



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 162002

(51) Int. cl.⁴ A 61 B 1/00, 6/00

(21) Patentsøknad nr.	840642	(86) Internasjonal søknad nr.	PCT/US83/00851
(22) Inngivelsesdag	21.02.84	(86) Internasjonal inngivelsesdag	02.06.83
(24) Løpedag	02.06.83	(85) Videreføringdag	21.02.84
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.		(41) Alment tilgjengelig fra	21.02.84
(71)(73) Søker/Patenthaver	THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, Applied Physics Laboratory, John Hopkins Road, Laurel, MD 20707, USA.	(44) Utlegningsdag	17.07.89
		(72) Oppfinner	JOHN C. PARKER, Olney, MD, WILLIAM D. STANBRO, Columbia, MD, USA.

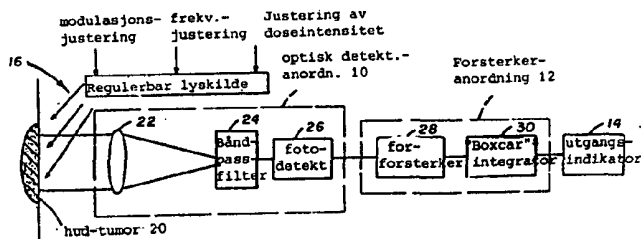
(74) Fullmektig Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 26.06.82, US, nr. 393188.

(54) Oppfinnelsens benevnelse APPARAT FOR MÅLING AV ØYEBLIKKELIG KONSENTRASJON AV SINGLET-OKSYGEN.

(57) Sammendrag

Apparat og fremgangsmåte for overvåkning av den momentane konsentrasjon av singlet-oksygen produsert under fotokjemoterapi. Apparatet og fremgangsmåten utgjør et middel til å bedømme effektiviteten av fotokjemoterapibehandlingen og foreskriver en korrekt dosering av terapeutisk fotostråling. Apparatet omfatter generelt en regulerbar eller styrbar terapeutisk lyskilde (18), en optisk detektoranordning (10) som tidsstyres for å detektere lys i båndet ved 1,27 mikron, en forsterkeranordning (12) og en utgangsindikator (14) som fremviser den momentane konsentrasjon av singlet-oksygen og/eller nedbrytnings- eller slukkehastigheten.



(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Denne oppfinnelse angår et apparat for måling eller overvåkning av den øyeblikkelige konsentrasjon av singlet-oksygen produsert under fotokjemoterapi, og tilveiebringer derved et middel til å bedømme effektiviteten av en fotokjemoterapi-behandling og til å foreskrive en korrekt dosering av terapeutisk fotostråling.

Når visse hematoporfyrin-preparater blir injisert intravenøst i det menneskelige legeme, blir de selektivt opptatt av kreftvev. To eller tre dager etter injeksjonen akkumuleres følgelig betydelig høyere nivåer av hematoporfyrin i ondartet vev. Det selektive opptak av hematoporfyrin i kreftvev ble først brukt klinisk som en diagnosemetode. Ved nærvær av ultrafiolett eller kortbølget synlig lys vil slikt vev oppvise fluorescens med et klart rødt lys, mens normalt vev er lyst rosa. En drøftelse av kliniske undersøkelser ved bruk av denne diagnoseteknikk er å finne i en artikkel "Hematoporphyrin Diacetate: A Probe to Distinguish Malignant from Normal Tissue by Selective Fluorescence" av R.W. Henderson, G.S. Christie, P.S. Clezy og J. Lineham, Brit. J. Exp. Pathol., Vol. 61, sidene 325-350 (1980). En annen publikasjon av D.R. Doiron og A.E. Profio med tittel "Laser Fluorescence Bronchoscopy for Early Lung Cancer Localization" publisert i Lasers in Photomedicine and Photobiology (1980) beskriver anvendelsen av et laserfluorescens-bronkoskop til å detektere og lokalisere små lungetumorer ved å observere denne røde fluorescens.

En ytterligere klinisk anvendelse er nylig blitt funnet i behandlingen og uskadeliggjøringen av ondartet vev, d.v.s. fotokjemoterapi eller fotostråle-terapi. Den prosess som innebærer biologisk ødeleggelse som resultat av optisk eksitering av et hematoporfyrin-fargestoff ved nærvær av oksygen, blir generelt omtalt som "fotodynamisk effekt". Som angitt ovenfor innebærer fotokjemoterapi injisering av et hematoporfyrin-fargestoff intravenøst i pasienten. Etter at flere dager er gått, vanligvis tre dager, er fargestoffet opptatt av kreftvev i betydelige mengder, men blir eliminert av friskt vev. Tumoren blir så eksponert med terapeutisk lys og denne lysenergi bevirker at det fotodynamiske fargestoff blir eksitert til en høyere energitilstand. Ved en direkte intramolekylær prosess

overfører fargestoffet energi til oksygenmolekyler som er tilstede i vevet og hever disse fra grunn-triplett-tilstanden til den første eksiterte elektron-singlet-tilstand, 1O_2 . Dette singlet-oksygen 1O_2 angriper cellemembranene og ødelegger funksjonelt disse, hvilket til slutt medfører nekrose og ødeleggelse av kreftvevet.

