



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107613850 A

(43)申请公布日 2018.01.19

(21)申请号 201680032058.1

(22)申请日 2016.04.11

(30)优先权数据

62/145,104 2015.04.09 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.12.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/026933 2016.04.11

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/164900 EN 2016.10.13

(71)申请人 通用医疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 J·萨廷 M·A·弗朗切斯基尼

D·博厄斯 J·塞尔布

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 侯颖嫒 钱慰民

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

A61B 6/00(2006.01)

G01J 3/40(2006.01)

G01N 21/64(2006.01)

G01N 21/65(2006.01)

G06F 17/00(2006.01)

G06F 17/10(2006.01)

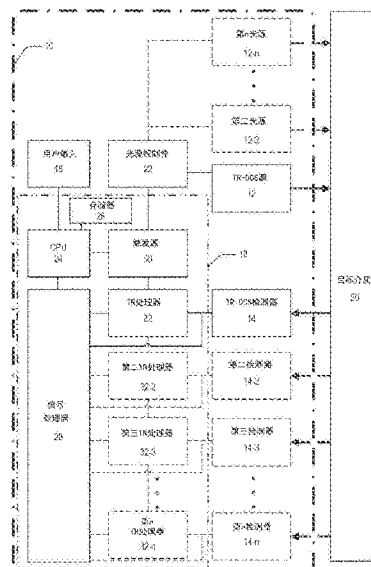
权利要求书8页 说明书24页 附图26页

(54)发明名称

用于时间分辨漫射相关谱的系统和方法

(57)摘要

本公开总体上涉及对用于测量介质内散射颗粒的动态特性(包括流体流量)的系统和方法的改进。具体地,本公开涉及用于时间分辨漫射相关谱的系统和方法。本公开提供了用于确定目标介质的动力学的系统和方法。所述系统和方法可利用时间分辨漫射相关谱。



1. 一种时间分辨漫射相关光谱 (TR-DCS) 系统, 包括:

TR-DCS源, 所述TR-DCS源被配置用于将光脉冲发射到目标介质中, 所述光脉冲的脉冲长度在1ps与10ns之间;

TR-DCS检测器, 所述TR-DCS检测器被配置用于从所述目标介质接收所述光脉冲并且响应于接收所述光脉冲而生成TR-DCS检测器信号;

存储器, 所述存储器存储一个或多个等式, 所述一个或多个等式将飞行时间和相关性与所述目标介质内的散射颗粒的动力学相关联; 以及

处理器, 所述处理器耦合至所述TR-DCS检测器和所述存储器, 所述处理器被配置用于使用所述TR-DCS检测器信号和所述一个或多个等式来确定所述目标介质的动力学。

2. 如权利要求1所述的系统, 所述光脉冲的脉冲长度在10ps与700ps之间。

3. 如权利要求1所述的系统, 其中, 所述TR-DCS源是变换受限或近变换受限的脉冲调制光源, 并且所述光脉冲是变换受限或近变换受限的光脉冲。

4. 如权利要求1所述的系统, 其中, 所述TR-DCS源是布拉格反射器激光器、分布式布拉格反馈激光器、增益开关分布式布拉格反射器激光器、外腔室激光器、锁模激光器、q开关激光器、或其组合。

5. 如权利要求1所述的系统, 其中, 所述TR-DCS源是二极管激光器、固态激光器、光纤激光器、或其组合。

6. 如权利要求1所述的系统, 其中, 所述TR-DCS源是扫频源。

7. 如权利要求1所述的系统, 其中, 所述TR-DCS源被配置用于以400nm与1500nm之间的波长将所述光脉冲发射到所述目标介质中。

8. 如权利要求1所述的系统, 其中, 所述TR-DCS源被配置用于以10μW与10W之间的平均功率将所述光脉冲发射到所述目标介质中。

9. 如权利要求1所述的系统, 其中, 所述TR-DCS源被配置用于以小于或等于1GHz的频率将所述光脉冲发射到所述目标介质中。

10. 如权利要求1所述的系统, 其中, 所述TR-DCS源是电脉冲调制的或光学脉冲调制的。

11. 如权利要求1所述的系统, 其中, 所述TR-DCS源包括种子光源和放大器。

12. 如权利要求11所述的系统, 其中, 所述种子光源是连续波种子光源, 并且所述放大器是脉冲调制放大器。

13. 如权利要求11所述的系统, 其中, 所述种子光源是脉冲调制种子光源, 并且所述放大器是连续波放大器。

14. 如权利要求11所述的系统, 其中, 所述种子光源是脉冲调制种子光源, 并且所述放大器是脉冲调制放大器。

15. 如权利要求14所述的系统, 其中, 所述光脉冲的脉冲长度是通过改变所述脉冲调制种子光源与所述脉冲调制放大器之间的脉冲定时而确定的。

16. 如权利要求1所述的系统, 所述系统进一步包括第二光源。

17. 如权利要求1所述的系统, 所述系统进一步包括第二检测器。

18. 如权利要求1所述的系统, 所述系统进一步包括触发源, 所述触发源被配置用于生成触发信号, 所述TR-DCS源被配置用于相对于所述触发信号对所述TR-DCS源的发射进行定时, 或者所述触发源被配置用于相对于来自所述TR-DCS源的所述发射而对所述触发信号进

行定时。

19. 如权利要求18所述的系统,其中,所述计算机使用所述触发信号来确定所接收到光脉冲的飞行时间。

20. 如权利要求1所述的系统,其中,所述TR-DCS检测器选自包括以下各项的组:单光子雪崩光电二极管检测器、光电倍增管、Si光电二极管、Ge光电二极管、InGaAs光电二极管、PbS光电二极管、PbSe光电二极管、HgCdTe光电二极管、PIN光电二极管、光电晶体管、MSM光电探测器、CCD和CMOS检测器阵列、硅光电倍增器、多像素光子计数器、及其组合。

21. 如权利要求1所述的系统,其中,所述TR-DCS检测器信号为模拟信号、数字信号、光子计数信号、或其组合。

22. 如权利要求1所述的系统,所述系统进一步包括一个或多个波导,所述一个或多个波导被配置用于将所述TR-DCS源耦合至目标介质或者被配置用于将所述目标介质耦合至所述TR-DCS检测器。

23. 如权利要求1所述的系统,所述系统进一步包括时间分辨处理器,所述时间分辨处理器被配置用于对所述TR-DCS检测器信号的时间分辨方面进行处理。

24. 如权利要求1所述的系统,所述系统进一步包括信号处理器,所述信号处理器被配置用于对所述TR-DCS检测器信号的相关性方面进行处理。

25. 如权利要求1所述的系统,其中,所述系统包含在一个或多个手持式单元中。

26. 一种时间分辨漫射相关谱 (TR-DCS) 源,包括:

光源,所述光源被配置用于将脉冲长度在1ps与10ns之间的光脉冲发射到目标介质中;以及

触发源,所述触发源被配置用于生成触发信号,所述触发信号触发所述光源发射所述光脉冲和/或与从所述光源发射所述光脉冲相关,

所述光源进一步被配置用于以10 μ W与10W之间的平均功率或者0.01mm与所述光脉冲的变换限值之间的相干长度将所述光脉冲发射到所述目标介质中。

27. 如权利要求26所述的TR-DCS源,其中,所述光源被配置用于以10 μ W与10W之间的平均功率将所述光脉冲发射到所述目标介质中。

28. 如权利要求26所述的TR-DCS源,其中,所述光源被配置用于以0.01mm与所述光脉冲的变换限值之间的相干长度将所述光脉冲发射到所述目标介质中。

29. 一种用于对目标介质内的散射颗粒动力学进行时间分辨漫射相关谱 (TR-DCS) 测量的方法,所述方法包括:

a) 将TR-DCS源和TR-DCS检测器耦合至所述目标介质,所述TR-DCS源被配置用于发射脉冲长度在1ps与10ns之间的光脉冲;

b) 将来自所述TR-DCS源的第一光脉冲发射到所述目标介质中,所述第一光脉冲包括多个光子;

c) 在所述TR-DCS检测器处接收所述多个光子穿过所述目标介质后的至少一部分,从而生成包括所述多个光子的所述至少一部分的定时信息和相关性信息的TR-DCS检测器信号;

d) 使用处理器、所述定时信息、所述相关性信息、以及将飞行时间和相关性动力学相关联的一个或多个等式来确定所述目标介质的动力学;以及

e) 生成包括所述目标介质的所述动力学的报告。

30. 如权利要求29所述的方法,其中,步骤b)的发射包括:对所述TR-DCS源进行电脉冲调制或光学脉冲调制。

31. 如权利要求29所述的方法,其中,步骤b)的发射包括:对未经放大源进行放大以便生成所述光脉冲中的至少一个。

32. 如权利要求29所述的方法,其中,所述TR-DCS源包括种子光源和放大器。

33. 如权利要求32所述的方法,其中,所述种子光源是连续波种子光源并且所述放大器是脉冲调制放大器,并且步骤b)的发射包括利用来自所述连续波种子光源的连续波种子光对所述脉冲调制放大器进行种子注入。

34. 如权利要求32所述的方法,其中,所述种子光源是脉冲调制种子光源,并且所述放大器是连续波放大器。

35. 如权利要求32所述的方法,其中,所述种子光源是脉冲调制种子光源,并且所述放大器是脉冲调制放大器。

36. 如权利要求35所述的方法,其中,在步骤b)中发射的所述第一光脉冲的所述脉冲长度是通过改变所述脉冲调制种子光源与所述脉冲调制放大器之间的脉冲定时而确定的。

37. 如权利要求29所述的方法,其中,通过步骤c)的接收而生成的所述TR-DCS检测器信号为模拟信号、数字信号、或其组合。

38. 如权利要求37所述的方法,其中,通过步骤c)的接收而生成的所述TR-DCS检测器信号为所述模拟信号。

39. 如权利要求37所述的方法,其中,通过步骤c)的接收而生成的所述TR-DCS检测器信号为所述数字信号。

40. 如权利要求29所述的方法,其中,所述TR-DCS检测器为门控检测器,并且步骤c)的接收涉及门控检测。

41. 如权利要求40所述的方法,其中,步骤c)的接收涉及:在初始时间段期间对所述门控检测器进行去激活并且在后续时间段期间对所述门控检测器进行激活。

42. 如权利要求41所述的方法,其中,所述初始时间段被选择为至少部分地与步骤b)的发射所述第一光脉冲重合。

43. 如权利要求29、37、38、39或40所述的方法,其中,所述定时信息包括所述多个光子的所述至少一部分中的每个光子的飞行时间标签,并且所述相关性信息包括所述多个光子的所述至少一部分中的每个光子的到达标签。

44. 如权利要求43所述的方法,其中,步骤d)的确定包括:基于所述飞行时间标签来选择所述多个光子的所述至少一部分的子集,使得所述子集落入预定范围内;以及基于所述定时信息和所述相关性信息对所述子集进行确定。

45. 如权利要求44所述的方法,其中,所述预定范围的最大值减去所述预定范围的最小值等于或小于所述TR-DCS光源的相干长度的2倍。

46. 如权利要求44所述的方法,其中,所述预定范围在1ps与100ns之间。

47. 如权利要求44所述的方法,其中,步骤d)的确定包括:基于所述飞行时间标签来选择所述多个光子的所述至少一部分的第二子集,使得所述第二子集落入第二预定范围内;以及基于所述定时信息和所述相关性信息对所述第二子集进行确定。

48. 如权利要求29、37、38、39或40所述的方法,其中,步骤d)的确定包括:在两个或更多

个不同时间窗口处进行确定,由此提供关于所述目标介质的所述动力学的深度相关信息。

49. 如权利要求29、37、38、39或40所述的方法,其中,通过步骤c)的接收而生成的所述TR-DCS检测器信号包括波长信息,并且步骤d)的确定使用所述波长信息。

50. 如权利要求49所述的方法,其中,所述波长信息用于增强深度鉴别。

51. 如权利要求29所述的方法,其中,利用所述TR-DCS源与所述TR-DCS检测器之间的不同距离来重复步骤a)、步骤b)和步骤c)。

52. 如权利要求51所述的方法,其中,步骤d)的确定使用所述不同距离。

53. 如权利要求52所述的方法,其中,步骤d)的确定对由于所述不同距离造成的所述定时信息的差异进行补偿。

54. 如权利要求29所述的方法,其中,步骤a)进一步包括将第二TR-DCS检测器耦合至所述目标介质,所述第二TR-DCS检测器定位在距所述TR-DCS源与所述TR-DCS检测器不同的距离处,其中,步骤c)进一步包括在所述第二TR-DCS检测器处接收所述多个光子的至少第二部分,从而针对所述多个光子的所述至少第二部分生成包括第二定时信息和第二相关性信息的第二TR-DCS检测器信号,并且其中,步骤d)的确定使用所述第二定时信息和所述第二相关性信息。

55. 如权利要求54所述的方法,其中,步骤d)的确定使用所述不同距离。

56. 如权利要求55所述的方法,其中,步骤d)的确定对由于所述不同距离造成的所述定时信息和所述第二定时信息的差异进行补偿。

57. 如权利要求29所述的方法,其中,所述第一光脉冲的波长在400nm与1500nm之间。

58. 如权利要求29所述的方法,所述方法进一步包括:

将第二DCS源耦合至所述介质,所述第二DCS源被配置用于发射连续波光,所述连续波光的相干长度足以进行DCS测量;

将来自所述DCS源的所述连续波光发射到所述介质中;以及

在所述连续波光已经行进穿过所述介质之后使用所述DCS检测器来获取所述连续波光。

59. 如权利要求29所述的方法,所述方法进一步包括:

将第二DCS检测器耦合至所述介质;以及

使用所述第二DCS检测器接收所述多个光子穿过所述目标介质后的至少第二部分。

60. 如权利要求29所述的方法,其中,步骤d)的确定是使用路径长度相关的自相关函数实现的。

61. 如权利要求29所述的方法,其中,步骤d)的确定包括对数据进行拟合。

62. 如权利要求61所述的方法,其中,对数据进行拟合是使用相关衰减率相对路径长度的曲线图的斜率实现的。

63. 如权利要求29所述的方法,所述方法进一步包括:

a1) 可选地将第二TR-DCS源和/或第二TR-DCS检测器耦合至所述目标介质,所述第二TR-DCS源被配置用于发射脉冲长度在1ps与10ns之间的第二光脉冲;

b1) 将来自所述TR-DCS源或所述第二TR-DCS源的第二光脉冲发射到所述目标介质中,所述第二光脉冲包括第二多个光子;

c1) 在所述TR-DCS检测器或所述第二TR-DCS检测器处接收所述第二多个光子穿过所述

目标介质后的至少一部分,从而生成包括所述第二多个光子的所述至少一部分的第二定时信息和第二相关性信息的第二TR-DCS检测器信号,

步骤d)的确定使用所述第二定时信息和所述第二相关性信息。

64.如权利要求63所述的方法,其中,所述第一光脉冲和所述第二光脉冲具有不同的波长。

65.如权利要求64所述的方法,其中,步骤d)的确定包括:确定所述目标介质的至少两个不同物种的一个或多个特性。

66.如权利要求65所述的方法,其中,所述目标介质的所述至少两个不同物种的所述一个或多个特性包括所述至少两个不同物种的浓度。

67.如权利要求65所述的方法,其中,所述至少两个不同物种包括氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白。

68.如权利要求29所述的方法,其中,所述目标介质的所述动力学包括所述目标介质内的流体流量。

69.如权利要求68所述的方法,其中,所述目标介质是组织,并且所述目标介质内的所述流体流量是所述组织内的血流量。

70.如权利要求29所述的方法,所述方法进一步包括:

在步骤c)的接收之前,对所述TR-DCS检测器进行门控,从而使得所述TR-DCS检测器信号是在预定门控时间窗口内针对在所述TR-DCS检测器处接收到的所述多个光子的所述至少一部分的门控子集而生成的。

71.如权利要求29所述的方法,所述方法进一步包括:

在步骤d)的确定之前,对所述TR-DCS检测器信号进行门控以便针对所述多个光子的所述至少一部分的门控子集在预定门控时间窗口内而包括所述定时信息和所述相关性信息,并且针对所述多个光子的所述至少一部分在所述门控子集外部而排除所述定时信息和所述相关性信息。

72.如权利要求71所述的方法,所述方法进一步包括:针对所述多个光子的所述至少一部分的不同门控子集在第二预定门控时间窗口内来重复门控、步骤d)的确定以及步骤e)的生成。

73.一种对目标介质进行时间分辨漫射相关谱(TR-DCS)测量的方法,所述方法包括:

a)将TR-DCS源耦合至所述目标介质;

b)将来自所述TR-DCS源的第一光脉冲发射到所述目标介质中,所述第一光脉冲具有在1ps与10ns之间的第一脉冲长度,所述第一光脉冲包括多个光子;

c)将所述多个光子穿过所述目标介质后的至少一部分与从所述TR-DCS源或不同光源发射的参考光脉冲进行复用,从而生成复用光学信号,所述参考光脉冲尚未穿过所述目标介质,所述参考光脉冲的参考脉冲长度与所述第一脉冲长度相同或不同,所述参考脉冲长度在1ps与100ns之间;

d)在光学检测器处接收所述复用光学信号,从而生成包括所述多个光子的所述至少一部分的定时信息和相关性信息的检测器信号;

e)使用处理器、所述定时信息、所述相关性信息、以及将飞行时间和相关性动力学相关联的一个或多个等式来确定所述目标介质的动力学;以及

f) 生成包括所述目标介质的所述动力学的报告。

74. 一种对目标介质进行时间门控或时间标记漫射相关谱 (DCS) 测量的方法, 所述方法包括:

a) 将DCS源和DCS检测器耦合至所述目标介质的表面;

b) 将来自所述DCS源的多个光子发射到所述目标介质中, 每个所发射的光子是在已知发射时间处被发射的;

c) 等待一定时间长度以使所述多个光子的至少一部分从所述DCS源传播通过所述介质到达所述DCS检测器;

d) 使用所述DCS检测器来检测所述多个光子的所述至少一部分, 所述多个光子的所述至少一部分中的每个被检测光子是在已知检测时间处被检测的;

e) 确定所述多个光子的所述至少一部分中的每个光子的过渡时间;

f) 在所述过渡时间超过预定阈值的情况下使用光子来确定所述目标介质的内部部分相对于所述表面的内部动力学, 或者在所述过渡时间小于预定阈值的情况下使用光子来确定所述目标介质的表面层相对于所述表面的表面动力学; 以及

g) 生成包括所述内部动力学或所述表面动力学的报告。

75. 如权利要求74所述的方法, 其中, 步骤e) 的确定包括: 针对所述多个光子的所述至少一部分中的每个光子, 从所述已知检测时间中减去所述已知发射时间。

76. 如权利要求74所述的方法, 其中, 步骤b) 的发射包括: 对所述DCS源进行电调制或光学脉冲调制。

77. 如权利要求74所述的方法, 其中, 步骤b) 的发射包括: 对未经放大源进行放大以便生成所述多个光子。

78. 如权利要求74所述的方法, 其中, 所述DCS源包括种子光源和放大器。

79. 如权利要求78所述的方法, 其中, 所述种子光源是连续波种子光源并且所述放大器是脉冲调制放大器, 并且步骤b) 的发射包括利用来自所述连续波种子光源的连续波种子光对所述脉冲调制放大器进行种子注入。

80. 如权利要求78所述的方法, 其中, 所述种子光源是脉冲调制种子光源, 并且所述放大器是连续波放大器。

81. 如权利要求78所述的方法, 其中, 所述种子光源是脉冲调制种子光源, 并且所述放大器是脉冲调制放大器。

82. 如权利要求81所述的方法, 其中, 在步骤b) 中发射的所述多个光子的脉冲长度是通过改变所述脉冲调制种子光源与所述脉冲调制放大器之间的脉冲定时而确定的。

83. 如权利要求74所述的方法, 其中, 步骤d) 的检测由此生成模拟信号、数字信号、或其组合。

84. 如权利要求83所述的方法, 其中, 步骤d) 的检测由此生成所述模拟信号。

85. 如权利要求83所述的方法, 其中, 步骤d) 的检测由此生成所述数字信号。

86. 如权利要求74所述的方法, 其中, 所述DCS检测器为门控检测器, 并且步骤d) 的检测涉及门控检测。

87. 如权利要求86所述的方法, 其中, 步骤d) 的检测涉及: 在初始时间段期间对所述门控检测器进行去激活并且在后续时间段期间对所述门控检测器进行激活。

88. 如权利要求87所述的方法,其中,所述初始时间段被选择为至少部分地与步骤b)的发射所述第一光脉冲重合。

89. 如权利要求74、83、84、85或86所述的方法,其中,通过步骤d)的检测而生成的所述TR-DCS检测器信号包括波长信息,并且步骤f)的确定使用所述波长信息。

90. 如权利要求89所述的方法,其中,所述波长信息用于增强深度鉴别。

91. 如权利要求74所述的方法,其中,利用所述DCS源与所述DCS检测器之间的不同距离来重复步骤a)、步骤b)、步骤c)和步骤d)。

92. 如权利要求91所述的方法,其中,步骤f)的确定使用所述不同距离。

93. 如权利要求92所述的方法,其中,步骤f)的确定对由于所述不同距离造成的所述过渡时间的差异进行补偿。

94. 如权利要求74所述的方法,其中,步骤a)进一步包括将第二DCS检测器耦合至所述目标介质,所述第二DCS检测器定位在距所述DCS源与所述DCS检测器不同的距离处,其中,步骤d)进一步包括使用所述第二DCS检测器来检测所述多个光子的至少第二部分,所述多个光子的所述至少第二部分的每个被检测光子是在第二已知检测时间处被检测的,并且其中,步骤e)的确定使用所述第二已知检测时间。

95. 如权利要求94所述的方法,其中,步骤f)的确定使用所述不同距离。

96. 如权利要求95所述的方法,其中,步骤f)的确定对由于所述不同距离造成的所述过渡时间和所述第二过渡时间的差异进行补偿。

97. 如权利要求74所述的方法,其中,所述多个光子的波长在400nm与1500nm之间。

98. 如权利要求74所述的方法,所述方法进一步包括:

将第二DCS源耦合至所述介质,所述第二DCS源被配置用于发射连续波光,所述连续波光的相干长度足以进行DCS测量;

将来自所述DCS源的所述连续波光发射到所述介质中;以及

在所述连续波光已经行进穿过所述介质之后使用所述DCS检测器来获取所述连续波光。

99. 如权利要求74所述的方法,所述方法进一步包括:

将第二DCS检测器耦合至所述介质;以及

使用所述第二DCS检测器接收所述多个光子穿过所述目标介质后的至少第二部分。

100. 如权利要求74所述的方法,其中,步骤f)的确定是使用路径长度相关的自相关函数实现的。

101. 如权利要求74所述的方法,其中,步骤f)的确定包括对数据进行拟合。

102. 如权利要求101所述的方法,其中,所述对数据进行拟合是使用相关衰减率相对路径长度的曲线图的斜率实现的。

103. 如权利要求74所述的方法,所述方法进一步包括:

a1) 可选地将第二DCS源和/或第二DCS检测器耦合至所述目标介质,所述第二DCS源被配置用于将第二多个光子发射到所述目标介质中;

b1) 将来自所述DCS源或所述第二DCS源的第二多个光子发射到所述目标介质中;

c1) 等待第二时间长度以使所述第二多个光子的至少一部分从所述DCS源或所述第二DCS源传播通过所述介质到达所述DCS检测器或所述第二DCS检测器;

d1) 使用所述DCS检测器或所述第二DCS检测器来检测所述第二多个光子的所述至少一部分,所述第二多个光子的所述至少一部分中的每个被检测光子是在已知时间处被检测的;

e1) 确定所述第二多个光子的所述至少一部分中的每个光子的第二过渡时间,步骤f)的确定使用所述第二过渡时间。

104. 如权利要求103所述的方法,其中,所述第一多个光子和所述第二多个光子具有不同的波长。

105. 如权利要求104所述的方法,其中,步骤f)的确定包括:确定所述目标介质的至少两个不同物种的一个或多个特性。

106. 如权利要求105所述的方法,其中,所述目标介质的所述至少两个不同物种的所述一个或多个特性包括所述至少两个不同物种的浓度。

107. 如权利要求106所述的方法,其中,所述至少两个不同物种包括氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白。

108. 如权利要求74所述的方法,其中,所述目标介质的所述内部动力学和/或所述表面动力学包括所述目标介质内的流体流量。

109. 如权利要求108所述的方法,其中,所述目标介质是组织,并且所述目标介质内的所述流体流量是所述组织内的血流量。

用于时间分辨漫射相关谱的系统和方法

相关-申请的交叉引用

[0001] 本申请涉及并要求于2015年4月9日提交的美国临时专利申请号62/145,104的优先权,并且出于全部目的通过引用结合在此。

关于联邦政府赞助的研究的声明

[0002] 本发明是在美国国家卫生研究院授予的授权号P41-EB015896、R01-HD042908和R01-EB001954下借助政府支持完成的。美国政府享有本发明的某些权利。

