



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101528138 B

(45) 授权公告日 2013. 01. 02

(21) 申请号 200780032982. 0

(22) 申请日 2007. 09. 05

(30) 优先权数据

0617451. 0 2006. 09. 05 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 03. 05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2007/003344 2007. 09. 05

(87) PCT申请的公布数据

W02008/029130 EN 2008. 03. 13

(73) 专利权人 孕育中心有限公司

地址 英国伦敦

(72) 发明人 迈克尔·霍华德·詹姆士

托比·格瑞哈姆·诺赖斯

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51) Int. Cl.

A61B 10/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 4475158 , 1984. 10. 02, 说明书第 1 栏第 17-21 行, 第 4 栏第 7-12 行, 第 8 栏第 38-41 行, 第 11 栏第 67 行 - 第 12 栏第 3 行, 第 16 栏第 1-3, 22-24, 29-42 行、图 4-6.

US 4676254 , 1987. 06. 30, 说明书第 1 栏第 64-67 行, 第 2 栏第 65-67 行, 第 3 栏第 42-47, 57-68 行、图 1-3.

US 4465077 , 1984. 08. 14, 全文.

WO 87/02876 A2, 1987. 05. 21, 全文.

US 4475158 , 1984. 10. 02, 说明书第 1 栏第 17-21 行, 第 4 栏第 7-12 行, 第 8 栏第 38-41 行, 第 11 栏第 67 行 - 第 12 栏第 3 行, 第 16 栏第 1-3, 22-24, 29-42 行、图 4-6.

审查员 陈飞

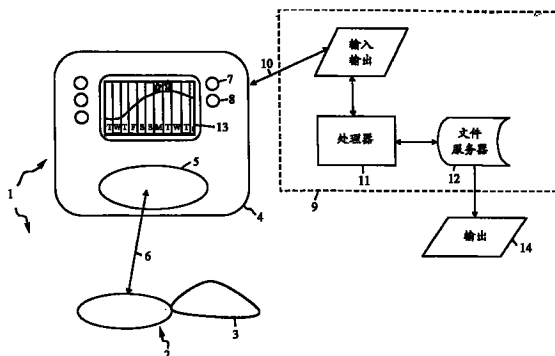
权利要求书 2 页 说明书 19 页 附图 4 页

(54) 发明名称

用于提供与雌性哺乳动物的生育力有关的信息的装置

(57) 摘要

提供与雌性哺乳动物生育力有关的信息的方法, 包括以下步骤: (i) 在较长时段内测量雌性哺乳动物的多次体温读数; (ii) 鉴定并忽略具有无关或者错误数据的一种或者多种特征的体温读数; (iii) 获得所述较长时段的一个或者数个代表性体温值; (iv) 在多个较长时段内重复步骤 (i) 到 (iii); (v) 分析多个较长时段内获得的代表性体温值, 获得指示或者预示排卵的代表性体温值的一种或者多种模式, 以便为用户提供与雌性哺乳动物的生育力有关的信息, 其中所述代表性温度值不是获得的所述较长时段的最大或者最小体温读数; 本发明还提供相关的用途和装置。



1. 用于提供与雌性哺乳动物的生育力有关的信息的装置,包括:
  - 在多个较长时段内测量雌性哺乳动物的多次体温读数的留置体温测量装置;
  - 用于保存所述体温读数的存储器;
  - 处理器,用于鉴定一种或者多种具有无关或者错误数据的特征的体温读数,删除所述读数或者对它们进行标记以便随后忽略;和用于获得各个较长时段的一个或者多个代表性体温值;和用于分析多个较长时段内获得的代表性体温值,得到指示或者预示排卵的代表性体温值的一种或者多种模式;和
    - 为用户提供与雌性哺乳动物的生育力有关的信息的信号装置,其中所述代表性体温值不是所述较长时段内获得的最大或者最小体温读数,所述较长时段是至少 1 小时长,而且其中所述留置体温测量装置适合阴道内使用,并在白天从阴道内移出。
2. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述与雌性哺乳动物的生育力有关的信息是鉴定排卵时间的信息。
3. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述与雌性哺乳动物的生育力有关的信息是“可孕”或者“不可孕”的二元指示。
4. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述与雌性哺乳动物的生育力有关的信息是下一个生育期时间的指示。
5. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述与雌性哺乳动物的生育力有关的信息是卵巢超刺激后释放的卵子数量的指示。
6. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述较长时段至少为 4 小时。
7. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述较长时段为一整夜。
8. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述较长时段为在任意 24 小时期间存在单个较长时段。
9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中所述多次体温读数为至少 25 次体温读数。
10. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中所述多次体温读数为至少 250 次体温读数。
11. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中一种或者多种所述无关或者错误数据的特征为如果体温读数因为高于或者低于所述雌性哺乳动物的正常体温超过 2°C 而体现出无关或者错误数据的特征,则所述体温读数被忽略。
12. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中一种或者多种所述无关或者错误数据的特征为如果体温读数由于与之前或者之后值的差异程度指示升温或者降温速率大于每分钟 0.2°C 而体现无关或者错误数据的特征,则所述体温读数被忽略。
13. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中一种或者多种所述无关或者错误数据的特征为如果体温读数由于是与在相同较长时段内收集的其他体温读数实质上不同的单个读数或者相对少的读数,以致不太可能指示真正的体温变化,从而体现出无关或者错误数据的特征,则所述体温读数被忽略。
14. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中一种或者多种所述无关或者错误数据的特征为如果体温读数由于显示与雌激素水平无关从而与排卵无关的昼夜温度波动的特点而体现出无关或者错误数据的特征,则所述体温读数被忽略。

15. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中一种或者多种所述无关或者错误数据的特征为如果体温读数由于通过用户输入进行标记而体现出无关或者错误数据的特征,则所述体温读数被忽略。

16. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中所述一个或多个代表性体温值是通过计算在所述较长时段或其部分内收集的未被忽略的体温读数的平均值而获得的。

17. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中所述一个或多个代表性体温值是通过计算在所述较长时段或其部分内收集的未被忽略的体温读数的中值而获得的。

18. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中所述一个或多个代表性体温值是通过计算在较长时段或其部分内收集的数据的模式而获得的。

19. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中所述一个或多个代表性体温值是通过选择与一段未被忽略的体温读数的开始或者结束间隔特定时间发生的一个或多个体温读数而获得的。

20. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中所述代表性体温值是在忽略一种或者多种具有无关或者错误数据的特征的体温读数后,剩余的全部体温读数。

21. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中各较长时段的单个代表性体温值是获得的所述较长时段的体温读数的第 11- 第 50 百分位数。

22. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中代表性体温值被分析的多个较长时段包括在至少一个排卵周期内收集的那些。

23. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中所述指示或者预示排卵的代表性体温值的模式是与 LH 高峰有关的体温高峰。

24. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中所述指示或者预示排卵的模式是与雌二醇升高有关的体温降低。

25. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中所述雌性哺乳动物是人类妇女,提供与所述人类妇女的生育力有关的所述信息给该妇女,或者其中以适于诊断无排卵、无规律排卵、辅助怀孕或避孕方法的用途的形式提供所述生育力有关的信息。

26. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中所述雌性哺乳动物是人类妇女,提供与所述人类妇女的生育力有关的所述信息给该妇女的医生,或者其中以适于诊断无排卵、无规律排卵、辅助怀孕或避孕方法的用途的形式提供所述生育力有关的信息。

27. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中所述体温测量装置是适于导入雌性哺乳动物的阴道的留置装置。

28. 如权利要求 1-8 中任一项所述的装置,其中所述体温测量装置和信号装置以独立单元提供,所述独立单元相互间能够无线通信。

## 用于提供与雌性哺乳动物的生育力有关的信息的装置

[0001] 发明背景

[0002] 排卵

[0003] 排卵（卵母细胞从雌性动物卵巢的释放）是雌性生殖生物学的重要步骤，因为它是雄性精子为卵母细胞授精所需的。

[0004] 在原始型 (archetypical) 人类女性中，排卵大约出现在常规的 28 天月经周期的第 14 天。但是，只有大约 10% 的妇女有规律地在 28 天周期的第 14 天排卵。单周期的周期长度和排卵日在妇女间变化，并且有时在女性个体自身中变化，但通常程度较低。妇女个体周期长度的变化包括从一个周期到下一周期的波动 (fluctuations) 和周期长度更长的术语“漂移 (drifts)”，其持续发生数年，可能是衰老过程的一部分。

[0005] 在非人哺乳动物中，排卵的生物学显著不同。一些动物，例如狗和牛，差不多与人类模型一致，显示定期的排卵非季节模式。其他动物（例如，绵羊，兔，雪貂）需要环境因素，例如改变白天长度或者雄性的存在，以便诱发排卵。其他动物，例如小鼠，只在交配时排卵。在医学和兽医实践领域，获知是否发生排卵在许多情况下都是有用的。

[0006] 一般来说，检测有无排卵的能力可用于诊断排卵病症以及提供关于生育可能性的信息，这可用于选择合适的性交时间，以便在人类医学领域根据妇女的需要，或者在畜牧业领域根据农民或者兽医的需要，增加或者降低怀孕的几率。此外，关于排卵时间的信息可用于选择生育治疗的合适时间，诸如子宫内授精 (IUI)，人工授精或者取出卵子用于体外受精。

[0007] 估计 6 对夫妇中就有 1 对患有不希望受孕延迟 (Taylor (2003) BMJ 327 : 434-436)。这些夫妇的大部分患的不是绝对性不育（即，没有怀孕的机会），而是患有怀孕几率降低的低生育力，这是由配偶中一方或者双方的一种或者多种因素造成的。

[0008] 作为诊断低生育力的一部分，临床医生询问的一个关键问题是“该 妇女排卵吗？”。除了回答上述问题外，对低生育力来说知道或者预测妇女什么时候排卵也是有用的，因为这允许该夫妇和 / 或医生提供生育加强治疗以替夫妇性交确定时间和 / 或提供治疗性介入，以便使怀孕几率达到最大。

[0009] 对发生性关系时希望避孕的妇女来说，获知排卵时间从而获知妇女的生育力也是有用的。通过将不受保护的性行为限制到妇女不太可能生育的时间，可以避免不希望的怀孕。对于因为医学、宗教或者其他原因不愿使用其他避孕法的夫妇来说，这种“天然的”避孕方法是特别有吸引力的。

[0010] 在兽医领域，动物低生育力可能是个问题，尤其当涉及的动物具有重要的商业价值（例如赛马，牛，伴侣动物）或者是濒危物种的成员时。此外在许多动物物种中，配种费和 / 或用于人工授精的精液样品是昂贵的。因此需要将所述介入限制在雌性能够生育的时间。

[0011] 人类排卵周期

[0012] 卵巢活性的周期变化受垂体分泌的两种激素控制，即下丘脑控制的促卵泡激素 (FSH) 和促黄体生成激素 (LH)。

[0013] 在周期进行的后半部分,高水平的雌二醇(雌激素)和孕酮(孕激素)通过下丘脑起作用,抑制垂体的FSH和LH生成。在周期进行的结尾,黄体产生雌二醇和孕酮的减少解除了对下丘脑的抑制,FSH水平开始升高。一旦达到阈值,FSH刺激一组卵泡开始生长。