I en artikkel av Thomas Dougherty og andre med tittel "Photoradiation Therapy for the Treatment of Malignant Tumors" publisert i Cancer Research, Vol. 38, sidene 2628-2635 drøftes problemer i tilknytning til det å foreskrive den korrekte terapeutiske lysdosering. Hvis doseringen er for svak vil tumorpåvirkningen være delvis eller ufullstendig. Hvis bestrålingstiden er for lang eller intensiteten for høy, vil normal hud ellere normalt vev bli utsatt for nekrose. Den forannevnte artikkel peker på vanskeligheten med å bestemme den korrekte terapeutiske dosering av lys. Dette problem har vist seg å være temmelig betydelig og er for tiden et av de største hindre som må overvinnes før fotokjemoterapi kan brukes til å behandle dyptsittende store tumorer.

I forbindelse med foreliggende oppfinnelse er det erkjent at adekvat behandling er tvilsomt hvis man ikke vet direkte med hvilken hastighet singlet-oksygen blir generert i det ondartede vev. Oppfinnerne har erkjent at genereringen av singlet-oksygen involverer flere nøkkelfaktorer: (1) Den terapeutiske lyskilde må ha riktig intensitet og bølgelengde tilstrekkelig til å heve det fotodynamiske fargestoff til en eksitert singlet-tilstand; (2) det må være en tilstrekkelig konsentrasjon av oksygen lokalisert i tumoren både fra starten av og under bestrålingen, for å eksiteres ved energioverføring fra fargestoffet; (3) den lokale fargestoffkonsentrasjon må variere betydelig, avhengig av den hydrofobe eller hydrofile art av de umiddelbare omgivelser; (4) sluknings- eller nedbrytningshastigheten for 1O_2 kan variere vesentlig med det eksisterende medium, og er stort sett hurtigere i en vandig enn i en lipoid omgivelse. Derfor vil bare måling av den innfallende lysintensitet og eksponeringstiden ikke levere tilstrekkelig informasjon vedrørende genereringen av singlet-oksygen i tumor-vevet. Oppfinnerne har således erkjent behovet for direkte bestemmelse av den mengde singlet-

oksygen som er generert under den lys-eksiterte hematoporfyrin-prosess.

I og med denne oppfinnelse er det erkjent at direkte måling eller overvåking er mulig, fordi ved interaksjon av singlet-oksygenmolekyler med det omgivende medium, undergår singlet-oksygenmolekylene en strålingsomvandling til sin grunn-triplett-tilstand under emisjon av lys ved en bølgelengde på 1,27 mikron, se f.eks. J.G. Parker og W.D. Stanbro "Optical Determination of the Collisional Lifetime of Singlet Molecular Oxygen, ($O_2^1\Delta_g$) in Acetone and Deuterated Acetone", J.Am.Chem. Soc., vol. 104, sidene 2064-2069 (1982). Emisjon av singlet-oksygen ble først beskrevet i en artikkel av A.A. Krasnovsky med tittel "Photosensitized Luminescence of Singlet Oxygen in Solution" opptrykket i Biophysics (BG), Vol. 21, side 770 (1976). Krasnovsky er allment anerkjent som den første til å identifisere og optisk detektere emisjon av singlet-oksygen ved 1,27 mikron i oppløsning. Krasnovsky brukte en kryogent avkjølt fotomultiplikator som middel til å detektere denne emulsjon i en CCl_4 -oppløsning. Ytterligere arbeide er blitt gjort med forskjellige andre oppløsninger, f.eks. A.H. Khan og M. Kasha. "Direct Spectroscopic Observation of Singlet Oxygen Emission at 1269 nm Excited by Sensitizing Dyes of Biological Interest in Liquid Solution", Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 76 (12), side 6047 (1979) og K.I. Salokhiddinov, B.N. Dzhagarov, I.M. Byteva og G.P. Gurinovich, "Photosensitized Luminescence of Singlet Oxygen in Solution at 159 nm", Chem. Phys. Lett., Vol. 76 (1), side 85 (1980). For å detektere emisjonen ved 1,27 mikron brukte Khan og Kasha et nær-infrarødt spetrofotometer som anvendte en termoelektrisk avkjølt blyulfid-detektor, mens Salokhiddinov og de andre brukte en germaniumfotodiode avkjølt med flytende nitrogen.