背景技术

[0003] 本公开总体上涉及对用于测量介质内散射颗粒的动态特性(包括流体流量)的系统和方法的改进。具体地,本公开涉及用于时间分辨漫射相关谱的系统和方法。

[0004] 对器官递送和消耗氧气进行生理监测对许多应用具有重大意义,所述应用包括但不限于医疗保健、康复、性能监测和运动训练。例如,脑监测将显著地提升对患有脑损伤的患者、具有脑损伤风险的患者以及经历改变脑氧供的常规全身麻醉和外科手术的患者的管理。近红外光谱学(NIRS)已被使用长达超过二十年,以用来监测作为血流(BF)和氧供的替代的组织氧合(SO_2)。虽然NIRS血氧定量计示出了 SO_2 与动脉血压之间的显著相关,但是氧合与血流或新陈代谢不同。 SO_2 -BF关系受到以下各项的影响:氧消耗(即氧气代谢速率, MR_{O_2})变化、动脉氧合(SaO_2)变化、血液中的血红蛋白(HGB)变化、以及动脉隔室和静脉隔室的相对容积变化。因此,非常期望的是单独地或者与氧合测量结合地测量组织中的血流量。而且,期望的是,以持续或连续的方式来进行这些测量以便实现诸如在重症监护期间或者在现场进行监测等应用。还非常期望的是,例如利用身体外部的仪器探针(所述探针用于测量内部器官的血流量或者血流量和氧合,具有来自皮肤、肌肉和/或骨骼的覆盖层的最小影响)无创地或者例如利用腹腔镜或内窥镜微创地进行这些测量。

[0005] 定量地测量血流量的多种方法是公知的,但是大多数是有创的和/或非连续的。用于测量人类脑血流的现代技术包括放射线清除方法、磁共振成像(MRI)自旋标记、经颅多普勒超声(TCD)、热扩散和激光多普勒血流计(LDF)。放射线清除方法是最古老的技术并且通常涉及对放射性同位素示踪剂的洗脱率进行测量。放射性方法具有定量地测量通过整个大脑(包括深层大脑结构)的绝对局部血流量的优点。然而,它们具有以下缺点:要求辐射、昂贵且缓慢、并且无法连续地或者在床边或在现场执行。MRI动脉自旋标记(ASL)是用于测量通过整个大脑的局部血流量的另一种无创方法。然而,所述方法的准确性和精度较差、定量困难、并且可测量流速的动态范围受到自旋标记寿命的限制。与放射性方法一样,ASL无法部署在床边或现场。经颅多普勒超声测量大脑动脉的脑血流速度以作为全局脑血流的替代。虽然TCD是无创的,但是其无法提供对微循环的局部测量并且受到血管口径变化的限制。TCD还要求大量的专业知识来恰当使用,并且难以在延长时间段内连续应用,因为超声探针必须与受声波作用的脑动脉维持的恰当方向上。TCD还难以测量大脑前动脉中的流速,所述大脑前动脉将血液供应至大脑的临床上重要的前部区域。最后,由于正常的解剖变异,受测者的大约15%的颅骨厚度太厚以至于不允许通过TCD进行血流测量。

[0006] 临床上最常用的有创血流测量是热扩散和激光多普勒血流仪。热扩散测量围绕探针定位的较小区域中的绝对血流量。为了测量脑血流,热扩散探针必须插入到大脑中几厘米。LDF类似地是有创的,从而需要钻透穿过颅骨的孔以及直接放置在大脑自身表面上的探针。由于LDF检测容积较小(-1mm^3),因此LDF流量值是高变异性的,其值取决于探针下方的局部血管解剖的略微差异并且不必表示兴趣组织的微循环。LDF具有未被校准至绝对流的另一缺点。虽然热扩散和LDF可提供连续测量,但是这些技术的侵入性明显地限制了其对危重患者的应用。

[0007] 近年来,已经开发了一种用于通过使用超声来扰乱NIRS光从而在血液行进穿过组织时无创地测量血流的新技术。然而,此方法的物理原理在根本上不同于本公开的方法。

[0008] 光学方法是用于测量流体流量的公知方法,特别是激光多普勒血流仪和漫射相关谱(DCS)。然而,这两种方法均取决于在其中对流进行测量的受测者或标本的光学特性(光学吸收和散射系数等)的先验知识或者通过独立手段对受测者的光学特性的实际测量。出于若干原因,这是不利的。如果受测者的光学特性仅假设为或者取自多次或代表性样本的测量的平均值,则受测者的实际光学特性之间的差异和分析时所假设的值导致在确定流时的更大不准确性。所产生的受验者间可变性使不同受测者之间的流比较变得更困难。可通过其他手段来测量受测者的实际光学特性,但是这增加了流确定的成本和复杂度。而且,如果标本的光学特性随时间发生变化并且如果受测者的光学特性未与流同时或近同时地被测量,则流分析将不准确并且受验者内可变性将增大。因此,非常期望的是与流同时或近同时地测量受测者的实际光学特性。

[0009] 通常,在激光多普勒血流仪中,长相干长度光源照亮标本,并且从与照明被引导到样本上的位置紧邻的位置处对反向散射光进行测量。例如,常用LDF构型使用多模光纤来向受测者传递光,并且使用第二多模光纤(从源光纤横向移位大约 0.25mm)来接收从所述源发射穿过组织的光。其他构型使用自由空间或者单模光纤、或者光纤和自由空间的组合。无论递送和检测光的手段如何,光源和检测器的紧密靠近具有增大检测器处光通量的优点,因为散射光的强度随着远离照明源而大致上呈指数降低。因此,在LDF中,对相对大的光量进行检测,并且通常采用模拟检测方案。来自在标本中移动的颗粒的光散射将流相关多普勒展宽引入到散射光中,所述散射光的量可通过各种手段来确定。原则上,可直接测量散射光的光学谱。实际上,更一般地,对检测强度的波动进行测量,并且然后可对时间功率谱或自相关进行计算以便量化动态散射。通常,LDF是在单个或几个散射方案中实现的,并且通常简单的矩分析用于对流进行量化。

[0010] 漫射相关谱是与LDF相关的光学流量测量技术,其主要差异为DCS是在多个散射方案中实现的以便能够测量深度组织。在DCS中,源检测器间隔通常高达大于LDF中使用的间隔的百倍。进入到组织中的测量灵敏度深度大约近似是源检测器间隔距离的一半,因此 3cm 间隔通常适合于对成人脑血流进行无创经颅测量。因此,DCS是对LDF的改进,因为DCS实现对脑灌注进行无创测量。然而,与NIRS一样,此改进伴随着以下缺点:所测量的DCS信号的大部分是由于干预组织的表面层引起的,而非兴趣组织引起的。针对脑测量,由于截然不同的生理流率,头皮对DCS信号的影响小于其对NIRS信号的影响。尽管流量差对DCS信号具有积极影响,但是在现有技术中,成人的经颅DCS信号中的大多数源自头皮而非源自大脑。本发明的一方面具体地提高了流量测量对兴趣组织的灵敏度。

[0011] DCS的另一优点是：其更大的敏感容量提供了比兴趣组织区域更大的空间平均，从而产生了相对于LDF的流量测量的经提高的稳健性。DCS的缺点是：更大的间隔导致通过组织的更大光损失，并且为了与DCS信号的充分对比度，较小的光相干区域需要小孔径检测器。净结果是相对低的检测光子通量，从而需要更昂贵的检测器以及典型光子计数。因此，获得更低的信号，并且需要更多的源功率和/或平均（在时间上和/或多个检测器）以便达到相等的信噪比。

[0012] 由于DCS是在多个散射方案中执行的，因此对流量的量化通常是通过根据检测强度的强度时间相关函数确定血流指数(BFi)来执行的。非常期望的是绝对地量化BFi，因此可将所述值从受测者到受测者进行准确比较，例如，从而使得可对标准血流量水平进行限定并且针对临床干预确立阈值。为了对流量进行准确确定或估计，必须确定或假设所检查组织的散射系数。公知的是，流量估计误差与散射系数误差成比例。而且，流量估计误差还与吸收系数误差成比例。

[0013] 时间分辨NIRS (TR-NIRS、或时间分辨光谱 (TRS)) 是用于测量混浊介质和组织的光学特性的技术统称。TR-NIRS技术进一步被细分为基于时域 (TD) 的技术以及基于频域 (FD) 的技术。TR-NIRS技术对脉冲调制光源 (其具有比通过待检查介质的光子的飞行时间更快的脉冲宽度) 或者调制光 (其以足够大的频率被调制以使在通过介质期间发生相当大的相移) 具有共同要求。通常，在TD-NIRS中，对光子通过组织的飞行时间进行测量，并且对所产生的直方图 (被不同地称为时间点扩散函数 (TPSF)) 进行分析以用于吸收系数 (μ_a) 和/或散射系数 (μ_s') 或等效物。通常，在FD-NIRS中，对AC强度、DC强度和相移的各种组合进行测量和分析以用于 μ_a 和/或 μ_s' 或等效物。公知的是，TD族和FD族可在测量技术、分析技术或者这两者中重合，例如，当脉冲调制激光源的谐波成分用于FD测量或者当在频域中对TPSF进行傅里叶变换和分析时。公知的是，TD技术和FD技术两者在模拟或数字测量和/或分析域或其中的任何组合中被执行。

[0014] 连续波NIRS (CW-NIRS) 是使用连续或准连续光源来测量光学吸收变化的技术的统称。出于CW技术的目的，准连续光源是具有近恒定强度或者以某个调制时间段或脉冲宽度被调制或被脉冲调制的光源，所述调制时间段或脉冲宽度比光子通过待检查介质的飞行时间更慢。TR-NIRS具有测量组织的光学散射的可期望特性，而CW-NIRS必须使用假定值或通过另一种方法对散射进行单独测量得出的结果。

[0015] 通过使用多个测量波长，可将NIRS (无论是CW或TR或其中的任何组合)、氧合血红蛋白浓度和氧离血红蛋白浓度连同 SO_2 、氧摄取指数 (OEF) 等一起进行测量和/或估计。通过将这些测量值或估计值与血流的测量值或估计值 (例如，来自DCS) 进行组合，可确定氧气代谢速率 (MRO_2)。确定 MRO_2 是非常令人期望的，因为 MRO_2 表示组织或器官的实际代谢并且表示其实际表现、生理或病理状态，而其他测量值 (诸如血红蛋白的氧饱和度) 使用氧输送和消耗机制进行卷积。当在大脑中进行测量时， MRO_2 被称为脑氧代谢速率 ($CMRO_2$)。

[0016] 在现有技术中，由于开始使用DCS和LDF来测量流体流量，因此DCS或LDF的光源已经被假设为需要比光通过组织的路径长度分布宽度长得多的相干长度。因此，在本发明之前，本领域中的主导思想认为将脉冲调制或FD调制照明用于DCS不是可行的。

[0017] 存在对用于测量流体流量 (以及具体地无创地测量血流) 的新且经改进的系统和方法的需要。

发明内容

[0018] 本发明通过提供用于时间分辨漫射相关谱 (TR-DCS) 的系统和方法克服了先前技术的缺陷。

[0019] 在一个方面,本公开提供了一种TR-DCS系统。所述系统可包括以下各项中的一项或多项:TR-DCS源,所述TR-DCS源被配置用于将光脉冲发射到目标介质中,所述光脉冲的脉冲长度在1ps与10ns之间;TR-DCS检测器,所述TR-DCS检测器被配置用于从所述目标介质接收所述光脉冲并且响应于接收所述光脉冲而生成TR-DCS检测器信号;存储器,所述存储器存储一个或多个等式,所述一个或多个等式对飞行时间和相关性与所述目标介质内的散射颗粒的动力学进行相关;以及处理器,所述处理器耦合至所述TR-DCS检测器和所述存储器,所述处理器被配置用于使用所述TR-DCS检测器信号和所述一个或多个等式来确定所述目标介质的动力学。

[0020] 在另一方面,本公开提供了一种TR-DSC源。所述TR-DCS源可包括:光源,所述光源被配置用于将脉冲长度在1ps与10ns之间的光脉冲发射到目标介质中;以及触发源,所述触发源被配置用于生成触发信号,所述触发信号触发所述光源发射所述光脉冲和/或与从所述光源发射所述光脉冲相关。所述光源可进一步被配置用于以10 μ W与10W之间的平均功率或者0.01mm与所述光脉冲的变换限值之间的相干长度将所述光脉冲发射到所述目标介质中。

[0021] 在进一步方面,本公开提供了一种用于对目标介质内的散射颗粒动力学进行TR-DCS测量的方法。所述方法可包括以下步骤中的一个或多个步骤:a) 将TR-DCS源和TR-DCS检测器耦合至所述目标介质,所述TR-DCS源被配置用于发射脉冲长度在1ps与10ns之间的光脉冲;b) 将来自所述TR-DCS源的第一光脉冲发射到所述目标介质中,所述第一光脉冲包括多个光子;c) 在所述TR-DCS检测器处接收所述多个光子穿过所述目标介质后的至少一部分,从而生成包括所述多个光子的所述至少一部分的定时信息和相关性信息的TR-DCS检测器信号;d) 使用处理器、所述定时信息、所述相关性信息、以及将飞行时间和相关性与动力学进行相关的一个或多个等式来确定所述目标介质的动力学;以及e) 生成包括所述目标介质的所述动力学的报告。

[0022] 在又另一方面,本公开提供了一种对目标介质进行TR-DCS测量的方法。所述方法可包括以下步骤中的一个或多个步骤:a) 将TR-DCS源耦合至所述目标介质;b) 将来自所述TR-DCS源的第一光脉冲发射到所述目标介质中,所述第一光脉冲具有在1ps与10ns之间的第一脉冲长度,所述第一光脉冲包括多个光子;c) 将所述多个光子穿过所述目标介质后的至少一部分与从所述TR-DCS源或不同光源发射的参考光脉冲进行复用,从而生成复用光学信号,所述参考光脉冲尚未穿过所述目标介质,所述参考光脉冲的参考脉冲长度与所述第一脉冲长度相同或不同,所述参考脉冲长度在1ps与100ns之间;d) 在光学检测器处接收所述复用光学信号,从而生成包括所述多个光子的所述至少一部分的定时信息和相关性信息的检测器信号;e) 使用处理器、所述定时信息、所述相关性信息、以及将飞行时间和相关性与动力学进行相关的一个或多个等式来确定所述目标介质的动力学;以及f) 生成包括所述目标介质的所述动力学的报告。

[0023] 在又进一步方面,本公开提供了一种对目标介质进行时间门控或时间标记DCS测

量的方法。所述方法可包括以下步骤中的一个或多个步骤：a) 将DCS源和DCS检测器耦合至所述目标介质的表面；b) 将来自所述DCS源的多个光子发射到所述目标介质中，每个所发射的光子是在已知发射时间处被发射的；c) 等待一定时间长度以使所述多个光子的至少一部分从所述DCS源传播通过所述介质到达所述DCS检测器；d) 使用所述DCS检测器来检测所述多个光子的所述至少一部分，所述多个光子的所述至少一部分中的每个被检测光子是在已知检测时间处被检测的；e) 确定所述多个光子的所述至少一部分中的每个光子的过渡时间；f) 在所述过渡时间超过预定阈值的情况下使用光子来确定所述目标介质的内部部分相对于所述表面的内部动力学，或者在所述过渡时间小于预定阈值的情况下使用光子来确定所述目标介质的表面层相对于所述表面的表面动力学；以及g) 生成包括所述内部动力学或所述表面动力学的报告。

[0024] 本公开的前述及其他优点从以下描述中将变得明显。在说明书中，参照在此形成其一部分的附图，并且在附图中通过图示的方式示出了本公开的优选实施例。然而，这种实施例并不一定表示本公开的全部范围，并且因此参考权利要求书并在此用于解释本公开的范围。

附图说明

[0025] 下面将参照附图对本公开进行描述，其中相同参考号表示相同元件。

[0026] 图1是根据本公开的系统的示意图。

[0027] 图2是根据本公开的系统的示意图。

[0028] 图3是根据本公开的各种发射轮廓的示意性表示。

[0029] 图4是根据本公开的具有多个波长和特定波长滤波器的系统的示意图。

[0030] 图5是展示了根据本公开的方法的流程图。

[0031] 图6是展示了根据本公开的方法的流程图。

[0032] 图7是展示了根据本公开的方法的流程图。

[0033] 图8是展示了根据本公开的方法的流程图。

[0034] 图9是对各间隔距离处的信号进行比较的曲线图，所述曲线图示出了信号相比飞行时间，如示例1中描述的。

[0035] 图10是对各间隔距离处的信号进行比较的曲线图，所述曲线图示出了累积信号相比飞行时间，如示例1中描述的。

[0036] 图11是在比较CW NIRS与CW DCS时将TR-DCS方法对脑血流的灵敏度进行比较的柱状图，如示例1中描述的。

[0037] 图12是TPSF的曲线图，如示例2中描述的。

[0038] 图13是自相关函数的曲线图，如示例2中描述的。

[0039] 图14是示出了时间门控的TPSF的曲线图，如示例2中描述的。

[0040] 图15是用于改变门控宽度的自相关函数的曲线图，如示例2中描述的。

[0041] 图16是示出了具有相同宽度但不同相对开始时间的各时间门控的TPSF的曲线图，如示例2中描述的。

[0042] 图17是图16中示出的时间门控的自相关函数的曲线图，如示例2中描述的。

[0043] 图18是图16中示出的时间门控的相关函数的幅值的曲线图，如示例2中描述的。

[0044] 图19是图16中示出的时间门控的路径长度相关的自相关函数的曲线图,如示例2中描述的。

[0045] 图20是来自图19中示出的拟合数的斜率的曲线图,如示例2中描述的。

[0046] 图21是示例3中描述的TPSF的曲线图。

[0047] 图22是示例3中描述的自相关函数的曲线图。

[0048] 图23是示例4中描述的TPSF的曲线图。

[0049] 图24是示例4中描述的自相关函数的幅值的曲线图。

[0050] 图25是斜率 g_{1s} 相对路径长度的曲线图,如示例4中描述的。

[0051] 图26是曲线图,展示了所述方法针对大鼠血碳酸过多症的灵敏度,如示例5中描述的。

具体实施方式

[0052] 在进一步详细描述本发明之前,应理解的是,本发明不限于所描述的具体实施例。还应当理解的是,本文中所使用的术语仅出于对特定实施例进行描述的目的,而并不旨在进行限制。本发明的范围将仅受到权利要求书的限制。如在此所使用的,单数形式“一个(a)”、“一种(an)”以及“所述(the)”包括复数实施例,除非上下文清楚地另外指明。

[0053] 对本领域的普通技术人员而言应当清楚的是,除了那些已经描述的修改之外,许多附加的修改在不脱离本发明概念的情况下是可能的。在对本公开进行解释时,所有术语均应以与上下文一致的最广泛的可能方式进行解释。术语“包括(comprising)”、“包括(including)”或“具有(having)”的变化应当被解释为以非排他性方式引用元件、部件或步骤,因此所引用的元件、部件或步骤可以与未明确引用的其他元件、部件或步骤进行组合。被引用为“包括(comprising)”、“包括(including)”或“具有(having)”某些元素的实施例也被设想为是“基本上由……组成”和“由……组成”的那些元素,除非上下文清楚地另外指明。应当认识到,本公开的关于系统所描述的各方面可应用于方法,并且反之亦然,除非上下文清楚地另外指明。

[0054] 在此公开的数值范围是包括性的,因此对1与10之间的值的叙述包括值1和值10。具有不同最大值和/或最小值的多个替代范围的公开考虑了在此公开的最大值和最小值的所有组合。例如,对1与10之间或者2与9之间的值的叙述考虑了除积极引用值之外的1与9之间或者2与10之间的值,除非明确相反阐明。

[0055] 本公开提供了用于时间分辨漫射相关谱(TR-DCS)或时间分辨激光多普勒血流仪(TR-LDF)的系统和方法。为了简洁起见,针对TR-DCS对本公开进行描述,但是本公开的特征也适合用于TR-LDF。在提及TR-DCS的区域中,也明确考虑了TR-LDF。例如,TR-DCS源和TR-DCS检测器还分别被考虑为TR-LDF源和TR-LDF检测器。本领域技术人员将认识到的是,DCS与LDF之间的差异适合用于本公开,并且可贯穿本公开传播那些差异。DCS与LDF之间的一些典型差异的非限制性示例可包括但不限于以下各项:LDF可典型地将多模光纤用作波导,而DCS可典型地使用单模光纤;LDF可典型地使用模拟检测,而DCS可典型地使用光子计数检测;并且LDF可通常在低散射方案中被执行,而DCS可通常在多散射方案中被执行。再次,为了清楚,本公开旨在涵盖TR-DCS和TR-LDF系统和方法,并且无论在何处叙述TR-DCS(或TD-DCS或对DCS的其他引用),都应明确考虑TR-LDF(或TD-LDF或对LDF的相应其他引用)。如果

本领域普通技术人员认识到用LDF代替DCS需要以本领域普通技术人员已知的方式对所述系统或方法进行修改,则那种修改也被明确地被考虑。

[0056] 如在此使用的,术语“飞行时间”和“路径长度”可以互换地使用以指代光子从源行进至检测器的时间长度和/或距离。

[0057] 如在此使用的,术语“定时”和“相移”可以互换地使用以指代相干光源的相对定时。

系统

[0058] 参考图1和图2,提供了适合用于执行本公开的方法的系统10、110。系统10、110可包括TR-DCS源12、112和TR-DCS检测器14、114。系统10可包括与TR-DCS源12、112和TR-DCS检测器14、114进行电通信的计算机16、116。系统10、110还可包括用户输入18、118,所述用户输入被配置用于提供用户与计算机16、116和/或系统10、110的其他方面之间的接口(用户输入18、118与所述其他方面之间的连接未被展示,但是可被本领域普通技术人员认识到)。TR-DCS源12、112和TR-DCS检测器14、114可耦合至目标介质20、120。

[0059] TR-DCS源12、112可以是光源,所述光源能够发射具有在本公开中其他地方所描述的特性的光学信号。举例来说,TR-DCS源12、112可以是变换或近变换有限皮秒脉冲调制源或非变换有限皮秒脉冲调制源。如在此使用的,对“皮秒”秒冲或脉冲调制源的引用指的是脉冲宽度在1ps与10ns之间的脉冲。TR-DCS源12、112可以是布拉格反射器激光器、分布式布拉格反馈激光器、增益开关分布式布拉格反射器激光器、外腔室激光器、增益开关激光器、电流脉冲调制激光器、锁模激光器、q开关激光器、其组合等。TR-DCS源12、112可以是二极管激光器、固态激光器、光纤激光器、垂直腔表面发射激光器(VCSEL)、法布里-珀罗激光器、脊型激光器、脊型波导激光器、锥形激光器、主振荡器功率放大器(放大器,MOPA)激光器、或其他类型的激光器。在某些方面,TR-DCS源12、112可以是扫频源光源。

[0060] TR-DCS源12、112可发射被脉冲调制、正弦调制、步长调制、三角调制和/或任意调制的光。

[0061] 在TR-DCS源12、112为扫频源光源并且发射光被调制的方面,在此描述的调制可以是振幅调制和/或可以是对所述源进行扫频。所述调制可以是对所述源的波长进行扫频。

[0062] TR-DCS源12、112可以被配置用于将光发射到波长在400nm与1500nm之间的目标介质20、120中,所述波长包括但不限于:600nm与1000nm之间的波长、690nm与900nm之间的波长、450nm与750nm之间的波长、500nm与1250nm之间的波长、800nm与1350nm之间的波长、1000nm与1400之间的波长、或750nm与1450nm之间的波长。TR-DCS源12、112可被配置用于将光发射到平均功率在10 μ W与10W之间的目标介质20、120中,所述平均功率包括但不限于:100 μ W与1W之间的平均功率、1mW与500mW之间的平均功率、或者10mW与200mW之间的平均功率。

[0063] TR-DCS源12、112可被配置用于将光脉冲发射到脉冲宽度在1ps与10ns之间的目标介质中,所述脉冲宽度包括但不限于:10ps与1ns之间、50ps与700ps之间或100ps与500ps之间的脉冲宽度。在此描述的脉冲宽度指代半峰全宽处的脉冲全宽。

[0064] 在某些方面,TR-LDF源可被配置用于将光脉冲发射到脉冲宽度在100fs与700ps之间的目标介质中。

[0065] TR-DCS源12、112可被配置用于将光脉冲发射到脉冲重复率高达1GHz的目标介质

20、120中,所述脉冲重复率包括但不限于:1kHz与1GHz之间、100kHz与500MHz之间、或10MHz与400MHz之间的频率。

[0066] TR-DCS源12、112可被配置用于将光脉冲发射到具有某相干长度的目标介质20、120中,所述相干长度与行进穿过目标介质20、120的光脉冲的路径长度分布宽度属于相同的数量级。TR-DCS源12、112可被配置用于将光脉冲发射到具有一定相干长度的目标介质20、120中,所述相干长度小于目标介质20、120中的光速乘以脉冲宽度。TR-DCS源12、112可被配置用于将光脉冲发射到相干长度在0.01mm与变换限值之间的目标介质20、120中,所述相干长度包括但不限于:0.3mm与3000mm之间、3mm与300mm之间、15mm与210mm之间、或30mm与150mm之间的相干长度。

[0067] 在某些方面,TR-DCS源12、112可被配置用于以从最小脉冲宽度到最大脉冲宽度的调制频率对脉冲宽度进行调制。在某些方面,所述调制可包括频域调制。所述调制可具有正弦波形、三角波形、阶梯函数波形、方波形、异步触发、时分复用等。所述调制频率必须低于光脉冲的脉冲重复率。所述调制频率可以在0.01Hz与500MHz之间,包括但不限于:0.1Hz与10MHz之间、或1Hz与1kHz之间的调制频率。

[0068] 参考图1,在某些方面,系统10可进一步可选地包括第二光源12-2。系统10还可以可选地包括第三光源、第四光源等,直至第n光源12-n。包括在系统10中的光源(除TR-DCS源12之外)被统称为附加光源。这些附加光源可具有与TR-DCS源12相似的特性或者可具有基本上不同的特性,并且不同的组合和安排可具有如在此所述的不同优点。

[0069] 在某些方面,第二光源12-2、第三光源、第四光源直至第n光源和/或附加光源可以是相对于TR-DCS源12而列出的源,或者可以是激光器、激光二极管、LED、超发光二极管、大面积激光器、灯、白光源等。

[0070] 参考图2,展示了系统110,所述系统可选地包括多个TR-DCS源112、112-2……112-n和多个TR-DCS检测器114、114-2、114-3……114-n。

