



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0139081
(43) 공개일자 2014년12월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 6/00 (2006.01) A61B 5/02 (2006.01)
A61B 5/021 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7029970
(22) 출원일자(국제) 2013년03월26일
심사청구일자 2014년10월24일
(85) 번역문제출일자 2014년10월24일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2013/073205
(87) 국제공개번호 WO 2013/143444
국제공개일자 2013년10월03일
(30) 우선권주장
61/615,865 2012년03월26일 미국(US)

(71) 출원인
뉴차이니즈 바이오테크놀로지 코퍼레이션 엘티디.
대만 100 타이페이시타 종이형 디스트릭트 한코우
스트리트 섹션1 넘버16, 7f.-1
(72) 발명자
후양, 청신
대만 100 타이페이시타 종이형 디스트릭트 한코우
스트리트 섹션1 넘버16, 7f.-1
차이, 유안핀
대만 106 타이페이시타 다안디스트릭트 웬조 스트
리트 레인18 넘버6-1, 4층
왕, 슈펜
대만 235 뉴타이페이시타 종허디스트릭트 위안로
드 레인118 넘버6, 4층-1
(74) 대리인
특허법인가산

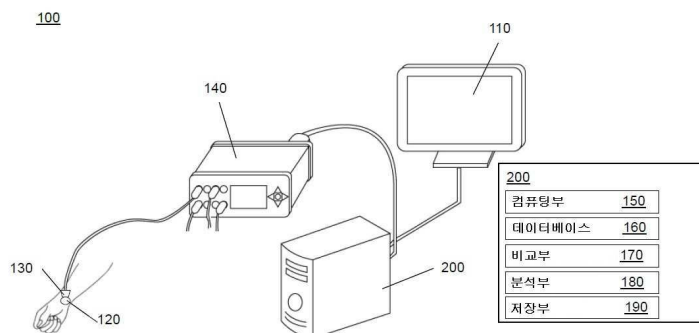
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 나타내는 혈관 확장 데이터를 획득하는 방법 및 장치

(57) 요약

대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 나타내는 적어도 하나의 혈관 확장 파라미터의 값을 획득하는 방법이 본원에 개시된다. 샘플링 위치의 온도는 제1 온도에서 제2 온도로 상승되고 초기 가열 기간 동안 유지되고, 샘플링 위치의 초기 최대값 RBCF(적혈구 유속) 및 대상의 평균 동맥 혈압이 획득된다. 초기 최대값 피부 혈관 컨덕턴스($CVC_{I, max}$)는 초기 최대값 RBCF를 평균 동맥 혈압으로 나눔으로써 계산된다. $CVC_{I, max}$ 또는 $CVC_{I, max}$ 로부터 유도되는 적어도 하나의 다른 파라미터는 혈관 확장 파라미터로서 사용된다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

레이저 도플러 기반 장치를 사용하여 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 나타내는 하나 이상의 혈관 확장 파라미터의 값을 획득하는 방법으로서:

- (a) 제1 온도에서 상기 대상의 제1 샘플링 위치에서의 기준 측정을 수행하고 상기 샘플링 위치의 제1 기준 적혈구 유속(RBCF_{BL}) 및 상기 대상의 제1 기준 평균 동맥 혈압(P_{BL})을 획득하는 단계;
- (b) 상기 제1 샘플링 위치의 온도를 상기 제1 온도에서 제2 온도로 상승시키는 단계;
- (c) 2 내지 14 분의 초기 가열 기간 동안 상기 제2 온도를 유지하고, 복수의 시점들(T_{1-n})에서 상기 제1 샘플링 위치의 복수의 제1 초기 RBCF들(RBCF_{I, 1-n})을 기록하여 제1 초기 최대값 RBCF(RBCF_{I, max})을 식별하고, 상기 초기 가열 기간 동안 상기 대상의 제1 초기 평균 동맥 혈압(P_I)을 기록하는 단계; 및
- (d) 상기 혈관 확장 파라미터의 값을 계산하는 단계로서, 상기 혈관 확장 파라미터는 $CVC_{I, max} = RBCF_{I, max} / P_I$ 의 식에 의해 계산되는 제1 초기 최대값 피부 혈관 컨덕턴스(CVC_{I, max})이거나 이것으로부터 유도되는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 제1 CVC_{I, max}로부터 유도되는 상기 혈관 확장 파라미터는

$\Delta CVC = CVC_{I, max} - (RBCF_{BL} / P_{BL})$ 의 식에 의해 계산되는 제1 초기 최대값 CVC 변화(ΔCVC)인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 제1 CVC_{I, max}로부터 유도되는 상기 혈관 확장 파라미터는 상기 RBCF_{I, 1-n}가 T_{1-n}에 대하여 도표화되어 F(X)의 곡선 함수를 갖는 곡선을 획득하는 초기 AUC(초기 곡선 하 면적)이고, 상기 초기 AUC는 $AUC = \int_0^t F(X)dx$ 의 식에 의해 계산되고, 여기서 t는 상기 RBCF_{I, max}가 측정되는 시간 이상인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

0.5 내지 2시간의 시간 간격으로 상기 단계들 (a) 내지 (d)를 반복함으로써 상기 대상의 제2 샘플링 위치에서 제2 초기 최대값 CVC의 값을 획득하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 제2 샘플링 위치는 상기 제1 샘플링 위치와 동일한 방법.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 제2 샘플링 위치는 상기 제1 샘플링 위치와 상이한 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 제1 샘플링 위치 및 상기 제2 샘플링 위치는 해부학상으로 대칭 지점들인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 제1 샘플링 위치 및 상기 제2 샘플링 위치는 해부학상으로 대칭 지점들인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 제1 기준 RBCF, 상기 제1 초기 RBCF들 및 상기 제1 초기 최대값 RBCF는 5mm 미만의 직경을 갖는 레이저 도플러 기반 프로브로 측정되는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 방법은 상기 초기 가열 기간 이후에 임의의 후속 가열 단계를 필요로 하지 않는 방법.

청구항 11

제1항 중 어느 한 방법에 있어서,

상기 (b)단계에서, 상기 온도는 0.02 내지 0.2°C/sec의 가열 속도로 상승되는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 제1 온도는 약 28 내지 35°C이고; 상기 제2 온도는 약 38 내지 44°C인 방법.

청구항 13

대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 나타내는 적어도 하나의 혈관 확장 파라미터의 값을 획득하는 레이저 도플러 기반 장치로서:

(a) 사용자로부터 입력을 수신하고 상기 사용자에게 출력을 제공하도록 구성되는 사용자 인터페이스;

(b) 제1 샘플링 절차 동안 상기 대상의 샘플링 위치에서 적어도 하나의 혈관 관련 측정값을 측정하도록 구성되되, 상기 혈관 관련 측정값은: 기준 측정 동안 획득되는 제1 기준 적혈구 유속($RBCF_{BL}$) 또는 제1 기준 평균 동맥 혈압(P_{BL}), 또는 2 내지 14분의 초기 가열 기간 동안 획득되는 제1 초기 RBCF($RBCF_{I, 1-n}$), 제1 초기 최대값 RBCF($RBCF_{I, max}$) 또는 제1 초기 평균 동맥 혈압(P_I) 중 임의의 것인 레이저 도플러 검출기;

(c) 상기 샘플링 위치를 가열하도록 구성되는 가열부;

(d) 상기 사용자 입력 또는 디폴트 설정에 기반하여 상기 레이저 도플러 검출기 및 상기 가열부를 제어하도록 구성되는 제어기;

(e) 상기 하나 이상의 혈관 관련 측정값으로부터 상기 혈관 확장 파라미터의 값을 계산하도록 구성되는 컴퓨팅 부로서, 상기 혈관 확장 파라미터는 $CVC_{I, max} = RBCF_{I, max} / P_I$ 의 식에 의해 계산되는 제1 초기 최대값 피부 혈관 컨덕턴스($CVC_{I, max}$)이거나 이것으로부터 유도되는 컴퓨팅부;

(f) 건강한 대상들의 모집단으로부터 획득되는 상기 혈관 확장 파라미터의 기준적 값을 포함하는 데이터베이스; 및

(g) 상기 대상의 상기 혈관 확장 파라미터의 값을 상기 기준적 값과 비교하도록 구성되는 비교부를 포함하는 레이저 도플러 기반 장치.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 비교부로부터의 상기 비교 결과에 기반하여 상기 대상의 감각 신경 기능 및/또는 교감 신경 활동을 평가하도록 구성되는 분석부를 더 포함하는 레이저 도플러 기반 장치.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 사용자 인터페이스에 의해 제공되는 상기 출력은 상기 혈관 관련 측정값, 상기 혈관 확장 파라미터, 상기 비교부로부터의 상기 비교 결과 및 상기 분석부로부터의 상기 분석 결과 중 적어도 하나인 레이저 도플러 기반 장치.

청구항 16

제14항에 있어서,

상기 제1 샘플링 절차와 동시에 또는 이것 후에 상기 대상의 동일한 샘플링 위치 또는 하나 이상의 상이한 샘플링 위치에서 측정되는 하나 이상의 부가 혈관 관련 측정값을 저장하도록 구성되는 저장부를 더 포함하는, 레이저 도플러 기반 장치.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 컴퓨팅부는 상기 적어도 하나의 부가 혈관 관련 측정값으로부터 하나 이상의 혈관 확장 파라미터의 부가 값을 계산하도록 더 구성되고;

상기 비교부는 상기 대상의 상기 혈관 확장 파라미터의 상기 부가 값을 상기 기준적 혈관 확장 파라미터 및/또는 상기 혈관 확장 파라미터와 비교하도록 더 구성되고;

상기 분석부는 상기 비교부로부터의 상기 비교 결과에 기반하여 상기 대상의 상기 감각 신경 기능 및/또는 교감 신경 활동도 및/또는 간섭에 대한 상기 대상의 반응을 평가하도록 더 구성되는 레이저 도플러 기반 장치.

청구항 18

제13항에 있어서,

상기 제1 $CVC_{I, \max}$ 로부터 유도되는 상기 혈관 확장 파라미터는

$\Delta CVC = CVC_{I, \max} - (RBCF_{BL} / P_{BL})$ 의 식에 의해 계산되는 제1 초기 최대값 CVC 변화(ΔCVC)인 레이저 도플러 기반 장치.

청구항 19

제13항에 있어서,

상기 제1 $CVC_{I, \max}$ 로부터 유도되는 상기 혈관 확장 파라미터는 상기 $RBCF_{I, 1-n}$ 가 T_{1-n} 에 대하여 도표화되어 $F(X)$ 의 곡선 함수를 갖는 곡선을 획득하는 초기 AUC(초기 곡선 하 면적)이고, 상기 초기 AUC는 $AUC = \int_0^t F(X)dx$ 의 식에 의해 계산되며, 여기서 t 는 상기 $RBCF_{I, \max}$ 가 측정되는 시간 이상인 레이저 도플러 기반 장치.

청구항 20

제13항에 있어서,

상기 레이저 도플러 검출기는 5mm 미만의 직경을 갖는 프로브를 포함하는 레이저 도플러 기반 장치.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 나타내는 적어도 하나의 혈관 확장 파라미터의 값을 획득하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 이전의 연구들은 접근 가능한 바디 영역에서 미세 혈관계의 평가가 샘플링 위치에서의 국부적 미세 혈관계의 상태를 기술할 수 있을 뿐만 아니라, 그것이 또한 바디 전체의 혈관 및 신경 기능 장애들과 연관되는 다양한 이상들/질병들과 양호하게 상호 관련된다는 것을 나타내었다. 피부 표면 1 내지 2mm 아래에 위치되는 피부 미소 순환은 SkBF(피부 혈류량)으로 흔히 지칭되고, 피부 혈류량을 평가하기 위한 다수의 기법들이 개발되었다.

[0003] 그 중에서도, 레이저 도플러 기법들이 피부 혈류량을 조사하기 위해 통상적으로 사용된다. 레이저 도플러는 레이저 광의 빔의 반사에 기반한다. 광은 그것이 이동하는 혈구들을 때릴 때, 파장의 변화들(도플러 천이)을 겪는다. 이러한 파장의 변화들의 크기 및 주파수 분포는 혈구들의 수 및 속도와 관련된다. 현재 이용 가능한 레이저 도플러 기법들은 LDF(레이저 도플러 유속 측정기)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0004] LDF 기법은 입사 파장에 따라 1mm^3 이하의 작은 체적에서 이동하는 혈구들의 속도들 및 농도들을 기록하기 위해 피부 상에 위치되는 프로브를 사용한다. 수개의 상이한 신호들이 기록될 수 있지만, RBCF(적혈구 유속, 즉, 측정 체적 내에서 이동하는 혈구들의 속도 및 농도의 곱)가 가장 흔히 사용된다. 피부의 국부적 가열은 LTH(국부적 열 충혈)로 알려진 가열되는 영역에서의 직접적이고 실질적인 혈관 확장을 야기한다. 건강한 사람들에서, 약 42 내지 44°C의 유지된 국부적 온도는 피부 혈관들의 최대 확장을 야기한다. LTH와 조합되는 LDF는 미세 혈관 반응성 및 신경 및 내피 기능들을 평가하는 비침습성 방법이며; 그러므로, LDF에 의해 평가되는 LTH는 말초 혈관 질병, 만성 신부전, 및 당뇨병을 연구하기 위해 사용되었다. 더욱이, 약화된 열 충혈 반응이 전신성 경화증, 척수 손상, 말초 신경 장애 및 다계통 위축증과 같은 다양한 질병들에서 발견되었다.

[0005] 사람 피부에서의 축삭 반사가 기계적, 열적 또는 화학적 자극에의 구심성 C-섬유 매개성 반응인 것으로 제안되었다. 축삭 반사는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드 및 물질 P의 배출을 통해 역방향성 혈관 확장을 유발한다. 국부적 마취제에 의한 감각 신경 차단은 약 60%만큼의 신속한 가열-유발된 AR 반응을 감소시켜, AR 발작에 대한 감각 신경의 원인 제공이 다른 요인들보다 더 높다는 것을 나타낸다. 축삭 반사 관련 혈관 확장의 장애들은 당뇨병성의 및 다른 가는 섬유 신경병증의 피부의 미소 순환에 영향을 줄 수 있다. 축삭 반사는 말초 신경증으로 손상되며, 이 말초 신경증에서 더 작은 신경 섬유들이 더 큰 섬유들보다 먼저 영향을 받는다. 신경병증이 말초 신경증 관련 질병들에서 혈관병증보다 먼저 발생되므로, 통합된 내피 기능이 관여되는 테스트는 내피 기능의 신경 매개성 부분에 대한 테스트만큼 세심하지 않을 수 있다. 예를 들어, 축삭 반사에 의해 유발되는 초기 피크는 신경 매개성인 반면에, 최대 확장 또는 최대 확장의 백분율로 표현되는 초기 피크는 통합된 신경 및 혈관 매개성 내피 기능과 연관된다. 그러므로, LTH의 신경 매개성 부분에 집중하는 짧은 가열 LTH는 감각 테스트에 대한 잠재적인 객관적이고 비침습성의 도구가 된다.

[0006] 교감 신경 활동도의 기능 장애는 많은 심리적, 신경적 및 일반적인 내과적 질병들에서 매우 통상적이다. 교감 신경 기능의 정량적 평가는 질병 상태 및 치료 결과를 평가하는데 필연적이다. 일반화된 교감 신경 기능들의 검사를 제외하고, 미소 신경도는 단지 근육 조직에서의 교감 신경 활동도를 직접적으로 기록할 수 있는 기법이지만, 이러한 침습성 방법은 그것이 매우 기법 의존적이므로, 통상적으로 적용되지 않는다.

[0007] AR(축삭 반사) 강화는 노르에피네프린 및 다른 α -아드레날린 작용성 이온토포레시스에 의해 입증되었다. 교감 신경 혈관 수축 신경들의 시냅스 이전 차단은 국부적 피부 가열에 대한 AR 반응을 제거하였다. 그러므로, 국부적 AR 피부 반응을 테스트하는 것은 국부적 교감 신경 기능 상에 급성 화학 또는 물리적 간섭의 난제 영향들을 평가하고 건강하고 질병에 걸린 상태들에서 교감 신경 활동도에 관여하는 요인들을 연구하는 객관적인 방법이 될 가능성이 있다.