I og med foreliggende oppfinnelse er det utviklet et apparat for måling av singlet-oksygen generert under fotokjemoterapi ved anvendelse av en optisk sensor. Dette apparat har anvendelse for forskjellige typer av tumorer: Ved hudtumor kan den optiske sensor anbringes nær hudoverflaten for å motta strålingen ved 1,27 mikron som emitteres fra tumoren, ved dyptsittende, indre tumorer blir en fiberoptisk sonde innført i

tumormassen og sonden leder strålingen til den optiske sensor, og ved øye-tumor kan det anvendes et fiberoptisk kontaktlinsearrangement til å oppsamle strålingen ved 1,27 mikron og å føre denne til den optiske sensor. Den optiske sensor består generelt av en fotodiode som står bak et infrarødt båndpassfilter for å sørge for den nødvendige utskilling. Den fotodiode som er mest egnet for denne anvendelse er en epitaksialenhet sammensatt av indium, gallium og arsen (InGaAs). Disse detektorer har en meget bedre tidsrespons-karakteristikk enn germanium og da de er forholdsvis ufølsomme for eksitering under 9000 Å kan de gi betydelig diskriminering mot det synlige eksiteringslys. De overlegne egenskaper som InGaAs-innretningen har både med hensyn til tidsavhengig diskriminering som er nødvendig for å adskille det kortvarige eksiteringslys fra den bare langsomt varierende emisjon fra $^{10}_2$, og med hensyn til spektraldiskriminering, innebærer at denne innretning er den foretrukne detektor for denne anvendelse.

For å avstedkomme den nødvendige fremhevning av signalet i forhold til støyen, blir fotodiodens utgang ført direkte til enten en synkronisert ("lock-in") forsterker, eller først forsterket og så ført til en "box-car"-integrator. Valget avhenger av tidskarakteristikkene for det innfallende terapeutiske lys. Etter prosessering blir signalet matet til en indikator for å gi en momentan avlesning av det gjennomsnittlige singlet-oksygennivå i tumormassen. Ved å overvåke singlet-oksygennivået kan legen eller operatøren justere de terapeutiske bestrålingsbetingelser (d.v.s. intensitet, bølgelengde, innfallsvinkel, eksponeringstid etc.) for å avstedkomme et singlet-oksygennivå som er nødvendig for å tilfredsstille forutbetemte kliniske betingelser. Det foreslåtte foreliggende apparat utgjør således midler til fjernovervåking eller -måling av den totale produksjon av singlet-oksygen, hvilket er en produksjonshastighet som kan variere vesentlig med lokale fysiologiske tilstander.

Apparatet ifølge foreliggende oppfinnelse er definert nøyaktig i de vedføyde patentkravene.

Oppfinnelsen skal i det følgende forklares nærmere under henvisning til tegningene, hvor:

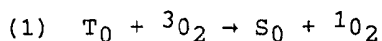
- Fig. 1 er et diagram som illustrerer den totale systemkinetikk, og viser terapeutisk lysstimulering av fotosensitiverende fargestoff og resulterende generering av singlet-oksygen,
- fig. 2 viser i blokk-skjematisk form et apparat ifølge oppfinnelsen for overvåkning av singlet-oksygen generert i hudtumorer når det anvendes pulserende terapeutisk lys,
- fig. 3 illustrerer i blokk-skjematisk form et apparat for overvåkning av singlet-oksygen generert i hudtumorer når det anvendes i det vesentlige kontinuerlig terapeutisk lys,
- fig. 4 illustrerer i blokk-skjematisk form et apparat ifølge oppfinnelsen for overvåkning av singlet-oksygen generert i dyptsittende tumorer når det anvendes pulset terapeutisk lys,
- fig. 5 viser i blokk-skjematisk form et apparat ifølge oppfinnelsen for overvåkning av singlet-oksygen generert i dyptsittende tumorer når det anvendes i det vesentlige kontinuerlig terapeutisk lys, og
- fig. 6 viser et arrangement av kontaktlinse og fiberoptisk kobling for overvåkning av singlet-oksygen generering i øye-tumorer.

