



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104736042 B

(45)授权公告日 2017.09.12

(21)申请号 201380041088.5

(22)申请日 2013.08.01

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104736042 A

(43)申请公布日 2015.06.24

(30)优先权数据

13/564,381 2012.08.01 US

61/678,131 2012.08.01 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.02.02

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2013/050658 2013.08.01

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/020611 EN 2014.02.06

(73)专利权人 巴伊兰大学

地址 以色列拉马特甘

专利权人 瓦伦西亚大学

(72)发明人 泽埃夫·扎列夫斯基

哈维尔·加西亚

叶夫根尼·拜德曼

伊斯雷尔·马加利特

尼西姆·尼桑·奥扎娜

纳达夫·阿贝尔 维森特·米科

马丁·桑兹萨巴特尔

阿萨夫·沙哈蒙

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 康建峰 韩雪梅

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/026(2006.01) (续)

(56)对比文件

CN 101028187 A,2007.09.05, (续)

审查员 廖怡芳

权利要求书3页 说明书34页 附图29页

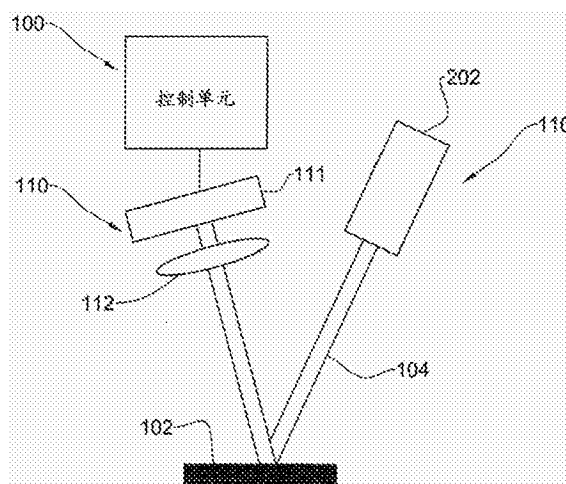
(54)发明名称

用于非侵入地监测个体的生物参数或生化参数的方法和系统

(57)摘要

提供了一种用于监测对象的身体的一个或多个状况的系统和方法。该系统包括控制单元,该控制单元包括用于接收图像数据的输入端口、存储器应用和处理器应用。图像数据指示根据特定采样时间模式由对象的身体的一部分产生的散斑图案的序列。存储器应用存储一个或多个预定模型,所述模型包括指示一个或多个可测量参数与对象的身体的一个或多个状况之间的关系。处理器应用被配置并可操作用于进行下述动作:处理图像数据并确定序列中的连续散斑图案之间的空间相关函数,并且确定以相关函数的至少一个特征的时变函数的形式的时变空间相关函数,时变空间相关函数指示散斑图案随时间的变化;选择时变空间相关函数的至少一个参数,并且将所述至少一个参数应用至一个或

更多个模型以确定一个或多个对应的身体状况;并且生成指示所述一个或多个对应的身体状况的输出数据。



[接上页]

(51)Int.Cl.

A61B 5/021(2006.01)

A61B 3/16(2006.01)

A61B 5/145(2006.01)

A61B 5/02(2006.01)

(56)对比文件

WO 2009/013738 A1,2009.01.29,

WO 2008/053474 A2,2008.05.08,

WO 01/50955 A1,2001.07.19,

WO 02/36015 A1,2002.05.10,

1. 一种用于监测对象的身体的一个或更多个状况的系统,所述系统包括控制单元,所述控制单元包括:

输入端口,所述输入端口用于接收根据特定采样时间模式由所述对象的身体的一部分产生的被测量的图像数据,所述图像数据包括从所述对象的身体检测到的散斑图案,所述散斑图案包括在所述采样时间期间因应用于所述对象的身体的一部分的特定磁场而改变的散斑图案的序列;

存储器应用,所述存储器应用用于存储一个或更多个预定模型,所述模型包括指示一个或更多个能够测量的参数与所述对象的身体的一个或更多个状况之间的关系的的数据,所述对象的身体的一个或更多个状况包括血液葡萄糖状况;以及

处理器应用,所述处理器应用被配置且能够操作于:

处理所述图像数据并确定所述序列中的连续散斑图案之间的空间相关函数,分析所述序列中的连续散斑图案之间的空间相关函数,并且确定以所述空间相关函数的至少一个特征的时变函数的形式的时变空间相关函数,所述时变空间相关函数指示所述散斑图案随时间的变化;

选择所述时变空间相关函数的至少一个参数,并且将所选择的至少一个参数应用于所述一个或更多个模型,以至少确定所述对象的身体的血液葡萄糖状况;以及

生成指示至少所述血液葡萄糖状况的输出数据。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述空间相关函数的至少一个特征包括下述中的至少之一:所述空间相关函数的峰的位置以及所述空间相关函数的峰的值。

3. 根据权利要求2所述的系统,其中,所述时变函数的至少一个参数包括下述中的至少之一:正脉冲幅度以及正峰幅度与负峰幅度之比。

4. 根据权利要求1或2所述的系统,其中,要监测的身体状况还包括血醇浓度。

5. 根据权利要求4所述的系统,其中,所述时变函数的至少一个参数包括下述中的至少之一:主脉冲的脉冲大小、相对于主峰的正脉冲的正脉冲大小、峰极之间的距离、主峰位置与次峰位置之比、主峰幅度与次峰幅度之比以及背景噪声的标准偏差。

6. 根据权利要求1或2所述的系统,其中,要监测的身体状况还包括眼内压IOP。

7. 根据权利要求6所述的系统,其中,所述时变函数的至少一个参数包括振动幅度。

8. 根据权利要求1或2所述的系统,其中,要监测的身体状况还包括血液脉压。

9. 根据权利要求8所述的系统,其中,所述时变空间相关函数的至少一个参数包括时变相关函数的主峰的幅度。

10. 根据权利要求1或2所述的系统,其中,要监测的身体状况还包括下述中的至少之一:血液的凝结、温度、流动速度和流量。

11. 根据权利要求1或2所述的系统,还包括光学测量单元,所述光学测量单元产生所述被测量的图像数据。

12. 根据权利要求11所述的系统,其中,所述测量单元包括用于对所述对象的身体的预定部分进行成像的成像装置,所述成像装置包括:相干光源,所述相干光源用于根据特定采样时间模式以预定数量的波长照射所述对象的身体的所述部分;以及像素检测器阵列,所述像素检测器阵列被配置并能够操作于检测由所述身体的受照射部分产生的次级散斑图案并且生成指示所检测的次级散斑图案的序列的测量图像数据;以及

磁体单元,所述磁体单元能够操作来产生使所述散斑图像变形的磁场。

13.根据权利要求11所述的系统,其中,所述磁场引发法拉第效应,所述法拉第效应使得所述散斑图案由于在所述对象的身体的所述部分中的葡萄糖分子而发生变形,从而能够测量所述对象的一个或更多个与葡萄糖相关的参数。

14.根据权利要求11所述的系统,其中,所述测量单元包括用于检查内脏器官的内窥镜。

15.根据权利要求14所述的系统,其中,所述内窥镜包括用于朝向关注区域指引照明光以及从关注区域采集光的刚性引导或柔性引导。

16.根据权利要求14所述的系统,其中,所述内窥镜包括多芯光纤,所述多芯光纤被配置用于在所述多芯光纤的近端与远端之间传输光,所述远端有意放置在被检查的内脏器官附近。

17.根据权利要求1或2所述的系统,其中,所述控制单元被配置且能够操作用于通过下述来确定至少一个生物医学参数:

- 从所述空间相关函数中提取相关峰的特征的时间演化;以及
- 通过处理在预定时间段上所提取的特征来计算所提取的特征的时间演化的属性。

18.根据权利要求17所述的系统,其中,所述控制单元包括被配置用于存储参考模型的存储器应用,所述参考模型与所计算的属性和所述生物医学参数有关。

19.根据权利要求17所述的系统,其中,所提取的特征包括下述中的至少之一:所述空间相关函数的相关峰的位置以及所述空间相关函数的相关峰的强度。

20.根据权利要求17所述的系统,其中,所述属性包括下述中的至少之一:所提取的特征中的脉冲的幅度、所提取的特征中的正峰幅度与负峰幅度之比、所提取的特征中的峰之间的期间、背景噪声的标准偏差。

21.根据权利要求17所述的系统,被配置用于监测血管的内部压力,并且所述属性包括:所提取的特征中的主峰随时间的幅度。

22.根据权利要求17所述的系统,其中,所述系统被配置用于监测内脏器官的流体流中的化学物的浓度,并且所述属性包括下述中的至少之一:所提取的特征中的正脉冲随时间的幅度以及所提取的特征中的正峰幅度与负峰幅度随时间的比值。

23.根据权利要求17所述的系统,其中,所述控制单元还被配置成应用成分分析,以针对与所检查的生物医学参数的不同值有关的反射来表征和分离所述相关峰的时间特性。

24.根据权利要求1或2所述的系统,还包括被配置成刺激所检查的器官的超声装置。

25.根据权利要求16所述的系统,其中,所述多芯光纤为光纤束或光子晶体。

26.根据权利要求16所述的系统,其中,所述多芯光纤具有限定两个相反的大致平行面的多边形截面。

27.根据权利要求16所述的系统,还包括显示单元,所述显示单元被配置用于显示确定的所确定的参数的值。

28.一种用于监测对象的身体的一个或更多个状况的方法,所述方法包括:

提供由像素检测器阵列测量的并且根据特定采样时间模式由所述对象的身体的一部分响应于相干光对所述对象的身体的部分的照射而产生的图像数据,所述图像数据包括从所述对象的身体检测到的散斑图案,所述散斑图案包括在所述采样时间期间因施加于所述

对象的身体的所述部分的特定磁场而改变的散斑图案的序列；

提供一个或多个预定模型，所述模型包括指示一个或多个能够测量的参数与所述对象的身体的一个或多个状况之间的关系的的数据，所述对象的身体的一个或多个状况包括血液葡萄糖状况；

处理所述图像数据并确定所述序列中的连续散斑图案之间的空间相关函数，分析所述序列中的连续散斑图案之间的空间相关函数，并且确定以所述空间相关函数的至少一个特征的时变函数的形式的时变空间相关函数，所述时变空间相关函数指示所述散斑图案随着时间的变化；

分析所述时变空间相关函数并且根据要确定的至少血液葡萄糖状况选择所述时变函数的至少一个参数；以及

使用所述一个或多个模型来分析所选择的至少一个参数，以确定至少所述血液葡萄糖状况，并且生成指示至少所述血液葡萄糖的输出数据。

29. 根据权利要求28所述的方法，其中，所述身体的状况还包括血液和房水中的至少之一的一个或多个特性。

30. 根据权利要求28所述的方法，其中，所述空间相关函数的所选择的特征包括下述中的至少之一：所述空间相关函数的峰的位置以及所述空间相关函数的峰的幅度。

31. 根据权利要求28所述的方法，其中，所述时变函数的至少一个参数包括下述中的至少之一：正脉冲幅度以及正峰幅度与负峰幅度之比。

32. 根据权利要求28所述的方法，其中，要监测的身体状况还包括血醇浓度。

33. 根据权利要求32所述的方法，其中，所述时变函数的至少一个参数还包括下述中的至少之一：主脉冲的脉冲大小、相对于主峰的正脉冲的正脉冲大小、峰极之间的距离、主峰位置与次峰位置之比、主峰幅度与次峰幅度之比以及背景噪声的标准偏差。

34. 根据权利要求28所述的方法，其中，要监测的身体状况还包括眼内压IOP。

35. 根据权利要求34所述的方法，其中，所述时变函数的至少一个参数还包括振动幅度。

36. 根据权利要求28所述的方法，其中，要监测的身体状况还包括血液脉压。

37. 根据权利要求36所述的方法，其中，所述时变空间函数的至少一个参数包括主峰的幅度。

用于非侵入地监测个体的生物参数或生化参数的方法和系统

技术领域

[0001] 本发明涉及用于非侵入性地监测个体的生物参数和状况或生化参数和状况的方法和系统。本发明特别用于监测与生物流体(例如血液)有关的各种参数和状况——例如,血液中的葡萄糖浓度、呼吸、血液血氧定量、血液凝结——以及用于监测与正在被检查的内脏器官有关的参数。

背景技术

[0002] 人体体内含有具有重要功能的许多流体。例如,在循环系统中流动的血液将必需的物质例如营养素和氧传递给细胞,并且将代谢废物从这些细胞中运走。另一流体为眼中的房水。房水保持眼内压力并且使眼球膨胀,并且对无血管的眼部组织、后角膜、小梁网、晶状体和前部玻璃体提供营养素(例如,氨基酸和葡萄糖)。

[0003] 已知这些体液的一些特性指示人体的状况,并且可以使用对这些特性的确定来监测人的健康。例如,血液葡萄糖水平(也称为血液葡萄糖浓度) 过高或过低可以指示消化系统的机能故障,例如糖尿病。血氧水平通常被监测用于识别氧饱和状况,从而能够识别低氧血以及使得估计血液中的血红蛋白。血醇水平(也称为血醇浓度) 指示酒精消耗并且可以用于确定酒精对胃肠道、心血管及中枢神经系统的不利影响。血醇水平还指示人的判断力及其进行特定运动(例如驾驶车辆)的能力受影响。在眼中,房水的重要特性是房水压力。该特性通常称为“眼内压力”。高的眼内压力可以指示眼内疾病,例如青光眼、虹膜炎和视网膜脱落。

[0004] 在测量血液相关参数(例如葡萄糖水平和氧饱和度)的领域中,已经创造出许多非侵入性技术,包括基于阻抗的技术和光学。例如,在基于近红外光谱学的葡萄糖计量仪中,使用近红外光谱光照射组织,并且对由组织反射的光和/或传输通过组织的光进行测量。光的被反射和/或传输的部分指示血液葡萄糖水平。这样的葡萄糖计量仪用于从1毫米至100毫米或者10微米至50微米变化的不同深度中的组织研究。一些葡萄糖计量仪使用喇曼光谱法(Raman spectroscopy)来测量受由葡萄糖引起的振动或旋转而影响的散射光。基于光声光谱学的葡萄糖计量仪测量通过迅速加热采样区域而产生的声压波参数。其他葡萄糖计量仪测量由葡萄糖引起的光的散射和偏振参数的变化。飞秒脉冲干涉测量法可以用于利用渡越时间方法通过使用飞秒量级的时间延迟来测量葡萄糖溶液的群折射指数来确定葡萄糖浓度。光学相干层析成像技术可以用于测量和分析来自组织的特定层的相干反向射光与参考光束之间的干涉图案。

[0005] 就血醇水平而言,酒精水平通常通过确定受影响的人的呼吸和血液中的血醇浓度(BAC, blood alcohol concentration)来测定。BAC测量的原理是基于酒精被口服进入身体系统的事实。酒精在身体的不同部位(主要是肝、肾、脑和肺)的均衡分布能够非常快速地达到。血液中的酒精与肺泡空气中的酒精之比在34℃即气息离开口腔的温度时为约2,100:1。因此,通过测定受影响的人的呼吸和血液中的BAC来监测醉酒或酒精消耗的程度,但明显的选择为血液,可以仅通过绘制血液样品来获得绝对水平。存在使用碘量滴定法、呼吸分析仪

和生物传感器来估计BAC的若干方法。

[0006] 就眼内压力而言,测量IOP的最常用的眼科装置和当前的黄金标准被称为公知的戈德曼眼压计的压平眼压计。戈德曼眼压计是基于眼为完美球体的假设。因此,在眼压计头直接压平眼角膜时实现固定的压平度(直径为3.06毫米)所需要的力被转换成毫米汞柱(mmHg)以提供防止该变形的IOP。不考虑戈德曼眼压计的准确度和精度,戈德曼眼压计经受由于角膜的厚度和硬度的差异而引起的个体间变化,因而戈德曼眼压计在作为侵入性(接触)技术用于监测随时间变化的IOP时具有限制。还要注意,涉及接触眼角膜的该标准方法还因而需要麻醉眼药水。作为替选,可以在对眼施加给定的恒力时来测量压平区域。这可以例如通过从给定距离向眼中吹入标准强烈的空气并且测量眼角膜的压平区域。使用该步骤,避免了测量中的接触,但该技术仍然不适用于长时间段地监测IOP,也就是说,该技术在识别峰和IOP变化时不适用。

[0007] 该典型眼压计的单次测量工作原理鼓舞了研究者开发连续的IOP监测的新方法。一些示例使用感测接触透镜、具有遥测压力传感器的一类植入物以及基于光学原理的装置。例如,在以下出版物中描述了后者: Asejczyk-Widlicka,M.,Pierscionek,B.K., Fluctuations in intraocular pressure and the potential effect on aberrations of the eye,Br.J. Ophthalmol.91,1054-1058,2007;De la Torre-Ibarra,M.H.,Ruiz,P.D., Huntley,J.M.,Double-shot depth-resolved displacement field measurement using phase-contrast spectral optical coherence tomography, Opt.Express 14, 9643-9656,2006;Matsumoto,T.,Nagata,R.,Saishin,M., Matsuda,T.,Nakao,S., Measurement by holographic interferometry of the deformation of the eye accompanying changes in intraocular pressure, Appl.Opt.17,3538-3539,1978。

发明内容

[0008] 本发明旨在提供用于通过分析次级散斑图案的离焦图像对应的图像数据来非侵入且非接触地监测对象的一个或更多个参数/状况的新型技术,所述次级散斑图案反映对象响应于相干照射而随时间的变化。更具体地,本发明用于监测/测量体液例如血液、房水、颅内脑脊液的参数/特性,并且因此,在下面针对该特定医学应用对本发明进行描述。另外,如以下将要描述,本发明的原理可以用在基于内窥镜的系统中,该系统通过对与在内脏器官的表面处产生的次级散斑图案的离焦图像对应的图像数据进行分析来监测内脏器官的(或者与内脏器官有关的)一个或更多个生物学参数/状况。例如,本公开内容可以用于监测(测量)器官内的流体流的一个或更多个参数(特性)以及用于检测不同类型的感染,例如,视网膜疾病、癌细胞等。应当理解,在以下描述中,术语“器官”也可以理解为器官的一部分。例如,器官在本公开内容中的意思可以指血管或者指器官内的肿瘤细胞。另外,术语“内脏器官”通常可以指对象体内的器官/组织,即,通过涉及切开皮肤的侵入性技术或者通过不涉及切开皮肤的非侵入性技术例如内窥镜或穿刺等可访问的器官/组织。

[0009] 本发明使用在由本申请的共同发明人研发并且已转让给本申请的受让人的PCT专利申请W0 2009/013738中所公开的成像技术。该技术旨在通过光学系统即所谓的“光声机”来确定对象的运动。根据该技术,使用聚焦在离开对象的平面上的成像系统对从对象传播的相干散斑图案进行成像。

[0010] 现在,发明人已识别出对象的身体的各种生物或生化状况影响身体的相应部位的运动。例如,血液中的葡萄糖水平和酒精水平影响血液的粘稠度等。血液粘稠度的变化影响血液流体与血管壁之间的摩擦力,并且因此,血液粘稠度的变化在血管中和接近血管的皮肤上产生独特的振动廓形。此外,上述化学物质中的一些化学物质,例如酒精,影响可以使用所提到的光学技术提取的心脏搏动的速率和形状。因此,本发明基于下述理解:在身体部位的运动(根据所述部位中的体液的运动引起)与流体的一个或多个特性之间存在规定的关系。因此,发明人研究了利用各种参数之间的关系从而表征所检测的来自身体的散斑图案随时间的变化特征以及身体状况的新型技术。

[0011] 因此,本发明大致提供用于监测/测量对象(个体)的各种参数/状况的光学技术,所述对象(个体)的各种参数/状况由于在关注区域中的运动效果而影响对象体内的关注区域对入射光的光学响应。可以通过分析光学响应来确定运动效果,所述光学响应为根据特定采样时间模式响应于相干光对对象的身体的部位的照射而从其返回的散斑图像的序列的形式。

[0012] 根据本发明,以特定采样速率随时间检测散斑图案,并且确定散斑图案图像的变化。更具体地,确定依次采样的帧(图像)之间的空间相关函数。相关函数通常具有高斯型空间廓形,并且因此,可以由其时间变化对应于散斑图案随时间的变化的“相关峰”来描述该相关函数。这可以是散斑图案在检测器平面内的位置变化(偏移)引起相关峰的空间位置变化(散斑图案在时间上的偏移还使所获得的空间相关峰偏移),和/或散斑图案的分布或形状的变化引起相关峰值的变化。然后,根据要确定的状况/特性来分析空间相关函数的峰位位置和/或峰值随时间的变化(与由要成像的对应身体部位的运动引起的散斑图案的变化对应)。为此,本发明利用预定模型,每个模型表示时变空间相关函数的一个或多个参数(例如,空间相关峰的时变位置或者该峰的时变值)与身体的生物或生化特性/状况之间的关系。因此,确定空间相关函数的一些特征的时间变化的一个或多个合适参数(如空间相关函数的峰位置或其峰值的时间变化),并且然后,将所选择的模型应用于确定生物或生化特性/状况。

[0013] 参照血液,发明人已发现人类血管会由于血压变化(从收缩到舒张)而振动。人腕部可以是用于血管观察和振动分析——尤其是用于心跳监测——的一个可能的部位。由于血管的运动根据血压变化而变化,所以提供对血管运动的合适检测以用于确定血液的各种特性/状况,例如,与血压即血液脉压(收缩压与舒张压之间的差异)以及血液流量(相对)、脉搏波速、血液中的物质浓度等有关的各种特性/状况。

[0014] 血管的振动廓形是独特的。其特征为许多单独的特性,例如血管弹性、人体脂肪层、血液粘稠度等。因此,这些特性中的一个特性的任何变化可以使该廓形变形。例如,血液中的葡萄糖水平和酒精水平影响血液粘稠度。血液粘稠度的变化影响血液流体与血管壁之间的摩擦力,并且因此,血液粘稠度的变化在血管中和接近血管的皮肤上产生唯一的振动廓形。此外,上述化学物中的一些化学物例如酒精影响心脏搏动的速率和形状,可以使用所提到的光学技术来提取所述化学物。

[0015] 根据本发明的一些实施方式,提供有一种光学技术,该光学技术用于基于确定和分析由于血液流量搏动导致的皮肤振动而引起的散斑图案随时间的变化来监测血液中的物质浓度/水平。次级散斑图案的空间相关函数指示人体皮肤的被激光光束点照射的区域

(例如,腕部上的皮肤)的运动,并且因此,次级散斑图案的空间相关函数可以用于确定血液中的物质浓度/水平。可以通过确定响应于对皮肤部位的相干照射而产生的散斑图案的空间相关函数中的特征(如相关峰的位置或及相关峰值等特征)的时变特性的参数来提取血液的一个或更多个特性。例如,发明人已经示出空间相关函数的时间变化的至少一个参数与由传统测量技术估计的血液葡萄糖水平很好的吻合。另外,发明人已经示出空间相关函数的时间变化的一个或更多个参数与由传统技术测量的血醇水平很好的吻合。

[0016] 对于房水,发明人已经发现眼内压力影响眼(例如,巩膜、虹膜、眼睑)的振动,并且在眼内压力与响应于对眼的相干照明而产生的次级散斑图案的空间相关函数的时间变化(空间相关函数的时间变化指示眼随时间的振动)的一些参数之间存在着一定关系。因此,根据本发明的一些实施方式,提供有用于基于对空间相关函数的时间变化的检测和分析来测量眼内压的技术。

[0017] 根据本发明的另外一些实施方式,若干个波长(通常,至少两个波长)的光束可以用于(同时或依次)照射关注区域,并且分别针对每个波长确定次级散斑图案(以及对应的时变空间相关函数)。作为可能的情况,针对每个波长确定时变空间相关函数,并且确定两个或更多个函数之间的关系,或者确定不同的时变空间相关函数的选定的参数之间的关系(例如,比值)。更具体地,使用针对每个波长的时变空间相关函数(例如,空间相关峰的位置随时间的变化),并且将与两个不同波长对应的两个函数彼此相除;然后,利用所得到的时变比值来限定关注的参数(例如,峰宽度、背景噪声的标准偏差等),以用于使用一个或更多个合适的模型来确定血液参数。这可以用于例如对血氧水平的估计,现今,对血氧水平的估计通过基于确定两个预定义波长在血液中的传输比的脉搏血氧定量法来实现。

[0018] 因此,根据本发明的一些实施方式的方面,提供有用于监测对象的身体的一个或更多个状况的系统。该系统包括控制单元,控制单元包括输入端口、存储器应用和处理器应用。输入端口被配置成用于接收图像数据,该图像数据以根据特定采样时间模式由对象的身体的部位产生的散斑图案的序列的形式。

[0019] 存储器应用被配置成用于存储一个或更多个预定模型,模型包括指示一个或更多个可测量参数与对象的身体的一个或更多个状况之间的关系的的数据。处理器应用被配置并可操作用于执行下述动作:处理图像数据并确定序列中的连续散斑图案之间的空间相关函数,并且确定以相关函数的至少一个特征的时变函数的形式的时变空间相关函数,该时变空间相关函数指示散斑图案随时间的变化;选择时变空间相关函数的至少一个参数,并且将所述至少一个参数应用至一个或更多个模型以确定一个或更多个对应的身体状况;并且生成指示所述一个或更多个对应的身体状况的输出数据。

[0020] 可选地,相关函数的至少一个特征包括下述中至少之一:相关单元的峰的位置以及相关函数的峰的值。

[0021] 在变体中,要监测的一个或更多个身体状况包括血液葡萄糖浓度。

[0022] 时变函数的至少一个参数可以包括下述中至少之一:正脉冲幅幅度以及正脉冲幅度与负脉冲幅度之比。

[0023] 在另一变体中,要监测的一个或更多个身体状况包括血醇浓度。

[0024] 时变函数的至少一个参数可以包括下述中至少之一:脉冲大小、正脉冲大小、峰极之间的距离、主峰位置与次峰位置之比、主峰幅度与次峰幅度之比以及背景噪声的标准偏

差。

[0025] 在又一变体中,要监测的一个或更多个身体状况包括眼内压(IOP)。

[0026] 时变函数的至少一个参数包括振动幅度。

[0027] 在再一变体中,身体状况为血液脉压。

[0028] 时变空间相关函数的至少一个参数包括主峰的幅度(脉冲幅度)。

[0029] 根据本发明的实施方式中的一些实施方式的第二方面,提供有用于监测对象的身体的一个或更多个状况的系统。该系统包括成像装置和控制单元。成像装置被配置成用于对对象的身体的预定部位进行成像,该成像装置包括:相干光源,该相干光源用于根据特定采样时间模式以预定数目的波长照射对象的身体的所述部位;以及像素检测器阵列,该像素检测器阵列被配置并可操作用于检测由身体的受照射部位产生的次级散斑图案并且用于生成指示所检测的次级散斑图案的所测量的图像数据。控制单元被配置并可操作用于接收和分析所测量的图像数据,控制单元包括:存储器应用,该存储器应用用于存储一个或更多个预定模型,所述模型包括指示一个或更多个可测量参数与对象的身体的一个或更多个状况之间的关系的的数据;以及处理器应用,该处理器应用被配置并可操作用于:处理图像数据并确定序列中的连续散斑图案之间的空间相关函数,并且确定以相关函数的至少一个特征的时变函数的形式的时变空间相关函数,该时变空间相关函数指示散斑图案随时间的变化;选择时变空间相关函数的至少一个参数,并且将所述至少一个参数应用至一个或更多个模型以确定一个或更多个对应的身体状况;并且生成指示所述一个或更多个对应的身体状况的输出数据。

