



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101842045 A

(43) 申请公布日 2010. 09. 22

(21) 申请号 200880102844. X

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

(22) 申请日 2008. 08. 14

代理人 王达佐 洪欣

(30) 优先权数据

07114334. 1 2007. 08. 14 EP

08004694. 9 2008. 03. 13 EP

(51) Int. Cl.

A61B 5/00 (2006. 01)

A61K 49/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 02. 10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/060726 2008. 08. 14

(87) PCT申请的公布数据

W02009/022003 EN 2009. 02. 19

(71) 申请人 米韦林有限公司

地址 德国柏林

(72) 发明人 马尔特·巴纳尔

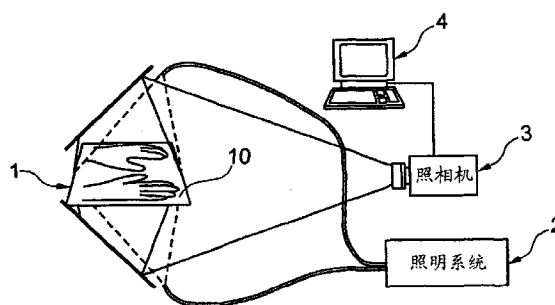
权利要求书 3 页 说明书 19 页 附图 6 页

(54) 发明名称

用于诸如类风湿性关节炎的炎症性疾病的诊断或诊断制剂和 / 或治疗监测的装置和方法

(57) 摘要

本发明的第一方面涉及用于诸如类风湿性关节炎的炎症性疾病的诊断和 / 或治疗监测的装置。它至少包含支托或支撑装置 (1), 以支持人的至少一个末端 (11)。因此, 该支撑装置的目的在于便于所述至少一个末端、优选两个末端例如双手尽可能长时间地舒服、牢固地放置。这种支撑装置可以具有带有几个附件的支托, 例如凹陷、碗状凹槽、隆起、弹性或无弹性的条带和 / 或环等。此外, 至少包含激发源 (2), 至少通过一种确定的激发波长的发射来至少部分地照明一个末端。另外, 包括至少图像传感器 (3), 以捕获来自该末端的至少参照信号以及来自该末端 (11) 的医学感兴趣区 (ROI) 的一些信号。此外, 本发明所述的装置包含比较仪, 以比较参照信号和来自医学感兴趣区 (ROI) 的信号。



1. 用于诸如类风湿性关节炎的炎症性疾病的诊断和 / 或治疗监测的装置, 包含:
 - 至少一个支托或支撑装置 (1), 其用于支持人的至少一个末端 (11)
 - 至少一个激发源 (2), 其用于以至少一种确定的激发波长的发射来至少部分照明所述末端 (11)
 - 至少一个图像传感器 (3), 其用于捕获来自所述末端 (11) 的至少一个参照信号以及来自所述末端 (11) 的医学感兴趣区 (ROI) 的许多信号, 以及
 - 比较仪 (4), 其用于比较所述参照信号和来自所述医学感兴趣区 (ROI) 的信号。
2. 用于诸如类风湿性关节炎的炎症性疾病的基于成像的诊断和 / 或治疗监测的装置, 由此所述装置包含带有支托或支撑装置 (1) 的外壳, 用于在适当的位置支持至少一个末端 (11)、优选两个末端 (11)、更优选人的双手 (11), 由此附加地, 所述支撑装置 (1) 能够被移出所述外壳, 并且与被支持的末端一起再移回所述外壳 (11)。
3. 如权利要求 1 和 2 所述的装置。
4. 如上述权利要求中任一项所述的装置, 由此所述支撑装置 (1) 包含用于同时照明和 / 或扫描人的两个末端 (11)、优选双手 (1) 的具有至少 30cm×20cm 的优选面积的放置面, 并且具有优选为至少 30cm×20cm 的照明面积的所述图像传感器 (3) 适于同时捕获来自所述末端的信号。
5. 如权利要求 1、3 和 / 或 4 中任一项所述的装置, 由此所述激发波长选自 650nm-900nm 的波长范围。
6. 如权利要求 1、3、4 和 / 或 5 中任一项所述的装置, 由此所述激发波长选自 740nm-810nm 的波长范围。
7. 如权利要求 1、3、4、5 和 / 或 6 中任一项所述的装置, 由此除了所述激发源 (20), 所述装置包含波长为 400nm-700nm 和 / 或 800nm-1000nm 的第二激发源 (21), 由此所述第二激发源 (21) 能够优选地被起用于捕获反射图像, 并且能够在接收荧光信号时被关闭。
8. 如权利要求 1、3、4、5、6 和 / 或 7 中任一项所述的装置, 由此所述图像传感器 (3) 是 CCD 和 / 或 CMOS 照相机, 其优选地具有图像信号放大器, 作为进一步优选地, 具有在传感器芯片上的微通道板和 / 或电子倍增放大器。
9. 如权利要求 1、3、4、5、6、7 和 / 或 8 中任一项所述的装置, 由此所述图像传感器 (3) 包含具有点扫描机制的光电二极管或雪崩光电二极管。
10. 如权利要求 1、3、4、5、6、7、8 和 / 或 9 中任一项所述的装置, 由此所述图像传感器 (3) 包含滤光片、优选长通滤光片, 其将在激发波长下所述激发源 (2) 的反射光减低到弱于待检测的信号的程度, 以及由此所述激发源 (2) 包含滤光片、优选短通滤光片, 其将在检测波长下所述激发源 (2) 的反射光减低到弱于待被检测的信号的程度。
11. 如权利要求 1、3、4、5、6、7、8、9 和 / 或 10 中任一项所述的装置, 由此所述激发源 (2) 选自激光、激光二极管、LED 及带有滤光片的多色灯。
12. 如权利要求 1、3、4、5、6、7、8、9、10 和 / 或 11 中任一项所述的装置, 由此所述装置包含至少第二图像传感器 (3') 和 / 或路径偏转器 (5), 用于所述末端 (11) 的另一侧的至少进一步成像。
13. 如权利要求 1、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 / 或 12 中任一项所述的装置, 由此所述装置适合基于给予的染料的荧光通过比较仪 (4) 来比较检测到的信号。

14. 如权利要求 13 中所述的装置,由此所述比较仪 (4) 处理至少两个参照信号。

15. 如权利要求 14 中所述的装置,由此所述比较仪 (4) 处理八个参照信号。

16. 如权利要求 1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 和 / 或 15 中任一项所述的装置,由此所述比较仪 (4) 适于通过对一个末端中血流的数学建模来处理测量的参照值,以便于优选地通过表示健康的和 / 或患病的末端的至少一个扩散系数来确定一般参照值。

17. 如权利要求 1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 和 / 或 16 中任一项所述的装置,由此所述比较仪 (4) 处理来自医学感兴趣区 (ROI) 的至少 5 个信号,特别优选为 28 个信号。

18. 如权利要求 1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16 和 / 或 17 中任一项所述的装置,由此所述装置适于在 5 分钟 -20 分钟,更优选地长达 10 分钟的时间段内并且以 20 毫秒 -10 分钟,优选地 20 毫秒 -5 秒,特别优选地 100 毫秒 -2 秒的循环时间周期性地接收若干个信号,由此信号的成像由在 1 毫秒 -1 秒的循环时间的 1-20 个单独信号的平均组成。

19. 如权利要求 1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 和 / 或 18 中任一项所述的装置,由此所述装置能够成像在时间点 1 的 n 个测量的平均值以及在时间点 2 的 m 个测量的平均值,然后借助于所述比较仪进行处理或者比较,由此所述测量介于 10 秒 -20 分钟的时间段内。

20. 如权利要求 1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18 和 / 或 19 中任一项所述的装置,由此所述装置适于借助至少两个组合的、时间依赖性的信号的相关系数来确定至少一个医学感兴趣区,由此所述信号能够源自同一个体或两个不同的个体。

21. 如上述权利要求中任一项所述的装置,由此所述装置包含部件,所述部件用于使其上放置和不放置末端 (11) 的支撑装置 (1) 不透光。

22. 如上述权利要求中任一项所述的装置,由此所述支撑装置 (1) 包含用于所述末端 (11) 和 / 或用于末端 (11) 的每一指的至少一个反光镜 (12)、优选 V 形反光镜 (12),光电探测器 (13) 和 / 或路径偏转器 (14)、优选玻璃棱镜。

23. 用于诸如类风湿性关节炎的炎症性疾病的定量诊断和半定量诊断制剂和 / 或治疗监测的方法,包含下列步骤:

a. 经口或胃肠外将荧光染料给予患者;

b. 在如上述权利要求中至少一项所述的装置中放置患者的至少一个末端;

c. 激发所述染料的荧光;

d. 同时测量一个或多个参照信号以及一个或多个来自所述至少一个末端的医学感兴趣区的信号的荧光,由此所述参照信号以及所述来自医学感兴趣区的信号都源自所述末端;以及

e. 在比较仪中比较所述参照信号和所述来自医学感兴趣区的信号。

24. 用于成像空间二维荧光图像的方法和 / 或其制剂,包含下列步骤:

a. 经口或胃肠外给予患者荧光染料;

b. 将患者的至少一个末端放置于权利要求 1-22 中至少一项所述的装置中;

c. 用 650nm-900nm 的激发波长照射来激发给予的荧光染料;

d. 成像荧光信号的空间二维图像。

25. 如权利要求 23 和 / 或 24 中任一项所述的方法,由此所述荧光染料是来自聚甲炔染

料类的近红外染料。

26. 如权利要求 23、24 和 / 或 25 中任一项所述的方法, 由此所述选自聚甲炔染料类的荧光染料是吲哚三羧花青染料。

27. 如权利要求 23、24、25 和 / 或 26 中的一项所述的方法, 由此所述荧光染料是吲哚花青绿 (ICG)。

28. 聚甲炔染料或吲哚三羧花青染料和 / 或 ICG 用于如前述权利要求中至少一项所述的装置或方法的用途。

29. 用于定量诊断诸如类风湿性关节炎的炎症性疾病的诊断组合物, 其包含选自聚甲炔染料、吲哚三羧花青染料和 ICG 的荧光染料, 所述诊断包括下列步骤:

- a. 经口或胃肠外将所述诊断组合物给予患者;
- b. 将患者的至少一个末端置于装置中;
- c. 激发所述染料的荧光;
- d. 同时测量一个或多个参照信号以及一个或多个来自所述至少一个末端的医学感兴趣区的信号的荧光, 由此所述参照信号以及所述来自医学感兴趣区的信号都源自所述末端; 以及
- e. 在比较仪中比较所述参照信号和所述来自医学感兴趣区的信号。

30. 如权利要求 29 中所述的诊断组合物, 由此所述装置是如权利要求 1-22 中任一项所述的装置。

用于诸如类风湿性关节炎的炎症性疾病的诊断或诊断制剂 和 / 或治疗监测的装置和方法

[0001] 本发明涉及用于炎症性疾病的诊断或诊断制剂和 / 或治疗监测的装置和步骤。通过静脉给予荧光染料,并且在给药后的不同时间点在手的所有指骨间关节测量该染料的荧光。从测量结果中推导出至少选自属于不同时间点和 / 或组织区域的值的两个测量的荧光值,以及区分患病关节和健康关节以便于诊断和 / 或治疗监测的数学相关性 (mathematical correlation)。

[0002] 诊断成像是炎症性疾病初期假设和鉴别诊断的不可或缺的部分。在这种诊断成像中,常规的 X 射线和超声方法发挥着重要作用,这使得它们出现在例如美国风湿病学会 (American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines (中华医学会风湿病学分会类风湿关节炎指南). *Arthritis & Rheumatism* 46 (2002) 328) 的推荐中,而对于磁共振断层成像,描述了显示疾病活动的证据的功能性方法,但都是在半定量水平并在图像分析中有高度的医学困难。

[0003] 已记载了利用光散射技术 (光学断层成像术) 使关节区域解剖学图像成像的光学技术的应用。这一方法提供了解剖结构的成像,但由于个体间或病例与病例之间在这种结构上的巨大差异,其不能提供对患者进行定量比较的可能性 (Scheel et al. *rheumatic Arthritis Rheumatoides* 2002, 46, 1177)。这一方法的另一缺点在于发炎的关节液没有被成像。进一步的改进表明,这一技术能够成像类风湿性关节炎 (RA) 的亚方面 (sub-aspects),但每次检查只能测量手的一个指骨间关节。受类风湿性关节炎 (RA) 累及的手的检查只有通过对手的所有指骨间关节的连续测量才可能实现,其非常耗时,并且妨碍造影剂的使用或使造影剂的使用完全不可能。由于大多数造影剂会被非常迅速地消除,因此对一些关节的测量会产生差异很大的最终值 (Scheel et al., *Ann Rheum Dis* 2005, 64, 239 ;US20010037811 A1)。另外,不能记录动态数据 (循环、分布)。另一个缺点是在使用造影剂时缺少参照。

[0004] 荧光染料作为造影剂的应用在关于动物的实验性尝试的出版物中被描述 (WT Chen et al. (2005) *Arthritis Res There.* 7 :R310 ;Hansch A. et al. (2004) *Invest Radiol* 39 :626 ;Wunder A. et al. (2004) *Arthritis Rheum.* 50 :2459)。在这些例子中,造影剂以下述的方式被应用 :在应用造影剂后,在从 1 至最大 24 小时的时间段内示踪静态信号差异。在预定时间点表现出强集聚的区域是可疑的 RA 源。使用的造影剂以下述的方式被组成 :在应用 3 小时后,优选 6 小时后,它们呈现出最大可能的信号差异。然而,这一过程在医疗实践中是较不重要的,因为在检查开始后,检查的医生必须在 5-20 分钟内迅速做出诊断。使用造影剂吲哚花青绿 (ICG) 的光学方法已经被描述用于患病的人类个体中 (WO2007/000349)。在这一技术中,静脉注射后,在短的时间间隔用照相机示踪吲哚花青绿的分布。来自关节的信号测量通过与患者手外部的参照信号相比来完成。在不同的监测点相比于参照示踪任意个信号差异。这些信号差异被用于诊断,即将来自手的监测点的各自的信号与外部的参照信号相对比。如果这一差异超过了预设值,本领域的技术人员能证实 RA 源的出现。尽管这一方法能相当快地得出结果 (10-20 分钟内),但它涉及低灵敏度以及病例和病例之间差

异大的缺点,因此不太适用于医疗实践,尤其是在对同一患者进行重复检查的情况下。个体内差异是来自对同一患者的从一次检查到另一次检查的测量值的波动。这些波动基于从一次检查到另一次检查, ICG 的药代动力学能够明显不同的事实。这些波动具有明显不同的原因,并且其在血液中的最大集聚以及清除半衰期表现出 1-50% 的变异。这意味着,在相关的关节上能够测量出与改变的 RA 活动度无关的显著不同的信号强度。作为这些波动的结果,信号差异的阈值必须非常高,以补偿高的个体内差异。该方法相关的干预技术使 WO 2007/000349 中提议的诊断方法变得不灵敏。在避免信号差异的放大以便在敏感范围内做进一步测量的情况下,许多健康的手的指骨间关节被诊断为患病的风险增加。出版物 WO2007/000349 以及所提及的临床前期努力没有描述任何使用所有关节的信号来设计便于患病关节检测以及区分患病关节和健康关节的方法的过程。特别地,没有描述预期本发明的主题的解决方案。

[0005] 总之,所有已公开的方法的缺点是缺少清楚可确定的与施用的造影剂在个体内的波动无关的值。这不但涉及对炎症性疾病初期非常灵敏的诊断,而且还涉及不同炎症性疾病之间的鉴别以及炎症性疾病与其他非炎症性疾病的鉴别,特别是在初期或后续的治疗中通过鉴别诊断方法对炎症性疾病进展的定量评价。这是特别重要的,因为治疗监测在医疗实践中具有逐渐增加的重要性。由已知的方法所提出的评价算法尤其具有在重复检查的情况下结果可能明显波动的缺点,这使基于荧光测量的治疗监测非常困难并且不可靠。综上所述,WO2007/000349 中建议的评价算法只是定性的,不适合用于可信的治疗监测。

[0006] 对造影剂积聚的半定量测量方法已经描述于众多的出版物中,例如在磁共振断层成像中对包含钆的造影剂的测量 (Hoffmann U et al. Magnetic Resonance Med. 33(1995)506) 以及在超声成像过程中对超声造影剂的多普勒超声测量 (Fein M et al. Ultrasound Med Biol 21(1995)1013)。此外,还有少量的出版物是关于在计算机断层成像中对造影剂的量的半定量测量的 (Brix G et al. Radiology 210(1999)269)。然而这些方法中几乎没有一种用于目前广泛的临床常规中。其原因在于计算密集型的评价方法以及缺乏广泛可用性。

[0007] 意外的是,直到现在仍没有关于体内光学成像,尤其是关于包括类风湿性关节炎在内的炎症性疾病光学成像的定量或半定量评价方法的记载。因此,本发明人在光学成像过程的框架内描述了定量以及半定量地评价造影剂在患者体内的散布模式的方法和程序。

[0008] 因此,本发明的基本原则是改进所述的现有技术并且找到以如下方式便于 RA 诊断的新方法:疾病进展的评估不仅在技术上简单,而且能够在短时间内完成。

[0009] 令人惊喜的是,已发现通过同时测量双手上的荧光信号和采用恰当的评价方法,对 RA 进行具有高可信度的定量及半定量诊断是可能的。最新的技术是在 WO2007/000349 中提议的荧光测量技术。这提供了 ICG 的静脉注射及患病的手的检查。如果第二只手疑似患有该病,出版物 WO2007/000349 建议对该手做进一步检查。

[0010] 意外的是,本发明人观察到,仅检查一只手具有几个在一定程度上非常关键的缺点。在一只手上,首要关注的是及早发现疾病的发作,尤其是在 RA 诊断的情形下。如果医师只把注意力集中在患者已经发病的手上,他就有错过刚刚开始积聚但还没有引起疾病的另一只手上的少量的风湿源的风险。因而,医师就错过了开始治疗或强化已存在的治疗的时间点。

[0011] W02007/000348 中提议的方法的另一个缺点基于如下事实,即单次应用 ICG 后只有一只手能够被检查,因为仅示踪一只手的荧光信号的时间依赖性图谱。本发明人意外地观察到,即使重复应用 ICG 去检查第二只可能患病的手,也无法得到满意的结果。其原因在于,如果第二次应用 ICG 与第一次应用有 60 分钟的时间间隔,其具有不同的药代动力学。尤其关键的是,ICG 的第二次注射要在第一次应用 ICG 后 30 分钟或更短的时效内进行。第二次注射后测量到过高和杂散的信号是因为促进清除的诸如肝脏的器官已经饱和,在血液中仍可测量的 ICG 的浓度水平是可用的。重复使用 ICG 去检查第二只可能患病的手是不可能的,这一发现是令人吃惊的,也是尚未为人所知的。

[0012] 本发明的主题是一种用于自动化检测可疑 RA 源的方法,以及用于比较对患者的几次检查以便评价 RA 进展的方法。重要的目的是计算定量信息,以便于医师在多种可能的治疗方案中做出决定。考虑到由造影剂支持的光学成像的复杂性,迄今为止已知的方法不适于提供能够对疾病的当前活动度进行评价的定量诊断。特别地,到目前为止,一次检查与另一次检查显著不同的 ICG 的血液动力学妨碍了对同一患者所做的不同检查之间的比较。

[0013] 通过在两只手上同时测量荧光信号,本发明人能够消除 W02007/000349 中提议的方法中的明显的个体内差异的缺点。因此,本发明的主题是基于动态参照的测量方法。该测量方法尚未被迄今为止的现有技术所知,并且能够实现在两只手上同时测量荧光信号。它使高质量的优良的 RA 诊断成为可能,尤其是在对同一患者进行重复检查的情况下。本发明的方法的优势在于它与造影剂在个体内的波动无关。动态参照测量的本发明的方法基于在不同时间点测量的信号值的相互关联的数学相关性。