[0008] LTH 동안의 피부 혈류량 변화는 최하점이 뒤따르는 초기 최대값(즉, 초기 단계), 그 다음 장기적 평탄 구역(즉, 평탄 구역 단계)인, 2개의 주요 독립적 단계들을 포함한다. 초기 최대값은 통상적으로 국부적 가열 후의 처음 5 분 동안 발생되고, 구심성 C-섬유의 역방향성 활성화를 통한 축삭 반사에 의해 주로 매개되고 산화 질소 및 교감 신경 혈관 수축 신경들에 의해 영향을 받는 것으로 입증되었다. 대조적으로, 평탄 구역은 국부적 가열 후의 20 내지 30 분까지는 발생되지 않고, 혈관 벽 내에서 평활근들의 직접적 이완을 유발시킬 수 있는 산화 질소(NO)에 의해 대체로 매개된다. 혈관의 최대 확장은 적어도 35분 동안의 지속적인 가열에 의해 달성된다. 대부분

의 관행은 대상의 미세 혈관 상태를 평가하기 위해 평탄 구역 단계 (또는 최대 확장)와 연관되는 데이터를 사용하지만; 이것은 매우 시간 소모적이다. 게다가, 평탄 구역 데이터를 획득하는 것에 요구되는 장기적 가열은 혈관들의 과열관 확장을 야기하고, 혈관들이 그것들의 본래의 또는 예열된 상태들로 회복하는 데 일반적으로 2 시간보다 더 많이 걸린다. 이전의 연구들은 동일한 샘플링 위치 상에 국부적 열 자극물의 반복 적용이 이러한 자극물에 대한 혈관 확장 반응의 시간 의존적 감소를 야기한다는 것을 나타내었다. 이러한 효과는 NO의 확장 작용에 대한 피부 미소 순환의 국부적 민감도의 일시적 감소와 연관된다. 따라서, 이러한 분야에서의 모든 연구들은 반복된 샘플링이 혈관들이 그것들의 본래의 상태들로 회복될 때까지 또는 테스트 대상이 회복 기간을 겪은 후에 취해지지 않아야 하고; 그렇지 않으면 획득된 데이터는 대상의 실제 미세 혈관 상태를 반영하지 않을 것이고 혈관들의 탈감각으로 인해 쓸모 없다는 것을 제안한다. 더욱이, LTH 반응의 이전에 이용된 평가들은 신경 및 내피 매개성 기능 둘 다의 통합된 효과들을 나타내고 신경 매개성 효과들만을 나타내지 않으므로; 그것들은 국부적 감각 및 교감 신경 기능을 평가하는 데 사용될 수 없다.

[0009] 게다가, 단일 포인트 프로브 LDF는 이전 프로토콜에 의해 LTH에 대해 빈약하게 재현 가능한 것으로 고려되었다. 이것은 모세 혈관 밀도의 큰 공간적 비균질성과 함께 최소 기록 면적 및 무작위 기록 위치들에 부분적으로 기인하고 감각 신경 분포에서 매우 변동이 심하다. 전술한 것 때문에, 레이저 도플러 유속의 막대한 변화가 대상들 사이의 비교 가능 위치들, 동일한 대상에서의 상이한 위치들 및 심지어 분, 시간 또는 날의 간격으로 동일한 개인에서의 동일한 위치에서 발견된다. 그러므로, 이러한 기법은 미세 혈관 및 신경 기능의 루틴 평가에서 사용될 수 없고 LDI, LSCI 및 통합된 프로브와 같이 더 큰 기록 면적을 갖는 대안적인 방법들이 도입되지만, 그것들은 여전히 시간 소모적이고 다른 제약들이 발생된다. 가열 프로브 또는 LDI (또한 LSCI) 가열 프로브와 조합되는 통합된 프로브의 홀더 크기가 가열 프로브와 조합되는 단일 포인트 프로브의 홀더 크기보다 현저하게 더 크므로, 그것들은 손가락들, 발가락들 및 안면 및 관절들의 평평하지 않은 영역들과 같은 바디의 여러 위치들에 적용하기에 어려워, 그것들의 사용을 더욱 제한한다.

[0010] 그러므로, 시간 효율적인 방식으로 만족스러운 데이터 재현 가능성을 갖고 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 나타내는 혈관 확장 파라미터의 값을 비침습적으로 획득하는 새로운 방법들의 개발에 계속되는 관심이 있다. 반복된 샘플링이 통상 LDF/LTH 기법들과 비교하여 상대적으로 짧은 간격으로 수행될 수 있는 그러한 방법들 및 장치의 개발이 특히 흥미로울 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 이하는 독자에게 기본적 이해를 제공하기 위해 본 발명의 간략화된 요약물을 제공한다. 이러한 요약은 본 발명의 폭넓은 개관이 아니고 그것은 본 발명의 중요한/중대한 요소들을 확인하거나 본 발명의 범위를 기술하지 않는다. 그것의 유일한 목적은 이후에 제공되는 보다 상세한 설명의 서문으로서 간략화된 형태로 본원에 개시되는 일부 개념들을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 일 양태에서, 본 발명은 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 나타내는 적어도 하나의 혈관 확장 파라미터의 값을 획득하는 방법에 관한다. 특히, 상기 피부 국부적 열 충혈 반응은 일반적으로 단기간 가열에 기인하는 (감각 기능 및 교감 신경 활동도와 같은) 대상의 신경 기능과 관련된다. 그러므로, 본원에 제공되는 단기간 가열 및 상응하는 평가 단계는 대상의 신경 기능을 평가하는데 있어서 장기간 가열보다 유리하다. 게다가, 임상 의학에서, 감각 기능 및 교감 신경 활동도와 연관되는 정보를 획득하는 것이 흔히 요구된다. 그러나, 종래 방법들에 의해 채용되는 장기간 가열은 통상적으로 이후의 샘플링 단계에서 미세 혈관 반응에 대한 탈감작성 효과를 야기한다. 따라서, 본 방법은 단지 단기간 가열을 요구하는 초기 단계와 연관되는 정보를 사용함으로써 이러한 탈감작성 효과를 최소화하는 것이 가능하다는 점에서 유리하다.

[0013] 본 방법의 실시예들에 따르면, 혈관 확장 파라미터의 값은 초기 가열 기간에 획득되는 측정값들로부터 계산될 수 있다. 예를 들어, 초기 가열 기간은 국부적 온도가 38 내지 44℃에 도달한지 처음 3 내지 5분 후를 포함할 수 있다. 이러한 방식으로, 본 샘플링 단계는 지속적인 혈관 확장 (또는 과열관 확장)을 야기하지 않을 것이고, 따라서 반복된 샘플링은 2시간 미만의 간격으로 수행될 수 있다. 그러므로, 본 방법은 종래 LDF/LTH 기법들과 비교하여 매우 시간 효율적이다. 게다가, 이렇게 획득된 초기 최대값 CVC(피부 혈관 컨덕턴스)는 수용 가능한 재현 가능성을 드러내고 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 평가하는/감정하는 것의 요인으로서의 사용에 적절

하다.

- [0014] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 방법은 이하와 같은 단계들을 포함한다: 제1 온도에서 제1 샘플링 위치에서의 기준 측정을 수행한다. 기준 측정의 기간 동안, 샘플링 위치의 제1 기준 적혈구 유속($RBCF_{BL}$) 및 대상의 제1 기준 평균 동맥 혈압(P_{BL})이 획득된다. 제1 기준 피부 혈관 컨덕턴스(CVC_{BL})는 $CVC_{BL} = RBCF_{BL}/P_{BL}$ 의 식에 의해 계산된다. 기준 측정 후에, 대상의 제1 샘플링 위치의 온도는 제1 온도에서 제2 온도로 상승되고, 제2 온도는 약 2 내지 14분의 초기 가열 기간 동안 유지된다. 초기 가열 기간 동안, 복수의 시점들(T_{1-n})에서 제1 샘플링 위치의 복수의 제1 초기 RBCF들($RBCF_{I, 1-n}$)이 샘플링 위치의 제1 초기 최대값 $RBCF(RBCF_{I, max})$ 를 식별하기 위해 기록된다. 반면에, 대상의 제1 초기 평균 동맥 혈압(P_I)이 또한 기록된다. 그 후에, 제1 초기 최대값 피부 혈관 컨덕턴스($CVC_{I, max}$)는 $CVC_{I, max} = RBCF_{I, max}/P_I$ 의 식에 의해 계산된다. 본 발명의 특정 실시예들에 따르면, 제1 $CVC_{I, max}$ 는 혈관 확장 파라미터로서 사용된다. 대안적으로, 혈관 확장 파라미터는 적절한 계산에 의해 $CVC_{I, max}$ 로부터 유도될 수 있다.
- [0015] 하나의 선택적 실시예에서, 제1 $CVC_{I, max}$ 로부터 유도되는 혈관 확장 파라미터는 $\Delta CVC = CVC_{I, max} - CVC_{BL}$ 의 식에 의해 획득되는 제1 초기 최대값 CVC 변화(ΔCVC)이다.
- [0016] 다른 선택적 실시예에서, 제1 $CVC_{I, max}$ 로부터 유도되는 다른 혈관 확장 파라미터인, 초기 AUC(초기 곡선 하 면적)을 계산하여 처음 3 내지 5분의 가열 기간 동안 혈액 유속의 누적을 밝힌다. 상세하게는, $RBCF_{I, 1-n}$ 는 $F(X)$ 의 함수를 갖는 곡선을 획득하기 위해 T_{1-n} 에 대하여 도표화되고, 초기 AUC는 $AUC = \int_0^t F(X)dx$ 의 식에 의해 계산되며, 여기서 t 는 $RBCF_{I, max}$ 가 측정되는 시간 이상이다.
- [0017] 선택적 실시예들에서, 제1 초기 최대값 CVC($CVC_{I, max}$), 제1 초기 최대값 CVC 변화(ΔCVC) 또는 초기 AUC는 그 다음 바디의 특정 위치에서 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 평가하기 위해 단독으로 또는 조합으로 사용된다.
- [0018] 본 발명의 선택적 실시예들에 따르면, 기준 측정은 약 2 내지 5분 동안 수행된다. 그러나, 본 발명은 그것에 제한되지 않는다.
- [0019] 본 방법은 그것이 초기 가열 기간 동안 획득되는 혈관 관련 측정값들에 주로 기반하는 점에서 유리하다. 특정 실시예들에서, 초기 가열 기간은 3분 미만일 수 있다. 예를 들어, 샘플링 위치가 더 큰 가열 속도로 원하는 온도로 가열되면, $RBCF_{I, max}$ 는 2분에 기록될 수 있다. 다른 실시예들에서, 초기 가열 기간은 3 내지 10분; 바람직하게는 3 내지 5분이다. 그러나, 본 발명은 그것에 제한되지 않고, 초기 가열 기간은 조작자의 소망에 따라서와 같이 유지될 수 있는데도; 혈관 확장 파라미터(들)의 계산에서, 처음 10분 동안 획득되는 측정값들이 바람직하고, 보다 바람직하게는 처음 5분이다. 특정 실시예들에서, $CVC_{I, max}$ 뿐만 아니라 초기 가열 기간의 이후의 시간 또는 초기 가열 기간 이후 또는 직후의 하나 이상의 후속 가열 단계 동안 획득되는 하나 이상의 혈관 관련 측정값들을 포함하는 알고리즘은 본 혈관 확장 파라미터의 계산에서 사용될 수 있다. 다른 실시예들에서, 본 발명의 방법은 샘플링 위치의 지속적인 혈관 확장을 방지하기 위해 초기 가열 단계 후에 부가적, 후속 가열을 요구하지 않고, 따라서 반복된 샘플링은, 원한다면, 2시간 미만의 간격으로 수행될 수 있다.
- [0020] 게다가, 본 양태의 실시예들은 그것들이 시간 효율적이고 재현 가능하다는 점에서 유리하다. 따라서, 단일 대상의 경우, 동시에 또는 상이한 시기들에서 상이한 샘플링 위치들로부터 획득되는 측정값들/파라미터값들 뿐만 아니라, 상이한 시기들에서 동일한 샘플링 위치로부터 획득되는 측정값들/파라미터값들이 또한 서로 비교 가능하다. 게다가, 상이한 대상들로부터 획득되는 측정값들/파라미터들이 또한 서로 비교 가능하다.
- [0021] 본 발명의 실시예들에 따르면, 제1 기준 RBCF, 제1 초기 RBCF들 및 제1 초기 최대값 RBCF를 포함하는 혈관 관련 측정값들은 5mm 미만의 직경을 갖는 레이저 도플러 기반 프로브를 사용하여 측정된다.
- [0022] 선택적 실시예들에서, 제1 온도는 약 28 내지 35°C이고 제2 온도는 약 38 내지 44°C이다. 또 선택적으로, 온도는 0.02 내지 0.2°C/sec의 가열 속도로 상승된다. 본 발명의 다양한 실시예들에서, 열은 샘플링 위치에 직접적으로 또는 간접적으로 가해질 수 있다.
- [0023] 다른 양태에서, 본 발명은 앞서 언급된 양태(들)/실시예(들)에 따른 방법을 구현하는 레이저 도플러 기반 장치에 관한다.

- [0024] 일 실시예에서, 측정 시스템은 사용자 인터페이스, 레이저 도플러 검출기, 가열부, 제어기, 컴퓨팅부, 데이터베이스 및 비교부를 포함한다. 사용자 인터페이스는 사용자로부터 입력을 수신하고 사용자에게 출력을 제공하도록 구성된다. 레이저 도플러 검출기는 제1 샘플링 절차 동안 대상의 샘플링 위치에서 적어도 하나의 혈관 관련 측정값을 측정하도록 구성된다. 혈관 관련 측정값은: 기준 측정 동안 획득되는 제1 기준 적혈구 유속($RBCF_{BL}$) 또는 제1 기준 평균 동맥 혈압(P_{BL}), 또는 약 2 내지 14분의 초기 가열 기간 동안 획득되는 제1 초기 $RBCF(RBCF_{I, 1-n})$, 제1 초기 최대값 $RBCF(RBCF_{I, max})$ 또는 제1 초기 평균 동맥 혈압(P_I) 중 임의의 것이다. 가열부는 샘플링 위치를 가열하도록 구성되고, 제어기는 사용자 입력 또는 디폴트 설정에 기반하여 레이저 도플러 검출기 및 가열부를 제어하도록 구성된다. 컴퓨팅부는 적어도 하나의 혈관 관련 측정값으로부터 혈관 확장 파라미터의 값을 계산하도록 구성되며, 여기서 혈관 확장 파라미터는 $CVC_{I, max} = RBCF_{I, max} / P_I$ 의 식에 의해 계산되는 제1 초기 최대값 피부 혈관 컨덕턴스($CVC_{I, max}$)이거나 이것으로부터 유도된다. 데이터베이스는 건강한 대상들의 모집단으로부터 획득되는 혈관 확장 파라미터의 기준적 값을 포함한다. 비교부는 대상의 혈관 확장 값을 기준적 값과 비교하도록 구성된다.
- [0025] 선택적 실시예들에서, 본 레이저 도플러 기반 장치는 비교부로부터의 비교 결과에 기반하여 대상의 감각 신경 기능 및/또는 교감 신경 활동도를 평가하도록 구성되는 분석부를 더 포함할 수 있다.
- [0026] 본 발명의 특정 실시예들에 따르면, 사용자 인터페이스에 의해 제공되는 출력은 혈관 관련 측정값(들), 혈관 확장 파라미터(들)의 값(들), 비교부로부터의 비교 결과 및 분석부로부터의 분석 결과 중 적어도 하나이다.
- [0027] 또 선택적으로, 본 레이저 도플러 기반 장치는 제1 샘플링 절차와 동시에 또는 이것 후에 대상의 동일한 샘플링 위치 또는 적어도 하나의 상이한 샘플링 위치에서 측정되는 적어도 하나의 부가 혈관 관련 측정값을 저장하도록 구성되는 저장부를 더 포함할 수 있다. 이러한 경우에, 컴퓨팅부는 적어도 하나의 부가 혈관 관련 측정값으로부터 적어도 하나의 혈관 확장 파라미터의 부가 값을 계산하도록 더 구성되고; 비교부는 대상의 혈관 확장 파라미터의 부가 값을 기준적 값 및/또는 동일 대상의 제1 혈관 확장값과 비교하도록 더 구성되고; 분석부는 비교부로부터의 비교 결과에 기반하여 대상의 감각 신경 기능 및/또는 교감 신경 활동도 및/또는 간섭에 대한 대상의 반응을 평가하도록 더 구성된다.
- [0028] 다양한 실시예들에서, 혈관 확장 파라미터는 제1 $CVC_{I, max}$ 일 수 있다. 대안적으로, 혈관 확장 파라미터는 본원에 개시되는 실시예들 및 예들에 따른 제1 $CVC_{I, max}$ 뿐만 아니라 제1 $CVC_{I, max}$ 의 균등물들로부터 유도될 수 있다. 예를 들어, 제1 $CVC_{I, max}$ 로부터 유도되는 혈관 확장 파라미터는 ΔCVC 또는 초기 AUC일 수 있다.
- [0029] 본 발명의 선택적 실시예들에 따르면, 레이저 도플러 검출기는 5mm 미만의 직경을 갖는 프로브를 포함한다.
- [0030] 본 발명의 많은 부수적인 특징들 및 이점들은 이하의 상세한 설명을 참조하여 보다 양호하게 이해될 것이다.

