

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **240552**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **425395**

(22) Data zgłoszenia: **30.04.2018**

(51) Int.Cl.

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/01 (2006.01)

(54) **Aparat do multimodalnego obrazowania i analizy parametrów biofizycznych skórno-
odczynu alergicznego podczas skórnych testów alergicznych punktowych i płatkowych
oraz sposób hybrydowego multispektralnego obrazowania odczynów alergicznych
w przebiegu skórnych testów punktowych i płatkowych**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

04.11.2019 BUP 23/19

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

25.04.2022 WUP 17/22

(73) Uprawniony z patentu:

**MILTON ESSEX SPÓŁKA AKCYJNA,
Warszawa, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**JACEK STĘPIEŃ, Warszawa, PL
RADOSŁAW SOLAN, Warszawa, PL
PAWEŁ ŁUKASIEWICZ, Warszawa, PL**

PL 240552 B1

Opis wynalazku

Dziedzina techniki

Przedmiotem wynalazku jest aparat do multimodalnego obrazowania i analizy parametrów biofizycznych skórnoo odczynu alergicznego w przebiegu testów skórnych punktowych i płatkowych oraz sposób multispektralnego obrazowania odczynów alergicznych w przebiegu reakcji alergicznej typu I jak i IV indukowanych aplikacją substancji uczulających w trakcie wykonywania skórnych testów alergicznych punktowych (ang. „prick tests”) i płatkowych (ang. „patch tests”).

Stan techniki

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), alergia plasuje się na trzecim miejscu na liście najczęściej występujących chorób przewlekłych i zaliczana jest do tzw. chorób cywilizacyjnych, których zwalczanie stanowi aktualnie międzynarodowy priorytet zarówno dla instytucji opieki zdrowotnej jak i dla poszczególnych rządów. WHO wiek XXI określiła wiekiem epidemii alergii (WHO: White Book on Allergy, 2011–2012). Eksperti WHO oceniają, że rocznie przybywa w populacji od 0,5 do 2,5% alergików. Jeśli chodzi o nowe przypadki, żadna z pozostałych chorób cywilizacyjnych nie ma aż takiego tempa przyrostu. Wstępem do skutecznego leczenia jest precyzyjna diagnoza instrumentalna w postaci testów alergicznych. Wyzwaniem jest zapewnienie szerokiego dostępu pacjentom do diagnostyki jak i dostosowanie narzędzi diagnostycznych pod kątem automatyzacji i standaryzacji procedury testowej. Światowa Organizacja Alergii (WAO) jako złoty standard diagnostyczny rekomenduje testy skórne, jako metodę referencyjną obrazującą rzeczywistą reaktywność organizmu pacjenta na badane substancje uczulające.

W praktyce klinicznej stosowane są obecnie dwa odmienne rodzaje skórnych testów alergicznych:

- testy typu nakłuciowego (testy punktowe) w różnych wariantach, polegające na powierzchniowym nakłuwaniu skóry pacjenta i wprowadzaniu badanych substancji uczulających (alergenów); testy te służą do badania reakcji alergicznej typu I (natychmiastowej), przede wszystkim na alergeny wziewne i pokarmowe;
- testy typu płatkowego polegające na aplikacji badanych substancji uczulających (haptenu) bezpośrednio na nieuszkodzoną skórę na specjalnym plastrze, który pacjent nosi przez minimum 48 godzin; testy te służą do badania reakcji alergicznej typu IV (opóźnionej), pojawiającej się w przebiegu alergii kontaktowej, w tym w różnego typu alergiach zawodowych.

Wspólnym problemem jest technika odczytu tych testów, gdyż zarówno testy punktowe, jak i testy płatkowe odczytywane są aktualnie przez lekarza wyłącznie na podstawie symptomów widocznych naskórnio i to metodą naoczną, przy użyciu zwykłej linijki ze skalą milimetrową. W przypadku testów punktowych odczyt polega na pomiarze wielkości tzw. bąbla alergicznego i porównaniu go do rozmiaru bąbla w miejscu próby dodatniej z histaminą (chlorowodorkiem histaminy), oraz na pomiarze wielkości rumienia alergicznego, a wyniki oznaczane są na różnych wariantach skali punktowej. W przypadku testów płatkowych lekarz oprócz oceny obecności rumienia alergicznego ocenia także obecność niespecyficznych symptomów naskórnych w postaci grudek i/lub pęcherzyków pojawiających się w miejscu aplikacji substancji testowych, wyniki także oznaczane są na skali punktowej.

Metoda naocznego odczytu testów skórnych zarówno punktowych, jak i płatkowych, oparta na niespecyficznych symptomach naskórnych obserwowanych przez lekarza, nie zapewnia powtarzalności odczytu, a zatem nie zapewnia niezbędnej standaryzacji i nie spełnia przez to kryteriów medycyny opartej na faktach (ang. evidence-based-medicine, EMB) wymagających do oceny testów tzw. markerów, ustalanych w oparciu o wymierne wskaźniki ilościowe biochemiczne lub biofizyczne. Metoda naoczna jest to technika autorska, obarczona nieznanym poziomem błędnych odczytów zarówno fałszywie dodatnich, jak i fałszywie ujemnych.

Z WO 2016/064795 A1 znane jest urządzenie do odczytu testu skórnoo posiadające obudowę i detektor podczerwieni krótkiej fali (SWIR). Detektor SWIR może posiadać soczewkę umożliwiającą rejestrację obrazu obszaru testowego skóry pacjenta i jest skonfigurowany do wykrywania zmian skórnych (pęcherzyków, krostek) na tym obszarze testowym po miejscowym podaniu alergenu.

W WO 2016/096591 A1 opisano metodę stwierdzania alergii u pacjenta w teście skórnoo, obejmującą: rejestrację dwóch zestawów wartości natężenia promieniowania w układzie przestrzennym dla obszaru skóry pacjenta w miejscu podania alergenu – dla promieniowania widzialnego i podczerwonego, następnie wygenerowanie dwóch odpowiednich zestawów rozkładu przestrzennego amplitud fali

tętna w fotopletyzmogramie (PPG), porównanie ich ze sobą i z testowym obszarem skóry oraz określenie na tej podstawie, czy pacjent wykazuje reakcję alergiczną na podany alergen.

Z kolei w WO2014182932 A1 ujawniono metodę testowania specyficzności i natężenia reakcji alergicznej poprzez nakłucie skóry pacjenta układem mikroigieł zawierających wiele epitopów, a następnie określenie reakcji skóry na te alergeny. Reakcja mierzona jest za pomocą kamery termowizyjnej i na tej podstawie dokonywana jest analiza i dobór ewentualnej terapii.

W US 2012253224 A1 opisano urządzenie do wykonywania skórnych testów alergicznych, posiadające obudowę z otworem wyznaczającym obszar badany skóry pacjenta, aparat do rejestracji obrazu powierzchni badanego obszaru, element oświetlający, aparat mocujący urządzenie do kończyny pacjenta oraz sterownik procesu przetwarzania obrazu.

W US 20170007170 A1 opisano z kolei urządzenie do skórnych testów alergicznych posiadające pasek nośny naklejany na skórę, który na spodniej stronie jest zaopatrzony w mikroigiełki wprowadzające alergen w nakłucia. Analiza opiera się na porównaniu obrazu powierzchni danego obszaru skóry pacjenta przed nałożeniem paska i po jego nałożeniu, a następnie na elektronicznej analizie obu obrazów.

Z kolei w WO 2013116316 A1 ujawniono hyperspektralny układ obrazowania z co najmniej jednym zespołem obrazowania hyperspektralnego zawierającym: soczewki do kierowania światła rozproszonego, odbitego lub przechodzącego przez badany obiekt do układu filtra hyperspektralnego rozdzielającego światło na dyskretne pasma widmowe; czujnik rejestrujący to promieniowanie i generujący odpowiednie sygnały elektryczne odpowiadające badanemu obiektowi oraz co najmniej jeden procesor do wyznaczania parametrów biologicznych na podstawie danych pochodzących z obrazu hyperspektralnego.

W WO 2014140215 A1 opisano metody i urządzenia do pomiaru wielkości bąbli i wykrywania alergii w reprezentacjach trójwymiarowych obszarów przedramion. Urządzenie wykonuje skan trójwymiarowy ramienia z bąblami, a następnie w wyniku obróbki cyfrowej uzyskuje się trójwymiarową reprezentację samych bąbli, co stanowi podstawę do diagnozy reakcji alergicznej.

W US 20040176701 A1 opisano urządzenie do badania reakcji alergicznej typu IV, wykorzystujące porównawczy pomiar wiązki laserowej rozproszonej przez komórki krwi w naczyniach krwionośnych obszaru skóry nie-poddanego działaniu alergenu i obszaru poddanego działaniu alergenu.

PL 410688 A1 dotyczy kontaktowego układu termooptycznego oraz jego zastosowania do nieinwazyjnego obrazowania wielkości podskórnego hipertermicznego odczynu indukowanego histaminą w przebiegu skórnej reakcji alergicznej. Działanie układu opiera się na rejestracji zmian barwy układu termooptycznego opartego na mieszaninach ciekłokrystalicznych, zmieniających konformację pod wpływem lokalnej hipertermii wywołanej reakcją alergiczną. Ciekłokrystaliczna termografia kontaktowa opisana w tym dokumencie należy do technik termowizyjnych, ale w odróżnieniu od innych rozwiązań opierających się na termowizji zdalnej (emisyjnej) z wykorzystaniem kamery termowizyjnej pracującej w paśmie podczerwieni, umożliwia odwzorowanie bezstratne alergicznego odczynu hipertermicznego na powierzchni skóry w skali 1:1.

Z kolei w US 2018014734 A1 opisano urządzenie do analizy tkanki ludzkiej, a zwłaszcza skóry, pod kątem przekazywania ciepła (m.in. przewodności cieplnej, dyfuzyjności cieplnej, pojemności cieplnej). Urządzenie obejmuje elementy doprowadzające ciepło do tkanki oraz detektory rejestrujące rozkład czasoprzestrzenny parametrów fizjologicznych lub własności fizycznych tkanki pod wpływem ciepła. Ta informacja może być skorelowana z prędkością i/lub kierunkiem przepływu krwi, obecnością okluzji naczyniowej, zmianami krążenia związanymi z reakcją zapalną, poziomem hydratacji i innymi parametrami fizjologicznymi.

W US 2010121200 A1 ujawniono urządzenie do wspomagania diagnozy patofizjologicznych zmian tkanki, zwłaszcza oparzeń, wykorzystujące urządzenia termowizyjne, techniki scyntygrafii naczyniowej lub dopplerowską przepływometrię laserową do uwypuklenia lokalnych zmian przepływu krwi.

US 2017035344 A1 dotyczy układów do wykrywania reakcji alergicznej wykorzystujących termiczne pomiary twarzy, obejmujących ramkę do zamocowania na głowie pacjenta wraz z kamerą termowizyjną w odstępie mniej niż 10 cm od twarzy pacjenta i skonfigurowanej do rejestracji obrazu termicznego co najmniej części nosa pacjenta, co następnie po obróbce cyfrowej stanowi podstawę do określenia rozmiaru reakcji alergicznej.

Z kolei US 4819657 B1 dotyczy automatycznego układu wykrywania alergii zawierającego elektrodę zaopatrzoną w układ elektroniczny oraz urządzenie do przezskórnego, beznakłuciowego dostarczenia alergenu do organizmu pacjenta. Elektroda posiada także czujnik temperatury do pomiaru temperatury obszaru skóry w sąsiedztwie miejsca podania alergenu. Pomiar jest prowadzony co 30 sekund przez okres 15 minut, a wyniki są prezentowane lekarzowi w formie graficznej.

W US 20040019269 A1 ujawniono metodę wczesnego wykrywania zapalenia i zakażenia u zwierząt z wykorzystaniem termografii w podczerwieni.

Wreszcie, w US 2008269635 A1 opisano układ do prowadzenia testów alergicznych, obejmujący układ mikroigiełek do nakłuć, kapsułki zawierające alergeny do wprowadzania w te nakłucia oraz układy obrazujące, posiadające czujniki wyznaczające topograficzny profil reakcji alergicznej w miejscu nakłuć.

Rozwój technik obrazowania, w tym termowizji wykorzystującej kamery pracujące w różnych paśmie podczerwieni, umożliwiają ujawnienie specyficznych sygnałów termicznych pojawiających się w tkance skórnej pod wpływem rozwijającej się reakcji alergicznej w odpowiedzi na podane alergeny czy hapteny (substancje testowe). Kluczowym problemem technicznym jest stosunkowo niska rozdzielczość geometryczna stosowanych kamer i wynikająca stąd trudność z topograficznym wyodrębnieniem konkretnego punktu podania alergenu testowego na obrazie termowizyjnym. Dodatkowy problem w testach płatkowych stanowi obecność zróżnicowanych symptomów naskórnych w postaci grudek i pęcherzyków pojawiających się w przebiegu testowej reakcji alergicznej, bowiem stanowią one dla lekarzy podstawowy czynnik różnicujący silną reakcję dodatnią od ujemnej. W obrazie termowizyjnym hipertermicznego odczynu alergicznego w testach płatkowych, taka różnica w intensywności reakcji musiałaby również zostać odpowiednio odwzorowana, co wiąże się z koniecznością uzyskania znacznie gęstszej mapy rozkładu naskórnego rejestrowanych izoterm w sytuacji zastosowania zbliżenia cyfrowego badanego pola testowego. Problem wiarygodności pomiarowej i uzyskiwanej rozdzielczości przez kamery termowizyjne w miejscu badania wynika ze zbyt szerokiego zakresu roboczego kamer rejestrujących obraz w podczerwieni, obejmującego znacznie ponad 100°C , co przy średnim błędzie pomiaru rzędu $\pm 2\%$, powoduje, że możliwe artefaktyczne pomiary mogą osiągnąć wymiar liczbowy nawet $\pm 2^{\circ}\text{C}$, czyli więcej niż może wynieść bezwzględny wymiar hipertermii alergicznej. Ponadto uwarunkowania techniczne kamer mimo parametrów nominalnych są takie, że przy nominalnej rozdzielczości matrycy bolometrycznej rzędu 320×240 pikseli i rozdzielczości termicznej $0,05^{\circ}\text{C}$, gdy kamera (tu: przykładowo kamera IR FLIR A325) wykrywa promieniowanie podczerwone o długości fali w zakresie $7,5\text{--}13,0\text{ }\mu\text{m}$ i ma pole widzenia (FOV) $25^{\circ} \times 19^{\circ}$, to chwilowa wartość pola widzenia (iFOV) $1,36\text{ mrad}$. To powoduje, że w odległości 1 m od powierzchni badanej skóry każdy piksel analityczny ma wielkość aż $1,36\text{ mm}$, a zaleca się do analizy obszar co najmniej 3×3 piksele. Oznacza to, że najmniejszy obszar analityczny z odległości 1 m wynosi $4,08 \times 4,08\text{ mm}$, co jest zdecydowanie zbyt dużym obszarem w przypadku skórnych testów alergicznych, gdzie w przypadku testów płatkowych wielkość całego pojedynczego pola badanego ma wymiar zaledwie $10 \times 10\text{ mm}$.

