ansteigen der Pulsationen der betroffenen Bereiche gekennzeichnet, worauf bei weiter steigendem Intraokulardruck IOP ein Verschluss der Kapillaren und ein daraus resultierendes Abblassen und / oder Ergrauen des jeweiligen Kapillargebietes folgt. Zum Zeitpunkt des kompletten Verschlusses eines Kapillargebietes erreicht dieses Kapillargebiet im Bild der Netzhaut seinen maximalen Helligkeitswert. Das Erreichen eines örtlichen Maximums der Helligkeit kann als objektives Messkriterium für das Erreichen eines retinalen arteriellen Verschlussdruckes  $rPa_{VS}$  und der Beginn der starken kapillaren Pulsationen (bzw. der Helligkeit des Kapillargebietes) kann als objektives Messkriterium für einen retinalen arteriellen kritischen Blutdruck  $rPa_{krit}$  verwendet werden. Wesentlich für die erfindungsgemäße Ausgestaltung ist, dass im Unterschied zur üblichen Messung retinaler arterieller Blutdrücke  $rPa$  der Intraokulardruck IOP nicht von retinalen suprasystolischen Blutdruckwerten  $rP$  abfallen bzw. abgesenkt werden darf, sondern von dem Ruhe-Intraokulardruckwert  $IOP_0$  vor der Untersuchung ansteigen bzw. angehoben werden muss, da sich ansonsten die gesuchten Druckdifferenzen nicht herausbilden können (siehe Verfahrensschritte).

Das Verfahren gemäß dem dritten Ausführungsbeispiel kann vorteilhaft in der Untersuchung der kapillaren Regelreserve sowie als Prädiktor für zu erwartende Kapillarausfälle bei diabetischer Retinopathie, Glaukom und anderen Erkrankungen angewendet werden.

Wie in **Fig. 3** in einem Blockschaltbild dargestellt, baut auch das dritte Ausführungsbeispiel auf den vorangegangenen Beispielen auf und erweitert diese. Die Vorrichtung des zweiten Ausführungsbeispiels wird um eine Signalanalyseeinheit 9, um eine Einheit zur Bildung von spektralen Quotientensignalen 10 und um eine Einheit zur Bildung von Gefäßdurchmessersignalen 11 erweitert. Die Bildgebungseinheit 2 ist hier eine spektral modifizierte Netzhautkamera und der digitale Videorekorder 6 entfällt. Alle Einheiten 9, 10, 11 sind mit der Ein- und Ausgabereinheit 5 und der Daten- und Bildauswertereinheit 8 sowie mit der Bildgebungseinheit 2 verbunden. Die Videosequenz wird vorzugsweise dem Untersucher U gemeinsam mit Messergebnissen und den

retinalen Blutdruckwerten  $rP$  zur Einstellung der Netzhaut und zur Verfolgung und Kontrolle der Einstellung während des Untersuchungsvorganges präsentiert.

Die Einheit zur Bildung von spektralen Quotientensignalen 10 dient der Ausschaltung der Abhängigkeit der Beleuchtungsintensität auf die für die Untersuchung gebildeten Signale. Die spektral modifizierte Netzhautkamera stellt die Bildgebungseinheit 2 dar. Sie weist im Beleuchtungsstrahlengang erfindungsgemäß einen mindestens doppelbandigen Bandpassfilter auf, z. B. mit einem Spektralbereich im roten und einem Spektralbereich im grünen Licht, der jeweils auf die spektrale Empfindlichkeit eines roten und grünen Farbkanals des digitalen Bildsensors abgestimmt ist. Die Abstimmung erfolgt derart, dass weder der rote, noch der grüne Farbkanal für den jeweils anderen Spektralbereich des Bandpassfilters empfindlich ist. Die Farbkanäle und der Bandpassfilter sind Bestandteile der spektral modifizierten Netzhautkamera. Die Einheit zur Bildung von spektralen Quotientensignalen 10 bekommt die Videosignale der Netzhautkamera zugeleitet und bildet pixelweise Quotienten aus den Intensitäten des roten Farbkanals dividiert durch den grünen Farbkanal, wobei die Pixel dem gleichen Netzhautort im Netzhautbild entsprechen müssen. Damit entsteht ein spektrales normiertes Quotientenbild, bei dem beleuchtungsseitige Unterschiede durch spektrale Normierung beseitigt sind. Das rote rückgestreute Licht, das Blut im Wesentlichen durchstrahlt, dient dabei als Referenzwellenlänge, wobei Licht im grünen Licht stark von Blut absorbiert wird und das Blutvolumen in einem Netzhautbereich widerspiegelt. Der Quotient beschreibt beleuchtungsunabhängig das Blutvolumen in einem Kapillarbereich. Die dadurch entstehende Quotientenbildsequenz von der Netzhaut wird in der Einheit zur Bildung von spektralen Quotientensignalen 10 gespeichert und dann entsprechend der Verfahrensschritte an die Signalanalyseeinheit 9 geleitet.

Die Einheit zur Bildung von Gefäßdurchmessersignalen 11 bestimmt Gefäßdurchmesser in selektierten Gefäßabschnitten segmentweise entlang der Gefäßabschnitte sowie von Bild zu Bild im grünen Farbkanal der Videosequenz oder wahlweise im Quotientenbild. Aus der zeitlichen Folge der Gefäßdurchmesser der einzelnen Gefäßsegmente werden dann Gefäßdurchmessersignale gebildet, die der Signalanalyseeinheit 9 zugeleitet werden.

Die Erfindung muss nicht zwangsweise beide, sowohl eine Einheit zur Bildung von spektralen Quotientensignalen 10 und eine Einheit zur Bildung von Gefäßdurchmessersignalen 11, besitzen und muss auch nicht zwangsweise spektral normierte Quotientenbilder und daraus abgeleitete Signale bilden. Die vorgestellten Vorschläge dieses Ausführungsbeispiels stellen vorteilhafte Ausführungen dar.

Das Tonometer 3 ist hier über Signalwege mit der Rechen- und Steuereinheit 4 und der Daten- und Bildauswerteeinheit 8 verbunden. Es wird im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Ausführungsbeispielen nicht mehr manuell vom Untersucher U bedient, welcher die gemessenen retinalen Blutdrücke  $rP$  über die Ein- und Ausgabereinheit 5 eingeben muss, sondern direkt in die Vorrichtung integriert und vollautomatisch von dieser gesteuert. Um dies zu realisieren, ist das Tonometer 3 über einen Signalweg mit der Rechen- und Steuereinheit 4 verbunden. Diese Verbindung dient der Übertragung der Intraokulardruckwerte IOP, welche beim Erreichen zuvor definierter Messkriterien eine automatisch durchgeführte Messung des Intraokulardrucks IOP auslösen. Die ermittelten Intraokulardruckwerte IOP werden über einen Signalweg an die Rechen- und Steuereinheit 4 übermittelt und dort zur weiteren Verarbeitung auf das Zeitsignal  $s(t)$  synchronisiert. Die auf das Zeitsignal  $s(t)$  synchronisierten Intraokulardruckwerte IOP werden zur Speicherung und weiteren Verarbeitung über einen Signalweg an die Daten- und Bildauswerteeinheit 8 gesendet.

Die Ergebnisspeichereinheit 7 dient auch in diesem Ausführungsbeispiel der Speicherung bzw. Zwischenspeicherung von Druckmappingbildern.

Als Gefäßdurchmessersignale, die der Signalanalyseeinheit 9 zur Analyse übergeben werden, dienen der zeit- und ortsabhängige Gefäßdurchmesser einzelner Gefäßsegmente oder der für einen aus mehreren Gefäßsegmenten gebildeten Gefäßabschnitt gemittelte Gefäßdurchmesser aus der Einheit zur Bildung von Gefäßdurchmessersignalen 11, sowie die über eine definierte Fläche, gebildet durch ein Pixel oder eine Gruppe von Pixeln, gemittelte unnormierte Helligkeit oder / und der gemittelte Quotient aus Helligkeitswerten unterschiedlicher Farben.

Zur Ausführung der automatischen Messung der globalen retinalen Blutdrücke  $rP$  und zum Druckmapping werden folgende Verfahrensschritte durchgeführt.

### Schritt 3-0:

Der Untersucher U bringt den Druckapplikator 1.1 am Kopf des Patienten derart an, dass der Druckapplikator 1.1, ohne Druck auszuüben, das Auge A im temporalen Lidwinkel leicht berührt.

