

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-521680
(P2004-521680A)

(43) 公表日 平成16年7月22日(2004.7.22)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/00	A 6 1 B 5/00 L	2 G 0 8 8
A 6 1 B 1/00	A 6 1 B 5/00 1 O 1 K	4 C 0 2 7
A 6 1 B 5/05	A 6 1 B 1/00 3 2 O B	4 C 0 3 8
A 6 1 B 5/055	A 6 1 B 5/05 B	4 C 0 6 1
A 6 1 B 5/07	A 6 1 B 5/07	4 C 0 8 5
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 178 頁)	最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-558869 (P2002-558869)
 (86) (22) 出願日 平成14年1月22日 (2002.1.22)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年7月18日 (2003.7.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/IL2002/000057
 (87) 国際公開番号 W02002/058531
 (87) 国際公開日 平成14年8月1日 (2002.8.1)
 (31) 優先権主張番号 09/765,316
 (32) 優先日 平成13年1月22日 (2001.1.22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/285,233
 (32) 優先日 平成13年4月23日 (2001.4.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

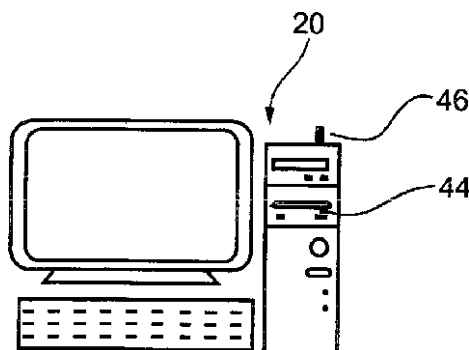
(71) 出願人 503069089
 ヴィーターゲット テクノロジーズ リミ
 テッド
 イスラエル, 39120 ティラット
 ハカーメル, ピー. オー. ボックス
 2026, ハートガー ストリート 3
 (74) 代理人 100103816
 弁理士 風早 信昭
 (74) 代理人 100120927
 弁理士 浅野 典子
 (72) 発明者 キムチャイ, ヨアヴ
 イスラエル, 34980 ハイファ,
 アントワーペン ロード 8

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 撮取可能な装置

(57) 【要約】

胃腸管内を移動してそこで組織の診断画像を実行するよ
 うに適応された撮取可能な装置が提供される。診断画像
 は時間の関数としての診断情報または胃腸管内を移動し
 た距離の関数としての診断情報を含む。特に撮取可能な
 装置は、放射性医薬品の核放射線、放射性医薬品の核放
 射線に反応するシンチレーション液のシンチレーション
 、蛍光発光医薬品または裸の胃腸管組織の光学的蛍光発
 光、胃腸管組織の赤外線、胃腸管組織に沿った温度差、
 インピーダンス、超音波反射、磁気共鳴、およびそれら
 の組合せの診断画像を実施するように構成することがで
 きる。撮取可能な装置は、一方では大きい母集団の一般
 的スクリーニング用および、他方では疑いのある病理の
 特定の診断用に適応することができる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

身体の胃腸管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、放射性医薬品の核放射線によって、前記胃腸管に沿って診断画像を実施するように作動するプローブと、前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信しかつ処理するためのデータ処理装置と、前記プローブおよびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、前記プローブ、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルとを備えた撮取可能な装置。

10

【請求項 2】

前記プローブは、ガンマおよびベータ放射線を検出するために構成された核放射線検出器を備える請求項 1 の撮取可能な装置。

【請求項 3】

前記核放射線検出器は、どの角度で衝突する核放射線も検出するために、視準されない請求項 2 の撮取可能な装置。

【請求項 4】

前記核放射線検出器は、特定の放射性同位元素に関連する狭いエネルギー範囲にゲート制御される請求項 2 の撮取可能な装置。

【請求項 5】

前記核放射線検出器は少なくとも 2 つの結晶を含む請求項 2 の撮取可能な装置。

20

【請求項 6】

前記少なくとも 2 つの結晶の各々が、異なる放射性同位元素に関連する異なる狭いエネルギー範囲にゲート制御される請求項 5 の撮取可能な装置。

【請求項 7】

前記少なくとも 2 つの結晶が移動の方向に予め定められた距離だけ離され、時間 T およびより遅い時間 $T + T$ に前記少なくとも 2 つの結晶に衝突する核放射線を相互相関することによって、期間 T の間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する請求項 5 の撮取可能な装置。

【請求項 8】

前記プローブは、前記放射性医薬品の核放射線に反応するシンチレーション液によって生じるシンチレーションを検出するように構成された光検出器を備える請求項 1 の撮取可能な装置。

30

【請求項 9】

前記光検出器は、移動方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも 2 つの光検知ダイオードであって、時間 T およびより遅い時間 $T + T$ に前記光検知ダイオードに衝突するシンチレーションを相互相関することによって、期間 T の間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する光検知ダイオードを備える請求項 8 の撮取可能な装置。

【請求項 10】

身体の胃腸管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、蛍光発光医薬品の光学的蛍光によって、前記胃腸管に沿って診断画像を実施するように作動する、光検出器を備えたプローブと、前記蛍光発光医薬品の少なくとも 1 つの吸収ピークと実質的に一致する波長のレーザ光源と、前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信しかつ処理するためのデータ処理装置と、前記プローブ、光源、およびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、前記プローブ、光源、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルとを備えた撮取可能な装置。

40

50

【請求項 1 1】

前記光検出器は、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの光検知ダイオードであって、時間Tおよびより遅い時間T + Tに前記光検知ダイオードに衝突する蛍光発光を相互相関することによって、期間 Tの間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する光検知ダイオードを備える請求項 1 0の撮取可能な装置。

【請求項 1 2】

移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの反射光検知ダイオードであって、時間Tおよびより遅い時間T + Tに前記反射光検知ダイオードに衝突する反射光を相互相関することによって、期間 Tの間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する反射光検知ダイオードをさらに備える請求項 1 0の撮取可能な装置。

10

【請求項 1 3】

身体の胃腸管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、裸の胃腸管組織の光学的蛍光発光によって、前記胃腸管に沿って診断画像を実施するように作動する、光検出器を備えたプローブと、前記裸の胃腸管組織の吸収ピークと実質的に一致する波長のレーザ光源と、前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信しかつ処理するためのデータ処理装置と、前記プローブ、光源、およびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、前記プローブ、光源、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルとを備えており、

20

前記光検出器が、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの光検知ダイオードであって、時間Tおよびより遅い時間T + Tに前記光検知ダイオードに衝突する蛍光発光を相互相関することによって、期間 Tの間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する光検知ダイオードを備えている撮取可能な装置。

【請求項 1 4】

移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置され、前記レーザ光源からの反射光を検知するように適応された少なくとも2つの反射光検知ダイオードであって、時間Tおよびより遅い時間T + Tに前記反射光検知ダイオードに衝突する反射光を相互相関することによって、期間 Tの間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する反射光検知ダイオードをさらに備える請求項 1 3の撮取可能な装置。

30

【請求項 1 5】

身体の胃腸管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、赤外線サーモグラフィによって、前記胃腸管に沿って診断画像を実施するように作動する、サーモグラフィ検出器を備えたプローブと、前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信しかつ処理するためのデータ処理装置と、前記プローブおよびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、前記プローブ、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルとを備えた撮取可能な装置。

40

【請求項 1 6】

前記サーモグラフィ光検出器は、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの光検知ダイオードであって、時間Tおよびより遅い時間T + Tに前記光検知ダイオードに衝突する赤外線を相互相関することによって、期間 Tの間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する光検知ダイオードを備える請求項 1 5の撮取可能な装置。

【請求項 1 7】

身体の胃腸管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、

50

温度差によって、前記胃腸管に沿って診断画像を実施するように作動する熱電対プローブと、

前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信しかつ処理するためのデータ処理装置と、

前記プローブおよびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、

前記プローブ、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルとを備えた撮取可能な装置。

【請求項 18】

身体の胃腸管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、

インピーダンスによって、前記胃腸管に沿って診断画像を実施するように作動するインピーダンスプローブと、

前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信しかつ処理するためのデータ処理装置と、

前記プローブおよびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、

前記プローブ、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルとを備えた撮取可能な装置。

【請求項 19】

身体の胃腸管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、

超音波反射によって、前記胃腸管に沿って診断画像を実施するように作動する超音波プローブと、

前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信しかつ処理するためのデータ処理装置と、

前記プローブおよびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、

前記プローブ、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルとを備えた撮取可能な装置。

【請求項 20】

身体の胃腸管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、

磁気共鳴によって、前記胃腸管に沿って診断画像を実施するように作動するMRIプローブと、

前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信しかつ処理するためのデータ処理装置と、

前記プローブおよびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、

前記プローブ、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルとを備えた撮取可能な装置。

【請求項 21】

身体の胃腸管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、

放射性医薬品の核放射線、放射性医薬品の核放射線に应答するシンチレーション液のシンチレーション、蛍光発光医薬品の光学的蛍光発光、裸の胃腸管組織の光学的蛍光発光、赤外線サーモグラフィ、温度差、インピーダンス、超音波反射、磁気共鳴、およびビデオから成るグループから選択された診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように各々作動する少なくとも2つのプローブであって、各々が異なる診断画像を実施するように作動するプローブと、

前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信しかつ処理するためのデータ処理装置と、

前記プローブおよび前記データ処理装置に電力を供給するための電源と、

前記プローブ、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルとを備えた撮取可能な装置。

【請求項 22】

光源をさらに含む請求項 21 の撮取可能な装置。

【請求項 23】

10

20

30

40

50

キャンディ状コーティング、使用間に交換される生物学的に不活性なコーティング、およびキャンディ状コーティングによって被覆され使用間に交換される生物学的に不活性なコーティングから成るグループから選択されるコーティングをさらに含む請求項 1, 10, 13, 15, 17, 18, 19, 20 および 21 のいずれか 1 項の撮取可能な装置。

【請求項 24】

前記データ処理装置は、前記プローブと通信可能かつ体外装置と信号通信状態である送信器を備える請求項 1, 10, 13, 15, 17, 18, 19, 20 および 21 のいずれか 1 項の撮取可能な装置。

【請求項 25】

前記送信器は圧電トランスデューサを備える請求項 24 の撮取可能な装置。

10

【請求項 26】

前記圧電トランスデューサは、異なる位置で前記身体と直接接触している少なくとも 3 つの体外圧電トランスデューサと連携して、前記体外トランスデューサの各々から前記撮取可能な装置への往復の信号移動時間に基づいて、前記胃腸管内の前記撮取可能な装置を追跡するようにさらに構成される請求項 25 の撮取可能な装置。

【請求項 27】

前記送信器は RF 送信器を備える請求項 24 の撮取可能な装置。

【請求項 28】

前記送信器は、少なくとも 3 つの体外 RF 受信器と連携して、前記胃腸管内の前記撮取可能な装置を追跡するようにさらに構成される請求項 27 の撮取可能な装置。

20

【請求項 29】

前記送信器はマルチチャンネル送信器を備える請求項 27 の撮取可能な装置。

【請求項 30】

前記送信器は予め定められた時間間隔で基準信号を発生する請求項 24 の撮取可能な装置。

【請求項 31】

前記基準信号は前記身体の識別情報をさらに含む請求項 30 の撮取可能な装置。

【請求項 32】

受信器をさらに含む請求項 24 の撮取可能な装置。

【請求項 33】

前記受信器はマルチチャンネル受信器を備える請求項 32 の撮取可能な装置。

30

【請求項 34】

前記データ処理装置はコンピューティング手段を備える請求項 1, 10, 13, 15, 17, 18, 19, 20 および 21 のいずれか 1 項の撮取可能な装置。

【請求項 35】

前記プローブによって生成された診断情報を記録するためのメモリをさらに含む請求項 34 の撮取可能な装置。

【請求項 36】

前記メモリは除去可能なデータ格納手段である請求項 35 の撮取可能な装置。

【請求項 37】

前記電源は付勢可能な電源を備える請求項 1, 10, 13, 15, 17, 18, 19, 20 および 21 のいずれか 1 項の撮取可能な装置。

40

【請求項 38】

前記付勢可能な電源は圧電トランスデューサを備える請求項 37 の撮取可能な装置。

【請求項 39】

前記胃腸管内の前記撮取可能な装置を追跡するために、追跡手段をさらに含む請求項 1, 10, 13, 15, 17, 18, 19, 20 および 21 のいずれか 1 項の撮取可能な装置。

【請求項 40】

前記追跡は体外基準系に相対して行われる請求項 39 の撮取可能な装置。

50

【請求項 4 1】

前記追跡手段は、相互に直交する 3 つ 1 組の座標軸に対する少なくとも自由度 3 の加速を検知する、少なくとも 1 つの加速センサを備える請求項 4 0 の撮取可能な装置。

【請求項 4 2】

前記追跡手段は、相互に直交する 3 つ 1 組の座標軸のうちの単軸に沿った加速を各々検知する、少なくとも 3 つの加速センサを備える請求項 4 0 の撮取可能な装置。

【請求項 4 3】

前記追跡手段は磁気追跡および位置決めシステムを備える請求項 4 0 の撮取可能な装置。

【請求項 4 4】

前記追跡手段が、異なる位置で前記身体と直接接触している少なくとも 3 つの体外圧電トランスデューサと連携して作動可能な圧電トランスデューサであって、前記体外トランスデューサの各々から前記撮取可能な装置への往復の信号移動時間に基づいて追跡するための圧電トランスデューサを含む請求項 4 0 の撮取可能な装置。

10

【請求項 4 5】

前記追跡が前記胃腸管の壁に相対して行われる請求項 3 9 の撮取可能な装置。

【請求項 4 6】

前記追跡手段は、前記胃腸管の組織に当てて転動するように適応された少なくとも 1 つのローラを備え、前記少なくとも 1 つのローラが計数器と連絡しており、前記少なくとも 1 つのローラによって行われた回転の回数が前記撮取可能な装置が移動した長さを示す請求項 4 5 の撮取可能な装置。

20

【請求項 4 7】

前記追跡手段は、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも 2 つの圧電トランスデューサであって、前記少なくとも 2 つの圧電トランスデューサの 1 つから発生し、時間 T およびより遅い時間 $T + T$ に前記少なくとも 2 つの圧電トランスデューサに衝突する超音波パルスの超音波反射を相互相関することによって、期間 T の間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する圧電トランスデューサを含む請求項 4 5 の撮取可能な装置。

【請求項 4 8】

相互相関を増強するために複数の圧電トランスデューサをさらに含む請求項 4 7 の撮取可能な装置。

30

【請求項 4 9】

前記追跡手段は、光源と、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも 2 つの光検知ダイオードであって、時間 T およびより遅い時間 $T + T$ に前記光検知ダイオードに衝突する反射光を相互相関することによって、期間 T の間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する光検知ダイオードとを含む請求項 4 5 の撮取可能な装置。

【請求項 5 0】

相互相関を増強するために複数の光検知ダイオードをさらに含む請求項 4 9 の撮取可能な装置。

【請求項 5 1】

前記撮取可能な装置は使い捨てであり、回収する必要がない請求項 1, 10, 13, 15, 17, 18, 19, 20 および 21 のいずれか 1 項の撮取可能な装置。

40

【請求項 5 2】

請求項 1, 10, 13, 15, 17, 18, 19, 20 および 21 のいずれか 1 項の撮取可能な装置と

体外装置と

を備えた組織診断システムであって、

前記体外装置が、

少なくとも 1 つの体外受信機と、

体外コンピューティング手段と、

50

体外電源と
を備えている
組織診断システム。

【請求項 5 3】

前記体外装置は交換可能なインタフェースをさらに含む請求項 5 2 の組織診断システム。

【請求項 5 4】

前記少なくとも 1 つの体外受信器は、前記撮取可能な装置を追跡するために、少なくとも 3 つの体外受信器をさらに含む請求項 5 2 の組織診断システム。

【請求項 5 5】

前記少なくとも 3 つの体外受信器は、少なくとも 3 つの圧電トランスデューサパッチセンサ装置をさらに含む請求項 5 4 の組織診断システム。 10

【請求項 5 6】

前記少なくとも 1 つの体外受信器が R F 受信器を備える請求項 5 2 の組織診断システム。

【請求項 5 7】

前記少なくとも 1 つの体外受信器がマルチチャンネル受信器を備える請求項 5 6 の組織診断システム。

【請求項 5 8】

R F 送信器をさらに備える請求項 5 2 の組織診断システム。

【請求項 5 9】

前記撮取可能な装置は、相互に直交する 3 つ 1 組の座標軸に対する少なくとも自由度 3 の加速を検知する少なくとも 1 つの体内加速センサをさらに含み、前記体外装置は、前記体内加速センサの測定を補正するために、前記身体の動き用の相互に直交する 3 つ 1 組の座標軸に対する少なくとも自由度 3 の前記身体の加速を検知するために少なくとも 1 つの体外加速センサをさらに備える請求項 5 2 の組織診断システム。 20

【請求項 6 0】

身体の胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、
放射性医薬品の核放射線による診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように作動するプローブを備えた撮取可能な装置を提供するステップと、
前記放射性医薬品を投与するステップと、
前記放射性医薬品の投与から予め定められた時間後に、前記撮取可能な装置を撮取するステップと、
前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
こうして前記診断画像を形成するステップと、
前記診断画像の情報を記録するステップと
を含む方法。 30

【請求項 6 1】

前記プローブは、ガンマおよびベータ放射線を検出するために構成された核放射線検出器を備える請求項 6 0 の方法。

【請求項 6 2】

前記核放射線検出器は少なくとも 2 つの結晶を含む請求項 6 1 の方法。 40

【請求項 6 3】

前記結晶の各々を異なる放射性同位元素に関連する異なる狭いエネルギー範囲にゲート制御するステップをさらに含む請求項 6 2 の方法。

【請求項 6 4】

核放射線の時計様特性を利用して、少なくとも 2 つの放射性同位元素の活性率によって病理部位を識別するステップをさらに含む請求項 6 3 の方法。

【請求項 6 5】

前記少なくとも 2 つの結晶は移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置され、前記方法は、時間 T およびより遅い時間 T + T に前記結晶に衝突する核放射線を相互相関することによって、前記胃腸管内を移動した距離を評価するステップをさらに含む請求項 6 50

2の方法。

【請求項66】

前記プローブは光検出器を備えており、前記方法は、前記放射性医薬品の前記投与から予め定められた時間後であって前記撮取可能な装置の前記撮取の予め定められた時間前にシンチレーション液を投与するステップをさらに含み、前記プローブにより診断信号を発生する前記ステップが、前記放射性医薬品の核放射線にตอบสนองして前記シンチレーション液によって発生するシンチレーションを検出し、こうして前記診断画像を形成するステップをさらに含む請求項60の方法。

【請求項67】

前記プローブは、移動方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの光検知ダイオードを備えており、前記方法は、時間Tおよびより遅い時間T+Tに前記光検知ダイオードに衝突するシンチレーションを相互相関することによって、前記胃腸管内を移動した距離を評価するステップをさらに含む請求項66の方法。

【請求項68】

胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、
 レーザ光源と、蛍光発光医薬品の光学的蛍光発光による診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように作動する光検出器を備えたプローブとを備えており、前記レーザ光源が前記蛍光発光医薬品の吸収ピークと実質的に一致する波長で作動するように構成された、撮取可能な装置を提供するステップと、
 前記蛍光発光医薬品を投与するステップと、
 前記蛍光発光医薬品の投与から予め定められた時間後に、前記撮取可能な装置を撮取するステップと、
 前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
 こうして前記診断画像を形成するステップと、
 前記診断画像の情報を記録するステップと
 を含む方法。

【請求項69】

前記光検出器は、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの光検知ダイオードを備えており、前記方法は、時間Tおよびより遅い時間T+Tに前記光検知ダイオードに衝突する蛍光発光を相互相関することによって、前記胃腸管内を移動した距離を評価するステップをさらに含む請求項68の方法。

【請求項70】

移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの反射光検知ダイオードをさらに備えており、前記方法は、時間Tおよびより遅い時間T+Tに前記反射光検知ダイオードに衝突する反射光を相互相関することによって、前記胃腸管内を移動した距離を評価するステップをさらに含む請求項68の方法。

【請求項71】

胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、
 レーザ光源と、裸の組織の光学的蛍光発光による診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように作動する光検出器を備えたプローブとを備えており、前記レーザ光源が前記裸の胃腸管組織の吸収ピークと実質的に一致する波長で作動するように構成された、撮取可能な装置を提供するステップと、
 前記撮取可能な装置を撮取するステップと、
 前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
 こうして前記診断画像を形成するステップと、
 前記診断画像の情報を記録するステップと
 を含み、
 前記光検出器が、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの光検知ダイオードを備えており、前記方法が、時間Tおよびより遅い時間T+Tに前記光検知ダイオードに衝突する蛍光発光を相互相関することによって、前記胃腸管内を移

動した距離を評価するステップをさらに含む方法。

【請求項 7 2】

移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも 2 つの反射光検知ダイオードをさらに含み、前記方法は、時間 T およびより遅い時間 $T + T$ に前記反射光検知ダイオードに衝突する反射光を相互相関することによって、前記胃腸管内を移動した距離を評価するステップをさらに含む請求項 7 1 の方法。

【請求項 7 3】

胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、
プローブを備えており、赤外線サーモグラフィによる診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように作動するサーモグラフィ検出器をさらに備えた撮取可能な装置を提供するステップと、
前記撮取可能な装置を撮取するステップと、
前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
こうして前記診断画像を形成するステップと、
前記診断画像の情報を記録するステップと
を含む方法。

10

【請求項 7 4】

前記サーモグラフィ検出器は、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも 2 つの光検知ダイオードをさらに備えており、前記方法は、時間 T およびより遅い時間 $T + T$ に前記光検知ダイオードに衝突する赤外線を相互相関することによって、前記胃腸管内を移動した距離を評価するステップをさらに含む請求項 7 3 の方法。

20

【請求項 7 5】

胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、
温度差による診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように作動する熱電対プローブを備えた撮取可能な装置を提供するステップと、
前記撮取可能な装置を撮取するステップと、
前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
こうして前記診断画像を形成するステップと、
前記診断画像の情報を記録するステップと
を含む方法。

30

【請求項 7 6】

胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、
インピーダンスによる診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように作動するインピーダンスプローブを備えた撮取可能な装置を提供するステップと、
前記撮取可能な装置を撮取するステップと、
前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
こうして前記診断画像を形成するステップと、
前記診断画像の情報を記録するステップと
を含む方法。

40

【請求項 7 7】

胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、
超音波反射による診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように作動する超音波プローブを備えた撮取可能な装置を提供するステップと、
前記撮取可能な装置を撮取するステップと、
前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
こうして前記診断画像を形成するステップと、
前記診断画像の情報を記録するステップと
を含む方法。

【請求項 7 8】

胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、

50

磁気共鳴による診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように作動するMRIプローブを備えた撮取可能な装置を提供するステップと、
前記撮取可能な装置を撮取するステップと、
前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
こうして前記診断画像を形成するステップと、
前記診断画像の情報を記録するステップと
を含む方法。

【請求項79】

前記身体に投与された造影剤の周波数で共鳴させるステップをさらに含む請求項78の方法。

10

【請求項80】

胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、
放射性医薬品の核放射線、放射性医薬品の核放射線に反応するシンチレーション液のシンチレーション、蛍光発光医薬品の光学的蛍光発光、裸の胃腸管組織の光学的蛍光発光、赤外線サーモグラフィ、温度差、インピーダンス、超音波反射、磁気共鳴、およびビデオから成るグループから選択された診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように各々作動する少なくとも2つのプローブであって、各々が異なる診断画像を実施するように作動するプローブを備えた撮取可能な装置を提供するステップと、
前記撮取可能な装置を撮取するステップと、
前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
こうして前記診断画像を形成するステップと、
前記診断画像の情報を記録するステップと
を含む方法。

20

【請求項81】

前記診断画像は時間の関数としての診断情報を含む請求項60、68、71、73、75、76、77、78および80のいずれか1項の方法。

【請求項82】

前記診断画像は、前記撮取可能な装置が移動した距離の関数としての診断情報を含む請求項60、68、71、73、75、76、77、78および80のいずれか1項の方法。

【請求項83】

前記記録ステップはさらに、前記情報を体外に送信するステップと、前記情報を体外装置によって記録するステップとを含む請求項60、68、71、73、75、76、77、78および80のいずれか1項の方法。

30

【請求項84】

前記記録ステップはさらに、前記撮取可能な装置内に前記情報を記録するステップを含む請求項60、68、71、73、75、76、77、78および80のいずれか1項の方法。

【請求項85】

前記撮取可能な装置を撮取する前記ステップより予め定められた時間前に医薬品を投与するステップをさらに含む請求項60、68、71、73、75、76、77、78および80のいずれか1項の方法。

40

【請求項86】

大きい母集団のスクリーニングを行うことをさらに含む請求項60、68、71、73、75、76、77、78および80のいずれか1項の方法。

【請求項87】

胃腸管の新生物についてスクリーニングを行うステップをさらに含む請求項86の方法。

【請求項88】

疑いのある病理について診断するステップをさらに含む請求項60、68、71、73、75、76、77、78および80のいずれか1項の方法。

【請求項89】

50

前記疑いのある病理は悪性である請求項 88 の方法。

【請求項 90】

前記疑いのある病理は非悪性である請求項 88 の方法。

【請求項 91】

胃腸管内の部位を定位する方法であって、

前記胃腸管の壁に相対して前記胃腸管内の摂取可能な装置を追跡することによって、基準点から前記部位までの距離を評価するステップと、

前記距離を前記基準点から前記部位まで前記胃腸管に沿って侵襲的に測定するステップとを含む方法。

【請求項 92】

前記距離を評価する前記ステップは、

移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも 2 つのセンサを提供するステップと、

時間 T およびより遅い時間 $T + T$ に前記少なくとも 2 つのセンサによって検知されたパラメータを相互相関させるステップと、

期間 T の間に前記胃腸管内を前記摂取可能な装置が移動した増分距離を決定するステップと、

前記摂取可能な装置が前記基準点を通過する時間と前記摂取可能な装置が前記部位を通過する時間との間の増分距離を合計して、前記距離を得るステップと

をさらに含む請求項 91 の方法。

【請求項 93】

前記少なくとも 2 つのセンサによって検知される前記パラメータが、放射性医薬品の核放射線、放射性医薬品の核放射線に反応するシンチレーション液によって発生するシンチレーション光、光学的蛍光発光、反射光、赤外線、温度差、インピーダンス、および超音波反射から成るグループから選択される請求項 92 の方法。

【請求項 94】

前記距離を評価する前記ステップは、

前記胃腸管の壁上を転動するように構成された少なくとも 1 つのローラを使用するステップと、

前記摂取可能な装置が前記基準点を通過する時間と前記摂取可能な装置が前記部位を通過する時間との間に前記少なくとも 1 つのローラが行った回転の回数を計数するために、前記少なくとも 1 つのローラと連絡した計数器を使用するステップと

をさらに含む請求項 91 の方法。

【請求項 95】

胃腸管内の部位を定位する方法であって、

体外基準系に対して前記胃腸管内の摂取可能な装置を追跡することによって、基準点から前記部位までの距離を推定するステップと、

前記距離を前記基準点から前記部位まで前記胃腸管に沿って侵襲的に測定するステップとを含む方法。

【請求項 96】

前記胃腸管内の摂取可能な装置を追跡して、前記体外基準系に対する瞬時 x ; y ; z 値を得るステップと、

期間 T の間に前記胃腸管内の前記摂取可能な装置が移動した増分距離を推定するステップと、

前記摂取可能な装置が前記基準点を通過する時間と前記摂取可能な装置が前記部位を通過する時間との間の推定増分距離を合計して、前記距離を推定するステップと

をさらに含む請求項 95 の方法。

【請求項 97】

前記追跡ステップは、体内 RF 送信器および 3 つの体外 RF 受信器による追跡、体内圧電トランスデューサおよび 3 つの体外圧電トランスデューサによる追跡、少なくとも 1 つの

10

20

30

40

50

加速センサによる追跡、および磁気追跡および定位システムによる追跡から成るグループから選択される請求項 96 の方法。

【請求項 98】

放射性同位元素の時計様特性を使用して病理を識別する方法であって、少なくとも 2 つの放射性同位元素に関連付けられる少なくとも 2 つの形の放射線を区別するために構成された核放射線検出器を提供するステップと、前記少なくとも 2 つの放射性同位元素を含む放射性医薬品を投与するステップと、前記少なくとも 2 つの放射性同位元素の各々の核放射線による診断画像を実施するステップと、前記少なくとも 2 つの放射性同位元素の活性比を評価するステップと、観察された前記活性比の変化によって前記病理を識別するステップとを含む方法。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、一般的に、胃腸管の障害の診断の分野に関し、特に、胃腸管内を移動してそこで診断を実行する撮取可能な装置に関する。

【0002】

発明の背景

胃腸管の癌の影響は重大である。財政的および人的資源の莫大な支出にもかかわらず、悪性腫瘍の早期発見は未だ果たされない医療目標のままである。多くの癌は早期段階で検出されると治療可能であることが知られているが、信頼できるスクリーニング手順の欠如は結果的に、それらが検出されず、治療されない状態を招いている。

20

【0003】

早期発見および治療のために信頼できるスクリーニングおよび診断手順が同様に要求される他の胃腸管の不調がある。それは、例えば、過敏腸管症候群、流動性下痢、潰瘍性大腸炎、コラーゲン蓄積大腸炎、顕微鏡的大腸炎、リンパ球性大腸炎、炎症性腸疾患、クローン病、感染性下痢、潰瘍性腸疾患、ラクターゼ欠乏症、アメーバ症、およびランブル鞭毛虫症を含む。

【0004】

ある程度、胃腸病理学の簡単な診断手順を型通りの検査の一部として用いることができる。例えば、便中の血液のサンプリングは消化管の癌のスクリーニング技術である。しかし、血液は比較的大きいポリープが形成されたときに放出されるので、この手順はあまり感度がよくない。時には、病気の発達の非常に末期になるまで便への血液の放出が無い。

30

【0005】

加えて、PCT 国際出願 WO 92 / 00402 PCT は、患者に経口投与されるスクロース、マルトース、またはラクトースなどの二糖類を使用して胃上皮損傷を検出するための非侵襲的方法を記載している。次いで、血液および尿のサンプルに二糖類が含まれないか検査して、胃上皮損傷の有無および程度を決定する。しかし、この方法では腸管の損傷は確実に検出されない。

40

【0006】

より確実な診断のために、様々な形の内視鏡および他の画像化装置を使用することができる。

【0007】

結腸の様々な状態の診断は一般的に結腸内視鏡の使用を含む。一般的な結腸内視鏡は、オペレータに対してその遠端に、光源、ビデオチップ、および吸引チャネルを含む。これらの要素は全て、可撓管内に収容されたワイヤおよびチャネルを介して、結腸内視鏡の近端と連絡している。遠端は患者の直腸内に挿入され、結腸の長さに沿って操作することができる。結腸内視鏡は、遠端が患者の盲腸に入るように十分に奥まで患者の直腸内に挿入することができる。結腸内視鏡の先端はまた、回盲弁を介して回腸末端内に操作することも

50

できる。

【0008】

結腸内視鏡は、光源およびビデオチップのすぐそばの大腸の領域のみの視覚的画像を提供し、いつも一時に結腸の小さい領域のみの視覚的情報を生じる。患者の結腸内の病変は一般的に、結腸全体の漸進的かつ骨の折れる視覚的検査によって識別される。しかし、1回の結腸内視鏡検査では、一般的に散発的であって多くの場合ある期間にわたって結腸全体を観察することによって最もよく位置を突き止められる、結腸直腸の出血源を識別するのに充分ではない。

【0009】

結腸内視鏡の様々な付属品は、結腸内視鏡検査中に組織生検など小さい外科処置を実行することを可能にする。 10

【0010】

小腸の内視鏡検査も公知である。「Pass-through duodenal enteroscopic device」と称するシャンへの米国特許第5984860号は、小腸の自然収縮波を利用してそれを小腸内にその中の他の物体とほぼ同じ速度で進ませる、係留された撮取可能な内視鏡ビデオカメラを記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。該ビデオカメラはその前端に照明源を含む。カメラレンズおよび照明源を覆っているのは、よりよく見るためにカメラのすぐ前方の小腸を穏やかに拡張させるように適応された透明な膨張可能なバルーンである。小径の通信および電源ケーブルは、カメラが小腸内を移動するにつれて、カメラの後部にある穴を通して繰り出される。小腸内の移動が完了すると、ケーブルは自動的に分離され、ケーブルは胃および腸を通して回収される。カメラは大腸内を移動し続け、直腸を通して患者から排出される。 20

【0011】

上述の内視鏡は、胃腸管の部分に接近して可視化する手段を提供するが、肉眼でははっきりと見えない胃腸病理を検出する手段を提供するものではない。特に、それらは潜状腫瘍の定位および区別のための手段を提供するものではない。一般的に、大きい腫瘍は可視化によって容易に定位される。しかし、その後の手術の成功のためだけでなく、他の形の治療の成功のためにも、腫瘍をその潜状段階で、それらが視覚および感覚で発見できないうちにどうかして定位することが必要である。

【0012】

腫瘍の定位のために放射線同位元素で標識された免疫グロブリンの使用が可能であることは、デイらが単離された抗フィブリンを放射線同位元素で標識したときに示された(Day, E. O.; Planisek, J. A.; Pressman D: 「Localization of Radioiodinated Rat Fibrinogen in Transplanted Rat Tumors」, J. Natl. Cancer Inst. 23; 799-812, 1959)。フィブリンは腫瘍特異性抗原ではないが、炎症性疾患随伴浸潤のため、腫瘍にしばしば存在することが知られていた。デイらは、腫瘍部位の高濃度のたんぱく質を用いて腫瘍を定位することができることを実証した。診断に特定の免疫グロブリンを使用する試みで、ヒトフィブリンおよびフェリチンに対する抗体が使用された。 40

【0013】

1959年のデイらの研究以来、FDAの承認を受けたモノクローナル抗体の数は増大してきた。胃腸管の腫瘍に適用可能な例として、次のようなものが挙げられる。

1. CEAスキャンは、結腸直腸癌細胞によって生成され発散される、CEAを標的とする Tc^{99m} 標識モノクローナル抗体フラグメントである。抗CEAモノクローナル抗体の使用は、予後および治療に対する反応を判断するためのマーカとしてのみ推薦されてきた。抗CEAモノクローナル抗体はまた、他の放射性同位元素、例えばヨウ素同位体によって標識することもできる。(Jessup JM. 1998 「Tumor markers - prognostic and therapeutic implications for colorectal carcinoma」 Surgical 50

Oncology; 7:139-151)

2. In¹¹¹-Satumomab Pendetide (Oncoscint (登録商標))はTAG-72を標的にするように設計されている。TAG-72はヒトの結腸直腸癌、胃癌、卵巣癌、乳癌、および肺癌に発現するムチン状糖タンパクである。それは正常なヒトの成人の組織ではめったに発現しない。(Molinolo A; Simpson JFら 1990「Enhanced tumor binding using immunohistochemical analyses by second generation anti-tumor-associated glycoprotein 72 monoclonal antibodies versus monoclonal antibody B72.3 in human tissue」Cancer Res. 50(4):1291-8) 10

3. 脂質関連シアル酸(LASA)は、直腸直腸癌LASAに対してCEAと同様の感度を持つが、良性病変と悪性病変を区別するのにより大きい特異性を有する腫瘍抗原である。(Ebril KM, Jones JD, Klee GG. 1985「Use and limitations of serum total and lipid-bound sialic acid concentrations as markers for colorectal cancer」Cancer; 55:404-409)

4. マトリックス金属プロテイナーゼ-7(MMP-7)は、腫瘍浸潤および転移に関係すると信じられるタンパク質酵素である。その発現は正常な組織に比較して腫瘍組織で高まり、腫瘍の攻撃性および従来 of 病期分類のための潜在的マーカーであるかもしれない。(Mori M, Barnard GFら 1995「Overexpression of matrix metalloproteinase-7 mRNA in human colon carcinoma」Cancer; 75:1516-1519) 20

【0014】

加えて、胃腸の炎症および感染症などの非悪性病理のマーカーとして薬剤を使用することができる。例として次のようなものが挙げられる。

1. クエン酸Ga⁶⁷はトランスフェリンに結合し、慢性炎症の検出に使用される。(Mettler FAおよびGuibertean MJ編集1998「Inflammation and infection imaging. Essentials of nuclear medicine」第4版387-403頁) 30

2. 非特異的ポリクローナル免疫グロブリンG(IgG)はIn¹¹¹またはTc^{99m}のどちらでも標識することができ、非細菌感染症を定位する潜在的可能性を有する。(Mettler FAおよびGuibertean MJ同書)

3. In¹¹¹オキシソリン白血球およびTc^{99m}HMPAO白血球などの放射性同位元素で標識した白血球は炎症の部位に引き寄せられ、そこで局部的走化性因子によって活性化され、内皮を介して軟組織に移動する。胃腸管内の標識された白血球は非特異的であり、クローン病、潰瘍性大腸炎、偽膜性大腸炎、憩室症、様々な胃腸感染症、瘻性、虚血性、または梗塞性腸疾患(infracted bowel)をはじめとする多数の病理を示すことができる。(Mettler FAおよびGuibertean MJ同書; Corstens FH; van der Meer JW. 1999「Nuclear medicine's role in infection and inflammation」Lancet; 354(9180):765-70) 40

【0015】

抗体を標識するための放射性核種の特定の選択は、その核特性、物理的半減期、検出器具の能力、放射線同位元素で標識された抗体の薬物動態学、および標識手順の難度によって異なる。抗体を標識するために使用される放射性核種の例として、テクネチウムTc^{99m}、ヨウ素I¹²⁵、I¹²³、I¹³¹、I¹³³、インジウムIn¹¹¹、ガリウムGa⁶⁷、タリウムTl²⁰¹、フッ素F¹⁸およびP³²がある。

【0016】

放射性同位元素で標識された抗体の核放射画像化は、継続される開発および研究の課題である。放射性核種の使用で特に難しいのは、血液プールのバックグラウンド放射能が通常のシンチグラムを解釈困難にしまうことである。画像化を向上するために、放射性血液プールのバックグラウンド放射能のコンピュータ減算が試みられてきた。それでも潜状腫瘍を検出する能力は低いままである。

【0017】

血液プールのバックグラウンド放射能を克服する試みが、「Method for locating, differentiating, and removing neoplasms」と称するマーティン・ジュニアらへの米国特許第4782840号に記載されており、その開示を参照によってここに組み込む。マーティンジュニアらは、動物の新生物形成組織の改善された定位、区別、および除去のための方法を記載している。この改善された方法は、新生物形成組織に特異的な標識抗体であって、エネルギーレベルの特定の光子放出を示す放射性同位元素で標識された、効果的な量の標識抗体を動物に投与することにより開始される。標識抗体を動物に存在する新生物形成組織に優先的に集中させるため、かつ血液プールのバックグラウンド放射能を低下させるために、待機期間が続き、こうして動物における新生物形成組織からの光子放射対バックグラウンド光子放射の比を高める。その後、組織の一般的バックグラウンド光子放射計数を決定する。バックグラウンド計数が決定された後、外科的手段により新生物形成が疑われる組織に接近し、手持ちプローブをその組織に沿って手で操作する。プローブは繊維束を手で配置し操作することができるように構成される。プローブは、選択的光子入口を有し、かつ入口が光子放射にすぐ隣接して配置されたときに光子放射に応答する出力導出離散信号を有する視準可能な放射検出器によって特徴付けられる。プローブはさらに、放射検出器の出力と結合された入力を入力を有し、離散信号に応答して対応する増幅出力パルスを提供する、増幅器手段を備えている。最後にプローブは、出力パルスに応答し、受け取った出力パルスの数に対応する指標の認知可能なしるしの提示を開始するための初期条件に対して作動可能な読取手段を含む。認知可能なしるしから、バックグラウンド出力パルスを超える値を有する出力パルスの数を示す組織の範囲を決定し、そうした組織を外科的に除去する。

10

20

【0018】

標識抗体に対する検出プローブの近接性のため、潜状部位から発する微弱な放射が検出可能になる。これは一部には、放射伝搬の近似逆二乗法則が本質的に適用されるためであり、一部には、視準可能な放射検出器を疑われる新生物形成組織に対して様々な角度で操作できるので、幾つかの位置で視準器が放射源に整合されるためである。この手順は今、放射免疫誘導手術またはRIGS（商標）として知られている。（RIGSはオハイオ州ダブリンのネオプローブ・コーポレーションの登録商標である。）

30

【0019】

手術用のRIGS（商標）システムは、放射性同位元素で標識された循環する抗体の血液プールバックグラウンドがプローブによる画像化の前に抗体から取り除かれるので、成功している。その結果、周囲の組織に比較して微小な腫瘍で放射される光子放射または放射線が検出可能になる。偶然に、放射性同位元素で標識された抗体は、放射線タグが依然として結合された状態で、長期間新生物形成組織に結合または随伴し続けることができる。腫瘍部位の放射能の融合は時間の経過と共に減少するが、周辺組織の血液プールバックグラウンドは（腫瘍部位に比較して）ずっと早い速度で減少する。

40

【0020】

RIGS装置は一般的に2つの基本的構成部品を含む。上述した手持ちプローブ、およびたわみケーブルを介して手持ちプローブと電氣的に接続された制御盤である。制御盤は手術室設備内であるが滅菌フィールド外に配置される一方、手持ちプローブおよびその関連ケーブルの前方部分は、滅菌フィールド内に配置される。手持ち放射線検出プローブは比較的小さく、テルル化カドミウム亜鉛検出器または結晶と共に作動する。

【0021】

潜状腫瘍から放出される微小な数の光子までRIGS（商標）の感度を向上するために、

50

さらなる研究が続いてきた。「Detector and localizer for low energy radiation emissions」と称するデネンへの米国特許第4801803号は、非常に微弱なガンマ線放射を検出し、それによって癌腫瘍を定位することのできる免疫誘導手術用に特に適したプローブを記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。検出は、テルル化カドミウムなどの結晶を用いて室温条件下で達成される。装置の極端な感度能力を達成するために、それが無ければ過度のノイズを発生する外部から誘発される出来事から多少脆弱な結晶が確実に分離状態に維持される装備方法が開発された。発散性音響インピーダンスを示す一連の材料を使用することにより、マイクロホン効果が最小化される。微小な部品内運動によって生じる容量性効果は、受入可能なレベルまで制御される。

10

【0022】

加えて、電界効果トランジスタおよびバイポーラデバイスを1ピコファラッド未満の非常に小さいフィードバックキャパシタンスと結合する積分器段フロントエンドを使用した、前置増幅器がプローブ自体内に組み込まれる。ブートストラップ技術を利用して、バイポーラ増幅段の増幅を増強している。デバイスから出力されるパルス関連信号が正規化され、比較されて、パルスデータが生成され、それが分析される。一動作モードでは、サイレン効果を使用して、放射源の方向に外科医を誘導する。

【0023】

上述したプローブは、 I^{125} などの低エネルギー放射性核種に方向付けられる。加えて、放射性同位元素で標識された核種を持つ抗体の分布は極めてまばらであるので、バックグラウンド放射は最小化することができ、受け取った腫瘍特異計数対バックグラウンド計数の比は最大化することができる。プローブ器具および関連制御回路機構には、商品名「NEOPROBE」器具が指定された。

20

【0024】

「NEOPROBE」器具のさらなる改善は、「Detector and localizer for low energy radiation emissions」と称するデネンへの米国特許第5151598号に記載されており、その開示を参照によってここに組み込む。さらなる改善は、最も微小な部品内運動によって生じる容量性および圧電効果の制御を含む。加えて、結晶および電気的接点の圧縮保持が、導電性であるが撓みやすい表面支持体と共に使用される。

30

【0025】

さらに、「NEOPROBE」器具の改善は、「Detector and Localizer for Low Energy Radiation Emissions」と称するデネンへの米国特許第4893013号および「Detector and localizer for low energy radiation emissions」と称するデネンへの米国特許第5070878号に記載されており、その開示を参照によってここに組み込む。プローブは、光密環境に固定されたテルル化カドミウム結晶を含む。プローブと結晶の組合せのノイズが起こりにくい構造は、結晶の一面に配置された導電性の応従緩衝層を自由界接バイアスおよび接地接点と共に利用することを含む。ナイロンの弾性保持器が結晶、接地およびバイアス接点の組立物および応従層の上に緊張状態に配置され、圧縮保持される組立物を達成する。デッドエアスペースがプローブの前方に面するウィンドウと結晶保持組立物との間に形成される。

40

【0026】

潜状腫瘍の有無を表すデータを導出するために、マイクロプロセッサ駆動式の複雑な解析システムが連続的に作動して、確認された計数またはガンマ攻撃を統計的に評価し、潜状新生物形成組織の有無を外科医に知らせる。「Gamma Radiation Detector with Enhanced Signal Treatment」と称するラムゼーおよびサーストンへの米国特許第4889991号は、そのような評価を行うアルゴリズムを記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。したがって、NEOPROBE器具などの手持ちガンマ放射線プローブは、使用者がプローブを組織に沿