[0071] 在图2所展示的方面,系统110包括第一TR-DCS源112和第二TR-DCS源112-2。应当认识到的是,系统110可包括第三TR-DCS源、第四TR-DCS源、第五TR-DCS源等,直至第n TR-DCS源112-n。本公开的关于一个TR-DCS源112、112-2……112-n所描述的方面适用于包含在系统10内的任何数量的TR-DCS源112、112-2……112-n。本领域普通人员将认识到的是,TR-DCS源112、112-2……112-n的数量不旨在受限于本公开,并且通过所展示的方面所例示的数量仅是具体为了便于解释和简洁性。

[0072] 为了简洁,本公开明确地考虑了任何数量的TR-DCS源12、112、112-2……112-n和TR-DCS检测器14、114、114-2、114-3……114-n,直至2个、直至5个、直至10个、直至25个、直至50个、直至100个或更多,并且直至n个TR-DCS源12、112、112-2……112-n和/或TR-DCS检测器14、114、114-2、114-3……114-n。

[0073] 应当认识到的是,图2的系统110是图1的系统10的具体方面,并且因此,关于图1的系统10所描述的任何特征适用于图2的系统110,并且反之亦然。

[0074] 接下来是使用图1和图2中展示的系统110的非限制性示例。在此方面,一个或多个激光源产生被引导至标本上的近变换受限脉冲。由一个或多个检测器经由单模或多模光纤从所述标本接收光。由一个或多个时间戳对每个被检测光子进行标记。一个时间戳表示通过组织的飞行时间,并且其他时间戳表示相对于先前检测到的光子的到达时间或绝对时

间。其他方面可以使用单个时间戳来记录飞行时间和到达时间两者。在此方面,飞行时间的直方图用于估计 μ_a 和 μ'_s 。在某些方面,相关函数和衰减率斜率可用于计算 μ'_s 。这些系数可用于估计流量以及可选地血红蛋白浓度和/或血氧合,并且产生相对于现有技术经提高的准确性、精度以及降低的可变性。根据到达时间标签来计算强度相关函数。所述相关函数可以通过单独检测器计算的自相关函数、通过多个检测器计算的自相关函数、在不同检测器之间计算的互相关函数、或其任何组合。光子基于其飞行时间被分离成一个或多个组。单独地或者一个或多个组组合地计算不同的强度相关值。可单独地或者通过对来自一个或多个源和/或检测器的时间戳进行同步全局分析来确定对流量和其他血液动力学和新陈代谢值的分析。所述结果可提供单个平均流量或者可被划分以用于提供多个流量。来自不同组的结果可表示来自不同组织深度的流量值。例如,包括所有光子的结果产生常规的DCS结果,包括具有更短飞行时间的光子组的结果产生来自更多浅表组织的流量,而具有更长飞行时间的光子的组产生来自更深组织的流量。之前尚未实现通过组织深度对信号进行这种鉴别。

[0075] 在某些方面,TR-DCS源12、112、第二TR-DCS源112-2、第三TR-DCS源、第四TR-DCS源、第五TR-DCS源直至第n TR-DCS源112-n或任何附加TR-DCS源、第二光源12-2、第三光源、第四光源、直至第n光源或任何附加光源可包括用于对发射光的强度进行放大的一个或多个放大器。例如,TR-DCS源12可以是具有光学放大器的脉冲调制和/或调制激光器,所述光学放大器对发射光的强度进行放大,但是不会改变光的时间相关特性。在包括放大器的方面,可以以主振荡器功率放大器(MOPA)配置对所述源进行配置。

[0076] 在某些方面,所述放大器可改变光的时域特性或频域特性。例如,TR-DCS源12可包括连续波激光器或者具有比期望脉冲长度更长或更短的脉冲长度的激光器,并且所述放大器自身可以是具有期望脉冲长度的源,或者改变脉冲调制种子光源与脉冲调制放大器之间的脉冲定时可以是期望脉冲长度的源。为了清楚,TR-DCS源12可被配置用于发射具有在本文中任何地方所描述的某些特性的光,并且那些特性可源自包括TR-DCS光源的TR-DCS源12和/或放大器的部件中的任何部件。例如,脉冲调制激光器和脉冲调制放大器可以被脉冲调制制成异相,并且所产生的光脉冲可具有脉冲轮廓,所述脉冲轮廓是异相脉冲轮廓的重叠。

[0077] 在某些方面,第二光源12-2、第三光源、第四光源、直至第n光源12-n和/或附加光源可具有与关于TR-DCS源12所描述的那些特性基本上类似的特性。

[0078] 在某些方面,第二TR-DCS源112-2、第三TR-DCS源、第四TR-DCS源、直至第n TR-DCS源112-n和/或附加TR-DCS源可具有与关于TR-DCS源112所描述的那些特性基本上类似的特性。

[0079] 在一些情况下,附加光源或附加TR-DCS源可被配置用于发射与从TR-DCS源12、112发射的光基本上类似的光。在一些情况下,附加光源或附加TR-DCS源可被配置用于发射适用于TR-DCS的但具有与TR-DCS源不同的一个或多个特性的光。例如,TR-DCS源12可发射具有第一脉冲长度的光,并且第二光源12-2或第二TR-DCS源112-2可发射具有第二、不同、更长脉冲长度的光,这可允许对不同特性进行测量。作为另一示例,TR-DCS源12可发射具有第一波长的光,并且第二光源12-2或第二TR-DCS源112-2可发射具有第二、不同波长的光,这可允许使用滤波器或复用方案在源自对应源的信号之间进行鉴别。应当认识到的是,此鉴别可包括光学鉴别、电子鉴别、或光学和电子鉴别。

[0080] 参考图3和图4,展示了各示例发光轮廓和/或检测方案。单源、复用发射轮廓200可具有CW部分202以及经脉冲调制或经调制的部分204。单源、复用发射轮廓200可通过时分复用或频分复用对TRS信号和DCS信号进行检测和区分。具有脉冲调制发射轮廓206的单源可提供用于进行TR-DCS测量的脉冲。具有CW和脉冲调制发射轮廓208的单源可具有用于DCS测量的连续分量以及用于TRS测量的周期性脉冲。复用脉冲轮廓(未展示)的多源可具有与经复用的单源基本上相似的特性,但区别在于其是由被组合的两个单独发射轮廓形成的。多个源可同时进行操作。同步脉冲轮廓210的多源可通过将脉冲调制发射轮廓212与CW发射轮廓214进行组合来产生。

[0081] 参考图4,展示了复用的另一示例。在此配置中,系统310可包括:时间分辨激光器312(具有第一波长并且发射第一发射轮廓350)、CW激光器312-2(具有第二波长并且发射第二发射轮廓352)、可选放大器313、作为目标介质的患者320、多模光纤354(具有穿过所述第一波长的第一带通滤波器356)、单模光纤358(包括穿过所述第二波长的第二带通滤波器360)、以及检测器314(被配置用于从多模光纤354和单模光纤358两者接收光)。来自检测器的信号然后可继续到组合的或单独的TR处理332和/或相关/CW处理328。所展示的发射轮廓350、352可被复用以便在不同的测量模态之间进行切换。其他方面可在相同或不同波长处使用单个或多个光源以及光学或机械开关。

[0082] 应当认识到的是,图3和图4中展示的光学放大器、波导、滤波器和/或处理器是可选的,如本文中其他地方所讨论的。还应当认识到的是,根据本领域普通技术人员已知的方法,可以以各种方式对前述发射轮廓进行组合。还应当认识到的是,图4的系统310是图1的系统10的具体方面,并且因此关于图1的系统10所描述的任何特征适用于图4的系统310,并且反之亦然。

[0083] 可以连续波的任何组合对以上所讨论的各种源进行利用、脉冲调制或调制。

[0084] 参考图1和图2,TR-DCS源12、第二光源12-2、附加光源(包括第n光源12-n)、第二TR-DCS源112-2、附加TR-DCS源(包括第n TR-DCS源112-n)可由光源控制件22、122来控制。光源控制件22、122可被配置用于在计算机与TR-DCS源12、112、第二光源12-2、第二TR-DCS源112-2和附加光源/TR-DCS源之间接口连接以便提供对本文中其他地方所描述的光源的各种操作参数的控制。光源控制件22、122可包括光源驱动器以控制从各光源发射的光的时间相关特性。

[0085] 所述光源驱动器可被配置用于接收触发信号并且控制TR-DCS源12、112和任何附加TR-DCS源利用相对于触发信号的已知定时来发射光脉冲。在利用非DCS时间分辨谱(TRS)测量的方面,所述光源驱动器可被配置用于接收触发信号并且控制属于TRS源的任何附加光源利用相对于触发信号的已知定时来发射光脉冲。

[0086] 在某些方面,光源控制件22、112可以是计算机16、116的部件。在某些方面,光源控制件22、122可以是一个独立式部件或多个独立式部件。一个光源控制件22、122可控制各光源中的全部或一些光源,或者各光源中的每个光源可具有其自身的光源控制件22。

[0087] TR-DCS检测器14、114可以是光检测器,所述光检测器能够检测具有在本公开中其他地方所描述的特性的光学信号。TR-DCS检测器14、114可以是:雪崩光电二极管检测器(诸如单光子雪崩光电二极管检测器)、光电倍增管、Si光电二极管、Ge光电二极管、InGaAs光电二极管、PbS光电二极管、PbSe光电二极管或HgCdTe光电二极管或PIN光电二极管、光电晶体

管、MSM光电探测器、CCD和CMOS检测器阵列、硅光电倍增器、多像素光子计数器、分光仪等。在某些方面,TR-DCS检测器14、114可被增强以对特定波长的光敏感。在某些方面,TR-DCS检测器14、114可充当监测器光电二极管。在某些方面,TR-DCS检测器14、114可以是多像素光检测器,所述多像素光检测器可用于获得单个检测器上的许多平行检测通道。在包括这种检测器的某些方面,更小的像素大小可增大DCS对比度。TR-DCS检测器14、114可以是模拟的或光子计数。

[0088] TR-DCS检测器14、114可提供检测器信号,所述检测器信号可以是模拟的、数字的、光子计数、或其任何组合。

[0089] 参考图1,在某些方面,系统10可进一步可选地包括第二检测器14-2以及可选地第三检测器14-3。系统10还可以可选地包括第四检测器、第五检测器等,直至第n检测器14-n。包括在系统10中的检测器(除TR-DCS检测器14之外)被统称为附加检测器。这些附加检测器可具有与TR-DCS检测器14相似的特性或者可具有基本上不同的特性,并且不同的组合和安排可具有如在此所述的不同优点。

[0090] 参考图2,在某些方面,系统10可包括第一TR-DCS检测器114、第二TR-DCS检测器114-2以及第三TR-DCS检测器114-3。应当认识到的是,系统10可包括第四TR-DCS检测器、第五TR-DCS检测器、第六TR-DCS检测器等,直至第n TR-DCS检测器114-n。本领域普通人员将认识到的是,TR-DCS检测器114、114-2、114-3……114-n的数量不旨在受限于本公开,并且在所展示的方面所例示的数量仅特定出于便于解释和简洁性的目的。第二TR-DCS检测器114-2、第三TR-DCS检测器114-3、第四TR-DCS检测器、第五TR-DCS检测器直至第n TR-DCS检测器和/或附加TR-DCS检测器可以是关于TR-DCS检测器14、114所列出的检测器。

[0091] 在某些方面,第二检测器14-2、第三检测器14-3、第四检测器、第五检测器直至第n检测器和/或附加检测器可以是雪崩光电二极管检测器(诸如单光子雪崩光电二极管检测器)、光电倍增管、Si光电二极管、Ge光电二极管、InGaAs光电二极管、PbS光电二极管、PbSe光电二极管或HgCdTe光电二极管或PIN光电二极管、光电晶体管、MSM光电探测器、CCD和CMOS检测器阵列、硅光电倍增器、多像素光子计数器等,或者可以是本领域技术人员已知的其他光学检测器。在某些方面,第二检测器14-2、第三检测器14-3、第四检测器、第五检测器直至第n检测器和/或附加检测器可以是模拟的或光子计数。

[0092] 在某些方面,TR-DCS检测器14、114、第二检测器14-2、第三检测器14-3、第四检测器、第五检测器直至第n检测器14-n或任何附加检测器、第二TR-DCS检测器114-2、第三TR-DCS检测器114-3、第四TR-DCS检测器、第五TR-DCS检测器直至第n TR-DCS检测器114-n或任何附加TR-DCS检测器可被配置用于从单个位置或从多个位置接收光学信号。可利用相同或不同的检测器(包括检测器的各种组合)来实现DCS、TRS和CW检测的任何组合。

[0093] 系统10、110可以可选地进一步包括用于将TR-DCS源12、112、TR-DCS检测器14、114、附加光源和/或附加检测器耦合至目标介质20、120的波导。所述可选波导可以是适合用于递送具有在本文中其他地方所描述的特性的光的任何波导。例如,所述光学波导可以是光纤或光纤束、透镜、透镜系统、中空波导、液体波导、光子晶体、其组合等。应当认识到的是,TR-DCS源12、112、TR-DCS检测器14、114、附加光源和/或附加检测器可直接耦合至目标介质20、120。

[0094] 在某些方面,所述波导可部署在探针中,包括尽可能多的波导是实际的。在某些方

面,所述探针可附着在受测者的头部。在某些方面,所述探针可被配置用于提供多个不同的源-检测器距离。在某些方面,所述波导可部署在导管中。

[0095] 各个检测器14、114、14-2、114-2、14-3、114-3、14-n、114-n可具有介入光学元件和/或(多个)针孔、全息图、和/或检测器有效区域尺寸。可单个地、多个地、阵列地或以任何组合使用各个检测器14、114、14-2、114-2、14-3、114-3、14-n、114-n。

[0096] 在某些方面,所述检测器14、114、14-2、114-2、14-3、114-3、14-n、114-n可具有较小有效区域(即,0.1 μ m到10 μ m)以便从一个或几个斑点采集光(如可针对DCS/LDF对比度所需的),或者可具有更大的有效区域(即,10 μ m到1mm),其可能通常不与DCS/LDF对比度的能力相关联。将针对不同模态具有不同性能的不同检测器进行组合可具有提升整体性能和/或降低成本、重量和/或功耗的优点。例如,DCS/LDF对比度所需的较小有效区域可限制源-检测器间隔的最大距离(由于与更大间隔相关联的传输的下降)。另一方面,用于非DCS NIRS的时间分辨和连续波检测不具有此要求,因此通过使用相同或不同的源、或以上各项的任何组合,可采用具有不同特性(包括但不限于更大的有效区域、更低的灵敏度等)的检测器。因此,可使用各种源-检测器间隔,因此例如实现在确定散射系数和/或吸收系数时的准确性比仅使用更短间隔可达到的准确性更大。一些方面具有改善的成本、重量和/或功耗。应当认识到的是,所描述的特定方面不旨在进行限制,并且一个源或多个源、一个检测器或多个检测器以及一个距离或多个距离的附加组合是可能的。

[0097] 在某些方面,一个或多个脉冲发射轮廓(诸如脉冲序列)可用作参考脉冲发射轮廓。在某些方面,单个发射轮廓可被分成两部分:一部分可以穿过目标介质20、120,而另一部分被延迟(静态地或者可变地),然后这两部分被重新组合并被检测。此安排的一个优点是参考脉冲使能干扰以及经改善的DCS/LDF信噪比。在某些方面,具有更窄脉冲的一个脉冲发射轮廓可应用于样本,而具有更长持续时间的脉冲的另一相干或部分相干的脉冲发射轮廓被用作参考脉冲。所述轮廓可被组合并被检测。此安排的一个优点是更长的脉冲持续时间使能更大的干扰以及经改善的信噪比。在某些方面,参考脉冲发射轮廓可具有在1ps与100ns之间的参考脉冲长度,包括但不限于在本文中其他地方所描述的脉冲长度的参考脉冲长度。应当认识到的是,许多其他可能的参考脉冲发射轮廓可以以本领域普通技术人员理解的方式与许多其他样本脉冲发射轮廓进行组合。

[0098] 系统10、110还可包括本领域普通技术人员将认为其对于辅助获取光学测量是有用的各种其他光学器件。系统10、110可包括各种透镜、滤波器、可变衰减器、偏光器、耦合光学器件、电介质涂层、斩波器(以及相应的锁定放大系统)、针孔、调制器、棱镜、反射镜、光纤部件(分光器/循环器/耦合器)等。

[0099] 在某些方面,TR-DCS检测器14、114可被配置用于从多个不同的波导接收光学信号,其中,所述多个波导是包括滤波器的光学路径的一部分。

[0100] 在使用复用发射轮廓的系统中,所述轮廓的时间分辨部的散粒噪声在CW测量中可能不相关,并且CW测量的散粒噪声在时间分辨测量中可能不相关。信噪比可由振幅下降来主导并且通常是线性的,因此具有相等部分(时间分辨部和CW部)的复用信号可引起大约50%的信噪比下降。

[0101] 计算机16、116可采用通用计算机、平板计算机、智能电话或其他计算设备的形式,所述计算设备可被配置用于控制本文中所描述的测量设备,并且可执行用于执行本文中所

描述的模拟的计算机可执行程序。计算机16可包括本领域普通技术人员已知的各个部件，诸如处理器和/或CPU 24、各种类型的存储器26、接口等。计算机16可以是单个计算设备或者可以是以协调的方式进行操作的多个计算设备。

[0102] 计算机16可包括被编程用于解译所检测到的光学信号的信号处理器28、128。在一个非限制性示例中，信号处理器28、128可处理光子的宏观到达时间或相关时间。例如，信号处理器28、128可被实现为现场可编程门阵列 (FPGA) 中的计数器、专用集成电路 (ASIC)、或其他逻辑器件。

[0103] 系统10、110可包括用于提供一个或多个触发信号的触发源30、130，所述一个或多个触发信号用于控制系统10、110的时间分辨方面。触发源30、130可位于计算机16、116中。来自触发源30、130的触发信号可用于将用于光子检测的各个时间测量与发射定时进行相关。在某些方面，触发源30、130可以是TR-DCS源12、112自身。在某些方面，所述触发信号可以与源和/或检测器完全或部分地异步。在某些方面，单个触发信号可用于飞行时间和相关和/或到达时间测量。

[0104] 系统10、110可包括用于处理来自TR-DCS检测器14、114的TR信号的时间分辨 (TR) 处理器32、132。TR处理器32、132可位于计算机16、116中。在某些方面，TR处理器32、132可接收来自触发源30、130的触发信号以及来自TR-DCS检测器14、114的TR-DCS检测器信号。在某些方面，TR处理器32、132可输出充当飞行时间标签的信号。TR处理器32、132可输出至信号处理器28。合适的TR处理器的示例包括但不限于时间数字转换器 (诸如可从意大利米兰的米兰理工大学的SPADlab处商购的SPADlab TDC卡)、时间门控转换器、时间模拟转换器、直接模拟采样处理器等。本领域普通技术人员将认识到的是，合适的TR处理器32、132是由各制造商提供的，诸如Hamamatsu (日本滨松 (Hamamatsu) 市)、Becker&Hickl (德国柏林)、德州仪器公司 (Texas Instruments) (得克萨斯州达拉斯市)、AMS/ACAM (奥地利施蒂里亚州)、以及Picoquant GmbH (德国柏林) 等。系统10、110可以可选地包括第二TR处理器32-2、132-2、第三TR处理器32-3、132-3、第四TR处理器、第五TR处理器、第六TR处理器等，直至第n TR处理器32-n、132-n。应当认识到的是，在某些情况下，这些附加可选TR处理器的功能可由单个TR处理器来实现。在其他情况下，可选的附加TR处理器可以是单独的、不同的部件。在一些方面，与TR处理器32、132相关联的处理可包括但不限于在时域、频域、模拟域、数字域或其组合中的处理。

[0105] 在某些方面，信号处理器28、128和/或TR处理器32、132可被配置用于通过包括但不限于时间相关方法、时间振幅转换器方法、时间数字转换器方法、傅里叶或其他变换方法、外差或零差方法、或其组合的各种手段从光子信号中提取测量值，其中，示例包括但不限于基于硬件的提取、基于软件的提取、线性变换、对数变换、多通道时延相关及其组合。

[0106] 在某些方面，信号处理器28、128和/或TR处理器32、132可用于构建TPSF，根据所述TPSF可对散射系数和/或吸收系数进行估计。在某些方面，信号处理器28、128和/或TR处理器32、132可用于根据所检测到的信号相对于源的相移以及相关AC振幅、DC振幅和/或调制来估计散射系数和/或吸收系数。对散射系数和/或吸收系数的估计可用于对流量和氧合进行估计，其可以独立地或者与系数和/或流量的估计同时地被估计。在某些方面，对散射系数和/或吸收系数的估计可用于估计兴趣标本的集中度。

[0107] TR-DCS检测器14、114、信号处理器28、128和/或TR处理器32、132可被配置用于利

用对经测量信号进行的时间门控。从而,可利用小于100%的占空比,这可防止检测器饱和和/或通过飞行时间对光子进行鉴别。可在模拟域或数字域或这两者中实现时间门控。在现有方法中,根据所有检测到的光子来估计流量,并且需要大量工作以便分离出表面流量值和更深流量值。在本公开的某些方面,可将光子分类为早期到达或后期到达(或与目标介质20、120的结构相关的分类的其他组合),然后针对不同的分类对流量进行估计。早期到达的光子在统计上更有可能在表面层花费了更多的时间,并且因此提供更多关于表面层中流量的信息。后期到达的光子在统计上更有可能在更深层花费了更多的时间,并且因此提供更多关于更深层中流量的信息。在某些方面,用于将光子分割成不同定时组的值可以是固定的或动态的,并且可预先选择和/或动态地计算或调整(包括其组合)。

[0108] 来自检测器之一的检测器信号可被复用至单独的处理路径(诸如以下所讨论的那些处理路径)以便被处理用于DCS测量、TRS测量和/或CW测量。此复用可提供处理效率。

[0109] 在利用平行检测通道的某些方面,当针对DCS必须对平行检测通道进行单独分析时,可通过单个TR处理器32、132对光子计数一起进行组合和分析。平行检测通道可单独地相关并且然后在传送之前被组合。平行检测通道可单独地相关,并且然后可传送矩或其他变换。

[0110] 处理器和/或CPU 24、124可被配置用于读取并执行存储在存储器26、126中的计算机可执行指令。所述计算机可执行指令可包括在此所述的方法的全部或部分。

[0111] 存储器26、126可包括一个或多个计算机可读和/或可写入介质,并且可以包括例如磁盘(例如,硬盘)、光盘(例如,DVD、蓝光、CD)、磁光盘、半导体存储器(例如,非易失性存储器卡、闪存存储器、固态驱动器、SRAM、DRAM)、EPROM、EEPROM等。所述存储器可存储用于在此所述的方法的全部或部分的计算机可执行指令。

[0112] 用户接口18、118可向输入和输出设备提供通信接口,所述输入和输出设备可包括键盘、显示器、鼠标、打印设备、触摸屏、光笔、光学存储设备、扫描仪、麦克风、相机、驱动器、通信电缆、或网络(有线或无线)。所述接口也可向TR-DCS源12、112、TR-DCS检测器14、114、以及系统10、110中包括的和/或在此所述的方法中使用的其他源和/或检测器提供通信接口。

[0113] TR-DCS源12、112和TR-DCS检测器14、114可由计算机16、116来控制。计算机16、116可具有存储在其上的被配置用于执行这种控制的计算机可执行程序。计算机16、116可引导TR-DCS源12、112发射光学信号,所述光学信号被配置用于进入分层目标介质,其方式为允许所述光学信号与目标介质20、120(包括目标介质20、120的内部区域)中的流体流量进行交互。此交互可允许光学信号获取与内部区域中的流体流量相关的信息。计算机16、116可引导TR-DCS检测器14、114检测包含所获取信息的光学信号。

[0114] 在某些方面,系统10、110可包括用于表征目标介质20、120并提供附加有用信息的成像模式或层厚度测量模式。合适的成像模式和/或层厚度测量模式的示例可包括但不限于:超声成像系统、非成像超声系统(被配置用于发射和接收反射声波)、MRI成像系统、x射线成像系统、计算机断层扫描成像系统、漫射光学断层扫描成像系统、光学层厚度测量系统、其组合等。在其他方面,超声系统可被配置用于发射用于对光进行特定深度调制的声波。检测TR-DCS信号中的此调制可进一步辅助对流量和血红蛋白信息进行深度鉴别。

[0115] 在一些方面,系统10、110的TR-DCS源12、112、TR-DCS检测器14、114、计算机16、116

以及在此描述的系统10、110的其他部件(包括附加TR-DCS源和/或附加TR-DCS检测器)可包含在便携且适合于护理点使用的单个单元中。在一些方面,所述单个单元可以是手持式的。在一些方面,计算机16、116可以是手持式计算设备,并且系统10、110的剩余部分可包含在便携式和/或手持式单个单元中。在一些方面,系统10、110可包含在一个或多个手持式单元中。在一些方面,系统10、110或系统10、110的各部件可包含在可穿戴设备中。

[0116] 在一些方面,系统10、110的TR-DCS源12、112、TR-DCS检测器14、114和计算机16、116以及在此描述的系统10、110的其他部件(包括附加TR-DCS源和/或附加TR-DCS检测器)可包含在桌面单元中,所述桌面单元适合于放置在桌面上并且可适当地被定位以供护理点使用。