발명의 효과

- [0031] 본 발명의 일 실시예에 따른 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 나타내는 적어도 하나의 혈관 확장 파라미터의 값을 획득하는 방법은 단기간 가열을 요구하는 초기 단계와 연관되는 정보를 사용함으로써 미세 혈관 반응에 대한 탈감작성 효과를 최소화할 수 있다.
- [0032] 또한, 샘플링 단계에 의한 지속적인 혈관 확장을 방지함에 따라 2시간 미만의 간격으로 반복된 샘플링을 수행할 수 있어 종래의 기법들과 비교하여 매우 시간 효율적이고, 획득된 혈관 확장 파라미터의 값은 수용 가능한 재현 가능성을 드러내고 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 평가하는 것의 요인으로서의 사용에 적절하다.

도면의 간단한 설명

- [0033] 본 설명은 첨부 도면들을 고려하여 읽혀지는 이하의 상세한 설명으로부터 보다 양호하게 이해될 것이다:
- 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 레이저 도플러 기반 장치를 도시하는 개략도이다.
- 도 2는 본 발명의 일 동작 실시예에 따른 샘플링 위치들을 도시하는 개략도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0034] 이하에 제공되는 상세한 설명은 본 예들의 설명으로 의도되고 본 예가 구성되거나 활용될 수 있는 형태들만을

나타내도록 의도되지 않는다. 설명은 예의 기능들 및 예를 구성하고 동작시키는 단계들의 시퀀스를 제시한다. 그러나, 동일한 또는 균등한 기능들 및 시퀀스들이 상이한 예들에 의해 달성될 수 있다.

- [0035] 본 발명은 적어도 하나의 샘플링 기간에서 적어도 하나의 샘플링 위치로부터 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 연구하기 위해 비침습적이고 용이하게 적용 가능한 방법을 제공한다. 특히, 피부 국부적 열 충혈 반응은 대상의 감각 기능 및/또는 교감 신경 활동도와 연관된다. 본 방법은 적어도 그것이 상이한 측정값들 사이에서 매우 재현 가능한 점에서 유리하고, 그러므로 방법은 감각 및/또는 교감 신경 이상들의 진단 및 치료의 분야들에서 그것의 유용성을 찾는다. 예를 들어, 상기 이상을 앓는 대상과 건강한 개인 사이의 동일한 혈관 확장 파라미터의 값들은 실질적으로 상이하고, 계산된 값을 이용한 후속 비교/평가 단계는 획득된 값들을 실제적 실 사회 사용에 적용할 것이다. 또한, 본 방법은 시간이 지남에 따라 대상의 LTH 변화들을 모니터링하고, 잠재적으로 해롭거나 유익한 간섭들에 대한 LTH에서의 대상의 반응들을 식별할 수 있다.
- [0036] 본 발명의 실시예들은 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 나타내는 적어도 하나의 혈관 확장 파라미터의 값을 획득하는 방법들을 제공한다. 배경 기술에서 논의된 바와 같이, 팔뚝 상의 단일 포인트 LDF에 의해 평가되는 초기 최대값은 현재 이용 가능한 프로토콜들로 재현 가능하지 않다. 대조적으로, 본 발명의 방법들에 따라 획득되는 혈관 관련 측정값들 (및 결과적으로, 혈관 확장 파라미터들의 값들)은 수용 가능한 인트라세션 (intrasession) 및 인터세션(intersession) 재현 가능성들을 나타내고, 따라서 이러한 측정값들/파라미터값들은 시간이 지남에 따라 대상의 LTH의 변화들을 모니터링하는 데에 적절하다. 더욱이, 혈관 확장 파라미터가 제1 초기 최대값 CVC이거나 이것으로부터 유도되므로, 그것은 평탄 구역 또는 최대 CVC 및 다른 파라미터들이 추가의 평가에 사용되는 종래 LDF/LTH 기법들에서 채워지는 바와 같은 평탄 구역 또는 최대값 기간으로부터 데이터를 수집할 필요성을 제거한다. 본 발명에서 적용되는 짧은 가열 기간은 또한 동일한 위치 상의 반복된 샘플링이 제1 샘플링 후 30분 만큼 이르게 수행될 수 있다는 점에서 유리하며, 이는 임의의 주어진 치료로부터 발생하는 LTH에서의 반응들을 관측하거나 식별할 기회를 의사에게 부여한다.
- [0037] 미세 혈관 기능 장애들은 매우 다양한 이상들을 갖는 환자들에서 관찰되었다. 예를 들어, 감각 과민 및 교감 신경 항진증은 피부 국부적 열 충혈 반응을 강화시키는 반면에, 감각 손상 및 교감 신경 억제는 피부 국부적 열 충혈 반응을 감소시킨다. 또한, 피부의 미소 순환 및 더 작은 신경 섬유들이 영향을 받는 축삭 반사 관련 혈관 확장의 손상들은 당뇨병성 신경병증을 앓는 환자들에서 흔히 관찰된다.
- [0038] 삼차 신경통은 통각과민을 야기하는 신경병증성 이상이다. 삼차 신경통을 앓는 대상의 감각 신경은 민감화되고, 따라서 특정 위치에서의 피부 국부적 열 충혈 반응이 강화된다. 대상포진 후 피부의 경우, 특정 위치에서의 감각 신경은 손상되고 거기의 피부 국부적 열 충혈 반응은 감소된다. 복합 부위 통증 증후군을 앓는 환자들의 교감 신경은 활동 과잉 상태에 있고, 따라서 특정 위치에서 피부 국부적 열 충혈 반응을 강화시킬 수 있다.
- [0039] 진술한 것을 고려해서, 또한 대상의 건강 및/또는 질병 상태를 감정하는/평가하는 방법들이 본 발명에 포함된다. 본 방법은 피부 국부적 열 충혈 (또는 피부 LTH)의 신경 매개성 반응에 집중함으로써 감각 및 교감 신경 테스트 및 말초 신경증의 조기 평가를 위한 객관적이고 비침습성의 도구를 제공한다. 게다가, 본 방법은 또한 물리적 또는 화학적 간섭들 동안 또는 후의 국부적 교감 신경 활동도 및 체교감 신경 반사 작용을 평가하는 데 유용하다.
- [0040] 일 예에서, 이것은 건강한 대상들의 모집단의 다양한 샘플링 위치들로부터 획득되는 혈관 확장 파라미터(들)의 다수의 기준적 값들을 확립함으로써 달성된다. 혈관 확장 파라미터는 제1 초기 최대값 CVC 또는 그것으로부터 유도되는 다른 파라미터들; 예를 들어, 제1 초기 최대값 CVC 변화 및 초기 AUC일 수 있다.
- [0041] 실제로, 이러한 기준적 값들은 대상의 건강/질병 상태를 평가하는 기준값들로 사용될 수 있다. 자율 신경 기능 장애가 충혈 반응성에 영향을 줄 수 있다는 것이 알려져 있다. 그러므로, 다수의 샘플링 위치들과 연관되는 초기 최대값 CVC들은 대상이 자율 신경 기능 장애를 앓는지를 판단하기 위해 샘플링 위치들과 각각 연관되는 기준적 값들과 비교될 수 있다.
- [0042] 다른 예에서, 감정하는/평가하는 방법은 치료 또는 질병의 진행을 판단하기 위해 대상의 초기 최대값 CVC를 이전에 또는 이후에 획득되는 초기 최대값 CVC와 비교함으로써 달성된다. 예를 들어, 이전 연구들은 피부 국부적 열 충혈 반응이 당뇨병이 있는 대상들에서 손상되며; 특히, 상기 손상은 통상적으로 대상의 바디의 말초에서 중심 쪽으로 진행된다는 것을 나타내었다. 따라서, 당뇨병이 있는 대상의 경우, 말초 혈관계 및 중심 혈관계와 연관되는 초기 최대값 CVC들 사이의 비교는 질병의 상태를 결정하는 데에 유용하다. 임의의 주어진 치료법의 효과를 결정하기 위해 이러한 기준적 값들을 기준들로서 사용하는 것이 또한 실현 가능하다.

- [0043] 본 발명의 실시들은 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 나타내는 적어도 하나의 혈관 확장 파라미터의 값을 획득하는 방법들, 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 감정하는/평가하는 방법들, 피부 국부적 열 충혈 반응을 대상의 건강/질병 상태와 연관시키는 방법들 및 치료에 대한 대상의 반응을 감정하는/평가하는 방법들에 대하여 이하에 상세히 설명된다. LDF/LTH의 결과들은, 후술되는 바와 같이, 본 방법에 따라 획득되는 데이터가 수용 가능한 인터세션 및/또는 인트라세션 재현 가능성을 드러내고, 이와 같이 이러한 데이터가 본원에 설명되는 감정하고/평가하고 상관시키는 단계에서의 사용에 적절하다는 것을 나타낸다.
- [0044] 일 양태에서, 본 발명은 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 나타내는 적어도 하나의 혈관 확장 파라미터의 값을 획득하는 방법에 관한다.
- [0045] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 방법은 이하의 단계들을 포함한다:
- [0046] (a) 제1 온도에서 대상의 제1 샘플링 위치에서의 기준 측정을 수행하고 샘플링 위치의 제1 기준 적혈구 유속($RBCF_{BL}$) 및 대상의 제1 기준 평균 동맥 혈압(P_{BL})을 획득하는 단계;
- [0047] (b) 제1 샘플링 위치의 온도를 제1 온도에서 제2 온도로 상승시키는 단계;
- [0048] (c) 약 2 내지 14 분의 초기 가열 기간 동안 제2 온도를 유지하고, 복수의 시점들(T_{1-n})에서 제1 샘플링 위치의 복수의 제1 초기 RBCF들($RBCF_{I, 1-n}$)을 기록하여 제1 초기 최대값 RBCF($RBCF_{I, max}$)을 식별하고, 가열 기간 동안 대상의 제1 초기 평균 동맥 혈압(PI)을 기록하는 단계; 및
- [0049] (d) 혈관 확장 파라미터의 값을 계산하는 단계로서, 혈관 확장 파라미터는 $CVC_{I, max} = RBCF_{I, max} / P_I$ 의 식에 의해 계산되는 제1 초기 최대값 피부 혈관 컨덕턴스($CVC_{I, max}$)이거나 이것으로부터 유도되는 단계.
- [0050] LTH 실시시, 대상들은 기준 측정((a)단계) 이전에 온도 제어된 룸($25 \pm 1^\circ C$)에 배치되고; 이러한 단계는 순응으로 지칭되고 레이저 도플러 유속 측정기를 사용하여 기저 유속을 측정하는 단계와 연관되는 문제들에 대하여 보호되도록 지정된다. 본 발명의 실시예들에 따르면, 순응 기간은 약 30 내지 60 분; 바람직하게는 60 분이다. 게다가, 본원에 설명되는 전체 가열/샘플링 단계는 동일 온도 제어된 상태에서 수행된다. 선택적으로, 룸은 또한 40 내지 60% 습도로 습도 제어된다.
- [0051] 본 발명의 실시예들에 따르면, 기준 측정은 적어도 2 분 동안 수행된다. 예를 들어, 기준 측정에 대한 기간은 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 또는 60 분이다. 바람직하게는, 기준 측정에 대한 기간은 약 2 내지 5 분이다.
- [0052] 일 실시예에서, 기준 및 초기 샘플링 단계들(단계들 (a) 및 (c))에서 적혈구 유속의 측정은 단일 포인트 프로브 레이저 도플러 유속 측정법에 의해 수행된다.
- [0053] (b)단계에서, 제1 샘플링 위치의 온도는 제1 샘플링 위치에 열을 직접적으로 또는 간접적으로 가함으로써 상승된다. 열을 샘플링 위치에 제공하기에 적절한 임의의 종래의 기구 및 기법이 본원에 사용될 수 있다. 예를 들어, 적어도 하나의 열전 가열 요소가 열을 프로브에 제공하기 위해 프로브에 부착될 수 있다. 다른 예에서, 적외선 램프 또는 할로겐 램프와 같은 가열 디바이스는 샘플링 위치 위에 간접적으로 배치될 수 있어 샘플링 위치를 가열한다. 본 발명의 일부 실시예들에 따르면, 제1 온도는 약 28 내지 35°C이고 제2 온도는 약 38 내지 44°C이다. 바람직하게는, 이하에 제공되는 동작 실시예들에 따라 제1 온도는 약 33°C이고 제2 온도는 약 42°C이다. 바람직하게는, 온도는 0.02 내지 0.2°C/sec; 바람직하게는 0.1°C/sec의 속도로 상승된다.
- [0054] 그것들이 본원에 제공되는 방법들에 따른 샘플링을 위해 접근 가능한 한 샘플링 위치들에 어떤 특정 제한도 없다. 본원의 사용에 적절한 바디 부분들의 예들의 비제한적인 리스트는 이마, 안면, 목, 귓볼, 팔, 팔뚝, 팔꿈치, 손목, 손가락, 가슴, 복부, 등, 유방, 다리, 무릎, 발목, 발 및 발가락을 포함한다. 이전의 연구들이 팔뚝에서 수집된 레이저 도플러 데이터가 팔뚝 모세 혈관 밀도의 큰 공간적 이질성으로 인해 빈약한 재현 가능성을 나타낸다고 나타내었지만, 본원의 테스트 결과들은 달리 나타내었고, 본원에서 제공되는 방법들에 따라 획득되는 팔뚝 데이터는 수용 가능한 재현 가능성을 나타낸다. 그러므로, 본 발명의 일부 바람직한 실시예들에서, 제1 샘플링 위치는 대상의 팔뚝들 중 하나에 위치된다.
- [0055] 본 발명의 원리들 및 사상들에 따르면, 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 나타내는 혈관 확장 파라미터는 국부적 열 충혈 반응의 제1 단계 동안 수집된다. 실험 결과들은 초기 최대값 RBCF가 본원에서 제공되는 방법들에

따라 처음 5분의 가열 동안에 달성된다는 것을 나타내었다. 그러므로, (c)단계에서, 제2 온도는 3 내지 5분; 바람직하게는 3 내지 4분 동안 유지되고, 샘플링 위치의 적혈구 유속이 이러한 기간 동안 모니터링되고 기록된다. 그러나, 본 발명은 그것에 제한되지 않는다. 예를 들어, 더 짧은 초기 가열 기간이 더 빠른 가열 속도로 달성될 수 있고, 더 긴 초기 가열 기간이 더 느린 가열 속도에 의해 요구될 수 있다. 상세하게는, 초기 가열 기간은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14분일 수 있다. 일반적으로, 초기 최대값 RBCF는 대략 30 또는 60 초의 관측된 피크 유속 내에서 데이터의 평균값으로부터 계산될 수 있다. 본원의 결과들은, 이하에 논의되는 바와 같이, 30초와 60초의 평균화된 초기 최대값 RBCF들 사이에서 어떤 상당한 차이도 없다는 것을 나타내고, 따라서, 30초의 평균화된 초기 최대값 RBCF가 논의의 위해 본 발명에서 사용된다. 일 예에서, 샘플링 위치는 기준 측정 동안 32 °C의 제1 프로브로 샘플링되고, 그 다음 초기 가열 기간 동안, 제1 프로브는 42 °C의 제2 프로브로 대체된다. 이 경우에, 최대값 RBCF는 초기 가열 기간의 시작 후 대략 84.75초에 관측되고(원시 데이터), 30초의 평균화된 초기 최대값 RBCF는 대략 104.25초로 기록된다. 게다가, 이러한 기간 동안 대상의 동맥 혈압이 또한 기록되고, 평균 동맥 혈압이 그 다음 계산된다.

[0056] (d)단계에서, 적어도 하나의 혈관 확장 파라미터의 값이 계산될 수 있다. 혈관 확장 파라미터 또는 그것으로부터 유도되는 다른 파라미터들은 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 평가하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 제1 초기 최대값 피부 혈관 컨덕턴스($CVC_{I, \max}$)의 값은 제1 초기 최대값 RBCF($RBCF_{I, \max}$)를 제1 초기 평균 동맥 혈압(P_I)으로 나눔으로써 계산된다. 다른 예로서, 제1 초기 최대값 CVC 변화(ΔCVC)는 제1 기준 CVC(CVC_{BL})를 획득하기 위해 제1 기준 RBCF($RBCF_{BL}$)를 제1 기준 평균 동맥 혈압(P_{BL})으로 우선 나누고, 그 다음 제1 초기 최대값 CVC($CVC_{I, \max}$)에서 제1 기준 CVC(CVC_{BL})를 감산함으로써 계산된다. 또 다른 예에 따르면, 초기 AUC(초기 곡선 하 면적)에서, $RBCF_{I, 1-n}$ 가 $F(X)$ 의 곡선 함수를 갖는 곡선을 획득하기 위해 T_{1-n} 에 대하여 도표화되고, 초기 AUC는 $AUC = \int_0^t F(X)dx$ 의 식에 의해 계산되며, 여기서 t 는 $RBCF_{I, \max}$ 가 측정되는 시간 이상이다. 예를 들어, 시간 “ t ”는 본 발명의 특정 비제한적인 실시예들에 따르면 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5분일 수 있다.