50

って操作するとき、使用者に発生源の位置を指示することを目的とする、増強された音声出力を提供する制御機能と共に使用される。プローブは、バックグラウンド放射を代表する動物の身体上の位置に配置され、そこからスケルチ低計数率が設定される。スケルチ低計数率に範囲係数を乗算してスケルチ高計数率が設定され、設定された高低スケルチ計数率に対応する最低ないし最高のルックアップ周波数テーブルから周波数が設定される。計数率のスルーレート制限は、スケルチ高低計数率間の差を表すスケルチデルタ値の設定を時間要素で割ることによって達成される。周波数テーブルからの音声出力のための周波数の選択は、スケルチデルタ値の値によって制限される。受けた放射線計数の加重が連続的に実行され、システムで使用される計数率値が設定される。

【0027】

「System and apparatus for detecting and locating sources of radiation」と称するポータンらへの米国特許第6259095号は、ネオプローブ・コーポレーションの上述のプローブのさらなる改善を記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。この装置は、アイコンイメージを利用して標的計数およびバックグラウンドなどの計数機能を識別する、大きいウィンドウディスプレイを組み込む。オペレータは種々の放射性核種動作モードを選択することができ、システムは、選択された放射性核種に対応する検出器バイアス選択およびウィンドウ基準電圧選択を自動的にデフォルト設定する。棒グラフ読出しは、標的またはバックグラウンド処置の残りの時間の量または計数レベルを使用者に知らせ、そのような処置中にアイコン識別子の点滅が発生する。パルスの確認は、パルス幅を評価する弁別器の利用によって改善される。

10

20

【0028】

これらの進歩にもかかわらず、バックグラウンド放射は、潜状腫瘍に対するプローブの感度を制限する障害であり続け、その影響を最小化するための努力が続けられている。

【0029】

光学的蛍光分光法は公知の画像化技術である。

【0030】

大きい分子のサンプルに例えばレーザー光を照射すると、それは放射線を吸収し、様々なレベルが励起される。励起状態の一部は弾性散乱によって前の状態に実質的に戻り、一部のエネルギーは内部変換、衝突、および他の損失メカニズムで失われる。しかし、一部の励起状態は蛍光放射を発生し、それは状態の分散のため、特徴的な波長分布をもたらす。

30

【0031】

一部の腫瘍マーキング剤は、レーザー光を照射したとき、よく構成された蛍光スペクトルをもたらす。特にヘマトポルフィリン誘導体(HPD)は、405nm付近のSoret帯域で励起されたときに、よく構成された蛍光スペクトルをもたらす。この蛍光スペクトルはより非構造化組織の自動蛍光と事実上重複して、約630および690nmで典型的なピークを示す。他の有用な腫瘍マーキング剤は、337nm(N₂レーザー)で照射される場合、ジヘマトポルフィリンエーテル/エステル(DHE)、ヘマトポルフィリン(HP)、ポリヘマトポルフィリンエステル(PHE)およびテトラスルホン化フタロシアニン(TSPC)である。

40

【0032】

「Diagnosis by means of fluorescent light emission from tissue」と称するアンダーソン-エンゲルスらの米国特許第5115137号は、大きい分子の誘導蛍光発光による組織の特性の改善された検出に関するものであり、その開示を参照によってここに組み込む。次いで、観察された大きい分子スペクトルから組織の特性を評価することができる。米国特許第5115137号によると、扁桃癌のスペクトルは、内因性ポリフィリンのため、正常な粘膜とは明らかに異なる。

【0033】

同様に、「Laser ablation process and apparatus

50

s」と称するデッケルバウムへの米国特許第4785806号は、アテローム硬化または新生物形成組織を切除するためのプロセスおよび装置を記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。光ファイバは低電力光エネルギーを切除すべき組織の部分に方向付け、この部分を蛍光発光させる。蛍光発光パターンを分析して、蛍光周波数スペクトルが正常または異常な組織のどちらを表すかが決定される。光ファイバを通して組織の部分に向けられる高電力、紫外線、レーザーエネルギーの発生源は、蛍光分析でそれが異常組織に向けられていることを示された場合にのみ、発射される。

【0034】

さらに、「Probe - and fire lasers」と称するモクへの米国特許第4682594号は、血管プラークなど身体内の治療領域を照射する方法および装置を記載しており、その開示を参照によってここに記載する。この方法は、所定の放射線を照射されたときにプラークに特徴的な光学特性を持たせる非毒性アテローム硬化増強剤を最初に患者に投与し、光ファイバケーブル手段を含むカテーテルシステムをその遠端がプラーク部位に作動的に対置するように動脈内に導入し、光ファイバケーブル手段の近端内に所定の放射線を導入し、近端で特徴的な光学特性を光電効果により感知して制御信号を生成し、近端から遠端へケーブル手段を介して伝送される制御信号の制御下で直接的に、特徴的な光学特性が感知されなくなるまでレーザーパルスを周期的に発生することを含む。

10

【0035】

関連蛍光発光技術は、「Human and animal tissue photo radiation system and method」と称するクラークへの米国特許第4336809号に記載されており、その開示を参照によってここに組み込む。それは、新生物形成組織を選択的に着色するだけでなく、放射線に反応して蛍光発光する特定の染料を利用することに関係する。加えて、それらは、生組織内の酸素の存在時に光の適切な波長に反応して、光学的に細胞毒性を有する。現在これらの特性に好適な染料の1つとして、経皮的に投与されたときに正常な組織より外傷を負った組織または悪性腫瘍組織に長時間高濃度で残るヘマトポルフィリンまたはヘマトポルフィリン誘導体がある。この染料はまた、約407ナノメートルの波長を中心とする強い吸収ピークをも有し、この波長付近の励起に対し約614ナノメートルの波長で蛍光発光することによって反応する。これは、染料を注入し、それを腫瘍組織に集中させ、組織に深青紫色の光を照射し、赤色蛍光発光を観察することによって、腫瘍の診断を可能にする。したがって、着色された組織と着色されない健康な組織の光学特性の差は、治療領域の視覚化を改善する。この同じ染料は、約631ナノメートルの波長に光学的吸収ピークを有し、大体この波長の赤色光で照射したときに、この染料を含む悪性組織に対して細胞毒性である。診断目的には、その406.7/413.1ナノメートルの線がヘマトポルフィリンの407ナノメートル吸収ピークと一致することから、クリプトンイオンレーザーが使用された。

20

30

【0036】

「Diagnostic method and apparatus for cervical squamous intraepithelial lesions in vitro and in vivo using fluorescence spectroscopy」と称するリチャーズ-コータムらへの米国特許第6258576号は、子宮頸癌および前癌の診断のために蛍光スペクトルの複数の照射波長を使用することに関し、その開示を参照によってここに組み込む。この方法で、(i)正常または炎症組織を扁平上皮内病変(SIL)と区別し、かつ(ii)重症SILを非重症SILと区別することが可能になった。検出は生体外または生体内で実行することができる。多変量統計解析を使用して、分類精度の最小限の低下を実証するアルゴリズムを再策定するために必要な蛍光励起放出波長対の数が低減された。

40

【0037】

例えば、上記特許の方法は、組織サンプルに約337nm、380nm、および460nmの電磁放射波長を照射して蛍光発光を発生させ、蛍光発光から複数の離散放射波長を検出し、放射波長から組織サンプルが特定の組織分類に属する確率を計算することを含むこ

50

とができる。

【0038】

超音波は別の公知の画像化技術である。従来の超音波プローブは、産科、婦人科、泌尿器科、および類似の分野の体内検査に使用される。

【0039】

「Ultrasonic diagnosis system」と称するテツヤ・カワギシらへの米国特許出願20010020131は、複数の配列トランスデューサ要素、トランスデューサ要素を駆動するための駆動信号を生成するための送信ビーム形成器、およびトランスデューサ要素によって受信されるエコー信号に基づいて受信信号を生成するための受信ビーム形成器を有する超音波プローブを持つ超音波診断装置を記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。送信ビーム形成器は、トランスデューサ要素から生成される超音波の位相が複数の焦点で整列するように駆動信号を生成する。画像処理装置は、複数の焦点を有する超音波の受信信号から調波成分を抽出し、調波成分に基づいて超音波画像データを生成する。

10

【0040】

「Ultrasound finger probe and method for use」と称するウェデルらへの米国特許第5088500号は、医師の指先にかぶせられ、次いで画像化する領域内に医療器具を誘導するための装置と一緒に患者の直腸内に挿入される超音波トランスデューサを提供することによって、超音波直腸検査を実行するための方法および装置を記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。

20

【0041】

同様に、「Ultrasonic probe to be installed on fingertip」と称するハノアカらへの米国特許第5284147号は、身体の内側に送信されかつ内側から受信される超音波によって被験者の診断標的を画像処理するために、被験者の身体内に挿入される超音波プローブに関し、その開示を参照によってここに組み込む。さらに詳しくは、それは触診指に直接取り付けることのできる体内検査超音波プローブに関する。この超音波プローブは、超音波を送受信するためのトランスデューサアレイと、トランスデューサアレイをサポートするためのハウジングであって、オペレータの指先をその中に設置するための装置を装備したハウジングと、トランスデューサアレイに接続され、超音波の送受信信号がそれを介して供給されるようにハウジングから外部に伸長する電線部材とを含む。

30

【0042】

超音波画像化と共に、例えば「Ultrasonic imaging system utilizing a long-persistence contrast agent」と称するシャットらへの米国特許第6280704号によって教示された造影剤を使用することができ、その開示を参照によってここに組み込む。

【0043】

新生物形成組織を定位し検出するための温度画像化も公知である。1950年代に、悪性腫瘍の領域の皮膚の表面温度が、健康な組織の期待温度より高い温度を示すことが発見された。したがって、身体の皮膚温度を測定することによって、癌腫瘍の成長など異常な身体活性が無いか検査することが可能になった。液晶および温度応答性化学物質を形成する方法の開発により、接触温度測定が医療適用分野におけるその使用と共に現実になった。接触温度測定を使用する装置は、皮膚などの表面と直接物理的に接触させたときに、接触点またはその付近の温度を反映して、永久にまたは一時的に色を変化させる表示器を通して温度変化を感知して表示することができる。異常示度は使用者に当該領域のより綿密で詳細な検査の必要性を警告する。しかし、この領域の技術は主として、体外皮膚表面の温度の感知および表示を目的としていた。したがって、例えばヴァンツェッティらへの特許（米国特許第3830224号）は、乳癌の存在を検出する目的でブラジャー内の様々な位置の温度応答性色変化液晶の配置を開示し、セージへの特許（米国Re. 32000）は、同じ目的でブラジャーの乳房受容カップ内への挿入用の円板上に配置された、放射状

40

50

配列の温度応答性表示器の使用を開示した。

【0044】

さらに、A.トマティスらは、皮膚の43件の色素沈着病変(18件の黒色腫、17件の尋常性メラニン細胞斑、および8件の形成異常斑)の反射率画像を研究した。反射率画像は遠隔分光光度測定システムによって獲得され、黒色腫を良性メラニン細胞エンティティと区別するために、420ないし1040nmのスペクトル範囲で分析された。可視および近赤外のスペクトル全体を考慮して、様々な評価が実行された。35件(81.4%)の正しい臨床診断と比較して、遠隔分光光度測定システムによって全部で33件(76.7%)の病変が正しく診断された。赤外帯域の反射率は診断的に関連するようである。

【0045】

同じ原則を体内組織にも適用することができると信じられる。周囲の組織と比較したときに体内組織の表面の異常に高い温度もまた、医学的問題がありそうなことを示しているかもしれない。したがって、異常の早期の指標のために、体腔内の温度の診断測定に利点がある。これらはスクリーニング手順に簡単、迅速、正確かつ費用効果的な解決策をもたらすかもしれない。

【0046】

「Differential temperature measuring device and method」と称するブラウンスタインへの米国特許第6135968号は、体孔からだけでは外科的に接近できない体内の位置の温度を感知するための装置および方法を記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。この装置は、選択された部位の温度の上昇によって示された癌および他の異常な生物学的活性のスクリーニングなど、医療分野で特に有用である。前立腺の検査に適用される場合、この装置は一時的に使用者の指先または機械的プローブに接着剤で固定される。好適な実施形態では、装置は2つの温度感知要素を含み、それらは複数の化学指示薬を含むことができる。各指示薬は、予め定められた特定の温度の検出にตอบสนองして色が変化する。適切に整列して取り付けられる場合、第1要素は指先の掌側の表面に配置され、第2要素は指先の甲側の表面に配置される。装置を担持する指先に検査手袋が着用された後、前立腺検査が実行され、その間、第1要素は前立腺領域と一定した、ただし短時間の接触状態にされ、第2要素は同様に、同時に前立腺領域に対向する皮膚表面と接触状態にされる。指先を直腸から引き出し、手袋を外した後、2つの温度感知要素を、各々によって検出された温度を決定するために、視覚的に調べることができる。観察された温度の顕著な差は、異常な生物学的活性の可能性、およびさらなる診断または医療処置の必要性を示す。

【0047】

赤外線サーモグラフィは、身体表面から放出される熱エネルギーを接触無しに迅速かつ動的に測定する温度画像化技術であり、解析のための温度画像を生成する。K.ハーツベッカーらは、63名の患者の熱観察および15名の対照実験に基づいて、胸腔により多く定位される病気の診断におけるサーモグラフィの経験について報告している。(Harzbecker Kら、「Thermographic thorax diagnostics」Z Gesamte Inn Med. 1978 Feb 1; 33(3): 78-80)

【0048】

同様に、L.I.デクスタ、V.B.コンドラテブは、異なる起源の下肢の浮腫の患者42名の鑑別診断を確立する目的で、リンパ管造影法およびサーモグラフィの使用に関するデータを報告している。鑑別診断の様々な方法の比較評価は、赤外線サーモグラフィの利点を示した。(Dexter LI, Kondrat'ev VB, 「Thermography in differential diagnosis of lymphostasis in the lower limbs」Vestn Khir Im II Grek. 1976 Jun; 116(6): 60-4)

【0049】

電気インピーダンス画像化は、腫瘍を検出するための別の公知の画像化技術である。安価

10

20

30

40

50

なプローブに頼って、それは特に乳癌の簡単なスクリーニング手順を提供する。(G. Pipernoらによる「Breast Cancer screening by impedance measurements」Frontiers Med. Biol. Eng., Vol. 2, pp111-117)。それは、皮膚の表面の1点と患者の身体上の何らかの基準点との間のインピーダンスを決定するシステムを含む。時折、組織、例えば乳房の2次元インピーダンスマップを得るために、電気接点の配列を持つシートとして形成された多要素プローブが使用される。2次元インピーダンスマップは、癌の検出のために、おそらくマンモグラフィなど他のデータと一緒に使用することができる。

【0050】

V. ラジュシエカルは、単一電極を有するインピーダンスプローブを用いて病変のインピーダンス特性を測定することを記載している(「Continuous impedance monitoring during CT-guided stereotactic surgery: relative value in cystic and solid lesions」Rajshekhar, V., British Journal of Neurosurgery, 1992, 6, 439-444)。この研究の目的は、病変で行われた測定を使用して、病変の範囲を決定し、病変をより正確に定位することである。プローブはCTによって腫瘍に誘導され、プローブが病変を通過するとき、病変内で4つの測定が行われる。プローブ自体が引き出された後、位置へのガイドとしてプローブのアウトーシースを使用して、病変の生検が行われた。

【0051】

「Apparatus and method for detection of tumors in tissue」と称するシヨリッシュらへの米国特許第4458694号は、乳房組織の定位された領域の誘電率に基づいてヒトの乳房の腫瘍を検出するための装置に関するものであり、その開示を参照によってここに組み込む。この装置は、複数の要素を備えたプローブを含む。装置はさらに、組織にAC信号を印加する手段と、様々な時間に各々のプローブ要素の電気特性を感知する手段と、様々な時間に感知された電気特性を比較するための、感知手段に結合された信号処理回路機構とを含む。この装置はこうして、プローブに関連付けられる乳房組織の定位領域の誘電率の出力を提供する。

【0052】

同様に、「Apparatus and method for detection of tumors in tissue」と称するフレイらへの米国特許第4291708号は、ヒトの乳房組織の腫瘍を検出するための装置に関するものであり、その開示を参照によってここに組み込む。この装置は、ヒトの乳房組織の複数の定位領域の誘電率を決定する手段を含む。これらは、動作中にブリッジを自動的に無効化するための回路を備えたブリッジを含む。複数の領域にわたる誘電率の変化を測定し、測定の結果として腫瘍の存在の可能性を示すための手段がさらに装備される。乳房組織の定位領域の特徴を感知するために複数のプローブ要素を乳房組織に当てるステップと、組織の定位領域の誘電率を決定するためにプローブ要素に電気信号を印加するステップと、誘電率の変化を感知するステップと、定位領域の各々における誘電率の変化率を決定するステップとを含む腫瘍検出法を実行するのに、この装置を利用することができる。

【0053】

「Tissue characterization based on impedance images and on impedance measurements」と称するA. L. パールマンへの米国特許第6308097号、第6055452号、および第5810742号は、身体の一部の多色イミットンスマップを提供する手段と、身体の一部の一方または両方から複数の多色尺度(polychromic measures)を決定する手段と、前記複数の多色尺度に基づいて指示を表示するディスプレイとを備えた、インピーダンス画像の異常組織の組織タイプの識別を促進するための装置について記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。

【0054】

磁気共鳴画像化(MRI)は、非対称スピンを有する核による電磁スペクトルの無線周波数範囲のエネルギーの吸収および放出に基づいている。

【0055】

MRI画像装置に関連するハードウェア構成部品は、次の通りである。

i. 画像化手順のために B_0 磁界を発生する一次磁石

ii. B_0 に勾配をもたらすための勾配コイル

iii. スピンを 90° または 180° 回転するために必要な B_1 磁界を発生し、MRI信号を検出するためのRFコイル

iv. MRI画像装置の構成部品を制御するためのコンピュータ

10

【0056】

一般的に、磁石は大型の水平穴超電導磁石であり、磁石内の内部領域に均一磁界を発生する。画像化する患者または物体は通常、画像化用の中央エアギャップ内に位置する均一磁界領域内に配置される。

【0057】

典型的勾配コイルシステムは、アンチヘルムホルツ型のコイルを備える。これらは、z軸を中心とする2つの平行なリング形コイルである。2つのコイルの各々の電流は逆方向に流れ、2つのコイルの間に磁界の勾配を形成する。

【0058】

RFコイルは、正味磁化をパルスシーケンスで回転する B_1 磁界を形成する。それらは、1) 発信および受信コイル、2) 受信専用コイル、および3) 発信専用コイルとすることができる。

20

【0059】

この形状では、体腔の内部画像化のための小型RFコイルを装備したカテーテルの使用は依然として、患者を従来の大型MRI磁石内に配置する必要がある。この環境は結果的に、例えば動脈におけるRFコイルの様々な向きが常にRF励磁界と共線的に配置されるとは限らないので、不完全な画像を生じ得る。

【0060】

この問題は、動脈壁、直腸、尿路、腸、食道、鼻道、膈、および他の生物医学的適用分野の組織の内視鏡画像化のためのMRIカテーテルを記載した、「MRI probe for external imaging」と称するプリヤらへの米国特許第5572132号によって解決され、その開示を参照によってここに組み込む。

30

【0061】

この発明は、外部バックグラウンド磁界 B_0 。(大型水平穴超電導磁石の内部バックグラウンド磁界とは対照的に)を有するMRI分光プローブを教示する。このプローブは、(i) 長手軸および軸方向に伸長する外部表面を有する小型一次磁石、および(ii) 前記表面を包囲しかつそれに近接するRFコイルを備える。一次磁石は、対象な好ましくは円筒形の均一磁界領域を磁石の表面の外部に提供するように構成される。RFコイルは励起した核からNMR信号を受け取る。画像化のため、1つまたはそれ以上の勾配コイルを備えており、NMR信号を受け取るために使用されるものと同じコイルまたは別のRFコイルとすることのできるRFコイルによって励起される核の核スピンを空間的に符号化する。

40

【0062】

「Gas filled microspheres as magnetic resonance imaging contrast agents」と称するアンガーへの米国特許第6315981号は、磁気共鳴画像化(MRI)のための造影剤としてガス充填微小球を使用することを記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。アンガーはさらに、ガスをどのようにポリマー成分ならびにおそらく常磁性、超常磁性、および液体フルオロカーボン化合物ともMRI造影剤として組み合わせ使用できるかを記載している。さらに、ポリマーによって安定化したガスが、 T_2 加重画像の信号強度を低減するために効果的な感受性造影剤としていかに機能するか、およびそのようなシステム

50

が胃腸のMRI造影剤として特に効果的であることが示されている。

【0063】

送信機を含む摂取可能なカプセルである、摂取可能な無線丸薬は公知である。1964年にハイデルベルク大学の研究で、胃腸管のpHを監視するための丸薬が開発された。(Noller, H.G. 「The Heidelberg Capsule Used For the Diagnosis of Peptic Diseases」Aerospace Medicine, Feb., 1964, pp. 15 - 117)。

【0064】

「Ingestible size continuously transmitting temperature monitoring pill」と称する1989年7月のレショーらへの米国特許第4844076号は、摂取可能なサイズのカプセル内への温度応答送信機の封入を記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。カプセルは、平均体温を体内で監視するように構成される。摂取可能なサイズの温度丸薬は再充電可能な実施形態に構成することができる。この実施形態では、丸薬は、再充電可能なニッケルカドミウム電池を充電するために、磁気ピックアップとして誘導コイルをタンク回路で使用する。

【0065】

シエンタグラへの米国特許第5279607号「Telemetry capsule and process」は、摂取可能なカプセルおよび消化管への薬剤の送達、特に回復可能な送達のためのプロセスを記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。摂取可能なカプセルは本質的に消化不可能なカプセルであり、それは電気エネルギー放出手段と、無線信号送信手段と、薬剤格納手段と、遠隔作動可能薬剤放出手段とを含む。カプセルは、事前にマップされた経路で消化管内を進みながら遠隔受信機に信号を送り、特定の部位に到達すると遠隔的にトリガされて投与量の薬剤を放出する。

【0066】

同様に、「Sampling capsule and process」と称するダンドリアらへの米国特許第5395366号は、同様の摂取可能なカプセルおよび消化管内およびそこへの流体のサンプル採取のためのプロセスを記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。

【0067】

「In vivo video camera system」と称するイダンらへの米国特許第5604531号は、摂取可能な丸薬内に封入され、消化管全体を通過するように構成され、自律ビデオ内視鏡として作動するビデオカメラシステムを記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。摂取可能な丸薬はカメラシステムと、関心のある領域をカメラシステムに画像化するために光学系と、カメラシステムの映像出力を体外受信システムに中継する送信機とを含む。光源は光学システムのボアホール内に配置される。

【0068】

同様に、「Device and system for in vivo imaging」と称するG.J.イダンらへの米国特許出願20010035902は、生体内画像を得るためのシステムおよび方法を記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。このシステムは画像化システムと、CMOS撮像カメラからの信号を患者の体外に配置された受信システムに送信するための超低パワー無線周波数送信機とを含む。画像化システムは少なくとも1つのCMOS撮像カメラと、生体内部位を照明するための少なくとも1つの照明源と、生体内部位のCMOS撮像カメラで画像化するための光学システムとを含む。

【0069】

「Portable tissue spectroscopy apparatus and method」と称するクローリーらへの米国特許第6324418号は、体内に挿入可能なハウジングの内部に全て配置された少なくとも1つの光源と、少なくとも1

つの光検出器と、電源と、制御装置モジュールとを含む携帯用組織分光装置を記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。ハウジングは、手持ち可能なプローブの形、または飲み込むか体内に植え込むことのできるカプセルの形とすることができる。プローブはさらに、組織の特徴を表示するためにハウジングの近端に取り付けられたディスプレイを含む。カプセルはさらに、カプセル内部に取り付けられた送信機と、組織の特徴を表す信号を遠隔受信機に送信するために体外に配置された受信機とを含む。

【0070】

カプセルは、1つまたはそれ以上の発光器と、1つまたはそれ以上の光検出器とを含む。光検出器は、カプセル付近の様々な組織から分光特性を検出するために、ハウジング内の様々な位置に配置することができる。カプセルはさらに、別のタイプのエミッタおよびセンサを含むことができる。追加エミッタおよびセンサは例えば、電磁放射、圧力、温度、X線放射および/または熱に関係することができる。1つの実施形態では、カプセルはさらに、流体の流量を測定するため、またはカプセルのエコー位置を検出するために、音響送信機および受信機を備える。別の実施形態では、カプセルはさらに、監視電極、圧力センサ、および温度センサなどの診断センサを含む。

10

【0071】

「AM/FM multi-channel implantable/ingestible biomedical monitoring telemetry system」と称するホグリーフィらへの米国特許第5415181号は、人体内の位置から体外の受信機に生理学的値を表す信号を伝送するためのワイヤレスマルチチャネル回路を記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。温度信号以外に2つの信号 S_1 および S_2 を使用して、増幅器により合計される2つの周波数変調信号を提供し、合計したFM信号は次いで、温度の関数として周波数が変化する搬送波を振幅変調するために加えられる。結果として得られるFM/AM信号は、体外で誘導により外部受信機に伝送される。外部回路内の適切な復調、フィルタ、および整形回路がFM信号を検出し、こうして3つの独立周波数を生成し、そのうちの2つは原始生理学的変数であり、3つ目は局所温度の関数である。FM弁別器を用いて2つの生理学的変数の実時間プロットを得ることができ、温度依存周波数は計数器によって最もよく監視される。

20

【0072】

同様に、「Multi-channel pill with integrated optical interface」と称するレショーらへの米国特許第5842977号は、生理学的状態を表すデータを提供するために使用されるマルチチャネル遠隔計測装置に組み込まれた光学的インタフェースを記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。

30

【0073】

無線丸薬などの摂取可能な装置を追跡する方法は公知である。「Telemetry capsule and process」と称するシエンタグラへの米国特許第5279607号および上述した「Sampling capsule and process」と称するダンドレアらへの米国特許第5395366号は、胃腸管内のカプセルの地理的位置を決定するために使用される、複数のアンテナを有する体外装置を含む。例えば、点源から異なる距離に配置された少なくとも3つのアンテナ、および専用アルゴリズムを使用して、いつでもカプセルの正確な位置を決定することができる。

40

【0074】

「Method and arrangement for determining the position of a marker in an organic cavity」と称するアンドリらへの米国特許第6082366号は、摂取可能なカプセルなどのマーカの位置を正確に示すための方法を記載しており、その開示を参照によってここに組み込む。この方法は、患者を例えばMRI画像化で使用されるような磁界内に配置する必要がある。

【0075】

50

上述のシステムの高レベルの洗練度にもかかわらず、胃腸の病理および特に潜状腫瘍は医療診断がなかなかつきにくいままである。したがって、上記の限界無しに胃腸管の病理を検出するための装置および方法に対する要望が広く認識されており、それを持つことは非常に有利である。

【0076】

発明の開示

本発明の一態様では、身体の胃腸管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、

放射性医薬品の核放射線によって、前記胃腸管に沿って診断画像を実施するように作動するプローブと、

前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信しかつ処理するためのデータ処理装置と、

前記プローブおよびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、

前記プローブ、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルとを備えた装置を提供する。

【0077】

本発明の追加の態様では、前記プローブは、ガンマおよびベータ放射線を検出するために構成された核放射線検出器を備える。

【0078】

本発明のさらなる追加の態様では、前記核放射線検出器は、どの角度で衝突する核放射線も検出するために、視準されない。

【0079】

本発明のさらなる追加の態様では、前記核放射線検出器は、特定の放射性同位元素に関連する狭いエネルギー範囲にゲート制御される。

【0080】

本発明のさらなる追加の態様では、前記核放射線検出器は少なくとも2つの結晶を含む。

【0081】

本発明のさらなる追加の態様では、前記少なくとも2つの結晶の各々が、異なる放射性同位元素に関連する異なる狭いエネルギー範囲にゲート制御される。

【0082】

本発明のさらなる追加の態様では、前記少なくとも2つの結晶が移動の方向に予め定められた距離だけ離され、時間 T およびより遅い時間 $T + T$ に前記少なくとも2つの結晶に衝突する核放射線を相互相関することによって、期間 T の間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する。

【0083】

本発明の別の態様では、前記プローブは、前記放射性医薬品の核放射線に反応するシンチレーション液によって生じるシンチレーションを検出するように構成された光検出器を備える。

【0084】

本発明の追加の態様では、前記光検出器は、移動方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの光検知ダイオードであって、時間 T およびより遅い時間 $T + T$ に前記光検知ダイオードに衝突するシンチレーションを相互相関することによって、期間 T の間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する光検知ダイオードを備える。

【0085】

本発明の一態様では、身体の胃腸管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、

蛍光発光医薬品の光学的蛍光によって、前記胃腸管に沿って診断画像を実施するように作動する、光検出器を備えたプローブと、

前記蛍光発光医薬品の少なくとも1つの吸収ピークと実質的に一致する波長のレーザ光源

10

20

30

40

50

と、

前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信しかつ処理するためのデータ処理装置と、
前記プローブ、光源、およびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、
前記プローブ、光源、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルとを備えた装置を提供する。

【0086】

本発明の追加の態様では、前記光検出器は、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの光検知ダイオードであって、時間Tおよびより遅い時間T + Tに前記光検知ダイオードに衝突する蛍光発光を相互相関することによって、期間Tの間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する光検知ダイオードを備える。

10

【0087】

本発明のさらなる追加の態様では、前記撮取可能な装置は、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの反射光検知ダイオードであって、時間Tおよびより遅い時間T + Tに前記反射光検知ダイオードに衝突する反射光を相互相関することによって、期間Tの間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する反射光検知ダイオードをさらに備える。

【0088】

本発明の一態様では、身体の胃腸管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、

20

裸の胃腸管組織の光学的蛍光発光によって、前記胃腸管に沿って診断画像を実施するように作動する、光検出器を備えたプローブと、

前記裸の胃腸管組織の吸収ピークと実質的に一致する波長のレーザ光源と、

前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信しかつ処理するためのデータ処理装置と、

前記プローブ、光源、およびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、

前記プローブ、光源、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルと

を備えており、

前記光検出器が、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの光検知ダイオードであって、時間Tおよびより遅い時間T + Tに前記光検知ダイオードに衝突する蛍光発光を相互相関することによって、期間Tの間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する光検知ダイオードを備えている

30

撮取可能な装置を提供する。

【0089】

本発明の追加の態様では、前記撮取可能な装置は、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置され、前記レーザ光源からの反射光を検知するように適応された少なくとも2つの反射光検知ダイオードであって、時間Tおよびより遅い時間T + Tに前記反射光検知ダイオードに衝突する反射光を相互相関することによって、期間Tの間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する反射光検知ダイオードをさらに備える。

40

【0090】

本発明の一態様では、身体の胃腸管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、

赤外線サーモグラフィによって、前記胃腸管に沿って診断画像を実施するように作動する、サーモグラフィ検出器を備えたプローブと、

前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信しかつ処理するためのデータ処理装置と、

前記プローブおよびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、

前記プローブ、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルと

を備えた装置を提供する。

50

【0091】

本発明の追加の態様では、前記サーモグラフィ光検出器は、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの光検知ダイオードであって、時間Tおよびより遅い時間T+ Tに前記光検知ダイオードに衝突する赤外線と相互相関することによって、期間 Tの間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する光検知ダイオードを備える。

【0092】

本発明の一態様では、身体の内臓管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、
温度差によって、前記胃腸管に沿って診断画像を実施するように作動する熱電対プローブ 10
と、
前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信し
かつ処理するためのデータ処理装置と、
前記プローブおよびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、
前記プローブ、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルと
を備えた装置を提供する。

【0093】

本発明の一態様では、身体の内臓管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、
インピーダンスによって、前記胃腸管に沿って診断画像を実施するように作動するインピ 20
ーダンスプローブと、
前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信
しかつ処理するためのデータ処理装置と、
前記プローブおよびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、
前記プローブ、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルと
を備えた装置を提供する。

【0094】

本発明の一態様では、身体の内臓管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、
超音波反射によって、前記胃腸管に沿って診断画像を実施するように作動する超音波プロ 30
ーブと、
前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信
しかつ処理するためのデータ処理装置と、
前記プローブおよびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、
前記プローブ、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルと
を備えた装置を提供する。

【0095】

本発明の一態様では、身体の内臓管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、
磁気共鳴によって、前記胃腸管に沿って診断画像を実施するように作動するMRIプロー 40
ーブと、
前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信
しかつ処理するためのデータ処理装置と、
前記プローブおよびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、
前記プローブ、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルと
を備えた装置を提供する。

【0096】

本発明の一態様では、身体の内臓管内を移動するように構成された撮取可能な装置であって、
放射性医薬品の核放射線、放射性医薬品の核放射線に反応するシンチレーション液のシン 50

チレーション、蛍光発光医薬品の光学的蛍光発光、裸の胃腸管組織の光学的蛍光発光、赤外線サーモグラフィ、温度差、インピーダンス、超音波反射、磁気共鳴、およびビデオから成るグループから選択された診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように各々作動する少なくとも2つのプローブであって、各々が異なる診断画像を実施するように作動するプローブと、

前記プローブと信号通信状態にあり、前記プローブによって生成された画像データを受信しかつ処理するためのデータ処理装置と、

前記プローブおよびデータ処理装置に電力を供給するための電源と、

前記プローブ、データ処理装置、および電源をその中に封入するシェルとを備えた装置を提供する。

10

【0097】

本発明の追加の態様では、前記撮取可能な装置は、キャンディ状コーティング、使用間に交換される生物学的に不活性なコーティング、およびキャンディ状コーティングによって被覆され使用間に交換される生物学的に不活性なコーティングから成るグループから選択されるコーティングをさらに含む。

【0098】

本発明のさらなる追加の態様では、前記データ処理装置は、前記プローブと通信可能かつ体外装置と信号通信状態である送信器を備える。

【0099】

本発明のさらなる追加の態様では、前記送信器は圧電トランスデューサを備える。

20

【0100】

本発明のさらなる追加の態様では、前記圧電トランスデューサは、異なる位置で前記身体と直接接触している少なくとも3つの体外圧電トランスデューサと連携して、前記体外トランスデューサの各々から前記撮取可能な装置への往復の信号移動時間に基づいて、前記胃腸管内の前記撮取可能な装置を追跡するようにさらに構成される。

【0101】

本発明のさらなる追加の態様では、前記送信器はRF送信器を備える。

【0102】

本発明のさらなる追加の態様では、前記送信器は、少なくとも3つの体外RF受信器と連携して、前記胃腸管内の前記撮取可能な装置を追跡するようにさらに構成される。

30

【0103】

本発明のさらなる追加の態様では、前記送信器はマルチチャネル送信器を備える。

【0104】

本発明のさらなる追加の態様では、前記送信器は予め定められた時間間隔で基準信号を発生する。

【0105】

本発明のさらなる追加の態様では、前記基準信号は前記身体の識別情報をさらに含む。

【0106】

本発明のさらなる追加の態様では、前記撮取可能な装置は受信器をさらに含む。

【0107】

本発明のさらなる追加の態様では、前記受信器はマルチチャネル受信器を備える。

40

【0108】

本発明のさらなる追加の態様では、前記データ処理装置はコンピューティング手段を備える。

【0109】

本発明のさらなる追加の態様では、前記撮取可能な装置は、前記プローブによって生成された診断情報を記録するためのメモリをさらに含む。

【0110】

本発明のさらなる追加の態様では、前記メモリは除去可能なデータ格納手段である。

【0111】

50

本発明のさらなる追加の態様では、前記電源は付勢可能な電源を備える。

【0112】

本発明のさらなる追加の態様では、前記付勢可能な電源は圧電トランスデューサを備える。

【0113】

本発明のさらなる追加の態様では、前記撮取可能な装置は、前記胃腸管内の前記撮取可能な装置を追跡するために、追跡手段をさらに含む。

【0114】

本発明のさらなる追加の態様では、前記追跡は体外基準系に相対して行われる。

【0115】

本発明のさらなる追加の態様では、前記追跡手段は、相互に直交する3つ1組の座標軸に対する少なくとも自由度3の加速を検知する、少なくとも1つの加速センサを備える。

【0116】

本発明の別の態様では、前記追跡手段は、相互に直交する3つ1組の座標軸のうちの単軸に沿った加速を各々検知する、少なくとも3つの加速センサを備える。

【0117】

本発明のさらに別の態様では、前記追跡手段は磁気追跡および位置決めシステムを備える。

【0118】

本発明のさらに別の態様では、前記追跡手段が、異なる位置で前記身体と直接接触している少なくとも3つの体外圧電トランスデューサと連携して作動可能な圧電トランスデューサであって、前記体外トランスデューサの各々から前記撮取可能な装置への往復の信号移動時間に基づいて追跡するための圧電トランスデューサを含む。

【0119】

本発明の別の態様では、前記追跡が前記胃腸管の壁に相対して行われる。

【0120】

本発明のさらなる追加の態様では、前記追跡手段は、前記胃腸管の組織に当てて転動するように適応された少なくとも1つのローラを備え、前記少なくとも1つのローラが計数器と連絡しており、前記少なくとも1つのローラによって行われた回転の回数が前記撮取可能な装置が移動した長さを示す。

【0121】

本発明のさらなる追加の態様では、前記追跡手段は、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの圧電トランスデューサであって、前記少なくとも2つの圧電トランスデューサの1つから発生し、時間 T およびより遅い時間 $T + T$ に前記少なくとも2つの圧電トランスデューサに衝突する超音波パルスの超音波反射を相互相関することによって、期間 T の間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する圧電トランスデューサを含む。

【0122】

本発明のさらなる追加の態様では、前記撮取可能な装置は、相互相関を増強するために複数の圧電トランスデューサをさらに含む。

【0123】

本発明のさらなる追加の態様では、前記追跡手段は、光源と、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの光検知ダイオードであって、時間 T およびより遅い時間 $T + T$ に前記光検知ダイオードに衝突する反射光を相互相関することによって、期間 T の間に前記胃腸管内を移動した増分距離を評価するように作動する光検知ダイオードとを含む。

【0124】

本発明のさらなる追加の態様では、前記撮取可能な装置は、相互相関を増強するために複数の光検知ダイオードをさらに含む。

【0125】

10

20

30

40

50

本発明のさらなる追加の態様では、前記撮取可能な装置は使い捨てであり、回収する必要がない。

【0126】

本発明の一態様では、
撮取可能な装置と
体外装置と
を備えた組織診断システムであって、
前記体外装置が、
少なくとも1つの体外受信機と、
体外コンピューティング手段と、
体外電源と
を備えている
組織診断システムを提供する。

10

【0127】

本発明の追加の態様では、前記体外装置は交換可能なインタフェースをさらに含む。

【0128】

本発明のさらなる追加の態様では、前記少なくとも1つの体外受信器は、前記撮取可能な装置を追跡するために、少なくとも3つの体外受信器をさらに含む。

【0129】

本発明のさらなる追加の態様では、前記少なくとも3つの体外受信器は、少なくとも3つの圧電トランスデューサパッチセンサ装置をさらに含む。

20

【0130】

本発明の別の態様では、前記少なくとも1つの体外受信器がRF受信器を備える。

【0131】

本発明のさらなる追加の態様では、前記少なくとも1つの体外受信器がマルチチャネル受信器を備える。

【0132】

本発明のさらなる追加の態様では、前記システムはRF送信器をさらに備える。

【0133】

本発明のさらなる追加の態様では、前記撮取可能な装置は、相互に直交する3つ1組の座標軸に対する少なくとも自由度3の加速を検知する少なくとも1つの体内加速センサをさらに含み、前記体外装置は、前記体内加速センサの測定を補正するために、前記身体の動き用の相互に直交する3つ1組の座標軸に対する少なくとも自由度3の前記身体の加速を検知するために少なくとも1つの体外加速センサをさらに備える。

30

【0134】

本発明の一態様では、身体の胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、
放射性医薬品の核放射線による診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように作動するプローブを備えた撮取可能な装置を提供するステップと、
前記放射性医薬品を投与するステップと、
前記放射性医薬品の投与から予め定められた時間後に、前記撮取可能な装置を撮取するステップと、
前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
こうして前記診断画像を形成するステップと、
前記診断画像の情報を記録するステップと
を含む方法を提供する。

40

【0135】

本発明の追加の態様では、前記プローブは、ガンマおよびベータ放射線を検出するために構成された核放射線検出器を備える。

【0136】

本発明のさらなる追加の態様では、前記核放射線検出器は少なくとも2つの結晶を含む。

50

【0137】

本発明のさらなる追加の態様では、前記方法は、前記少なくとも2つの結晶の各々を異なる放射性同位元素に関連する異なる狭いエネルギー範囲にゲート制御するステップをさらに含む。

【0138】

本発明のさらなる追加の態様では、前記方法は、核放射線の時計様特性を利用して、少なくとも2つの放射性同位元素の活性率によって病理部位を識別するステップをさらに含む。

【0139】

本発明のさらなる追加の態様では、前記少なくとも2つの結晶は移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置され、前記方法は、時間Tおよびより遅い時間T + Tに前記結晶に衝突する核放射線を相互相関することによって、前記胃腸管内を移動した距離を評価するステップをさらに含む。

10

【0140】

本発明の別の態様では、前記プローブは光検出器を備えており、前記方法は、前記放射性医薬品の前記投与から予め定められた時間後であって前記撮取可能な装置の前記撮取の予め定められた時間前にシンチレーション液を投与するステップを含み、前記プローブにより診断信号を発生する前記ステップが、前記放射性医薬品の核放射線に反応して前記シンチレーション液によって発生するシンチレーションを検出し、こうして前記診断画像を形成するステップをさらに含む。

20

【0141】

本発明の追加の態様では、前記プローブは、移動方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの光検知ダイオードを備えており、前記方法は、時間Tおよびより遅い時間T + Tに前記光検知ダイオードに衝突するシンチレーションを相互相関することによって、前記胃腸管内を移動した距離を評価するステップをさらに含む。

【0142】

本発明の態様では、胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、レーザ光源と、蛍光発光医薬品の光学的蛍光発光による診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように作動する光検出器を備えたプローブとを備えており、前記レーザ光源が前記蛍光発光医薬品の吸収ピークと実質的に一致する波長で作動するように構成された、撮取可能な装置を提供するステップと、前記蛍光発光医薬品を投与するステップと、前記蛍光発光医薬品の投与から予め定められた時間後に、前記撮取可能な装置を撮取するステップと、前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、こうして前記診断画像を形成するステップと、前記診断画像の情報を記録するステップとを含む方法を提供する。

30

【0143】

本発明の追加の態様では、前記光検出器は、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの光検知ダイオードを備えており、前記方法は、時間Tおよびより遅い時間T + Tに前記光検知ダイオードに衝突する蛍光発光を相互相関することによって、前記胃腸管内を移動した距離を評価するステップをさらに含む。

40

【0144】

本発明のさらなる追加の態様では、前記撮取可能な装置は、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つの反射光検知ダイオードを備えており、前記方法は、時間Tおよびより遅い時間T + Tに前記反射光検知ダイオードに衝突する反射光を相互相関することによって、前記胃腸管内を移動した距離を評価するステップをさらに含む。

【0145】

50

本発明の一態様では、胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、
 レーザ光源と、裸の組織の光学的蛍光発光による診断画像を前記胃腸管に沿って実施する
 ように作動する光検出器を備えたプローブとを備えており、前記レーザ光源が前記裸の胃
 腸管組織の吸収ピークと実質的に一致する波長で作動するように構成された、撮取可能な
 装置を提供するステップと、
 前記撮取可能な装置を撮取するステップと、
 前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
 こうして前記診断画像を形成するステップと、
 前記診断画像の情報を記録するステップと
 を含み、
 前記光検出器が、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つ
 の光検知ダイオードを備えており、前記方法が、時間Tおよびより遅い時間T + Tに前
 記光検知ダイオードに衝突する蛍光発光を相互相関することによって、前記胃腸管内を移
 動した距離を評価するステップをさらに含む
 方法を提供する。

10

【0146】

本発明の追加の態様では、前記撮取可能な装置は、移動の方向に予め定められた距離だけ
 離して配置された少なくとも2つの反射光検知ダイオードをさらに含み、前記方法は、時
 間Tおよびより遅い時間T + Tに前記反射光検知ダイオードに衝突する反射光を相互相
 関することによって、前記胃腸管内を移動した距離を評価するステップをさらに含む。

20

【0147】

本発明の一態様では、胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、
 プローブを備えており、赤外線サーモグラフィによる診断画像を前記胃腸管に沿って実施
 するように作動するサーモグラフィ検出器をさらに備えた撮取可能な装置を提供するステ
 ップと、
 前記撮取可能な装置を撮取するステップと、
 前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
 こうして前記診断画像を形成するステップと、
 前記診断画像の情報を記録するステップと
 を含む方法を提供する。

30

【0148】

本発明の追加の態様では、前記サーモグラフィ検出器は、移動の方向に予め定められた距
 離だけ離して配置された少なくとも2つの光検知ダイオードをさらに備えており、前記方
 法は、時間Tおよびより遅い時間T + Tに前記光検知ダイオードに衝突する赤外線を相
 互相関することによって、前記胃腸管内を移動した距離を評価するステップをさらに含む
 。