Ograniczenia powyższe nie eliminują kamer pracujących w paśmie podczerwieni z zastosowań medycznych, lecz aby mogły one poprawnie zobrazować skalę skórnej odpowiedzi alergicznej, konieczne jest skojarzone użycie dodatkowych, sprzężonych z nimi instrumentów skanujących, potwierdzających innymi metodami wstępną termowizyjną identyfikację pola badanego, na którym doszło do reakcji alergicznej.

Reasumując, posłużenie się kamerą pracującą w paśmie podczerwieni (Dencheva M. et al.; *Thermovision in dental allergology*, Journ. of IMAB – Annual Proceeding, vol. 20, issue 3, 2014) uwidacznia anomalie pojawiające się w przebiegu testów alergicznych w postaci specyficznej sygnatury hipertermicznej, lecz nie pozwala na uzyskanie pewności diagnostycznej z uwagi na ograniczenia techniczne, przede wszystkim rozdzielczość termo-optyczną i przestrzenną kamer, które nie dają możliwości pewnego wyodrębnienia epicentrow hipertermii czyli lokalizacji fizycznej miejsc aplikacji konkretnej substancji uczulającej w obrazie termowizyjnym.

Badanie termowizyjne z użyciem kamery podczerwonej wymaga jednoczesnego potwierdzenia inną techniką – laserowej przepływometrii dopplerowskiej (J. Serup J., Staberg B., *Quantification of Weal Reactions with Laser Doppler Flowmetry – Comparative Blood Flow Measurements of the Oedematous Centre and the Perilesional Flare of Skin-Prick Histamine Weals*, Allergy Europ. Journ. of Allergy and Clinic. Immunology, Vol. 40, Issue 4, 1985), w celu zobrazowania miejsc zwiększonego lokalnie przepływu krwi w rozszerzonych naczyniach mikrokrążenia skórno pod wpływem uwolnionej hista-

miny w miejscach pozytywnego wyniku testów, oraz optyczną – skaterringową w celu identyfikacji wykwitów naskórnych wyróżniających się na tle niezmienionej odczynem alergicznym skóry w postaci rumienia, grudek i pęcherzyków.

Zastosowania laserowej przepływometrii dopplerowskiej w celu zobrazowania ognisk subepidermalnej reakcji alergicznej charakteryzujących się zwiększonym lokalnie przepływem przez rozszerzone mikronaczynia skórnych spłotów podbrodawkowych, dotyczą niemal wyłącznie badań eksperymentalnych, naukowych. Technika ta nie może być zastosowana jako autonomiczna metoda oceny i wymiarowania skórnoo odczynu alergicznego, ponieważ poprzez efekt pohistaminowy obrazuje tylko jeden komponent naczyniowy tego odczynu i wymaga dodatkowego rozwiązania weryfikującego pomiaru przepływu wykorzystującego ten sam mechanizm patofizjologiczny. Metoda laserowej przepływometrii dopplerowskiej z definicji nie obrazuje kompleksu zjawisk towarzyszących skórnej reakcji alergicznej, w konsekwencji daje więc jedynie wycinkową informację na temat przebiegu skórnych testów alergicznych.

Zastosowanie instrumentalnych metod optycznych do oceny reakcji skórnej na podanie testowe alergenów/haptenów nastręcza te same trudności, co w przypadku metody oceny naocznej, gdyż opiera się o analizę symptomów naskórnych, a nie specyficznych bio-markerów. Metody optyczne skupiające się na zwiększeniu kontrastu odczynu i wyodrębnieniu na powierzchni badanej skóry anomalii w postaci rumienia naskórnego okazały się niewystarczające (S. Astner et al., Pilot study on the sensitivity and specificity of in vivo reflectance confocal microscopy in the diagnosis of allergic contact dermatitis; Journal of the American Academy of Dermatology, Vol. 3, Issue 6, Dec. 2005; 986–992) i nie sprawdziły się jako samodzielne narzędzie do kompleksowej oceny skórnoo odczynu alergicznego. Posiadają jednak potencjał analityczny w zakresie różnicowania statusu skóry zmienionej pod wpływem reakcji alergicznej w stosunku do niezmienionej, ale w oparciu nie tyle o zwiększenie kontrastu odpowiedzi naskórnej czy powiększenia optycznego wykwitów w polu widzenia badacza, lecz poprzez obiektywną reflektometryczną analizę współczynników odbicia/pochłaniania światła widzialnego przez zdrowe oraz zmienione pod wpływem testów obszary skóry, co ma szczególne znaczenie w przypadku testów płatkowych, gdzie oprócz rumienia istotne jest uwzględnienie pojawiających się grudek i/lub pęcherzyków, które w sensie biofizycznym są obszarem o odmiennej charakterystyce optycznej (odbiciowej oraz absorpcyjnej w zakresie szerokości widma fali elektromagnetycznej 380–700 nm).

Jak dotąd, żadna ze wskazanych metod analizy stanu skóry zastosowana do oceny przebiegu testowej reakcji alergicznej samodzielnie nie wykazała się skutecznością potwierdzoną w badaniach klinicznych, wystarczającą do tego, aby mogła posłużyć jako jedyny sposób do automatycznego odczytu wyników skórnych testów alergicznych zarówno w wariancie punktowym, jak i płatkowym. Istotną nowością wykorzystaną w aparacie według wynalazku jest zastosowanie obrazowania hybrydowego, multispektralnego, umożliwiającego uzyskanie technicznej redundacji koniecznej dla obiektywnej weryfikacji wyników obrazowania termowizyjnego skóry w miejscu wykonania testów alergicznych przez połączenie termowizji naskórnej z laserową przepływometrią dopplerowską dla potwierdzenia rozszerzenia naczyń mikrokrazenia skórnoo indukowanego aktywacją receptorów histaminowych H1 w przebiegu reakcji alergicznej typu I oraz, w tym samym urządzeniu, połączenie termowizji naskórnej z reflektometrią optyczną naskórną dla potwierdzenia zmian naskórnych w postaci rumienia, grudek bądź pęcherzyków wywołanych testową reakcją alergiczną typu IV.

Streszczenie wynalazku

Aparat według wynalazku umożliwia diametralną poprawę dokładności i jednocześnie pewności odczytu wyników skórnych testów alergicznych zarówno odwzorowujących reakcję alergiczną typu I (natychmiastową) jak i typu IV (opóźnioną) poprzez wprowadzenie obrazowania multispektralnego, dostępnego za pośrednictwem nowego i unikalnego połączenia w jednym urządzeniu trzech technik cyfrowego obrazowania nie tylko powierzchni skóry, ale również struktur głębiej położonych do głębokości ok. 2000 μm w celu identyfikacji anomalii termicznych tzw. hipertermicznego odczynu alergicznego (b) anomalii powierzchniowych skóry pojawiających się jako tzw. odczyn naskórny w przebiegu testu typu płatkowego w postaci rumienia, grudek, pęcherzyków i obrzęku), (c) anomalii zlokalizowanych w warstwie głębszej skóry w postaci rozszerzenia mikronaczyń spłotów podbrodawkowych.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że połączenie trzech różnych technik: termowizji, laserowej przepływometrii dopplerowskiej oraz refraktometrii optycznej umożliwia uzyskanie kompletnego obrazu skórnoo odczynu alergicznego zarówno w testach punktowych, jak i płatkowych.

Przedmiotem wynalazku jest aparat do multimodalnego obrazowania i analizy parametrów biofizycznych skórnoo alergicznego podczas skórnych testów alergicznych punktowych i płatkowych, posiadający budowę hybrydową, polegającą na połączeniu modułów do realizacji wzajemnie komplementarnych technik obrazowania, przy czym aparat posiada otwartą od dołu kopułową obudowę, w której zamontowany jest układ rejestracyjny zawierający kamerę termowizyjną pracującą w paśmie podczerwieni obejmującym zakres długości fali elektromagnetycznej od 760 nm do 100 μ m, kamerę stacjonarną z matrycą fotoczułą CCD lub CMOS, pracującą w zakresie widma światła widzialnego o długości fali elektromagnetycznej od 380 nm do 700 nm, oraz wysuwany pionowo sensor dopplerowski do przezskórnej laserowej przepływometrii dopplerowskiej, przy czym układ rejestracyjny jest zamocowany w obudowie w położeniu centralnym, które w stanie zmontowanym znajduje się bezpośrednio nad badanym obszarem skóry. Aparat według wynalazku posiada element dystansowy w postaci otwartej ku górze misy, tulei lub graniastostupa pozbawionego podstawy górnej i dolnej, przy czym element dystansowy jest rozłącznie połączony z dolną krawędzią obudowy, wyznaczając zamkniętą przestrzeń pomiędzy obudową i badanym obszarem skóry, który z kolei wyznaczony jest przez otwór w dolnej części elementu dystansowego. Element dystansowy jest zaopatrzony w układ kalibracyjny w postaci stabilizowanego termoelementu pokrytego czarnym pigmentem, korzystnie w postaci mikroelementu grzejjego zintegrowanego w pętli sprzężenia zwrotnego z termoparą typu K. W obszarze wyznaczonym przez dolną część obudowy i element dystansowy, na stoleżu kołowym zamocowanym od wewnątrz do obudowy zamocowany jest ruchomo – z możliwością ruchu po okręgu w płaszczyźnie prostopadłej do osi optycznej kamery termowizyjnej – obrotowy tubus napędzany silnikiem krokowym, otwarty obustronnie od góry i od dołu z wbudowanym układem skanera optycznego trójwymiarowego (3D), obejmującym projektor prążków ze źródłem światła LED, pionową siatkę projekcyjną prążków i rejestrator zaopatrzony w cyfrową kamerę pełnospektralną pracującą w zakresie długości fali od 300 nm do 1000 nm, przy czym projektor prążków i rejestrator są zamocowane naprzeciw siebie w jednej płaszczyźnie, pod kątem w stosunku do płaszczyzny wyznaczonej przez światło dolnego otworu tubusa obrotowego. Obudowa aparatu jest zaopatrzona w układ grzejjno-chłodzący.

Korzystnie kamera termowizyjna zawiera co najmniej jedną lub wiele połączonych ze sobą matryc, dających łącznie parzystą liczbę matryc termodelekcyjnych, korzystnie matryc mikrobolometrycznych niechłodzonych, o rozdzielczości natywnej matrycy termoelementów co najmniej 640x480 pikseli.

W innym korzystnym wariantcie realizacji aparatu według wynalazku kamera termowizyjna zintegrowana jest z optyką składającą się z jedno- lub wielosoczewkowego obiektywu o kątach widzenia co najmniej 60°x45° zapewniającego nie mniejszy rozmiar piksela na skórze rzutowanego na matrycę kamery niż 0,15x0,15 mm (IFOV, ang. Instantaneous Field of View), oraz rozmiar pola analitycznego złożonego z 3x3 pikseli nie większy niż 0,5 mm (MFOV, ang. Measurement Field of View).

Korzystnie aparat według wynalazku wyposażony jest we wzorzec sztucznej skóry ustalający emisyjność ϵ sztucznej skóry na poziomie nie mniejszym niż 0,98 oraz pozwalający na dowolne ustawienie punktu referencyjnego temperatury dla zakresu temperatur rejestrowanych przez kamerę termowizyjną wynoszącego co najmniej od 0°C do 100°C.

Korzystnie sensor dopplerowski posiada laser działający w zakresie promieniowania o długości fali co najmniej 560 nm, a korzystnie 780 nm i o częstotliwości próbkowania od 10 Hz do 19 kHz, przy dwóch pasmach i przy separacji kanałów światłowodowych co najmniej 46 mm.

Korzystnie kamera stacjonarna zawiera co najmniej jedną matrycę fotodelekcyjną o rozdzielczości natywnej co najmniej 640x480 pikseli.

Korzystnie źródło światła LED projektora prążków skanera 3D jest źródłem spójnego promieniowania monochromatycznego o długości fali 380–780 nm, korzystnie 415 nm.

Korzystnie element dystansowy jest wykonany z tworzywa sztucznego, korzystnie przezroczystego, co umożliwia podświetlenie krawędzi stykających się ze skórą na zasadzie światłowodu.

Korzystnie układ grzejjno-chłodzący aparatu jest zaopatrzony w dyszę nadmuchiową do kierowania strumienia powietrza na badany obszar skóry.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób hybrydowego multispektralnego obrazowania odczynów alergicznych w przebiegu skórnych testów punktowych i płatkowych, w którym po podaniu badanego obszaru skóry pacjentowi działaniu co najmniej jednej substancji testowej, którą w teście punktowym jest alergen, a w teście płatkowym hapten, za pomocą aparatu według wynalazku określonego powyżej dokonuje się rejestracji komponentów hipertermicznych i/lub optycznych odczynu alergicznego w badanym obszarze skóry pacjenta. W sposobie według wynalazku

najpierw z użyciem kamery termowizyjnej pracującej w zakresie podczerwieni rejestruje się komponent hipertermiczny odczynu alergicznego przejawiający się obecnością sygnatur termicznych w tkance skórnej pod wpływem rozwijającej się reakcji alergicznej w odpowiedzi na podane substancje testowe (alergeny lub hapteny), a następnie w teście punktowym bezpośrednio po rejestracji alergicznego odczynu hipertermicznego kamerą termowizyjną, za pomocą przezskórnej laserowej przepływometrii dopplerowskiej przeprowadza się obrazowanie zwiększonego miejscowo przepływu naczyniowego w rozszerzonych naczyniach skórnych spłotów podbrodawkowych w wyniku oddziaływania histaminy uwolnionej w przebiegu reakcji alergicznej typu I na receptory H1 umiejscowione w śródbłonku, natomiast w teście płatkowym bezpośrednio po rejestracji alergicznego odczynu hipertermicznego kamerą termowizyjną za pomocą reflektometrii optycznej w zakresie światła widzialnego z wykorzystaniem skanera 3D rejestruje się komponent optyczny obrazujący topografię powierzchni badanego obszaru skóry z identyfikacją powierzchniowych zmian skórnych powstałych pod wpływem reakcji alergicznej typu IV, po czym dokonuje się cyfrowego złożenia wyników obrazowania termowizyjnego i techniką przezskórnej laserowej przepływometrii dopplerowskiej lub techniką reflektometrii optycznej z wykorzystaniem skanera 3D do uzyskania kompletnego obrazu odczynu alergicznego badanego obszaru skóry. Korzystnie obraz rozkładu izoterm na powierzchni badanego obszaru skóry pacjenta zarejestrowany kamerą termowizyjną nakłada się techniką cyfrową na obraz w świetle widzialnym tego samego obszaru badanej skóry zarejestrowany kamerą stacjonarną.