[0014] 本发明的目的是提供可选择的或者说改进的装置和方法,用于诸如类风湿性关节炎的炎症性疾病的诊断或诊断制剂和 / 或治疗监测。

[0015] 这一目的通过权利要求书中所述的主题来实现。

[0016] 本发明的第一方面涉及用于诸如类风湿性关节炎的炎症性疾病的诊断和 / 或治疗监测的装置。它至少包含支托或支撑装置,以支持人的至少一个末端 (extremity)。因此,这种支撑装置要能使一个末端,优选地双个末端即双手尽可能长时间固定在舒适的位置。这能够通过多种附件被提供,例如凹陷、碗状凹槽、隆起、有弹性或无弹性的条带和 / 或环等。此外,该装置包含至少一个激发源用于以至少一种确定的激发波长来激发或至少部分照明所述末端。另外,本发明中的装置包含至少一个图像传感器用于感应所述末端的至少一个参照信号以及来自所述末端 (11) 的医学感兴趣区 (ROI) 的一些信号。本发明中的装置还包含用于比较参照信号和来自医学感兴趣区 (ROI) 的信号的比较仪。

[0017] 可选择地或另外地,该装置可以具有用于照明 / 扫描至少一个末端的支托;至少一个具有确定激发波长的激发源;用于同时感应一个或多个参照信号以及来自几个医学感兴趣区的信号的图像传感器,由此参照信号及来自医学感兴趣区的信号都源自所述末端;以及用于比较参照信号和来自医学感兴趣区的信号的比较仪,由此参照信号及来自医学感兴趣区的信号都源自所述末端。

[0018] 如本发明所述,术语“感兴趣区 (ROI)”指图像区,其与用于评价目的的图像处理特别相关,在该区内疑似有诸如 RA 的炎症性疾病。可选地,在文献中也使用过首字母缩写词 AOI (感兴趣范围) 或 WOI (感兴趣窗口)。

[0019] 如本发明所述,术语“参照信号”指具有确定参数的信号,测量装置中的信号值可

以以其为参照。

[0020] 本发明的另一方面涉及用于诸如类风湿性关节炎的炎症性疾病的基于成像的诊断和 / 或治疗监测的装置, 由此该装置包含带有支托或支撑装置的外壳, 所述支托或支撑装置支持人的至少一个末端 (extremity)、优选两个末端、更优选双手。因此, 该支撑装置能够被移出外壳, 当支持所述末端时再移回外壳。这使患者的手在支撑装置上的初始放置变得简单, 以便于患者在被支持位置 (held position) 能够看见自己的手, 使他在精神上放松。然后将手随支撑装置移入外壳里面。

[0021] 本发明还涉及将本发明先前所述的方面彼此结合起来的装置。

[0022] 优选地, 支托区包含至少 $30\text{cm} \times 20\text{cm}$ 的尺寸用于同时照明 / 扫描两个末端; 以及具有至少 $30\text{cm} \times 20\text{cm}$ 的照明面积的图像传感器适于同时检测来自两个末端的信号。

[0023] 优选地具有均匀的照明, 其以与立即感应工作区结合的大面积的方式照射所述末端, 或 (可选择地) 以与扫描工作区结合的网点式的方式照射所述末端。优选至少两个以及更优选地多达四个的激发源是预期的。

[0024] 优选地, 激发波长选自 650nm – 900nm 的激发波长。最优选地, 激发波长为 740nm – 810nm 。在另一个优选的实施例中, 除了该激发源, 装置还包含具有 400nm – 700nm 或 800nm – 1000nm 波长的第二激发源, 其以大面积或网点式的方式照射或扫描所述末端。

[0025] 激发源可以选自激光、激光二极管、LED 及带有滤光片的多色灯。优选地, 支托被激发源以大面积的和 / 或网点式的方式照射, 并以逐步的方式 (光栅型扫描) 被扫描。优选 LED (发光二极管)、激光、激光二极管和 / 或强烈多色光源, 诸如结合滤光片的氙灯, 其选择窄波长范围。光源持续发射 (连续波; CW) 或是脉冲的 (时间分辨测量)。 650nm – 900nm 光谱的激发波长是优选的。

[0026] 本发明相关装置中的图像传感器可以是 CCD 照相机和 / 或 CMOS 照相机, 优选地具有图像信号放大器。此外, 传感器芯片上优选带有微通道板和 / 或电子倍增放大器。

[0027] 该图像传感器还可以包含带有点扫描机制的光电二极管或雪崩光电二极管。此外, 该图像传感器还可以包含滤光片, 优选地为长通滤光片, 其将激发波长下激发源的反射光减低到弱于待检测的信号的程度。因此, 激发源可以具有滤光片, 优选为短通滤光片, 其将检测波长下激发源的反射光减低到弱于待检测的信号的程度。

[0028] 可以提供至少第二图像传感器和 / 或路径偏转器 (path deflector) 用于所述末端另一侧的至少另一个接收点。

[0029] 手内部的测量使得用于血流数学建模的所谓输入函数能够确定。通过对医学感兴趣区信号的测量、血流数学模型及输入函数, 能够确定位于中间的组织的扩散系数, 由此被感染的组织和健康组织的扩散系数彼此明显不同。因而, 被感染的和健康的类风湿性关节的区分同样可行。

[0030] 能够基于给予的染料的荧光通过比较仪来类推信号。如本发明所述, 比较仪处理至少 1 个或 2 个参照信号, 优选地至少 8 个参照信号。还优选地, 比较仪以数学上的方式处理测量到的参照值, 以便确定一般参照值。优选地, 比较仪处理至少 5 个来自医学感兴趣区的信号。最优选地, 比较仪处理 28 个来自医学感兴趣区的信号。

[0031] 装置能够以 20 毫秒–10 分钟, 特别优选地为 20 毫秒–5 秒以及最优选地为 100 毫秒–2 秒的循环时间 t_r 连续地、重复地接收若干个信号 (见图 9)。在任一时间点, 信号可以

被测量若干次,优选地在 1 毫秒 -1 秒的循环时间内测量 1-20 次。任选地,取代在单个时间点的测量数 n , 只计算测量数 n 的平均值。在 20 毫秒至长达 24 小时的时间段内接收若干个信号。最优选地,信号的接收在 5 分钟 -20 分钟或优选地长达 10 分钟的时间段内完成。然后,将接收到的信号通过比较仪处理和进行比较。

[0032] 本发明相关的装置还适于借助至少两个组合的、时间依赖性的信号的相关系数来确定至少一个医学感兴趣区,由此所述信号可以源自同一个体或两个不同的个体。可以创建数据库,并用作数据同步的基础。

[0033] 因此,按照本发明,出于进行诊断的目的,至少两个测量参数选自在不同时间点和 / 或不同组织区域测量的值,以及在所述参数之间建立数学相关性。比较仪可以包含软件,其还可以包含评价算法。所述比较仪实现了测量参数的数学相关性。商、数学乘积、和、微分(标准化的)以及积分是优选的。在来自强度值的测量参数的数学相关性中,同样的参数可以来自在给予荧光染料后的同一时间或不同时间点获得的测量参数。来自时间进程的测量参数可以与来自强度值的测量参数在确定的单个时间点结合。该比较仪适合用于通过对一个末端内血流的数学建模来处理测量的参照值,以便于优选地借助表示健康的和 / 或患病的末端的至少一个扩散系数来确定一般参照值。

[0034] 比较仪可以具有输出屏蔽,以辅助医师评价疾病的严重程度。

[0035] 比较仪可以装备用于捕获手的反射图像的装置,以便通过该发射图像自动确定 ROI 的位置。为了确定 ROI 的位置,手的轮廓被示踪,并且任选地,参照点被评价人员固定在手腕上。ROI 的位置由手腕上的参照点和由所述轮廓确定的指尖之间严格规定的相对路径确定。可以借助所述轮廓从侧面确定 ROI。评价人员可以通过使用适当的软件来校正 ROI 的位置。ROI 位置的自动选择不是问题,特别是在 ROI 的第九十百分位被评价之后。

[0036] 优选地,反射图像使用照明末端的另外的光源来测量,该光源的波长位于荧光发射的波长范围内,因而,它的光能够不受阻碍地通过图像传感器前面的长通滤光片。这一光源仅用于捕获反射图像,当接收实际的荧光信号时它并不开通。

[0037] 本发明还涉及用于诸如类风湿性关节炎的炎症性疾病的定量及半定量诊断或诊断制剂和 / 或治疗监控的方法。出于这一目的,执行下述的步骤,由此它们的顺序不需要被规定。荧光染料经口或经肠胃外给予患者。将患者的至少一个末端插入先前和 / 或此后描述的装置中,或者放置在先前和 / 或此后所描述的装置上。然后激发染料的荧光,并同时测量一个或多个参照信号以及一个或多个来自这些末端的医学感兴趣区的信号的荧光,由此参照信号及来自医学感兴趣区的信号都源自该末端。将所述参照信号与来自医学感兴趣区的信号在比较仪中进行比较。

[0038] 本发明还涉及用于捕获空间二维荧光图像的方法和 / 或其制剂,包括下列步骤:经口或经肠胃外给予患者荧光染料;将患者的至少一个末端置于先前和 / 或此后描述的装置中;在 650nm-900nm 的激发波长下激发给予的荧光染料;以及捕获荧光信号的空间二维图像。

[0039] 二维图像也可以通过扫描区域获得,在该区域内测量的值构成图像。

[0040] 最优选地,两个末端同时放置在支托上,并且两个末端的信号被同时测量并进行比较。出人意料地观察到,只有同时检查双手才能产生关于健康关节和可能患病关节的足够大量的数学相关性,并且得到改进的结果。

[0041] 按照本发明, 荧光染料是近红外染料, 其优选地选自聚甲炔染料类。吲哚三羧花青染料是来自聚甲炔染料类的最优选的染料。特别优选的染料是荧光染料吲哚花青绿 (ICG)。

[0042] 按照本发明, 在 650nm-950nm 的光谱波长范围内具有高摩尔吸光系数或消光系数的染料是优选的荧光染料, 特别是在 700nm-900nm 的光谱波长范围内具有大于 $150,000\text{cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 的摩尔吸光系数或消光系数的聚甲炔染料。正如在 W02005/019247、W02004/028449 和 W098/48846 中所描述的, 优选的聚甲炔染料是花青染料。在这些出版物中公开的染料和结构是本公开内容的主题。