【0149】

本発明の一態様では、胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、
 温度差による診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように作動する熱電対プローブを備
 えた撮取可能な装置を提供するステップと、
 前記撮取可能な装置を撮取するステップと、
 前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
 こうして前記診断画像を形成するステップと、
 前記診断画像の情報を記録するステップと
 を含む方法を提供する。

40

【0150】

本発明の一態様では、胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、
 インピーダンスによる診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように作動するインピーダ
 ンスプローブを備えた撮取可能な装置を提供するステップと、
 前記撮取可能な装置を撮取するステップと、

50

前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
こうして前記診断画像を形成するステップと、
前記診断画像の情報を記録するステップと
を含む方法を提供する。

【0151】

本発明の一態様では、胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、
超音波反射による診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように作動する超音波プローブ
を備えた撮取可能な装置を提供するステップと、
前記撮取可能な装置を撮取するステップと、
前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
こうして前記診断画像を形成するステップと、
前記診断画像の情報を記録するステップと
を含む方法を提供する。 10

【0152】

本発明の一態様では、胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、
磁気共鳴による診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように作動するMRIプローブを
備えた撮取可能な装置を提供するステップと、
前記撮取可能な装置を撮取するステップと、
前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
こうして前記診断画像を形成するステップと、
前記診断画像の情報を記録するステップと
を含む方法を提供する。 20

【0153】

本発明の追加の態様では、前記方法は、前記身体に投与された造影剤の周波数で共鳴させ
るステップをさらに含む。

【0154】

本発明の一態様では、胃腸管内の組織診断を実施する方法であって、
放射性医薬品の核放射線、放射性医薬品の核放射線に应答するシンチレーション液のシン
チレーション、蛍光発光医薬品の光学的蛍光発光、裸の胃腸管組織の光学的蛍光発光、赤
外線サーモグラフィ、温度差、インピーダンス、超音波反射、磁気共鳴、およびビデオか
ら成るグループから選択された診断画像を前記胃腸管に沿って実施するように各々作動す
る少なくとも2つのプローブであって、各々が異なる診断画像を実施するように作動する
プローブを備えた撮取可能な装置を提供するステップと、
前記撮取可能な装置を撮取するステップと、
前記撮取可能な装置が前記胃腸管内を移動するときに前記プローブで診断信号を発生し、
こうして前記診断画像を形成するステップと、
前記診断画像の情報を記録するステップと
を含む方法を提供する。 30

【0155】

本発明の追加の態様では、前記診断画像は時間の関数としての診断情報を含む。 40

【0156】

本発明のさらなる追加の態様では、前記診断画像は、前記撮取可能な装置が移動した距離
の関数としての診断情報を含む。

【0157】

本発明のさらなる追加の態様では、前記記録ステップはさらに、前記情報を体外に送信す
るステップと、前記情報を体外装置によって記録するステップとを含む。

【0158】

本発明の別の態様では、前記記録ステップはさらに、前記撮取可能な装置内に前記情報を
記録するステップを含む。

【0159】

本発明のさらなる追加の態様では、前記方法は、前記摂取可能な装置を摂取する前記ステップより予め定められた時間前に医薬品を投与するステップをさらに含む。

【0160】

本発明のさらなる追加の態様では、前記方法は大きい母集団のスクリーニングを行うことをさらに含む。

【0161】

本発明のさらなる追加の態様では、前記方法は胃腸管の新生物についてスクリーニングを行うステップをさらに含む。

【0162】

本発明のさらなる追加の態様では、前記方法は疑いのある病理について診断するステップをさらに含む。 10

【0163】

本発明のさらなる追加の態様では、前記疑いのある病理は悪性である。

【0164】

本発明のさらなる追加の態様では、前記疑いのある病理は非悪性である。

【0165】

本発明の一態様では、胃腸管内の部位を定位する方法であって、前記胃腸管の壁に相対して前記胃腸管内の摂取可能な装置を追跡することによって、基準点から前記部位までの距離を評価するステップと、前記距離を前記基準点から前記部位まで前記胃腸管に沿って侵襲的に測定するステップとを含む方法を提供する。 20

【0166】

本発明の追加の態様では、前記距離を評価する前記ステップは、移動の方向に予め定められた距離だけ離して配置された少なくとも2つのセンサを提供するステップと、時間 T およびより遅い時間 $T + \Delta T$ に前記少なくとも2つのセンサによって検知されたパラメータを相互相関させるステップと、期間 ΔT の間に前記胃腸管内を前記摂取可能な装置が移動した増分距離を決定するステップと、前記摂取可能な装置が前記基準点を通過する時間と前記摂取可能な装置が前記部位を通過する時間との間の増分距離を合計して、前記距離を得るステップとをさらに含む。 30

【0167】

本発明のさらなる追加態様では、前記少なくとも2つのセンサによって検知される前記パラメータが、放射性医薬品の核放射線、放射性医薬品の核放射線に反応するシンチレーション液によって発生するシンチレーション光、光学的蛍光発光、反射光、赤外線、温度差、インピーダンス、および超音波反射から成るグループから選択される。

【0168】

本発明の別の態様では、前記距離を評価する前記ステップは、前記胃腸管の壁上を転動するように構成された少なくとも1つのローラを使用するステップと、前記摂取可能な装置が前記基準点を通過する時間と前記摂取可能な装置が前記部位を通過する時間との間に前記少なくとも1つのローラが行った回転の回数を計数するために、前記少なくとも1つのローラと連絡した計数器を使用するステップとをさらに含む。 40

【0169】

本発明の一態様では、胃腸管内の部位を定位する方法であって、体外基準系に対して前記胃腸管内の摂取可能な装置を追跡することによって、基準点から前記部位までの距離を推定するステップと、前記距離を前記基準点から前記部位まで前記胃腸管に沿って侵襲的に測定するステップと 50

を含む方法を提供する。

【0170】

本発明の追加の態様では、前記方法は

前記胃腸管内の摂取可能な装置を追跡して、前記体外基準系に対する瞬時 x ; y ; z 値を得るステップと、

期間 T の間に前記胃腸管内の前記摂取可能な装置が移動した増分距離を推定するステップと、

前記摂取可能な装置が前記基準点を通過する時間と前記摂取可能な装置が前記部位を通過する時間との間の推定増分距離を合計して、前記距離を推定するステップと

をさらに含む。

10

【0171】

本発明の加の態様では、前記追跡ステップは、体内 RF 送信器および 3 つの体外 RF 受信器による追跡、体内圧電トランスデューサおよび 3 つの体外圧電トランスデューサによる追跡、少なくとも 1 つの加速センサによる追跡、および磁気追跡および定位システムによる追跡から成るグループから選択される。

【0172】

本発明の一態様では、放射性同位元素の時計様特性を使用して病理を識別する方法であって、

少なくとも 2 つの放射性同位元素に関連付けられる少なくとも 2 つの形の放射線を区別するために構成された核放射線検出器を提供するステップと、

20

前記少なくとも 2 つの放射性同位元素を含む放射性医薬品を投与するステップと、

前記少なくとも 2 つの放射性同位元素の各々の核放射線による診断画像を実施するステップと、

前記少なくとも 2 つの放射性同位元素の活性比を評価するステップと、

観察された前記活性比の変化によって前記病理を識別するステップと

を含む方法を提供する。

【0173】

本発明は、胃腸管内を移動してその中の組織の診断画像を実施するように適応された摂取可能な装置を提供することによって、現在公知の構成の短所に対処することに成功している。診断画像は、例えば摂取可能な装置の摂取以来の時間の関数としての診断情報、または摂取可能な装置が移動した距離の関数としての診断情報を含む。特に摂取可能な装置は、次のいずれか、またはそれらの組合せの診断画像を実施するように構成することができる。

30

i . 放射性医薬品の核放射線

i i . 放射性医薬品の核放射線に反応するシンチレーション液のシンチレーション

i i i . 蛍光発光医薬品または裸の胃腸管組織の光学的蛍光発光、

i v . 赤外線サーモグラフィによる胃腸管組織の赤外線

v . 胃腸管組織に沿った温度差

v i . 胃腸管組織のインピーダンス

v i i . 胃腸管組織の超音波反射

40

v i i i . 胃腸管組織の磁気共鳴

【0174】

加えて、この摂取可能な装置は大きい母集団の一般的スクリーニング用のみならず、疑いのある病理の特定の診断用に適応することができる。

【0175】

図面の簡単な説明

本発明を以下で、単なる例として、添付の図面に関連して説明する。今、特に図面の詳細に関連して、図示した細部は例であり、本発明の好適な実施形態の解説を目的としているにすぎず、本発明の原理および概念的態様の最も有用かつ容易に理解される説明であると信じられるものを提供するために提示することを強調しておく。これに関し、本発明の構

50

造の細部を発明の基本的な理解に必要である以上に詳しく示そうとはせず、図面に則した説明により、発明の幾つかの形態をいかに実施することができるかを当業者に明らかにする。

図 1 A ~ 1 C は、本発明に係る診断システムの概要を示す略図である。

図 2 A ~ 2 B は、本発明の好適な実施形態に係る撮取可能な装置の略図である。

図 3 A ~ 3 D は、本発明の好適な実施形態に係る、核放射線検出器として構成されたプローブを備えた撮取可能な装置の略図である。

図 4 A ~ 4 D は、本発明の別の好適な実施形態に係る、核放射線検出器として構成されたプローブを備えた撮取可能な装置の略図である。

図 5 は、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、少なくとも 1 つの光検出器として構成されたプローブを備えた撮取可能な装置の略図である。 10

図 6 は、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、少なくとも 1 つの光学的蛍光発光検出器および光源として構成されたプローブを備えた撮取可能な装置の略図である。

図 7 は、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、赤外線サーモグラフィ用に構成されたプローブを備えた撮取可能な装置の略図である。

図 8 A および 8 B は、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、少なくとも 1 つの熱電対プローブを備えた撮取可能な装置の動作を示す略図である。

図 9 A および 9 B は、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、少なくとも 1 つのインピーダンスプローブを備えた撮取可能な装置の動作を示す略図である。

図 10 A および 10 B は、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る撮取可能な装置の略図である。 20

図 11 は、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、超音波プローブを備えた撮取可能な装置の略図である。

図 12 A ~ 12 C は、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、MRI プローブとして構成されたプローブの略図である。

図 13 A ~ 13 B は、本発明の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

図 14 A ~ 14 C は、本発明の別の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

図 15 は、本発明の別の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

図 16 A ~ 16 B は、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。 30

図 17 は、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

図 18 は、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

図 19 A ~ 19 B は、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

図 20 は、本発明の好適な実施形態に係る、一般スクリーニング用に構成された撮取可能な装置の略図である。

【0176】

好ましい実施形態の説明

本発明は、胃腸管内を移動し、その中の組織の診断画像を実施するように適応された撮取可能な装置の発明である。診断画像は、例えば撮取可能な装置の撮取以来の時間の関数としての診断情報、または撮取可能な装置が移動した距離の関数としての診断情報を含む。特に撮取可能な装置は、次のいずれか、またはそれらの組合せの診断画像を実施するように構成することができる。 40

i . 放射性医薬品の核放射線

i i . 放射性医薬品の核放射線に応答するシンチレーション液のシンチレーション

i i i . 蛍光発光医薬品または裸の胃腸管組織の光学的蛍光発光、

i v . 赤外線サーモグラフィによる胃腸管組織の赤外線

v . 胃腸管組織に沿った温度差

v i . 胃腸管組織のインピーダンス

v i i . 胃腸管組織の超音波反射 50

v i i i . 胃腸管組織の磁気共鳴

【0177】

加えて、撮取可能な装置は、一方では大きい母集団の一般的スクリーニング用に、他方では疑いのある病理の特定の診断用に適應することができる。

【0178】

本発明に係る撮取可能な装置の原理および動作は、図面および随伴する説明を参照することにより、いっそうよく理解することができる。

【0179】

本発明の少なくとも1つの実施形態を詳細に説明する前に、本発明の適用は、以下の説明で記載しあるいは図面に示す構成部品の構成および配置の詳細に制限されないことを理解されたい。本発明は他の実施形態が可能であり、あるいは様々な方法で実施または実行することができる。また、ここで使用する語法および用語が説明を目的とするものであって、限定とみなすべきではないことも理解されたい。

【0180】

図面を参照すると、図1A~1Cは、本発明の好適な実施形態に係る診断システム10の構成部品12、18、および20を概略的に示す。

【0181】

診断システム10は、身体16の胃腸管14内を移動し、その中の組織の診断を実施するように適應された撮取可能な装置12を含む。

【0182】

診断システム10は、身体16に着用するかまたは身体16の近くに配置するように適應された、撮取可能な装置12と無線通信する体外装置18をさらに含むことができる。加えて、診断システム10はコンピュータステーション20を含むことができる。

【0183】

例えば、体外装置18は、胃腸管14に緊密に近接させるために、身体16の腹部の周りに着用するように構成された、ストラップ24およびバックル26付きのガードル状衣料22として構成することができる。代替的に、装置18は、弾性衣料、バックパック、ハンドバッグ、または類似物として着用するか、あるいは身体16の近くに配置することができる。

【0184】

体外装置18は、身体16に着用する場合、装置18と身体16との間に交換可能または選択可能な表面を設けるために、着脱可能なライニング15または着脱可能なラッピング15などのインタフェース15をさらに含むことが好ましい。

【0185】

体外装置18は電源28、コンピュータ手段30、および関連回路機構32を含むことが好ましい。さらに、コンピュータ手段30はプロセッサ34および好ましくはメモリ36、ならびに関連回路機構33を含む。しかし、本発明では、体外装置18および(または)コンピュータ手段30内の信号通信はワイヤレスとすることができる。コンピュータ手段30は、ディスク、ミニディスク、CD、テープまたは類似物などの着脱可能なデータ格納装置38をさらに含むことが好ましい。

【0186】

装置18は、撮取可能な装置12からの信号を受信するために、少なくとも1つの受信器40をさらに含む。加えて、装置18は、40_A、40_B、40_C、ならびにおそらく40_D、40_E、および40_Fのように、2つまたは好ましくは3つかそれ以上の受信器40を含むことができる。撮取可能な装置12との通信はRFによって、または超音波放射によって行うことができる。

【0187】

装置18は、好ましくはRF放射によってコンピュータステーション20と通信するために、送信器42または送信器および受信器システム42をさらに含むことができる。代替的に、コンピュータステーション20との通信はケーブルで行うことができる。

10

20

30

40

50

【0188】

代替的に、または追加的に、送信器42は撮取可能な装置12に命令を送信するために使用することができる。

【0189】

診断システム10は、例えば装置18の受信器40のいずれか1つを基準にした体外基準系x；y；zをさらに含むことができる。加えて、診断システム10は、例えば胃11の出口を基準にした体内基準系u；v；wをさらに含むことができる。

【0190】

コンピュータステーション20は、パーソナルコンピュータ、ミニコンピュータ、ラップトップ、または類似物とすることができる。コンピュータステーション20は、装置18の着脱可能なデータ格納装置38と互換可能なデータ読取装置44を含むことが好ましい。加えて、コンピュータステーション20は、装置18の送信器および受信器システム42または撮取可能な装置12と通信するために、受信器46または送信器および受信器システム46を含むことが好ましい。コンピュータステーション20はまた、例えばデータバンクにアクセスするため、かつ適宜診断データのデータバンクに貢献するために、ネットワークとも通信することができる。

10

【0191】

さらに図面を参照すると、図2A～2Bは、本発明の好適な実施形態に係る診断システム12を概略的に示す。

【0192】

図2Aに示す通り、撮取可能な装置12は、胃腸管14に沿って組織の診断画像を実施するように作動する少なくとも1つのプローブ50を含む。撮取可能な装置12は、胃11（図1A）に対して遠端11および近端13をさらに含む。さらに、撮取可能な装置12はその移動方向に平行な軸Rを画定する。

20

【0193】

加えて、撮取可能な装置12は、プローブ50によって生成された画像データを受信しかつ処理するように構成された、プローブ50と信号通信するデータ処理装置53を含む。

【0194】

データ処理装置53は例えば、体外装置18（図1C）の少なくとも1つの受信器40に、または直接的にコンピュータステーション20の受信器46に、プローブ50によって検知されたデータを送信するように構成された送信器54とすることができる。送信器54はまた定期的基準信号をも送信することができ、それは身体16の識別詳細ならびに診断の日および（または）時間を含むことができる。

30

【0195】

本発明の好適な実施形態では、送信器54および少なくとも1つの受信器40（図1C）はRF通信に構成され、それはさらにマルチチャネル通信を含むことができる。例えば、データを1つのチャネルで送信することができ、基準信号を別のチャネルで送信することができる。加えて、以下で述べるように、撮取可能な装置12と共に複数のプローブを使用する場合、各プローブにチャネルを割り当てることができる。代替的に、送信器54は、超音波放射によって少なくとも1つの受信器40と通信するように構成することができる。

40

【0196】

撮取可能な装置12はさらに、電源52および関連回路機構56を含むことができる。しかし、撮取可能な装置12との信号通信はワイヤレスにすることができる。

【0197】

プローブ50、データ処理装置53、電源52、および関連回路機構56はシェル58内に封入される。シェル58は、ポリカーボネート、ポリエチレン、天然ゴム、シリコン、または例えばガラス繊維を含浸したエポキシ樹脂として形成された複合材などの不活性な生体適合性材料から形成することができる。

【0198】

50

加えて、シェル58は、例えばクラストシュガー(crusted sugar)、砂糖入りゼラチン、チョコレート、または類似物から形成されたキャンディ状コーティング59で被覆することができる。

【0199】

撮取可能な装置12の全体的サイズは、例えば長さ約2cmおよび幅約1cmと、容易に撮取できるように十分に小さくすべきである。より小さい寸法が可能であることは理解されるであろう。加えて、多少大きい寸法が可能であるかもしれない。

【0200】

撮取可能な装置12は使い捨てであることが好ましい。撮取可能な装置12は身体によって自然に処分することができ、あるいは検査のために回収し、次いで処分することができる。代替的に、撮取可能な装置12は、洗浄および滅菌の後で繰返し使用するために回収することができる。

10

【0201】

図2Aに示した本発明の好適な実施形態では、装置12は、診断に必要な最小限の数の構成部品を含む。そのため、それは比較的安価であり、したがって一般的なスクリーニング装置として適している。加えて、構成部品間の干渉から生じる雑音は最小限に維持される。

【0202】

図2Bに示した本発明の別の好適な実施形態では、撮取可能な装置12は回収して繰返し使用するように構成され、第2シェル60をさらに含む。第2シェル60は、例えば薄いポリカーボン層または同様の材料から形成することができ、洗浄および滅菌の後で使用間に交換される。加えて、第2シェル60はキャンディ状コーティングを含むことができる。第2シェル60は、他人の胃腸管内にあった装置の撮取に関連する不快さを克服するために利用される。

20

【0203】

さらに図面を参照すると、図3A~3Dは、本発明の好適な実施形態に従って放射性医薬品の核放射を画像化するように構成された撮取可能な装置12、およびその画像化方法を概略的に示す。プローブ50は核放射線検出器49を含むことが好ましい。撮取可能な装置12は、図2Aに関連して上述した通り、送信器54、電源52、および関連回路機構56をさらに含むことができる。

30

【0204】

核放射線検出器49は、ガンマおよびベータ放射線の両方を検出するように作動する、少なくとも1つのテルル化カドミウム亜鉛結晶または少なくとも1つのテルル化カドミウム結晶を含むことができる。加えて、2つまたはそれ以上の結晶を使用することができる。これらは米国ペンシルベニア州16056サクソンバーグ、サクソンバーグ・ブルパール375番地eVプロダクツ社から入手することができる。代替的に、周知の通り、ガンマおよびベータ放射線の両方を検出するように作動することが好ましい別の核放射線検出器49を使用することができる。

【0205】

核放射線検出器49は視準されず、むしろ、どの方向からでも核放射線を検出するように作動することが好ましい。代替的に、核放射線検出器49は、その周囲に配置され、どの方向からでも核放射線を検出するように作動する蜂の巣型コリメータを含むことができる。代替的に、周知の通り、別のコリメータを使用することができる。

40

【0206】

核放射線検出器49は、ベータおよびガンマ放射線に関連付けられる約6.0KeVから約1.5MeVまでの広いエネルギースペクトルにわたって核放射線を検出するように作動することが好ましい。代替的に、特定の同位元素に関連付けられる特定のエネルギー範囲の放射線を検出するように、ゲート制御を行うことができる。一例として、核放射線検出器49は、 I^{125} によって放出されるガンマ光子に対応する約28KeVのエネルギーの入射放射線用にゲート制御することができる。別の例として、核放射線検出器49は、 P^{32}

50

² のベータエネルギーに対応する約 0.9 MeV のエネルギーの入射放射線用にゲート制御することができる。2つまたはそれ以上の結晶を使用する場合、例えばバックグラウンド干渉を最小化するように、異なる放射線同位元素によって放射される特異放射線を検出するために、1つは1つのエネルギー範囲用に、もう1つは別のエネルギー範囲用にゲート制御することができる。

【0207】

核放射線検出器49は、各ガンマおよび(または)ベータ粒子を別個に検出するのに十分な時間分解能で、検出される粒子のエネルギーに比例する電流パルスを生成することが好ましい。したがってゲート制御は、粒子のエネルギーに応じて電子回路機構によって実行することができる。

10

【0208】

時々、撮取可能な装置12の撮取前に、例えば撮取の数時間ないし約2日前に、放射性医薬品を身体16に投与する。投与は注射によることが好ましい。代替的に、経口または静脈内投与とすることができる。放射性医薬品は、放射性同位元素、例えばテクネチウム Tc^{99m} 、ヨウ素 I^{125} 、 I^{123} 、 I^{131} 、および I^{133} 、インジウム In^{111} 、ガリウム Ga^{67} 、タリウム Tl^{201} 、フッ素 F^{18} 、および P^{32} のいずれか1つで標識された抗CEA、抗TAG-72または他の抗体などのモノクローナル抗体を含むことができる。これらのうち、 Ga^{67} 、 I^{131} 、および P^{32} はベータ放射線を放出する。

【0209】

本発明では、ベータ放射線は小腸で特に有用である。水中、または身体組織において、ベータ放射線はそれが吸収されるまでわずかに数ミリメートルの範囲しかない。しかるに、小腸では、撮取可能な装置は胃腸管14の壁と接触し、特定のベータエネルギーにゲート制御されたとき、バックグラウンド放射線と干渉することなく、ベータ放射線を検出するように作動する。

20

【0210】

放射性医薬品は、各々異なる同位元素で標識された2つまたはそれ以上の抗体を含むことができる。例えば、 I^{125} 、 I^{123} 、 I^{131} 、 I^{133} 、または Tc^{99m} のいずれか1つで標識された抗CEAの混合物、およびインジウム In^{111} で標識された抗TAG-72の混合物を使用することができる。

30

【0211】

加えて、放射性医薬品は、2つの放射性同位元素、例えば I^{131} で標識された抗CEAおよび I^{133} で標識された抗CEAの混合物を含むことができる。

【0212】

撮取可能な装置12の撮取前に、患者は、胃腸管14内に存在する内容物が最小限となるように準備することが好ましい。

【0213】

解説のために、胃腸管14に沿って病理部位82が存在すると仮定する。病理特異抗体に結合された放射性医薬品は部位82に集中し、核放射線81を発生する見込みが高い。

【0214】

撮取可能な装置12は、図3Aに示すように胃腸管14内を移動しながら、核放射線計数を表すデータを体外コンピュータ手段30(図1C)に送信する。コンピュータ手段30は、撮取の時間からの時間の関数として受信データを記録することが好ましい。

40

【0215】

コンピュータ手段30(図1C)は、撮取の時間から全ての時間間隔について、予め定められた時間間隔中または時間チャンネルのカウント数としてデータを記録することが好ましい。予め定められた時間間隔は、例えば30秒、1分、または10分、もしくは別の予め定められた値とすることができ、予想される計数率に依存することができる。例えば、撮取可能な装置12が胃腸管14の長さを移動するのに70時間(=4200分)かかる場合、コンピュータ手段30は1分間隔の4200チャンネル、または10分間隔の420チ

50

チャンネル、または予め定められた他の数のチャンネルのデータを収集することができる。解釈を助けるために、後でデータ操作でチャンネルを合体することができる。例えば、非常に細かい、例えば1秒のチャンネルのデータを収集して格納し、後で10分のチャンネルに合体して表示することができる。

【0216】

図3Bは、コンピュータ手段30(図1C)によって生成することのできる、摂取から10時間ないし12時間(600~720分)後の10分チャンネルの核放射線の計数を概略的に示す。摂取から640分後付近を中心とする統計的に有意の放射線ピークは、その部位における新生物形成組織などの病理の疑いを示している。

【0217】

摂取から640分(=10.7時間)後というだけで分かる位置は必ずしもよく画定されないが、それでもなお幾らか参考になる。一般的に、摂取可能な装置12はその経路を通過し終わるまで約70時間またはおおよそ3日かかる。そのうち、後の30ないし50時間は大腸で費やされる。したがって外科医は、摂取から約11時間後に摂取可能な装置12はおそらく小腸にあったと推定することができる。

【0218】

病理部位82の位置を識別する方法を以下で、図3Cおよび3Dと共に説明する。病理部位82の位置を識別する代替的方法是、図13A~19Bと共に以下で説明する。

【0219】

その開示を参照によってここに組み込む「Telemetry Capsule and Process」と称するシエンタグラへの米国特許第5279607号、および「Sampling capsule and process」と称するアンドレアらへの米国特許第5396366号によって教示される通り、異なる位置に配置された受信器40_A、40_Bおよび40_C(図1C)など少なくとも3つの受信器および専用アルゴリズムを使用して、所定の時間の放射線の発生源、摂取可能な装置12の送信器54(図2A)の正確な位置を決定することができる。

【0220】

しかし、消化過程の一部としての胃腸管14の身体16(図1A)内での本質的運動のため、体外基準系x; y; zに対する部位82の精密な定位は無意味である。同じ体外基準系x; y; zを用いて1週間後に同じ診断を行うと、部位82について異なるx, y, z値が生じるであろう。

【0221】

それでもなお、摂取可能な装置12の瞬時x; y; z値に基づいて、体内基準系u; v; w、例えば胃11の出口から部位82まで、摂取可能な装置12が移動した距離Lを推定することができる。この距離は、外科医が胃腸管14に沿って侵襲的に測定して部位82に達することができるので、重要である。

【0222】

この目的のために、体外装置18(図1C)の複数の受信器40に対する摂取可能な装置12の正確な瞬間的位置を各時間間隔iに対してコンピュータ手段30により推定することができる。好ましくは、体外基準系x; y; z(図1A)は、例えば受信器の1つを位置(0; 0; 0)として使用することによって、受信器40の位置と相関される。各時間間隔iの瞬時x, y, z値は(x, y, z)_iと表すことができる。

【0223】

図3Cは、受信器40_A、40_B、および40_Cで得られた摂取可能な装置12の瞬時(x; y; z)値を概略的に示す。これらの値に基づき、体内基準系u; v; wから部位82まで摂取可能な装置12が移動した推定距離Lは、推定増分距離Lを次のように合計することによって計算することができる。

$$L = \sum L$$

$$L = [(x_{i+1} - x_i)^2 + (y_{i+1} - y_i)^2 + (z_{i+1} - z_i)^2]^{1/2}$$

10

20

30

40

50

【0224】

好ましくは、(x ; y ; z)の瞬時値は、例えば数秒の非常に短い時間間隔で得られる。

【0225】

図3Dは、撮取以来の時間の関数としての推定距離Lを概略的に示す。代替的に、別の時間、例えば体内基準系u ; v ; wからの時間を使用することができる。したがって、外科医は、体内基準系u ; v ; wから例えば240分に対応させることができる撮取から640分後に、撮取可能な装置12が部位82付近を通過し、胃腸管14内を約2.8メートル移動したことを観察することができる。

【0226】

したがって、核放射線の診断画像は、図3Aに示すように時間の関数としての診断情報、または図3Dに示す情報に基づいて、撮取可能な装置12が移動した距離の関数としての診断情報を含むことができる。

10

【0227】

図3A~3Dに関連して、コンピュータステーション20(図1B)はコンピュータ手段30(図1C)と連携して、またはその代わりに使用することができる。

【0228】

さらに図面を参照すると、図4A~4Dは、本発明の別の好適な実施形態に従って少なくとも2つの放射性同位元素の核放射線を画像化するために構成された撮取可能な装置12、およびその画像化方法を概略的に示す。

【0229】

放射性同位元素の時計様特性は、以下の通り、それだけで身体内の病理部位を識別する技術に使用することができる。

20

【0230】

停滞したプールでは、初期濃度 N_0 、および崩壊定数 λ を有する同位元素の時間依存同位元素濃度 $N(t)$ を、次のように表すことができる。

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t}$$

【0231】

体内では、浄化を浄化率定数 μ によって表すことができる。したがって、体内の時間依存同位元素濃度は、 $\lambda + \mu$ の速度定数の崩壊および浄化によって低下する。 $\lambda > \mu$ の場合を除き、低下速度定数 $\lambda + \mu$ は各同位元素に一意である。

30

【0232】

病理部位では、吸収による蓄積が起こるが、崩壊および放出によって除去が行われ、ここで放出は放出速度定数 λ で表すことができる。したがって、病理部位における時間依存同位元素濃度は、 $\lambda + \mu$ の速度定数で低下する。身体一般の場合、 $\lambda > \mu$ の場合を除き、低下速度定数 $\lambda + \mu$ は各同位元素に一意である。

【0233】

本質的に、所定の同位元素は、次の通り、すなわち身体一般に対しては $\lambda + \mu$ 、および病理部位に対しては $\lambda + \mu$ のように、あたかも異なる実効崩壊定数を持つかのようにふるまう。抗体または放射性医薬品は、組織一般のそれとは大きく異なる病理部位内の残留メカニズムのために(すなわち $\lambda < \mu$)特異的に選択されるので、これらの実行崩壊定数を

40

【0234】

病理部位を識別するための第1技術は、好ましくは同一抗体に結合された2つの放射性同位元素AおよびBを含む放射性医薬品の投与に基づく。体内では、2つの放射性同位元素の時間依存濃度がAおよびBについてそれぞれ速度 $\lambda_A + \mu$ および $\lambda_B + \mu$ で低下し、A/Bの時間依存濃度比はこれらの値に依存する。しかし、病理部位では、それらの時間依存濃度は、AおよびBについてそれぞれ速度 $\lambda_A + \mu$ および $\lambda_B + \mu$ で低下する。したがって、病理部位では同位元素の濃度比の変化が生じる。この変化は、組織一般と病理部位との間の活性比の変化によって観察される。

【0235】

50

図 4 A ~ 4 D では、放射性医薬品の身体 1 6 への投与は 2 つの同位元素 I^{131} および I^{133} の混合物を含んでいた。加えて、核放射線検出器 4 9 は、本明細書で上述した通り、生成される電流パルスに基づいて、 I^{131} に関連付けられる第 1 エネルギーの光子と I^{133} に関連付けられる第 2 エネルギーの光子とを区別するように構成された。

【 0 2 3 6 】

図 4 A に示す通り、病理部位 9 2 は、摂取可能な装置 1 2 の摂取の時間から例えば約 5 4 0 分に胃腸管 1 4 に存在するかもしれない。加えて、図 4 B および 4 C に示す通り、病理部位 9 2 は、 I^{131} または I^{133} のいずれも放射線計数の統計的に有意の光子ピークを発生するには小さすぎる。

【 0 2 3 7 】

しかし、図 4 D に示す通り、部位 9 2 における同位元素の活性比 I^{131} 対 I^{133} は、病理の疑いを示している。

【 0 2 3 8 】

同位元素の活性比の変化が、核放射線計数の統計的に有意のピークが観察される場合でも観察することができ、確認として使用することができることは理解されるであろう。

【 0 2 3 9 】

同位元素の活性比の変化の診断画像は、図 4 D に示すように時間の関数としての診断情報、または図 3 D に示す情報に基づいて摂取可能な装置 1 2 が移動した距離の関数としての診断情報を含むことができる。

【 0 2 4 0 】

病理部位を識別するための第 2 技術は、2 つの放射性同位元素 A および B を含み、A だけが抗体に結合された放射性医薬品の投与に基づく。身体一般では、2 つの放射性同位元素の時間依存濃度が A および B についてそれぞれ速度 $A +$ および $B +$ で低下し、A / B の時間依存濃度比はこれらの値に依存する。しかし、病理部位では、A の時間依存濃度は速度 $A +$ で低下し、B のそれは速度 $B +$ で低下し、病理部位における A / B の時間依存濃度比はこれらの値に依存する。再び、同位元素の活性比の変化を病理部位付近に観察することができる。

【 0 2 4 1 】

本発明では、2 つの同位元素の活性比を使用して病理部位を検出するための技術は、同位元素、抗体、投与の形態、および放射性医薬品の投与と摂取可能な装置 1 2 の摂取との間の待機期間の選択によって最適化することができる。加えて、3 つまたはそれ以上の放射性同位元素を使用することができる。さらに、同位元素は化学的に同一である必要はない。加えて、それらは同一抗体に結合する必要はない。放射性同位元素の時計様特性に頼って病理部位に関連付けられる残留メカニズムを識別する上述の技術の多くの変形が可能であり、それらは本発明の範囲内である。

【 0 2 4 2 】

本発明では、核放射線検出器 4 9 は、「Detector and localizer for low energy radiation emissions」と称するデネンらへの米国特許第 4 8 0 1 8 0 3 号、「Detector and localizer for low energy radiation emissions」と称するデネンらへの米国特許第 5 1 5 1 5 9 8 号、「Detector and localizer for low energy radiation emissions」と称するデネンらへの米国特許第 4 8 9 3 0 1 3 号、および「Detector and localizer for low energy radiation emissions」と称するデネンらへの米国特許第 5 0 7 0 8 7 8 号、ならびに「System and apparatus for detecting and locating sources of radiation」と称するポータンらへの米国特許第 6 2 5 9 0 9 5 号によって教示された特徴を含むことができ、それらの内容を参照によってここに組み込む。

【 0 2 4 3 】

10

20

30

40

50

さらに図面を参照すると、図5は、核放射線が発生させるシンチレーションによる核放射線の間接画像化のために構成された、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る撮取可能な装置12を概略的に示す。本実施形態は、シンチレーション液により間接的に病理部位を識別するための技術を提供する。したがって、撮取可能な装置12のプロープ50は光検出器51を含む。撮取可能な装置12は、図2Aに関連して上述した通り、送信器54、電源52、および関連回路機構56をさらに含むことができる。

【0244】

本実施形態では、身体16(図1A)への医薬品の投与は放射性医薬品およびシンチレーション液を含む。放射性医薬品は、撮取可能な装置12の撮取の数時間ないし約2日前注射によって投与することが好ましく、シンチレーション液は撮取可能な装置12の撮取の約2時間前に経口投与することが好ましい。

10

【0245】

撮取可能な装置12の撮取の前に、胃腸管14内に存在する内容物が最小限となるように身体16を準備することが好ましい。

【0246】

シンチレーション液は、例えば2つの生物分解性の非毒性シンチレーション液混合物IN-FLOW BDおよびIN-FLOW ESを提供している米国フロリダ州33610-4809タンパ、ノース50番街5809番地IN/U.S.システムズ社から入手することができる。両製品は低粘性であって圧送性を確保し、無害であり、通常廃液として処分することができる。

20

【0247】

撮取可能な装置12は胃腸管14内を移動するとき、シンチレーション液94に包囲され、それはガンマおよびベータ放射線に対してシンチレーションを発生する。病理部位82の近傍で、部位82に結合された放射性医薬品からの核放射線81によって発生するシンチレーション96が液内で生じる。シンチレーション96は光検出器51によって検出され、送信器54を介して装置18に送信される。

【0248】

シンチレーションの診断画像は、図3Aに示すものと同様に時間の関数としての診断情報、または図3Dに示す情報に基づいて、撮取可能な装置12が移動した距離の関数としての診断情報を含むことができる。

30

【0249】

光検出器51は単一光検知ダイオード、または2つもしくはそれ以上の光検知ダイオードを含むことができる。本実施形態に使用できる光検知ダイオードの例として、エドモンド・インダストリアル・オプティクス社のwww.edmundoptics.com/IOD/DisplayProduct.cfm?productid=2232に記載されたNT55-754またはNT53-372がある。

【0250】

さらに図面を参照すると、図6は、光学的蛍光発光を画像化するように構成された、本発明の好適な実施形態に係る撮取可能な装置12を概略的に示す。光学的蛍光発光は、蛍光発光医薬品または裸の胃腸管組織のものとするすることができる。

40

【0251】

プロープ50は、例えば図5に関連して上述した光検出器51と同様のものであるが、特定の色に敏感になるように好ましくはカラーフィルタ、例えば上述したエドモンド・インダストリアル・オプティクス社から得られるNT46-149をさらに含む光検出器55を備えることが好ましい。代替的に、光検出器51は、各々異なるフィルタを有する2つ以上のフォトダイオードを含むことができる。

【0252】

加えて、撮取可能な装置12は、光検出器55の遠方に励起源78、好ましくはレーザー光源78をさらに含む。レーザー光源78は、その開示を参照によってここに組み込む「Portable tissue spectroscopy apparatus and

50

method」と称するクローリーへの米国特許第6324418号によって教示される通り、撮取可能な装置12内に嵌め込むことができる。光障壁79は光源78と光検出器55を分離することができる。

【0253】

撮取可能な装置12は、図2Aに関連して上述した通り、送信器54、電源52および関連回路機構56をさらに含むことができる。

【0254】

光学的蛍光発光の診断画像は、図3Aに示すものと同様に時間の関数としての診断情報、または図3Dに示す情報に基づいて、撮取可能な装置12が移動した距離の関数としての診断情報を含むことができる。

10

【0255】

よく構成された蛍光発光スペクトルを生じる公知の蛍光発光医薬品として、405nm付近のSoret帯域で励起したときのヘマトポルフィリン誘導体(HPD)がある。さらに、例えばN₂レーザによって337nmで照射されたときのジヘマトポリフィリンエーテル/エステル(DHE)、ヘマトポルフィリン(HP)、ポリヘマトポルフィリンエステル(PHE)、およびテトラスルホン化フタロシアニン(TSPC)が挙げられる。これらの各々、またはこれらの組合せ、または他の公知の蛍光発光医薬品およびそれらの様々な組合せを、本発明に従って使用することができる。

【0256】

その開示を参照によってここに組み込む「Diagnosis by means of fluorescent light emission from tissue」と称するアンダーソン-エンゲルスらへの米国特許第5115137号によって教示される通り、蛍光発光医薬品はテトラスルホン化フタロシアニン(TSPC)を含むことができ、光源78は337nmで照射するためにN₂レーザを含むことができる。

20

【0257】

代替的に、その開示を参照によってここに組み込む「Human and animal tissue photoradiation system and method」と称するクラークへの米国特許第4336809号によって教示される通り、蛍光発光医薬品はヘマトポルフィリンまたはヘマトポルフィリン誘導体を含むことができ、光源78はキセノンイオンレーザを備えることができる。クラークによると、キセノンイオンレーザは、ヘマトポルフィリンの赤色吸収ピークとほぼ一致する約627ナノメートルの波長に赤色範囲の単一イオン化レーズン遷移を有する。加えて、キセノンイオンレーザは、約406、421、424、および427ナノメートルの波長に1群の二重イオン化線を有する。これらは、ヘマトポルフィリンの407ナノメートルの青色吸収ピークとほぼ一致する。

30

【0258】

代替的に、上述のクラークによって教示された通り、投与される医薬品はヘマトポルフィリンまたはヘマトポルフィリン誘導体を含むことができ、光源78はヘマトポルフィリンの407ナノメートルの吸収ピークと一致する406.7/413.1ナノメートル線を有するクリプトンイオンレーザとすることができる。

40

【0259】

撮取可能な装置12が胃腸管14内を移動するときに、蛍光発光医薬品の光学的蛍光発光画像を生成することができる。蛍光発光画像の情報は、図3Aに関連して述べたのと同様に記録することができる。

【0260】

適切なレーザと特異的に一致する吸収ピークを持つ他の医薬品を使用できることは理解されるであろう。

【0261】

裸の組織のレーザ励起光学的蛍光発光を果たすための撮取可能な丸薬を教示する上述のクローリーへの米国特許第6324418号とは異なり、本発明は蛍光発光医薬品を投与し

50

、医薬品の吸収ピークと特異的に一致するエネルギーで蛍光発光を誘発することを含む。

【0262】

しかし、本発明の他の好適な実施形態では、摂取可能な装置12は、裸の胃腸管組織の光学的蛍光発光を画像化するように構成することができる。

【0263】

さらに図面を参照すると、図7は、赤外線サーモグラフィによって胃腸管組織の赤外線放射を画像化するように構成された、本発明の好適な実施形態に係る摂取可能な装置12を概略的に示す。

【0264】

小腸では、摂取可能な装置12は胃腸管14の壁と接触する見込みが高い。しかし、結腸では、壁との接触が起こる見込みは低い。接触することなく表面から放出される熱エネルギーを測定し、解析のために温度画像を生成する赤外線サーモグラフィは、したがって摂取可能な装置12に使用するのに比類なく適している。

【0265】

プローブ50は、図5に関連して上述した通り、光検出器51として形成された赤外線サーモグラフィ検出器61を含むことが好ましく、それはIRフィルタ、例えば上述したエドモンド・インダストリアル・オプティクス社から得られるIR-NT54-518をさらに含む。代替的に、赤外線サーモグラフィ検出器61は、オーストリア国ウィーン、シェンブルナー・ストラッセA-1040ロイスナー・レーザテクニク社から得られるIR選択的フォトダイオードEPD-740-0/1.0など、単一の光検知ダイオードまたはIR用の2つもしくはそれ以上の光検知ダイオードから形成することができる。

【0266】

摂取可能な装置12はさらに、図2Aに関連して上述した通り、送信器54、電源52、および関連回路機構56を含むことができる。

【0267】

摂取可能な装置12が胃腸管14内を移動するとき、組織の温度の画像を得ることができる。部位82(図3A)などの病理部位は、周囲の組織より高い温度である見込みが高く、したがって病理を示すサーモグラフィピークを形成することができる。

【0268】

組織温度の診断画像は、図3Aに示すものと同様に時間の関数としての診断情報、または図3Dに示す情報に基づいて、摂取可能な装置12が移動した距離の関数としての診断情報を含むことができる。

【0269】

さらに図面を参照すると、図8Aおよび8Bは、本発明の好適な実施形態に従って、胃腸管組織に沿って温度差を画像化するように構成された摂取可能な装置12、および少なくとも1つの熱電対106_Aを用いてそれを画像化する方法を概略的に示す。

【0270】

熱電対は、温度を測定するための公知の手段である。それは、異なる金属から作られ、一端は非常に近接して接続されるが、他端は接続されていない2本のワイヤを含む。熱電対の接続端が他方の端より高温の領域に配置されると、他端でワイヤ間に電圧が生じる。

【0271】

少なくとも1つの熱電対プローブ106_Aは、好ましくはシェル58の外面と界接する先端108_{A1}および108_{A2}を有する。こうして先端108_{A1}および108_{A2}の間に温度差が形成される。プローブ50は、先端108_{B1}および108_{B2}を有する106_B、ならびに先端108_{C1}および108_{C2}を有する106_Cなど追加の熱電対を含むことが好ましい。摂取可能な装置12は、図2Aに関連して上述した通り、送信器54、電源52、および関連回路機構56をさらに含むことができる。

【0272】

小腸では、摂取可能な装置12と胃腸管14の壁との間の直接接触が起きる見込みが高い。摂取可能な装置12が胃腸管14内、特に小腸内を移動するとき、先端108_A、1

10

20

30

40

50

08_B および 108_C が胃腸管 14 の組織と接触するので、組織の温度の差が検出される。健康な組織と病理との間の界面で、例えば先端 108_{A1} が病理と接触し、先端 108_{A2} が健康な組織と接触すると、2種類の組織間の温度勾配を示すスパイクを観察することができる。

【0273】

組織の温度差の診断画像は、図 8 B に示すものと同様に時間の関数としての診断情報、または図 3 D に示す情報に基づいて、撮取可能な装置 12 が移動した距離の関数としての診断情報を含むことができる。

【0274】

さらに図面を参照すると、図 9 A および 9 B は、本発明の好適な実施形態に従って、胃腸管組織のインピーダンスを画像化するように構成された撮取可能な装置 12、および少なくとも一つのインピーダンスプローブ 110_A を使用してそれを画像化する方法を概略的に示す。インピーダンス画像化は、腫瘍および他の病理を検出するのに有用であることが分かっている。

10

【0275】

少なくとも一つのインピーダンスプローブ 110_A は、胃腸管 14 の組織と直接接触を形成するように、好ましくはシェル 58 の外面と界接する先端 112_{A1} および 112_{A2} を有する。先端 112_{A1} および 112_{A2} は、SS、チタン、チタン合金、および類似物などの生体適合性金属、または別の生体適合性導体から形成される。したがって先端 112_{A1} および 112_{A2} の間のインピーダンスを測定することができる。プローブ 50