Korzystnie przed poddaniem badanego obszaru skóry pacjenta działaniu co najmniej jednej substancji testowej, na powierzchnię skóry pacjenta nanosi się szablon wyznaczający układ nanoszenia co najmniej jednej substancji testowej na skórę oraz krawędzie pola badanego obszaru skóry.

Szczegółowe omówienie wynalazku

Aparat według wynalazku umożliwia diametralną poprawę dokładności i jednocześnie pewności odczytu wyników skórnych testów alergicznych zarówno odwzorowujących reakcję alergiczną typu I (natychmiastową) jak i typu IV (opóźnioną) poprzez wprowadzenie obrazowania multispektralnego dostępnego za pośrednictwem nowego i unikalnego połączenia w jednym urządzeniu trzech technik cyfrowego obrazowania nie tylko powierzchni skóry, ale również struktur głębiej położonych do głębokości ok. 2000 μm w celu identyfikacji: (a) anomalii termicznych tzw. hipertermicznego odczynu alergicznego towarzyszących zarówno reakcji alergicznej typu I jak i typu IV, (b) anomalii powierzchniowych skóry pojawiających się jako tzw. odczyn naskórny w przebiegu testu typu płatkowego w postaci rumienia, grudek, pęcherzyków i obrzęku specyficznie pojawiających się w przebiegu reakcji typu IV, oraz (c) anomalii zlokalizowanych w warstwie głębszej skóry w postaci indukowanego histaminą rozszerzenia naczyń mikrosplotów podbrodawkowych w przebiegu testów typu punkowego, w przebiegu reakcji typu I.

Aparat do multimodalnego obrazowania według wynalazku w sposób nowatorski rozwiązuje opisane powyżej problemy wynikające z użycia jednomodowych rozwiązań, w tym ograniczenia parametryczne kamer termowizyjnych w zastosowaniach do celów medycznych w alergologii, jako instrumentu do jakościowej i ilościowej analizy hipertermicznych odczynów alergicznych pojawiających się w wyniku wykonania testów skórnych zarówno typu punkowego jak i płatkowego, przy czym oczekiwaną obiektywizację uzyskuje się dopiero w połączeniu z (a) laserową przepływometrią dopplerowską, która pozwala na potwierdzenie hipertermii specyficznie w przebiegu testów punktowych, a konkretnie jej komponentu naczyniopochodnego, poprzez pomiar zwiększonego przepływu w rozszerzonych histaminą naczyniach skórnych mikrosplotów podbrodawkowych, a w połączeniu z (b) reflektometrią optyczną powierzchni badanej skóry w zakresie światła widzialnego, specyficznie w przebiegu testów płatkowych, dodatkowo umożliwia precyzyjną identyfikację symptomów naskórnych w postaci rumienia, pęcherzyków i grudek. W efekcie aparat według wynalazku łącznie generuje skorelowane dane biofizyczne korelarzące: (a) wymiar temperaturowy hipertermii alergicznej, w stopniach $^{\circ}\text{C}/^{\circ}\text{F}$, z wielkością przepływu włósniczkowego wyrażonego w jednostkach przepływu [PU] w mikrosplotach warstwy podbrodawkowej skóry, które uległy rozszerzeniu w wyniku oddziaływania histaminy uwolnionej z aktywowanych komórek tucznych, na receptory śródbłonkowe H1 w przebiegu reakcji alergicznej typu I w testach punktowych, oraz (b) wymiar temperaturowy hipertermii alergicznej, w stopniach $^{\circ}\text{C}/^{\circ}\text{F}$, z liczbowymi parametrami reflektancji [%] w miejscach zmienionej skóry, gdzie zaszła reakcja alergiczna typu IV w przebiegu testów płatkowych.

W rozwiązaniu według wynalazku wykorzystuje się właściwości modelu biofizycznego absorpcji i odbicia światła rozproszonego na zmienionej pod wpływem odczynu alergicznego skórze opisującego charakterystyki optyczne zachodzących zjawisk na poziomie dyfuzji fotonowej, uzasadniające wykorzystanie tego modelu w koncepcji konstrukcyjnej samego detektora optycznego umożliwiającego następnie obiektywne, realizowane sprzętowo i na poziomie oprogramowania, zobiektywizowane wyodrębnienie obszaru anomalii naskórných, w tym rumienia alergicznego skorelowanego ściśle z hipertermią i następnie ich precyzyjne odwzorowanie ilościowe.

W aparacie według wynalazku zastosowano moduł optoelektroniczny tworzący dedykowaną kamerę termowizyjną pracującą w paśmie podczerwieni (definiowanej jako: bliska w zakresie 760–4000 nm, średnia 4000–14000 nm i daleka 14000–100 μm), do obrazowania efektu termogenego, zachodzącego w tkance skórnej w wyniku reakcji alergicznej indukowanej w miejscu wykonania testów skórnych. Obszar rejestrowanej naskórnie hipertermii subepidermalnej odpowiada topograficznie miejscu, w którym zaaplikowany alergen/hapten, w wyniku nadwrażliwości osobniczej wywołał reakcję alergiczną, której towarzyszy odczyn hipertermiczny. Opis biofizyczny zjawiska transportu tkankowego ciepła stanowi bazę teoretyczną dla modelu analitycznego pozwalającego zidentyfikować te pola skórne, na których zaaplikowany alergen doprowadził do wyzwolenia kaskady procesów patologicznych skutkujących znamienym podwyższeniem miejscowym temperatury tkankowej z ogniskiem w warstwie podbrodawkowej.

W zoptymalizowanym modelu biofizycznym transportu ciepła w tkance skórnej, skóra jest traktowana jako układ wielowarstwowy, w którym wyróżnia się naskórek Ω_1 o grubości niezerowej L_1-L_0 , skórę właściwą Ω_2 o grubości niezerowej L_2-L_1 oraz warstwę podskórną, traktowaną jako struktura quasi-homogeniczna Ω_3 o grubości niezerowej L_3-L_2 , gdzie termodynamiczne parametry tych warstw są określone następująco: λ_e [W/mK] (przewodnictwo ciepła), oraz c_e [J/m³K] (swoiste ciepło przypadające na jednostkę o wartości, $e = 1, 2, 3$). Chwilowy przepływ biociepła w obszarze skóry jest opisany przez następujący zespół równań:

$$x \in \Omega_e: c_e \frac{\partial T_e(x, t)}{\partial t} = \lambda_e \frac{\partial^2 T_e(x, t)}{\partial x^2} + k_e [T_B - T_e(x, t)] + Q_{me}$$

gdzie: $k_e = G_e c_B$, a G_e [(m³ krwi/s)/(m³ tkanki)] jest wskaźnikiem perfuzji krwi, c_B [J/(m³K)] jest objętościowym swoistym ciepłem krwi włosniczkowej, T_B jest temperaturą krwi tętniczej oraz Q_{me} [W/m³] jest metabolicznym źródłem ciepła, przy czym dla warstwy naskórka ($e=1$) $G_1=0$, a $Q_{m1}=0$. Zespół równań należy uzupełnić następującymi warunkami brzegowymi:

– na powierzchni kontaktowej pomiędzy poszczególnymi warstwami skóry brany pod uwagę ($e=1, 2$):

$$x \in \Gamma_{e,e+1} : \begin{cases} -\lambda_e \frac{\partial T_e(x, t)}{\partial x} = -\lambda_{e+1} \frac{\partial T_{e+1}(x, t)}{\partial x} \\ T_{e(x, t)} = T_{e+1}(x, t) \end{cases}$$

– na standardowo przyjętych wewnętrznych ograniczeniach, definiujących zbiór:

$$x \in \Gamma_3 : T_3(x, t) = T$$

– na powierzchni skóry:

$$x \in \Gamma_0 : q_1(x, t) = -\lambda_1 \frac{\partial T_1(x, t)}{\partial x} = -\alpha [T_1(x, t) - T_a],$$

gdzie α [W/m²K] jest zastępczym wskaźnikiem przepływu ciepła, T_a jest temperaturą otoczenia. W modelu przyjmuje się, że rozkład temperatur początkowych jest znany:

$$t = 0 : T_e(x, t) = T_0(x) \quad e = 1, 2, 3$$

W celu implementacji modelu do analizy algorytmicznej w aparacie według wynalazku korzystnie jest zastosować metodę elementów brzegowych, która dla przedstawionych równań oraz stanów przejściowych $t^{f-1} \gamma \rightarrow t^f$ prowadzi do konkretnych wzorów dla kolejnych warstw skóry, jednak przedmiotem niniejszego zgłoszenia nie jest algorytm analityczny. Model termodynamiczny dobrze odwzorowuje zjawisko transportu biociepła na drodze przewodzenia w tkance skórnej, przy czym należy zauważyć, że rejestracja naskórnego rozkładu temperatury w przebiegu reakcji alergicznej wywołanej testami dotyczy przepływu ciepła w granicach struktury przestrzennej tkanki, której głębokość (z) nie przekracza 2,5–2,8 mm, stąd termowizja nie napotyka na istotne bariery dające odczyty artefaktyczne.

W aparacie według wynalazku zarejestrowane sygnatury termiczne miejscowych odczynów alergicznych stanowią wspólny, ale tylko jeden z dwóch czynników analitycznych zarówno w odniesieniu do oceny wyników testów punktowych jak i testów płatkowych. Do pełnej oceny konieczne jest skojarzone z termowizją użycie dwóch dodatkowych instrumentów opartych o odmienne techniki badawcze, potwierdzających obecność anomalii termicznych wiązanych statystycznie z dodatnią skórną reakcją alergiczną.

Pierwszym z tych instrumentów jest laserowy przepływomierz dopplerowski wykorzystujący laser półprzewodnikowy małej mocy emitujący wiązkę spójnego światła monochromatycznego o długości fali optymalnie w zakresie od 630 do 780 nm. Spełnia rolę confirmacyjną w układzie multimodalnego obrazowania alergologicznego, poprzez identyfikację zwiększonego miejscowo przepływu naczyniowego w mikrosplotach warstwy podbrodawkowej skóry, co pozwala na potwierdzenie pochodzenia zarejestrowanej kamerą termowizyjną hipertermii naskórnej, będącej bezpośrednim skutkiem histaminowej aktywacji receptorów H1, która to reakcja prowadzi do rozszerzenia naczyń włosowatych i jest skorelowana z dodatnim wynikiem testów punktowych.

Drugim instrumentem sprzężonym z kamerą termowizyjną w aparacie według wynalazku jest skaner skórny 3D służący do pomiarów reflektometrycznych. Reflektometria optyczna w zakresie widma światła widzialnego o długości fali 380–780 nm, umożliwiającą skanowanie powierzchni badanej skóry i poprzez identyfikację specyficznych wykwitów w postaci rumieni alergicznego, pęcherzyków i/lub grudek pojawiających się w przebiegu skórnej reakcji alergicznej typu IV w wyniku wykonania testów płatkowych i ma za zadanie potwierdzić zobrazowaną kamerą termowizyjną hipertermię na tym samym obszarze badanej skóry, będącą pierwszym wskaźnikiem dodatniej reakcji na zaaplikowane hapteny. Istotą weryfikacji zarejestrowanej hipertermii metodą reflektometryczną jest potwierdzenie obecności obiektywnych różnic we współczynnikach odbicia światła przez skórę zdrową i zmienioną pod wpływem reakcji alergicznej, na której występują wspomniane anomalie w postaci rumienia, grudek i/lub pęcherzyków, ocenianych obecnie w klinice jako symptomy naskórne nadwrażliwości wywołującej reakcję alergiczną typu IV w miejscu testu.

Ponieważ w badaniu próbek biologicznych zachodzą równolegle zjawiska zarówno pochłaniania, jak i odbicia, od strony sprzętowej i przede wszystkim pomiarowej (dla celów obiektywizacji późniejszego odczytu obszaru odczynu alergicznego), priorytetem jest ustalenie natężenia wiązki odbitej, które uzależnione jest od specyficznych właściwości powierzchni skóry.

Z punktu widzenia modelu biofizycznego, kiedy wiązka skolimowanego monochromatycznego światła jest odbijana przez ruchomy obiekt, w tym przypadku przepływające elementy morfotyczne krwi, głównie przez krwinki czerwone, następuje przesunięcie częstotliwości w zależności od wektora prędkości charakteryzującego poruszający się obiekt, kierunku padającego promienia wiązki i kierunku promienia odbitego. Jeżeli k_i opisuje wektor propagacji wiązki (rad/m) dla padającego fotonu i uderzającego w cząstkę rozpraszającą poruszającą się z prędkością v (m/s), a k_s określa wektor propagacji fotonu odbitego od struktury, to przesunięcie katowe częstotliwości β_D (rad/s) będzie opisane zależnością:

$$\beta_D = -v \times q = -v(k_i - k_s) = -\frac{4\pi}{\lambda} v \left| \sin(\theta/2) \cos(\varphi) \cos(\alpha) \right|,$$

gdzie λ oznacza długość fali (m) dla fotonu w otaczającym medium, θ oznacza kąt rozpraszania pomiędzy k_i i k_s , α oznacza kąt między wektorem v a płaszczyzną rozpraszania, a φ oznacza kąt między rzutem wektora v w płaszczyźnie rozproszenia a $(k_i - k_s)$. Różnica pomiędzy k_i i k_s jest definiowana jako wektor rozpraszający q .

Ponieważ laserowa przepływometria dopplerowska ma bardzo małą objętość próbkowania, staje się przez to wrażliwa na minimalne nawet zmiany przestrzenne wynikające z wartości perfuzji, a de

facto z przepływu krwi włosniczkowej oraz z właściwości optycznych tkanki. Sygnał uzyskany dla konkretnej perfuzji w jednym miejscu badania na tym samym obszarze testowym skóry może się bardzo zmienić, jeśli zmieni się miejsce pomiaru, co może stanowić problem w przypadku analizy przepływu w ramach poszczególnych punktów aplikacji alergenów. Zmienność odczytów przepływów może też charakteryzować znaczna heterogeniczność uwarunkowana nierównomiernym układem spłotów naczyniowych w warstwie podbrodawkowej, do tego stopnia, że sygnał przepływu może różnić się o około jeden rząd wielkości dla pozycji pomiarowych oddalonych o 2,5 mm.

Aparat według wynalazku stanowi innowacyjne hybrydowe połączenie różnych metod obrazowania dla jednego stanu patofizjologicznego jakim jest skórna reakcja alergiczna, co więcej – jest on dopasowany do dwóch różnych wariantów reakcji alergicznej typu I jak i typu IV. Aparat według wynalazku pozwala na uzyskanie komplementarnych wzajemnie danych biofizycznych, na podstawie których umożliwia skonstruowanie kompleksowego wskaźnika opisującego od strony zarówno jakościowej jak i ilościowej obecność dodatniego odczynu alergicznego w przypadku obu typów testów skórnych: punktowego oraz płatkowego.

Aparat według wynalazku pozwala na obiektywne wymiarowanie odczynu alergicznego w przebiegu testów skórnych, poprzez mierzalne metodami instrumentalnymi biofizyczne, a nie biochemiczne, markery skórnej reakcji alergicznej zarówno typu I jak i typu IV.