[0030] 根据本发明的一些实施方式的另一方面,提供有用于监测对象的身体的一个或更多个状况的方法,该方法包括:提供由像素检测器阵列测量并且以散斑图像的序列形式的图像数据,散斑图像的序列根据特定采样时间模式由对象的身体响应于入射光对其的照射而产生;提供一个或更多个预定模型,所述模型包括指示一个或更多个可测量参数与对象的身体的一个或更多个状况之间的关系的的数据;处理图像数据并确定序列中的连续散斑图案之间的空间相关函数,并且确定以相关函数的至少一个特征的时变函数的形式的时变空间相关函数,该时变空间相关函数指示散斑图案随时间的变化;分析时变空间相关函数并根据要确定的一个或更多个身体状况选择时变函数的至少一个参数;并且使用一个或更多个模型分析所述至少一个选定参数以确定一个或更多个对应的身体状况,并生成指示一个或更多个对应的身体状况的输出数据。

[0031] 在本发明的一些实施方式中,对象的身体的一个或更多个状况与至少一种体液的一个或更多个特性关联。

[0032] 可选地,所述至少体液包括血液或房水中至少之一。

[0033] 相关函数的至少一个特征可以包括下述中至少之一:相关单元的峰的位置以及相关函数的峰的值。

[0034] 在变体中,要监测的一个或更多个身体状况包括血液葡萄糖浓度。

[0035] 时变函数的至少一个参数可以包括下述中至少之一:正脉冲幅度以及正峰幅度与负峰幅度之比。

[0036] 在另一变体中,要监测的一个或更多个身体状况包括血醇浓度。

[0037] 时变函数的至少一个参数可以包括下述中至少之一:脉冲幅度、正脉冲大小、峰极

之间的距离、主峰位置与次峰位置之比、主峰幅度与次峰幅度之比以及背景噪声的标准偏差。

[0038] 在又一变体中,要监测的一个或更多个身体状况包括眼内压(IOP)。

[0039] 时变函数的至少一个参数包括振动幅度。

[0040] 在再一变体中,身体状况为血液脉压。

[0041] 时变空间相关函数的至少一个参数包括主峰的幅度(脉冲幅度)。

[0042] 如上所指示,本发明可以与用于探测/测量对象的内脏器官的传统成像系统例如任何适当配置的内窥镜一起使用。内窥镜为用于进行对内脏器官的医学检查的常用医学仪器。存在两种主要类型的内窥镜:柔性内窥镜和刚性内窥镜。

[0043] 柔性内窥镜由单模光纤束构成,而所述束中的每个光纤向后传输与单个空间点即单个像素有关的空间信息。光纤束可以进入体内而同时成像摄像机位于外部。接口光学器件将来自光纤束的光子信息输出到检测摄像机。针对光纤束中的每个光纤使用单模光纤而不是多模光纤(能够传输与多个像素对应的空间信息)的原因与下述事实有关:当插入内窥镜并同时在体内操纵内窥镜时,光纤可能会弯曲。当多模光纤弯曲时,空间模式彼此耦合并且图像严重变形。光纤束中的单模光纤的通常直径为约30微米(这是其包层的直径,芯的直径为约8微米至9微米)。光纤束中的光纤的通常数目为约10,000至30,000。通常,总体(整个光纤束的)直径为约3毫米至5毫米。

[0044] 例如,在美国专利申请US 2010/0046897中描述了利用多模光纤的内窥镜,该专利申请公开了:包括图像光纤的内窥镜系统,其中,图像光纤主体由用于形成像素的多个芯及其上的包层构成;以及连接至图像光纤的目镜侧的光学系统,目镜侧用于使激光进入图像光纤并且用于从图像光纤中获取图像,其中,图像光纤具有基本均匀地经过图像光纤主体的横截面的芯,横截面垂直于图像光纤主体的长度方向。

[0045] 因此,根据本发明的又一方面,提供用于检查内脏器官的监测系统,该系统包括:成像装置,该成像装置用于对对象的身体的预定部位进行成像;以及控制单元。成像装置包括:相干光源,该相干光源用于根据特定采样时间模式以预定数目的波长照射对象的身体的所述部位;以及像素检测器阵列,该像素检测器阵列被配置并可操作用于检测由身体的照射部位产生的次级散斑图案并且用于生成指示所检测的次级散斑图案的测量图像数据。通常,成像装置可以具有任何合适的已知配置。在一些实施方式中,成像装置包括多模光纤,该多模光纤被配置用于在多模光纤的近端与有意放置在内脏器官附近的多模光纤的远端之间传输光。控制单元如上所述那样被配置并可操作用于使用一个或更多个预定模型来接收和分析测量图像数据,以确定序列中的连续散斑图像之间的空间相关函数,所述一个或更多个预定模型包括指示对象的身体的一个或更多个可测量参数与一个或更多个状况之间的关系的数据。

附图说明

[0046] 为了理解本发明并且清楚在实践中如何执行本发明,现在将参照附图仅通过非限制性示例来描述实施方式,在附图中:

[0047] 图1A是本发明的用于通过测量对象的一个或更多个生物或生化参数/状况来监测对象的状况的系统的框图;

[0048] 图1B是本发明的与成像系统一起使用以测量对象的身体的某部位的运动的系统的示意性说明；

[0049] 图2A至图2B是示出在图1A或图1B的系统的测量单元中所使用的用于测量对象的运动的技术原理的示意图；

[0050] 图3A至图3C例示了由图1A或图1B的系统的控制单元对测量数据的处理；

[0051] 图4例示了本发明的具有内窥镜的系统的用途，并且示出了适于在内窥镜中使用的导光单元的配置的特定但非限制性示例；

[0052] 图5是例示本发明的用于通过测量对象的一个或多个生物或生化特性来监测对象状况的方法的流程图；

[0053] 图6A是例示如由本发明的系统生成的指示散斑图案的时间变化的函数并且示出可以用于确定身体状况的在时域中的函数的多个参数的曲线图；

[0054] 图6B是示出对对象的测试的曲线图，其中，血液葡萄糖浓度的基本恒定水平被示出与基本恒定的负脉冲宽度(图6A中的参数6)对应；

[0055] 图6C至图6F是示出测试对象的血液葡萄糖水平的变化以及正峰的幅度(图6A的参数1)的对应变化的曲线图；

[0056] 图7A至图7D是示出测试对象的血液葡萄糖水平的变化以及正峰与负峰之比(图6A的参数9)的对应变化的曲线图；

[0057] 图8A至图8D是示出第二测试对象的血液葡萄糖水平的变化以及正峰的幅度(图6A的参数1)的对应变化的曲线图；

[0058] 图9A至图9D是示出第三测试对象的血液葡萄糖水平的变化以及正峰的幅度(图6A的参数1)的对应变化的曲线图；

[0059] 图10A至图10D是示出第四测试对象的血液葡萄糖水平的变化以及正峰的幅度(图6A的参数1)的对应变化的曲线图；

[0060] 图11A至图11F示出针对使用图11A中的利用磁体的设备测量葡萄糖浓度的实验结果(图11B至图11F)；

[0061] 图12A至图12B是示出由本发明的系统基于酒精消耗之前和酒精消耗之后的测量所产生的指示散斑图案随时间的变化的不同函数的曲线图；

[0062] 图13是示出指示皮肤振动的函数的脉冲大小(宽度)的曲线图；

[0063] 图14A至图14B是示出测试对象的脉冲大小因酒精消耗而随时间的变化的曲线图；

[0064] 图15是示出在时间域中指示皮肤振动廓形的函数的正脉冲大小的曲线图；

[0065] 图16A至图16B是示出测试对象的脉冲大小因酒精消耗而随时间的变化的曲线图；

[0066] 图17是示出在时间域中指示皮肤振动廓形的函数的峰极之间的距离的曲线图；

[0067] 图18A至图18B是示出测试对象的峰极之间的距离因酒精消耗而随时间的变化的曲线图；

[0068] 图19是示出在时间域中指示皮肤振动廓形的函数的主峰位置和次峰位置的曲线图；

[0069] 图20A至图20B是示出测试对象的主峰与次峰的位置之比因酒精消耗而变化的曲线图；

[0070] 图21是示出在时间域中指示皮肤振动廓形的函数的主负峰幅度到次级正峰幅度

的曲线图；

[0071] 图22A至图22B是示出测试对象的主峰与次峰的位置之比因酒精消耗而变化的曲线图；

[0072] 图23是示出在时间域中指示皮肤振动廓形的函数的背景噪声的曲线图；

[0073] 图24是示出测试对象的背景噪声中的标准偏差因酒精消耗而变化的曲线图；

[0074] 图25A和图25B给出呼吸实验中的一个呼吸实验的结果，并且图25C 示出由发明人利用图1B例示的发明系统进行的所有九个实验的概述；

[0075] 图26给出由发明人利用图1B中例示的发明系统进行的INR实验的结果；

[0076] 图27A至图27C给出利用图1B中例示的本发明系统的氧饱和度测量的实验结果，所述实验结果针对两个饱和度水平实验获得并且与使用传统脉冲式血氧仪获得的参考测量进行比较；

[0077] 图28是示出指示眼振动根据眼内压 (IOP) 而变化的函数的振动幅度的曲线图，其中，该函数经由图1B中的系统使用10毫瓦激光器来生成；

[0078] 图29是示出指示在改变兔子眼中的IOP时的眼振动的函数的曲线图；

[0079] 图30是示出指示眼振动根据眼内压 (IOP) 而变化的函数的幅度的曲线图，其中，该函数经由图1B中的系统使用2毫瓦激光器来生成；

[0080] 图31是示出指示眼睛振动根据眼内压 (IOP) 变化的函数的振动幅度的曲线图，其中，IOP经由戈德曼眼压计来测量；以及

[0081] 图32是示出与测试对象的血液脉压相比，测试对象的脉冲幅度随时间的变化的曲线图。

具体实施方式

[0082] 现在，参照附图，图1A是系统——一般指定为100——的框图，该系统100根据本发明被配置并可操作用于监测对象的身体的一个或更多个状况。系统100被配置为计算机系统并且包括：用于接收图像数据的输入端口/应用100A；用于存储一个或更多个预定模型的存储器应用100B；处理器应用100C；以及例如与显示器关联的输出数据应用100D。系统 100可连接（经由有线信号传输或无线信号传输）至成像系统或数据存储器应用——一般在110处——以用于接收输入图像数据，该输入图像数据为以根据特定采样时间模式由像素检测器阵列生成的散斑图案序列的形式的测量数据，所述散斑图案序列指示对象的身体的部位对相干光照射的光学响应。成像系统110可以为被配置成与上述PCT专利申请W0 2009/013738的系统大致相似的运动测量系统。

[0083] 存储应用100B存储指示一个或更多个可测量数据与对象身体的一个或更多个状况之间的关系的一个或更多个预定模型。处理器应用100C被预先编程用于处理图像数据并利用一个或更多个选定模型来生成指示一个或更多个对应的身体状况的输出数据。为此，处理器应用分析图像数据并确定序列中的连续散斑图案之间的空间相关函数以及以相关函数的至少一个特征的时变函数的形式的时变空间相关函数。时变空间相关函数指示散斑图案随时间的变化。然后，选择时变空间相关函数中的至少一个参数，并且将所述至少一个参数应用于一个或更多个模型以确定一个或更多个对应的身体状况。

[0084] 现在，参照图1B，示意性示出用于监测对象的一个或更多个身体状况——例如，测

量体液的至少一个特性——的系统200,系统200包括测量单元110和配置成上述系统100的控制单元。测量单元110包括相干光源202(例如,激光光源)、具有像素检测器阵列(PDA)的成像单元111和成像光学器件(例如,单个透镜)112。控制单元100能够经由有线信号传输或无线信号传输(例如,RF、IR、声频)连接至PDA 111的输出,并且在一些应用中,同一控制单元或另外的控制单元可以包括用于针对照射选择一个或多个合适的波长的照射控制器。

[0085] 相干光源202发出光束104,以在特定时间段期间(连续地或者多个时间上分隔开的时期)照射对象102。该对象构成移动受身体状况的变化——通常为所关心的流体(例如,具有要测量的特性的流体)的流动——而影响的对象(例如,个体)的身体区域。该对象的漫射表面对散斑图案的相干照射作出反映,散斑图案的相干照射在特定时间段期间朝向成像光学器件112传播并且由PDA111捕获以生成输出测量数据。

[0086] 如图2A和图2B中更具体地示出,成像单元被配置成用于将相干光聚焦在平面108上,该平面108离开要监测的对象102而布置。换言之,透镜112的后聚焦平面离开对象平面而布置,因此产生对象的离焦图像。相干光束104(例如,激光光束)照射对象102,并且次级散斑图案被形成为相干光束104从对象102的反射/散射。由于对象102的漫射表面而生成次级散斑图案。散斑图案朝向采用形式106的聚焦平面108来传播。散斑图案沿系统的光轴方向传播,并被成像透镜112和PDA 111采集。

[0087] 如果对象102沿横向(即,垂直于页面或者上下)移动,则所检测的散斑图案改变相位。如果对象102沿轴向(朝向或远离成像透镜112)移动,则所检测的散斑图案改变大小。如果对象102倾斜(如图2B中所示),则散斑图案在PDA平面中偏移位置。散斑图案的大小和形状变化以及位置偏移能够由PDA检测,从而允许检测对象沿轴向的运动以及倾斜的运动。

[0088] 关于倾斜,在图2A中,在PDA 111的区域A中检测到散斑图案,而在下面的图2B中,对象的表面倾斜了角 α ,散斑图案照射PDA 111的区域B并且被PDA 111的区域B检测。由于对象(对象102)表面的位移而引起的散斑图案的相对移动可以被估计为:

$$[0089] \quad \beta = \frac{4\pi \tan \alpha}{\lambda} \approx \frac{4\pi \alpha}{\lambda} \quad (1)$$

[0090] 其中, β 与散斑图案的相对偏移 δ (即,点A与点B之间的距离)成比例, α 为对象表面的倾斜角,并且 λ 为光波长。假设角度变化足够小,则在相对偏移与倾斜角之间获得线性比。

[0091] 鉴于上述,可以看出,对象的移动引起由PDA 111检测的散斑图案的特性/廓形(相位、放大率、位置)的变化。因此,监测散斑图案随时间的变化与对象102的移动关联,从而能够检测并表征对象102的移动。

[0092] 根据本发明,控制单元100从由对象的散斑图案响应所照射的PDA 111的一个或多个像素接收测量数据(或指示该测量数据的并且具有适当的格式的数据),并且处理该测量数据,以通过确定散斑图案的连续图像之间的相关性来形成空间相关函数。如图3A至图3C中所例示,测量数据为根据特定采样时间模式由对象响应于相干照射而产生的散斑图案序列的形式——两个依次接收的这样的散斑图案在图3A和图3B中示出。控制单元处理这些散斑图案并且确定它们之间的相关函数,如图3C以相关峰的形式所例示。图3C中的黑色区域表示图3A和图3B中的散斑图案之间的相关函数的峰。

[0093] 控制单元100被配置成用于提取空间相关函数的一个或多个特征(例如,相关

峰的偏移以及/或者相关峰值的变化)并且监测所提取的这样的特征的时间变化,以生成指示相关函数的时间变化的数据。相关函数的时间变化进而指示散斑图案的变化,因此指示引起散斑图案的这样的变化的受照射的身体部位的运动。然后,根据指示空间相关函数的时间变化的数据,一个或更多个参数被提取并用于确定身体的一个或更多个状况。

[0094] 光学器件112相对于对象平面轻微地离焦。该特性非常重要,以将对象表面的倾斜移动转换成散斑的横向移动。这给出了从经受倾斜移动的对象返回的、被检测的散斑图案的唯一变化特性为散斑图案在PDA的坐标系统中的位置(即,像素矩阵),而其他特性(相位和放大率)在受照射对象倾斜期间实际上不变化。由操作来将特定算法应用至测量数据的控制单元追踪这样的散斑图案的偏移的时间函数,以用于使对象运动的幅度与散斑图案的偏移相关联。在这种联系中,应当理解,散斑图案沿PDA像素矩阵偏移指示对象相对于光轴倾斜移动,而散斑图案的大小(幅度)的变化指示对象沿光轴的运动,并且散斑图案的相位变化指示对象大致垂直于光轴的运动。所施加的离焦量决定了上述特性中的每个特性的变化量。

[0095] 如上所述,发明人已发现在人和动物的身体内,体液的一个或更多个特性影响身体区域附近的运动。例如,流动的血液的特性影响人腕部上的皮肤的运动。房水压力(即,IOP)影响眼内的非自主振动。颅内压力影响鼓膜表面的运动。因此,相关函数的时间变化(例如由所获得的相关函数的峰位置和/或峰值的时间变化所指示的那样)指示所关注的流体的特性(状况)。因此,控制单元100被配置成对在测量期间由从对象检测的散斑图案的时间变化所引起的相关函数的一个或更多个特征(例如,相关峰的位置和/或值)的时间变化进行分析。根据相关函数的时间变化分析,提取一个或更多个参数,这些参数与流体的一个或更多个特性有关。因此,所述参数用于确定流体的一个或更多个特性。

[0096] 如上所述,控制单元100包括:输入端口100A,该输入端口100A 连接至PDA 111的输出并且被配置成用于从PDA的受照射的一个或更多个像素接收指示所检测的散斑图案的测量数据;处理器应用100C(软件/ 硬件应用);存储器应用100B;以及输出端口100D,该输出端口100D根据情况与数据呈现应用或外部存储装置关联。控制单元的处理器应用 100C被配置成根据从PDA接收的数据构建散斑图案的空间相关函数;空间相关函数数据可以存储在存储器应用中。处理器应用100C包括合适的功能模块,该功能模块用于:确定空间相关函数;分析空间相关函数并提取空间相关函数的一个或更多个特征,并且追踪该一个或更多个特征随时间的变化;以及构造与空间相关函数的时间变化有关的数据。然后,处理器应用100C利用针对要监测的一个或更多个身体状况而选择的预定模型(存储在存储器应用中),并且根据所选择的模型来分析对象的空间相关函数的时间变化。通常,模型限定(例如,经由算法或者查找表)空间相关函数的时间变化的一组或更多组参数(变量),所述参数与特定体液的特性关联。因此,处理器应用100C分析空间相关函数并且在其中识别一个或更多个参数的值。当从空间相关函数的时间变化中提取参数时,处理器应用100C进行操作以根据所选定的模型来计算流体的一个或更多个特性。

[0097] 如以下将要更具体地描述,与空间相关函数的时间变化有关的第二组参数可以包括相关函数的时间变化的正弦振动的平均幅度以及/或者描述相关函数的时间变化的峰的参数,例如第一正峰的宽度。

[0098] 输出端口100D被配置成用于将输出数据从控制单元传输至一个或更多个输出装

置(例如,显示器、打印机、扬声器),或者传输至控制单元的显示屏,以将数据呈现给用户。输出数据可以包括空间相关函数的时间变化的曲线图和/或所提取的一个或多个参数的值,以及/或者流体的一个或多个特性的值。

[0099] 如以下将阐述的,系统100(控制单元)可以被特别配置成确定血液相关参数例如血液中的物质浓度(例如,葡萄糖浓度、血醇浓度)和/或氧饱和度、和/或血液流量(相对的)、血液脉搏波速度以及其他的体液相关参数例如眼内压和/或颅内压。

[0100] 测量单元110可以被配置为用于探测内脏器官的内窥镜。通常,内窥镜可以为任何已知的合适的配置,其中,针对本发明的目的,光学组件被配置成用于在内脏器官的表面与检测器阵列之间设置预定离焦。

[0101] 图4示出本发明的由上述控制单元100和测量单元110形成的特定而非限制性示例的系统300,所述测量单元110包括基于内窥镜的成像系统,基于内窥镜的成像系统被配置成用于提供以响应于相干离焦照射的散斑序列的形式的测量数据。系统300适用于监测内脏器官(对象)102的生物医学参数。测量单元110包括相干光源202、检测器阵列111(例如,包括CCD)、光学组件112和导光单元20。

[0102] 导光单元20被配置为微型探针,该微型探针将从内脏器官102到达微型探针20的输入端(远端)21的光朝向微型探针20的输出端22(近端)传输。光学组件112可以被配置成采集微型探针20的输出端22处的光并且在像素检测器阵列111上形成内脏器官102的表面的离焦图像。光学组件可以包括一个或多个透镜,并且可以沿光轴偏置 Δ ,以便能够在微型探针20的输入端21的变化距离处进行对象的离焦成像。

[0103] 在聚焦成像配置(与本公开内容不同)中,由于针对其成像相关特性,微型探针20可以实际上被认为如果微型探针20的输入端21和输出端22与透镜的主平面相似地作用,则可以根据以下关系来确定用于获得聚焦成像的光学组件112的位置:

$$[0104] \quad \frac{1}{U_1 + U_2} + \frac{1}{V} = \frac{1}{F} \quad (2)$$

[0105] 其中, U_1 为内脏器官102与微型探针20的输入端21之间的距离, U_2 为微型探针20的输出端22之间的距离, V 为光学组件112的光学中心与检测阵列111之间的距离,并且 F 为光学组件112的焦距。在本公开内容的离焦配置中,不遵从使用以上提及的关系来获得光学组件112的上述位置,从而存在轻微离焦。例如,光学组件112与检测器阵列111之间的距离不同于使用上述关系所获得的距离 V 。

[0106] 另外,微型探针20可以为多芯光纤。多芯光纤20的芯径和直径可以分别称为 d 和 D 。 d 和 D 的值由与制造和应用有关的限制来限定。例如,在某医学应用中, D 可以小于300微米以保持非侵入性。 d 的值可以根据期望的空间分辨率来确定。如果 D 等于300微米并且期望具有 100×100 的像素分辨率,则意味着 d 可以为约3微米。通常, d 可以大于所采集的光的光波长,以允许光以足够的能量效率耦合至光纤。

[0107] 照射源202为相干光源并且被配置成将照射光束注入微型探针20的输入端21,使得可以在内脏器官102的表面生成散斑图案。所生成的散斑图案可以朝向微型探针20的输入端21传播回微型探针20的输出端22。光学组件112可以在检测器阵列111上进行散斑图案的离焦成像。

[0108] 如上所述,控制单元100可以经由有线信号传输或无线信号传输(例如,RF、IR、音

频等)连接至检测器阵列111的输出,并且在一些实施方式中,处理单元可以与光源关联以用于针对照射选择一个或更多个合适的波长。处理单元100C可以从由散斑图案照射的像素检测器阵列111的像素接收图像数据,并且处理图像数据以计算散斑图案的连续图像之间的相关函数。在上述图3A和图3B中例示出了依次接收的两个这样的散斑图案,并且在图3C中例示出两个散斑图案之间的以相关峰的形式的相关函数。

[0109] 在一些实施方式中,控制单元100被配置成应用成分分析,以便针对与被检查的生物医学参数的不同值有关的反射来在相关峰的时间特性之间进行表征和分离。基本原理为受干扰的组织与非感染的组织相比具有不同的散斑图案相关峰的时间变化廓形(profile)。基本上,受感染组织中的每个组织具有其自身相关峰“标记”。术语标记例如指形状、幅度值和/或正脉冲宽度与负脉冲宽度之比等。此外,在组织受感染的情况下,疾病的严重程度将起作用并且不同程度地影响散斑图案,所述散斑图案反之可以具有不同类型的标记。疾病严重性的定义可以例如通过“查找表”来估计或定义。

[0110] 应当注意,虽然未具体示出,该系统还可以包括被配置成刺激被检查的器官的超声装置。还应当注意,多芯光纤可以为光纤束或光子晶体,并且可以具有限定了两个相反的大致平行侧面的多边形或大致圆形横截面。

[0111] 如上所指示,光学组件112相对于器官表面平面以及检测器阵列平面轻微离焦。该特征使得能够将器官表面的倾斜移动转换成散斑的横向移动。这提供了从经受倾斜移动的器官返回的被检测的散斑图案的唯一的特性为其在PDA的坐标系统(即,像素矩阵)中的位置,而其他特性(相位和放大率)在受照射的器官倾斜期间实际上不变化。这样的散斑图案的偏移的时间函数由控制单元追踪,控制单元操作来将特定算法施加至测量数据,以用于使器官的运动的幅度与散斑图案的偏移相关联。在该关系中,应当理解,散斑图案沿PDA像素矩阵的偏移指示对象相对于光轴的倾斜移动,而散斑图案的大小(幅度)的变化指示对象沿光轴的运动。所施加的离焦量确定上述特性中的每个特性的变化量。

[0112] 如上所述,发明人已经发现,在人或动物的体内,器官中的流体的一个或更多个特性影响器官的运动。例如,流动的血液的特性影响心脏的运动。因此,相关函数的时间变化(例如,由所获得的相关函数的峰的位置和/或值的时间变化所指示)指示所关注的流体的特性(状况)。因此,对由在测量期间从器官检测到的散斑图案的时间变化引起的相关函数的一个或更多个特征(例如,相关峰的位置和/或值)的时间变化进行分析,以便能够提取与流体的一个或更多个特性有关的一个或更多个属性。因此,所述属性被用于确定流体的一个或更多个特性。与空间相关函数的时间变化有关的属性可以包括相关函数的时间变化的正弦振动的平均幅度,以及/或者描述相关函数的时间变化中的峰的参数,例如,第一正峰的宽度。

[0113] 由本发明的控制单元100生成的输出数据可以包括空间相关函数的时间变化的曲线图和/或所提取的一个或更多参数的值以及/或者流体的一个或更多个特性的值。

[0114] 如以下将要例示的,本发明的系统可以被配置成监测内脏器官的局部血液相关参数,例如,血管的内部血压、血液中的物质浓度(例如,葡萄糖浓度、血红蛋白浓度)和/或氧饱和度、以及/或者血液流量(相对的)、血液脉搏波速度、温度,等等。系统还可以针对如在发明内容部分中所提及的其他医学应用而被配置。

[0115] 现在,参照图5,其中,流程图400例示了本发明的用于测量流体的特性的方法。

[0116] 在302中,设置并分析指示散斑图案廓形随时间变化的函数,以便根据要监测的一个或更多个身体状况提取与空间相关函数的时间形状有关的一个或更多个参数(如所述的,例如通过空间相关函数的峰的位置的时间变化或者该峰的值的时间变化)。在304中,所提取的一个或更多个参数用于根据预定模型确定体液的一个或更多个特性,并且生成指示体液的特性的输出数据。

[0117] 可以以离线的方式从另一处理器或存储装置提供相关函数的时间变化,或者如附图中所示,在306、308和310中,通过处理和分析来自光学测量装置的测量数据(散斑图案)来以在线的方式提供相关函数的时间变化。在306中,由相干光照射所述关注的区域特定时间段。在308中,检测响应于相干光的散斑图案,并且随时间记录散斑图案的图像。因此,在310中,分析散斑图案的图像,以确定散斑图案的一个或更多个特性(例如,位置和/或形状)。在连续的图像之间确定一个或更多个散斑图案特性的变化,以构建散斑图案随测量时间变化的空间相关函数。随着时间变化来提取和监测空间相关函数的一个或更多个特征(例如,相关函数的峰的位置和/或相关函数的峰的值),以便构建指示空间相关函数的时间变化的数据。然后,在步骤302中,可以分析相关函数的所估计的时间变化。

[0118] 发明人已经实施了各种实验来论证本发明在监测各种对象参数/状况——包括例如血液流中的葡萄糖浓度、呼吸、凝血、氧以及血醇浓度、眼内压测量、脱水、监测牛、温度、流速和流量——的技术能力。本发明的系统可以同时监测若干重要的生物医学参数,并且还可以以包括简便摄像机和激光源的非常简单且廉价的方式来实现。该技术基于对在对象的关注区域中被激光束照射时所产生的反射次级散斑的时间变化进行追踪。对由于流体(例如,血液)搏动而在关注区域中产生的振动廓形的时间变化进行分析,以用于估计所期望的参数(例如,葡萄糖浓度)。

[0119] 由于激光束的自身干涉性,可以在空间相干光中产生散斑或散斑图案,而由摄像机捕获的散斑图案的时间轨迹与要提取的时间信号(振动廓形)成比例。在观察摄像机的CCD平面上形成自干涉图案。图案的时间变化与由摄像机获取的两个相邻帧之间的相对空间偏移有关。