[0043] 特别优选的是诸如吲哚花青绿 (ICG ; 靛氰绿) 的吲哚三羧花青类。ICG 是临床上许可的, 并用于诊断成像 (W02007/000349, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 2000, 97, 2767, Semin. Ophthalmol. 1998, 13, 189)。ICG 的使用剂量特别优选地为 $1\text{mg}/\text{kg}$ 体重。按照本发明, 优选静脉给予所述染料。

[0044] 按照本发明, 下列的测量参数能够被测量和处理: 荧光强度、荧光上坡度 (信号上升到荧光强度最大值的斜率)、达到最大荧光强度的时间点或时间段、荧光下坡度 (信号下降到荧光强度最小值的斜率)、荧光升降曲线段的峰半宽度、荧光升降曲线段下面积、荧光升降曲线段的积分、短暂信号过程的不同延迟时间的平均值的测定。整个曲线描述可以用作附加的测量参数, 并可以通过利用数学调整 (拟合) 被描述。数学拟合可以基于分室模型 (Cuccia et al. Applied Optics 2003)。

[0045] 按照本发明, 进一步优选地, 几个信号在 0 分钟-10 分钟的循环时间内被连续捕获多次, 然后通过比较仪进行处理和比较。优选地, 在使用染料后的不同时间点检测测量的值。在本发明的实施方案中, 基于给予的造影剂的荧光进行测量, 包括在给药后的不同的和任意个的时间点对荧光的测量。应用光源和荧光染料的结果是在给药后的 0 分钟-20 分钟、0 分钟-15 分钟、0 分钟-10 分钟、0 分钟-5 分钟、0s-120s、0s-60s、0s-30s、0s-20s、0s-10s 的任一时间点, 双手整个区域的荧光染料的荧光分布的 2D 图像。优选地在 5 秒或更短的循环时间内, 特别优选地在 2 秒的循环时间内, 最优选地在 1 秒的循环时间内获得荧光分布的 2D 图像。

[0046] 为了检测 RA, 两个或更多个参数被用于通过评价算法来处理。

[0047] 在来自强度值的测量参数的数学相关性中, 同样的参数可以源自在给于荧光染料后的相同或不同时间点获得的测量的参数。来自时间进程的测量的参数可以与来自强度值的测量的参数在确定的单个时间点结合。

[0048] 优选地, 所有值在双手、双手所有的关节及关节外的所有其他区域或双脚的相应区域被同时测量。对照区或参照区是手 (或脚的相应区域) 的没有关节的区域 (指垫、指甲), 也可以是手外的区域 (手腕、内耳、有浅表血管的其他区域) (或脚的相应区域)。可能的医学感兴趣区和可能的对照区的图示参见表 2。

[0049] 这意味着, 参照信号及医学感兴趣区的信号优选地来自一个末端。但也不是必然如此。例如, 参照信号可以来自上文所述的内耳。

[0050] 28 个测量区 (ROI- 感兴趣区 ; 医学感兴趣区) 被定位于两只手各自的手指和手腕 (或脚的相应区域), 用以实现本发明相关的方法的优选的变形。将 ROI 分配到食指、中指、无名指、小指的 DIP (远端指骨间关节)、PIP (近端指骨间关节) 和 MCP (掌指关节)。代表 IP (指骨间关节) 和 MCP 的两个 ROI 归于拇指。在检查期间, 在注射例如 ICG 的造影剂后

的 20 分钟时间段内,优选地在注射例如 ICG 的造影剂后的长达 10 分钟的时间段内,在这些 ROI 区连续测量荧光活性。当使用能够在施用后长达 24 小时的延时后特异地积聚在 RA 病变部位的可视造影剂时,也可以以如下的方式选择检查时间,即它代表了最大限度的积聚。

[0051] 在对同一患者的几次独立检查中,诸如 ICG 的造影剂的药代动力学可以剧烈波动,这已经为本领域的技术人员所知。意外的是,利用本发明所述的方法,平衡个体内差异以及促进不同检查的定量比较是可能的。

[0052] 本发明提供了其特征在于如下事实的方法:提供了建立内部测量参照、自动瞄准可疑的 RA 病变以及定量测量 RA 疾病严重程度的进展的方法。

[0053] 令人惊喜的是,已发现建立内部测量参照是用于提供定量测量方法的恰当的方法。这种方法直到现在仍未为本领域的技术人员所知。已令人惊喜地发现指甲的荧光测量与血液中造影剂的浓度密切相关。在这一点,荧光信号几乎不被削弱。另一个优势是手指的血流在解剖上和功能上的特性,由此动脉血首先供应指尖,然后供应手指的其他部分。该方法的另一方面是指尖不会患 RA 的事实。因此,测量本发明所述的参照信号的优选区域是提及的指甲上的 ROI。按照本发明,总共 8 个 ROI 被确定在指甲上,即每只手上分别有 4 个 ROI。在检查期间,在注射例如 ICG 的造影剂后的长达 20 分钟时间段内,优选地在注射例如 ICG 的造影剂后的长达 10 分钟的时间段内,在该 ROI 中连续测量荧光活性。ROI 的形状是圆形的、椭圆形的或矩形的。ROI 中的信号强度可以通过平均照相机像素的信号值来测定。这些值通过通常用于 CCD 照相机的单位 (mV、随机组件、计数器、cps 等) 获得。可以应用像素强度的平均法或可能的像素组合 (pixelbinning)。诸如第九十百分位 (ninetieth percentile) 的百分位值是特别优选的,借此,技术上的像素误差 (放大不足或放大过度) 能够被最小化。

[0054] 本发明方法的特征在于指尖的 ROI 中的信号强度通过数学相关性进行处理。被测量为 AUC (曲线下面积) 的时间依赖性强度曲线的测定已经被证明是合适的。由此计算指甲上的每个 ROI 的 AUC 值。注射 ICG 后对最大强度的测量以及最大强度的时间点的测量也是合适的。注射 ICG 后 20s-1200s 的测量时间段已经被证明是适当的。注射 ICG 后 20s-600s 的测量时间段是合适的,20s-500s 的时间段是尤其合适的,20s-300s 的时间段是特别合适的。获得的指尖的 8 个 AUC 值通过数学相关性进行处理,以形成 AUC_{Ref} (AUC 参照值)。从单个 AUC 值形成平均值已经被证明是适当的。中值的形成同样是适当的。

[0055] 指尖上的平均 AUC_{Ref} 值已经被证明是特别合适的。因为 8 个 ROI 包括在这些值中,而且测量时间段能够被选择为尽可能的期望长度,所以随机误差在最大可能程度上被排除。

[0056] 在指尖上计算平均 AUC_{Ref} 值后,校正因子 (CF) 被确定。平均 AUC_{Ref} 值和校正因子 (CF) 的商将得到值为 100 的参照因子 (RF)。

[0057] $CF = \text{平均 } AUC_{Ref} / 100 (RF)$

[0058] $100 (RF) = \text{平均 } AUC_{Ref} / CF$

[0059] 通过这种方法,提供了内部测量参照。

[0060] 本发明方法的特征还在于如下事实,即手的指骨间关节的 ROI 的信号强度被测量并通过数学相关性进行处理。因此,ROI 被定位在 DIP、PIP、IP 和 MCP 上。被测量为 AUC (曲线下面积) 的时间依赖性强度曲线的测定已经被证明是合适的。由此确定手的指骨间关节

上的每个 ROI 的 AUC 值。注射 ICG 后测量最大强度以及最大强度的时间点。注射 ICG 后对最大强度的测量以及最大强度的时间点的测量也是合适的。注射 ICG 后 20s-1200s 的测量时间段已经被证明是适当的。特别合适的时间段是注射诸如 ICG 的造影剂后 100s-600s 内。

[0061] 从手的指骨间关节获得的 28 个 AUC 值中的每一个通过数学相关性进行处理。通过用 CF 除 AUC 值, 获得手的各自指骨间关节上的 ROI 的校正 AUC 值 (AUC_{corr})。

$$[0062] \quad AUC_{corr} = AUC/CF$$

[0063] 令人惊讶地, 已表明相比内部 RF 100 高出 50 的 AUC 值指示疑似 RA 病变。相比内部 RF 100 高出 100 的 AUC_{corr} 值是特别优选的。健康关节具有相比内部 RF 100 值低于 50 的 AUC_{corr} 值。因此, 基于本发明的方法开发了新型的自主诊断算法 (autonomous diagnostic algorithm)。

[0064] 本发明方法的特征还在于方法的设计, 其允许对在同一患者进行的不同检查进行比较。这种方法将补偿由 ICG 的可变的药代动力学所引起的不同水平的荧光信号强度。计算形成信号强度曲线的每次测量的校正因子 (CF)。通过指甲上方的 ROI 的 CF, 任一数目或任一类型的检查可以相互指配。由于来自任意检查的 AUC_{corr} 值的除法经由 CF, 可以直接将它们与来自前次检查的其他 AUC_{corr} 值比较。用于计算任意检查 n 的方程式如下:

$$[0065] \quad AUC_{corr(n)} = AUC_{(n)}/CF_{(n)}$$

[0066] 时间依赖的疾病活动度的值 AKT 来自校正的 AUC 值的直接可比性的可能性。用于计算随时间任意两次检查的活动度的值 AKT 的公式如下:

$$[0067] \quad AKT = AUC_{corr(n)}/AUC_{corr(n-1)}$$

[0068] 大于 1 的值表明逐渐增加的疾病活动度, 相应地结果的恶化, 而小于 1 的值表明结果的改善, 相应地疾病活动度的降低。

[0069] 造影剂, 例如吲哚花青绿的给药能够以 0.1mg/kg 体重的剂量作为蒸馏水中的溶液进行。将诸如手的末端置于测量仪器中, 同时注射造影剂。在本发明的实施方式中, 在总共 10 分钟的时间段内以 3 秒的循环时间捕获图像。

[0070] 在本发明中, 通过由数学相关性比较导出的校正因子易化了个别关节上的绝对信号强度的计算。所述的方法提供了 RA 的定量和半定量诊断, 并因此能够认为其优于迄今为止现有技术中的方法。

