



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 280 449**

51) Int. Cl.:  
**G06F 17/00** (2006.01)  
**A61B 5/026** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86) Número de solicitud europea: **02008664 .1**

86) Fecha de presentación : **17.04.2002**

87) Número de publicación de la solicitud: **1254630**

87) Fecha de publicación de la solicitud: **06.11.2002**

54

Título: **Dispositivo y programa de ordenador para la determinación del flujo de sangre en una región de tejido o de órgano.**

30

Prioridad: **01.05.2001 DE 101 20 980**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.09.2007**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.09.2007**

73

Titular/es: **Pulsion Medical Systems AG.**  
**Stahlgruberring 28**  
**81829 München, DE**

72

Inventor/es: **Pfeiffer, Ulrich;**  
**Burger, Thorsten y**  
**Becker, Andreas**

74

Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 280 449 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo y programa de ordenador para la determinación del flujo de sangre en una región de tejido o de órgano.

5 La presente invención se refiere a un dispositivo y a un programa de ordenador para la determinación del flujo de sangre en una región de tejido o de órgano.

10 Por la patente US nº 5.074.306 se conoce un procedimiento para la determinación de profundidades de quemadura en el tejido, en el cual se detecta la fluorescencia del cromóforo exógeno verde de indocianina y, sobre la base de su distribución en el tejido, se determina la profundidad de las quemaduras.

15 Still J *et al* : "Evaluation of the Circulation of Reconstructive Flaps using Laser-induced Fluorescence", *Annals of Plastic Surgery*, Little Brown and Co, US, T. 42, nº 42, 1999, págs. 266-274, XP001063252 ISSN: 0148-7043 describe un dispositivo y un procedimiento para la medición del riego sanguíneo de colgajos transferidos en el que, tras la aplicación de verde de indocianina, se mide la fluorescencia, provocada mediante irradiación con un Laser-Array pulsado, con una cámara CCD.

20 En los procedimientos conocidos y los dispositivos conocidos se explora cualitativamente únicamente la distribución relativa de la fluorescencia del cromóforo verde de indocianina en el tejido, con el fin de sacar conclusiones acerca del riego sanguíneo del tejido. Los procedimientos conocidos no son adecuados para determinar, de forma cuantitativa, el riego sanguíneo regional sobre la base de la señal de fluorescencia.

25 Por el documento WO 98 08434 A se conoce una disposición para la determinación no invasiva del riego sanguíneo cerebral tras aplicación intravenosa de verde de indocianina. El dispositivo conocido comprende un aparato de medida de densitometría pulsante, para la medición de una curva de colorante arterial, y dos espectroscopios de infrarrojo cercano, los cuales presentan en cada caso fuentes de luz monocromáticas pulsadas así como un captador de luz correspondiente para la medición por separado de las curvas de colorante cerebrales con resolución regional. La luz de las fuentes de luz es absorbida tanto por el verde de indocianina como también, en parte, por cromóforos propios del cuerpo y es reflejada, en parte, como luz dispersa. Esta última es recogida por los captadores de luz y cuantificada.

30 La cantidad de luz captada depende por consiguiente de la absorción que experimenta la luz en la zona de medición.

En el documento WO 96/16594 se da a conocer un procedimiento y un dispositivo para la determinación del riego sanguíneo cerebral y del volumen de sangre intracraneal.

35 Por el documento WO 98/08434 se conoce un procedimiento y una disposición para la determinación no invasiva del flujo de sangre cerebral mediante espectroscopía de infrarrojo cercano.

40 Los procedimientos de las publicaciones mencionadas en último término se basan en la medición espectroscópica, invasiva o no invasiva, del cromóforo verde de indocianina sobre la base de su comportamiento de absorción en la banda del espectro del infrarrojo cercano. Además, estos procedimientos no son adecuados para delimitar la región de tejido o de órgano que hay que explorar a una zona definida con precisión.