[0014] 优势滤泡继续生长直至排卵,这样的话其产生雌二醇的量增加。这导致FSH的减少,这去除了对非优势卵泡的支持,增强了优势卵泡对LH的感受性。高水平的雌二醇造成垂体释放出大量激增的LH。LH的这种高峰在LH骤增开始后大约37小时或者其高峰后大约17小时,触发滤泡的破裂和卵母细胞的释放(排卵)。

[0015] 残余的破裂卵泡变成产生孕酮的黄体,所述孕酮造成宫颈粘液特征的突变,使其对精子来说是难以渗透的。周期结束时孕酮的减少造成月经失血。

[0016] 在兽类物种中也观察到激素水平的相关变化,所述水平和发生的时间在物种间变化-这些均导致在成熟卵泡破裂后卵子相应释放入输卵管。

[0017] 根据惯例,一般认为人的排卵周期(亦称为月经周期)开始于月经的第一天,一直持续到下一次周期的月经第一天。

#### [0018] 排卵的检测

[0019] 用于检查排卵是否可能发生的英国皇家妇产科学院(UK Royal College of Obstetricians & Gynaecologists)指南包括在预期月经前7天检验黄体中期的孕酮。其他可以实施的检查包括在卵泡早期(第2至6天)测量LH、FSH和雌二醇浓度(Taylor(2003)BMJ 327:494-497)。

[0020] 激素水平的测量通常需要抽取血液样品或者使用尿检验。这些测量方法具有共同的缺点,即它们需要医疗介入,而且每次检验花费大。

[0021] 此外尿检验还具有可靠性不高的缺点,因为尿生成率易发生不可预见的变化,这将导致膀胱中尿液激素浓度的变化。

[0022] 尽管血检验非常适合于临时性的诊断试验,但如果是长时间使用,它们将具有显著的缺点。已经鉴定出女性中数种排卵替代标志物,它们更适合于家用和连续的监测。这些标志物中的第一种涉及检查妇女宫颈粘液的稠度。第二种涉及记录妇女的体温。

[0023] 体温是广泛用于检测排卵的替代标志物。众所周知,在临近排卵时发生的LH高峰造成体温升高(参见David ME & Fugo(1948), The cause of physiologic basal temperature changes in women(妇女生理基础体温变化的原因), Clin. Endocrinol. 8: 550-563和Coyne et al., (2000)). Circadian rhythm changes in core temperature over the menstrual cycle: method for non-invasive monitoring(月经周期内核心温度的昼夜节律变化:非侵袭性监测的方法), A. L. C. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. 279:1316-1320。所述升高的检测被广泛用作排卵的替代标志物。

[0024] 排卵前的雌二醇升高造成与LH相关的升高前体温的微小和普遍下降(David & Fugo ibid)。这种下降在目前不被用作排卵标志物,因为很难对它进行精确测量,主要是由于其幅度太小。

[0025] 通常利用标准的汞、酒精或者电子医学温度计每天读取一次舌下体温,虽然也可以在皮肤表面,腋窝下,耳朵中或者任意其他合适的部位测量体温。W003/078949公开了一

种可回收的留置温度计,其可在较长时段内测量直肠或者阴道内的温度。

[0026] 当前为了预测或者检测排卵而进行和分析测温的方法具有数种缺点。偶尔量取的体温可能无法代表真实的基础体温,而利用体温计人工获得多次体温 (multiple temperatures) 是费时费力的。

[0027] WO 03/078949 的装置可以用于在一段时间内获得多次体温读数,然而因为许多原因读取的体温可能不能代表真实的基础体温,所述原因包括在开始插入后体温读数装置预热需要的延时,以及不相关的体温变化,这可能由于无意或者故意的移动、排尿和白天温度变化造成。体温读数的这种不准确性造成 LH 相关体温峰值检测的不准确性,导致无法检测雌二醇相关的体温降低。

[0028] DE 3342251 涉及测量女性体温的装置,以便检测与排卵相关的体温变化。该发明显示通过从先前检测的排卵周期开始时正向计算时间,可以预测后续周期的排卵时间。DE 3342251 公开的装置在数天中的至少一部分测量多次体温。但说明书没有公开任何真实数据(例如附图显示的数据明显是人为的(contrived))。其建议为了将与检测排卵无关的体温波动影响降到最低,计算并分析最大和/或最小值曲线以确定提示排卵的体温变化是否存在。本发明的发明人认为使用 DE 3342251 公开的最大或者最小值曲线不可能起作用,因为那些变量对不相关的体温变化高度敏感(异常的数据值)。

[0029] GB 2077595 主要涉及监测奶牛而不是人的体温。实际上第 3 页第 1 栏第 62 到 65 行表明通过体温测量不可能实现人类排卵的可靠检测。根据对体温读数的处理,其教导体温可用来检测发情期以及检测与健康欠佳相关的发烧。其还教导奶牛的体温部分取决于环境条件和特定母牛的个体特征。记录奶牛的长期体温读数,以便解决与人类排卵检测不同的问题。尽管妇女在其周期内改变体温,但她们在不同的周期之间显示类似的体温。牛不是这种情况。GB 2077593 中记录体温的理由是为了建立单个动物单周期的体温基线,根据所述体温基线可以检测与发情期相关的体温变化。GB 2077593 的实施例显示每天进行一次读数。通过遥测技术电子测量体温并进行传输,但没有公开数据的计算机处理。大约每天农场主都得到其牧群的一组数据,并给出自己对它们的评价,以便确定哪头奶牛在当天正处于发情期。

[0030] EP 0424102 公开了一种装置,其提供体温和排卵时间以及预测的生育期的指示。公开了获得稳定读数的算法,其看起来是类似于在标准数字医疗温度计中使用的算法,但没有公开在较长时段内获得多次体温读数,然后忽略那些虚假的读数以及虽然是真实的但与排卵无关事件相关的读数。

[0031] 本发明满足了大量目的。这些包括(但不限于),排卵(或者无排卵)的检测,有利于诊断不育或者低生育力;排卵的预测,有利于确定生育的时间段以便增加或者降低怀孕的几率;和旨在辅助怀孕的医疗性介入的监测,以便提高它们的成功率和/或降低有害副作用的风险。

[0032] 发明简述

[0033] 本发明提供方法,所述方法提供与雌性哺乳动物的生育力有关的信息,包括以下步骤:

[0034] 1) 在较长时段内获得雌性哺乳动物的多次体温读数;

[0035] 2) 鉴定并忽略具有一种或者多种无关或者错误数据的特征的体温读数;

[0036] 3) 获得较长时段的一个或者数个代表性体温值；  
[0037] 4) 在多个较长时段内重复步骤 1) 到 3)；  
[0038] 5) 对在多个较长时段内获得的代表性体温值进行分析，以便鉴定指示或者预示排卵的代表性体温值的模式，从而为用户提供与雌性哺乳动物生育力有关的信息。

[0039] 本发明还提供将本发明的方法用于辅助诊断无排卵或者诊断无规律排卵，或者辅助诊断低生育力或者不育或者辅助怀孕（包括有利于辅助性怀孕），或者作为避孕方法的用途。

[0040] 本发明还提供装置，所述装置提供与雌性哺乳动物的生育力有关的信息，包括：

[0041] - 在多个较长时段内测量雌性哺乳动物的多次体温读数的体温测量装置；

[0042] - 用于保存所述体温读数的存储器；

[0043] - 处理器，用于鉴定具有无关或者错误数据的一种或者多种特征的体温读数，然后删除所述读数或者对它们进行标记以便随后忽略；和用于获得各个较长时段的一个或者数个代表性体温值；和用于分析多个较长时段内获得的代表性体温值，得到指示或者预示排卵的代表性体温值的一种或者多种模式；和

[0044] - 信号装置，为用户提供与雌性哺乳动物的生育力有关的信息。

[0045] 本发明还提供用户终端，包括：

[0046] - 在多个较长时段内测量雌性哺乳动物的多次体温读数的体温测量装置；

[0047] - 用于保存所述体温读数的存储器；

[0048] - 用于将存储器保存的多次体温读数或者其衍生数与远程数据处理装置通信的设备；

[0049] - 从远程计算机文件服务器接收与雌性哺乳动物的生育力有关的信息的设备；

[0050] - 信号装置，为用户提供与雌性哺乳动物的生育力有关的所述信息。

[0051] 本发明还提供远程数据处理装置，包括：

[0052] - 从用户终端接收雌性动物的多次体温读数或者其衍生数的设备；

[0053] - 处理器，用于鉴定具有错误或者无关数据的一种或者多种特征的体温读数，然后删除所述读数或者对它们进行标记以便随后忽略；和用于获得各个较长时段的一个或者数个代表性体温值；和用于分析多个较长时段内获得的代表性体温值，得到指示或者预示排卵的代表性体温值的一种或者多种模式，从而为计算机文件服务器提供与雌性哺乳动物的生育力有关的信息，以使用户以后的检索。

[0054] 本发明还提供存放与多种雌性哺乳动物的生育力有关的信息的远程计算机文件服务器，与每种雌性哺乳动物有关的信息用对应于雌性哺乳动物个体的独特标识码进行标记，所述文件服务器被设置为响应提供给远程计算机文件服务器的特定的独特标识码，而向用户提供用该特定的独特标识码标记的信息。

[0055] 附图简述

[0056] 图 1 显示根据本发明的一种实施方式的装置及其用途。

[0057] 图 2 显示从女性使用的留置温度计连续两天（线 A 是 6 月 10 日，线 B 是 6 月 11 日）获得的真实数据。X 轴显示白天或者黑夜的时间，体温曲线下的条 C 显示该妇女清醒或者睡眠的时间。

[0058] 图 3 显示在妇女的完整排卵周期内（除了月经发生期间的第 0 到 8 天）从该妇女

获得的真实数据。所述数据在附图上显示之前已经用多种方式进行处理。

[0059] 图 4 显示在妇女的完整排卵周期内（除了月经发生的那几天以及体温不被记录的另两天）从该妇女获得的读数数据。在每个夜晚记录体温，并在附图中显示。夜晚体温之间的短间隙表示白天，在此期间不获取体温读数。

[0060] 发明详述

[0061] 本发明提供方法，所述方法提供与雌性哺乳动物的生育力有关的信息，包括以下步骤：

[0062] i) 在较长时段内获得雌性哺乳动物的多次体温读数；

[0063] ii) 鉴定并忽略具有一种或者多种错误或者无关数据的特征的体温读数；

[0064] iii) 获得较长时段的一个或者数个代表性体温值；

[0065] iv) 在多个较长时段和多个排卵周期内重复步骤 (i) 到 (iii)；

[0066] v) 对在多个较长时段和排卵周期内获得的代表性体温值进行分析，以获得指示或者预示排卵的代表性体温值的一种或者多种模式，从而为用户提供关于雌性哺乳动物的生育力的信息。