[0120] 以下为本发明的用于确定对象的各种参数/状况的技术的一些具体的非限制性示例。

[0121] 血液葡萄糖浓度

[0122] 以下部分涉及由发明人对人体进行的测试,以便确定血液葡萄糖浓度与指示由对象腕部上的皮肤的振动所引起的散斑图案的时间变化的时变函数(即,空间相关函数的时间变化)的参数之间的关系。

[0123] 不同的血液参数与血液葡萄糖水平之间的联系由下述表示:

$$[0124] \quad C_v(t) = \frac{(1-\varepsilon) \cdot q_0 \cdot h(t)}{F} \quad (3)$$

[0125] 其中, $C_v(t)$ 为t时刻的静脉葡萄糖浓度, F 为血液流量(表示血液量,通常以升每分钟的形式), q_0 对应于葡萄糖脉冲并且表示每次心跳的血液(以Kg的形式)中的葡萄糖量(以mg的形式), ε 为从血液系统提取并被代谢的葡萄糖脉冲的部分(因此,所述葡萄糖在静脉的出口处不再恢复), $h(t)$ 为器官中引起在静脉中出现的葡萄糖脉冲的延迟和扰动的葡萄糖的可逆性。

[0126] 血管的振动廓形为唯一的廓形。该廓形的特征在于许多单独的参数,例如,血管弹性、人体脂肪层、血液粘度等。因此,这些参数中的一个参数的任何变化影响该振动廓形的变化。血液中的葡萄糖水平的变化影响血液的粘稠度,而血液粘稠度的变化影响血液与血管壁之间的摩擦力,而摩擦力的变化进而影响运动廓形。因此,由于动脉和静脉中的葡萄糖浓度的变化而引起的摩擦力的变化,导致血管的振动廓形变化。为了根据对人腕部上的皮肤的振动廓形的分析来确定葡萄糖浓度,发明人已经通过观察空间相关函数在摄取葡萄糖之前和之后的时间变化的定量参数来分析连续图像中的散斑图案的时间变化对应的空间相关函数的时间变化。更具体地,空间相关函数的时间变化具有下述形式:空间相关函数的峰的时间变化和/或空间相关函数的峰值的时间变化。将这样的参数与血液中的实际葡萄糖水平进行比较,血液中的实际葡萄糖水平经由使用传统技术的参考测量来获得。

[0127] 与上述图1B的系统类似的形式实施实验系统,该实验系统用于照射对象的由石膏固定的腕部,以允许更精确的测量。在实验系统中,相干光源为绿光激光器(具有532纳米的波长)。激光器输出功率为约10毫瓦。摄像机的成像光学器件轻微离焦。在该实验中使用的光学器件的焦距为50毫米并且从激光到对象的手的距离为约50厘米。摄像机以350帧每秒(fps)的速率捕获来自对象的腕部的次级散斑图案的图像。

[0128] 在提取每个帧中的散斑之后,如在上述W0 2009/013738中所示的那样进行连续帧之间的空间相关,针对该具体功能步骤通过引用将上述W0 2009/013738结合在本文中,以获得指示散斑图案的峰的2D位置随时间的变化的相关函数的时间变化。

[0129] 在图6A中,具有高信噪比的检测系统输出示出了该实验中获得的指示人腕部的皮肤的振动廓形的空间相关函数的时间变化。图6A的曲线图仅包括若干脉冲,而在该实验中,考虑六个脉冲并且对这六个脉冲进行平均。可以看出,每个脉冲的形状与心电图(ECG)PQRST型脉冲相似。其包括P脉冲、QRS波群和T脉冲。然而,这是指示机械振动廓形的函数,而不是电信号(如ECG),并且因此,其对应于关于血管(接近受照射皮肤)由于血液流量搏动而产生的振动的时间信息。

[0130] 在实验中,已经监测了空间相关函数的峰位置的时间变化的以下参数:一次心跳期间的主时间峰幅度(正和负)、时间脉冲宽度(正和负)、时间脉冲廓形能量(分别为正和负)、时间峰之间的平均时间距离(间隔或脉冲率)、正负时间脉冲峰之比、从正时间峰到负时间峰的时间距离、次级时间峰幅度以及主次时间峰幅度之比。这些参数在以下表1中列出,并且表1中的附图标记引用图6A中给出的附图标记。

[0131] 表1:空间相关函数的峰位置的时间变化的参数

[0132]

N	参数	单位	注释
1	正脉冲幅度	像素	是指一次心跳期间的最大幅度
2	正脉冲宽度	秒	在两个零交点之间估计的
3	正脉冲能量	(像素) ²	正脉冲廓形所包围的区域的积分
4	间隔	秒	2 个峰之间的帧数目 (脉冲率 (pulse rate))
5	负脉冲幅度	像素	是指一次心跳期间的最小负幅度
6	负脉冲宽度	秒	2 个零交点之间所估计的
7	负脉冲能量	(像素) ²	负脉冲廓形内所包围的区域的积分
8	负间隔	秒	2 个负峰之间的帧数目
9	幅度比	—	正峰与负峰之比的绝对值
10	峰距离	秒	正峰与负峰之间的帧的数目
11	次峰幅度	像素	是指 QRS 波群的 S 点
12	主峰与次峰之比	—	主峰幅度与负峰幅度之比的绝对值

[0133] 在该实验中,通过进行多个时间上分离的部分来获得各自指示特定采样时间段期间相关空间函数的时间变化的若干数据集合,以便针对每个测量部分使用对以上参数的平均值,其中,每个时间上分离的部分会持续特定时间间隔(其包括期望数量的可检测脉冲)。将测量部分(通过像素矩阵的散斑图案检测和相干照射)应用于腕部的相同点。在开始实际测量之前,使用石膏构建个体的手模板,而针对不同的对象中的每个对象钻孔,以允许对对象的腕部进行照射。孔的直径稍微大于激光束的直径(约1 厘米)。实验的测试对象为年龄在22至35之间具有不同性别和体重的四个健康的对象。对象的个人信息的概述在表2中列出。所有的测量重复若干次,以确保可重复性和正确性。

[0134] 表2:

[0135]

#	性别	年龄	体重
1	女	22	55
2	男	22	62
3	女	24	44
4	男	35	90

[0136] 为了鉴定实验结果的准确度在所需要的10-15%的变化范围内(根据标准血液葡

葡萄糖监测仪), 随时间流逝, 例如在多个时间上分离的部分上, 照射腕部上的相同点。为了确保满足该要求, 针对每个对象的手使用石膏制造单独的固定装置, 并且执行若干检查测试。在检查测试中, 每个对象的手臂置于固定装置中, 对皮肤由于血液流动而跳动的点进行标记, 并且在选定的跳动点的位置中贯穿每个石膏钻孔。然后, 每个对象从石膏中抽出他/她的手并且再次置于石膏中。在重新插入时, 所标记的点再次与孔准直。

[0137] 第二检查测试旨在检查石膏固定随时间的稳定性。每个对象将他/她的手插入固定装置中并且保持固定约30分钟, 而他/她由系统监测。图6B 中示出第二测试的结果, 其中, 可以清楚地看出系统的稳定性, 这是由于测量值的结果的变化不超过15%。实质上恒定的葡萄糖浓度对应于空间相关函数峰的位置的时间变化的、实质上恒定的负脉冲宽度(图6A的参数6)。由以 $[ml/dl]$ 为单位的线 L_1 除以10来示出葡萄糖浓度(表示100 $[ml/dl]$ 的恒定水平), 而由线 L_1 示出参数6。参数6的单位以时间样本(每个样本在时间单位中为1/速率)来计数。

[0138] 在初步检查测试之后, 进行实际测量以使指示腕部的时间脉冲廓形的空间相关函数的峰的位置的时间变化的参数与血液中的葡萄糖浓度有关。为了确保实验期间葡萄糖血液水平仅由于饮用加糖饮料而升高, 每个要检查的对象在采取测量之前要禁食十二个小时。非糖尿病人在禁食之后的血液葡萄糖水平的期望值降至90 $[mg/dl]$ 至110 $[mg/dl]$ 之间的值范围内。在每个实验开始时, 检查对象的血液葡萄糖水平处于该范围, 而随后对象接收加糖饮料并且该水平变化。

[0139] 葡萄糖浓度增长的速率针对每个个体而不同并且取决于许多个人参数, 例如, 体重、新陈代谢速率、血液中的胰岛素水平等。由测试对象在饮用约400毫升的加糖饮料(40K Cal)之后所达到的血液葡萄糖水平在 150 $[mg/dl]$ 至190 $[mg/dl]$ 的范围内。每个实验持续50分钟至80分钟, 在此期间, 每五分钟重复进行该测量。每五分钟采样包括捕获受照射点的六个连续的视频文件以及使用血糖仪(“Accu-check”)获取准确的血液样本并且使用标准血压计进行手动血压测量。所有的实验示出血压随实验的时间流逝不变化。重要的是, 检查出血压保持不变, 以确保散斑图案的空间相关函数的位置的时间脉冲廓形的期望变化确实由摄入的葡萄糖所引起而不是由血压变化引起。

[0140] MATLAB程序分析视频并提取来自文件的观察参数。每个文件包括约五秒的以350fps(帧每秒)速率的视频样本, 使得能够构建指示散斑图案的空间相关函数的峰的位置的时间变化的数据, 通常包括6个时间脉冲峰。每个峰被单独地处理并且所选择的参数被提取和平均, 因此, 每五分钟平均给出约30个脉冲廓形的峰。针对每个参数, 生成所估计的葡萄糖水平的最终曲线图。针对对象中的每个对象并且针对参数中的每个参数创建估计葡萄糖水平和参考葡萄糖水平的组合曲线图。

[0141] 在该实验中, 仅考虑估计值的第一样本。这些样本与葡萄糖水平升高的时间段对应。这些样本由于两个主要原因而更可靠。首先, 葡萄糖新陈代谢引起促胰岛素第二信使——包括环核苷酸、肌醇磷酸、甘油二酯和 Ca^{2+} ——的生化水平变化。这些变化还可以影响血液粘稠度。由于生化新陈代谢引起的血液流体粘稠度的变化为非线性的。第二, 测试对象可能经受“疲惫”。更具体地, 虽然石膏为可靠固定, 但是其不能足够“强壮地”附接至手, 并且在大约半小时测试之后, 对象可能产生自发移动。这样的自发移动可能引起与实际血液葡萄糖变化无关的振动振动廓形。

[0142] 计算包括估计以光学形式提取的葡萄糖浓度参数与经由参考测量获得的真实葡萄糖浓度之间的相关系数 C_{fg} (也称为相关峰的值)。需要重要阐述的是,该相关系数与散斑图案之间的相关函数不相关。反之,该相关系数为以光学形式提取的参数(即,空间相关函数的时间变化的参数)与经由参考测量获得的真实葡萄糖浓度之间的相关水平的估计。接近1或-1 的相关系数指示以光学形式提取的参数与葡萄糖浓度之间的良好相关。如果相关系数接近0,则在以光学形式提取的参数与葡萄糖浓度之间存在很少的相关或不存在相关。

[0143] 针对两个空间函数 $g(x)$ 和 $f(x)$,相关被定义为:

$$[0144] \quad C_{fg}(x) = \int f(x') g^*(x' - x) dx' \quad (4)$$

[0145] 并且,针对离散函数:

$$[0146] \quad C_{fg}(m\delta x) = \sum_n f(n\delta x) g^*(n\delta x - m\delta x) \quad (5)$$

[0147] 其中, δx 为空间采样间隔,并且 m 为整数。相关峰的相关系数或值等于:

$$[0148] \quad C_{fg}(0) = \sum_n f(n\delta x) g^*(n\delta x) \quad (6)$$

[0149] 注意,空间坐标为时间变化并且因此空间坐标实际上具有:

$$[0150] \quad C_{fg}(x+k(t)) = \int f(x') g^*(x' - x - k(t)) dx' \quad (7)$$

[0151] 其中, $k(t)$ 为时变函数。针对离散函数:

$$[0152] \quad C_{fg}(m\delta x + k(t)) = \sum_n f(n\delta x) g^*(n\delta x - m\delta x - k(t)) \quad (8)$$

[0153] 相关峰的相关系数或值等于:

$$[0154] \quad C_{fg}(k(t)) = \sum_n f(n\delta x) g^*(n\delta x - k(t)) \quad (9)$$

[0155] 另外,进行均方根误差 (RMSE) 的估计,以量化使用传统血糖仪的参考测量与由本发明的光学测量所获得的测量数据之间的关系,其中:

$$[0156] \quad RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - r_i)^2}{N}} \quad (10)$$

[0157] 其中, x_i 为参数值的第 i 样本, r_i 为参考葡萄糖测量的第 i 样本,以及 N 为样本数量。在应用RMSE估计器之前对所计算的样本进行归一化以具有1的能量,以便针对所有参数获得共同的估计量级。

[0158] 使用四个测试对象进行若干实验,以便给出原理验证的证明。初始结果示出估计的参数与血液中的葡萄糖水平变化的正斜率具有良好的一致性。在以下的图中给出所获得的结果中的一些结果。

[0159] 在图6C至图6F、图7A至图7D、图8A至图8D、图9A至图9D、图10A至图10D中,示出所选择的参数相对于由血糖仪获取的葡萄糖水平的参考测量的时间变化。血液中的葡萄糖浓度由具有三角形的线表示,并且来自脉冲廓形的光学测量的参数由具有方形的线表示。通过使用传统的血糖测量仪装置(“Accu-check”)来获得参考(葡萄糖水平)的曲线图。误差条分别是指在每30个峰样本(曲线图上的每点)上计算的正偏差和负偏差的标准偏差。每个图上的四个不同的曲线图是指在不同的日期的早晨期间使用四个相关对象并且每个对象禁食

12小时的情况下进行的四个不同实验。根据在第一测量(0时刻)时对每个对象进行的校准将提取的参数值线性地转换成葡萄糖水平单位。在以下每个曲线图中示出相关系数和RMSE系数。

[0160] 因此,发明人已经证实了在内脏器官的葡萄糖血液浓度与属性1之间存在强烈的相关的系数。因此,可以在相关峰的位置变化的正峰的幅度与葡萄糖血液浓度之间建立线性相关性。

[0161] 图6C至图6F是示出测试对象的血液葡萄糖水平的变化与正峰的幅度的对应变化(图6A的参数/属性1)的曲线图。图7A至图7D是示出测试对象的血液葡萄糖水平的变化和正峰幅度与负峰幅度之比的对对应变化(图6A的参数9)的曲线图。图8A至图8D是示出第二测试对象的血液葡萄糖水平的变化和正峰幅度的对应变化(图6A的参数1)的曲线图。图9A至图9D是示出第三测试对象的血液葡萄糖水平的变化和正峰的幅度的对应变化(图6A的参数1)的曲线图。图10A至图10D是示出第四测试对象的血液葡萄糖水平的变化和正峰的幅度的对应变化(图6A的参数1)的曲线图。

[0162] 图6C至图6F是指对象1。针对该对象的最好的相关参数为参数1。图7A至图7D示出参考葡萄糖水平与参数9的值之间成精确的反比。注意,参数9实际上为参数1与参数5之比。结果中的一些结果针对血液中的葡萄糖变化的整个周期呈现出与参考测量具有非常高的相关。在图7B中,可以看出,参数9追踪参考葡萄糖水平(沿相反方向)。参数9的时间廓形包括斜率为正的区域以及斜率为负的区域,从而给出血液中的葡萄糖水平的增大和减小的完整周期。在两个曲线之间获得-0.916的相关系数。在归一化的估计参数的反函数(减去归一化值的)与参考之间计算针对该参数的RMSE估计。在这种情况下,RMSE估计等于0.17。

[0163] 图8A至图8D涉及对象2。针对该对象的最好的相关参数发现为正脉冲幅度(参数1)。图9A至图9D涉及对象3。针对该对象的最好的相关参数被发现也为参数1。图10A至图10D涉及对象4,最好的相关参数为参数1。

[0164] 表3概述了所有的相关参数,而表4根据图6C至图6F、图7A至图7D、图8A至图8D、图9A至图9D、图10A至图10D中给出的曲线表概述了所有的RMSE估计系数。

[0165] 表3:

[0166]

	参数	测试 1	测试 2	测试 3	测试 4	平均
对象#1	参数#1	0.862	0.945	0.91	0.964	0.92
	参数#9	-0.9	-0.916	-0.88	-0.94	-0.909
对象#2	参数#1	0.984	0.896	0.966	0.99	0.959
对象#3	参数#1	0.99	0.93	0.85	0.943	0.928
对象#4	参数#1	0.99	0.88	0.98	0.967	0.954

[0167] 表4:

[0168]

	参数	测试 1	测试 2	测试 3	测试 4	平均
对象#1	参数#1	0.205	0.17	0.19	0.12	0.171
	参数#9	0.236	0.17	0.202	0.16	0.192
对象#2	参数#1	0.083	0.21	0.18	0.08	0.138
对象#3	参数#1	0.058	0.18	0.28	0.158	0.169
对象#4	参数#1	0.02	0.21	0.08	0.108	0.105

[0169] 因此,本发明的技术已示出用于针对血液中的葡萄糖浓度的估计提供光学远程配置。本发明的系统使用临床实验群体来测试并且所估计的结果与通过传统的侵入性装置获得的参考测量相比表现出高相关性和低误差。

[0170] 使用本发明的技术,可以证明的是,从指示散斑图案之间的空间相关函数的时间变化的数据中提取的至少一个参数正比于血液中的葡萄糖浓度的变化,所述散斑图案经由对由腕部生成的散斑图案的测量来获得。本发明的技术提供了对血液中的葡萄糖浓度的远程测量的非侵入性方式,而其仅使用低功率发射激光器和摄像机。

[0171] 以下是对由发明人实施的用于血液葡萄糖浓度测量的又一实验的描述。图11A示出用于葡萄糖水平测量的实验设备。实验系统被以与上述图1A的系统大致类似的方式构建,即,包括测量单元110(摄像机)和控制单元(计算机)100,并且用于照射对象的腕部。如附图中所示,测量系统由可安装在患者的腕部上的腕带型支持物120携带。如附图中另外所示,可以使用磁体130,该磁体130被放置在患者腕部与测量单元之间。这是为了确定由磁光材料产生的非常小的旋转的变化。葡萄糖展示了由于葡萄糖分子的圆形结构而产生的法拉第效应。当磁体被添加至设备(例如,腕带型设计)时,磁体产生磁场,并且由于法拉第效应,存在由于葡萄糖分子的存在而引起的散斑图案的变化。作为不显示法拉第效应的其他材料,可以指定仅由于葡萄糖浓度引起的散斑图案的变化。这在葡萄糖浓度的估计中产生了非常高的准确度。

[0172] 相干光源为绿光激光器(具有531纳米的波长)。激光器输出功率为约10毫瓦。摄像机的成像光学器件稍微离焦。在本实验中使用的光学器件的焦距为50毫米并且从激光器至对象的腕部的距离为约50厘米。摄像机以350帧每秒(fps)的速率从对象的腕部捕获次级散斑图案的图像。在提取每个帧中的散斑图案之后,进行相关并且获得峰的2D位置随时间的变化。每个脉冲的形状与ECG PQRST相似,在本实验中,考虑五个脉冲的平均。

[0173] 发明人使用MATLAB软件产品及其对散斑领域的影响来分析从摄像机获得的视频并且提取来自文件的观察参数,所述MATLAB软件产品针对法拉第效应的新因数而改善。该算法使用相关技术以散斑图案的横向偏移的方式对两个连续帧之间的差异进行分析,因此,每个帧产生偏移廓形的一个值。当获得振动廓形时,考虑脉冲偏移峰。在一些情况下,分析脉冲廓形的时间变化。每个文件包括约5秒的以545fps(帧每秒)的速率的视频样本,通常包括8个脉冲峰。每个峰被单独处理并且所选择的参数被提取并平均,因而每五分钟给出脉冲廓形的约30个峰的平均。主测量参数是指一个心跳期间的最高幅度的最大脉冲幅度。

[0174] 图11B示出了由图11A中所示的使用磁体的腕带型设备获得的ECG 测量中的一个,该曲线图用于监测葡萄糖浓度和脱水程度。使用MATLAB 软件程序以分析从摄像机获得的视频并且从文件中提取观察参数。每个文件包括约5秒的以545fps (帧每秒) 的速率的视频样本,通常包括8个脉冲峰。每个峰被单独处理并且所选择的参数被提取和平均,因此每5分钟给出脉冲廓形的约30个峰的平均。主测量参数是指一个心跳期间的最大幅度的最大脉冲幅度。

[0175] 为了确保实验期间葡萄糖血液水平将仅由于饮用加糖饮料而升高,每个要检查的对象在进行测量之前要禁食十二个小时。未进食的人在禁食之后的血液葡萄糖水平的期望值降至90 [mg/dl] 至110 [mg/dl] 之间的值范围。在每个实验开始时,检查对象的血液葡萄糖水平处于该范围,而随后对象接收加糖饮料并且该水平变化。

[0176] 葡萄糖浓度增长的速率针对每个个体而不同并且取决于许多个人参数,例如,体重、新陈代谢速率、血液中的胰岛素水平等。测试对象在饮用约500毫升的加糖饮料(195Cal)之后所达到的血液葡萄糖水平在 130 [mg/dl] 和160 [mg/dl] 的范围内。每个实验持续50至80分钟,在此期间,每隔五分钟重复进行该测量。每隔五分钟采样包括捕获受照射点的四个连续的视频文件以及使用血糖仪(“Accu检查”)获取准确的血液样本并且使用标准血压计进行手动血压测量。所有的实验示出血压随实验的时间不变化。检查出血压保持不变是重要的,以便确保脉冲廓形的期望变化确实由摄入葡萄糖引起而不是由血压变化引起。

[0177] 图11C至图11F示出血液中的葡萄糖水平,并且最大幅度峰葡萄糖水平由曲线P₁(红色)表示,并且光学地测量的参数由曲线P₂(蓝色)表示。通过使用传统的葡萄糖计量装置(“Accu-check”)来获得参考(葡萄糖水平)的曲线图。四个不同的曲线图是指在不同日期的早晨期间并且每个对象经受12小时的禁食的情况下进行的四个不同的实验。将估计值根据在第一测量(0时刻)时对每个对象进行的校准而线性地转换成葡萄糖水平单位。测量本发明的光学测量与参考之间的标准偏差。如所示出,由光学测量参数对葡萄糖水平进行追踪,光学测量进行跟踪并且当葡萄糖返回至正常水平时停止追踪。

[0178] 血醇浓度

[0179] 以下部分是指发明人对人体实施的测试,以便确定血醇浓度与散斑图案的空间相关函数的特征(例如,相关峰和/或相关峰值)在时间域的时间变化的一个或更多个参数之间的关系。

[0180] 该测试使用被设计为上述腕带型设备的与图1B的实验系统大致相似的实验系统来实施。实验系统仅包括:绿光激光器,该绿光激光器照射被检查对象(以产生次级反射散斑);以及离焦摄像机,该离焦摄像机连接至计算机(控制单元),并且观察从对象腕部反射的次级散斑图案。从激光器至对象腕部的距离为约10厘米。在所有的实验中,摄像机的采样速率为405FPS(帧每秒)。相干光发射器是功率约100毫瓦、波长为532 纳米的绿光CW(连续波)激光器。激光光束入射角被选定为相对于对象腕部成75度。

[0181] 在测量期间,由实验系统和传统的酒精呼吸测量装置同时对测试对象进行测试,以获得可靠参考。BAC计算器还用于获得次级参考。

[0182] 测试期间获取的样本具有AVI文件(视频文件)的形式,所述AVI 文件示出随时间消逝的散斑图案。通过使用具有图像处理技术的‘MATLAB’程序,发明人定位每个帧处的2D

散斑图案的位置。首先, Matlab程序通过比较相邻帧来移除背景稳态噪声,然后,分析在相邻帧之间散斑图案的偏移,以产生指示皮肤(进而,血管)移动的数据。

[0183] 更具体地,确定相邻帧中的散斑图案之间的空间相关函数。然后,针对每个帧描绘空间相关函数的峰的位置的X坐标和Y坐标,并且确定相邻的帧之间的这样的峰的偏移,以产生指示空间相关函数的时间变化并且指示皮肤(进而,血管)移动的时变函数。对描绘进行分析并且从时变函数中提取若干参数。时变函数的参数包括主峰幅度、两个靠近的峰之间的距离、主峰幅度与次峰幅度之间的比等。提取全部19个不同的参数。每个AVI文件提供六个不同的时间脉冲以及六个脉冲的参数的平均值。所有这些参数被绘制为excel输出数据表。每次,每个测试的五个样本被获得并平均。

[0184] 贯穿35分钟的时间段,约每5分钟至7分钟重复该步骤。对五个对象进行五个不同的实验。所有的对象为健康的、具有平均体重的平均饮酒者(四个男性和一个女性)。在开始饮酒之前,在0时刻进行第一测量。此后,对象饮用已知量的高度酒精饮品并且检查对象的血管行为。在实验设备进行每次测量之后进行呼吸测试,以用作参考。

[0185] 在第二组测试中,五个对象被测试长的持续时间(在每15分钟获取样本时,为75分钟)。

[0186] 贯穿每个实验的持续期间,对象中的每个对象坐在实验系统的前方,而其腕部被激光光束照射。每个测试对象的手臂被绑定并固定至系统,以便确保对象的脉冲不会受任何其他外部变量(例如,无意识的移动)的影响,并且从而增大测量的准确度。

[0187] 参照图12A至图12B,示出指示由本发明的系统基于在酒精消耗之前(图12A)和酒精消耗之后(图12B)的测量而产生的散斑图案的位置的时间变化(由于人腕部上的皮肤的移动)的不同时变函数。

[0188] 在采集和分析所有的结果之后,选择与实验最相关的五个参数。根据科学研究,酒精吸收要花时间(不像其他材料,例如,葡萄糖)。因此,决定检查结果的合适的方式为通过两个时间设置:在酒精消耗之前和酒精消耗半小时之后。这是因为根据科学研究,在摄入酒精之后的半小时至一小时之间达到最大酒精水平。此后,酒精水平降低。所选择的参数为:脉冲大小、负脉冲大小、峰距离(峰距)、主峰位置与次峰位置之间的比(宽度比,Ratio wid)以及主峰幅度与负峰幅度之间的比(主次峰比)。将在以下图中示出这些参数。另外的测试被用作参考,以测量根本没有消耗酒精的对象的参数。表5示出关于测试对象的相关细节。

[0189] 表5

[0190]

	年龄	性别	体重	实验中的 酒精消耗 [ml]	BAC
对象 1	28	男	75	80	0.0524
对象 2	28	男	61	80	0.0644
对象 3	21	男	82	160	0.0958
对象 4	21	男	78	160	0.1008
对象 5	25	男	70	160	0.1123

[0191] 参照图13,示出了描述空间相关函数(为指示时间域中的皮肤振动廓形的函数)的峰的位置的时间变化的函数的脉冲大小。图14A至图14B 为示出测试对象的脉冲大小根据酒精消耗而随时间的变化的曲线图。

[0192] 脉冲大小为在偏移幅度为零的水平处的主脉冲的宽度。该参数的单位为毫秒。脉冲大小为血管的外层经受最大偏移的时间量。

[0193] 表6概述了在饮酒之前和在相当长的时间(25min&35min)之后的脉冲大小的值。表7概述了较长的持续测试中的脉冲大小的值,其中,在饮酒之前进行测量并且此后每15分钟进行测量(持续75分钟)。

[0194] 表6:

[0195]

	之前	25 分钟之后	35 分钟之后
对象 1	121.481	108.477	107.737
对象 2	102.551	100.049	95.185
对象 3	116.049	112.428	109.053
对象 4	135.852	128.642	118.025
对象 5	109.037	98.663	-----
参考	111.501	111.111	

