



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0016168
(43) 공개일자 2025년02월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/145 (2025.01) A61B 5/00 (2021.01)
A61B 5/1455 (2006.01) G01N 21/17 (2006.01)
G16H 40/63 (2018.01) G16H 50/20 (2018.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/14532 (2013.01)
A61B 5/0093 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7040956
(22) 출원일자(국제) 2023년05월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년12월10일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/062675
(87) 국제공개번호 WO 2023/217998
국제공개일자 2023년11월16일
(30) 우선권주장
22173132.6 2022년05월12일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
이클리피아
프랑스, 그르노블 38000 17 뤼 펠릭스 에스클랑곤
바티망 드 오토 테크놀로지 2 (비에이치터 2)
(72) 발명자
몽페트 시리엘
프랑스, 그르노블 38000, 뤼 데 클레르스 16
블랑 로메인
프랑스, 그르노블 38000, 뤼 피에르 듀퐁 15
갈레고스 알렉산드르
프랑스, 파리 75002, 뤼 바슈몽 11
(74) 대리인
허용록

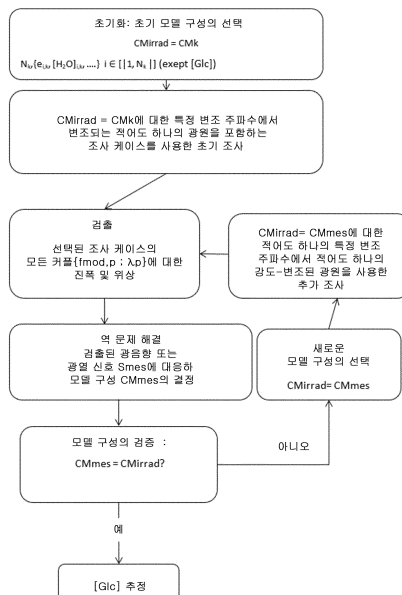
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 비침습적 센서 및 측정 방법

(57) 요약

본 발명은 광음향 검출 또는 광열 검출에 기초한 비침습적 센서(1)에 의해 표적 계층화된 매체(2)에서 관심 파라미터를 측정하기 위한 방법에 관한 것이며, 방법은: a) 광원(11a), 광원(11a)의 복수의 조사 파라미터를 제어하기 위한 디바이스, 검출 셀(12), 노달 주파수의 노모그램을 저장하는 메모리 및 적응 모듈(14)을 포함하는 센서 (뒷면에 계속)

대표도 - 도5



를 제공하는 단계: b) 적응 모듈(14)이 주어진 조사를 위한 표적 계층화된 매체의 초기 모델 구성(CMirrad)을 선택하는 단계; c) 적응 모듈(14)의 상기 프로세서, 노달 주파수의 노모그램에서, 복수의 노달 변조 주파수(fnod) 및 그 후에 적어도 하나의 특정 변조 주파수(foptim) 및 최종적으로 적어도 하나의 특정 변조 주파수(foptim)를 포함하는 특정 조사 케이스를 결정하는 단계; d) 광원(11a)이 상기 특정 조사 케이스에 따라 표적 계층화된 매체 (2)를 조사하는 단계; e) 검출 셀(12)이 조사에 응답하여 생성되는 음향 또는 열 신호를 검출하는 단계; f) 적응 모듈(14)의 프로세서가 검출된 음향 또는 열 신호에 기초하여 관심 파라미터를 결정하는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61B 5/0095 (2013.01)

A61B 5/1451 (2013.01)

A61B 5/1455 (2013.01)

A61B 5/7264 (2023.08)

A61B 5/7267 (2013.01)

G01N 21/1702 (2013.01)

G01N 21/171 (2013.01)

G16H 40/63 (2021.08)

G16H 50/20 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

광음향 검출 또는 광열 검출에 기초한 비침습적 센서(1)에 의해 계측화된 표적 환경(2)에서 관심 파라미터를 측정하는 방법으로서,

a) 다음을 포함하는 센서가 제공되는 단계:

- 광원(11a),
- 상기 광원(11a)의 복수의 조사 파라미터를 제어하기 위한 디바이스 - 상기 복수의 조사 파라미터는 상기 광원의 강도를 변조하기 위한 적어도 하나의 주파수를 포함함 -,
- 음향 또는 열 신호(12)를 검출하도록 구성되는 검출 셀,
- 다음을 포함하는 노달 주파수 차트가 저장되는 메모리:

* 상기 계측화된 표적 환경의 모델 구성들의 복수의 그룹(GMp) - 각각은 상기 관심 파라미터에 의해서만 서로 다른 상기 계측화된 표적 환경의 적어도 2개의 모델 구성(CMk)을 포함함 -,

* 및 복수의 조사 케이스 그룹(GIq) - 각각은 광원의 변조 주파수에서만 서로 다른 적어도 2개의 조사 케이스(Ij)를 포함하며, 각각의 조사 케이스(Ij)는 한 세트의 조사 파라미터 값을 포함함 -,

복수의 노달 멀티플렛 - 각각의 노달 멀티플렛은 상기 계측화된 표적 환경의 모델 구성들의 주어진 그룹(GMp)의 모든 요소에 공통인 특성 및 복수의 연관된 노달 변조 주파수를 포함하며, 이에 대해 상기 광원의 조사에 응답하여 상기 검출 셀에 의해 검출되는 상기 음향 또는 열 신호는 상기 관심 파라미터와 미리결정된 임계값 아래의 상관을 나타냄 -;

- 및 프로세서를 포함하고 상기 검출 셀(12) 및 상기 광원 조사 파라미터 제어 디바이스와 정보를 교환하는 적응 모듈(14);

b) 상기 적응 모듈(14)이 조사를 위한 상기 초기 계측화된 표적 환경의 모델 구성(CMirrad)을 선택하는 단계;

c) 상기 적응 모듈(14)의 상기 프로세서가:

- 상기 계측화된 환경의 상기 선택된 모델 구성(CMirrad)이 속하는 상기 계측화된 표적 환경의 모델 구성의 그룹(GMp)과 연관되는 복수의 노달 변조 주파수(fnod)를 상기 상기 노달 주파수 차트에서 결정하고,

- 그 다음, 상기 복수의 노달 변조 주파수에 기초하여 적어도 하나의 특정 변조 주파수(foptim)를 결정하고 - 상기 특정 변조 주파수는 상기 복수의 노달 변조 주파수 중 적어도 2개의 가중 평균이고 2개의 노달 변조 주파수에 의해 제한됨 -,

- 상기 계측화된 표적 환경의 상기 선택된 모델 구성(CMirrad)에 대한 특정 조사 케이스를 결정하는 단계 - 상기 특정 조사 케이스는 적어도 하나의 특정 변조 주파수(foptim)를 포함함 -;

d) 상기 광원(11a)이 상기 특정 조사 케이스의 상기 한 세트의 조사 파라미터에 따라 상기 계측화된 표적 환경(2)을 조사하는 단계;

e) 상기 검출 셀(12)이 조사에 응답하여 생성되는 음향 또는 열 신호를 검출하는 단계;

f) 상기 적응 모듈(14)의 상기 프로세서가 검출되는 상기 음향 또는 열 신호에 기초하여 상기 관심 파라미터를 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

- 상기 적응 모듈(14)의 상기 프로세서는 조사 케이스(Ij) 및 음향 또는 열 신호를 입력으로서 수신하고 상기

계측화된 표적 환경의 모델 구성(CMk) 및 상기 관심 파라미터 값을 출력으로서 제공하는 역 모델링 알고리즘을 더 구현하며,

- 단계 f)는 다음 단계들: 즉,

f1) 상기 적응 모듈 프로세서가 상기 검출 셀(12)에 의해 검출되는 상기 음향 또는 열 신호 및 조사를 위해 사용되는 상기 특정 조사 케이스를 입력으로서 수신하고, 상기 역 모델링 알고리즘으로부터 상기 현재 계측화된 표적 환경의 모델 구성(CMmes) 및 상기 관심 파라미터의 추정 값(Pest)을 반환하는 단계;

f2) 상기 적응 모듈 프로세서(14)가 상기 현재 계측화된 표적 환경의 모델 구성(CMmes)과의 비교에 의해 상기 선택된 계측화된 표적 환경 모델 구성(CMirrad)을 평가하고, CMirrad가 CMmes와 상이한 경우에만: g) 상기 적응 모듈(14)이 상기 현재 계측화된 표적 환경의 모델 구성(CMmes)을 입력으로서 수신하고 조사를 위해 상기 선택된 계측화된 표적 환경의 새로운 모델 구성(CMirrad)을 출력으로서 반환하며, 그 다음, c), d), e) 및 f1)이 반복되는 단계;

f3) 상기 센서에 의한 측정된 관심 파라미터 값(Pmes)이 추정된 상기 관심 파라미터의 마지막 값(Pest)인 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

g)는 f1)의 종단에서 f2)를 반복하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

사전에 다음: 즉,

I- 프로세서 및 멀티플렛(상기 계측화된 표적 환경의 모델 구성(CMk), 조사 케이스(Ij), 관심 파라미터)의 데이터베이스 및 상기 멀티플렛 각각과 연관되는 상기 검출 셀(12)에 의해 검출되는 음향 또는 열 신호에 의해, 노달 주파수 차트가:

- 모델 구성의 복수의 그룹(GMp),

- 및 조사 케이스의 복수의 그룹(GIq)에 대해 생성되는 단계를 포함하며,

상기 노달 주파수 차트는 복수의 노달 멀티플렛을 포함하고 - 각각의 노달 멀티플렛은 상기 계측화된 표적 환경의 모델 구성의 그룹(GMp)의 모든 요소에 공통인 특성 및 복수의 연관된 노달 변조 주파수를 포함함 -,

이러한 노달 주파수 아바커스(abacus)는 상기 비침습적 센서(1)의 상기 메모리에 저장되는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

II- 프로세서가 상기 모델 구성 데이터베이스로부터 적어도 하나의 역 모델링 알고리즘을 학습하고, 상기 적어도 하나의 역 모델링 알고리즘이 상기 비침습적 센서(1)의 상기 메모리에 저장되는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 6

제4항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 모델 구성 데이터베이스에 저장되는 상기 멀티플렛과 연관되는 상기 검출 셀(12)에 의해 검출되는 음향 또는 열 신호 중 적어도 하나는 컴퓨터화된 시뮬레이션 디바이스에 의해 시뮬레이션되는, 즉 생성되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 c)에서 상기 적응 모듈(14)에 의해 결정되는 상기 선택된 모델 구성에 대한 상기 특정 조사 케이스는 적어도 노달 변조 주파수를 더 포함하는, 방법.

청구항 8

계측화된 표적 환경(2)에서 관심 파라미터를 측정하도록 구성되는 광음향 또는 광열 검출에 기초한 비침습적 센서(1)로서,

- 광원(11a),
- 상기 광원(11a)의 조사 파라미터를 제어하기 위한 디바이스,
- 음향 또는 열 신호를 검출하도록 구성되는 검출 셀(12),
- 다음을 포함하는 노달 주파수 아바커스가 저장되는 메모리:
 - 상기 계측화된 표적 환경의 모델 구성의 복수의 그룹(GMp) - 각각은 상기 관심 파라미터에 의해서만 서로 다른 상기 계측화된 표적 환경의 적어도 2개의 모델 구성(CMk)을 포함함 -,
 - 및 조사 케이스의 복수의 그룹(GIq) - 각각은 광원의 변조 주파수에서만 서로 다른 적어도 2개의 조사 케이스(Ij)를 포함하며, 각각의 조사 케이스(Ij)는 한 세트의 조사 파라미터 값, 복수의 노달 멀티플렛을 포함하며, 각각의 노달 멀티플렛은 상기 계측화된 표적 환경의 모델 구성의 주어진 그룹(GMp)의 모든 요소에 공통인 특성 및 복수의 연관된 노달 변조 주파수를 포함하며, 이에 대해 상기 광원의 조사에 응답하여 상기 검출 셀에 의해 검출되는 상기 음향 또는 열 신호는 상기 관심 파라미터와 미리결정된 임계값 아래의 상관을 나타냄 -를 포함하며,
- 상기 비침습적 센서는 프로세서를 포함하고 상기 검출 셀(12) 및 상기 광원 조사 파라미터 제어 디바이스(11a)와 정보를 교환하도록 적응되는 적응 모듈(14)을 더 포함하며, 상기 적응 모듈(14)은:

- 상기 초기 계측화된 표적 환경의 모델 구성(CMirrad)을 선택하고,
- 상기 선택된 계측화된 표적 환경 모델 구성(CMirrad)이 속하는 모델 구성의 그룹(GMp)과 연관되는 복수의 노달 변조 주파수(fnod)를 상기 노달 주파수 차트에서 결정하고,
- 상기 복수의 노달 변조 주파수에 기초하여 적어도 하나의 특정 변조 주파수(foptim)를 결정하고 - 상기 특정 변조 주파수는 상기 복수의 노달 변조 주파수 중 적어도 2개의 가중 평균이고 2개의 노달 변조 주파수에 의해 제한됨 -;
- 상기 적어도 하나의 특정 변조 주파수(foptim)를 포함하는 상기 선택된 조사 모델 구성(CMirrad)에 대한 특정 조사 케이스를 결정하고;
- 특정 조사 케이스를 상기 광원 조사 파라미터 제어 디바이스에 전송하고,
- 상기 검출 셀(12)에 의해 결정되는 음향 또는 열 신호를 수신하고,
- 상기 검출된 음향 또는 열 신호에 기초하여 상기 관심 파라미터의 값을 결정하도록 더 구성되는, 비침습적 센서.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 적응 모듈의 상기 프로세서는:

- 한 세트의 조사 파라미터 및 음향 또는 열 신호를 포함하는 조사 케이스(Ij)를 입력으로서 수신하고 상기 계측화된 표적 환경의 모델 구성(CMk) 및 상기 관심 파라미터의 값을 출력으로서 제공하는 역 모델링 알고리즘을 구현하고;
- 상기 역 모델링 알고리즘을 사용하여, 수신되는 검출된 광음향 또는 광열 신호 및 선택된 조사 케이스에 기초하여 상기 계측화된 표적 환경의 현재 모델 구성(CMmes) 및 상기 관심 파라미터의 추정 값(Pest)을 결정하고;
- 상기 계측화된 표적 환경의 현재 모델 구성(CMmes)과의 비교에 의해 상기 계측화된 표적 환경의 선택된 모델 조사 구성(CMirrad)을 평가하고;
- 상기 선택된 표적 계측화된 환경의 모델 조사 구성(CMirrad) 및 비교되는 상기 현재 표적 계측화된 환경의 모델 구성(CMmes)이 상이한 경우에만: 그것이 상기 현재 계측화된 표적 환경의 모델 조사 구성(CMmes)을 수신할

때 상기 선택된 계층화된 표적 환경의 새로운 모델 조사 구성(CMirrad)을 결정하고,

* 상기 선택된 계층화된 환경의 새로운 모델 구성(CMirrad)이 속하는 상기 표적 계층화된 환경 모델 구성의 그룹(GMp)과 연관되는 복수의 노달 변조 주파수(fnod)를 상기 노달 주파수 차트에서 결정하고,

* 그 다음, 상기 복수의 노달 변조 주파수에 기초하여 적어도 하나의 특정 변조 주파수(foptim)를 결정하고 - 상기 특정 변조 주파수는 상기 복수의 노달 변조 주파수 중 적어도 2개의 가중 평균이고 2개의 노달 변조 주파수에 의해 한정됨 -,

* 상기 선택된 표적 계층화된 환경의 새로운 모델 구성(CMirrad)에 대한 새로운 특정 조사 케이스를 결정하고 - 상기 특정 조사 케이스는 상기 적어도 하나의 특정 변조 주파수(foptim)를 포함함 -,

* 상기 새로운 특정 조사 케이스를 상기 광원(11a)의 상기 조사 파라미터들을 제어하기 위한 상기 디바이스에 전송함으로써 상기 광원(11a)은 상기 새로운 특정 조사 케이스의 상기 한 세트의 조사 파라미터에 따라 상기 표적 계층화된 환경(2)을 조사하고, 상기 검출 셀(12)은 이러한 새로운 조사에 응답하여 생성되는 음향 또는 열 신호를 검출하고 상기 적응 모듈(14)의 상기 프로세서는 검출되는 상기 새로운 음향 또는 열 신호에 기초하여 상기 관심 파라미터를 결정하고;

- 상기 관심 파라미터의 마지막 추정 값(Pest)에 기초하여 상기 측정된 상기 관심 파라미터의 값(Pmes)을 결정 하도록 더 적응되는, 비침습적 센서.