[0117] 系统10、110可由电源来供电,所述电源从壁式插座或者经由一个或多个电池(可再充电或者可替换)被提供电力。

[0118] 应当认识到的是,出于说明性目的,系统10、110的被展示为框的各方面以此方式被示出,并且那些框可以是多个单独的元件或者可被组合成单个单片元件。

[0119] 系统10、110的一个优点是可使用同一检测器(具有单个源-检测器间隔)来捕获深度流量和表面流量两者。必要检测器数量的减少可提供关于成本、尺寸、重量和复杂度的改进。然而,应当认识到的是,第二间隔检测器可与这些特征组合使用。在这些情况下,相对于单独使用一个间隔检测器,与第二源-检测器间隔配合的时间门控可提升对兴趣信号的检测。还应当认识到的是,可利用多个间隔检测器,其中,相对于单独使用一个间隔检测器,与多个源-检测器间隔配合的时间门控提升了对兴趣信号的检测。

[0120] 系统10、110的另一优点是可使用非常小、轻质的检测器光纤或固态检测器,并且因此可使用可弯曲探针。在一些方面,TR-DCS系统10、110可将相同的小光纤或相同的固态部件用作源和检测器,从而减少了探针中所需的光纤或电气部件的数量。更小的探针可期望用于易受伤害的患者(诸如婴儿)、放置在手术部位和/或受伤部位周围、并且用于与其他测量模式(诸如EEG、颅螺栓等)一起使用。更小的探针对于可植入应用、慢性应用、移动应用和/或可穿戴应用也是有利的。附加优点可包括降低的成本、重量和/或功耗。

[0121] 以下关于方法400、500、600、700所讨论的本公开的方面适用于本文中所描述的系统10、110、310并且可并入所述系统中。为了清楚,如果以下方法将本领域普通技术人员将理解的方面描述为暗示了以上所述的系统10、110、310中的结构特征的存在,则本公开明确考虑包括那些结构特征。作为非限制性示例,如果以下方法描述了对光进行聚焦,则本领域普通技术人员将理解这暗示着存在聚焦透镜或用于聚焦透镜目的结构(诸如凹形弯曲镜)。

方法

[0122] 本公开提供了用于使用以上所述的系统10、110的方法,尽管所述方法可以可选地与本文中未描述的其他系统一起使用。

[0123] 参考图5,本公开提供了一种用于对目标介质20、120中的动力学进行时间分辨漫射相关谱测量的方法400。在过程框402处,方法400可包括将TR-DCS源12、112和TR-DCS检测器14、114耦合至目标介质20、120。过程框402还可包括将任何数量的附加源或检测器耦合至目标介质20、120。TR-DCS源12、112和TR-DCS检测器14、114可具有其他地方所描述的特性。TR-DCS源12、112可被配置用于发射光脉冲,所述光脉冲可具有在1ps与10ns之间的脉冲长度。在过程框404处,方法400可包括将来自TR-DCS源12、112的第一光脉冲发射到目标介

质20、120中。所述第一光脉冲可包括多个光子。在过程框406处,方法400可包括在TR-DCS检测器14、114处接收所述多个光子穿过所述目标介质20、120后的至少一部分。过程框406的所述接收由此可生成包括针对所述多个光子的至少一部分的定时信息和相关性信息的TR-DCS检测器信号。在过程框408处,方法400可包括确定目标介质的动力学。过程框408的所述确定可在处理器或CPU 24、124上执行,并且可利用定时信息、相关性信息、以及将飞行时间和相关性动力学进行相关的一个或多个等式。所述一个或多个等式可以是以下在“计算考虑”部分中讨论的那些等式。所述动力学可以是深度相关的动力学。在过程框410处,方法400可包括生成包括目标介质20、120的动态学的报告。

[0124] 仍参考图5,在可选过程框405处,方法400可包括将来自TR-DCS源12、112或不同源或不同TR-DCS源的第二光脉冲发射到目标介质中。所述第二光脉冲可包括第二多个光子。在包括可选过程框405的方面,过程框406的所述接收可包括在所述TR-DCS检测器处接收所述第二多个光子的至少一部分,并且所生成的TR-DCS检测器信号可包括针对所述第二多个光子的所述至少一部分的定时信息和相关性信息。方法400可包括来自一个源或多个源的任何数量的光脉冲和任何数量的脉冲序列。在此所描述的其他方法500、600、700还可以以相似的方式包括多个脉冲或多个脉冲序列。

[0125] 仍参考图5,在可选过程框412处,方法400可以可选地包括发射未穿过目标介质20、120的参考光脉冲。所述参考光脉冲可由TR-DCS源12、112或不同的光源来进行发射。在可选过程框414处,方法400可包括利用参考光脉冲对穿过目标介质的所述多个光子的所述至少一部分进行复用,从而生成复用光学信号。在可选过程框416处,方法400可包括在光学检测器处接收所述复用光学信号,从而生成检测器信号。所述检测器信号可经由本领域普通技术人员理解的光学外差检测原理来生成。所述检测器信号可包括针对所述多个光子的所述至少一部分的定时信息和相关性信息,其可用于过程框408的所述确定。可选过程框412、414和416的可选步骤可以以本领域普通技术人员理解的方式在本文中所描述的其他方法500、600、700中使用。

[0126] 参考图6,本公开提供了一种用于对目标介质20、120中的动力学进行时间分辨漫射相关谱测量的方法500。在过程框502处,方法500可包括将TR-DCS源12、112和TR-DCS检测器14、114耦合至目标介质20、120。TR-DCS源12、112和TR-DCS检测器14、114可具有其他地方所描述的特性。TR-DCS源12、112可被配置用于发射变换受限、近变换受限或非变换受限光脉冲。所述光脉冲可具有以上关于TR-DCS源12、112所公开的脉冲长度。在过程框504处,方法500可包括将来自TR-DCS源12、112的光脉冲中的至少一个光脉冲发射到目标介质20、120中。在过程框506处,方法500可包括在光脉冲中的至少一个光脉冲已经行进穿过目标介质20、120之后在TR-DCS检测器14、114处接收所述光脉冲中的所述至少一个光脉冲。过程框506的所述接收由此可基于所述至少一个光脉冲的飞行时间来生成包括关于目标介质的动力学的深度特定信息的TR-DCS检测器信号。在过程框508处,方法500可包括确定目标介质20、120中的动力学。所述动力学可以是深度特定的。过程框508的所述确定可在处理器或CPU 24、124上执行。在过程框510处,方法500可包括生成包括目标介质20、120中的动态学的报告。

[0127] 参考图7,本公开提供了一种对目标介质20、120进行TR-DCS测量的方法600。在过程框602处,方法600可包括将第一DCS源(诸如第一TR-DCS源12、112、第二DCS源12-2和DCS

检测器14、114)耦合至目标介质20、120。第一DCS源12、112可被配置用于发射第一光,所述第一光包括脉冲长度在1ps与10ns之间且具有第一波长的第一光脉冲。第二DCS源12-2可被配置用于发射具有第二波长的第二光。在过程框604处,方法600可包括将来自第一DCS源12、112的第一光脉冲和来自第二DCS源12-2的第二光发射到目标介质20、120中。单个源可以用于发射第一和第二光。所述第二光可以是具有与本文中其他地方所描述的那些相似的脉冲特性的脉冲调制光。在过程框606处,方法600可包括在第一光脉冲中的至少一个第一光脉冲已经行进穿过目标介质20、120之后在DCS检测器14、114处接收所述第一光脉冲中的所述至少一个第一光脉冲,从而生成第一DCS信号。在过程框608处,方法600可包括在第二光的至少一部分已经行进穿过目标介质20、120之后在DCS检测器14、114处接收所述第二光的所述至少一部分,从而生成第二DCS信号。应当认识到的是,过程框606和608的所述接收可以由单独的检测器来实现。在过程框610处,方法600可包括确定目标介质20、120中第一标本和第二标本的动力学。所述确定可使用第一DCS信号和第二DCS信号。在过程框616处,方法600可包括生成包括第一标本和第二标本的动态学的报告。

[0128] 应当认识到的是,在方法600以及其他方法400、500、700中可使用多于两种的光波长,并且可针对相应的多于两个的标本来确定动力学和特性。确定特定数量的标本的动力学可涉及使用至少相同数量的波长。本领域普通技术人员将认识到的是,如何使用本领域中已知的工具来解决本质上为线性混合问题的问题。

[0129] 在可选过程框612处,方法600可以可选地进一步包括确定目标介质中的流体流量。可针对第一标本和第二标本中的每个标本或任何附加标本来确定流体流量。过程框612的所述确定可使用第一DCS信号和/或第二DCS信号。

[0130] 在某些方面,所述第一标本可以是氧合血红蛋白,并且所述第二标本可以是脱氧血红蛋白。在可选过程框614处,方法600可以可选地进一步包括确定血红蛋白、氧合血红蛋白和/或脱氧血红蛋白浓度、血红蛋白氧饱和度和/或氧气代谢速率。所述确定可使用动力学和/或流体流量。在过程框616处生成的报告可以可选地包括流体流量、血红蛋白氧动力学和/或氧气代谢速率(利用或者代替动力学)。

[0131] 参考图8,本公开提供了一种对目标介质进行时间门控或时间标记DCS测量的方法700。在过程框702处,方法700可包括:将DCS源和DCS检测器耦合至目标介质的表面。在过程框704处,方法700可包括:将来自所述DCS源的多个光子发射到所述目标介质中,每个所发射的光子在已知发射时间处被发射。在过程框706处,方法700可包括:等待一定时间长度以使所述多个光子的至少一部分从所述DCS源传播通过所述介质到达所述DCS检测器。在过程框708处,方法700可包括:使用所述DCS检测器对所述多个光子的所述至少一部分进行检测,每个被检测光子是在已知检测时间处被检测的。在过程框710处,方法700可包括:确定所述多个光子的所述至少一部分中的每个光子的发射时间。过程框710的所述确定可包括:从所述已知检测时间中减去所述已知发射时间。在过程框712处,方法700可包括:确定所述目标介质的内部部分的内部动力学或者所述目标介质的表面层的表面动力学,所述内部部分和所述表面层是相对于所述介质的表面被限定的。确定所述内部部分的流体流量可使用过渡时间超过预定阈值或门控时间情况下的光子。测量所述表面层的流体流量可使用过渡时间小于所述预定阈值或所述门控时间情况下的光子。在过程框714处,方法700可包括:生成包括所述内部部分或所述表面层的流体流量的报告。

[0132] 过程框508、610、612、614、710和712的所述确定可包括：使用在此描述的等式或概念中的一项或多项来进行计算。过程框508、610、612、614、710和712的所述确定可包括：以本领域普通技术人员已知的方式对数据进行拟合。过程框508、610、612、614、710和712的所述确定可在处理器或CPU 24、124上执行。

[0133] 过程框410、510、616和714的所述生成报告可包括：生成打印报告，在显示器上显示结果，将结果传输至计算机数据库，或者对数学上建模的流体流量进行报告的另一种手段，如对于本领域普通技术人员将明显的。方法100不旨在限于特定报告生成。

[0134] 在某些方面，通过在此所述的方法确定的动力学可以是流体流量、剪切流、漫射特性、运动、关联性、分解、聚合、解聚、和/或目标介质内的光学散射颗粒的旋转动力学等。

[0135] 在某些方面，可从一组光子中通过根据所述组中的光子的到达时间来计算相关函数从而确定动力学和/或流体流量。其他方面可利用测量动力学和/或流体流量的其他手段，包括但不限于功率谱分析、矩分析等。可单独地、和/或独立地或跨多个组全局地、或以其组合来执行所述分析。所述分析可由以上描述的系统10、110的本领域普通技术人员将理解为能够进行分析的部件来执行。

[0136] 在某些方面，在此所述的方法400、500、600、700可以以本领域普通技术人员可认识到的方式来使用时间门控检测。例如，可在检测器上使用时间门控检测以便将检测限于具有特定飞行时间的光子。将检测限于具有更短飞行时间的光子可提供关于目标介质20、120的更多表面部分的信息。将检测限于具有更长飞行时间的光子可提供关于目标介质20、120的更深部分的信息。

[0137] 在利用时间门控的某些方面，时间门控可具有在最小时间门控分辨率与整个飞行时间窗口的最大值之间的时间门控宽度，包括但不限于1ps与100ns之间、10ps与6ns之间或25ps与750ps之间的时间门控宽度。所述时间门控宽度可以大于、等于或小于由TR-DCS源12、112发射到目标介质20、120中的光脉冲的相干长度。意外地发现，更短时间门控宽度可提供比更长时间门控宽度更优越的性能以及改进的信噪比。这与常规观点形成对比，因为更长的时间门控宽度允许更多的光子被检测到。更多的光子通常与经改进的信噪比相关联。意外地发现，使用在此所公开的更短时间门控宽度提供了从更好的相干性所产生的信噪比增益，并且所述增益在至少某种程度上通过降低的所检测光子数量对损失进行偏移。在更短时间门控的情况下，非干扰路径长度可从数据分析中排除。因此，仅干扰光子对相干函数作出贡献，因此在门控内增大了相干性，并且可达到所产生的信噪比增益。

[0138] 在利用时间门控的某些方面，多个时间门控可用于提供关于光脉冲与其在目标介质20、120中进行交互的散射颗粒的动力学的附加信息。所述多个时间门控可具有较短的时间门控宽度，从而使得不同的时间门控中的每一个仍大体上涉及目标介质20、120的相似深度（即均涉及表面组织或者均涉及深层组织等），但是通过使用不同时间门控获取到的信息可通过例如将所测量的衰减与路径长度进行比较来更好地对目标介质20、120的动力学特性进行量化。

[0139] 在某些方面，在此所述的方法可利用门控检测，所述门控检测涉及：在初始时间段期间对门控检测器进行去激活并且在后续时间段期间对所述门控检测器进行激活。此去激活可有助于降低或消除可从到达门控检测器的初始光突发产生的饱和度。

[0140] 在某些方面，在此所述的方法可利用时间分辨检测来执行搏动测量。例如，在此所

述的方法可测量搏动流量、吸收和/或散射。此测量可与其他生理测量(诸如血压和/或心电图测量)同步。在标题为“System and Method for Non-Invasively Monitoring Intracranial Pressure (用于无创地监测颅内压的系统和方法)”的共同拥有的国际专利申请中可以发现合适的搏动测量技术的示例,所述国际专利申请要求美国临时专利申请号 62/145,104 的优先权并且其提交的案卷号为 125141.01531.MGH23304.03,所述美国专利申请的全部内容通过引用结合在此。

[0141] 在某些方面,在此所述的方法的定时信息可包括每个被检测光子的飞行时间标签。在某些方面,相关性信息可包括每个检测光子的到达标签。所述方法可包括:基于落入预定范围内的飞行时间标签来选择检测光子的子集。确定步骤然后可利用与刚才所述检测光子子集相关的信息。所述预定范围可跨越等于或小于 TR-DCS 源的相干长度的最大值。所述预定范围可处于 1ps 与 100ns 之间,包括但不限于处于 10ps 与 6ns 之间或 25ps 与 750ps 之间。所述方法可进一步包括:基于落入不同预定范围内的飞行时间标签来选择第二、第三、第四或者直至第 n 检测光子子集。所述不同预定范围可具有某种程度的重合或者不重合。

[0142] 在某些方面,在此所述的方法可利用在第二、第三、第四、第五、第六或更多、直至 n 个源-检测器距离处的测量。使用多个源-检测器距离可提供各个不同测量深度之间的更好鉴别,诸如在脑测量与脑外测量之间。当使用多个源-检测器距离时,所述方法的确定可补偿定时信息和/或飞行时间的差异,所述差异从不同的源-检测器距离产生的。

[0143] 在某些方面,在此所述的方法可利用 TRS 和 DCS 的多个光子时间延迟。使用多个光子时间延迟可提供比经由 CW DCS 可达到的、对脑测量和脑外测量更好的鉴别,并且对脑血流的灵敏度可被增大。

[0144] 在某些方面,在此所述的方法可利用两个或更多个不同的光波长。使用两个或更多个不同的光波长可提供对两个或更多个不同标本的动力学的确定。所述两个或更多个不同的波长可提供对流测量、吸收系数测量和散射系数测量的更好量化,并且对血红蛋白浓度和/或血红蛋白氧饱和度的量化(其与脑血流组合地)可提供对 CMRO₂ 的度量。全局分析可用于同时确定流量和血红蛋白浓度和/或氧饱和度。

[0145] 在某个方面,在此所述的方法可将 TR-DCS 与 CW 和时域或频域 NIRS 进行组合。

[0146] 在某些方面,在此所述的方法可测量目标介质 20、120 在基线状态下、在自发变化状态下、在诱发变化下或其组合下的特性。将诱发变化之后的特性测量与在基线状态时的测量进行比较可提供关于诱发变化的信息。

[0147] 在某些方面,在此所述的方法可利用来自单个部位或多个部位的检测信号。

[0148] 在某些方面,在此所述的相关性可以是归一化的或非归一化的。

[0149] 在某些方面,可以仅分析时域直方图的一部分。例如,当测量目标介质 20、120 的更深部分的特性时,可以仅分析时域直方图的后一部分。作为另一示例,可分析时域直方图的许多较小部分(连续或部分重叠的)。

[0150] 在某些方面,在此所述的方法可包括频域 DCS (FD-DCS) 测量。FD-DCS 测量可利用脉冲调制激光器或调制光源的谐波成分。

[0151] 在某些方面,在此所述的方法可以相同的波长且在相同的位置测量目标介质 20、120 的光学特性。所测量的特性可用于降低由于解剖学和生理学而引起的受测者内和受测者间可变性。此外,可在相对于公共源的两个或更多个检测器位置和距离处获取对 DCS 和非

DCS时间分辨谱的同步、共定位测量。

[0152] 可实时、近实时、处理后地或以其组合来执行在此所述的方法中的计算、分离和/或鉴别。可连续地、准连续地、和/或持续地、或周期地、和/或间歇地或批次地、或以其任何组合来执行这些操作。可响应于结果而生成警报、报警和/或报告。可本地显示和/或远程传输所述警报、报警、报告和/或结果。

[0153] 在某些方面,在此所述的方法(以及具体地为其时间门控特征)可用于获取对目标介质20、120的表面附近的区域敏感的、并且利用更大的源-检测器间隔可实现的测量,而前述方法需要较短的源-检测器间隔来对表面附近的测量进行隔离。类似地,在此所述的方法(以及具体地为其时间门控特征)可用于获取对目标介质20、120的更深的区域敏感的、并且利用更短的源-检测器间隔可实现的测量,而前述方法需要较长的源-检测器间隔以便对目标介质20、120中更深的测量进行隔离。较短的源-检测器间隔所提供的优点是可测量更大数量的光子,从而改进信噪比。

[0154] 目标介质20、120可包括内部区域和表面层。所述表面层可包括一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个不同的层。在一些方面,所述表面层可包括两个、三个、或四个不同的层。

[0155] 所述表面层可包括受测者的颅骨、受测者的头皮、所述颅骨与受测者的脑区域之间的流体层、或其组合。所述内部区域可包括受测者的脑区域。

[0156] 所述流体可以是血液、水、脑脊液(CSF)、淋巴液、尿液等。所述流体流量可以是血流、水流、CSF流、淋巴流、尿流等。

[0157] 在某些方面,目标介质20、120可以是感兴趣的工业流。在某些方面,目标介质20、120可以是组织,包括但不限于哺乳动物组织、鸟类组织、鱼类组织、爬行动物组织、两栖动物组织等。在某些方面,目标介质20、120可以是人类组织。

[0158] 以上关于系统10、110、310所讨论的本公开的方面适用于并且可并入在此所描述的方法中。为了清楚,如果以上系统将本领域普通技术人员将理解的结构特征描述为暗示着存在以上所述的方法中的方法步骤或特征,则本公开明确考虑包括那些方法步骤或特征。作为非限制性示例,如果以上方法描述了接收准直光束的聚焦透镜,则本领域普通技术人员将理解这暗示了涉及光聚焦的方法步骤或特征的存在。

计算考虑

[0159] 可通过与常规光子漫射等式相似但利用动态吸收系数代替传统吸收系数(μ_a)的相关漫射等式来描述强度相关函数的衰减。也就是说,在传统光子漫射等式中,利用动态吸收项 $\mu_a + 2\mu'_s D_B k_0^2 \tau$ 来代替 μ_a 以便获得相关漫射等式,其中, μ'_s 为减小的散射系数, D_B 为充当血流指数的布朗漫射系数, $k_0 = 2\pi n/\lambda$ 为光波数,并且 τ 为相关时间。因此,可通过进行此替换从传统TD-NIRS求解获得时域扩散相关漫射等式的解。针对半无限介质,现场自相关函数的时域DCS(TD-DCS)求解 G_1 因此为:

$$G_1(\tau, \rho, z=0, t) = 2\pi c z_B(z_0 + 2z_B) \left(\frac{2\mu'_s}{\pi \mu_a} \right)^{\frac{1}{2}} \exp(-(\mu_a + 2\mu'_s D_B k_0^2 \tau)ct) \exp\left(-\frac{3\mu'_s \rho^2}{4ct}\right), \quad (1)$$

其中, t 为光子相对于激光脉冲在 $t=0$ 时的到达时间, ρ 为源-检测器间隔。

[0160] 归一化的现场时间自相关函数通过将 $G_1(\tau)$ 除以 $G_1(\tau=0)$ 来获得。通过这样做,获得路径长度相关的自相关函数,如下:

$$g_{1s}(\tau, S) = \exp(-2\mu'_s D_B k_0^2 S \tau), \quad (2)$$

其中,其通过组织的过渡时间 τ 已经被通过组织的光的路径长度 S 代替。这是一个重要的等式,因为其指示现场时间自相关函数的衰减率随光子路径长度线性地增大。此等式的另一重要结果是 $g_{1s}(\tau, S)$ 的路径长度相关衰减率与介质的吸收系数无关。 $g_{1s}(\tau, S)$ 最初是通过第一原理导出的并且通过在检测光子路径长度的分布上进行积分而扩展到CW-DCS,即

$$g_1(\tau) = \int ds P(s) g_{1s}(\tau, s) \quad (3)$$

针对通过高度散射介质的光漫射,通过时域光子漫射等式的求解给出 $P(s)$ 。

[0161] 实验上,对归一化强度自相关函数(g_2)进行测量,其通过 $g_2 = 1 + \beta G_1^2(\tau)/G_1^2(\tau=0)$ 而与 G_1 相关,其中, β 解释由于检测光的空间和时间相干造成的相干损失。DCS信噪比(SNR)线性地与 β 成比例。通过限制检测面积(典型地通过使用单模光纤来限定检测)来使得空间相干(以及通过扩展(SNR))最大化。在常规DCS中实现的最佳值 β 是1(使用偏光器)或0.5(不使用偏光器)。针对TD-DCS,光脉冲的相干长度通常小于通过散射介质的光子路径长度分布,从而使得 β 进一步减小(由于检测时降低的时间相干)。可针对不同的脉冲长度来计算,以便估计不同脉冲参数和门控对TD-DCS SNR的影响。例如,可根据关系式

$g_2(\tau) = 1 + \int ds \int ds' g_1(s, \tau) g_1(s', \tau) e^{-\frac{|s-s'|^2}{4D_B \tau}}$ 来估计 β 。针对1cm的源-检测器间隔, $\mu_a = 0.15 \text{ cm}^{-1}$ 并且 $\mu'_s = 12 \text{ cm}^{-1}$ (如用于图9至图11中的蒙特卡罗模拟,并且对1ns之后达到的光子进行测量),发现当使用300ps的光脉冲时 β 被降至0.28。假设脉冲调制光的相干长度是变换受限的并且由脉冲宽度乘以光速给出。更长的激光脉冲具有更长的相干长度、更大的 β 以及更多的光子,但是降低了我们可利用路径长度来分辨检测光并根据TPSF测量来估计散射系数的准确性。

[0162] 可例如通过检测比在CW-DCS中获取到的多3倍的光子来克服SNR的下降。此增长对于通过仅使用更短的间隔、更大的激光功率或更长的积分时间来实现是实际的。更长的激光脉冲具有更长的相干长度、更大的 β 以及更多的光子,但是降低了可根据TPSF测量或等效物对光学特性进行估计的准确性和精度。因此,通过使用调制源或脉冲调制源,DCS SNR少量降低,但是此降低意外地通过本发明的各方面的益处抵消,因此产生了非预期的性能净增长。

[0163] 针对DCS和非DCS时间分辨谱模式两者,在多个距离处的测量值促进将脑参数与头皮的混杂效果进行鉴别。例如,通过在三个不同的距离处对TPSF进行测量,脑内吸收系数和散射参数可有效地与脑外参数间隔开。这些方面还实现用于同步TD和DCS的新型策略,尤其包括对TPSF和DCS进行双层拟合以便量化脑和脑外光学特性和血流量。可通过多距离DCS测量对脑外厚度进行估计。然而,根据DCS的估计取决于层的吸收和散射特性。通过在本发明中将TD和DCS测量进行组合,由一个或多个层组成的模型可跨两种模式而拟合并且根据数据一次估计所有的层厚度、吸收、散射和血流量。因此,本发明是一项重大创新,其直接解决了经皮脑光学测量的最根本的并发症。可利用单源-检测器间隔、或者以多个检测器和/或源进行全局或单独分析而跨多个距离(以任何组合、全部地或部分地)来执行本发明的测量和分析。

示例

[0164] 示例1. 蒙特卡罗模拟。

[0165] 使用如图2中所展示的理论装置以及以上所讨论的理论考虑,对双层系统执行蒙特卡罗模拟以便展示利用本公开的方面可实现的结果。还针对CW-NIRS和CW-DCS来执行蒙特卡罗模拟。图9至图11示出了这些模拟的结果。所述双层系统具有厚度为12mm的顶层以及具有无限厚度的底层。在所述模拟中使用以下参数: $\mu'_{s, \text{顶部}} = 12\text{cm}^{-1}$; $\mu_{a, \text{顶部}} = 0.10\text{cm}^{-1}$; $Bf_{i, \text{顶部}} = 1 \times 10^{-8}\text{cm}^2/\text{s}$; $\mu'_{s, \text{底部}} = 12\text{cm}^{-1}$; $\mu_{a, \text{底部}} = 0.15\text{cm}^{-1}$; 并且 $Bf_{i, \text{底部}} = 6 \times 10^{-8}\text{cm}^2/\text{s}$ 。