[0196] 表7:

[0197]

	0	30 分钟	45 分钟	60 分钟	75 分钟
对象 1	112.4848	94.66667	103.4921	95.7193	88.5614
对象 2	115.0222	104.7111	105.6667	106.2667	105.2222
对象 3	112	104.475	103.6875	104.4231	102.2
对象 4	115.4211	103.0909	90.63158	91.58824	98.5
对象 5	113.4868	103.6364	103.125	101.25	96.90789

[0198] 在图14A和图14B分别以图形的形式示出表6和表7的数据。

[0199] 可以看出,在脉冲持续时间内存在恒定且显著的明显减小,其示出了脉冲的“剧烈”(较短的)移动。这减小了可以指示高的血醇浓度的脉冲持续时间。

[0200] 参照图15,示出了描述空间相关函数的峰的位置的时间变化的函数的正脉冲大小。图16A至图16B示出测试对象的正脉冲大小根据酒精消耗而随时间变化的曲线图。

[0201] 正脉冲大小为在偏移幅度为零的水平处的正脉冲(相对主峰)的宽度。该参数的单位为毫秒。

[0202] 表8概述了饮酒之前以及在相当长时间(25分钟&35分钟)之后的正脉冲大小的值。表9概述了较长的持续时间测试中的脉冲大小的值,其中,在饮酒之前以及此后每15分钟进行测量(持续75分钟)。

[0203] 表8:

[0204]

	之前	25 分钟之后	35 分钟之后
对象 1	167.737	176.675	192.428
对象 2	148.189	192.741	179.704
对象 3	134.140	181.152	172.016
对象 4	84.864	99.827	99.580
对象 5	104.938	118.765	115.136
参考	158.951	152.910	

[0205] 表9:

[0206]

	0	30 分钟	45 分钟	60 分钟	75 分钟
对象 1	52.13333	58.66667	87.53846	104.9333	105.7143
对象 2	59.07692	63.54545	65.40741	70.18182	67.90476
对象 3	51.42857	52.92308	65.14286	68.34783	75.46667
对象 4	50.36364	74.66667	75.17647	75.47368	84.5
对象 5	44.2	50	59.15789	68.76923	85.89474

[0207] 在图16A和图16B中分别以图形的形式示出表8和表9的数据。

[0208] 可以看出,在脉冲持续时间中存在恒定且显著的明显增大。这示出了正脉冲的“不明显”移动,其是与主脉冲的移动相反的行为。

[0209] 参照图17,示出了在描述空间相关函数的峰位置的时间变化的函数中的峰极之间的距离。图18A至图18B是示出测试对象的峰极之间的距离根据酒精消耗而随时间变化的曲线图。

[0210] 峰极之间的距离(也称为“峰距”)为血管从最大峰移动至最小峰的时间。该参数以毫秒的形式测量。

[0211] 表10概述了饮酒之前以及在相当长的时间(25min&35min)之后的峰极之间的距离的值。表11概述了较长持续时间的测试中的峰极之间的距离的值,其中,在饮酒之前以及此后每隔15分钟进行测量(持续75 分钟)。

[0212] 表10:

[0213]

	之前	25 分钟之后	35 分钟之后
对象 1	829.037	93.844	205.794
对象 2	343.160	282.272	200.296
对象 3	479.490	368.971	----
对象 4	677.152	555.473	----
对象 5	701.563	519.901	567.901
参考	643.062	644.170	

[0214] 表11:

[0215]

	0	30 分钟	45 分钟	60 分钟	75 分钟
对象 1	493.375	292.2	246.7273	277.7143	263.5714
对象 2	548.7273	279.5833	258.8	256.6	271.4118
对象 3	517.5333	429.1583	341.3083	298.4333	253.4583
对象 4	448.2917	390.0658	390.0658	334.0167	332.0882
对象 5	454.1429	383.625	390	378.5556	355.2174

[0216] 在图18A和图18B中分别以图形的形式示出表10和表11的数据。

[0217] 可以看出,在血管从最大峰跳到最小峰的时间中存在显著减小。

[0218] 参照图19,示出了描述空间相关函数的峰位置的时间变化的函数的主峰位置和次峰位置。图20A至图20B是示出测试对象的主峰位置与次峰位置之间的比率因酒精消耗而变化的曲线图。主峰位置与次峰位置之间的比率没有单位。

[0219] 表12概述了饮酒之前以及在相当长时间(25min&35min)之后的主峰位置与次峰位置之间的比率的值。表13概述了在较长持续时间的测试中的主峰位置与次峰位置之间的比率的值,其中,在饮酒之前以及此后每隔15分钟进行测量(持续75分钟)。在图20A和图20B中分别以图形的形式示出表12和表13的数据。

[0220] 表12

[0221]

	之前	25 分钟之后	35 分钟之后
对象 1	0.93	0.88	0.83
对象 2	0.93	0.86	0.86
对象 3	0.94	0.88	0.71
对象 4	0.94	0.90	0.87
对象 5	0.92	0.87	----
参考	0.90	0.91	

[0222] 表13

[0223]

	0	30 分钟	45 分钟	60 分钟	75 分钟
对象 1	1.065769	0.916087	0.879866	0.89725	0.894333
对象 2	0.940361	0.899331	0.899965	0.882474	0.762678
对象 3	0.91134	0.950579	0.911402	0.818973	0.81925
对象 4	0.932998	0.852055	0.860919	0.855898	0.84999
对象 5	0.914711	0.906142	0.82784	0.844785	0.843547

[0224] 参照图21,示出了在描述空间相关函数的峰的位置的时间变化的函数中的主负峰幅度和次正峰幅度。图22A至图22B是示出测试对象的主峰幅度与负峰幅度之比因酒精消耗而变化的曲线图。

[0225] 表14概述了饮酒之前以及在相当长时间(25min&35min)之后的主峰幅度与负峰幅度之比的值。表15概述了在较长持续时间的测试中的主峰幅度与负峰幅度之比的值,其中,在饮酒之前以及此后每隔15分钟进行测量(持续75分钟)。在图22A和图22B中分别以图形的形式示出表14和表15的数据。

[0226] 表14:

[0227]

	之前	25 分钟之后	35 分钟之后
对象 1	3.38	4.30	4.74
对象 2	2.60	2.81	3.02
对象 3	1.90	3.87	2.70
对象 4	1.73	1.93	2.19
对象 5	2.26	2.60	----
参考	2.34	2.34	

[0228] 表15:

[0229]

	0	30 分钟	45 分钟	60 分钟	75 分钟
对象 1	2.997614	4.422284	3.86795	4.291934	3.837522
对象 2	2.736866	4.403912	3.397398	3.323514	3.503098
对象 3	2.834672	3.482034	5.07221	4.743223	4.78544
对象 4	2.623532	2.858851	3.100125	3.539668	3.700689
对象 5	2.611516	2.673833	3.034982	3.354123	3.633107

[0230] 可以看出,当血管中存在酒精时,次峰得相对于主脉冲小。这还表明作为血管中存在酒精的指标的次级脉冲的行为的重要性。

[0231] 参照图23,示出了在时间域中描述指示皮肤振动廓形的相关函数的峰的空间位置的时间变化的函数的背景噪声。图24是示出测试对象的背景噪声的标准偏差因酒精消耗而变化的曲线图。

[0232] 仅在较长持续时间的测试中检查背景噪声标准偏差。

[0233] 表16概述了较长持续时间测试中的背景噪声的标准偏差的值,其中,在饮酒之前以及此后每隔15分钟进行测量(持续75分钟)。在图24中以图形的形式示出表16的数据。

[0234] 表16:

[0235]

	0	30 分钟	45 分钟	60 分钟	75 分钟
--	---	-------	-------	-------	-------

[0236]

对象 1	0.3164	0.096496	0.137565	0.207878	0.095239
对象 2	0.357475	0.12388	0.248033	0.19633	0.15489
对象 3	0.378046	0.248033	0.228488	0.264168	0.175701
对象 4	0.467773	0.140524	0.131381	0.140187	0.216425
对象 5	0.392776	0.071516	0.132013	0.091129	0.109303

[0237] 根据图24的表16,可以看出,当在血管中存在酒精时,背景噪声减小。

[0238] 因此,已经示出的是,本发明还可以用于测量血液中的酒精水平。由本发明的技术提供的优点在于,本技术实现对血液流中的酒精进行实时且非侵入估计。与已知的呼吸分析技术相比,呼吸分析技术由于测量呼吸中的低浓度的酒精而具有较小的可靠性。

[0239] 发明人还使用本发明的技术实施了用于测量呼吸、血液凝结以及血氧测量的实验。这些实验中所使用的实验设备与图1B的系统大致相似,并且在一些情况下,还使用光束扩展器。

[0240] 通常,系统包括激光器、具有成像透镜的快速数码摄像机以及用于处理感测的图像的计算机。所有的实验通过使用两个激光器系统进行两次以用于比较。第一个激光器系统为可见光激光器(具有532纳米的波长的 Nd:YAG激光器),并且第二个激光器系统为在1550纳米的波长处的非可见光IR(红外的)激光器。两个系统产生相似的结果。针对使用可见光激光器的系统,使用数字Pixelink型号摄像机A741。摄像机以约2200 帧每秒(fps)的速率捕获从对象的胸腔反射的次级散斑图案的图像。本实验中所使用的光学器件的焦距针对532纳米激光器系统为150毫米,并且针对IR系统为600毫米。从激光器到对象的胸腔的距离为约40米。激光器输出功率为约50毫瓦。为了校准激光器光束,使用光束扩束器x3。对非可见光激光器系统而言,出于眼安全性原因,使用在1550纳米处的 IR激光器,并且摄像机的型号被改变成EHD-IK 112。摄像机的采样速率取决于具体实验并且从20fps到约2000fps变化。在所有的情况下,对具有约50kg体重的健康母猪——国内大白猪与长白猪的混交品种进行实验。这些动物在血液循环、心脏、皮肤和消化系统方面与人类相似。在每个实验中

针对不同的猪进行十次实验。所述猪被麻醉并且进行人工呼吸。

[0241] 为了测试指标中的每个指标,通过使用药物和手术器械来控制所有的参数并且针对每个测量仅改变所有参数中的一个参数。例如,为了测量脉搏率,使用肾上腺素以减小/增大猪的心率,而使用呼吸器及其他药物以控制猪的血压、氧饱和度等。在每个实验中,测试少量参数。从同一测量点——猪的胸腔来进行所有的测量。通过使用相同的方法来测量所有的参数。仅有的不同在于分析结果时的处理。

[0242] 在时间尺度上测量脉搏率和呼吸率,而从移动的幅度的值中提取所有其他参数的结果。因此,本发明提供来用于同时检测脉搏率和呼吸率以及一个或更多个另外的参数。由于参数中的每个参数具有特定特性(幅度和形状)并且由于本发明提供用于追踪纳米级移动,可以同时测量多个参数。

[0243] 还应当注意,对不同类型的皮肤(纹理和颜色)进行实验,并且实验表明结果实际上不取决于所使用的波长。

[0244] 另外,一般需要校准处理,以进行远程生物学估计。校准基本上寻找可以将以像素进行的光学测量转换成特定生物学参数的绝对值的转换因子。这通过使来自手术室装置的读数与光学读出量相对等来实现。校准可以取决于实现测量的位置。然而,发明人已经发现测量具有可重复性。发明人在将测量系统放置于追踪器上的情况下进行实验,所以系统能够测量与移动对象相关的生物学参数,并且每次从相同位置提取测量。

[0245] 呼吸

[0246] 呼吸为向身体提供氧气并且从身体移除二氧化碳的处理,而呼吸率为每分钟进行的呼吸数目。成年人的正常速率为每分钟12次至20次呼吸。

[0247] 如在心率实验中,通过处理来自猪的胸腔的反射来进行测量。该测量涉及将时变散斑图案相关并且绘制相关峰随时间的相对偏移的幅度。使用呼吸器进行参考测量,而在每次测量中控制并改变每分钟呼吸的数目(在每分钟13次至20次呼吸的范围内)。

[0248] 应当注意,数据分析算法允许隔离心率以及其他参数并且从结果中滤除呼吸运动。以下给出的结果为心跳并且其不受呼吸影响。通过探测频谱域、识别呼吸频率并且然后从时间信号中将其移除来实现该滤除。在呼吸实验中,使用呼吸器和不使用呼吸器来进行测量,并且示出了当对象自由呼吸时在测量呼吸中不存在显著差异。

[0249] 总共进行9个呼吸实验,并且通过使用呼吸器(或者泵浦空气式呼吸机器)来在实验之间改变呼吸数目。然后,针对实验中的每个实验强制采用不同的呼吸率。图25A和图25B给出呼吸实验中的一个实验(第一实验)的结果,并且图25C给出所有9个实验的结果的概述。实验示出了在光学装置与参考测量(呼吸器)之间的几乎完美相关(99.7%)。在表 17中总结了呼吸实验。

[0250] 表17:

[0251]

摄像机	PixeLink	
激光器	532	纳米
持续时间	20	秒
脉搏	61	跳动/分
呼吸	20	呼吸/分
测量的呼吸	19.9	呼吸/分

[0252] 血液的凝结 (INR) :

[0253] 本发明的技术还可以用于确定血液的凝结状况。凝结是在受伤之后血液形成凝块以便停止流血并治疗伤口的处理。该处理涉及两个成分——已知为凝血因子的血小板和蛋白质。血小板围绕伤口点形成并且同时血清中的蛋白质作出反应以形成纤维蛋白,并且强化血小板栓。当凝血因子或血小板中之一缺乏或异常时发生凝结障碍。可能存在过度凝血(血栓症)增大的趋势或者流血(出血)增大的风险。血液凝结故障可以为遗传或者由另一疾病或药物的副作用而引起。

[0254] 测试血液凝结的通用方式为PT测试(凝血酶原时间),所述PT测试测量在对血液添加特定化学物质之后血液凝结需要多长时间。PT测试的正常结果为10至12秒。由于PT测试的结果从一个实验室到另一实验室而变化,所以通常使用标准化测试——INR(国际标准化比率)——并且其被限定为:

$$[0255] \quad INR = \left(\frac{PT_{ISI}}{PT_{normal}} \right)^{ISI} \quad (11)$$

[0256] 此处,ISI(国际敏感度指数)表示任何商用系统相对于国际标准的响应性。每个制造商针对其制造的任何组织因子指定ISI值。ISI值指示特定批次的组织因子如何与国际参考组织因子相匹配。ISI通常在1.0和2.0之间。

[0257] 正常INR值接近1并且针对采用抗凝血药物并需要按规律监测的患者来说更高(通常在2至3之间)。可以通过血液测试或者通过需要从手指采样血滴并将血滴被插入进装置的便携式监测装置来监测INR。

[0258] 发明人在实验中所使用的针对凝结的参考测量,利用使用 CoaguCheck XP装置的自动INR测量来实现。对猪进行两次Herafin注射,同时每隔五分钟监测INR水平。从由于血管活动引起的身体振动的时间演化中区分出脉冲廓形。

[0259] 实验步骤与先前的实验步骤相似。根据心率峰及其振幅的形状和值来分析结果。更具体地,与图1B中的系统相似的系统用于照射皮肤的一部分。如上所述那样检测并处理散斑图案的变化,以确定相关函数以及相关函数的特征的时间变化(例如,峰位置和/或峰大小)。实际上,由于凝结的变化直接影响血液粘稠度,所以凝结的变化强烈影响例如可能接近主血液动脉的皮肤表面的机械移动。因此,使用光声机测量移动廓形可以允许在校准之后提取表示血液的凝结状况的INR参数。

[0260] 图26表示INR实验的结果。曲线C₁(红色)对应于参考测量,而曲线C₂(蓝色)对应于

光学输出。曲线图之间的相关系数为0.8,即,两个方法之间为80%的相关。可以通过分析振幅的值和形状来估计INR结果。

[0261] 氧饱和度

[0262] 血液氧饱和度水平为运载氧的血红细胞的百分比。当血红细胞经过肺时,使血红细胞充满氧,然后将氧携带至身体的器官。饱和的血红细胞(氧饱和度)的正常百分比为95%以上。当氧饱和度降落至90%以下时,认为缺氧。身体在没有足够的血氧水平的情况下不能适当地起作用。

[0263] 存在测量血氧水平的两个典型的方式:脉冲式血氧仪和动脉血气测试。还可以使用光谱光学相干层析在可见光范围(450纳米至700纳米)内测量氧饱和度。

[0264] 脉冲式血氧仪为基于血红蛋白——血红细胞中氧的携带者——随着血氧水平的变化不同地改变其对可见光的吸收的光学传感器。携带氧的血红蛋白与脱氧的血红蛋白吸收不同波长的光。血氧测定仪使用红光发射机和红外光发射机以及接收通过传感器位置的光的光检测器。在由发明人进行的实验中,通过将血氧测定仪附接至猪的尾部,该血氧测定仪用作参考测量装置。每隔10秒记录氧水平。激光光束投射至猪的胸腔中,同时关闭泵氧机并且猪停止呼吸,进而引起氧值下降。另外,注射神经肌肉阻滞剂以便防止自主呼吸。

[0265] 图27A至图27C给出针对两个饱和度水平实验的结果,同时进行参考测量并且与光学输出进行比较。本发明的光学系统进行150秒的记录。图27A中示出了如光学系统所记录是身体振动由于血管活动的时间演化。采样频率为1027Hz。通过分析振动廓形的每十秒的标准偏差(STD),来分析由于血液中的氧变化引起的曲线图的变化。振动廓形的STD与血流中的氧水平相反。将光结果与常数(37.6)相乘,使得第一值针对光学系统以及参考值来说为相同值。在图27B和图27C中给出结果,其中,曲线H₁(红色)对应于参考测量,并且曲线H₂(蓝色)对应于本发明的光学系统的光学输出。曲线图之间的相关系数针对图27B和图27C分别为0.994和0.981。表18中示出实验的技术参数的概述。

[0266] 表18:

[0267]

摄像机	PixeLink	
激光器	532	纳米
持续时间	150	秒
脉搏	84	跳动/分
氧(%)	94-81	%
呼吸	19.9	呼吸/分

[0268] 以下是本发明的示出本发明可以如何用于测量对象的各种其他参数/状况的另外的实验的描述。

[0269] 眼内压力

[0270] 描述图28至图32的以下部分是指由发明人对兔子进行的测试,以便确定在时间域中眼内压力(IOP)与对象的眼的振动廓形的参数之间的关系。

[0271] 该测试将兔眼的IOP与描述空间相关函数的峰的时变位置的时变函数(该时变函数指示兔眼的振动)的振动的平均幅度进行比较。该测试示出IOP的时间变化与 $\beta(t)$ (其与散斑图案的相对移动成比例)的时间变化成比例:

$$[0272] \quad P_{IOP}(t) \propto \beta(t) \quad (12)$$

[0273] 因此, $\beta(t)$ 可以用于估计IOP。

[0274] 本测试旨在示出视网膜的血管内的血压以与IOP相关的方式影响巩膜/虹膜的移动,即,巩膜/虹膜由于血液提供至眼而轻微搏动。该移动虽然非常小,但是其可以被本发明的基于散斑的测量来检测到,这是由于本技术允许的移动精度在纳米量级。着重强调的是,所测量的移动仅仅是虹膜/巩膜的搏动,并且不是眼或虹膜的移动。虹膜或眼的移动是不期望的,并且可能是要通过在非常短的时间量上进行测量来滤除的。

[0275] 在实验设备中,兔子具有连接至其眼的注入物,以便控制其IOP。实验系统被设置成图1B的系统,其中,基于光学的检测系统位于距兔子约50厘米的范围内。该系统包括快速摄像机和激光器。由计算机(控制单元)使用Matlab软件来分析摄像机的读数。实验系统监测由于从兔子巩膜的反射而产生的次级散斑图案,并且追踪散斑图案的移动轨迹。在实验期间,兔子被麻醉。相干光源为CW Nd:YAG激光器的谐波,其产生具有532纳米波长的光束以照射兔子的巩膜。使用来自“Pixelink”的快速数码摄像机来分析反射。使用Matlab软件来分析所获得的结果。

[0276] 为了在实验期间变化兔眼的IOP,改变注入袋的高度。已知的是,压力差与高度差成比例并且可以被估计为:

$$[0277] \quad \Delta P = \rho g \Delta h \quad (13)$$

[0278] 其中, ρ 为注入液体的密度, g 为重力加速度,并且 Δh 为高度差。在等式6中获得的压力值到mmHg单位的转换可以使用以下转换来计算:

$$[0279] \quad 1\text{Pa} = 1\text{N/m}^2 = 9.8692 \times 10^{-6}\text{atm} = 7.5006 \times 10^{-3}\text{torr} = 7.5 \times 10^{-3}\text{mmHg}$$

$$[0280] \quad (14)$$

[0281] 参照图28,描绘了以下曲线图:该曲线图示出了描述空间相关函数的峰的时变位置的时变函数的振动幅度,所述空间相关函数的峰指示眼振动根据眼内压力(IOP)而变化,其中,使用2毫瓦激光器经由上述系统来生成时变函数。

[0282] 可以看出通过使用上述实验系统获得的空间相关函数的峰的时变位置的振动幅度与根据等式7和等式8所计算的以mmHg为单位的IOP之间的关系(基于注入袋与兔眼之间的高度差)。

[0283] 曲线图示出了三个组不同的测量,每个组根据不同的技术而进行。最上的曲线600通过以100帧/秒的速率进行采样来获得,而以沿时间轴不连续的方式单独地进行每个测量。中间的曲线602对应于以连续测量的方式以133帧/秒的采样速率所获得的测量。最下的曲线604使用连续测量以及以100帧/秒的采样速率而获得。围绕每个测量的条指示对多于20个测量进行平均之后的标准偏差。到激光器的电流为0.2A,这意味着照射功率为约2mW。

[0284] 根据所获得的结果,可以看出,针对 $\sim 40\text{mmHg}$ 以上的压力来获得空间相关函数的峰的时变位置的、光确定的振动幅度呈现出下降。这是因为,这接近于兔眼的本来IOP;当产生的压力大于该IOP值时,由于注入物袋克服兔眼中的本来压力而测量到下降。还可以看出,在本实验中,测量的误差为约15%。但是需要注意的是,传统测量装置的准确度也为约

10%至15%，而本技术为远程非破坏式测量装置。

[0285] 为了理解如何提取幅度值，参照图29，图29示出了在所进行的实验中的一个实验中所获得的读数的示例。在图29中，可以看出，生成描述空间相关函数的峰的时变位置的时变函数，其中所述空间相关函数的峰指示眼搏动运动。每隔500个样本，则改变注入袋的高度。在这些变化期间，由于注入袋的高度的变化而出现高幅度结果。针对每组500个样本来测量并平均时变函数的振动幅度，以便获得与注入袋的每个高度对应的平均幅度（即，对应于不同的IOP）。

[0286] 使用10mW激光器重复相同的实验。在图30中示出了该实验的结果。可以看出，在这种情况下，标准偏差误差非常低并且可以被估计为约5%。性能改进的原因与照射激光的光功率有关。当提供的电流仅为0.2A时，激光器处于其发光阈值并且不是足够稳定。激光器的不稳定性引起一些标准偏差出现波动。当提供的电流为0.25A时，激光器更稳定并且结果更具有可重复性。注意，在图28和图30中的每个图中的各种曲线之间的差异与沿巩膜在不同位置处进行测量或者针对不同的眼进行测量有关。针对在相同位置针对同一兔子经过相同的实验持续时间内进行测量来获得图28和图30中的曲线中的每个曲线的标准偏差。

[0287] 注意，可以使用在1550纳米波长处的眼安全激光器进行相同测量。

[0288] 参照图31，描绘了以下曲线图：该曲线图示出了描述空间相关函数的峰的时变位置的时变函数（指示眼振动的时变函数）的振动幅度，所述空间相关函数的峰根据眼内压力（IOP）而变化，其中，经由戈德曼眼压计来测量IOP。

[0289] 遵循如针对图30的实验的相同的测量步骤对新兔子进行另一重要测量，但是这次，将所提取的结果与来自传统的戈德曼眼压计的绝对参考测量进行比较。如之前那样通过照射兔子的虹膜来进行测量。

[0290] 必须注意，在插入注入袋之前进行图31中的10mmHg处的测量。在数十次尝试将注入物插入兔子眼中之后对兔子进行图28和图31中给出的测量。这些尝试使得兔眼变形，并且改变兔子的IOP。事实上，使用参考戈德曼眼压计验证了，在图28和图30的实验中使用的兔子的平均IOP，在实验完成之后兔子的IOP确实从10mmHg（实验之前）变化至约35 mmHg（刚刚实验之后）。

[0291] 在图31中，所提取的结果示出以光学形式测量的幅度与参考IOP测量之间的良好的单调关系。由于在光学装置中使用具有不同焦距的透镜（图31中的具有55毫米焦距的透镜而非用于获得图28和图30的结果的具有50毫米焦距的透镜），幅度值小于图28和图30中的幅度值。

[0292] 根据包括在图28中的所获得的结果，可以看出，所产生的IOP变化引起兔眼的虹膜处的反射散斑图案的变化。在两个实验中（上部曲线600 和下部曲线604），连续进行对变化的监测，同时在第三实验（中间曲线 602）中，彼此独立地获得测量。在所有三种情况下，曲线的趋势相同，并且已确认在IOP与对从虹膜反射的散斑图案的处理之间存在相关。

[0293] 当比较连续监测的实验时，曲线600和曲线604两者具有相同的方面，但是相对于整体幅度值成比例。这是由于采样速率越低，散斑图案的幅度越小的事实。

[0294] 在图28给出的所有的情况下，测量误差具有约15%的标准偏差。图30中描绘的结果示出了标准偏差误差减小直到接近5%为止。提高性能的原因与测量的时间有关。事实上，在实验的开始阶段获得图30的结果，而在大量测试之后获得图28的结果，其影响结构并

且因此影响兔眼的 IOP。注意,图28和图30的各种曲线之间的差异或者由于在沿虹膜的不同位置处进行测量或者由于对不同的眼进行测量而引起。针对相同的兔子在相同实验的持续时间内在相同位置处进行测量来获得针对图28和图30 中的曲线中的每个曲线的标准偏差。该事实表明标准偏差误差可以独立于测量点。

[0295] 图31中给出的结果示出了由戈德曼眼压计进行的IOP的绝对参考测量与由构建的光学装置产生的幅度读数之间的单调性和不同关系。

[0296] 戈德曼眼压计具有约1mmHg的测量误差。相比之下,本技术的误差为约0.775mmHg——认为标准偏差误差为5%并且人类的典型IOP平均为15.5mmHg。因此,本发明的技术提供了较低的测量误差(即,较高的准确度)以及远程和连续监测能力的优点二者。

[0297] 另外,IOP的增大为青光眼的主要风险因素,而IOP的减小指示眼球的流体泄漏和紧缩(其自身所不期望的状况)。图28的结果示出本发明的技术可感测IOP的增大和减小两者。

[0298] 血液脉压

[0299] 如上所述,本发明的技术可以用于确定血液脉压。为此,与图1B中的系统相似的系统可以用于照射患者的与一个或更多个血管相邻的皮肤的区域(例如,腕部)。如上所述那样检测和处理散斑图案的变化,以确定相关函数以及相关函数的特征(例如,峰位置和/或峰大小)的时间变换。空间相关函数的时间变化具有与图6A中所示的相同的廓形,并且峰的幅度指示在测量(照射)位置中的血液流动。发明人已经发现时变空间相关函数的主峰(图6A的参数1)的幅度与患者的血液脉压具有良好的相关性,这是由于所测量的数据(散斑图案)的时间变化对应于测量位置内的血液流动(运动)的事实。