청구항 10

제8항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 광원(11a) 사이의 디바이스 - 상기 디바이스는 상기 광원(11a)의 상기 조사 파라미터들을 제어하기 위함 -, 음향 또는 열 신호를 검출하도록 구성되는 검출 셀(12), 노달 주파수들의 아바커스가 저장되는 상기 메모리, 및 상기 적응 모듈(14) 중 적어도 2개는 서로 기계적으로 독립적인, 비침습적 센서.

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 상기 비침습적 센서(1)가 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 상기 방법의 상기 단계들을 수행하도록 리드하는 명령을 포함하는, 컴퓨터 프로그램.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 표적 환경에서 하나 이상의 관심 파라미터를 측정하는 것을 가능하게 하는 프로세스 측정 및 비침습적 센서에 관한 것이다.

[0002] 보다 정확하게, 본 발명은, 특히 표적 계층화된 환경에서 하나 이상의 파라미터를 측정하도록 구성되는, 광열 효과 또는 광음향에 기초한 비침습적 센서에 관한 것이며, 이 계층화는 시간에 따라 진화할 수 있다. 측정된 파라미터는 예를 들어 피부의 혈당일 수 있다.

배경 기술

[0003] 생물체용 센서 분야에서, 광음향 또는 광열 검출에 기초한 비침습적 센서를 실현하는 것이 공지되어 있다.

[0004] 표적으로 칭해지는 분석될 환경의 관심 구역(zone)은 측정될 관심 파라미터에 따라 선택된 파동 및 변조 주파수의 레이저 빔에 의해 조사된다. 레이저 빔은 표적의 구조화에 의존하는 특성 길이에 걸쳐 표적에 의해 흡수된다. 에너지 흡수 광은 표적의 국부적 가열을 야기한다. 이러한 가열에 반응하여, 레이저 변조 주파수와 동일한 주파수의 열파(thermal wave)가 표적에 생성된다. 이러한 파동은 표적에서 전파되고 특히 표적의 외부 표면까지 전파된다.

[0005] 열파는 직접 검출 및 분석될 수 있다. 그 다음, 우리는 광열효과에 대해 이야기한다. 광음향 검출은 열파가 변조 주파수와 동일한 압력과 주파수와 연관된다는 사실을 이용한다.

[0006] 간접 광음향 검출의 경우, 우리는 표적에서 생성되는 열파가, 전파 후, 계면 표적 - 유체 외부 환경에 도달할 때 유체 외부 환경에서 생성되는 압력파를 검출한다.

- [0007] 광음향 효과는 수많은 이론적 연구의 주제가 되어왔다. Allan Rosencwaig 및 Allen Gersho는 특히 광음향 신호의 이론적 모델을 개발하였다. 이러한 모델은 분석될 샘플의 물리-화학적 속성들을 수반하며, 이는 샘플의 광학 확산 길이, 두께 및 열 확산 길이를 포함한다.(Rosencwaig, A. and Gersho, A. (1976), Theory of the photoacoustic effect with solids, Journal of Applied Physics, 47, 64).
- [0008] Hu et 등은 계층화된 물질에서 일반화된 광음향 효과의 이론을 개발하였다. (Hu, H., Wang, X., & Xu, X. (1999). Generalized theory of the photoacoustic effect in a multilayer material. Journal of Applied Physics, 86, 3953-3958).
- [0009] 광음향 검출은 다른 검출 기술들과 비교하여 많은 이점을 제시하며 그 중에서 우리는 변환(transduction)의 직교적 측면을 인용할 수 있다: 분석될 환경의 입력에서의 광학 신호는 음향 신호로 변환되며 이는 관찰될 현상에 대해 매우 특이적이고 이는 저렴하고 소형화된 센서들의 사용을 허용한다.
- [0010] 광음향 검출 또는 광열의 어려움은 그 중에서도 다음으로부터 온다:
- [0011] - 일반적으로 검출된 신호에 영향을 미치는 파라미터의 수 및,
- [0012] - 분석될 환경에서 약한 농도로 존재하는 특성의 관심 피분석물의 경우, 이러한 관심 파라미터 각각에 특이적인 검출된 신호의 약한 비율.
- [0013] 광음향 또는 광열 검출은 파동의 선택 뿐만 아니라, 레이저 변조 주파수(들)의 선택을 필요로 한다. 실제로, 표적에 대한 입사광파(incident light wave)의 특성적인 침투 길이는 레이저 변조 주파수에 의존한다. 표적(예를 들어 피부)의 구조가 시간에 따라 변하는 경우, 제어된 정확도 및 전력 소비로 관심 파라미터(예를 들어 간질 혈당)를 측정하기 위해 사용될 변조 주파수(들)는 또한 시간에 따라 변할 것이다.
- [0014] 더욱이, 표적 계층화된 환경에서, 다양한 계층 사이의 계면에서의 반사는, 표적 환경의 표면을 향하여 전파되는 소위 "1차(primary)" 열파로부터, 다수의 소위 "2차(secondary)" 및 "3차(tertiary)" 파동을 일으키며, 이는, 많은 저자가 보여준 바와 같이, 서로 간섭할 개연성이 있다. 광열 효과에 의해 생성되는 열파의 간섭은 다음의 문서에 설명되어 있다:
- [0015] - C. A. Bennett and R. R. Patty, "Thermal wave interferometry: a potential application of the photoacoustic effect",
- [0016] - Appl. Opt. 21, 49-54 (1982);
- [0017] - Andreas Mandelis, "Theory of photothermal-wave diffraction and interference in condensed media," J. Opt. Soc. Am. A 6, 298-308 (1989);
- [0018] - Andreas Mandelis and Kwan F. Leung, "Photothermal-wave diffraction and interference in condensed media: experimental evidence in aluminum," J. Opt. Soc. Am. A 8, 186-200 (1991).
- [0019] 이러한 간섭은 광음향 또는 광열 검출에 기초한 비침습적 센서의 정확도에 영향을 미칠 개연성이 있다. 계층화가 진화할 개연성이 있는 표적 계층화된 환경에서, 간섭 조건은 또한, 그들이 표적 환경의 구조화에 의존하므로, 진화할 개연성이 있다. 결과적으로, 간섭 조건은 시간에 따라 일정하지 않다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0020] 따라서, 본 발명은, 이러한 센서의 에너지 소비를 제어하는 동시에 간섭 현상들을 고려함으로써, 광음향 또는 광열 검출에 기초하여 표적 환경, 특히 계층화된 및/또는 진화하는 표적 환경에서 비침습적 센서의 정확도를 개선하거나, 그 정확도를 제어하는 동시에 이러한 센서의 에너지 소비를 감소시키는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0021] 따라서, 본 발명은 광음향 검출 또는 광열 검출에 기초한 비침습적 센서의 수단에 의해 표적 환경에서 관심 파라미터를 측정하는 방법에 관한 것이다. 측정 방법은:
- [0022] a) 다음을 포함하는 센서가 제공되는 단계:

- [0023] - 광원,
- [0024] - 광원의 복수의 조사 파라미터를 제어하기 위한 디바이스 - 복수의 조사 파라미터는 광원의 강도를 변조하기 위한 적어도 하나의 주파수를 포함함 -,
- [0025] - 음향 또는 열 신호(12)를 검출하도록 구성되는 검출 셀,
- [0026] - 다음을 포함하는 노달 주파수 차트가 저장되는 메모리:
- [0027] * 표적 계층화된 환경의 모델 구성의 복수의 그룹에 대해, 각각은 관심 파라미터에서만 서로 다른 표적 계층화된 환경의 적어도 2개의 모델 구성을 포함하고,
- [0028] * 복수의 조사 케이스 그룹에 대해, 각각은 광원의 변조 주파수에서만 서로 다른 적어도 2개의 조사 케이스를 포함하며, 각각의 조사 케이스는 한 세트의 조사 파라미터 값, 복수의 노달 멀티플렛(multiplet)을 포함하며, 각각의 노달 멀티플렛은 표적 계층화된 환경의 모델 구성의 주어진 그룹의 모든 요소에 공통인 특성 및 복수의 연관된 노달 변조 주파수를 포함하며, 이에 대해 광원에 의한 조사에 응답하여 검출 셀에 의해 검출되는 음향 또는 열 신호는 관심 파라미터와 미리결정된 임계값 아래의 상관을 나타냄;
- [0029] - 및 프로세서를 포함하고 검출 셀 및 광원 조사 파라미터 제어 디바이스와 정보를 교환하는 적응 모듈;
- [0030] b) 적응 모듈이 조사를 위한 초기 표적 계층화된 환경(CMirrad)의 모델 구성을 선택하는 단계;
- [0031] c) 적응 모듈 프로세서가:
- [0032] - 계층화된 환경의 선택된 모델 구성이 속하는 표적 계층화된 환경의 모델 구성의 그룹과 연관되는 복수의 노달 변조 주파수를 노달 주파수 차트에서 결정하고,
- [0033] - 그 다음, 상기 복수의 노달 변조 주파수에 기초하여 적어도 하나의 특정 변조 주파수 - 상기 특정 변조 주파수는 상기 복수의 노달 변조 주파수 중 적어도 2개의 가중 평균이고 2개의 노달 변조 주파수에 의해 한정됨 -를 결정하고,
- [0034] - 표적 계층화된 환경의 선택된 모델 구성에 대한 특정 조사 케이스 - 특정 조사 케이스는 적어도 하나의 특정 변조 주파수를 포함함 -를 결정하는 단계;
- [0035] d) 상기 특정 조사 케이스의 한 세트의 조사 파라미터에 따라 표적 계층화된 환경을 조사하는 단계;
- [0036] e) 검출 셀이 조사에 응답하여 생성되는 음향 또는 열 신호를 검출하는 단계;
- [0037] f) 적응 모듈 프로세서가 검출되는 음향 또는 열 신호에 기초하여 관심 파라미터를 결정하는 단계를 포함한다.
- [0038] 이러한 규정 덕분에, 조사는, 특히 그것이 조사를 위해 선택되는 표적 계층화된 환경의 모델 구성에 대응하는 노달 주파수를 고려하도록 선택되었다는 점에서, 적어도 하나의 광원의 변조 주파수를 포함하는 조사 케이스에 따라 수행된다. 특히, 특정 변조 주파수는 2개의 노달 주파수에 기초하여 결정될 수 있으며, 따라서 특정 변조 주파수는 이러한 2개의 변조 주파수 사이의 간격에 대해 (모든 다른 조건이 같다면) 센서 감도 최대값에 대응한다.
- [0039] 따라서, 이러한 규정은 간섭 현상들을 고려함으로써 조사 케이스를 적응시키는 이러한 단계를 포함하지 않는 종래 기술의 센서와 비교하여 비침습적 센서의 감도를 개선하는 것을 가능하게 한다.
- [0040] 더욱이, 특정 변조 주파수 또는 이러한 특정 변조 주파수를 포함하는 소수의 변조 주파수만을 유지함으로써, 조사를 위한 제한된 수의 변조 주파수를 선택하는 것이 가능하다.
- [0041] 노달 주파수의 가중 평균으로서 그리고 이에 의해 한정되는 특정 변조 주파수를 결정하는 것은 관심 파라미터에 대한 최대 감도에 대응하는 변조 주파수가 2개의 연속적인 노달 변조 주파수 사이의 간격에 놓여 있지만, 입사 광파의 특성 침투 깊이가 변조 주파수에 따라 감소한다는 사실을 고려한다. 따라서, 비침습적 센서의 정확도를 개선하기 위해, 특정 변조 주파수로서 2개의 노달 변조 주파수의 산술 평균을 선택하기 보다는, 오히려 특히 더 높은 가중치를 가장 낮은 노달 변조 주파수에 할당함으로써 이러한 노달 변조 주파수의 가중 평균을 선택하는 것이 유리할 수 있다.
- [0042] 따라서, 이러한 규정은 종래 기술 센서의 감도와 동일한 감도를 유지하면서 조사 전력을 감소시키는 것을 가능하게 한다.

- [0043] 측정 방법의 일 실시예에 따르면,
- [0044] - 적응 모듈의 프로세서는 조사 케이스 및 음향 또는 열 신호를 입력으로서 수신하고 표적 계층화된 환경의 모델 구성 및 관심 파라미터의 값을 출력으로서 제공하는 역 모델링 알고리즘을 더 구현하고,
- [0045] - 단계 f)는 다음의 단계를 포함한다:
- [0046] f1) 적응 모듈 프로세서는 검출 셀에 의해 검출되는 음향 또는 열 신호 및 조사를 위해 사용되는 특정 조사 케이스를 입력으로서 수신하고, 역 모델링 알고리즘으로부터 현재 표적 계층화된 환경의 모델 구성 및 추정된 관심 파라미터 값을 출력으로서 반환하는 단계;
- [0047] f2) 적응 모듈 프로세서가 현재 표적 계층화된 환경 모델 구성과의 비교에 의해 선택된 표적 계층화된 환경 모델 구성을 평가하고, 이러한 평가가 불리한 경우에만: g) 적응 모듈이 현재 표적 계층화된 환경의 모델 구성을 입력으로서 수신하고 조사를 위해 선택되는 표적 계층화된 환경의 새로운 모델 구성을 출력으로서 반환하며, 그 다음, c), d), e) 및 f1)이 반복되는 단계;
- [0048] f3) 센서에 의해 측정되는 관심 파라미터의 값이 추정되는 관심 파라미터의 마지막 값인 단계.
- [0049] 표적 계층화된 환경의 모델 구성 CMirrad의 평가는 표적 계층화된 환경의 모델 구성 CMirrad이 표적 계층화된 환경의 모델 구성 CMmes과 다를 때 불리한 것으로 간주된다.
- [0050] 이러한 규정 덕분에, 다음을 통해 혈당 측정을 획득하는 것이 가능하다:
- [0051] - 단일 조사(유리한 평가의 경우, 하위단계 g의 실행이 없음).
- [0052] 그 다음, 이러한 조사는 디폴트(default)에 의해 선택되지만 제어된 에너지 소비에 대응하는 조사 케이스에 따라 수행된다(예를 들어, 조사 파라미터는 제한된 수로부터 선택됨). 모델 조사 구성을 평가하는 단계 f2)는, 단계 g)가 제공되지 않고 이러한 확실성이 이용가능하지 않은 프로세스에 비해 유리한 대응 테이블에서 이용가능한 조사 케이스를 고려해 볼 때, 측정 정확도가 문제의 케이스에 대해 가능한 한 높게 되도록 보장하거나;
- [0053] - 2개의 조사(불리한 평가의 경우, 하위-단계 g)의 실행을 갖는 단계 f2) 및 따라서 c), d), e) 및 f1)의 반복을 포함함). 그 다음, 제2 조사는 제1 조사로부터 획득되는 추가 정보 및 대응 테이블에서 이용가능한 조사 케이스의 관점에서 문제의 케이스에 대해 최고 가능한 정확도를 달성하는 조사 케이스에 따라 수행된다. 따라서, 프로세스의 정확도는 단계 g)가 없는 프로세스와 비교하여 공지되고 개선된다. 더욱이, 선택된 조사 케이스가 제1 조사를 위해 선택되는 모델 구성에 대한 간섭 현상들을 고려할 뿐만 아니라, 계층화된 환경의 현재 상태에 대한 모델 구성의 최적 특성(nature)이 검증되고, 필요한 경우 간섭 현상들을 고려하는 다른 모델 구성 및 다른 조사 케이스가 제2 조사를 위해 선택되며 이에 기초하여 관심 파라미터가 결정될 것이다.
- [0054] 이러한 방식으로, 비침습적 센서의 정확도 및/또는 감도 및/또는 에너지 소비는 계층화된 표적이 진화함에 따라 지속적으로 개선될 수 있다.
- [0055] 측정 프로세스의 일 실시예에 따르면, g1)은 f1)의 단부에서 f2)를 반복하는 단계를 더 포함한다.
- [0056] 이러한 배열 덕분에, 간섭 현상들을 고려하는 모델 구성 및 조사 케이스의 선택은 비침습적 센서의 정확도 및/또는 감도 및/또는 에너지 소비의 관점에서 원하는 센서 성능이 달성될 때까지 반복된다. 따라서, 우리는 1회 또는 2회 조사에 국한하지 않고, 3회 이상의 조사는 궁극적으로 1회 또는 2회 조사보다 측정 시 표적 계층화된 환경의 상황에 대해 더 양호한 감도를 달성할 수 있거나, 더 양호한 감도/정확도/에너지 소비가 절충된다. 또 다시, 각각의 조사에 대한 에너지 소비는 조사 파라미터의 수가 각각의 조사 케이스에 대해 제한되고, 이러한 조사 파라미터가 간섭 현상들을 고려한다는 사실에 의해 제어되며, 심지어 수렴(convergence)이 3회, 4회, 5회 또는 심지어 10회 연속 조사 후에만 달성되는 경우, 전반적인 에너지 소비는 제어될 수 있고, 특히, 조사 주파수 및/또는 변조 주파수에서 완전한 스펙트럼을 획득하기 위해 요구되는 것보다 더 낮을 수 있으면서, 동시에 측정 정확도를 제어하고 심지어 이를 개선할 수 있다.
- [0057] 측정 프로세스의 일 실시예에 따르면, 프로세스는 사전에 다음을 포함한다:
- [0058] I- 프로세서 및 멀티플렛(표적 계층화된 환경의 모델 구성, 조사 케이스, 관심 파라미터)과 상기 멀티플렛 각각과 연관되는 검출 셀에 의해 검출되는 음향 또는 열 신호를 포함하는 데이터베이스에 의해, 노달 주파수 차트는 다음에 대해 생성되며:
- [0059] - 복수의 모델 구성 그룹,