20

【0276】

撮取可能な装置 12 は、図 2 A に関連して上述した通り、送信器 54、電源 52、および関連回路機構 56 をさらに含むことができる。

【0277】

小腸では、撮取可能な装置 12 と胃腸管 14 の壁との間の直接接触が起きる見込みが高い。撮取可能な装置 12 が胃腸管 14 内、特に小腸内を移動するときに、先端 112_{A1} および 112_{A2}、112_{B1} および 112_{B2}、ならびに 112_{C1} および 112_{C2} が胃腸管 14 の組織と接触するので、組織のインピーダンスの差が検出される。病理部位で

30

【0278】

組織のインピーダンスの診断画像は、図 9 B に示すものと同様に時間の関数としての診断情報、または図 3 D に示す情報に基づいて、撮取可能な装置 12 が移動した距離の関数としての診断情報を含むことができる。

【0279】

さらに図面を参照すると、図 10 A および 10 B は、本発明の他の好適な実施形態に係る撮取可能な装置 12 の追加の構成部品を概略的に示す。撮取可能な装置 12 はさらに次の構成部品のどれでも含めることができる。

i . 追跡システム 48。

40

ii . コンピュータ手段 64。これはプロセッサ 66、および好ましくは例えばマイクロコンピュータ 64 の形のメモリ 68 をも含むことができる。

iii . 以下で述べるようにコンピュータ手段 30 から、またはコンピュータシステム 20 から命令を受信するための受信器 70。

iv . 体外から電源 52 を付勢するために電源 52 と電力接続されたトランスデューサ 69。

v . 公知の通り増幅および（または）前置増幅を合図するために使用される回路機構および構成部品 74。

vi . 公知の通り、信号対雑音比を低下するために使用される回路機構および構成部品 76。

50

【0280】

本発明では、コンピュータ手段64は、プローブ50によって生成された画像データを受信して処理するために構成された、データ処理装置53の別の構成部品である。コンピュータ手段64は、図10Aに示す送信器54および所望により受信器70を介して、体外装置18(図1C)のコンピュータ手段30および(または)コンピュータステーション20(図1B)と連携して使用することができる。

【0281】

代替的に、コンピュータ手段64は、受信器70のみを介して、体外装置18(図1C)のコンピュータ手段30および(または)コンピュータステーション20(図1B)と連携して使用することができる。

10

【0282】

代替的に、コンピュータ手段64は、図10Bに示すように撮取可能な装置12を自律的装置にして、体外装置18(図1C)のコンピュータ手段30の代わりに、かつ送信機54の代わりに使用することができる。したがって、体外装置18は使用する必要がない。体外装置を使用しない場合、データはコンピュータ手段64によって記録し、胃腸管14内の診断経路の完了後に撮取可能な装置12により回収することができる。コンピュータ手段64は、図3A~9Bに関連して上述した通り、コンピュータ手段30(図1C)またはコンピュータステーション20(図1B)と同様の方法でデータを記録し、計算を実行することができる。メモリ68は、着脱可能なデータ格納装置38(図1C)と類似していることが好ましく、取り外して、コンピュータステーション20(図1B)のデータ読取装置44によって読み取ることができる。

20

【0283】

電源52は付勢可能な電源とすることができ、それは例えば、その開示を参照によってここに組み込む「System and method for monitoring a parameter associated with the performance of a heart」と称するポラットらへの米国特許第6277078号によって教示されたトランスデューサ69をさらに含む。好ましくはトランスデューサ69は圧電トランスデューサであり、それに向けられた体外超音波放射線によって付勢することができる。

【0284】

受信器70はRF通信用に構成することができ、それはマルチチャネルとすることができ、代替的に、受信器70は超音波受信器とすることができ、受信器70および送信器54は一体化して単一の装置にすることができる。

30

【0285】

撮取可能な装置12の構成部品間の通信は有線または無線とすることができる。

【0286】

本発明に従って、様々な種類の追跡システム48を使用することができる。図13A~19Bに関連して以下で述べるように、これらは体外装置18(図1C)の複数の受信器40、および送信器54に追加するか、またはそれらの代わりとすることができる。

【0287】

さらに図面を参照すると、図11は、胃腸管組織の超音波反射を画像化するように構成された、本発明の好適な実施形態に係る撮取可能な装置12を概略的に示す。したがって、プローブ50は、例えば超音波放射を送信および受信するように構成された、トランスデューサアレイとして形成された超音波プローブ67を含む。撮取可能な装置12は、図10Aおよび10Bに関連して上述した通り、コンピュータ手段64および(または)送信器54および所望により受信器70、ならびに他の構成部品をも含むことができる。

40

【0288】

本発明のプローブ67と同様の超音波プローブは、「Ultrasound finger probe and method for use」と称するワデルらへの米国特許第5088500号、「Ultrasonic probe to be insta

50

lled on fingertip」と称する八ノアカらへの米国特許第5284147号、および「Ultrasonic diagnosis system」と称するテツヤ・カワギシらへの米国特許出願20010020131によって教示されており、それらの開示を参照によってここに組み込む。

【0289】

超音波プローブ67では、例えば「Ultrasonic imaging system utilizing a long-persistence contrast agent」と称するシュットらへの米国特許第6280704号によって教示されているように、様々な造影剤を使用することができる。その開示を参照によってここに組み込む。

10

【0290】

超音波反射の診断画像は、図3Aに示すものと同様に時間の関数としての診断情報、または図3Dに示す情報に基づいて、撮取可能な装置12が移動した距離の関数としての診断情報を含むことができる。

【0291】

さらに図面を参照すると、図12A~12Cは、胃腸管組織の磁気共鳴を画像化するように構成された、本発明の好適な実施形態に係る撮取可能な装置12を概略的に示す。したがって、プローブ50はMRIプローブ63を含む。

【0292】

MRIプローブ63は、好ましくは円筒棒として形成された小型永久磁石120を備える。永久磁石120は長手軸zを画定し、z方向に磁界 B_0 を有する。加えて、MRIプローブ63は、好ましくは永久磁石120を包囲するRFコイル122を備える。RFコイル122は鳥かごRFコイルとして形成することができる。代替的にRFコイルは、多巻回が永久磁石120を包囲する多巻回RFコイルとして形成することができる。代替的に、他の公知のRFコイルを使用することができる。

20

【0293】

本発明の好適な実施形態では、勾配コイルは使用しない。位置情報は、図3A~3Dに関連して上述したように、または図13A~17Bに関連して以下に述べるように収集することができる。

【0294】

したがって、MRIの診断画像は、図3Aに示すものと同様に時間の関数としての診断情報、または図3Dに示す情報に基づいて、撮取可能な装置12が移動した距離の関数としての診断情報を含むことができる。

30

【0295】

本発明の別の好適な実施形態では、例えばアンチヘルムホルツ型のコイルとして形成された勾配コイル124を使用することができる。

【0296】

MRIプローブ63の動作は、ワイヤレスで受信器70を介して、コンピュータステーション20またはコンピュータ手段30によって制御することができる。代替的に、MRIプローブ63の動作はコンピュータ手段64によって制御することができる。

40

【0297】

本発明の好適な実施形態では、MRIプローブ63用の送信器54は、超音波送信器を備えることが好ましく、受信器70は超音波受信器を備えることが好ましく、送信器および受信器は単一の超音波トランスデューサに一体化することができる。したがって、体外RF信号からの干渉は最小化される。

【0298】

例えば「Gas filled microspheres as magnetic resonance imaging contrast agents」と称するアンガーへの米国特許第6315981号によって教示されるように、MRIプローブ63に様々な造影剤を使用することができる。その内容を参照によってここに組み込む。

50

【0299】

さらに図面を参照すると、図13A～13Bは、少なくとも1つの加速度センサ152を使用する、本発明の好適な実施形態に係る追跡システム48を概略的に示す。

【0300】

図13Aに示す通り、追跡システム48は、相互に直交する3本1組の座標軸に対するなど、少なくとも自由度3の加速度を検知する加速度センサ152を少なくとも1つ備えることができる。代替的に、追跡システム48は、相互に直交する3本1組の座標軸の1本の軸に沿った加速度を各々が検知する、少なくとも3つの加速度センサ152を備えることができる。加速度センサは1つまたはそれ以上の小型またはマイクロ加速度計を備えることができる。コンピュータ手段64またはコンピュータ手段30は、加速度センサによって検知された加速度の関数として、胃腸管14内を胃腸診断装置12が移動した距離L(図3A)を推定することができる。

10

【0301】

図13Bに示すように、体外装置18は、相互に直交する3本1組の座標軸の少なくとも自由度3の加速度を検知する少なくとも1つの体外加速度センサ154、または自由度1の加速度を各々検知する少なくとも3つの加速度センサをさらに含むことができる。このようにして、身体16(図1A)の動きに対する補正を行うことができる。

【0302】

加速度センサ152および154は、複数のアンテナ40の代わりに、またはそれらに加えて使用することができる。

20

【0303】

さらに図面を参照すると、図14A～14Cは、本発明の別の好適な実施形態に係る、磁気追跡および定位による追跡システム48を概略的に示す。追跡システム48は、米国バーモント州05402パーリントン私書箱527のアセンション・テクノロジー・コーポレーション(<http://www.ascension-tech.com/graphic.htm>)から市販されている磁気追跡および定位システムである、ミニバード(商標)として知られるシステム158を備えることができる。ミニバード(商標)158は、1つまたはそれ以上の小型センサの実時間位置および向き(自由度6)を測定して、プローブ、器具、および他の装置の空間的位置を正確に追跡する。こうして、距離L(図3A)を推定することができる。ミニバード(商標)158の寸法は、モデル800では18mm×8mm×8mm、モデル500では10mm×5mm×5mmであり、撮取可能な装置12に使用するのに充分小さい。

30

【0304】

ミニバード(商標)158の動作の実験結果を図14Bおよび14Cに示す。長さ120cmおよび直径6cmの可撓性U字形プラスチック管140を平坦な表面(図示せず)に固定し、ヒトの結腸のモデルとして使用した。100 μ Ciの⁵⁷Coの点源142から成る単一放射線源を管の外面上に取り付けた。撮取可能な装置12は、米国ペンシルベニア州16056サクソンバーグ、サクソンバーグ・ブルバール375番地のeVプロダクツ社から入手した125mm³のCdZnTe結晶を備えた放射線検出器144をコリメータなしで使用することによってシミュレートされた。

40

【0305】

放射線検出器144にミニバード158を取り付けて、撮取可能な装置12のモデルを形成した。計数示度は、122KeVのエネルギーピークを中心に+/-6%のエネルギー窓を使用してフィルタリングを行った。放射線検出器144およびミニバード158を紐(図示せず)に繋ぎ、管140の内腔内で放射線源142を通り過ぎて距離L'だけ手で引っ張った。積分した計数示度および位置情報は、処理および視覚的提示のために、パーソナルコンピュータに中継した。最終結果は、管に沿って検出された放射線計数示度に比例する、図14Cに白黒で示したカラーコードマップであった。図14Cは、放射線の漸増および線源の真の位置に対応するピーク放射線の漸減を示す。

【0306】

50

この結果は、放射線検出器および定位システムを装備した撮取可能な装置 12 およびソフトウェアが、胃腸管内の放射性同位元素で標識された組織を正確に識別できることを確認する。

【0307】

さらに図面を参照すると、図 15 は、少なくとも 1 つの小型ローラ 84 を含む、本発明のさらに別の実施形態に係る追跡システム 48 を概略的に示す。したがって、撮取可能な装置 12 は、シェル 58 の外側に少なくとも 1 つの小型ローラ 84 をさらに含む。ローラ 84 は、シェル 58 の内部にある計数器 86 と通信しており、計数器 86 はローラ 84 によって実行される完全な回転数を計数し、回数を信号に変換する。この信号は送信器 54 に中継され、体外コンピュータ手段 30 に送信される。ローラ 84 は、自動車が移動した距離をタイヤで測定するのと同様の仕方で、撮取可能な装置 12 が移動した距離を測定する。一部の実施形態では、2 つまたはそれ以上のローラ 84 を使用することができる。

10

【0308】

少なくとも 1 つのローラ 84 を備えた撮取可能な装置 12 は、飲込みを促進するために、容易に溶解するゼラチン、砂糖、または他の物質のキャスト (cast) 88 内に密封されることが好ましい。胃 11 (図 1A) 内で、キャスト 88 は溶解し、少なくとも 1 つのローラ 84 が剥き出しになり、次いでそれは胃 11 の出口にある体内基準系 $u; v; w$ から胃腸管 14 内を移動する距離を追跡することができる。撮取可能な装置 12 が移動した距離は、図 3D のそれと同様の仕方で、時間の関数として提示することができる。

【0309】

さらに図面を参照すると、図 16A ~ 16B は、反射光の相互相関に基づく、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る追跡システム 48 を概略的に示す。

20

【0310】

反射光の相互相関は、www.logitech.com/cf/products/productoverview.cfm/95 に記載され、Logitech iFeel (商標) MouseMan によって使用されている移動追跡技術である。

【0311】

図 16A に示すように、追跡システム 48 は、光源 75、例えば発光ダイオード 75、および距離 P に配置された少なくとも 2 つの光検知ダイオード 71_A および 71_B を備える。光障壁 79 で発光ダイオード 75 と光検知ダイオード 71_A および 71_B とを分離することが好ましい。

30

【0312】

ダイオード 75 から放射される光は、胃腸管 14 の壁によって反射され、少なくとも 2 つの光検知ダイオード 71_A および 71_B によって検出される。第 1 の時間 T およびそれより後の時間 $T + T$ で検出された信号を相互相関することによって、期間 T の間に撮取可能な装置 12 が胃腸管 14 内を移動した増分距離を評価することができる。したがって、撮取可能な装置 12 が移動した距離 L (図 3A) は、増分距離を合計することによって評価することができる。期間 T は数秒程度であることが好ましい。

【0313】

代替的に、図 16B に示す通り、複数の光検知ダイオードを備えた光検出器 71 は、相互相関を向上するために、R 軸に沿ってそれらの間に様々な距離を置いて配置して使用することができる。

40

【0314】

上述したように光源 78 (図 6) を使用する実施形態では、光源 78 をダイオード 75 の代わりに使用することができる。

【0315】

加えて、光検知ダイオード 71_A および 71_B は、光源 75 または 78 によって放射される反射光または光学蛍光発光を検知するように構成することができる。

【0316】

本発明では、例えば超音波反射、核放射線、赤外線、シンチレーション液によって発生す

50

るシンチレーション、インピーダンス測定、および類似物によって、他の形の相互相関を使用することができる。

【0317】

さらに図面を参照すると、図17は、相互相関がバックグラウンドレベルの核放射線に基づいている、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る追跡システム48を概略的に示す。したがって、核検出器49は、少なくとも2つの結晶、好ましくは、R軸に沿って間に様々な距離を置いて配置された複数の結晶を含む。第1の時間Tおよびそれより後の時間T+ Tにおけるバックグラウンド放射線レベルを相互相関することによって、期間 Tの間に撮取可能な装置12が移動した増分距離を評価することができる。

【0318】

さらに図面を参照すると、図18は、相互相関が赤外線に基づいている、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る追跡システム48を概略的に示す。したがって、サーモグラフィ検出器61は少なくとも2つの、好ましくは、R軸に沿って間に様々な距離を置いて配置された複数の光検知ダイオードを含むことができる。第1の時間Tおよびそれより後の時間T+ Tにおける赤外線レベルを相互相関することによって、期間 Tの間に撮取可能な装置12が移動した増分距離を評価することができる。

【0319】

同様に、本発明のさらに別の好適な実施形態では、多要素がR軸に沿って間に様々な距離を置いて配置された多要素インピーダンスプローブであることが好ましいインピーダンスプローブを使用して、インピーダンスを相互相関することによって、小腸内の追跡を実施

【0320】

加えて、本発明の別の好適な実施形態では、多要素がR軸に沿って間に様々な距離を置いて配置された多要素熱電対プローブであることが好ましい熱電対プローブを使用して、温度差を相互相関することによって小腸の追跡を実行することができる。

【0321】

さらに図面を参照すると、図19Aおよび19Bは、超音波放射を使用する、本発明のさらに別の好適な実施形態に係る追跡システム48を概略的に示す。追跡システム48は、数ミリワットの電力で約40KHzないし約20MHzの周波数範囲で作動する圧電トランスデューサ72を含む。

【0322】

圧電トランスデューサ72は、次の通り撮取可能な装置12を追跡するために幾つかの方法で作動可能である。

1. 追跡は超音波放射の相互相関によって実施することができる。図19Aに示すように、トランスデューサ72によって送信された信号は、胃腸管14の壁で反射し、再びトランスデューサ72および同様の特徴の少なくとも1つの追加トランスデューサ77で受信される。トランスデューサ77および72は、R軸に沿ってそれらの間に予め定められた距離を置いて配置される。第1の時間Tおよびそれより後の時間T+ Tにおけるトランスデューサ72からの信号を相互相関することによって、期間 Tの間に撮取可能な装置12が移動した増分距離を評価することができる。加えて、R軸に沿って間に様々な距離

を置いて配置された複数のトランスデューサ77を使用することができる。

2. トランスデューサ72は、圧電トランスデューサとして形成され、異なる位置で身体16と直接接触して配置された少なくとも3つの体外受信器40_A、40_Bおよび40_C(図1C)と連携して作動することができる。例えば、体外トランスデューサ40_A、40_Bおよび40_Cは、米国ノースカロライナ州ローリーのメドアコースティック社に全て譲渡された米国特許第5807268号、第5913829号、および第5885222号に記載されたパッチセンサ装置とすることができ、それらの開示を参照によってここに組み込む。トランスデューサ40_Aによって送信された第1の信号は、トランスデューサ72によって受信され、次いで再びトランスデューサ72によって送出されてトランスデューサ40_A、40_Bおよび40_Cによって受信される。トランスデューサ40_Bによ

10

20

30

40

50

て送信された第2の信号は、トランスデューサ72によって受信され、次いで再びトランスデューサ72によって送出され、トランスデューサ40_A、40_Bおよび40_Cによって受信される。トランスデューサ40_Cによって送信された第3の信号はトランスデューサ72によって受信され、次いで再びトランスデューサ72によって送出され、トランスデューサ40_A、40_Bおよび40_Cによって受信される。次いで信号は再びトランスデューサ40_Aによって送出され、プロセスが繰り返される。トランスデューサ40_Aと72の間の距離は、信号がトランスデューサ40_Aからトランスデューサ72に進み、トランスデューサ40_Aに戻る時間に基づいて計算される。トランスデューサ40_Bおよび72の間の距離とトランスデューサ40_Cおよび72の間の距離も同様に計算される。その結果、撮取可能な装置12の瞬時 x ； y ； z 位置を得ることができ、撮取可能な装置12が移動する距離 L （図3A）は、図3Cおよび3Dに関連して上述したように推定することができる。40_D、40_E、および40_Fなど追加の体外トランスデューサをさらに使用することができる。

3. 代替的に、または追加的に、トランスデューサ72によって送信された信号は、少なくとも3つの体外トランスデューサ40_A、40_Bおよび40_Cによって受信することができ、受信器40からトランスデューサ72までの距離は、振幅の差に基づいて、逆二乗関係に従って推定することができる。

【0323】

トランスデューサ72はさらに、送信器54（図2A）の代わりに、またはそれに加えて、超音波送信器として使用することができる。さらに、トランスデューサ72は、受信器70（図10A）の代わりに、またはそれに加えて、超音波受信器として使用することができる。したがって、トランスデューサ72はデータ処理装置53を備えており、プローブ50によって生成された画像データを受信して処理するように構成される。

【0324】

図3C～3D、13A～13B、14A～14C、および19Bに関連して上述した通り、距離 L （図3A）を推定することと、図15、16A、16B、17、18、および19Aに関連して上述した通り距離 L を評価することの間には、方法に違いがあることを指摘することは重要である。

【0325】

図3C～3D、13A～13B、14A～14C、および19Bでは、瞬時 x ； y ； z 値は、少なくとも3つの体外受信器、または少なくとも1つの加速度センサ、または磁気追跡および定位システムを使用して、体外基準系 x ； y ； z に対して得られる。この方法は、消化過程の一部としての胃腸管14の運動のため、小さい誤差を伴う。したがって、例えば胃11の出口から病理部位まで撮取可能な装置12が移動した距離の計算は、推定距離を出すだけである。

【0326】

しかるに、図15、16A、16B、17、18、および19Aでは、ローラまたは検知パラメータの相互相関を使用して、胃腸管14の壁に対する増分距離が得られる。この方法は、胃腸管14の運動による誤差が無い。したがって、撮取可能な装置12が移動した距離の計算は、最初の方法より厳密な値を出す。

【0327】

本発明は、一方では大きい母集団の一般的スクリーニングに適しており、他方では疑いのある病理の特異的診断に適している様々な撮取可能な装置を含む、胃腸管診断プログラムをさらに含む。

【0328】

例えば、胃腸管の新生物の一般的スクリーニングは、抗CEAまたは抗TAG-72放射性医薬品または両方を含む放射性医薬品の投与後に撮取された核放射線検出器49を備えた、撮取可能な装置12により対処することができる。

【0329】

例えば炎症の特異的診断は、慢性炎症を検出するために使用されるクエン酸Ga⁶⁷の投

与後、または急性感染症に対して高い感受性および特異性を有する Tc^{99m} -HMPAO 白血球の投与後に摂取される、核放射線検出器49を備えた摂取可能な装置12により対処することができる。

【0330】

摂取可能な装置12および特異的医薬品の他の多くの組合せが使用できることは理解されるであろう。

【0331】

本発明の別の好適な実施形態では、胃腸管の病理の一般的スクリーニングは医薬品無しで対処することができる。加えて、回収する必要がなく、身体によって自然に処分することができる安価な摂取可能な装置を提供することによって、一般スクリーニングに対処することができる。一般スクリーニングの場合、回収は常に心理学的および物理的不快感を伴うので、回収する必要のない摂取可能な装置12が有利であると指摘することができる。

10

【0332】

医薬品無しで作動する比較的安価な摂取可能な装置12の一例は、赤外線サーモグラフィ検出器61が温度画像化に使用される、上述した図7の摂取可能な装置12によって提供される。加えて、一例は、少なくとも1つの熱電対プローブ106_Aが特に小腸の温度差画像化に使用される、上述した図8Aに提示されている。加えて、一例は、少なくとも1つのインピーダンスプローブ110_Aが特に小腸のインピーダンス画像化に使用される、上述した図9Aに提示されている。これらは単独で、または組み合わせて使用することができる。これらは医薬品無しで使用できるので、それに関連する副作用がほとんど無い。

20

【0333】

さらに図面を参照すると、図20は、本発明の好適な実施形態に係る、好ましくは使い捨ての一般スクリーニング用の摂取可能な装置12を概略的に示す。摂取可能な装置12は、接触せずに温度画像化を行うために、赤外線サーモグラフィ検出器61を含むことが好ましい。さらに、赤外線サーモグラフィ検出器61は、赤外線の相互相関によって摂取可能な装置12を追跡するために、例えばR軸に沿って配置された複数の光検知ダイオードを含むことが好ましい。

【0334】

加えて、一般スクリーニング用の摂取可能な装置12は、摂取可能な装置12の周囲に配置された例えば2つまたはそれ以上のリングとして複数の先端108₁および108₂を有する、多要素熱電対プローブ106を含むことができる。さらに、一般スクリーニング用の摂取可能な装置12は、摂取可能な装置12の周囲に配置された例えば2つまたはそれ以上のリングとして複数の先端112₁および112₂を有する、多要素インピーダンスプローブ110を含むことができる。

30

【0335】

多要素熱電対プローブ106およびインピーダンスプローブ110は小腸の診断に適しているが、赤外線サーモグラフィ検出器61は、胃腸管14全体の温度画像を生成するように構成される。

【0336】

摂取可能な装置12はさらに、電源52、送信器54またはトランスデューサ72(図19B)、および関連回路機構56を含むことが好ましい。

40

【0337】

本発明では、一般スクリーニング用の摂取可能な装置12は第1段階として投与することができる。病理が疑われる場所では、摂取可能な装置12を好ましくは特異的医薬品を用いる他の形態の診断用に構成して、画像化が繰り返される。

【0338】

加えて、他の形態の診断用に構成された摂取可能な装置12は、早期発見をより後期のそれと関連させるために、一般スクリーニング用の摂取可能な装置12のプローブをさらに含むことができる。

【0339】

50

本発明では、撮取可能な装置12は単一プローブ50を備えるか、あるいは様々な技術によって同時画像化を生成するために、2つまたはそれ以上の異なるプローブ50を備えることができる。

【0340】

本発明では、撮取可能な装置12はプローブ50と、ビデオカメラとして形成された第2プローブ、例えば「In vivo video camera system」と称するイダンらへの米国特許第5604531号および「Device and system for in vivo imaging」と称するG. J. イダンらの米国特許出願20010035902によって教示されたビデオカメラとを備えることができ、これらの開示を参照によってここに組み込む。

10

【0341】

本発明では、新生物組織の検出用の放射線医薬品の選択は、次のいずれかを含むことができる。

1. CEAスキャンは、CEAを標的とする Tc^{99m} 標識モノクローナル抗体フラグメント、または別の放射性同位元素、例えば I^{131} によって標識された抗CEAモノクローナル抗体である。(Jessup JM. 1998「Tumor markers - prognostic and therapeutic implications for colorectal carcinoma」Surgical Oncology; 7:139-151)

2. 抗TAG-72としての In^{111} -Satumomab Pendetide (Oncoscint (登録商標))。(Molinolo A; Simpson JFら 1990「Enhanced tumor binding using immunohistochemical analyses by second generation anti-tumor-associated glycoprotein 72 monoclonal antibodies versus monoclonal antibody B72.3 in human tissue」Cancer Res. 50(4):1291-8)

20

3. 抗脂質シアル酸(LASA)。(Ebril KM, Jones JD, Klee GG. 1985「Use and limitations of serum total and lipid-bound sialic acid concentrations as markers for colorectal cancer」Cancer; 55:404-409)

30

4. 抗マトリックス金属プロテイナーゼ-7(MMP-7)。(Mori M, Barnard GFら 1995「Overexpression of matrix metalloproteinase-7 mRNA in human colon carcinoma」Cancer; 75:1516-1519)

【0342】

加えて、本発明では、胃腸の炎症および感染症などの非悪性病理のマーカとして放射性医薬品を使用することができる。例として次のようなものが挙げられる。

1. クエン酸 Ga^{67} 。(Mettler FAおよびGuiberteau MJ編集 1998「Inflammation and infection imaging. Essentials of nuclear medicine」第4版387-403頁)

40

2. 非特異的ポリクローナル免疫グロブリンG(IgG)。(Mettler FAおよびGuiberteau MJ同書)

3. In^{111} オキシソリン白血球および Tc^{99m} HMPAO白血球などの放射性同位元素で標識した白血球。(Mettler FAおよびGuiberteau MJ同書; Corstens FH; van der Meer JW. 1999「Nuclear medicine's role in infection and inflammation」Lancet; 354(9180):765-70)

50

【0343】

放射性医薬品を標識するための放射線核種の特異的選択は、その核特性、物理的半減期、検出器具の能力、放射性同位元素で標識された抗体の薬物動態学、および標識手順の難度によって異なる。放射性核種は、例えばテクネチウム Tc^{99m} 、ヨウ素 I^{125} 、 I^{123} 、 I^{131} 、および I^{133} 、インジウム In^{111} 、ガリウム Ga^{67} 、タリウム Tl^{201} 、フッ素 F^{18} および P^{32} のいずれかとすることができる。

【0344】

分かりやすくするために別個の実施形態の文脈で記載した本発明の特定の機能を、単一の実施形態で組み合わせることもできることは理解される。逆に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈で記載した本発明の様々な特徴を単独でまたは、何らかの適切な部分組合せとして提供することもできる。

【0345】

本発明をその特定の実施形態に関連して記載したが、多くの代替例、変化例、および変形例が当業者には明白になることは明らかである。したがって、添付の請求の範囲に記載する発明の精神および広い範囲に該当するそのような代替例、変化例、および変形例を含めるつもりである。本明細書で示した全ての刊行物、特許、および特許出願は、各々の個別刊行物、特許、または特許出願を特定的にかつ個別に参照によってここに組み込むと指摘した場合と同程度に、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。加えて、本願におけるいかなる参考文献の引用または識別は、そのような参考文献を本発明の先行技術として利用可能であるという許可と解釈してはならない。

【図面の簡単な説明】

【0346】

【図1a】本発明に係る診断システムの概要を示す略図である。

【図1b】本発明に係る診断システムの概要を示す略図である。

【図1c】本発明に係る診断システムの概要を示す略図である。

【図2a】本発明の好適な実施形態に係る撮取可能な装置の略図である。

【図2b】本発明の好適な実施形態に係る撮取可能な装置の略図である。

【図3a】本発明の好適な実施形態に係る、核放射線検出器として構成されたプローブを備えた撮取可能な装置の略図である。

【図3b】本発明の好適な実施形態に係る、核放射線検出器として構成されたプローブを備えた撮取可能な装置の略図である。

【図3c】本発明の好適な実施形態に係る、核放射線検出器として構成されたプローブを備えた撮取可能な装置の略図である。

【図3d】本発明の好適な実施形態に係る、核放射線検出器として構成されたプローブを備えた撮取可能な装置の略図である。

【図4a】本発明の別の好適な実施形態に係る、核放射線検出器として構成されたプローブを備えた撮取可能な装置の略図である。

【図4b】本発明の別の好適な実施形態に係る、核放射線検出器として構成されたプローブを備えた撮取可能な装置の略図である。

【図4c】本発明の別の好適な実施形態に係る、核放射線検出器として構成されたプローブを備えた撮取可能な装置の略図である。

【図4d】本発明の別の好適な実施形態に係る、核放射線検出器として構成されたプローブを備えた撮取可能な装置の略図である。

【図5】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、少なくとも1つの光検出器として構成されたプローブを備えた撮取可能な装置の略図である。

【図6】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、少なくとも1つの光学的蛍光発光検出器および光源として構成されたプローブを備えた撮取可能な装置の略図である。

【図7】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、赤外線サーモグラフィ用に構成されたプローブを備えた撮取可能な装置の略図である。

【図8a】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、少なくとも1つの熱電対プローブ

を備えた撮取可能な装置の動作を示す略図である。

【図 8 b】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、少なくとも 1 つの熱電対プローブを備えた撮取可能な装置の動作を示す略図である。

【図 9 a】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、少なくとも 1 つのインピーダンスプローブを備えた撮取可能な装置の動作を示す略図である。

【図 9 b】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、少なくとも 1 つのインピーダンスプローブを備えた撮取可能な装置の動作を示す略図である。

【図 10 a】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る撮取可能な装置の略図である。

【図 10 b】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る撮取可能な装置の略図である。

【図 11】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、超音波プローブを備えた撮取可能な装置の略図である。 10

【図 12 a】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、MRIプローブとして構成されたプローブの略図である。

【図 12 b】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、MRIプローブとして構成されたプローブの略図である。

【図 12 c】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る、MRIプローブとして構成されたプローブの略図である。

【図 13 a】本発明の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

【図 13 b】本発明の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

【図 14 a】本発明の別の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。 20

【図 14 b】本発明の別の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

【図 14 c】本発明の別の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

【図 15】本発明の別の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

【図 16 a】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

【図 16 b】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

【図 17】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

【図 18】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

【図 19 a】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

【図 19 b】本発明のさらに別の好適な実施形態に係る追跡システムの略図である。

【図 20】本発明の好適な実施形態に係る、一般スクリーニング用に構成された撮取可能な装置の略図である。 30

【図 1 a】

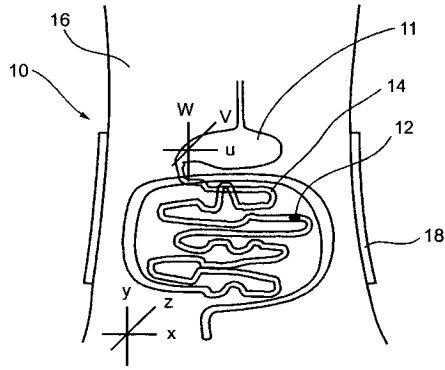


Fig. 1a

【図 1 b】

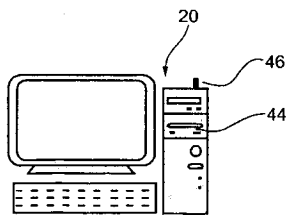


Fig. 1b

【図 1 c】

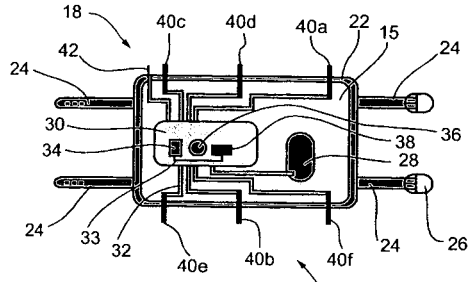


Fig. 1c

【図 2 a】

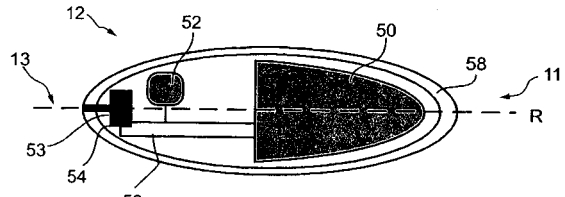


Fig. 2a

【図 2 b】

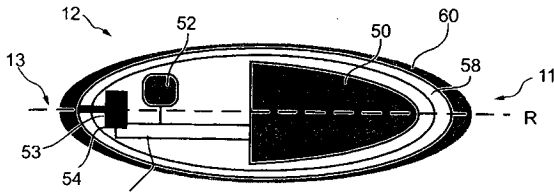


Fig. 2b

【図 3 c】

瞬時位置	(x, y, z)/600	(x, y, z)/610	(x, y, z)/620	(x, y, z)/630	(x, y, z)/640	(x, y, z)/650	(x, y, z)/660	(x, y, z)/670	(x, y, z)/680	(x, y, z)/690	(x, y, z)/700	(x, y, z)/710	(x, y, z)/720
	600	610	620	630	640	650	660	670	680	690	700	710	720

装置 1 2 の摂取後の経過時間 (分)

Fig. 3c

【図 3 a】

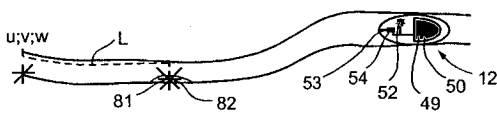


Fig. 3a

【図 3 d】

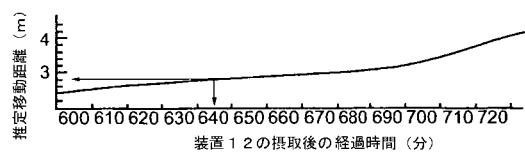


Fig. 3d

【図 3 b】

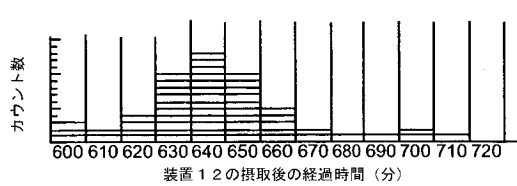


Fig. 3b

【図 4 a】

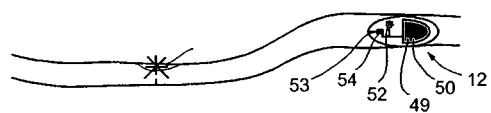


Fig. 4a

【 図 4 b 】

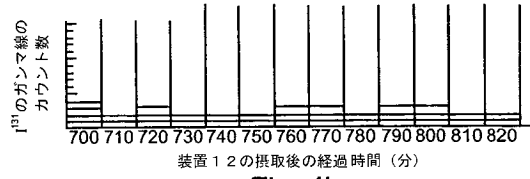


Fig. 4b

【 図 4 c 】

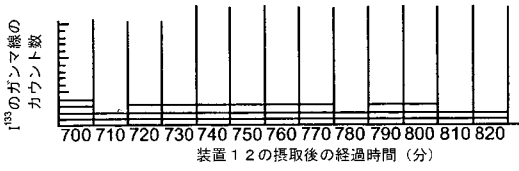


Fig. 4c

【 図 4 d 】

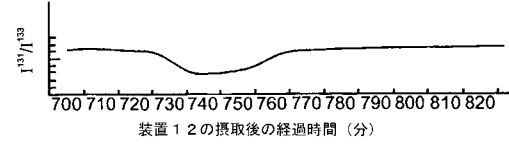


Fig. 4d

【 図 5 】

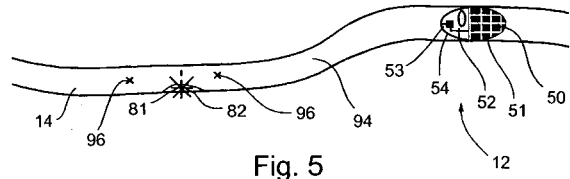


Fig. 5

【 図 6 】

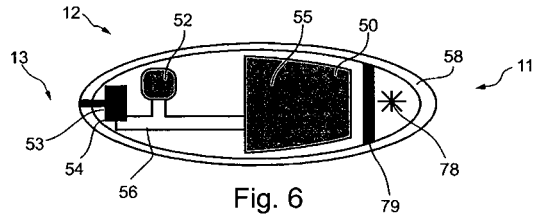


Fig. 6

【 図 7 】

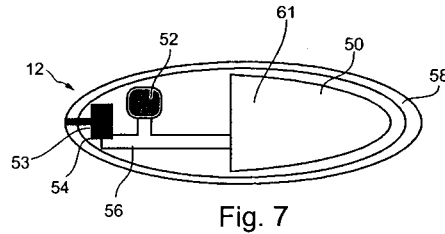


Fig. 7

【 図 8 a 】

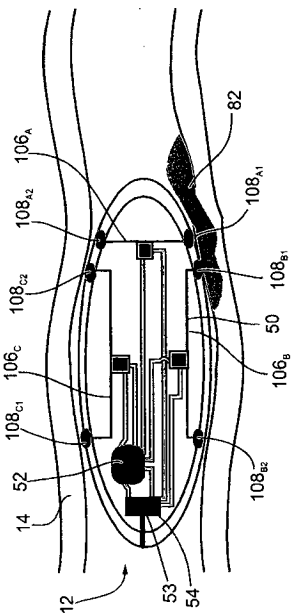


Fig. 8a

【 図 8 b 】

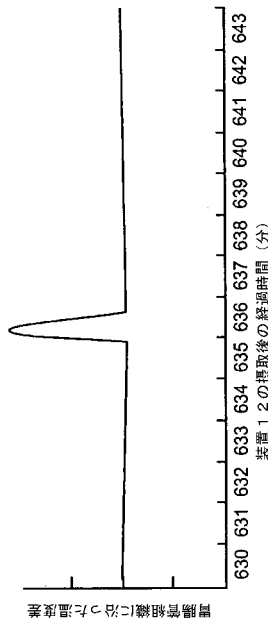


Fig. 8b

【 図 9 a 】

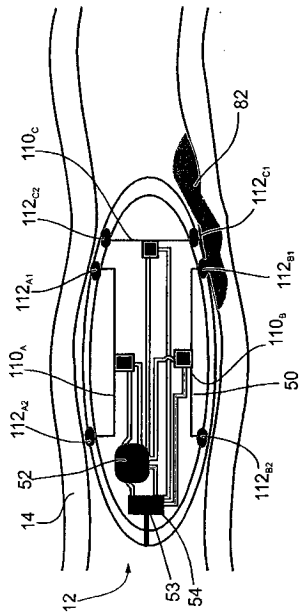


Fig. 9a

【 図 9 b 】

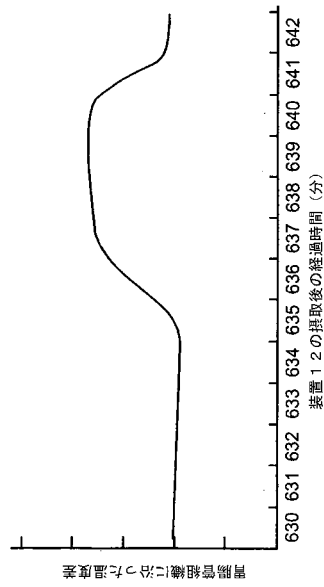


Fig. 9b

【 図 1 0 a 】

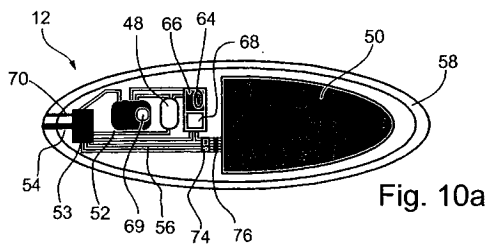


Fig. 10a

【 図 1 2 a 】

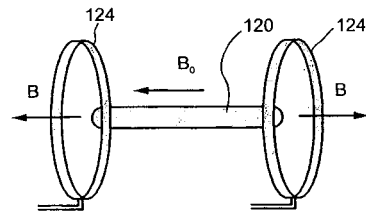


Fig. 12a

【 図 1 0 b 】

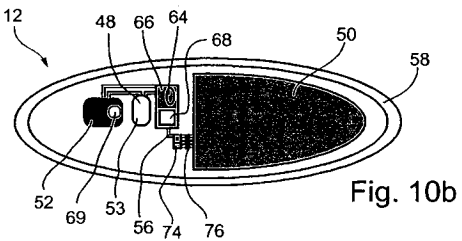


Fig. 10b

【 図 1 2 b 】

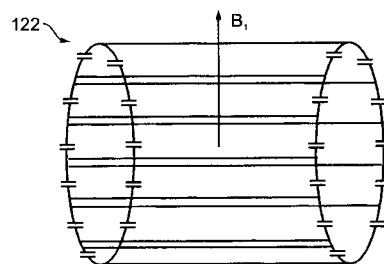


Fig. 12b

【 図 1 1 】

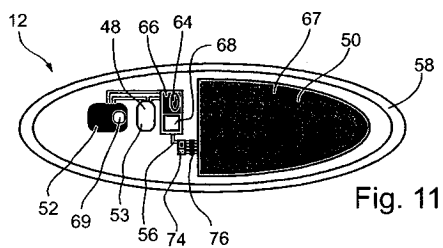


Fig. 11

【 図 1 2 c 】

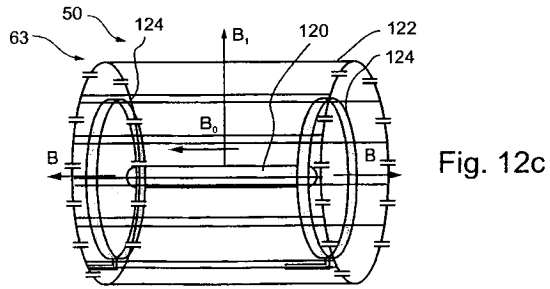


Fig. 12c

【 図 1 3 b 】

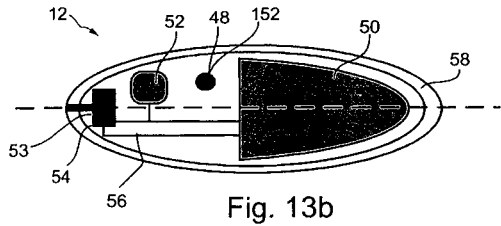


Fig. 13b

【 図 1 3 a 】

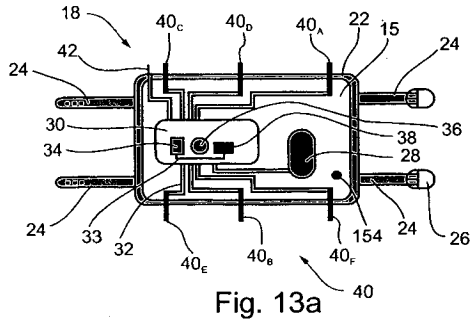


Fig. 13a

【 図 1 4 a 】

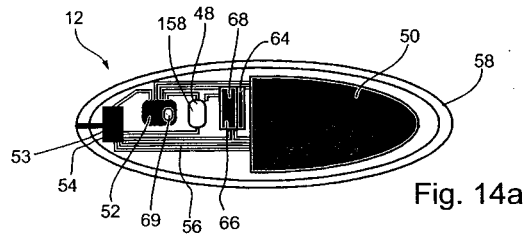


Fig. 14a

【 図 1 4 b 】

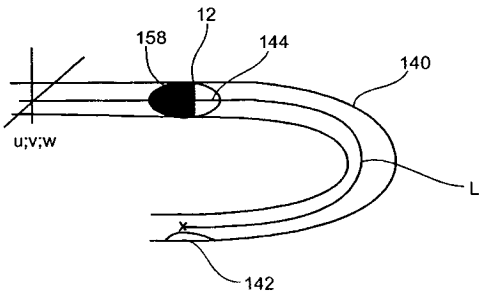


Fig. 14b

【 図 1 5 】

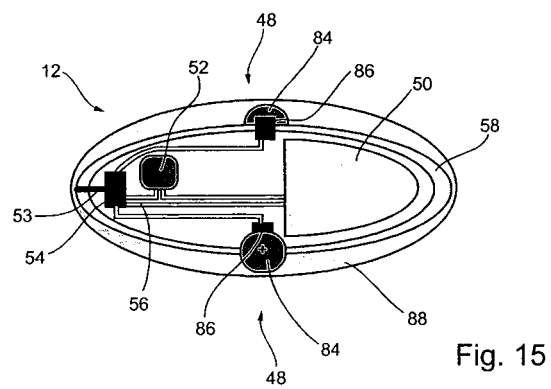


Fig. 15

【 図 1 4 c 】

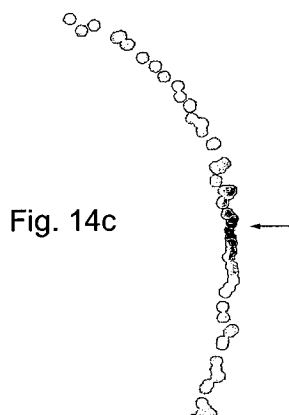


Fig. 14c

【 図 1 6 a 】

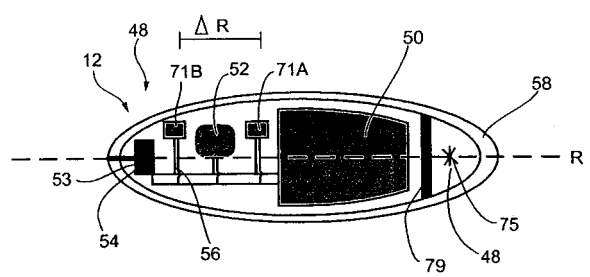


Fig. 16a

【 図 16 b 】

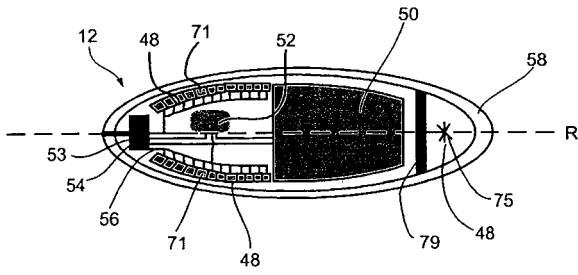


Fig. 16b

【 図 18 】

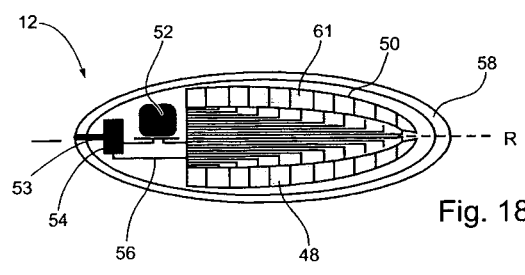


Fig. 18

【 図 17 】

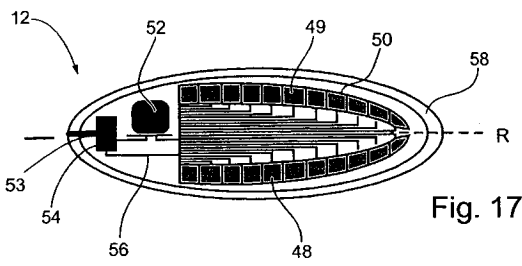


Fig. 17

【 図 19 a 】

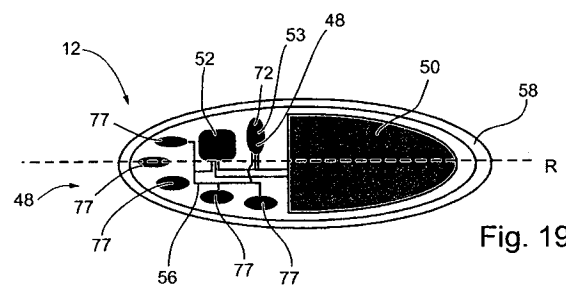


Fig. 19a

【 図 19 b 】

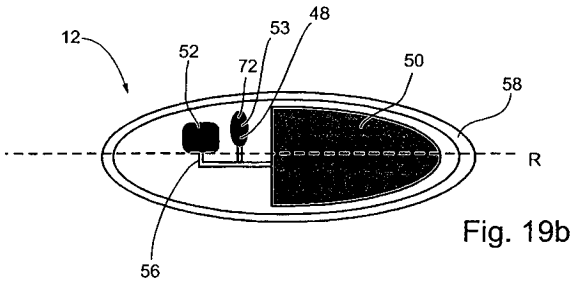


Fig. 19b

【 図 20 】

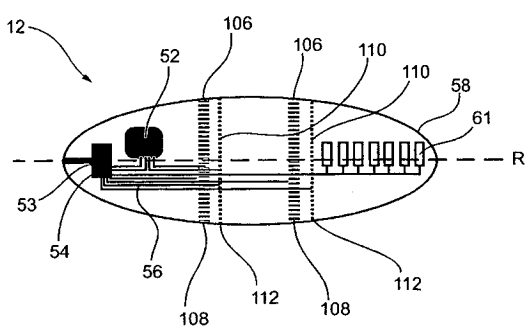


Fig. 20

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 August 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/058531 A2