Den mekanisme som virker når laser-indusert fotodynamisk effekt ødelegger ondartet vev, er funnet å innbefatte en 2-trinns prosess. Fig. 1 illustrerer skjematisk den totale systemkinetikk. Først blir det fotodynamiske fargestoff eksitert fra grunntilstanden S_0 til den første eksiterte elektron-tilstand S_1 ved hjelp av en terapeutisk lyskilde, så som pulset laserstråling ved 5320 Å (grønt lys). Fargestoffets singlet-tilstand S_1 blir så ved en intermolekylær kobling transformert til fargestoffets lavestliggende triplett-tilstand T_0 som angitt på figuren. Etterfølgende deaktivering av denne triplett-tilstand til grunntilstanden S_0 ved fravær av oksygen, er forbudt i henhold til spinseleksjonsreglene, hvilket resulterer i at dette spesielle stoffet under anaerobe (oksygenfrie) betingelser har levetid så lang som 1 millisekund. Ved nærvær av oksygen lokalisert i vevet vil imidlertid den nevnte

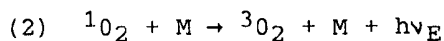
162002

6

fargestoff-triplett T_0 deaktivere hurtig (0,3-3,0 μ sek.) til fargestoffets singlet-grunntilstand S_0 i en spinnkonserverende intramolekylær prosess hvor en betydelig andel av energien i fargestoffets tripplett blir overført til elektrontilstanden av tripplett-oksygen 3O_2 , hvilket hever oksygenet til den første eksiterte elektronsinglet-tilstanden 1O_2 , som ligger omkring 1 elektronvolt over grunn-tilstanden. Denne spinnkonserverende energioverføring er mulig bare på grunn av at grunnelektron-tilstanden av molekylært oksygen er en tripplett, hvilket ikke er tilfelle for de fleste stabile molekyler. Denne energi-overføring, som er vist på fig. 1, kan presenteres som følger:



Når singlet-oksygen 1O_2 undergår vekselvirkning med molekyler som befinner seg i det omgivende medium M, opptrer det en forholdsvis svak kollisjonsindusert emisjon:



Størrelsen ν_E er emisjonsfrekvensen og svarer til en bølgelengde på 1,27 mikron. Ved optisk å detektere og overvåke denne emisjon er det mulig å bestemme den øyeblikkelige hastighet som det aktive cytotoxiske middel, nemlig singlet-oksygen, blir generert med og angriper det ondartede vev med.

Den nærmere beliggenhet av angrepet av singlet-oksygen er blitt identifisert som cellemembranen. Betydelige forskjeller i akkumulering av hematoporfyrin og membranødeleggelse er funnet å opptre avhengig av den hydrofobe eller hydrofile art av det aktuelle membransted og kompenserende løsningsevne av fotosensitiveringsmidlet. Det skal bemerkes at man kan anvende flere fotosensitiverende fargestoff, så som rose bengal, eosiny, fluorescein, metylen-blått, foruten hematoporfyrin, for å frembringe den ovenfor beskrevne fotodynamiske effekt. Hematoporfyrin har imidlertid den fordel at det er forholdsvis ikke-toksisk og har også vist seg å være motstandsdyktig mot oksydasjon og er følgelig temmelig stabilt.

Vanlig fotokjemoterapi-behandling innebærer intravenøs injisering av hematoporfyrin på pasienten. Etter to eller tre dager er dette hematoporfyrin blitt selektivt opptatt av tumorvevet. Fotostråling blir så brukt til å eksitere hematoporfyrinet til sin singlet-tilstand og gjennom den prosess som er illustrert ved likning (1) produseres singlet-oksygen i det ondartede vev. Det terapeutiske lys kan trenge direkte gjennom pasientens hud til tumorområdet hvis tumoren befinner seg forholdsvis nær overflaten. For dyptsittende eller store tumorer kan det brukes et system basert på fiberoptikk, som muliggjør avgivelse av lyset i hvilken som helst ønsket dybde i tumoren. Det terapeutiske lys kan også leveres ved hjelp av forskjellige typer av endoskoper, til hals, bronkier, blære etc.

Som nevnt tidligere er problemet ved den tidligere kjente teknikk at den korrekte intensitet og varighet av den terapeutiske lysdose ikke kan bestemmes. Legen må gjette på den korrekte terapeutiske lysdosering. Hvis doseringen er for høy vil normalt vev bli utsatt for nekrose, og hvis doseringen er utilstrekkelig, vil tumorem ikke bli ødelagt. Da legen ikke har noe middel til å kjenne hvilken hastighet oksygen leveres til vevet med, eller størrelsen av den lokale fargestoffkonsentrasjon, er det umulig å forutsi virkningen av en gitt terapeutisk lysdose. Hvis lysdosen er for intens kan lokalt oksygen uttømmes raskere enn det forsynes til vevet, og det vil ikke bli generert noe ytterligere singlet-oksygen for hvilken som helst økning i intensitet eller varighet av lysdosen. Den eneste adekvate måte å foreskrive den terapeutiske lysdose på, er derfor ved direkte overvåkning eller måling av nivået av produsert singlet-oksygen. Som nevnt er det mulig å foreta optisk fjerndetektering av nivået av singlet-oksygen, på grunn av eksistensen av kollisjonsindusert infrarød emisjon ved en bølgelengde på 1,27 mikron, som indikert i og med likning (2).