[0071] 本发明的另一优势是造影剂的药代动力学的个体内变异不会在个体检查之间的动态参照测量中起作用, 这使得该方法尤其适合于重复的检查以便进行治疗监测。双手同时检查的另外优势是缩短的检查时间, 避免了造影剂的第二次施用并排除了技术误差来源, 诸如, 例如改变的测量状态或造影剂动力学。此外, 本发明的主题是聚甲炔染料在本发明所述方法中的应用。特别地, 本发明的主题是吲哚三羧花青染料在本发明所述的一个方法中的应用。最优选的是 ICG 在本发明的方法中的应用。

[0072] 另一方面, 本发明涉及包含荧光染料的诊断组合物用于诸如类风湿性关节炎的炎症性疾病的定量诊断, 所述荧光染料选自聚甲炔染料、吲哚三羧花青染料和 ICG, 所述诊断包括下述步骤:

[0073] a. 经口或肠胃外给予患者诊断组合物,

[0074] b. 将患者的至少一个末端置于装置中,

[0075] c. 激发染料的荧光,

- [0076] d. 同时测量一个或多个参照信号以及一个或多个来自所述至少一个末端的医学感兴趣区的信号的荧光,由此参照信号以及来自医学感兴趣区的信号均来自所述末端,以及
- [0077] e. 将参照信号与来自医学感兴趣区的信号在比较仪中进行比较。
- [0078] 优选地,所述装置是本发明所述的装置。

附图说明

- [0079] 附图显示了本发明的示例性的实施方式。
- [0080] 图 1a 显示了本发明的装置的实施方式的示意图,
- [0081] 图 1b 显示了本发明的装置的另一实施方式的示意图,
- [0082] 图 1c 显示了本发明的装置的另一实施方式的示意图,
- [0083] 图 1d 显示了本发明的另一实施方式的示意图,
- [0084] 图 1e 显示了本发明的另一实施方式的示意图,
- [0085] 图 1f 显示了本发明的另一实施方式的示意图,
- [0086] 图 2a 显示了本发明的方法的流程图,
- [0087] 图 2b 显示了可能的医学感兴趣区(感兴趣区或 ROI)的示意图,
- [0088] 图 3 显示了手和手的指骨间关节中的可能的医学感兴趣区,以及指尖区中的参照点的示意图,
- [0089] 图 4 显示了本发明所述装置的实施方式,
- [0090] 图 5 显示了本发明所述装置的另一实施方式,
- [0091] 图 6 显示了本发明所述装置的另一实施方式,
- [0092] 图 7 显示了本发明的装置用于捕获信号和 / 或参照信号的实施方式,
- [0093] 图 8A+B 显示了本发明的远程装置实施方式的示意图,以及
- [0094] 图 9 显示了信号获取的时间特性模型,其中 $n = 3$ 。
- [0095] 图 1a 显示了支托或支撑装置 1,以支持人的至少一个末端 11。人的双手 11 被描绘在该实施方式中。能够通过借助 3D 和 / 或 2D 结构部件的支撑装置 1 定位双手 11。这种结构部件可以是隆起、凹陷(indentations)和 / 或条带等。
- [0096] 诸如具有光导纤维和波导引出线 20 的激光二极管的激发源 2 能够以已知的方式被布置在支撑装置 1 的上方或下方,以便传输确定激发波长的信号。用于捕获参照信号和来自医学感兴趣区的信号的图像传感器 3 能够与激发源 2 定位在支撑装置 1 的同一侧。如果将图像传感器布置在支撑装置的另一侧,则分别对于信号或参照信号而言,支撑装置应该是透光的,例如透明的或轻度漫射的。可以在图像传感器 3 和支撑装置 1 之间安装一个或多个滤光片。
- [0097] 代替波导引出线 20,图 1b 中表示的第二个实施方式包括在图像传感器 3 的另一侧的另一波导引出线 21。这易于使形成的阴影最小化。为了进一步改善图像质量,在图 1c 中显示了四条波导引出线 21-24。这些波导引出线可以被布置于图像传感器 3 周围,环绕图像传感器 3。在后者的情形下,全部波导引出线 21-24 都可以与共同的激发源 2 相连,在该例中,激发源 2 为激光二极管。
- [0098] 图 1d-f 中显示了设计相似的布局,只有由共同的控制器调控的 LED 是特别设计

的。可以考虑其他的激发源。

[0099] 图 4 代表本发明的装置内或与本发明的装置连接的机构的实施方式。结合支撑装置 1、激发源 2 和图像传感器 3 指定所述布局。此外,显示了诸如计算机 4 的比较器 4。比较器 4 在一段时间内分别接收由图像传感器 3 捕获的信号或参照信号,并对它们进行比较以获得促进诊断和治疗监测过程的结果。在描绘的实施方式中显示了另一图像传感器 3', 其捕获额外的信号或参照信号并将它们同样传输到计算机 4。

[0100] 图 5 显示了一个非常相似的设置,除外的是,描绘了取代附加的图像传感器 3' 的路径偏转器 5, 诸如棱镜和 / 或反光镜等, 以便于捕获来自支撑装置两侧的信号。

[0101] 图 6 显示了图像传感器 3, 其基本上被安置在支撑装置 1 的侧面, 接收来自支撑装置 1 的上方和下方的信号或参照信号, 由此信号通过适当设计的路径偏转器 5' 和 5'' 被引导至图像传感器。

[0102] 图 7 显示了许多但非所有种类的附加的或可选的图像传感器的实例。往极左, 显示了反光镜设置 12, 其通过捕获甚至来自关节侧面的信号而递送进一步改善的图像尤其是在关节区域的图像。往极右, 描绘了用于光偏转的棱镜 14, 以便于将甚至来自支撑装置 (没有显示) 下方或者说来自手 11 的信号递送到图像传感器 (没有显示)。在中央, 显示了光电探测器 13, 其作为附加的或可选的图像传感器的实例捕获信号或参照信号用于进一步评价。

[0103] 图 8A 中显示了用于本发明的装置或其部件的外壳 12。外壳 12 可以包含用于容纳诸如图像传感器 (没有显示) 的部件的辅助结构 13。外壳 12 可以包含至少一个开口或凹进处 14, 支撑装置 1 被置于其中。正如图 8A 中的箭头所示, 支撑装置能够被以直线方式移出开口 14。人的双手能够在所描述的位置放置于该支撑装置 1。它们的位置能够借助条带或凹陷 10 实现最优化。

[0104] 图 8B 显示了支撑装置 1 处于插入状态的外壳 12。人的手仍然在该支撑装置上。在支撑装置 1 的这一位置完成信号的获取。可以通过适当的工具将朝外打开的开口部分相对于周围环境变黑, 所述装置诸如一个或多个由适当的大部分黑的材料组成的遮光屏, 或者其他不透光的工具。

实施例

[0105] 下面的实施例将详细解释本发明。

[0106] 实施例 1:

[0107] 患者, 男, 56 岁, 体重 78kg。临床检查显示, 在左手的关节 DIP-L1、PIP-L1 和 PIP-L2 以及右手的 PIP-R1 有引起疼痛的炎症。在临床检查期间, 只有在必需时, 患者才用抗炎药物进行治疗。

[0108] 方法和仪器: 以 0.2mg/kg 的剂量静脉注射吲哚花青绿 (ICG pulsion)。弹丸式注射 (bolus injection) 大约 5s, 测量时间 0 对应于注射的结束。测量装置: 双手同时测量, 照明面大约为 20cm×30cm, LEDs, 激发波长 775nm, 检测 > 800nm (2 个长通干涉滤光片, 每个的 $\lambda_{50\%} = 800\text{nm}$), 带标准镜头的 iCCD 照相机 (水 / Peltier 型冷却)。

[0109] 在注射后长达 10 分钟的时间内以 3s (20 帧 / 分钟) 为循环时间收集双手的数据 (图像捕获)。

[0110] 图像分析：

[0111] 测量策略及 ROI 的位置如图 3 所示。

[0112] 指甲的 ROI- 形状：椭圆形，宽度：8mm，高度：5mm；

[0113] 关节的 ROI- 形状：椭圆形；

[0114] DIP- 宽度：8mm，高度：5mm；

[0115] PIP- 宽度：10mm，高度：8mm；

[0116] MCP- 宽度：10mm，高度：8mm；

[0117] 拇指的 ROI- 形状：椭圆形，

[0118] IP：宽度：10mm，高度：8mm；

[0119] MCP- 宽度：12mm，高度：10mm；

[0120] 用于测定指甲的 AUC_{Ref} 的图像分析：ROI 信号强度的时间依赖性曲线图的 AUC 的测定，从信号在指甲上产生开始，大约 20s-450s (140 帧，从信号产生开始，大约 20s-450s，每个具有第九十百分位的 ROI 的强度值，随机单位 (random units))。

[0121]

ROI	La	Lb	Lc	Ld	Ra	Rb	Rc	Rd
AUC	267800	245293	253933	232148	279954	249876	246173	231784

[0122] 平均 AUC_{Ref} ：250870 (标准差： ± 16522)

[0123] 用于测定 AUC 值 (关节) 的图像分析：

[0124] 测定指甲的 ROI 从 60s 至 490s 的 AUC 值 (140 帧，60s-490s，每个具有第九十百分位的 ROI 的强度值，随机单位)。

[0125]

ROI	DIP-L1	DIP-L2	DIP-L3	DIP-L4	IP-L0	DIP-R1	DIP-R2	DIP-R3	DIP-R4	IP-R0
AUC	272101	155202	121954	103213	104123	112541	137651	101453	119832	92743
AUC _{corr}	108	62	49	41	42	45	55	40	48	37
	PIP-L1	PIP-L2	PIP-L3	PIP-L4		PIP-R1	PIP-R2	PIP-R3	PIP-R4	
AUC	280710	271785	95135	87890		131002	105169	91550	88560	
AUC _{corr}	112	108	38	35		52	42	36	35	
	MCP-L1	MCP-L2	MCP-L3	MCP-L4	MCP-L0	MCP-R1	MCP-R2	MCP-R3	MCP-R4	MCP-L0
AUC	95673	139452	69845	80060	56196	98772	101260	68457	81705	88226
AUC _{corr}	38	57	28	32	22	39	40	27	33	35