- (51) International Patent Classification: A61B
- (21) International Application Number: PCT/IL02/00057
- (22) International Filing Date: 22 January 2002 (22.01.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
09/765,316 22 January 2001 (22.01.2001) US
60/285,233 23 April 2001 (23.04.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): V-TARGET LTD. [IL/LI]; 3 Ha'e'egar Street, 39120 Tirat Hacamel (IL).
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): KIMCHY, Yoav [IL/LI]; 8 Antwerpen Road, 34980 Haifa (IL); AMRAMI, Roni [IL/LI]; 37 Yarden Street, 20692 Yokneam (IL); BOUSKHA, Yona [IL/LI]; 44 Mikhmanin Street, 20106 Yokneam (IL); ANTEBI, Udi [IL/LI]; 30a Daphna Street, 27204 Kiryat Bialik (IL).
- (74) Agent: G. E. EHRLICH (1995) LTD.; 28 Bezalel Street, 52521 Ramat Gan (IL).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CIL, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), DE (utility model), DK (utility model), DM, DZ, EC, EE (utility model), ES, FI (utility model), GB, GD, GI, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NG, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model), SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/058531 A2

(54) Title: INGESTIBLE DEVICE

(57) Abstract: An ingestible device, adapted to travel in the gastrointestinal tract and perform a diagnostic image of tissue therein, is provided. The diagnostic image may comprise diagnostic information as a function of time, or diagnostic information as a function of distance traveled within the gastrointestinal tract. Specifically, the ingestible device may be arranged to perform a diagnostic image of nuclear radiation of a radiopharmaceutical, scintillation of a scintillation liquid, responsive to nuclear radiation of a radiopharmaceutical, optical fluorescence of a fluorescing-pharmaceutical or of bare gastrointestinal-tract tissue, infrared radiation of the gastrointestinal-tract tissue, temperature-differences along the gastrointestinal-tract, impedance, ultrasound reflection, magnetic resonance, and a combination thereof. The ingestible device may be adapted for general screening of a large population, on the one hand, and for specific diagnoses of suspected pathologies, on the other.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

1
INGESTIBLE DEVICE

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates generally to the field of the diagnosis of ailments of said gastrointestinal tract, and particularly, to an ingestible device that travels in the gastrointestinal tract and performs diagnosis therein.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The impact of cancer of the gastrointestinal tract is grave. In spite of enormous expenditures of financial and human resources, early detection of malignant tumors remains an unfulfilled medical goal. While it is known that a number of cancers are treatable if detected at an early stage, lack of reliable screening procedures results in their being undetected and untreated.

There are other gastrointestinal-tract disorders, which similarly require reliable screening and diagnostic procedures for early detection and treatment. These include, for example, irritable bowel syndrome, fluxional diarrhea, ulcerative colitis, collagenous colitis, microscopic colitis, lymphocytic colitis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, infectious diarrhea, ulcerative bowel disease, lactase deficiency, infectious diarrhea, amebiasis, and giardiasis.

To some extent, simple diagnostic procedures for gastrointestinal pathologies may be employed, as part of routine checkups. For example, sampling for blood in the stool is a screening technique for digestive tract cancer. However, this procedure is not very sensitive, because blood is released when comparatively large polyps develop. Sometimes, there is no release of blood to the stool until very late in the development of the disease.

Additionally, PCT International Application WO92/00402 PCT describes a non-invasive method for detecting gastric epithelial damage using a disaccharide such as sucrose, maltose or lactose which is orally administered to a patient. Blood and urine samples are then assayed, for the disaccharide, to determine the existence and extent of gastric epithelial damage. However, this method does not reliably

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

2

detect damage of the intestinal tract.

For more reliable diagnoses, various forms of endoscopes and other imaging apparatus may be used.

Diagnosis of different conditions of the colon generally involves using a colonoscope. A typical colonoscope includes, at its distal end, with respect to an operator, a light source, a video chip, and a suction channel. These elements are all in communication with a proximal end of the colonoscope via wires and channels housed within a flexible tube. The distal end is inserted into a patient's rectum and can be maneuvered along the length of the colon. A colonoscope can be inserted far enough into a patient's colon for the distal end to enter the patient's cecum. The tip of the colonoscope can also be maneuvered through the ileo-cecal valve into the terminal ileum.

A colonoscope provides a visual image only of the region of the colon that is immediately near the light source and video chip, yielding visual information for only a small region of the colon at any given time. Lesions in a patient's colon typically are identified by progressive and painstaking visual examination of the entire colon. However, a single colonoscopy is often not sufficient to identify the source of colorectal bleeding which is typically sporadic and in many cases would be best located by observing the entire colon over a period of time.

Various attachments to a colonoscope allow small surgical procedures, such as tissue biopsies, to be carried out during a colonoscopic examination.

Endoscopy of the small intestine is also known. U.S. Patent 5,984, 860, to Shan, entitled, "Pass-through duodenal enteroscopic device," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes a tethered ingestible, enteroscopic video camera, which utilizes the natural contraction wave of the small intestine to propel it through the small intestine at about the same speed as any other object therein. The video camera includes an illumination source at its forward end. Covering the camera lens and illumination source is a transparent inflatable balloon, adapted to gently expand the small intestine immediately forward the camera for better viewing. A small diameter communication and power cable unwinds through an

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

3

aperture in the rear of the camera as it moves through the small intestine. Upon completion of movement through the small intestine the cable is automatically separated, permitting the cable to be withdrawn through the stomach and intestine. The camera continues through the large intestine and passes from the patient through the rectum.

The aforementioned endoscopes, while providing means to access and visualize portions of the gastrointestinal track, do not provide means of detecting gastrointestinal pathologies, which are not clearly visible. In particular, they do not provide means for localization and differentiation of occult tumors. Typically, a large tumor is readily located by visualization. Yet, for subsequent operative success, as well as for the success of other forms of treatment, it is necessary to somehow locate tumors in their occult stage, when they cannot be found by sight and feel.

The use of radiolabeled immunoglobulin for tumor localization was shown to be possible in 1959 when Day et al. radiolabeled isolated antifibrin. (Day, E. O.; Planisek, J. A.; Pressman D: "Localization of Radioiodinated Rat Fibrinogen in Transplanted Rat Tumors", J. Natl. Cancer Inst. 23: 799-812, 1959). Fibrin, while not a tumor-specific antigen, was known to have a frequency of presence in tumors due to the inflammatory process-accompanying invasion. Day et al. demonstrated that a protein in high concentration in tumor sites could be used to localize tumors. The antibodies against human fibrin and ferritin were used in attempts to employ specific immunoglobulins for diagnosis.

Since the work of Day et al, in 1959, an expanding number of monoclonal antibodies have received FDA approval. Examples, applicable to gastrointestinal tract tumors, include the following:

1. CEA-Scan is a Tc^{99m}-labeled monoclonal antibody fragment, which targets CEA - produced and shed by colorectal carcinoma cells. The use of anti-CEA monoclonal antibody has been recommended as the only marker to estimate prognosis and response to therapy. Anti-CEA monoclonal antibody may also be labeled by other radioisotopes, for example, iodine isotopes. (Jessup JM. 1998,

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

4

Tumor markers – prognostic and therapeutic implications for colorectal carcinoma, *Surgical Oncology*; 7: 139-151.)

2. In¹¹¹-Satumomab Pendetide (Oncoscint®) is designed to target TAG-72. TAG-72 is a mucin-like glycoprotein expressed in human colorectal, gastric, ovarian, breast and lung cancers. It is rarely expressed in normal human adult tissues. (Molinolo A; Simpson JF; et al. 1990, Enhanced tumor binding using immunohistochemical analyses by second generation anti-tumor-associated glycoprotein 72 monoclonal antibodies versus monoclonal antibody B72.3 in human tissue, *Cancer Res.* 50(4): 1291-8.)
- 10 3. Lipid-Associated Sialic Acid (LASA) is a tumor antigen, which for colorectal carcinoma LASA, has a similar sensitivity as CEA but a greater specificity for differentiating between benign and malignant lesions. (Ebril KM, Jones JD, Klee GG. 1985, Use and limitations of serum total and lipid-bound sialic acid concentrations as markers for colorectal cancer, *Cancer*; 55:404-409.)
- 15 4. Matrix Metalloproteinase-7 (MMP-7) is a proteins enzyme, believed to be involved in tumor invasion and metastasis. Its expression is elevated in tumor tissue compared to normal tissue and may be a potential marker for tumor aggressiveness and traditional staging. (Mori M, Barnard GF et al. 1995, Overexpression of matrix metalloproteinase-7 mRNA in human colon carcinoma. *Cancer*; 75: 1516-1519.)
- 20

Additionally, pharmaceuticals may be used as markers for nonmalignant pathologies, such as gastrointestinal inflammations and infections. Examples include the following:

1. Ga⁶⁷ citrate binds to transferrin and is used for detection of chronic inflammation. (Mettler FA, and Guiberteau MJ, Eds. 1998, *Inflammation and infection imaging. Essentials of nuclear medicine. Fourth edition. Pgs: 387-403.*)
- 25 2. Nonspecific-polyclonal immunoglobulin G (IgG) may be labeled with both In¹¹¹ or Tc^{99m}, and has a potential to localize nonbacterial infections. (Mettler FA, and Guiberteau MJ, *ibid.*)
- 30 3. Radio-labeled leukocytes, such as such as In¹¹¹ oxine leukocytes and Tc^{99m}

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

5

HMPAO leukocytes are attracted to sites of inflammation, where they are activated by local chemotactic factors and pass through the endothelium into the soft tissue. Labeled leukocytes in the gastrointestinal tract are nonspecific and may indicate a number of pathologies, including Crohn's disease, ulcerative colitis, 5 psudomembranous colitis, diverticulosis, various gastrointestinal infections, fistulas, ischemic or infarcted bowel. (Mettler FA, and Guiberteau MJ, *ibid*; Corstens FH; van der Meer JW. 1999. Nuclear medicine's role in infection and inflammation. *Lancet*; 354 (9180): 765-70.)

The particular choice of a radionuclide for labeling antibodies is dependent upon its nuclear properties, the physical half-life, the detection instruments' 10 capabilities, the pharmacokinetics of the radiolabeled antibody, and the degree of difficulty of the labeling procedure. Examples of radionuclides used for labeling antibodies include Technetium Tc^{99m}, Iodine I¹²⁵, I¹²³, I¹³¹, and I¹³³, Indium In¹¹¹, Gallium Ga⁶⁷, thallium Tl²⁰¹, fluorine F¹⁸ and P³².

Nuclear-radiation imaging of radionuclide-labeled antibodies is a subject of 15 continued development and study. A particular difficulty in using radionuclides is that blood-pool background radioactivity has caused ordinary scintigrams to prove difficult to interpret. Computer subtraction of radioactive blood-pool background radioactivity has been attempted to enhance imaging. Yet the ability to detect 20 occult tumors has remained low.

An attempt to overcome the blood-pool background radioactivity is described in U.S. Patent 4,782,840 to Martin, Jr., et al., entitled, "Method for locating, differentiating, and removing neoplasms," whose disclosure is incorporated herein by reference. Martin, Jr., et al describe a method for improved 25 localization, differentiation and removal of neoplastic tissue in animals. The improved method commences with the administering to the animal of an effective amount of a labeled antibody specific for neoplastic tissue and labeled with a radioactive isotope exhibiting specific photon emissions of energy levels. A waiting period follows, to permit the labeled antibody to preferentially concentrate in any 30 neoplastic tissue present in the animal and to allow blood-pool background

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

6

radioactivity to decrease, thus increasing the ratio of photon emissions from neoplastic tissue to background photon emissions in the animal. Thereafter, a general background photon-emission count is determined, for the tissue. Once the background count has been determined, the tissue suspected of being neoplastic is
5 accessed by surgical means, and a handheld probe is manually maneuvered along that tissue. The probe is configured for fascicle hand positioning and maneuvering. The probe is characterized by a collimatable radiation detector having a selective photon entrance and having an output deriving discrete signals responsive to photon emissions when the entrance is positioned immediately adjacent thereto. The probe
10 further comprises amplifier means having an input coupled with the radiation detector output and responsive to the discrete signals to provide corresponding amplified output pulses. Finally, the probe comprises readout means responsive to the output pulses and actuatable to an initial condition for commencing the provision of a perceptible indication of an indicia corresponding to the number of the output
15 pulses received. From the perceptible indication, the extent of tissue exhibiting a number of output pulses having a value above background output pulses is determined and such tissue is removed surgically.

Due to the proximity of the detection probe to the labeled antibody, the faint radiation emanating from occult sites becomes detectable. This is in part because of
20 the inherent application of the approximate inverse square law of radiation propagation, and in part because the collimatable radiation detector may be maneuvered at various angles with respect to the suspected neoplastic tissue, so that at some positions, the collimator is aligned with the source of radiation. The procedure now is known as radioimmunoguided surgery, or RIGSTM. (RIGS is a
25 registered trademark of Neoprobe Corporation of Dublin, Ohio).

The RIGSTM system for surgery is successful because the blood-pool background of the circulating radiolabeled antibody is cleared from the body prior to imaging with the probe. As a consequence, the photon emissions or radiation emitted at minute tumors, compared to surrounding tissue, become detectable.
30 Fortuitously, the radiolabeled antibody is capable of remaining bound to or

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

7

associated with neoplastic tissue for extended periods of time with the radio tag still bound thereto. Even though the accretion of radioactivity at the tumor site decreases over time, the blood-pool background at surrounding tissue (relative to the tumor sites) decreases at a much greater rate.

5 RIG instrumentation generally includes two basic components, a hand-held probe, as described hereinabove, and a control console, in electrical communication with hand-held probe, via a flexible cable. The control console is located within the operating room facility but out of the sterile field, while the hand-held probe and forward portions of its associated cable are located within that field. The hand-held
10 radiation-detecting probe is relatively small and performs in conjunction with a cadmium-zinc-telluride detector or crystal.

Further work continued to improve the sensitivity of RIGS™ to the minute number of photons that may be emitted from an occult tumor. U.S. Patent 4,801,803 to Denen, et al., entitled, "Detector and localizer for low energy radiation
15 emissions," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes a probe particularly suited for use in immuno-guided surgery capable of detecting very faint gamma emissions and thereby localizing cancerous tumor. Detection is achieved under room temperature conditions using a crystal such as cadmium telluride. To achieve the extreme sensitivity capabilities of the apparatus, an instrumentation
20 approach has been developed in which the somewhat fragile crystal is securely retained in isolation from externally induced incidents otherwise creating excessive noise. Microphonic effects are minimized through employment of a sequence of materials exhibiting divergent acoustic impedance. Capacitive effects caused by minute intercomponent movements are controlled to acceptable levels.

25 Additionally, a preamplifier is incorporated within the probe itself, which employs an integrator stage front end combining a field effect transistor and bipolar device with a very small feedback capacitance of less than one picofarad. A bootstrap technique is utilized to enhance the amplification of the bipolar amplification stage. Pulse related signals outputted from the device are normalized
30 and compared to produce pulse data, which are analyzed. In one mode of operation

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

8

a siren effect is employed to guide the surgeon towards emission sources.

The aforementioned probe is directed at low energy radionuclides, such as I^{125} . Additionally, the distribution of radiolabeled antibody with the nuclide is quite sparse so that background emissions can be minimized and the ratio of tumor-specific counts received to background counts can be maximized. The probe instrument and related control circuitry has been assigned the trade designation "NEOPROBE" instrument.

Further improvements to the "NEOPROBE" instrument are described in U.S. Patent 5,151,598 to Denen, entitled, "Detector and localizer for low energy radiation emissions," whose disclosure is incorporated herein by reference. Further improvements include controlling capacitive and piezoelectric effects occasioned by the most minute of intercomponent movements. Additionally, compressive retention of the crystal and electrical contacts is employed in conjunction with electrically conductive but pliable surface supports.

Additionally, improvements to the "NEOPROBE" instrument are described in U.S. Patent 4,893,013 to Denen et al., entitled, "Detector and Localizer for Low Energy Radiation Emissions," and U.S. Patent 5,070,878 to Denen, entitled, "Detector and localizer for low energy radiation emissions," whose disclosures are incorporated herein by reference. The probe includes a cadmium telluride crystal, secured in a light-tight environment. A noise immune structuring of the probe and crystal combination includes the utilization of electrically conductive, compliant cushion layer located at one face of the crystal in conjunction with freely abutting biasing and ground contacts. A nylon, resilient retainer is positioned in tension over the assemblage of crystal, ground and biasing contacts and compliant layers to achieve a compressively retained assemblage. A dead air space is developed between the forward facing window of the probe and the crystal retaining assemblage.

To derive data representing the presence or absence of occult tumor, a microprocessor-driven complex system of analysis continuously works to statistically evaluate validated counts or gamma strikes to apprise the surgeon of the

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

9

presence or absence of occult neoplastic tissue. U.S. Patent 4,889,991 by Ramsey and Thurston, entitled, "Gamma Radiation Detector with Enhanced Signal Treatment," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes an algorithm under which such an evaluation takes place. Accordingly, a hand-held gamma radiation probe, such as NEOPROBE instrument, is employed, in conjunction with a control function which provides an enhanced audio output, directed for cueing the user to the source position, as he maneuvers the probe along the tissue. The probe is positioned at a location on the animal body representing background radiation and a squelch low count rate is developed therefrom. The squelch low count rate is multiplied by a range factor to develop a squelch high-count rate and frequencies are developed from a look-up frequency table from lowest to highest in correspondence with the developed high and low squelch count rates. Slew rate limiting of the count rates is provided by development of a squelch delta value representing the difference between the squelch high and low count rates divided by a time element. Selection of frequencies for audio output from the frequency table is limited by the value of the squelch delta value. Weighting of received radiation counts is carried out continuously to develop count rate values used by the system.

U.S. Patent 6,259,095, to Boutun, et al., entitled, "System and apparatus for detecting and locating sources of radiation," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes further improvements to the aforementioned probes of Neoprobe Corporation. The apparatus incorporates a large window display utilizing icon imagery to identify counting functions such as target count and background. A variety of radionuclide modes of operation can be selected by the operator and the system automatically defaults to detector bias selection and window reference voltage selection in correspondence with the elected radionuclide. A bar graph readout apprises the user of the amount of time or count level remaining in a target or background procedure and the flashing of icon identifiers occurs during such procedures. Pulse validation is improved by the utilization of a discriminator, which evaluates pulse width.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

10

In spite of these advances, background radiation remains an obstacle that limits the probe sensitivity to occult tumors, and there are continued endeavors to minimize its effect.

Optical fluorescence spectroscopy is a known imaging technique.

5 When a sample of large molecules is irradiated, for example, by laser light, it will absorb radiation, and various levels will be excited. Some of the excited states will return back substantially to the previous state, by elastic scattering, and some energy will be lost in internal conversion, collisions and other loss mechanisms. However, some excited states will create fluorescent radiation, which, due to the
10 distribution of states will give a characteristic wavelength distribution.

Some tumor-marking agents give well-structured fluorescence spectra, when irradiated by laser light. In particular, hematoporphyrin derivatives (HPD), give a well-structured fluorescence spectrum, when excited in the Soret band around 405 nm. The fluorescence spectrum shows typical peaks at about 630 and 690 nm,
15 superimposed in practice on more unstructured tissue autofluorescence. Other useful tumor-marking agents are dihematoporphyrin ether/ester (DHE), hematoporphyrin (HP), polyhematoporphyrin ester (PHE), and tetrasulfonated phthalocyanine (TSPC), when irradiated at 337 nm (N₂ laser)

U.S. Patent 5,115,137, to Andersson-Engels, et al, entitled, "Diagnosis by
20 means of fluorescent light emission from tissue," whose disclosure is incorporated herein by reference, relates to improved detection of properties of tissue by means of induced fluorescence of large molecules. The tissue character may then be evaluated from the observed large-molecule spectra. According to U.S. Patent 5,115,137, the spectrum for tonsil cancer is clearly different from normal mucosa,
25 due to endogenous porphyrins.

Similarly, U.S. Patent 4,785,806, to Deckelbaum, entitled, "Laser ablation process and apparatus," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes a process and apparatus for ablating atherosclerotic or neoplastic tissues. Optical fibers direct low power light energy at a section of tissue to be ablated to
30 cause the section to fluoresce. The fluorescence pattern is analyzed to determine

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

11

whether the fluorescence frequency spectrum is representative of normal or abnormal tissue. A source of high power, ultraviolet, laser energy directed through an optical fiber at the section of tissue is fired only when the fluorometric analysis indicates that it is directed at abnormal tissue.

5 Additionally, U.S. Patent 4,682,594, to Mok, entitled, "Probe-and fire lasers," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes a method and apparatus of irradiating a treatment area within a body, such as blood vessel plaque. The method includes initially administering to the patient a non-toxic atheroma-enhancing reagent which causes the plaque to have a characteristic optical
10 property when illuminated with a given radiation, introducing a catheter system including fiberoptic cable means into the artery such that the distal end thereof is operatively opposite the plaque site, introducing into the proximal end of the fiberoptic cable means the given radiation, photoelectrically sensing at the proximal end the characteristic optical property to generate a control signal, and directly
15 under the control of the control signal transmitting via the cable means from the proximal end to the distal end, periodically occurring laser pulses until the characteristic optical property is no longer sensed.

A related fluorescence technique is described in U.S. Patent 4,336,809 to Clark, entitled, "Human and animal tissue photoradiation system and method,"
20 whose disclosure is incorporated herein by reference. It relates to utilizing certain dyes, which not only selectively stain neoplastic tissue but also fluoresce in response to irradiation. Additionally, they are photodynamically cytotoxic in response to a proper wavelength of light in the presence of oxygen within living tissue. One of the dyes that is presently preferred for these characteristics contains
25 hematoporphyrin or hematoporphyrin derivatives that when administered intravenously remain at higher concentrations for longer periods of time in traumatized or malignant tumorous tissue than in normal tissue. This dye also has a strong absorption peak centered at a wavelength of approximately 407 nanometers and responds to excitation at about this wavelength by fluorescing at a wavelength
30 of about 614 nanometers. This makes tumor diagnosis possible by injecting the dye,

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

12

allowing it to concentrate in tumorous tissue, irradiating the tissue with deep blue violet light, and observing red fluorescence. Thus, the difference in the optical property of the stained tissue and the unstained healthy tissue improves the visualization of the treatment area. This same dye has a photodynamic absorption peak at a wavelength of about 631 nanometers and is cytotoxic to malignant tissue containing the dye when irradiated with red light of about this wavelength. For diagnostic purposes krypton ion laser was used for its 406.7/413.1 nanometer lines matching the 407 nanometer absorption peak of hematoporphyrin.

U.S. Patent 6,258,576, to Richards-Kortum, et al., entitled, "Diagnostic method and apparatus for cervical squamous intraepithelial lesions in vitro and in vivo using fluorescence spectroscopy," whose disclosure is incorporated herein by reference, relates to the use of multiple illumination wavelengths in fluorescence spectroscopy for the diagnosis of cervical cancer and precancer. In this manner, it has been possible to (i) differentiate normal or inflamed tissue from squamous intraepithelial lesions (SILs) and (ii) differentiate high grade SILs from non-high grade SILs. The detection may be performed in vitro or in vivo. Multivariate statistical analysis has been employed to reduce the number of fluorescence excitation-emission wavelength pairs needed to re-develop algorithms that demonstrate a minimum decrease in classification accuracy.

For example, the method of the aforementioned patent may comprise illuminating a tissue sample with electromagnetic radiation wavelengths of about 337 nm, 380 nm and 460 nm, to produce fluorescence; detecting a plurality of discrete emission wavelengths from the fluorescence; and calculating from the emission wavelengths a probability that the tissue sample belongs in particular tissue classification.

Ultrasound is another known imaging technique. Conventional ultrasonic probes are used for internal examinations in the field of obstetrics, gynecology, urology and the like.

U.S. Patent Application 20010020131, to Kawagishi, Tetsuya, et al., entitled, "Ultrasonic diagnosis system," whose disclosure is incorporated herein by

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

13

reference, describes an ultrasonic diagnosis apparatus that has an ultrasonic probe, having a plurality of arrayed transducer elements, a transmitting beam former for generating driving signals for driving transducer elements, and a receiving beam former for generating receiving signals based on echo signals received by transducer elements. The transmitting beam former generates driving signals so that phases of ultrasonic waves generated from transducer elements are aligned at multiple focal points. An image processor extracts harmonic components from receiving signals of ultrasonic waves having multiple focal points, and generates ultrasonic image data based on the harmonic components.

U.S. Patent 5,088,500 to Wedel, et al., entitled, "Ultrasound finger probe and method for use," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes a method and apparatus for performing ultrasound rectal examinations, by providing an ultrasound transducer which is slipped over the physician's finger tip and then inserted into the patient's rectum, together with an apparatus for guiding medical instruments into the area to be imaged.

Similarly, U.S. Patent 5,284,147, to Hanoaka, et al., entitled, "Ultrasonic probe to be installed on fingertip," whose disclosure is incorporated herein by reference, relates to an ultrasonic probe to be inserted into the body of a subject for image-processing a diagnostic target thereof by ultrasonic waves transmitted to and received from the inside of the body. More particularly, it relates to an internal examination ultrasonic probe which can be directly installed on a palpation finger. The ultrasonic probe includes a transducer array for transmitting and receiving the ultrasonic waves; a housing for supporting the transducer array, which housing is provided with a device for installing a fingertip of an operator therein; and electric wiring members connected to the transducer array and extending from the housing to the outside so that transmission and reception signals of the ultrasonic waves are supplied therethrough.

Contrast agents may be used in conjunction with ultrasound imaging, for example as taught by U.S. Patent 6,280,704, to Schutt, et al., entitled, "Ultrasonic imaging system utilizing a long-persistence contrast agent," whose disclosure is

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

14

incorporated herein by reference.

Temperature imaging for locating and detecting neoplastic tissue is also known. In the 1950's, it was discovered that the surface temperature of skin in the area of a malignant tumor exhibited a higher temperature than that expected of healthy tissue. Thus, by measuring body skin temperatures, it became possible to screen for the existence of abnormal body activity such as cancerous tumor growth. With the development of liquid crystals and methods of forming temperature responsive chemical substrates, contact thermometry became a reality along with its use in medical applications. Devices employing contact thermometry could sense and display temperature changes through indicators which changed colors, either permanently or temporarily, when placed in direct physical contact with a surface such as skin, reflecting a temperature at or near the point of contact. An abnormal reading would alert a user to the need for closer, more detailed examination of the region in question. However, the art in this area has been directed primarily at sensing and displaying temperatures on exterior skin surfaces. Thus, for example, the patent to Vanzetti et al. (U.S. Pat. No. 3,830,224) disclosed the placement of temperature responsive, color changing liquid crystals at various points in a brassiere for the purpose of detecting the existence of breast cancer, while the patent to Sagi (U.S. Re. 32,000) disclosed the use of radially arranged rows of temperature responsive indicators deposited on a disc for insertion into the breast-receiving cups of a brassiere for the same purpose.

Additionally, Tomatis, A., et al, studied reflectance images of 43 pigmented lesions of the skin (18 melanomas, 17 common melanocytic naevi and eight dysplastic naevi). Reflectance images were acquired by a telespectrophotometric system and were analyzed in the spectral range from 420 to 1040 nm, to discriminate melanoma from benign melanocytic entities. Different evaluations were carried out considering the whole spectrum, the visible and the near infrared. A total of 33 (76.7%) lesions were correctly diagnosed by the telespectrophotometric system, compared with 35 (81.4%) correct clinical diagnoses. Reflectance in the infrared band appears diagnostically relevant.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

15

It is believed that the same principle may apply to internal body organs. An abnormally high temperature at the surface of an internal organ when compared with surrounding tissue may also indicate the likelihood of a medical problem. Thus, there are advantages to diagnostic measurements of temperature in body cavities for early indications of abnormalities. These may provide simple, speedy, accurate and cost-effective solution to screening procedures.

U.S. Patent 6,135,968, to Brounstein, entitled, entitled, "Differential temperature measuring device and method," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes a device and method for sensing temperatures at internal body locations non-surgically accessible only through body orifices. The device is particularly useful in medical applications such as screening for cancer and other abnormal biological activity signaled by an increase in temperature at a selected site. As applied to prostate examinations, the device is temporarily, adhesively affixed to a user's fingertip or to a mechanical probe. In the preferred embodiment, the device includes two temperature-sensing elements, which may include a plurality of chemical indicators. Each indicator changes color in response to detection of a predetermined particular temperature. When properly aligned and installed, the first element is located on the palmar surface of the fingertip while the second element is located on the dorsal surface of the fingertip. After an examination glove has been donned over the fingertip carrying the device, a prostate examination is performed during which the first element is brought into constant but brief contact with the prostate region and the second element is similarly, simultaneously brought into contact with a dermal surface opposing the prostate region. Upon withdrawal of the fingertip from the rectum and removal of the glove, the two temperature sensing elements may be visually examined in order to determine the temperatures detected by each one. A significant difference in observed temperatures indicates the possibility of abnormal biological activity and the need for further diagnostic or medical procedures.

Infrared thermography is a temperature imaging technique, which measures thermal energy emitted from the body surface without contact, quickly and

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

16

dynamically, and produces a temperature image for analysis. Harzbecker K, et al. report, based on thermic observations in 63 patients and a control experiment in 15 persons, on experiences with thermography in the diagnosis of diseases, which are localized more profoundly in the thoracic cavity. (Harzbecker K, et al.,
5 "Thermographic thorax diagnostics," *Z Gesamte Inn Med.* 1978 Feb 1;33(3):78-80.)

Similarly, Dexter LI, Kondrat'ev VB. report data concerning the use of lymphography and thermography for the purpose of establishing a differential diagnosis in 42 patients with edema of the lower limbs of a different origin. A comparative estimation of different methods of the differential diagnosis indicated
10 the advantages of infrared thermography. (Dexter LI, Kondrat'ev VB., "Thermography in differential diagnosis of lymphostasis in the lower limbs," *Vestn Khir Im I I Grek.* 1976 Jun; 116(6):60-4.)

Electrical Impedance imaging is another known imaging technique for detecting tumors. Relying on inexpensive probes, it provides a simple screening
15 procedure, particularly for breast cancer. ("Breast Cancer screening by impedance measurements" by G. Piperno et al. *Frontiers Med. Biol. Eng.*, Vol. 2, pp 111-117). It involves systems in which the impedance between a point on the surface of the skin and some reference point on the body of a patient is determined. Sometimes, a multi-element probe, formed as a sheet with an array of electrical contacts is used,
20 for obtaining a two-dimensional impedance map of the tissue, for example, the breast. The two-dimensional impedance map may be used, possibly in conjunction with other data, such as mammography, for the detection of cancer.

Rajshekhar, V., describes using an impedance probe having a single electrode to measure the impedance characteristics of lesions ("Continuous
25 impedance monitoring during CT-guided stereotactic surgery: relative value in cystic and solid lesions," Rajshekhar, V., *British Journal of Neurosurgery*, 1992, 6, 439-444). The objective of the study was to use the measurements made in the lesions to determine the extent of the lesions and to localize the lesions more accurately. The probe is guided to the tumor by CT and four measurements were
30 made within the lesion as the probe passed through the lesion. A biopsy of the

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

17

lesion was performed using the outer sheath of the probe as a guide to position, after the probe itself was withdrawn.

U.S. Patent 4,458,694, to Sollish, et al., entitled, "Apparatus and method for detection of tumors in tissue," whose disclosure is incorporated herein by reference, relates to apparatus for detecting tumors in human breast, based on the dielectric constants of localized regions of the breast tissue. The apparatus includes a probe, comprising a plurality of elements. The apparatus further includes means for applying an AC signal to the tissue, means for sensing electrical properties at each of the probe elements at different times, and signal processing circuitry, coupled to the sensing means, for comparing the electrical properties sensed at the different times. The apparatus thus provides an output of the dielectric constants of localized regions of breast tissue associated with the probe.

Similarly, U.S. Patent 4,291,708 to Frei, et al., entitled, "Apparatus and method for detection of tumors in tissue," whose disclosure is incorporated herein by reference, relates to apparatus for detecting tumors in human breast tissue. The apparatus includes means for determining the dielectric constants of a plurality of localized regions of human breast tissue. These include a bridge, which is provided with a circuit for automatically nulling the bridge while in operation. Means are further provided for measuring variations in the dielectric constants over a plurality of the regions and for indicating the possible presence of a tumor as result of the measurement. The apparatus may be utilized in carrying out a method of detecting tumors which includes the steps of applying a plurality of probe elements to breast tissue for sensing characteristics of localized regions thereof, applying an electrical signal to the probe elements for determining dielectric constants of localized regions of the tissue, sensing variations in the dielectric constants and determining the rate-of-change of dielectric constant at each of the localized regions.

U.S. Patents 6,308,097, 6,055,452 and 5,810,742, to Pearlman, A. L., entitled, "Tissue characterization based on impedance images and on impedance measurements," whose disclosures are incorporated herein by reference, describe apparatus for aiding in the identification of tissue type for an anomalous tissue in an

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

18

impedance image comprising: means for providing a polychromic immitance map of a portion of the body; means for determining a plurality of polychromic measures from one or both of a portion of the body; and a display which displays an indication based on said plurality of polychromic measures.

5 Magnetic resonance imaging (MRI) is based on the absorption and emission of energy in the radio frequency range of the electromagnetic spectrum, by nuclei having unpaired spins.

 The hardware components associated with an MRI imager are:

- i. a primary magnet, which produces the B_0 field for the imaging procedure;
- 10 ii. gradient coils for producing a gradient in B_0 ;
- iii. an RF coil, for producing the B_1 magnetic field, necessary to rotate the spins by 90° or 180° and for detecting the MRI signal; and
- iv. a computer, for controlling the components of the MRI imager.

 Generally, the magnet is a large horizontal bore superconducting magnet, which provides a homogeneous magnetic field in an internal region within the magnet. A patient or object to be imaged is usually positioned in the homogeneous field region located in the central air gap for imaging.

 A typical gradient coil system comprises an antihelmholtz type of coil. These are two parallel ring shaped coils, around the z axis. Current in each of the two coils flows in opposite directions creating a magnetic field gradient between the two coils.

 The RF coil creates a B_1 field, which rotates the net magnetization in a pulse sequence. They may be: 1) transmit and receive coils, 2) receive only coils, and 3) transmit only coils.

25 In this geometry, use of catheters equipped with miniature RF coils for internal imaging of body cavities, still requires positioning the patient in a conventional large MRI magnet. This environment can result in deficient images because the various orientations of the RF coil, e.g., in an artery, will not be positioned always colinearly with the RF excitation field.

30 This problem has been resolved by U.S. Patent 5,572,132, to Pulyer, et al.,

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

19

entitled, "MRI probe for external imaging," whose disclosure is incorporated herein by reference, wherein an MRI catheter for endoscopic imaging of tissue of the artery wall, rectum, urinal tract, intestine, esophagus, nasal passages, vagina and other biomedical applications is described.

5 The invention teaches an MRI spectroscopic probe having an external background magnetic field B_0 (as opposed to the internal background magnetic field of the large horizontal bore superconducting magnet.) The probe comprises (i) a miniature primary magnet having a longitudinal axis and an external surface extending in the axial direction and (ii) a RF coil surrounding and proximal to said surface. The primary magnet is structured and configured to provide a symmetrical, preferably cylindrically shaped, homogeneous field region external to the surface of the magnet. The RF coil receives NMR signals from excited nuclei. For imaging, one or more gradient coils are provided to spatially encode the nuclear spins of nuclei excited by an RF coil, which may be the same coil used for receiving NMR signals or another RF coil.

10 U.S. Patent 6,315,981 to Unger, entitled, "Gas filled microspheres as magnetic resonance imaging contrast agents," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes the use of gas filled microspheres as contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI). Unger further describes how gas can be used in combination with polymer compositions and possibly also with paramagnetic, superparamagnetic, and liquid fluorocarbon compounds as MRI contrast agents. It is further shown how the gas stabilized by polymers would function as an effective susceptibility contrast agent to decrease signal intensity on T2 weighted images; and that such systems are particularly effective for use as gastrointestinal MRI contrast media.

25 Ingestible radio pills, which are ingestible capsules containing a transmitter are known. In 1964 research at Heidelberg University developed a pill for monitoring pH of the gastrointestinal tract. (Noller, H. G., "The Heidelberg Capsule Used For the Diagnosis of Peptic Diseases", Aerospace Medicine, Feb., 1964, pp. 15-117.)

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

20

U.S. Patent 4,844,076, to Lesho, et al., of July 1989, entitled, "Ingestible size continuously transmitting temperature monitoring pill," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes a temperature responsive transmitter, encapsulation in an ingestible size capsule. The capsule is configured to monitor average body temperature, internally. The ingestible size temperature pill can be configured in a rechargeable embodiment. In this embodiment the pill uses the inductive coil in the tank circuit as the magnetic pickup to charge a rechargeable nickel cadmium battery.

U.S. Patent 5,279,607, to Schentag, et al., "Telemetry capsule and process," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes an ingestible capsule and a process for delivery, particularly repeatable delivery, of a medicament to the alimentary canal. The ingestible capsule is essentially non-digestible capsule, which contains an electric energy emitting means, a radio signal transmitting means, a medicament storage means and a remote actuatable medicament releasing means. The capsule signals a remote receiver as it progresses through the alimentary tract in a previously mapped route and upon reaching a specified site is remotely triggered to release a dosage of medicament.

Similarly, U.S. Patent 5,395,366, to D'Andrea et al., entitled, "Sampling capsule and process," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes a similar ingestible capsule and a process for sampling of fluids in the to the alimentary canal.

U.S. 5,604,531, to Iddan, et al., entitled, "In vivo video camera system," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes a video camera system, encapsulated within an ingestible pill, arranged to pass through the entire digestive tract, operating as an autonomous video endoscope. The ingestible pill includes a camera system and an optical system for imaging an area of interest onto the camera system, and a transmitter, which relays the video output of the camera system to an extracorporeal reception system. A light source is located within a borehole of the optical system.

Similarly, U.S. Patent Application 20010035902, to Iddan, G. J., et al.,

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

21

entitled, "Device and system for in vivo imaging," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes a system and method for obtaining in vivo images. The system contains an imaging system and an ultra low power radio frequency transmitter for transmitting signals from the CMOS imaging camera to a receiving system located outside a patient. The imaging system includes at least one CMOS imaging camera, at least one illumination source for illuminating an in vivo site and an optical system for imaging the in vivo site onto the CMOS imaging camera.

U.S. Patent 6,324,418, to Crowley, et al., entitled, "Portable tissue spectroscopy apparatus and method," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes a portable tissue spectroscopy apparatus including at least one light source, at least one light detector, a power source and a controller module, all disposed inside a housing that is insertable inside a body. The housing may be in the form of a hand-holdable probe or in the form of a capsule that can be swallowed or implanted in the body. The probe further includes a display mounted at a proximal end of the housing for displaying tissue characteristics. The capsule further includes a transmitter mounted inside the capsule and a receiver placed outside the body for transmitting signals representative of tissue characteristics to a remote receiver.

The capsule includes one or more light emitters and one or more light detectors. The light detectors may be located in various places within the housing for detecting spectroscopic properties from various tissues near the capsule. The capsule may further include other types of emitters and sensors. The additional emitters and sensors, for example, can relate to electromagnetic radiation, pressure, temperature, x-ray radiation and/or heat. In one embodiment, the capsule further comprises an acoustic transmitter and a receiver for measuring flow of fluid or for detecting echo location of the capsule. In another embodiment, the capsule further includes diagnostic sensors such as monitoring electrodes, pressure sensors and temperature sensors.

U.S. Patent 5,415,181, to Hogrefe, et al., entitled, "AM/FM multi-channel implantable/ingestible biomedical monitoring telemetry system," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes a wireless multi-channel circuit for

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

22

telemetering signals representing physiological values from a point in a human body to a receiver outside of the body. The two signals, S_1 and S_2 , other than the temperature signal are used to provide two frequency modulated signals summed by an amplifier with the summed FM signal then being applied to amplitude modulate a carrier whose frequency varies as a function of temperature. The resulting FM/AM signal is telemetered inductively outside of the body to an external receiver. Appropriate demodulation, filter, and shaping circuits within the external circuit detect the FM signals and thus produce three independent frequencies two of which are the original physiological variables and the third a function of local temperature. Real time plot of the two physiological variables can be obtained using FM discriminators while the temperature dependent frequency is best monitored by a counter.

Similarly, U.S. Patent 5,842,977 to Lesho, et al., entitled, "Multi-channel pill with integrated optical interface," whose disclosure is incorporated herein by reference, describes an optical interface incorporated into a multi-channel telemetry device, used to provide data representing physiological conditions.