[0067] 根据某些实施方式，所述方法可以用于预测排卵，即该方法将指示排卵即将到来。根据其他实施方式，所述方法可以用于指示排卵，即所述方法将大概在排卵发生的同时为用户提供指示。

[0068] 根据某些实施方式，所述方法可以用于检测排卵、无排卵或者无规律的排卵，以便为生育力、低生育力或者不育的诊断提供相关信息。

[0069] 与雌性哺乳动物的生育力有关的信息可以是鉴定排卵时间的信息。这类信息可以包括鉴定已经发生的排卵事件时间的信息和 / 或预测未来排卵事件可能时间的信息。

[0070] 根据某些实施方式，将给用户的指示提供给计算机文件服务器或者其他档案 (archive) 以使用户日后的检索。

[0071] 根据某些实施方式，所述方法在排卵前几天（例如 1 到 6 天或者 4 天）为用户提供指示，从而给出生育时段的足够预警，以便在女性周期到达以下阶段前进行性交，在所述阶段黄体酮造成宫颈粘液性质的改变，从而使其对精子来说是难以渗透的。在这点上应注意到精子能够在女性生殖道中存活数天，而且精子可能需要数天游到卵母细胞，因此为了确保最大生育力，性交（或人工受精）的最佳时间是恰好在排卵前（例如大约之前 4 天）。

[0072] 根据某些优选的实施方式，所述方法指示用户下一个生育窗口的开始和结束时间。

[0073] 测量多次体温读数

[0074] 本发明的方法涉及在较长时段内测量雌性哺乳动物的多次体温读数。所述较长时段可以是至少 1 小时长，优选的至少 2 小时长，优选的至少 3 小时长，优选的至少 4 小时长。根据某些优选的实施方式，所述较长时段为 15 分钟至 6 小时，优选的为 1 至 6 小时，更优选的为 2 至 5 小时，更优选的为 3 至 4 小时。根据某些实施方式，所述较长时段是夜晚时段。利用夜晚时段的优点是因为环境的稳定和女性运动的相对缺乏，因而天然波动被降低。如上使用的“夜晚时段”旨在表示雌性动物睡眠或者预期将睡眠的时段。应了解对某些妇女（例如那些上夜班的妇女）来说，这个时段实际上可能发生在白天。类似的考虑适用于夜行性动物。



[0075] 在较长时段内测量多次体温读数。例如,可以每 20 秒,每分钟或者每 5 分钟测量读数。优选的,每 1 到 20 分钟,更优选的每 2 到 10 分钟,最优选的每 5 分钟测量读数。优选的定期测量多次体温读数。在较长时段内测量优选的至少 25 次体温读数,更优选的至少 50 次,更优选的至少 100 次,更优选的至少 250 次体温读数。根据某些实施方式,在大约 5 小时的时段内每 5 到 10 分钟进行测量。根据某些优选的实施方式,所述较长时段可以从个体睡前不久或者睡后不久延伸到 3、4 或者 5 小时后或者直到该妇女睡醒,或者持续整夜时段的特定时间窗口,例如,从凌晨 1 点到凌晨 5 点或者从午夜 12 点到凌晨 3 点。因此,对于某些实施方式来说,可以选择时段以避免大约凌晨 3 点后的时段,在该时段通常存在体温的下降,但是本发明人没有报告在此下降期间测量读数存在问题。

#### [0076] 鉴定错误或者无关数据

[0077] 本发明方法的第二步是鉴定和忽略具有无关或者错误数据的一种或者多种特征的体温读数。

[0078] 错误数据和无关数据(即是真实的但与排卵周期无关的数据)间存在区别。错误数据是那些没有真正对应于女性体温的数据。例如,这可能由错误的体温测量装置或者,更大的可能是由体温测量装置的固有缺陷(例如置于体腔的装置应答的时间滞后)造成。无关数据是真实的数据,因为它真实的反映了女性的体温。但是,它是由与排卵事件无关的因素产生的。例如,由昼夜体温波动,或者该妇女接触的室温变化产生的。

[0079] 无关或者错误数据可能由很多原因产生。例如,获得数据的时段用户正在发烧。此外,如果留置温度计使人不舒服,其可以被取出或者重新放置;其可以被取出然后在热水或者冷水中清洗;其温度可能改变,如果女性排尿或者如果因为外界温度的变化(由天气变化或者室内加热引起)造成体温变化;衣服或者被褥的变化;劳动程度的变化或者邻近外部热源(例如热水瓶或者睡伴 (bed partner)) 的变化。

[0080] 当体温测量装置最初被应用于或者放入个体时,因为所述装置达到体温所需的热滞时间,也可能产生错误数据。当体温测量装置不是用于或者放入个体时(例如可能是故意或者意外的停用期间),也可能产生无关数据。

[0081] 能够将装置处于未使用状态时产生的无关数据忽略的方法可以具有额外的优点,即能够自动测知延长的测量时段的起始和结束。例如,如果所述方法涉及留置体温测量装置的整夜使用,所述装置在白天保存于室温,忽略无关数据的步骤将允许白天产生的体温读数被忽略,并辅助鉴定每个对应于夜晚时段的单独的较长时段。这就不需要每个晚上人工“启动”装置。

[0082] 可以利用已知与错误或者无关数据有关的任意适当特征来鉴定错误或者无关数据。这类特征包括:

[0083] 1. 体温读数显然超出在所述物种的雌性哺乳动物中发现的温度范围,例如体温读数高于或低于特定物种的雌性哺乳动物的预期值。例如高于或者低于所述哺乳动物的预期体温超过 2 或者 3 或者 4 摄氏度,例如对人来说高于 38°C 或者低于 36°C。

[0084] 2. 体温读数属于所述物种的雌性哺乳动物的预期范围,但不属于所述个体的预期范围(根据先前从该个体获得的历史数据确定),例如体温读数高于或者低于雌性哺乳动物个体的预期值。例如高于或者低于雌性哺乳动物个体的预期体温超过 0.5、0.6、0.7、0.8、0.9 或者 1、2 或者 3 或者 4 摄氏度。

[0085] 3. 体温读数不同于之前或者之后值的程度显示体温变化（升温或者降温）的速率高于预期观察到的关于雌性哺乳动物的体温的变化速率。例如超过 0.1℃每分钟，超过 0.2℃每分钟，超过 0.3℃每分钟，超过 0.4℃每分钟，或者超过 0.5℃每分钟，或者超过 0.6℃每分钟，超过 0.7℃每分钟，超过 0.8℃每分钟或者超过 0.9℃每分钟或者超过 1.0℃每分钟的升温或者降温的速率可以是错误或者无关数据的特征。

[0086] 4. 显然是异常值的体温读数可以是错误或者无关数据的特征。例如与在较长时段内收集的其他体温读数实质上不同的单次读数或者相对少数体温读数不太可能指示体温的真正变化，而更可能指示错误或者无关数据。

[0087] 5. 用补充数据标记的体温读数，例如用提示女性发热的数据给读数标记。

[0088] 6. 在显示错误数据的任何其他特征的体温读数之前即刻或者之后即刻获得的体温读数。例如根据上文的特征 1，低于 36℃的读数可以被鉴定为错误或者无关的。在这类读数之前 20 分钟和之后 20 分钟获得的读数也可以被鉴定为错误或者无关的。

[0089] 具有错误数据的一种或者多种特征的体温读数被忽略，即它们不被包括在所述方法的后续步骤中。

[0090] 显著受昼夜温度变化影响的读数可以具有无关数据的特征，根据某些实施方式，可以将其忽略。例如，如果体温读数是在较长的夜晚时段在人类妇女中测量的，那么根据某些实施方式，可以忽略人在即将睡醒前发生的暂时核心温度降低。在雄性哺乳动物中也可以观察到与雌激素水平无关从而与排卵无关的昼夜温度变化。因此，从雌性哺乳动物测量的与在相同物种的雄性中观察到的显示类似特征的体温读数，任选的被认为是错误或者无关数据的特征，并将其忽略。

[0091] 通过模式识别算法被鉴定为因疾病引起的读数被认为具有错误或者无关数据的一种或者多种特征，并将其忽略。

[0092] 在使用装置的开始或者结束时发生的读数，以及由装置达到新的热平衡产生的读数，可以被认为具有错误或者无关数据的一种或者多种特征，并将其忽略。

[0093] 获得较长时段的一个或者数个代表性体温值

[0094] 为了比较和分析从不同较长时段获得的体温读数，必须获得各个较长时段的一个或者数个代表性体温值，或者获得较长时段内所选测量值之间的比较测量。例如，在两个或者数个较长时段内时间匹配的单个测量点之间进行比较。根据某些优选的实施方式，获得各个较长时段的单个代表性值。根据其他的实施方式，获得各个较长时段的数个代表性体温值。较长时段通常持续数个小时。例如可以获得所述较长时段的每小时或每半小时间隔的代表性体温值。优选的在每 24 小时时段内，存在单个较长时段，获得每个较长时段的单个代表性体温值。

[0095] 例如，可以通过任何下列步骤获得代表性体温值：

[0096] - 计算没有被忽略的体温读数的平均值，所述体温读数在完整的较长时段内收集或者在所述较长时段的特定时间间隔内收集（如果要获得各个较长时段的多于一个的代表性值）。

[0097] - 计算没有被忽略的体温读数的中值，所述体温读数在完整的较长时段内收集或者在所述较长时段的特定时间间隔内收集（如果要获得各个较长时段的多于一个的代表性值）。

[0098] - 根据数据计算模式（最常发生的体温读数），所述数据在完整的较长时段内收集或者在所述较长时段的特定时间间隔内收集（如果要获得各个较长时段的多于一个的代表性值）。

[0099] - 选择与一段未被忽略的体温读数的起始或者结束有特定时间间隔的一个或多个体温读数。例如，可以挑选在该段未被忽略的体温读数的一半所测量的体温读数作为代表性值。可选择地，挑选在一段未被忽略的体温读数期间定期（例如每小时或者每半小时）测量的体温读数作为代表性值。

[0100] - 通过利用代表性值或者昼夜温度变化的理想化模型的单次测量点的偏差，例如通过计算标准差、方差或者高阶矩 (higher moments)。

[0101] - 计算随时间的体温读数的导数或者积分，所述体温读数在完整的较长时段内收集或者在所述较长时段的特定时间间隔内收集（如果要获得各个较长时段的多于一个的代表性值）。例如，斜率代表体温的变化率。

[0102] 根据某些优选的实施方式，在具有错误或者无关数据的一种或者多种特征的读数被忽略后剩余的所有体温读数都被用作代表性体温值。

[0103] 本发明人出人意料的发现，与 DE3342251 的教导（其提示各个较长时段的最大或者最小体温读数产生良好的代表性体温值）相反，优选获得不受较长时段的最大或者最小读数影响或者不受其显著影响的代表性体温值。这类值的实例包括体温读数的“剔除平均 (trimmed mean)”。为了获得这类剔除平均，忽略在较长时段内获得的预定数目的最低读数和预定数目的最高读数，并计算那些剩余读数的平均值。中值和中位百分位数 (mid-percentile)（例如第 10 到第 90 或者第 20 到第 80 百分位数或者第 30 到第 70 百分位数值）也相对不受其他体温读数的影响，在本发明的某些实施方式中是优选的。