[0300] 图32是示出与测试对象的血液脉压相比、测试对象的脉冲幅度随时间的变化的曲线图。参考脉压由被表示为曲线 Δ 的曲线示出,并且通过从收缩压(曲线700)减去舒张压(曲线702)来获得,收缩压(曲线700)和舒张压(曲线702)二者通过使用手动的基于套袖的参考测量装置来测量。曲线(表示为M)示出了与上述参考测量同时地、使用所提出的光学技术所获得的脉冲幅度的值。实验的持续时间为350秒。以300Hz进行摄像机(PDA)的采样。可以看出,在参考曲线 Δ 与由本发明的技术获得的曲线M之间存在强烈的相关。

[0301] 牛监测:

[0302] 本发明的技术还可以用于确定反刍动物的生物学参数。反刍动物的生物学参数监测,例如监测心跳、脉搏数、血液脉压和呼吸数,对于牛而言是可能是非常重要的,因为该信息可以用于优化牛的产奶以及生育计时。有利地,这样的监测在不接触的情况下进行,其对于动物而言是非常有益的。在接近主动脉的位置中应用光声机技术并且观察牛的皮肤表面,可以使得——在检测移动之后并且在合适的校准之后——实时并以连续的方式提取生物学参数。

[0303] 温度监测:

[0304] 本发明的技术还可以用于确定生物组织的温度。为此,与图1B中相似的系统可以用于照射生物组织(例如,身体的皮肤部位)。如上所述那样检测并处理散斑图案的变化,以确定相关函数以及相关函数的特性(例如,峰位置和/或峰大小)的时间变化。事实上,组织的温度与组织的时间移动廓形有关。因此,通过提取该廓形,并且在适当的校准之后,可以估计被检查的组织温度。

[0305] 流动速度和流量监测:

[0306] 本发明的技术还可以用于监测流动速度和流量。流动速度和流量可以与相关峰的时间模式的谱内容的时间变化相关,相关峰从在流动被监测的器官的表面处产生的散斑图案的连续离焦图像之间的相关函数中提取。事实上,通过经由流动液体插入纳米颗粒并且检查由于从这些纳米颗粒散射而产生的散斑图案的时间变化,可以估计流动的速率和流量,原因在于例如流动越快,散斑图案的移动越快。因此,流动的速度与所检查的散斑图案的时间变化成比例。可以通过基于相关的处理来实时计算该变化。

[0307] 光声测量提供了对检查表面的时间移动廓形的感测。其可以用于多个波长和多个空间位置。当应用于多个波长例如两个波长时,该测量可以用于如检查两个波长的吸收的时间行为的差异或比值的血氧定量法的应用是有用的。

[0308] 在流动速度的情况下,可以以一个或两个可能的方式进行测量。在第一方法中,可以在相距已知距离的两个(或更多个)空间位置处同时进行对时间廓形的测量。通过使从两个空间位置提取的时间脉冲序列相关,可以计算两组脉冲之间的时间相对偏移。该时间偏移在除以由两个测量点之间的已知的先验空间距离时,提供流动速率。在第二方法中,可以通过在单个空间位置中的仅一个测量来实现流动速率的测量。在这种情况下,以高的时间分辨率(其中,快速检测器以例如GHz的采样速率)测量脉冲的精确时间廓形。由于流动速率如上所述影响沿血液动脉的流动廓形,时间脉冲廓形的高精度提取可以与流动速度有关。在测量流动速度和血氧定量等的所有情形中,优选的是在脉动影响尤其明显的主动脉附近执行测量。

[0309] 骨折测量

[0310] 发明人已经实施了旨在测量/检测骨折的实验。为此,将扬声器放置在身体部位例如患者的手附近。扬声器生成引起对手的手振动的声音信号,即,压力波。破裂的骨头的移动与没有破裂的骨头的移动不同。上述光声机(测量单元)用于检查皮肤和骨头的移动(生成散斑图案的序列),并且控制单元处理该数据,以识别与校准值(可以为第二且未受伤的手)是否存在偏差。扬声器的强度取决于扬声器放置的距离。将扬声器放置在距患者的手(通常为身体部位)几厘米并且应用约90dB的强度使得扬声器使手振动,并且如果骨头破裂,则其不会像健康的手那样振动。这可以通过下述来识别:进行适当的校准(即,在手受伤之前对手进行比对),或者对被视为基本对称的两只手之间的光学响应进行比较。因此,为了实现本发明的用于识别/检测骨头中的破裂的技术,首先,以振动廓形和频率域的方式检测对象的未受伤的骨。该测量用作参考测量。随后,对受伤的骨(或者假设受伤的骨)进行检查,同时将受伤的骨的振动廓形和频率与参考测量进行比较,以便提取差异并且确定骨是否受伤。在识别破裂的存在时,激光点扫描手并且逐点进行比对。该技术可以用作伦琴图像的替换或者添加至伦琴图像以观察破裂。这可以是对老年女性等的骨头中缺钙的指示。

[0311] 因此,本发明提供了用于监测/测量对象的身体的各种状况的新颖、简单和有效的技术。本领域技术人员将会容易地理解,各种变型和变化在不背离由所附权利要求所限定的范围的情况下可以应用于本发明的以上所例示的实施方式。