Markery biofizyczne z kolei umożliwiają powtarzalną i wysoce wystandaryzowaną, wielokierunkową ocenę responsywności immunologicznej skóry na podane alergeny/hapteny testowe, co do tej pory było niemożliwe, w szczególności nie było możliwe porównywanie wyników testów wykonanych w różnych ośrodkach, ale także w różnym czasie w tym samym ośrodku.

Istota wynalazku sprowadza się do innowacyjnego wykorzystania wiedzy na temat mechanizmów patofizjologicznych towarzyszących skórnej reakcji alergicznej typu I jak i typu IV, do wytworzenia hybrydowego rozwiązania sprzętowego spełniającego wymogi nowoczesnej medycyny opartej na dowodach (EBM – evidence based medicine), a nie bazującej wyłącznie na indywidualnym doświadczeniu lekarza, co powoduje znaczące różnice w trafności oceny wyników skórnych testów alergicznych.

Aparat według wynalazku sprowadza się do skonstruowania hybrydowego analizatora łączącego we wspólnej obudowie różne znane i stosowane dotąd oddzielnie eksperymentalne techniki obrazowania nieinwazyjnego w alergologii, jakkolwiek, jeśli chodzi o unikalne cechy użytkowe, to daleko wykracza poza zwykłą sumę funkcjonalności instrumentów wchodzących w jego skład, gdyż uzyskiwane dotąd wycinkowe dane pomiarowe z zastosowaniem osobno termowizji, laserowej przepływometrii dopplerowskiej czy reflektometrii optycznej nie dawały jednoznacznego wyniku. Jednak ich łączne użycie wymagało dokonania wcześniejszej analizy charakterystyk danych biofizycznych uzyskiwanych każdą z tych technik, pod kątem ustalenia, w jaki sposób następować będzie wzajemne uzupełnianie się tych danych i czy wyniki pomiarów będą zyskiwać w ten sposób potwierdzenie i dokładność wymagane przez przepisy dotyczące instrumentów medycznych. Potwierdzenie danych z jednej metody jest też konieczne, jeżeli nie oferuje ona rozwiązania sprzętowego holistycznie przekładającego mierzalne parametry procesu patofizjologicznego na obiektywny marker biochemiczny czy biofizyczny. Najbliższa temu jest metoda termowizyjna, lecz rozdzielczość termo-optyczna przestrzenna używanych obecnie kamer termowizyjnych stoi na przeszkodzie do jej samodzielnego wykorzystania jako jedynej i wyłącznego narzędzia analizy skórnej reakcji alergicznej, pozwalającego uzyskać wymaganą jakość odwzorowania sygnatur termicznych na powierzchni badanego pola skórnej reakcji alergicznej.

Aparat według wynalazku daje diametralną poprawę dokładności i jednocześnie pewności odczytu wyników skórnych testów alergicznych odwzorowujących reakcję alergiczną typu I jak i typu IV właśnie dzięki scaleniu obrazowania multispektralnego, dostępnego za pośrednictwem nowego i unikalnego połączenia w jednym urządzeniu trzech technik cyfrowego obrazowania nie tylko powierzchni skóry, ale również struktur głębiej położonych do głębokości ok. 2000 μm .

W aparacie według wynalazku korzystnie układ kalibracyjny to wzorzec sztucznej skóry ustalający emisyjność (ε) sztucznej skóry na poziomie nie mniejszym niż 0,98 oraz pozwalający na dowolne ustawienie punktu referencyjnego temperatury dla zakresu temperatur rejestrowanych przez kamerę termowizyjną, lecz nie w mniejszym zakresie niż od 0°C do 100°C.

Korzystnie układ kalibracyjny imitujący sztuczną skórę, o regulowanej temperaturze i znanej emisyjności (ε) zbliżonej do nie mniejszej niż 0,98 a korzystnie zbliżonej do 1, zamontowany jest na

dolnej krawędzi, po stronie wewnętrznej elementu dystansowego, w polu widzenia kamery termowizyjnej i składa się ze stabilizowanego termoelementu grzejnego zbudowanego z materiału oporowego wraz regulatorem elektronicznym temperatury pracującym w pętli ze sprzężeniem zwrotnym z sensorem temperatury w postaci termorezystora, termistora lub czujnika termoelektrycznego (termopary) pozwalającego na precyzyjne ustawienie punktu temperaturowego, do którego nagrzewa się układ kalibracyjny odpowiednio dla zakresu temperatur rejestrowanych przez kamerę termowizyjną.

Korzystnie układ kalibracyjny imitujący sztuczną skórę, o regulowanej temperaturze i znanym współczynniku emisyjności (ε) zbliżonym do 1, pokryty jest czarną barwą, uzyskaną przez użycie czarnego pigmentu, w tym zawierającego węgiel mikronizowany lub pokrycie nanocząstkami dostępnymi komercyjnie np. Vantablack dostarczany przez firmę Surrey Nanosystems, o właściwościach absorpcyjnych dla promieniowania elektromagnetycznego zbliżonych do ciała doskonale czarnego.

W aparacie według wynalazku korzystnie element dystansowy stanowi jednocześnie komorę stabilizującą warunki termiczne przeprowadzenia pomiaru z użyciem kamery termowizyjnej, poprzez zamknięcie dopływu powietrza z zewnątrz do badanej powierzchni skóry i skierowanie powietrza z układu grzejno-chłodzącego bezpośrednio na powierzchnię badanej skóry. Jak wskazano powyżej, przedmiotowy wynalazek dotyczy także sposobu hybrydowego obrazowania – za pomocą aparatu według wynalazku – trzech odpowiednio dobranych parametrów biofizycznych charakteryzujących subepidermalny odczyn alergiczny podczas testów skórnych w wariancie punktowym, podczas którego następuje ekspozycja badanego wycinka skóry pacjenta na alergeny i histaminę oraz w wariancie płatkowym, podczas którego następuje naklejenie na specjalnym plastrze na badaną skórę substancji wywołującej uczulenie (haptenu) oraz substancji drażniącej. Sposób według wynalazku służy do automatycznej oceny parametrów biofizycznych, charakteryzujących odczyn alergiczny i określających w sposób redundantny, czy doszło w miejscu aplikacji testowej alergenów lub haptenów do pozytywnej reakcji alergicznej w wyniku poddania badanego obszaru skóry pacjenta działaniu co najmniej jednej substancji testowej, którą w teście punktowym jest alergen, a w teście płatkowym hapten.

Pierwszą składową etapu obrazowania w sposobie według wynalazku jest oznaczenie pola skórnej hipertermii ogniskowej będącej hipertermicznym odczynem alergicznym w przebiegu skórnej reakcji alergicznej w przypadku dodatniego wyniku testów punktowych, gdzie jest ona wynikiem zwiększonej perfuzji na skutek pohistaminowego rozszerzenia naczyń mikrosplotów podbrodawkowych, jak i testów płatkowych, gdzie hipertermia jest wynikiem kompleksowej reakcji immunologicznej, której towarzyszy miejscowy proces zapalny wywołujący efekt termogeny, ma ona wymiar biofizyczny podawany w stopniach Celsjusza/Fahrenheita.

Drugą składową etapu obrazowania w sposobie według wynalazku jest oznaczenie wielkości przepływu naczyniowego w mikrosplotach w warstwie podbrodawkowej skóry, na które oddziałuje histamina poprzez aktywację śródbłonkowych receptorów H1, uwolniona w przebiegu skórnej reakcji alergicznej typu I w wyniku wykonania testów punktowych, ma ona wymiar biofizyczny wyrażony w jednostkach przepływu [PU] skorelowanych z szybkością przepływu w mm/s elementów morfotycznych, krwinek znajdujących się w badanych naczyniach, wyrażona zależnością $PU = C_{MBC} \times v_{BC}$, gdzie C_{MBC} oznacza koncentrację ruchomych elementów morfotycznych krwi a v_{BC} oznacza zmierzoną prędkość ruchu elementów morfotycznych krwi. Druga składowa służy do potwierdzenia nieartefaktyczności wykrytej naskórną hipertermii alergicznej, poprzez potwierdzenie, że jej źródłem jest komponent naczyniowy związany z efektem pohistaminowym skojarzonym z reakcją typu I w przebiegu testów skórnych typu punktowego.

Trzecią składową etapu obrazowania w sposobie według wynalazku jest oznaczenie wielkości wykwitów skórnych w postaci grudek i/lub pęcherzyków i/lub rumienia, które pojawiają się w wyniku dodatniej skórnej reakcji alergicznej typu IV w przebiegu testów płatkowych, ma ona wymiar biofizyczny wyrażony w [mm] i odwzorowuje zeskanowany przez skaner skóry 3D stan pola skórno poddanego badaniom.

Istota sposobu według wynalazku służącego do obrazowania parametrów skórno odczynu alergicznego w przebiegu zarówno testów punktowych, jak i płatkowych sprowadza się do tego, że osią łączącą trzy składowe etapów obrazowania jest termowizja, pozwalającą wstępnie zidentyfikować obecność dodatniego odczynu alergicznego na podane naskórną alergeny/hapteny testowe, stanowiąc wspólny dla obu typów wyznacznik biofizyczny (marker termiczny) ustalający konieczność dalszego potwierdzenia wyniku oznaczenia hipertermii naskórnej.

Dopiero połączenie pomiarów termowizyjnych i z laserowej przepływometrii dopplerowskiej pozwala w sposób kompleksowy potwierdzić prawdziwie dodatni wynik testu punktowego, eliminując wyniki zarówno fałszywie ujemne jak i fałszywie dodatnie, co jest kluczowym parametrem charakteryzującym testy medyczne pod względem czułości i specyficzności.

Analogicznie, dopiero połączenie pomiarów termowizyjnych i z reflektometrii optycznej w zakresie światła widzialnego z wykorzystaniem skanera 3D pozwala, dzięki rejestracji obrazu topografii powierzchni obszaru skóry objętego badaniem, przeprowadzić klasyfikację i identyfikację powierzchniowych wykwitów skórnych powstałych w przebiegu reakcji alergicznej typu IV i tym samym potwierdzić obiektywnie dodatni wynik testu płatkowego także prowadząc do eliminacji wyników fałszywie ujemnych jak i fałszywie dodatnich.

Następnie na podstawie złożenia wyników obrazowania termowizyjnego z wynikami obrazowania techniką przezskórnej laserowej przepływometrii dopplerowskiej lub techniką reflektometrii optycznej z wykorzystaniem skanera 3D, opracowuje się kompletny, hybrydowy wynik, na który składają się indeksy biofizyczne z poszczególnych pomiarów, pozwalający ustalić obecność i wielkość odczynu alergicznego na badanym obszarze skóry. Złożenia wyników z poszczególnych metod dokonuje specjalistyczny algorytm komputerowy, który nie jest przedmiotem niniejszego zgłoszenia.

Sposób według wynalazku, dzięki złożeniu co najmniej dwóch różnych technik pomiarowych: techniki termowizyjnej i techniki optometrycznej, polegającej albo na technice laserowej przepływometrii dopplerowskiej, albo na technice reflektometrii optycznej z wykorzystaniem skanera skórnego 3D, daje wymaganą pewność detekcyjną dzięki wykorzystaniu innych algorytmów pomiarowych dla zobrazowania różnych komponentów tego samego skórnego odczynu alergicznego w przebiegu reakcji alergicznej typu I przy wykonaniu testów punktowych oraz w przebiegu reakcji alergicznej typu IV przy wykonaniu testów płatkowych, zapewniając spełnienie kryteriów uzyskania wiarygodnego wyniku testu medycznego opisanych przez krzywą ROC (ang. Receiver Operating Curve), która jest w praktyce klinicznej narzędziem wyznaczającym wartość progową testu diagnostycznego, dla którego ustalone są optymalne parametry czułości i swoistości.

W sposobie według wynalazku wyznacza się dwa kompleksowe indeksy stanowiące złożenie parametryczne wyników pomiarów za pomocą (a) termowizji oraz (b) techniki laserowej przepływometrii dopplerowskiej lub (c) reflektometrii optycznej z wykorzystaniem skanera skórnego 3D, zwymiarowane w jednostkach umownych: [PTU] dla testów punktowych i [PATU] dla testów płatkowych.

Jednostka umowna [PTU] uzyskiwana jest jako jednostka logarytmiczna niemianowana, okre-

$$PTU = 10 \log_{10} \left(\frac{P}{P_0} \right)$$

ślona według wzoru: $\frac{P}{P_0}$, gdzie P jest wielkością złożonego skórnego odczynu alergicznego w przebiegu testów punktowych, a P_0 wielkością odniesienia wynoszącą 1, $\log_{10}$ jest logarytmem dziesiętnym, wymiar wielkości kompleksowego skórnego odczynu alergicznego w reakcji typu I opisany jest na skali przedstawionej w tabeli nr 1:

T a b e l a 1

dla $P_0 = 1$	PTU=10	- brak odczynu alergicznego w teście punktowym - reakcja alergiczna negatywna; - średni wymiar hipertermii w [°C/F] skorelowany ze średnią wielkością bąbla alergicznego (W_A) jest równy lub mniejszy niż średni wymiar hipertermii w [°C/F] skorelowany ze średnią wielkością bąbla, w miejscu kontroli negatywnej (C_N).
dla $P_1 = 10$	PTU=20	- odczyn alergiczny w teście punktowym bardzo słabo wyrażony - reakcja alergiczna pozytywna bardzo słabo wyrażona; - średni wymiar hipertermii w [°C/F] skorelowany ze średnią wielkością bąbla alergicznego (W_A) jest większy niż średni wymiar hipertermii w [°C/F] skorelowany ze średnią wielkością bąbla w miejscu kontroli negatywnej (C_N), a średni wymiar hipertermii w [°C/F] skorelowany ze średnią wielkością bąbla alergicznego (W_A) jest mniejszy od $\frac{1}{2}$ średniej wielkości bąbla pohistaminowego (W_H) ($C_N < 1/2 W_H$).
dla $P_2 = 100$	PTU=30	- odczyn alergiczny w teście punktowym silnie wyrażony - reakcja alergiczna pozytywna silnie wyrażona; - średni wymiar hipertermii w [°C/F] skorelowany ze średnią wielkością bąbla alergicznego (W_A) jest większy niż średni wymiar hipertermii w [°C/F] skorelowany ze średnią wielkością bąbla w miejscu kontroli negatywnej (C_N), a średni wymiar hipertermii w [°C/F] skorelowany ze średnią wielkością bąbla alergicznego (W_A) jest co najmniej równy średniej wielkości bąbla pohistaminowego (W_H) ($C_N = W_H$).
dla $P_3 = 1000$	PTU=40	- odczyn alergiczny w teście punktowym bardzo silnie wyrażony - reakcja alergiczna pozytywna bardzo silnie wyrażona; - średni wymiar hipertermii w [°C/F] skorelowany ze średnią wielkością bąbla alergicznego (W_A) jest większy niż średni wymiar hipertermii w [°C/F] skorelowany ze średnią wielkością bąbla w miejscu kontroli negatywnej (C_N), a średni wymiar hipertermii w [°C/F] skorelowany ze średnią wielkością bąbla alergicznego (W_A) jest większy od średniej wielkości bąbla pohistaminowego (W_H) ($C_N > W_H$).