[0057] 대상의 측삭 반사 및/또는 내피-매개성 기능들을 나타낼 수 있는 다양한 알려진 파라미터들이 위에 논의되는 실험들에서 평가되었고, 결과들이 이렇게 획득된 초기 최대값 CVC가 평탄 구역 또는 최대 CVC와 같은 이전의 연구들에 의해 제안된 파라미터들을 포함한 다른 파라미터들과 비해서 피부 국부적 열 충혈 반응들을 나타내는 것에 있어서 가장 바람직한 재현 가능성을 보인다는 것을 나타낸다는 점이 주목되어야 한다.

[0058] (d)단계에서 획득되는 혈관 확장 파라미터(들)의 값(들)은 많은 면들에서 유용하다. 비제한적인 예로서, 제1 초기 최대값 CVC와 기준 초기 최대값 CVC 사이에 비교가 행해져 그것들 사이에 유의한 차이가 있는 지 여부를 식별한다. 당업자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, ΔCVC 또는 초기 AUC에 관한 기준 데이터를 확립하는 것이 또한 실현 가능하고, 수집된 데이터와 기준 데이터 사이의 비교에 기반하여 평가가 행해질 수 있다. 그러한 평가의 목적으로, 초기 가열 기간의 나중 부분 또는 상기 초기 가열 기간을 뒤따르거나 즉시 뒤따르는 하나 이상의 후속 가열 단계 동안 획득되는 어떠한 정보도 본 발명의 특정 실시예들에 따른 필요 구성 요소가 아니라는 점이 주목되어야 한다. 오히려, 그러한 정보는 선택적일 수 있다.

[0059] 선택적으로, 단계들 (b) 및 (c) 후에 어떤 후속 가열도 없다. 이와 같이, 본 방법은 샘플링 위치의 지속적인 혈관 확장을 야기하지 않을 것이고, 따라서 반복된 샘플링은, 원한다면, 2시간 미만의 간격으로 수행될 수 있다.

[0060] 본 발명의 다양한 실시예들에 따르면, 기준값은 건강한 대상들의 모집단으로부터 획득되는 초기 최대값 CVC들의 기준적 값 또는 각각이 상이한 바디 부분과 연관되는 2개의 기준적 값들의 비일 수 있다. 대안적으로, 기준값은 제1 샘플링 단계((c)단계) 전에, 이것과 동시에 또는 이것 후에 대상으로부터 획득되는 최소의 하나의 부가 초기 최대값 CVC일 수 있다. 예를 들어, 제1 샘플링 위치가 제1 바디 부분에 위치되면, 그 다음 기준 초기 최대값 CVC는 건강한 대상들의 모집단으로부터 획득되는 제1 바디 부분과 연관되는 초기 최대값 CVC의 기준적 값일 수 있다. 이러한 경우에서, 후속 비교/평가 단계는 테스트 대상의 제1 샘플링 위치에서 취해지는 제1 초기 최대값 CVC를 건강한 모집단으로부터의 동일한 샘플링 위치에서 취해지는 초기 최대값 CVC의 기준적 값과 비교하게 될 것이다.

[0061] 본 방법들은 또한 반복된 샘플링이 제1 샘플링 단계가 완료된 후 2시간 내에 수행될 수 있다는 점에서 독창적이다. 평탄 구역 또는 최대 확장 단계에서의 혈관 확장과 혼동되지 않는 데이터로 단기간 반복된 샘플링을 수행하는 능력은 유리하다. 그러므로, 본 발명의 일부 선택적 실시예들은 반복된 샘플링 단계에서 동일한 대상의 제2 초기 최대값 CVC를 획득하는 방법들을 제공한다.

- [0062] 일반적으로, 반복된 샘플링 단계는 제1 샘플링 단계로부터 2시간 미만의 시간 간격으로 수행될 수 있다. 상세하게는, 임의의 2개의 샘플링 단계들 사이의 샘플링 간격은 0.5 내지 2시간; 바람직하게는 1시간; 그리고 보다 바람직하게는 45분일 수 있다. 예를 들어, 샘플링 간격은 30 또는 45분 또는 1, 1.5 또는 2시간일 수 있다.
- [0063] 선택적으로, 물리적 또는 화학적 간섭은 제1 샘플링 단계가 완료된 후에 대상에 적용될 수 있다. 이러한 물리적 및 화학적 간섭들은 피부 국부적 열 충혈 반응에 영향을 주는 것으로 알려져 있고, 따라서 미세 혈관과 연관되는 질병들/이상들 또는 신경 기능 장애(들)을 테스트하거나 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 경우에서, 반복된 샘플링에서 획득되는 데이터는 상기 간섭의 효과성을 감정하기 위해/ 평가하기 위해 사용될 수 있다. 물리적 간섭의 예시적인 예들은 열 에너지(열 또는 냉동 요법), 압력, 뜸뜨기, 전기, RF(무선 주파수) 에너지, 레이저, 방사능, 초음파, 기구 팽창, 물리적 마멸, 침술 및 뜸질의 적용을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 화학적 간섭의 예들의 비제한적인 리스트는 아세틸콜린, 콜린 작용제, 항콜린 작용제, 페닐에프린, 아드레날린 작용제, 아드레날린 길항제, 니코틴, 니트로글리세린, (실데나필과 같은) 포스포다이에스테라아제 억제제, (스타틴과 같은) 항염증 치료제, ACE(안지오텐신 전환 효소) 억제제, 프로스타글란딘, 프로스타노이드 길항제, 히스타민제, 항히스타민제, NSAID(비스테로이드 소염제) 및 마취제의 투여를 포함한다.
- [0064] 본 발명의 실시예들에 따르면, 반복된 샘플링은 제2 샘플링 위치와 연관되는 제2 초기 최대값 CVC, 제2 초기 최대값 CVC 변화(Δ CVC) 또는 제2 초기 AUC를 획득하기 위해 상술된 바와 같이 단계들 (a) 내지 (d)를 수행함으로써 대상의 제2 샘플링 위치에서 수행될 수 있다. 그 다음, 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응은 제1 및 제2 초기 최대값 CVC들 또는 그것의 조합 중 적어도 하나에 기반하여 평가된다. 대안적으로, 평가는 제1 및/또는 제2 Δ CVC 또는 제1 및/또는 제2 초기 AUC 중 적어도 하나에 기반하여 행해질 수 있다. 예를 들어, 제1 초기 최대값 CVC와 제2 초기 최대값 CVC 사이의 비교는 그것들 사이에 유의한 차이가 있는지를 확인하기 위해 행해질 수 있다. 대안적으로, 제1 및 제2 초기 최대값 CVC들은 건강한 대상들의 모집단으로부터 획득되는 제1 및 제2 바디 부분들과 연관되는 초기 최대값 CVC들의 제1 및 제2 기준적 값들과 비교될 수 있다. 또 대안적으로, 제1 초기 최대값 CVC와 제2 초기 최대값 CVC 사이의 특정 값은 샘플링 특정 값을 획득하기 위해 계산될 수 있고; 제1 기준적 값과 제2 기준적 값 사이의 특정 값은 기준적 특정 값을 획득하기 위해 계산될 수 있고; 샘플링 특정 값과 기준적 특정 값 사이의 비교가 행해져, 대상의 피부 국부적 열 충혈 반응을 평가한다. 샘플링 특정 값은 제1 및 제2 초기 최대값 CVC들의 비일 수 있고; 기준적 특정 값은 제1 및 제2 기준적 값들의 비일 수 있다. 이러한 평가 단계에서, 평가하는 단계 동안의 상기 기간 직후의 후속 가열 단계 동안 획득되는 어떠한 정보도 요구되지 않는다는 점이 주목되어야 한다.
- [0065] 실제로, 제2 샘플링 위치는 제1 샘플링 위치와 실질적으로 동일한 영역 상에 위치될 수 있지만, 이것은 필요 조건이 아니다. 일부 선택적 실시예들에서, 제2 샘플링 위치는 제1 샘플링 위치와 상이하지만, 샘플링 위치 둘 다 동일한 바디 부분 (예를 들어, 머리, 목, 몸통 및 팔다리) 상에 위치된다. 대안적으로, 2개의 샘플링 위치들은 해부학상으로 대칭 지점들일 수 있다. 예를 들어, 제1 샘플링 위치는 좌측 팔뚝 상에 위치할 수 있는데 반해, 제2 샘플링 위치는 우측 팔뚝 상에 위치할 수 있다. 또 대안적으로, 제1 및 제2 샘플링 위치들은 제1 바디 부분 및 제1 바디 부분과 상이한 제2 바디 부분에 각각 위치된다.
- [0066] 상술된 방법과 관련되어 적어도 하나의 태스크를 수행하도록 구성되는 컴퓨터 실행 가능 명령어들을 제공하는 것이 본 발명의 다른 양태이다. 일반적으로, 프로그램 모듈들과 같은 컴퓨터 실행 가능 명령어들은 루틴들, 프로그램들, 객체들, 구성 요소들, 데이터 구조체들 및/또는 특정 태스크들을 수행하거나 특정 추상 데이터 타입들을 구현하는 다른 요소들을 포함한다. 통상적으로, 프로그램 모듈들의 기능은 다양한 구현들로 원하는 바에 따라 조합되거나 분산될 수 있다. 본 발명의 실시예들에 따르면, 수행될 태스크들은 샘플링 위치의 온도를 상승시키고 유지하는 것, 샘플링 위치의 초기 최대값 RBCF를 획득하는 것, 샘플링 위치와 연관되는 초기 최대값 CVC를 계산하는 것 및 초기 최대값 CVC를 기준값과 비교하는 것을 포함한다.
- [0067] 또한 상술된 방법을 구현하는 레이저 도플러 기반 장치가 본 발명에 포함된다.
- [0068] 본 발명의 다양한 실시예들에 따르면, 레이저 도플러 기반 장치는 본 방법을 구현하는데 적합한 레이저 도플러 디바이스를 포함한다. 예를 들어, 레이저 도플러 디바이스는 LDF(레이저 도플러 유속 측정기)일 수 있다.
- [0069] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 레이저 도플러 기반 장치(100)를 개략적으로 도시한다. 일반적으로, 레이저 도플러 기반 장치(100)는 사용자 인터페이스(110), 레이저 도플러 검출기(120), 가열부(130), 제어기(140), 컴퓨팅부(150), 데이터베이스(160) 및 비교부(170)를 포함한다.
- [0070] 사용자 인터페이스(110)는 사용자로부터 입력을 수신하고/하거나 사용자에게 출력을 제공하도록 구성된다. 도 1

에 도시된 사용자 인터페이스(110)는 디스플레이 (또는 모니터)로 구현된다. 예를 들어, 디스플레이는 터치 입력을 수용하고 사용자가 스크린 상에 디스플레이되는 특정 객체들을 선택하는 것을 가능하게 하는 터치 스크린 일 수 있다. 그러나, 본 발명은 그것에 제한되지 않는다. 레이저 도플러 기반 장치(100)는 (스피커들, 프린터 등과 같은) 하나 이상의 출력 디바이스들 및/또는 입력 디바이스들 (예를 들어, 마우스, 키보드, 또는 조절 손잡이 또는 버튼)을 더 포함할 수 있으며, 이들은 단독으로 또는 서로 조합하여 사용자 인터페이스(110)를 구현할 수 있다.

[0071] 레이저 도플러 검출기(120)는 하나 이상의 샘플링 절차 동안 대상의 샘플링 위치에서 적어도 하나의 혈관 관련 측정값을 측정하도록 구성된다. 본 발명의 선택적 실시예들에 따르면, 레이저 도플러 검출기는 프로브를 포함하며, 이 프로브는 단일 포인트 프로브 또는 통합된 프로브일 수 있다. 본 발명의 특정 실시예들에서, 프로브는 5 mm 미만, 바람직하게는 2.5mm 미만; 보다 바람직하게는 약 1.5mm의 직경을 가질 수 있다. 더 작은 직경을 갖는 프로브들을 사용하는 것은 가열 프로브와 조합되는 통합된 프로브의 크기가 일반적으로 너무 커서 바디의 많은 영역들 상에 배치될 수 없으므로, 더 작은 기록 위치들이 샘플링되도록 의도되는 경우에 특히 유리하다.

[0072] 혈관 관련 측정값들의 비제한적인 예들은 $RBCF_{BL}$, P_{BL} , $RBCF_{I, 1-n}$, $RBCF_{I, max}$ 및 P_I 를 포함한다. 일 실시예에서, 레이저 도플러 검출기(120)에 의해 기록되는 혈관 관련 측정값들은 사용자 인터페이스(110)를 통해 사용자에게 제공된다.

[0073] 가열부(130)는 샘플링 위치를 가열시키도록 구성된다. 가열부(130)는, 도 1에 도시된 바와 같이, 샘플링 위치와 직접적으로 접촉함으로써 샘플링 위치를 가열한다. 그러나, 본 발명은 그것에 제한되지 않는다. 다른 실시예들에서, 가열부는 샘플링 위치에 직접적으로 접촉하지 않고 샘플링 위치에 열 에너지를 제공하는 원격 가열 수단이다.

[0074] 제어기(140)는 사용자 입력 또는 디폴트 설정에 기반하여 레이저 도플러 검출기(120) 및 가열부(130)를 제어하도록 구성된다. 제어기(140) 및 사용자 인터페이스(110)가 도 1에서 2개의 물리적으로 분리된 구성 요소들로 도시되지만, 본 발명이 그것에 제한되지 않는다는 점이 주목되어야 한다. 예를 들어, 특정 실시예들에서, 사용자 인터페이스(110)의 일부 또는 모든 기능들은 사용자가 손잡이 또는 버튼을 조정함으로써 입력들을 제어기에 제공할 수 있도록 제어기(140) 상의 하나 이상의 조절 손잡이 또는 버튼으로 구현될 수 있다.

[0075] 컴퓨팅부(150), 데이터베이스(160) 및 비교부(170)는 레이저 도플러 검출기(120)에 의해 획득되는 측정값들을 처리하도록 집합적으로 동작되며; 처리 절차는 측정값들의 추상 데이터를 진단 및/또는 치료 지각들의 의미들을 갖는 혈관 확장 관련 값들로 변환한다. 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 컴퓨터(200)가 도 1에 도시된다. 이해될 수 있는 바와 같이, 컴퓨터(200)는 적절한 동작 환경의 단지 일 예이고 본원에 설명되는 사용의 범위 또는 구현들의 기능에 관해 임의의 제한을 제안하도록 의도되지 않는다.

[0076] 상세하게는, 컴퓨팅부(150)는 혈관 관련 측정값(들)로부터 적어도 하나의 혈관 확장 파라미터의 값을 계산하도록 구성된다. 예를 들어, 혈관 확장 파라미터는 $CVC_{I, max} = RBCF_{I, max} / P_I$ 의 식에 의해 계산되는 제1 초기 최대값 피부 혈관 컨덕턴스($CVC_{I, max}$)이거나 이것으로부터 유도된다. 추가의 예들은 제1 $CVC_{I, max}$ 로부터 유도되는 ΔCVC 및 초기 AUC를 포함한다. 일 실시예에서, 컴퓨팅부(150)에 의해 계산되는 혈관 확장 파라미터의 값은 사용자 인터페이스(110)를 통해 사용자에게 제공된다.

[0077] 데이터베이스(160)는 적어도 하나의 기준적 값을 포함한다. 예를 들어, 기준적 값은 건강한 대상들의 모집단으로부터 획득되는 초기 최대값 CVC들, ΔCVC 또는 초기 AUC로부터 유도될 수 있다. 상세하게는, 기준적 값은 모집단의 평균값 또는 중앙값, 또는 건강한 모집단을 나타내는 다른 통계적으로 획득된 값일 수 있다.

[0078] 비교부(170)는 대상의 혈관 확장 파라미터의 값을 기준적 값과 비교하고 비교 결과를 생성하도록 구성된다. 일 실시예에서, 비교 결과는 사용자 인터페이스(110)를 통해 사용자에게 제공된다. 예를 들어, 비교 결과는 대상의 혈관 확장 파라미터의 값이 기준적 값보다 더 높거나, 이것과 동등하거나, 이것보다 더 낮은지를 나타낼 수 있다. 또한, 비교 결과는 대상의 혈관 확장 파라미터의 값이 기준적 값으로부터 벗어난 정도를 나타낼 수 있다.