[0104] 本发明人另一令人惊奇的发现是，无关的体温读数更可能是由女性个体的升温而不是该个体的降温造成的（即，在夜晚（睡眠的）较长时段内妇女的体温更可能朝向上而非向下方向偏离她真正的基础体温）。即，妇女更可能经历暂时和无关的升温，而不是暂时和无关的降温。其原因还没有被完全弄清，但在大部分妇女中能可信地观察到，因为被认为是基本和普遍的生理现象因素。

[0105] 该观察表明，通过利用给低于中值体温读数的体温读数更大统计权重而不是将其给高于中值体温读数的体温读数的算法，可以获得较长时段的更佳代表性体温（但是当然需要同时给最小体温读数和接近最大体温读数的读数很少的权重）。

[0106] 已发现未被忽略的体温读数的第 25 百分位数产生特别好的较长时段代表性体温值。其他接近未被忽略的体温读数的第 25 百分位数的读数也作用良好。

[0107] 根据某些优选的实施方式，较长时段的代表性体温值是未被忽略的体温读数的第 10 到第 60 百分位数值。更优选的是第 11 到第 50 百分位数值，更优选的第 12 到第 40 百分位数值，更优选的第 13 到第 46 百分位数值，更优选的第 14 到第 44 百分位数值，更优选的第 14 到第 42 百分位数值，更优选的第 15 到第 40 百分位数值，更优选的第 16 到第 38 百分位数值，更优选的第 17 到第 37 百分位数值，更优选的第 18 到第 35 百分位数值，更优选的第 19 到第 33 百分位数值，更优选的第 20 到第 31 百分位数值，更优选的第 21 到第 29 百分位数值，更优选的第 22 到第 28 百分位数值，更优选的第 23 到第 27 百分位数值，更优选的第 24 到第 26 百分位数值。最优选的是第 25 百分位数值。

[0108] 所述方法的步骤 ii 和 iii 一起实施

[0109] 应了解在一些情况下,体温读数可以被处理,这将忽略错误和无关数据,并获得代表性的体温值。在这些情况下,可以将本发明方法的步骤 ii 和 iii 视为同时进行。例如,如果要测量较长时段的原始体温读数并计算剔除平均,需要在单个步骤中忽略远离中心(outlying)的体温读数(很可能是错误或者无关数据)并获得代表性体温。尽管两个步骤可以同时进行,但应理解 ii) 鉴定并忽略具有错误或者无关数据的一种或者多种特征的体温读数,和 iii) 获得较长时段的一个或者数个代表性体温值需要按照本发明方法进行。

[0110] 在多个较长时段内重复

[0111] 在多个较长时段内重复以下步骤:在较长时段内测量多次体温读数,忽略具有错误或者无关数据特征的体温读数,和获得各个较长时段的一个或者数个代表性体温值。

[0112] 优选在至少 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25 或者 26 个较长时段(通常较长时段的数量越多越优选)内重复所述步骤。最优选地,在包括数天(优选的每天一个较长时段)的多个较长时段内重复所述步骤。

[0113] 优选的在至少一个完整排卵周期内重复所述步骤,更优选的在数个周期内重复。

[0114] 优选的在足够数量的较长时段内重复所述步骤,以致预期所述较长时段延至足够一个(或者优选的超过一个)排卵周期(其发生在感兴趣的物种的原型生育雌性哺乳动物中)的时段,而不论获取体温读数的雌性哺乳动物个体是否有排卵周期。优选的在足够数量的较长时段内重复所述步骤,这样的话在排卵周期的大部分天数中都存在至少一个较长时段。出于舒适和卫生考虑,在月经期间不适合使用阴道内的留置装置。在这种情况下,优选的是至少一个对应于没有月经发生的排卵周期每一天的较长时段(优选单个较长时段)。

[0115] 代表性体温值的分析

[0116] 所述方法的第五步包括分析在多个较长时段内获得的代表性体温值,以得到指示或者预示排卵的代表性体温值的一种或者多种模式。“分析指示或者预示排卵的一种或者多种模式”表示所述分析使得当排卵已经发生或者临近时,该分析将鉴定指示或者预示排卵的一种或者多种模式。如果排卵没有发生并且还未临近,则将不会鉴定出这种模式。

[0117] 根据某些实施方式,优选的进行代表性体温值分析的多个较长时段包括至少 3 个较长时段,更优选的至少 5 个较长时段,更优选的至少 7 个较长时段,更优选的至少 9 个较长时段,更优选的至少 12 个较长时段,更优选的至少 14 个较长时段,更优选的至少 16 个较长时段,更优选的至少 18 个较长时段,更优选的至少 20 个较长时段,更优选的至少 22 个较长时段,更优选的至少 24 个较长时段,更优选的至少 26 个较长时段,最优选的 28 个或者更多个较长时段。

[0118] 根据某些优选的实施方式,其中每个较长时段对应于夜晚时段(在该时段测量体温读数),进行代表性温度值分析的多个较长时段对应并等于完整周期的全部天数减去月经发生期间天数的数目。

[0119] 优选的所述多个较长时段包括在至少一个、优选的数个排卵周期内进行收集的那些。根据某些优选的实施方式,所述多个较长时段延至一个或者多个排卵周期的每一天,月经发生的那些天除外,在此期间不太可能收集到有用的体温数据,而且出于舒适和卫生的考虑,也不希望使用留置体温记录装置。

[0120] 根据某些优选的实施方式,所述分析实时进行,即,一旦获得较长时段的体温读数,就得到一个或者多个代表性体温值,并将其与先前获得的代表性值进行比较分析,这样的话所述分析的任何结果可以被信号传递到所述方法的下一步,不必然需要所有必须获得的代表性值。

[0121] 但是,根据其他优选的实施方式,收集并保存完整月经周期的体温读数(或者除某些天以外的完整月经周期,在所述天中无意或者有意的没有获得体温读数)。当所述周期完成时(由月经的发生作为信号),确保体温读数经处理给出刚刚结束的周期的代表性值和分析。

[0122] 代表性体温值的分析涉及鉴定指示或者预示排卵的代表性体温值的模式,只要这类模式存在于代表性体温值中。对不排卵妇女进行的分析涉及寻找而非发现这类模式。

[0123] 指示或者预示排卵的代表性体温值的模式包括与 LH 高峰(在临近排卵前发生)有关的体温高峰和与雌二醇升高有关的早期体温降低。

[0124] 因为与雌二醇升高有关的体温降低发生较早,人高峰生育期是排卵前数天,优选本发明的方法检测雌二醇相关的体温降低。本申请人不清楚任何现有技术中可移动的装置能够精确检测这种体温降低,因为其幅度很小。本发明优选实施方式中的装置能够可靠地检测雌二醇相关的体温降低,因为其在体温测量中的高精度以及创新的数据处理(例如错误和无关数据的忽略)。

[0125] 例如,在文献中已经描述了可以使用的模式鉴定方法。参见例如 McCarthy et al. (1983) A comparison of methods to interpret the basalbody temperature graph(解释基础体温图表方法的比较). *FertilitySterility* 41 640-646。例如“六三(three over six)”方法,其中当记录到 3 个连续代表性体温值时指示排卵,所有这些值都高于过去进行中 6 天代表性体温值的平均。排卵被认为发生在显示代表性体温值升高的连续 3 天的第一天前的那天。根据该规则的常规应用,单日对应单个代表性体温值。

[0126] 类似的,但也可以使用更复杂的方法。这些基本上与上述方法一样,基于统计质量控制和过程控制方法,它们被描述于,例如, Ryan, T. P. (1989) *Statistical Methods for Quality Improvement*(质量改进的统计方法) John Wiley & Sons, New York; Wetherill, G. B. and Brown, D. W. (1991) *Statistical Process Control*(统计过程控制). Chapman and Hall, New York。

[0127] 对于许多妇女来说,“六三”规则可以令人满意并且可靠的确定排卵日。

[0128] 但是,它有一个缺点,它需要获得排卵前 6 天每一天的体温值。实际上这可能无法实现,这是因为非常短或者不规律的周期,或者因为可能已经错过获得全部 6 天的体温读数。

[0129] 因此提出在某些优选的实施方式中使用“六三”规则的替代规则,其可以用于取代“六三”规则或者在“六三”未能检测出排卵时作为候补(fall-back)分析法使用。此外,根据该规则的常规应用,每天获得单个代表性体温值。

[0130] 根据该替代性的规则,获得至少连续 3 天的代表性体温值的平均值,并与之后 3 个代表性的连续代表性体温值进行比较。如果之后 3 个连续温度值高于平均值,排卵被认为在对应于第一个代表性体温值的那天发生。如果不是,重复所述分析,但这次从 4 个连续代表性体温值获得平均值。如果排卵未被检出,则再重复所述分析,但这次从 5 个连续体温值

获得平均值,然后从 6, 7, 8, 9, 10, 等等获得,直到排卵被检出或者到达周期结尾。

[0131] 在“六三”规则或者如上所述的改进型中,为了认为排卵已经发生,3 个连续代表性体温值应当以超过预设的阈值量高于平均值(在“六三”规则中是 6 个顺序值的平均值,或者在如上所述的改进规则中是“累积平均值”)。所述阈值量应当被设置为提供假阳性最小的可靠检测真实排卵的值。优选的阈值从 0.08℃到 0.25℃,更优选的从 0.09℃到 0.24℃,更优选的从 0.10℃到 0.23℃,更优选的从 0.11℃到 0.22℃,更优选的从 0.12℃到 0.21℃,更优选的从 0.13℃到 0.20℃,更优选的从 0.14℃到 0.18℃,更优选的从 0.15℃到 0.17℃,更优选的从 0.16℃到 0.17℃,最优选的为 0.1667℃。如果根据该方法检测出超过一次明显的排卵,则可以进行进一步的分析来确定哪个明显的排卵最可能对应于真正的排卵。可以用逐渐增加的预设阈值(如上文解释的)重复代表性体温值的分析,直到只检测出单个明显的排卵事件,或者考虑多个明显的排卵事件的时间,选择在最接近预期排卵日(根据从现有周期获得的数据计算-或者如果不提供,则根据人口平均值计算)发生的事件作为真正的排卵日。

[0132] 优选的,还可以通过使用历史数据和贝叶斯方法(Bayesian approach)进行评价或者预测来进一步增强所使用的方法。从文献提供的人口数据,或者先前记录的雌性哺乳动物个体的周期提供的数据,或者优选的从人口数据以及雌性个体的先前的一个或多个周期提供的数据,可以提供“现有”(历史)数据。例如, Dunson 等(2001) (Assessing human fertility using several markers of ovulation) (利用数种排卵标志物评价人生育力). *Statistics in Medicine* 20 965-978) 提供的数据诸如“校正的临床怀孕天数特定几率”可用于提高女性的评估或者预测方法。利用贝叶斯方法将“现有”数据与当前数据组合以增强评价或者预测。