- [0060] - 및 복수의 조사 케이스 그룹,
- [0061] 노달 주파수 차트는 복수의 노달 멀티플렛을 포함하며, 각각의 노달 멀티플렛은 표적 계층화된 환경의 모델 구성의 그룹의 모든 요소에 공통인 특성 및 복수의 연관된 노달 변조 주파수를 포함하고, 이러한 노달 주파수 차트는 비침습적 센서의 메모리에 저장된다.
- [0062] 이러한 배열 덕분에, 노달 주파수 차트는 훨씬 짧은 시간에서 시뮬레이션, 즉, 인 실리코(in silico)에 의해 생성될 수 있고 차트가 수동으로 생성되었던 경우보다 훨씬 더 완전한 범위의 모델 구성 그룹 및 조사 케이스를 커버할 수 있다. 이러한 배열은 센서 정확도를 더 향상시킨다. 그것은 또한 비침습적 센서의 비용 및 제조 시간을 감소시킨다.
- [0063] 일 실시예에 따르면, 측정 방법은 다음을 포함한다:
- [0064] II- 프로세서가 구성 데이터베이스 모델로부터 적어도 하나의 역 모델링 알고리즘을 학습하고 비침습적 센서의 메모리에 적어도 하나의 역 모델링 알고리즘을 저장하는 단계.
- [0065] 이러한 배열 덕분에, 하나 이상의 역 모델링 알고리즘은 자동화된 방식으로 훈련될 수 있으며, 예를 들어 각각은 주어진 모델 구성 및 조사 케이스 또는 주어진 모델 구성 및 조사 케이스의 그룹에 적응되며, 이는 광음향 또는 광열 신호로부터 검출된 신호의 관심 파라미터의 값을 결정하기 위해 필요한 역 문제 해결 단계에서 정확도를 높이는 것을 가능하게 한다.
- [0066] 측정 프로세스의 일 실시예에 따르면, 모델 구성의 데이터베이스에 저장되는 멀티플렛과 연관되는 검출 셀에 의해 검출되는 음향 또는 열 신호 중 적어도 일부는 시뮬레이션되며, 즉, 그들은 컴퓨터화된 시뮬레이션 디바이스에 의해 생성된다.
- [0067] 이러한 배열 덕분에, 다수의 조사 케이스 그룹 및 구성 그룹은 훨씬 더 짧은 시간에서 시뮬레이션, 즉, 인 실리코(in silico)에 의해 생성될 수 있고 생체 내 실험을 통해 액세스가능한 것보다 훨씬 더 완전한 범위의 모델 구성 및 조사 케이스 그룹을 커버할 수 있다. 이러한 배열은 센서 정확도를 더 향상시킨다. 그것은 또한 비침습적 센서의 비용 및 제조 시간을 감소시킨다.
- [0068] 측정 방법의 일 실시예에 따르면, 단계 c)에서 결정되는 특정 변조 주파수는 상기 복수의 노달 변조 주파수 중 적어도 2개의 가중 평균이다.
- [0069] 본 발명은 또한 다음을 포함하는 계층화된 표적 환경에서 관심 파라미터를 측정하도록 구성되는 광음향 또는 광열 검출에 기초한 비침습적 센서에 관한 것이며:
- [0070] - 광원,
- [0071] - 광원의 조사 파라미터를 제어하기 위한 디바이스,
- [0072] - 음향 또는 열 신호를 검출하도록 구성되는 검출 셀,
- [0073] - 다음을 포함하는 노달 주파수 차트가 저장되는 메모리:
- [0074] - 표적 계층화된 환경의 모델 구성의 복수의 그룹 - 각각은 관심 파라미터에서만 서로 다른 표적 계층화된 환경의 적어도 2개의 모델 구성을 포함함 -,
- [0075] - 및 조사 케이스의 복수의 그룹 - 각각은 광원의 변조 주파수에서만 서로 다른 적어도 2개의 조사 케이스를 포함하며, 각각의 조사 케이스는 한 세트의 조사 파라미터 값, 복수의 소위 "노달(nodal)" 멀티플렛을 포함하며, 각각의 멀티플렛은 표적 계층화된 환경의 모델 구성의 주어진 그룹의 모든 요소에 공통인 특성 및 복수의 연관된 노달 변조 주파수를 포함하며, 이에 대해 광원의 조사에 응답하여 검출 셀에 의해 검출되는 음향 또는 열 신호는 관심 파라미터와 미리결정된 임계값 아래의 상관을 나타냄 -,
- [0076] 비침습적 센서는 프로세서를 포함하고 검출 셀 및 광원 조사 파라미터 제어 디바이스와 정보를 교환하도록 적응되는 적응 모듈을 더 포함하며,
- [0077] 적응 모듈은:
- [0078] - 초기 표적 계층화된 환경의 모델 구성을 선택하고,
- [0079] - 표적 계층화된 환경의 선택된 모델 구성이 속하는 모델 구성의 그룹과 연관되는 복수의 노달 변조 주파수를

노달 주파수 차트에서 결정하고,

- [0080] - 상기 복수의 노달 변조 주파수에 기초하여 적어도 하나의 특정 변조 주파수를 결정하고 - 상기 특정 변조 주파수는 상기 복수의 노달 변조 주파수 중 적어도 2개의 가중 평균이고 2개의 노달 변조 주파수에 의해 한정됨 -,
- [0081] - 적어도 하나의 특정 변조 주파수를 포함하는 선택된 조사 모델 구성에 대한 특정 조사 케이스를 결정하고,
- [0082] - 특정 조사 케이스를 광원 조사 파라미터 제어 디바이스에 전송하고,
- [0083] - 검출 셀에 의해 검출되는 음향 또는 열 신호를 수신하고,
- [0084] - 검출되는 음향 또는 열 신호에 기초하여 관심 파라미터의 값을 결정하도록 더 구성된다.
- [0085] 비침습적 센서의 일 실시예에서, 적응 모듈의 프로세서는:
- [0086] - 한 세트의 조사 파라미터 및 음향 또는 열 신호를 포함하는 조사 케이스를 입력으로서 수신하고, 표적 계층화된 환경의 모델 구성 및 관심 파라미터의 값을 출력하는 역 모델링 알고리즘을 구현하고;
- [0087] - 역 모델링 알고리즘에 의해 현재 표적 계층화된 환경의 모델 구성 및 수신되는 검출된 광음향 또는 광열 신호 및 선택된 조사 케이스에 기초하여 추정되는 관심 파라미터의 값을 결정하고,
- [0088] - 현재 표적 계층화된 환경의 모델 구성과의 비교에 의해 표적 계층화된 환경의 선택된 모델 조사 구성을 평가하고,
- [0089] - 선택된 표적 계층화된 환경의 조사 모델 구성 및 비교되는 현재 표적 계층화된 환경의 모델 구성이 다른 경우에만: 그것이 현재 표적 계층화된 환경의 모델 구성을 수신할 때 조사를 위한 선택된 표적 계층화된 환경의 새로운 모델 구성을 결정하고,
- [0090] * 계층화된 환경의 선택된 새로운 모델 구성이 속하는 표적 계층화된 환경의 모델 구성의 그룹과 연관되는 복수의 노달 변조 주파수를 노달 주파수 차트에서 선택하고,
- [0091] * 그 다음, 상기 복수의 노달 변조 주파수에 기초하여 적어도 하나의 특정 변조 주파수를 결정하고 - 상기 특정 변조 주파수는 상기 복수의 노달 변조 주파수 중 적어도 2개의 가중 평균이고 2개의 노달 변조 주파수에 의해 한정됨 -,
- [0092] * 표적 계층화된 환경의 새롭게 선택된 모델 구성에 대한 새로운 특정 조사 케이스를 결정하고 - 상기 특정 조사 케이스는 적어도 하나의 특정 변조 주파수를 포함함 -,
- [0093] * 새로운 특정 조사 케이스를 광원 조사 파라미터 제어 디바이스에 전송함으로써 광원은 상기 새로운 특정 조사 케이스의 한 세트의 조사 파라미터에 따라 표적 계층화된 환경을 조사하고, 검출 셀은 이러한 새로운 조사에 응답하여 생성되는 음향 또는 열 신호를 검출하고 적응 모듈의 프로세서는 검출된 새로운 음향 또는 열 신호에 기초하여 관심 파라미터를 결정하고;
- [0094] - 추정되는 관심 파라미터의 마지막 값에 기초하여 측정되는 관심 파라미터의 값을 결정하도록 더 적응된다.
- [0095] 비침습적 센서의 실시예에 따르면, 광원, 광원의 조사 파라미터를 제어하기 위한 디바이스, 음향 또는 열 신호를 검출하도록 구성되는 검출 셀, 노달 주파수 차트가 저장되는 메모리 및 적응 모듈 중 적어도 2개는 기계적으로 서로 독립적이다.
- [0096] 이러한 유형의 구현은 분산 센서가 형성될 수 있게 함으로써, 공간 요건 또는 무게가 표적 계층화된 환경의 수준에서 감소된다. 특히, 시뮬레이션 모듈은 원격 관리를 위해 추방될 수 있으며, 아마도 여러 사용자 사이에서 공유될 수 있다. 최종적으로, 본 발명은 전술한 실시예 중 하나에 따른 비침습적 센서가 상술한 실시예 중 하나에 따른 측정 프로세스의 단계를 실행하도록 리드하는 명령을 포함하는 컴퓨터 프로그램에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0097] 본 발명의 실시예는 이하에 간략하게 설명되는 도면을 참조하여 이하에 설명될 것이다:
도 1은 본 발명에 따른 비침습적 센서(1)의 메인 요소를 나타내며, 비침습적 센서(1)는 이러한 경우에서 표적 계층화된 환경(2)과 접촉하도록 위치된다.

도 2는 레이저 조사에 응답하여 이중층의 계층화된 환경에서 생성되는 투과 및 반사 열파의 단순화된 표현이다.

도 3a 및 도 3b는, 2개의 상이한 표적 계층화된 환경에 대해, 다양한 포도당 농도에 대한 변조 주파수의 함수로서 조사에 응답하여 생성되는 열파의 진폭을 도시한다.

도 4는 표적 계층화된 환경의 피부-유형의 전형적인 모델을 도시한다.

도 5는 환자의 간질 혈당이 측정될 특정 실시예에서 본 발명에 따른 측정 절차의 단계를 도시한다.

도 6은 조사 케이스 1j의 조사 파라미터에 따라 모델 구성 CMk의 파라미터를 사용하여 모델링되는 표적 계층화된 환경의 조사에 응답하여 주어진 광음향 셀에 의해 검출되는 광음향 신호를 시뮬레이션하는 시뮬레이션 모델 (15)에 의해 구현되는 단계를 도시한다.

도 7은 역 모델이 작동하는 방식을 도시한다.

도 8a는, 표적 계층화된 환경이 이중층 모델(각질층, 표피)에 의해 모델링되는 환자의 피부인 경우에서, 실제 값의 함수로서 비침습적 센서에 의해 예측되는 값을 도시한다. (각질층 모델링을 모델링하는) 상부층의 두께는 14 mm와 동일하고, (표피를 모델링하는) 하부층의 두께는 무한대로 간주된다. 혈당은 상부층에서 제로이다. 상부층은 20%가 수분이고 하부층은 60%가 수분이다. 조사는 이러한 모델 구성에 대응하는 주파수 $f_{\text{optim}} = 1580$ Hz, $f_{\text{nod1}} = 950$ Hz 및 $f_{\text{nod2}} = 4750$ Hz에서 수행된다.

도 8b는, 표적 계층화된 환경이 이중층 모델(각질층, 표피)에 의해 모델링되는 환자의 피부인 경우에서, 실제 값의 함수로서 비침습적 센서에 의해 예측되는 값을 도시한다. 상부층(각질층을 모델링하는) 상부층의 두께는 18 mm와 동일하고, (표피를 모델링하는) 하부층의 두께는 무한대로 간주된다. 혈당은 상부층에서 제로이다. 상부층은 20%가 수분이고 하부층은 60%가 수분이다. 조사는 이러한 모델 구성(18 mm와 동일한 층 두께)에 대응하지 않지만 도 8a에 대해 사용되는 모델 구성에 대응하는 주파수 $f_{\text{optim}} = 1580$ Hz, $f_{\text{nod1}} = 950$ Hz 및 $f_{\text{nod2}} = 4750$ Hz에서 수행된다.

