[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61B 5/00
A61B 3/12

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03812698.2

[43] 公开日 2005 年 8 月 24 日

[11] 公开号 CN 1658788A

[22] 申请日 2003.4.2 [21] 申请号 03812698.2
[30] 优先权
[32] 2002. 4. 2 [33] US [31] 60/369,658
[86] 国际申请 PCT/IL2003/000275 2003.4.2
[87] 国际公布 WO2003/083434 英 2003.10.9
[85] 进入国家阶段日期 2004.12.2
[71] 申请人 耶德研究和发展有限公司
地址 以色列雷霍沃特
[72] 发明人 阿米拉姆·格林瓦尔德
达林·纳尔逊 伊沃·万泽塔
[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 王 英
权利要求书 8 页 说明书 28 页 附图 11 页

[54] 发明名称 固定背景中的移动物体的特征描述

[57] 摘要

在光谱丰富的环境中，一种用于确定和绘制具有特征光谱的移动物体的发色团数量的方法和系统，该环境可能包括固定物体上的多个发色团。 关注的区域在不同的时间以不同的波长成像，并且将移动物体的一个或多个发色团的光谱特性从背景的固定光谱特性中分离，接着通过移动物体的光谱分析以确定其数量。 说明了对视网膜脉管系统的应用，示出了视网膜血液的氧饱和度的成像、分析和定量，分辨不同的脉管腔——毛细管、细动脉、小静脉、动脉、以及静脉。 还通过根据在血流中移动成分的单个波长获得的差异图像的分析产生的路径图，确定脉管环境的结构改变，是否有产生新血管或现存血管消失。

ISSN1008-4274

1、一种方法，用于分析在基本上固定且不改变的光谱背景中移动的材料，包括步骤：

(i)以预定的时间间隔，在所述背景中以第一波长至少产生所述移动材料的两幅图像，

(ii)从所述至少两幅图像中至少两幅的至少一组获得的图像至少互相之间进行比较，用于确定在至少所述预定时间间隔之一所述第一波长上具有改变的强度等级的所述图像的区域，

(iii)以至少一个第二波长执行步骤(i)和(ii)，

(iv)对所述图像的所述区域执行光谱分析，其中该图像在所述第一和所述至少一个第二波长确定有改变的强度等级，以及

(v)从所述光谱分析确定所述移动材料中发色团的数量等级。

2、根据权利要求 1 所述的分析材料的方法，其中所述基本上固定且不改变的光谱背景通过对稍微不同的图像后处理校准而获得。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的分析材料的方法，其中所述材料是血液，并且所述基本上固定和不改变的光谱背景是对象的组织，且所述发色团是所述血液的成分。

4、一种用于分析对象的组织内血液的方法，包括步骤：

以预定的时间间隔以第一波长产生所述对象的所述组织的至少两幅图像；

将从所述至少两幅图像中至少两幅的至少一组获得的图像，至少互相之间进行比较，用于确定至少在所述预定时间间隔之一所述第一波长上具有改变的强度等级的所述图像的区域；

以第二预定时间间隔，至少以第二波长执行所述步骤，产生所述对象的所述组织的至少两幅图像；

将从所述至少两幅图像中至少两幅的至少一组获得的图像，至少

互相之间进行比较，用于确定至少在所述预定时间间隔之一、所述第一波长、具有改变的强度等级的所述图像的区域；

执行所述步骤，对以所述至少一个第二波长产生的、所述至少两幅图像中至少两幅的至少一组获得的图像至少进行互相之间比较，用于确定至少在所述第二预定时间间隔之一、所述至少一个第二波长、具有改变的强度等级的所述图像的区域；以及

对在所述第一和所述至少一个第二波长确定的具有改变的强度等级的所述区域进行光谱分析，以确定具有不同光谱特征的所述血液的成分的浓度。

5、根据权利要求 4 所述的方法，其中所述血液成分与所述血液的氧饱和度相关。

6、根据权利要求 5 所述的方法，其中所述成分包括氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白其中至少一种。