Figurene 2 og 3 illustrerer i blokk-skematisk form et apparat ifølge oppfinnelsen for overvåkning av konsentrasjonen av singlet-oksygen under behandlingen av hudtumorer eller tumorer nær hudoverflaten. Apparatet omfatter generelt en optisk deteksjonsanordning 10 som oppsamler lys avgitt fra tumoren og detekterer intensiteten av slikt lys i bølgelengdebåndet ved

162002

8

1,27 mikron, en forsterkningsanordning 12 som forsterker og behandler elektriske signaler generert av den optiske detektor 10, og en utgangsindikator 14 som angir den momentane eller instantane konsentrasjon av singlet-oksygen som opptrer under fotokjemoterapi-behandling.

Under arbeidet blir terapeutisk lys (pulset fra enheten 16; i det vesentlige kontinuerlig fra enheten 18) brukt til å beståle tumorstedet 20. Tumoren er på forhånd blitt behandlet og har absorbert et fotosensitiverende fargestoff, så som hematoporfyrin. Den terapeutiske lysbestråling produserer singlet-oksygen, hvilket er det aktive cytotoksiske middel, som emitterer stråling i et forholdsvis smalt spektralband sentrert om en bølgelengde på 1,27 mikron. Den optiske deteksjonsanordning 10 samler og detekterer strålingen ved 1,27 mikron og frembringer et elektrisk signal som forsterkes i forsterkeranordningen 12. Utgangsindikatoren 14 er forbundet med forsterkeranordningen 12 og fremviser nivået av øyeblikkelig konsentrasjon av singlet-oksygen. Dette konsentrasjonsnivå kan ytterligere brukes til å bestemme det maksimale nivå av produsert singlet-oksygen eller slukningshastigheten. Det øyeblikkelige konsentrasjonsnivå kan brukes til å justere doseringen av den terapeutiske stråling, det vil si indikere om intensiteten, varigheten, frekvensen eller moduleringen av den terapeutiske stråling bør modifiseres for å oppnå en mer effektiv fotokjemoterapi av dens spesielle tumor eller en spesiell del av tumoren.

Fig. 2 viser et apparat ifølge oppfinnelsen basert på bruk av pulset eller oppkappet terapeutisk lys 17. Dette apparat består av et linsearrangement 22 for oppsamling og konsentrering av lys generert i tumoren, et båndpassfilter 24 som filterer uønsket lys og fører videre lys i bølgelengdebandet ved 1,27 mikron, en fotodetektor 26 som detekterer lys passert gjennom filteret 24, en forforsterker 28 og en "boxcar"-integrator (eller transient skriver kombinert med en middelveidienhet for signal) 30 til å forsterke og prosessere det elektriske signal som er frembragt av fotodetektoren 26, og en utgangsindikator 14 som fremviser den momentane konsentrasjon av singlet-oksygen og/eller sluknings- eller nedbrytningshastigheten.

Fotodetektoren 26 må være i stand til å detektere svake utstrålinger ved en bølgelengde på 1,27 mikron. Diode-fotodetektorens spektralrespons kombinert med båndpass-filte- ret 24 må være slik at det terapeutiske lys som opptrer i den synlige del av spekteret, og det røde fluorescerende lys som opptrer når fargestoffet undergår en strålingsomvandling fra sin eksiterende singlet-tilstand til grunnsinglet-tilstanden, begge filtreres ut. Fotodetektoren 26 må også være hurtig nok til å reagere på den tidsvarierende intensiteten av lysemisjonen. Ifølge oppfinnelsen foretrekkes det en epitaksialinnretning basert på indium/galium/arsen (InGaAs), fordi denne er selektivt følsom for infrarød stråling i det ønskede bølgelengdeområde med minimalt behov for filtrering og på grunn av dens raske tidsrespons. Denne type innretning er i utstrakt bruk i kommersielle fiberoptiske transmisjonssystemer.