Dann stellt er die modifizierte Netzhautkamera und das integrierte Tonometer 3 derart auf das Auge A ein, dass parallel zur Netzhautbildung automatische Tonometermessungen möglich sind und die Netzhautkamera auf dem Monitor der Ein- und Ausgabeeinheit 5 ein auswertbares Bild von der Netzhaut mit dem Sehnervenkopf liefert.

Die von der Bildgebungseinheit 2 gelieferte Videosequenz wird mit geeigneten Mitteln auf ausreichende Bildqualität geprüft. Gegebenenfalls wird der Untersucher U aufgefordert, durch Einstellung der Netzhautkamera die Bildqualität zu korrigieren.

Dann startet der Untersucher U den Untersuchungsvorgang.

### Schritt 3-1:

Die Rechen- und Steuereinheit 4 veranlasst eine automatische Intraokulardruckmessung als Ausgangswert bzw. Ruhe-Intraokulardruckwert  $IOP_0$ .

### Schritt 3-2-1:

Der veränderbare Stimulationsdruck SD wird jetzt erhöht, während von der Netzhaut eine Videosequenz bildende Bilder der Netzhaut erzeugt werden. Die Daten- und Bildauswerteeinheit 8 analysiert die Bilder der Videosequenz und bestimmt Bildverschiebungen bzw. Verdrehungen zwischen benachbarten Bildern und korrigiert die Bildkoordinaten derart, dass eine bewegungskorrigierte Videosequenz erzeugt wird, bei der sich gleiche Netzhautpunkte überdecken. Nachfolgend wird von dieser bewegungskorrigierten Videosequenz ausgegangen.

Die Papille (Sehnervenkopf) und die Gefäße werden mit geeigneten Mitteln selektiert, wobei anhand der Farbbilder oder der Quotientenbilder arterielle und venöse Gefäße voneinander getrennt werden. Das selektierte arterielle und venöse Gefäßnetz wird gespeichert.

**Schritt 3-2-2:**

Die Einheit zur Bildung von Gefäßdurchmessersignalen 11 greift auf das selektierte Gefäßnetz zu und bestimmt segmentweise entlang der Gefäße sowie von Bild zu Bild Gefäßdurchmesser, deren Wert jeweils dem Ort, der Zeit bzw. dem Bild zugeordnet gespeichert wird.

**Schritt 3-2-3:**

Die Einheit zur Bildung von spektralen Quotientensignalen 10 bildet aus den bewegungskorrigierten Bildern der Videosequenz, wie weiter oben beschrieben, spektral normierte Quotientenbilder.

Weiterhin werden für alle Pixel der Quotientenbilder, die nicht als Gefäß erkannt wurden und damit nicht zum selektierten Gefäßnetz gehören, Quotientensignale erstellt, die den zeitlichen Verlauf des Quotientensignals pro Pixel am Messort auf der Netzhaut über das Zeitsignal  $s(t)$  in den Bildern der Videosignale beschreiben.

**Schritt 3-2-4:**

Die Daten- und Bildauswerteeinheit 8 bildet aus den roten oder grünen bewegungskorrigierten Bildern (Farbbildern) des Videosequenz ebenfalls den Zeitverlauf der zeit- und ortsabhängigen grünen und / oder roten Farbintensitätssignale für alle Pixel, ausgenommen der Pixel, die zum selektierten Gefäßnetz gehören.

Alle gebildeten Signale werden der Signalanalyseeinheit 9 zugeleitet.

**Schritt 3-3:**

Die Signalanalyseeinheit 9 überwacht alle Signale bezüglich der nachfolgend definierten objektiven Messkriterien.

**Schritt 3-3-1:**

Die Signale auf dem selektierten Sehnervenkopf werden bezüglich des Auftretens eines spontanen Venenkollaps überwacht. Als objektives Messkriterium werden benutzt:

a) Einzelne venöse Gefäßsegmente beginnen stärker um ein Vielfaches zu pulsieren als zuvor und / oder zugleich stärker als die meisten venösen Gefäßsegmente auf dem Sehnervenkopf. Der Schwellenwertfaktor für die sich daraus ergebene Änderung des Durchmessers wird mit Faktor 3 festgelegt, kann aber anhand experimenteller Untersuchungen anders eingestellt werden.

b) Die Quotientensignale und / oder die roten Farbintensitätssignale und / oder die grünen Farbintensitätssignale steigen in ihrer Pulsamplitude um ein Vielfaches gegenüber zuvor und / oder gegenüber den benachbarten Pixeln an. Als Schwellenwertfaktor wird der Faktor 3 festgelegt, der aber anhand experimenteller Untersuchungen anders oder zwischen den verschiedenen Signalen auch unterschiedlich eingestellt werden kann.

#### Schritt 3-3-2:

Die genannten Signale der gesamten Netzhaut werden nach folgenden lokalen retinalen arteriellen Blutdrücken rPa überwacht:

$rP_{\text{adia}}$ : retinaler arterieller diastolischer Blutdruck:

Kriterium: Segmente des arteriellen Gefäßdurchmessers beginnen in ihrer zeitlichen Pulsamplitude um mindestens das 3-fache der Pulsamplitude bei kleineren Stimulationsdruckwerten SD anzusteigen

$rP_{\text{akrit}}$ : retinaler arterieller kritischer Blutdruck

Kriterium: beginnende zunehmende Pulsationen der Quotientensignale bzw. der roten Farbintensitätssignale und der grünen Farbintensitätssignale um das 3-fache der bei kleineren Stimulationsdruckwerten SD beobachtbaren retinalen Blutdruckwerte rP

$rP_{\text{aVS}}$ : retinaler arterieller Verschlussdruck

Kriterium: starke Pulsationen der Quotientensignale bzw. der roten Farbintensitätssignale und der grünen Farbintensitätssignale sind nicht mehr nachweisbar und die Quotientensignale bzw. die roten Farbintensitätssignale und

die grünen Farbintensitätssignale sind deutlich gegenüber den Werten vor den starken Pulsationen, um mindestens die Hälfte der Pulsamplitude angestiegen

$rP_{\text{asys}}$ : retinaler arterieller systolischer Blutdruck

Kriterium: die starken arteriellen Durchmesserpulsationen sind auf mindestens ein Drittel der Hälfte der diastolischen Pulsamplitude zusammengebrochen

Schritt 3-4:

Erkennt die Signalanalyseeinheit 9, dass mindestens eines der Kriterien für den Venenkollaps erfüllt ist, wird der Ruhe-Intraokulardruckwert  $IOP_0$  dem retinalen venösen Blutdruckwert  $rP_v$  gleichgesetzt. In diesem Fall bestimmt der Ruhe-Intraokulardruckwert  $IOP_0$  den retinalen Perfusionsdruckwert  $rPP$  venöserseits. In diesem Fall, aber auch wenn der spontane Venenkollaps nicht erkannt wurde, wird über die Rechen- und Steuereinheit 4 der Start der Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes 1 und das Ansteigen des veränderbaren Stimulationsdruckes SD ausgelöst. Der veränderbare Stimulationsdruck SD soll mit mindestens 1 mmHg pro Sekunde ansteigen. Für den nachfolgenden zeitlichen Ablauf siehe **Fig. 5**.

Die Signalanalyseeinheit 9 überwacht weiterhin den Eintritt von Messkriterien. Die Rechen- und Steuereinheit 4 ordnet alle aktuellen Stimulationsdruckwerte SD einem Zeitsignal  $s(t)$  zu, das mit dem ersten Startsignal gleich Null gesetzt wird und dem ab diesem Zeitpunkt auch alle originalen und abgeleiteten Bilder der Videosequenz, Quotientenbilder und Signale zugeordnet werden.

Schritt 3-5:

Erkennt die Signalanalyseeinheit 9 den spontanen Venenkollaps auf dem Sehnervenkopf, dann wird über die Rechen- und Steuereinheit 4 das Stoppsignal für die Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes 1 ausgelöst und der veränderbare Stimulationsdruck SD wird konstant gehalten. Die Rechen- und Steuereinheit 4 löst eine automatische Tonometermessung aus. Der zum Stoppzeitpunkt gemessene Intraokulardruckwert IOP wird dem Zeitsignal  $s(t)$  zugeordnet. Nach Speicherung und Zuordnung des Intraokulardruckwertes IOP als

Wert für den retinalen venösen Blutdruck außerhalb des Augapfels RVP erfolgt die Fortsetzung des Stimulationsdruckanstieges.

Schritt 3-6:

Tritt ein weiteres Messkriterium ein, wird über die Rechen- und Steuereinheit 4 wiederum das Stoppsignal für die Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes 1 ausgelöst, der veränderbare Stimulationsdruck SD wird nicht weiter erhöht und der zugehörige Intraokulardruckwert IOP wird durch Auslösen einer automatischen Tonometermessung durch die Rechen- und Steuereinheit 4 bestimmt. Der Intraokulardruckwert IOP wird wiederum dem Zeitsignal  $s(t)$ , aber auch dem Messort bzw. den Messorten im Netzhautbild und dem zum Messkriterium gehörenden retinalen Blutdruckwert  $rP$  zugeordnet.