Methods of tracking ingestible devices, such as radio pills, are known. U.S. Patent 5,279,607, to Schentag, et al., entitled, "Telemetry capsule and process," and U.S. Patent 5,395,366, to D'Andrea et al., entitled, "Sampling capsule and process," described hereinabove, include extracorporeal apparatus having a plurality of antennae, used to determine the geographic position of the capsule within the gastrointestinal tract. For example, at least three antennae, located at different distances from the point source, and dedicated algorithms may be used to determine the precise location of the capsule, at any time.

U.S. Patent 6,082,366 to Andrii et al., entitled, "Method and arrangement for determining the position of a marker in an organic cavity," whose disclosure is incorporated herein by reference, describe a method for pinpointing a marker such as an ingestible capsule. The method requires that the patient be positioned within a magnetic field, for example, as used for MRI imaging.

Notwithstanding the high level of sophistication of the aforementioned

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

23

systems, gastrointestinal pathologies, and particularly, occult tumors have remained elusive in medical diagnosis. There is thus a widely recognized need for, and it would be highly advantageous to have, a device and method for detecting pathologies in the gastrointestinal tract devoid of the above limitations.

5

SUMMARY OF THE INVENTION

According to an aspect of the present invention there is provided an ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

10 a probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by nuclear radiation of a radiopharmaceutical;

data-handling apparatus, in signal communication with said probe, for receiving and handling imaging data, generated by said probe;

a power source, for powering said probe and data-handling apparatus; and

15 a shell, which encapsulates said probe, data-handling apparatus, and power source within.

According to an additional aspect of the present invention, said probe comprises a nuclear-radiation detector, arranged for detecting gamma and beta radiation.

20 According to still an additional aspect of the present invention, said nuclear-radiation detector is not collimated, to detect nuclear radiation impinging at any angle.

According to yet an additional aspect of the present invention, said nuclear-radiation detector is gated to a narrow energy range, associated with a
25 particular radioisotope.

According to still an additional aspect of the present invention, said nuclear-radiation detector comprises at least two crystals.

According to yet an additional aspect of the present invention, each of said at least two crystals is gated to a different narrow energy range, associated with a
30 different radioisotope.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

24

According to still an additional aspect of the present invention, said at least two crystals are a predetermined distance apart, in the direction of travel, and are operative to evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating nuclear radiation striking said at least
5 two crystals at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

According another aspect of the present invention, said probe comprises a photodetector, arranged to detect scintillation produced by a scintillation liquid responsive to nuclear radiation of said radiopharmaceutical.

According to an additional aspect of the present invention, said photodetector
10 comprises at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, operative to evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating scintillation striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

15 According to an aspect of the present invention there is provided an ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

a probe, comprising a photodetector, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by optical fluorescence of a
20 fluorescing-pharmaceutical;

a laser light source, of a wavelength which substantially matches at least one absorption peak of said fluorescing-pharmaceutical;

data-handling apparatus, in signal communication with said probe, for receiving and handling imaging data, generated by said probe;

25 a power source, for powering said probe, light source, and data-handling apparatus; and

a shell, which encapsulates said probe, light source, data-handling apparatus, and power source within.

According to an additional aspect of the present invention, said photodetector
30 comprises at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

25

apart, in the direction of travel, operative to evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating fluorescence striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

5 According to still an additional aspect of the present invention, said ingestible device further includes at least two reflected-light photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, operative to evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating reflected light striking said reflected-light
10 photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

According to an aspect of the present invention there is provided an ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

15 a probe, comprising a photodetector, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by optical fluorescence of a bare gastrointestinal-tract tissue;

a laser light source, of a wavelength which substantially matches an absorption peak of said bare gastrointestinal-tract tissue;

20 data-handling apparatus, in signal communication with said probe, for receiving and handling imaging data, generated by said probe;

a power source, for powering said probe, light source, and data-handling apparatus; and

a shell, which encapsulates said probe, light source, data-handling apparatus, and power source within,

25 wherein said photodetector comprises at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, operative to evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating fluorescence striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

30 According to an additional aspect of the present invention, said ingestible

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

26

device further includes at least two reflected-light photo-sensing diodes, adapted to sense reflected light from said laser light source, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, operative to evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating reflected light striking said reflected-light photo-sensing diodes at a time T and at a later time T + ΔT .

According to an aspect of the present invention there is provided an ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

- 10 a probe, comprising a thermography detector, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by infrared thermography;
- data-handling apparatus, in signal communication with said probe, for receiving and handling imaging data, generated by said probe;
- a power source, for powering said probe and data-handling apparatus; and
- 15 a shell, which encapsulates said probe, data-handling apparatus, and power source within.

According to an additional aspect of the present invention, said thermography detector comprises at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, operative to evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating infrared radiation striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time T + ΔT .

According to an aspect of the present invention there is provided an ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

- 25 a thermocouple probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by temperature-differences;
- data-handling apparatus, in signal communication with said probe, for receiving and handling imaging data, generated by said probe;
- 30 a power source, for powering said probe and data-handling apparatus; and

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

27

a shell, which encapsulates said probe, data-handling apparatus, and power source within.

According to an aspect of the present invention there is provided an ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

an impedance probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by impedance;

data-handling apparatus, in signal communication with said probe, for receiving and handling imaging data, generated by said probe;

a power source, for powering said probe and data-handling apparatus; and

a shell, which encapsulates said probe, data-handling apparatus, and power source within.

According to an aspect of the present invention there is provided an ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

an ultrasound probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by ultrasound reflection;

data-handling apparatus, in signal communication with said probe, for receiving and handling imaging data, generated by said probe;

a power source, for powering said probe and data-handling apparatus; and

a shell, which encapsulates said probe, data-handling apparatus, and power source within.

According to an aspect of the present invention there is provided an ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

an MRI probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by magnetic resonance;

data-handling apparatus, in signal communication with said probe, for receiving and handling imaging data, generated by said probe;

a power source, for powering said probe and data-handling apparatus; and

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

28

a shell, which encapsulates said probe, data-handling apparatus, and power source within.

According to an aspect of the present invention there is provided an ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

at least two probes, each operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image selected from the group, which consists of nuclear radiation of a radiopharmaceutical, scintillation of a scintillation liquid, responsive to nuclear radiation of a radiopharmaceutical, optical fluorescence of a fluorescing-pharmaceutical, optical fluorescence of a bare gastrointestinal-tract tissue, infrared thermography, temperature-differences, impedance, ultrasound reflection, magnetic resonance, and video, wherein each probe is operative to perform a different diagnostic image;

data-handling apparatus, in signal communication with said probes, for receiving and handling imaging data, generated by said probes;

a power source, for powering said probes and said data-handling apparatus; and

a shell, which encapsulates said probes, data-handling apparatus, and power source within.

According to an additional aspect of the present invention, said ingestible device further includes a coating, selected from the group consisting of a candy-like coating, a biologically inert coating which is replaced between uses, and a biologically inert coating which is replaced between uses, covered with a candy-like coating.

According to still an additional aspect of the present invention, said data-handling apparatus comprises a transmitter, communicable with said probe and in signal communication with extracorporeal apparatus.

According to yet an additional aspect of the present invention, said transmitter comprises a piezoelectric transducer.

According to still an additional aspect of the present invention, said

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

29

piezoelectric transducer is further arranged for tracking said ingestible device within said gastrointestinal tract, in tandem with at least three extracorporeal piezoelectric transducers, at different locations, in direct contact with said body, based on the time of signal travel from each of said extracorporeal transducer to said ingestible device and back.

5 According to yet an additional aspect of the present invention, said transmitter comprises an RF transmitter.

According to still an additional aspect of the present invention, said transmitter is further arranged for tracking said ingestible device within said gastrointestinal tract, in tandem with at least three extracorporeal RF receivers.

10 According to yet an additional aspect of the present invention, said transmitter comprises a multi-channel transmitter.

According to still an additional aspect of the present invention, said transmitter produces a reference signal at predetermined time intervals.

15 According to yet an additional aspect of the present invention, said reference signal further includes identifying information of said body.

According to still an additional aspect of the present invention, said ingestible device further includes a receiver.

20 According to yet an additional aspect of the present invention, said receiver comprises a multi-channel receiver.

According to still an additional aspect of the present invention, said data-handling apparatus comprises a computing means.

25 According to yet an additional aspect of the present invention, said ingestible device further includes a memory, for recording diagnostic information produced by said probe, therein.

According to still an additional aspect of the present invention, said memory is a removable data-storage implement.

According to yet an additional aspect of the present invention, said power source comprises an energizable power source.

30 According to still an additional aspect of the present invention, said

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

30

energizable power source comprises a piezoelectric transducer.

According to yet an additional aspect of the present invention, said ingestible device further includes a tracking means, for tracking said ingestible device within said gastrointestinal tract.

5 According to still an additional aspect of the present invention, said tracking is performed vis a vis an extracorporeal reference system.

According to yet an additional aspect of the present invention, said tracking means comprises at least one acceleration sensor, which senses accelerations in at least three degrees of freedom, with respect to a set of three mutually perpendicular coordinate axes.

10 According to another aspect of the present invention, said tracking means comprises at least at least three acceleration sensors, each sensing accelerations along a single axis of a set of three mutually perpendicular coordinate axes.

According to still another aspect of the present invention, said tracking means comprises a magnetic tracking and location system.

15 According to yet another aspect of the present invention, said tracking means includes a piezoelectric transducer, operable in tandem with at least three extracorporeal piezoelectric transducers, at different locations, in direct contact with said body, for tracking based on the time of signal travel from each of said extracorporeal transducer to said ingestible device and back.

20 According to another aspect of the present invention, said tracking is performed vis a vis the walls of said gastrointestinal tract.

According to an additional aspect of the present invention, said tracking means comprises at least one roller, adapted to roll against the tissue of said gastrointestinal tract, wherein said at least one roller is in communication with a counter, and wherein the number of revolutions made by said at least one roller indicate the length traveled by said ingestible device.

25 According to still an additional aspect of the present invention, said tracking means includes at least two piezoelectric transducers, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, operative to evaluate an incremental

30

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

31

distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating ultrasound reflection of an ultrasound pulse, originating from one of said at least two piezoelectric transducers, striking said at least two piezoelectric transducers, at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

5 According to yet an additional aspect of the present invention, said ingestible device further includes a plurality of piezoelectric transducers, to enhance the cross correlation.

According to still an additional aspect of the present invention, said tracking means includes a light source and at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, operative to evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating reflected light striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

10 According to yet an additional aspect of the present invention, said ingestible device further includes a plurality of photo-sensing diodes to enhance the cross correlation.

According to still an additional aspect of the present invention, said ingestible device is disposable, and needs not be retrieved.

15 According to an aspect of the present invention there is provided a tissue diagnostic system, comprising:

an ingestible device; and

extracorporeal apparatus, comprising:

at least one extracorporeal receiver;

an extracorporeal computing means; and

20 an extracorporeal power source.

According to an additional aspect of the present invention, said extracorporeal apparatus further includes a replaceable interface.

According to still an additional aspect of the present invention, said at least one extracorporeal receiver further includes at least three extracorporeal receivers, for tracking said ingestible device.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

32

According to yet an additional aspect of the present invention, said at least three extracorporeal receivers further includes at least three piezoelectric-transducer patch-sensor devices.

According to another aspect of the present invention, said at least one
5 extracorporeal receiver comprises an RF receiver.

According to an additional aspect of the present invention, said at least one extracorporeal receiver comprises a multi-channel receiver.

According to still an additional aspect of the present invention, said system further comprises an RF transmitter.

10 According to yet an additional aspect of the present invention, said ingestible device further comprises at least one intracorporeal acceleration sensor, which senses accelerations in at least three degrees of freedom, with respect to a set of three mutually perpendicular coordinate axes, and said extracorporeal apparatus further comprises at least one extracorporeal acceleration sensor, for sensing
15 accelerations of said body, in at least three degrees of freedom, with respect to a set of three mutually perpendicular coordinate axes, in order to correct measurements of said intracorporeal acceleration sensor, for movements of said body.

According to an aspect of the present invention there is provided a method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

20 providing an ingestible device comprising a probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by nuclear radiation of a radiopharmaceutical;

administrating said radiopharmaceutical;

ingesting said ingestible device, a predetermined time after said

25 administrating said radiopharmaceutical;

producing diagnostic signals with said probe, as said ingestible device travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic image; and recording information of said diagnostic image.

According to an additional aspect of the present invention, said probe
30 comprises a nuclear-radiation detector, arranged for detecting gamma and beta

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

33

radiation.

According to still an additional aspect of the present invention, said nuclear-radiation detector comprises at least two crystals.

According to yet an additional aspect of the present invention, said method further includes gating each of said crystals to a different narrow energy range, associated with a different radioisotope.

According to still an additional aspect of the present invention, said method further includes using the clock-like property of nuclear radiation to identify a pathological site, by an activity ratio of at least two radioisotopes.

According to yet an additional aspect of the present invention, said at least two crystals are arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, and wherein said method further includes evaluating the distance traveled within said gastrointestinal tract, by cross correlating nuclear radiation striking said crystals at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

According another aspect of the present invention, said probe comprises a photodetector, wherein said method further includes administering a scintillation liquid, a predetermined time after said administering said radiopharmaceutical and a predetermined time before said ingesting said ingestible device, and wherein said producing diagnostic signals with said probe further includes detecting scintillation, produced by said scintillation liquid, responsive to nuclear radiation of said radiopharmaceutical, thus forming said diagnostic image.

According to an additional aspect of the present invention, said probe comprises at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, and said method further includes evaluating the distance traveled within said gastrointestinal tract, by cross correlating scintillation striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

According to an aspect of the present invention there is provided a method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract, comprising:

providing an ingestible device comprising a laser light source and a probe, comprising a photodetector, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

34

diagnostic image by optical fluorescence of a fluorescing-pharmaceutical, wherein said laser light source is operative at a wavelength that substantially matches an absorption peak of said fluorescing-pharmaceutical;

administering said fluorescing-pharmaceutical;

5 ingesting said ingestible device, a predetermined time after said administering said fluorescing-pharmaceutical;

producing diagnostic signals with said probe, as said ingestible device travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic image; and

recording information of said diagnostic image.

10 According to an additional aspect of the present invention, said photodetector comprises at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, and said method further includes evaluating the distance traveled within said gastrointestinal tract, by cross correlating fluorescence striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

15 According to still an additional aspect of the present invention, said ingestible device further includes at least two reflected-light photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, and said method further includes evaluating the distance traveled within said gastrointestinal tract, by cross correlating reflected light striking said reflected-light photo-sensing diodes at

20 a time T and at a later time $T + \Delta T$.

According to an aspect of the present invention there is provided a method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract, comprising:

providing an ingestible device comprising a laser light source and a probe, comprising a photodetector, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a

25 diagnostic image by optical fluorescence of a bare tissue, wherein said laser light source is operative at a wavelength that substantially matches an absorption peak of said bare gastrointestinal-tract tissue;

ingesting said ingestible device;

30 producing diagnostic signals with said probe, as said ingestible device travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic image; and

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

35

recording information of said diagnostic image,

wherein said photodetector comprises at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, and wherein said method further includes evaluating the distance traveled within said gastrointestinal tract, by cross correlating fluorescence striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

According to an additional aspect of the present invention, said ingestible device further includes at least two reflected-light photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, and wherein said method further includes evaluating the distance traveled within said gastrointestinal tract, by cross correlating reflected light striking said reflected-light photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

According to an aspect of the present invention there is provided a method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract, comprising:

15 providing an ingestible device comprising a probe, which further comprises a thermography detector, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by infrared thermography;

ingesting said ingestible device;

20 producing diagnostic signals with said probe, as said ingestible device travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic image; and

recording information of said diagnostic image.

According to an additional aspect of the present invention, said thermography detector further comprises at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, and wherein said method further includes evaluating the distance traveled within said gastrointestinal tract, by cross correlating infrared radiation striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

According to an aspect of the present invention there is provided a method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract, comprising:

30 providing an ingestible device comprising a thermocouple probe, operative

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

36

to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by temperature-differences;

ingesting said ingestible device;

5 producing diagnostic signals with said probe, as said ingestible device travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic image; and recording information of said diagnostic image.

According to an aspect of the present invention there is provided a method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract, comprising:

providing an ingestible device comprising an impedance probe, operative to

10 perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by impedance;

ingesting said ingestible device;

producing diagnostic signals with said probe, as said ingestible device travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic image; and recording information of said diagnostic image.

15 According to an aspect of the present invention there is provided a method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract, comprising:

providing an ingestible device comprising an ultrasound probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by ultrasound reflection;

20 ingesting said ingestible device;

producing diagnostic signals with said probe, as said ingestible device travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic image; and recording information of said diagnostic image.

25 According to an aspect of the present invention there is provided a method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract, comprising:

providing an ingestible device comprising an MRI probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by magnetic resonance;

ingesting said ingestible device;

30 producing diagnostic signals with said probe, as said ingestible device travels

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

37

in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic image; and
recording information of said diagnostic image.

According to an additional aspect of the present invention, said method
further includes resonating at a frequency of a contrast agent that has been
5 administered to said body.

According to an aspect of the present invention there is provided a method of
performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract, comprising:

providing an ingestible device comprising at least two probes, each operative
to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image selected from the
10 group, which consists of nuclear radiation of a radiopharmaceutical, scintillation of a
scintillation liquid, responsive to nuclear radiation of a radiopharmaceutical, optical
fluorescence of a fluorescing-pharmaceutical, optical fluorescence of a bare
gastrointestinal-tract tissue, infrared thermography, temperature-differences,
impedance, ultrasound reflection, magnetic resonance, and video, wherein each
15 probe is operative to perform a different diagnostic image;

ingesting said ingestible device;

producing diagnostic signals with said probes, as said ingestible device
travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic images; and

recording information of said diagnostic images.

20 According to an additional aspect of the present invention, said diagnostic
image comprises diagnostic information as a function of time.

According to yet an additional aspect of the present invention, said diagnostic
image comprises diagnostic information as a function of distance traveled by said
ingestible device.

25 According to still an additional aspect of the present invention, said recording
further includes transmitting said information extracorporeally, and recording said
information by extracorporeal apparatus.

According to another aspect of the present invention, said recording further
includes recording said information within said ingestible device.

30 According to still an additional aspect of the present invention, said method

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

38

further includes administering a pharmaceutical a predetermined time prior to said ingesting said ingestible device.

According to still an additional aspect of the present invention, said method further includes screening a large population.

5 According to still an additional aspect of the present invention, said method further includes screening for gastrointestinal-tract neoplasm.

According to still an additional aspect of the present invention, said method further includes diagnosing for a suspected pathology.

10 According to still an additional aspect of the present invention, said suspected pathology is malignant.

According to still an additional aspect of the present invention, said suspected pathology is nonmalignant.

According to an aspect of the present invention there is provided a method of locating a site in a gastrointestinal tract, comprising:

15 evaluating a distance from a reference point to said site, by tracking an ingestible device within said gastrointestinal tract, vis a vis the walls of said gastrointestinal tract; and

invasively measuring said distance along said gastrointestinal tract from said reference point to said site.

20 According to an additional aspect of the present invention, said evaluating said distance further includes:

providing at least two sensors, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel;

25 cross correlating a parameter sensed by said at least two sensors, at a time T and at a later time $T + \Delta T$;

determining an incremental distance traveled by said ingestible device within said gastrointestinal tract, during period ΔT ; and

30 summing incremental distances between the time said ingestible device passed by said reference point and the time said ingestible device passed by said site, to obtain said distance.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

39

According to still an additional aspect of the present invention, said parameter, sensed by said at least two sensors, is selected from the group consisting of nuclear radiation of a radiopharmaceutical, scintillation light produced by a scintillation liquid, responsive to nuclear radiation of a radiopharmaceutical, optical
5 fluorescence, reflected light, infrared radiation, temperature differences, impedance, and ultrasound reflection.

According to another aspect of the present invention, said evaluating said distance further includes:

employing at least one roller, arranged to roll over the walls of said
10 gastrointestinal tract; and

employing a counter, in communication with said at least one roller, for counting the number of revolutions made by said at least one roller, between the time said ingestible device passed by said reference point and the time said ingestible device passed by said site.

15 According to an aspect of the present invention there is provided a method of locating a site in a gastrointestinal tract, comprising:

estimating a distance from a reference point to said site, by tracking an ingestible device within said gastrointestinal tract, vis a vis an extracorporeal reference system; and

20 invasively measuring said distance along said gastrointestinal tract from said reference point to said site.

According to an additional aspect of the present invention, said method further includes:

25 tracking an ingestible device within said gastrointestinal tract, to obtain instantaneous x,y,z; values vis a vis said extracorporeal reference system;

estimating an incremental distance traveled by said ingestible device within said gastrointestinal tract, during period ΔT ; and

30 summing estimated incremental distances between the time said ingestible device passed by said reference point and the time said ingestible device passed by said site, to estimate said distance.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

40

According to an additional aspect of the present invention, said tracking is selected from the group consisting of tracking with an intracorporeal RF transmitter and three extracorporeal RF receivers, tracking with an intracorporeal piezoelectric transducer and three extracorporeal piezoelectric transducer, tracking with at least one acceleration sensor, and tracking with a magnetic tracking and location system.

According to an aspect of the present invention there is provided a method of identifying a pathology, using a clock-like property of radioisotopes, comprising:

- providing a nuclear-radiation detector arranged for distinguishing between at least two forms of radiation, associated with at least two radioisotopes;
- administering a radiopharmaceutical which includes said at least two radioisotopes;
- performing diagnostic images by nuclear radiation for each of said at least two radioisotopes;
- evaluating an activity ratio for said at least two radioisotopes; and
- identifying said pathology, by an observed change in said activity ratio.

The present invention successfully addresses the shortcomings of the presently known configurations, by providing a an ingestible device, adapted to travel in the gastrointestinal tract and perform a diagnostic image of tissue therein. The diagnostic image comprises diagnostic information as a function of time, for example, since the ingestion of the ingestible device, or diagnostic information as a function of distance traveled by the ingestible device. Specifically, the ingestible device may be arranged to perform a diagnostic image of any of the following, or a combination thereof:

- i. nuclear radiation of a radiopharmaceutical;
- ii. scintillation of a scintillation liquid, responsive to nuclear radiation of a radiopharmaceutical;
- iii. optical fluorescence of a fluorescing-pharmaceutical or of bare gastrointestinal-tract tissue;
- iv. infrared radiation of the gastrointestinal-tract tissue, by infrared thermography;

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

41

- v. temperature-differences along the gastrointestinal-tract tissue;
 - vi. impedance of the gastrointestinal-tract tissue;
 - vii. ultrasound reflection of the gastrointestinal-tract tissue; and
 - viii. magnetic resonance of the gastrointestinal-tract tissue.
- 5 Additionally, the ingestible device may be adapted for general screening of a large population, as well as for specific diagnoses of suspected pathologies.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The invention is herein described, by way of example only, with reference to
10 the accompanying drawings. With specific reference now to the drawings in detail, it is stressed that the particulars shown are by way of example and for purposes of illustrative discussion of the preferred embodiments of the present invention only, and are presented in the cause of providing what is believed to be the most useful and readily understood description of the principles and conceptual aspects of the
15 invention. In this regard, no attempt is made to show structural details of the invention in more detail than is necessary for a fundamental understanding of the invention, the description taken with the drawings making apparent to those skilled in the art how the several forms of the invention may be embodied in practice.

In the drawings:

20 Figs. 1A – 1C schematically illustrate an overview of a diagnostic system, in accordance with the present invention;

 Figs. 2A – 2B schematically illustrate an ingestible device, in accordance with a preferred embodiment of the present invention;

25 Figs. 3A – 3D schematically illustrate an ingestible device, comprising a probe arranged as a nuclear-radiation detector, in accordance with a preferred embodiment of the present invention;

 Figs. 4A – 4D schematically illustrate an ingestible device, comprising probe, arranged as a nuclear-radiation detector, in accordance with another preferred embodiment of the present invention;

30 Fig. 5 schematically illustrates an ingestible device, comprising a probe

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

42

arranged as at least one photo-detector, in accordance with yet another preferred embodiment of the present invention;

Fig. 6 schematically illustrates an ingestible device, comprising a probe arranged as at least one detector optical fluorescence and a light source, in accordance with still another preferred embodiment of the present invention;

Fig. 7 schematically illustrates an ingestible device, comprising a probe, arranged for infrared thermography, in accordance with yet another preferred embodiment of the present invention;

Figs. 8A and 8B schematically illustrate the operation of an ingestible device comprising at least one thermocouple probe, in accordance with yet another preferred embodiment of the present invention;

Figs. 9A and 9B schematically illustrate the operation of an ingestible device comprising at least one impedance probe, in accordance with still another preferred embodiment of the present invention;

Figs. 10A and 10B schematically illustrate ingestible devices, in accordance with still other preferred embodiments of the present invention;

Fig. 11 schematically illustrates an ingestible device comprising an ultrasound probe, in accordance with yet another preferred embodiment of the present invention;

Figs. 12A - 12C schematically illustrate a probe arranged as an MRI probe, in accordance with yet another preferred embodiment of the present invention;

Figs. 13A - 13B schematically illustrate a tracking system, in accordance with a preferred embodiment of the present invention;

Figs. 14A - 14C schematically illustrate a tracking system, in accordance with another preferred embodiment of the present invention;

Fig. 15 schematically illustrates a tracking system, in accordance with a another preferred embodiment of the present invention;

Figs. 16A - 16B schematically illustrate a tracking system, in accordance with still another preferred embodiment of the present invention;

Fig. 17 schematically illustrates a tracking system, in accordance with yet

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

43

another preferred embodiment of the present invention;

Fig. 18 schematically illustrates a tracking system, in accordance with still another preferred embodiment of the present invention;

5 Figs. 19A – 19B schematically illustrate a tracking system, in accordance with yet another preferred embodiment of the present invention; and

Fig. 20 schematically illustrates an ingestible device, arranged for general screening, in accordance with a preferred embodiment of the present invention.

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

10 The present invention is of an ingestible device, adapted to travel in the gastrointestinal tract and perform a diagnostic image of tissue therein. The diagnostic image comprises diagnostic information as a function of time, for example, since the ingestion of the ingestible device, or diagnostic information as a function of distance traveled by the ingestible device. Specifically, the ingestible
15 device may be arranged to perform a diagnostic image of any of the following, or a combination thereof:

- i. nuclear radiation of a radiopharmaceutical;
- ii. scintillation of a scintillation liquid, responsive to nuclear radiation of a radiopharmaceutical;
- 20 iii. optical fluorescence of a fluorescing-pharmaceutical or of bare gastrointestinal-tract tissue;
- iv. infrared radiation of the gastrointestinal-tract tissue, by infrared thermography;
- v. temperature-differences along the gastrointestinal-tract tissue;
- 25 vi. impedance of the gastrointestinal-tract tissue;
- vii. ultrasound reflection of the gastrointestinal-tract tissue; and
- viii. magnetic resonance of the gastrointestinal-tract tissue.

Additionally, the ingestible device may be adapted for general screening of a large population, on the one hand, and for specific diagnoses of suspected
30 pathologies, on the other.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

44

The principles and operation of the ingestible device according to the present invention may be better understood with reference to the drawings and accompanying descriptions.

Before explaining at least one embodiment of the invention in detail, it is to be understood that the invention is not limited in its application to the details of construction and the arrangement of the components set forth in the following description or illustrated in the drawings. The invention is capable of other embodiments or of being practiced or carried out in various ways. Also, it is to be understood that the phraseology and terminology employed herein is for the purpose of description and should not be regarded as limiting.

Referring to the drawings, Figures 1A – 1C schematically illustrate components 12, 18, and 20 of a diagnostic system 10, in accordance with a preferred embodiment of the present invention.

Diagnostic system 10 includes an ingestible device 12, adapted to travel within a gastrointestinal track 14 of a body 16 and perform diagnosis of a tissue therein.

Diagnostic system 10 may further include extracorporeal apparatus 18, in wireless communication with ingestible device 12, adapted to be worn by body 16, or be placed near body 16. Additionally, diagnostic system 10 may include a computer station 20.

For example, extracorporeal apparatus 18 may be configured as a girdle-like garment 22, with straps 24 and buckles 26, arranged to be worn around the abdomen of body 16, to closely proximate gastrointestinal track 14. Alternatively, apparatus 18 may be worn as an elastic garment, a backpack, a handbag, or the like, or be placed near body 16.

Preferably, when worn by body 16, extracorporeal apparatus 18 further includes an interface 15, such as a removable lining 15 or a removable wrapping 15, for providing a replaceable or a washable surface, between apparatus 18 and body 16.

Preferably, extracorporeal apparatus 18 includes a power source 28, a

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

45

computer means 30, and a related circuitry 32. Additionally, computer means 30 includes a processor 34 and preferably, a memory 36 and a related circuitry 33. However, in accordance with the present invention, signal communication within extracorporeal apparatus 18 and (or) computer means 30 may be wireless.

5 Preferably, computer means 30 further includes a removable data storage implement 38, such as a diskette, a minidisk, a CD, a tape or the like.

Apparatus 18 further includes at least one receiver 40, for receiving signals from ingestible device 12. Additionally, apparatus 18 may include two, or preferably three or more receivers 40, such as 40_A, 40_B, 40_C, and possibly also 40_D, 10 40_E, and 40_F. Communication of with ingestible device 12 may be by RF or by ultrasound radiation.

Apparatus 18 may further include a transmitter 42, or a transmitter and receiver system 42, for communicating with computer station 20, preferably, by RF radiation. Alternatively, communication with computer station 20 may be by cable.

15 Alternatively or additionally, transmitter 42 may be used for sending instructions to ingestible device 12.

Diagnostic system 10 may further include an extracorporeal reference system x,y,z, referenced for example, to any one of receivers 40 of apparatus 18. Additionally, diagnostic system 10 may further include an intracorporeal reference 20 system u,v,w, referenced, for example, to the exit of a stomach 11.

Computer station 20 may be a Personal Computer, a minicomputer, a laptop, or the like. Preferably, computer station 20 includes a data reading implement 44, compatible with removable data-storage implement 38 of apparatus 18. Additionally, computer station 20 may include a receiver 46 or a transmitter and 25 receiver system 46, for communicating with transmitter and receiver system 42 of apparatus 18, or with ingestible device 12. Computer station 20 may also be in communication with a network, for example, for accessing databanks and for contributing to databanks of diagnostic data, as relevant.

Referring further to the drawings, Figures 2A – 2B schematically illustrate 30 ingestible device 12, in accordance with a preferred embodiment of the present

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

46

invention.

As seen in Figure 2A, ingestible device 12 includes at least one probe 50, operative to perform a diagnostic image of tissue along gastrointestinal tract 14. Ingestible device 12 further includes a distal end 11 and a proximal end 13, with respect to stomach 11 (Figure 1A). Furthermore, ingestible device 12 defines an axis R, parallel with its direction of travel.

Additionally, ingestible device 12 includes data-handling apparatus 53, in signal communication with probe 50, arranged for receiving and handling imaging data generated by probe 50.

Data-handling apparatus 53 may be, for example, a transmitter 54, arranged to transmit data, sensed by probe 50, to at least one receiver 40 of extracorporeal apparatus 18 (Figure 1C), or directly to receiver 46 of computer station 20. Transmitter 54 may also transmit a periodic reference signal, which may include identifying details of body 16 and the date and (or) time of the diagnosis.

In accordance with a preferred embodiment of the present invention, transmitter 54 and at least one receiver 40 (Figure 1C) are arranged for RF communication, which may further include multichannel communication. For example, data may be transmitted in one channel, and a reference signal may be transmitted in another. Additionally, where a plurality of probes is used in conjunction with ingestible device 12, as will be described below, each probe may be assigned a channel. Alternatively, transmitter 54 may be arranged to communicate with at least one receiver 40 by ultrasound radiation.

Ingestible device 12 may further include a power source 52 and a related circuitry 56. However, signal communication within ingestible device 12 may be wireless.

Probe 50, data-handling apparatus 53, power source 52 and related circuitry 56 are encapsulated within a shell 58. Shell 58 may be formed of an inert biocompatible material, such as, polycarbonate, polyethylene, natural rubber, silicon, or a composite formed for example, as an epoxy resin impregnated with glass fibers.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

47

Additionally, shell 58 may be coated with a candy-like coating 59, formed, for example, of crusted sugar, sugared gelatin, chocolate, or the like.

The overall size of ingestible device 12 should be small enough for easy ingestion, for example, about 2 cm in length, and about 1 cm in width. It will be appreciated that smaller dimensions are possible. Additionally, somewhat larger dimensions may be possible.

Preferably, ingestible device 12 is disposable. Ingestible device 12 may be disposed naturally, by the body, or retrieved for examination, and then disposed. Alternatively, ingestible device 12 may be retrieved for repeated use, following cleaning and sterilization.

In accordance with a preferred embodiment of the present embodiment seen in Figure 2A, device 12 includes a minimal number of components, necessary for diagnosis. As such, it is relatively inexpensive, thus suitable as a general screening device. Additionally, noise, which may arise from interference between components, is kept at a minimum.

In accordance with another preferred embodiment of the present invention, seen in Figure 2B, ingestible device 12 is arranged for retrieval and repeated use and further includes a second shell 60. Second shell 60 may be formed, for example, of a thin polycarbon layer, or a similar material, and is replaced between uses, following cleaning and sterilization. Additionally, second shell 60 may comprise a candy-like coating. Second shell 60 is utilized in order to overcome any uneasiness, associated with ingesting a device that has been through the gastrointestinal tract of another.

Referring further to the drawings, Figures 3A – 3D schematically illustrate ingestible device 12, arranged for imaging nuclear radiation of a radiopharmaceutical, and a method of imaging thereof, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. Preferably, probe 50 comprises a nuclear-radiation detector 49. Ingestible device 12 may further include transmitter 54, power source 52 and related circuitry 56, as has been described hereinabove, in conjunction with Figure 2A.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

48

Nuclear-radiation detector 49 may comprise at least one Cadmium Zinc Telluride crystal or at least one Cadmium Telluride crystal, operative to detect both gamma and beta radiation. Additionally, two or more crystals may be employed. These may be obtained from eV Products, PA, USA) 375 Saxonburg Blvd. Saxonburg, PA 16056. Alternatively, another nuclear-radiation detector 49, preferably operative to detect both gamma and beta radiation, may be used, as known.

Preferably, nuclear-radiation detector 49 is not collimated; rather, it is operative to detect nuclear radiation from any directions. Alternatively, nuclear-radiation detector 49 may include a honeycomb-type collimator, arranged around its circumference, operative to detect nuclear radiation from any directions. Alternatively, another collimator may be used, as known.

Preferably, nuclear-radiation detector 49 is operative to detect nuclear radiation across a wide energy spectrum from about 6.0 KeV to about 1.5 MeV, associated with beta and gamma radiation. Alternatively, gating may be performed to detect radiation at a specific energy range, associated with a particular isotope. As an example, nuclear-radiation detector 49 may be gated for incoming radiation at an energy of about 28 KeV, which corresponds to gamma photons, emitted by I^{125} . As another example, nuclear-radiation detector 49 may be gated for incoming radiation at an energy of about 0.9 MeV, which corresponds to beta energy of P^{32} . Where two or more crystals are used, one may be gated for one energy range, and the other, for another energy range, in order to detect specific radiation emitted by different radioisotopes, for example, to minimize background interference.

Preferably, nuclear-radiation detector 49 generates a current pulse that is proportional to the energy of a detected particle, with sufficient time resolution to detect each gamma and (or) beta particle separately. Thus, gating may be performed by the electronic circuitry, according to the particle's energies.

Sometime prior to the ingestion of ingestible device 12, for example, several hours to about two days prior to the ingestion, a radiopharmaceutical is administered to body 16. Preferably, administration is by injection. Alternatively,

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

49

administration may be oral or intravenous. The radiopharmaceutical may include a monoclonal antibody such as anti-CEA, anti-TAG-72, or another antibody, labeled with a radioisotope, for example, any one of Technetium Tc^{99m}, Iodine I¹²⁵, I¹²³, I¹³¹, and I¹³³, Indium In¹¹¹, Gallium Ga⁶⁷, thallium Tl²⁰¹, fluorine F¹⁸ and P³².

5 Among these, Ga⁶⁷, I¹³¹, and P³² emit $\beta\epsilon\alpha$ radiation.

In accordance with the present invention, $\beta\epsilon\alpha$ radiation is of particular use, in the small intestine. In water, or body tissue, $\beta\epsilon\alpha$ radiation has a range of only a few millimeters before it is absorbed. Yet in the small intestine, ingestible device makes contact with the walls of gastrointestinal tract 14, and when gated to a particular beta energy, is operative to detect $\beta\epsilon\alpha$ radiation, without the interference of background radiation.

The radiopharmaceutical may include two or more antibodies, each labeled by a different isotope. For example, a cocktail of anti-CEA labeled with any one of I¹²⁵, I¹²³, I¹³¹, I¹³³ or Tc^{99m} and anti-TAG-72 labeled with Indium In¹¹¹ may be used.

15 Additionally, the radiopharmaceutical may include a mixture of two radioisotopes, for example, anti-CEA labeled with I¹³¹ and anti-CEA labeled with I¹³³.

Preferably, Prior to the ingestion of ingestible device 12, the patient is prepared so that minimal contents are present in gastrointestinal track 14.

For illustrative purposes, it is assumed that a pathological site 82 exists along gastrointestinal tract 14. The radiopharmaceutical tied to pathological specific antibodies is likely to concentrate at site 82, generating nuclear radiation 81.

25 As ingestible device 12 travels in gastrointestinal tract 14, as seen in Figure 3A, it transmits data, representing nuclear radiation counts, to extracorporeal computer means 30 (Figure 1C). Preferably, computer means 30 records the incoming data as a function of time, from the time of ingestion.

Preferably, computer means 30 (Figure 1C) records the data as the number of counts during a predetermined time interval, or time channel, for all the time intervals, from the time of ingestion. The predetermined time intervals may be, for

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

50

example, 30 seconds, 1 minute, or 10 minutes, or another predetermined value, and may depend on the expected count rate. For example, if ingestible device 12 takes 70 hours (=4200 minutes) to travel the length of gastrointestinal tract 14, computer means 30 may collect the data in 4200 channels of 1-minute intervals, or in 420 channels of 10-minute intervals, or in any other number of channels that is predetermined. Data manipulation may later coalesce channels to aid in interpretation. For example, data may be collected and stored in very fine channels of, for example, 1 second, and later coalesced and displayed in channels of 10 minutes.

Figure 3B schematically illustrates nuclear-radiation counts in 10-minute channels, at 10 to 12 hours (600 – 720 minutes) after ingestion, as may be generated by computer means 30 (Figure 1C). A statistically significant radiation peak, centered around 640 minutes after ingestion, is indicative of a suspected pathology, such as a neoplastic tissue, at that location.

Although a location known only as 640 (=10.7 hours) after ingestion is not necessarily well defined, it is nonetheless somewhat informative. Generally, ingestible device 12 takes about 70 hours or approximately 3 days to complete its route. Of these, the later 30 to 50 hours are spent in the colon. Thus a surgeon may estimate that at about 11 hours after ingestion, ingestible device 12 was probably in the small intestine.

A method of identifying the location of pathological site 82 is described hereinbelow, in conjunction with Figures 3C and 3D. Alternative methods of identifying the location of pathological site 82 are described hereinbelow, in conjunction with Figures 13A – 19B.

As taught by U.S. Patent 5, 279,607, to Schentag et al., entitled, "Telemetry Capsule and Process," and U.S. Patent 5,396,366 to A'Andrea et al., entitled, "Sampling capsule and process," whose disclosures are incorporated herein by reference, at least three receivers, such as receivers 40_A, 40_B and 40_C (Figure 1C) arranged at different locations, and dedicated algorithms, may be used to determine a precise location of the source of radiation, transmitter 54 (Figure 2A) of ingestible

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

51

device 12, at a given time.

However, due to intrinsic motion of gastrointestinal tract 14 within body 16 (Figure 1A), as part of the digestive process, a precise location of site 82, with respect to extracorporeal reference system $x;y;z$, is meaningless. The same diagnosis, performed a week later, with the same extracorporeal reference system $x;y;z$, will produce different x,y,z values for site 82.

Nonetheless, a distance L traveled by ingestible device 12, from intracorporeal reference system $u;v;w$, for example, the exit of stomach 11, to site 82, may be estimated, based on instantaneous $x;y;z$ values of ingestible device 12. This distance is of value, as a surgeon may measure, invasively, along gastrointestinal tract 14 and arrive at site 82.

For this purpose, precise, instantaneous locations of ingestible device 12 may be estimated, vis a vis plurality of receivers 40 of extracorporeal apparatus 18 (Figure 1C), for each time interval i , by computer means 30. Preferably, extracorporeal reference system $x;y;z$ (Figure 1A) is correlated with the locations of receivers 40, for example, by using one of the receivers as position $(0;0;0)$. The instantaneous x,y,z , values of each time interval i may be denoted as (x_i,y_i,z_i) .

Figure 3C schematically illustrates instantaneous (x_i,y_i,z_i) values of ingestible device 12, as obtained with receivers 40_A , 40_B , and 40_C . Based on these values, an estimated distance L that has been traveled by ingestible device 12, from intracorporeal reference system $u;v;w$ to site 82 may be calculated, by summing over estimated incremental distances ΔL , as follows:

$$L = \sum \Delta L, \quad \text{where } \Delta L = [(x_{i+1} - x_i)^2 + (y_{i+1} - y_i)^2 + (z_{i+1} - z_i)^2]^{1/2}$$

Preferably, the instantaneous values of (x_i,y_i,z_i) are obtained at very short time intervals, for example, of a few seconds.

Figure 3D schematically illustrates estimated distance L as a function of time, since ingestion. Alternatively, another time may be used, for example, the time from intracorporeal reference system $u;v;w$. Thus, a surgeon may observe, for example, that at 640 minutes after ingestion, which may correspond, for example, to 240 minutes from intracorporeal reference system $u;v;w$, ingestible device 12

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

52

passed near site 82, having traveled approximately 2.8 meters within gastrointestinal tract 14.

Thus, a diagnostic image of nuclear radiation may comprise diagnostic information as a function of time, as seen in Figure 3A, or diagnostic information as a function of distance traveled by ingestible device 12, based on the information seen in Figure 3D.

With reference to Figures 3A - 3D, it will be appreciated that computer station 20 (Figure 1B) may be used in tandem with, or in place of computer means 30 (Figure 1C).

Referring further to the drawings, Figures 4A - 4D schematically illustrate ingestible device 12, arranged for imaging nuclear radiation of at least two radioisotopes, and a method of imaging thereof, in accordance with another preferred embodiment of the present invention.

The clock-like property of radioisotopes may by itself serve for techniques to identify pathological sites in the body, as follows:

In a stagnant pool, the time-dependent isotope concentration $N(t)$ of an isotope having an initial concentration N_0 and a decay constant λ may be described as,

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t}.$$

In the body, cleansing may be described by a cleansing rate constant ϕ . Thus, the time-dependent isotope concentration in the body decreases by decay and cleansing, at a rate constant of $\lambda + \phi$. Except where $\phi \gg \lambda$, the decrease rate constant $\lambda + \phi$ is unique to each isotope.

At a pathological site, while buildup occurs by absorption, removal takes place by decay and release, wherein release may be described by a release rate constant η . Thus, the time-dependent isotope concentration at the pathological site decreases at a rate constant of $\lambda + \eta$. As in the case of the body in general, except where $\eta \gg \lambda$, the decrease rate constant $\lambda + \eta$ is unique to each isotope.

In essence, a given isotope behaves as if it has different effective decay constants, as follows: $\lambda + \phi$ for the body in general, and $\lambda + \eta$ for the pathological

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

53

site. Since the antibody or radiopharmaceutical is selected specifically because of a hold up mechanism within pathologies, which is markedly different from that of the tissue in general (i.e., $\eta \ll \varphi$), these effective decay constants may be used to identify a pathological site.

5 A first technique to identify a pathological site is based on administering a radiopharmaceutical which contains two radio-isotopes, A and B, preferably bound to the same antibody. Within the body, the time-dependent concentration of the two radio-isotopes will decrease at the rates, $\lambda_A + \varphi$ and $\lambda_B + \varphi$ for A and B, respectively, and a time-dependent concentration ratio of A/B will depend on these
10 values. However, at a pathological site, their time-dependent concentrations will decrease at the rates, $\lambda_A + \eta$ and $\lambda_B + \eta$ for A and B, respectively. Thus, a change in the isotopic concentration ratio may occur at a pathological site. The change will be observed by a change in the activity ratio between the tissue in general and the pathological site.

15 In Figures 4A – 4D, the administration of radiopharmaceutical to body 16 has included a cocktail of two isotopes, I^{131} and I^{133} . Additionally, nuclear-radiation detector 49 has been arranged to distinguish between photons of a first energy, associated with I^{131} and photons of a second energy, associated with I^{133} , based on the current pulses that are generated, as has been described hereinabove.