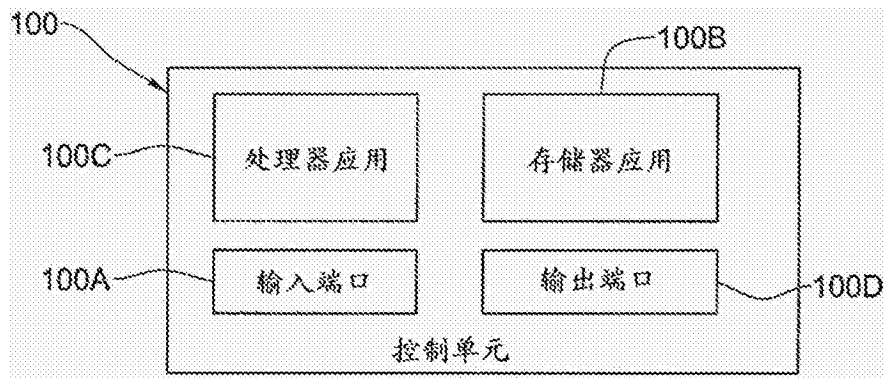


图1A

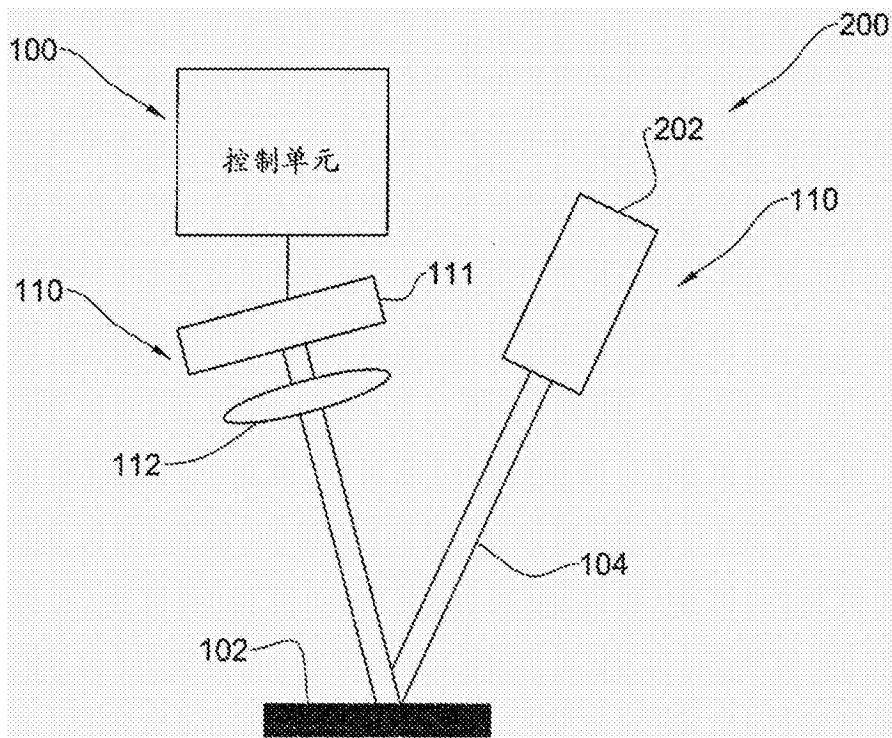


图1B

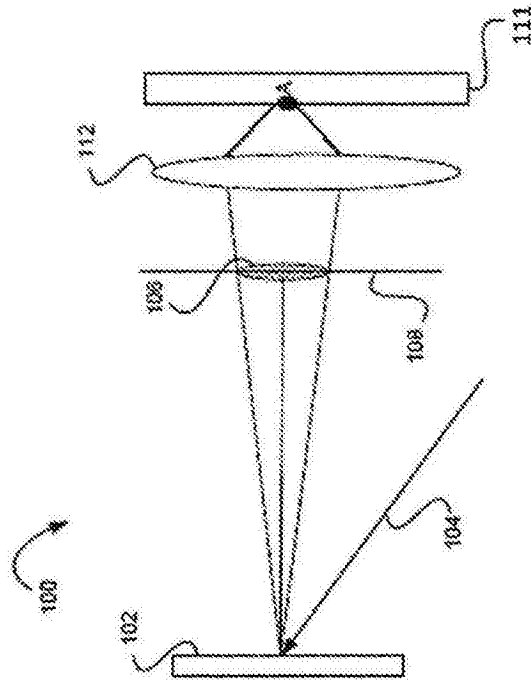


图2A

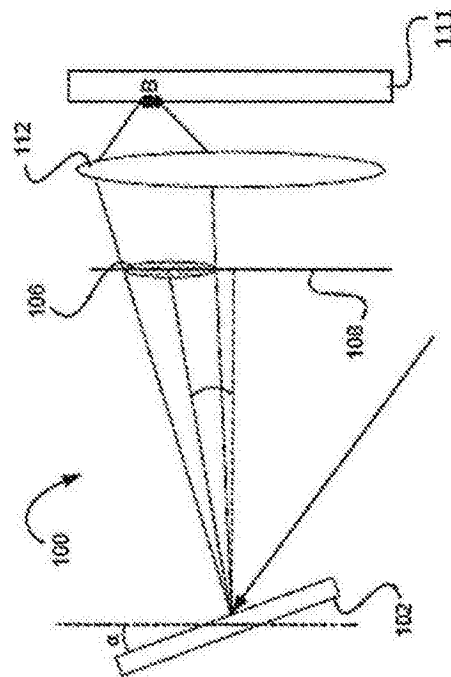


图2B

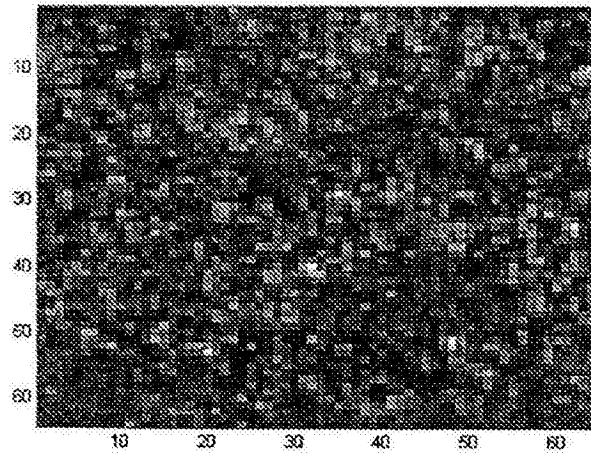


图3A

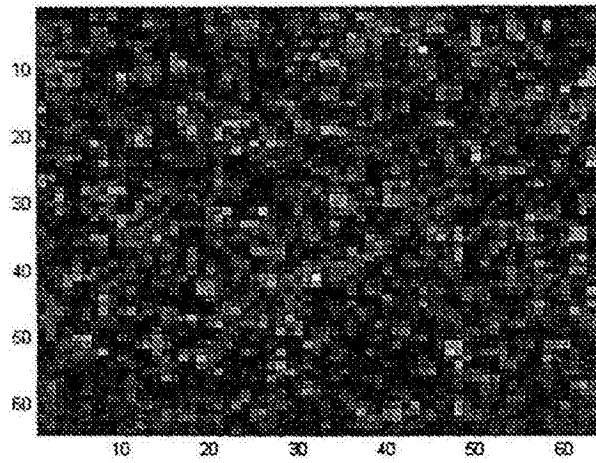


图3B

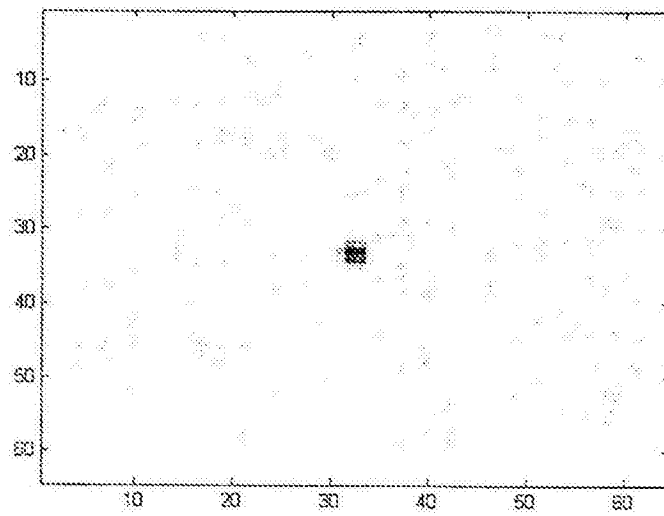


图3C

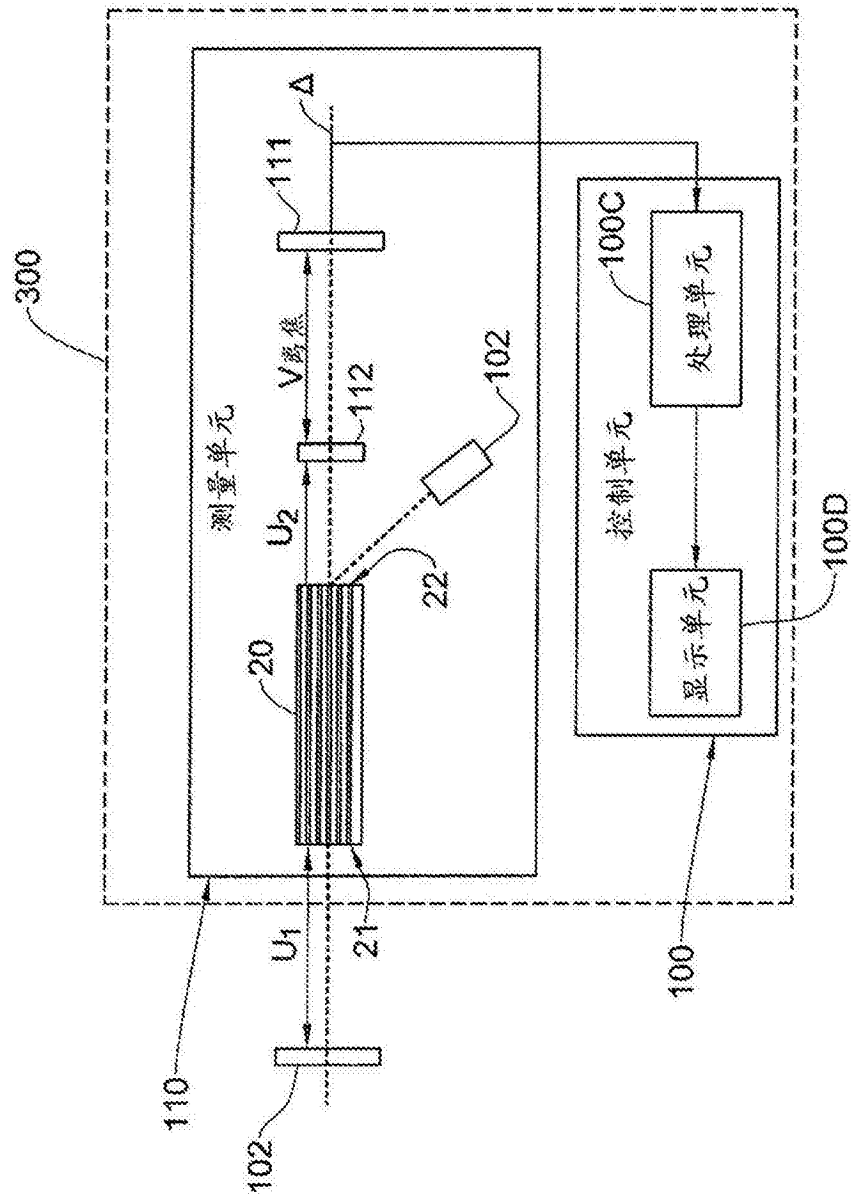


图4

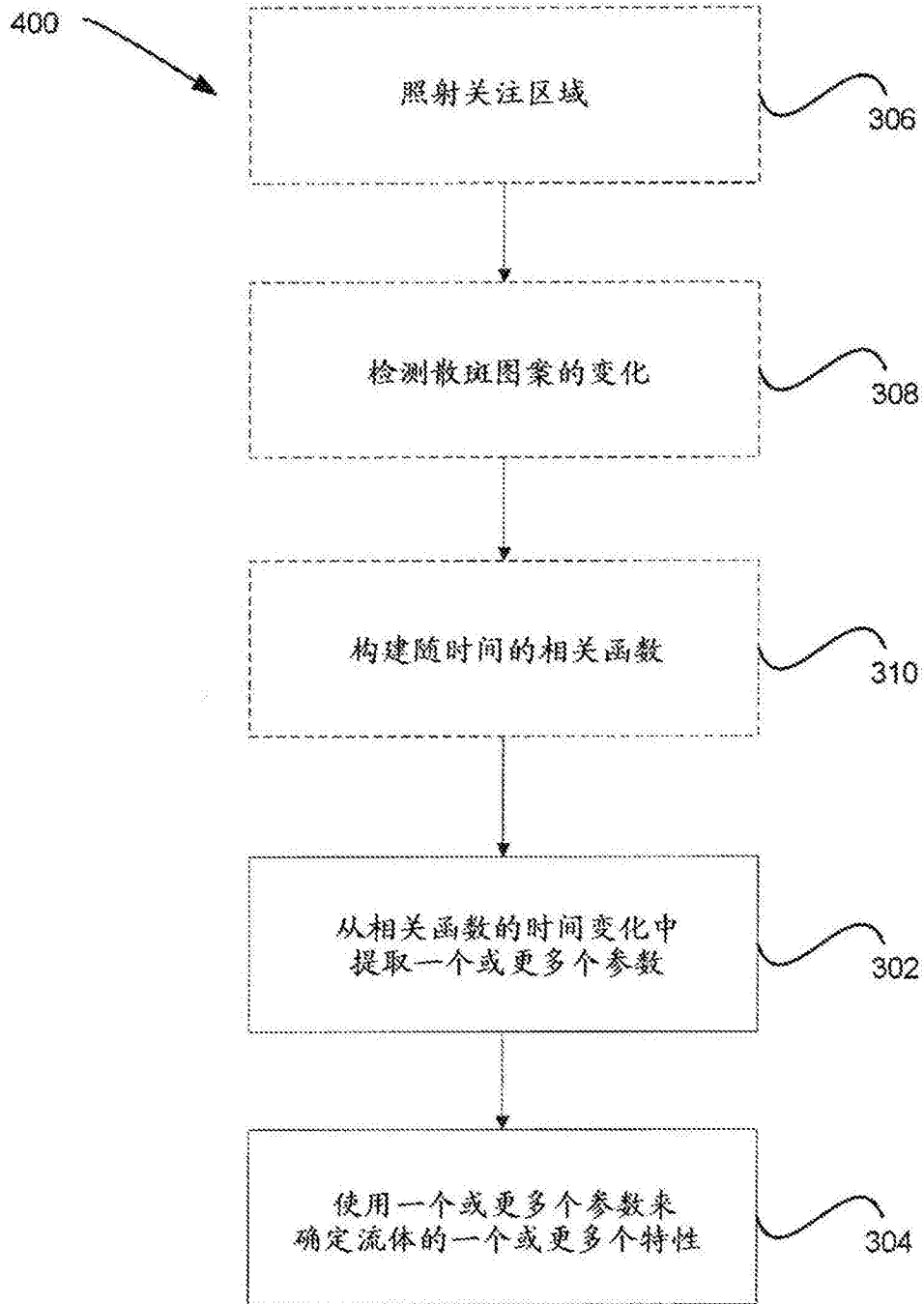


图5

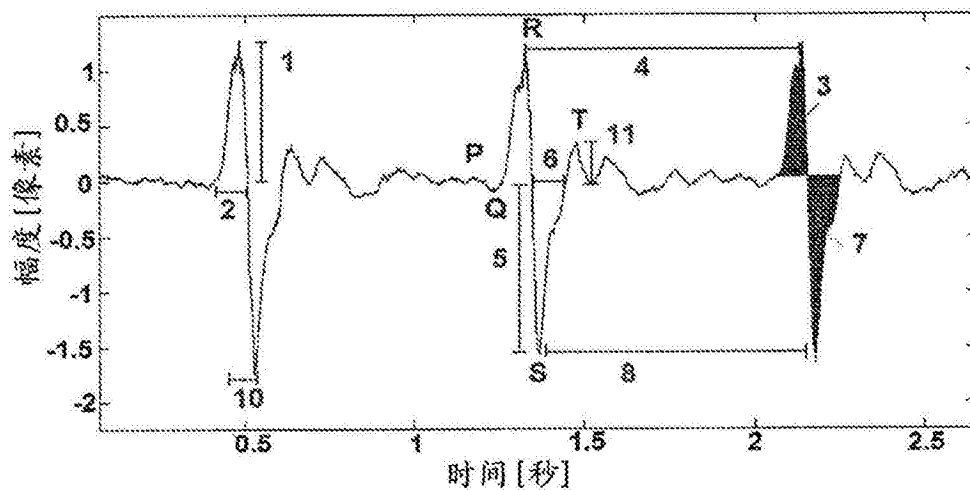


图6A

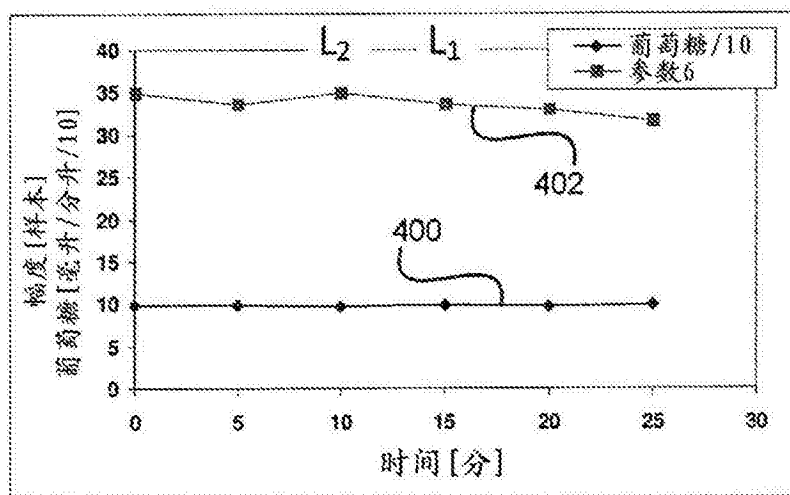
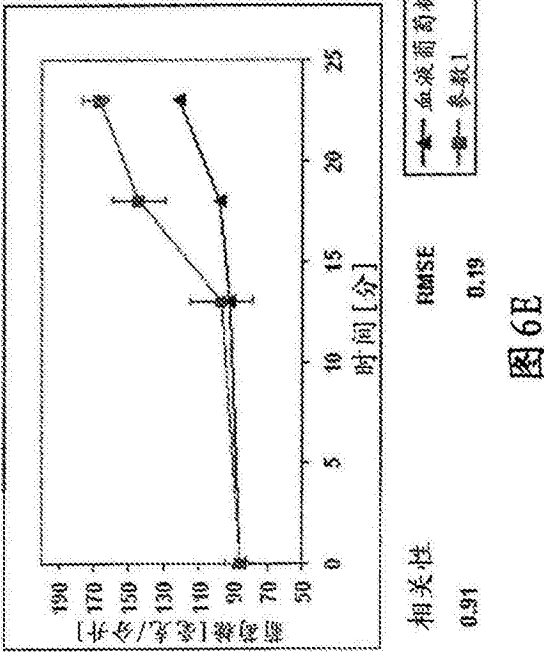
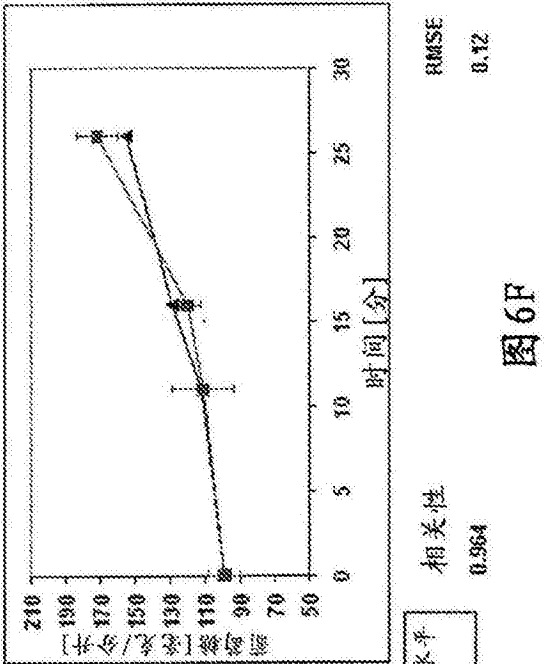
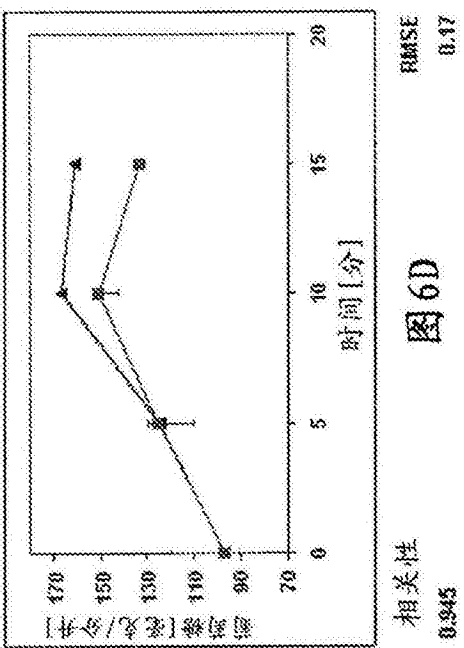
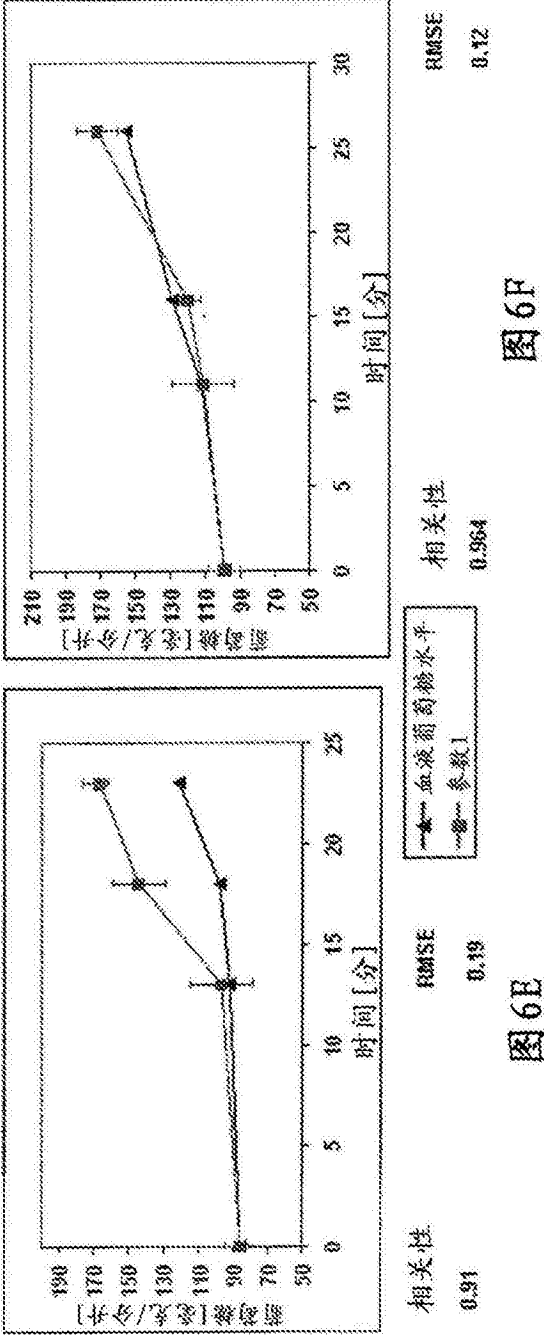
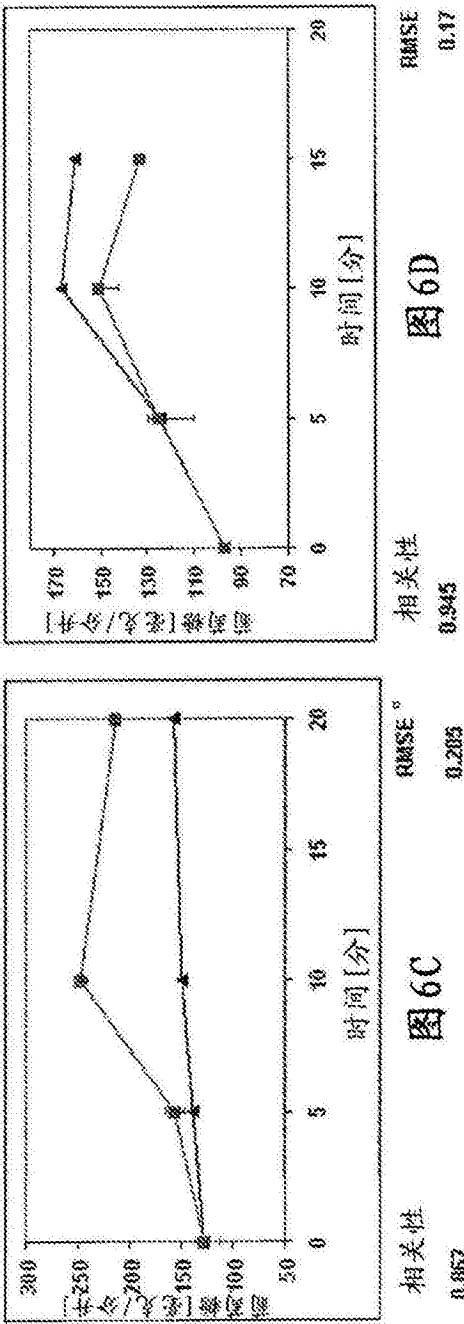
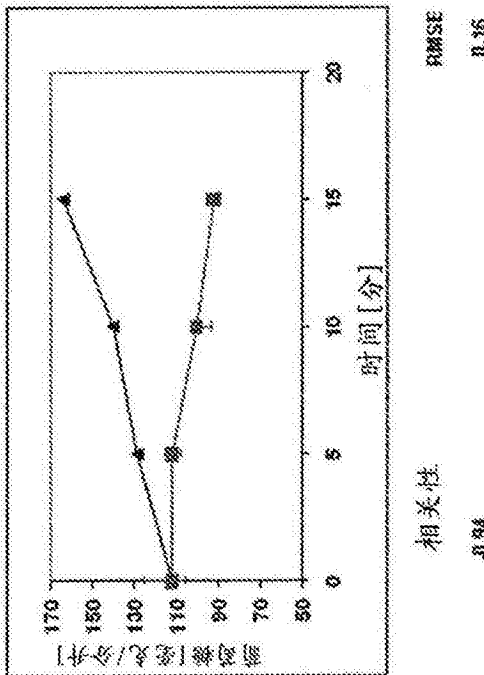
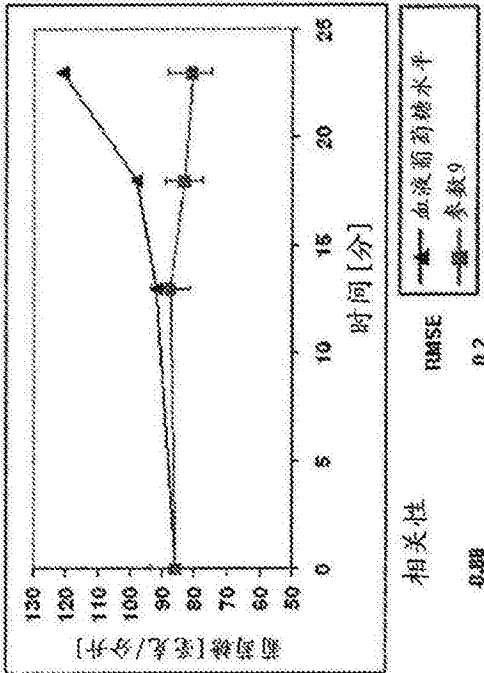
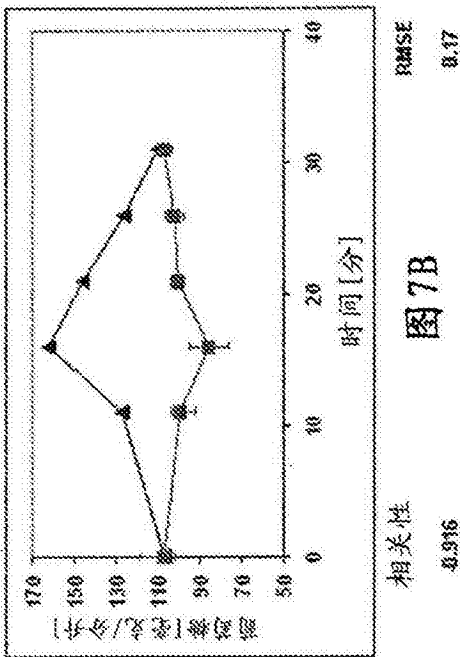
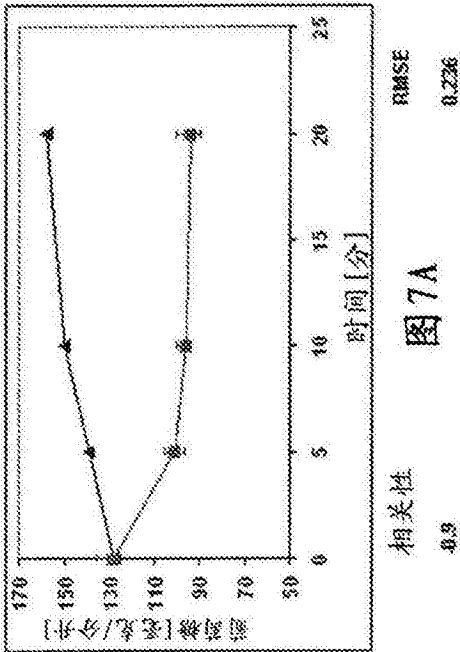
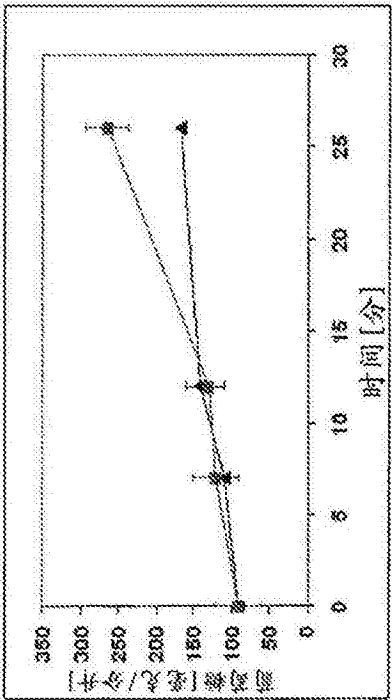