Jednostka umowna [PATU] uzyskiwana jest także jako jednostka logarytmiczna niemianowana,

$$PATU = 10 \log_{10} \left(\frac{P}{P_0} \right),$$

określona według wzoru:

gdzie P jest wielkością złożonego skórnoo odczynu alergicznego w przebiegu testów płatkowych, a P_0 wielkością odniesienia wynoszącą 1, $\log_{10}$ jest logarytmem dziesiętnym, wymiar wielkości kompleksowego skórnoo odczynu alergicznego w reakcji typu IV opisany jest na skali przedstawionej w tabeli nr 2:

T a b e l a 2

dla $P_0 = 1$	PATU=1	- brak odczynu alergicznego w teście płatkowym - reakcja alergiczna negatywna; - średni wymiar hipertermii w [°C/F] skorelowany z wymiarem zmian naskórnych: - brak rumienia ($A_{PE}=0$) - brak grudek ($A_{PP}=0$) - brak obrzęku ($A_{PI}=0$) - brak pęcherzyków ($A_{PV}=0$) jest równy lub mniejszy, niż średni wymiar hipertermii w [°C/F] skorelowany z ujemnym wskaźnikiem obecności zmian naskórnych, w miejscu kontroli negatywnej (C_N).
dla $P_1 = 10$	PATU=10	- odczyn alergiczny w teście płatkowym bardzo słabo wyrażony - reakcja alergiczna pozytywna bardzo słabo wyrażona; - średni wymiar hipertermii w [°C/F] skorelowany jest z dodatnim wskaźnikiem obecności zmian naskórnych w miejscu aplikacji haptenu (S_H): - rumień obejmuje mniej niż 70% pola aplikacji haptenu ($A_{PE} < S_H$) - nieliczne grudki ($A_{PP} < 5/\text{cm}^2$) - słaby naciek/obrzęk ($A_{PI}=1$, w skali: 1 – słabo, 2 – średnio, 3- mocno zaznaczony] - brak pęcherzyków ($A_{PV}=0$) i jest większy niż średni wymiar hipertermii w [°C/F] skorelowany z ujemnym wskaźnikiem obecności zmian naskórnych, w miejscu kontroli negatywnej (C_N).

dla $P_2=100$	PATU=20	- odczyn alergiczny w teście punktowym słabo wyrażony - reakcja alergiczna pozytywna słabo wyrażona; - średni wymiar hipertermii w $[^{\circ}\text{C}/\text{F}]$ skorelowany jest z dodatnim wskaźnikiem obecności zmian naskórnych w miejscu aplikacji haptenu (S_H): - rumień obejmuje mniej niż 50% pola aplikacji haptenu ($A_{PE} < 50\%S_H$) - nieliczne grudki ($A_{PP} < 5/\text{cm}^2$) - słaby naciek/obrzęk ($A_{PI}=1$, w skali: 1 – słabo, 2 – średnio, 3- mocno zaznaczony) - brak pęcherzyków ($A_{PV}=0$) i jest większy niż średni wymiar hipertermii w $[^{\circ}\text{C}/\text{F}]$ skorelowany z ujemnym wskaźnikiem obecności zmian naskórnych, w miejscu kontroli negatywnej (C_N).
dla $P_3=1000$	PATU=30	- odczyn alergiczny w teście płatkowym silnie wyrażony - reakcja alergiczna pozytywna silnie wyrażona; - średni wymiar hipertermii w $[^{\circ}\text{C}/\text{F}]$ skorelowany jest z dodatnim wskaźnikiem obecności zmian naskórnych w miejscu aplikacji haptenu (S_H): - rumień obejmuje więcej niż 75% pola aplikacji haptenu ($A_{PE} > 75\%S_H$) - obecne grudki ($A_{PP} > 5/\text{cm}^2$) - obecny naciek/obrzęk ($A_{PI}=2$, w skali: 1 – słabo, 2 – średnio, 3- mocno zaznaczony) - nieliczne formujące się pęcherzyki ($A_{PV} > 2/\text{cm}^2$) i jest większy niż średni wymiar hipertermii w $[^{\circ}\text{C}/\text{F}]$ skorelowany z ujemnym wskaźnikiem obecności zmian naskórnych, w miejscu kontroli negatywnej (C_N).
Dla $P_4=10000$	PATU=40	- odczyn alergiczny w teście płatkowym bardzo silnie wyrażony - reakcja alergiczna pozytywna bardzo silnie wyrażona; - średni wymiar hipertermii w $[^{\circ}\text{C}/\text{F}]$ skorelowany jest z dodatnim wskaźnikiem obecności zmian naskórnych w miejscu aplikacji haptenu (S_H): - rumień obejmuje więcej niż 90% pola aplikacji haptenu ($A_{PE} > 90\% S_H$)

		- obecne grudki ($A_{PP} > 7 / \text{cm}^2$) - obecny naciek/obrzęk ($A_{PI} = 3$, w skali: 1 – słabo, 2 – średnio, 3 – mocno zaznaczony) - liczne, w tym zlewające się pęcherzyki ($A_{PV} > 5 / \text{cm}^2$) i jest większy niż średni wymiar hipertermii w $[\text{°C}/\text{F}]$ skorelowany z ujemnym wskaźnikiem obecności zmian naskórnych, w miejscu kontroli negatywnej (C_N).
--	--	--

Krótki opis rysunków

Wynalazek poniżej jest przedstawiony w korzystnym przykładzie wykonania, z odniesieniem do załączonych rysunków, na których:

fig. 1 przedstawia schemat przykładu wykonania aparatu według wynalazku,

fig. 2 przedstawia schemat skanera 3D wchodzącego w skład aparatu z fig. 1.

Opis szczegółowy przykładowego wariantu realizacji wynalazku

Przedstawiony na fig. 1 przykładowy aparat według wynalazku posiada obudowę 19, w której zamocowane obok siebie są trzy instrumenty pomiarowe skierowane w stronę badanego obszaru skóry 17 ze zmianą skórną powstałą w wyniku aplikacji alergenu: kamera 10 stacjonarna 1, kamera termowizyjna 2 pracująca w paśmie podczerwieni oraz sensor dopplerowski 4, wysuwany pionowo z obudowy 19. Od strony skierowanej ku powierzchni skóry pacjenta podczas badania do obudowy 19 przymocowany jest rozłączny element dystansowy 15 wykonany z przezroczystego tworzywa sztucznego i posiadający otwór wyznaczający pole badanego obszaru skóry 17. Podczas pomiaru element dystansowy 15 opiera się na powierzchni skóry pacjenta, zapewniając zachowanie stałego odstępów instrumentów od powierzchni badanego obszaru skóry 17. Element dystansowy 15 na krawędzi otworu wyznaczającego pole badanego obszaru skóry 17 posiada mikroelement grzejny 16 zintegrowany w pętli sprzężenia zwrotnego z termoparą typu K i pokryty czarnym pigmentem z zawartością węgla mikronizowanego lub nanorurek dostępnych komercyjnie o nazwie handlowej VantaBlack™, imitujący termiczny i emisyjny wzorec sztucznej skóry. Podczas pomiaru mikroelement grzejny 16 styka się z fragmentem badanego obszaru skóry 17. Obudowa 19 jest zaopatrzona w układ grzejno-chłodzący 18, zapewniający stałą temperaturę w bezpośrednim otoczeniu nad badanym obszarem skóry 17 podczas pomiaru. W obudowie 19 aparatu od strony spodniej, nad badanym obszarem skóry 17, zlokalizowany jest tubus obrotowy 8 w postaci pierścienia zawierający wbudowany układ skanera optycznego 3D 5. W tubusie obrotowym 8 skanera 3D 5 znajduje się układ optyczny w postaci projektora prążków 5a ze źródłem światła LED oraz rejestratora 5c skanera optycznego 3D 5 z szerokopasmową pełnospektralną kamerą cyfrową.

Na fig. 2 pokazano schemat skanera optycznego 3D 5 powierzchni skóry wchodzącego w skład aparatu według wynalazku przedstawionego na fig. 1. Skaner optyczny 3D 5 jest zaopatrzony w projektor prążków 5a ze źródłem światła LED, który przez siatkę projekcyjną 5b kieruje wiązkę światła w zakresie widzialnym od 380 do 780 nm na badany obszar skóry 17. W wyniku przejścia wiązki światła przez siatkę projekcyjną 5b z pionowymi prążkami na badanym obszarze skóry 17a wyświetlany jest obraz tych prążków. W przypadku obecności na powierzchni skóry grudek lub pęcherzyków lub obrzęku towarzyszącego rumieniowi związanych z reakcją alergiczną typu IV następuje zniekształcenie geometryczne prążków 10, tak że w obrazie promieniowania odbitego zarejestrowanym na matrycy kamery rejestratora 5c powstaje odwzorowanie 3 zniekształconych prążków na badanym obszarze skóry 17. Poszczególne piksele 3a matrycy fotoczułej szerokopasmowej kamery cyfrowej rejestrują wiązkę światła odbitego w każdym skanowanym punkcie 9 badanej powierzchni skóry 17.

Przykład wykonania aparatu według wynalazku dotyczy złożonego modułu do hybrydowego kompleksowego obrazowania parametrów biofizycznych towarzyszących skórному odczynowi alergicznemu pojawiającemu się w przebiegu zarówno testów punktowych jak i płatkowych obejmuje zintegrowany w jednej obudowie, sprzężony układ optoelektroniczny zawierający następujące elementy:

- kamerę termowizyjną 2 zainstalowaną w osi centralnej (pionowej) tubusa 8 utworzonego przez pierścień obrotowy u dołu obudowy, pracującą w paśmie podczerwieni w zakresie od $7,5 \times 10^3$ nm

- (7,5 μm) do $1,4 \times 10^4$ nm (14 μm), wyposażoną w dedykowany układ optyczny w postaci wielosoczewkowego obiektywu;
- cyfrową kamerę stacjonarną 1 pracującą w zakresie widma światła widzialnego o długości fali elektromagnetycznej od 380 nm do 780 nm, wyposażoną w wielosoczewkowy obiektyw;
 - sensor dopplerowski 4 z laserem pracującym w paśmie minimum 560 nm, a optymalnie 780 nm o częstotliwości próbkowania od 10 Hz do 19 kHz, przy dwóch pasmach światłowodowych i przy separacji kanałów światłowodowych minimum 46 mm, do laserowej przezskórnej przepływometrii dopplerowskiej (LDF, ang. Laser Doppler Flowmetry) w obszarze mikrosplotów naczyniowych w warstwie podbrodawkowej skóry;
 - skaner skórny trójwymiarowy 3D 5 składający się z projektora prążków 5a ze źródłem światła spójnego monochromatycznego w postaci diody LED i pionowej siatki projekcyjnej 5b służącej do wyświetlania prążków na badanej skórze oraz rejestratora 5c w postaci kamery pełnospektralnej RGB, pracującej w szerokim zakresie widma fal elektromagnetycznych od 300 nm do 1000 nm, w szczególności obejmującym zakres widma światła widzialnego od 380 nm do 780 nm wyposażonej w obiektyw wielosoczewkowy.

Kamera stacjonarna 1 pracująca w zakresie widma światła widzialnego zawiera pojedynczą matrycę lub większą parzystą liczbę matryc fotodetekcyjnych typu CMOS (ang. complementary metal-oxide semiconductor, składających się z tranzystorów typu MOS) o rozdzielczości natywnej minimum 640x480 pikseli, lub w wariantcie LIVEMOS, lub matrycę fotodetektora typu CCD (ang. charge-coupled device) o rozdzielczości natywnej minimum 640x480 pikseli. Układ skanera optycznego 3D 5 konstrukcyjnie składa się z kamery pełnospektralnej z matrycą fotodetektora o rozdzielczości natywnej 6400x3200 pikseli stanowiącej rejestrator 5c oraz z projektora prążków 5a. W przykładzie wykonania kamera 5 wraz z projektorem prążków 5a umieszczone są w jednej płaszczyźnie pionowej, w obrotowym tubusie 8 zamocowanym ruchomo na stelażu kołowym 6, przy czym tubus obrotowy 8 porusza się w płaszczyźnie poziomej napędzany silnikiem krokowym 7 sterowanym przez procesor komputera PC podłączonego do aparatu i umożliwiającego dokładnie kontrolowane przemieszczanie się kamery nad obszarem skanowanej skóry, tak aby objęła swoim polem widzenia cały badany obszar, spełniając przy tym rolę precyzyjnego rejestratora deformacji prążków wyświetlanych na skórze przez projektor 5a. Układ optyczny skórnego skanera trójwymiarowego 3D 5 ma zapewnić minimalne parametry skanowania o rozdzielczości przestrzennej minimum 0,1 mm, gęstości punktów pomiarowych rzędu od 0,01 mm do 0,61 mm przy minimalnej wielkości skanowanego obiektu naskórnego rzędu 0,03 mm.

W przykładzie wykonania aparatu według wynalazku ruch kamery pełnospektralnej stanowiącej rejestrator 5c odbywa się po torze kołowym o wielkości 6,2832 rad (360°) i jest sprzężony z umieszczonym w jednej linii, lecz niewspółosiowo, projektorem prążków 5a dla zapewnienia skanowania całego badanego obszaru skóry, przy czym ustawienie wyjściowe osi optycznej kamery to 0 rad (0°).

W przykładzie wykonania zastosowano kamerę stacjonarną 1 CCD z pojedynczą matrycą fotodetektora o rozdzielczości natywnej 6400x3200 pikseli poruszającą się w płaszczyźnie poziomej na stelażu kołowym o wielkości kątowej 6,2832 rad (360°), przy czym ustawienie wyjściowe osi optycznej kamery to 0 rad (0°). Kamera stacjonarna 1 CCD porusza się po tym stelażu dzięki silnikowi krokowemu sterowanemu przez mikroprocesor komputera PC, do którego aparat jest podłączony złączem w standardzie USB 2.0 lub wyższym, po uruchomieniu sekwencji skanowania trójwymiarowego 3D powierzchni badanej skóry.

Kamera stacjonarna 1 z matrycą CCD umieszczona jest w obudowie 19 otwartej z jednej strony, od dołu w kierunku badanej powierzchni skóry, zapewniającej możliwość wykonania zdjęcia cyfrowego badanego obszaru skóry o wielkości minimum 60x150 mm. Korzystnie wewnętrzna strona obudowy 19 aparatu stanowiąca układ optyczny, w którym umieszczony jest obiektyw kamery CCD, pokryta jest czarną warstwą antyodblaskową.