[0126] 这些值表明,测量的 AUC_{corr} 值与患者的主观痛觉及诊断的炎症相符合。DIP-L1、PIP-L1 和 PIP-L2 显示出大于 100 的 AUC_{corr} 值。另外,具有大于 50 的值的左手关节 DIP L2 和 MCP-L2 以及右手关节 DIP-R2 和 PIP-R1 被分类为明显的。这一结果可以用作进一步评价引起疼痛的炎症的进展的有用标准。

[0127] 实施例 2:

[0128] 患者,女,63岁,体重 59kg。患者具有急性进展型类风湿性关节炎以及关节 DIP-R3、PIP-R3 和 PIP-R4 的损害。

[0129] 患者被检查两次:当前检查 (current examination) 以及当前检查前四周。在当前检查前四周,在诊断为活动性类风湿性关节炎时,给予使用英利昔单抗(**Infliximab[®]**)的强化治疗。临床检查目前显示了基本上没有变化的结果,只是患病关节的炎症有低水平的减退。然而,患者报告了疾病在主观感觉上的改善,在晨僵和痛觉方面有所缓解。

[0130] 在间隔四周的两个不同的检查日,以 0.2mg/kg 的剂量静脉注射吲哚花青绿 (ICG pulsion)。

[0131] 仪器、方法和数据收集同实施例 1

[0132] 指甲的 ROI- 形状:椭圆形,宽度:7mm,高度:5mm;

[0133] 关节的 ROI- 形状:椭圆形;

[0134] DIP- 宽度:7mm,高度:5mm;

[0135] PIP- 宽度:8mm,高度:7mm;

[0136] MCP- 宽度:8mm,高度:7mm;

[0137] 拇指的 ROI- 形状:椭圆形;

[0138] IP- 宽度:9mm,高度:7mm;

[0139] MCP:宽度:10mm,高度:8mm。

[0140] 第一次检查 (当前检查前 4 周)

[0141] 用于测定 AUC_{Ref} 值 (指甲) 的图像分析:

[0142] 测定指甲 ROI 的信号强度的时间依赖性曲线图从 20s 至 300s 的 AUC 值 (93 帧, 20s-300s, 每个具有第九十百分位的 ROI 的强度值,随机单位)。

[0143]

ROI	La	Lb	LC	Ld	Ra	Rb	Rc	Rd
AUC	220816	201245	230897	206995	216897	209553	236190	199890

[0144] 平均 AUC_{Ref} :214960 (标准差:±13850)

[0145] 用于测定 AUC 值 (关节) 的图像分析:测定指甲的 ROI 从 20s 至 300s 的 AUC 值 (93 帧, 20s-300s, 每个具有第九十百分位的 ROI 的强度值,随机单位)。

[0146]

ROI	DIP-L1	DIP-L2	DIP-L3	DIP-L4	IP-L0	DIP-R1	DIP-R2	DIP-R3	DIP-R4	IP-R0
AUC	98700	77325	45789	69870	56764	76900	85903	229895	125702	10078
AUC _{corr}	46	36	21	32	26	36	40	107	58	47
	PIP-L1	PIP-L2	PIP-L3	PIP-L4		PIP-R1	PIP-R2	PIP-R3	PIP-R4	
AUC	65784	99563	98340	73218		80615	101965	235822	210256	
AUC _{corr}	31	46	46	34		38	47	110	98	
	MCP-L1	MCP-L2	MCP-L3	MCP-L4	MCP-L0	MCP-R1	MCP-R2	MCP-R3	MCP-R4	MCP-L0
AUC	55674	64339	79851	87664	99986	82213	74538	55439	89005	10178
AUC _{corr}	26	30	37	41	47	38	35	26	41	47

[0147] 第二次检查 (当前)

[0148] 用于测定 AUC_{ref} 值 (指甲) 的图像分析: 测定指甲 ROI 的信号强度的时间依赖性曲线图从 20s 至 300s 的 AUC 值 (93 帧, 20s-300s, 每个具有第九十百分位的 ROI 的强度值, 随机单位)。

[0149]

ROI	La	Lb	Lc	Ld	Ra	Rb	Rc	Rd
AUC	200816	187245	210897	185949	202178	188680	219045	179270

[0150] 平均 AUC_{Ref} :196760 (标准差: ± 13737)

[0151] 与当前检查前四周的测量相比,信号水平降低了 9.3% (ICG 信号动力学的波动)。

[0152] 用于测定 AUC 值 (关节) 的图像分析:

[0153] 测定指甲的 ROI 从 20s 至 300s 的 AUC 值 (93 帧, 20s-300s, 每个具有第九十百分位的 ROI 的强度值, 随机单位)。

[0154]

ROI	DIP-L1	DIP-L2	DIP-L3	DIP-L4	IP-L0	DIP-R1	DIP-R2	DIP-R3	DIP-R4	IP-R0
AUC	78493	66341	41562	87098	45800	75135	82119	152175	110455	81655
AUC _{corr}	40	34	21	44	23	38	42	77	56	41
	PIP-L1	PIP-L2	PIP-L3	PIP-L4		PIP-R1	PIP-R2	PIP-R3	PP-R4	
AUC	61238	65442	77658	70455		75440	72007	142236	175451	
AUC _{corr}	31	33	39	36		38	37	72	89	
	MCP-L1	MCP-L2	MCP-L3	MCP-L4	MCP-L0	MCP-R1	MCP-R2	MCP-R3	MCP-R4	MCP-L0
AUC	54627	63463	80693	66836	93454	78658	65738	56120	73242	102347
AUC _{corr}	28	32	41	34	47	40	33	29	37	52

[0155] 通过将初次检查校正结果中的每一个分别除以第二次检查对应的校正结果中的每一个来计算活动度值 AKT。

[0156] 有症状的关节的观测值：

[0157] DIP-R3 :0. 71

[0158] PIP-R3 :0.65

[0159] PIP-R4 :0.91。

[0160] 在该患者中,利用英利昔单抗进行的强化治疗的效果仅在4周后就可以定量显示,不考虑与临床检查的矛盾结果。

[0161] 例如,借以能够实现本发明的元件列举如下:

[0162] 作为图像传感器的可能的照相机型号:

[0163]

型号(model)	生产商	类型(type)
sensicam em	PCO AG, Donaupark 11, 933309	EMCCD
sensicam qe	Kelheim, Germany (PCO有限公司, 德国凯尔海姆多瑙河公园 11, 933309) The Cooke Corp., 6930 Metroplex Drive, Romulus, Michigan 48174, USA (The Cooke公司, 美国密西根州 48174, 罗穆卢斯大都会区 6930 号)	CCD
iXon ^{EM} + DU-897	Andor Technology PLC, 7 Millenium way, Springvale Business Park, Belfast, BT12 7AL, NORTHERN IRELAND (Andor 技术有限公司, 北爱尔兰贝尔法斯特州 BT12 7AL 斯普林维尔商务园区千禧年路 7 号)	EMCCD
iXon ^{EM} + 885		EMCCD
Luca ^{EM} DL658M		EMCCD
PI-MAX: 512	Princeton Instruments Inc., 3660 Quakerbridge Road, Trenton, NJ 08619, USA (普林斯顿仪器公司, 美国新泽西州 08619 特伦顿阔克桥路 3660 号)	MCP+CCD(ICCD)
PhotonMAX: 512B		EMCCD
Pixis 512B		CCD
CoolSnap ES2	Photometrics, 3440 East Britannia Drive, Tucson, AZ 85706, USA (光度计公司, 美国亚利桑那州 85706 图森东大不列颠区 3440 号)	CCD
Cascade: 1K		EMCCD

[0164] 可能的照明源

[0165]

类型	生产商
激光二极管	LDX Optronics, Inc., 1729 Triangle Park Drive, Maryville, TN 37801, USA (LDX 光电公司, 美国田纳西州马利维 37801 三角园区 1729 号)
激光二极管	Applied Optronics-A Division of Candela, 111 Corporate Boulevard, Building J, South Plainfield, NJ 07080, USA (应用光电公司-坎德拉分部, 美国新泽西州 07080 南平原镇中央林荫道 111 号 J 楼)

类型	生产商
激光二极管	eagleyard Photonics GmbH, Rudower Chaussee 29, 12489 Berlin, Germany (鹰码光子有限公司, 德国柏林 12489 鲁德瓦路 29 号)
激光二极管	High Power Devices, Inc., 1200A Airport Rd., North Brunswick, NJ 08902, USA (高能装置公司, 美国新泽西州北伯朗士威机场路 1200A)
LED	OSRAM Opto Semiconductors GmbH, Wernerwerkstrasse 2, D-93049 Regensburg, Germany (OSRAM Opto 半导体有限公司, 德国雷根斯堡 D-93049 韦尔纳沃克街 2 号)
LED	Marubeni America Corporation, 3945 Freedom Circle, Suite 1000, Santa Clara, CA 95054, USA (迈鲁本尼美国公司, 美国 CA 95054 圣克拉拉自由圈 3945 号 1000 座)

[0166] 作为图像传感器的可能的光电二极管

[0167]

类型	生产商
SAE500NS, SAR500	LaserComponents GmbH, Werner-von-Siemens-Str. 15, 82140 Olching, Germany (激光部件有限公司, 德国奥尔兴 82140 维尔纳·冯·西门子街 15 号)
S9251-15	HAMAMATSU PHOTONICS K. K., 325-6, Sunayama-cho, Naka-ku, Hamamatsu City, Shizuoka Pref., 430-8587, Japan (滨松光子株式会社, 日本静岡 430-8587 滨松市中区砂山路 325-6)
Si 雪崩光电二极管 KPDA050	949-2 Ebisu-cho, Fushimi-ku, Kyoto-shi, 612-8201 Japan (日本 612-8201 京都市伏见区江尾津路 949-2)

[0168] 可能的滤光片生产商

[0169]