Wurden mindestens zwei Tonometermessungen unter verschiedenen erhöhten veränderbaren Stimulationsdrücken SD durchgeführt, wird der individuelle Zusammenhang zwischen den Intraokulardruckwerten IOP im Auge A und den Stimulationsdruckwerten SD ( $IOP=f(SD)$ ) bestimmt. Weitere Intraokulardruckwerte IOP können zur Erhöhung der Genauigkeit dieses Zusammenhanges bestimmt werden. Der Zusammenhang  $IOP=f(SD)$  wird gespeichert und kann zur Berechnung beliebiger Intraokulardruckwerte IOP aus den aktuellen Stimulationsdruckwerten SD für die vorliegende Untersuchung benutzt werden.

Schritt 3-7:

Treten Messkriterien für retinale arterielle kritische Blutdrücke  $rPa_{krit}$  oder retinale arterielle Verschlussdrücke  $rPa_{VS}$  auf, werden die zusammenhängenden Messorte auf der Netzhaut zu Messbereichen B bzw. Flächenelementen zusammengefasst und es werden Grenzlinien dieser Messbereiche B gebildet. Zu jedem Bild mit diesen Messbereichen B kann ein retinaler Blutdruckwert  $rP$  zugeordnet werden und eine dynamische Darstellung der kritischen oder verschlossenen Messbereiche B präsentiert werden. Die Entwicklung dieser Messbereiche B kann auch in einem Ergebnisbild farblich kodiert zusammengefasst werden. Ein solches Ergebnisbild stellt ein Druckmappingbild dar und ist in **Fig. 6c** gezeigt. Die unterschiedlich schraffierten Messbereiche B, in denen jeweils mehrere Messorte liegen, haben unterschiedlich hohe

Werte, z. B. für den retinalen Perfusionsdruck rPP, den retinalen arteriellen kritischen Blutdruck rPa<sub>krit</sub> oder den retinalen arteriellen Verschlussdruck rPa<sub>VS</sub>.

Lokale retinale Blutdrücke rP, gemessen an Gefäßabschnitten, können ebenfalls in einem Ergebnisbild als Perfusionsdruck- und Blutdruckmappingbild (Druckmappingbild) dargestellt werden, wie in den **Fig. 6a** und **6b** gezeigt.

Schritt 3-8:

Spätestens nach dem Erreichen retinaler suprasystolischer Blutdruckwerte rP wird nach Bestimmung des zugehörigen retinalen arteriellen Blutdruckes rPa die Untersuchung beendet, und die Rechen- und Steuereinheit 4 veranlasst die schnelle Senkung des veränderbaren Stimulationsdruckes SD auf den Wert 0. Das Messprotokoll und ein Druckmappingbild, enthaltend die erfassten retinalen Blutdruckwerte rP, und ein Druckmappingbild, enthaltend die errechneten retinalen Perfusionsdruckwerte rPP, werden erstellt und ausgegeben. Die retinalen Blutdruckwerte rP und die retinalen Perfusionsdruckwerte rPP können auch in einem Druckmappingbild dargestellt werden.

Schritt 3-9:

Aus den lokalen retinalen arteriellen Blutdruckwerten rPa werden dann die lokalen retinalen Perfusionsdruckwerte rPP näherungsweise berechnet aus:

$$rPP.. = rPa.. - IOP_0 \quad (IOP_0 > RVP) \text{ bzw.}$$

$$rPP.. = rPa.. - RVP \quad \text{für } RVP > IOP_0$$

und in das Druckmappingbild zum Perfusionsdruckmapping direkt oder zur besseren Erkennung mit unterschiedlichen Farben kodiert, z. B. rot für retinale arterielle Verschlussdrücke rPa<sub>VS</sub>, gelb für retinale kritische Blut- und Perfusionsdrücke und grün für Normalwerte von retinalen Blutdruck- oder Perfusionsdruckwerten, eingetragen.

Eine vorteilhafte Ausführung kann auch der Einsatz eines bildgebenden Verfahrens auf Basis der Laser-Scanning-Technologie sein, mit dem normale Bilder vom Augenhintergrund aufgenommen werden oder über verschiedene farbliche Laser analog dem beschriebenen Verfahren auf Basis konventioneller Netzhautkamas Ausführungsvarianten der Erfindung realisiert werden.

Weitere Ausführungsvarianten ergeben sich, wenn die bildgebende Einheit als ein OCT-Gerät ausgeführt wird, d.h. die Bildgebung erfolgt auf der Basis der optischen Kohärenztomografie. Aus den aufgezeichneten OCT-Bildern werden Gefäßsignale dreidimensional gebildet und bewertet sowie Signale abgeleitet, die die lokale Blutgeschwindigkeit, den lokalen Blutfluss oder lokalen Hämatokrit (Blutzellendichte) in den großen Netzhautgefäßen oder Kapillaren beschreiben. Als Beispiel dafür wird das OCT-A eingesetzt, dessen verarbeitete Bilder die bewegte Blutzellendichte (häufig auch als Kapillardichte bezeichnet) beschreiben. Als Messkriterien werden analog zu den bisher beschriebenen Kriterien Pulsänderungen oder Änderungen der OCT-Signale, wie Änderungen der lokalen Blutzellengeschwindigkeit, des lokalen Blutflusses oder der Dichte der bewegten Blutzellen, genutzt, die dann den weiter oben definierten Blutdruckwerten zugeordnet werden.

## Bezugszeichenliste

1	Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes
1.1	Druckapplikator
1.2	Druckerzeugungseinheit
1.3	Halterung
2	Bildgebungseinheit
3	Tonometer
4	Rechen- und Steuereinheit
5	Ein- und Ausgabereinheit
6	digitaler Videorekorder
7	Ergebnisspeichereinheit
8	Daten- und Bildauswertereinheit
9	Signalanalyseeinheit
10	Einheit zur Bildung von spektralen Quotientensignalen
11	Einheit zur Bildung von Gefäßdurchmessersignalen
A	Auge
U	Untersucher
B	Messbereich
s(t)	Zeitsignal
rPP	retinaler Perfusionsdruck(wert)
rP	retinaler Blutdruck(wert)
rPa <sub>krit</sub>	retinaler arterieller kritischer Blutdruck(wert)
rPa	retinaler arterieller Blutdruck
rPv	retinaler venöser Blutdruck(wert) (innerhalb des Augapfels)
RVP	retinaler venöser Blutdruck(wert) außerhalb des Augapfels
SD	(veränderbarer) Stimulationsdruck(wert)
IOP	Intraokulardruck(wert)
IOP <sub>0</sub>	Ruhe-Intraokulardruck(wert)
rPa <sub>vs</sub>	retinaler arterieller Verschlussdruck(wert) (außerhalb des Augapfels)

## Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Bestimmung globaler und lokaler retinaler Blutdruckwerte (rP) an einem Auge (A) eines Patienten, enthaltend eine auf das Auge (A) wirkende Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes (1) und eine Bildgebungseinheit (2), dadurch gekennzeichnet, dass ein Tonometer (3) vorhanden ist, um einen Intraokulardruck (IOP) im Auge (A), der sich in Abhängigkeit von einem applizierten veränderbaren Stimulationsdruck (SD) ändert, zu messen, eine Rechen- und Steuereinheit (4) mit einer Ein- und Ausgabeeinheit (5) vorhanden ist, die mit der Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes (1) verbunden ist, und die Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes (1) einen Druckapplikator (1.1) enthält, der am Kopf des Patienten ortsfest zum Auge (A) außerhalb der Hornhaut und eines Lichtweges der Bildgebungseinheit (2) druckfrei flächig an das Auge (A) anlegbar ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes (1) so ansteuerbar ist, dass der applizierte veränderbare Stimulationsdruck (SD) in Richtung und Geschwindigkeit eines Anstieges änderbar ist sowie konstant gehalten werden kann, und die Ein- und Ausgabeeinheit (5) dazu ausgelegt ist, dass die Ansteuerung durch einen Untersucher (U) über die Ein- und Ausgabeeinheit (5) erfolgt.
3. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Bildgebungseinheit (2) einen digitalen Bildsensor oder eine bildgebende Einheit auf Basis der optischen Kohärenztomografie oder der Laser-Scanning-Technik aufweist und ein digitaler Videorekorder (6) vorhanden ist, der mit der Bildgebungseinheit (2) und der Rechen- und Steuereinheit (4) verbunden ist, und die Ein- und Ausgabeeinheit (5) einen Monitor aufweist und dazu ausgelegt ist, dass der Untersucher (U) wahlweise online Bilder der Bildgebungseinheit (2) oder vom digitalen Videorekorder (6) aufgezeichnete Videosequenzen der Bilder ansehen und zur Untersuchung einsetzen kann.

4. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass eine Daten- und Bildauswerteeinheit (8) vorhanden ist, die mit dem digitalen Videorekorder (6), der Bildgebungseinheit (2), der Rechen- und Steuereinheit (4) und der Ein- und Ausgabeeinheit (5) in Verbindung steht, und die Ein- und Ausgabeeinheit (5) dazu ausgelegt ist, dass der Untersucher (U) in am Monitor angezeigten Bildern der Bildgebungseinheit (2) oder Bildern der Videosequenzen des digitalen Videorekorders (6) Messorte für erkannte visuelle Messkriterien festlegen kann und die Koordinaten der Messorte gemeinsam mit den visuellen Messkriterien, jeweils einem retinalen Blutdruckwert (rP) zugeordnet, abspeichern und in einem Druckmappingbild eintragen kann.
5. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Einheit zur Erzeugung und Applikation eines veränderbaren Stimulationsdruckes (1) einen Drucksensor enthält, um jeweils einem gemessenen Intraokulardruckwert (IOP) bzw. jedem Bild der Videosequenz einen Stimulationsdruckwert (SD) zuordnen zu können.
6. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Bildgebungseinheit (2) einen digitalen Bildsensor zur Erzeugung einer Videosequenz aufweist und eine Daten- und Bildauswerteeinheit (8) sowie eine Signalanalyseeinheit (9) vorhanden sind, wobei die Daten- und Bildauswerteeinheit (8) dazu ausgelegt ist, eine bewegungskorrigierte Videosequenz von der Netzhaut des Auges (A) zu erzeugen, und für jedes Pixel oder für eine beliebige Pixelgeometrie von Bildern der Videosequenz ein Signal bildet und einem Zeitsignal (s(t)) der Rechen- und Steuereinheit (4) zuordnet.
7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Bildgebungseinheit (2) eine modifizierte Netzhautkamera mit mindestens zwei Farbkanälen und einem doppelbandigen Bandpassfilter ist und eine Einheit zur Bildung von spektralen Quotientensignalen (10) vorhanden ist, die für jedes Pixel oder eine zusammenfassende Pixelgeometrie der Bilder der Videosequenz ein

beleuchtungsunabhängiges spektrales Quotientensignal bildet und es einem Zeitsignal ( $s(t)$ ) der Rechen- und Steuereinheit (4) zuordnet.

8. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einheit zur Bildung von Gefäßdurchmessersignalen (11) vorhanden ist, die für jedes Gefäßsegment ein mit einem Durchmesser korrelierendes Gefäßdurchmessersignal bildet und dieses einem Zeitsignal ( $s(t)$ ) der Rechen- und Steuereinheit (4) zugeordnet.
9. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Tonometer (3) ein automatisch messendes Rebound-Tonometer oder Non-Contact-Tonometer ist und in der Bildgebungseinheit (2) integriert ist.
10. Verfahren zur Bestimmung globaler und lokaler retinaler Blutdruckwerte ( $rP$ ) an einem Auge (A) eines Patienten, bei dem ein veränderbarer Stimulationsdruck (SD) auf das Auge (A) eingeleitet wird, der zu einer Veränderung des Intraokular-drucks (IOP) im Auge (A) führt, die Netzhaut parallel dazu beobachtet wird und / oder eine Videosequenz von Bildern der Netzhaut aufgenommen wird, wobei ein momentaner Intraokular-druckwert (IOP) einem der retinalen Blutdruckwerte ( $rP$ ) dann gleichgesetzt wird, wenn die Erfüllung eines für diesen retinalen Blutdruckwert ( $rP$ ) charakteristischen Messkriteriums an der Netzhaut beobachtet oder aus den Bildern abgeleitet wird, wobei zu wenigstens einem Zeitpunkt der Erfüllung eines der charakteristischen Messkriterien der veränderbare Stimulationsdruck (SD) über eine Zeitspanne konstant gehalten wird und während dieser Zeitspanne eine direkte Messung des Intraokular-druckes (IOP) mit einem Tonometer (3) manuell oder automatisch erfolgt und der gemessene Intraokular-druckwert (IOP) direkt demjenigen der retinalen Blutdruckwerte ( $rP$ ) gleichgesetzt wird, für den das charakteristische Merkmal erfüllt wurde.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass ein Zeitsignal ( $s(t)$ ) gebildet wird, dem die gemessenen Intraokular-druckwerte (IOP), Stimulationsdruckwerte (SD), Bilder und abgeleitete Bilder der Videosequenz

sowie Zeitpunkte des Auftretens der charakteristischen Messkriterien und die zugehörigen retinalen Blutdruckwerte (rP) zugeordnet werden.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass aus mindestens zwei direkt gemessenen Intraokulardruckwerten (IOP) und den über das Zeitsignal (s(t)) jeweils zugeordneten Stimulationsdruckwerten (SD) der für das individuelle Auge (A) zutreffende individuelle Zusammenhang zwischen dem Intraokulardruck (IOP) und dem veränderbaren Stimulationsdruck (SD) berechnet wird, wobei im Falle nur eines bei Detektion eines der charakteristischen Messkriterien direkt gemessenen Intraokulardruckwertes (IOP) ein weiterer Intraokulardruckwert (IOP) ohne Detektion eines der charakteristischen Messkriterien zu einem beliebigen Zeitpunkt erhöhter Stimulationsdruckwerte (SD) direkt gemessen wird.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass ein Untersucher (U) während der Aufnahme der Videosequenz online aus den Bildern das Auftreten der charakteristischen Messkriterien globaler retinaler Blutdruckwerte (rP) ableitet und später offline anhand der Videosequenz interaktiv in den Bildern das Auftreten der charakteristischen Messkriterien lokaler retinaler Blutdrücke (rP) an Messorten örtlich und zeitlich markiert, über das Zeitsignal (s(t)) jeweils die zugehörigen Intraokulardruckwerte (IOP) bestimmt, diese jeweils einem retinalen Blutdruckwert (rP) gleichsetzt, die retinalen Blutdruckwerte (rP) und zugehörigen Messorte speichert und in einem Druckmappingbild einträgt.
14. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass aus den Bildern der Videosequenz weitere Gefäßdurchmessersignale abgeleitet und jeweils einem Zeitpunkt und einem Gefäßsegment oder einem Gefäßsegmente umfassenden Gefäßabschnitt zugeordnet werden.
15. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass aus den Bildern der Videosequenz beleuchtungsunabhängige spektral normierte Signale abgeleitet und einem Zeitpunkt und einem Messort zugeordnet werden.

16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass den Signalen der Anstieg und Abfall von Gefäßpulsationen oder pulsatorische und kontinuierliche Ablassungen oder Signaländerungen als weitere charakteristische Messkriterien und / oder globale oder lokale retinale Blutdrücke (rP) als weitere Schwellenwerte zugeordnet werden und die weiteren charakteristischen Messkriterien und / oder weiteren Schwellenwerte zur automatischen Messung bzw. Bestimmung der Intraokulardruckwerte (IOP) verwendet werden.
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die charakteristischen Messkriterien über die gesamte Netzhaut erfasst werden und daraus Netzhautbereiche abgeleitet werden, die pathologische Gefäßbereiche darstellen, welche bei der Analyse des vaskulären Risikos von lokalen retinalen Durchblutungsstörungen besonders beachtet werden können.
18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass Messorte oder Gefäßsegmente, bei denen zur gleichen Zeit die gleichen Messkriterien auftreten, zu Gefäßabschnitten oder Gefäßbereichen zusammengefasst und in einem Druckmappingbild zusammengestellt werden und dass verschiedene retinale Blutdruckwerte (rP) und / oder Messkriterien farblich kodiert präsentiert werden.
19. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass aus lokalen retinalen arteriellen Blutdruckwerten (rPa) näherungsweise lokale retinale Perfusionsdruckwerte (rPP) als Differenzen zwischen den lokalen retinalen arteriellen Blutdruckwerten (rPa) und einem Ruhe-Intraokulardruckwert ( $IOP_0$ ) oder einem retinalen venösen Blutdruckwert außerhalb des Augapfels (RVP) (für  $RVP > IOP_0$ ) berechnet werden und im Druckmappingbild dargestellt werden.