도 8c는, 표적 계층화된 환경이 이중층 모델(각질층, 표피)에 의해 모델링되는 환자의 피부인 경우에서, 실제 값의 함수로서 비침습적 센서에 의해 예측되는 값을 도시한다. (각질층을 모델링하는) 상부층의 두께는 18 mm와 동일하고, (표피를 모델링하는) 하부층의 두께는 무한대로 간주된다. 혈당은 상부층에서 제로이다. 상부층은 20%가 수분이고 하부층은 60%가 수분이다. 조사는 이러한 모델 구성에 대응하는 주파수 $f_{\text{optim}} = 1000$ Hz, $f_{\text{nod1}} = 600$ Hz 및 $f_{\text{nod2}} = 1300$ Hz에서 수행된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0098] 본 발명은 표적 계층화된 환경(2)의 하나 이상의 파라미터에 대한 비침습적 센서(1)에 관한 것이며, 이 구조는 아마도 시간에 따라 변할 수 있다. 표적 계층화된 환경(2)은, 예로서, 인간 또는 동물 유기체의 조직, 예컨대 피부일 수 있다. 측정될 파라미터는 이하 "관심 파라미터(parameters of interest)"로서 지칭된다.
- [0099] 특히, 관심 파라미터는 계층화된 환경이 인간 또는 동물 조직인 경우 생리적 파라미터일 수 있다.
- [0100] 예를 들어, 측정될 생리적 파라미터는 혈당, 특히 간질 혈당이다. 그것은 또한 피부의 특정 층의 수분 함량, 또는 특정 층의 젖산 농도를 측정하는 문제일 수도 있다. 이러한 예는 제한적이지 않다.
- [0101] 비침습적 센서(1)는 휴대용일 수 있고 관심 파라미터(들)의 연속적인 모니터링을 가능하게 할 수 있다.
- [0102] 비침습적 센서(1)는 광음향 검출 또는 광열 검출에 기초할 수 있다. 측정 방법은 비침습적 센서(1)가 그 에너지 소비를 제어하면서 조사에 응답하여 표적 계층화된 환경(2)을 둘러싸는 유체에서 생성되는 음향파를 검출하는 간접 광음향 검출에 기초한 비침습적 센서의 정확도를 개선하거나, 그 정확도를 제어하면서 센서의 에너지 소비를 감소시키는 데 특히 적합하다. 그러나, 비침습적 광열 기반 센서 상에서 이러한 프로세스를 구현하는 것은 전적으로 가능하다.
- [0103] 이해를 단순화하기 위해, 간접 광음향 검출의 예는 이하에서 보다 상세히 설명될 것이지만, 광열 기반 센서에 대한 일반화는 어려움 없이 이루어질 것이다.
- [0104] 비침습적 센서(1)는 도 1에 개략적으로 도시되고 다음을 포함한다:
- [0105] - 광원(11a), 이러한 광원의 강도 변조 디바이스(11b), 강도 변조 디바이스(11b)가 광원(11a)에 의해 방출되는 광의 강도를 변조하는 적어도 하나의 변조 주파수를 제어하는 제어 디바이스(11c)를 포함하는 조사 디바이스

(11);

- [0106] - 방출된 광에 의한 표적 계층화된 환경(2)의 조사에 응답하여 생성되는 신호를 검출하는, 예를 들어 표적 계층화된 환경(2)에서 전파되는 열파를 직접 또는 간접적으로 검출하는 적어도 하나의 광음향 검출 셀(12);
- [0107] - 적어도 하나의 검출 셀(12)로부터 데이터를 수신 및 처리하도록 구성되는 신호 처리 모듈(13);
- [0108] - 조사 파라미터 및 교정 모델 적응 모듈(14);
- [0109] - 일부 실시예에서, 비침습적 센서(1)의 다른 요소와 원격 또는 내장되는 시뮬레이션 모듈(15).
- [0110] 특정 실시예에서, 광원(11a)은 표적 계층화된 환경(2)을 향해 적어도 하나의 특정 파동에서 강도-변조된 레이저 빔을 방출한다.
- [0111] 적어도 하나의 파동은 관심 파라미터 중 하나의 함수로서 선택될 수 있다. 예로서, 포도당 흡수 피크에 대응하는 파수 1034 cm^{-1} 은 비침습적 센서(1)가 혈당 센서인 경우 관련될 수 있다.
- [0112] 특히, 광원(11a)은 발광 다이오드(light-emitting diode; LED) 또는 레이저 칩일 수 있다. 대안적으로, 광원(11a)은 중적외선 영역(MIR-QCL)에서 방출하는 양자 캐스케이드 레이저(quantum cascade laser; QCL), ICL 레이저("Interband Cavity Laser"), 내부 또는 외부 캐비티 레이저, GaSb 레이저를 포함할 수 있다. 이러한 예는 제한적이지 않다. 광원(11a)은 표적 계층화된 환경(2) 및/또는 관심 파라미터에 따라 선택될 수 있다.
- [0113] 비침습적 센서(1)는 수개의 상이한 및/또는 동일한 광원(11a)을 포함할 수 있다.
- [0114] 비침습적 센서(1)는 또한 광원(들)(11a) 및 적어도 하나의 강도 변조 디바이스(11b)가 적어도 하나의 광원(11a)의 강도를 변조하는 주파수를 제어하도록 구성되는 적어도 하나의 제어 디바이스(11c)와 연관되는 회로를 포함함으로써, 광원(11a)에 의해 방출되는 광의 강도는 조정가능한 변조 주파수에서 변조된다.
- [0115] 주어진 광원(11a)의 강도 변조 주파수는 이하에서 f_{mod} 로서 지칭된다.
- [0116] 광원(11a)은 임의의 공지된 전기적 또는 기계적 수단에 의해 강도-변조될 수 있다.
- [0117] 표적 계층화된 환경(2)을 조사하는 광은 주어진 광원(11a)에 의해 연속적으로 방출되거나 펄스화될 수 있다.
- [0118] 강도-변조된 광원(들)(11a)에 의해 방출되는 표적 계층화된 환경(2) 상에 입사하는 광은 표적 계층화된 환경(2)으로 전파되고 그 다음 표적 계층화된 환경(2)을 통과한다(도 1에서 실선 화살표에 의해 상징화됨). 그 다음, 광은, 표적 계층화된 환경(2)의 구조 및 그 물리-화학적 조성(composition)에 의존하는, z_{max} 로서 언급되는, 특성 깊이에 걸쳐, 이러한 표적 계층화된 환경(2)의 다양한 구성요소에 의해 점진적으로 흡수된다.
- [0119] 광 에너지의 흡수는 표적 계층화된 환경(2)의 국부적 가열을 야기한다. 그 결과, 광원의 주파수와 동일한 주파수를 갖는 열파는 (도 1에서 점선 화살표에 의해 상징화되는) 표적 계층화된 환경(2)을 통해, 특히 표적 계층화된 환경(2)의 표면을 향해 전파된다. 이러한 열파는 표적 외부의 가스 환경에서 동일한 주파수의 입력 파동을 일으키며, 이는 표적 계층화된 환경(2)을 둘러싸는 예를 들어 가스인 이러한 유체 환경에서 그리고 특히 광음향 검출 셀(12)에서 전파된다(도 1 상에서 교번 점선 화살표에 의해 상징화되는 현상). 이러한 스테이지에서, 우리에게 관심이 있는 간섭 현상은 설명되지 않는다. 그것인 나중에 설명될 것이다.
- [0120] 광음향 검출의 경우, 검출 셀(12)은 음향파가 전파되는 가스(예를 들어 공기)로 충전되는 챔버를 포함한다. 검출 셀(12)은 또한 이러한 챔버에 배치되는, 예를 들어 표적 계층화된 환경(2)을 향하는 하나 이상의 적합한 센서를 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 전기음향 센서는 음향파의 압력을 전기 신호로 변환하도록 구성되며, 예컨대 마이크로폰 또는 압전 변환기이다.
- [0121] 각각의 전기음향 센서는 신호 처리 모듈(13)에 기능적으로 연결된다.
- [0122] 신호 처리 모듈(13)은 전기음향 센서로부터의 아날로그 전기 신호를 디지털 신호로 변환하도록 구성되는 아날로그-디지털 변환기를 포함할 수 있다.
- [0123] 신호 처리 모듈(13)은 검출된 신호로부터 관심 신호를 복조 및 추출하도록 적응되는 동기 검출 디바이스를 포함할 수 있다.
- [0124] 신호 처리 모듈(13)은 선택적으로 아날로그-디지털 변환기에 동작적으로 연결되고 전기음향 센서에 의해 전송되는 표적 계층화된 환경(2)의 음향 응답으로부터 유도되는 전자 신호를 증폭하도록 구성되는 연산 증폭기를 포함

한다.

[0125] 예시적 실시예들에서, 아날로그-디지털 변환기는 디지털 신호 처리를 위해 디지털 신호 프로세서에 동작적으로 연결된다.

[0126] 본 발명에 따른 비침습적 센서(1)는 조사 파라미터 및 아마도 교정 모델을 위한 적응 모듈(14) 뿐만 아니라, 시뮬레이션 모듈(15)을 더 포함한다. 이러한 2개의 요소는, 해결될 기술적 문제의 근원, 즉 간섭 현상들을 고려함으로써 제어된 정밀도 및/또는 소비의 광음향 또는 광열 검출에 기초한 비침습적 센서(1)를 제공하는 것을 명시한 후, 나중에 설명될 것이다.

[0127] 열과 간섭 현상

[0128] 표적 계층화된 환경(2)이 상이한 물리-화학적 특성을 갖는 적어도 2개의 중첩하는 층을 포함하므로, 그것은 입사파가 반사될 수 있는 적어도 하나의 계면을 갖는다.

[0129] 표적 계층화된 환경(2)이 2개의 층 2A 및 2B를 포함하는, 도 2에 도시된, 단순한 경우에서, 상부층 2A는 2A/외부 계면에서 외부 환경과 접촉하고 2A/2B 계면에서 하부층과 접촉한다.

[0130] 상부층 2A는, 예를 들어, 환자의 피부의 각질층(stratum corneum)이고 하부층 2B는, 예를 들어, 혈당 측정을 위해 적응되는 비침습적 센서(1)의 경우 환자의 피부의 표피(epidermis)이다.

[0131] 이와 같은 그러한 단순한 경우에서도, 표적 계층화된 환경(2)에서 생성되는 열파의 광범위한 설명은, Hu, Hanping 등의 "Generalized theory of the photoacoustic effect in a multilayer material". Journal of Applied Physics 86 (1999): 3953-3958에 설명되는, 소위 "Hu model"과 같은 복잡한 모델의 사용을 필요로 한다. 이러한 모델은 함축적으로 일부 열 간섭 효과를 포함하지만, 계면에서의 다수의 반사로 인한 간섭을 고려하지 않는다. 다른 모델은 이러한 다수의 반사를 고려하는 것을 제안하며, 특히 Cao, J. (2000); Interferential formulization and interpretation of the photoacoustic effect in multilayered cells; Journal of Physics D: Applied Physics, 33(3), 200에 의해 설명되는 것을 고려하는 것을 제안한다.

[0132] 선택되는 모델이 어떤 것이든, 간섭 현상은 검출된 신호의 진폭 및 결과적으로 측정의 정확도에 상당한 영향을 미친다. 이러한 영향은 표적 계층화된 환경(2)의 구조에 의존한다.

[0133] 이러한 영향의 대략적인 이해는 도 2로부터 획득될 수 있으며, 이는 교육적 목적만을 위한 것이다. 이러한 경우, 소위 "1차" 열파 P는 2A/2B 계면에서 (점선 화살표에 의해 상징화되는) 조사에 의해 생성된다. 이러한 1차 파동 P는 2A/외부 계면을 향해 전파되며, 여기서 그것은 부분적으로 반사되어, 외부 환경으로 투과되는 제1 파동 T1 및 반사파 R1을 일으킨다. 반사파 R1은 2A/2B 계면에서 자체적으로 반사되어, 투과파 T'2 및 반사파 R2를 일으킨다. 반사파 R2는, 2A/외부 계면을 향한 전파 후, 외부 환경으로 투과되는 제2 파동 T2 및 반사파 R3 등을 자체적으로 일으킨다.

[0134] 외부 환경으로 투과되는 모든 파동 T1, T2, ...,은 서로 간섭할 개연성이 있음으로써, 조사에 응답하여 외부 환경에서 형성되는 음향파의 진폭은 영향을 받는다. 이러한 경우, 우리는 2A/공기 계면에서 열파의 진폭이 다음의 표현식을 갖는다는 점을 보여줄 수 있으며:

$$\theta = T_{2A/ext} R_{2A/2B} \frac{1}{1 - R_{2A/2B} R_{2A/ext} \exp\left(-2(1+j)l_2 \sqrt{\frac{\omega}{2a_2}}\right)}$$

[0135] 식 1

[0136] 여기서:

[0137] $-R_{2A/2B} = \frac{\epsilon_{2A} - \epsilon_{2B}}{\epsilon_{2A} + \epsilon_{2B}}$ 는 2A/2B 계면에서 열 반사 계수이고,

[0138] $-R_{2A/ext} = \frac{\epsilon_{2A} - \epsilon_{ext}}{\epsilon_{2A} + \epsilon_{ext}}$ 는 2A/외부 계면에서 열 반사 계수이고,

[0139] $-T_{2A/ext} = \frac{2\epsilon_{ext}}{\epsilon_{2A} + \epsilon_{ext}}$ 는 2A/외부 계면에서 열 관류율(thermal transmittance)이고,

[0140] $-a_2$ 는 환경(2A)의 열 확산율이고,

- [0141] - I_2 는 층 2A의 두께이고,
- [0142] - ε_{2A} , ε_{2B} , ε_{ext} 는 층 2A, 층 2B 및 외부 환경의 각각의 열 효율(effusivity)이다.
- [0143] 층 2A의 열 효율 및 두께는, 우리의 표적 계층화된 환경(2)의 경우, 시간에 따라 가변될 수 있다. 특히, 표적 계층화된 환경(2)이 피부이고 비침습적 센서(1)가 혈당 센서인 경우, 상이한 열 효율에 영향을 미칠 개연성이 있는 피부 층의 두께, 그들의 수분 농도 및 그들의 포도당 농도가 따라서 시간에 따라 변함으로써, 동일한 검출 부위에서, 광음향 또는 광열 신호가 영향을 받는다.
- [0144] 따라서, 광음향 및 광열 신호에 기초한, 예를 들어 혈당인, 관심 파라미터의 측정의 정확도 및 감도는 이러한 간섭 현상들에 관한 이용가능한 정보에 의존한다는 점이 이해된다.
- [0145] 여기서, 우리는 상이한 계층의 특성이 시간에 따라 변하는 진화하는 표적 계층화된 환경(2)의 경우 이러한 정보에 액세스하는 것이 어렵다는 점을 강조한다. 이러한 문제를 해결하기 위해, 발명자들은 아래에서 상세히 설명될 시뮬레이션 모듈(15)을 개발하였고 이는, 다른 것들 중에서, 특성(진력, 파동(들), 변조 주파수(들) 등)이 공지된 조사와 연관되는 광열 신호를 시뮬레이션하며, 표적 계층화된 환경(2)이 또한, 적어도 함축적으로 열 간섭 현상들을 고려하는 다중물리 분석 모델에 기초하여, 특성(두께, 조성 등)이 공지된 다층 환경에 의해 모델링된다. 이러한 시뮬레이션 모듈(15)은 광범위한 인 실리코(in silico) 실험이 수행될 수 있게 하였으며, 그 결과 중 일부는 도 3a 및 도 3b에 도시된다.
- [0146] 도 3a에서, 표적 계층화된 환경(2)은 이중층 모델(각질층, 표피)에 의해 모델링되는 피부이다. (각질층을 모델링하는) 상부층의 두께는 14 mm와 동일하며, (표피를 모델링하는) 하부층의 두께는 10 mm와 동일한다.
- [0147] (표피를 모델링하는) 층은 무한대인 것으로 간주된다. 혈당은 상부층에서 제로이다. 상부층은 20%가 수분이고 하부층은 60%가 수분이다.
- [0148] 피부 모델은 x-축 상에 플로팅되는 강도 변조 주파수에서 강도-변조된 1034 cm^{-1} 레이저로 조사(시뮬레이션)된다. 조사에 응답하여 생성되는 시뮬레이션된 열 응답 파동의 진폭은 하부-층의 상이한 혈당 값에 대한 변조 주파수의 함수로서 종좌표(ordinate) 상에 플로팅된다(50 mg/L; 500 mg/L 및 1000 mg/dL).
- [0149] 예상 밖으로, 발명자는 소위 "노달" 변조 주파수의 존재를 관찰하였으며 그 근처에서 열파의 진폭은 관심 파라미터, 더 정확히 말하면 혈당과 독립적이다.
- [0150] 도 3a의 경우, 2개의 노달 변조 주파수, 즉 $\text{fnod1} = 950 \text{ Hz}$ 및 $\text{fnod2} = 4,750 \text{ Hz}$ 가 관찰될 수 있지만, 도 3a에 도시되는 변조 주파수 범위 밖에 다른 노달 변조 주파수가 존재한다. 이러한 노달 변조 주파수는 표적 계층화된 환경(2) 내의 열파 간섭의 현상에 의해 설명될 수 있다.
- [0151] 노달 변조 주파수는 진폭이 관심 파라미터에 약하게 상관되거나, 심지어 관심 파라미터(이 경우: 간질 혈당)와 독립적인 환경에서 생성되는 응답 파동에 대응하며, 따라서 그러한 변조 주파수에서 검출되는 신호는 이러한 관심 파라미터를 결정하기 위해 사용되지 않을 수 있다. 도 3b의 경우, 표적 계층화된 환경(2)은 이중층 모델(각질층, 표피)에 의해 모델링되는 피부이다. (각질층을 모델링하는) 상부층의 두께는 이번에는 18 mm와 동일한 반면, (표피를 모델링하는) 하부층의 두께는 무한대인 것으로 간주된다. 혈당은 상부층에서 제로이다. 상부층은 20%가 수분이고 하부층은 60%가 수분이다.
- [0152] 피부 모델은 x-축 상에 플로팅되는 변조 주파수에서 강도-변조된 1034 cm^{-1} 레이저로 조사(시뮬레이션)된다. 조사에 응답하여 생성되는 시뮬레이션된 열 응답 파동의 진폭은 하부-층의 상이한 혈당 값에 대한 변조 주파수의 함수로서 종좌표(ordinate) 상에 플로팅된다(50 mg/L; 500 mg/L 및 1000 mg/dL).
- [0153] 노달 변조 주파수가 다시 관찰되며, 이러한 경우 $\text{fnod1} = 600 \text{ Hz}$ 및 $\text{fnod2} = 3000 \text{ Hz}$ 이지만, 이러한 노달 변조 주파수는, 예상대로 14 mm로부터 18 mm로 층 2A의 두께의 변화로 인해, 도 3a의 상황에서 획득되는 것과 다르다.
- [0154] 일반적으로 말해서, 발명자에 의해 수행되는 광범위한 인 실리코(in silico) 실험은 따라서 그들이 다음의 사실을 관찰할 수 있도록 하였다:
- [0155] - 노달 변조 주파수가 있으며, 그 주변에서 조사에 응답하여 생성되는 열파의 진폭은 관심 파라미터에 약하게 상관되거나, 심지어 관심 파라미터와 독립적이다. 도 3a 및 3b의 스케일이 확대되는 경우, 그것은 실제로 단일

노달 변조 주파수의 문제가 아니고, 관심 파라미터가 가변될 때 열 진폭이 아주 조금 가변되는 제한된 범위의 주파수의 문제라는 점을 주목하며;

[0156] - 노달 변조 주파수의 값은 표적 계층화된 환경(2)의 특성, 즉, 그것을 구성하는 다양한 층의 두께 및 조성에 의존한다.