45 La invención se plantea el problema de crear un dispositivo y un programa de ordenador con cuya ayuda se pueda determinar con comodidad el flujo de sangre en una región de tejido u órgano, definida con precisión, en caso necesario también extensa, durante la utilización rutinaria en el quirófano.

Este problema se resuelve con un dispositivo para la determinación del flujo de sangre en una región de tejido u órgano según la reivindicación 1.

50 Sorprendentemente se descubrió que, mediante el cálculo de la velocidad de permeación del cromóforo, a través de la determinación de la función de transporte a partir de la medición de la intensidad de fluorescencia de un cromóforo exógeno, se puede determinar con gran precisión el flujo de sangre en una región de tejido u órgano. Según la invención se puede reconocer de forma temprana, durante una intervención quirúrgica, una perfusión deficiente y se pueden adoptar, todavía durante la intervención, medidas correctoras. La invención se puede utilizar intraoperativamente de forma sencilla y sin gran gasto de tiempo para la representación cualitativa y para la cuantificación del flujo de sangre

55 en una zona de tejido definida con precisión. Al mismo tiempo se puede llevar a cabo una representación de perfusión completa en dos minutos. De aquí se deriva que la invención se puede utilizar también durante una operación sin entorpecer el desarrollo de la operación. La invención permite el registro de la perfusión en tiempo real en forma digital, en caso de que así se desee también a modo de secuencia de imágenes de vídeo. En relación con la utilización

60 de una unidad de evaluación, es posible también una evaluación cuantitativa.

65 La unidad de detector es una unidad generadora de imagen la cual hace posible definir por lo menos una zona de imagen como zona de medición y por lo menos una zona de imagen como zona de referencia. Para la determinación de la curva de fluorescencia, dicho con mayor precisión, de las curvas de fluorescencia, se utilizan únicamente las zonas definidas. La curva de fluorescencia de la zona de medición se pone en relación con la curva de fluorescencia de la zona de referencia. Mediante la formación de la diferencia o de la relación entre las dos curvas se pueden eliminar perturbaciones casuales como, por ejemplo, variaciones de la concentración de cromóforo, durante el cálculo del flujo de sangre.

## ES 2 280 449 T3

La fuente de radiación se selecciona preferentemente de tal manera que emita de forma precisa en la zona del espectro de la excitación de fluorescencia del cromóforo. Por el contrario, la unidad de detector es ajustada, por ejemplo mediante la utilización de filtros, a la banda del espectro de la emisión de fluorescencia del cromóforo, para que quede asegurado que a la unidad de detector llegue únicamente radiación de fluorescencia y no, por ejemplo, radiaciones de excitación.

De acuerdo con otro aspecto de la invención ésta se refiere también a un programa de ordenador según la reivindicación 15.

Con el apoyo del programa se puede determinar, por ejemplo, durante una intervención quirúrgica, en un tiempo muy breve, un valor cuantitativo acerca del flujo de sangre en la región de tejido u órgano que hay que explorar.

El programa de ordenador presente un módulo de programa el cual hace posible la selección de por lo menos una región de medición y de por lo menos una región de referencia dentro de la imagen captada por la videocámara. Para la evaluación se pone en relación la curva de fluorescencia de la zona de medición con la curva de fluorescencia de la zona de referencia. Mediante la formación de la diferencia o de la relación entre ambas curvas se pueden eliminar perturbaciones casuales como, por ejemplo, variaciones de la concentración de cromóforo, durante el cálculo del flujo de sangre.

Una precisión de medición aumentada resulta de que la velocidad de permeación se calcule a partir del ascenso de la función de transporte del sistema vascular que determina el flujo de sangre en la región de tejido u órgano. En este caso es posible una información cuantitativa más precisa acerca del flujo de sangre, en especial en los casos en los cuales el cromóforo no puede ser administrado "a modo de impulsos". Para ello, según una estructuración especial del programa de ordenador según la invención, está previsto que la determinación de la función de transporte  $g(t)$  tenga lugar mediante deconvolución matemática o desarrollo gracias a que

a) se determinan valores de exploración del desarrollo temporal de la densidad de cromóforo  $a(t)$  en una arteria corriente arriba de la región de tejido o de órgano, partiendo de valores de medición de densidad de cromóforo puestos a disposición en una entrada del ordenador, y

b) la función de transporte  $g(t)$  sea determinada mediante variación de tal manera que la expresión

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

adopte un valor mínimo.