7、根据权利要求 4 到 6 任一个所述的方法，其中光谱分析的所述步骤通过信号振幅分析执行。

8、根据权利要求 7 所述的方法，其中所述信号振幅分析是统计学最小平方分析方法。

9、根据权利要求 4 所述的方法，其中所述组织是视网膜组织。

10、根据权利要求 4 或所述 9 的方法，为非侵入地执行。

11、根据权利要求 4 所述的方法，其中所述组织是内部器官的光学上可到达的组织。

12、根据权利要求 11 所述的方法，其中所述组织从包括食道、

肠和脑组织的组中选择。

13、一种方法，用于在基本固定和不改变的光谱背景中描述材料运动特征，包括步骤：

(i)以预定的时间间隔以预定波长产生所述背景中所述材料的至少两幅图像，

(ii)将从所述至少两幅图像中至少两幅的至少一组获得的图像，至少互相之间进行比较，用于确定在所述至少预定时间间隔之一上具有改变的强度等级的所述图像的区域，

(iii)叠加所述图像的所述区域，以便产生所述材料的至少一个路径图，以及

(iv)比较所述至少一个路径图和先前获得的一个路径图，以确定出现在所述背景中的路径变化。

14、根据权利要求 13 所述的方法，其中所述材料是血液且所述基本上固定和不改变的光谱背景是对象的组织，并且所述路径图是出现在所述对象的该组织中的脉管路径图。

15、根据权利要求 14 所述的方法，其中所述改变是新脉管路径的出现以及先前存在的脉管路径的消失中至少一种。

16、根据权利要求 14 或 15 所述的方法，其中所述组织是视网膜。

17、根据权利要求 14 或 15 所述的方法，其中所述组织是内部器官光学上可到达的的组织。

18、根据权利要求 17 所述的方法，其中所述光学上可到达的内部组织从包括食道、肠或脑组织的组中选择。

19、根据权利要求 14 或 15 所述的方法，其中所述组织是管道

(passageway)的内表面。

20、根据权利要求 13 到 16 中任一个所述的方法，其中所述方法非侵入地执行。

21、根据权利要求 13 到 20 中任一个所述的方法，其中所述基本固定的光谱背景通过对稍稍不同的图像进行后处理校准而获得。

22、一种方法，用于描述基本固定和不改变的光谱背景中材料运动的特征，包括步骤：

(i)以预定的时间间隔以预定波长产生所述背景中所述材料的至少两幅图像，

(ii)将从所述至少两幅图像中至少两幅的至少一组获得的图像，至少互相之间进行比较，用于确定至少在所述预定时间间隔之一上具有改变的强度等级的所述图像的区域，

(iii)叠加所述图像的所述区域，以便产生所述材料的至少一个路径图，以及

(iv)检查所述至少一个路径图，以确定所述背景中存在的路径特征。

23、根据权利要求 22 所述的方法，其中所述材料是血液，并且所述基本上固定和不改变的光谱背景是对象的组织，并且所述路径是出现在所述对象的该组织中的脉管路径。

24、根据权利要求 23 所述的方法，其中所述特征是脉管形态中的异常。

25、根据权利要求 23 或 24 所述的方法，其中所述组织是视网膜。

26、根据权利要求 23 或 24 所述的方法，其中所述组织是内部器

官光学上可到达的的组织。

27、根据权利要求 26 所述的方法，其中所述光学可到达的内部组织从包括食道、肠或脑组织的组中选择。

28、根据权利要求 23 或 24 所述的方法，其中所述组织是管道的内表面。

29、根据权利要求 22 到 25 中任一个所述的方法，其中所述方法非侵入地执行。

30、根据权利要求 22 到 29 中任一个所述的方法，其中所述基本固定的光谱背景通过对稍稍不同的图像进行后处理校准而获得。

31、一种用于分析在基本固定和不改变的光谱背景中材料运动的的系统，包括：

一个光源，用于照明所述背景中的所述材料，

一个波长选择器，用于限定至少一个第一和一个第二波长，

一个成像器，用于以预定时间间隔获取所述背景中所述材料的所述至少第一和第二波长的至少两幅图像，

一个鉴别器，对从至少两个所述波长中每个的所述至少两幅图像的至少两幅的至少一组中获得的图像，至少互相进行比较，并确定改变强度等级的区域，

一个光谱分析器，适于确定由所述鉴别器确定的改变强度等级的所述区域的光谱，以及

一个发色团等级计算器，利用所述光谱分析器的输出确定所述移动材料中发色团的数量等级。

32、根据权利要求 31 所述的系统，还包括一个后处理图像校准器，适于校准从所述基本固定和不改变的光谱背景的稍微未对准区域

获得的图像。

33、根据权利要求 31 或 32 所述的系统，其中所述材料是血液，并且所述基本上固定和不改变的光谱背景是对象的组织，并且所述发色团是所述血液的成分。

34、根据权利要求 33 所述的系统，其中所述组织是视网膜。

35、根据权利要求 33 所述的系统，其中所述组织是内部器官光学上可到达的组织。

36、根据权利要求 35 所述的系统，其中所述组织从包括食道、肠、脑组织和管道内表面的组中选择。

37、根据权利要求 33 所述的系统，其中所述发色团是关于氧饱和度的血液的成分，并且所述发色团等级计算器是血氧等级确定器。

38、根据权利要求 31 到 37 中任一个所述的系统，其中所述波长选择器位于所述光源和所述背景中所述材料之间的照明路径中。

39、根据权利要求 31 到 37 中任一个所述的系统，其中所述波长选择器位于所述背景中所述材料和所述成像器之间的成像路径中。

40、根据权利要求 31 到 37 中任一个所述的系统，其中所述波长选择器位于所述成像器中。

41、根据权利要求 31 到 37 中任一个所述的系统，其中所述波长选择器是计算机控制的滤光轮。

42、根据权利要求 31 到 41 中任一个所述的系统，其中所述光源

是计算机控制的闪光灯。

43、一种用于分析对象的组织的系统，包括：

(i)一个光源，用于照明所述组织，

(ii)一个成像器，用于以预定时间间隔获取所述组织的至少两幅图像，

(iv)一个鉴别器，对从所述至少两幅图像中至少两幅的至少一组中获得的图像，至少互相进行比较，并确定改变强度等级的区域，以及

(v)一个叠加器，用于产生来自改变强度等级的所述区域的脉管路径位置的至少一个图。

44、根据权利要求 43 所述的系统，还包括一个路径图比较器，使用所述至少一个脉管路径位置图和一个先前获得的脉管路径图，以确定所述对象的所述组织中存在的脉管路径变化。

45、根据权利要求 43 所述的系统，还包括一个输出显示设备，用于显示所述至少一个脉管路径图，以确定所述对象的所述组织中出现的脉管路径特征。

46、根据权利要求 43 到 45 中任一个所述的系统，还包括一个限定成像波长范围的波长选择器。

47、根据权利要求 43 到 46 中任一个所述的系统，其中所述光源是一个计算机控制的闪光灯。

48、一种用于描述在基本固定和不改变的光谱背景中的材料运动的特征的系统，包括：

(i)一个光源，用于照明所述材料及其背景，

(ii)一个成像器，用于以预定时间间隔获取所述材料及其背景的至

少两幅图像，

(iv)一个鉴别器，对从所述至少两幅图像中至少两幅的至少一组中获得的图像，至少互相进行比较，并确定改变强度等级的区域，以及

(v)一个叠加器，用于产生来自所述改变强度等级区域的至少一个所述材料的路径图。

49、根据权利要求 48 所述的系统，还包括一个路径图比较器，使用所述材料的所述至少一个路径图和一个先前获得的路径图，以确定出现的路径变化。

50、根据权利要求 48 所述的系统，还包括一个输出显示设备，用于显示所述至少一个路径图，以确定所述材料的路径特性。

51、根据权利要求 48 到 50 中任一个所述的系统，还包括一个波长选择器，用于限定成像波长范围。

固定背景中的移动物体的特征描述

发明领域

本发明涉及的领域为：通过将移动物体的已知明显光谱从整个背景光谱中分离，在通常固定的光谱背景中检测附加于移动物体的发色团，尤其应用到通过光谱分解即使不显示有效脉动的血管中的移动红血球的分离光谱，而进行血管中氧饱和度的非侵入测量，并涉及血流路径的特征描述。

技术背景

有很多工业、科学和药物应用中需要确定特定成分的数量等级或移动系统的细节，其中将被测量的成分或细节处于视觉上很难将被检测的成分或细节区分开的背景环境中。在这种情况下，传统的成像方法不总让人满意。

这样的一个例子是确定在供给活组织的血液中的氧水平或供血中的任意其他可识别成分。血液给组织的适当供氧是对于其正确官能的基本先决条件。但是，供氧通常受到几种急性和/或慢性疾病结果的损害，比如包含由机械性梗阻或炎症处理引起血管中局部变化的那些疾病。例如，这种改变能够引起动脉硬化或者糖尿病的结果，这可以导致系统级组织的损伤和/或能够引起在包括心脏、大脑、眼睛和其他的特定器官中定义明确的病状。尤其是，包含或由视网膜脉管系统的供氧降低所产生的疾病是全世界引起失明的最主要原因之一。很多这种疾病都是逐渐的和可以治疗的。因此，很需要及早检测，因为它可以导致预防性治疗。

例如，在眼睛中，诊断通常在视网膜上出现的结构变化的基础上作出，而这是视网膜供氧问题的结果或与其共同产生的。这种结构变化包括缺血情况(ischemic event)的结果，有时为了检测出它们需要执行荧光血管造影术；新血管形成，这是新血管的生长以试图补偿从预

先存在组织的供氧降低；棉-毛斑(cotton-wool patches)，这是神经纤维轴浆已经传输失败的区域；以及甚至视网膜神经纤维的恶化。一旦观察到这些和其他现象，可以用于诊断视网膜脉管疾病，并开始治疗以使进一步恶化的情况变好。但是，这些结构改变是已经发生的严重的不可逆转的损伤的表示。因此，在结构性损伤出现之前，较早检测疾病明显是需要的。在很多病例中，经受损伤的视网膜部分具有损坏的供氧或新陈代谢，从而可以通过毛细血管的氧饱和度的局部异常进行识别。同样，适当的官能或特别有效的视网膜区域能够通过它们的毛细血管的局部氧饱和度特性来识别。将这种关于损伤和完整的视网膜区域的信息和在一起，能够为尽可能限制对目标视网膜治疗导致的健康组织的损伤提供重要的标志。该信息能够分为两种：属于血管中的血氧饱和度水平的，这需要血流成分的光谱组成的知识；和属于血管几何形状本身的结构变化的，无论是否由于新血管产生导致的诸如新血管生成，或由于通过的血流的阻塞造成血管的明显消失。这些种类中每一种现在都可以成功处理。

用于测量血氧饱和度的方法应当快速、定量、客观并尽可能不侵入。在现有技术中存在许多种方法：

血液气体分析提供高精度测量血液中氧饱和度的方法。但是，它是侵入式的，因为它需要来自所关注点的血液采样，因此在很多情况下不能使用。而且，测量花费时间并不能连续执行。另外，通常只有动脉或静脉充氧能够测量，或者通过在被检查组织上做一个小切割，静脉、动脉和毛细血管混合的充氧也能够测量。

另一方面，脉冲血氧仪是非侵入式的，并允许连续测量。脉冲血氧仪使用由于心跳产生的供血的脉动本性。这引入了与心率相关的在充满组织中血色素的浓度变化。这些浓度变化顺序引起组织的光吸收的与心率相关的变化，与周围组织更恒定的背景吸收相反。但是，脉冲血氧仪不能应用到血管或血管冲洗(blood vessel irrigated)的区域，由于血液的粘滞特性和血管系统的弹性特性，在这些部分心跳信号已经衰落到低于可检测阀值。这出现在毛细血管和毛细血管后的血管(post-capillary vessel)中，并通常出现在视网膜脉管的大部分中。因此，

脉冲血氧仪由于依赖于动脉跳动通常只能够用于提供关于动脉血的充氧信息，而不能用于其他血管部分，尤其是，不能用于毛细血管、微静脉或小直径血管。

用于血液采样的充氧评价的很多方法依赖于光谱分析，使用氧合血红蛋白(HbO_2)和脱氧血红蛋白(Hbr)的不同吸收光谱。每种光谱是截然不同的，因此，理论上只有几个波长的试管中样本的光谱测量经过一些假设能够提供关于每种发色团的量的信息。氧饱和度本身也与氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的比例相关。氧饱和度的值 SO_2 能够从公式 $SO_2=[HbO_2]/\{[HbO_2]+[Hbr]\}$ 中计算出来。