[0157] 그러한 곡선을 획득하기 위해 충분한 생체 내(in vivo) 관찰을 수행하는 것은 매우 어렵다. 따라서, 이러한 관찰은 발명자에 의해 개발된 시뮬레이터에 의해서만 가능하게 이루어졌다.

[0158] 따라서, 이러한 관찰은 새로운 것이고 간접 현상들을 고려하는 비침습적 센서(1)를 구상하는 것을 가능하게 한다.

[0159] 이러한 관찰에 기초하여, 발명자는 비침습적 센서(1) 및 종래 기술 상에서 개선되는 관심 파라미터를 검출하기 위한 방법을 설계하였으며, 이는 이제 더 상세히 설명될 것이다.

[0160] 비침습적 센서(1)에서, 노달 변조 주파수는 그것을 특성화하는 적응 모듈(14) 및, 특정 실시예에서 시뮬레이션 모듈(15) 덕분에 비침습적 센서(1)의 맥락에서 이용될 수 있다.

[0161] 적응 모듈(14)

[0162] 적응 모듈(14)은 적어도 하나의 프로세서를 포함하는 컴퓨터화된 디바이스이며:

[0163] - 이는 아래에서 설명되는 시뮬레이션 모듈(15)과 적절한 경우 정보를 교환할 수 있고;

[0164] - 이는 적용가능한 경우 검출 셀(12) 및/또는 신호 처리 모듈(13)로부터 정보를 수신할 수 있고;

[0165] - 이는 광원(11a)의 적어도 하나의 조사 파라미터(예를 들어, 강도 변조 디바이스(11b)가 광원(11a)에 의해 방출되는 광의 강도를 변조하는 변조 주파수, 광원(11a)에 의해 방출되는 광의 파수, 광원(11a)의 광 전력, ...)의 정보를 제어 디바이스(들)(11c)에 전송할 수 있다.

[0166] 관심 파라미터의 측정을 위한 적응 모듈(14)을 포함하는 비침습적 센서(1)에 의해 구현되는 단계는 특정 실시예로 그리고 표적 계층화된 환경(2)이 피부이고 관심 파라미터가 간질 혈당인 경우로 도 5에서 개략적으로 도시된다. 비침습적 센서(1)는 아래에서 설명되는 모델 구성, 노달 주파수 차트 및 하나 이상의 역 모델의 데이터베이스를 저장하기 위한 메모리를 더 포함한다.

[0167] 이러한 저장 메모리는 적응 모듈(14) 및/또는 시뮬레이션 모듈(15)에 분산되고/되거나 적응 모듈(14) 및/또는 시뮬레이션 모듈(15)과 공유될 수 있다.

[0168] 적응 모듈(14)은 노달 주파수 차트에 기초한 측정을 위한 조사 파라미터를 선택하고, 그러한 특정 측정에 대해 검출되는 신호로부터 측정된 파라미터를 계산하기 위한 가장 적합한, 즉, 가장 정확한 역 모델을 결정하기 위한 프로세스 단계를 수행한다. 우리는 모델 구성의 데이터베이스 및 노달 주파수 차트를 생성하기 위한 단계를 설명한 후 이러한 단계를 설명할 것이다.

[0169] 모델 구성 데이터베이스 및 노달 주파수 차트는 센서(1)에 내장되거나 원격인 시뮬레이션 모듈(15)로부터 생성될 수 있다. 시뮬레이션 모듈이 원격인 경우, 비침습적 센서(1)는 시뮬레이션 모듈(15) 및 적응 모듈(14)이 데이터를 교환하기 위한 통신 수단을 포함한다.

[0170] 시뮬레이션 모듈(15)

[0171] 시뮬레이션 모듈(15)은, 도 6에 도시된 바와 같이, 표적 계층화된 환경(2)의 특정 상태에 각각 대응하는(또는 대안적으로 이를 모델링하거나 설명하는) 한 세트의 모델 구성, 표적 계층화된 환경(2) 및 표적 계층화된 환경(2)과 광음향(또는, 경우에 따라 광열) 검출 셀(12)의 분석적 모델로부터 표적 계층화된 환경(2)의 각각의 모델 구성 CMk에 대한 각각의 조사 케이스에 대응하여 이론적으로 검출되는 광음향 신호(또는, 적절한 경우 광열)의 (적어도 하나의 조사 파라미터 예컨대 광 전력, 파동 및 변조 주파수를 각각 포함하는) 한 세트의 조사 케이스를 생성하도록 구성되는 컴퓨터화된 디바이스이다.

[0172] 이러한 시뮬레이션 모듈(15)은 특히 우리의 경우에 관련되며, 여기서 표적 계층화된 환경(2)은 시간에 따라 진화하고/하거나 계층화된다. 이러한 경우, 표적 계층화된 환경(2)은 시간에 따라 상이한 실제 구성을 채택하며 (하나 이상의 농도는 표적 계층화된 환경(2)의 하나 이상의 층 내에서 가변되며, 하나 이상의 치수 예컨대, 예를 들어, 표적 계층화된 환경(2)의 층 중 하나의 두께는 가변됨), 그 각각은 특정 모델 구성에 의해 모델링될

수 있다.

[0173] a) 표적 계층화된 환경(2)의 다중물리 분석 모델

[0174] 분석될 계층화된 표적 매체(2)는 도 4에 도시된 바와 같이 모델링된다. 표적 매체(2)는 외부 매체 A와 내부 매체 B를 분리하고 계면이, 예를 들어, 국소적으로 평면인 것으로 가정되는 연속적인 N개의 층으로 구성된다.

[0175] 각각의 층 i ($i \in \llbracket 1, N \rrbracket$)는 관심 파라미터(들) 및 고려 중인 표적 계층화된 환경(2)에 적합한 (그들의 값이 각각의 시뮬레이션에 대한 시뮬레이션 모듈(15)에 입력으로 제공됨에 따라 레벨 1 파라미터로서 지칭되는) 명시적 파라미터의 수에 의해 설명된다. 예를 들어, 표적 계층화된 환경(2)이 피부이고, 목표가 이러한 표적 환경(2)의 층 j 의 포도당 농도를 측정하는 것인 경우, 표적 환경(2)은 층 수 N , 관심 농도 $[Glc]_j$ 에 의해 설명될 것이고, 각각의 층 i 는 그 두께 e_i , 그 수분 농도 $[H2O]_i$ 에 의한 모델링에 대해 설명될 수 있다. $i \neq j$ 에 대한 포도당 농도 $[Glc]_i$ 가 또한 고려될 수 있다. 이러한 경우, e_i ($i \in \llbracket 1, N \rrbracket$), $[H2O]_i$ 농도 ($i \in \llbracket 1, N \rrbracket$) 및 ($i \in \llbracket 1, N \rrbracket$ $i \neq j$)에 대한 $[Glc]_i$ 농도의 값은 레벨 1 파라미터이다.

[0176] 레벨 1 파라미터의 목록은 보다 정확한 모델링이 필요한 경우 확장될 수 있다. 특히, 지방, 젖산, 산소 등과 같은 다른 피부 성분의 농도는 피부 층을 설명하는 레벨 1 파라미터의 목록에 포함될 수 있다.

[0177] 다시 피부의 예에 대해, 가능한 모델의 공간을 확장하거나 제한하기 위해, 피부색, 환자 연령, 또는 임의의 다른 인체측정 파라미터를 고려하는 것이 가능할 수 있다.

[0178] 표적 계층화된 환경 모델 2의 비-명시적 파라미터(그들이 시뮬레이션 모듈(15)에 입력으로서 제공되지 않기 때문에 레벨 2 파라미터로 지칭됨)는 분석적 모델에 의해 계산될 수 있다. 예를 들어, 표적 계층화된 환경(2)의 각각의 층의 각각의 파동에서의 열 전도성, 열 용량, 밀도 또는 흡수 계수는 레벨 1 파라미터 및 공지된 방정식으로부터 추론될 수 있다. 관심 파라미터가 특별한 역할을 수행함에 따라, 그것은 레벨 1 파라미터의 목록에 포함되지 않는다. 프로세스 단계에 따라, 이러한 관심 파라미터는 공지될 수 있거나 공지되지 않을 수 있다: 그 값은 시뮬레이션 모듈(15)을 사용하여 시뮬레이션을 수행하기 위해 공지되지만, 그것은 물론 비침습적 센서(1)를 사용하는 실제 측정의 경우에서 공지되지 않는다.

[0179] 표적 계층화된 환경(2)의 층 수 N 은 또한 모델 변수일 수 있다. 다시 피부의 예에서, 생리적 상황에 따라, N 은 2보다 더 크거나 이와 동일할 수 있다. 따라서, 특정 생리적 상황의 경우, 피부는 2개의 층에 의해 정확히 설명될 수 있으며, 제1층은 각질층에 대응하며, 그 포도당 농도는, 예를 들어, 낮을 수 있고, 제2층은 피부의 나머지 층에 대응하며, 제2층의 포도당 농도는 측정될 간질 포도당 농도에 동화된다.

[0180] 다른 상황의 경우, 3개 이상의 층을 갖는 모델이 보다 적합할 수 있다. 후자의 경우에서, 층의 수분 농도는, 예를 들어, 층의 깊이에 따라 증가할 수 있다.

[0181] 따라서, N 은 상수가 아닐 수 있다.

[0182] 피부의 경우, 외부 매체 A는 일반적으로 환자를 둘러싸는 대기이며, 이는 또한 광음향 검출 셀을 채운다.

[0183] 시뮬레이션 모듈(15)은, 예를 들어, 물리적 및/또는 화학적 방정식 예컨대, 비-제한적 예에 의해, 광학 흡수에 대한 비어-람베르트(Beer-Lambert) 방정식 및 열의 열역학 방정식(푸리에 법칙 및 보존 법칙)에 기초하여 다중물리 분석적 계층화된 환경(2) 모델을 구현한다.

[0184] 표적 계층화된 환경(2)의 모델 구성 $CM_k(k$ 양의 정수)는 주어진 표적 계층화된 환경(2)의 특정 상태에 대응(또는 이를 모델링)한다. 이러한 특정 상태는 각각의 층에 대한 층 수 N 및 레벨 1 파라미터의 값을 제공함으로써 정확히 표현되는 것으로 가정된다.

[0185] 각각의 CM_k 모델 구성의 경우, 다중물리 분석 모델은, 관심 파라미터가 또한 공지된 경우, 조사 파라미터, 즉, 예를 들어 변조 주파수 f_{mod} , 파동 l 및 전력 플러스 밀도가 공지된 광원(11a)의 조사에 응답하여 층 1/외부 환경 A 계면(계면 1/A)에서 생성되는 열파를 시뮬레이션하는 것을 가능하게 한다.

[0186] 대안적으로, 다중물리 분석 모델은 외부 환경 A에서 생성되는 압력파를 시뮬레이션하기 위해 사용될 수 있다.

[0187] 두 경우에서, 다중물리 분석 모델을 구현하는 프로세서의 출력에서 획득되는 신호는 "시뮬레이션된 응답 파동"으로 지칭된다. 시뮬레이션된 응답 파동은 검출 셀 모델을 구현하는 프로세서에 입력으로서 제공될 수 있다.

- [0188] b) 검출 셀 모델
- [0189] 광음향 또는 광열 검출에 기초하는 비침습적 센서(1)는 조사에 응답하여 표적 계층화된 환경(2)에서 생성되는 열파가 계면 1/A에 도달할 때 외부 환경 A에서 생성되는 압력파(각각 열파)를 검출 및 분석하도록 구성되는 광음향 검출 셀(12)(각각 광열)을 포함한다.
- [0190] 전체 검출 셀(12)은 분석적으로 모델링될 수 있다. 검출 셀(12)의 입력에서 이론적으로 수신되는 다중물리 분석 모델에 의해 시뮬레이션되는 응답 파동으로부터, 검출 셀(12) 모델은 검출 셀(12)의 출력 신호를 예측한다.
- [0191] 다양한 모델이 구상될 수 있다.
- [0192] 예를 들어, 간접 광음향 검출의 경우, 이하 셀 파라미터로서 지칭되는 검출 셀(12)의 모델의 파라미터는 그 치수(즉, 벤트 크기, 셀 높이 등), 열역학적 상태 파라미터(온도, 대기압, 상대 또는 절대 습도 등)를 포함할 수 있다. 특히, 광음향 검출 셀은 등가 RLC 회로에 의해 모델링될 수 있다. 예로서, Dehe, Alfons 등의 "The Infineon Silicon MEMS Microphone." (2013)에 설명되는 모델로부터 유도되는 모델이 적합할 수 있다.
- [0193] 분석적 다중물리 모델을 구현하는 프로세서의 의해 생성되는 각각의 시뮬레이션된 응답 파동으로부터, 그것에 대응하는 광음향 검출 셀 출력에서 (그리고 적용가능한 경우 신호 처리 모듈(13)에 의한 신호 처리 후) 이론적으로 획득되는 신호를 생성하기 위해, 적용가능한 경우 신호 처리 모듈(13)에 의해 수행되는 신호 처리 단계의 모델을 이러한 광음향 검출 셀 모델에 포함하는 것이 가능하다.
- [0194] 시뮬레이션 모듈(15)의 프로세서는 광음향 검출 셀 모델을 구현하도록 구성될 수 있다.
- [0195] 계층화된 표적 환경(2)의 다중물리 분석 모델 및 검출 셀(12)의 모델 덕분에, 전역 분석 모델이 따라서 이용가능하며 이는, 계층화된 표적 매체(2)의 모델 구성 CMk 및 조사 케이스 Ij가 주어지고, 관심 파라미터가 또한 제공되는 경우라면(이것이 시뮬레이션이므로, 이는 실제로 선택될 수 있음), 검출 셀(12) 또는, 적용가능한 경우, 신호 처리 모듈(13)의 출력에서 예상되는 신호를 예측하는 것을 가능하게 하는 것을 허용한다. 이것은 도 6에 도시된다.
- [0196] 다중물리 분석 모델은, 적어도 함축적으로, 열파 간섭을 고려하도록 선택된다. 특정 실시예에서, 그것은 이러한 간섭을 명시적으로 고려할 수 있다.
- [0197] 대안적으로, 그것은 표적 계층화된 환경(2)의 계면에서 다수의 반사 중 전부 또는 일부를 고려할 수 있다.
- [0198] 요약하면, 시뮬레이션 모듈(15)은 따라서 표적 계층화된 환경(2)의 모델 구성 CMk의 파라미터, 즉, 표적 환경(2)의 층 수 N 및 각각의 층에 대한 레벨 1 파라미터 뿐만 아니라, 관심 파라미터 및 조사 케이스 Ij의 조사 파라미터를 입력으로서 수신한다. 출력으로서, 시뮬레이션 모듈(15)은 검출 셀(12)의 출력에서 이론적으로 예상된 신호 또는, 적용가능한 경우, 시뮬레이션된 출력 신호로서 지칭되는 표적 환경(2)의 모델 구성 CMk에 대한 신호 처리 모듈(13)의 출력에서 이론적 예상 처리 시뮬레이션된 신호를 제공한다.
- [0199] 시뮬레이션된 출력 신호는 푸리에(Fourier) 스펙트럼의 형태로 메모리에 저장될 수 있다.
- [0200] 멀티플렛{표적 환경 CMk 모델 구성 2, 조사 케이스 Ij, 관심 파라미터, 시뮬레이션된 출력 신호 성분의 진폭 및 위상}은 모델 구성 데이터베이스에 저장될 수 있다.
- [0201] 모델 구성의 데이터베이스
- [0202] 따라서, 다수의 모델 구성 CMk는 아마 자동으로 및/또는 무작위로 생성될 수 있으며, 각각의 모델 구성 CMk는 층 수 N 및 한 세트의 레벨 1 파라미터, 및 선택적으로 관심 있는 표적 계층화된 환경(2)의 특정 상황을 설명하는 관심 파라미터의 값 또는 값들의 범위에 대응한다.
- [0203] 각각의 모델 구성 CMk의 경우, 다수의 조사 케이스 Ij는 아마 자동으로 및/또는 무작위로 생성될 수 있으며, 각각의 조사 케이스는 조사를 위해 사용되는 광원(들)(11a)의 파라미터를 설명하는 한 세트의 조사 파라미터에 대응한다.
- [0204] 따라서, 조사 케이스 Ij는 하나 이상의 레이저의 강도를 변조하기 위한 하나 이상의 주파수, 이러한 레이저 각각의 파동 및 선택적으로 각각의 레이저에 의해 조사되는 전력을 포함할 수 있다.
- [0205] 시뮬레이션 모듈(15)에 의해, 다중물리 분석 모델 및 검출 셀 모델을 캐스케이드(cascade)로 포함하는 전역 분석 모델을 구현하는 시뮬레이션 모듈(15)의 프로세서의 출력에서 획득되는 시뮬레이션된 출력 신호 각각의 성분

의 진폭 및 위상은 각각의 조사 케이스 Ij에 대한 각각의 모델 구성 CMk에 대해 계산되며, 관심 파라미터의 값이 또한 제공된다.