#### [0133] 用户输入补充信息

[0134] 除了从记录的体温读数衍生数据外,根据某些实施方式,代表性体温值的分析还可以涉及使用用户输入的补充信息。

[0135] 例如,可以要求用户在所述方法的分析步骤前,通过按动装置的按钮或者输入日期来确定她周期的第一天(月经的第一天)。所述信息可以用于鉴定周期长度,并将检测到的排卵定位到完整周期的环境中。

[0136] 此外,已知感染性发热可以影响基础体温。因此,本发明的方法任选的提供将这些天标记的设备,或者另外由用户来鉴定并将其排除出后续分析。

#### [0137] 处理漏失数据

[0138] 有时候可能没有提供特定较长时段的代表性体温值。如果没有获得所述较长时段的体温读数,或者如果用户要求不计入所述较长时段的价值(例如,通过鉴定该较长时段是发生于发热期间),便可能是这种情况。

[0139] 可以使用适当的统计方法将漏失数据的影响降到最低。

[0140] 例如,如果通过升高的基础体温检测到的排卵日被确定发生在数据漏失日之后的一天,则排卵实际上可能发生在这两天中的任意一天。因此,本发明的方法可以包括确定哪一天最可能发生排卵的步骤。所述确定步骤可以涉及通过与来自先前周期的现有数据(或者未提供这类数据,使用人口平均数据)比较,确定哪一天是最可能的排卵日。

#### [0141] 为用户提供信息

[0142] 本发明方法的最后部分包括为用户提供与雌性哺乳动物的生育力有关的信息。

[0143] 所述信息可以采取最简化形式被可视化地提供（即，通过灯泡或者 LED 的照明或者 LCD 上图形信息的显示）。如果用户是女性，可以直接将信息提供给她。可选择地或者另外可以将信息提供给负责医疗或者对雌性动物进行兽医管理的人。例如可以将信息提供给妇女的医生或者兽医。这类信息的提供可以涉及信号的电子传输，例如通过因特网，通过无线网络（例如 SMS 或者“文本”信息），或者通过电话线。

[0144] 根据某些实施方式，可以将信息提供给多人。如果夫妇为了帮助计算性交时间以便使怀孕机会最大化而使用所述方法的话，可以通过文本信息将指示即刻或者即将来临的生育力的信号发送给伴侣双方，以便他们计划性交。

[0145] 如果所述方法被用于辅助医疗诊断，它就可以不适合直接将信号指示患者，因为有可能有误解（尤其是在缺乏其他医疗结果下的误解）的可能，造成不必要的焦虑和痛苦。相反，在做出诊断并将其告知患者前，可以将所述信号传递给患者的医生用于医疗鉴定（通常涉及其他信息因素，例如血检结果）。

[0146] 根据某些实施方式，不需要将信息直接传递给用户。相反，所述信息可以被电子发送到数据存储器（例如远程计算机文件服务器），在那里它可以供日后患者或者其医疗管理者的检索。

[0147] 根据某些实施方式，信息被立即传递给女性，另一信号被发送到该女性的电子病历以便将来需要时检索。

[0148] 根据某些实施方式，可以将简化信息提供给妇女（例如信息“你的周期长度是不规律的，你应该向你的医生描述所述情况”），而将更详细的数据提供给该妇女的医生（包括一些情况下的原始体温读数或者各个较长时段的代表性体温值的细节）。

[0149] 根据某些优选的实施方式，传递给用户的信息包括下次“生育窗口”（即，在该时段内授精具有较高的怀孕几率）的预测起始日期和预测结束日期。

[0150] 本发明的方法可用于排卵的检测，以辅助诊断低生育力或者不育，例如通过鉴定患者不存在排卵或者排卵时间不规律。排卵病症的诊断可以允许提供合适的手术或者药物治疗，并可以监测目的在于引起排卵的治疗的成功与否。本发明的方法还可以辅助确定 IUI（子宫内授精）或者 IVF（体外受精）的最佳时间。

[0151] 可选择地，一些低生育力类型的检测可以产生以下建议：根据辅助受孕的本发明，进一步监测排卵。

[0152] 由远程计算机文件服务器向用户提供的关于雌性哺乳动物生育力的信息可以包括特定警报，即下列事件中的一件或者多件已经发生：

[0153] (1) 雌性将进入预测的生育期。

[0154] (2) 雌性刚刚排卵（即检测到与升温相关的 LH 高峰）。

[0155] (3) 患者比预测排卵日多于 1，多于 2，多于 3，多于 4，多于 5，多于 6，多于 7，多于 8，多于 9 或者多于 10 天内未能排卵。

[0156] (4) 无排卵周期完成。

[0157] (3) 周期与之前周期长度的差异多于 1，多于 2，多于 3，多于 4，多于 5，多于 6，多于 7，多于 8，多于 9 或者多于 10 天。

[0158] (6) 检测到单相 (monophasic) 周期（即没有检测到排卵前的 LH 高峰，可能是低雌

激素排出的提示)。

[0159] (7) 异常的周期长度。例如在该物种预期的 2.5 和 97.5 百分位数之外的周期长度,即超过 37 天或者少于 20 天。

[0160] (8) 后排卵期(即少于 9 天的从检测到排卵后到下次周期开始的天数)。

[0161] 如果所述用户是向其提供生育力信息的女性,则提供的信息可以限于关于未来预测的生育力的信息(即上文所列的项目 1)。项目 2 到 8 用于诊断目的,因此当用户是负责照顾所述女性(向其提供生育力信息)的医生时,所述提供更加有用。项目 3 到 8 是与不育和低生育力有关的事件。但是,具有“正常”生育力的妇女可能偶尔经历这样事件中的一些。因此,如果事件 3 到 8 发生足以指示生育力问题的次数,例如,如果它们在任何 3 个连续周期中发生超过两次,则适于向用户提供信息。

[0162] 可选择地,本发明的方法可用于排卵的检测以辅助在任意特定瞬间及时预测生育力,这类信息既可用于辅助怀孕也可用作避孕的方法。在这种情况下,优选的可以是,提供给用户的信号是简单的二元指示:“可孕”(排卵被检出或者预测即将到来)或者“不可孕”(排卵未检出或者还未到来)。当所述方法用于辅助怀孕时,如果给出“可孕”指示,则可及时进行交配(或者人工授精)。当所述方法被用作避孕的一种形式时,如果给出“不可孕”指示,则可以进行没有保护的性交。“生育”指示告知用户戒欲或者使用辅助避孕形式(例如屏障避孕法,诸如避孕套)。

[0163] 生育期的预测

[0164] 雌二醇相关的体温降低发生在排卵前大约 4 天。因此对所述降低的检测可以用于鉴定“生育窗口”的开始。

[0165] 但是,对基于检测与 LH 骤增相关的体温升高的方法,在“生育窗口”的结尾检测到体温升高。因此 LH 骤增的检测来得太迟以致于无法告知用户当前周期中生育窗口的时间。但是,它可用于确定排卵日,而排卵日可用于在下一个周期中预测生育窗口。

[0166] 根据所述方法,确定当前周期的排卵日。在下一个周期开始时,使用在先前周期观察到的排卵日(即,自所述周期开始的天数)预测排卵日(例如,可以估计排卵日发生在其直至 12 个之前周期发生日的中值)。如果不知道先前排卵天数的信息(当用户最近才开始使用所述方法时就是这种情况),则可以使用人口平均数据直到可以获得更好的数据。

[0167] 一旦得知将来的排卵日,可以基于以下假设计算“生育窗口”,即它开始于排卵前 5 天,结束于排卵后 1 天。

[0168] 在辅助怀孕的监测方法中的应用

[0169] 辅助怀孕的数种方法涉及给药造成超数排卵(super-ovulation)的药物。这类方法具有风险,即将发生多次受精,产生多胎妊娠。为了将该风险降到最低,知道在特定排卵事件期间已经释放了多少卵子会很有用。随后释放的卵子数量与排卵前雌二醇骤增的幅度有关,因此也与排卵前的体温降低有关。

[0170] 根据本发明的某些实施方式,可以观察到排卵前雌二醇相关的体温降低,并对其幅度进行分析以指示可能已经释放的卵子数量。如果看起来已经释放了大量卵子,则多胎妊娠的风险将会升高,因此可以决定在当前周期内放弃受精(例如通过自然方法或者通过 IUI 受精)尝试。

[0171] 本发明还提供装置,所述装置提供与雌性哺乳动物的生育力有关的信息,包括:



[0172] - 在多个较长时段内多次测量雌性哺乳动物的体温读数的体温测量装置；

[0173] - 用于保存所述温度读数的存储器；

[0174] - 处理器,用于鉴定具有无关或者错误数据特征的体温读数,然后删除具有错误或者无关数据特征的所述读数或者对它们进行标记以便随后忽略;和用于获得各个较长时段的一个或者数个代表性体温值,以及用于分析多个较长时段内获得的代表性体温值,得到指示或者预示排卵的代表性体温值的一种或者多种模式;和

[0175] - 信号装置,为用户提供与雌性哺乳动物的生育力有关的信息。

[0176] 按照本发明方法的上述说明而被鉴定为任选的或者优选的特定特征(例如以下细节:信号装置,信息,较长时段,体温读数的记录,错误或者无关数据的特征,代表性体温值,代表性体温值的分析以及指示或者预示排卵的模式)对本发明装置来说也是任选的或者优选的。

[0177] 体温测量装置优选的是留置装置,其优选的被导入雌性哺乳动物的阴道并留置一段时间,例如一周,一个月或者一整夜或者数天或者整个月经周期(优选除开月经发生时),并定期记录该时段内雌性哺乳动物的体温。

[0178] 当用于女性时,为了卫生和舒适,所述装置优选的是平滑形态的,大小与形状与棉塞类似。所述装置上可连接适当的绳索以便取回。

[0179] 本发明用于指示或者预测雌性哺乳动物排卵的装置还包括信号装置。尽管所述信号装置可以与体温测量装置一样提供在相同的留置单元,优选的将其设在独立单元(优选桌面或者床边单元)。

[0180] 两个单元之间的通信可以需要一个单元电插入另一单元。优选的避免这种情况。可以通过无线电连接进行通信。最优选的通过将留置单元置于桌面单元或者非常接近桌面单元来实现两个单元之间的通信,这样的话可以通过每个单元内感应圈的相互接近进行通信。

[0181] 如果将留置单元放置于雌性哺乳动物中过夜,优选的在白天将其置于桌面单元。桌面单元可以是合适的形状以便保持置于其上的留置单元。例如,桌面单元可以包括接收留置单元的凹处。

[0182] 可以在留置单元上提供特征以帮助其定向到桌面单元。例如,可以提供形态-特征和/或可见标志物以保证感应圈的相对排列从而可以优化两个单元间的通信。

[0183] 优选的用电池(例如,可充电电池)作为留置单元的动力。桌面单元也可以是电池供电的,但可以方便的用主电源供电。根据优选的实施方式,两个单元通过接近的感应圈进行通信。所述线圈还可以用于利用为桌面单元配备的主电源为留置单元的电池再充电。根据某些优选的实施方式,桌面单元由可充电电池供电。这使得它可以置于浴室,那里通常不允许有主电源。在月经期间当该产品不被使用时,所述单元可以在房屋的另一部分进行再充电。