另一方面，在活有机体内测量更困难。活有机体内光谱测定方法的主要困难是由于与氧合和脱氧血红蛋白不同的色素的存在引起的。在所关注的光谱范围内，那些色素的吸收光谱以及氧合和脱氧血红蛋白的吸收光谱完全不平坦，并且由于这些色素整个光谱的部分不容易在活有机体内确定。而且，在依赖于反射光的光谱测量中，光强度不只受到发色团的影响，而且受到其他反射实体的影响。因此，绝对反射光谱(absolute reflection spectrum)的光谱分解经常是个很严重的问题，尤其例如在诸如视网膜的位置中，那里包含很多色素。而且，来自视网膜的反射可源自很多光源，并且反射光的光谱成分因此受到发色团或遍布周围组织的色素的影响而不只是局部的。

所有以上用于活有机体内的氧饱和度测量的技术的另一个共同缺点是它们固有的低空间分辨率，通常只允许评估系统血充氧值。这些技术中都不允许不同血管中氧饱和度的活有机体内可视化，特别是不在毛细管网的水平并同样不在不同脉管室(vascular compartment)之间。因为充氧在不同的毛细血管中是不同的，或者，作为时间或生理活性的处理的函数，重要的诊断信息可以通过使用具有图像特征的数据组而不是像离散点一样的测量而获得。

在视网膜疾病的当前例子中，测量视网膜血液充氧的更直接的方法的重要性是显而易见的，从当前关注的领域比如视网膜脱离的情况下组织内氧过多的治疗效果就可以看出，这在 R. A. Linsenmeier 和 L. Padnick Silver 在 Investigative Ophthalmology and Visual Science 的

Vol.41(10)，3117－3123 页(2000 年 9 月)出版的题目为“Metabolic dependence of photoreceptors on the choroids in the normal and detached retina(正常和脱离的视网膜中脉络膜上感光神经末梢新陈代谢依赖)”中有描述，并且在表现为在临床明显的视网膜病征出现之前，糖尿病早期阶段的视网膜组织缺氧特征也可以看出来，这在 R. A. Linsenmeier 等在 Investigative Ophthalmology and Visual Science 的 Vol.39(9)，1647－1657 页(1998 年 8 月)出版的题目为“Retinal Hypoxia in long-term diabetic cats(患长期糖尿病的猫的视网膜缺氧症)”中有描述，并且从发展这种技术所付出的努力也可看出。描述用视网膜血氧计执行的直接氧压测量在 Diabetes Technol. Ther.的 Vol.2(1)的 111－3 页(2000 年春)中公开。但是，那些测量限制于猪类动物模型中视乳头盘(optical disk)附近的大血管。

因此，需要一种能够定量测量血氧饱和度的新方法，它能克服组织中其他吸收发色团或反射物体的存在。也需要一种不是单点测量的方法，是在整个成像组织中而不是一个点处提供氧饱和度值的高分辨率图像和其他相关参数的方法。这种图像最好应当从所有种类的脉管中获得，包括毛细管、小静脉和静脉。

在包含脉管系统的一些慢性恶化的疾病中，开始治疗的决定直接基于结构性改变的发作，这似乎标志着该疾病的发展中一个重要点。眼睛中的新血管形成是表示眼睛疾病状态发生的结构改变，这带有引起对病人视力永久和不可逆转损伤的很高风险。对新血管形成有很多诱病因素，主要包括糖尿病的视网膜病，与年龄相关的斑点恶化(AMD)和视网膜脉管阻塞。这些因素表示应当对病人进一步的疾病信号密切监控，但是就这些因素本身尚不足以开始治疗，它们可能对个体的视力有严重的后果。因此，新血管形成发作的早期灵敏检测对已知处于危险中的病人是需要的。

眼睛的新血管形成疾病与对组织的一个区域中的氧传送不足有关，并认为部分上由它所引起。提出的其他新血管形成的机制不需要通过氧不足的阶段。眼睛中血管产生因子的浓度增加(比如某种肿瘤)或血管抑制因子的浓度降低(比如玻璃体切除术或晶体切除术

(lensectomy))的原因也可能导致增加新血管产生疾病的危险。

新血管产生一旦开始，就可以发展直到成为通过几种机制中的一种或多种进一步视觉恶化的原因。通过阻塞从小梁网(trabecular meshwork)流出液体，新血管产生能够直接促成与新血管产生青光眼有关的内部眼压的组织损伤增加。新血管比普通血管更脆弱，并易于出血并阻挡视力和降低供血。出血本身就可以引起视网膜脱离，直接引起视力丧失。因此，新血管产生占据了视网膜疾病的发展中的关键点，如在 1997 年由 Lippincott Williams and Wilkins(Philadelphia)出版的 M. Bruce Shields，M.D 的“Textbook of Glaucoma(青光眼教科书)”中更全面描述的。

新血管产生疾病不仅对整个疾病过程是重要的，并且如上文提到的是可治疗的。当前，对眼睛已经有新血管产生的病人的最普通的措施是全视网膜激光凝(PRP)。该技术尽管通常保留病人的长期视力，但部分破坏现存的视觉灵敏度，并且带有并发症的危险。因此，只有对疾病进一步发展的风险最大的病人应用该治疗是有益的。

例如，与非增殖性糖尿病视网膜病变(NPDR)已经发展到更危险的增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)的病人的治疗相比，对具有非增殖性糖尿病视网膜病变(NPDR)的病人的 PRP 治疗提供可测量的、但缓和的长期保护的益处。同时，早期 PRP 治疗暴露了许多病人的缺陷和风险，即使他们事实上将不会发展成 PDR。改善临床医生确定病人应当还是不应当用 PRP 治疗的能力将因此成为主要的实际益处。

通过定义，新血管产生的发作是标志 NPDR 和 PDR 之间的分界线——“增殖”，这两个术语包含的是指眼睛中新的血管的增殖。因此，检测和测量新血管产生更好的方法将用于帮助临床医生确定哪些病人群体应当被迅速治疗、哪些糖尿病患者视网膜并是稳定的，并不需要立即措施。一种类似的观点应用到由于其他原因导致的新血管产生的疾病的治疗中，并且在除了眼睛的其他器官中，比如脉管阻塞、AMD 和肿瘤受激新血管产生。

两种主要的技术当前用于诊断眼睛中的新血管产生，荧光血管造影术和裂隙灯检查。通常首先在虹膜上注意到眼睛的新血管产生，尽

管它也可以同时在视网膜中看到。两种检查技术的最敏感处，荧光血管造影术检测从新生成的血管在瞳孔周围或视网膜的泄漏；但是，它是带有并发症危险的侵入式技术。而且，通常对于很多病人风险依赖于他们的主治医师不能用。当新血管产生充分发展时，裂隙灯检查也能够直接显示反常的新血管生长。但是，该显示没有荧光血管造影术灵敏，并且需要有训练的医师来评价所见。

因此，新血管产生在眼科和其他疾病比如癌症中占据关键的角色，并且在关于治疗这种疾病中起控制决策。用于评价新血管产生的现有技术有侵入性或不灵敏的缺点；并且需要特殊训练的医务人员和/或医院设备。因此，需要一种检测新血管产生的装置，它是非侵入式的、灵敏的、操作简单的并给出由临床医生容易解释的结果。

用于通过检测新血管生成的任何新血管产生检测系统和方法也应当对现有血管的阻塞检测有用，这通过在连续成像期间这种脉管的表面上消失而实现。这种现象能够导致增加内部眼压的副作用或镰刀形红细胞贫血症。

所有本说明书中提到的出版物的公开，在这里将每篇全文引入作为参考。

发明内容

本发明提供一种用于识别、绘制并表述位于复杂的固定环境内的移动物体，并具有能够与固定环境的光谱区分开的光谱，固定环境也通常是光谱不改变的。根据本发明的一个优选实施例，提供一种确定组织中血液的血氧饱和度的系统，通过确定氧合和脱氧血红蛋白存在的比例进行光谱分析，即使在组织中除了将被测量的氧合和脱氧血红蛋白还存在其他发色团也可以进行测量。该系统能够从其他发色团和/或微循环外组织中的反射实体，分离这两种血液相关发色团的光谱。用在该系统中的测量方法基于血液相关的发色团沿着血管和它们所有的腔与血流一起移动的事实，并且因而改变它们的空间位置，然而微循环外的发色团是固定的。该移动与脉动无关，从而该系统能够用于在微循环中任意点进行血液分析。血液相关的移动发色团的光谱因