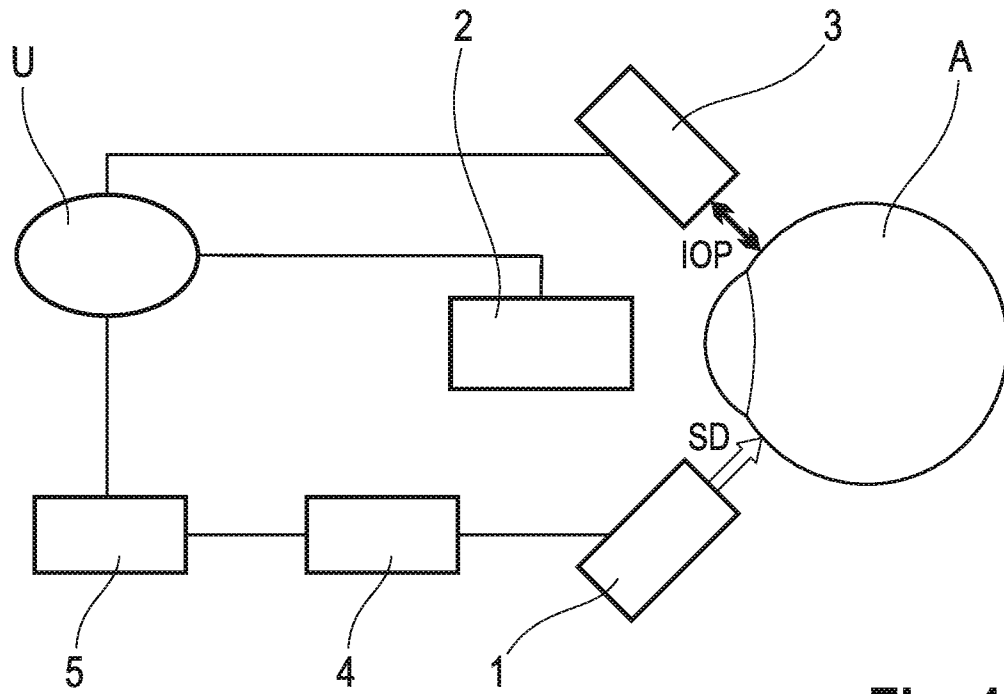


Fig. 1

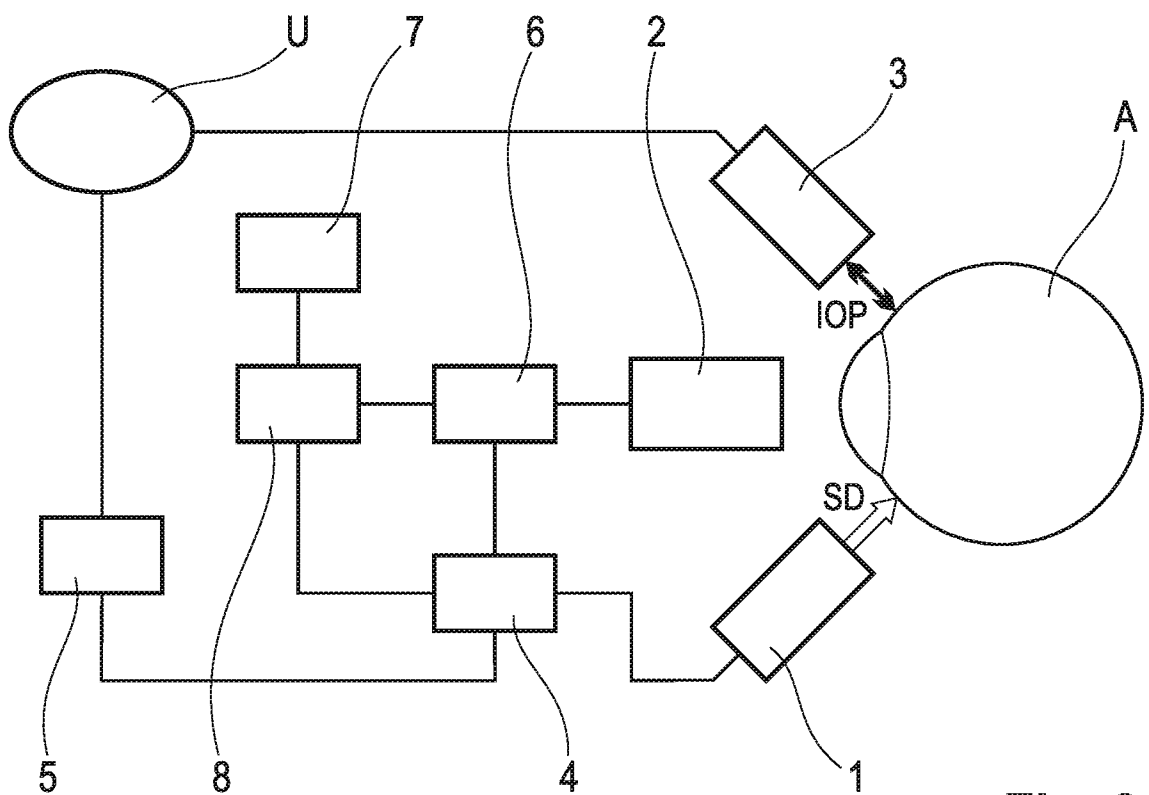


Fig. 2

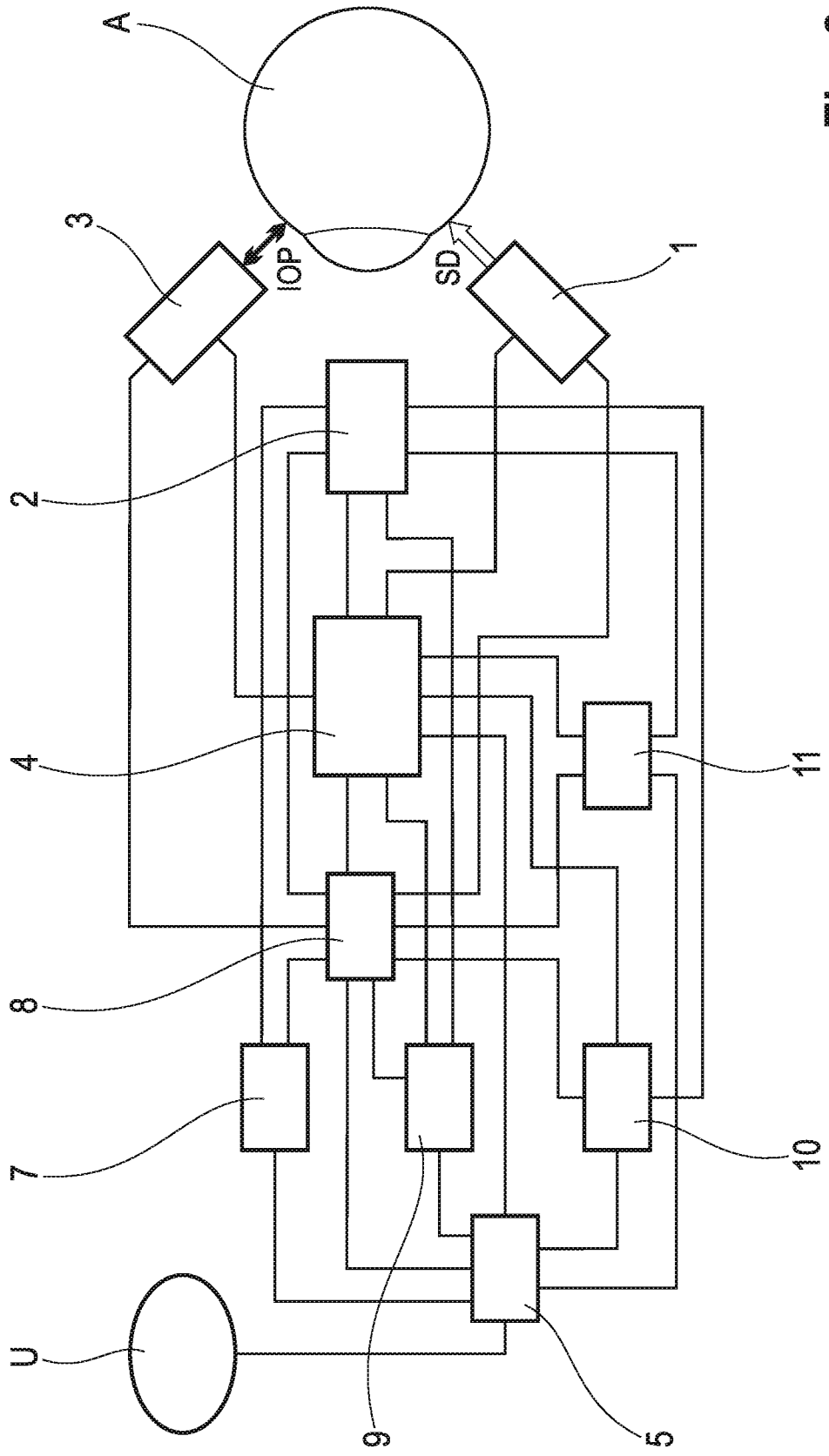


Fig. 3

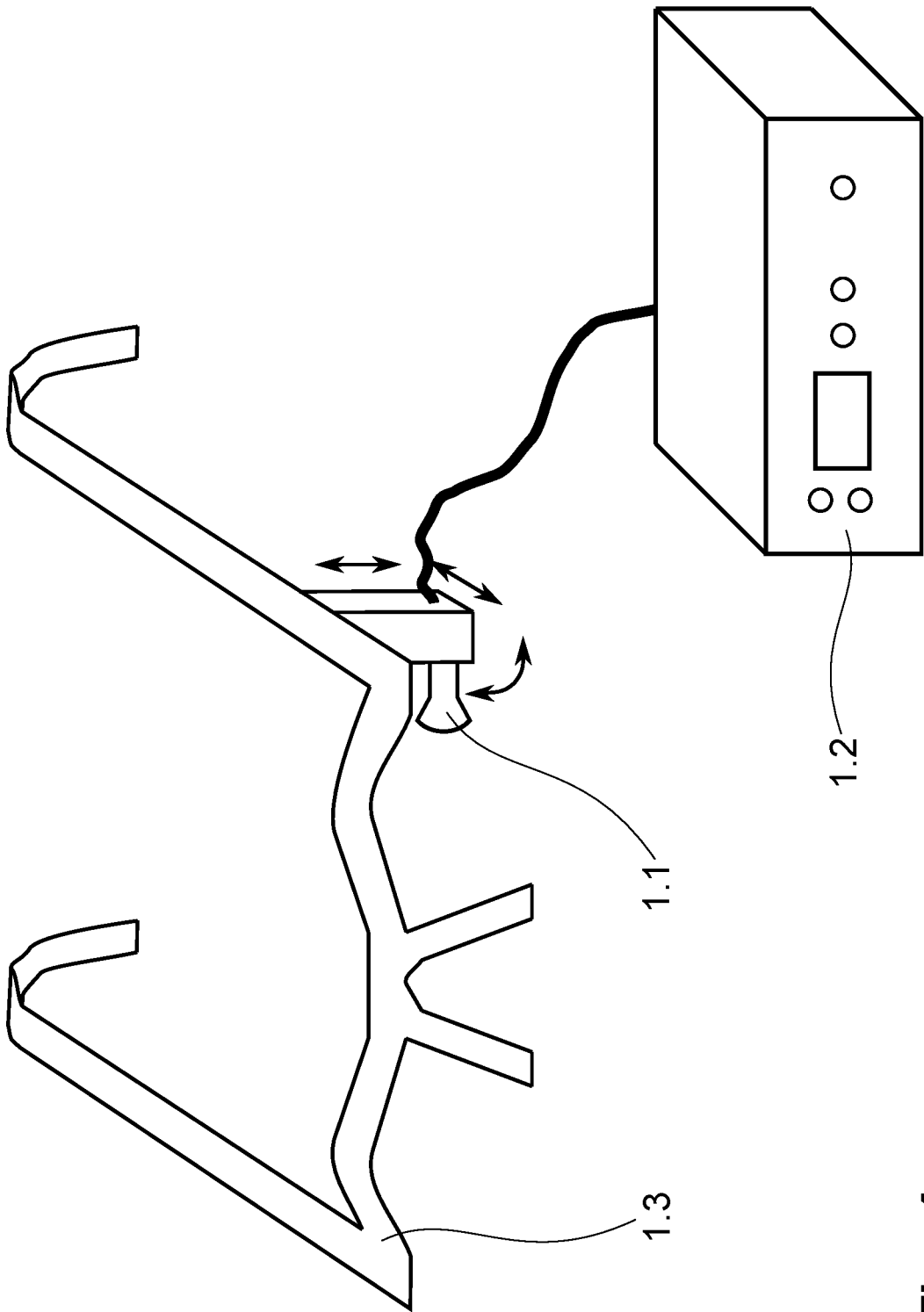


Fig. 4

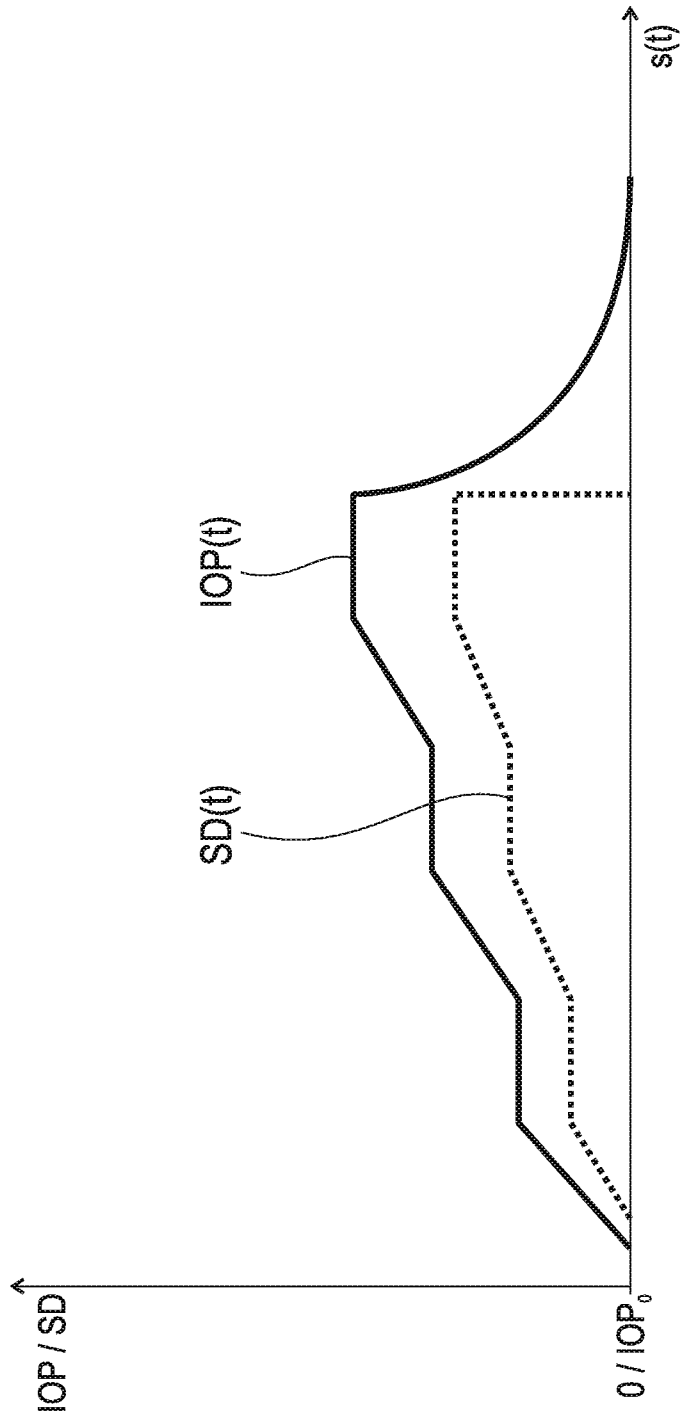
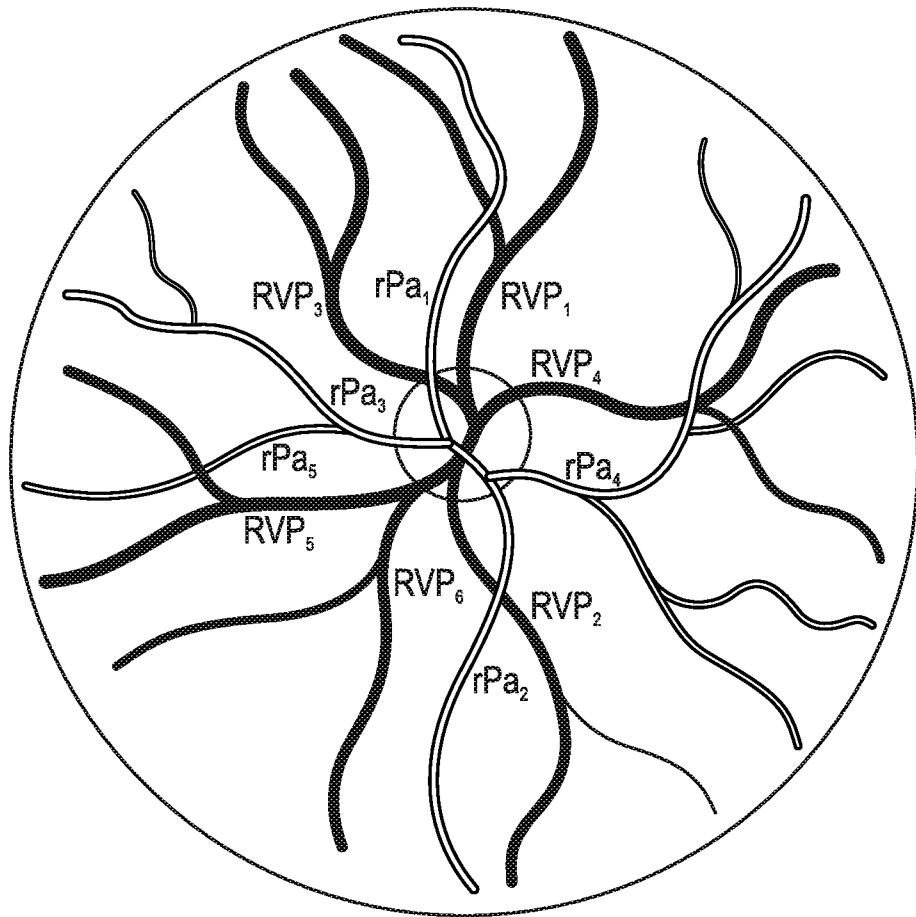
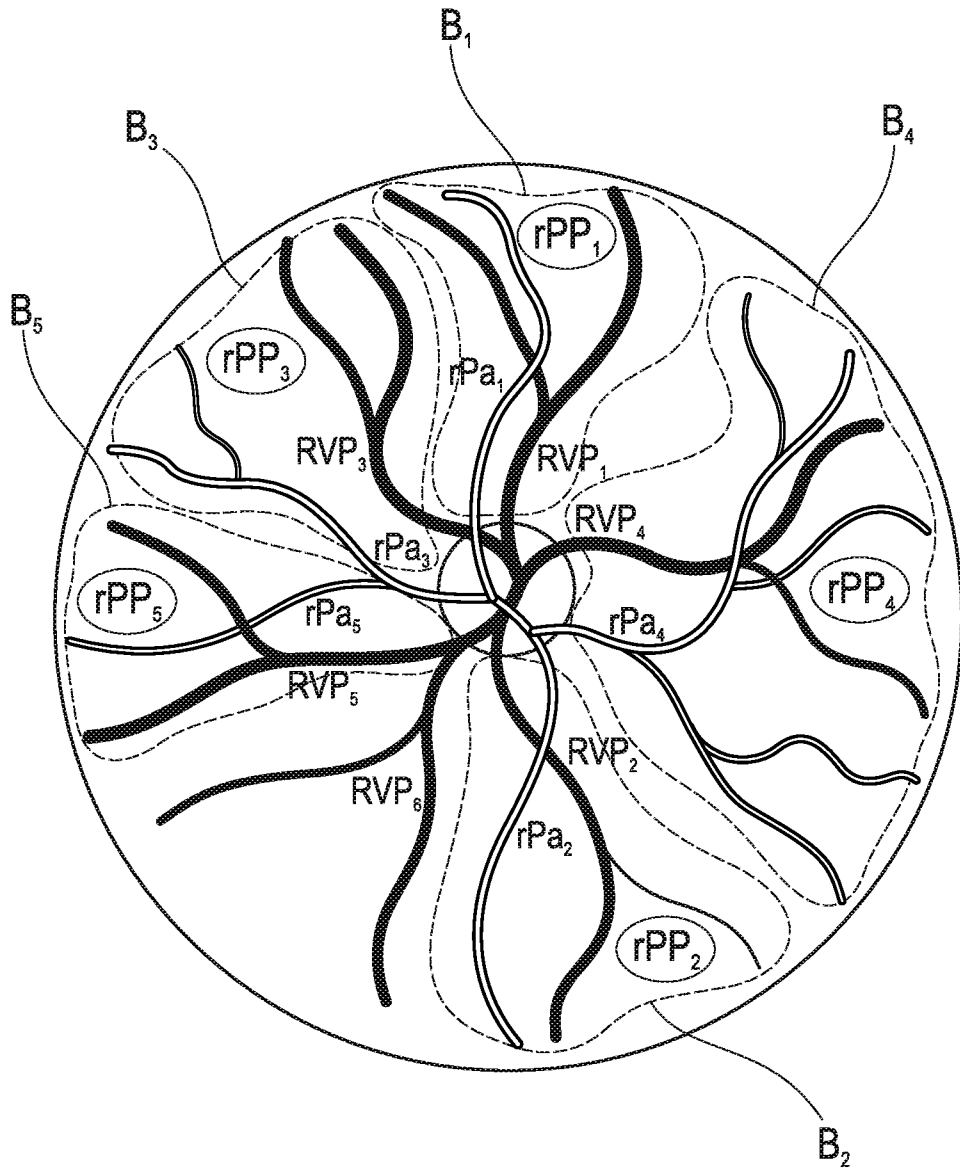


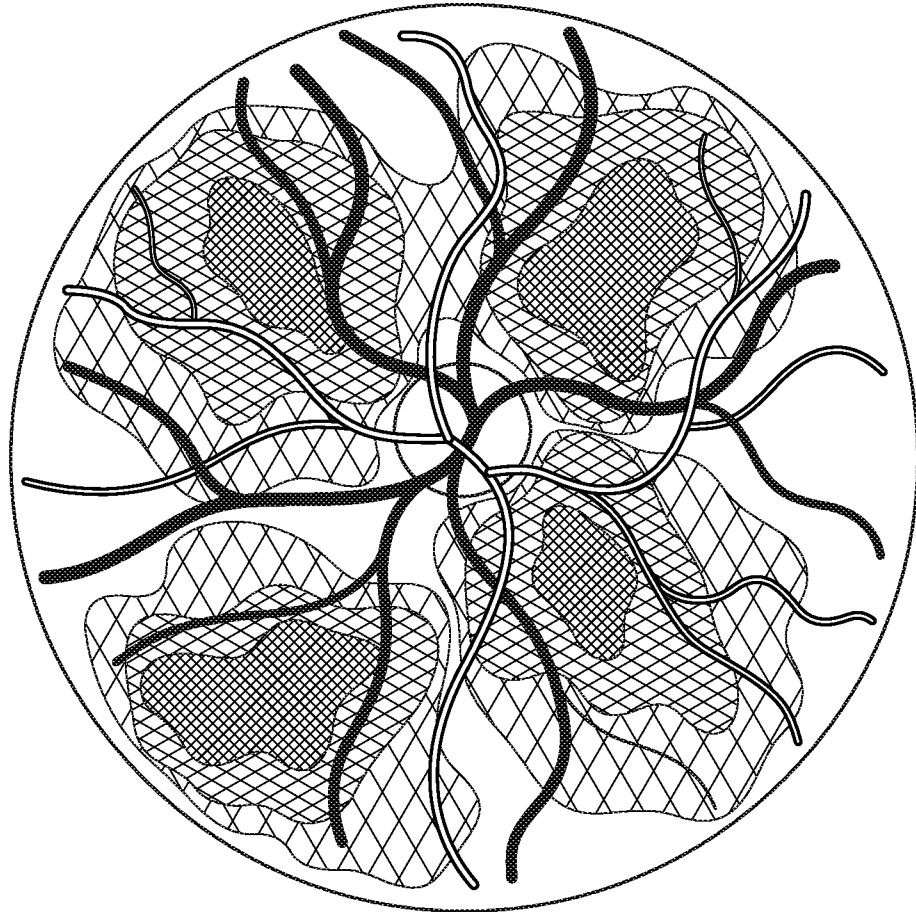
Fig. 5



**Fig. 6a**



**Fig. 6b**



$1 > 2 > 3 > 4$

**Fig. 6c**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/DE2018/100638**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<i>A61B 3/18</i> (2006.01)i; <i>A61B 3/16</i> (2006.01)i; <i>A61B 3/12</i> (2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2006091811 A2 (BRAXTON ERNEST E [US]) 31 August 2006 (2006-08-31) abstract; figures 1, 2 paragraphs [0034] - [0037], [0044] - [0050], [0056]	1-8, 10-16, 19 9
Y	WO 2015131236 A1 (LIONS EYE INST LTD [AU]) 11 September 2015 (2015-09-11) abstract page 16, lines 26-38 page 17, lines 5-11	9
A	WO 2017035406 A2 (EQUINOX INC) 02 March 2017 (2017-03-02) abstract; figures 2, 5, 8 page 9, lines 19-26 page 10, lines 10-14 page 11, lines 18-24 page 27, lines 17-19 page 41, lines 7-12, 21-24 page 56, lines 15-17	1-16, 19
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search <b>13 December 2018</b>		Date of mailing of the international search report <b>03 January 2019</b>
Name and mailing address of the ISA/EP <b>European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands</b> Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer <b>Daniel, Christian</b>  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE2018/100638