20 As seen in Figure 4A, a pathological site 92 may exist in gastrointestinal tract 14, for example, at about 540 minutes from the time of ingestion of ingestible device 12. Additionally, as seen in Figures 4B and 4C, pathological site 92 is too small to generate statistically significant photon peaks of radiation counts either of I^{131} or of I^{133} .

25 However, as seen in Figure 4D, a change in the isotopic activity ratio, I^{131} to I^{133} , at site 92, is indicative of a suspected pathology.

It will be appreciated that a change in the isotopic activity ratio may be observed even when statistically significant peaks of nuclear-radiation counts are observed, and may be used as a confirmation.

30 A diagnostic image of the change in the isotopic activity ratio may comprise

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

54

diagnostic information as a function of time, as seen in Figure 4D, or diagnostic information as a function of distance traveled by ingestible device 12, based on the information seen in Figure 3D.

5 A second technique to identify a pathological site is based on administering a radiopharmaceutical which contains two radio-isotopes, A and B, wherein only A is bound to an antibody. For the body in general, the time-dependent concentration of the two radio-isotopes will decrease at the rates, $\lambda_A + \varphi$ and $\lambda_B + \varphi$ for A and B, respectively, and the time-dependent concentration ratio of A/B will depend on these values. However, at a pathological site, the time-dependent concentration of
10 A will decrease at the rate, $\lambda_A + \eta$, while that of B will decrease at the rate $\lambda_B + \varphi$, and the time-dependent concentration ratio of A/B at the pathological site will depend on these values. Again, a change in the isotopic activity ratio may be observed near a pathological site.

In accordance with the present invention, the techniques for detecting a
15 pathological site, using activity ratios of two isotopes may be optimized by the selection of isotopes, antibodies, the form of administration and the waiting period between the administration of the radiopharmaceutical and the ingestion of ingestible device 12. Additionally, three or more radio-isotopes may be used. Furthermore, the isotopes need not be chemically identical. Additionally, they need
20 not be bound to the same antibody. Many variations of the aforementioned techniques, that rely on the clock-like property of radio-isotopes to identify the hold-up mechanism, associated with a pathological site are possible, and are within the scope of the present invention.

In accordance with the present invention, nuclear-radiation detector 49 may
25 include features taught by U.S. Patent 4,801,803 to Denen, et al., entitled, "Detector and localizer for low energy radiation emissions," U.S. Patent 5,151,598 to Denen, entitled, "Detector and localizer for low energy radiation emissions," U.S. Patent 4,893,013 to Denen et al., entitled, entitled "Detector and Localizer for Low Energy Radiation Emissions," and U.S. Patent 5,070,878 to Denen, entitled, "Detector and
30 localizer for low energy radiation emissions," and U.S. Patent 6,259,095, to Boutun,

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

55

et al., entitled, "System and apparatus for detecting and locating sources of radiation," whose disclosures are incorporated herein by reference.

Referring further to the drawings, Figure 5 schematically illustrates ingestible device 12, arranged for indirect imaging of nuclear radiation by the scintillation that it produces, in accordance with still another preferred embodiment of the present invention. The present embodiment provides a technique for identifying a pathological site indirectly, with a scintillation liquid. Accordingly, probe 50 of ingestible device 12 includes a photodetector 51. Ingestible device 12 may further include transmitter 54, power source 52 and related circuitry 56, as has been described hereinabove, in conjunction with Figure 2A.

In accordance with the present embodiment, the administration of pharmaceuticals to body 16 (Figure 1A) includes a radiopharmaceutical and a scintillation liquid. While the radiopharmaceutical is administered, preferably, by injection, between several hours to about two days prior to the ingestion of ingestible device 12, the scintillation liquid is preferably administered orally, about two hours prior to the ingestion of ingestible device 12.

Preferably, prior to the ingestion of ingestible device 12, body 16 is prepared so that minimal content is present in gastrointestinal tract 14.

The scintillation liquid may be obtained, for example, from IN/U.S. Systems, Inc., 5809 North 50th Street, Tampa, FL 33610-4809, which offers two biodegradable, non-toxic scintillation cocktails, IN-FLOW BD and IN-FLOW ES. Both products have low viscosity to assure pumpability, are non-hazardous and can be disposed of as normal liquid waste.

As ingestible device 12 travels within gastrointestinal tract 14, it is surrounded by a scintillation liquid 94, which produces scintillation to gamma and beta radiation. In the vicinity of pathological site 82, scintillation 96 is produced within the liquid, generated by nuclear radiation 81 from the radiopharmaceutical bound to site 82. Scintillation 96 will be detected by photodetector 51, and transmitted to apparatus 18, via transmitter 54.

A diagnostic image of scintillation may comprise diagnostic information as a

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

56

function of time, in a manner analogous to that seen in Figure 3A, or diagnostic information as a function of distance traveled by ingestible device 12, based on the information seen in Figure 3D.

Photodetector 51 may comprise a single photo-sensing diode, or two or more photo-sensing diodes. Examples of photo-sensing diodes that may be used for the present embodiment, include NT55-754 or NT53-372 described in www.edmundoptics.com/IOD/DisplayProduct.cfm?productid=2232, of Edmund Industrial Optics.

Referring further to the drawings, Figure 6 schematically illustrates ingestible device 12, arranged for imaging optical fluorescence, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. The optical fluorescence may be of a fluorescing-pharmaceutical, or of bare gastrointestinal-tract tissue.

Preferably, probe 50 comprises a photodetector 55, similar, for example, to photodetector 51, described hereinabove, in conjunction with Figure 5, but which preferably further includes a color filter, for example, NT46-149 obtained from Edmund Industrial Optics, hereinabove, so as to be sensitive to a specific color. Alternatively, photodetector 51 may comprise more than one photodiode, each having a different filter.

Additionally, ingestible device 12 further includes an excitation source 78, preferably, a laser light source 78, distal to photodetector 55. Laser light source 78 may be fitted into ingestible device 12 as taught by U.S. Patent 6,324,418 Crowley, entitled, "Portable tissue spectroscopy apparatus and method," whose disclosure is incorporated herein by reference. A light barrier 79 may separate source 78 and photodetector 55.

Ingestible device 12 may further include transmitter 54, power source 52 and related circuitry 56, as has been described hereinabove, in conjunction with Figure 2A.

A diagnostic image of optical fluorescence may comprise diagnostic information as a function of time, in a manner analogous to that seen in Figure 3A, or diagnostic information as a function of distance traveled by ingestible device 12,

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

57

based on the information seen in Figure 3D.

Known fluorescing pharmaceuticals, which give well structured fluorescence spectra include hematoporphyrin derivatives (HPD), when excited in the Soret band around 405 nm. Additionally, they include dihematoporphyrin ether/ester (DHE), hematoporphyrin (HP), polyhematoporphyrin ester (PHE), and tetrasulfonated phthalocyanine (TSPC), when irradiated at 337 nm, for example by an N₂ laser. Each of these, or a combination of these, or other known fluorescing-pharmaceutical and various combinations thereof may be used, in accordance with the present invention.

As taught by U.S. Patent 5,115,137, to Andersson-Engels, et al, entitled, "Diagnosis by means of fluorescent light emission from tissue," whose disclosure is incorporated herein by reference, the fluorescing-pharmaceutical may include tetrasulfonated phthalocyanine (TSPC), and source 78 may comprise an N₂ laser for irradiation at 337 nm.

Alternatively, as taught by U.S. Patent 4,336,809, to Clark entitled, "Human and animal tissue photoradiation system and method," whose disclosure is incorporated herein by reference, the fluorescing-pharmaceutical may include a hematoporphyrin or hematoporphyrin derivative, and source 78 may comprise a xenon ion laser. According to Clark, xenon ion laser has a singly ionized lasing transition in the red range, at a wavelength of about 627 nanometers, which approximately matches the red absorption peak of hematoporphyrin. Additionally, xenon ion laser has a group of doubly ionized lines at wavelengths of about 406, 421, 424, and 427 nanometers. These approximately match the 407 nanometer blue absorption peak of hematoporphyrin.

Alternatively, as taught by Clark hereinabove, the pharmaceuticals that are administered may include a hematoporphyrin or hematoporphyrin derivative, and source 78 may be a krypton ion laser which has 406.7/413.1 nanometer lines matching the 407 nanometer absorption peak of hematoporphyrin.

As ingestible device 12 travels within gastrointestinal tract 14, an optical fluorescence image of the fluorescing-pharmaceutical may be generated. The

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

58

information of the fluorescence image may be recorded in a manner analogous to that described in conjunction with Figure 3A.

It will be appreciated that other pharmaceuticals may be used, having absorption peaks that may be specifically matched by an appropriate laser.

5 Unlike U.S. Patent 6,324,418 to Crowley, hereinabove, which teaches an ingestible pill for performing laser-excited optical fluorescence of bare tissue, the present invention includes administering a fluorescence pharmaceutical and inducing it at an energy that specifically matches an absorption peak of the pharmaceutical.

10 However, in accordance with other preferred embodiments of the present invention, ingestible device 12 may be arranged for imaging optical fluorescence of bare gastrointestinal-tract tissue.

Referring further to the drawings, Figure 7 schematically illustrates ingestible device 12, arranged for imaging infrared radiation of the 15 gastrointestinal-tract tissue, by infrared thermography, in accordance with a preferred embodiment of the present invention.

In the small intestine, ingestible device 12 is likely to make contact with the walls of gastrointestinal tract 14. However, in the colon, contact with the walls is unlikely. Infrared thermography, which measures thermal energy emitted from a 20 surface without contact, and produces a temperature image for analysis, is thus uniquely suitable for use with ingestible device 12.

Preferably, probe 50 comprises an infrared thermography detector 61, formed as photodetector 51, described hereinabove, in conjunction with Figure 5, which further includes an IR filter, for example, IR - NT54-518, obtained from Edmund 25 Industrial Optics hereinabove. Alternatively, infrared thermography detector 61 may be formed of a single photo-sensing diode, or two or more photo-sensing diodes for IR such as EPD-740-0/1.0 - IR selective photo diode, obtained from ROITHNER LASERTECHNIK, A-1040 Vienna, Austria, Schoenbrunner Strasse.

Ingestible device 12 may further include transmitter 54, power source 52 and 30 related circuitry 56, as has been described hereinabove, in conjunction with Figure

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

59

2A.

As ingestible device 12 travels within gastrointestinal tract 14, an image of tissue temperature may be obtained. A pathological site, such as site 82 (Figure 3A) is likely to be at higher temperature than the surrounding tissue, and may thus produce a thermography peak, indicative of pathology.

A diagnostic image of tissue temperature may comprise diagnostic information as a function of time, in a manner analogous to that seen in Figure 3A, or diagnostic information as a function of distance traveled by ingestible device 12, based on the information seen in Figure 3D.

Referring further to the drawings, Figures 8A and 8B schematically illustrate ingestible device 12, arranged for imaging temperature-differences along the gastrointestinal-tract tissue, and a method of imaging thereof, using at least one thermocouple 106_A, in accordance with a preferred embodiment of the present invention.

A thermocouple is a known means for measuring temperature. It includes two wires, made of different metals, connected at one end and very close, but not connected, at the other end. When the connected end of the thermocouple is placed in an area of higher temperature than the other end, a voltage builds up between the wires, at the other end.

At least one thermocouple probe 106_A has tips 108_{A1} and 108_{A2} which preferably are butt with the external surface of shell 58. Temperature differences may thus be measured between tips 108_{A1} and 108_{A2}. Preferably probe 50 includes additional thermocouples, such as 106_B, having tips 108_{B1} and 108_{B2}, and 106_C, having tips 108_{C1} and 108_{C2}. Ingestible device 12 may further include transmitter 54, power source 52 and related circuitry 56, as has been described hereinabove, in conjunction with Figure 2A.

In the small intestine, direct contact between ingestible device 12 and the walls of gastrointestinal tract 14 is likely to occur. As ingestible device 12 travels within gastrointestinal tract 14, particularly in the small intestine, differences in tissue temperatures are detected, as tips 108_A, 108_B, and 108_C form contact with

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

60

tissue of gastrointestinal tract 14. At an interface between a healthy tissue and a pathology, for example, where tip 108_{A1} is in contact with the pathology, and tip 108_{A2} is in contact with a healthy tissue, a spike, indicative of a temperature gradient between the two types of tissue, may be observed.

5 A diagnostic image of tissue temperature differences may comprise diagnostic information as a function of time, in the manner seen in Figure 8B, or diagnostic information as a function of distance traveled by ingestible device 12, based on the information seen in Figure 3D.

10 Referring further to the drawings, Figures 9A and 9B schematically illustrate ingestible device 12, arranged for imaging impedance of the gastrointestinal-tract tissue, and a method of imaging thereof, using at least one impedance probe 110_A, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. Impedance imaging has been found useful in detecting tumors and other pathologies.

15 At least one impedance probe 110_A has tips 112_{A1} and 112_{A2} which preferably are butt with the external surface of shell 58, so as to form direct contact with tissue of gastrointestinal tract 14. Preferably, tips 112_{A1} and 112_{A2} are formed of a biocompatible metal, such as SS, titanium, titanium alloy, and the like, or of another biocompatible conductor. Impedance may thus be measured between tips 112_{A1} and 112_{A2}. Preferably probe 50 includes additional impedance probes, such as 110_B, having tips 112_{B1} and 112_{B2}, and 110_C, having tips 112_{C1} and 112_{C2}.

20 Ingestible device 12 may further include transmitter 54, power source 52 and related circuitry 56, as has been described hereinabove, in conjunction with Figure 2A.

25 In the small intestine, direct contact between ingestible device 12 and the walls of gastrointestinal tract 14 is likely to occur. As ingestible device 12 travels within gastrointestinal tract 14, particularly in the small intestine, differences in tissue impedance are detected, as tips 112_{A1} and 112_{A2}, 112_{B1} and 112_{B2}, and 112_{C1} and 112_{C2} form contact with tissue of gastrointestinal tract 14. At pathological site, a change in impedance is likely to be observed.

30 A diagnostic image of tissue impedance may comprise diagnostic

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

61

information as a function of time, in the manner seen in Figure 9B, or diagnostic information as a function of distance traveled by ingestible device 12, based on the information seen in Figure 3D.

Referring further to the drawings, Figures 10A and 10B schematically illustrate additional components of ingestible device 12, in accordance with other preferred embodiments of the present invention. Ingestible device 12 may further include any one of the following components:

- i. a tracking system 48;
- ii. computer means 64, which may include a processor 66, and preferably also a memory 68, for example, in a form of a microcomputer 64;
- iii. a receiver 70, for receiving instructions from computer means 30 or from computer system 20, as will be described hereinbelow;
- iv. a transducer 69, in power communication with power source 52, for extracorporeally energizing power source 52;
- v. circuitry and components 74 dedicated to signal amplification and (or) preamplification, as known; and
- vi. circuitry and components 76, dedicated to reducing signal to noise ratio, as known.

In accordance with the present invention, computer means 64 is another component of data-handling apparatus 53, arranged for receiving and handling imaging data generated by probe 50. Computer means 64 may be used in tandem with computer means 30 of extracorporeal apparatus 18 (Figure 1C), and (or) computer station 20 (Figure 1B), via transmitter 54, and possibly also, receiver 70, shown in Figure 10A.

Alternatively, computer means 64 may be used in tandem with computer means 30 of extracorporeal apparatus 18 (Figure 1C), and (or) computer station 20 (Figure 1B), via receiver 70 only.

Alternatively, computer means 64 may be used in place of computer means 30 of extracorporeal apparatus 18 (Figure 1C) and in place of transmitter 54, making ingestible device 12 an autonomous unit, as shown in Figure 10B.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

62

Accordingly, extracorporeal apparatus 18 need not be used. Preferably, where extracorporeal apparatus 18 is not used, data may be recorded by computer means 64, and retrieved with ingestible device 12 after the completion of the diagnostic route in gastrointestinal tract 14. Computer means 64 may record the data and perform calculations in manners analogous to that of computer means 30 (Figure 1C), or computer station 20 (Figure 1B), as described hereinabove, in conjunction with Figures 3A - 9B. Memory 68 is preferably analogous to removable data storage implement 38 (Figure 1C) and may be removed and read by data reading implement 44 of computer station 20 (Figure 1B).

Power source 52 may be an energizable power source, which further includes transducer 69, for example, as taught by U.S. Patent 6,277,078, to Porat, et al., entitled, "System and method for monitoring a parameter associated with the performance of a heart," whose disclosure is incorporated herein by reference. Preferably, transducer 69 is a piezoelectric transducer, which may be energized by extracorporeal ultrasound radiation, directed at it.

Receiver 70 may be arranged for RF communication, which may be multichanneled. Alternatively, receiver 70 may be an ultrasound receiver. Receiver 70 and transmitter 54 may be integrated to a single unit.

Communication between the components of ingestible device 12 may be wired or wireless.

Various types of tracking systems 48 may be used, in accordance with the present invention. These may be additional to, or in place of plurality of receivers 40 of extracorporeal apparatus 18 (Figures 1C) and transmitter 54, as will be described hereinbelow, in conjunction with Figures 13A - 19B.

Referring further to the drawings, Figure 11 schematically illustrates ingestible device 12, arranged for imaging ultrasound reflection of the gastrointestinal-tract tissue, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. Accordingly, probe 50 comprises an ultrasound probe 67, formed, for example, as a transducer array, arranged for transmitting and receiving the ultrasonic radiation. Ingestible device 12 may further include computer means

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

63

64, and (or) transmitter 54 and possibly also receiver 70, and other components, as described hereinabove, in conjunction with Figures 10A and 10B.

5 Ultrasound probes similar to probe 67 of the present invention are taught by U.S. Patent 5,088,500 to Wedel, et al., entitled, "Ultrasound finger probe and method for use," U.S. Patent 5,284,147, to Hanoaka, et al., entitled, "Ultrasonic probe to be installed on fingertip," and U.S. Patent Application 20010020131, to Kawagishi, Tetsuya, et al., entitled, "Ultrasonic diagnosis system," whose disclosures are incorporated herein by reference.

10 Various contrast agents may be used with ultrasound probe 67, for example, as taught by U.S. Patent 6,280,704, to Schutt, et al., entitled, "Ultrasonic imaging system utilizing a long-persistence contrast agent," whose disclosure is incorporated herein by reference.

15 A diagnostic image of ultrasound reflection may comprise diagnostic information as a function of time, in the manner analogous to that seen in Figure 3A, or diagnostic information as a function of distance traveled by ingestible device 12, based on the information seen in Figure 3D.

20 Referring further to the drawings, Figures 12A - 12C schematically illustrate ingestible device 12, arranged for imaging magnetic resonance of the gastrointestinal-tract tissue, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. Accordingly, probe 50 comprises an MRI probe 63.

25 MRI probe 63 comprises a miniature permanent magnet 120, preferably formed as a cylindrical rod. Permanent magnet 120 defines a longitudinal axis z, and has magnetic field B_0 in the z direction. Additionally, MRI probe 63 comprises an RF coil 122, preferably surrounding permanent magnet 120. RF coil 122 may be formed as a bird cage RF coil. Alternatively, RF coil may be formed as a multiple-turn RF coil, the multiple turns surrounding permanent magnet 120. Alternatively, another known RF coil may be used.

30 In accordance with a preferred embodiment of the present invention, no gradient coils are used; positional information may be acquired, as has been described hereinbelow, in conjunction with Figures 3A - 3D, or as described

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

64

hereinabove, in conjunction with Figures 13A – 17B.

Thus, a diagnostic image of MRI may comprise diagnostic information as a function of time, in the manner analogous to that seen in Figure 3A, or diagnostic information as a function of distance traveled by ingestible device 12, based on the information seen in Figure 3D.

In accordance with another preferred embodiment of the present invention, gradient coils 124, formed for example, as antihelmholtz type of coils may be used.

The operation of MRI Probe 63 may be controlled by computer station 20, or by computer means 30, in a wireless manner, via receiver 70. Alternatively, the operation of MRI probe 63 may be controlled by computer means 64.

In accordance with a preferred embodiment of the present invention, for use with MRI probe 63, transmitter 54 preferably comprises an ultrasound transmitter, and receiver 70 preferably comprises an ultrasound receiver, wherein the transmitter and receiver may be incorporated into a single ultrasound transducer. Thus, interference from extraneous RF signals is minimized.

Various contrast agents may be used with MRI probe 63, for example, as taught by U.S. Patent 6,315,981 to Unger, entitled, "Gas filled microspheres as magnetic resonance imaging contrast agents," whose disclosure is incorporated herein by reference.

Referring further to the drawings, Figures 13A – 13B schematically illustrate tracking system 48, using at least one acceleration sensor 152, in accordance with a preferred embodiment of the present invention.

As seen in Figure 13A, tracking system 48 may comprise at least one acceleration sensor 152, which senses accelerations in at least three degrees of freedom, such as with respect to a set of three mutually perpendicular coordinate axes. Alternatively, tracking system 48 may comprise at least three acceleration sensors 152, each sensing accelerations along a single axis of a set of three mutually perpendicular coordinate axes. The acceleration sensors may comprise one or more miniature or micro-accelerometers. Computer means 64 or computer means 30 may estimate distance L (Figure 3A) traveled by gastrointestinal diagnostic device 12,

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

65

within gastrointestinal tract 14, as a function of an accelerations sensed by the acceleration sensors.

As seen in Figure 13B, extracorporeal apparatus 18 may further include at least one extracorporeal acceleration sensor 154 which senses accelerations in at least three degrees of freedom, or at least three acceleration sensors, each sensing accelerations in a single degree of freedom, of the set of three mutually perpendicular coordinate axes. In this way, correction for the motion of body 16 (Figure 1A) may be made.

Acceleration sensors 152 and 154 may be used in place of plurality of antennae 40, or in addition to them.

Referring further to the drawings, Figures 14A – 14C schematically illustrate tracking system 48, by magnetic tracking and location, in accordance with another preferred embodiment of the present invention. Tracking system 48 may comprise a system 158 known as miniBird™, which is a magnetic tracking and location system commercially available from Ascension Technology Corporation, P.O. Box 527, Burlington, Vermont 05402 USA (<http://www.ascension-tech.com/graphic.htm>). The miniBird™ 158 measures the real-time position and orientation (six degrees of freedom) of one or more miniaturized sensors, so as to accurately track the spatial location of probes, instruments, and other devices. Thus, distance L (Figure 3A) may be estimated. The dimensions of miniBird™ 158 are 18mm x 8mm x 8mm for Model 800 and 10mm x 5mm x 5mm the Model 500, small enough for use with ingestible device 12.

Experimental results of the operation of miniBird™ 158 are seen in Figures 14B and 14C. A flexible U-shaped plastic tube 140, of 120 cm in length and 6 cm in diameter, was fixed to a flat surface (not shown) and served as a model for the human colon. A single radiation source constituting a point source 142 of 100 μCi of ⁵⁷Co was attached to the outer surface of the tube. Ingestible device 12, was simulated by radiation detector 144 comprising a 125 mm³ CdZnTe crystal, obtained from eV Products, PA, USA) 375 Saxonburg Blvd.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

66

Saxonburg, PA 16056, used without a collimator.

Attached to radiation detector 144 was miniBird 158, forming a model of ingestible device 12. The count readings were filtered using an energy window of +/-6% around the 122 KeV energy peak. Radiation detector 144 and miniBird 158 were tied to a string (not shown) and pulled by hand, a distance L' through the lumen of tube 140, past radiation source 142. The integrated count readings and location information were relayed to a personal computer for processing and visual presentation. The end result was a color-coded map, shown in black-and-white in Figure 14C, which was proportional to the radiation count readings detected along the tube. Figure 14C shows a gradual increase in radiation and a gradual decline with peak radiation corresponding to the true location of the source.

The result confirms that ingestible device 12, equipped with a radiation detector and location system and software may correctly identify a radiolabeled tissue within the gastrointestinal tract.

Referring further to the drawings, Figure 15 schematically illustrates a tracking system 48, which includes at least one miniature roller 84, in accordance with yet another embodiment of the present invention. Accordingly, ingestible device 12 further includes at least one miniature roller 84, external to shell 58. Roller 84 is in communication with a counter 86, which is internal to shell 58 and which counts complete revolutions performed by roller 84 and converts the count to signals, which are relayed to transmitter 54 and transmitted to extracorporeal computer means 30. Roller 84 measures distance traveled by ingestible device 12 in a manner similar to that by which tires measure the distance traveled by a car. In some embodiments, two or more rollers 84 may be used.

Preferably, ingestible device 12 with at least one roller 84 are enclosed within a cast 88 of gelatin, sugar or another substance that dissolves easily, to facilitate swallowing. In stomach 11 (Figure 1A) cast 88 dissolves, uncovering at least one roller 84, which may then track the distance traveled in gastrointestinal tract 14, from intracorporeal reference system u;v;w, at the exit of stomach 11. The distance traveled by ingestible device 12, may be presented as a function of time, in

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

67

a manner analogous to that of Figure 3D.

Referring further to the drawings, Figures 16A – 16B schematically illustrate tracking system 48, which is based on cross correlation of reflected light, in accordance with still another preferred embodiment of the present invention.

5 Cross correlation of reflected light is a technique of movement tracking, described in www.logitech.com/cf/products/productoverview.cfm/95, and used by Logitech iFeel™ MouseMan.

As seen in Figure 16A, tracking system 48 comprises a light source 75, for example, a light-emitting diode 75, and at least two photo-sensing diodes, 71_A and 10 71_B, arranged a distance ΔP apart, $\alpha\lambda\omicron\nu\gamma$ τηε Ρ αξις? Preferably, a light barrier 79 separates light-emitting diode 75 and photo-sensing diodes, 71_A and 71_B.

Light, emitted from diode 75, is reflected by the walls of gastrointestinal tract 14 and detected by the at least two photo-sensing diodes, 71_A and 71_B. By cross correlating detected signals at a first time T and at a later time T+ ΔT , the 15 incremental distance traveled by ingestible device 12, within gastrointestinal tract 14, during period ΔT may be evaluated. Distance L (Figure 3A), traveled by ingestible device 12, may thus be evaluated by summing the incremental distances. Preferably, period ΔT is of the order of several seconds.

Alternatively, as seen in Figure 16B, a photodetector 71, comprising a 20 plurality of photo-sensing diodes, may be used, arranged with various distances between them along the R axis, to enhance the cross correlation.

In embodiments where light source 78 (Figure 6) is used, as described hereinabove, light source 78 may be used in place of diode 75.

25 Additionally, photo-sensing diodes, 71_A and 71_B may be arranged to sense reflected light, emitted by light source 75 or 78, or optical fluorescence.

In accordance with the present invention, other forms of cross correlation may be used, for example, by ultrasound reflection, nuclear radiation, infrared radiation, scintillation produced by a scintillation liquid, impedance measurements, and the like.

30 Referring further to the drawings, Figure 17 schematically illustrates tracking

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

68

system 48, wherein cross correlation is based on background-level nuclear radiation, in accordance with still another preferred embodiment of the present invention. Accordingly, nuclear-detector 49 includes at least two, and preferably a plurality of crystals, arranged with various distances between them along the R axis.

5 By cross correlating background radiation levels at a first time T and at a later time T+ Δ T, the incremental distance traveled by ingestible device 12 during period Δ T may be evaluated.

Referring further to the drawings, Figure 18 schematically illustrates tracking system 48, wherein cross correlation is based on infrared radiation, in accordance with yet another preferred embodiment of the present invention. Thus, thermography detector 61 may comprise at least two, and preferably a plurality of photo-sensing diodes, arranged with various distances between them along the R axis. By cross correlating infrared radiation levels at a first time T and at a later time T+ Δ T, the incremental distance traveled by ingestible device 12 during period

10 Δ T may be evaluated.

Similarly, tracking in the small intestine may be performed by cross correlation of impedance, using an impedance probe, which is preferably a multi-element impedance probe, with the multi-elements arranged with various distances between them, along the R axis, in accordance with still another preferred embodiment of the present invention.

20

Additionally, tracking in the small intestine may be performed by cross correlation of temperature differences, using a thermocouple probe, which is preferably a multi-element thermocouple probe, with the multi-elements arranged with various distances between them, along the R axis, in accordance with yet another preferred embodiment of the present invention.

25

Referring further to the drawings, Figures 19A and 19B schematically illustrates tracking system 48, using ultrasound radiation, in accordance with still other preferred embodiments of the present invention. Tracking system 48 comprises a piezoelectric transducer 72, operable in the frequency range of about 40

30 KHz to about 20 MHz, at a power of few milliwatts.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

69

Piezoelectric transducer 72 is operable by several methods, for tracking ingestible device 12, as follows:

1. Tracking may be performed by cross correlation of ultrasound radiation. As seen in Figure 19A, a signal sent by transducer 72 will be reflected off the walls of gastrointestinal tract 14, and received again by transducer 72 and at least one additional transducer 77, of similar characteristics. Transducers 77 and 72 are arranged at a predetermined distance between them, along the R axis. By cross correlating signals from transducer 72 at a first time T and at a later time T+ Δ T, the incremental distance traveled by ingestible device 12 during period Δ T may be evaluated. Additionally, a plurality of transducers 77 may be used, arranged with various distances between them, along the R axis.
2. Transducer 72 may operate in tandem with at least three extracorporeal receivers 40_A, 40_B and 40_C (Figure 1C), formed as piezoelectric transducers and arranged in direct contact with body 16, at different locations. For example, extracorporeal transducers 40_A, 40_B and 40_C may be patch-sensor devices, described in U.S. Patents 5,807,268; 5,913,829 and 5,885,222, all of which are assigned to MedAcoustics, Inc., Raleigh, NC, USA, the disclosures of which are incorporated herein by reference. A first signal, sent by transducer 40_A is received by transducer 72, then sent out again by transducer 72 and received by transducers 40_A, 40_B and 40_C. A second signal, sent by transducer 40_B is received by transducer 72, then sent out again by transducer 72 and received by transducers 40_A, 40_B and 40_C. A third signal, sent by transducer 40_C is received by transducer 72, then sent out again by transducer 72 and received by transducers 40_A, 40_B and 40_C. A signal is then sent out again by transducer 40_A and the process is repeated. The distance between transducers 40_A and 72 is calculated based on the time the signal traveled from transducer 40_A to transducer 72 and back to transducer 40_A. In a similar manner, the distances between transducers 40_B and 72 and between transducers 40_C and 72 may be calculated. As a result, the instantaneous x;y;z location of ingestible device 12 may be obtained, and distance L (Figure 3A) traveled by ingestible device 12, may be estimated, as described hereinbelow, in conjunction with Figures 3C and 3D.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

70

Additional extracorporeal transducers, such as 40_D, 40_E, and 40_F, may further be used.

3. Alternatively, or additionally, signals sent by transducer 72 may be received by at least three extracorporeal transducers 40_A, 40_B and 40_C, and the distances from receivers 40 to transducer 72 may be estimated in accordance with the inverse square relationship, based on differences in amplitudes.

Transducer 72 may further be used as an ultrasound transmitter, in place of, or in addition to transmitter 54 (Figure 2A). Furthermore, transducer 72 may be used as an ultrasound receiver, in place of, or in addition to receiver 70 (Figure 10A). As such, transducer 72 comprises data-handling apparatus 53 and is arranged for receiving and handling imaging data generated by probe 50.

It is important to point out the difference in approach, between estimating distance L (Figure 3A), as described hereinabove, in conjunction with Figures 3C - 3D, 13A - 13B, 14A - 14C and 19B, and evaluating distance L, as described hereinabove, in conjunction with Figures 15, 16A, 16B, 17, 18, and 19A.

In Figures 3C - 3D, 13A - 13C, 14A - 14C, and 19B, instantaneous x;y;z values are obtained with respect to extracorporeal reference system x;y;z, using at least three extracorporeal receivers, or at least one acceleration sensor, or a magnetic tracking and location system. This approach is fraught with a small error due to movement of gastrointestinal tract 14, as part of the digestive process. Thus, a calculation of the distance traveled by ingestible device 12, for example, from the exit of stomach 11 to a pathological site, will give only an estimated distance.

Yet, in Figures 15, 16A, 16B, 17, 18, and 19A, incremental distances are obtained vis a vis the walls of gastrointestinal tract 14, using a roller or cross correlation of a sensed parameter. This approach is free of any error due to movement of gastrointestinal tract 14. Thus, a calculation of the distance traveled by ingestible device 12 will give a more exact value, than that of the first approach.

The present invention further includes a gastrointestinal-tract diagnostic program, comprising a range of ingestible devices, suitable for general screening of a large population, on the one hand, and specific diagnoses of suspected

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

71

pathologies, on the other.

For example, general screening for gastrointestinal-tract neoplasm may be addressed with ingestible device 12, comprising nuclear-radiation detector 49, ingested after the administration of an anti-CEA or anti-TAG-72 radiopharmaceutical, or a radiopharmaceutical containing both.

Specific diagnoses, for example, of inflammations, may be addressed with ingestible device 12, comprising nuclear-radiation detector 49, ingested after the administration of Ga⁶⁷ citrate which is used for the detection of chronic inflammation, or after the administration of Tc^{99m}-HMPAO leukocytes, which have high sensitivity and specificity for acute infections.

It will be appreciated that many other combinations of ingestible device 12 and a specific pharmaceutical may be employed.

In accordance with another preferred embodiment of the present invention, general screening for gastrointestinal-tract pathologies may be addressed without a pharmaceutical. Additionally, general screening may be addressed by providing an inexpensive ingestible device, which need not be retrieved and may be disposed of naturally, by the body. It may be pointed out that for general screening, ingestible device 12 that need not be retrieved is advantageous, since invariably, retrieval is associated with psychological and physical uneasiness.

An example of a relatively inexpensive ingestible device 12, operative without a pharmaceutical, is provided by ingestible device 12 of Figure 7, hereinabove, wherein infrared thermography detector 61 is used for temperature imaging. Additionally, an example is provided in Figure 8A, hereinabove, wherein at least one thermocouple probe 106_A is used, for temperature-difference imaging, particularly of the small intestine. Additionally, an example is provided in Figure 9A, hereinabove, wherein at least one impedance probe 110_A is used, for impedance imaging, particularly of the small intestine. These may be used alone, or in combination. Since these are used without pharmaceuticals, there are little side effects associated with them.

Referring further to the drawings, Figure 20 schematically illustrates a

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

72

preferably disposable general-screening ingestible device 12, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. Preferably, ingestible device 12 includes infrared thermography detector 61, for temperature imaging without contact. Furthermore, infrared thermography detector 61 preferably includes a plurality of photo-sensing diodes, arranged, for example, along the R axis, for tracking ingestible device 12 by cross correlation of infrared radiation.

Additionally, general-screening ingestible device 12 may include a multi-element thermocouple probe 106, having a plurality of tips 108₁ and 108₂, arranged, for example, as two or more rings around the circumference of ingestible device 12. Furthermore, general-screening ingestible device 12 may include a multi-element impedance probe 110, having a plurality of tips 112₁ and 112₂, 108₂, arranged, for example, as two or more rings around the circumference of ingestible device 12.

While multi-element thermocouple probe 106 and impedance probe 110 are suitable for diagnosis of the small intestine, infrared thermography detector 61 is arranged to produce a temperature image of entire gastrointestinal tract 14.

Preferably, ingestible device 12 further includes power source 52, transmitter 54 or transducer 72 (Figure 19B) and related circuitry 56.

In accordance with the present invention, general screening ingestible device 12 may be administered as a first stage. Where pathologies are suspected, imaging may be repeated with ingestible device 12 arranged for other forms of diagnosis, preferably with specific pharmaceuticals.

Additionally, ingestible device 12, arranged for other forms of diagnosis may further include the probes of general screening ingestible device 12, in order to correlate early findings with those of later stages.

In accordance with the present invention, ingestible device 12 may comprise a single probe 50, or two or more different probes 50, for producing simultaneous imaging by different techniques.

In accordance with the present invention, ingestible device 12 may comprise probe 50 and a second probe, formed as a video camera, for example, a video

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

73

camera as taught by U.S. 5,604,531, to Iddan, et al., entitled, "In vivo video camera system," and U.S. Patent Application 20010035902, to Iddan, G. J., et al., entitled, "Device and system for in vivo imaging," whose disclosures are incorporated herein by reference.

5 In accordance with the present invention, the choice of a radiopharmaceutical for the detection of neoplastic tissue, may include any one of the following:

1. CEA-Scan is a Tc^{99m} -labeled monoclonal antibody fragment, which targets CEA, or an anti-CEA monoclonal antibody labeled by another radioisotope, for example, I^{131} . (Jessup JM. 1998, Tumor markers – prognostic and therapeutic implications for colorectal carcinoma, *Surgical Oncology*; 7: 139-151.)
- 10 2. In^{111} -Satumomab Pendetide (Oncoscint®), as an anti TAG-72. (Molinolo A; Simpson JF; et al. 1990, Enhanced tumor binding using immunohistochemical analyses by second generation anti-tumor-associated glycoprotein 72 monoclonal antibodies versus monoclonal antibody B72.3 in human tissue, *Cancer Res.* 50(4): 1291-8.)
- 15 3. Anti-Lipid-Associated Sialic Acid (LASA). (Ebril KM, Jones JD, Klee GG. 1985, Use and limitations of serum total and lipid-bound sialic acid concentrations as markers for colorectal cancer, *Cancer*; 55:404-409.)
- 20 4. Anti-Matrix Metalloproteinase-7 (MMP-7). (Mori M, Barnard GF et al. 1995, Overexpression of matrix metalloproteinase-7 mRNA in human colon carcinoma. *Cancer*; 75: 1516-1519.)

Additionally, in accordance with the present invention, a radiopharmaceutical may be used as a marker for nonmalignant pathologies, such as gastrointestinal inflammations and infections. Examples include the following:

- 25 1. Ga^{67} citrate. (Mettler FA, and Guiberteau MJ, Eds. 1998, Inflammation and infection imaging. *Essentials of nuclear medicine*. Fourth edition. Pgs: 387-403.)
2. Nonspecific-polyclonal immunoglobulin G (IgG). (Mettler FA, and Guiberteau MJ, *ibid.*)
3. Radio-labeled leukocytes, such as such as In^{111} oxine leukocytes and Tc^{99m}
- 30 HMPAO leukocytes. (Mettler FA, and Guiberteau MJ, *ibid.*; Corstens FH; van der

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

74

Meer JW. 1999. Nuclear medicine's role in infection and inflammation. *Lancet*; 354 (9180): 765-70.)

The particular choice of a radionuclide for labeling the radiopharmaceutical is dependent upon its nuclear properties, the physical half-life, the detection instruments' capabilities, the pharmacokinetics of the radiolabeled antibody, and the degree of difficulty of the labeling procedure. The radionuclide may be, for example, any one of Technetium Tc^{99m} , Iodine I^{125} , I^{123} , I^{131} , and I^{133} , Indium In^{111} , Gallium Ga^{67} , thallium Tl^{201} , fluorine F^{18} and P^{32} .

It is appreciated that certain features of the invention, which are, for clarity, described in the context of separate embodiments, may also be provided in combination in a single embodiment. Conversely, various features of the invention, which are, for brevity, described in the context of a single embodiment, may also be provided separately or in any suitable subcombination.

Although the invention has been described in conjunction with specific embodiments thereof, it is evident that many alternatives, modifications and variations will be apparent to those skilled in the art. Accordingly, it is intended to embrace all such alternatives, modifications and variations that fall within the spirit and broad scope of the appended claims. All publications, patents and patent applications mentioned in this specification are herein incorporated in their entirety by reference into the specification, to the same extent as if each individual publication, patent or patent application was specifically and individually indicated to be incorporated herein by reference. In addition, citation or identification of any reference in this application shall not be construed as an admission that such reference is available as prior art to the present invention.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

75

WHAT IS CLAIMED IS:

1. An ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:
 - a probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by nuclear radiation of a radiopharmaceutical;
 - data-handling apparatus, in signal communication with said probe, for receiving and handling imaging data, generated by said probe;
 - a power source, for powering said probe and data-handling apparatus; and
 - a shell, which encapsulates said probe, data-handling apparatus, and power source within.
2. The ingestible device of claim 1, wherein said probe comprises a nuclear-radiation detector, arranged for detecting gamma and beta radiation.
3. The ingestible device of claim 2, wherein said nuclear-radiation detector is not collimated, to detect nuclear radiation impinging at any angle.
4. The ingestible device of claim 2, wherein said nuclear-radiation detector is gated to a narrow energy range, associated with a particular radioisotope.
5. The ingestible device of claim 2, wherein said nuclear-radiation detector comprises at least two crystals.
6. The ingestible device of claim 5, wherein each of said at least two crystals is gated to a different narrow energy range, associated with a different radioisotope.
7. The ingestible device of claim 5, wherein said at least two crystals are a predetermined distance apart, in the direction of travel, and are operative to

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

76

evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating nuclear radiation striking said at least two crystals at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

8. The ingestible device of claim 1, wherein said probe comprises a photodetector, arranged to detect scintillation produced by a scintillation liquid responsive to nuclear radiation of said radiopharmaceutical.

9. The ingestible device of claim 8, wherein said photodetector comprises at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, operative to evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating scintillation striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

10. An ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

- a probe, comprising a photodetector, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by optical fluorescence of a fluorescing-pharmaceutical;

- a laser light source, of a wavelength which substantially matches at least one absorption peak of said fluorescing-pharmaceutical;

- data-handling apparatus, in signal communication with said probe, for receiving and handling imaging data, generated by said probe;

- a power source, for powering said probe, light source, and data-handling apparatus; and

- a shell, which encapsulates said probe, light source, data-handling apparatus, and power source within.

11. The ingestible device of claim 10, wherein said photodetector

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

77

comprising at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, operative to evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating fluorescence striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

12. The ingestible device of claim 10, and further comprising at least two reflected-light photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, operative to evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating reflected light striking said reflected-light photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

13. An ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

- a probe, comprising a photodetector, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by optical fluorescence of a bare gastrointestinal-tract tissue;

- a laser light source, of a wavelength which substantially matches an absorption peak of said bare gastrointestinal-tract tissue;

- data-handling apparatus, in signal communication with said probe, for receiving and handling imaging data, generated by said probe;

- a power source, for powering said probe, light source, and data-handling apparatus; and

- a shell, which encapsulates said probe, light source, data-handling apparatus, and power source within,

wherein said photodetector comprising at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, operative to evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating fluorescence striking said photo-sensing diodes at a

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

78

time T and at a later time T + ΔT .

14. The ingestible device of claim 13 and further comprising at least two reflected-light photo-sensing diodes, adapted to sense reflected light from said laser light source, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, operative to evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating reflected light striking said reflected-light photo-sensing diodes at a time T and at a later time T + ΔT .

15. An ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

a probe, comprising a thermography detector, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by infrared thermography;

data-handling apparatus, in signal communication with said probe, for receiving and handling imaging data, generated by said probe;

a power source, for powering said probe and data-handling apparatus; and

a shell, which encapsulates said probe, data-handling apparatus, and power source within.

16. The ingestible device of claim 15, wherein said thermography detector comprises at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, operative to evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating infrared radiation striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time T + ΔT .

17. An ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

a thermocouple probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by temperature-differences;

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

79

data-handling apparatus, in signal communication with said probe, for receiving and handling imaging data, generated by said probe;

a power source, for powering said probe and data-handling apparatus; and

a shell, which encapsulates said probe, data-handling apparatus, and power source within.

18. An ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

an impedance probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by impedance;

data-handling apparatus, in signal communication with said probe, for receiving and handling imaging data, generated by said probe;

a power source, for powering said probe and data-handling apparatus; and

a shell, which encapsulates said probe, data-handling apparatus, and power source within.

19. An ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

an ultrasound probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by ultrasound reflection;

data-handling apparatus, in signal communication with said probe, for receiving and handling imaging data, generated by said probe;

a power source, for powering said probe and data-handling apparatus; and

a shell, which encapsulates said probe, data-handling apparatus, and power source within.

20. An ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

an MRI probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by magnetic resonance;

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

80

data-handling apparatus, in signal communication with said probe, for receiving and handling imaging data, generated by said probe;

a power source, for powering said probe and data-handling apparatus; and

a shell, which encapsulates said probe, data-handling apparatus, and power source within.

21. An ingestible device, arranged for traveling within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

at least two probes, each operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image selected from the group, consisting of nuclear radiation of a radiopharmaceutical, scintillation of a scintillation liquid, responsive to nuclear radiation of a radiopharmaceutical, optical fluorescence of a fluorescing-pharmaceutical, optical fluorescence of a bare gastrointestinal-tract tissue, infrared thermography, temperature-differences, impedance, ultrasound reflection, magnetic resonance, and video, wherein each probe is operative to perform a different diagnostic image;

data-handling apparatus, in signal communication with said probes, for receiving and handling imaging data, generated by said probes;

a power source, for powering said probes and said data-handling apparatus; and

a shell, which encapsulates said probes, data-handling apparatus, and power source within.

22. The ingestible device of claim 21 and further including a light source.

23. The ingestible device of any one of claims 1, 10, 13, 15, 17, 18, 19, 20, and 21 and further comprising a coating, selected from the group consisting of a candy-like coating, a biologically inert coating which is replaced between uses, and a biologically inert coating which is replaced between uses, covered with a candy-like coating.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

81

24. The ingestible device of any one of claims 1, 10, 13, 15, 17, 18, 19, 20, and 21, wherein said data-handling apparatus comprises a transmitter, communicable with said probe and in signal communication with extracorporeal apparatus.