[0206] 조사 케이스 Ij는 수개의 상이한 모델 구성 CMk, 및 아마 수개의 관심 파라미터의 값에 대해 동일할 수 있거나, 하나의 모델 구성 CMk에서 다른 모델 구성 CMk까지 및/또는 관심 파라미터의 하나의 값에서 관심 파라미터의 다른 값까지 상이할 수 있다.

[0207] 일단 시뮬레이션이 수행되었으면, 모든 이러한 CMk 모델 구성, 조사 케이스, 관심 파라미터 및 연관된 시뮬레이션된 광음향(또는 광열) 신호는 멀티플렛{모델 구성 CMk, 조사 케이스 Ij, 관심 파라미터, 시뮬레이션된 출력 신호 성분의 진폭 및 위상}의 형태로 모델 구성 데이터베이스에 저장될 수 있다.

[0208] CMk 모델 구성 및/또는 Ij 조사 케이스의 생성은 완전히 무작위적이지 않을 수 있다.

[0209] CMk 모델 구성의 생성은, 그 중에서도, 가능성의 공간을 생리학적으로 현실적인 모델 구성으로 제한하기 위해 생리학(physiological) 고려사항에 기초할 수 있다. 예를 들어, 제1 피부 층의 가능한 두께는 실험적으로 실제 관찰되는 범위[8 mm, 40 mm]에 제한될 수 있고, 이러한 층의 수분 농도는 각각의 두께에 대해 제한된 범위로 제한될 수 있고, 각질층의 수분 농도는 그 두께와 상관된다.

[0210] 특히, 조사 케이스의 생성은 파동 및/또는 전력, 또는 분석될 표적 계층화된 환경(2)의 유형과 관련되는 변조 주파수 범위, 또는 관심 파라미터(들)와 관련되는 파동에서 주어진 비침습적 센서(1)에 대해 이용가능한 광원(11a)의 한계를 고려할 수 있다.

[0211] 대안적으로, 모델 구성의 데이터베이스는 실제 상황에서 실험에 의해 획득되는 멀티플렛{모델 구성 CMk, 조사 케이스 Ij, 관심 파라미터 및 실제로 측정되는 신호 성분의 진폭 및 위상}만을 포함하거나, 실제 상황에서 획득되는 그러한 멀티플렛 및 시뮬레이션에 의해 획득되는 멀티플렛 둘 다를 포함할 수 있다.

[0212] 역 모델

[0213] 하나 이상의 인공 지능 모델은 모델 구성 데이터베이스로부터 시뮬레이션 모듈(15)에서 훈련될 수 있다.

[0214] 학습 후, 인공 지능 모델은 역 문제를 해결할 수 있으며, 즉, 관심 파라미터(들) 및 표적 환경(2)의 모델 구성 CMk, 즉, 층 수 N 및 레벨 1 파라미터를 발견할 수 있어서, 도 7에 도시된 바와 같이, 시뮬레이션된 광음향 또는 광열 신호 및 조사 케이스의 조사 파라미터를 알 수 있다.

[0215] 이하 역 모델로서 지칭되는 학습된 모델은 적응 모듈(14)로 전송되고 이러한 모델의 메모리에 저장될 수 있다.

[0216] 수개의 상이한 역 모델은 상이한 훈련 세트 및/또는 훈련 규칙으로 학습될 수 있다.

[0217] 노달 주파수 차트

[0218] 우리는 이미 다수의 모델 구성 CMk가 아마 자동으로 및/또는 무작위로 생성될 수 있으며, 각각의 모델 구성 CMk가 층 수 N 및 한 세트의 레벨 1 파라미터, 및 선택적으로 관심 있는 표적 계층화된 환경(2)의 특정 상황을 설명하는 관심 파라미터의 값 또는 값들의 범위에 대응한다는 점을 확인하였다.

[0219] 따라서, 모델 구성의 그룹 Gmp가 생성될 수 있으며, 동일한 그룹 내의 2개의 모델 구성은 관심 파라미터의 값에서만 다르다.

[0220] 각각의 모델 구성 CMk의 경우, 우리는 또한 다수의 조사 케이스 Ij가 아마 자동으로 및/또는 무작위로 생성될 수 있으며, 각각의 조사 케이스가 조사를 위해 사용되는 광원(들)(11a)의 파라미터를 설명하는 한 세트의 조사 파라미터에 대응한다는 점을 확인하였다.

[0221] 따라서, 조사 케이스의 그룹 GIq를 생성하는 것이 또한 가능하며, 조사 케이스의 각각의 그룹 GIq 내의 2개의 조사 케이스는 광원(11a)의 변조 주파수에서만 다르다.

[0222] 관심 파라미터의 값만 서로 다른 모델 구성 CMk의 그룹 Gmp의 경우, 광원의 변조 주파수의 함수로서 검출된 신호의 진폭 곡선은 조사 케이스 GIq의 주어진 그룹을 사용한 시뮬레이션된 조사에 의해 생성될 수 있으며, 변조 주파수만이 하나의 조사 케이스에서 다른 조사 케이스까지 가변된다. 이것은 도 3a 및 도 3b가 획득된 방식이다.

[0223] 이러한 커브로부터, 아마 시뮬레이션 모듈(15)의 프로세서 또는 적응 모듈(14)의 프로세서에 의해, 적어도 하나의 노달 변조 주파수가 이러한 세트의 모델 구성 Gmp에 대해 결정될 수 있다.

- [0224] 따라서, 이하 노달 멀티플렛으로 지칭되는 복수의 멀티플렛을 결정하는 것이 가능하다. 각각의 노달 멀티플렛은 다음을 포함한다:
- [0225] - 표적 계층화된 환경의 모델 구성의 주어진 Gmp 그룹의 모든 요소에 공통인 특성(Gmp 그룹의 하나의 요소에서 다른 요소까지 가변되는 관심 파라미터를 제외한 층 수, 층 두께, 농도 ...);
- [0226] - 및 이러한 Gmp 그룹과 연관되는 복수의 노달 변조 주파수, 이에 대해 광원에 의한 조사에 응답하여 검출 셀에 의해 검출되는 음향 또는 열 신호는 관심 파라미터와 미리결정된 임계값 아래의 상관을 나타낸다.
- [0227] 따라서, 노달 주파수 차트는, 예를 들어 시뮬레이션 모듈(15)을 사용하여, 데이터베이스로부터 생성될 수 있다.
- [0228] 일단 시뮬레이션이 수행되었으면, 이러한 노달 주파수 차트는 시뮬레이션 모듈의 메모리에 저장될 수 있으며, 차트는 적어도 하나의 복수의 노달 멀티플렛을 포함하며 각각은 적어도 Gmp 모델 구성의 그룹에 공통인 특성(또는 이에 공통인 한 세트의 조사 파라미터) 및 복수의 연관된 노달 변조 주파수를 포함한다.
- [0229] 노달 멀티플렛은 선택적으로 foptim으로 언급되는 하나 이상의 소위 특정 주파수를 포함할 수 있으며, 이에 대해 센서 감도는 관련된 관심 파라미터에 대한 2개의 (아마 연속적인) 노달 변조 주파수에 의해 한정되는 변조 주파수 범위에서 최대이다.
- [0230] 그러한 특정 변조 주파수 foptim은 도 3a에 도시된 구역(zone) 1에서 관찰될 수 있다.
- [0231] 일 실시예에서, 특정 변조 주파수는 적어도 2개의 연속적인 노달 변조 주파수의 가중 평균에 기초하여 시뮬레이션 모듈(15) 또는 적응 모듈(14)의 프로세서에 의해 결정된다.
- [0232] 이러한 스테이지에서, 본 발명에 따른 측정 프로세서를 구현하기 위해 필요한 요소는 준비되어 있다.
- [0233] 노달 주파수 차트 덕분에, 간접 현상들을 고려하고 따라서 특히 에너지 소비 기준, 감도 기준 및 정확도 기준 중에서 하나 이상의 최적화 기준을 만족시키기 위해 필요한 조사 변조 주파수의 수를 감소시키기 위해 조사 파라미터를 선택하는 것이 가능할 것이라는 점이 이미 이해된다.
- [0234] 노달 주파수 차트는 적응 모듈(14) 또는 시뮬레이션 모듈(15)의 메모리 또는 비침습적 센서(1)의 다른 메모리에 저장될 수 있다.
- [0235] 대안적으로, 노달 주파수 차트는 생체 내(in vivo) 실험을 통해 획득되는 데이터로부터 생성된다. 이러한 실시예에서, 시뮬레이션 모듈(15)은 요구되지 않는다.
- [0236] 다른 실시예에서, 노달 주파수 차트는 시뮬레이션 모듈을 사용하여 인 실리코(in silico)에서 획득되는 데이터 및 생체 내(in vivo)에서 획득되는 데이터 둘 다를로부터 생성된다.
- [0237] **관심 파라미터를 측정하기 위한 프로세스**
- [0238] 간접 광음향 또는 광열 검출에 기초한 비침습적 센서(1)에 의한 관심 파라미터를 측정하기 위한 방법의 특정 실시예가 도 5에 도시된다. 그것은 다음의 단계를 포함한다:
- [0239] a) 초기화:
- [0240] 적응 모듈(14)은 미리결정된 기준에 기초하여 조사를 위한 표적 계층화된 환경(2)의 초기 모델 구성을 선택한다. 예를 들어, 도 5에서, 초기 CMirrad 모델 구성은 CMk 모델 구성이다.
- [0241] 다양한 옵션이 이러한 초기화를 위해 이용가능하다.
- [0242] 특히, 모델 구성 데이터베이스로부터 및/또는 실험 측정 데이터베이스로부터의 간질 혈당 측정의 경우, 레벨 1 및 혈당 파라미터의 평균 세트가 환자 집단에 대해 또는 주어진 환자에 대해 결정될 수 있다. 이러한 평균 파라미터 세트는 표적 계층화된 환경(2)의 초기 모델 구성 CMk에 대응하며, 이는 임의의 다른 정보의 부재, 및 특히 측정 이력의 부재에서 다가오는 측정에 대해 가장 적합한 최고의 확률을 갖는다.
- [0243] b) 조사 파라미터의 적응
- [0244] 1- 노달 주파수 차트로부터, 적응 모듈(14)의 프로세서는 초기 모델 구성 CMirrad가 속하는 표적 계층화된 환경의 모델 구성의 그룹 Gmp와 연관되는 복수의 노달 변조 주파수 fnod를 결정하고;
- [0245] 2- 그 다음, 그것은 이러한 복수의 노달 변조 주파수에 기초하여 적어도 하나의 특정 변조 주파수 foptim을 결정한다. 적어도 하나의 특정 변조 주파수 foptim은 센서 감도가 관심이 있는 관심 파라미터에 대한 2개의 (아마

연속적인) 노달 변조 주파수에 의해 한정되는 변조 주파수에서 최대인 변조 주파수일 수 있다. 일 실시예에서, 적어도 하나의 특정 변조 주파수 f_{optim} 은 적어도 2개의 연속적인 노달 변조 주파수의 가중 평균에 기초하여 시뮬레이션 모듈(15) 또는 적응 모듈(14)의 프로세서에 의해 결정된다.

[0246] 3- 그리고 최종적으로, 그것은 이러한 노달 변조 주파수에 기초하여 표적 계층화된 환경(2)의 모델 구성 CMirrad에 대한 특정 조사 케이스를 결정하며, 이는 초기 모델 구성 CMirrad에 대한 적어도 특정 조사 주파수 f_{optim} 을 포함하는 조사 케이스이다. 특히, 특정 조사 케이스는 그것이 간섭 현상들을 고려하기 위한 기준에 대해 최적화되므로 $I_{opt.k}$ 로 표시될 수 있다.

[0247] c) 제1 조사: 표적 환경(2)이 처음으로 조사되며, 광원(들)(11a) 중 적어도 하나는 특정 조사 케이스에 대응하는 한 세트의 조사 파라미터에 따라 구성된다.

[0248] d) PA 검출 :

[0249] 조사에 응답하여 생성되는 실제 광음향 신호는 광음향 검출 셀(12)에 의해 검출된다.

[0250] 필요한 경우, 신호 처리 모듈(13)은 이러한 실제 광음향 신호를 수신 및 처리하고, 처리 후, 그것을 적응 모듈(14)에 전송한다.

[0251] e) 관심 파라미터의 결정

[0252] 적응 모듈(14)의 프로세서는, 검출된 광음향 또는 광열 신호에 기초하여, 관심 파라미터, 이러한 예에서 혈당을 결정한다.

[0253] 단계 e)의 수개의 실시예가 가능하다.

[0254] 특히, 적응 모듈(14)의 프로세서는 단일 역 모델을 구현할 수 있다.

[0255] 대안적으로, 어댑터 모듈(14)의 프로세서는 검출된 신호로부터 혈당을 추론하기 위해 작동 법칙(operating law)을 사용할 수 있다.

[0256] 도 5에 도시된 가장 정교한 실시예에서, 단계 e)는 다음과 같이 세분화될 수 있다:

[0257] e1) 역 문제 해결

[0258] 학습된 역 모델(들)(및 특히 적어도 조사를 위해 사용되는 표적 계층화된 환경(2)의 모델 구성 CMk에 대응하는 것)을 구현하는 적응 모듈(14)의 프로세서는 실제 광음향 또는 광열 신호 및 예를 들어 $I_{opt.k}$ 로 언급되는 조사를 위해 선택되는 특정 조사 케이스를 입력으로서 수신하고, CMmes로 언급되는 현재 표적 계층화된 환경(2) 모델 구성 뿐만 아니라, (도 7에 도시된 바와 같은) 관심 파라미터를 결정한다.

[0259] e2) 모델 구성 검증

[0260] 적응 모듈(14)은 현재 계층화된 표적 환경(2) 모델 구성 CMmes와 조사를 위해 사용되는 모델 구성 CMirrad를 비교한다(제1 측정을 위한 초기화 단계로부터의 모델 구성 CMk, 후속 측정에 대해 아마 상이한 구성 CMk).

[0261] 케이스 1) 측정된 계층화된 표적 환경(2) 모델 구성 CMmes가 조사를 위해 사용된 모델 구성 CMirrad와 동일한 경우, 특정 변조 주파수 f_{optim} 을 결정하기 위해 사용되는 복수의 노달 변조 주파수 및 그에 따른 선택된 조사 파라미터, 즉, 특정 조사 케이스가 측정되는 생리적 상황에 적응되었다. 다시 말해서, 선택되는 특정 조사 케이스는 현재 생리적 상황의 간섭 현상들을 고려하기 위해 최적화되었으며(이는 사전에 공지되지 않고 시간에 따라 진화한다는 점이 이해되어야 함), 관심 파라미터를 결정하기 위해 사용되는 역 모델도 마찬가지였다. 결과적으로, 적응 모듈(14)에 의해 단계 e1)에서 결정되는 관심 파라미터는 측정의 결과이다.