而暂时与整个光谱不同，特别是与固定发色团或反射实体的光谱不同。通过将光谱作为时间的函数分析，来执行从固定物体的光谱分离移动物体的光谱。

本发明的第二优选方面涉及整个区域中，而不是单独点测量的参数的成像。如果系统具有的光学分辨率能够分辨单个红血球或它们组成的团状物，接着能够在空间图案、时间依赖性和独立于时间的信息变化中识别，并通过直接比较在不同的时间瞬间获取的至少两个组织图像而分离。例如，通过两幅图像的简单相减，移动发色团的光谱信息被保留，然而固定发色团和固定反射实体的光谱被消除。

通过获取几个波长的一个时间序列的图像，并通过消除上述固定光谱的成分，只获得移动物体的光谱。这些光谱接着分解为氧合和脱氧血红蛋白的吸收光谱，从而允许独立于由于图像中的固定色素的吸收，进行血液充氧的评估。

如上所述，略述的方法最好包括两个不同的步骤：(i)血液相关发色团光谱与包括几个固定色素成分的整个光谱的隔离，该发色团主要是微脉管系统中移动的红血球中的氧合和脱氧血红蛋白，和(ii)光谱分解分析为氧合和脱氧血红蛋白吸收光谱。

因此，按照本发明的一个优选实施例提供一种用于直接分析血管中血氧饱和度的系统。最好是在视网膜血管中的血流，通过检测视网膜产生图像中的红血球图案的空间变化来确定，视网膜的图像通常通过视网膜的反射而产生。最好通过跟踪视网膜单个血管中的单个红血球和它们的聚集体来测量视网膜的血流。以这种方式，单个红血球(RBC’s)和它们的聚合体在它们沿着血管转移期间跟踪。为了这样做，最好将蓝和/或绿光的脉冲以精确已知间隔快速连续向眼睛闪光，间隔最好小于 1 秒并最好在 5－200ms 的范围内，以便允许形成视网膜中 RBC’s 或它们的聚合体运动的“连续照片”。由于在不同的时间瞬间视网膜中 RBC’s 的空间分布不同使得视网膜反射不同，则最好测量“差异图像”。这样的差异图像最好通过将在不同时间点获得的两幅图像逐像素相减以处理信息的最简单方法获得。一旦移动发色团、氧合和脱氧血红蛋白的光谱图像已经与其他发色团的光谱图像隔

离，则最好接着对血红蛋白氧化饱和度的评价执行光谱分解。这个整个过程通过获取几个波长的差异图像完成，产生不同的光谱，接着在最好包括氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白和常数项的吸收光谱的分光镜模型的帮助下光谱分解。记录波长最好在两个特征氧合和脱氧血红蛋白引出的吸收峰值(520－590nm)的范围内，但也能够是其中存在这两个发色团的不同光谱的 UV/VIS/IR 范围内的任意其他波长。

在视网膜例子的情况下，整个波长范围的条件，特别是晶状体的焦距和光学观察轴保持不变也很重要，在该条件下取得视网膜的图像。为了确保这样，波长依赖性图像应当同时或快速连续获取。快速波长转换能够以不同的方式获得。对不同的波长取样，最好使用计算机驱动的快速滤光轮或任意其他快速波长转换或分离设备。将滤光轮引入到光路中，并且在光学滤波器之间快速切换。一个滤光轮通常能够取样至少四种不同波长。更多的滤光轮或其他波长切换设备能够一前一后使用，从而能够测量任意数量的波长，按需要获得将光谱分解为各个氧合和脱氧血红蛋白成分的光谱所需的详细光谱。波长的切换最好能够在在闪光源和成像光学系统之间的路径上的照明光上执行，或在成像光学系统和探测器之间的路径上的从视网膜反射的光上执行。通常，波长切换或滤波设备具有有限的通带，没有离散的单个波长线(wavelength line)，并且在本公开中，如权利要求中所要求的，术语波长的使用理解为：包括这样的以所谓所需成像波长为中心的波长的有限通带。

快速切换波长的优选和替换的方法是通过在将视网膜图像分离为几个图像后同时检测多个波长的相同图像，并接着单独选择每个图像的适当波长。图像分离最好能够通过使用棱镜、半镀银(semi-silvered)的镜子、裂像(splitting imaging)光导或类似成分实现。波长的选择最好通过使用滤色镜、干扰滤波镜和/或分色镜实现。

替换的和优选的一个快速调整分光计能够用于选择入射光的所需波长或光谱地选择从视网膜反射的光的所需波长成分。

这些短暂的时间间隔期间的视网膜图像的小移动最好能够通过根据独特的标记，特别是血管本身的图像的脱机再次配准(offline

re-registration)，或通过排列具有相关的反射等级的区域，或图像处理领域已知的其他方法来校正。

本发明的一个宽泛的目的是提供一种用于在包含其他发色团或反射物体的组织中直接且非侵入测量血氧饱和度水平的系统和方法。这通过检测识别为所关注区域的一幅图像的子区域的单独脉管腔的反射变化实现。

按照本发明，因此提供一种用于直接成像和分析血管中血氧饱和度的系统，包括成像装置，用于以预定时间间隔获取对于多个波长的至少一对图像，用于对每个波长产生至少一个差异图像，它们一起获取，只包含关于移动物体的光谱信息，该信息能转换为关于血液充氧水平的信息。

根据本发明的进一步的优选实施例，直接成像并分析血管中的氧饱和度的系统，可以分辨对于特定血液充氧水平的不同脉管腔。而且，系统能够有选择地将关于移动物体的光谱信息转换为关于前面提到的血管中的血液充氧水平的信息。

尽管视网膜中的氧饱和度的确定已经用在本说明书中来说明本发明的一个优选实施例，本领域技术人员清楚本发明也能够用于通过比如在内窥镜检查或腹腔镜检查或类似过程中适当显示它们，直接在活有机体内检测氧饱和度，或其他身体器官中任意其他气体。这些器官包括但不限于大脑、肺、心脏、肝脏、肾和皮肤。血液中其他气体的饱和度需要它们已知光谱的适当使用。

除了用于血液相关光谱定量的上述优选实施例外，本发明装置和方法的另一个优选应用是脑脊髓液(CSF)流动的确定，它引起了在几种病理情况中的生物医学问题。通过以定义明确的光谱特性的微球(micro-sphere)标识 CSF，本发明的系统和方法能够不管其紧靠的环境的背景颜色，根据更优选的实施例精确测量 CSF 流。

本发明不必限于活有机体内测量。组织活力的评估也能够有益地在生物体外，在活体外，例如在准备移植并且必须估计其相配性的器官中。在这样的情况下，一旦人工灌注的氧气被激活就可以有益地应用本发明。

存在几个其他问题可以通过在生物体外使用本发明的系统和方法解决。例如，细菌或寄生虫通常具有某些特定光谱特性，而且甚至能够通过外在的探针或通过基因操作标识而具体标识，例如使用GFP或类似探针。因为细菌通常在运动，本发明的系统能用于生物体外血液测试，生物体外尿液测试和类似的生物医学应用，用于确定细菌存在和定量。

通过附加发明步骤的结合，上述使用用于确定组织中血管光谱特征的运动信号的系统和方法也能够用于确定这种血管的路径特征。正像作出组织反射的多叠加发色团和多叠加结构一样。在视网膜中，例如血管，所关注的结构与轴突的纤维束和许多局部色素变化混合，使小血管和毛细血管很难分辨。所以，正像找到一些从其背景中提取所关注的发色团反射的方式是对光谱分析有用的一样，将由于关注的结构的反射从背景分离对解剖分析是有用的。

在脉管结构的情况下，由于通过循环的红血球的运动所产生的反射信号提供用于执行这种分离的方法。由于血球的运动，在一系列图像中其反射改变的一个区域清晰地包含一个接近成像表面的机能血管。通过组合图像，可以建立成像表面的一个表示，以便一个血球团通过的每个点标记为位于一个血管上。随着图像数量的增加，位于血管上的点连在一起以展现血管段，并且最终成为关注区域中脉管图案的完整图样。

如果血球沿着移动的路径总是在单个图像中清晰可见，像从白天的空中看到的公路网络，其本身将只是稍稍有用，但是，在毛细管和小血管的情况下，由于周围结构使得路径本身经常模糊，或者由于它自己的透明度甚至不可见。毛细管像夜晚未点亮的后街，只有通过跟踪沿着它们移动的前灯的路径才看得见。