图6B



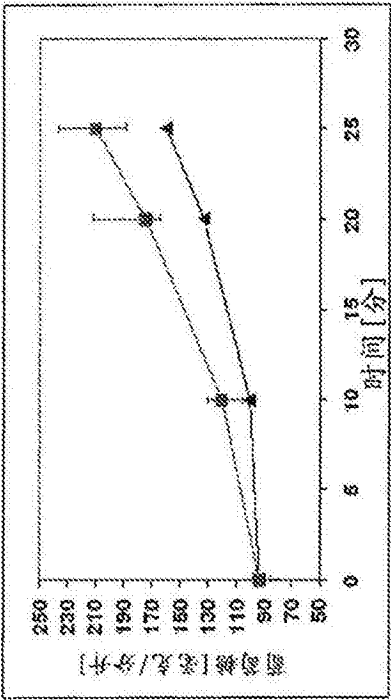




相关性
0.984

图 8A

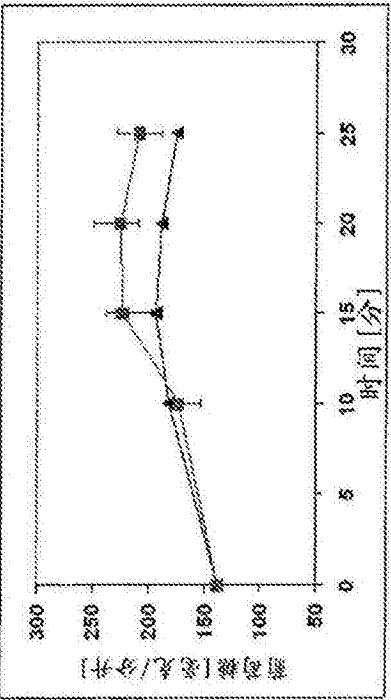
RMSE
0.083



相关性
0.096

图 8B

RMSE
0.21

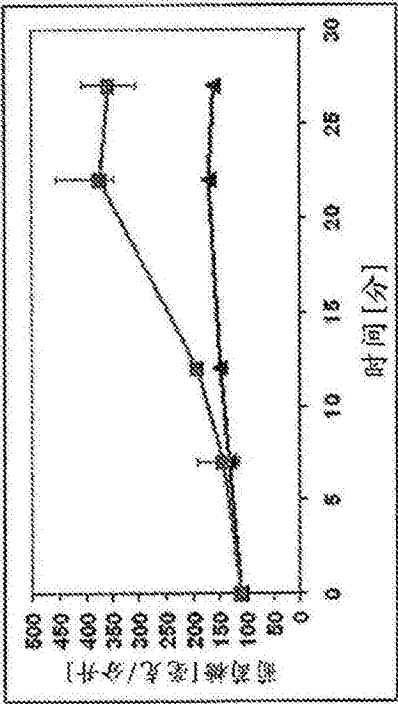


相关性
0.956

RMSE
0.18

血液葡萄糖水平
—●— 参数1
—■— 参数2

图 8C



相关性
0.99

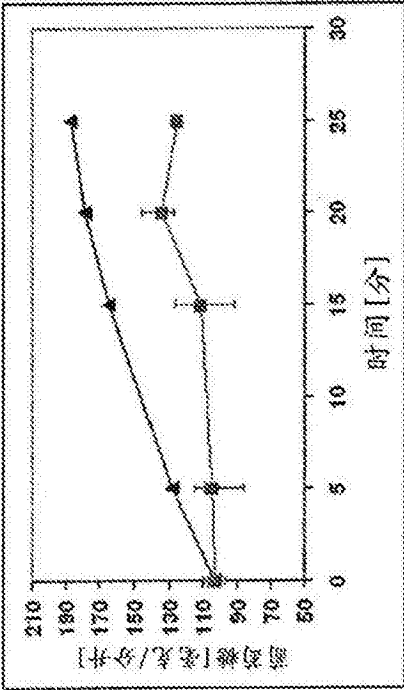
RMSE
0.058

图9A

相关性
0.93

RMSE
0.18

图9B



相关性
0.85

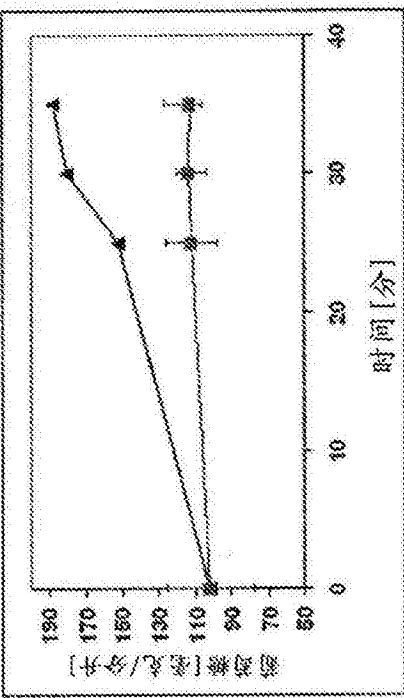
RMSE
0.28

图9C

相关性
0.943

RMSE
0.159

图9D



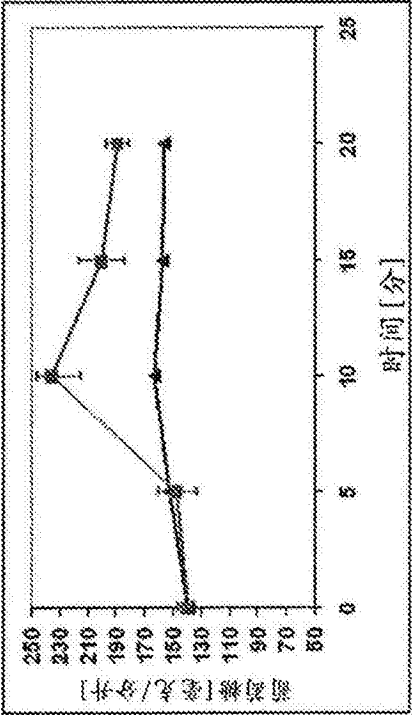


图10A

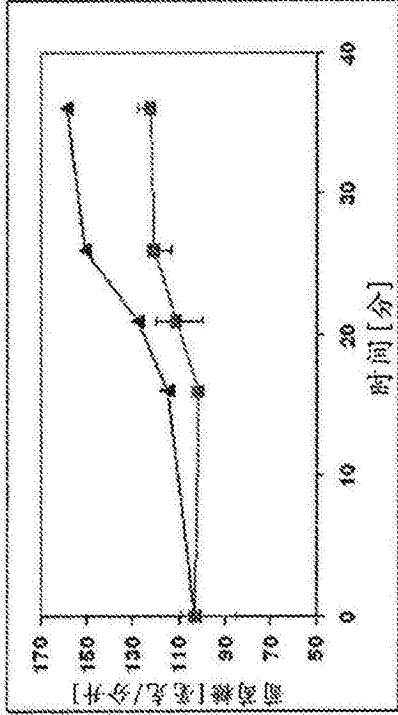


图10B

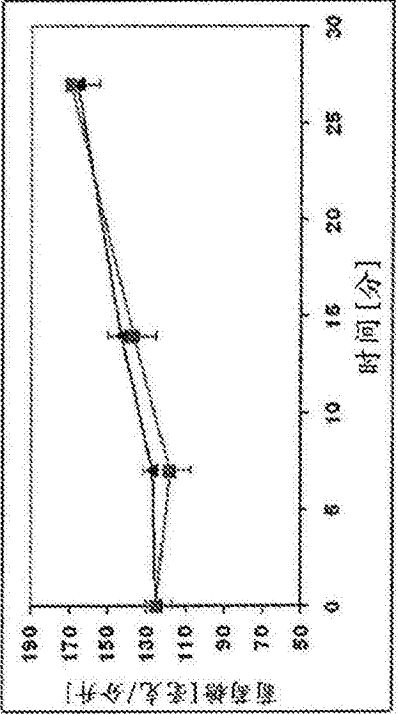


图10C



图10D

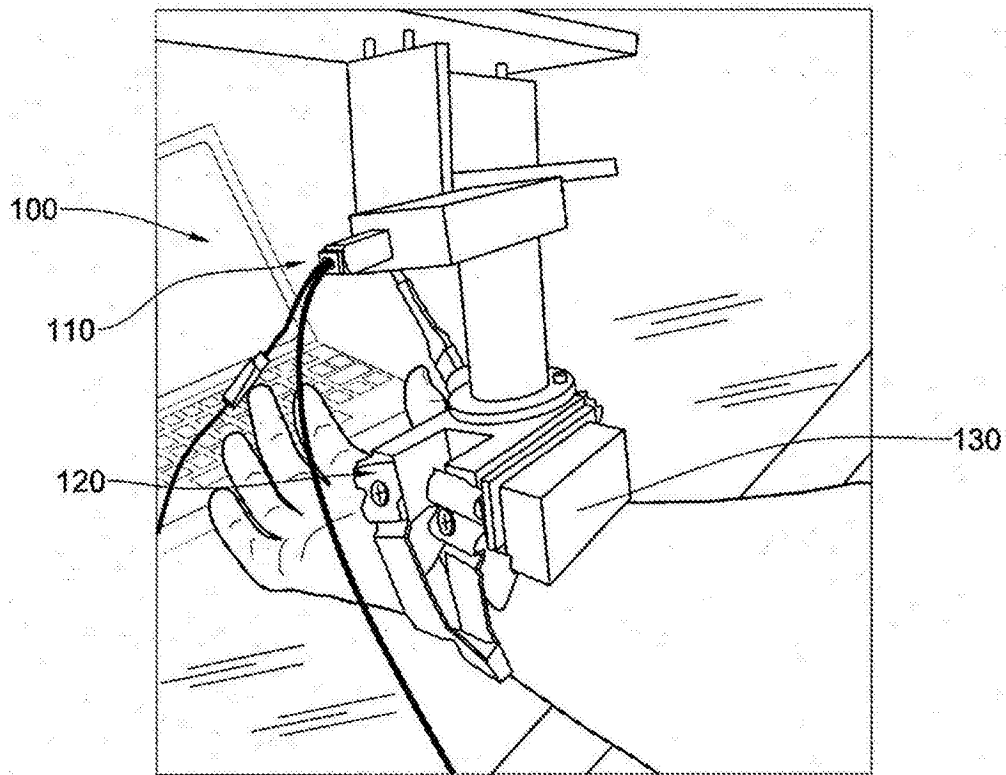


图11A

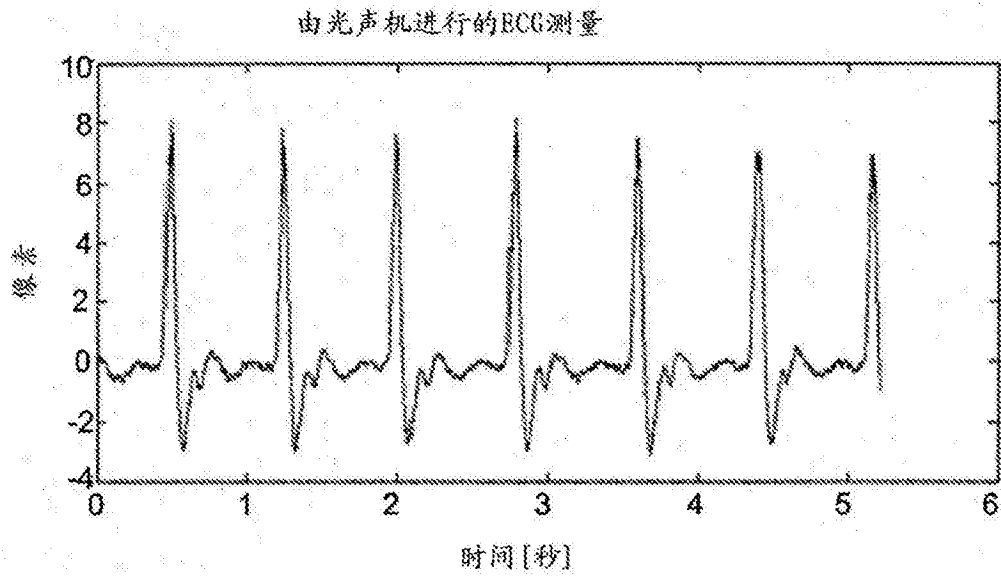


图11B

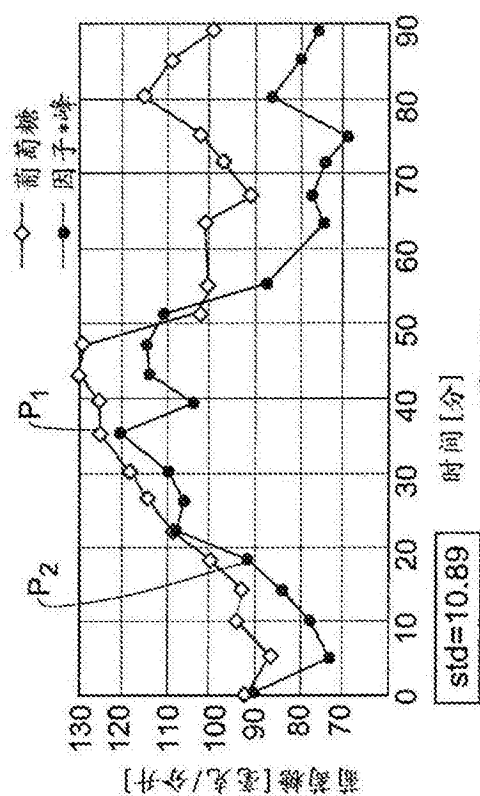


图11D

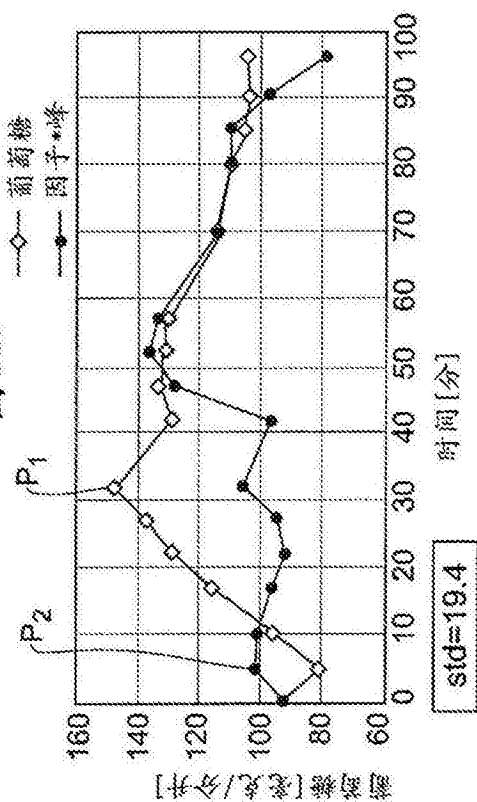


图11F

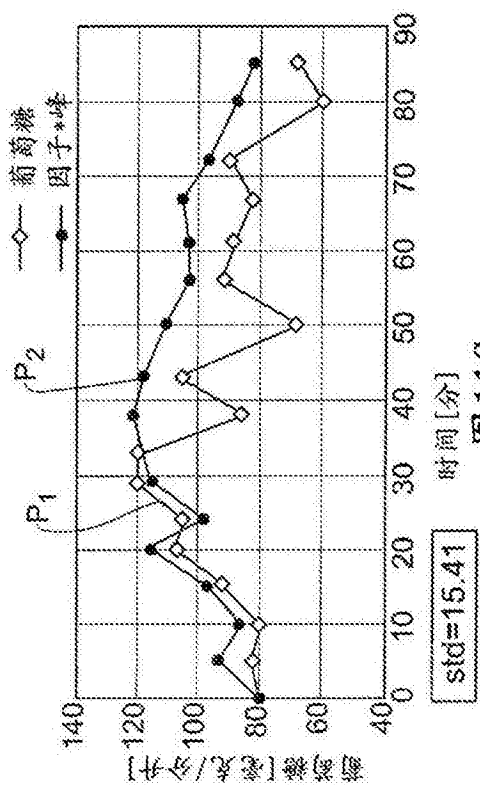


图11C

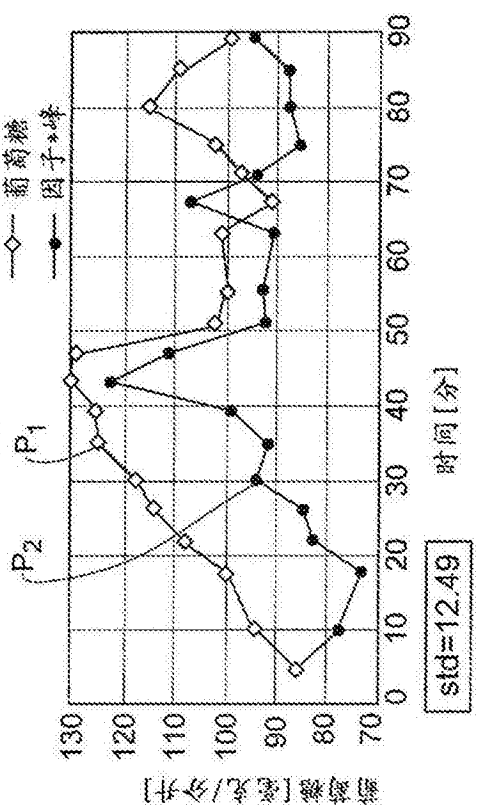


图11E

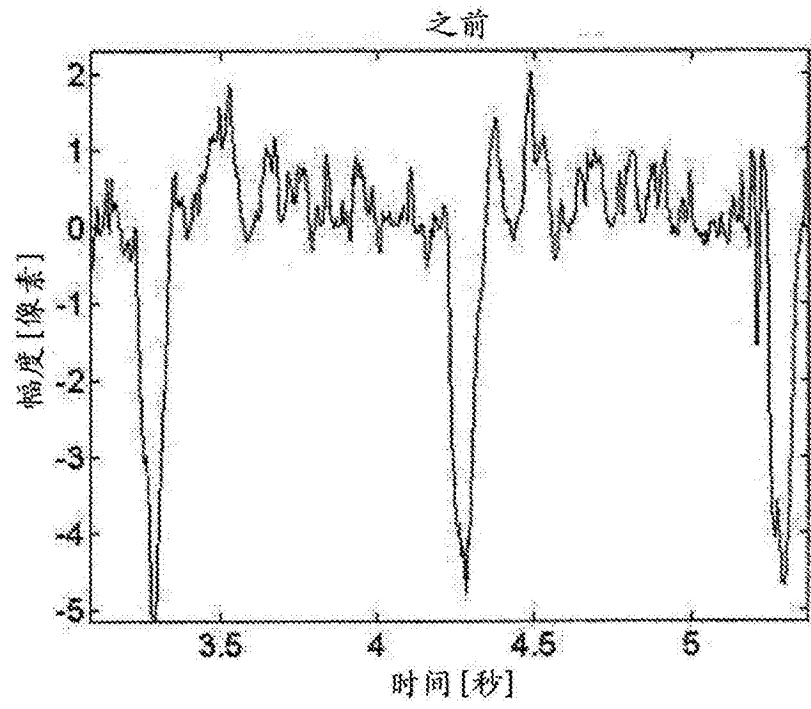


图12A

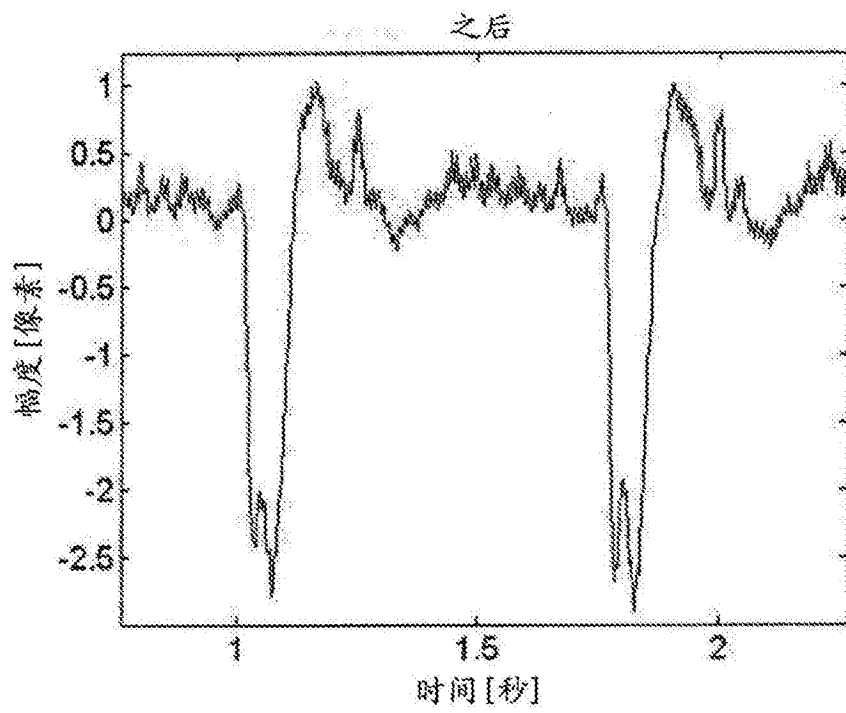


图12B

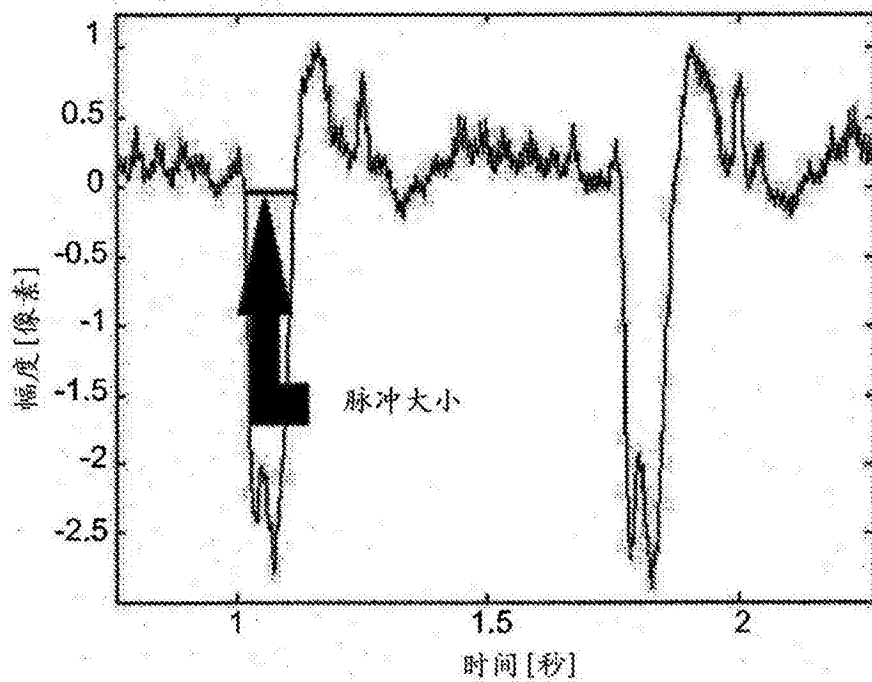


图13

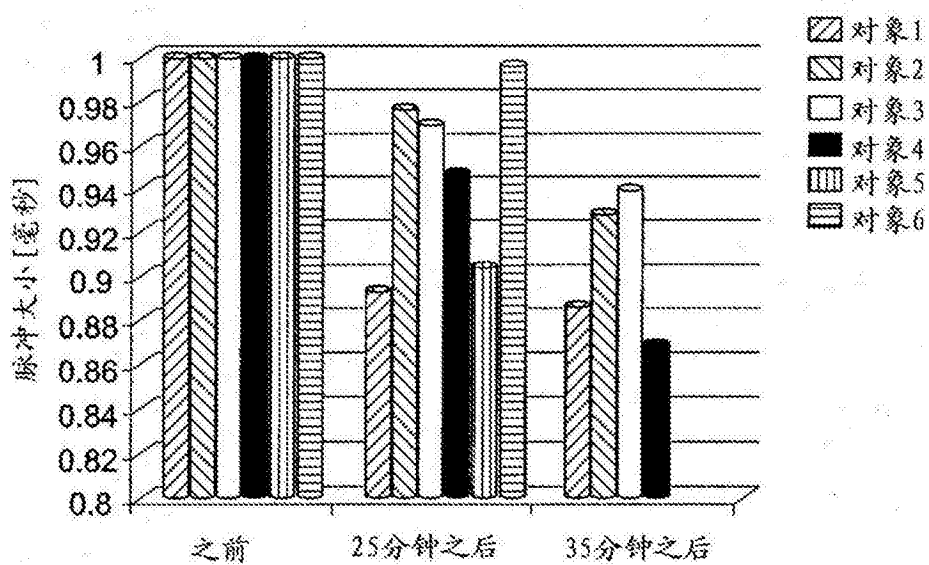


图14A

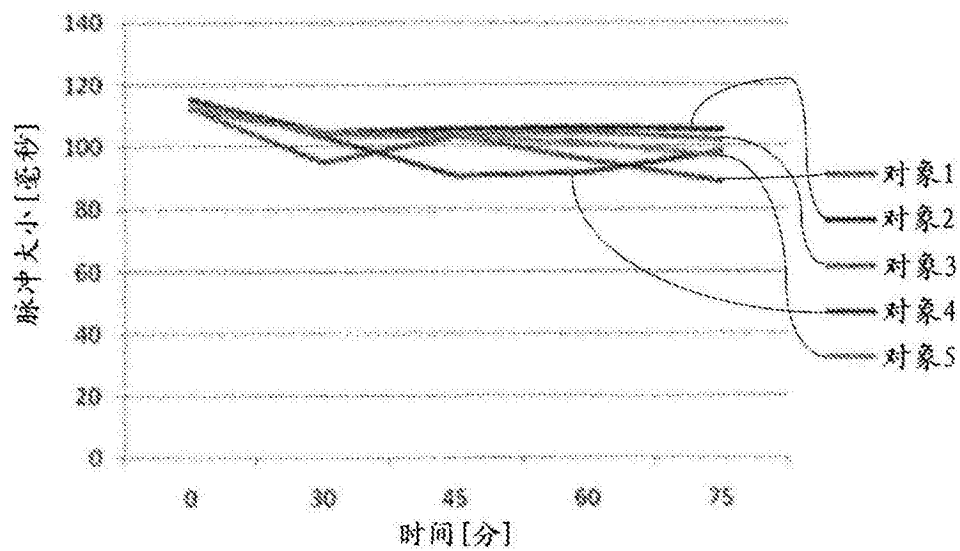


图14B

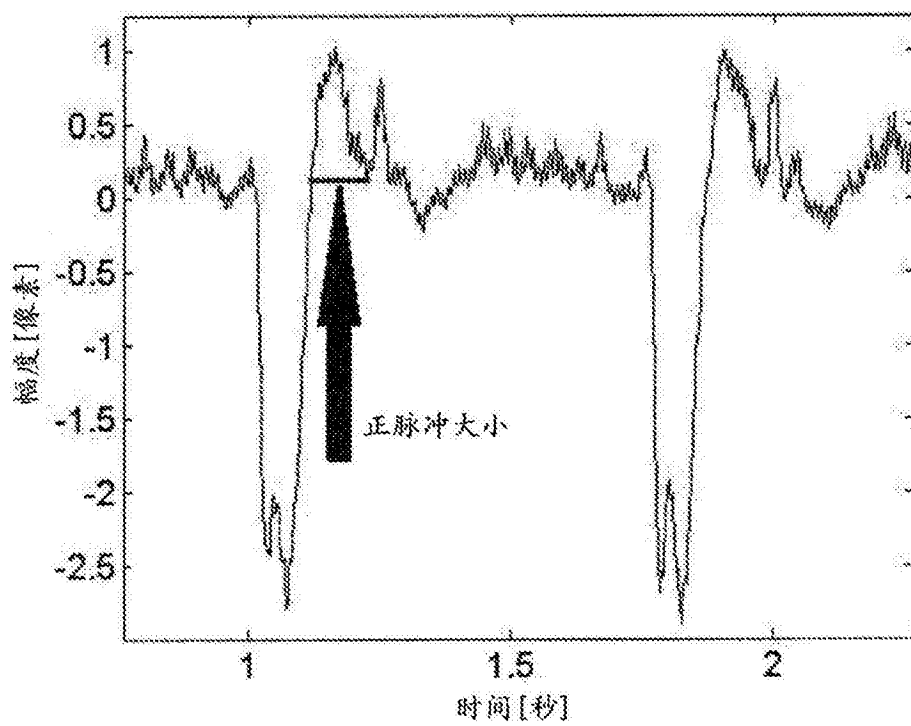


图15