25. The ingestible device of claim 24, wherein said transmitter comprises a piezoelectric transducer.

26. The ingestible device of claim 25, wherein said piezoelectric transducer is further arranged for tracking said ingestible device within said gastrointestinal tract, in tandem with at least three extracorporeal piezoelectric transducers, at different locations, in direct contact with said body, based on the time of signal travel from each of said extracorporeal transducer to said ingestible device and back.

27. The ingestible device of claim 24, wherein said transmitter comprises an RF transmitter.

28. The ingestible device of claim 27, wherein said transmitter is further arranged for tracking said ingestible device within said gastrointestinal tract, in tandem with at least three extracorporeal RF receivers.

29. The ingestible device of claim 27, wherein said transmitter comprises a multi-channel transmitter.

30. The ingestible device of claim 24, wherein said transmitter produces a reference signal at predetermined time intervals.

31. The ingestible device of claim 30, wherein said reference signal further includes identifying information of said body.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

82

32. The ingestible device of claim 24 and further comprising a receiver.
33. The ingestible device of claim 32, wherein said receiver comprises a multi-channel receiver.
34. The ingestible device of any one of claims 1, 10, 13, 15, 17, 18, 19, 20, and 21, wherein said data-handling apparatus comprises a computing means.
35. The ingestible device of claim 34 and further including a memory, for recording diagnostic information produced by said probe, therein.
36. The ingestible device of claim 35, wherein said memory is a removable data-storage implement.
37. The ingestible device of any one of claims 1, 10, 13, 15, 17, 18, 19, 20, and 21, wherein said power source comprises an energizable power source.
38. The ingestible device of claim 37, wherein said energizable power source comprises a piezoelectric transducer.
39. The ingestible device of any one of claims 1, 10, 13, 15, 17, 18, 19, 20, and 21 and further including a tracking means, for tracking said ingestible device within said gastrointestinal tract.
40. The ingestible device of claim 39, wherein said tracking is performed vis a vis an extracorporeal reference system.
41. The ingestible device of claim 40, wherein said tracking means comprises at least one acceleration sensor, which senses accelerations in at least three degrees of freedom, with respect to a set of three mutually perpendicular

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

83

coordinate axes.

42. The ingestible device of claim 40, wherein said tracking means comprises at least three acceleration sensors, each sensing accelerations along a single axis of a set of three mutually perpendicular coordinate axes.

43. The ingestible device of claim 40, wherein said tracking means comprises a magnetic tracking and location system.

44. The ingestible device of claim 40, wherein said tracking means includes a piezoelectric transducer, operable in tandem with at least three extracorporeal piezoelectric transducers, at different locations, in direct contact with said body, for tracking based on the time of signal travel from each of said extracorporeal transducer to said ingestible device and back.

45. The ingestible device of claim 39, wherein said tracking is performed vis a vis the walls of said gastrointestinal tract.

46. The ingestible device of claim 45, wherein said tracking means comprises at least one roller, adapted to roll against the tissue of said gastrointestinal tract, wherein said at least one roller is in communication with a counter, and wherein the number of revolutions made by said at least one roller indicate the length traveled by said ingestible device.

47. The ingestible device of claim 45, wherein said tracking means includes at least two piezoelectric transducers, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, operative to evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating ultrasound reflection of an ultrasound pulse, originating from one of said at least two piezoelectric transducers, striking said at least two piezoelectric transducers, at

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

84

a time T and at a later time $T + \Delta T$.

48. The ingestible device of claim 47 and further including a plurality of piezoelectric transducers, to enhance the cross correlation.

49. The ingestible device of claim 45, wherein said tracking means includes a light source and at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, operative to evaluate an incremental distance traveled within said gastrointestinal tract, during a period ΔT , by cross correlating reflected light striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

50. The ingestible device of claim 49 and further including a plurality of photo-sensing diodes to enhance the cross correlation.

51. The ingestible device of any one of claims 1, 10, 13, 15, 17, 18, 19, 20, and 21, wherein said ingestible device is disposable, and needs not be retrieved.

52. A tissue diagnostic system, comprising:
an ingestible device, in accordance with of any one of claims 1, 10, 13, 15, 17, 18, 19, 20, and 21; and
extracorporeal apparatus, comprising:
at least one extracorporeal receiver;
an extracorporeal computing means; and
an extracorporeal power source.

53. The tissue diagnostic system of claim 52, wherein said extracorporeal apparatus further includes a replaceable interface.

54. The tissue diagnostic system of claim 52, wherein said at least one

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

85

extracorporeal receiver further includes at least three extracorporeal receivers, for tracking said ingestible device.

55. The tissue diagnostic system of claim 54, wherein said at least three extracorporeal receivers further includes at least three piezoelectric-transducer patch-sensor devices.

56. The tissue diagnostic system of claim 52, wherein said at least one extracorporeal receiver comprises an RF receiver.

57. The tissue diagnostic system of 56, wherein said at least one extracorporeal receiver comprises a multi-channel receiver.

58. The tissue diagnostic system of 52, and further comprising an RF transmitter.

59. The tissue diagnostic system of claim 52, wherein said ingestible device further comprises at least one intracorporeal acceleration sensor, which senses accelerations in at least three degrees of freedom, with respect to a set of three mutually perpendicular coordinate axes, and wherein said extracorporeal apparatus further comprises at least one extracorporeal acceleration sensor, for sensing accelerations of said body, in at least three degrees of freedom, with respect to a set of three mutually perpendicular coordinate axes, in order to correct measurements of said intracorporeal acceleration sensor, for movements of said body.

60. A method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract of a body, comprising:

providing an ingestible device comprising a probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by nuclear radiation of a

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

86

radiopharmaceutical;

administrating said radiopharmaceutical;

ingesting said ingestible device, a predetermined time after said administrating said radiopharmaceutical;

producing diagnostic signals with said probe, as said ingestible device travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic image; and recording information of said diagnostic image.

61. The method of claim 60, wherein said probe comprises a nuclear-radiation detector, arranged for detecting gamma and beta radiation.

62. The method of claim 61, wherein said nuclear-radiation detector comprises at least two crystals.

63. The method of claim 62, and further including gating each of said crystals to a different narrow energy range, associated with a different radioisotope.

64. The method of claim 63, and further including using the clock-like property of nuclear radiation to identify a pathological site, by an activity ratio of at least two radioisotopes.

65. The method of claim 62, wherein said at least two crystals are arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, and wherein said method further includes evaluating the distance traveled within said gastrointestinal tract, by cross correlating nuclear radiation striking said crystals at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

66. The method of claim 60, wherein said probe comprises a photodetector, wherein said method further includes administrating a scintillation liquid, a predetermined time after said administrating said radiopharmaceutical and a

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

87

predetermined time before said ingesting said ingestible device, and wherein said producing diagnostic signals with said probe further includes detecting scintillation, produced by said scintillation liquid, responsive to nuclear radiation of said radiopharmaceutical, thus forming said diagnostic image.

67. The method of claim 66, wherein said probe comprises at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, and wherein said method further includes evaluating the distance traveled within said gastrointestinal tract, by cross correlating scintillation striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

68. A method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract, comprising:

- providing an ingestible device comprising a laser light source and a probe, comprising a photodetector, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by optical fluorescence of a fluorescing-pharmaceutical, wherein said laser light source is operative at a wavelength that substantially matches an absorption peak of said fluorescing-pharmaceutical;

- administering said fluorescing-pharmaceutical;

- ingesting said ingestible device, a predetermined time after said administering said fluorescing-pharmaceutical;

- producing diagnostic signals with said probe, as said ingestible device travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic image; and

- recording information of said diagnostic image.

69. The method of claim 68, wherein said photodetector comprises at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, and wherein said method further includes evaluating the distance traveled within said gastrointestinal tract, by cross correlating fluorescence striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

88

70. The method of claim 68, and further including at least two reflected-light photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, and wherein said method further includes evaluating the distance traveled within said gastrointestinal tract, by cross correlating reflected light striking said reflected-light photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

71. A method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract, comprising:

providing an ingestible device comprising a laser light source and a probe, comprising a photodetector, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by optical fluorescence of a bare tissue, wherein said laser light source is operative at a wavelength that substantially matches an absorption peak of said bare gastrointestinal-tract tissue;

ingesting said ingestible device;

producing diagnostic signals with said probe, as said ingestible device travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic image; and

recording information of said diagnostic image,

wherein said photodetector comprises at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, and wherein said method further includes evaluating the distance traveled within said gastrointestinal tract, by cross correlating fluorescence striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

72. The method of claim 71, and further including at least two reflected-light photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, and wherein said method further includes evaluating the distance traveled within said gastrointestinal tract, by cross correlating reflected light striking said reflected-light photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

73. A method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

89

tract, comprising:

providing an ingestible device comprising a probe, which further comprises a thermography detector, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by infrared thermography;

ingesting said ingestible device;

producing diagnostic signals with said probe, as said ingestible device travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic image; and

recording information of said diagnostic image.

74. The method of claim 73, wherein said thermography detector further comprises at least two photo-sensing diodes, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel, and wherein said method further includes evaluating the distance traveled within said gastrointestinal tract, by cross correlating infrared radiation striking said photo-sensing diodes at a time T and at a later time $T + \Delta T$.

75. A method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract, comprising:

providing an ingestible device comprising a thermocouple probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by temperature-differences;

ingesting said ingestible device;

producing diagnostic signals with said probe, as said ingestible device travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic image; and

recording information of said diagnostic image.

76. A method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract, comprising:

providing an ingestible device comprising an impedance probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by impedance;

ingesting said ingestible device;

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

90

producing diagnostic signals with said probe, as said ingestible device travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic image; and recording information of said diagnostic image.

77. A method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract, comprising:

providing an ingestible device comprising an ultrasound probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by ultrasound reflection;

ingesting said ingestible device;

producing diagnostic signals with said probe, as said ingestible device travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic image; and

recording information of said diagnostic image.

78. A method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract, comprising:

providing an ingestible device comprising an MRI probe, operative to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image by magnetic resonance;

ingesting said ingestible device;

producing diagnostic signals with said probe, as said ingestible device travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic image; and

recording information of said diagnostic image.

79. The method of claim 78, and further including resonating at a frequency of a contrast agent that has been administered to said body.

80. A method of performing tissue diagnosis within a gastrointestinal tract, comprising:

providing an ingestible device comprising at least two probes, each operative

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

91

to perform, along said gastrointestinal tract, a diagnostic image selected from the group, consisting of nuclear radiation of a radiopharmaceutical, scintillation of a scintillation liquid, responsive to nuclear radiation of a radiopharmaceutical, optical fluorescence of a fluorescing-pharmaceutical, optical fluorescence of a bare gastrointestinal-tract tissue, infrared thermography, temperature-differences, impedance, ultrasound reflection, magnetic resonance, and video, wherein each probe is operative to perform a different diagnostic image;

ingesting said ingestible device;

producing diagnostic signals with said probes, as said ingestible device travels in said gastrointestinal tract, thus forming said diagnostic images; and

recording information of said diagnostic images.

81. The method of any one of claims 60, 68, 71, 73, 75, 76, 77, 78, and 80, wherein said diagnostic image comprises diagnostic information as a function of time.

82. The method of any one of claims 60, 68, 71, 73, 75, 76, 77, 78, and 80, wherein said diagnostic image comprises diagnostic information as a function of distance traveled by said ingestible device.

83. The method of any one of claims 60, 68, 71, 73, 75, 76, 77, 78, and 80, wherein said recording further includes transmitting said information extracorporeally, and recording said information by extracorporeal apparatus.

84. The method of any one of claims 60, 68, 71, 73, 75, 76, 77, 78, and 80, wherein said recording further includes recording said information within said ingestible device.

85. The method of any one of claims 60, 68, 71, 73, 75, 76, 77, 78, and 80, and further including administering a pharmaceutical a predetermined time prior to said ingesting said ingestible device.

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

92

86. The method of any one of claims 60, 68, 71, 73, 75, 76, 77, 78, and 80, and further including screening a large population.

87. The method of claim 86 and further including screening for gastrointestinal-tract neoplasm.

88. The method of any one of claims 60, 68, 71, 73, 75, 76, 77, 78, and 80, and further including diagnosing for a suspected pathology.

89. The method of claim 88, wherein said suspected pathology is malignant.

90. The method of claim 88, wherein said suspected pathology is nonmalignant.

91. A method of locating a site in a gastrointestinal tract, comprising:
evaluating a distance from a reference point to said site, by tracking an ingestible device within said gastrointestinal tract, vis a vis the walls of said gastrointestinal tract; and

invasively measuring said distance along said gastrointestinal tract from said reference point to said site.

92. The method of claim 91, wherein said evaluating said distance further includes:

providing at least two sensors, arranged a predetermined distance apart, in the direction of travel;

cross correlating a parameter sensed by said at least two sensors, at a time T and at a later time T + ΔT ;

determining an incremental distance traveled by said ingestible device within said gastrointestinal tract, during period ΔT ; and

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

93

summing incremental distances between the time said ingestible device passed by said reference point and the time said ingestible device passed by said site, to obtain said distance.

93. The method of claim 92, wherein said parameter, sensed by said at least two sensors, is selected from the group consisting of nuclear radiation of a radiopharmaceutical, scintillation light produced by a scintillation liquid, responsive to nuclear radiation of a radiopharmaceutical, optical fluorescence, reflected light, infrared radiation, temperature differences, impedance, and ultrasound reflection.

94. The method of claim 91, wherein evaluating said distance further includes:

employing at least one roller, arranged to roll over the walls of said gastrointestinal tract; and

employing a counter, in communication with said at least one roller, for counting the number of revolutions made by said at least one roller, between the time said ingestible device passed by said reference point and the time said ingestible device passed by said site.

95. A method of locating a site in a gastrointestinal tract, comprising:

estimating a distance from a reference point to said site, by tracking an ingestible device within said gastrointestinal tract, vis a vis an extracorporeal reference system; and

invasively measuring said distance along said gastrointestinal tract from said reference point to said site.

96. The method of claim 95, and further comprising:

tracking an ingestible device within said gastrointestinal tract, to obtain instantaneous x;y;z; values vis a vis said extracorporeal reference system;

estimating an incremental distance traveled by said ingestible device within

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

94

said gastrointestinal tract, during period ΔT ; and

summing estimated incremental distances between the time said ingestible device passed by said reference point and the time said ingestible device passed by said site, to estimate said distance.

97. The method of claim 96, wherein said tracking is selected from the group consisting of tracking with an intracorporeal RF transmitter and three extracorporeal RF receivers, tracking with an intracorporeal piezoelectric transducer and three extracorporeal piezoelectric transducer, tracking with at least one acceleration sensor, and tracking with a magnetic tracking and location system.

98. A method of identifying a pathology, using a clock-like property of radioisotopes, comprising:

providing a nuclear-radiation detector arranged for distinguishing between at least two forms of radiation, associated with at least two radioisotopes;

administering a radiopharmaceutical which includes said at least two radioisotopes;

performing diagnostic images by nuclear radiation for each of said at least two radioisotopes;

evaluating an activity ratio for said at least two radioisotopes; and

identifying said pathology, by an observed change in said activity ratio.

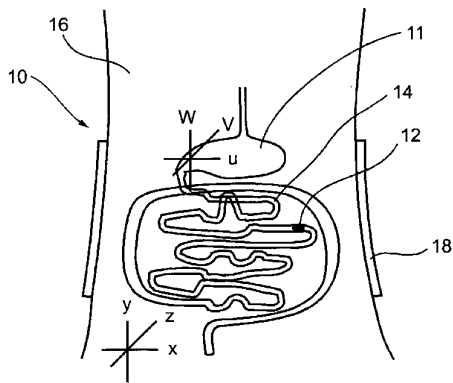


Fig. 1a

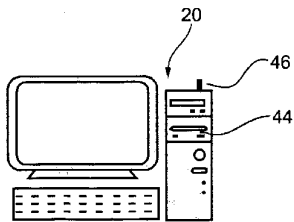


Fig. 1b

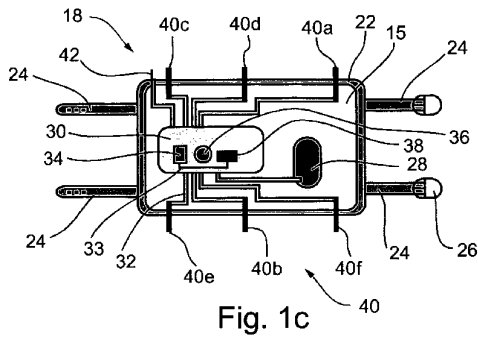


Fig. 1c

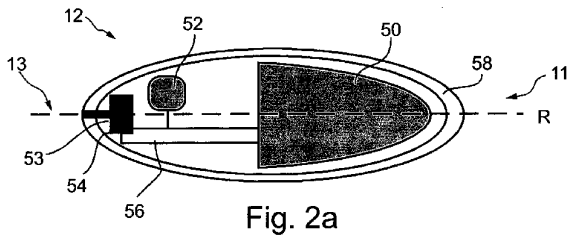


Fig. 2a

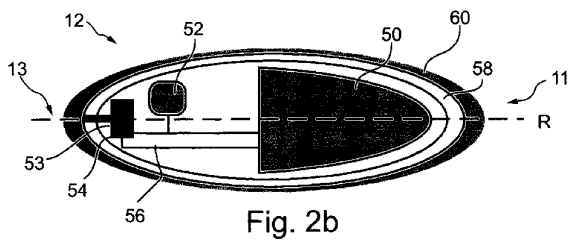


Fig. 2b

3/16

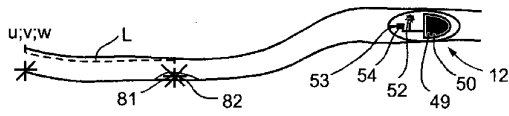


Fig. 3a

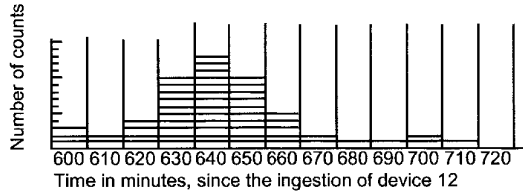


Fig. 3b

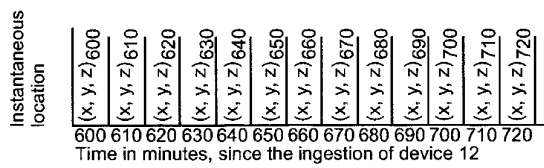


Fig. 3c

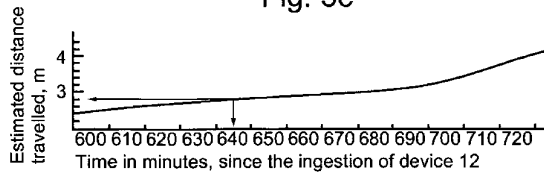


Fig. 3d

4/16

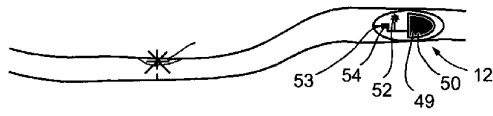


Fig. 4a

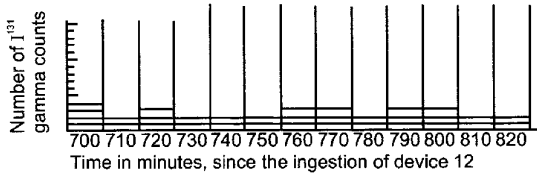


Fig. 4b

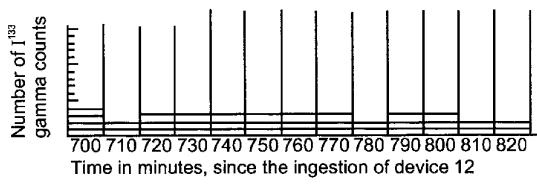


Fig. 4c

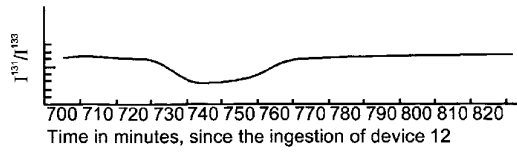
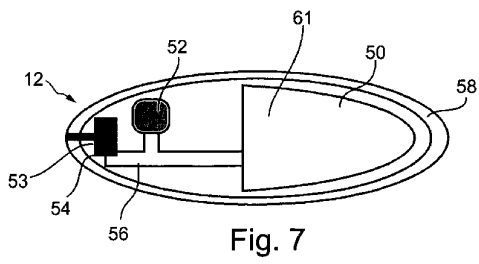
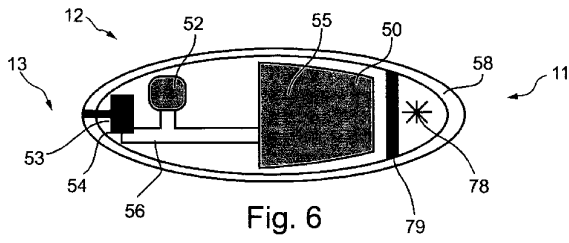
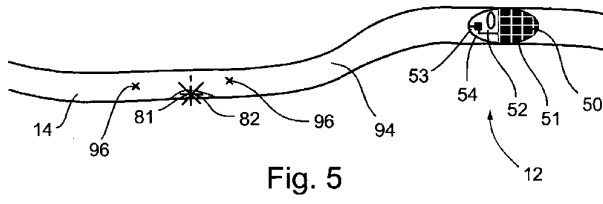


Fig. 4d

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

5/16



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

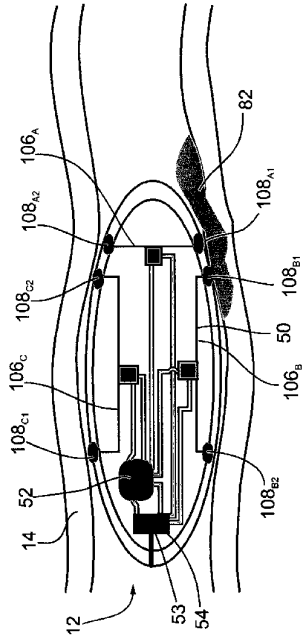


Fig. 8a

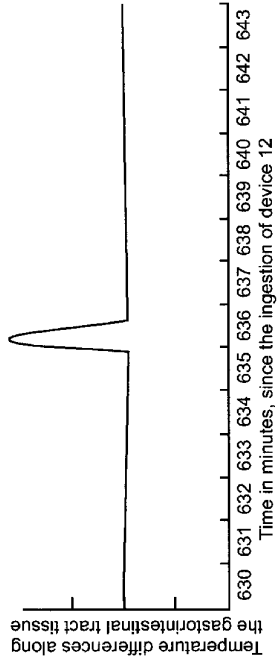
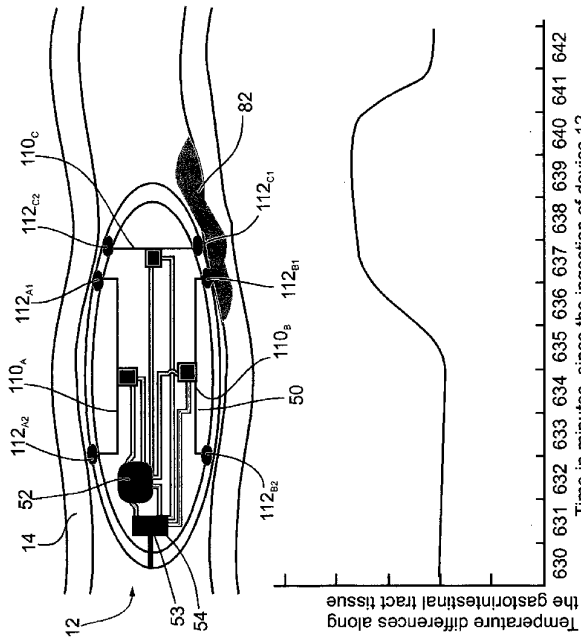
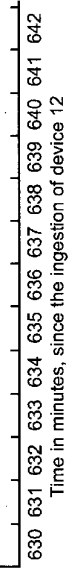


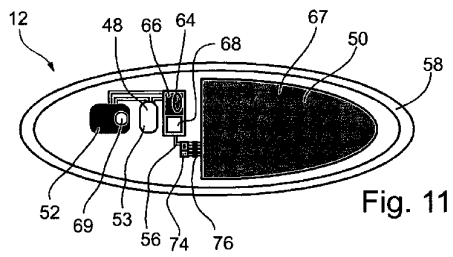
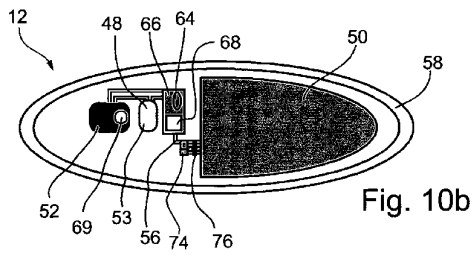
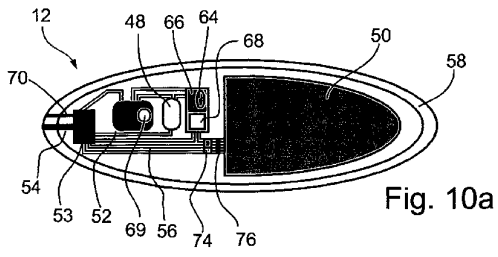
Fig. 8b



Temperature differences along the gastrointestinal tract tissue

Fig. 9b





WO 02/058531

PCT/IL02/00057

9/16

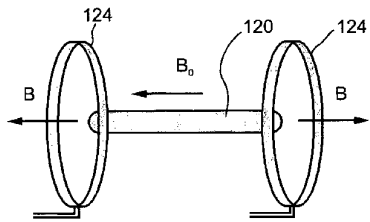


Fig. 12a

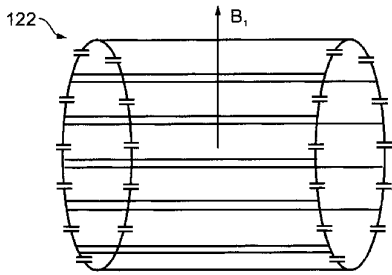


Fig. 12b

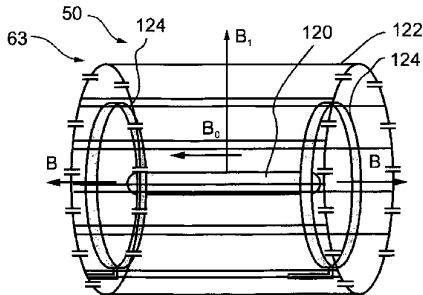
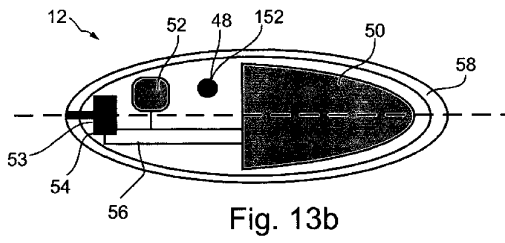
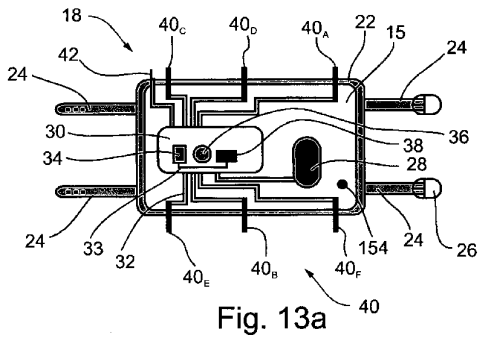


Fig. 12c



WO 02/058531

PCT/IL02/00057

11/16

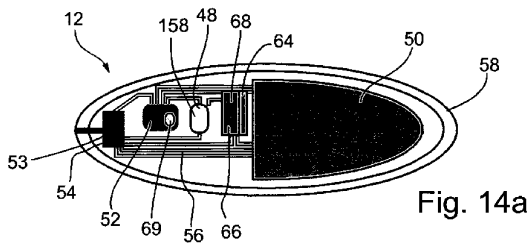


Fig. 14a

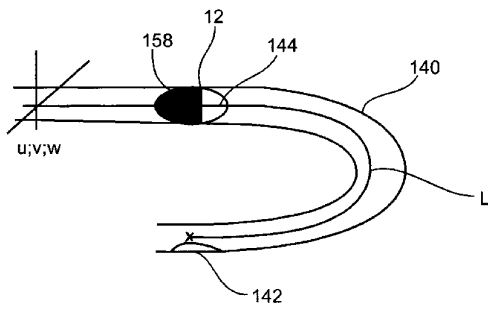


Fig. 14b

WO 02/058531

PCT/IL02/00057

12/16

Fig. 14c

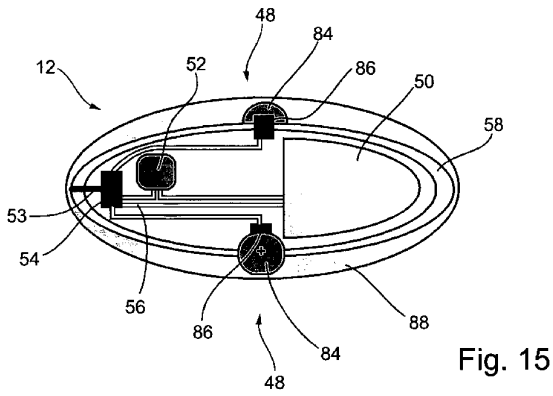
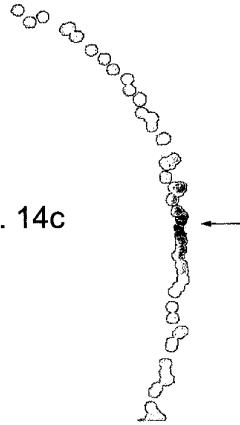


Fig. 15

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

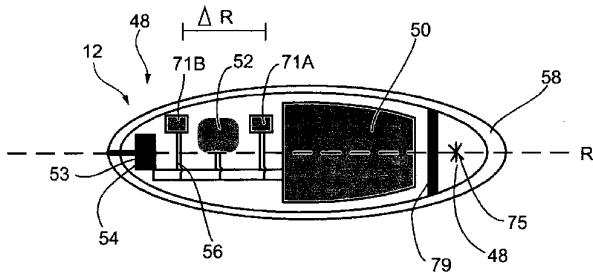


Fig. 16a

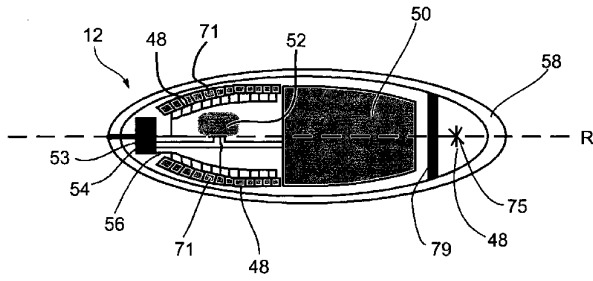
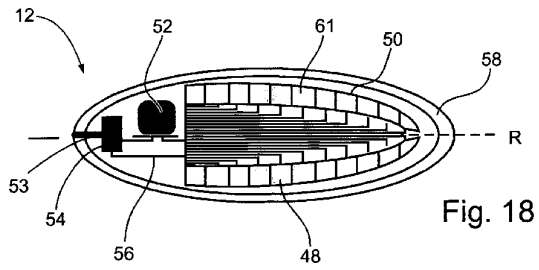
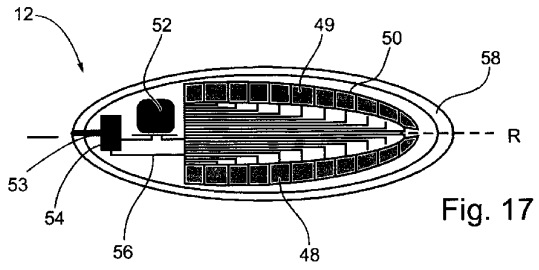


Fig. 16b



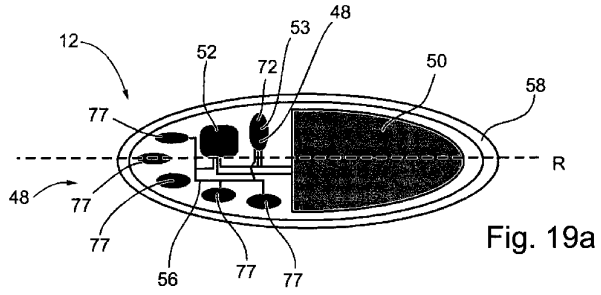


Fig. 19a

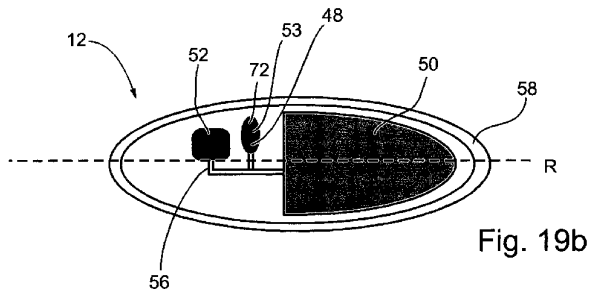


Fig. 19b

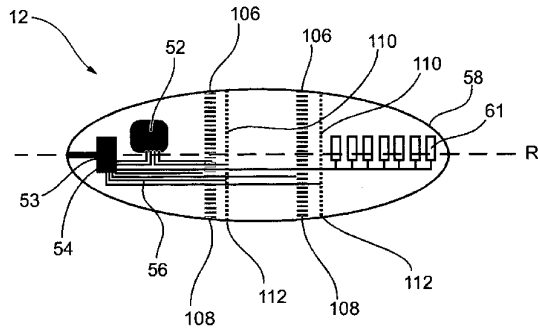


Fig. 20

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 August 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/058531 A3

(51) International Patent Classification: A61B 5/103,
8/12, 17/12, A61M 1/00

BOUSKHA, Yona [IL/IL]; 44 Mikhnamim Street, 20106
Yokneam (IL). ANTEBI, Udi [IL/IL]; 30a Daphna Street,
27204 Kiryat Bialik (IL).

(21) International Application Number: PCT/IL02/00057

(74) Agent: G. E. EHRLICH (1995) LTD.; 28 Bezalel Street,
52521 Ramat Gan (IL).

(22) International Filing Date: 22 January 2002 (22.01.2002)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): AU, AG, AI, AM, AT (utility model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/765,316 22 January 2001 (22.01.2001) US
60/285,233 23 April 2001 (23.04.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): V-TARGET LTD. [IL/IL]; 3 Ha'etgar Street, 39120 Tirat
Hacarmel (IL).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent

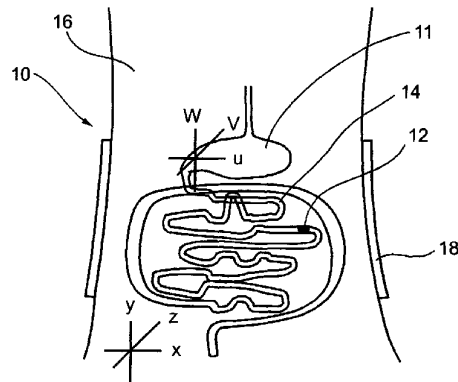
[Continued on next page]

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): KIMCHY, Yoav [IL/IL]; 8 Antwerpen Road, 34980 Hatifa (IL). AMRAMI, Roni [IL/IL]; 37 Yarden Street, 20692 Yokneam (IL).

(54) Title: INGESTIBLE DEVICE



WO 02/058531 A3



(57) Abstract: An ingestible device (12), adapted to travel in the gastrointestinal tract (14) and perform a diagnostic image of tissue therein, is provided. The diagnostic image may comprise diagnostic information as a function of time, or diagnostic information as a function of distance traveled within the gastrointestinal tract (14). Specially, the ingestible device (12) may be arranged to perform a diagnostic image of nuclear radiation (81) of a radiopharmaceutical, scintillation of a scintillation liquid (94), responsive to nuclear radiation (81) of a radiopharmaceutical, optical fluorescence of a fluorescing-pharmaceutical or of bare gastrointestinal-tract tissue, infrared radiation of the gastrointestinal-tract tissue, temperature-differences along the gastrointestinal-tract, impedance, ultrasound reflection, magnetic resonance, and a combination thereof. The ingestible device (12) may be adapted for general screening of a large population, on the one hand, and for specific diagnoses of suspected pathologies, on the other.

WO 02/058531 A3 

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NL, SN, TD, TG). **(88) Date of publication of the international search report:**
12 December 2002

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

【国際公開パンフレット(コレクション)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 August 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/058531 A3

(51) International Patent Classification: A61B 5/103,
8/12, 17/12, A61M 1/00

(21) International Application Number: PCT/IL02/00057

(22) International Filing Date: 22 January 2002 (22.01.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/765,316 22 January 2001 (22.01.2001) US
60/285,233 23 April 2001 (23.04.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): V-TAR-
GET TECHNOLOGIES LTD. [IL/IL]; 3 Ha'ezgar Street,
39120 Tira, Haicarmel (IL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KIMCHY, Yoav
[IL/IL]; 8 Antwerpen Road, 34980 Hatifa (IL). AMRAMI,
Ronit [IL/IL]; 37 Yarden Street, 20692 Yokneam (IL).
BOUSKILA, Yona [IL/IL]; 44 Mikhmanim Street, 20106
Yokneam (IL). ANTEBI, Udi [IL/IL]; 30a Daphna Street,
27204 Kiryat Bialik (IL).

(74) Agent: G. E. EHRlich (1995) LTD.; 28 Bezael Street,
52521 Ramat Gan (IL).

(81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT (util-
ity model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,

CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (util-
ity model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE
(utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LI, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TH, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent
(BR, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
12 December 2002

(48) Date of publication of this corrected version:
20 November 2003

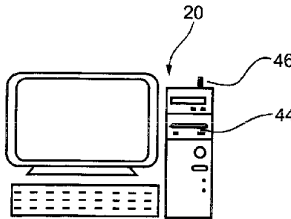
(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 47/2003 of 20 November 2003, Sec-
tion II

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INGESTIBLE DEVICE



WO 02/058531 A3



(57) Abstract: An ingestible device (12), adapted to travel
in the gastrointestinal tract (14) and perform a diagnostic
image of tissue therein, is provided. The diagnostic image
may comprise diagnostic information as a function of time,
or diagnostic information as a function of distance traveled
within the gastrointestinal tract (14). Specially, the ingestible
device (12) may be arranged to perform a diagnostic image
of nuclear radiation (81) of a radiopharmaceutical, scintillation
of a scintillation liquid (94), responsive to nuclear radiation
(81) of a radiopharmaceutical, optical fluorescence of a
fluorescing-pharmaceutical or of bare gastrointestinal-tract
tissue, infrared radiation of the gastrointestinal-tract tissue,
temperature-differences along the gastrointestinal-tract,
impedance, ultrasound reflection, magnetic resonance, and
a combination thereof. The ingestible device (12) may be
adapted for general screening of a large population, on the one
hand, and for specific diagnoses of suspected pathologies, on

the other.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL02/00057
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(T) : A61B 5/103, 8/12, 17/12; A61M 1/00 US CL : 600/587, 300 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 600/587, 300, 2, 7, 201, 202, 310, 350, 436, 459, 593 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4,364,377 A (SMITH) 21 December 1982 (21.12.1982), entire document.	1-98
A	US 4,773,430 A (PORATH) 27 September 1988 (27.09.1988), entire document.	1-98
A	US 4,689,041 A (CORDAY et al.) 25 August 1987 (25.08.1987), entire document.	1-98
A	US 5,033,998 A (CORDAY et al.) 23 July 1991 (23.07.1991), entire document.	1-98
A	US 5,484,384 A (FEARNOT) 16 January 1996 (16.01.1996), entire document.	1-98
A	US 5,617,858 A (TAVERNA et al.) 08 April 1997 (08.04.1997), entire document.	1-98
A	US 6,002,480 A (IZATT et al.) 14 December 1999 (14.12.1999), entire document.	1-98
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"G" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 25 July 2002 (25.07.2002)	Date of mailing of the international search report 18 SEP 2002	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20281 Facsimile No. (703)305-5230	Authorized officer HIEU T. VO <i>A. Huey for</i> Telephone No. 703-308-0861	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 B 8/12	A 6 1 B 8/12	4 C 0 9 6
G 0 1 R 33/28	G 0 1 T 1/161	D 4 C 6 0 1
G 0 1 R 33/34	G 0 1 T 1/20	E
G 0 1 T 1/161	G 0 1 T 1/20	F
G 0 1 T 1/20	G 0 1 T 1/24	
G 0 1 T 1/24	A 6 1 B 5/05	3 5 5
// A 6 1 K 51/00	G 0 1 N 24/04	5 2 0 A
	A 6 1 B 5/05	3 8 3
	G 0 1 N 24/02	B
	A 6 1 K 49/02	A

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アムラミ, ロニ

イスラエル, 2 0 6 9 2 ヨクニーム, ヤーデン ストリート 3 7

(72)発明者 ブースキラ, ヨナ

イギリス, エスエル6 3 エックスエイチ バークシャー, メイデンヘッド, リリブルック
クレセント 1 2 0

(72)発明者 アンテビ, ウディ

イスラエル, 2 7 2 0 4 キリヤット ビアリク, ダフナ ストリート 3 0 エー

F ターム(参考) 2G088 EE01 FF04 FF05 FF15 GG12 GG17 GG19 GG21 KK01 KK20
4C027 AA06 HH11 JJ03
4C038 CC03 CC09
4C061 AA01 BB01 CC06 DD10 JJ19 LL01 NN01 NN03 NN05 QQ06
UU06 WW16 WW17
4C085 HH03 JJ20 KA03 KA04 KB09 KB15 KB18 KB20 KB42 KB82
LL05 LL18
4C096 AA11 AA20 AB50 AC05 AD03 AD10 AD22 CA24 CC05 CC09
CC10 CC12 FC14
4C601 FE01 LL25 LL33

专利名称(译)	可摄取的装置		
公开(公告)号	JP2004521680A	公开(公告)日	2004-07-22
申请号	JP2002558869	申请日	2002-01-22
[标]申请(专利权)人(译)	NV目标技术有限公司		
申请(专利权)人(译)	NV - 目标技术有限公司		
[标]发明人	キムチャイヨアヴ アムラミロニ ブースキラヨナ アンテビウディ		
发明人	キムチャイ, ヨアヴ アムラミ, ロニ ブースキラ, ヨナ アンテビ, ウディ		
IPC分类号	G01R33/34 A61B1/00 A61B5/00 A61B5/01 A61B5/05 A61B5/055 A61B5/06 A61B5/07 A61B8/12 A61K51/00 G01R33/28 G01T1/161 G01T1/20 G01T1/24		
CPC分类号	A61B8/12 A61B1/041 A61B5/06 A61B5/061 A61B5/062 A61B5/067 A61B5/073 A61B5/411 A61B5/415 A61B5/42 A61B6/425 A61B6/4258 A61B6/4423 A61B6/482 A61B8/4472 A61B8/56		
FI分类号	A61B5/00.L A61B5/00.101.K A61B1/00.320.B A61B5/05.B A61B5/07 A61B8/12 G01T1/161.D G01T1 /20.E G01T1/20.F G01T1/24 A61B5/05.355 G01N24/04.520.A A61B5/05.383 G01N24/02.B A61K49/02. A		
F-TERM分类号	2G088/EE01 2G088/FF04 2G088/FF05 2G088/FF15 2G088/GG12 2G088/GG17 2G088/GG19 2G088 /GG21 2G088/KK01 2G088/KK20 4C027/AA06 4C027/HH11 4C027/JJ03 4C038/CC03 4C038/CC09 4C061/AA01 4C061/BB01 4C061/CC06 4C061/DD10 4C061/JJ19 4C061/LL01 4C061/NN01 4C061 /NN03 4C061/NN05 4C061/QQ06 4C061/UU06 4C061/WW16 4C061/WW17 4C085/HH03 4C085/JJ20 4C085/KA03 4C085/KA04 4C085/KB09 4C085/KB15 4C085/KB18 4C085/KB20 4C085/KB42 4C085 /KB82 4C085/LL05 4C085/LL18 4C096/AA11 4C096/AA20 4C096/AB50 4C096/AC05 4C096/AD03 4C096/AD10 4C096/AD22 4C096/CA24 4C096/CC05 4C096/CC09 4C096/CC10 4C096/CC12 4C096 /FC14 4C601/FE01 4C601/LL25 4C601/LL33		
代理人(译)	Kazehaya信明 浅野纪子		
优先权	09/765316 2001-01-22 US 60/285233 2001-04-23 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

提供了一种可摄取装置，其适于在胃肠道中进行并在其中执行组织的诊断图像。诊断图像可以包括作为时间的函数的诊断信息，或作为胃肠道内行进的距离的函数的诊断信息。具体地，可摄入装置可以被布置成执行放射性药物的核辐射的诊断图像，闪烁液体的闪烁，响应于放射性药物的核辐射，荧光药物或裸胃肠道组织的光学荧光，红外线。胃肠道组织的辐射，沿胃肠道的温差，阻抗，超声反射，磁共振及其组合。可摄取装置一方面可以适用于大群体的一般筛查，另一方面适用于疑似病理的特定诊断。