[0184] 根据某些实施方式,可以在使用一段时间(例如使用设定的周期数后或者设定的天数(例如120或者150天))后丢弃留置单元。

[0185] 本发明的装置包括用于保存体温读数的存储器。

[0186] 在如上所述的两个单元设置中,存储器可以位于任一单元。优选的,留置单元具有足够的存储能力以便保存在较长时段内测量的体温读数。保存的所述数据被传输到桌面单

元,该桌面单元也有存储器以便回顾所述数据。

[0187] 根据可选择的实施方式,留置单元不包括存储器,一旦测量到体温读数后就将其传输到其他单元(例如通过无线电波)。

[0188] 根据某些实施方式,留置单元包括足够的存储能力以便记录完整周期(或者数个周期)的体温读数。在周期结束前不必将所述读数传输到桌面单元。

[0189] 本发明的装置包括处理器。在如上所述的两个单元设置中,优选的将处理器放入桌面单元。

[0190] 本发明的装置还包括信号装置。该装置最简单的形式可以是光(例如LED)。在如上所述的两个单元设置中,优选的将信号装置放入桌面单元。根据某些优选的实施方式,信号装置是由桌面单元提供的LCD显示器。

[0191] 根据某些优选的实施方式,信号装置为女性提供信息,所述信息包括其下一生育窗口的预测起始和结束时间。还可以向其提供关于其可能生育的简单概述,以及推荐其在合适的时候到医生处就诊的信息。

[0192] 对供女性使用的装置来说,信号装置可以向所述女性提供信息。可选择地,或者另外地可以向所述女性的医生或者其他人员提供信号。

[0193] 尽管本发明的方法可以由本发明的装置实施,还提供可以将体温读数和/或代表性体温值发送到远程处理装置进行分析。然后将分析结果以关于雌性哺乳动物生育力的信息的形式反馈给用户,或者将其保存在计算机服务器上供授权和认证的用户访问,所述用户包括所述女性和/或其一名或多名医疗管理者。

[0194] 根据某些优选的实施方式,提供本发明的方法,其中通过远程数据处理装置实施一种或者多种步骤:

[0195] ii) 鉴定并忽略具有错误或者无关数据的一种或者多种特征的体温读数;

[0196] iii) 获得较长时段的一个或者数个代表性体温值;

[0197] v) 对在多个较长时段内获得的代表性体温值进行分析,获得指示或者预示排卵的一个或者多个代表性体温值模式,以便为用户提供与雌性哺乳动物的生育力有关的信息。

[0198] 远程数据处理装置表示与用户相聚遥远,通过电话、无线电话或者利用网际协议将体温读数和/或代表性体温值传输给用户的装置。

[0199] 在远程数据处理装置上进行步骤ii)、iii)和v)中的一个或者多个所具有的优点是远程数据处理装置可以被多个用户共享,因此可以更加有效的成本提供更高的处理能力。此外,与设置于个人用户的装置相比,可以为中央数据处理装置提供更方便的软硬件改进或者升级。

[0200] 将体温读数和/或体温值发送到远程数据处理装置的另一个优点是可以提供更大的存储容量,这样的话较长时段的读数或者值可以被更方便的保存并用于分析从将来较长时段获得的代表性体温值。这类数据的保存允许勾画出早先大量排卵周期内雌性哺乳动物的体温读数的历史画卷。可以将该数据与新获得的数据进行比较,以提高对新获得数据进行分析的准确性。

[0201] 如果远程数据处理装置被设置为被多个用户共享,多个用户都可向其发送体温读数和代表性体温值。该数据可以被保存。可以通过将从单个雌性哺乳动物获得的代表性体温值与从其他雌性哺乳动物获得的值进行比较,或者将其与从其他雌性哺乳动物获得的衍

生数（例如，平均数据）进行比较，分析从单个雌性哺乳动物获得的代表性体温值。

[0202] 已知人类妇女的排卵周期之间存在显著变化。通过编制不断扩充的多妇女体温值的数据库，将有可能确定何值被认为是正常的，何值被认为是异常的。异常值的鉴定可能是低生育力或者不育的信号，因此有助于诊断低生育力或者不育。

[0203] 应理解存在由医疗数据向远程数据处理装置的传输以及这类数据的储存引发的隐私和数据保护顾虑。

[0204] 为了解决这些顾虑，可以为每个雌性哺乳动物分配独特标识码。该代码优选的被整合到供雌性哺乳动物使用的装置上。发送到远程数据处理装置的体温读数和 / 或代表性体温值将是匿名的，因为它们将不会附有所述女性任何有意义的标识符（例如姓名）。所述独特标识码是指所述女性只能由知道该代码被分配给哪位女性的人识别。可以方便的将独特代码既整合到所述装置上，又提供给女性用户和 / 或她的医生（例如在设备包装上或者使用手册中提供）。

[0205] 可以将分析结果（即，与雌性哺乳动物的生育力有关的信息）保存在远程计算机服务器上。所述女性和 / 或她的医生将是唯一知道她的独特标识码的人。他们只能用该代码检索到该女性的数据。即使他们（或者其他的人）能够访问其他妇女的数据，这些妇女的隐私也不会受到损害，因为如果不知道其他妇女的独特标识码，这类数据实际上仍是匿名的。

[0206] 按照本发明方法的某些实施方式，在步骤 i) 和步骤 ii) 之间提供另一个步骤 ia)，或者在步骤 ii) 和步骤 iii) 之间提供另一个步骤 iia)，或者在步骤 iii) 和步骤 iv) 之间提供另一个步骤 iiaa)。

[0207] 所述另一个步骤 ia) 包括用独特标识符标记体温读数，并将它们传输到远程数据处理装置，其中所述步骤 ii)、iii)、iv) 和 v) 由远程数据处理装置进行。

[0208] 所述另一个步骤 iia) 包括用独特标识码标记体温读数，并将它们传输到远程数据处理装置，其中所述步骤 iii)、iv) 和 v) 由远程数据处理装置进行。

[0209] 所述另一个步骤 iiaa) 包括用独特标识码标记代表性体温值，并将它们传输到远程数据处理装置，其中所述步骤 iv) 和 v) 由远程数据处理装置进行。

[0210] 在步骤 ia)、步骤 iia) 或者步骤 iiaa) 之前进行的步骤由用户终端实施。

[0211] 根据某些优选的实施方式，本发明的方法包括步骤 v) 之后的另一个步骤 vi)。

[0212] 所述步骤 vi) 包括：

[0213] a) 将与雌性哺乳动物的生育力有关的所述信息传输到用户终端；

[0214] 或者

[0215] b) 将关于雌性哺乳动物的生育力的所述信息保存到计算机服务器供用户终端的检索；和任选的供拥有独特标识码的一个或者多个其他指定终端的检索。

[0216] 为了实施本发明方法的某些实施方式，本发明还提供用户终端，包括：

[0217] - 在多个较长时段内测量雌性哺乳动物的多次体温读数的体温测量装置；

[0218] - 用于保存所述体温读数的存储器；

[0219] - 用于将存储器保存的多次体温读数或者其衍生数与远程数据处理装置通信的设备；

[0220] - 从远程计算机文件服务器接收与雌性哺乳动物的生育力有关的信息的设备；

[0221] - 信号装置，为用户提供与雌性哺乳动物的生育力有关的所述信息。

[0222] 体温测量装置、存储器和信号装置,以及它们在一个或者多个单元中的设置优选的如本发明装置所述。

[0223] 本发明还提供远程数据处理装置,包括:

[0224] - 从用户接收雌性动物的多次体温读数或者其衍生数的设备;

[0225] - 处理器,用于鉴定具有无关或者错误数据的一种或者多种特征的体温读数,然后删除所述读数或者对它们进行标记以便随后忽略;和用于获得各个较长时段的一个或者数个代表性体温值;和用于分析多个较长时段内获得的代表性体温值,得到指示或者预示排卵的代表性体温值的一种或者多种模式,从而为计算机文件服务器提供与雌性哺乳动物的生育力有关的信息,以使用户以后的检索。

[0226] 多次体温读数,无关或者错误数据的一种或者多种特征,获得各个较长时段的一个或者数个代表性体温值的方法;以及分析代表性体温值的方法优选的如本发明方法所述。

[0227] 本发明还提供存放与多个雌性哺乳动物的生育力有关的信息的远程计算机文件服务器,与每个雌性哺乳动物有关的信息用对应于雌性哺乳动物个体的独特标识码进行标记,所述文件服务器被设置为响应提供给远程计算机文件服务器的特定的独特标识码,为用户提供用该特定的独特标识码标记的信息。

[0228] 根据某些优选的实施方式,远程计算机文件服务器接收大量女性的数据,所述女性是生殖专科医生的患者。

[0229] 优选的,计算机文件服务器提供每位妇女生育力相关信息的长期保存。

[0230] 这种设置使负责护理妇女并掌握该妇女独特标识码的医生能够调用该妇女数值和图表形式的历史数据进行回顾以辅助诊断和/或治疗。

[0231] 优选的,向医生提供合适的软件使其能够查看从服务器得到的数据。

[0232] 根据某些优选的实施方式,医生的计算机配备有自动查询中央计算机文件服务器,识别自身和其患者列表,并下载他们的数据的软件。当医生在早上登录的时候,它给医生显示“高亮列表”。所述“高亮列表”向医生突出显示患者的以下信息,哪位患者发生重要事件(例如排卵)和/或哪位患者需要医生的干预。

[0233] 根据某些优选的实施方式,远程计算机文件服务器在万维网页上或者以电子邮件的形式提供信息。这种安排使医生不必使用专门软件查看从服务器获得的数据,因为它可以利用标准浏览器或者电子邮件客户软件进行查看。

[0234] 下列非限制性的实施例对本发明进行说明。应了解在实施例环境中公开的特定技术特征通常可以作为整体应用于本发明:

[0235] 实施例 1

[0236] 图 1 用图表显示本发明某优选实施方式的装置和方法。应理解该优选实施方式公开的特征也可用于本发明的其他实施方式。

[0237] 为女性提供用户终端 1,包括在留置单元 2 中提供的体温测量装置。将留置单元 2 设计成用于阴道内使用,并且为了舒适和卫生其是光滑形状的。它上面提供绳索 3 以便取出。留置装置被置于阴道内每晚使用,从月经结束后的第一个夜晚直到下次经期开始的这个时间。留置单元包括电子体温测量设备,其在整个夜晚定期测量多次体温读数。留置单元由电池供电,包括记录在夜晚期间测量的体温读数的存储单元。留置单元是防水和密封