[0262] 케이스 2) 측정된 표적 계층화된 환경 모델 구성(2) CMmes가 모델 구성 CMirrad와 상이한 경우, 그 다음, 적응 모듈 프로세서는 이번에는 새로운 표적 계층화된 환경 모델 구성 CMmes가 속하는 모델 구성 Gmp'의 그룹에 대응하는 새로운 복수의 노달 변조 주파수에 대해 노달 주파수 차트를 검색하고, 이러한 복수의 노달 변조 주파수에 기초하여, 표적 계층화된 환경 모델 구성(2) CMmes에 대한 복수의 노달 변조 주파수에 기초하여 결정되는 적어도 하나의 변조 주파수 f_{optim} 을 포함하는 특정의 새로운 조사 케이스를 결정한다. 특정의 새로운 조사 케이스는, 예를 들어, 그것이 생리적 상황에 대한 간섭 현상들을 고려하도록 최적화됨에 따라, $I_{opt.k}$ 로 표시된다. 적응 모듈 프로세서(14)는 대응하는 파라미터를 조사 디바이스(11)에 전송한다.

- [0263] 그 다음, 표적 계층화된 환경(2)은 조사 케이스 I_{opt} 의 조사 파라미터에 따라 다시 조사된다(후속 조사). 그 다음, 광음향 또는 광열 신호를 검출하고, 필요한 경우, 이를 처리하기 위한 단계 d) 및 역 문제를 해결하기 위한 단계 e1)이 반복된다.
- [0264] 프로세스는 또한 모델 구성을 검증하기 위한 단계 e2)를 포함할 수 있다.
- [0265] 대안적으로, 프로세스는 또한 모델 구성을 검증하기 위한 단계 e2)의 반복을 포함할 수 있다.
- [0266] 임의의 경우, 단계 e)에서, CMmes인 표적 계층화된 환경(2)의 모델 구성은 모델 구성 CMirrad와 상이할 수 있다.
- [0267] 사실, CMirrad는,
- [0268] - 초기화 기준들에 따라(이 경우 CMirrad는 특히 환자에 대한 측정 이력의 부재에서의 "평균" 모델 구성임. 이것은 제1 조사에 대한 경우임);
- [0269] - 또는 이전 측정에 기초하여 측정되었다(이때, CMirrad는, 이전 조사 후의 측정 결과를 알고 있는, 환자에 대한 가장 적합한 모델 구성임).
- [0270] 따라서, CMirrad는 현재 조사로부터 획득되는 추가 정보, 즉, 광음향 검출 셀(12)에 의해 검출되는 신호를 사용하여 검증된다. 우연히, CMmes = CMirrad인 경우, 추가 조사는 요구되지 않고 관심 파라미터의 값은 실제로 획득할 수도 있는 가장 정확한 것이지만, 모델 구성 검증 단계는 추가 정보, 즉, 측정 정확도가 실제로 이러한 경우에 대해 최대라는 확인을 제공하였다.
- [0271] CMmes가 CMirrad와 상이한 경우, 조사 파라미터 및 모델 구성의 적응은 적어도 하나의 추가 조사를 희생하여 측정의 정확도를 증가시키는 것을 가능하게 하지만, 에너지 소비는 여전히 제어 하에 있고, 제2 검증 단계 덕분에, 측정의 정확도가 실제로 최대라는 점을 확인하는 것을 가능하게 한다. 검증 단계가 (도 5에 도시된 바와 같이) 반복되도록 허용되는 경우, 프로세스 출력은 측정 정확도가 실제로 최대라는 추가 정보를 획득한다.
- [0272] 실제로, 이러한 경우, 관심 파라미터의 측정 결과는 제1 조사 후에 또는 제2 조사 후에 획득된다. 그러나, 프로세스가 수렴되도록 보장하고/하거나 에너지 소비를 제한하기 위해, 모델 구성을 검증하기 위해 필요한 단계의 수가 제한될 수 있다.
- [0273] 따라서, 모든 경우에서, 노달 주파수 차트에 기초하여 조사 케이스를 선택하는 것은 조사를 위해 사용되는 변조 주파수 및 파동의 수를 제한하여, 현재 생리적 표적 환경(2) 모델 구성 상에 비-중복된 정보를 제공하고 원하는 측정 정확도를 획득하기에 충분하고/하거나 센서 전력 소비를 미리결정된 값으로 제한하는 데 최적인 그러한 값을 유지하는 것을 가능하게 한다는 점을 알 수 있다.
- [0274] 특히, 소스의 특정 변조 주파수 또는 주파수들은 간섭 현상들을 고려하기 위해 선택되며: 특정 변조 주파수 f_{optim} 은 측정 감도가 2개의 노달 변조 주파수 사이에서 가장 큰 변조 주파수이다. 적어도 하나의 특정 변조 주파수를 갖는 조사 케이스를 선택하는 것은 그 전력 소비를 증가시키는 것 없이 센서의 감도를 증가시킨다.
- [0275] 이것은 도 8a, 도 8b 및 도 8c로부터 알 수 있으며: 이러한 3개의 도면을 획득하기 위해, 3개의 연속적인 상황이 시뮬레이션되었다. 3개 모두의 경우, 표적 계층화된 환경(2)은 이중층 모델(각질층, 표피)에 의해 모델링되는 환자의 피부이다. (각질층을 모델링하는) 상단층의 두께는 도 8a의 경우 14 mm와 동일하고, 그것은 이벤트가 이러한 두께를 가변시킴으로써 그것이 진화하고 도 8b 및 도 8c에 대한 측정이 취해질 때 18 mm와 동일하게 된다고 가정된다. (표피를 모델링하는) 하부층의 두께는 무한대로 간주된다. 혈당은 상부층에서 제로이다. 상부층은 20%가 수분이고 하부층은 60%가 수분이다.
- [0276] 노달 주파수 차트는 (각질층 두께가 14 mm와 동일한) 초기 상황에 대한 복수의 노달 주파수를 결정하고 이러한 노달 주파수에 기초하여 이러한 상황에 대해 사용될 조사 케이스를 결정하기 위해 적응 모듈(14)의 프로세서에 의해 사용된다. 이러한 경우, 도 8a에 도시된 측정 포인트를 획득하기 위해, 피부 모델은 도 3a으로부터 결정되는 3개의 변조 주파수 $f_{optim} = 1580$ Hz, $f_{nod1} = 950$ Hz 및 $f_{nod2} = 4750$ Hz에서 강도가 변조되는 파수 1034 cm⁻¹의 레이저로 (시뮬레이션된 방식으로) 조사된다.
- [0277] 유사하게, 노달 주파수 차트는 적응 모듈(14)의 프로세서가 (각질층 두께가 18 mm와 동일한) 최종 상황에 대한 복수의 노달 변조 주파수를 결정하고 이러한 노달 주파수에 기초하여 이러한 상황에 대해 사용될 조사 케이스를 결정할 수 있게 한다. 이러한 경우, 도 8c에 도시된 측정 포인트를 획득하기 위해, 피부 모델은 도 3a으로부터

결정되는 3개의 변조 주파수 $f_{\text{optim}} = 1000 \text{ Hz}$, $f'_{\text{nod1}} = 600 \text{ Hz}$ 및 $f'_{\text{nod2}} = 3000 \text{ Hz}$ 에서 강도가 변조되는 파수 1034 cm^{-1} 의 레이저로 (시뮬레이션된 방식으로) 조사된다.

[0278] 대조적으로, 도 8b에 도시된 측정 포인트를 획득하기 위해, 피부 모델은 도 8a에 도시된 피부 모델에 특별히 적응되는 3개의 변조 주파수, 즉, $f_{\text{optim}} = 1580 \text{ Hz}$, $f_{\text{nod1}} = 950 \text{ Hz}$ 및 $f_{\text{nod2}} = 4750 \text{ Hz}$ 에서 강도 변조되는 파수 1034 cm^{-1} 의 레이저로 조사된다.

[0279] 우리는 조사 케이스가 현재 생리적 상황에 적응되는 노달 변조 주파수에 기초하여 선택되는 경우, 즉, 도 8a 및 도 8c에 대해, 예측 값과 실제 값 사이의 평균 제곱 편차(RMSE)가 허용가능한 수준(각각 18.5 mg/dL 및 15.4 mg/dL)임을 알 수 있다. 반면에, 노달 변조 주파수가 (도 8b에서와 같이) 부적절한 경우, 예측 값과 실제 값 사이의 평균 제곱 편차(RMSE)는 급격히 악화되어, 이러한 경우 28.4 mg/dL 에 도달한다.

[0280] 따라서, 노달 변조 주파수에 기초한 변조 주파수의 제한된 수의 선택이 비침습적 센서의 전력 소비를 제어하는 것을 가능하게 하지만, 현재 생리적 상황에 대한 (특정 변조 주파수가 결정되는 것에 기초한) 노달 변조 주파수의 적응이 또한, 예를 들어 평균 제곱 편차 또는 정확도를 정량화하는 것을 가능하게 하는 임의의 다른 정량화가 미리결정된 임계값 아래에 있는 그러한 방식으로, 비침습적 센서(1)의 정확도를 제어하는 것을 가능하게 한다는 점은 분명하다.

[0281] 검출 방법은, 예를 들어 산술 또는 가중 평균에 의해, 복수의 노달 주파수에 기초하여 결정되는 단일 특정 변조 주파수 f_{optim} 의 각각의 조사 케이스에 대한 선택을 포함할 수 있다. 특히, 가중 평균의 경우, 더 큰 가중치가 가장 낮은 노달 변조 주파수에 할당될 수 있다.

[0282] 이러한 배열은 광열 신호의 진폭이 입사광파 강도의 변조 주파수에 따라 감소한다는 사실을 고려한다.

[0283] 예로서, Kottmann, J. et al. (2012); Glucose sensing in human epidermis using mid-infrared photoacoustic detection; Biomedical optics express, 3(4), 667-680에 설명되는 열 피스톤 체제의 광열 측정의 특정 경우에서, 광열 신호의 진폭은 입사광파의 변조 주파수의 역수(inverse)에 비례한다. 결과적으로, 특히 이러한 경우에서, 특정 변조 주파수 f_{optim} 은, 그 역수와 동일한 가중치를 각각 할당한, 2개의 노달 변조 주파수의 무게중심(barycenter)일 수 있다. 우리가 f_1 및 f_2 를 2개의 연속적인 노달 변조 주파수로서 표시하는 경우, 따라서, 특정 변조 주파수는 다음과 같이 계산될 수 있다:

[0284] 식 2

$$f_{\text{optim}} = \frac{\frac{1}{f_1}f_1 + \frac{1}{f_2}f_2}{\frac{1}{f_1} + \frac{1}{f_2}} = 2 \frac{f_1 f_2}{f_1 + f_2}$$

[0285]

[0286] 특히 폐쇄된 광음향 검출 셀의 경우에 적합한 다른 실시예에서, 검출 셀의 주파수 응답을 고려하기 위해, 특정 변조 주파수 f_{optim} 은 그 역수의 3/2승과 동일한 가중치를 각각 할당한 2개의 연속적인 노달 변조 주파수의 무게중심일 수 있다.

[0287] 추가 가중치는, 예를 들어, 측정 체인에서 하나 이상의 다른 요소의 주파수 응답을 고려하도록 선택될 수 있다.

[0288] 대안적으로, 각각의 조사에 대해, 프로세스에서 선택되는 조사 케이스는, 특정 f_{optim} 변조 주파수에 더하여, 적어도 하나의 노달 변조 주파수를 포함할 수 있다. 실제로, 노달 변조 주파수에 대응하는 검출된 신호는 관심 파라미터에 관한 정보를 전달하지 않지만, 그것은, 이러한 관심 파라미터와 독립적으로, 계층화된 환경(2)의 구조화에 관한 정보를 전달한다. 따라서, 특정 변조 주파수 f_{optim} 및 노달 변조 주파수 f_{nod} 둘 다를 선택하는 것은 역 문제가 2개의 변조 주파수의 임의의 다른 선택보다 더 큰 효율성 및 정확도로 해결되도록 리드할 수 있다.

[0289] 특히, 도 8a, 도 8b 및 도 8c의 예에서 수행된 바와 같이, 최적 주파수 f_{optim} 에 가장 가까운 하나 또는 두개의 노달 변조 주파수가 결정되도록 선택하는 것이 가능하다.

[0290] 또한, 2개 이상의 상이한 특정 변조 주파수를 선택하는 것이 가능하다.

[0291] 예를 들어, 메인 최적화 기준이 에너지 소비인 경우, 즉, 비침습적 센서가 미리결정된 더 낮은 충전 임계값에 도달하는 배터리에 의해 전력이 공급되는 경우, 조사를 위한 하나의 변조 주파수, 즉, 특정 f_{optim} 변조 주파수

만을 선택하는 것이 가능하다.

[0292] 에너지 소비 기준이 덜 중요하고 2개의 상이한 변조 주파수인 특정 변조 주파수 f_{optim} 및 f_{optim} 을 결정하기 위해 사용되는 가장 낮은 노달 변조 주파수에서의 조사가 허용된다. 실제로, 이러한 가장 낮은 노달 변조 주파수에서 신호 진폭이 가장 높고 따라서 정확도가 최고일 것이다.

[0293] 목표가 심지어 더 낮은 에너지 소비로 센서 감도 또는 정확도를 최적화하는 것인 경우, 특정 변조 주파수 f_{optim} 및 2개의 노달 변조 주파수가 조사를 위해 사용될 수 있다. f_{optim} 을 결정하는 변조 주파수, 및 선택적으로 또한 제2, 제3 등의 특수 변조 주파수가 조사를 위해 사용될 수 있다.

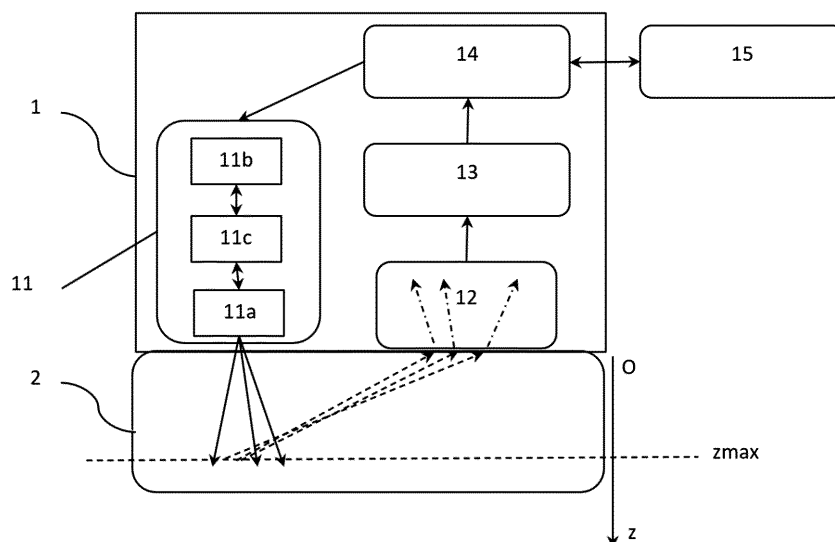
[0294] 최종적으로, 본 발명은 전술한 실시예 중 하나에 따른 비침습적 센서(1)가 상술한 실시예 중 어느 하나에 따른 프로세스의 단계를 실행하도록 유도하는 명령을 포함하는 컴퓨터 프로그램에 관한 것이다.