在脉管再生期间最早形成的血管本身是毛细管，或者结构与毛细血类似——薄壁且不可见，除了借助于通过它们的血液之外。因此，它们是很适于通过运动信号分析而显示的目标。因此，随时间而成像的脉管图案之间的比较，或即使对新生组织唯一的脉管特征的识别提供用于新生血管眼科疾病的改进的诊断方法。但是，本领域技术人员

能够理解新生血管眼科疾病只是本发明该方面应用的一个优选实施例，并且理解到本发明同样能应用于包含毛细脉管结构改变的组织中其他病理状态的检测，不管是否包含新脉管结构产生的检测或现存脉管结构的消失，后者能够应用于与毛细管的阻塞相关的疾病的改进的诊断。

对于路径特征描述的系统和方法稍微与上述用于光谱特征描述的系统和方法不同。血液相关发色团的隔离，在上述系统中步骤(i)是新血管形成检测的要点。但是，光谱分解分析，即在上述系统中的步骤(ii)不是主要步骤。因此，使用该仪器的扩展形式，已经按照上述作出血流的测量，但最好使用限制为一个波长范围的图像，最好是一个组合了血红蛋白高吸收与整个视网膜高反射的区域。不过，在不同波长所取的图像组的组合也可能，允许为了关于脉管解剖的改进信息的提取，光谱图像数据组完全重新使用。

因此，新血管产生的检测最初从血运动图像数据表开始继续，该数据表与用光谱特征描述设备获得的类似或相同，包括在每个图像序列中校正，差异分析和从将包括在分析中的每个序列中获得的差异图像的相互校正。这点之后，两个系统的操作不同。

为了建立运动路径图(path map)，计算和控制系统 22 必须能够首先确定成像区域的哪个区域包含移动发色团，和哪个区域不包括。该方法的几种优选示例是可行的。两个描述性但不是意图限制的例子是通过在阀值之后随着时间在一点上测量的反射值的标准偏离的测量，和在阀值之后随着时间的点的平均值最大差的测量。

还可以提供替换的和优选的图像处理功能，用于把测量到运动的相邻点连在一起，比如二进制膨胀(binary dilation)，和/或用于除去不与任何流路径相关的孤立点，比如二进制腐蚀。

接着，将包含或不包含在路径中的标记点的结果组最好按照空间排序的阵列或图收集在一起。该图可以看作一个用于显示的图像，并且最好提供显示装置，进一步提供对操作者交互观看并根据能够从单个路径图推论出的任何发现注释该图像。

而且，该计算和控制系统最好构建为以数字存储路径图和它的注

释，以便能够再调用来比较从在随后时间相同的对象和区域获得的路径图。

当对于同一个对象和区域存在多于一个路径图时，该计算和控制系统最好构建为能够与所有对应的图共同相互作用，并且特别是用于重点显示它们之间差异的图，以便操作者能够容易地辨别沿着先前检测到运动的路径的消失和新路径的出现。

最好，系统能够交互地注释路径图组，同时具有在存储器中存储它们并当需要时再次调用它们的能力。

有利的，装置还最好提供在单个路径上进行形态学上的测量，包括但不限于诸如长度、宽度和曲率的参数，从而对它们特征描述，用于与随后的测量比较，也作为一个立即识别符合正常特征的路径和新近形成的路径。

几种工业应用也从本发明的使用中获益，比如机器视觉和用于检查产品或复杂物体的人工智能算法领域，其中光谱上显示区分光谱的移动物体嵌入到固定的环境中。另一个例子是食物的质量控制领域，其中质量与变化的区分光谱相关，并因此作为时间的函数而移动。

因此，按照本发明的一个优选实施例提供一种用于分析在基本上固定且不改变的光谱背景中移动材料的方法，包括步骤：

(i)以预定的时间间隔在背景中以移动材料的第一波长产生至少两幅图像，

(ii)将从至少两幅图像中至少两幅的至少一组获得的图像至少互相之间进行比较，用于至少以预定时间间隔之一在第一波长上确定具有改变的强度等级的图像区域，

(iii)至少以第二波长执行步骤(i)和(ii)，

(iv)对在第一和至少一个第二波长确定的改变强度等级的图像区域执行光谱分析，以及

(v)从光谱分析中确定移动材料中发色团的数量等级。

该方法和在本申请中以类似方式描述的其他方法的步骤(ii)可理解为考虑了所有本申请中提到的比较其背景中移动材料的图像的优选方法，不管是通过执行单幅图像和单幅图像的比较，还是通过执行

单个图像与多个图像平均值的比较，或者用这里提到的任意其他图像比较方法。而且，在以上提到的方法中，基本上固定和不改变的光谱背景需要通过对稍微不同的图像后处理(post-processing)校正而获得。另外，该材料可以是血，并且基本上固定和不改变的光谱背景是对象的组织，以及发色团则可以是血液成分。

按照本发明的另一个优选实施例，提供一种用于分析对象的组织内的血液的方法，包括步骤：

(i)以预定的时间间隔，用第一波长产生对象组织的至少两幅图像，

(ii)从所述至少两幅图像中至少两幅的至少一组获得的图像至少互相之间进行比较，用于至少以预定时间间隔之一在第一波长上确定具有改变的强度等级的图像区域，

(iii)执行步骤，以第二预定时间间隔至少以第二波长产生对象组织的至少两幅图像，

(iv)从至少两幅图像中至少两幅的至少一组获得的图像至少互相之间进行比较，用于确定至少以预定时间间隔之一在第一波长上具有改变的强度等级的图像区域，

(v)执行步骤，从至少以一个第二波长产生的至少两幅图像的至少两幅的至少一组获得图像，至少对其相互之间进行比较，用于确定至少以一个第二预定时间间隔上在第二波长上的具有改变的强度等级的图像区域，以及

(vi)对在第一和至少一个第二波长确定的具有改变强度等级的区域进行光谱分析，以确定具有不同光谱特征的血液成分的浓度。

在上述方法中，血液成分最好与血液的氧饱和度相关，并甚至更好至少包括氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白之一。而且，光谱分析步骤可以通过信号振幅分析执行，这最好可以是统计学最小平方分析方法。

按照本发明的另一个优选实施例，组织可以是视网膜组织，其中该过程是非侵入的；或者是光学上可到达的内部器官的组织，比如食道、肠或脑组织，这将通常需要侵入或半侵入过程。

按照本发明的另一个优选实施例，提供一种用于在基本固定和不

改变的光谱背景中描述材料运动特征的方法，包括步骤：

(i)以预定的时间间隔在预定波长产生背景中材料的至少两幅图像，

(ii)从至少两幅图像的至少两幅的至少一组获得的图像至少互相之间进行比较，用于至少以一个预定时间间隔确定具有改变的强度等级的图像区域，

(iii)叠加该图像区域以便产生材料的至少一个路径图，以及

(iv)将该至少一个路径图和一个先前获得的路径图比较以确定出现在背景中的路径变化。

在该方法中，材料可以是血液且基本上固定和未改变的光谱背景对象的组织，并且路径图可以是出现在该组织中的脉管路径图。而且，改变可以是新脉管路径的出现或先前存在的脉管路径的消失。

按照本发明的另一个优选实施例，该组织可以是视网膜组织，其中该过程是非侵入的；或者是光学上可到达的内部器官的组织，比如食道、肠或脑组织，或管道的内表面，这将通常需要侵入或半侵入过程。而且，在以上提到的方法中，基本固定和不改变的光谱背景可能需要通过对稍稍不同的图像进行后处理校正而获得。

按照本发明另一个优选实施例，进而提供用于描述基本固定和不改变的光谱背景中材料运动的特征的一种方法，包括步骤：

(i)在预定的时间间隔以预定波长产生背景中材料的至少两幅图像，

(ii)从至少两幅图像的至少两幅的至少一组获得的图像至少互相之间进行比较，用于在至少一个预定时间间隔上确定具有改变的强度等级的图像区域，

(iii)叠加该图像区域以便产生材料的至少一个路径图，以及

(iv)检查该至少一个路径图以确定背景中存在的路径的特征。

在以上方法中，材料可以是血液且基本上固定和未改变的光谱背景对象的组织，并且路径则可以是出现在该组织中的脉管路径。确定的特征可以是脉管形态中的异常。而且，组织可以是视网膜组织，其中过程是非侵入的；或者光学上可到达的内部器官的组织，比如食道、肠或脑组织，或管道的内表面，这将通常需要侵入或半侵入过程。而且，在以上提到的方法中，基本固定和不改变的光谱背景可能需要通