We wspólnej obudowie 19 z kamerą stacjonarną 1 CCD umieszczona jest obok niej, centralnie w osi tubusa utworzonego przez pierścień obrotowy u dołu obudowy, dodatkowa kamera termowizyjna 2, pracująca w zakresie podczerwieni o długości fali elektromagnetycznej od 7,5 μm do 14 μm zawierająca pojedynczą lub większą, parzystą liczbę matryc mikrobolometrycznych chłodzonych lub niechłodzonych, o rozdzielczości natywnej minimum 640x480 pikseli. Użyta w przykładzie wykonania aparatu według wynalazku kamera termowizyjna 2 jest zamocowana w obudowie na stałe, prostopadle do otwartej powierzchni obudowy 19 i korzystnie ma matrycę mikrobolometryczną niechłodzoną o rozdzielczości minimum 640x480 pikseli, z obiektywem wielosoczewkowym, zapewniającym z odległości od 100 do 150 mm minimalne wymagane kąty widzenia $53^\circ \times 38^\circ$ i obejmującym prostokątne pole pomiarowe

o wymiarach 111x157 mm i przekątnej 192 mm, a optyka kamery termowizyjnej zapewnia odpowiednią rozdzielczość geometryczną, gdzie wielkość minimalnego segmentu pola pomiarowego rzutowanego na pojedynczy piksel matrycy mikrobolometrycznej wynosi 0,33x0,33 mm (iFOV = 0,33 mm) i gdzie MFOV=0,99 mm. Wielkości te mają znaczenie kluczowe dla prawidłowego i dostatecznie szczegółowego odwzorowania minimalnych zmian temperatury przy zaprogramowanej rozdzielczości termicznej kamery termowizyjnej 2, bezpośrednio na badanej powierzchni i przy zachowaniu integralności pomiaru w całym wymaganym polu testowym, którego wymiar implikowany jest przez wielkość standardowej komory do testów typu płatkowego o bokach ok. 50x140 mm, w której umieszczone są substancje uczulające przyklejane następnie na skórze, gdyż wymiar pola badanego w przebiegu testów punktowych zależy wyłącznie od decyzji lekarza, który może użyć albo gotowego nakłuwacza o ustalonym rozmiarze, albo jednorazowych lancetów pozwalających dowolnie ustalić granice pola badania.

W przypadku, gdy odległość środka optycznego obiektywu kamery termowizyjnej 2 od powierzchni badanej będzie większa niż ok. 150 mm, może okazać się, że faktyczna rozdzielczość przestrzenna obrazu termowizyjnego będzie niedostateczna, a konkretnie – że rozmiar pojedynczego segmentu badanego pola rozróżnialnego przez pojedynczy piksel na matrycy mikrobolometrycznej, dla którego kamera termowizyjna 2 jest w stanie ustalić minimalną zaprogramowaną fabrycznie różnicę temperatury, może okazać się znacznie większy niż 1 mm x 1 mm, w szczególności większy niż 3 mm x 3 mm. Odpowiedni dobór optyki w powiązaniu z minimalną rozdzielczością termiczną kamery termowizyjnej 2 na poziomie < 30 mK, przy średnim błędzie pomiarowym kamery termowizyjnej 2 rzędu 1% lub 1°C, jest możliwy poprzez zastosowanie sprzężonego obliczania ogniskowej obiektywu, przy określonej wielkości matrycy mikrobolometrycznej i wielkości pola badanego, według wzoru:

$$O_d = \frac{M_d \times D}{f}$$

gdzie; O_d (*Object dimensions*) to wymiar krawędzi (wysokości lub szerokości, lub przekątnej) czworokątnego obiektu badanego w mm rozróżnialnego przez pojedynczy piksel matrycy mikrobolometrycznej, f (*focus*) to ogniskowa obiektywu w mm, D (*distance*) lub MOD (*minimum object distance*) to minimalna odległość w mm środka optycznego obiektywu od pola badanego, MD (*Matrice dimensions: height, width, diagonal*) to wymiar prostokątnej matrycy mikrobolometrycznej (wysokość, szerokość, przekątna) w mm.

Obliczenie powyższych parametrów pozwala rozwiązać problem niedostatecznej rozdzielczości przestrzennej kamery termowizyjnej 2, co w znanych rozwiązaniach opartych wyłącznie na metodach termowizyjnych stanowiło barierę dla poprawnej identyfikacji epicentrum hipertermii naskórnej powiązanej z aplikacją alergenów/haptenu i sprawiało, że pomimo spełnienia kryteriów technicznych, kamery termowizyjne stosowane samodzielnie nie nadawały się do celów biomedycznych i obrazowania minimalnych naskórnych zmian termicznych z dokładnością minimum 0,1°C.

Dla zapewnienia dokładności odwzorowania temperatury w badanym polu podczas każdego kolejnego pomiaru z wykorzystaniem kamery termowizyjnej 2 konieczne jest umieszczenie w jej polu widzenia jednego lub kilku wzorców kalibracyjnych w formie mikroelementu grzejnego 16 zintegrowanego w pętli sprzężenia zwrotnego z termoparą typu K i pokryty jest czarnym pigmentem, w tym z zawartością węgla mikronizowanego lub nanorurek dostępnych komercyjnie o nazwie handlowej VantaBlack™, imitującym termiczny i emisyjny wzorec sztucznej skóry, o możliwie dokładnie ustalonej temperaturze powierzchni zwróconej w kierunku obiektywu kamery termowizyjnej 2 oraz emisyjności, korzystnie bliskiej 1. Wzorec temperatury i emisyjności w postaci mikroelementu grzejnego 16 w szczególności ma kształt czworokąta o wymiarach minimalnych 3x3 mm, optymalnie 10x10 mm. Kamery termowizyjną 2 przed każdym badaniem należy indywidualnie dodatkowo skalibrować niezależnie od kalibracji fabrycznej, ustawiając emisyjność na możliwie bliską 1 lub na 1 i wykorzystując do walidacji tego ustawienia emisyjności wzorec w formie mikroelementu grzejnego 16 o barwie czarnej. Jeżeli zamiast pojedynczego wzorca emisyjności w formie mikroelementu grzejnego 16 o barwie czarnej zostaną zastosowane dwa lub cztery wzorce, należy je nakleić w wierzchołkach prostokąta wyznaczającego pole badane, tak aby posłużyły dodatkowo jako markery topograficzne dla nakładania obrazu termowizyjnego na obraz cyfrowy z kamery stacjonarnej 1 CCD. Dla lepszej widoczności tych markerów w podczerwieni w kamerze termowizyjnej 2 przed przyklejeniem ich do skóry należy je schłodzić lub ogrzać o minimum 1°C względem średniej temperatury na badanym obszarze skóry 17.

Uruchomienie badania z użyciem kamery termowizyjnej 2 polega na dołączeniu odpowiedniego elementu dystansowego 15 z tworzywa sztucznego do obudowy 19 aparatu, naciśnięciu przycisku uruchamiającego aparat (np. opatrzonego napisem „TERMO SCAN”). Badany obszar skóry 17 to obszar, na którym wcześniej wykonano testy alergiczne typu punktowego lub płatkowego. Rozpoczęcie badania termowizyjnego sygnalizowane jest sygnałem dźwiękowym i zapaleniem się odpowiedniej (np. zielonej) diody sygnalizacyjnej na obudowie aparatu. W tym samym momencie wykonywane jest także zdjęcie badanego obszaru przez kamerę stacjonarną 1. Pozycjonowanie ustawienia aparatu na badanej skórze dokonywane jest ręcznie zgodnie z punktami referencyjnymi naniesionymi przy użyciu odpowiedniego szablonu, z podglądem obrazu z kamery stacjonarnej 1 na monitorze komputera PC połączonych z aparatem. Zakończenie badania termowizyjnego sygnalizowane jest sygnałem dźwiękowym i zapaleniem się odpowiedniej (np. czerwonej) diody sygnalizacyjnej na obudowie aparatu. Wyniki badania zapisywane są w przykładzie wykonania w formacie plików graficznych w formacie graficznym bmt z opcją eksportu do formatu jpg, png, csv, xls, w wewnętrznej pamięci aparatu i na karcie wymiennej w standardzie microSD, następnie przesyłane złączem USB do komputera PC, gdzie dokonywana jest ich dalsza obróbka za pomocą dedykowanego oprogramowania, co nie stanowi przedmiotu niniejszego zgłoszenia. Wyniki analizy termowizyjnej wyświetlane są w postaci plików graficznych jpg lub gif oraz w formacie liczbowym, wskazującym wymiar termiczny zarejestrowanych obszarów hipertermii na powierzchni badanej skóry w °C [lub °F – zależnie od preferencji użytkownika), przy czym obraz termowizyjny korzystnie nałożony może być na obraz zarejestrowany przez kamerę stacjonarną 1 w formacie jpg dla uwypuklenia większej liczby szczegółów odczynu alergicznego w miejscu badania. W zastosowaniach aparatu według wynalazku pomiar rozkładu temperatury na powierzchni badanej skóry odbywa się metodą różnicową, polegającą na tym, że najpierw mierzona jest temperatura referencyjna na materiale zawierającym wzorzec emisyjności o czarnej barwie.

Jak już wspomniano powyżej, zamocowanie do obudowy 19 aparatu specjalnego elementu dystansowego 15 w postaci wykonanej z tworzywa sztucznego otwartej ku górze misy, tulei lub graniastosłupa pozbawionego górnej i dolnej podstawy pozwala na zapewnienie powtarzalnych warunków pomiaru z użyciem aparatu według wynalazku, w szczególności odpowiedniej odległości układu optycznego od powierzchni badanej, co wynika z wielkości ogniskowej zastosowanych obiektywów w kamerze stacjonarnej 1 CCD i kamerze termowizyjnej 2. Korzystnie element dystansowy 15 może być przezroczysty i zawierać dodatkowo szczeliny wentylacyjne umożliwiające odpływ ogrzanego lub schłodzonego powietrza znad powierzchni badanej skóry. W szczególności korzystne jest, aby minimalna odległość od powierzchni badanej skóry do środka optyki obiektywów kamery stacjonarnej 1 CCD i kamery termowizyjnej 2, po założeniu elementu dystansowego 15, wynosiła 100 mm, a optymalnie 150 mm. Rozmiar elementu dystansowego 15 wynika z zastosowanych wariantów obudowy i może mieć na przykład kształt tulei o średnicy minimum 30 mm i wysokości od środka optyki kamery stacjonarnej 1 CCD i kamery termowizyjnej 2 wynoszącej minimum 100 mm, optymalnie 150 mm, lub graniastosłupa pozbawionego górnej i dolnej podstawy o wymiarach implikowanych minimalnym wymiarem pola testowego czyli 50 mm x 150 mm, przy czym w przypadku elementu dystansowego 15 w formie tulei lub graniastosłupa pozbawionego górnej i dolnej podstawy konieczne jest także zastosowanie dodatkowej zwężającej się ku dołowi podkładki dystansowej w formie otwartej ku górze misy z otworem w dnie, której górna krawędź odpowiada kształtem dolnej krawędzi elementu dystansowego 15, a otwór w dnie w miejscu zetknięcia się ze skórą wyznacza w tym przypadku badany obszar skóry 17. Przykładowo otwór może mieć postać prostokąta o wymiarach: szerokość co najmniej 30 mm i długość co najmniej 150 mm. Dodatkową funkcją elementu dystansowego 15 jest wytworzenie stabilnych parametrów termodynamicznych w trakcie badania termowizyjnego, gdyż dystans zapobiega niekontrolowanemu przepływowi powietrza jako medium chłodzącego/ogrzewającego miejsce badania, pomiędzy skórą a kamerą termowizyjną. Ponadto element dystansowy 15 w połączeniu z układem grzejno-chłodzącym 18 i sensorem temperatury, albo kontaktowym – w postaci termopary lub termistora, albo bezstykowym – w postaci pirometru lub układu z kamerą termowizyjną, umożliwia doprowadzenie powierzchni badanej skóry do wymuszonej eutermii sterowanej na drodze sprzężenia zwrotnego przez sensor temperatury. W przykładzie wykonania aparatu według wynalazku rolę sensora temperatury spełnia kamera termowizyjna 2, która przed zarejestrowaniem właściwej sekwencji termowizyjnej wykonuje pre-skan termiczny i na tej podstawie ustala średnią temperaturę badanego obszaru skóry 17.

Następnie sterownik układu grzejno-chłodzącego 18 w obudowie 19 uruchamia proces schładzania lub ogrzewania pola badanego strumieniem powietrza, aż średnia temperatura badanego obszaru

skóry 17 osiągnie poziom optymalny dla przeprowadzenia badania. Należy przy tym pamiętać, że wielkość bezwzględna temperatury optymalnej jest osobniczo zmienna i zależna od cech indywidualnych, a optymalizacja temperatury odbywa się poprzez algorytm realizowany przez komputer, który nie jest przedmiotem niniejszego zgłoszenia.

W celu zapewnienia standaryzacji rejestracji parametrów biofizycznych w sprzężeniu z topografią punktów aplikacji alergenów/haptenów na skórze korzystne jest zastosowanie z jednej strony szablonu, według którego nanoszone będą alergeny na badanej skórze w testach punktowych lub przyklejane komory lub plastry z haptenami w testach płatkowych oraz według którego zaznaczone będą krawędzie pola badanego na skórze. Do zaznaczania punktów oraz krawędzi według szablonu należy zastosować specjalny hipoalergiczny marker mający odpowiedni atest. Do wykonania szablonu należy użyć sztywnego materiału możliwie obojętnego biologicznie dla skóry człowieka z tworzywa sztucznego lub masy celulozowej, szablon powinien mieć wymiary równe wymiarom pola badanego, odpowiadającego polu testowemu w testach punktowych i w testach płatkowych. W przypadku testów punktowych optymalne jest wykorzystanie 2 typów szablonów, liniowego i nieliniowego. Pierwszy szablon pozwala nanieść punkty aplikacji alergenów w węższym polu o szerokości wyznaczonej przez wierzchołki trójkątów równobocznych o długościach krawędzi równych 30 mm lub więcej i przy długości minimum 150 mm. Drugi szablon stanowi prostokąt o wymiarach minimum 50 mm x 150 mm, wraz z otworami umieszczonymi liniowo, w dwóch rzędach przy zachowaniu odległości pomiędzy środkami otworów minimum 30 mm. W przypadku testów typu płatkowego optymalne jest wykorzystanie tylko drugiego typu szablonu, tj. prostokątnego, o minimalnych wymiarach 50 mm x 150 mm.