[0166] 在图9中,根据飞行时间的绝对信号被示出用于三个不同的源检测器间隔。通常,探针无创地放置在头皮或皮肤的表面上以用于对脑血流和/或氧合进行经颅测量。在CW DCS现有技术中,2cm或更大的源-检测器间隔通常需要达到穿透成人头部的足够深度以便实现对大脑特性的测量。在TR和CWNIRS现有技术中,3cm或更大的典型间隔用于达到大脑以进行脑氧合测量。与DCS相比,NIRS需要更大的间隔。DCS在对大脑的灵敏度上具有优点,因为与头皮相比大脑中的更大血流速使能对期望脑流量与非期望表面流量进行某种鉴别。如从图9中可见的,发射光的绝对强度随飞行时间降低,但随着源检测器间隔更小而增大。

[0167] 图10示出了其晚于被指定为门控时间的飞行时间而到达的光子的累计总数。使用更晚的门控时间引起了更多表示更深组织的信号,这是非常令人期望的。然而,如附图所示,更晚的门控时间引起了更低的信号水平,这是非常不期望的,因为信噪比也会相应地更糟。因此,存在对可以采用的时间门控量的实际限制。例如,根据附图,针对3cm(在现有技术中使用的典型值)的源-检测器间隔,时间门控时间1.3ns引起90%的信号下降。重要的是注意到,在现有技术中,此10%的光主要表示感兴趣的实际信号,并且在门控之前90%的信号主要表示非预期表面信号。因此,虽然被时间门控抑制的信号在幅值上较大,但是其不会贡献更多的兴趣信息。因此,通过使用时间门控对信噪比的实际降低并没有如将简单预期的那么大。然而,本发明的另一优点是,可通过减小源-检测器间隔同时还提高对来自大脑的信号灵敏度来增大信噪比。这在现有技术中是不可能的,因为在那种情况下减小间隔降低了来自大脑的感兴趣的期望信号的贡献。然而,本公开的新颖性为:一个或多个时间门控可用于对兴趣信号进行选择 and/或鉴别。例如,在图10中,虚线示出了在1.3ns处应用的时间门控。在此情况下,在所述门控时间之后检测到的从1cm的源-检测器间隔产生的信号具有可与在现有技术中使用的整个信号的信噪比相比较的信噪比。在本发明中,所述信号主要来自兴趣组织,而在现有技术中所述信号主要来自表面组织。因此,本公开使能使用更小的源-检测器间隔,具有对兴趣组织的增加信号以及灵敏度的益处。

[0168] 在图11中,模拟示出了在DCS现有技术中对大脑的2倍灵敏度、以及与NIRS现有技术相比3.6倍灵敏度的典型净益处。在其他配置下,本发明的实施例可以赋予甚至更大的改进。

[0169] 示例2.静态均匀体模。

[0170] 针对此示例,使用与图1中所展示的系统相类似的系统。所述系统包括间隔开1cm的单个TR-DCS源和单个TR-DCS检测器。目标介质为具有以下特性的稀释牛奶样本: $\mu'_{s} = 7.5\text{cm}^{-1}$; 以及 $\mu_{a} = 0.04\text{cm}^{-1}$ 。所述TR-DCS源是以150MHz对100ps光脉冲进行发射的脉冲调制激光器。如图12所示,由所述检测器收集的TPSF具有-6ns的脉冲长度。整个TPSF的积分提供了图13中所示的相关函数。此相关函数将等于CW相关函数(利用较短相干长度激光器)。自相关函数B的振幅被降低,因为较短和较长路径不干扰。这展示了相对于信噪比必须被考虑在内的附加因素。

[0171] 将若干门控如下地应用于TPSF(图15的破折号之后的参考号):CW(>3ns)-1502、720ps-1504;480ps-1506;240ps-1508;120ps-1510;60ps-1512;以及24ps-1514。在图14中的TPSF上展示了24ps门控,并且其他门控具有相同的开始时间。图15中展示了自相关函数,其中以上参考号指向每个对应门控的函数。此数据展示了需要在光源的相干长度、TPSF与门控宽度之间找到折中以便使信噪比最大化。

[0172] 进一步发现的是,与信噪比相关的另一因素是相关函数 β 的幅值也取决于路径长度分布。使用相同的安排,在时变时将一组60ps的门控应用于TPSF,如图16中所展示的。第一门控1602、第二门控1604、第三门控1606、第四门控1608、第五门控1610、第六门控1612和第七门控1614提供在图17中绘制的自相关函数以及在图18中绘制的测量 β 值。CW自相关函数和测量 β 值由参考号1616来表示。

[0173] 通过使用以上在计算考虑部分中描述的等式,根据相关曲线对流量进行估计。根据时间门控与介质中的光子速度的乘积来确定路径长度。可根据TPSF来测量散射系数。对不同时间门控的路径长度相关自相关函数进行绘制(如图19中所展示的),并且后续对血流量与散射系数的乘积进行提取。 $D_b\mu'_s$ 为拟合相对 s ,以便得到 $D_b\mu'_s$ 。针对所述路径长度,对根据所述拟合所产生的斜率进行绘制(如图20中所展示的)此曲线图为TPSF提供针对 t_0 的校准。这些结果根据路径长度确认了理论上预测的线性行为。

[0174] 示例3.动态均匀体模。

[0175] 在示例3中使用来自示例2的试验设置。目标介质为具有以下特性的硅溶液 $\mu'_s = 3.5\text{cm}^{-1}$;以及 $\mu_a = 0.04\text{cm}^{-1}$ 。在硅溶液的底部放置搅拌机构。针对各种搅拌器速度设置1、2、3、4、5、6、7和8来获取TPSF,其中,更大的数字指示更快速的搅拌。所述TPSF与不同搅拌器速度中每个速度完全相同,如图19中所绘制的。将240ps的门控应用于如图21中所示的TPSF。在图22中绘制不同搅拌器速度的自相关函数。搅拌器速度设置1、2、3、4、5、6、7和8的参考号分别为2001、2002、2003、2004、2005、2006、2007和2008。自相关函数随着搅拌器速度增大(即增大的流量)而衰减得更快。此示例提供了对流量变化的灵敏度的证据。

[0176] 示例4.体内时间门控流。

[0177] 示例2和示例3的光源和检测器以0.5mm的间隔距离被耦合至大鼠的头部。获取图23中示出的TPSF,并且将31个门控应用于TPSF。每个门控为48ps,并且其各自相对于前一门控而偏移12ps。所述门控跨图23中的突出显示的矩形。针对时间延迟,对时间门控自相关函数 β 的幅值进行绘制,如图24中所示。再次,所述幅值紧随预测行为。绘制斜率 g_{1s} 相对路径长度(如图25中所展示的)揭示了两种不同的方案。更短的路径长度方案(在图25中被指定为“更早”)用于更早的 $D_s\mu'_s$,并且更长的路径长度方案(被指定为“更晚”)用于更晚的 $D_b\mu'_s$ 。假设散射可以恒定,则这些不同的斜率可以是不同流量的乘积。更早 $D_b\mu'_s$ 的更慢斜率对应于头皮和颅骨区域中的更慢流量,并且更晚 $D_b\mu'_s$ 的更快斜率对应于脑区域中的更快流量。

[0178] 示例5.血碳酸过多症。

[0179] 在正常呼吸状况下可替代地利用大鼠、并且利用百分之几的 CO_2 机械地进行通风来重复示例4的实验设置和程序,这具有差分地增大大脑中的血流量而无需增大体表中的血流量的效果。图26中示出了血碳酸正常结果和血碳酸过多症结果的曲线图。更短路径长度的光子未示出血碳酸正常与血碳酸过多症之间的变化,但是后到达光子具有更快的斜率,这指示在大脑中所期望的更快流量。

[0180] 虽然以上详细描述已经示出、描述并指出了应用于各个实施例的新颖性特征,但是将理解的是,可在不脱离本公开的精神的情况下对所展示的设备或算法的形式和细节方面进行各种省略、替代和变化。如将认识到的,在此所描述的本公开的某些实施例可被实施在并不提供在此所阐述的所有特征和益处的一个形式内,因为一些特征可与其他特征分开使用或实践。在此所公开的某些公开内容的范围是由所附权利要求书而非上述描述来指示。所有在权利要求书的意义和等效范围内的变化都被包涵在所述权利要求书的范围内。