过对稍稍不同的图像进行后处理校正而获得。

按照本发明的另一个优选实施例，还提供一种用于分析在基本固定和不改变的光谱背景中运动的材料的系统，包括：

一个光源，用于照明背景中的材料，

一个波长选择器，用于限定至少一个第一和一个第二波长，

一个成像器，用于以预定时间间隔获取背景中材料的至少第一和第二波长的至少两幅图像，

一个鉴别器，对从至少两个波长中的每个，其中至少两幅图像的至少两幅的至少一组中获得的图像，至少互相进行比较，以确定强度等级改变的区域，

一个光谱分析器，适于确定由鉴别器确定的强度等级改变的区域的光谱，以及

一个发色团等级计算器，利用光谱分析器的输出确定移动材料中的发色团的定量等级。

上述系统也可以包括一个后处理图像校准器，适于校准从基本固定和不改变的光谱背景的轻微未对准区域获得的图像。而且，材料可以是血，且基本上固定和不改变的光谱背景是对象的组织，并且发色团则可以是血液成分。而且，组织可以是视网膜组织，其中过程是非侵入的；或者是光学上可到达的内部器官的组织，比如食道、肠或脑组织，或管道的内表面。另外，发色团最好可以是关于氧饱和度的成分，并且发色团等级计算器是血氧等级的决定因素(determiner)。

在上述任意系统中，波长选择器可以位于光源和背景中的材料之间的照明路径，或背景中的材料和成像器之间的成像路径中，或在成像器本身中。波长选择器最好是计算机控制的滤光轮，光源最好是计算机控制的闪光灯。

按照本发明的另一个优选实施例提供一种系统用于分析对象的组织，包括：

(i)一个光源，用于照明该组织，

(ii)一个成像器，用于以预定时间间隔获取至少两个该组织的图像，

(iv)一个鉴别器，对从至少两幅图像的至少两幅的至少一组中获得的

图像至少互相进行比较，并确定强度等级改变的区域，

(v)一个重叠器，用于至少产生来自强度等级改变区域的一个脉管路径位置图。

系统最好可以包括一个路径图比较器，使用该至少一个脉管路径位置图和一个先前获得的脉管路径图，以确定对象的组织中存在的脉管路径变化。或者并最好，它可以包括一个输出显示设备，用于显示至少一个脉管路径图，以确定对象的组织中出现的脉管路径特征。光源最好是一个计算机控制的闪光灯，该系统也最好包括一个确定成像波长范围的波长选择器。

按照本发明的一个优选实施例，甚至还提供一种系统，用于描述在基本固定和不改变的光谱背景中的材料运动的特征，包括：

(i)一个光源，用于照明材料及其背景，

(ii)一个成像器，用于以预定时间间隔获取材料及其背景的至少两幅图像，

(iv)一个鉴别器，对从至少两幅图像的至少两个的至少一组中获得的图像至少互相进行比较，并确定强度等级改变的区域，

(v)一个重叠器，用于产生来自改变强度等级区域的材料的至少一个路径图。

上述系统也最好包括一个路径图比较器，使用材料的该至少一个路径图和一个先前获得的路径图，来确定现在路径的变化。最好还包括一个输出显示设备，用于显示至少一个路径图，以确定材料的路径特性，和一个波长选择器，以限定成像波长范围。

附图简述

从以下和附图结合的详细说明中，将可以理解本发明并更加显而易见，其中：

图 1A 是根据本发明的优选实施例示出用于确定活器官的血管中氧饱和度的系统；

图 1B 是示出图 1A 的成像光学装置的优选实施例的一个插入图，包括一个光纤探针，用于对通常不能到达的对象的器官的表面成像；

图 2A 到 2C 是一系列示意图，示出随着血管下的红血球运动，该红血球的空间图案怎样随时间变化，以及运动信息怎样能够从固定信息中分离；

图 3A 到 3D 是一个序列的示意图，示出不同波长的视网膜脉管的图像，以示出在红血球的情况下，只提取关于运动物体的光谱信息的优选方法；

图 4A 和 4B 是示意性流程图，示出图 1A 中的系统采取的步骤，用于获取待分析的关注区域的光谱图像数据；

图 5 是示意性流程图，示出根据本发明的优选方法所采用的步骤，用于分析图 4 的流程图中步骤获得的数据，以及用于确定成像区域中关注的每个区域的血氧饱和度等级；

图 6A 到 6C 是认为发生了新血管形成和毛细管阻塞的组织的一个区域的连续图像的示意性表示，和从单个图像帧得出的差异图像产生的路径图的示意性表示；

图 6D 是示出根据本发明的优选实施例的系统的示意图，用于产生诸如图 6A 到 6C 所示的那些图像，并用于从其中确定所检查的组织中新血管形成和毛细管阻塞的存在和范围；

图 7 是说明根据本发明的图 6D 的系统的优选操作方法采用的步骤的流程图，该步骤用于获取图像数据，该图像数据用于确定对象中关注的区域内红血球团的运动图；以及

图 8 是说明根据本发明的图 6D 的系统的另一个优选方法的流程图，该方法用于分析图 7 的流程图的方法所获得的数据，并用于确定成像区域中所关注区域的完整的路径图。

发明详述

现在将结合参照随后的说明性图的优选实施例描述本发明，以便可以对其更全面地理解。

使用对图详细的具体参考，通过举例强调示出的特征仅仅是用于本发明优选实施例的说明性论述目的，并且提出提供认为是本发明最有用和容易理解的原理说明，概念方面和相关细节。本说明书与附图

一起应当使本领域技术人员明白本发明的几种形式如何在实践中具体化。

现在参照图 1A，它是说明根据本发明的一个优选实施例而构造并操作的系统的示意框图，该系统用于确定活器官的血管中的氧饱和度。在图 1 中，示出了执行视网膜中血管上非侵入测量的系统，但能理解到，该系统对在上述其他器官的血管的应用中同样有用，比如通过使用内窥镜或腹腔镜探针，对光学可到达的诸如食道或大脑表面组织的内部器官表面组织照明和成像。

图 1A 的系统 10 包括一个成像光学装置 12，用于对关注的器官的表面层成像。为了成像视网膜 16，成像光学装置 12 最好是一个眼底照像机(fundus camera)或一个检眼镜。为了成像其他内部器官，成像光学装置最好能够包括一个高质量物镜头或微距摄像机镜头，并最好能够包括一个用于对通常从身体外部无法到达的器官成像的光学内窥镜或腹腔镜探针。这样的一个装置在图 1B 中示意性示出，它示出了一个优选的成像光学装置，包括一个光纤探针 30，用于成像对象的食道表面，该食道表面作为检查通常无法到达的内部器官的例子。同样，根据本发明的进一步的优选实施例也能使用系统 10，用于通过使用适当的成像光学系统和数据处理模块和其他事物，分析在对象的组织中的血管以外的路径中的流动。

成像光学装置 12 最好包含一个分束设备，一个具有中心透射孔的镜子或其他光学装置，比如输入光源，在当前描述的实施例中，沿着与通过从被照射的所关注组织 16 的反射或散射而获得图像信息的相同光路，来自闪光灯 14 的光能够直射到被照射的器官组织 16，尽管也可以使用任意其他适当的照明源。成像信息最好由高分辨率成像设备接收，比如 CCD 摄像机 18。来自该摄像机 18 的输出图像最好输入到一个图像获取设备 20，比如一个数字帧采集器，其输出数据通过计算和控制系统 22 处理，它还控制优选闪光灯 14 的时序。计算和控制系统 22 最好包括一个多路成像器和处理器 22a，一个用于图像序列比较的鉴别器 22b，和一个光谱分析器 22c，它最好结合一个血氧等级确定器，利用光谱分析器的数据输出。输出数据产生后，它