Użycie szablonów wymaga ułożenia ich na skórze w miejscu badania, obrysowaniu specjalnym markerem konturów szablonu oraz zaznaczeniu punktów naniesienia alergenów/haptenów przez otwory w szablonie. Szablon nie służy do standaryzacji wykonania testów skórnych ani też nie jest instrumentem pomocniczym do wykonania samych testów alergicznych, lecz służy wyłącznie do standaryzacji obrazowania parametrów biofizycznych ujawnionych już po wykonaniu testów alergicznych w paśmie podczerwieni, tak aby możliwe było dokładne w sensie topograficznym odniesienie miejsc naniesienia alergenów/haptenów i miejsc wykonania próby kontrolnej ujemnej i dodatniej, oraz próby z substancją drażniącą, do miejsc, w których zarejestrowano punktową hipertermię kamerą termowizyjną 2. Hipertermia jest przy tym zdefiniowana jako temperatura punktowa w polu badanym, która jest wyższa o co najmniej $0,1^{\circ}\text{C}$ od temperatury zarejestrowanej w polu badanym w miejscu aplikacji tzw. próby kontrolnej ujemnej w postaci roztworu soli fizjologicznej lub roztworu gliceryny, bez dodatku alergenów lub haptenu, lub histaminy, lub jakiegokolwiek substancji drażniącej, gdzie $t_{\text{hiper}} > 0,1 + t_{\text{contr}}$, gdzie t_{hiper} to hipertermia w $^{\circ}\text{C}$, t_{contr} to temperatura w miejscu próby kontrolnej ujemnej w $^{\circ}\text{C}$.

Szablon służy do zintegrowania, w sensie dokładnego nałożenia, obrazu cyfrowego z kamery stacjonarnej 1 CCD na obraz cyfrowy z kamery termowizyjnej 2, aby uzyskać wirtualny obraz zmian naskórnych w postaci symptomów reakcji alergicznej skojarzony ze zwizualizowanym rozkładem izoterm na skórze wokół tych zmian, a także wokół miejsc, gdzie nie doszło do skórnej reakcji alergicznej oraz miejsc wykonania próby kontrolnej ujemnej z roztworem soli fizjologicznej lub gliceryny i próby kontrolnej dodatniej z roztworem chlorowodoru histaminy (w rozcieńczeniu 1:1, 1:10 lub 1:1000), oraz próby z dowolną substancją drażniącą. Tak złożony obraz wirtualny służy dopiero jako punkt wyjścia do wykonania dalszych, dokładniejszych badań z użyciem zestawu czujników zintegrowanych w obudowie 19 aparatu. Czujniki te rejestrują parametry dotyczące konkretnych anomalii patofizjologicznych skojarzonych bezpośrednio ze skórą reakcją alergiczną typu I wywołaną testową aplikacją alergenów w testach punktowych, gdzie dla potwierdzenia hipertermii zarejestrowanej naskórną, jako wywołanej konkretnym alergenem, konieczne jest potwierdzenie jej źródła, jakie stanowią rozszerzone naczynia mikrosplotów podskórnych, w tym splotów podbrodawkowych, na skutek aktywacji receptora H1 przez histaminę uwolnioną z ziarnistości komórek tucznych indukowaną podanym alergenem. Potwierdzenie takie dokonywane jest poprzez zbadanie zwiększonego przepływu w tych rozszerzonych mikronaczyniach metodą przezskórnej laserowej przepływometrii dopplerowskiej z użyciem sensora dopplerowskiego 4.

W przypadku testów płatkowych odwzorowujących przebieg skórnej reakcji alergicznej typu IV obraz termowizyjny, z uwagi na niedokładność wyznaczania autonomicznego markera tej reakcji w postaci ogniskowej hipertermii, wynikającą z bardzo małych odległości pomiędzy próbkami badanych haptenu wynoszącą zaledwie do 5 mm i w związku z tym możliwość zlewania się izoterm pochodzących z dwóch różnych ognisk alergicznych, konieczne jest dodatkowe, redundantne, obiektywne ustalenie obecności innych typowych wskaźników obecności alergii w postaci wykwitów naskórnych widocznych

jako drobne pęcherzyki i grudki, poprzez wykorzystanie obrazowania przestrzennego powierzchni skóry z użyciem skanera optycznego 3D 5. Wykorzystanie multispektralnego obrazowania w jednym urządzeniu nie stanowi jedynie redundancji pomiarowej, lecz ma na celu kaskadowe potwierdzenie wyników wstępnego obrazowania parametrów termicznych skórnoo odczynu alergicznego w paśmie podczerwieni, poprzez zwymiarowanie specyficznych parametrów biofizycznych pozostałych komponentów skórnej reakcji alergicznej, których pomiar wymaga zupełnie innych technik, osobnych dla reakcji alergicznej typu I w testach punktowych i reakcji typu IV w testach płatkowych. Mechanizm sekwencyjnego multispektralnego obrazowania przebiegu skórnych testów alergicznych według wynalazku rozwiązuje skutecznie problem pełnej obiektywizacji ich odczytu poprzez wprowadzenie konkretnych wielkości biofizycznych możliwych do zmierzenia i odnoszących się do konkretnych wskaźników reakcji. Model analityczny zakłada dwustopniowe potwierdzenie obecności nadwrażliwości na badany alergen/hapten, w pierwszej kolejności na drodze analizy pola testowego w podczerwieni – to jest wspólna technika dla obu typów I i IV reakcji alergicznej. W drugiej kolejności mierzone są już konkretne specyficzne wskaźniki dopasowane do charakterystyki patofizjologicznej odpowiednio do reakcji alergicznej typu I, gdzie mierzony jest zwiększony miejscowo przepływ naczyniowy w rozszerzonych mikronaczyniach spłotów skórnych, przy użyciu laserowej przepływometrii dopplerowskiej, potwierdzający efekt oddziaływania uwolnionej histaminy na receptory H1 umiejscowione w śródbłonku. Analogicznie w przypadku reakcji alergicznej typu IV mierzony jest wskaźnik naskórnej obecności wykwitów w postaci pęcherzyków i grudek, będących obecnie bazą dla różnicowania odczynu alergicznego. Do tego celu w aparacie zastosowano metodę rekonstrukcji powierzchni skóry w świetle spójnym przy użyciu skanera 3D 5, co umożliwia określenie wielkości tych wykwitów w mm.

W przykładzie wykonania aparatu według wynalazku kolejnym zintegrowanym instrumentem pomiarowym umieszczonym we wspólnej obudowie jest układ skanera optycznego 3D 5, w skład którego wchodzi ruchomy rejestrator 5c w postaci kamery pełnospektralnej z matrycą fotodetektora CCD o wysokiej rozdzielczości minimum 640x480 pikseli, pracującej w szerokim zakresie widma światła od 300 nm do 1000 nm oraz ruchomy projektor prążków 5a ze źródłem światła w postaci diody LED emitującej spójne światło monochromatyczne niebieskie o długości fali minimum 415 nm, pionowa siatka projekcyjna 5b umożliwiająca rzutowanie na powierzchnię badanej skóry pionowych prążków o gęstości minimum 10 prążków na 1 cm oraz obiektyw o ogniskowej minimum 7,7 mm, umożliwiający objęcie projekcją prążków całego badanego pola o średnicy minimum 30 mm. Zespół roboczy optycznego skanera 3D 5 w postaci projektora prążków 5a i rejestratora 5c umieszczony jest w ruchomej dolnej części obudowy 19 aparatu według wynalazku, otwartej od strony badanej skóry, na stelażu kołowym przesuwającym się za pomocą silnika krokowego sterowanego za pomocą procesora komputera PC, do którego podłączony jest cały aparat, umożliwiającego ściśle kontrolowane przemieszczanie się kamery rejestratora 5c w płaszczyźnie poziomej, pozwalając na skanowanie trójwymiarowe badanej powierzchni skóry w zakresie 360°.

Analiza wykwitów naskórnych w postaci pęcherzyków i grudek powstających w trakcie reakcji alergicznej typu IV przy wykonaniu testów skórnych typu płatkowego w postaci skanów 3D wymaga odpowiedniej rekonstrukcji głębokości uzyskanego obrazu naskórnego, co sprowadza się do odtworzenia głębokości odpowiadającej wykrytym przecięciom wirtualnych płaszczyzn i półprostych. Wynikiem kalkulacji jest zbiór koordynat punktów przecięcia w globalnym układzie współrzędnych (X; Y; Z), gdzie h, ν są współrzędnymi wykrytego punktu przecięcia i gdzie n jest numerem sekwencji, uzyskanej w fazie indeksowania, odpowiadającej płaszczyźnie przecinającej ten punkt. Wówczas komputer może wygenerować równanie dla tej płaszczyzny (współczynniki A_n, B_n, C_n i D_n), jak i współczynniki kierunkowe półprostej odpowiadającej temu punktowi obrazu ze skanu 3D ($\Delta x h$ i $\Delta y \nu$). Dalsze wykorzystanie tych danych służy do rozwiązania równania płaszczyzny $x h, \nu$ i $y h, \nu$ z układu równań półprostej: $0 = A_n \cdot \Delta x h \cdot z h, \nu + B_n \cdot \Delta y \nu \cdot z h, \nu + C_n \cdot z h, \nu + D_n$, gdzie tym rozwiązaniem jest głębokość punktu względem ogniska pozornego obiektywu kamery rejestratora 5c (początku układu współrzędnych), przy czym punkt uznaje się za prawidłowo określony tylko wtedy, gdy $z h, \nu$ jest dodatnia.

W rozwiązaniu według wynalazku przyjęto, że końcowym efektem działania skanera 3D optycznego 5 jest rekonstrukcja powierzchni badanej skóry, co polega na dopasowaniu powierzchni do odtworzonej chmury punktów. Ponieważ dany jest rzut chmury punktów na matrycę kamery rejestratora 5c i wiadomo, że wektory normalne punktów mają składową zwróconą w kierunku obiektywu, możliwe jest rozwiązanie w dwóch wymiarach, poprzez tworzenie grafu planarnego łączącego punkty rzutu, co jest optymalne w porównaniu do odtwarzania topologii obiektu badanego z chmury punktów

bez takiego rzutu. Na podstawie danych dla wierzchołków i krawędzi możliwe jest utworzenie powierzchni złożonej z trójkątów dla każdej trójki punktów, która jest ze sobą połączona. Rezultatem tego kroku jest oczekiwany trójwymiarowy model powierzchni skóry wraz z ewentualnymi wykwitami w postaci pęcherzyków lub grudek, przy czym model ten nie uwzględnia miejsc, które nie są widoczne na obrazie z punktu widzenia obiektywu. W przykładzie wykonania skany zapisywane są w formacie *Wavefront OBJ*.

Sprzężony układ optyczny skanera optycznego 3D 5 składający się z projektora prążków 5a i rejestratora 5c musi posiadać zdolność odwzorowania obiektów na powierzchni badanej skóry poprzez zapewnienie odpowiedniego przesuwu systemu skanującego. W przykładzie wykonania aparatu według wynalazku sprzężony układ optyczny skanera optycznego 3D 5 umieszczono na stelażu w cylindrycznej obudowie aparatu w dolnej jej części, tak aby mogła się ona obracać wokół osi pionowej o 360° , zapewniając tym samym objęcie skanem trójwymiarowym całego pola badanej powierzchni skóry o średnicy minimum 30 mm. Ustawienie katowe osi optycznej obiektywu projektora 5a i obiektywu rejestratora 5c musi uwzględniać bieg strumienia światła odbitego od powierzchni badanego obszaru skóry 17, na której za pośrednictwem projektora prążków 5a rzutowane są pionowe prążki. Zakresy pomiarowe skanera optycznego 3D 5 w przykładzie wykonania zawierają się w zakresie dla osi Z: minimum 30 mm, dla osi X: 30 mm, liniowość (oś Z): $\pm 0,2\%$ zakresu, rozdzielczość (oś Z): $\pm 0,04\%$ zakresu, liniowość na osi X i Y: $\pm 0,4\%$ zakresu, rozdzielczość na osi X i Y: do 1024 punktów/profil.

Obiektyw cyfrowego rejestratora 5c skanera optycznego 3D 5 wprowadza geometryczne zniekształcenia obrazu, a zatem konieczna jest korekta zniekształceń tego obiektywu aparatu, gdzie d jest różnowartościową funkcją zniekształcającą, która każdemu punktowi (h, v) obrazu (rzutu perspektywicznego o środku w ognisku pozornym obiektywu) przyporządkowuje punkt na matrycy o współrzędnych (h_1, v_1) . Wtedy istnieje też funkcja odwrotna d^{-1} , która z kolei punktom matrycy przyporządkowuje odpowiednie punkty obrazu. Korekta zniekształceń sprowadza się zatem do przekształcenia współrzędnych punktu matrycy przez funkcję d^{-1} . Korekty zniekształceń można dokonać w obrębie skanera lub przy użyciu programu zewnętrznego. Pierwsze rozwiązanie ma tę zaletę, że unika dodatkowych błędów numerycznych przy interpolacji nowych pozycji pikseli. W roli funkcji d najczęściej używa się wielomianu czwartego stopnia zmiennej r będącej odległością od środka obrazu. Parametry dla tego wielomianu można uzyskać automatycznie poprzez bazy heurystyk z zeskanowanych wzorców, co zostało zastosowane w rozwiązaniu konstrukcyjnym aparatu według wynalazku.

Uruchomienie sekwencji skanującej 3D polega na podłączeniu elementu dystansowego 15 do obudowy 19 aparatu, naciśnięciu przycisku uruchamiającego (np. opatrzonego napisem „skan 3D Patch test”) i dotyczy pojedynczego badanego obszaru skóry 17, na który wcześniej naniesiono hapten w trakcie wykonania testu alergicznego typu płatkowego. Rozpoczęcie skanu 3D sygnalizowane jest sygnałem dźwiękowym i zapaleniem się odpowiedniej (np. zielonej) diody sygnalizacyjnej na obudowie 19 aparatu. Zakończenie skanu 3D sygnalizowane jest sygnałem dźwiękowym i zapaleniem się odpowiedniej (np. czerwonej) diody sygnalizacyjnej na obudowie 19 aparatu. W przykładzie wykonania wyniki skanu 3D zapisywane są w formacie *Wavefront OBJ* w wewnętrznej pamięci aparatu i na karcie wymiennej w standardzie microSD, a następnie przesyłane złączem USB do komputera PC, gdzie dokonywana jest ich dalsza obróbka za pomocą dedykowanego oprogramowania, co nie stanowi przedmiotu niniejszego zgłoszenia. Wyniki analizy skanów 3D wyświetlane są w postaci rekonstruowanych plików graficznych jpg lub gif, oraz w formacie liczbowym liczbę wskazującym na liczbę zarejestrowanych wykwitów naskórnych, ich typ oraz ekstrapolowany wymiar w mm.

W przykładzie wykonania aparatu według wynalazku ostatnim zintegrowanym instrumentem pomiarowym umieszczonym we wspólnej obudowie jest układ sensora dopplerowskiego 4 z laserem pracującym w paśmie minimum 560 nm, a optymalnie 780 nm (tj. w zakresie bliskiej podczerwieni) o mocy min 1 mW, z separacją kanałów światłowodowych minimum 0,25 mm, przeznaczony do laserowej przezskórnej przepływometrii dopplerowskiej w mikronaczyniach skóry w warstwie podbrodawkowej oraz głębszych gałęziach naczyńiowych doprowadzających krew do splotów podbrodawkowych w badanym obszarze skóry 17, na którym wcześniej przeprowadzono testy alergiczne typu punktowego. Włączenie sensora dopplerowskiego 4 w skład aparatu według wynalazku podyktowane jest koniecznością zapewnienia wymaganej redundancji pomiarowej potwierdzającej alergiczny naczyniopochodny odczyn hipertermiczny rejestrowany przez kamerę termowizyjną 2, wywołany stymulacją receptorów H1 śródbłonka naczyń przez histaminę uwolnioną z ziarnistości komórek tucznych przy pozytywnym przebiegu testów punktowych.