的,当电池没电时可以被丢弃,或者提供可充电电池和相关电路以便可以再充电。

[0238] 当妇女睡醒时,她可以取出留置单元,并在洗手间进行洗涤,例如在流水的水龙头下冲洗。在妇女清醒并且有活力的白天,将留置单元置于桌面单元 4 上,所述桌面单元 4 也被提供给妇女,并且可以方便的放在洗手间。桌面单元可以方便的在其上表面拥有凹处 5,这个形状是为了将留置单元固定在上面。留置单元和桌面单元都配备感应圈,这样设置的话当留置单元位于桌面单元的凹处时,所述感应圈互相接近以便这两个单元可以相互通信(如箭头 6 所示)。在白天,保存于留置单元存储器中的体温读数被转移到桌面单元的存储器。如果留置单元配备可充电电池,所述电池可以通过感应圈的电能转移进行再充电。在白天结束时,妇女从凹处取出留置单元并将其置于阴道,这样的话就可以记录该妇女在之后夜晚中的体温。

[0239] 将留置单元设置为只记录夜晚期间的体温读数。可以使用各种方法来达到这个目的。在一个优选的方法中,留置单元将包括时钟,并被编程为只在预期妇女将要睡眠的时段记录体温。在另一个优选的实施方式中,指示妇女除了在取出和插入前清洁的简短时段之外,当装置不在阴道的所有时间都将其置于桌面单元的凹处。在这种实施方式中,留置单元被设置为能够感应其是否位于凹处,并被编程为只有当其不非常接近于桌面单元时才测量体温读数。还可以将其编程为不记录或者忽略在置于桌面装置的凹处前后短时段(例如,30 分钟)内测量的体温读数。这个短时间段很可能包含错误的体温读数,这是由留置单元被清洗或者当其最初被插入并需要升温到体温时的热滞时间造成的。根据另一个实施方式,桌面单元配备用户操纵按钮(7,8),妇女可以使用所述按钮来指示装置她将要插入装置或者她刚刚取出装置。

[0240] 根据某些优选的实施方式,指示妇女在其将要安放留置单元并就寝的时候,按下按钮(或者在留置单元上,或者更优选的在桌面单元上)进行登记。可以提供其他的输入按钮,例如,用于妇女输入“发烧天数”以便从计算中扣除,或者用于妇女发出其周期开始(即月经的第一天)的信号。

[0241] 当桌面单元 4 已经获得前一晚测量的体温读数时,这些读数被自动传输到远程位点(虚线 9 显示的远程位点,通过箭头 10 传输)。传输可以通过无线电话或者电话线或者因特网或者任意其他方便的途径,为此提供合适的硬件(例如,调制解调器)和软件协议。根据某些实施方式,直到妇女发出其周期结束的信号才不需进行传输。可以随后传输整个周期的读数值。根据这类实施方式,可以在所述单元之一(优选的桌面单元)为妇女提供按钮,以便该妇女发出其周期结束的信号,并开始传输与刚刚结束的周期有关的数据。

[0242] 在远程位点提供用于根据本发明方法分析体温读数的处理器 11,和用于保存体温读数和分析结果的文件服务器 12。远程位点可以与不同妇女使用的多个桌面单元进行通信。通过由适当桌面单元用独特标识码进行标记,鉴定每位妇女的读数。

[0243] 可以将关于妇女生育力的信息传送回该妇女的桌面单元,并在该单元配备的显示屏 13 上显示,所述信息还被保存在文件服务器上,并用该妇女的独特标识码进行标记。

[0244] 拥有适当独特标识码的其他授权用户(用输出框 14 代表)也可以从文件服务器访问与妇女的生育力有关的信息。这类其他用户可以包括妇女的性伴侣和她的医生。

[0245] 实施例 2

[0246] 白天和夜间体温读数

[0247] 图 2 显示利用阴道内的留置体温测量装置在连续两天内 (6 月 10 和 11 日) 每五分钟测量的妇女个体的体温读数。该 48 小时时段包括白天时段 (此时妇女是清醒和有活力的) 和夜晚时段 (此时妇女是睡眠的) - 附图底部的条表示妇女清醒和睡眠的时间。从该图可以看出妇女睡眠时的夜晚体温读数波动较少。这是因为他们经历更少无关的体温变化。该数据表明优选从在妇女睡眠时的夜晚时段获得的体温读数得到代表性体温值。

[0248] 从图 2 推出的结论得到下表所示数据的支持, 所述表格比较在白天和个体睡眠的夜晚时段每 5 分钟测量的体温读数的标准偏差 (SD)。显示的是两个不同妇女 (个体 1 和个体 2) 在两个 24 小时时段内每位妇女的数据。

[0249]

个体	白天读数的 SD	睡眠读数的 SD
1	0.266	0.112
1	0.453	0.122
2	0.286	0.088
2	0.289	0.111

[0250] 实施例 3

[0251] 可选择代表性体温值的比较

[0252] 图 3 曲线数据的线 A-E 衍生自留置体温记录装置 (“个人传感器”) 从妇女周期的第 9 天到第 26 天期间每 5 分钟测量的体温读数, 所述装置被置于该妇女的阴道内。

[0253] 在所有情况下在夜晚时段获得的读数按照本发明进行处理, 得到所述周期每天的单个代表性体温值。

[0254] 线 F 描述了每天一次的口腔温度读数。

[0255] 作为数据来源的妇女具有正常的生育力, 所显示的周期是排卵周期。因此可以预期在周期过程中先观察到体温轻微下降, 然后温度升高。

[0256] 线 F 表明口腔温度读数显示巨大波动, 这是因为受到错误或者无关数据的影响。

[0257] 线 A 和 E 显示这类波动较少, 因此证明了利用留置装置测量多次夜晚体温读数的优势。

[0258] 线 A 和 E 是代表性体温值的曲线, 所述代表性体温值分别来自在各个较长时段内获得的最大和最小体温读数。可以观察到与线 B 到 D 相比, 线 A 和 E 显示高度不希望的波动, 因此与 DE 3342251 教导的相反, 利用最大和最小体温读数作为代表性体温值有缺点, 因此不是优选的。

[0259] 线 B、C 和 D 分别显示从各个较长时段体温读数的中值、平均值和 25 百分位数获得的代表性体温值。可以观察到, 平均值、中值和 25 百分位数均是比最大和最小值更好的代表性体温值, 25 百分位数 (线 D) 比附图中其他曲线的代表性值更好, 因为它显示更少的波动, 最紧密的对应妇女的真实核心温度。

[0260] 实施例 4

[0261] 图 4 显示在跨越单个排卵周期的夜晚时段获得的妇女的体温读数。排卵发生在第 16 天。体温读数曲线证明本发明的方法和装置不仅足够灵敏的检测到与 LH 相关的升温, 而且还检测到与雌二醇水平升高有关的排卵前体温降低。