El dispositivo según la invención y el programa de ordenador según la invención son adecuados, en especial, para su utilización allí donde la cuantificación del riego sanguíneo de los tejidos puede ser decisiva durante una intervención, es decir, en la zona de la cirugía de las vísceras durante resección del colon izquierdo y del recto, transposición de estómago en manguera tras resección del esófago, en caso de trasplantes libres de intestino delgado para interposición así como todas las reconstrucciones Roux-Y (tras gasteroectomía, como anastomosis biliodigestivas, etc.). La invención es adecuada también para el reconocimiento de problemas de perfusión secundarios en caso de hernia estrangulada o en caso de adhesión del íleo. En la cirugía del corazón la invención se puede utilizar para la comprobación de la eficacia de baypasses coronarios. En el ámbito de la cirugía plástica es posible el control de la perfusión de colgajos transferidos, así como la evaluación del daño de los tejidos en caso de trauma (p. ej. fracturas naviculares, fracturas con múltiples fragmentos, lesiones de partes blandas así como lesiones debidas a disparos).

Otras formas de realización ventajosas de la invención deben tomarse de las reivindicaciones subordinadas.

La invención se explica a continuación con mayor detalle a partir de un ejemplo de forma de realización representado en los dibujos, en los que:

la Figura 1 muestra la disposición esquemática de un dispositivo según la invención durante la utilización intraoperativa,

la Figura 2 muestra una gráfica para la representación de la intensidad de fluorescencia en función del tiempo,

la Figura 3 muestra una imagen del visor de una cámara utilizada en relación con la invención.

En la Figura 1 está representado, de forma esquemática y fuera de escala, un dispositivo según la invención durante su utilización intraoperativa. Una carcasa de seguridad 1, en la cual está integrada una fuente de luz láser infrarroja con una emisión de pico de 780 nm, forma, junto con la cámara CCD 2, y una unidad de cálculo o evaluación 11, una unidad compacta, que se puede portar y manejar con una sola mano, la cual dispone de un acumulador y que, por lo tanto, se puede utilizar de forma independiente de la red de suministro.

## ES 2 280 449 T3

La luz láser 3 ensanchada que sale de la carcasa de seguridad 1 tiene una intensidad referida a la superficie menor que  $1 \text{ mW/cm}^2$  y está por debajo del valor límite de la irradiación máxima permitida de la córnea del ojo, por lo cual en las proximidades del dispositivo no hay que llevar gafas de protección.

5 El haz de rayo 3 ensanchado de la fuente de luz láser infrarroja irradia el campo operatorio 4 de aproximadamente 30 cm de ancho, el cual se encuentra aproximadamente a 70 cm de distancia con respecto a la carcasa de seguridad 1. El verde de indocianina suministrado al paciente 5 con anterioridad en una dosis de 0,1 a 2 mg por kg de peso corporal, es excitado mediante la irradiación para la fluorescencia.

10 La señal de fluorescencia es detectada por la cámara CCD 2, sensible en la banda de longitudes de onda del infrarrojo cercano, a la cual se ha antepuesto un filtro 6. El filtro 6 es un filtro de paso largo NIR (filtro de canto), el cual es transparente únicamente para longitudes de onda mayor que 800 nm y se atornilla mediante una rosca exterior con el objetivo de autofocus 7 de la cámara CCD 2. Alternativamente, es adecuado también un filtro que permite una transmisión de banda estrecha en la zona del máximo de fluorescencia del cromóforo verde de indocianina. La  
15 cámara CCD 2 posee un visor 8, de manera que durante la operación no hay que utilizar ningún monitor externo, y por consiguiente se suprime una conexión mediante cable que pudiera menoscabar posiblemente el manejo. Los datos de imagen electrónicos de la fluorescencia captada son grabados digitalmente en una casete de vídeo 9.