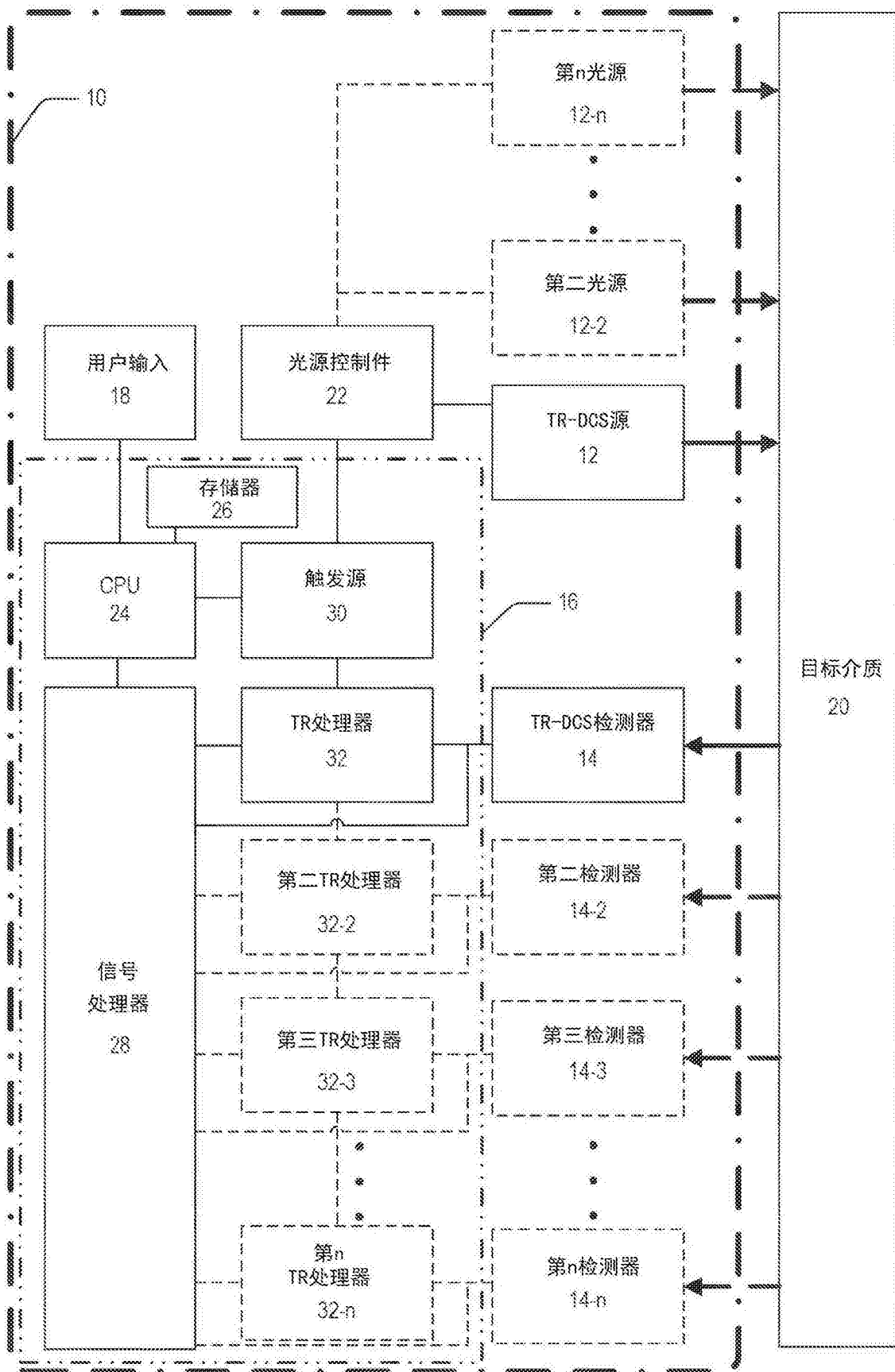


图1

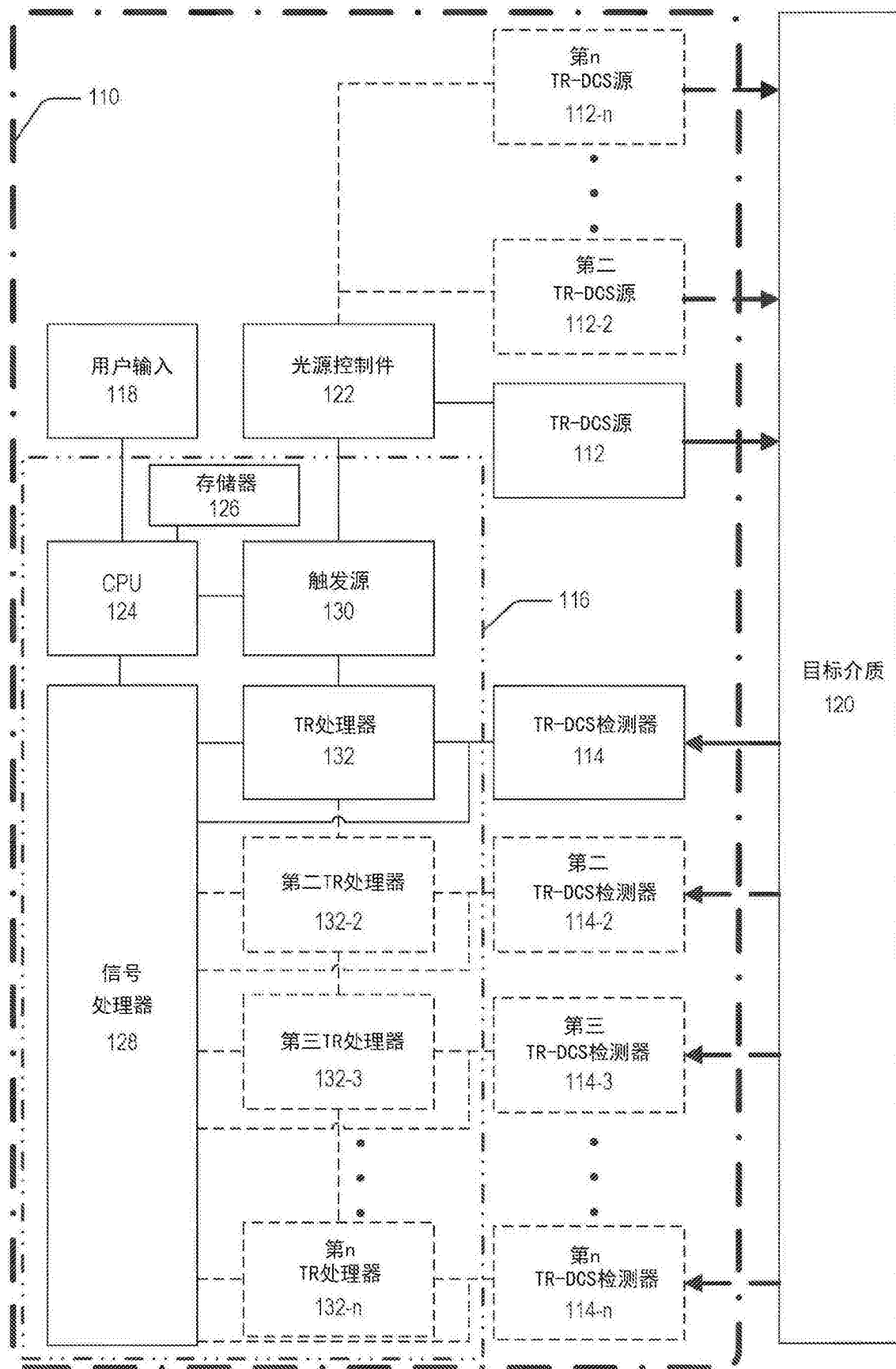


图2

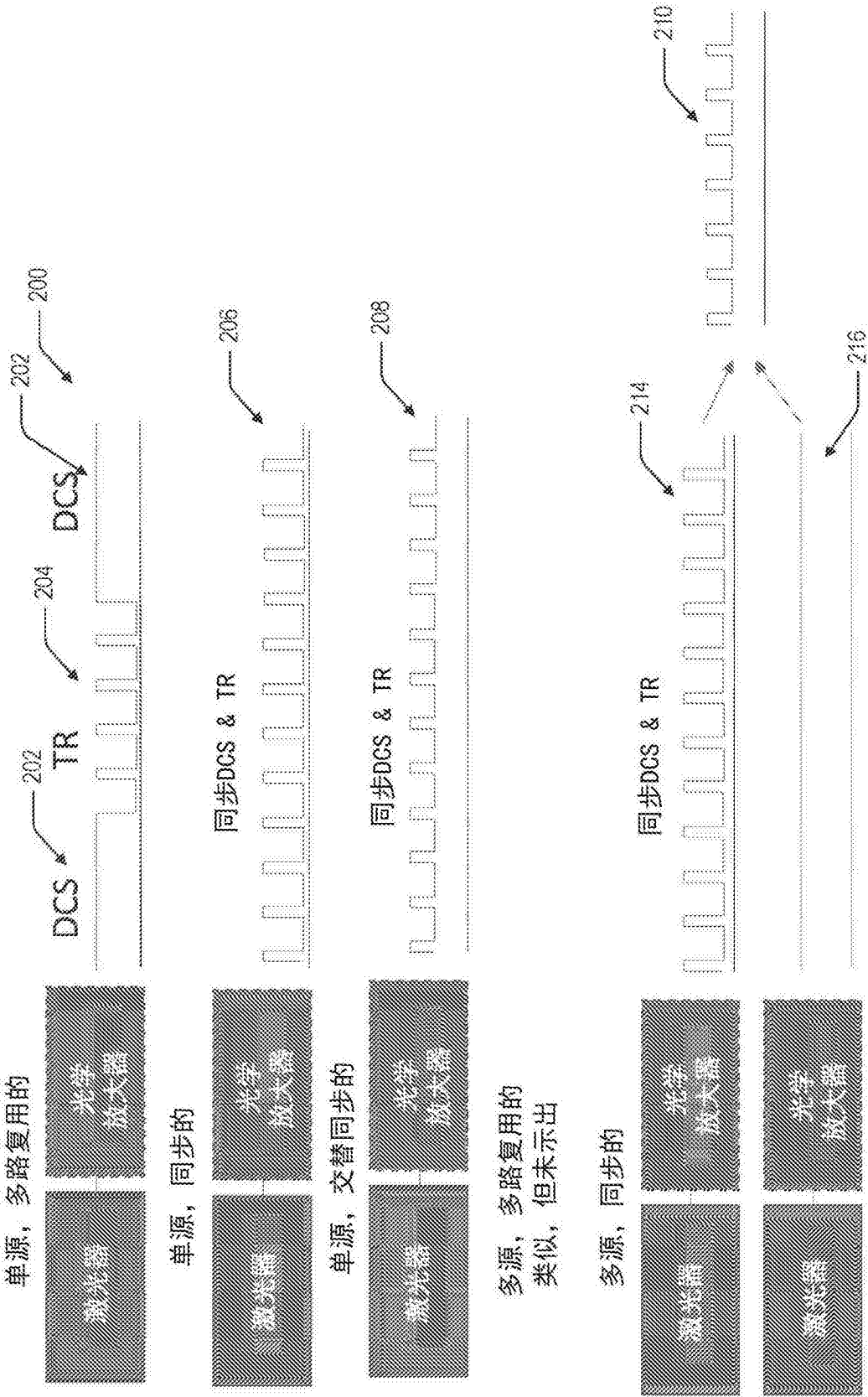


图3

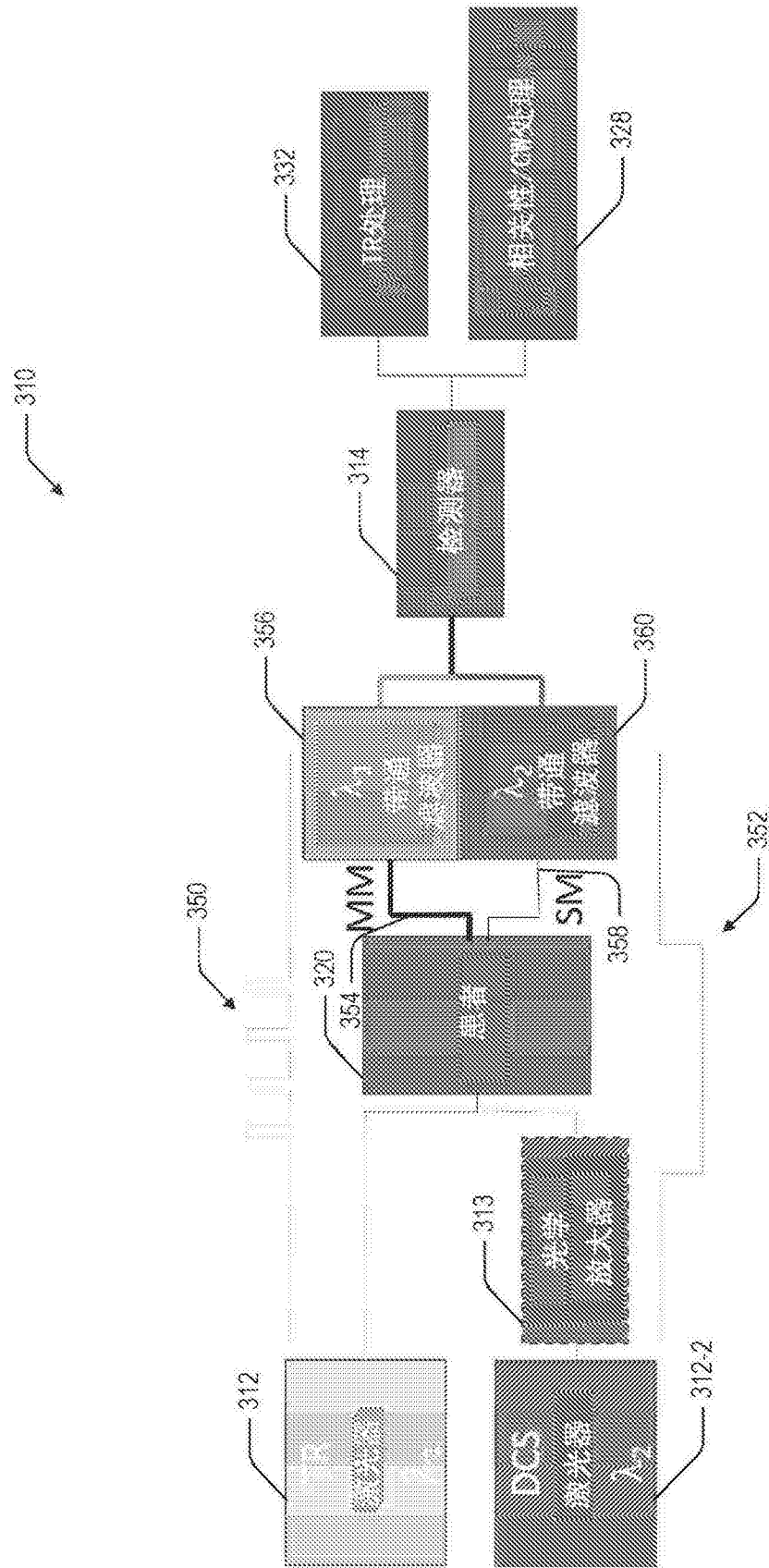


图4

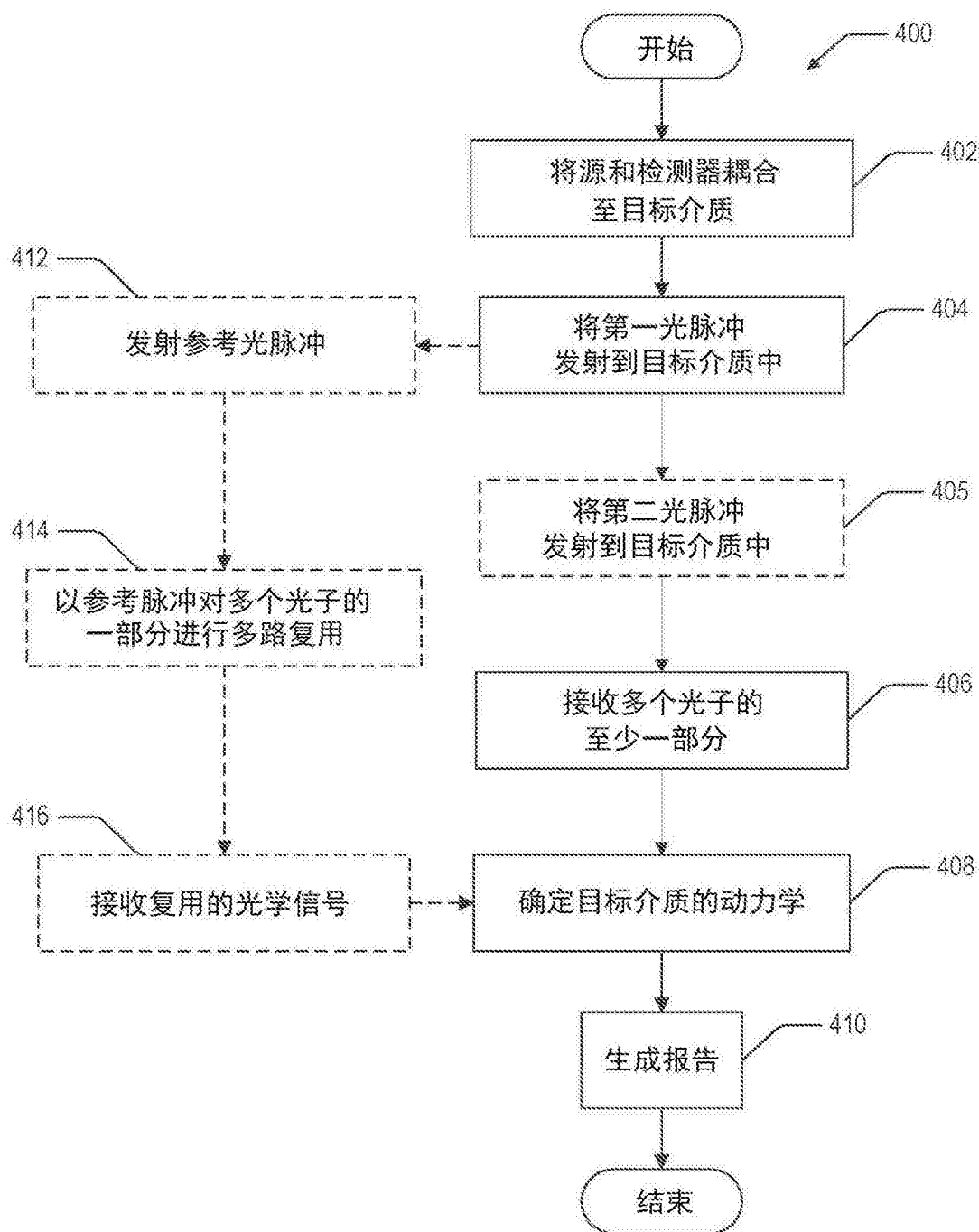


图5

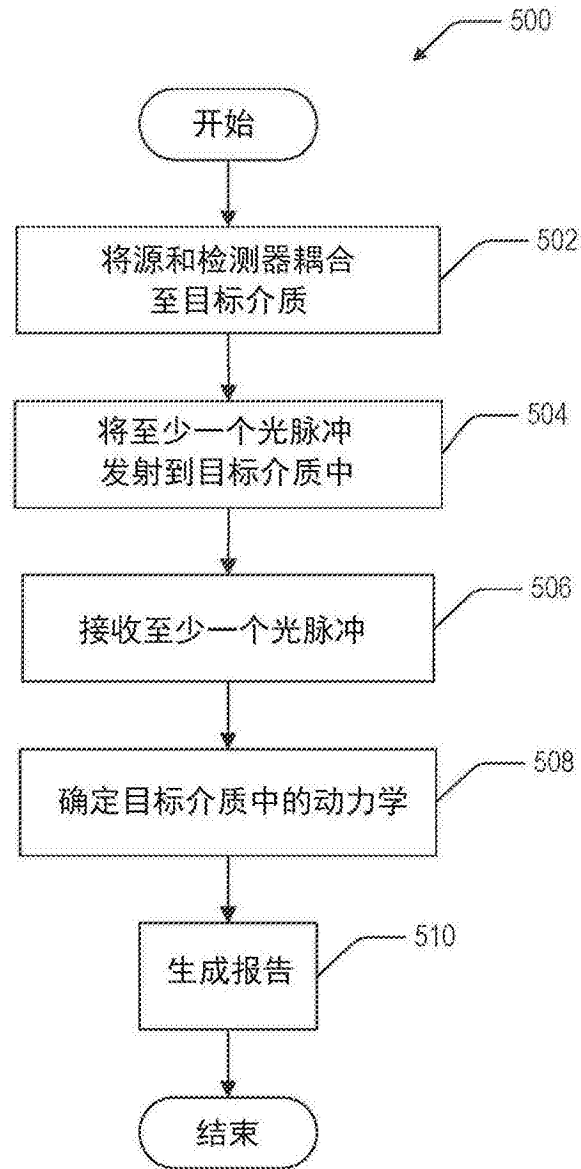


图6

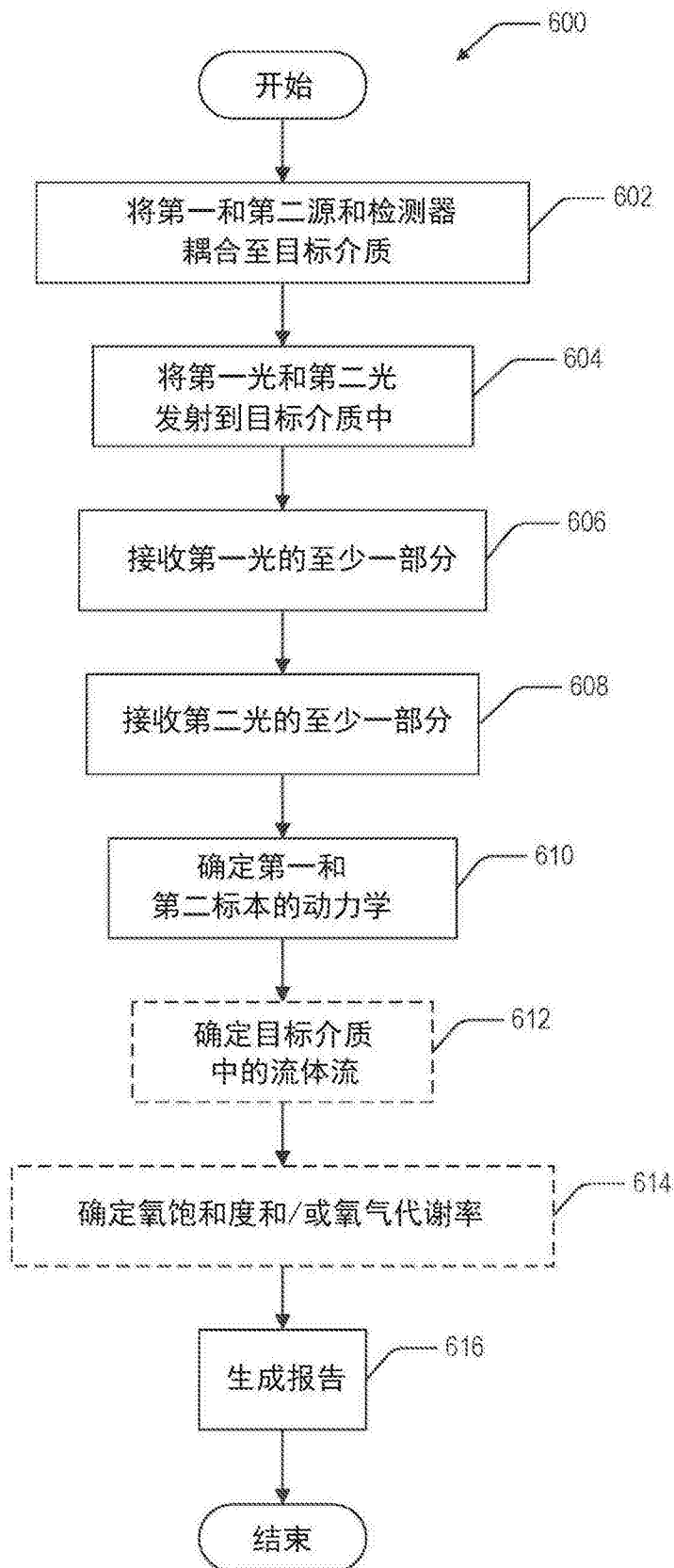


图7

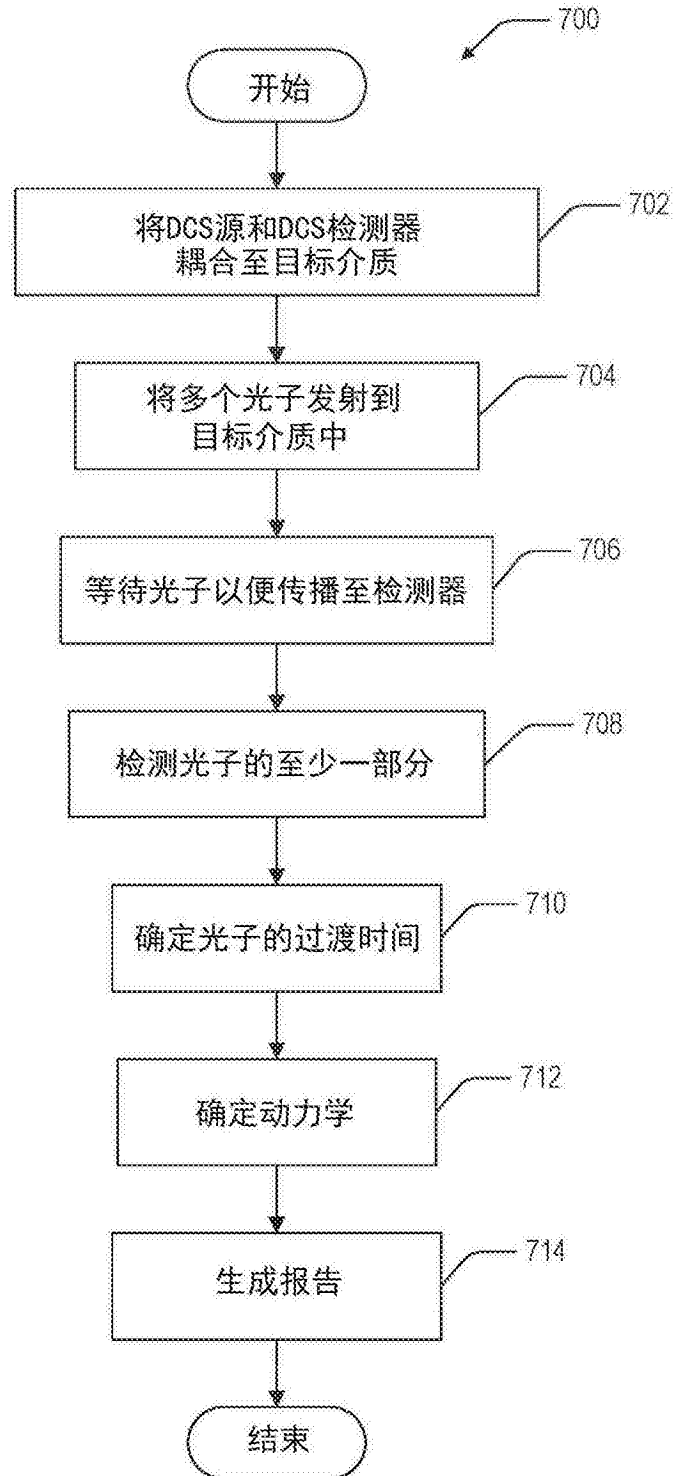


图8

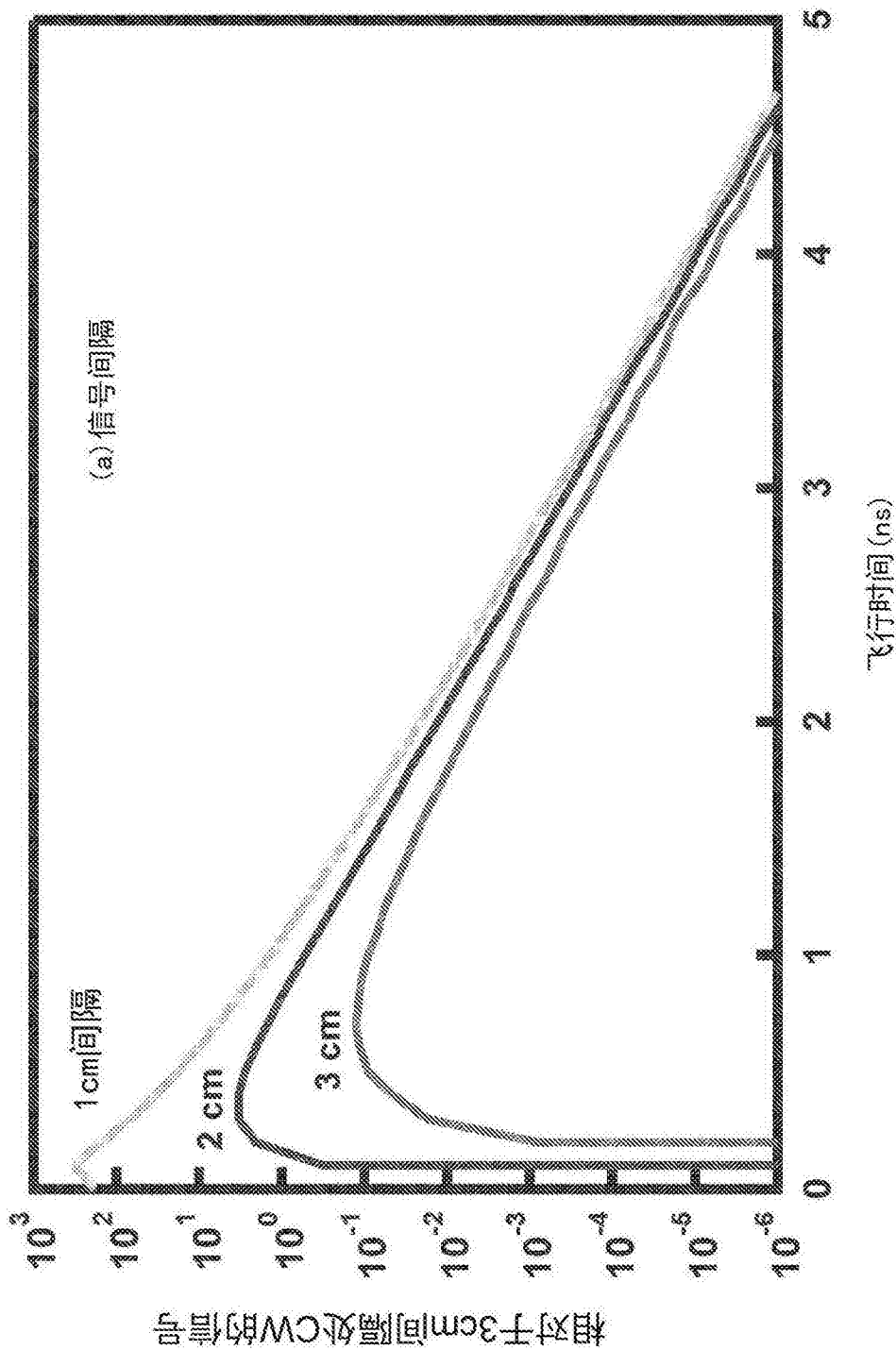