[0079] 선택적 실시예들에서, 레이저 도플러 기반 장치(100)는 비교부(170)로부터의 비교 결과에 기반하여 대상의 감각 신경 기능 및/또는 교감 신경 활동도를 평가하도록 구성되는 분석부(180)를 더 포함할 수 있다. 상세하게는, 분석부(180)는 하나 이상의 특정 샘플링 위치에서의 피부 국부적 열 충혈 반응의 레벨과 특정 이상 또는 기형 사이의 관계에 관한 정보를 포함할 수 있다. 그러므로, 분석 결과는 대상의 특정 이상의 존재 또는 진행을 나타낼 수 있다.

- [0080] 또 선택적으로, 본 레이저 도플러 기반 장치(100)는 저장부(190)를 더 포함할 수 있다. 저장부(190)는 제1 샘플링 절차와 동시에 또는 이후에 대상의 동일한 샘플링 위치 또는 적어도 하나의 상이한 샘플링 위치에서 측정되는 적어도 하나의 부가 혈관 관련 측정값을 저장하도록 구성된다. 이러한 경우에, 컴퓨팅부(150)는 적어도 하나의 부가 혈관 관련 측정값으로부터 적어도 하나의 혈관 확장 파라미터의 부가 값을 계산하도록 더 구성되고; 비교부는 대상의 혈관 확장 파라미터의 부가 값을 기준적 혈관 확장 파라미터 및/또는 혈관 확장 파라미터의 제1 값과 비교하도록 더 구성되고; 분석부는 비교부로부터의 비교 결과에 기반하여 대상의 감각 신경 기능 및/또는 교감 신경 활동도 및/또는 간섭에 대한 대상의 반응을 평가하도록 더 구성된다.
- [0081] 저장부(190)는 정보의 저장을 위한 임의의 방법 또는 기술로 구현되는 휘발성, 비휘발성, 제거 가능 및 제거 불가능 매체를 포함한다. 본원의 사용에 적절한 저장부(190)의 예들은 RAM, ROM, EEPROM, 플래시 메모리 또는 다른 메모리 기술, CD-ROM, DVD(디지털 다용도 디스크들) 또는 다른 광 스토리지, 자기 카세트들, 자기 테이프, 자기 디스크 스토리지 또는 다른 자기 스토리지 디바이스들 또는 원하는 정보를 저장하기 위해 사용될 수 있고 레이저 도플러 기반 장치(100)에 의해 액세스될 수 있는 임의의 다른 매체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0082] 컴퓨터(200)는, 도 1에 도시된 바와 같이, 개인용 컴퓨터이지만; 본 발명은 그것에 제한되지 않는다. 일 예에서, 컴퓨터(200)는 제어기(140)와 물리적으로 통합될 수 있다. 그러한 구현들과의 사용에 적절할 수 있는 다른 널리 알려진 컴퓨팅 디바이스들, 환경들 및/또는 구성들은 서버 컴퓨터들, 휴대형 또는 랩탑 디바이스들, 개인 휴대용 정보 단말기들, 스마트 폰들, 멀티프로세서 시스템들, 마이크로프로세서 기반 시스템들, 프로그램 가능 가전 제품들, 네트워크 PC들, 소형 컴퓨터들, 메인프레임 컴퓨터들, 위의 시스템들 또는 디바이스들 중 임의의 것을 포함하는 분산된 컴퓨팅 환경들 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 컴퓨터(100)는 하나 이상의 컴퓨터들 또는 다른 디바이스들에 의해 실행되는 프로그램 모듈들과 같은 컴퓨터-실행 가능 명령어들의 일반적 맥락에서 설명될 수 있다. 일반적으로, 프로그램 모듈들은 루틴들, 프로그램들, 객체들, 구성 요소들, 데이터 구조체들 및/또는 특정 태스크들을 수행하거나 특정 추상 데이터 타입들을 구현하는 다른 요소들을 포함한다. 통상적으로, 프로그램 모듈들의 기능성은 다양한 구현들로 원하는 바에 따라 조합되거나 분산될 수 있다.
- [0083] 이하의 실시예들은 본 발명의 특정 양태들을 설명하고 당업자가 본 발명을 실시하는 것을 보조하기 위해 제공된다. 이러한 실시예들은 임의의 방식으로 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 고려되는 어떤 방식으로든 아니다. 추가의 상세화 없이, 당업자가 본원에서의 설명에 기반하여 본 발명을 충분히 활용할 수 있다는 점이 신뢰된다. 본원에 인용된 모든 공개들은 이로써 그것들의 전체가 참조로 포함된다.
- [0084] 이러한 동작 실시예들의 주 목적은 단일 포인트 LDF를 사용하여 평가되는 단기간 가열 피부 국부적 열 충혈의 인트라세션 및 인터세션 재현 가능성을 조사하는 것이다. 2차 목적은 상이한 형태들의 데이터 표현 사이의 재현 가능성을 비교하는 것이었다.
- [0085] 실시예들
- [0086] 실시예 1: 국부적 열 충혈 테스트 및 데이터 분석
- [0087] 20 내지 40세 연령의 건강한 남성 및 여성 지원자들($n = 20$ 명 각각)이 웹사이트 광고들로부터 채용되었다. 배제 기준들은 1달 미만 앞서 발생되었던 어느 현저한 신경성, 심혈관성, 피부 과학적 및 심리적 병력, 당뇨병, 담배 흡연, 임신 및 출산을 포함하였다. 본 연구에 참여한 모든 여성 참여자들은 그들의 비월경 기간에 있었다. 연구는 국립 Taiwan 대학 병원의 기관 감사 위원회(Taipei, Taiwan, R.O.C.)에 의해 승인되었고, 모든 참여자들은 참여 전에 통지되고 기록된 동의를 하였다. 참여자 특성들은 표 1에 요약되어 있다. 나이, 키, 체중 및 안정시 평균 동맥 혈압($p > 0.05$)에 대하여 30분 순응 그룹과 60분 순응 그룹 사이에 어떤 상당한 차이들도 발견되지 않았다.
- [0088] 모든 참여자들(25.5 ± 3.8 세 연령)이 테스트 당일 날 카페인, 차, 약물들, 경피성 전기적 신경 자극, 마사지 및 침술을 하지 않도록 요청 받았고, 테스트가 시작되기 적어도 1시간 전에는 금식하였다. 실험실에 도착 시에, 대상들은 온도 및 습도 제어된 실험실(40 내지 60% 습도, $25 \pm 1^\circ\text{C}$)에서 의자들에 배치되었다. 그들은 30 및 60분 순응 그룹들($n =$ 그룹 당 20, 남성들과 여성들 사이에 균형을 이룸)에 무작위로 할당되었다. 30 또는 60분 순응 기간 후에, 열 충혈 테스트가 45분 간격으로 두 번 수행되었다 (첫째 날). 동일한 테스트가 1 내지 3일 후에 반복되었다(둘째 날). 실험은 2명의 조작자들에 의해 수행되었고, 동일한 대상에 대한 모든 절차는 동일한 조작자에 의해 행해졌다. 연구 기간 동안, 실외 온도는 대략 12 내지 23°C 이었다.

표 1

[0089] 30 및 60분 순응 그룹들에서의 참여자 특성들.

	30분 순응(n = 20)	60분 순응(n = 20)
나이(세)	24.9 ± 3.5	26.0 ± 4.1
키(cm)	166.7 ± 8.7	165.9 ± 6.8
체중(kg)	59.8 ± 12.1	60.8 ± 10.3
평균 동맥 혈압(mm Hg)	78.8 ± 5.1	77.6 ± 6.8

[0090] 데이터는 2개의 그룹들 사이의 모든 비교들에 대해 평균값 ± SD. $p > 0.05$ 로 표현된다.

[0091] 참여자들은 전체 테스트 기간 동안에 반듯이 누웠다. 피부 혈류량은 LDF(Moor DRT4, Moor Instruments Ltd, Axminster, Devon, UK)에 의해 측정되었다. 각각의 측정값의 경우, 혈압은 절차 내내 능한 손의 중지 상에서 비 침습성 혈압 모니터(CareTaker, Empirical Technologies Corporation, Charlottesville, Virginia, USA)로 지속적으로 기록되었다.

[0092] 혈류량은 LDF(DP12-V2 프로브, 2채널들, 길이: 12mm, 직경 1.5mm; Moor Instruments Ltd.)를 사용하여 양쪽 팔뚝의 상부 4분의 1 상에서 동시에 기록되었고, 2개의 기록 위치들은 팔뚝의 굴근 및 신근면들의 요골 절반에 위치되었으며, 이 2개의 기록 위치들은 미리 정해진 규칙에 따라 위치되었다. 프로브는 프로브를 제 위치에 유지하는 프로브 홀더에 장착되었다. 신근 및 굴근 기록 위치들은 각각 상완골의 측면 상과의 신근면과 굴근면 사이의 라인, 그리고 요골의 경상 돌기의 측면측을 따라 위치되었다. 동일한 위치들이 무작위 시퀀스로 굴근 및 신근면들과 좌우 양측으로 측정되었다. 기록 위치들은 기준 측정을 위해 5분 동안 히터(SH02-SHP2 프로브, Moor Instruments Ltd.)에 의해 33℃로 열적으로 중립으로 유지되었고, 그 다음 온도는 1℃/10초씩 42℃까지 증가되었고 최대 5분동안 42℃로 유지되었다. 측정들을 완료한 후에, 홀더들은 원 위치에 유지되었고, 절차들 모두가 제1 측정 후 45분에 동일 기록 시퀀스로 반복되었다. 홀더들은 그 다음 실험의 첫째 날 후에 표식 없이 제거되었다. 동일한 절차들이 1 내지 3일 후에 동시에 행해졌고, 기록 위치들은 동일한 미리 정해진 규칙에 따라 재배치되었다.

[0093] MoorSOFT 패키지(Moor Instruments Ltd.)는 저역 통과 필터의 고정 시상수값을 제공하여, 기록 내내 유속 신호의 동향들의 표시를 가능하게 하였다. 원시 유속 신호들은 Microsoft Office Excel 2007(Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA)로 변환되었고 오프 라인 분석되었다. 수개의 내장된 함수들이 분석을 위해 데이터를 계산하도록 스프레드시트의 특정 셀들에 할당되었다.

[0094] 임의의 PU들(관류 유닛들)로 표현되는 RBCF(피부 적혈구 유속)이 국부적 피부 혈류량을 표시하기 위해 사용되었고 혈압의 영향에 대해 조정하도록 RBCF를 평균 동맥 혈압으로 나누어 유도되는 CVC(PU/mmHg)는 혈류량 변화의 지시자이었다.

[0095] 5분 기준 측정 동안, 1.5 내지 3.0분 측정값의 평균값 및 가열 전의 마지막 2분 측정값의 평균값을 포함하는 2개의 기간들의 기준 혈액 유속이 평가되었다. 피크 유속 부근의 30초의 평균값 및 60초의 평균을 포함하는 2개의 피크 CVC 값들이 테스트되었다.

[0096] 기준 CVC, 피크 CVC, 피크 CVC의 절대값 변화, 피크 CVC의 백분율 변화, 4분 AUC(곡선 하 면적) 및 피크 유속 도달 시간이 가열 동안 충혈 반응의 지시자로서 사용되었다. 피크 CVC의 절대값 변화는 피크 CVC 빼기 기준 CVC로 정의되었고, 피크 CVC 변화의 백분율은 피크 CVC의 절대값 변화 나누기 기준 CVC 곱하기 100%와 동등하다. 4분 AUC는 처음 4분의 가열 기간 동안의 혈액 유속의 누적이었다. 피크 유속 도달 시간은 시작된 가열에서부터 피크 유속까지의 기간이었다.

[0097] 모든 데이터는 평균값 ± SD로 표현되고 SPSS 17.0 소프트웨어(SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)를 사용하여 분석되었다. 대상 내 변동 계수(CV) 및 ICC(급내 상관 계수)가 충혈 반응의 측정값들의 재현 가능성을 테스트하기 위해 사용되었다. < 10%, 10 내지 25%, 및 > 25%의 CV 값들은 각각 양호하고, 중간이고, 빈약한 재현 가능성을 나타내었다, . > 0.75, 0.40 내지 0.75, 및 < 0.40의 ICC 값들은 각각 우수하고, 타당하게 양호하고, 빈약한 일치를 나타내었다. SEM(측정값의 표준 오차) 및 MDC(최소 검출 가능 변화)는 데이터 표현의 가장 재현 가능한 형태들에 대해 또한 평가되었다. SEM은 풀링된 표준편차 곱하기 (1-ICC)의 제곱근으로 계산되었고, MDC는

n = 20에 대해 SEM 곱하기 2의 제공근 곱하기 1.96으로 계산되었다.

[0098] 실시예 2: 인트라세션 재현 가능성

[0099] 첫째 날과 둘째 날 사이 또는 30분 순응 그룹과 60분 순응 그룹 사이의 CVC 데이터에서 어떤 유의한 차이들도 발견되지 않았다. 그러므로, 30분 순응 그룹에서 첫째 날의 2개의 테스트들로부터의 데이터만이 표 2에서 상이한 형태들로 리스트화되고 제공된다.

표 2

[0100] 30분 순응 그룹에서 첫째 날의 피부 국부적 열 충혈 데이터.

	테스트	RF	RE	LF	LE
기준 혈액 유속 (PU)	제1	20.97 ± 16.36	20.50 ± 13.28	20.03 ± 14.07	18.64 ± 10.63
	제2	15.73 ± 5.47	17.43 ± 6.17	16.25 ± 7.77	16.05 ± 7.92
기준 CVC	제1	0.27 ± 0.20	0.26 ± 0.16	0.25 ± 0.18	0.24 ± 0.13
	제2	0.20 ± 0.08	0.22 ± 0.08	0.21 ± 0.11	0.21 ± 0.10
피크 CVC	제1	2.13 ± 0.54	1.82 ± 0.48	1.89 ± 0.55	1.70 ± 0.62
	제2	2.10 ± 0.53	1.84 ± 0.46	1.85 ± 0.63	1.71 ± 0.53
피크 CVC 변화	제1	1.87 ± 0.56	1.57 ± 0.49	1.64 ± 0.55	1.46 ± 0.61
	제2	1.90 ± 0.51	1.62 ± 0.46	1.64 ± 0.62	1.50 ± 0.49
피크 CVC 변화의 %	제1	972 ± 535	846 ± 511	819 ± 347	799 ± 519
	제2	1040 ± 395	831 ± 451	888 ± 342	815 ± 275
4분 AUC(PU)	제1	30707±7445	26335±7192	26203±8010	23597±7813
	제2	29220±7172	26594±6426	25459±6272	23815±7643
피크 유속 도달 시간(sec)	제1	156.4 ± 33.2	163.1 ± 30.0	157.5 ± 32.2	139.8 ± 36.6
	제2	161.0 ± 41.0	150.6 ± 34.7	150.2 ± 34.5	143.3 ± 35.7

[0101] 제1 테스트와 제2 테스트 사이의 비교들 중 임의의 것에서 어떤 차이도 발견되지 않았다. RF, RE, LF 및 LE는 각각 우측 및 좌측 굴근 및 신근 기록 위치들을 나타낸다.

[0102] 1.5 내지 3.0분 평균값으로부터 획득되는 기준 CVC 데이터는 3.0 내지 5.0분 평균값과의 어떤 차이들도 보이지 않았다; 30초 평균값으로부터 계산되는 피크 CVC도 60초 평균값과 상이하지 않다(데이터 미도시). 그러므로, 1.5 내지 3.0분 기준 평균값 및 피크 30초 평균값으로부터 계산되는 데이터만이 제공되고 후속 분석에서 사용되었다. 제1 테스트와 제2 테스트 사이의 기록 위치들 중 임의의 것에서의 CVC 데이터에서 결과들은 어떤 차이들도 드러내지 않았다. 그러나, 기준 혈액 유속 및 기준 CVC는 제1 측정값과 비교하여 제2 측정값에서 상대적으로 더 낮은 값들 및 더 작은 SD들을 드러내었다. 피크 유속 도달 시간은 90 내지 209초의 범위에 있었고 139.8 ± 36.6 내지 163.1 ± 30.0초로 평균화되었다.

[0103] 인트라세션 재현 가능성은 30분 순응 그룹에서 첫째 날 데이터로부터의 CV 및 ICC에 의해 평가되었다. 기준 CVC, 피크 CVC, 피크 CVC 변화, 피크 CVC 변화의 백분율, 4분 AUC 및 피크 유속 도달 시간을 포함하는 상이한 형태들의 데이터 표현의 재현 가능성이 계산되었다(표 3).