Entre el paciente 5 y la unidad formada por la cámara CCD 2 y la carcasa de seguridad 1 puede estar dispuesto  
20 un paño estéril (no representado), de manera que el propio dispositivo no tiene que ser estéril. Gracias a la forma constructiva compacta y a la supresión de conexiones mediante cable, la unidad formada por la cámara CCD 2 y la carcasa de seguridad 1 puede ser empaqueta sin embargo fácilmente de forma estéril.

A través de la interfase 10, según IEEE 1394, la cual permite una tasa de transmisión de datos de hasta 400 MBit/s,  
25 se puede conectar a la cámara CCD 2 un sistema electrónico de procesamiento y evaluación de la imagen 11, el cual permite registrar la luminosidad de los elementos de imagen (píxel) individuales cuantitativamente como medida de la intensidad de la fluorescencia. Para ello pueden ser marcadas sobre la primera imagen de una secuencia de imágenes, por parte del usuario, diferentes zonas de la imagen para después determinar, imagen a imagen, la luminosidad de los píxeles en este área y representar los resultados gráficamente. Al mismo tiempo se puede comparar una región  
30 de tejido o de órgano que hay que explorar directamente con un área de referencia con perfusión normal o con un estándar externo con una intensidad conocida. En caso de utilización de un estándar externo se pueden comparar, directamente entre sí, secuencias de imágenes que han sido grabadas con diferentes parámetros de irradiación o de detector. Mediante la evaluación de la totalidad de la secuencia de imágenes es posible utilizar para la evaluación diferentes criterios como, por ejemplo, la velocidad de permeación o de salida del cromóforo y la variación de la  
35 intensidad de fluorescencia originada por el cromóforo en las áreas de tejido.

La Figura 2 muestra en una representación gráfica la intensidad de fluorescencia (medida en unidades relativas de 0 - 100) en función del tiempo (medido en segundos). Se puede reconocer que la curva de la intensidad de fluorescencia parte de una señal de fondo de 20 unidades y, empezando en el instante  $t_x$ , asciende rápidamente hasta que se ha alcanzado el máximo de la señal en el instante  $t_y$  (8 segundos). Después, la señal de intensidad de fluorescencia permanece constante y decrece más tarde lentamente. El intervalo de tiempo entre los instantes  $t_x$  y  $t_y$ , el cual puede ser designado como tiempo de afluencia, permite el cálculo del flujo de sangre en la región de tejido u órgano explorada. Esto significa que el flujo de sangre es tanto mayor cuanto más corto es el tiempo de afluencia y, por consiguiente, cuanto mayor es la pendiente de la curva de fluorescencia.

A partir de la curva de fluorescencia, la cual reproduce directamente la intensidad de fluorescencia medida en función del tiempo, se puede obtener, mediante desarrollo matemático, una función de transporte. La función de transporte corresponde a una curva de fluorescencia teórica, la cual se habría obtenido si el cromóforo hubiese sido administrado por completo en un instante único (sin extensión temporal). Mediante el cálculo de la función de transporte se eliminan por consiguiente todas las contingencias que aparecen en la práctica, las cuales son originadas debido a que el cromóforo no se administra de golpe sino lentamente a lo largo de un intervalo de tiempo más largo. La función de transporte que se obtiene mediante desarrollo presenta cualitativamente el mismo desarrollo que la curva de fluorescencia mostrada en la Figura 2, si bien discurre con una pendiente algo mayor.