图9

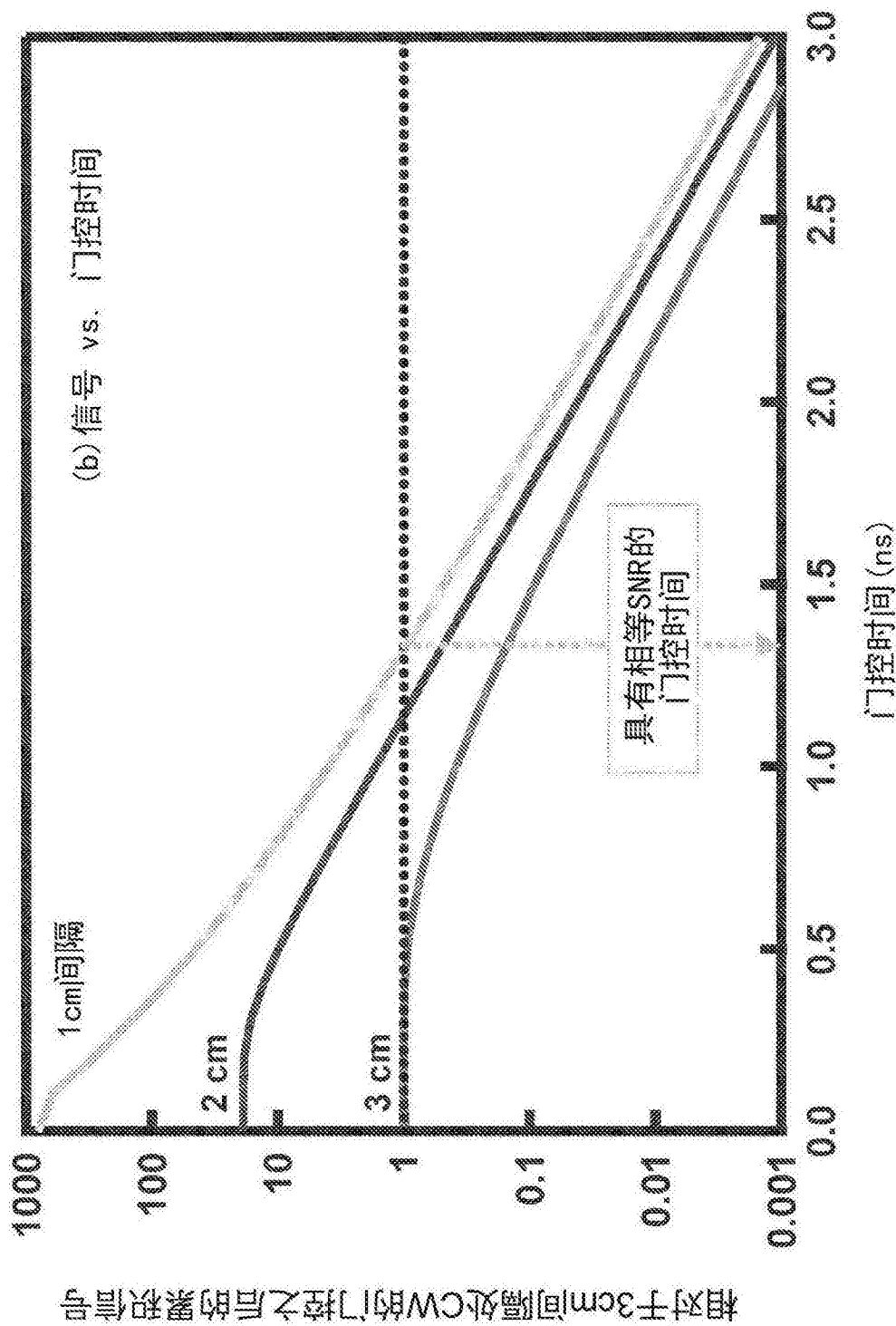


图10

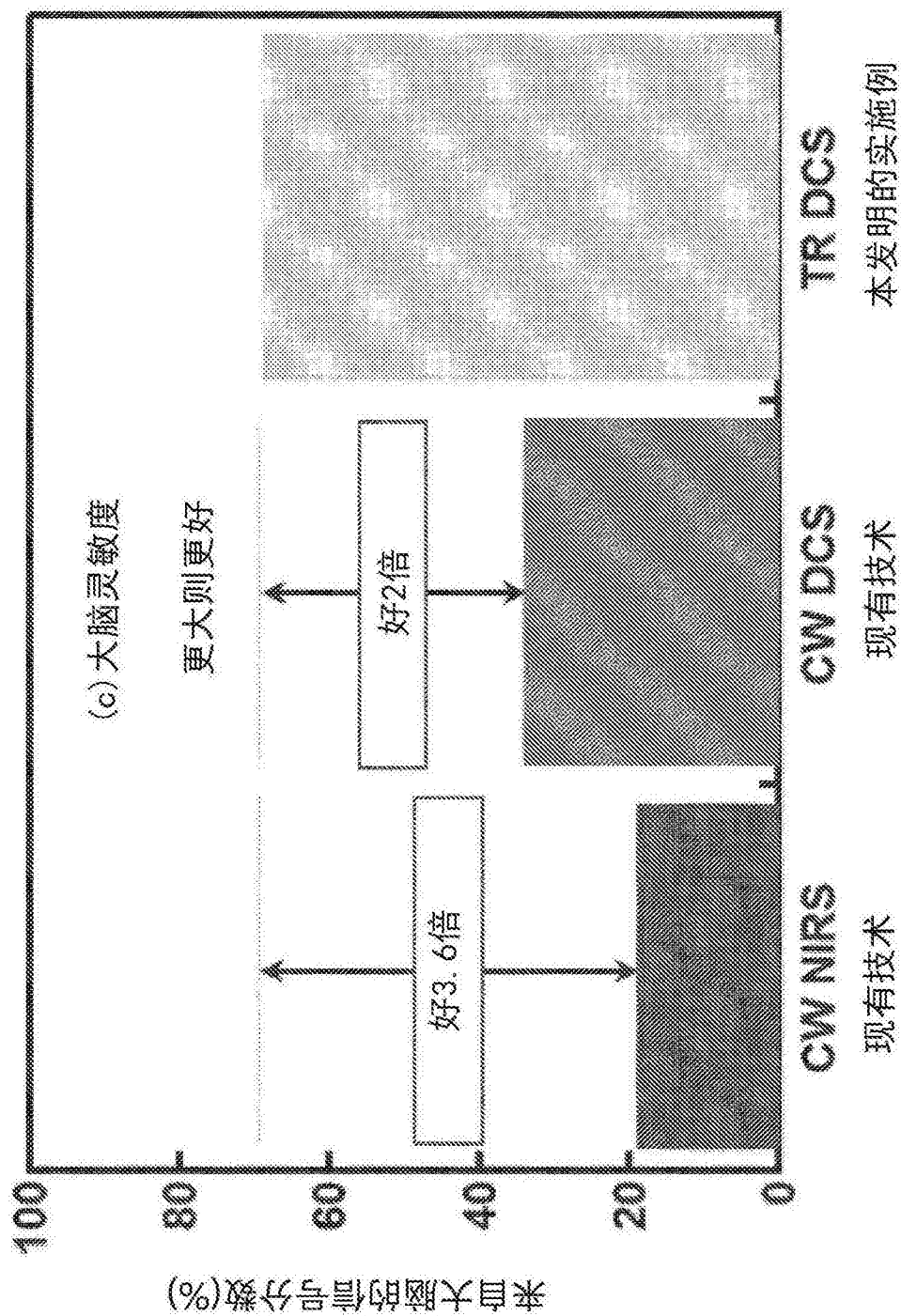


图11

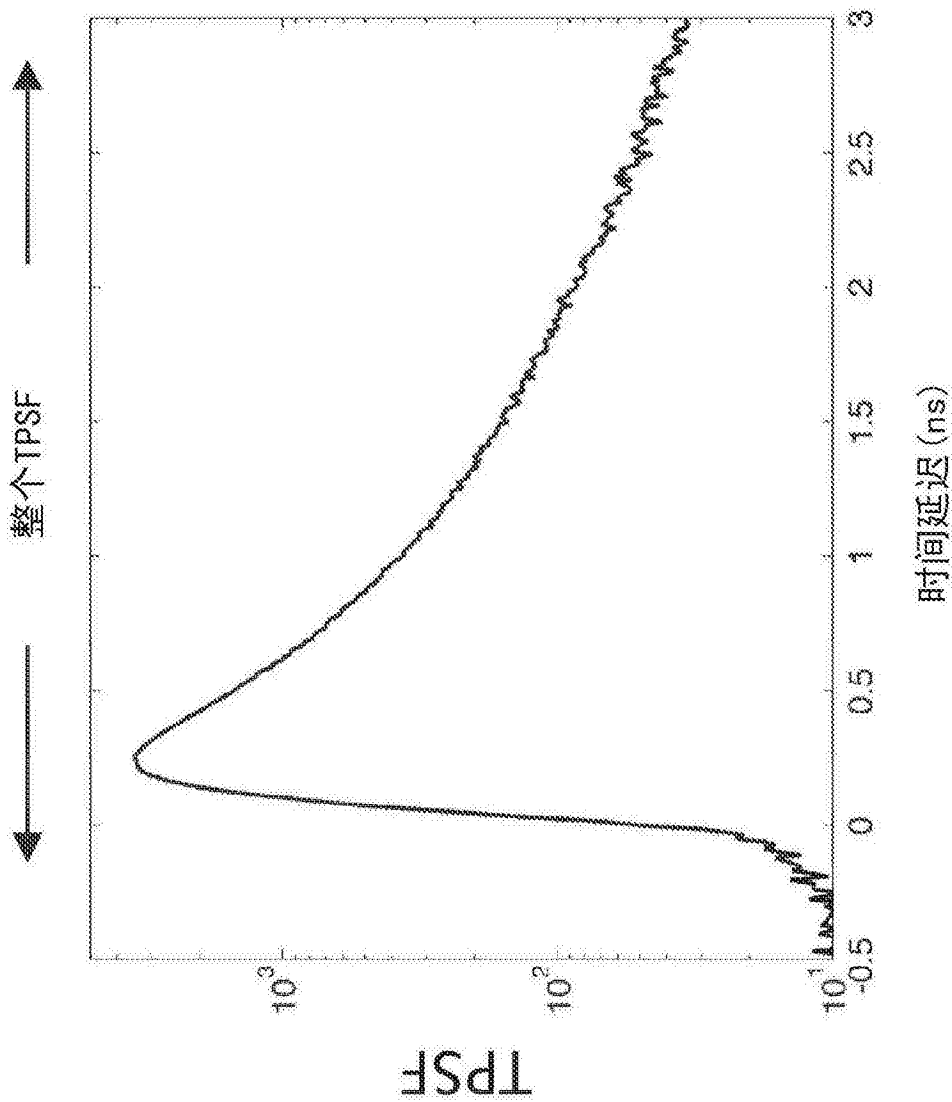


图12

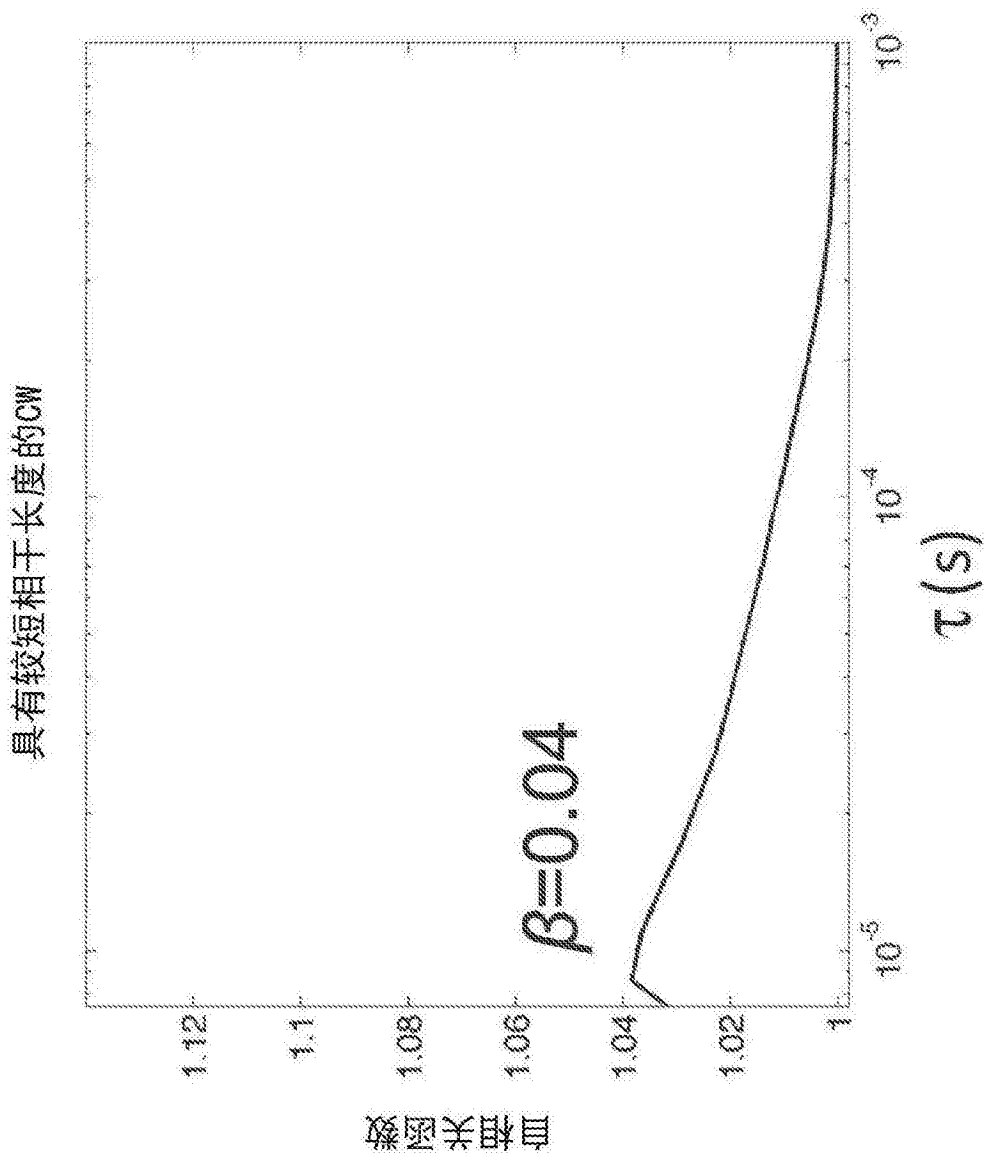


图13

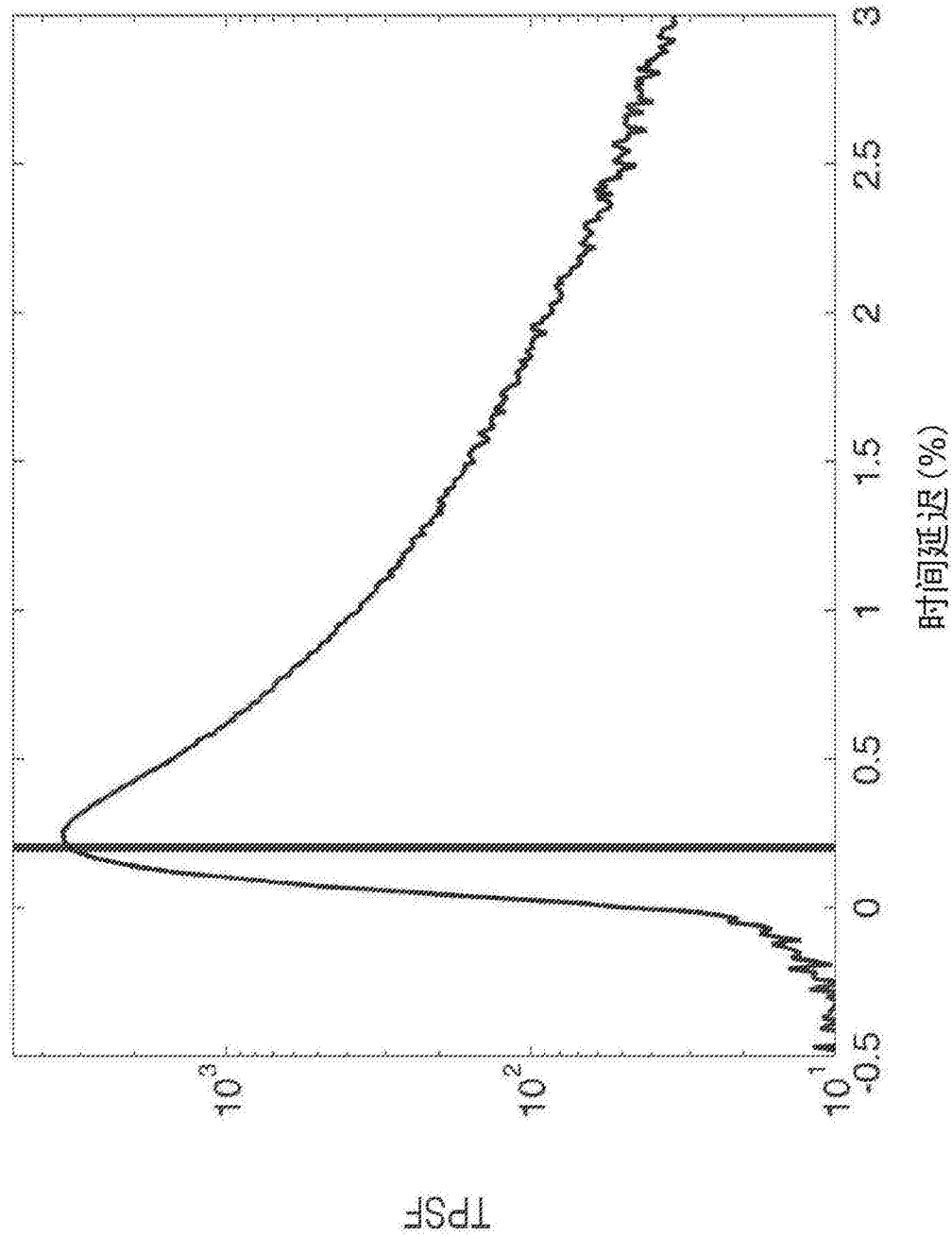


图14

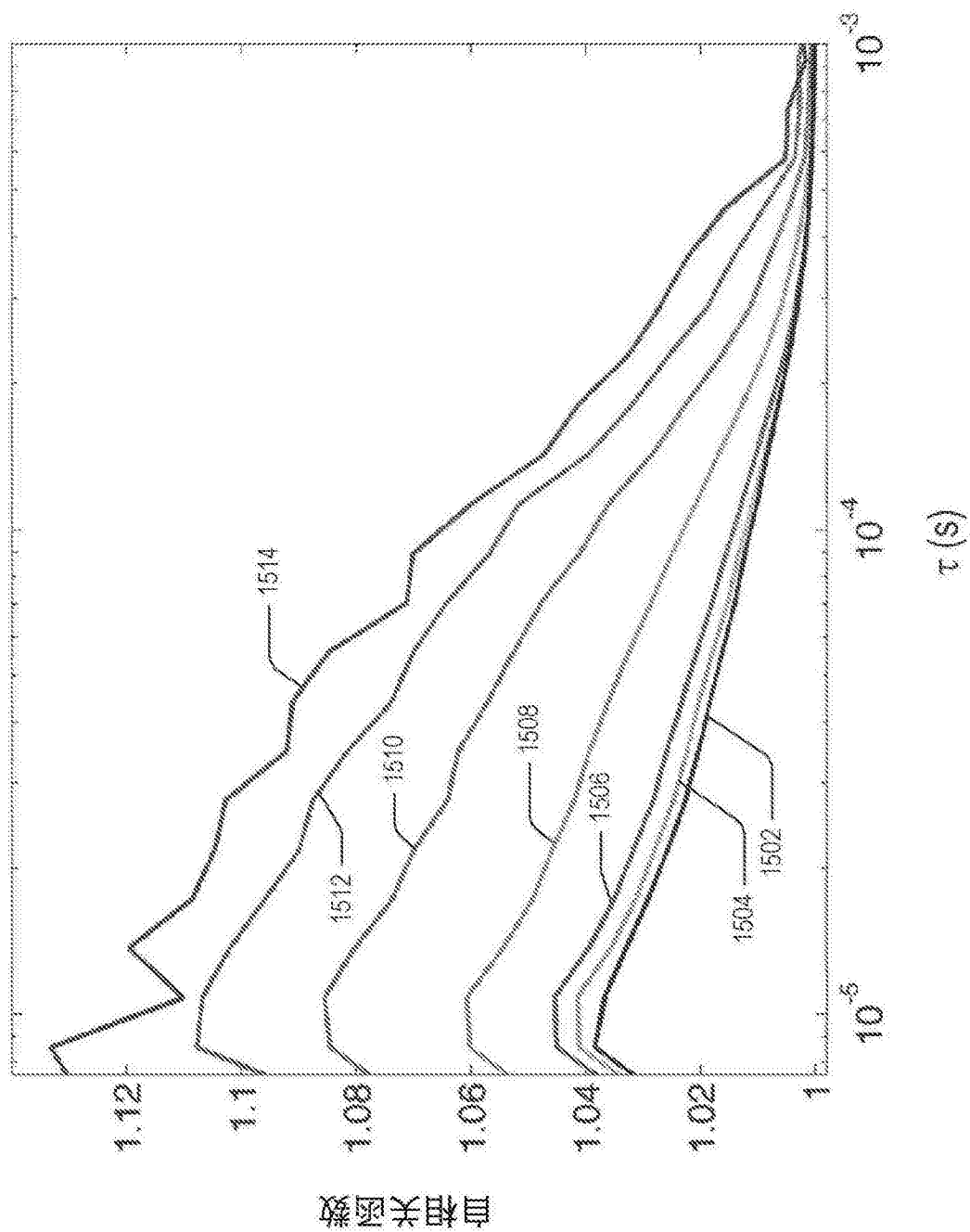


图15

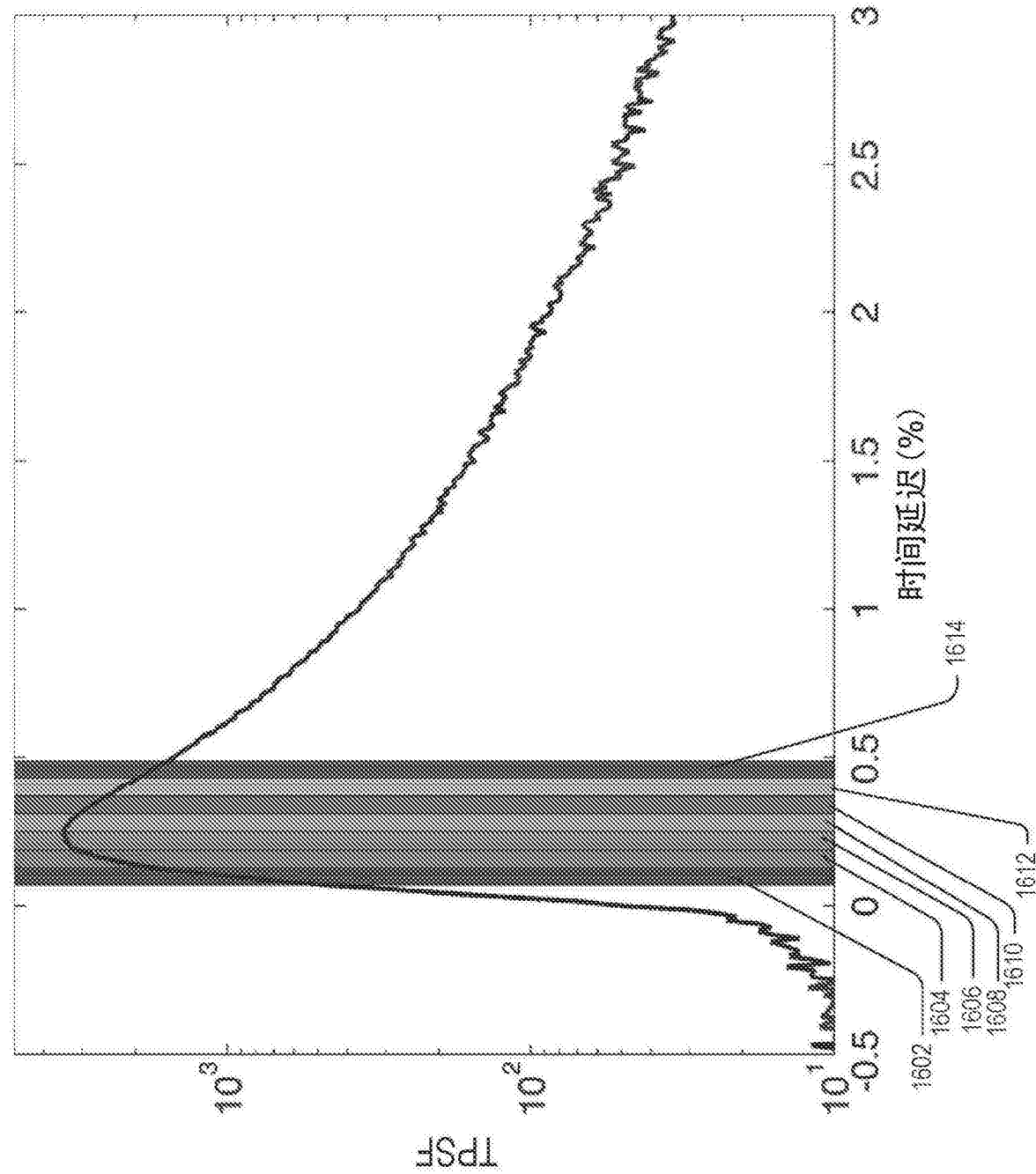


图16

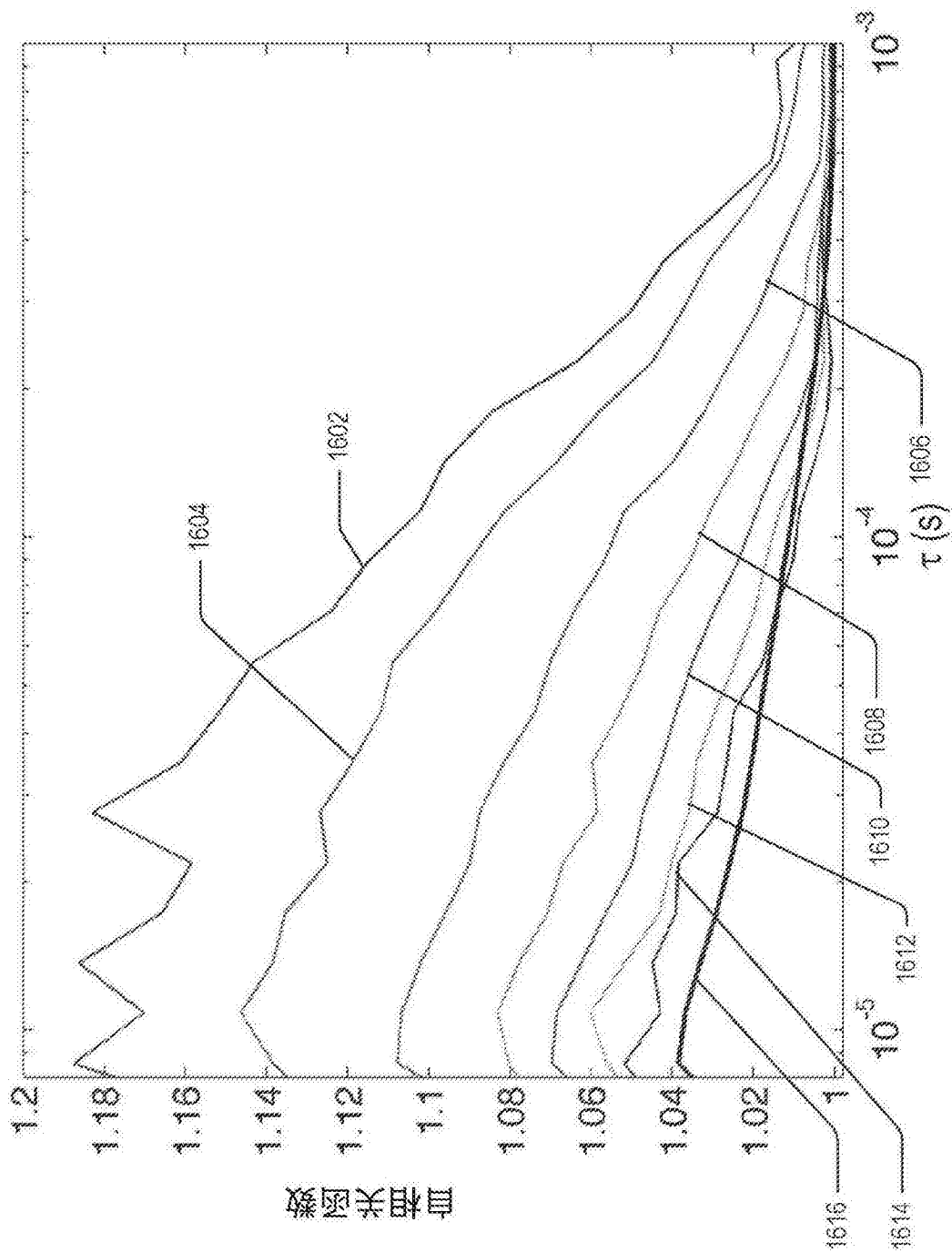


图17