Fig. 3 illustrerer et apparat ifølge oppfinnelsen basert på bruk av i det vesentlige kontinuerlig intensitet av terapeutisk lys 18. Apparatet består av et linsearrangement 22 for oppsamling og konsentrering av lys generert i tumoren, en mekanisk eller elektro-optisk opphakkings-innretning eller "chopper" 42 som er innsatt for å forbedre forholdet mellom signal og støy, et båndpassfilter 24 som filtrerer bort uønskede lysfrekvenser og overfører lys i bølge-lengdeområdet ved 1,27 mikron, en fotodetektor 26 som detekterer lys passert gjennom filteret 24, en synkronisert forsterker 34 som forsterker og prosesserer de elektriske signaler som frembringes av fotodetektoren 26, og en utgangsindikator 14 som fremviser det momentane nivå av konsentrasjonen av singlet-oksygen. Som omtalt ovenfor kan fotodetektoren 26 være en InGaAs-diode.

Figurene 4 og 5 viser i blokk-skjematisk form et apparat ifølge oppfinnelsen som anvendes til overvåkning av konsentrasjonen av singlet-oksygen under behandlingen av dyptsittende tumorer i kroppen. Apparatet omfatter stort sett en optisk deteksjonsanordning 10 som oppsamler og detekterer lys i bølgelengdeområdet 1,27 mikron utstrålt fra dyptliggende tumorer, en forsterkeranordning 12 til å forsterke og prosessere det signal som leveres av den optiske detektoranordning 10, og

en indikatoranordning 14 som angir den momentane konsentrasjon av singlet-oksygenet.

Hvis det terapeutiske lys 16 er pulset eller hvis en i det vesentlige kontinuerlige terapeutisk lyskilde blir oppkappet optisk, vil den resulterende generering og nedbrytning av singlet-oksygenmolekyler også resultere i en pulset emisjon. Fig. 4 viser apparatet når det anvendes pulset terapeutisk lys 16. Apparatet omfatter en fiberoptisk bølgeleder 36 som innsettes i tumormassen 38 gjennom en hul hypodermisk nål 40, for å oppsamle lys som emitteres i tumoren, et båndpassfilter 24 som filtrerer ut uønskede lysfrekvenser og overfører lys i bølgelengdebåndet ved 1,27 mikron, en fotodiode 26 som detekterer lys som har passert gjennom filteret 24 og kan ha karakteristikk som også filtrerer ut uønskede lysfrekvenser, en forforsterker 28 som forsterker elektriske signaler generert av fotodetektoren 26, en "boxcar"-integrator (eller transient skriver kombinert med en gjennomsnittsenhet for signalet) 30, for ytterligere prosessering av signalet, og en utgangsindikator 14 som fremviser det momentane nivå av konsentrasjonen av singlet-oksygen og/eller nedbrytningshastigheten. Som omtalt ovenfor kan fotodetektoren 26 være en InGaAs -diode.

Fig. 5 illustrerer utførelsen når det anvendes en terapeutisk lyskilde med i det vesentlige konstant intensitet. Apparatet omfatter her en fiberoptisk bølgeleder 36 som innsettes i tumormassen 38 gjennom en hul hypodermisk nål 40 for å oppsamle lys emittert i tumoren, en mekanisk eller elektro-optisk oppkappingsenhet 42 innsatt et sted i den fiberoptiske bølgeleder 36, et båndpassfilter 24 som filtrerer ut uønskede lysfrekvenser og overfører lys i båndet ved 1,27 mikron, en fotodetektor 26 som detekterer lys fra filteret 24 og har egenskaper som videre filtrerer ut uønskede lysfrekvenser, en synkronisert forsterker 34 som forsterker og prosesserer de elektriske signaler som genereres av fotodetektoren 26, og en utgangsindikator 14 som fremviser det momentane nivå av konsentrasjonen av singlet-oksygen. Fotodetektoren 26 kan være en InGaAs -diode og oppkappingsenheten 42 kan være en optoakustisk modulator.

Den fiberoptiske bølgeleder 36 kan innsettes i kreftvevet gjennom en hul hypodermisk nål 40. I en annen utførelse kunne

det foretrekkes å la den terapeutiske lyskilde også tre inn i krefttumoren gjennom en fiberoptisk forbindelse. I dette tilfellet kunne den fiberoptikk som fører det terapeutiske lys og den fiberoptiske sondeforbindelse kobles til og innsettes samtidig i tumoren. En hypodermisk nål eller et endoskop kunne være egnet for denne anvendelse.

I operasjon vil den hypodermiske nål 40 tillate inntrengning av den fiberoptiske bølgeleder 36 til det aktuelle område av tumormassen for å måle genereringen av singlet-oksygen. Etersom lys ved en bølgelengde på 1,27 mikron lettere trenger igjennom levende vev enn synlig lys gjør, er den nøyaktige plassering av den fiberoptiske sensor i tumormassen ikke kritisk. Intensiteten, frekvensen og moduleringen av det terapeutiske lys (pulset som ved 16 eller i det vesentlige kontinuerlig som ved 18) kan justeres i avhengighet av singlet-oksygen-nivået. På denne måte utgjør apparatet ifølge oppfinnelsen et praktisk middel til å måle virkningen av den innfalte terapeutiske lysdose og muliggjør kvantitativ fotokjemoterapi som en metode til klinisk kreftbehandling.