La Figura 3 muestra una imagen del visor de la cámara utilizada en la invención como unidad de detector. En el centro de la imagen del visor se muestra, esquemáticamente, un transpuesto de estómago en manguera para la sustitución del esófago. Dos cursores reticulados 13 y 14 pueden ser llevados, a través de botones de accionamiento (no representados) sobre determinadas regiones de interés dentro de la imagen del visor. El cursor reticulado 13 está situado sobre un punto de la parte transferida especialmente crítico con respecto al riego sanguíneo, mientras que el cursor reticulado 14 está situado en un lugar de la parte transferida cuyo buen riego sanguíneo está asegurado. Al accionar la unidad de detector 2 se evalúan únicamente los puntos de imagen (píxeles) situados dentro de las regiones seleccionadas mediante los cursores reticulados, es decir la región en el cursor reticulado 13 como región de medición y la región en el cursor reticulado 14 como región de referencia. De este modo se puede determinar cuantitativamente el flujo de sangre en la región de medición del cursor reticulado 14, siendo eliminadas contingencias tales como por ejemplo oscilaciones en la concentración de cromóforo, etc., mediante la formación de la diferencia para la medición en la región de referencia. Alternativamente o complementariamente a la elección de una región de tejido, la cual sirve como región de referencia, se puede seleccionar también un estándar de referencia externo.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para la determinación del flujo de sangre en una región de tejido o de órgano,

(a) con una unidad de irradiación (1) para la irradiación de la región de tejido o de órgano con radiación electromagnética en una determinada banda del espectro,

(b) con una unidad de detector (2), la cual comprende una instalación generadora de imagen para la medición de una intensidad de fluorescencia de un cromóforo fluorescente en la región del tejido o de órgano para la determinación de una curva de fluorescencia  $f(t)$ ,

**caracterizado** porque presenta

(c) una unidad de selección con la cual en la imagen, generada por la instalación generadora de imagen, se puede seleccionar por lo menos una región de medición (13) y por lo menos una región de referencia (14) y/o un estándar de referencia externo, y

(d) una unidad de cálculo (11) la cual está concebida para calcular la velocidad de permeación del cromóforo en la región de medición (13) mediante la utilización de la curva de fluorescencia, gracias a que la función de transporte  $g(t)$  del sistema vascular determinante para el flujo de sangre en la región de tejido u órgano se calcula mediante deconvolución matemática y la velocidad de permeación se determina a partir de la pendiente del ascenso de la función de transporte  $g(t)$ , y para determinar el flujo de sangre a partir de la velocidad de permeación calculada,

estando concebida asimismo la unidad de cálculo (11) para relacionar, durante la determinación del flujo de sangre, la velocidad de permeación con los resultados de una medición paralela en la región de referencia (14) y/o con el estándar de referencia externo.

2. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la instalación generadora de imagen es una cámara (2) digital.

3. Dispositivo según la reivindicación 2, **caracterizado** porque la cámara (2) digital está concebida para el registro de una secuencia de imágenes de vídeo de la región de tejido o de órgano.

4. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la fuente de radiación (1) está concebida para emitir radiación en la banda del espectro del máximo de absorción del cromóforo.

5. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la fuente de radiación (1) es una unidad de diodo luminiscente con emisión en haz.

6. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la fuente de radiación (1) es una fuente de luz láser infrarroja.

7. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la fuente de radiación (1) es un diodo láser.

8. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la fuente de radiación (1) está pulsada.

9. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la fuente de radiación (1) está modulada.

10. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la fuente de radiación (1) presenta una intensidad referida a la superficie de menos de  $1 \text{ mW/cm}^2$  y no es peligrosa para el ojo humano sin protección.

11. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la fuente de radiación está concebida para emitir en la banda del espectro de 805 nm.

12. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la unidad de detector está concebida para detectar radiación en la banda de la longitud de onda de fluorescencia del cromóforo.

13. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la unidad de detector está concebida para detectar radiación en la banda de 835 nm.

14. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque está formada como una unidad compacta.