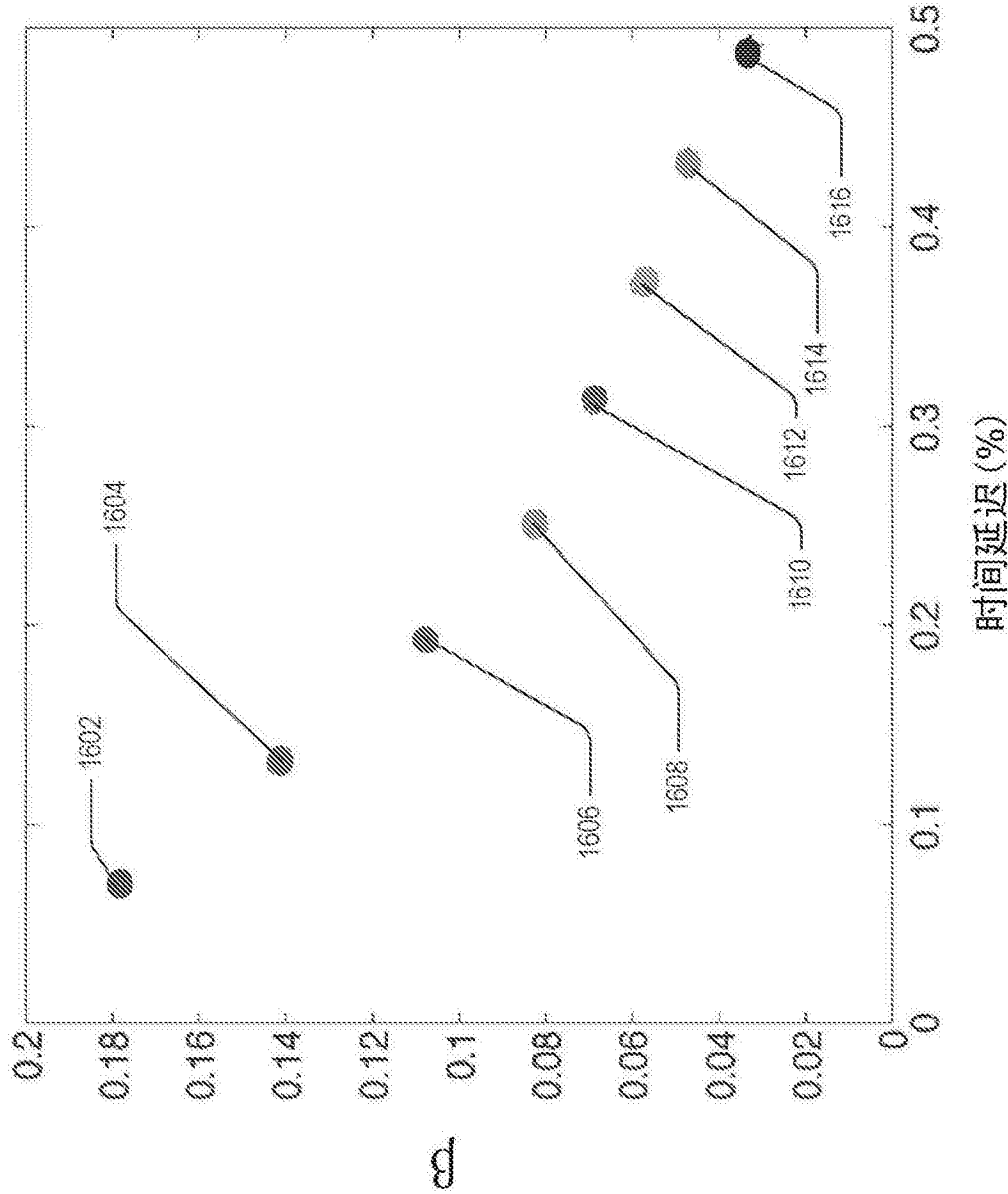


图18

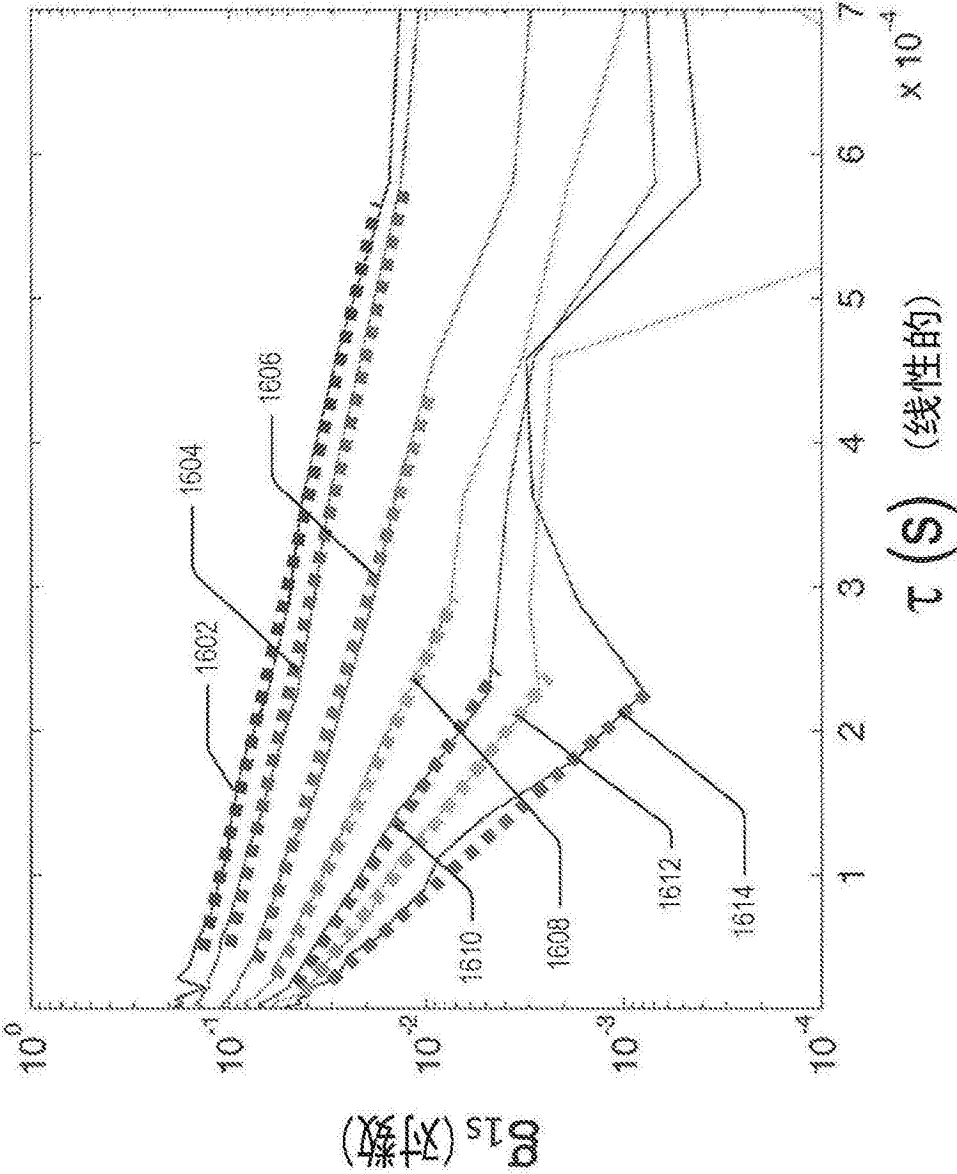


图19

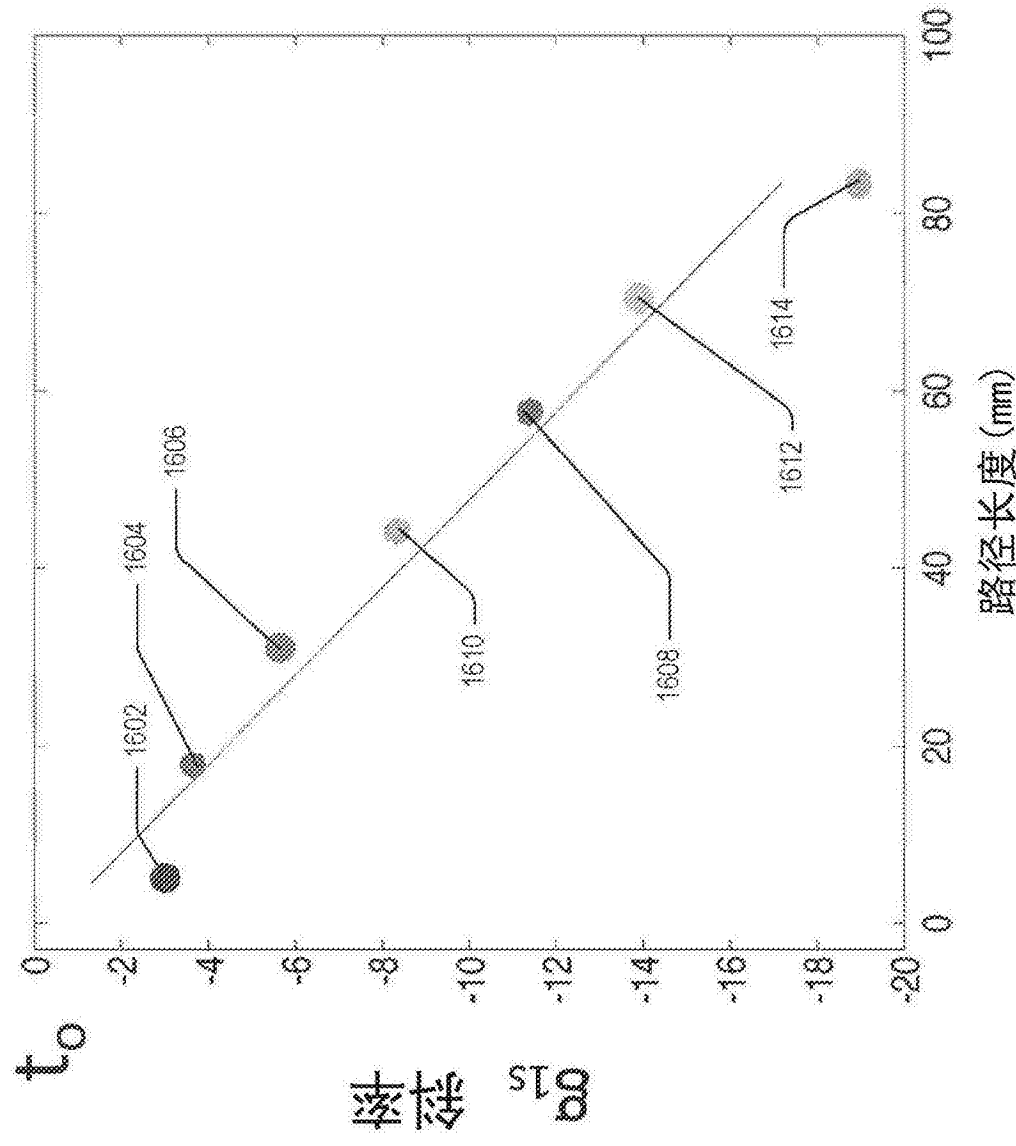


图20

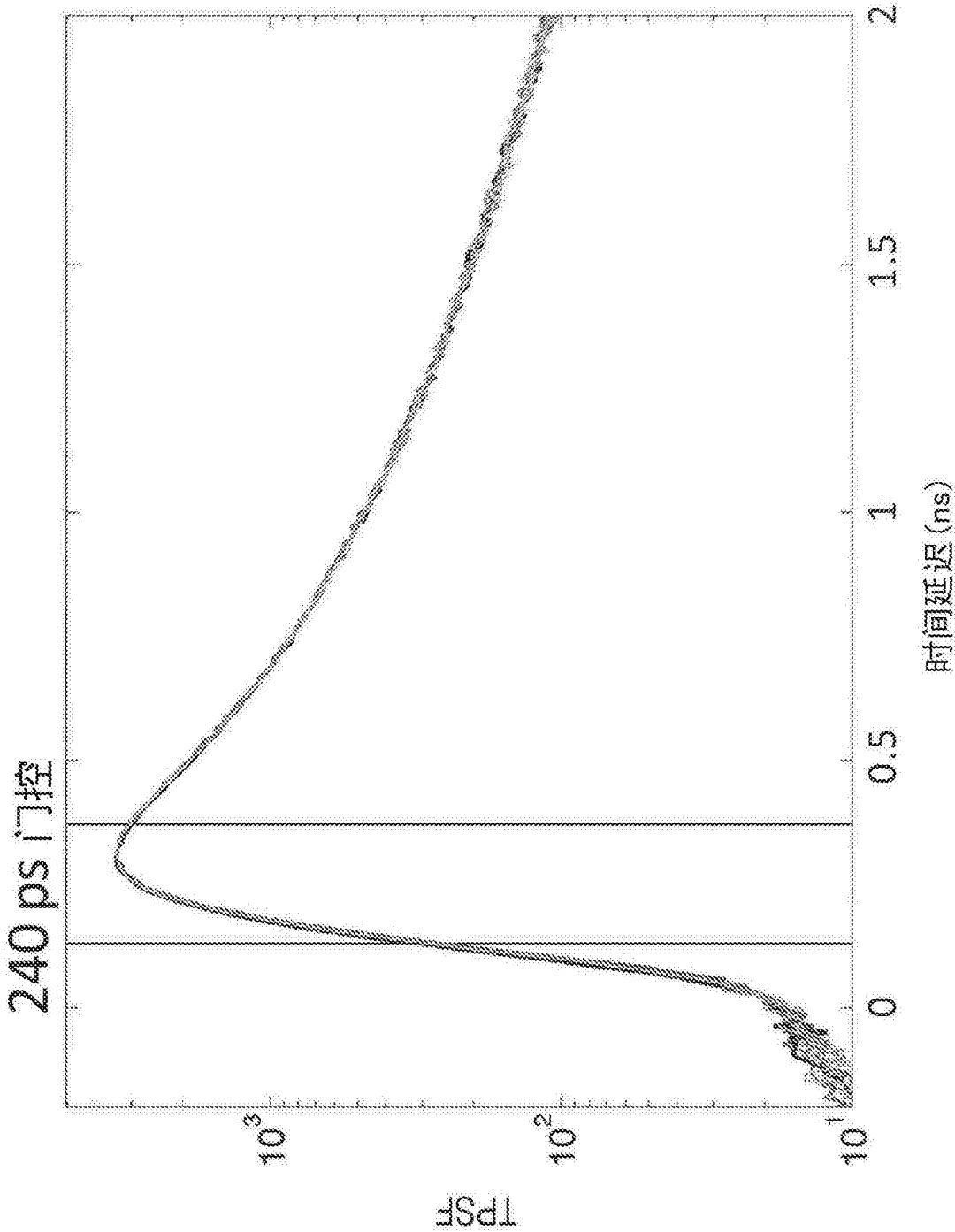


图21

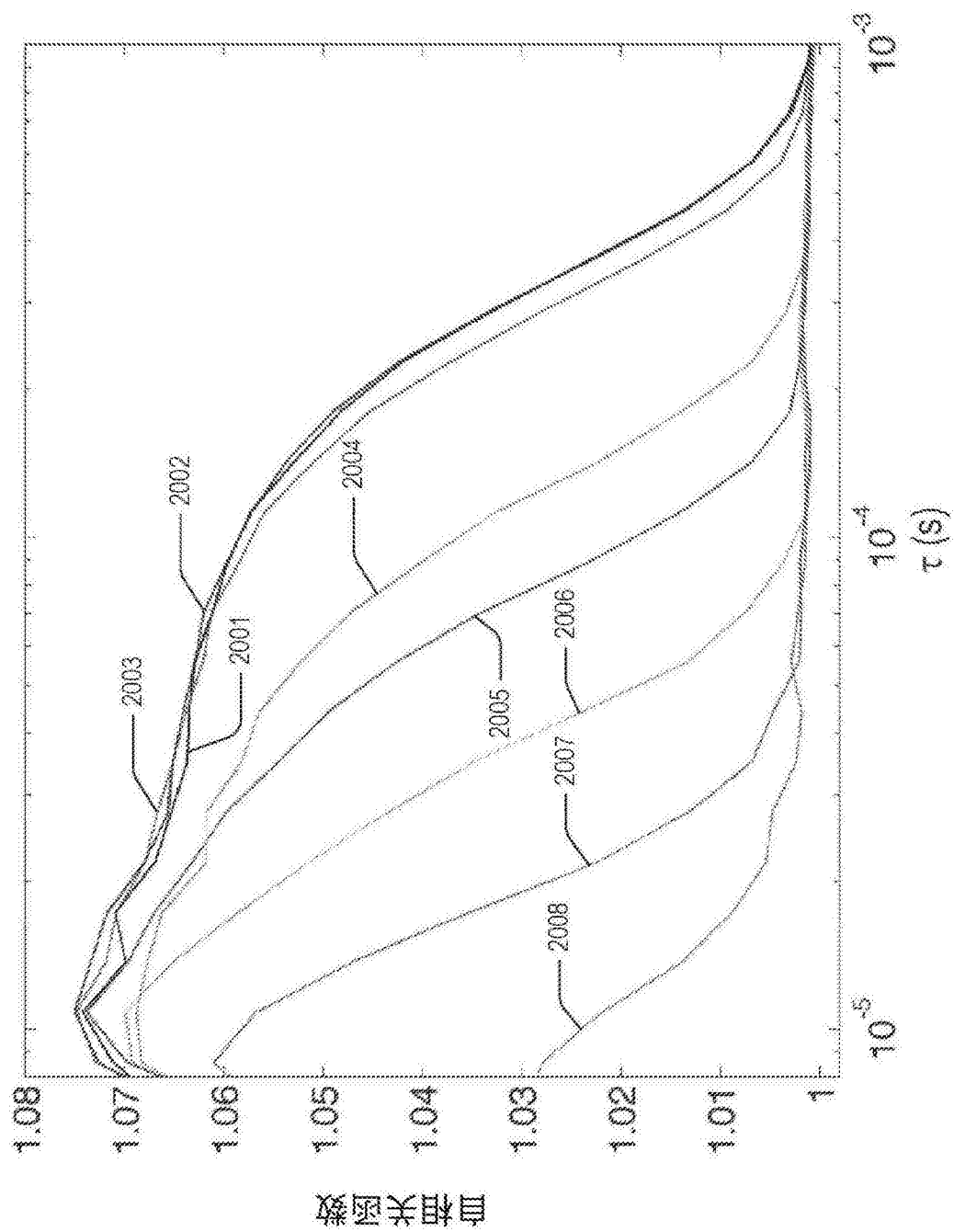


图22

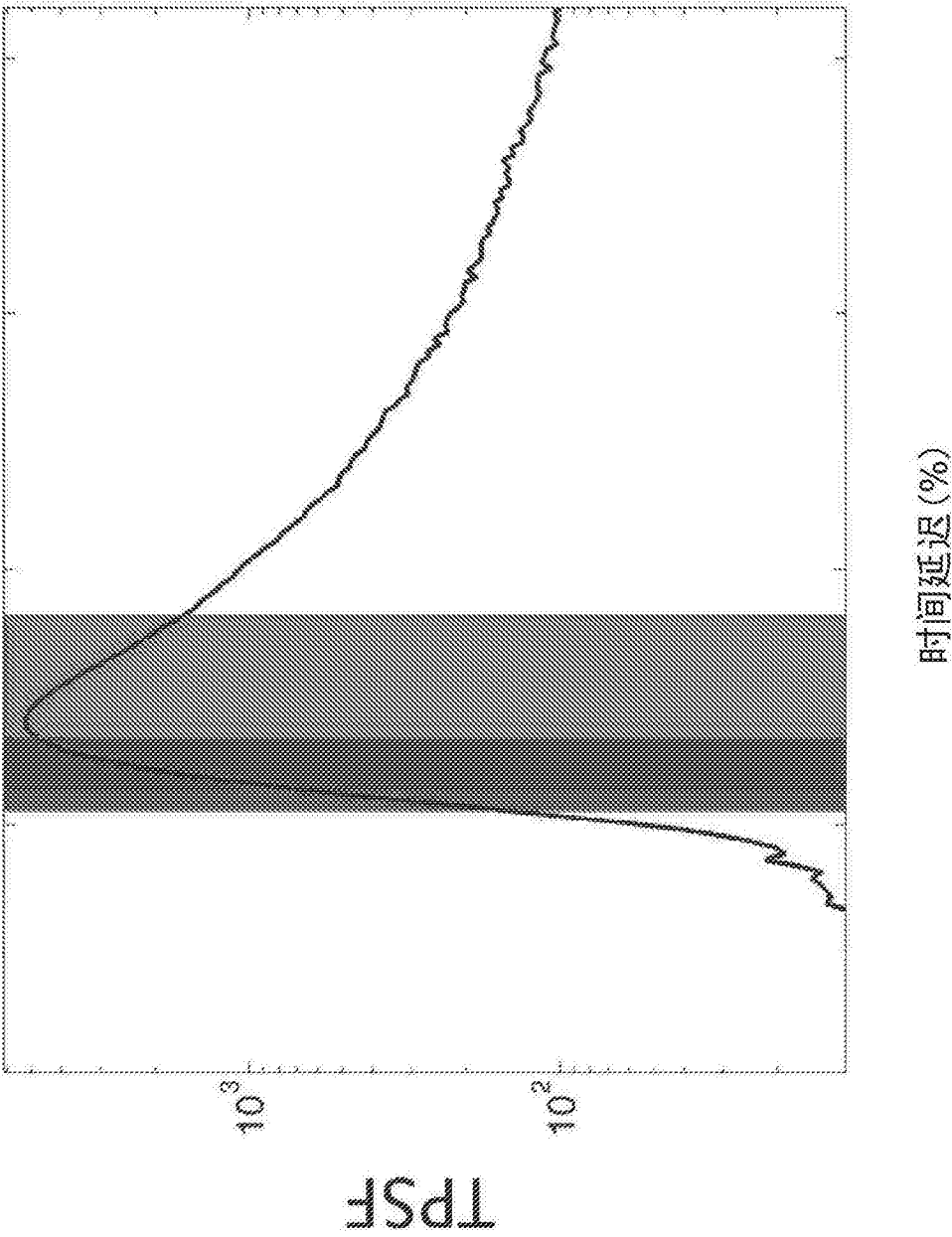


图23

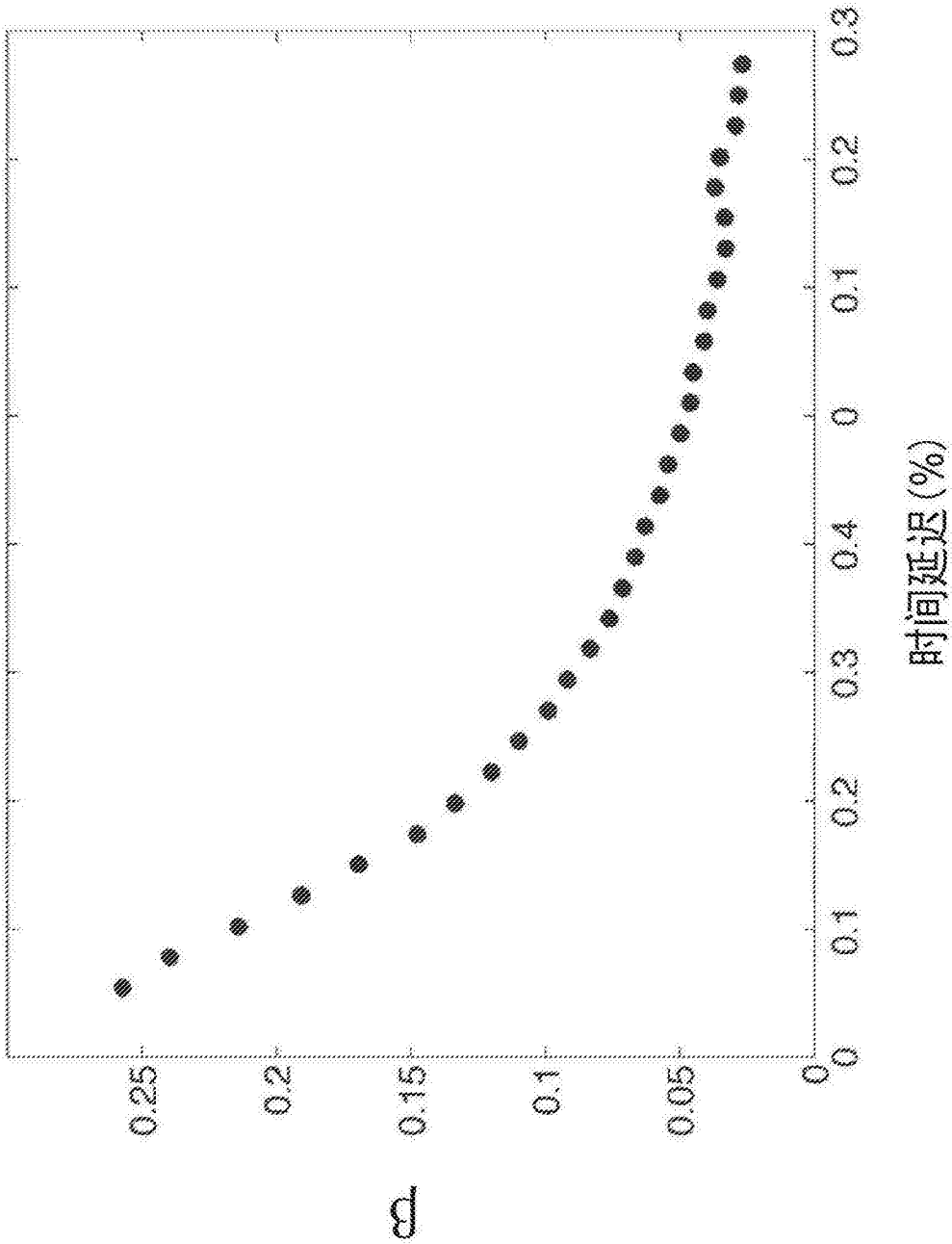


图24

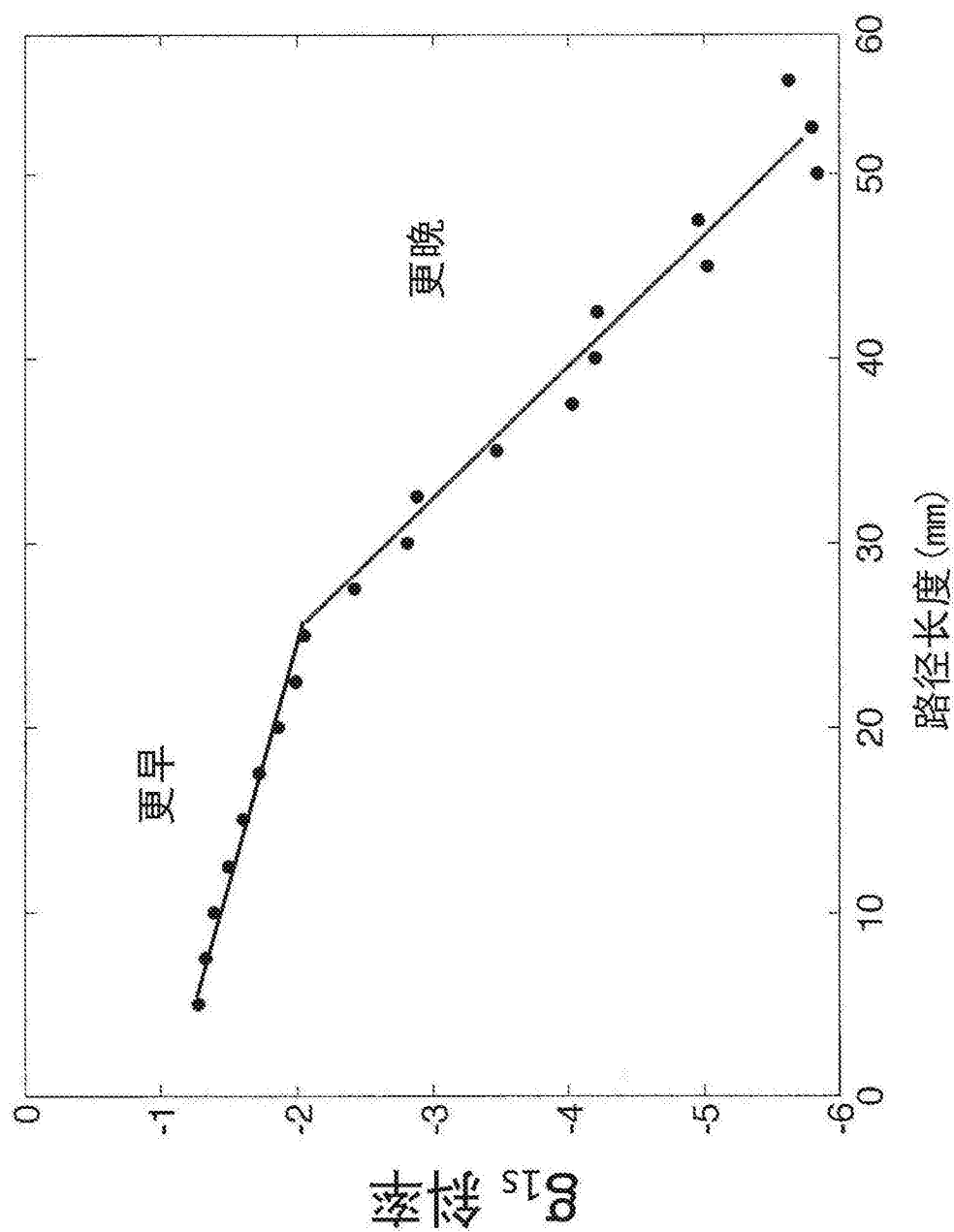


图25

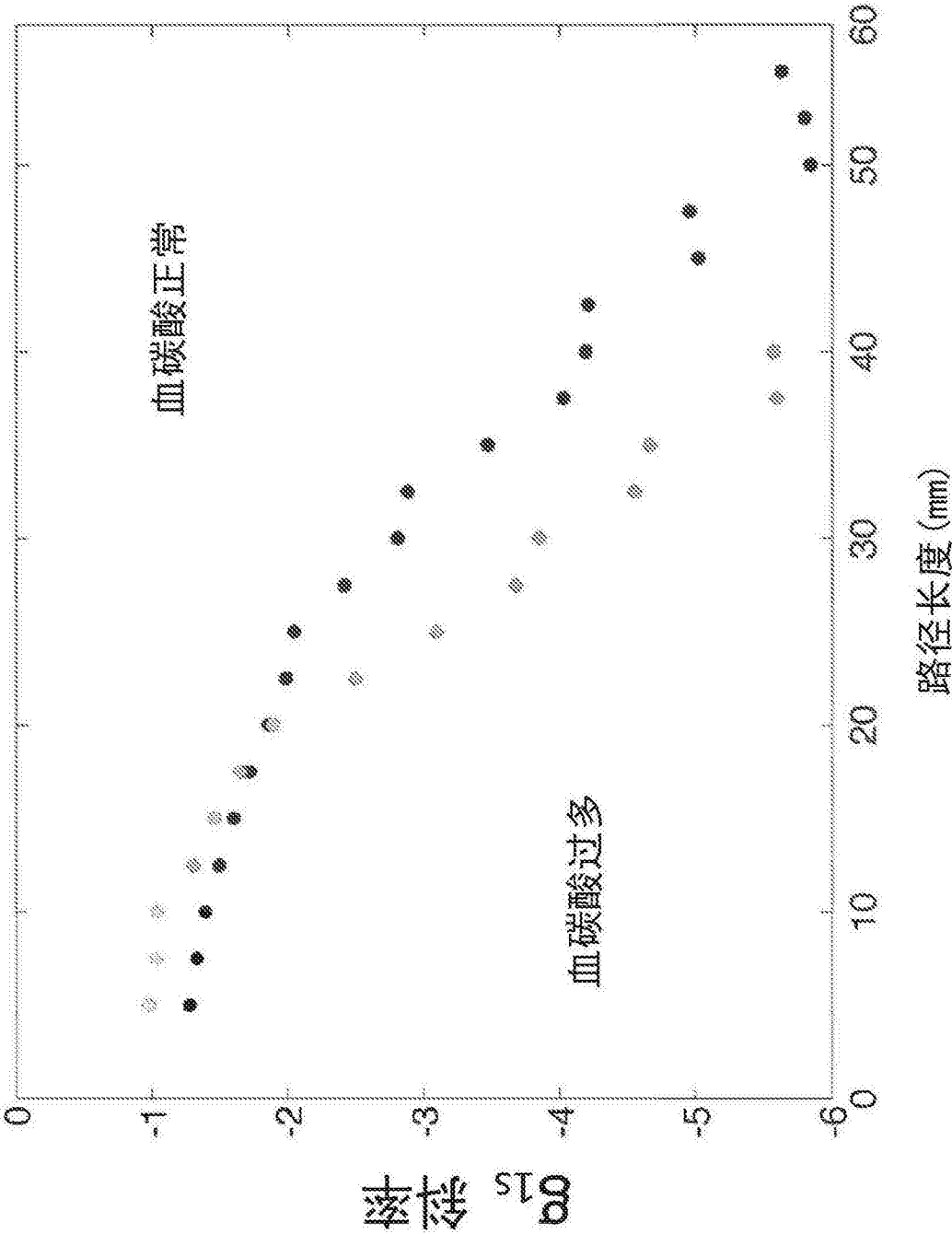


图26