Ved behandling av øye-tumor kan den fiberoptiske forbindelse 36 som vist på figurene 4 og 5 være optisk koblet til en kontaktlinse istedenfor å innføres i tumorområdet. Det kontaktlinsearrangement som er vist på fig. 6 omfatter generelt en kontaktlinse 44 som anbringes over hornhinnen og er optisk koblet til en fiberoptisk forbindelse 36. Kontaktlinsen 44 oppsamler den utstråling ved 1,27 mikron som genereres av singlet-oksygen under fotobestråling av øye-tumor. En enkel fiberoptisk forbindelse koblet til kontaktlinsen kan overføre terapeutisk lys til øyet og oppsamle emisjonen ved 1,27 mikron som kommer fra øyet, eller en bunt av fiberoptiske forbindelser kan være optimalt koblet til kontaktlinsen og en av forbindelsene kan oppsamle lys emittert fra øye-tumoren.

Det er åpenbart mulig å foreta mange modifikasjoner og variasjoner av foreliggende oppfinnelse, sett i lys av ovenstående beskrivelse. Det vil derfor innses at innenfor rammen av de følgende patentkrav kan oppfinnelsen praktiseres på annen måte enn det som her er spesielt beskrevet.

P a t e n t k r a v

1. Apparat for overvåkning eller måling av den momentane konsentrasjon av singlet-oksygen produsert under behandling av kreft ved hjelp av fotokjemoterapi, hvilken fotokjemoterapi-behandling innbefatter terapeutisk bestråling av kreftvev som har absorbert fotosensitiverende fargestoff, k a r a k t e r i s e r t v e d at apparatet omfatter: en optisk detektoranordning (10) for å detektere intensiteten av lysemisjoner i bølgelengdebåndet ved 1,27 mikron bevirket ved kollisjonsindusert strålings-deaktivering av singlet-oksygen, hvilke lysemisjoner frembringes i kreftvevet under fotokjemoterapi, hvilken optisk detektoranordning (10) frembringer et elektrisk utgangssignal; en forsterkeranordning (12, 34) forbundet med den optiske detektoranordning (10), til å forsterke og prosessere det elektriske utgangssignal, og en utgangsindikatoranordning (14) forbundet med forsterkeranordningen (12, 34), til å indikere den momentane konsentrasjon av singlet-oksygen.
2. Apparat ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den optiske detektoranordning (10) omfatter en filteranordning (24) for utvelgning av de nevnte lysemisjoner i bølgelengdebåndet ved 1,27 mikron, ved å filtrere bort uønsket lysstråling, og en fotodetektoranordning (26) som er optisk koblet til filteranordningen (24) for å detektere intensiteten av lysemisjonen i bølgelengdebåndet ved 1,27 mikron.
3. Apparat ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at fotodetektoranordningen (26) er en InGaAs-fotodiode.
4. Apparat ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at den optiske detektoranordning (10) omfatter en innretning (22, 36, 44) til å oppsamle de nevnte lysemisjoner frembragt i vevet under fotokjemoterapi, og at utgangen av oppsamlings-

innretningen (22, 36, 44) er optisk koblet til filteranordningen (24).

5. Apparat ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at oppsamlingsinnretningen er en fiberoptisk forbindelse (36).

6. Apparat ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at oppsamlingsinnretningen er en kontaktlinse (44) som er optisk koblet til filteranordningen (24) gjennom en fiberoptisk forbindelse (36).

7. Apparat ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at oppsamlingsinnretningen er et linsearrangement.

8. Apparat ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at den terapeutiske stråling (16) er pulset og at forsterkeranordningen omfatter en forforsterker (28) forbundet med fotodetektoranordningen (26) for å forsterke de elektriske signaler frembragt av fotodetektoranordningen (26), og en "boxcar"-integrator (30) forbundet med forforsterkeren (28) for prosessering av utgangssignalet fra forforsterkeren (28).

9. Apparat ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at den terapeutiske stråling (18) er i det vesentlige kontinuerlig, at den optiske detektoranordning videre omfatter en oppkappingsinnretning (32, 46) som er optisk koblet til utgangen av oppsamlingsinnretningen og er optisk koblet til utgangen av filteranordningen, og at forsterkeranordningen omfatter en synkronisert ("lock-in")-forsterker (34).