[0104] 데이터는 기준 CVC(CV = 30.09~41.38%, ICC = -0.42~0.70), 피크 CVC 변화의 백분율(CV = 34.84~42.56%, ICC = 0.44~0.76) 및 피크 유속 도달 시간(CV = 17.51~21.38%, ICC = 0.08~0.66)이 재현 가능하지 않았다는 것을 나타내었다. 피크 CVC(CV = 10.94~17.31%, ICC = 0.77~0.91), 피크 CVC 변화(CV = 13.75~18.12%, ICC = 0.80~0.92) 및 4분 AUC(CV = 12.04~18.70%, ICC = 0.60~0.94)의 재현 가능성은 중간이었다. 마지막으로, 인트라세션 재현 가능성은 피크 CVC, 피크 CVC 변화 및 4분 AUC에 대해 수용 가능하였다.

표 3

[0105] 상이한 형태들의 데이터 표현을 사용한 피부 국부적 열 충혈의 인트라세션 재현 가능성.

	RF		RE		LF		LE	
	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC

기준 CVC	41.38	-0.42	37.95	0.12	31.59	0.48	30.09	0.70
피크 CVC	16.02	0.77	10.94	0.85	17.31	0.78	13.89	0.91
피크 CVC 변화	14.30	0.86	13.75	0.88	18.12	0.80	15.91	0.92
피크 CVC 변화의 %	41.74	0.56	42.56	0.76	34.84	0.75	36.10	0.44
4분 AUC	18.70	0.60	12.04	0.85	18.37	0.78	12.41	0.94
피크 유속 도달 시간	21.38	0.31	20.00	0.08	17.51	0.43	17.90	0.66

[0106] RF, RE, LF 및 LE는 각각 우측 및 좌측 굴근 및 신근 기록 위치들을 나타낸다.

[0107] 실시예 3: 인터세션 재현 가능성.

[0108] 인터세션 재현 가능성은 30 및 60분 순응 그룹들에서 매일 제1 측정값으로부터의 CV 및 ICC를 사용하여 평가되었다. 데이터 표현은 인트라세션 재현 가능성과 동일하였다. 60분 순응 그룹으로부터의 데이터는 30분 순응 그룹으로부터의 데이터보다 더 재현 가능하였다. 그러므로, 60분 순응 그룹으로부터의 데이터만이 표 4에 제공된다.

표 4

[0109] 상이한 형태들의 데이터 표현을 사용한 피부 국부적 열 충혈의 인터세션 재현 가능성.

	RF		RE		LF		LE	
	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC
기준 CVC	40.50	0.23	33.14	0.51	32.91	0.51	30.70	0.59
피크 CVC	14.65	0.88	21.92	0.76	22.60	0.65	24.08	0.74
피크 CVC 변화	24.84	0.68	24.67	0.68	24.66	0.66	24.58	0.74
피크 CVC 변화의 %	50.50	0.71	46.51	0.43	38.24	0.68	31.08	0.56
4분 AUC	14.91	0.88	20.21	0.72	24.01	0.63	24.50	0.54
피크 유속 도달 시간	18.80	0.56	17.48	0.51	16.71	0.29	21.14	0.24

[0110] RF, RE, LF 및 LE는 각각 우측 및 좌측 굴근 및 신근 기록 위치들을 나타낸다.

[0111] 데이터는 기준 CVC(CV = 30.70~40.50%, ICC = 0.23~0.59), 피크 CVC 변화의 백분율(CV = 31.08~50.50%, ICC = 0.43~0.71) 및 피크 유속 도달 시간(CV = 16.71~21.14%, ICC = 0.24~0.56)이 재현 가능하지 않았다는 것을 나타내었다. 인터세션 재현 가능성은 피크 CVC(CV = 14.65~24.08%, ICC = 0.65~0.88) 및 피크 CVC 변화(CV = 24.58~24.84%, ICC = 0.66~0.74) 및 4분 AUC(CV = 14.91~24.50%, ICC = 0.54~0.88)로 표현될 때 수용 가능하였다. 30분 순응 그룹에서 피크 CVC의 인터세션 재현 가능성은 빈약하였고(CV = 16.76~24.89%, ICC = -0.11~0.77), 60분 순응 그룹에서 피크 CVC의 인터세션 재현 가능성은 중간이었다(CV = 14.65~24.08%, ICC = 0.65~0.88). 피크 유속 도달 시간은 90 내지 209초의 범위에 있었고 139.8 ± 36.6 내지 163.1 ± 0.0 초로 평균화되었다.

[0112] 실시예 2 및 실시예 3로부터의 데이터는 인트라세션 및 인터세션 재현 가능성이 기록 위치들이 해부학상의 랜드마크들을 사용하여 미리 정해진 규칙들에 의해 위치되었고 데이터가 피크 CVC, 피크 CVC 변화 및 4분 AUC로 표현되었을 때, 수용 가능할 수 있다는 것을 입증하였다.

[0113] 실시예 4: 재현 가능성에서의 순응의 효과

[0114] 단기간 가열 피부 국부적 열 충혈의 재현 가능성에 대한 순응 기간의 효과를 분석하기 위해, 인트라세션 및 인터세션 재현 가능성 둘 다 분석되었고 표 5에 제공된다.

[0115] 인트라세션 재현 가능성은 첫째 날의 데이터로부터의 CV 및 ICC로 표현되고, 데이터 표현의 재현 가능한 형태들(즉, 피크 CVC, 피크 CVC 변화(Δ CVC) 및 4분 AUC)만이 제공된다.

표 5

[0116] 30 및 60분 순응 그룹들에서의 피부 국부적 열 충혈의 인트라세션 및 인터세션 재현 가능성.

			RF		RE		LF		LE	
재현 가능성	데이터	순응	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC
인트라세션	피크 CVC	30분	16.02	0.77	10.94	0.85	17.31	0.78	13.89	0.91
		60분	15.32	0.92	18.33	0.79	11.41	0.94	19.32	0.90
	ΔCVC	30분	14.30	0.86	13.75	0.88	18.12	0.80	15.91	0.92
		60분	19.28	0.91	23.69	0.67	11.23	0.94	22.31	0.90
	4분 AUC	30분	18.70	0.60	12.04	0.85	18.37	0.78	12.41	0.94
		60분	15.44	0.88	14.76	0.86	14.34	0.89	18.69	0.91
인터세션	피크 CVC	30분	16.76	0.77	24.89	-0.11	21.97	-0.04	21.61	0.53
		60분	14.65	0.88	21.92	0.76	22.60	0.65	24.08	0.74
	ΔCVC	30분	19.31	0.66	19.75	0.34	21.22	0.20	25.93	0.32
		60분	24.84	0.68	24.67	0.68	24.66	0.66	24.58	0.74
	4분 AUC	30분	19.70	0.60	22.24	0.35	25.38	0.11	26.43	0.34
		60분	14.91	0.88	20.21	0.72	24.01	0.63	24.50	0.54

[0117] RF, RE, LF 및 LE는 각각 우측 및 좌측 굴근 및 신근 기록 위치들을 나타낸다.

[0118] 인터세션 재현 가능성은 첫째 날 및 둘째 날의 제1 측정값에서 데이터로부터의 CV 및 ICC로 표현되고, 데이터 표현의 재현 가능한 형태 (즉, 피크 CVC)만이 제공된다. 데이터는 인터세션 재현 가능성이 피크 CVC를 사용하여 30분 순응 그룹과 비교하여 60분 순응 그룹에서 더 양호하였고, 60분 순응 그룹으로부터의 데이터만이 재현 가능한 것을 나타내었다. 데이터는 모든 형태들의 데이터 표현에서 30분 순응 그룹과 60분 순응 그룹들 사이에 동등하게 수용 가능한 인트라세션 재현 가능성을 나타내었다.

[0119] 이러한 결과들은 인터세션 재현 가능성이 30분 순응 기간보다 60분 순응 기간에 더 양호하였고, 60분 순응 기간만이 재현 가능한 데이터를 산출했던 것을 입증하였다. 대조적으로, 인트라세션 재현 가능성은 30 및 60분 순응 그룹들 둘 다에서 동등하게 수용 가능하였다. 그러므로, 인트라세션 테스트는 30분 순응 기간 후에 수행될 수 있으며, 이는 상대적으로 시간 절약적이지만; 인터세션 테스트는 60분과 같은 더 긴 순응 기간 후에 행해져야 한다.

[0120] 실시예 5: 남성들과 여성들 사이의 재현 가능성 비교

[0121] 30분 순응 그룹과 60분 순응 그룹 사이에 단기간 가열 피부 국부적 열 충혈의 인트라세션 재현 가능성에서 어떤 차이들도 발견되지 않았으므로, 2개의 그룹들로부터의 데이터는 남성들과 여성들(각각n = 20) 사이의 인트라세션 재현 가능성의 비교를 위해 함께 풀링되었다. 데이터 표현의 재현 가능한 형태들 (즉, 피크 CVC, 피크 CVC 변화 (ΔCVC) 및 4분 AUC)만이 비교되었다. 결과들은, 표 6에 요약된 바와 같이, 모든 형태들의 데이터 표현에서 남성들과 여성들 사이에 동등하게 수용 가능한 인트라세션 재현 가능성을 나타내었다.

[0122] 단기간 가열 피부 국부적 열 충혈의 인터세션 재현 가능성은 60분 순응 그룹에서 수용 가능하였지만, 30분 순응 그룹에서는 아니었다. 그러므로, 60분 순응 그룹에서만 남성들과 여성들(각각n = 10) 사이의 인터세션 재현 가능성을 비교하였다. 데이터 표현의 재현 가능한 형태 (즉, 피크 CVC, 피크 CVC 변화 및 4분 AUC)만이 비교되었다. 결과들은 인터세션 재현 가능성이 남성들 및 여성들 둘 다에게 동등하게 수용 가능하였던 것을 나타내었다 (표 6).

[0123] 여성 생식 호르몬들이 피부 혈류량의 국부적 열 제어에 영향을 주는 것으로 보고되었지만, 본 실시예는 인트라세션 및 인터세션 재현 가능성들 둘 다가 남성들 및 여성들에서 동등하게 수용 가능하였던 것을 나타내었다. 그러므로, 이러한 프로토콜은 성별 둘 다의 연구들에 적용될 수 있다.

표 6

[0124] 남성들과 여성들 사이의 인트라세션 및 인터세션 재현 가능성의 비교.

			RF		RE		LF		LE	
재현 가능성	데이터	성별	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC
인트라세션	피크 CVC	남성	16.33	0.68	13.18	0.81	14.42	0.90	19.87	0.85
		여성	14.98	0.91	16.79	0.81	14.89	0.84	13.10	0.92
	Δ CVC	남성	15.13	0.79	14.81	0.80	14.03	0.92	22.54	0.90
		여성	18.63	0.90	23.04	0.74	16.05	0.84	15.58	0.91
	4분 AUC	남성	18.44	0.61	12.88	0.85	14.98	0.90	19.76	0.89
		여성	15.76	0.83	14.04	0.86	17.85	0.63	10.62	0.94
인터세션	피크 CVC	남성	16.59	0.82	24.23	0.72	21.13	0.75	21.74	0.72
		여성	14.84	0.93	22.65	0.84	23.39	0.58	23.97	0.74
	Δ CVC	남성	16.13	0.72	22.81	0.80	17.06	0.89	24.64	0.82
		여성	18.93	0.88	24.07	0.74	19.15	0.82	19.68	0.87
	4분 AUC	남성	19.24	0.71	19.98	0.85	18.68	0.88	21.86	0.83
		여성	16.86	0.81	19.84	0.86	18.95	0.70	18.62	0.91

[0125] RF, RE, LF 및 LE는 각각 우측 및 좌측 굴근 및 신근 기록 위치들을 나타낸다.

[0126] 실시예 6: 피크 CVC에 의해 표현되는 인트라세션 또는 인터세션 재현 가능성의 확정적인 지표들

[0127] 피크 CVC가 인트라세션 및 인터세션 평가 둘 다에 대해 공통의 재현 가능한 지표였으므로, 표 7은 피크 CVC의 지표들 모두를 제공한다. 피크 CVC의 평균 차이는 인트라세션 및 인터세션 테스트들-재테스트들에 대해 각각 -0.04 내지 0.02 및 -0.05 내지 0.08의 범위에 있다. MDC들은 각각 0.44 내지 0.76 및 0.61 내지 0.93의 범위에 있다. 대부분의 기록 위치들에서의 MDC들은 인트라세션 평가에서의 MDC들보다 인터세션 평가에서 더 높았다.

표 7

[0128] 피크 CVC로 표현되는 인트라세션 또는 인터세션 재현 가능성의 확정적인 지표들.

재현 가능성	기록 위치	제1 테스트	제2 테스트	차이	CV(%)	ICC	SEM	MDC
인트라세션	RF	2.13 ± 0.54	2.10 ± 0.53	-0.03 ± 0.48	16.02	0.77	0.25	0.70
	RE	1.82 ± 0.48	1.84 ± 0.46	0.02 ± 0.33	10.94	0.85	0.18	0.50
	LF	1.89 ± 0.55	1.85 ± 0.63	-0.04 ± 0.50	17.31	0.78	0.27	0.76
	LE	1.70 ± 0.62	1.71 ± 0.53	0.01 ± 0.31	13.89	0.91	0.16	0.44
인터세션	RF	1.94 ± 0.67	1.97 ± 0.61	0.03 ± 0.40	14.65	0.88	0.22	0.61
	RE	1.78 ± 0.71	1.86 ± 0.61	0.08 ± 0.58	21.93	0.76	0.32	0.89
	LF	1.73 ± 0.60	1.68 ± 0.54	-0.05 ± 0.58	22.60	0.65	0.33	0.93
	LE	1.73 ± 0.66	1.73 ± 0.60	0.00 ± 0.57	24.08	0.74	0.32	0.89

[0129] RF, RE, LF 및 LE는 각각 우측 및 좌측 굴근 및 신근 기록 위치들을 나타낸다. CV, 변형의 계수(%); ICC, 급내 상관 계수; SEM, 측정값의 표준 오차; MDC, 최소 검출 가능 변화.

[0130] 요컨대, 동작 실시예 1 내지 동작 실시예 6은 단일 포인트 LDF를 사용하여 5분 가열로의 단기간 가열 피부 국부적 열 충혈의 인트라세션 및 인터세션 재현 가능성이 기록 위치들이 고정되었고 데이터가 피크 CVC, 피크 CVC 변화 및 4분 AUC로 표현되었다면, 수용 가능한 레벨에 도달되었던 것을 입증하였다. 피부 국부적 열 충혈 테스트에 대한 수용 가능한 재현 가능성을 획득하기 위해 기록 시간을 최소화하는 것이 본 발명의 주요 특징이다. 이러한 피부 국부적 열 충혈 테스트에 대한 상대적으로 단순한 방법은 접근 가능성을 상당히 개선할 수 있고; 그것에 의해 피부 국부적 열 충혈의 적용을 폭넓게 증가시킨다. 본 발명의 방법의 이점들은 이하의 양태들에서 나타내어진다. 우선, 데이터가 평탄 구역 CVC의 개입 없이 피크 CVC, 피크 CVC 변화 및 4분 AUC로 표현될 때, 가열 기간은 5분으로 단축될 수 있다. 두 번째로, 피크 CVC는 피크 유속 주위의 30초의 평균값 CVC로 나타내어질 수 있으며, 이는 60초 평균값의 피크 유속과 거의 동일하다. 게다가, 피크 유속 도달 시간의 값들 모두는 210초 미만이다. 그러므로, 2 내지 5분 동안의 기준 측정 및 4분 동안의 가열은 추가 분석을 위해 충분한 데이

터를 획득하기에 충분하다. 이러한 프로토콜을 사용하여, 가열 온도는 (90초에서 240초까지의 가열 간격 동안) 2.5분 동안만 42℃로 유지되고, 더 짧은 충혈 반응이 유발될 것이며, 따라서 혈관들은 더 신속하게 회복될 수 있다. 이것은 단일 기간에서 2개의 테스트들 사이의 시간 간격의 추가 감소를 가능하게 한다. 더 짧은 테스트-재테스트 간격은 시간을 절감할 뿐만 아니라 시간 간격의 선택의 융통성도 제공한다. 그것은 또한 감각 및 교감 신경 기능들에 의해 영향을 받는 것으로 고려되는 축삭 반사 관련 미세 혈관 기능의 평가에 유익하다. 하나의 위치를 기록하는데 요구되는 전체 기간은 6분만큼 짧고, 이러한 시간 절약 방법은 조작자들과 같은 시험자들이 더 많은 장비들 또는 다른 복잡한 장비를 활용하지 않고 순차적으로 다수의 위치들을 기록하는 것을 가능하게 한다.