Newport Corporation-Corion Filters, 8 E. Forge Parkway, Franklin, MA 02038, USA (新港公司-Corion 滤光片, 美国马萨诸塞 02038 富兰克林福格公园路 8E.)
Omega Optical, Inc., Delta Campus, Omega Drive, Brattleboro, VT 05301 (欧米加光学有限公司, 佛蒙特州 05301 伯瑞特波罗欧米加区三角州大学园)
LOT-Oriel GmbH & Co. KG, Im Tiefen See 58, D-64293 Darmstadt, Germany (LOT-Oriel 股份有限公司, 德国达姆施塔特 D-64293 伊姆蒂芬塞 58)
Filtech Photonics Co. Ltd., Longcheng Industrial Park, Building #3, 1st Floor West, Central Town, Longgang District, Shenzhen, China 518172 (飞莱特光电技术有限公司, 中国深圳龙港区中心城龙城工业园 #3 楼 1 层西)

[0170] 先前讨论的现有技术的公开内容也包括在内, 用于实现本发明的各个方面。

[0171] 本发明同样包括附图中的个别特征, 即便它们在其他特征的上下文中被显示和 / 或没有在上下文中被提及。

[0172] 本发明同样包括具有任意组合的特征的实施方式, 所述特征在不同的实施方式之前或之后被显示或提及。

[0173] 本发明同样包括精确或准确的表述、特征、数值或范围等, 如果这些表达、特征、数值或范围之前或随后结合诸如例如“多或少、或约、大约、基本上、一般、最低、至少”等表述被提及 (即, “约 3” 会表示“3” 或“基本上放射状” 同样会表示“放射状”)。此外, 表述“或 / 或者说” 表示“和 / 或”。

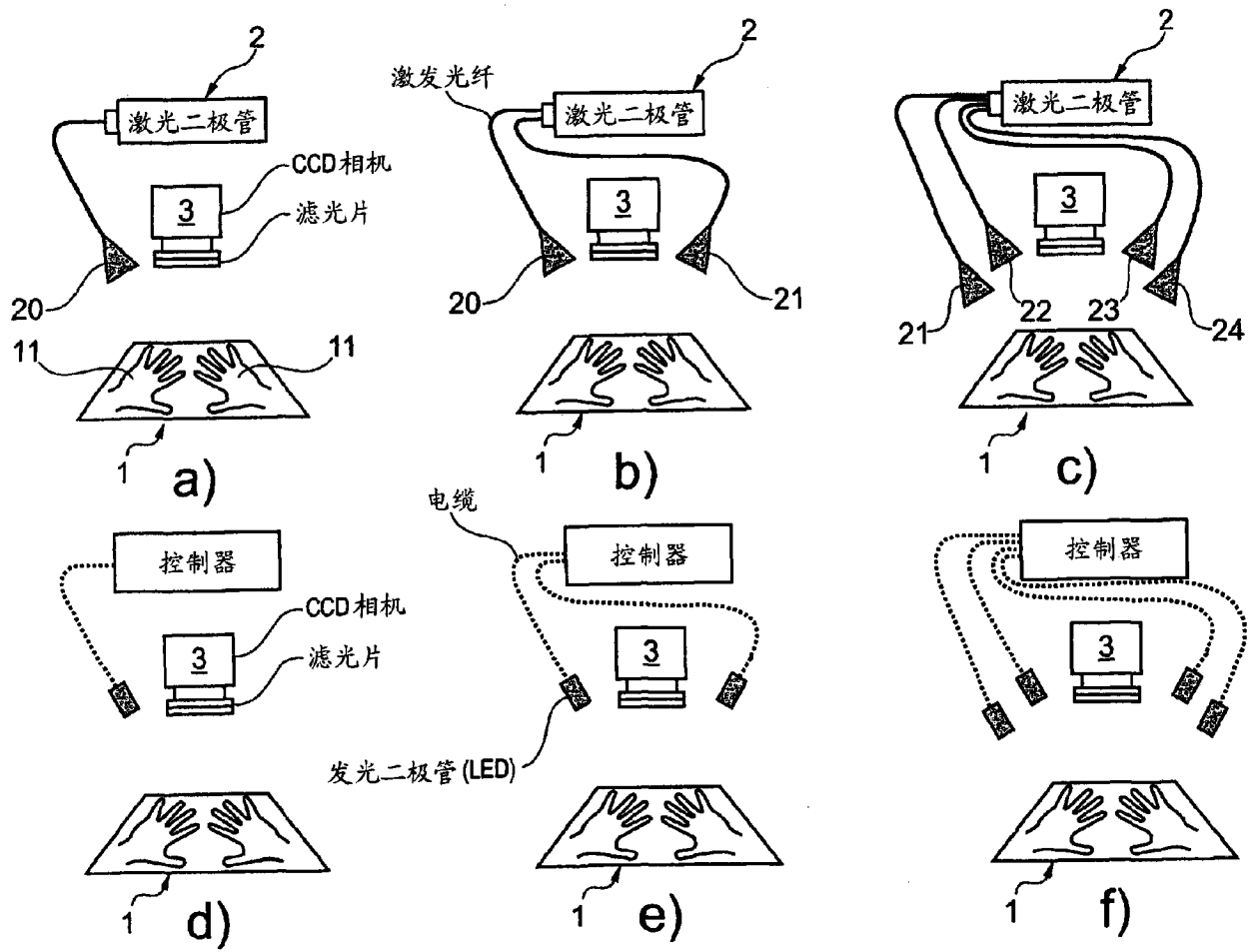


图 1

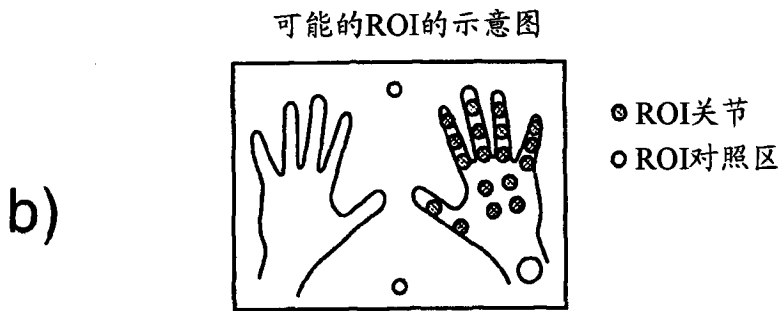
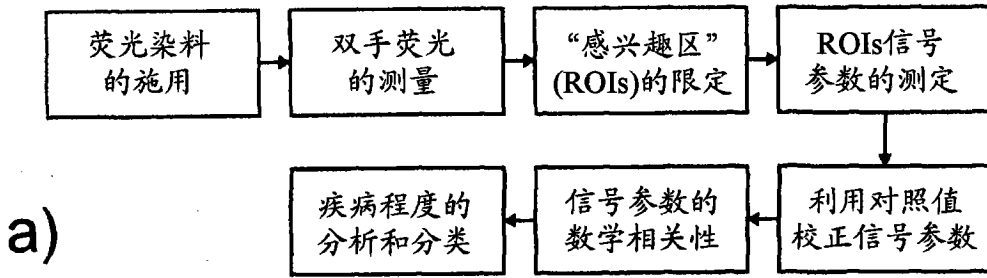