们最好指引到一个显示监视器 24 和/或一个打印机 26。计算和控制系统 22 每个模块的操作将在下面参照图 4A、4B 和 5 的流程图彻底说明。该系统也最好包括一个用于调整照明闪光的组成装置，用于空间改变和整体强度改变，例如在属于 A. Grinvald 和 D. Nelson 的题目为“ imaging and analyzing movement of individual erythrocytes in blood vessels(血管中单独红血球的运动成像和分析)”出版为国际公开号 WO99/63882 的 PCT 专利申请中所述，这里将它全文引入作为参考。这样的一个装置只是在照明源的均匀性不足时，或闪光和闪光之间强度变化明显时才需要。

将一个波长选择设备 28、28a 加入到照明光束路径或成像光束路径，以便窄带的入射照明用于以预先选择的不同波长对视网膜中的血管连续成像。或者并且最好，光谱选择能够在成像系统或照像机本身内能够使用的装置中执行，比如多路检测器阵列 28b，每个阵列检测一个特定波长带。使用的典型带宽是 2 到 30nm。这些波长选择单元与上述公开 WO99/63882 中所述系统中提到的带通滤波器不同，该公开中需要一个滤波器，从而提供改进红血球图像对比度的光的带宽。因为红血球在光谱的蓝色和绿色区域吸收强，在现有技术的系统中需要滤波器，以改善被成像的视网膜对于相对反射视网膜的对比度，它也包含大量不同颜色的色素。另一方面，在本发明中，需要波长选择器以一定波长来执行血液的氧合和脱氧血红蛋白成分的分离光谱成分的提取，其中该波长预先选择为在氧合和脱氧血红蛋白之间不同光谱的峰值，并且在等吸收(isosbestic)波长时，其中两个发色团的吸收恰好相同，这用作分析数据使用的分光镜模型的控制波长。

基本相同区域的光谱分辨图像应当需要以不同波长几乎同时获得。这最好通过使用作为波长选择设备 28、28a 的计算机驱动快速滤光轮实现。但是，也能够使用上述的其他任何快速、可控制的彩色切换或分隔设备，使用控制命令来改变来自计算和控制系统 22 的波长选择。

现在参考图 2A 到 2C，它是一系列示意图，表示一个红血球的空间图案如何按时间随血管下的红血球的运动而改变，以及从固定信息

中分离运动信息的方法。由于图 2A 和 2B 所示的血流、红血球团表示为黑点，沿着图 2A 和 2B 表示为白轨迹的血管段下移。结果，在不同的时间同一个血管段中看到不同的空间红血球图案。

图 2A 示意性示出了时间 t_A 血管段中的红血球分布。图 2B 示出了 t_A 之后的时间 t_B 在同一血管段中的红血球分布，通常为从几毫秒到几百毫秒或更多的时间间隔，这与正在观察的血管有关。图 2B 中的空间红血球图案与图 2A 相比已经改变。图 2A 和 2B 中的十字准线表示在血管上的同一空间位置。图 2C 表示当图 2A 和 2B 的两幅图像彼此相减时产生的图像。这样获得的差图像表示由于红血球运动产生的反射变化。由于图 2A 与图 2B 相比较红血球的位移，产生黑和白圆圈图案。图 2C 是从图 2A 和 2B 的十字准线的中心看到的小矩形的放大图。由于血管本身(白色)和背景组织(灰色)的位置在两幅图像之间不改变，这些结构在相减时抵消，只留下关于运动红血球的信息。以上过程从上述 PCT 国际公开号 WO99/63882 中可知。以该运动红血球的图像形式的信息接着最好存储在计算和控制系统 22 的存储器模块中，用于在以下描述的步骤中比较和处理。

使用本发明图 1A 的系统，本过程现在最好以不同的波长重复数次。只有从运动物体获得的波长依赖信息接着最好由计算和控制系统 22 处理，从而能够将移动红血球的光谱分解为包含在红血球中发色团的吸收光谱，在这种情况下为氧合和脱氧血红蛋白。

现在参照图 3A 到 3D，它是表示视网膜脉管的图像的一系列示意图，说明如何获得只是关于移动物体的光谱信息，在这种情况下为红血球。在图 3A 和 3B 中，顶部行标记的符号 A_1 和 B_1 的图是在波长 λ_1 连续获得的两幅图像，获得的速度足够快以至于图像中的固定信息能够看作真正地固定。尽管为了说明的目的，只描述两幅图像，但是在每个波长最好获取一系列图像，典型为 6－8 幅或更多，从而增加数量和在每个波长获得数据的可靠性。接着在几个波长λ_1 到λ_n 重复相同的程序。从标记了 A_1 和 B_1 和标记了 A_n 和 B_n 的图像对之间的差异可以观察到，在不同波长获得的脉管系统对比度不同。

现在参照图 3C，其中图 $3C_1$ 是以图 2A 到 2C 所述的方式，通过

图像 A_1 和 B_1 相减获得的差异图像。同样，对每个波长产生都差异图像，直到λn，这时获得的差异图像标为 C_n。更优选地，通过分划图像 A_1 和 B_1 获得差异图像，操作该程序以校正非均匀照明。更优选地，通过用从上述6－8幅接近时间图像获得的一个平均帧 B_1 分划每个单独帧 A_1 获得差异图像。当照明差异较小时，相减程序和分划程序基本上相同。在图 3A 和图 3B 所示的例子中，因为每对图像之间的差相对于图像本身很小，已经通过将图 3C 中的差异图像乘以一个常数因子来增强结果，所示的例子中，该因子为 1000。

根据一个可替换的优选实施例，通过产生图 $3A_1$ 到 $3A_n$ 在系统中执行测量，该图作为在几个波长 λ_1 到 λ_n 中以相当快的顺序获得的一系列图像，该一系列图像最好尽可能同时获得。这通过图 1A 的系统所示的高速可变换滤波器(switchable filter)28 或 28a 实现。图 $3B_1$ 到 $3B_n$ 是与图 A_1 到 A_n 相同视网膜脉管结构在相同波长 λ_1 到 λ_n 获得的一系列图像，它们通过使用高速可变换滤波器快速或最好基本上同时获得，但在获取图像序列 A_1 到 A_n 的时间之后的时间获得。但是，图像 B_1 到 B_n 的获得与 A_1 到 A_n 的获得足够接近，以保证在图像上执行校准后，图像中的固定信息能够看作确实是固定的。而且，根据本替换实施例，尽管为了说明的目的只描绘了两组图像序列(A_i 和 B_i)，但是最好获取 6－8 组图像序列。图 $3C_1$ 到 $3C_n$ 是通过相减或分划图像 A_i 和 B_i 获得的一系列差异图像。

现在参照图 3D，它是从未加工的图像 $3A_1$ 到 $3A_n$ 和图 $3B_1$ 到 $3B_n$ 以及从所选择的不同波长获得的差异图像图 $3C_1$ 到 $3C_n$ 而获得的反射光谱的一系列图。图 3D 中的实线从图像 $3A_1$ 到 $3A_n$ 获得，尽管它也能够从图 $3B_1$ 到 $3B_n$ 获得的图替代，并显示从包含时间依赖性的和固定的光谱信息的图像序列获得的典型反射光谱。这两个成分分别来自血的光谱特性和背景组织的光谱特性，比如血管壁，周围组织，与血红蛋白不同的色素等。如果将该光谱分解为已知只包含在移动物体中发色团，即红血球的光谱，以及如此计算氧合和脱氧血红蛋白等级，由于图像固定元素的光谱成分未知，结果将对于各自浓度产生不正确的值。另一方面，图 3D 中的虚线显示从只包含时间依赖性光谱信息，

即关于在成像血管的红血球中血红蛋白充氧信息的差异图像的那些部分获得的典型反射光谱。因此该光谱能够正确分解为氧合和脱氧血红蛋白，产生它们各自浓度的正确值。

光谱分解最好使用 Beer-Lambert 型(未修改或修改为包括路径长度的波长依赖性)的线性分光镜模式执行，并且一个最小的最小平方适合试验数据的模型等式，包括作为自由参数的氧合和脱氧血红蛋白浓度，并最好包括一个编码光散射成分项。最好在至少三个波长获取图像。这些波长最好在特征血红蛋白吸收峰值(520－590nm)的范围内，并最好选择为提供至少三个独立等式，用于求解从使用的优选分光镜模型产生的等式。在一般情况下，将出现在特定分光镜模型中未知浓度的发色团数设为所需独立等式数的下限，并因此确定要获取图像的最少波长数。但是，不管特定分光镜模型都能够加入附加波长，作为对于该模型正确性的控制或调整模型参数，否则其中该参数应从理论考虑因素中推算出，或者作为对于该光谱分解算法(优选最小二乘拟和(minimum square fit))增加信噪比。