[0131] 게다가, 반복된 테스트에서 프로브들을 동일한 위치에 정확하게 배치하는 것은 어렵다. 수용 가능한 인터세션 재현 가능성을 갖는 결과들은 또한 모세 혈관 밀도의 가변성이 제한된 면적에서 피부 국부적 열 충혈의 초기 최대값에 거의 기여를 하지 못한다는 것을 제안한다. 굴근 및 신근 팔뚝들 둘 다의 요골측에 기록 위치들을 선택하는 이유는 이러한 위치들이 상대적으로 용이하게 접근 가능하고, 참여자들이 반듯이 누운 위치에서 그들의 손을 그들의 복부에 놓음으로써 더 편안하게 느낄 수 있는 것이다.

[0132] 마지막으로, 기록 위치를 고정시키는 것은 단일 포인트 LDF를 사용하여 팔뚝의 굴근 및 신근면들 둘 다에 단기간 가열 피부 국부적 열 충혈의 인트라세션 및 인터세션 재현 가능성을 개선하였고 30분 초과된 시간에서 4분으로 가열 기간을 단축시킴으로써 유용성을 증가시킬 수 있다. 30분 순응 기간은 인트라세션 평가에 적절하지만, 더 긴 순응 기간 (예를 들어, 60 분)이 인터세션 평가에 필요할 수 있다. 이러한 새로운 프로토콜은 남성들 및 여성들 둘 다에 적용될 수 있다.

[0133] 실시예 7: 다양한 샘플링 위치들에서 상이한 혈관 확장 파라미터들의 기준적 값

[0134] 다양한 샘플링 위치에서 상이한 혈관 확장 파라미터들의 기준적 값들을 결정하기 위해, 20 내지 40세의 다른 집단의 건강한 남성 및 여성 지원자들(각각 $n = 12$)이 웹사이트 광고들로부터 채용되었다. 참여자들에 대한 배제 기준들 및 제한들은 상기 실시예 1에 열거된 배제 기준들 및 제한들과 동일하였다.

[0135] 본 실시예에서 사용되는 샘플링 위치들은 도 2에 도시되고, 각각의 샘플링 위치의 위치는 이하와 같다. 지점(a)는 우측 또는 좌측 내부 눈썹에 위치된다. 지점(b)는 좌측 또는 우측 콧방울의 약 1cm 옆인 코결의 위치를 나타낸다. 지점(c)는 눈의 어느 한 측에서 상부 및 더 낮은 눈꺼풀들의 만남에 의해 형성되는 외부 안각에 약 1cm 옆인 안각 근처 위치이다. 지점(d)는 좌측 또는 우측 외이도에 약 1cm 앞인 이개 전방 위치이다. 지점(e)는 지점(d) 약 1.5cm 아래의 앞쪽 귓볼 위치이다. 지점(f)는 입의 어느 한 구석들에 약 1cm 옆에 위치된다. 지점(g), 턱은 (우측 또는 좌측) 동공과 하악골의 중간으로부터 수직선의 만나는 지점에 위치된다. 쇄골상 지점(h)는 쇄골의 내측 1/3의 근소하게 위인 반면에, 쇄골하 지점(i)은 대흉근의 쇄골 섬유질의 상부 1/2의 상부면에 위치된다. 흉골방 지점(j)은 흉골 및 쇄골의 교차 지점에 위치된다. 지점(k), 측가슴 위치는 대흉근의 흉골 섬유질의 상부 1/3에 위치된다. 겨드랑이 지점(l)은 겨드랑이 약 4cm 아래에 있다. 지점(m)은 견갑골의 중간 경계로부터 극하의 1/3에 위치되는 견갑골상 위치이다. 지점(n)은 상부 승모근의 상부면의 1/2인 어깨에 위치된다. 유방 아래 지점(o)는 좌측 또는 우측 유두 약 3cm 아래에 위치된다. 지점(p) 및 지점(q)은 상완 이두근의 1/2(중간 팔) 및 요측수근굴근의 1/2(중간 팔뚝)에 각각 위치된다. 손목 상의 지점(r)은 손목의 굴근 지대의 요골 부분에 위치된다. 엄지 손가락 상의 지점(s)은 엄지 손가락의 말절골의 측면의 1/2에 위치된다. 지점(t) 및 지점(u)은 대퇴직근의 1/2(중간 허벅다리) 및 전경골근의 1/2(중간 다리)에 각각 위치된다. 발등 상의 지점(v)은 엄지 발가락의 측성상골과 중족골 사이의 관절에 위치된다. 엄지 발가락 상의 지점(w)은 엄지 발가락의 말절골의 중간면의 1/2에 위치된다.

[0136] 실험실에 도착 시에, 대상들은 30분의 순응 동안 온도 및 습도 제어된 실험실(40 내지 60% 습도, $25 \pm 1^\circ \text{C}$)에서 의자들에 배치되었다. 순응 기간 후에, 열 충혈 테스트는 지정된 샘플링 위치들에서 수행되었다. 참여자들은 전체 테스트 기간 동안에 반듯이 누웠다. 피부 혈류량은 LDF(Moor DRT4, Moor Instruments Ltd, Axminster, Devon, UK)에 의해 측정되었다. 각각의 측정의 경우, 혈압은 절차 내내 능한 손의 중지 상에서 비침습성 혈압 모니터(CareTaker, Empirical Technologies Corporation, Charlottesville, Virginia, USA)로 지속적으로 기록되었다. 위의 실시예 1에서 교시된 샘플링 및 데이터 처리 절차들은 또한 본 실시예에서 적용되었다. 결과들은 표 8에 요약된다.

[0137] 다양한 샘플링 위치들에서의 $CVC_{I, \max}$, ΔCVC 및 초기 AUC의 기준적 값.

샘플링 위치	$CVC_{I, \max}$	ΔCVC	초기 AUC
a. 내부 눈썹	2.26 ± 0.92	1.92 ± 0.61	36514 ± 8721
b. 코결	2.76 ± 0.50	2.39 ± 0.45	40126 ± 9093
c. 안각 근처	3.29 ± 0.21	2.51 ± 0.50	45982 ± 9128
d. 이개 전방	2.26 ± 0.57	1.89 ± 0.78	33549 ± 7954
e. 앞쪽 콧볼	2.22 ± 0.65	1.86 ± 0.69	31202 ± 8076
f. 입 구석	2.21 ± 0.35	1.95 ± 0.34	30078 ± 7892
g. 턱	1.67 ± 0.26	1.31 ± 0.35	20000 ± 5781
h. 쇄골상	1.75 ± 0.63	1.47 ± 0.58	26626 ± 6926
i. 쇄골하	1.28 ± 0.35	1.09 ± 0.33	18326 ± 4851
j. 흉골방	1.75 ± 0.63	1.55 ± 0.62	26353 ± 6488
k. 측가슴	1.33 ± 0.46	1.13 ± 0.33	19863 ± 4955
l. 겨드랑이	1.33 ± 0.26	1.15 ± 0.27	19918 ± 4137
m. 견갑골상	1.13 ± 0.28	1.00 ± 0.21	17670 ± 4371
n. 어깨	1.20 ± 0.27	1.01 ± 0.22	18370 ± 4143
o. 유방 아래	0.90 ± 0.30	0.69 ± 0.22	13115 ± 3397
p. 중간 팔	1.21 ± 0.26	0.98 ± 0.20	17265 ± 4001
q. 중간 팔뚝	1.35 ± 0.28	1.17 ± 0.29	25849 ± 5911
r. 손목	1.32 ± 0.29	1.12 ± 0.29	20862 ± 4839
s. 엄지 손가락	2.08 ± 0.36	1.74 ± 0.41	30525 ± 6971
t. 중간 허벅다리	1.06 ± 0.26	0.88 ± 0.19	15775 ± 4102
u. 중간 다리	1.11 ± 0.21	0.97 ± 0.22	19345 ± 5137
v. 발등	0.97 ± 0.24	0.69 ± 0.14	15046 ± 3423
w. 엄지 발가락	0.99 ± 0.31	0.72 ± 0.20	15912 ± 4428

[0138] 실시예 8: 피부 국부적 열 충혈 반응의 임상 분석

[0139] 상술된 바와 같이, 미세 혈관 기능 장애는 매우 다양한 질병들/이상들과 연관될 수 있다. 그러므로, 본 발명의 실시예들에 따라 획득되는 초기 최대값 CVC, 최대값 CVC 변화 및 4분 AUC 데이터는 이러한 질병들의 진단, 질병 진행의 문서화, 잠재적이거나 규정된 치료법의 효과성 및 주어진 치료법의 예기치 않은/바람직하지 않은 영향들에 대해 유용한 도구들이다. 이하는 건강한 대상들 또는 다양한 감각 또는 교감 신경 이상들을 앓는 대상들로부터의 수개의 임상 예들이다. 혈관 관련 측정값들 및 혈관 확장 파라미터들의 값들은 위의 실시예 7에서 제시된 절차들에 따라 측정되고 획득되었다.

[0140] 8.1 건강한 대상의 해부학상으로 대칭 지점들의 좌우 양측의 분석

[0141] 건강한 남성 대상(22y/o; 73kg)이 우측 및 좌측 이개 전방 위치(도 2에서 지점(d))에서 샘플링되었고, 결과들은 표 9에 요약된다.

표 9

[0142] 건강한 대상의 해부학상으로 대칭 샘플링 위치들에서의 $CVC_{I, \max}$, ΔCVC 및 초기 AUC.

샘플링 위치	$CVC_{I, \max}$	ΔCVC	초기 AUC
이개 전방, 우측	2.62	2.25	36001
이개 전방, 좌측	2.79	2.34	39872

[0143] 이개 전방 위치에서의 $CVC_{I, \max}$, ΔCVC 및 초기 AUC의 기준적 값들은 각각 2.26 ± 0.57 , 1.86 ± 0.69 및 33549 ± 7954 이고(표 8 참조), 대상으로부터 획득되는 이러한 파라미터의 값들은 기준적 범위에 포함된다. 이러한 데이터는 샘플링된 위치에서의 대상의 감각 및/또는 교감 신경 기능이 정상인 것을 드러내어, 대상이 어떤 관측 가능한 혈관 및/또는 신경 기능 장애들도 없는 건강한 대상일 수 있다는 것을 나타낸다.

[0144] 이론적으로, 해부학상으로 대칭 위치들 사이의 감각 및/또는 교감 신경 기능들은 실질적으로 동일하다. 표 9에서의 데이터는 양측으로부터 획득되는 값들 사이에 어떤 통계적으로 유의한 차이들도 없다는 것을 입증한다. 이러한 결과는 또한 위의 실시예 2에서의 결과를 되풀이하며, 이는 본 방법이 만족스러운 인트라세션 재현 가능성을 드러낸다는 것을 예시한다.

[0145] 8.2 좌측 삼차 신경통을 갖는 대상의 해부학상으로 대칭 지점들의 좌우 양측의 분석

[0146] 좌측부에 삼차 신경통을 앓는 여성 대상(53y/o; 67kg)이 우측 및 좌측 앞쪽 컷볼들(도 2에서 지점(e))에서 샘플링되었고, 결과들은 표 10에 요약된다.

표 10

[0147] 표 10 좌측 삼차 신경통을 갖는 대상의 해부학상으로 대칭 샘플링 위치들에서의 $CVC_{I, \max}$, ΔCVC 및 초기 AUC.

샘플링 위치	$CVC_{I, \max}$	ΔCVC	초기 AUC
앞쪽 컷볼, 우측	2.19	1.96	31304
앞쪽 컷볼, 좌측	4.28	3.89	61831

[0148] 삼차 신경통은 감각 신경이 민감화되고 피부 국부적 열 충혈 반응이 강화되는 통각과민을 야기한다. 이러한 경우에서, 대상의 좌측부로부터 획득되는 3개의 혈관 확장 파라미터들의 값들(각각 4.28, 3.89 및 61831)은 평균 기준적 값들(각각 2.22, 1.86 및 31202; 표 8 참조)에 거의 두 배이었는데 반해, 우측부로부터 획득되는 값들(각각 2.19, 1.96 및 31304)은 기준적 범위들 내에 있었다. 이러한 데이터는 대상의 좌측부에서의 피부 국부적 열 충혈 반응이 크게 강화되었다는 것을 나타내어; 대상의 좌측 안면과 연관되는 감각 신경이 민감화될 수 있다는 것을 시사한다. 이러한 결과는 대상이 좌측 삼차 신경통을 앓는다는 사실과 일치한다.

[0149] 8.3 우측 안면 신경 마비를 갖는 대상의 해부학상으로 대칭 지점들의 좌우 양측의 분석

[0150] 우측부에 안면 신경 마비를 앓는 여성 대상(43y/o; 52kg)이 우측 및 좌측 코결의 위치들(도 2에서 지점(b))에서 샘플링되었고, 결과들은 표 11에 요약된다.

표 11

[0151] 우측 안면 신경 마비를 갖는 대상의 해부학상으로 대칭 샘플링 위치들에서의 $CVC_{I, \max}$, ΔCVC 및 초기 AUC.

샘플링 위치	$CVC_{I, \max}$	ΔCVC	초기 AUC
코결, 우측	2.12	1.77	30525
코결, 좌측	2.77	2.26	38389

[0152] 안면 신경 마비는 안면의 근육들, 특히 눈 주위 및 입에의 근육들을 제어하는 신경의 비기능화에 의해 야기되는 안면의 일부의 마비이다. 표 11에서의 데이터는 대상의 우측부로부터 획득되는 3개의 혈관 확장 파라미터들의 값들(각각 2.12, 1.77 및 30525)이 기준적 범위들(각각 2.76 ± 0.50 , 2.39 ± 0.45 및 40126 ± 9093 ; 표 8 참조)보다 약간 더 낮았는데 반해, 좌측부로부터 획득되는 값들(각각 2.77, 2.26 및 38389)이 기준적 범위들 내에 있었다는 것을 나타낸다. 따라서, 대상의 우측 안면 신경이 손상될 수 있다는 것이 추론된다. 이러한 결과는 대상의 임상 진단과 일치한다.

[0153] 8.4 대상포진 후 신경통을 갖는 대상의 해부학상으로 대칭 지점들의 좌우 양측의 분석

[0154] 좌측 안면에 PHN(대상포진 후 신경통)을 앓는 남성 대상(75y/o; 82kg)이 우측 및 좌측 코결의 위치들(도 2에서 지점(b))에서 샘플링되었고, 결과들은 표 12에 요약된다.

표 12

[0155] PHN 대상의 해부학상으로 대칭 샘플링 위치들에서의 $CVC_{I, \max}$, ΔCVC 및 초기 AUC.

샘플링 위치	$CVC_{I, \max}$	ΔCVC	초기 AUC
코결, 우측	2.46	2.06	38041
코결, 좌측	1.42	1.22	22097

[0156] 대상포진 후 신경통은 수두 대상 포진 바이러스에 의해 야기되는 손상으로 인한 신경 통증이다. 표 12에서의 데이터는 대상의 좌측 안면으로부터 획득되는 3개의 혈관 확장 파라미터들의 값들(각각 1.42, 1.22 및 22097)이 기준적 범위들(각각 2.76 ± 0.50 , 2.39 ± 0.45 및 40126 ± 9093 ; 표 8 참조)보다 더 낮았는데 반해, 우측 안면으로부터 획득되는 값들(각각 2.46, 2.06 및 38041)이 기준적 범위들 내에 있었다는 것을 나타낸다. 이러한 데이터는 좌측 안면 신경이 손상될 수 있다는 것을 드러내며, 이는 좌측 안면 PHN의 진단과 일치한다.

[0157] 8.5 근막 통증 증후군을 갖는 대상의 해부학상으로 대칭 지점들의 좌우 양측의 분석

[0158] 우측 어깨에 MPS(근막 통증 증후군)을 앓는 남성 대상(38y/o; 69kg)이 우측 및 좌측 어깨(도 2에서 지점(n))에서 샘플링되었고, 결과들은 표 13에 요약된다.

표 13

[0159] MPS 대상의 해부학상으로 대칭 샘플링 위치들에서의 $CVC_{I, \max}$, ΔCVC 및 초기 AUC.