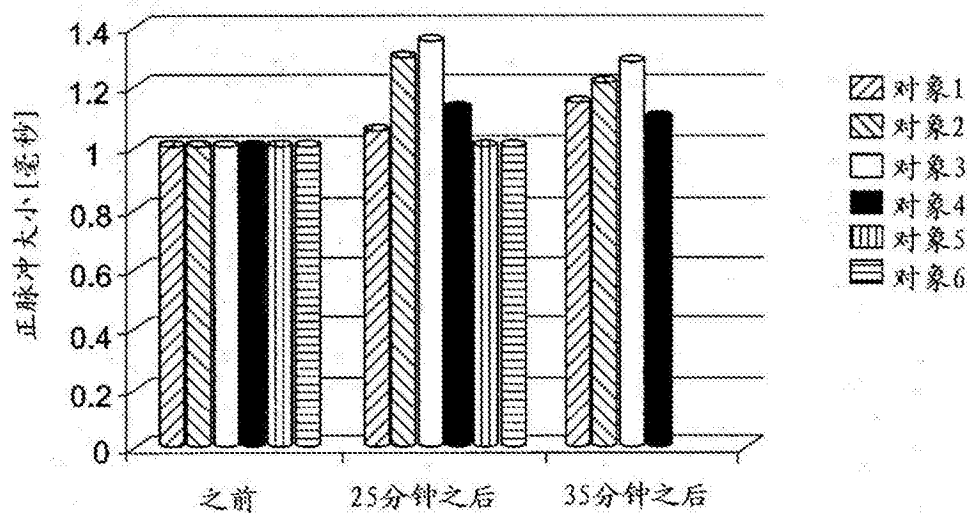


图16A

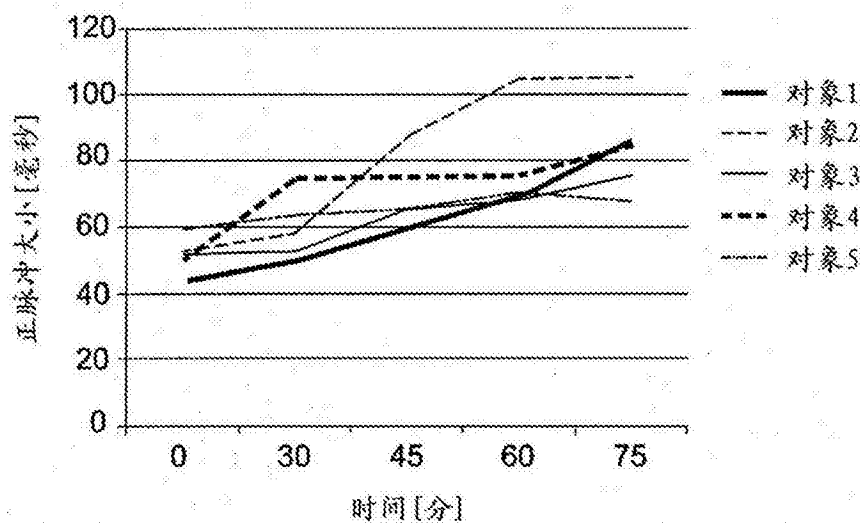


图16B

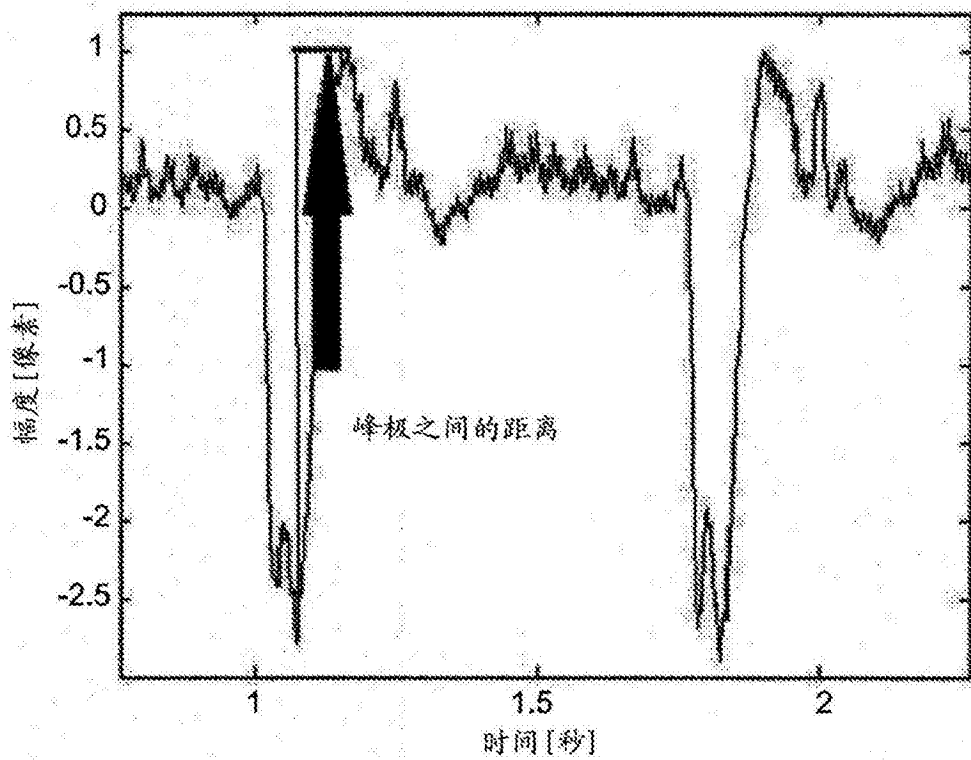


图17

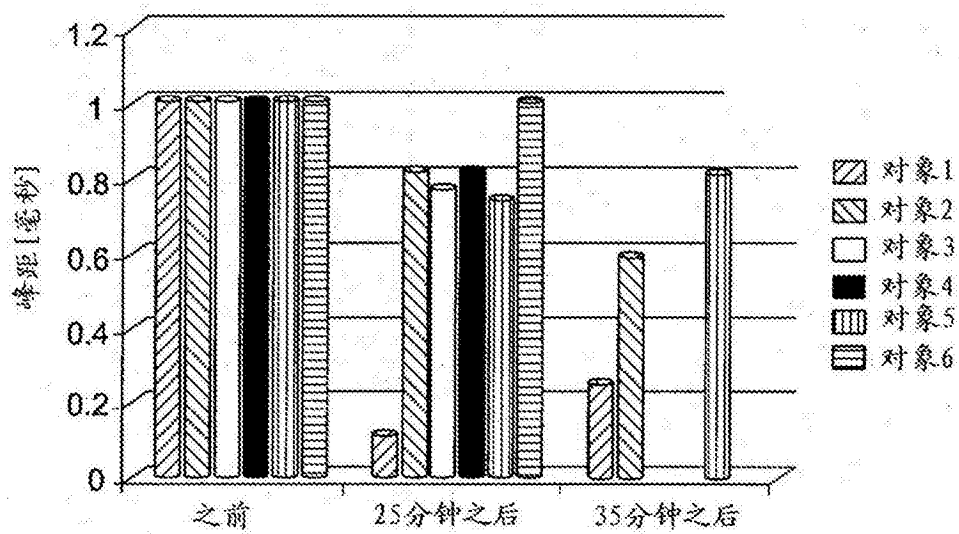


图18A

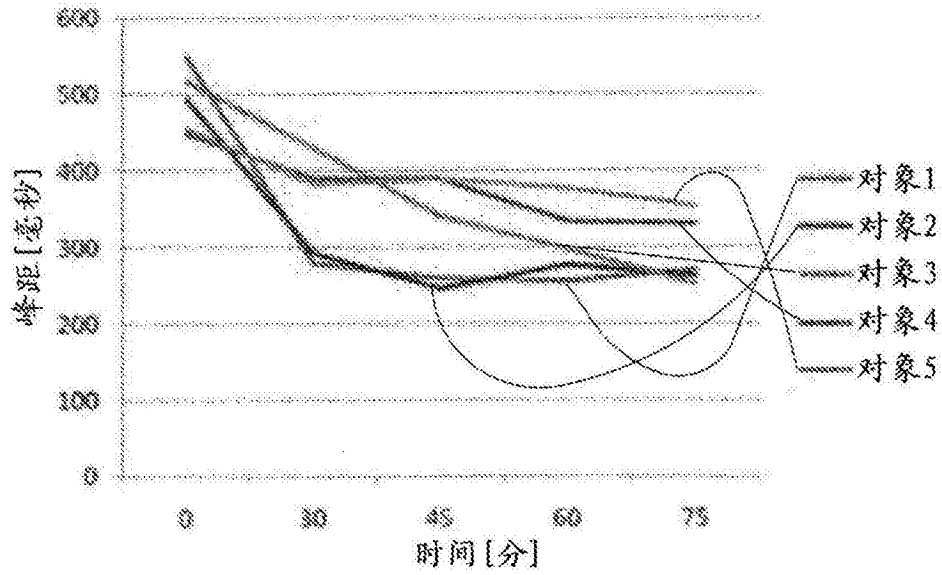


图18B

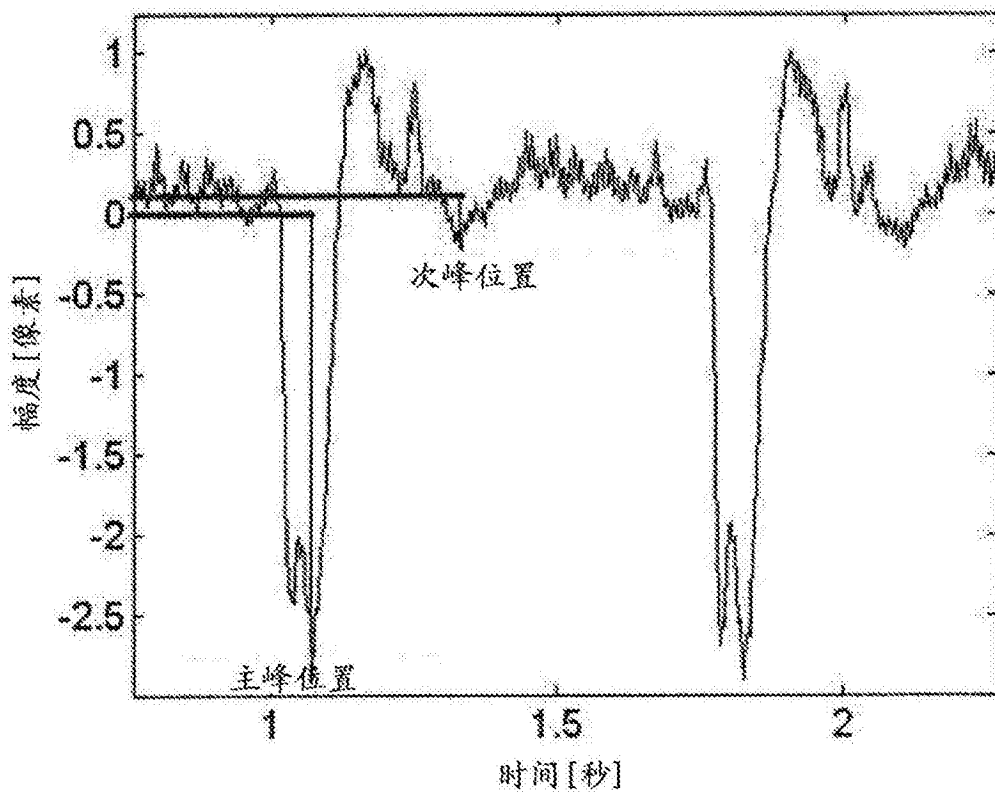


图19

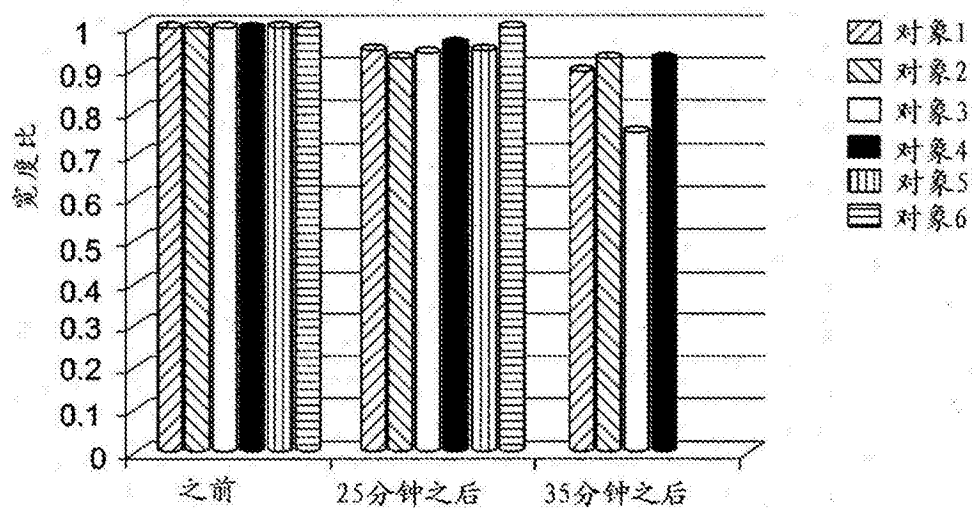


图20A

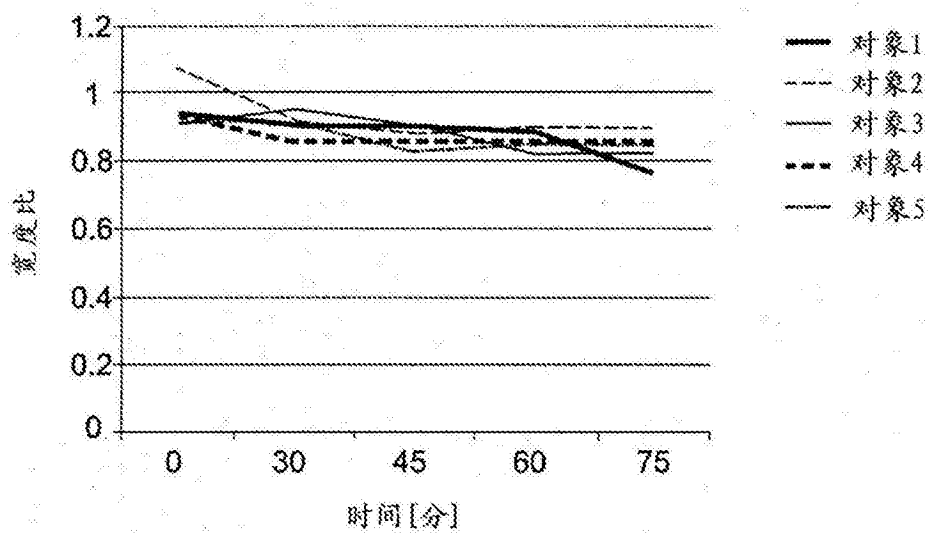


图20B

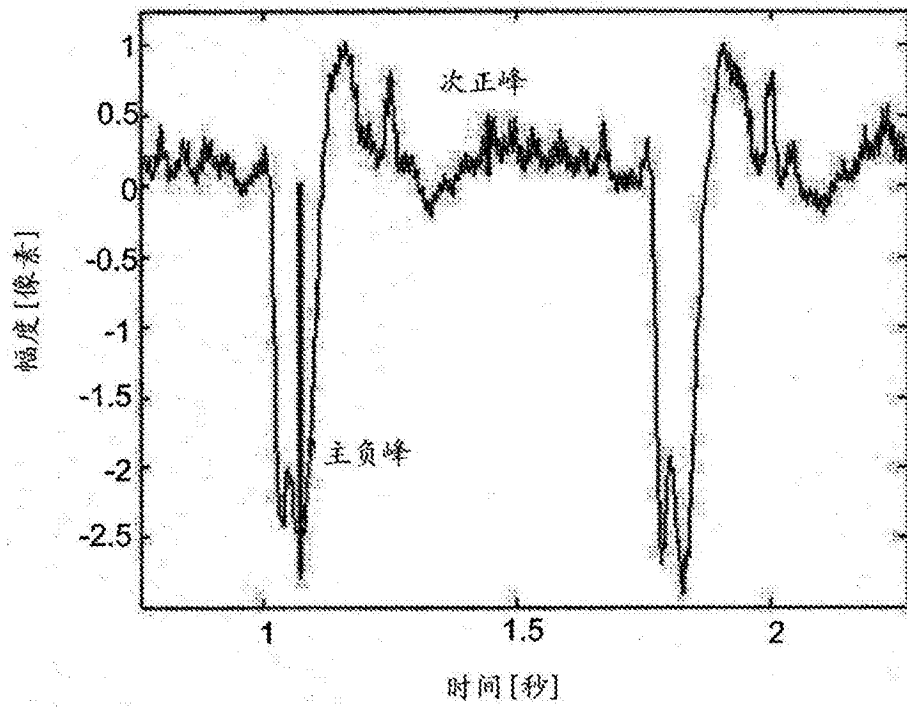


图21

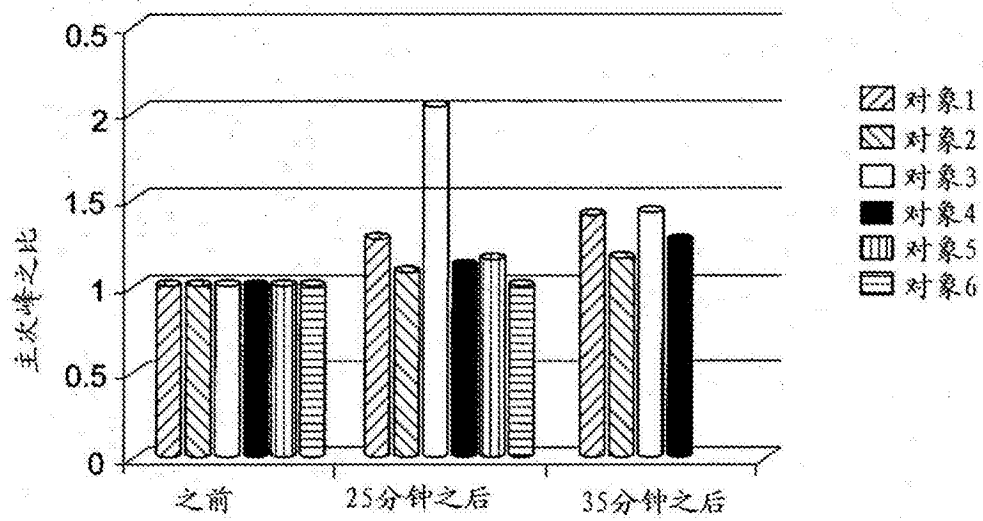


图22A

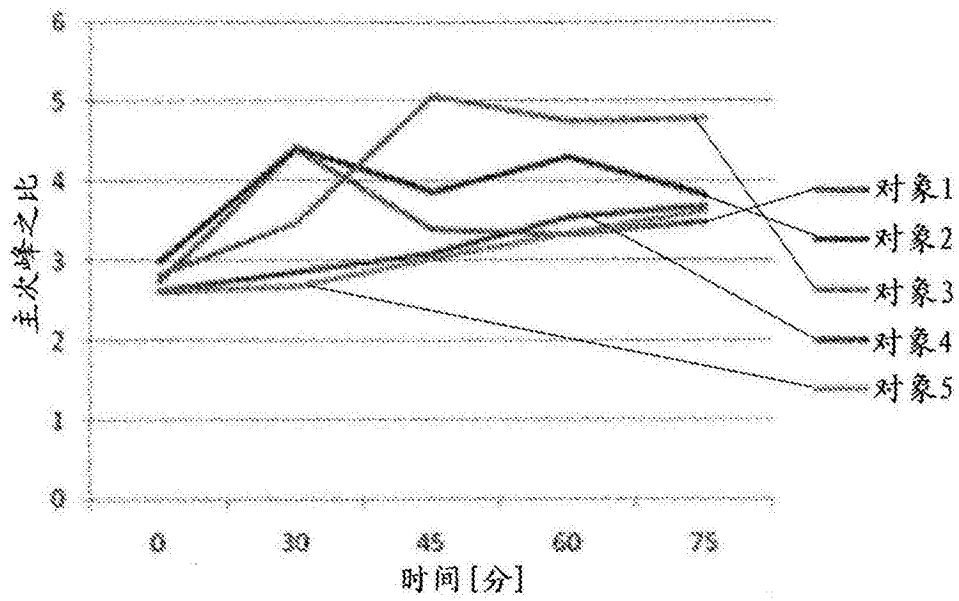


图22B

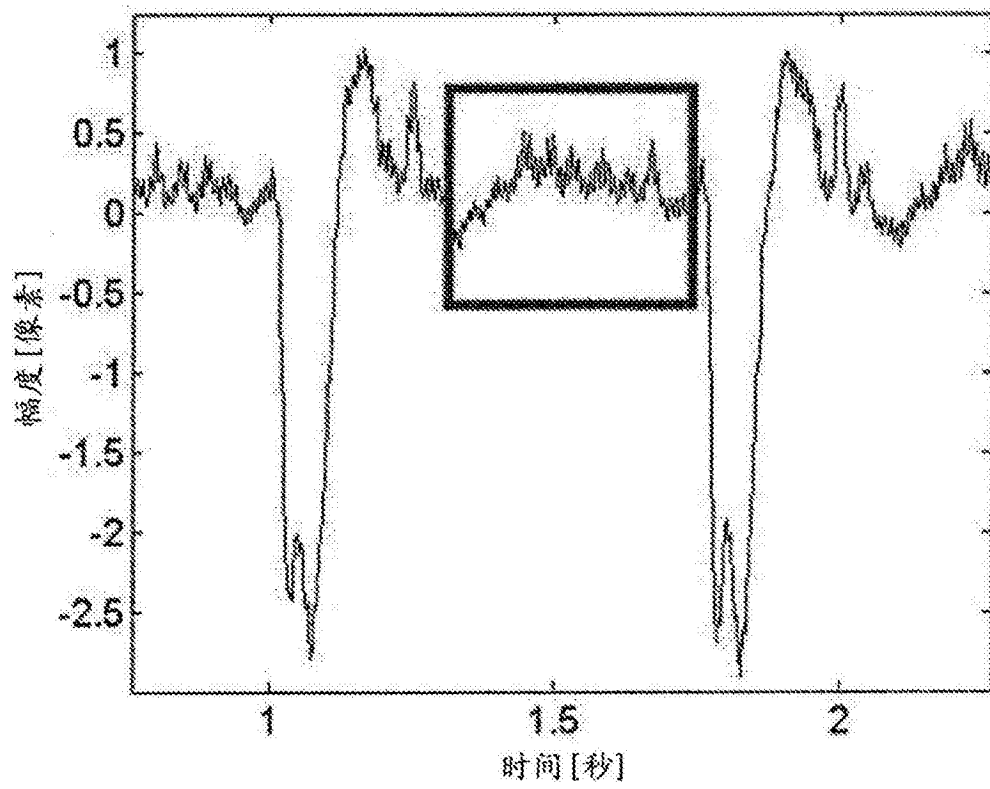


图23

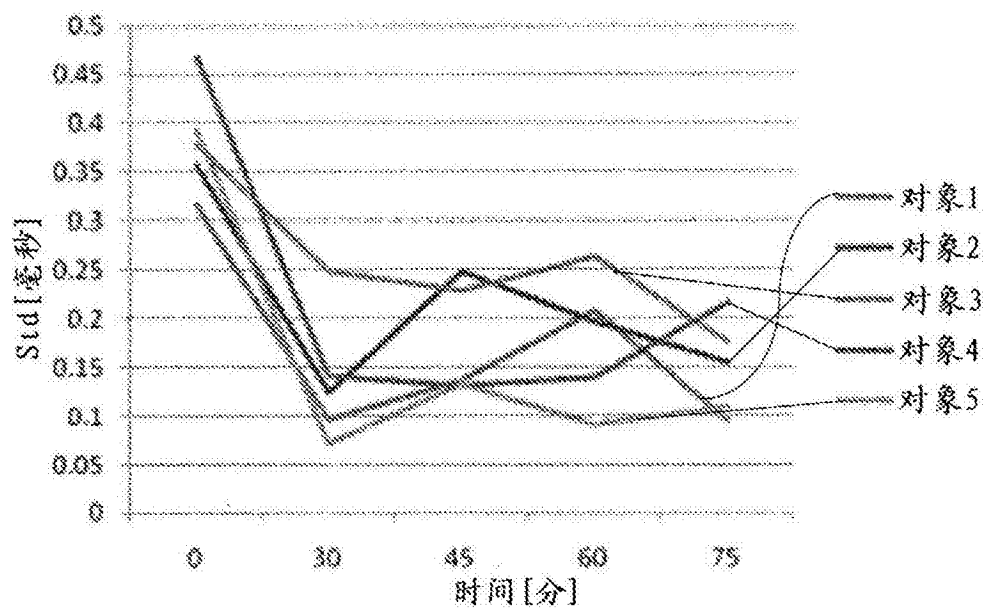


图24

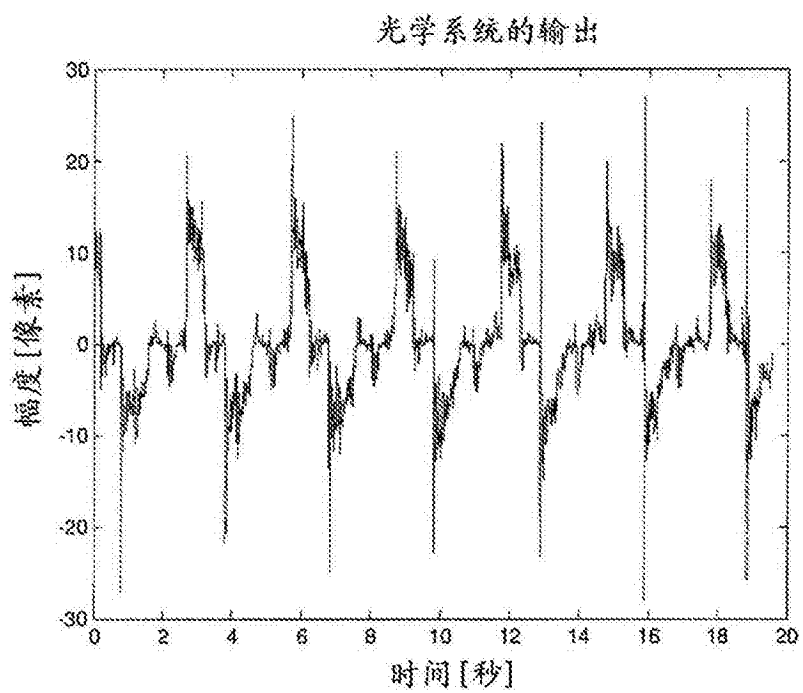


图25A

两个呼吸信号的变焦

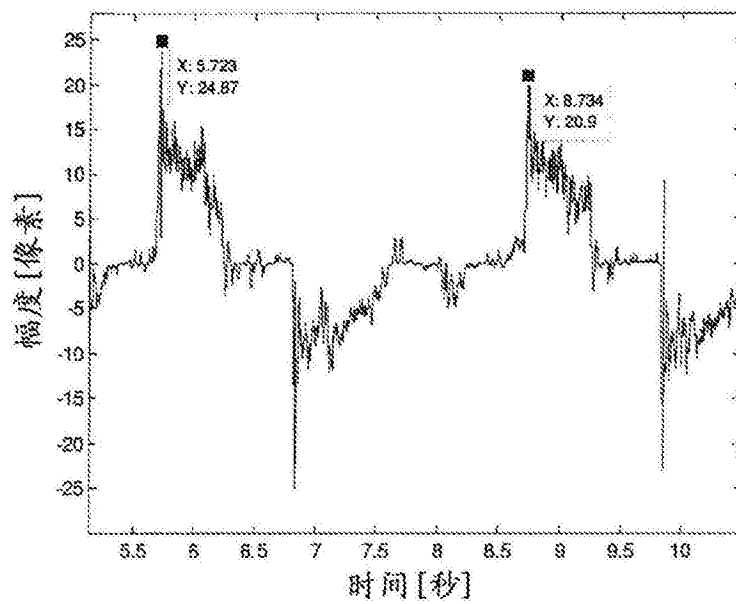


图25B

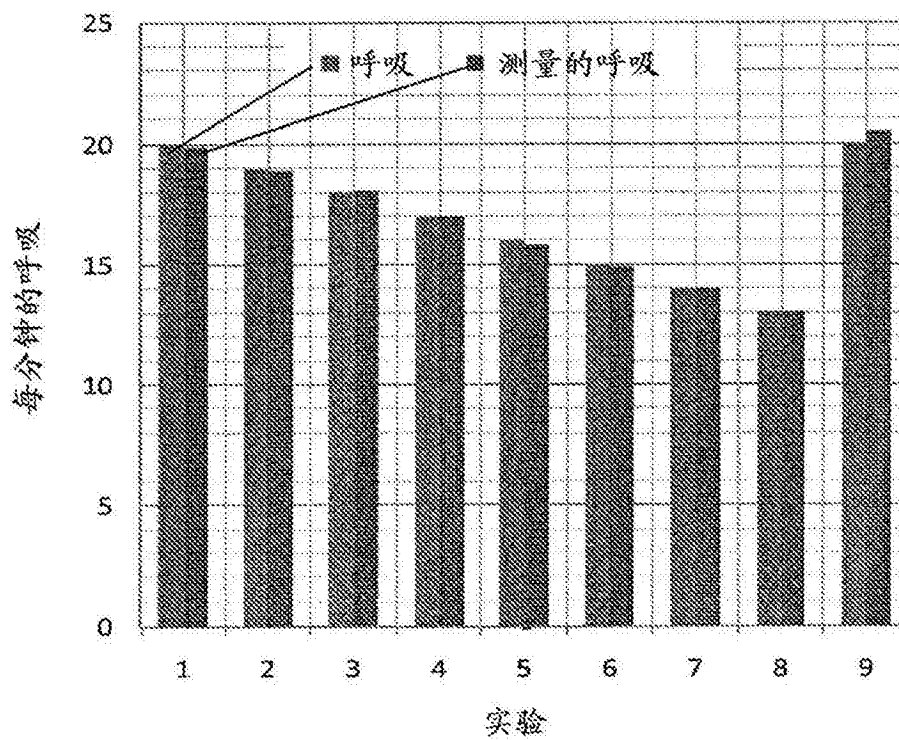


图25C

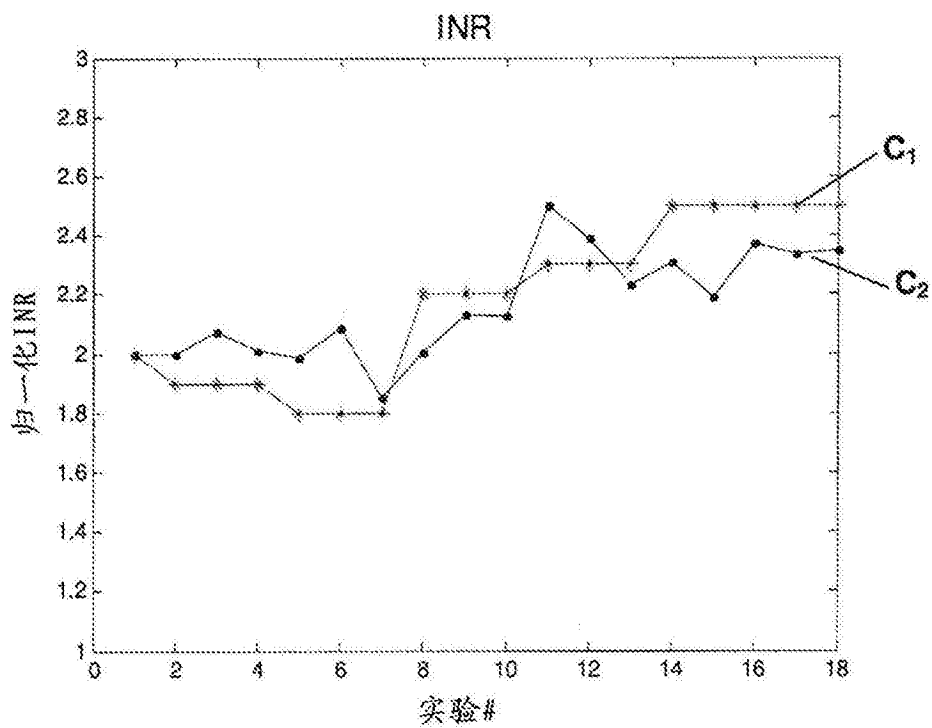


图26

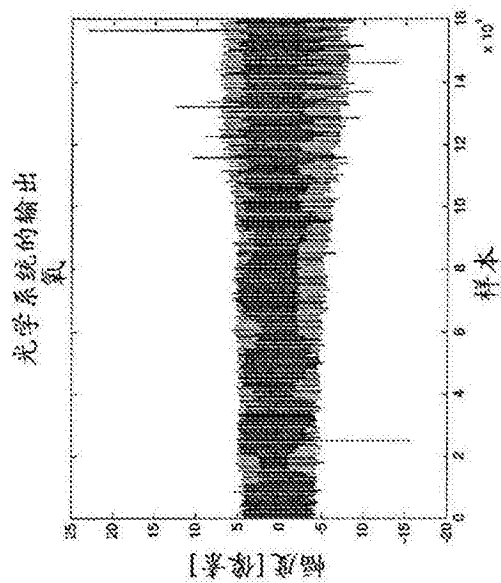


图27A

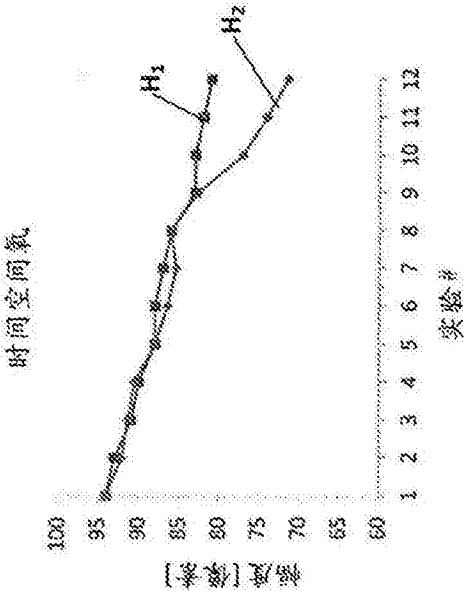


图27B

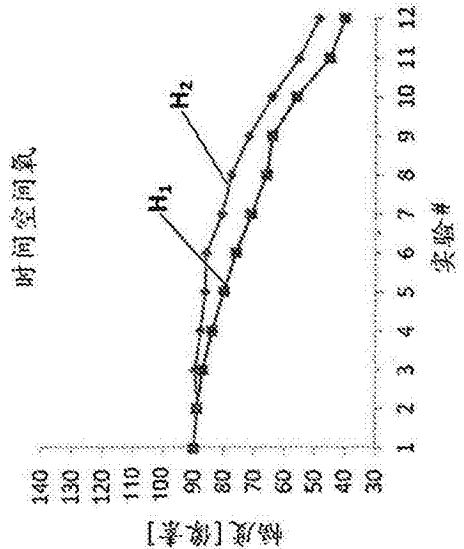


图27C

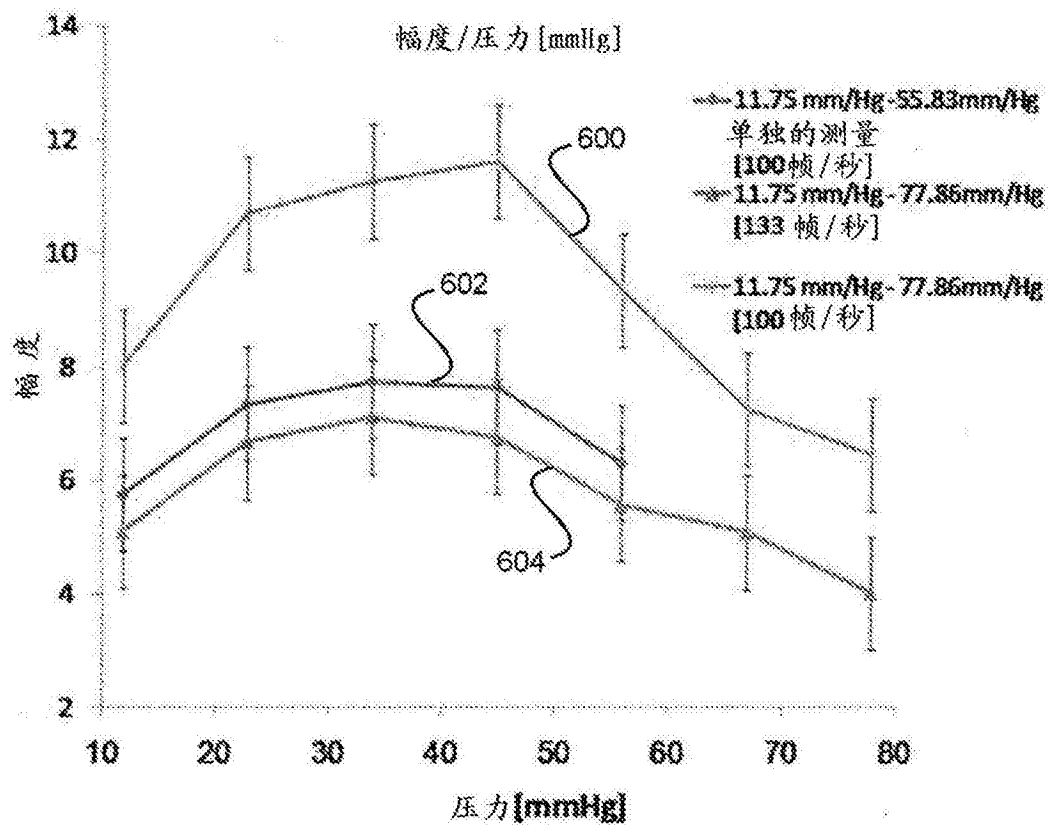


图28

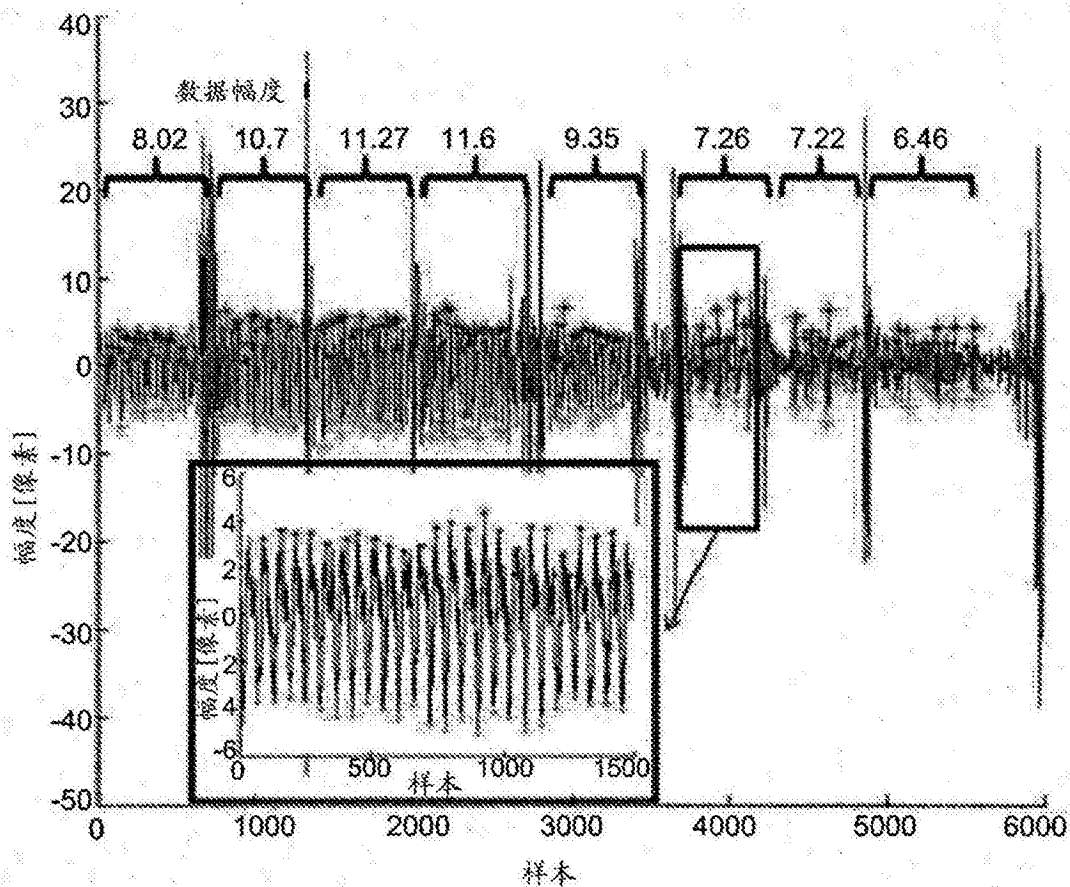


图29

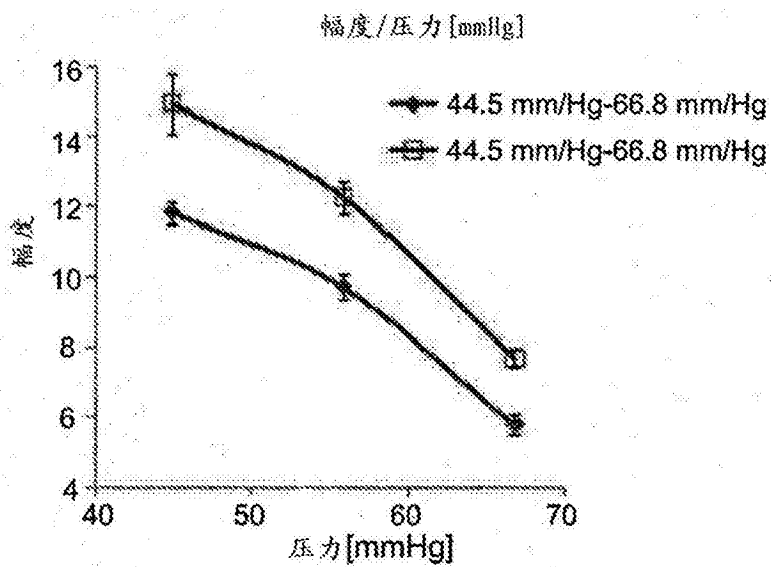


图30

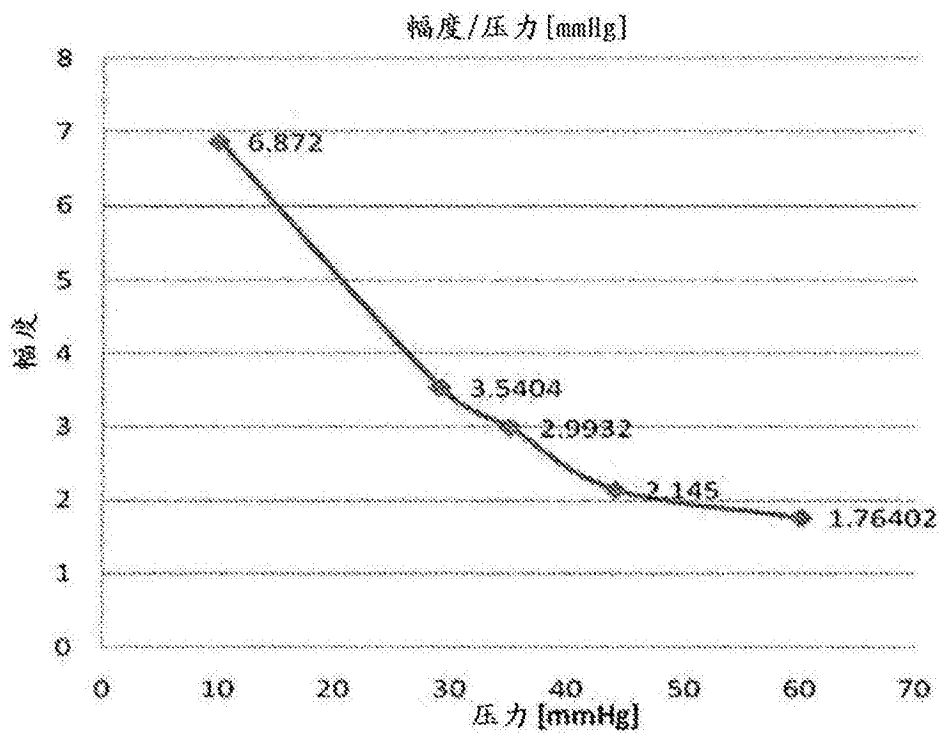


图31

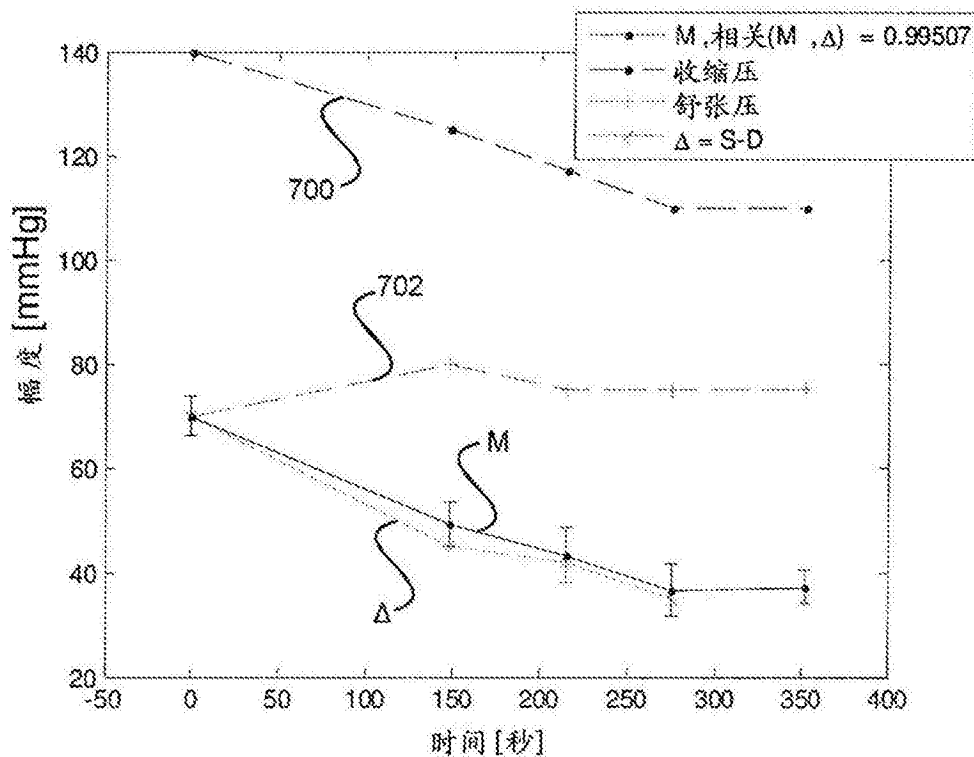


图32