Przezskórna laserowa przepływometria dopplerowska umożliwia jedynie pomiar średniej prędkości przepływu w mikronaczyniach skórnych oraz mocy sygnału określanego liczby jako przepływ krwinek (ang. blood cell flux), proporcjonalnego do iloczynu liczby krwinek w obrębie badanego fragmentu tkanki i prędkości poruszania się krwinek, wynik wyrażany jest w tzw. jednostkach perfuzyjnych PU (ang. *Perfusion Unit*). Jednak badanie to nie daje w pełni obiektywnego wyniku, gdyż nie mierzy faktycznego przepływu w jednostce 1 g krwi/100 g tkanki/1 minutę. Badanie z użyciem przezskórnej laserowej przepływometrii dopplerowskiej ma charakter porównawczy i obrazuje zmianę przepływu w danym łożysku naczyniowym pod wpływem działania różnych bodźców. W aparacie według wynalazku, bodźcem tym jest wazodylatacyjne oddziaływanie uwolnionej histaminy na receptory śródbłonkowe H1. Dlatego zastosowanie sensora dopplerowskiego 4 spełnia rolę potwierdzającą, a wynik badania jest skorelowany z wynikami badania termowizyjnego, potwierdzając powiązanie zarejestrowanej ogniskowej hipertermii naskórnej z współmiejscowym zwiększeniem przepływu w mikronaczyniach w trakcie skórnej reakcji alergicznej typu I wywołanej wykonaniem testów typu punktowego.

Sensor dopplerowski 4 składa się z wysuwanej pionowo za pomocą silnika krokowego cylindrycznej głowicy zawierającej światłowodowe włókna emitera i odbiornika-rejestrowatora promienia odbitego w badanej tkance, umieszczonej wewnątrz obudowy aparatu w odległości minimum 10 mm od środka geometrycznego obudowy, gdyż z wcześniejszych prac eksperymentalnych wynika, że w przypadku badań przepływu tą metodą w mikronaczyniach skóry, w przebiegu skórnej reakcji alergicznej typu I powiązanej z pohistaminowym rozszerzeniem tych naczyń (*Hovel et al, Laser Doppler flowmetry for determining changes in cutaneous blood flow following intradermal injection of histamine, Clin. Allergy, 17; 1987*), wyniki pomiaru w samym punkcie aplikacji próby histaminowej, czy odpowiednio alergenów w testach punktowych, są niekonkluzywne; optymalne wartości przepływu mierzone są w odległości >10 mm od punktu aplikacji, do ok. 30 mm.

W przykładzie wykonania aparatu według wynalazku korzystanie zastosowano przełączanie lasera pracującego w paśmie 780 nm na laser emitujący światło o długości fali 560 nm, 570 nm i 580 nm w celu dodatkowego wyznaczenia indeksu rumienia naskórnego E_i (*erythema*) w miejscu wykonania testów alergicznych. Wyznaczenie indeksu rumienia naskórnego E_i dokonywane jest poprzez ocenę stopnia absorpcji monochromatycznej wiązki światła emitowanego przez laser przez hemoglobinę, z pominięciem absorpcji przez pigment skórny melaninę. Wyliczenie indeksu dokonuje się według wzoru:

$$E_i = \log_{10}\left(\frac{1}{R_G}\right) - \log_{10}\left(\frac{1}{R_R}\right)$$

gdzie R_G jest średnią refleksancją dla trzech wiązek światła monochromatycznego 560 nm, 570 nm, 580 nm, a R_R jest refleksancją obliczaną według wzoru:

$$R_R = \frac{R_{650nm} + R_{660nm} + \frac{1}{2}R_{640nm} + \frac{1}{2}R_{670nm}}{3}$$

gdzie R_{650nm} oznacza refleksancję dla wiązki światła o długości 650 nm

R_{660nm} oznacza refleksancję dla wiązki światła o długości 660 nm

R_{640nm} oznacza refleksancję dla wiązki światła o długości 640 nm

R_{670nm} oznacza refleksancję dla wiązki światła o długości 670 nm

Uruchomienie badania z użyciem sensora dopplerowskiego 4 polega na podłączeniu elementu dystansowego 15 z tworzywa sztucznego do obudowy 19 aparatu, naciśnięciu przycisku uruchamiającego (np. opatrzonego napisem „LDF Prick Test”) i dotyczy pojedynczego badanego obszaru skóry 17, na który wcześniej naniesiono alergen w trakcie wykonania testów alergicznych typu punktowego. Rozpoczęcie badania przepływu naczyniowego metodą laserowej przepływometrii dopplerowskiej sygnalizowane jest sygnałem dźwiękowym i zapaleniem się odpowiedniej (np. zielonej) diody sygnalizacyjnej na obudowie 19 aparatu. W tym momencie pozycjonowanie głowicy sondy dokonywane jest ręcznie z podglądem na monitorze komputera PC z kamery stacjonarnej 1, a sama głowica wysuwa się automatycznie i zatrzymuje po zetknięciu z powierzchnią badanej skóry. Zakończenie badania z użyciem

sensora dopplerowskiego 4 sygnalizowane jest sygnałem dźwiękowym i zapaleniem się odpowiedniej (np. czerwonej) diody sygnalizacyjnej na obudowie aparatu. W przykładzie wykonania wyniki badania zapisywane są w formacie plików tekstowych w wewnętrznej pamięci aparatu i na karcie wymiennej w standardzie microSD, a następnie przesyłane są złączem USB do komputera PC, gdzie dokonywana jest ich dalsza obróbka za pomocą dedykowanego oprogramowania, co nie stanowi przedmiotu niniejszego zgłoszenia. Wyniki analizy badania wyświetlane są w postaci plików tekstowych oraz w formie grafów, pokazujących wartości liczbowe przepływu w naczyniach skórnych w jednostkach PU (*Perfusion Unit*), gdzie PU jest ilorazem koncentracji przepływających krwinek i średniej prędkości przepływu krwinek, w wymiarze biofizycznym 1PU odpowiada 10 mV.

Zastrzeżenia patentowe

1. Aparat do multimodalnego obrazowania i analizy parametrów biofizycznych skórnoo odczynu alergicznego podczas skórnych testów alergicznych punktowych i płatkowych, posiadający budowę hybrydową, polegającą na połączeniu modułów do realizacji wzajemnie komplementarnych technik obrazowania, przy czym aparat ma otwartą od dołu kopułową obudowę (19), w której zamontowany jest układ rejestracyjny zawierający kamerę termowizyjną (2) pracującą w paśmie podczerwieni obejmującym zakres długości fali elektromagnetycznej od 760 nm do 100 μ m, **znamienny tym**, że układ rejestracyjny zawiera także kamerę stacjonarną (1) z matrycą fotoczułą CCD lub CMOS, pracującą w zakresie światła widzialnego o długości fali elektromagnetycznej od 380 nm do 780 nm, oraz wysuwany pionowo sensor dopplerowski (4) do przezskórnej laserowej przepływometrii dopplerowskiej, przy czym układ rejestracyjny jest zamocowany w obudowie (19) w położeniu centralnym, które w stanie zmontowanym znajduje się bezpośrednio nad badanym obszarem skóry (17);
aparat posiada element dystansowy (15) w postaci otwartej ku górze misy, tulei lub graniastopuła pozbawionego podstawy górnej i dolnej, przy czym element dystansowy (15) jest rozłącznie połączony z dolną krawędzią obudowy (19), wyznaczając zamkniętą przestrzeń pomiędzy obudową (19) i badanym obszarem skóry (17), który z kolei wyznaczony jest przez otwór w dolnej części elementu dystansowego (15);
element dystansowy (15) jest zaopatrzony w układ kalibracyjny w postaci stabilizowanego termoelementu pokrytego czarnym pigmentem, korzystnie w postaci mikroelementu grzejnego (16) zintegrowanego w pętli sprzężenia zwrotnego z termoparą typu K;
w obszarze wyznaczonym przez dolną część obudowy (19) i element dystansowy (15), na stoleżu kołowym (6) zamocowanym od wewnątrz do obudowy (19) zamocowany jest ruchomo – z możliwością ruchu po okręgu w płaszczyźnie prostopadłej do osi optycznej kamery termowizyjnej (2) – obrotowy tubus (8) napędzany silnikiem krokowym (7), otwarty obustronnie od góry i od dołu z wbudowanym układem skanera optycznego trójwymiarowego (3D) (5), obejmującym projektor prążków (5a) ze źródłem światła LED, pionową siatkę projekcyjną prążków (5b) i rejestrator (5c) zaopatrzony w cyfrową kamerę pełnospektralną pracującą w zakresie długości fali od 300 nm do 1000 nm, przy czym projektor prążków (5a) i rejestrator (5c) są zamocowane naprzeciw siebie w jednej płaszczyźnie, pod kątem w stosunku do płaszczyzny wyznaczonej przez światło dolnego otworu tubusa obrotowego (8);
zaś obudowa (19) jest zaopatrzona w układ grzejno-chłodzący (18).
2. Aparat według zastrzeżenia 1, **znamienny tym**, że kamera termowizyjna (2) zawiera co najmniej jedną lub wiele połączonych ze sobą matryc, dających łącznie parzystą liczbę matryc termodekcyjnych, korzystnie matryc mikrobolometrycznych niechłodzonych, o rozdzielczości natywnej matrycy termoelementów co najmniej 640x480 pikseli.
3. Aparat według zastrzeżenia 1, **znamienny tym**, że kamera termowizyjna (2) zintegrowana jest z optyką składającą się z jedno- lub wielosoczewkowego obiektywu o kątach widzenia co najmniej 60°x45° zapewniającego nie mniejszy rozmiar piksela na skórze rzutowanego na matrycę kamery niż 0,15x0,15 mm (IFOV), oraz rozmiar pola analitycznego złożonego z 3x3 pikseli nie większy niż 0,5 mm (MFOV).
4. Aparat według jednego z zastrzeżeń 1–3, **znamienny tym**, że jest wyposażony we wzorzec sztucznej skóry ustalający emisyjność ε sztucznej skóry na poziomie nie mniejszym niż 0,98

- oraz pozwalający na dowolne ustawienie punktu referencyjnego temperatury dla zakresu temperatur rejestrowanych przez kamerę termowizyjną (2), wynoszącego co najmniej od 0°C do 100°C.
5. Aparat według jednego z zastrzeżeń 1–4, **znamienny tym**, że sensor dopplerowski (4) posiada laser działający w zakresie promieniowania o długości fali co najmniej 560 nm, a korzystnie 780 nm i o częstotliwości próbkowania od 10 Hz do 19 kHz, przy dwóch pasmach i przy separacji kanałów światłowodowych co najmniej 46 mm.
 6. Aparat według jednego z zastrzeżeń 1–5, **znamienny tym**, że kamera stacjonarna (1) zawiera co najmniej jedną matrycę fotodetekcyjną o rozdzielczości natywnej co najmniej 640x480 pikseli.
 7. Aparat według jednego z zastrzeżeń 1–6, **znamienny tym**, że źródło światła LED projektora prążków (5a) skanera 3D (5) jest źródłem spójnego promieniowania monochromatycznego o długości fali 380–780 nm, korzystnie 415 nm.
 8. Aparat według jednego z zastrzeżeń 1–7, **znamienny tym**, że element dystansowy (15) jest wykonany z tworzywa sztucznego, korzystnie przezroczystego.
 9. Aparat według jednego z zastrzeżeń 1–8, **znamienny tym**, że układ grzejno-chodzący (18) jest zaopatrzony w dyszę nadmuchową do kierowania strumienia powietrza na badany obszar skóry (17).
 10. Sposób hybrydowego multispektralnego obrazowania odczynów alergicznych w przebiegu skórnych testów punktowych oraz płatkowych, w którym po poddaniu badanego obszaru skóry pacjenta działaniu co najmniej jednej substancji testowej, którą w teście punktowym jest alergen, a w teście płatkowym hapten, za pomocą aparatu określonego w jednym z zastrzeżeń od 1 do 9 dokonuje się rejestracji komponentów hipertermicznych i/lub optycznych odczynu alergicznego w badanym obszarze skóry pacjenta, **znamienny tym**, że najpierw z użyciem kamery termowizyjnej pracującej w zakresie podczerwieni rejestruje się komponent hipertermiczny odczynu alergicznego przejawiający się obecnością sygnałów termicznych w tkance skórnej pod wpływem rozwijającej się reakcji alergicznej w odpowiedzi na podane substancje testowe (alergeny lub hapteny), a następnie w teście punktowym bezpośrednio po rejestracji alergicznego odczynu hipertermicznego kamerą termowizyjną, za pomocą przezskórnej laserowej przepływometrii dopplerowskiej przeprowadza się obrazowanie zwiększonego miejscowo przepływu naczyniowego w rozszerzonych naczyniach skórnych spłotów podbrodawkowych w wyniku oddziaływania histaminy uwolnionej w przebiegu reakcji alergicznej typu I na receptory H1 umiejscowione w śródbłonku, natomiast w teście płatkowym bezpośrednio po rejestracji alergicznego odczynu hipertermicznego kamerą termowizyjną za pomocą reflektometrii optycznej w zakresie światła widzialnego z wykorzystaniem skanera 3D rejestruje się komponent optyczny obrazujący topografię powierzchni badanego obszaru skóry z identyfikacją powierzchniowych zmian skórnych powstałych pod wpływem reakcji alergicznej typu IV, po czym dokonuje się cyfrowego złożenia wyników obrazowania termowizyjnego i techniką przezskórnej laserowej przepływometrii dopplerowskiej lub techniką reflektometrii optycznej z wykorzystaniem skanera 3D do uzyskania kompletnego obrazu odczynu alergicznego badanego obszaru skóry.
 11. Sposób według zastrzeżenia 10, **znamienny tym**, że obraz rozkładu izoterm na powierzchni badanego obszaru skóry pacjenta zarejestrowany kamerą termowizyjną (2) nakłada się techniką cyfrową na obraz w świetle widzialnym tego samego obszaru badanej skóry zarejestrowany kamerą stacjonarną (1).
 12. Sposób według zastrzeżenia 10 albo 11, **znamienny tym**, że przed poddaniem badanego obszaru skóry pacjenta działaniu co najmniej jednej substancji testowej na powierzchnię skóry pacjenta nanosi się szablon wyznaczający układ nanoszenia co najmniej jednej substancji testowej na skórę oraz krawędzie pola badanego obszaru skóry.