## ES 2 280 449 T3

15. Programa de ordenador, en particular programa de ordenador grabado sobre un medio de almacenamiento, el cual debe ser cargado en la memoria de programa de un ordenador y que permite al ordenador llevar a cabo las etapas siguientes:

- 5
- (a) generar valores de exploración de una curva de fluorescencia  $f(t)$  partiendo de valores de medición de intensidad de fluorescencia disponibles en una entrada del ordenador,
- 10
- (b) seleccionar los valores de exploración de por lo menos una región de medición (14) y por lo menos de una región de referencia (13) y/o seleccionar un estándar de referencia externo mediante un módulo de programa, partiendo de zonas definidas mediante una unidad de selección,
- 15
- (c) calcular la velocidad de permeación del cromóforo en la región de medición (13) a partir de los valores de exploración de la curva de fluorescencia  $f(t)$  de la región seleccionada o las regiones seleccionadas, gracias a que la función de transporte  $g(t)$  del sistema vascular determinante para el flujo de sangre en la región de tejido o de órgano se calcula mediante deconvolución matemática y la velocidad de permeación se determina a partir de la pendiente del ascenso de la función de transporte  $g(t)$ ,
- 20
- (d) determinar el flujo de sangre a partir de la velocidad de permeación calculada, relacionando la velocidad de permeación con los resultados de una medición paralela en la región de referencia (14) y/o con el estándar de referencia externo.

16. Programa de ordenador según la reivindicación 15, el cual contiene las siguientes etapas:

- 25
- (a) determinar valores de exploración del desarrollo temporal de la densidad de cromóforo  $a(t)$  partiendo de valores de medición de densidad de cromóforo, que están disponibles en una entrada del ordenador, de una arteria corriente arriba de la zona de tejido o de órgano, y
- (b) determinar la función de transporte  $g(t)$  mediante deconvolución matemática, de manera que la expresión

30

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

35 adopte un valor mínimo.