图 2

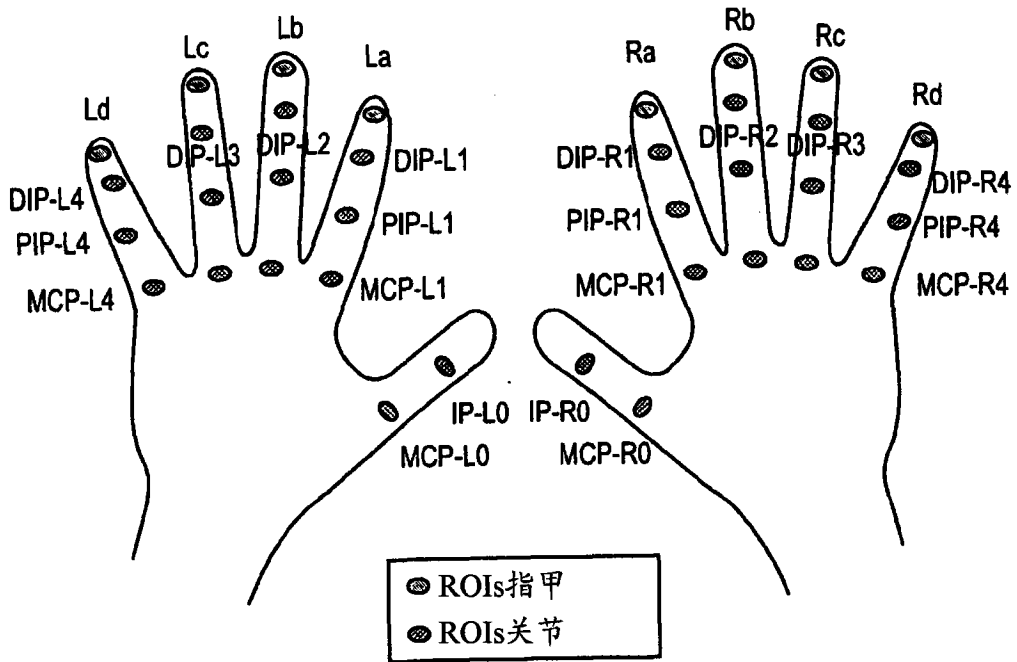


图 3

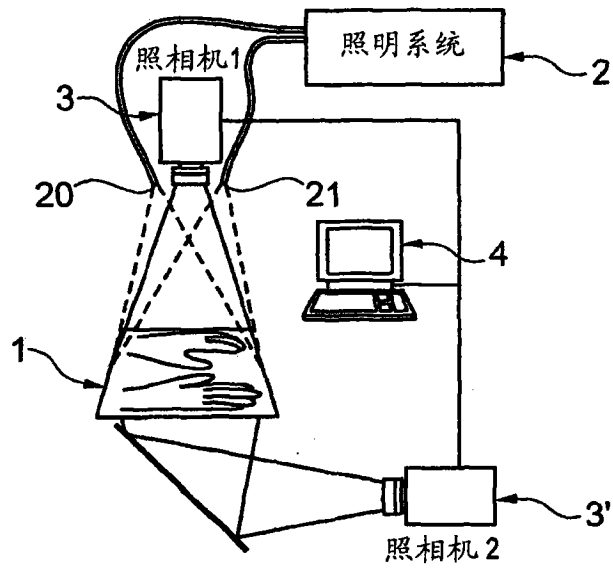


图 4

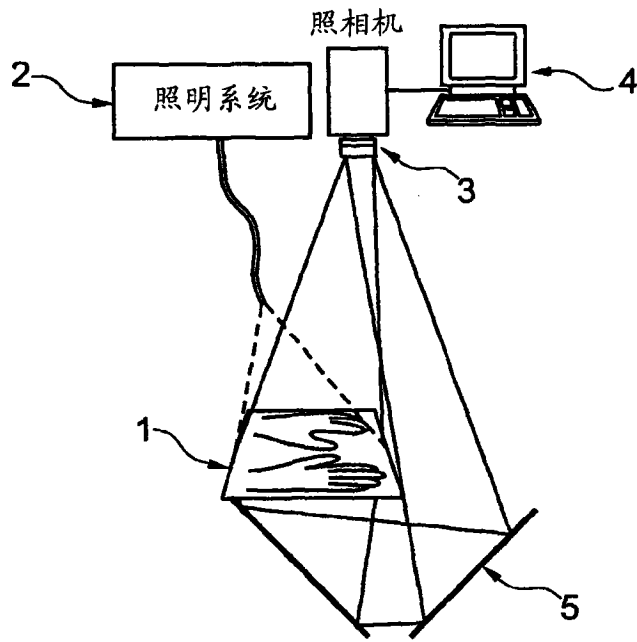


图 5

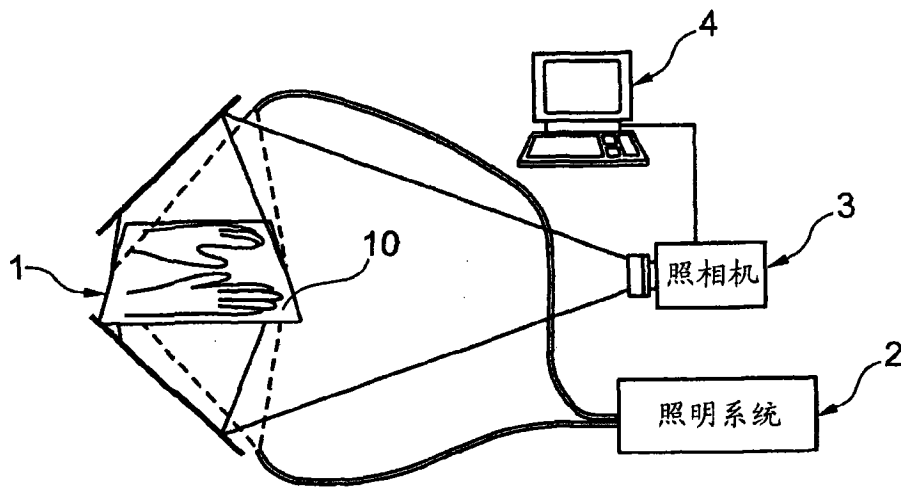


图 6

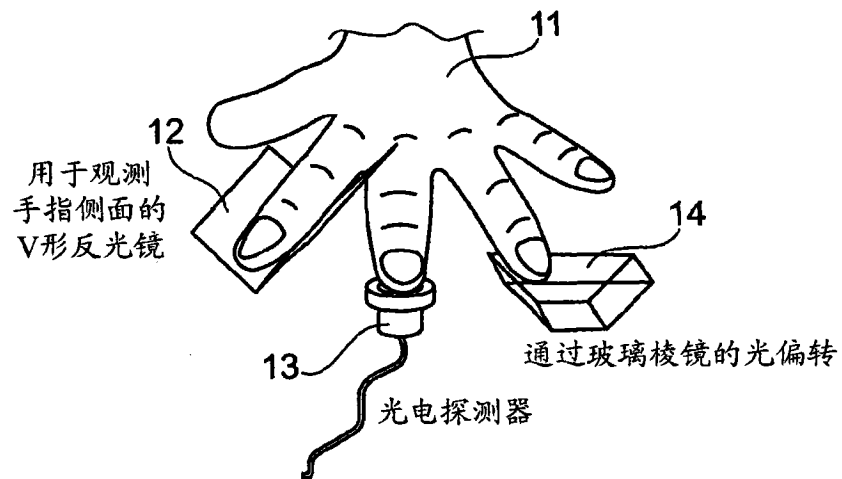


图 7

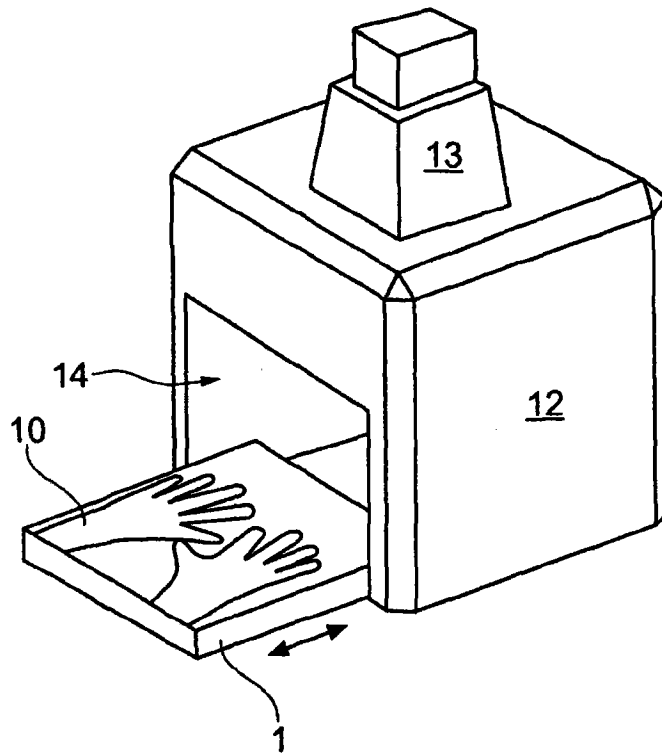


图 8a

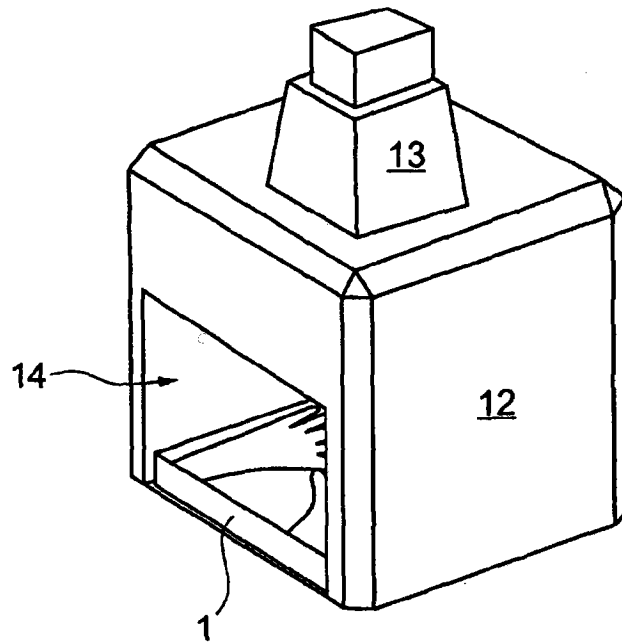
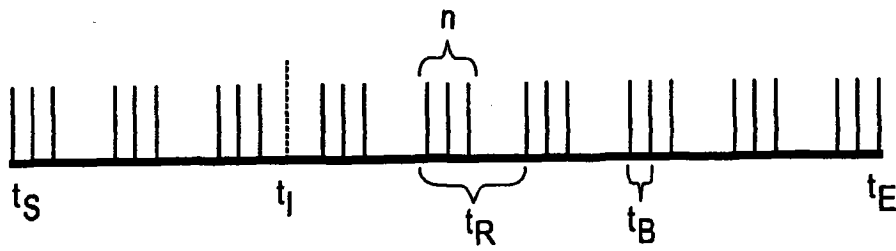


图 8b



t_S : 测量开始

t_I : 染料的注射时间, t_I 也可以在 t_S 前

n : 在单个测量时间的单个测量的数目, n 优选为 1-20

t_R : 测量时间之间的间隔, 其中 $t_R > (n+1)t_B$

t_B : 在单个测量时间的单个测量之间的间隔

t_E : 测量结束

信号获取的时间特性, $n = 3$

图 9

专利名称(译)	用于诸如类风湿性关节炎的炎症性疾病的诊断或诊断制剂和/或治疗监测的装置和方法		
公开(公告)号	CN101842045A	公开(公告)日	2010-09-22
申请号	CN200880102844.X	申请日	2008-08-14
[标]发明人	马尔特巴纳尔		
发明人	马尔特·巴纳尔		
IPC分类号	A61B5/00 A61K49/00		
CPC分类号	A61B5/4528 A61B5/0059 A61P19/08 A61P29/00 A61B5/00 A61B5/412 A61K49/00		
代理人(译)	洪欣		
优先权	2007114334 2007-08-14 EP 2008004694 2008-03-13 EP		
其他公开文献	CN101842045B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明的第一方面涉及用于诸如类风湿性关节炎的炎症性疾病的诊断和/或治疗监测的装置。它至少包含支托或支撑装置(1)，以支持人的至少一个末端(11)。因此，该支撑装置的目的在于便于所述至少一个末端、优选两个末端例如双手尽可能长时间地舒服、牢固地放置。这种支撑装置可以具有带有几个附件的支托，例如凹陷、碗状凹槽、隆起、弹性或无弹性的条带和/或环等。此外，至少包含激发源(2)，至少通过一种确定的激发波长的发射来至少部分地照明一个末端。另外，包括至少图像传感器(3)，以捕获来自该末端的至少参照信号以及来自该末端(11)的医学感兴趣区(ROI)的一些信号。此外，本发明所述的装置包含比较仪，以比较参照信号和来自医学感兴趣区(ROI)的信号。