샘플링 위치	$CVC_{I, \max}$	ΔCVC	초기 AUC
어깨, 우측	0.79	0.66	12530
어깨, 좌측	1.32	1.08	19469

[0160] 근막 통증 증후군은 다수의 발통점들 및 근막 수축들에 의해 야기되는 만성 통증에 의해 특성화된다. 근막 발통점은 정상 근육 기능을 방해하고 주변 신경들 상에 압력을 야기하는 근육의 점진적 단축을 야기하는 근육 섬유들의 긴장된 밴드에서의 자활하는 신경과민 영역이다. 게다가, 단축되고 통증있는 근육에서는 혈액 순환이 감소된다. 따라서, 근막 발통점 주위의 피부 국부적 열 충혈 반응은 위태롭게 될 수 있다. 표 13에서의 데이터는 대상의 우측 어깨로부터 획득되는 3개의 혈관 확장 파라미터들의 값들(각각 0.79, 0.66 및 12530)이 기준적 범위들(각각 1.20 ± 0.27 , 1.01 ± 0.22 및 18370 ± 4143 ; 표 8 참조)보다 더 낮았는데 반해, 좌측 어깨로부터 획득되는 값들(각각 1.32, 1.08 및 19469)이 기준적 범위들 내에 있었다는 것을 나타낸다. 이러한 데이터는 대상의 좌측 어깨 신경과 연관되는 신경 기능 및 혈액 순환이 비정상적일 수 있다는 것을 나타내어, 좌측 어깨 MPS의 진단을 확증한다.

[0161] 8.6 당뇨병을 갖는 대상의 다양한 샘플링 위치들에서 해부학상으로 대칭 지점들의 좌우 양측의 분석

[0162] 당뇨병을 앓는 여성 대상(82y/o; 57kg)이 우측부 및 좌측부 둘 다에서의 중간 다리, 발등 및 엄지 발가락(도 2에서의 지점들(u), (v) 및 (w))에서 샘플링되었고, 결과들은 표 14에 요약된다.

표 14

[0163] 당뇨병성의 대상의 해부학상으로 대칭 샘플링 위치들에서의 $CVC_{I, \max}$, ΔCVC 및 초기 AUC.

샘플링 위치	$CVC_{I, \max}$	ΔCVC	초기 AUC
중간 팔뚝, 우측	1.31	1.08	23042
중간 팔뚝, 좌측	1.33	1.10	24574
손목, 우측	1.29	1.13	19887
손목, 좌측	1.30	1.09	20128
엄지 손가락, 우측	1.02	0.82	16852
엄지 손가락, 좌측	1.05	0.85	16325

중간 다리, 우측	1.07	0.93	18962
중간 다리, 좌측	1.14	1.02	22476
발등, 우측	0.71	0.48	10548
*발등, 좌측	0.68	0.51	11636
엄지 발가락, 우측	0.39	0.27	7481
엄지 발가락, 좌측	0.44	0.28	7970

[0164] 당뇨병은 환자들이 높은 혈당치를 갖는 대사성 질환이다. 당뇨병의 합병증은 말초 신경증 및 다리들 및 발들에 의 감소된 혈류량을 포함하여, 치료되지 않는다면 절단 수술을 야기한다. 말초 신경증에 기인하는 감각 신경들의 손상은 질병이 진행될 때, 흔히 말단 팔다리에서 시작하고 점진적으로 더 근위 부분으로 확장한다. 본 경우에서, 상지의 가장 말단의 샘플링 위치는 우측 및 좌측 엄지 손가락이었으며, 대상의 엄지 손가락들로부터 획득되는 혈관 확장 관련 값들은 동일한 샘플링 위치에서의 평균 기준적 값들(각각 2.08, 1.74 및 30525; 표 8 참조)의 겨우 절반 정도였다. 엄지 손가락에서 손목으로 이동하면, 샘플링된 값들이 기준적 범위들(각각 1.32 ± 0.29 , 1.12 ± 0.29 , 20862 ± 4839 ; 표 8 참조)보다 훨씬 더 낮았는데도, 그것들은 기준적 범위들의 더 하한들에 근접하였다는 것이 관찰되었다. 더 근위 부분인, 중간 팔뚝으로 이동하면, 샘플링된 값들은 기준적 범위들 내에 있었고 평균 기준적 값들(각각 1.35, 1.17, 25849; 표 8 참조)에 매우 근접하였다. 게다가, 하지의 가장 말단의 샘플링 위치는 우측 및 좌측 엄지 발가락들이었고, 대상의 엄지 발가락들로부터 획득되는 혈관 확장 관련 값들은 동일한 샘플링 위치에서의 평균 기준적 값들(각각 0.99, 0.72 및 15912; 표 8 참조)의 절반 미만이었다. 엄지 발가락에서 발등으로 이동하면, 샘플링된 값들이 기준적 범위들(각각 0.97 ± 0.24 , 0.69 ± 0.14 , 및 15046 ± 3423 ; 표 8 참조)보다 훨씬 더 낮았는데도, 그것들은 기준적 범위들의 하한들에 근접하였다는 것이 관찰되었다. 더 근위 부분인, 중간 다리로 이동하면, 샘플링된 값들은 기준적 범위들 내에 있었고 평균 기준적 값들(각각 1.11, 0.97, 및 19345; 표 8 참조)에 매우 근접하였다. 말단 샘플링 위치와 근위 샘플링 위치 사이의 비교값이 표 8에 제공되었고 기준적 값과 비교되었다. 가장 말단의 샘플링 위치 대 다른 근위 위치들의 상대값들, 즉 엄지 손가락/중간 팔뚝, 엄지 손가락/손목, 엄지 발가락/중간 다리 및 엄지 발가락/발등은 기준적 값들보다 더 낮았다. 이러한 결과들은 말단 팔다리에서의 피부 국부적 열 충혈 반응이 근위 팔다리에서보다 더 약한 것을 나타낸다. 그러므로, 본 방법은 질병의 진행뿐만 아니라 치료의 효능의 평가에서의 사용에 적절하다.

[0165] 8.7 화학적 간섭 전후에 다양한 샘플링 위치들에서 해부학상으로 대칭 지점들의 좌우 양측의 분석

[0166] 공황 장애를 앓는 여성 대상(26y/o; 45kg)이 β -차단제의 투여 전후에 우측부 및 좌측부 둘 다에서의 쇄골하, 흉골방 및 겨드랑이 위치들(도 2에서 지점들(i), (j) 및 (1))에서 샘플링되었다. 상세하게는, β -차단제 후 샘플링 절차가 β -차단제인, 프로프라놀롤(10mg)의 구강 투여 후 30분에 수행되었다. 결과들은 표 15에 요약된다.

표 15

[0167] 화학적 간섭 전후에 해부학상으로 대칭 샘플링 위치들에서의 $CVC_{I, \max}$, ΔCVC 및 초기 AUC.

샘플링 위치	$CVC_{I, \max}$		ΔCVC		초기 AUC	
	전	후	전	후	전	후
쇄골하, 우측	2.63	1.95	2.42	1.76	44963	33797
쇄골하, 좌측	1.44	1.03	1.25	0.88	21336	17298
흉골방, 우측	3.21	2.53	2.98	2.36	56902	47602
흉골방, 좌측	2.04	1.45	1.87	1.28	29084	26800
겨드랑이, 우측	2.55	1.91	2.38	1.63	37460	31740
겨드랑이, 좌측	1.37	1.09	1.15	0.92	21061	17019

[0168] 공황 장애는 불안 장애이고 심장 박동, 발한, 호흡 문제들, 쇄약함 또는 현기증, 후끈거리는 것 또는 차가운 오한, 손들이 얼얼거리거나 감각이 없는 것, 가슴 통증, 또는 복통과 같은 신체 증상들이 수반되는 공황 발작의 예기치 않고 반복되는 발현들에 의해 특성화된다. 공황 장애는 자율 신경 기능 장애와 관련된다. 불안의 주변 증상들을 차단하는데 효과적인 β -차단제들이 때때로 공황 장애들에 처방된다. 이론적으로, 치료/간섭이 감각

또는 교감 신경들의 기능을 상당히 바꿀 수 있다면, 피부 국부적 열 충혈 반응은 또한 그러한 치료/간섭이 효과를 가져온 후에 바뀌어질 것이다.

[0169] 표 15에서의 데이터는 우측부 및 좌측부에서의 피부 국부적 열 충혈 반응들이 서로 상이한 것을 나타낸다. 이러한 관찰은 주변 자율 기능이 비대칭적인 사실에 따른다. 상세하게는, 화학적 간섭 전에, 우측 쇄골하, 우측 흉골방 및 우측 겨드랑이에서 샘플링되는 $CVC_{I, \max}$ 는 각각 2.42, 2.98 및 2.38이었으며, 이는 모두 실질적으로 기준적 범위들(각각 1.28 ± 0.35 , 1.75 ± 0.63 및 1.33 ± 0.26 ; 표 8 참조)보다 더 높았다. 그에 반해서, 좌측부 상의 해부학상으로 대칭 지점들에서 샘플링되는 $CVC_{I, \max}$ 는 각각 1.44, 2.04 및 1.37이었으며, 이는 기준적 범위들로부터 벗어나지 않았다. 다른 2개의 혈관 확장 파라미터들(ΔCVC 및 초기 AUC)에 관하여, 우측부 측정값들로부터 획득되는 값들은 또한 기준적 범위들보다 더 높았던 반면에, 좌측부 측정값들로부터 획득되는 값들은 기준적 범위들 내에 있었다.

[0170] 화학적 간섭 후에, 간섭 전 샘플링에서 관찰되는 흥분된 반응은 완화되었지만 완전히 중화되지 않았다. 예를 들어, 화학적 간섭 후에, 우측 쇄골하, 우측 흉골방 및 우측 겨드랑이에서 샘플링되는 $CVC_{I, \max}$ 는 각각 1.95, 2.53 및 1.91이었다. 이러한 값들이 간섭 전 값들의 대략 20% 내지 30% 만큼 감소되었지만, 그 값들은 기준적 범위들의 상부 제한들보다 여전히 약간 더 높았다. 다른 한편, 대상의 좌측부에 관하여, $CVC_{I, \max}$ 값들은 또한 간섭 전 값들에서 감소되었지만, 그것들은 여전히 기준적 범위들에 있었다.

[0171] 달리 정의되지 않는다면, 본원에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 단수 형태들 “한”, “및” 및 “그”는 문맥이 달리 명확히 지시하지 않는다면, 복수 지시 대상물들을 포함하도록 본원에 사용된다.

[0172] 용어 “치료하는 것”은 본원에 사용되는 바와 같이 특정 질병, 이상 및/또는 질환의 하나 이상의 증상들 또는 특징들을 부분적으로 또는 완전히 완화하고/하거나, 개선하고/하거나, 경감하고/하거나, 발병을 지연하고/하거나, 진행을 억제하고/하거나, 괴로움을 감소시키고/시키거나, 발생을 감소시키는 목적으로 질병, 질환의 증상, 질환에 부수적인 질병 또는 이상, 또는 질환 쪽으로의 소인을 갖는 대상에 물리적 및/또는 화학적 간섭의 적용 또는 투여를 지칭한다. 치료는 질병, 이상 및/또는 질환과 연관되는 병적 측면을 발전시킬 위험을 감소시킬 목적으로 질병, 이상 및/또는 질환의 징후들을 드러내지 않는 대상 및/또는 질병, 이상 및/또는 질환의 이른 징후들만을 드러내는 대상에게 행해질 수 있다.

[0173] 본 발명의 넓은 범위를 제시하는 수치적 범위들 및 파라미터들이 근사값들인 것에도 불구하고, 특정 예들에 제시되는 수치들은 가능한 정확하게 보고된다. 그러나, 임의의 수치는 본질적으로 각각의 테스트 측정값들에서 발견되는 표준 편차에 필연적으로 기인하는 일정 에러들을 포함한다. 또한, 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 “약”은 주어진 값 또는 범위의 10%, 5%, 1% 또는 0.5% 이내를 일반적으로 의미한다. 대안적으로, 용어 “약”은 당업자에 의해 고려될 때의 평균의 수용 가능한 표준 오차 이내를 의미한다.

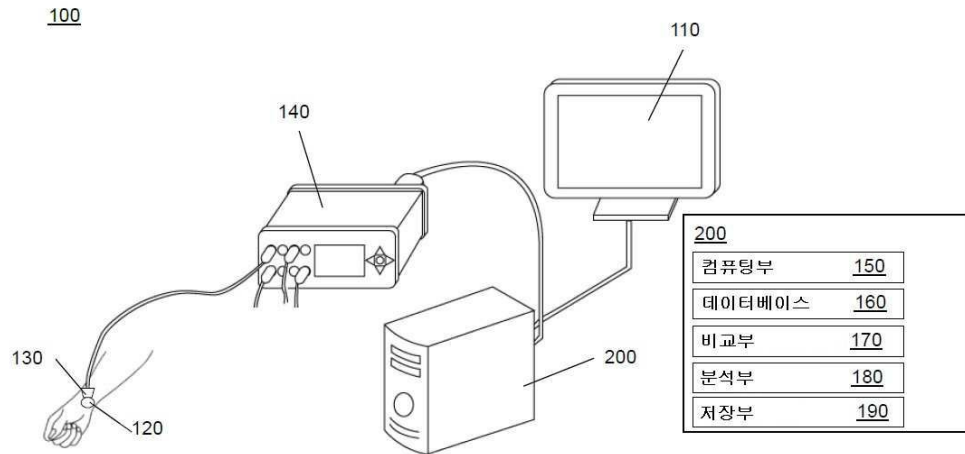
[0174] 실시예들의 상기 설명이 예로서만 주어지고 다양한 변경들이 당업자에 의해 행해질 수 있다는 점이 이해될 것이다. 상기 명세서, 예들 및 데이터는 본 발명의 예시적인 실시예들의 구성 및 사용의 완전한 설명을 제공한다. 본 발명의 다양한 실시예들이 어느 정도의 특정성을 갖고 또는 하나 이상의 개별적 실시예들을 참조하여 상술되었지만, 당업자는 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않는 범위 내에서 개시된 실시예들에 많은 변경들을 행할 수 있다.

부호의 설명

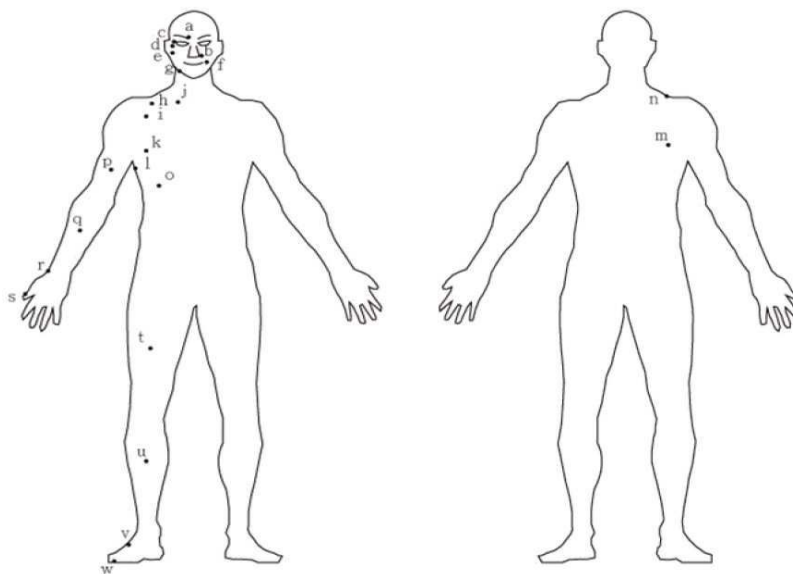
- [0175]
- 100: 레이저 도플러 기반 장치
 - 110: 사용자 인터페이스
 - 120: 레이저 도플러 검출기
 - 130: 가열부
 - 140: 제어기
 - 200: 컴퓨터

도면

도면1



도면2



专利名称(译)	用于获得包含域危险治疗反应响应的血管扩张数据的方法和设备		
公开(公告)号	KR1020140139081A	公开(公告)日	2014-12-04
申请号	KR1020147029970	申请日	2013-03-26
申请(专利权)人(译)	中国新的生物技术公司的EI孵化园.		
当前申请(专利权)人(译)	中国新的生物技术公司的EI孵化园.		
[标]发明人	HUANG CHUNG SHIN 후앙청신 TSAI YUAN FEEN 차이유안핀 WANG SHWU FEN 왕슈펜		
发明人	후앙,청신 차이,유안핀 왕,슈펜		
IPC分类号	A61B5/02 A61B5/026 A61B5/1455 A61B5/00 A61B6/00 A61B5/021		
CPC分类号	A61B5/02028 A61B5/0261 A61B5/14552 A61B5/441 A61B5/4884 A61B5/02007 A61B5/7278 A61B6/00 A61B5/02 A61B5/021 A61B5/145 G01N21/35 A61B5/00		
优先权	61/615865 2012-03-26 US		
其他公开文献	KR101630292B1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

在本申请中，开始用于获得示出物体的皮肤局部热拥挤反应的至少一个血管舒张参数的值的方法。在采样点的温度是第一温度，它升至第二温度并保持一次性加热期和采样点的初始峰值RBCF（红细胞通量）和平均动脉血压获得了对象。由此计算，因为初始峰值皮肤血管电导（CVC（sub）I，max（/sub））将初始峰值RBCF除以平均动脉血压。从CVC I，max或CVC I和max引起的至少一个其他参数用作血管舒张参数。