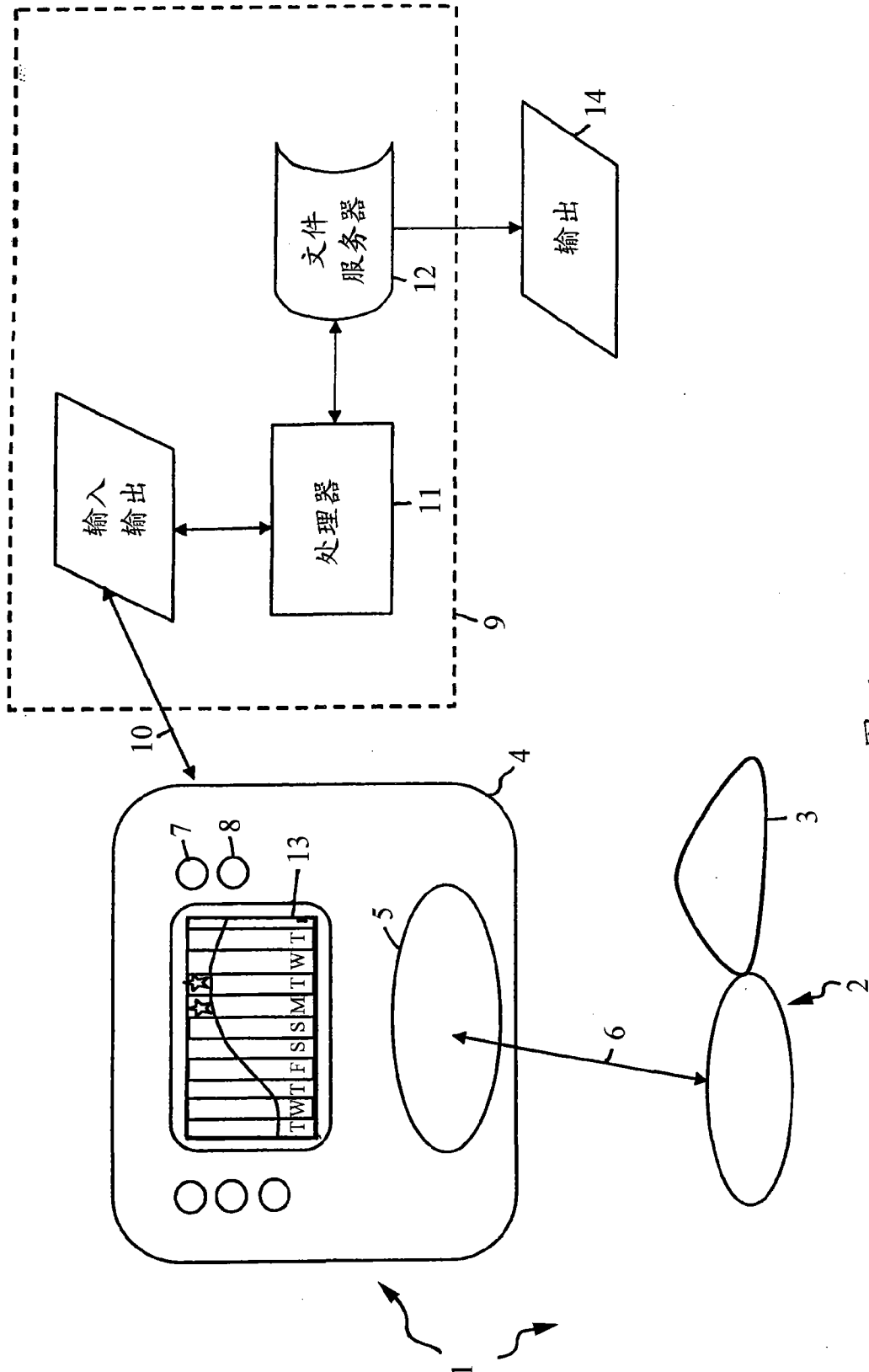


图 1

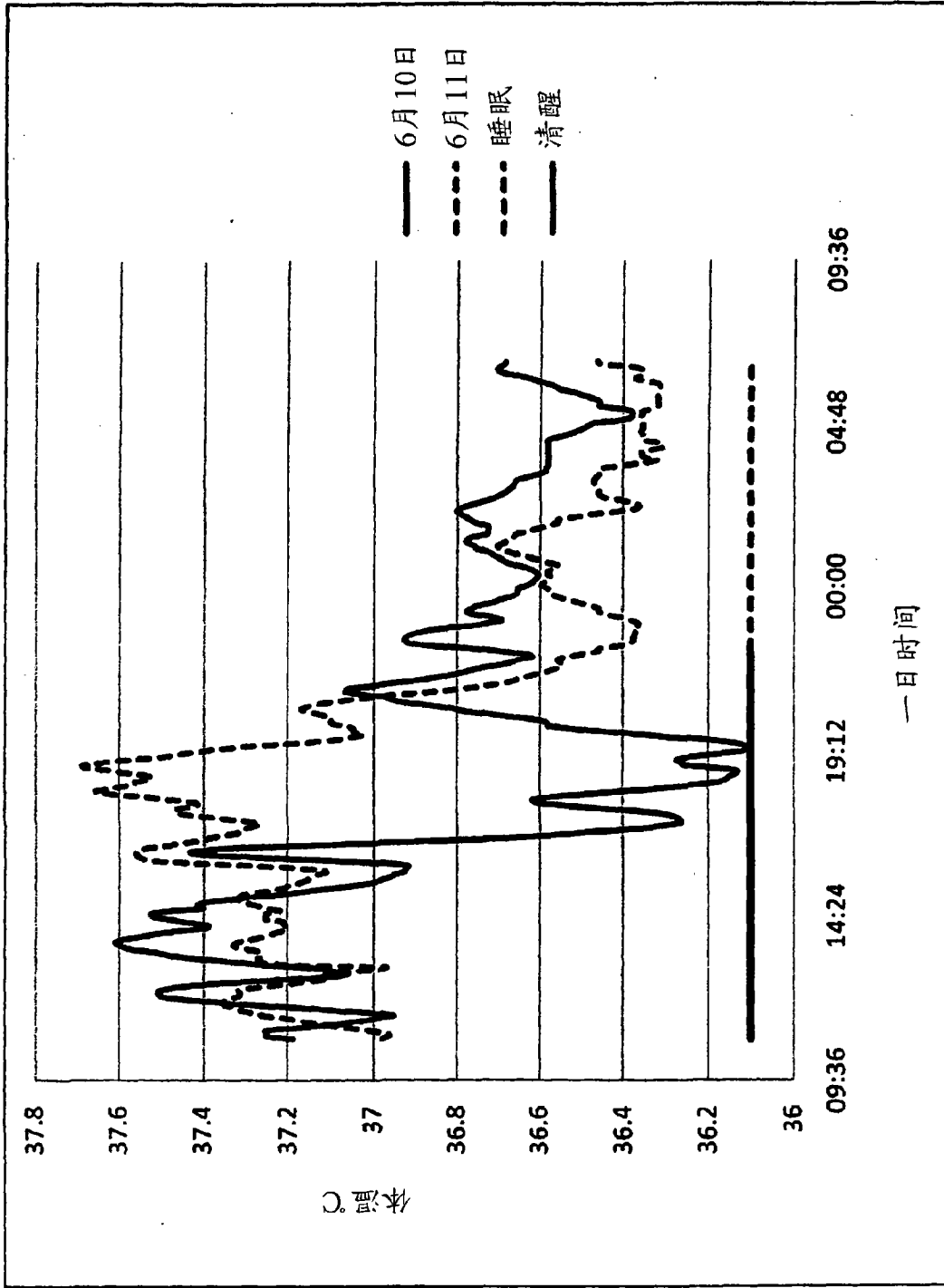
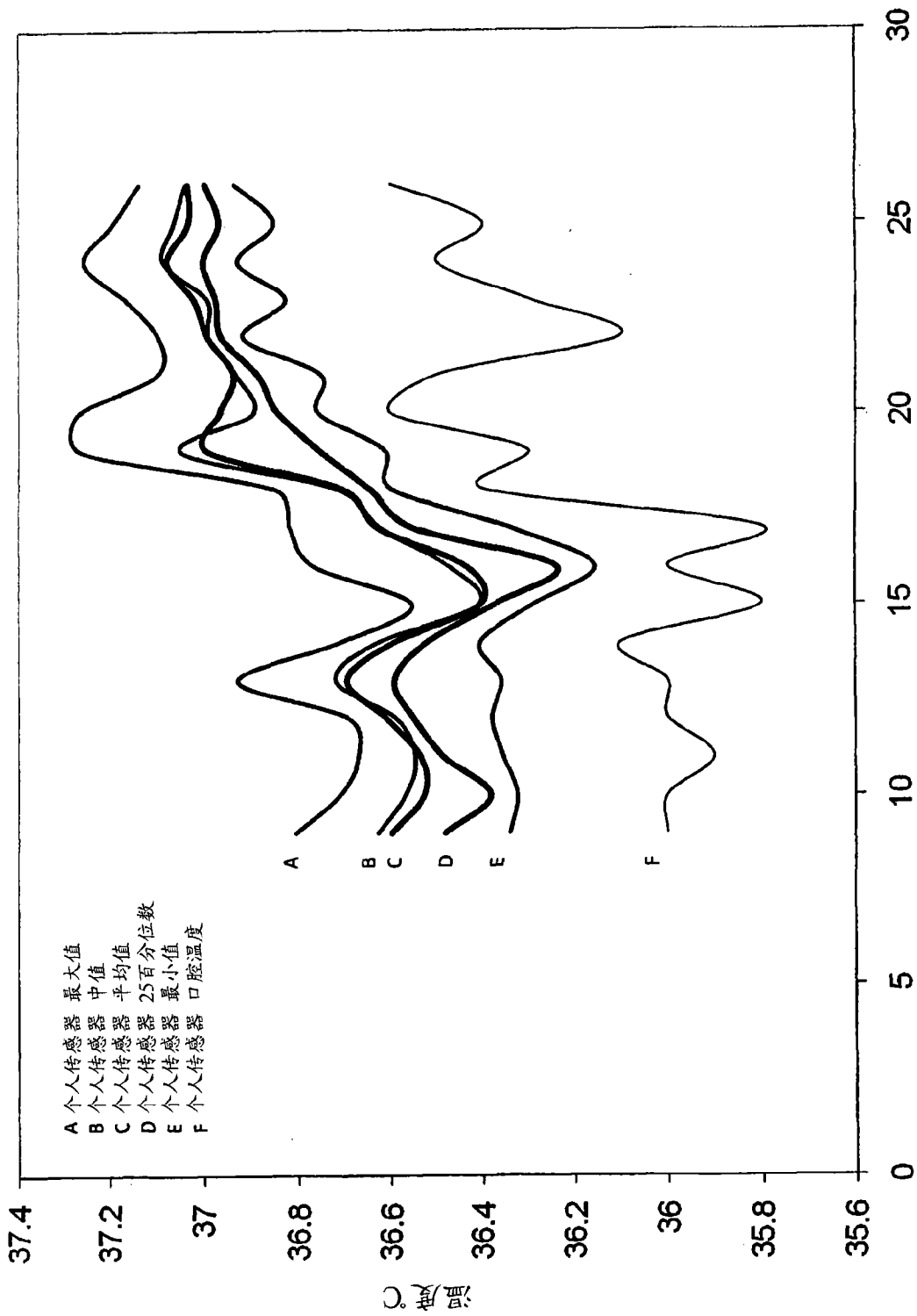


图 2





周期日

图 3

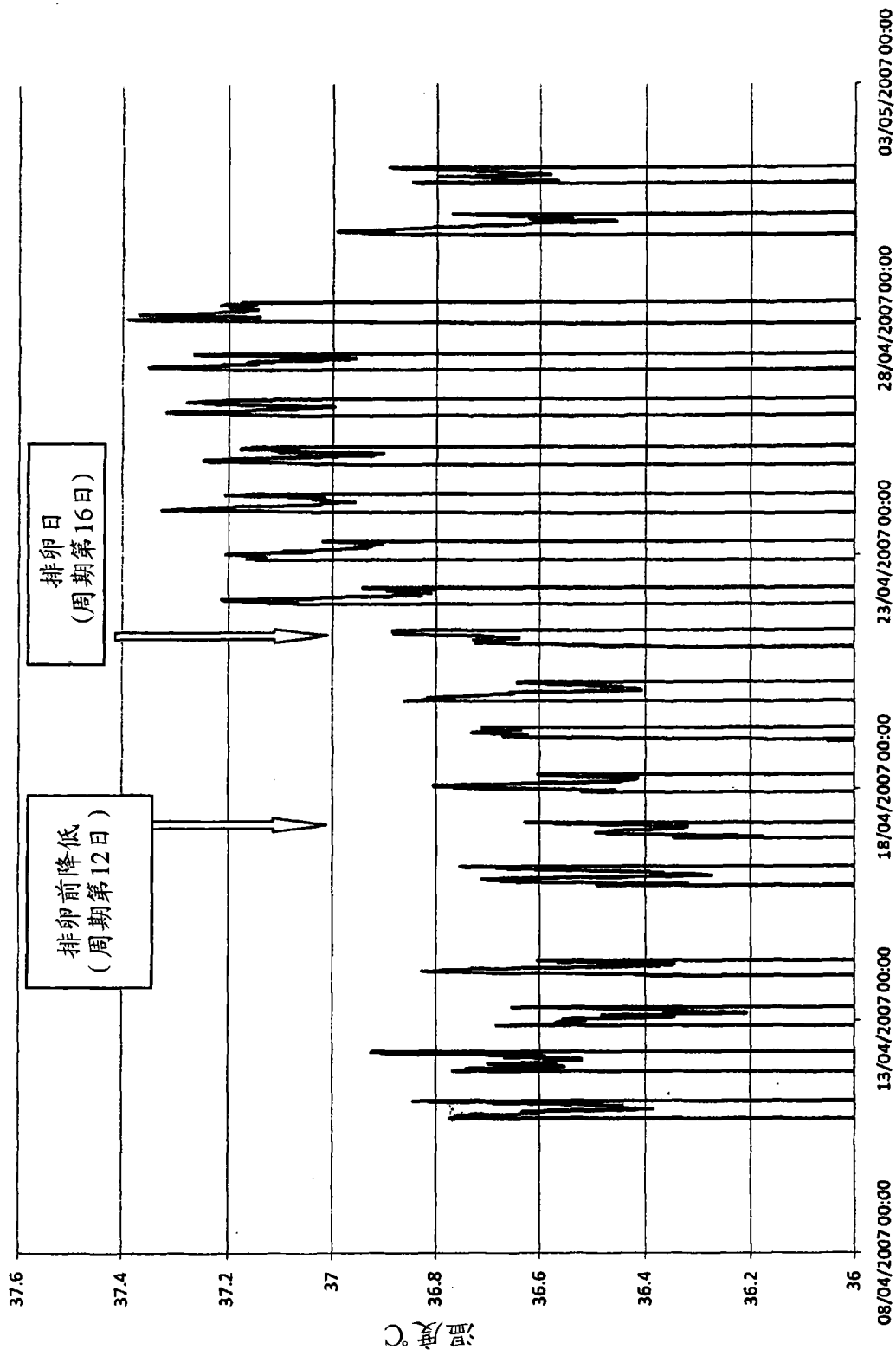


图 4