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	S. MOJTABA GOLZAN ET AL. "Dynamic Association between Intraocular Pressure and Spontaneous Pulsations of Retinal Veins" <i>CURRENT EYE RESEARCH</i> , US, Vol. 36, No. 1, 21 January 2011 (2011-01-21), pages 53-59 DOI: 10.3109/02713683.2010.530731 ISSN: 0271-3683, XP055533102 abstract; figure 5 page 57, right column - page 58, left column, paragraph 1	1-16, 19
A	WILLIAM H. MORGAN ET AL. "Retinal venous pulsation: Expanding our understanding and use of this enigmatic phenomenon" <i>PROGRESS IN RETINAL AND EYE RESEARCH</i> , GB, Vol. 55, 01 November 2016 (2016-11-01), pages 82-107 DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.06.003 ISSN: 1350-9462, XP055532942 the whole document	1-16, 19

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **17, 18**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Pursuant to PCT Article 17(2)(a)(i) and 17(2)(b), claims 17 and 18 were not searched because these claims relate to a diagnostic method carried out on the human or animal body according to PCT Rule 39.1(iv).  
  
Claim 17 and claim 18, which is dependent on claim 17, both include all four typical steps defining a diagnostic method: the examination phase involving the collection of data by recording the video sequence; the implicit comparison of this data with standard values; the implicit ascertainment of a significant difference in that retina regions representing pathological vessel regions are deduced using the measuring criteria that have been derived online; and the deductive human or veterinary medical decision phase, i.e. the determination of the type of human or veterinary medical condition in order to identify or discover a pathology - without necessarily having to determine the underlying disease - as a result of the deduction of the retina regions representing pathological vessel regions. The technical step involving the examination phase is carried out on a human or animal body because the recording of the video sequence of the images of the retina requires the patient's presence. The three remaining steps are essentially of a non-technical nature and are not normally carried out on the body.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/DE2018/100638**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2006091811	A2	31 August 2006	CA	2599168	A1	31 August 2006
				EP	1850738	A2	07 November 2007
				JP	2008543352	A	04 December 2008
				JP	2009112839	A	28 May 2009
				US	2006206037	A1	14 September 2006
				WO	2006091811	A2	31 August 2006
WO	2015131236	A1	11 September 2015	AU	2015226833	A1	01 September 2016
				CA	2941535	A1	11 September 2015
				EP	3119268	A1	25 January 2017
				US	2017065193	A1	09 March 2017
				WO	2015131236	A1	11 September 2015
WO	2017035406	A2	02 March 2017	AU	2016311449	A1	12 April 2018
				BR	112018003838	A2	25 September 2018
				CA	2998477	A1	02 March 2017
				CN	108135738	A	08 June 2018
				EP	3340949	A2	04 July 2018
				JP	2018527143	A	20 September 2018
				KR	20180048749	A	10 May 2018
				US	2018279877	A1	04 October 2018
				WO	2017035406	A2	02 March 2017

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2018/100638

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 INV. A61B3/18            A61B3/16            A61B3/12  
 ADD.

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

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherhierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 A61B

Recherhierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherhierten Gebiete fallen

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

EPO-Internal, WPI Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2006/091811 A2 (BRAXTON ERNEST E [US]) 31. August 2006 (2006-08-31)	1-8, 10-16,19
Y	Zusammenfassung; Abbildungen 1,2 Absätze [0034] - [0037], [0044] - [0050], [0056]	9
Y	----- WO 2015/131236 A1 (LIONS EYE INST LTD [AU]) 11. September 2015 (2015-09-11) Zusammenfassung Seite 16, Zeilen 26-38 Seite 17, Zeilen 5-11 -----	9
	-/--	



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" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. 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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren 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	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
13. Dezember 2018	03/01/2019
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Daniel, Christian

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WO 2017/035406 A2 (EQUINOX INC)            2. März 2017 (2017-03-02)            Zusammenfassung; Abbildungen 2,5,8            Seite 9, Zeilen 19-26            Seite 10, Zeilen 10-14            Seite 11, Zeilen 18-24            Seite 27, Zeilen 17-19            Seite 41, Zeilen 7-12, 21-24            Seite 56, Zeilen 15-17</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-16,19
A	<p>S. MOJTABA GOLZAN ET AL: "Dynamic Association between Intraocular Pressure and Spontaneous Pulsations of Retinal Veins",            CURRENT EYE RESEARCH,            Bd. 36, Nr. 1,            21. Januar 2011 (2011-01-21), Seiten 53-59, XP055533102,            US            ISSN: 0271-3683, DOI:            10.3109/02713683.2010.530731            Zusammenfassung; Abbildung 5            Seite 57, rechte Spalte - Seite 58, linke Spalte, Absatz 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-16,19
A	<p>WILLIAM H. MORGAN ET AL: "Retinal venous pulsation: Expanding our understanding and use of this enigmatic phenomenon",            PROGRESS IN RETINAL AND EYE RESEARCH,            Bd. 55, 1. November 2016 (2016-11-01),            Seiten 82-107, XP055532942,            GB            ISSN: 1350-9462, DOI:            10.1016/j.preteyeres.2016.06.003            das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-16,19

**Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. 17, 18  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

**Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.1

Ansprüche Nr.: 17, 18

In Übereinstimmung mit den Artikeln 17 (2) (a) (i) und 17 (2) (b) PCT wurden Ansprüche 17 und 18 nicht recherchiert, da es sich hierbei um ein Diagnostizierverfahren, das am menschlichen oder tierischen Körper vorgenommen wird, im Sinne der Regel 39.1 (iv) PCT handelt. Anspruch 17 und der davon abhängige Anspruch 18 umfassen jeweils alle vier typischen Schritte, die ein Diagnostizierverfahren definieren: die Untersuchungsphase mit der Sammlung von Daten durch die Aufnahme der Videosequenz, der implizite Vergleich dieser Daten mit Normwerten und die implizite Feststellung einer signifikanten Abweichung dadurch dass mittels der online abgeleiteten Messkriterien Netzhautbereiche abgeleitet werden, die pathologische Gefäßbereiche darstellen, und die deduktive human- oder veterinärmedizinische Entscheidungsphase, d.h. die Bestimmung der Art eines human- oder veterinärmedizinischen Zustandes mit dem Ziel der Erkennung oder Aufdeckung einer Pathologie, wobei die Bestimmung der zugrunde liegenden Erkrankung nicht erforderlich ist, durch die Ableitung der Netzhautbereiche, die pathologische Gefäßbereiche darstellen. Der technische Schritt der Untersuchungsphase wird am menschlichen oder tierischen Körper vorgenommen, weil die Aufnahme der Videosequenz der Bilder der Netzhaut setzt die Präsenz des Patienten voraus. Die restlichen drei Schritte sind im Wesentlichen nichttechnischer Art und werden normalerweise nicht am Körper vorgenommen.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2018/100638

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006091811 A2	31-08-2006	CA 2599168 A1	31-08-2006
		EP 1850738 A2	07-11-2007
		JP 2008543352 A	04-12-2008
		JP 2009112839 A	28-05-2009
		US 2006206037 A1	14-09-2006
		WO 2006091811 A2	31-08-2006
WO 2015131236 A1	11-09-2015	AU 2015226833 A1	01-09-2016
		CA 2941535 A1	11-09-2015
		EP 3119268 A1	25-01-2017
		US 2017065193 A1	09-03-2017
		WO 2015131236 A1	11-09-2015
WO 2017035406 A2	02-03-2017	AU 2016311449 A1	12-04-2018
		BR 112018003838 A2	25-09-2018
		CA 2998477 A1	02-03-2017
		CN 108135738 A	08-06-2018
		EP 3340949 A2	04-07-2018
		JP 2018527143 A	20-09-2018
		KR 20180048749 A	10-05-2018
		US 2018279877 A1	04-10-2018
		WO 2017035406 A2	02-03-2017