40

45

50

55

60

65

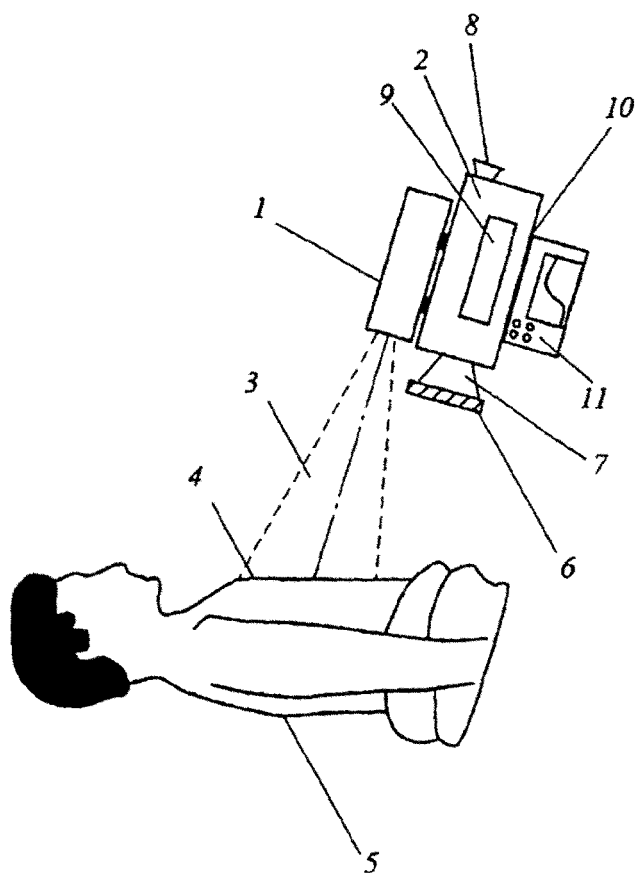


Fig. 1

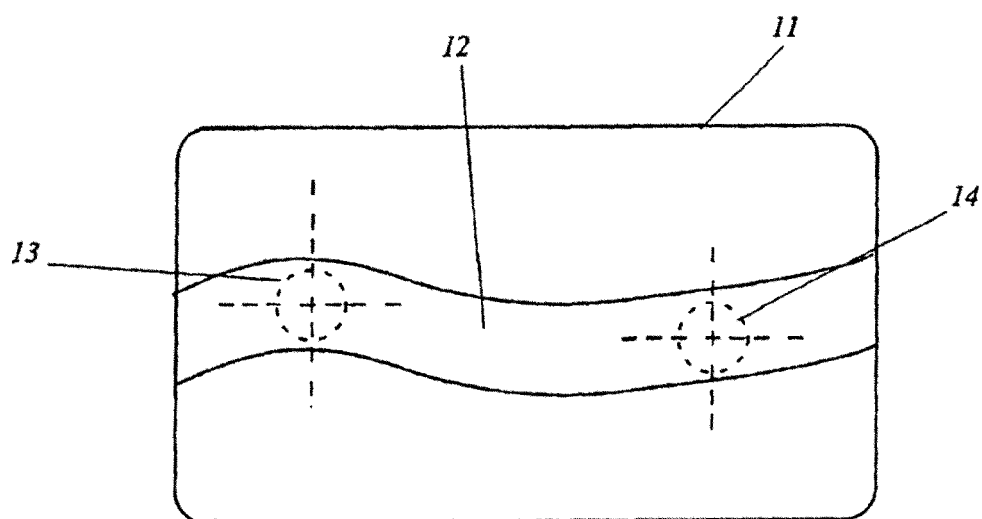


Fig. 3

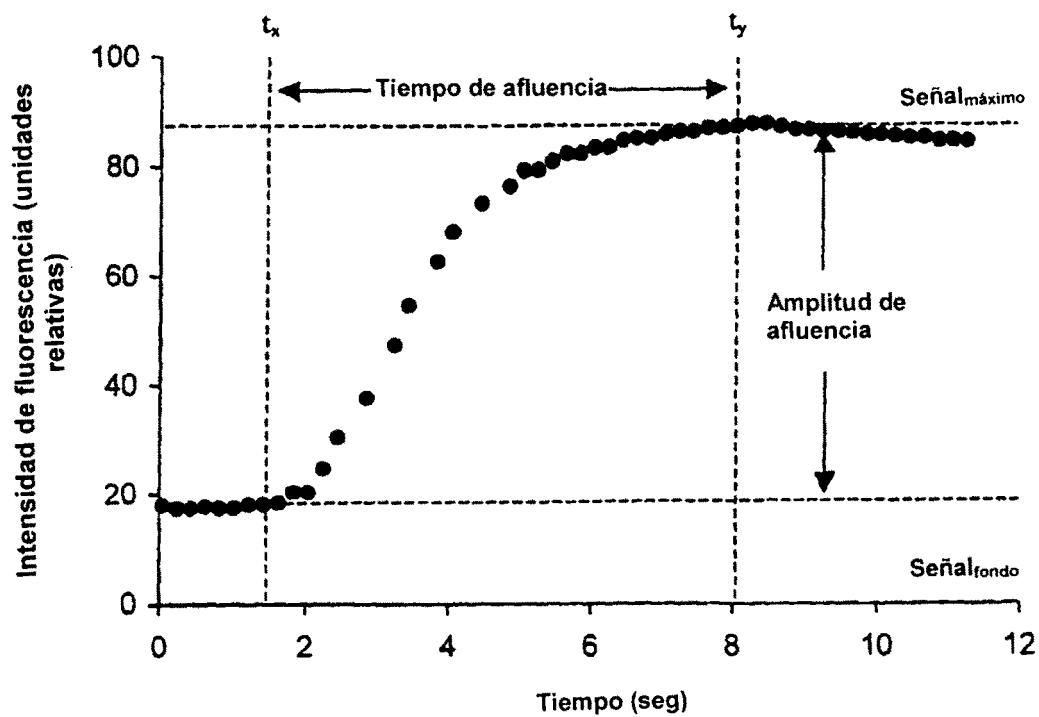


Fig. 2