부호의 설명

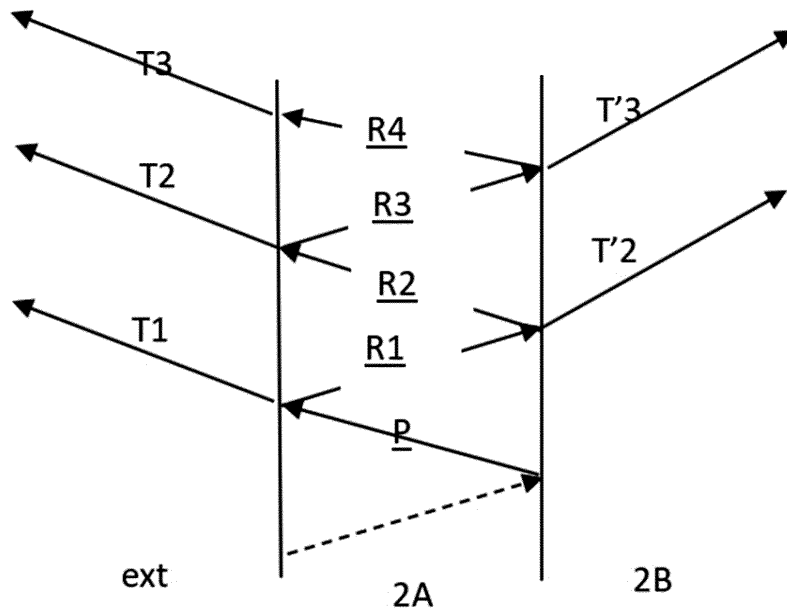
- [0295]
- 1: 간접 광음향 검출에 기초한 비침습적 센서
 - 11: 조사 디바이스
 - 11a: 광원
 - 11b: 광원 강도 변조 디바이스(11a)
 - 11c: 광원(11a)의 강도 변조 주파수(f_{mod})를 제어하기 위한 디바이스
 - 12: 검출 셀
 - 13: 신호 처리 모듈
 - 14: 적응 모듈
 - 15: 시뮬레이션 모듈
 - 2A: 표적 계층화된 환경의 제1 층
 - 2B: 표적 계층화된 환경의 제2 층

도면

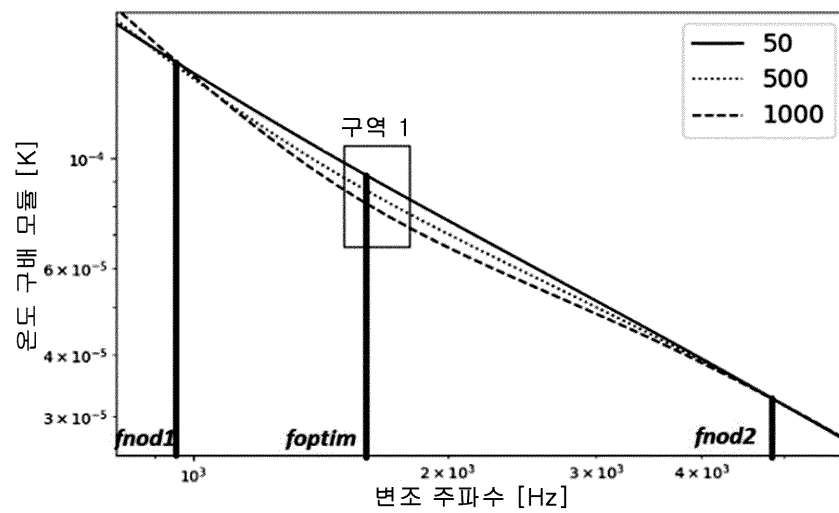
도면1



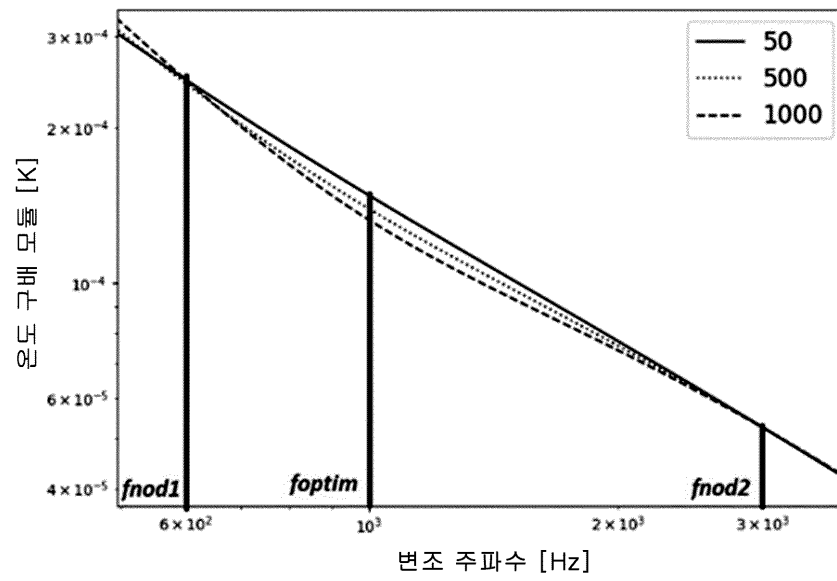
도면2



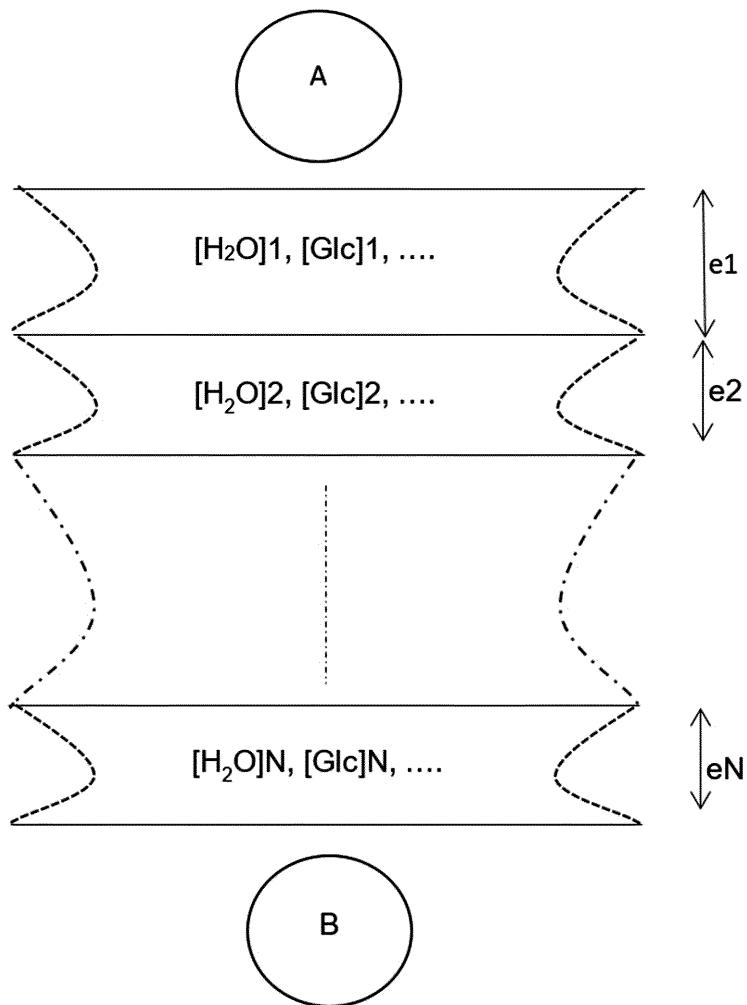
도면3a



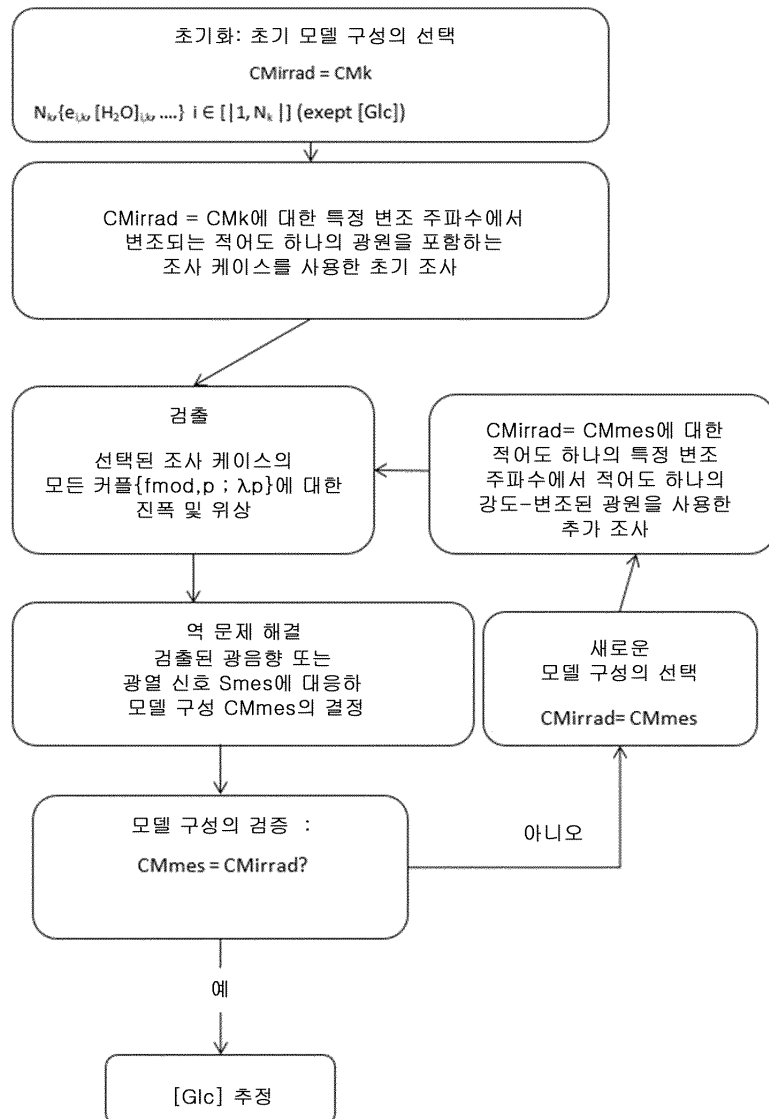
도면3b



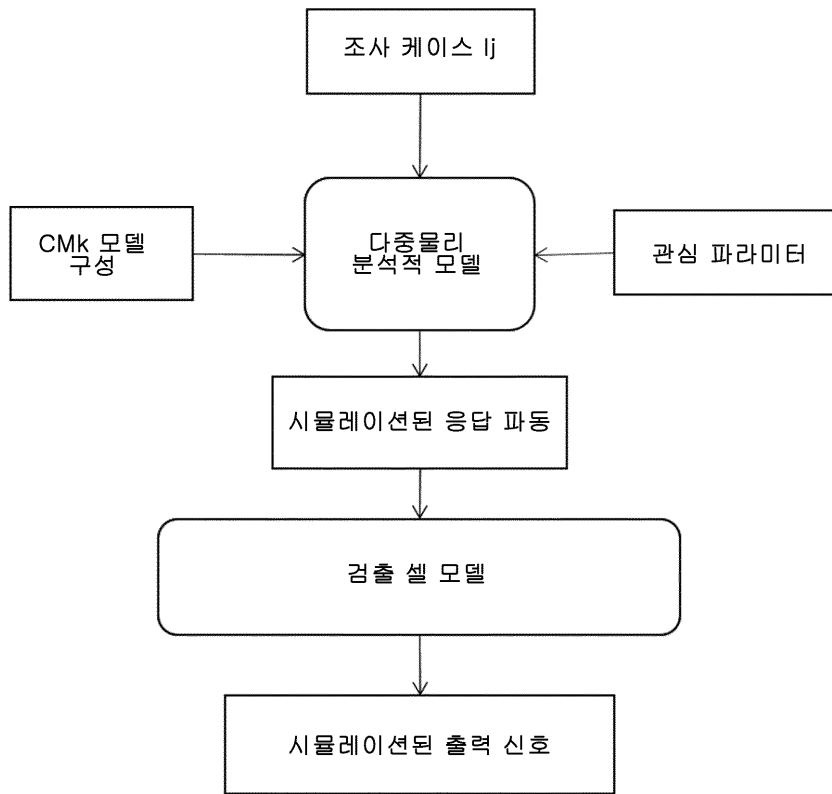
도면4



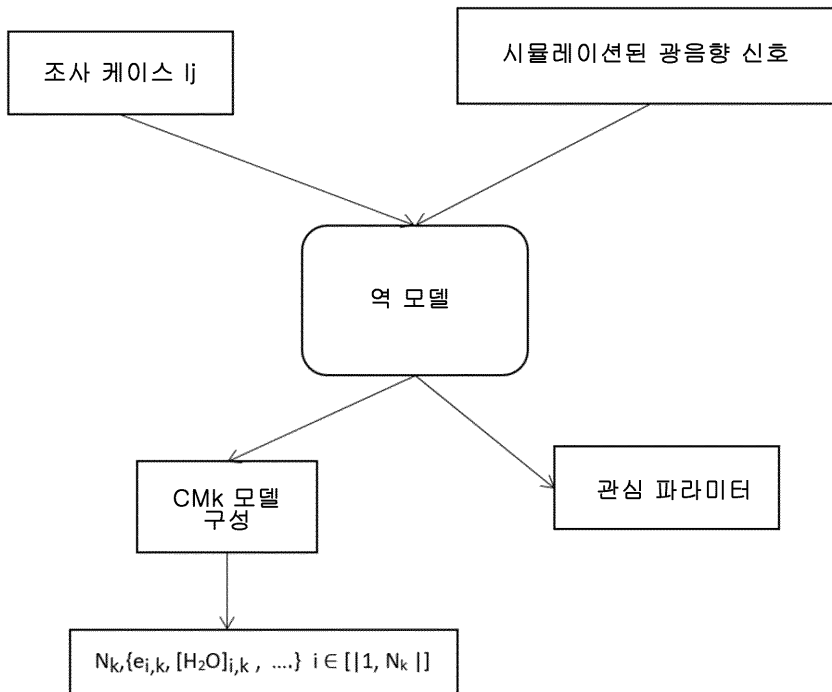
도면5



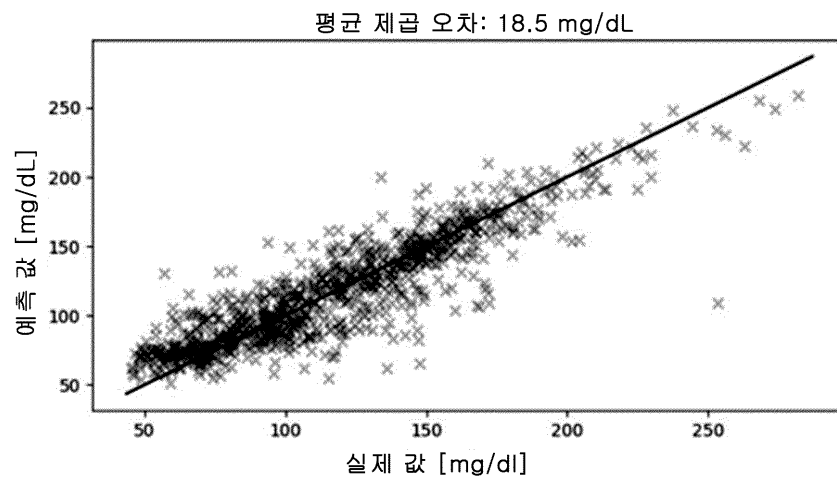
도면6



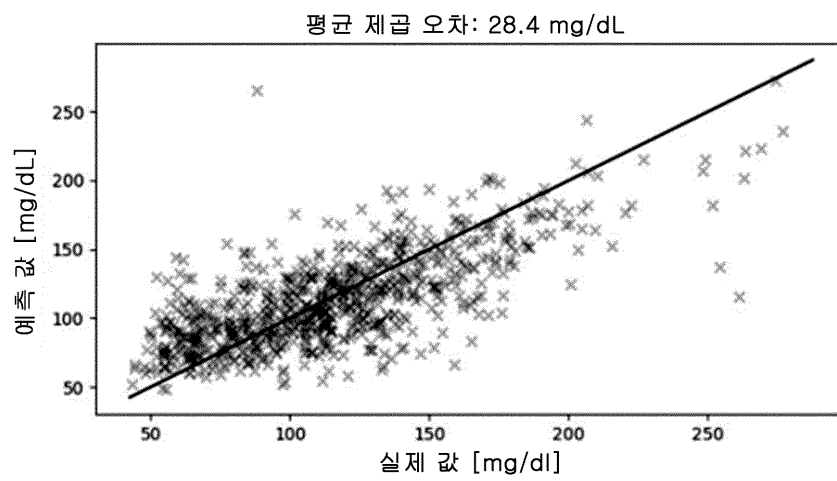
도면7



도면8a



도면8b



도면8c