10. Apparat ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at oppkappingsinnretningen (32, 46) er en optoakustisk modulator.

11. Apparat ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at den terapeutiske foto- eller lysstråling (18) er i det vesentlige kontinuerlig og den optiske detektoranordning omfatter en oppkappingsinnretning (46) som er optisk koblet til inngangen av filteranordningen (24).

162002

14

12. Apparat ifølge krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d
at den fiberoptiske forbindelse (36) kan innføres i kreftvevet
gjennom en hul hypodermisk nål (40).

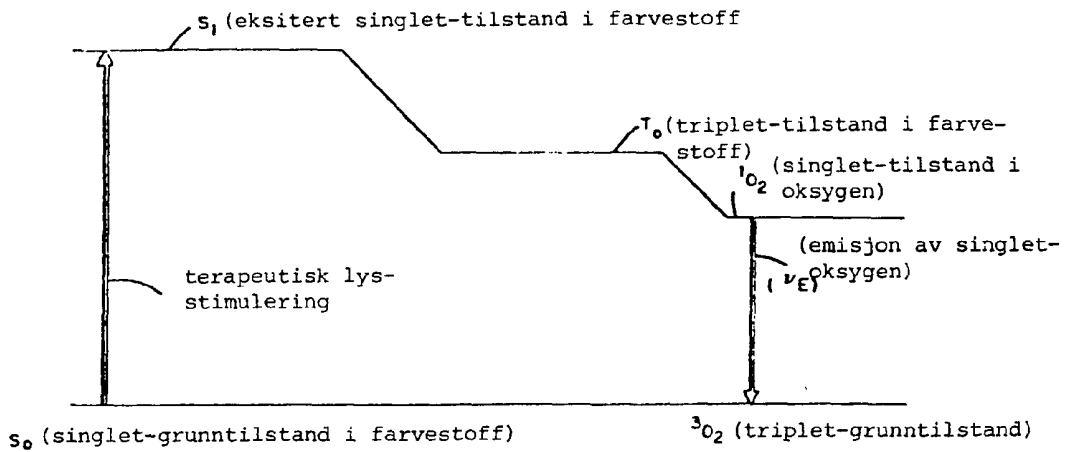


FIG. 1

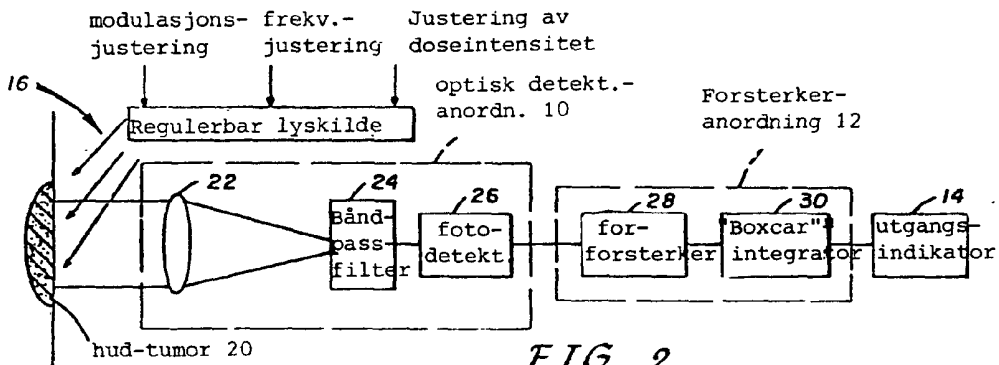


FIG. 2

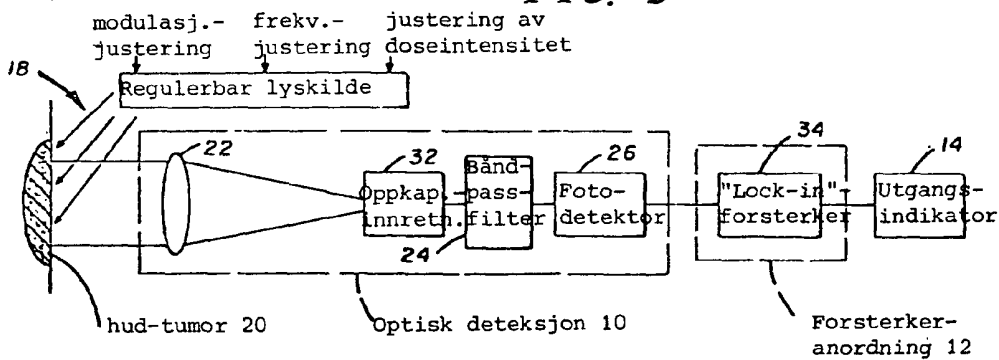


FIG. 3