图 3D 所示的差异光谱最好对于图像很多的子区域进行记录，甚至直到每个像素，产生整个成像区域的氧饱和度图。该过程能够识别以及区分图像区域中健康和病理区域。

现在参照图 4A 的流程图，该图说明根据本发明图 1A 的系统的优选操作方法所采取的步骤，以获取关注区域的光谱图像数据。

步骤 40. 获得背景图像(没有照明)。

步骤 42. 闪光以获得所关注区域的图像。

步骤 44. 存储图像。

步骤 46. 以 15－40 毫秒的间隔快速重复步骤 44 到 46 k 次，k 为得到一个清晰运动信号需要的闪光数，并且最好近似为 6 到 8 次闪光。

步骤 48. 改变波长 (例如，滤光轮前进一步)。

步骤 50. 重复步骤 40 到 46 n 次，其中 n＝3，以获得在相同聚焦的图像的“波长 n 元组(n-tuple)”。

一个优选且可替换的修改的步骤顺序能够用于获取关注区域的

光谱图像，如图 4B 所示。该修改的顺序对应于与图 3A 到 3D 相关联的上述替换优选实施例，过程如下：

步骤 52. 获得背景图像 (没有照明)。

步骤 54. 闪光以获得关注区域的图像。

步骤 56. 改变波长 (例如，滤光轮前进一步)。

步骤 58. 存储图像。

步骤 60－61. 快速重复步骤 54 到 58 n 次(n 是使用的波长数，其中 n＝3)，以获得在相同聚焦的图像的“波长 n 元组”。

步骤 62－63. 每次以不同的波长重复步骤 52 到 60 m 次(m＝2)以获得波长 n 元组的“m 时间点图像序列”。

替换以上步骤 58 执行、用于获取关注区域的光谱图像数据的方法另一个替换和优选的实施例，是如前述同时获得在所有关注波长的每幅图像，最好使用成像系统或摄像机本身中能够使用的设备，诸如多个检测器阵列。

现在参照图 5 的流程图，它说明了根据本发明图 1A 的系统的优选操作方法采取的步骤，用于分析通过图 4A 或 4B 的流程图的方法获得的数据，并用于确定成像区域中每个关注区域的血氧饱和度等级。

步骤 70. 在由图 4A 或 4B 中示出的数据获取处理的输出而获得的图像的波长 n 元组的 m 时间点序列上，执行消除检测器的图案噪声假象。

步骤 72. 根据视网膜上的脉管图案校准所有图像。

步骤 74. 图像处理，最好是图像的高通滤波以丢弃具有比视网膜脉管系统的空间频率低很多的信息。

步骤 76. 通过图像处理消除可能的照明假象。

步骤 78－79.建立不同的图像序列；例如，通过用 m 时间点图像序列的第 s 元素(1＝s＝m)以逐像素(pixel-by-pixel-wise)的方式分划每个波长 n 元组，并因此丢弃产生的 m 序列的第 s 元素。

步骤 80. 通过将经由时间(t＝1...m－1)在步骤 78－79 获得的差异波长(m－1)序列取平均值，建立一个“主要差异图像 n 元组”，产生

对每个波长的一幅图像。

步骤 82. 人工选择一个“关注区域”(“ROI”)，即从步骤 76 获得的图像之一的相关脉管元素，并以逐像素方式为“主要差异图像 n 元组”产生所选图像子集(subset)的数学交集(mathematical intersection)。

步骤 84. 在步骤 82 选择的 ROI 的像素平均值，产生具有 n 元素的“波长向量”(每个波长一个)。

步骤 86. 存储波长向量。

步骤 88. 按用户所需次数重复步骤 82 到 86 以选择不同的脉管元素，将波长向量分开存储。

步骤 90－91. 对用户选择的每个波长向量通过最小均方拟和，将波长向量的算法光谱分解为氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白、和波长独立项的消光系数的线性组合。本步骤产生的氧合和脱氧血红蛋白浓度乘以光路长度。

步骤 92. 把步骤 91 获得的氧合和脱氧血红蛋白浓度转换为每个脉管元素的血氧饱和度。

步骤 94. 显示结果。

这里要强调，尽管图 4A 到 5 描述的算法只是处理和提取相关数据的一种方法，并且现有技术已知的其他方法同样能够很好的使用，只要它们提供用于确定关注区域中血流的血氧饱和度等级的必要数据分析程序。

现在参照图 6A 到 6C，该图是在认为发生了新血管形成或毛细管阻塞的组织区域中，所产生的连续图像的示意性表示，使用这些图像从而建立血管中红血球的完整运动图，其中该图由以分离图像的序列离散获得的粒子流动信息所展现。图 6D 是根据本发明的进一步优选实施例构建并操作的成像系统的示意表示，适于确定在对象的组织中新血管形成或毛细管阻塞的出现。图 6D 的系统将在下面更全面说明。

现在图 6A 是在关注区域内的血管限制粒子流动路径的单帧图像的示意图，比如能够由图 6D 的装置所产生，使用的波长选择设备最好将波长固定在某处，从而为血管中的吸收血红蛋白和来自视网膜组

织的反射提供良好的对比度。所示的两个较大、可视血管的末端101和102由图中央的较小、几乎不可见的血管汇合，通过它粒子流动在大血管之间的通道。显然从这样一个单帧图像，几乎不能了解两个大学管之间的脉管系统。但是，使用本发明的系统，以与上述类似的方式产生一个关注区域的定时图像序列，并且图像存储在计算机和控制系统的存储器中用于进一步处理。接着这些相同区域的数字图像彼此相减以产生一组连续的差异图像，或者最好每幅分离的计时图像通过照明的连续闪光，以快速连续的方式重复几次获取，在这里描述的优选实施例中是6－8次，将产生的最好6－8幅图像组取平均值，并用作每个连续分离计时图像的除数。因此，由这两种方法的差异图像产生与关于图3的上述方法类似。

现在参照图$6B_1$到$6B_4$，它们示出示意的差异图像，其中包含黑和白点，分别表示黑色移动粒子团或其不在场的状态，且由上述连续帧的差异分析产生。应当很明显，整个区域中粒子流动的序列中“间隙”的流动是路径信息的源，就像粒子的团本身一样。图$6B_1$到$6B_4$中产生的四个分离的差异图像的每个显示出在不同的毛细管下运动的红血球团的随机的不同位置。为了参考，差异图像叠加在可视血管101、102的图中，以便在毛细管内的红血球团的相对位置能够与固定的可见血管相关。

现在参照图6C，它表示图$6B_1$到$6B_4$的差异图像中可见点的叠加结果。该点描绘出运动粒子从中通过的血管的路径，使得尽管血管本身在任何单个帧中不可见，但通过这种叠加程序可使它们的空间位置成为一个明显的有效位置。最好可以加入如下文关于图8的130所描述的后处理步骤，以转换此叠加为最终运动图。

定义关注区域中毛细管的路径图的完全运动图，能够接着与先前在相同对象的相同区域获得的类似图相比较，并数字地存储在系统的存储器中。新血管形成或机能血管消失的出现能够由系统操作者或由主治医生通过视觉比较，或根据已知图像处理技术的算法方法容易地确定。

现在参照图6D，它是系统100的概要示意图，比如能够用于获

得图 6A 到 6C 所示图像的系统。图 6D 的系统以与图 1A 类似的方式示出，示出对视网膜区域 16 成像，尽管能够理解通过使用适当的光学装置，能够为了描述脉管结构特征的目的而检查任意光学可到达的组织。同样，根据本发明进一步的优选实施例的系统 100，也能够用来特征描述与对象的组织中血管不同的路径。

系统 100 包括一个成像光学装置 12，用于成像关注器官的表层。为了成像视网膜，成像光学装置 12 最好是一个眼底摄像机或一个检眼镜。为了成像其他内部器官，成像光学装置能够最好包括一个高质量物镜头或一个微距照相镜头，或最好能够包括一个光学内窥镜或腹腔镜探针，用于对通常从身体外部不能进入的器官成像，比如以上图 1B 中示意性示出的。成像光学装置 12 最好包含一个分束设备，一个具有中心透射孔的镜子或其他光学装置，以便在本优选实施例中来自闪光灯 14 的输入照明能够引导向被照明的器官组织 16，输入照明沿着从被照明的所关注组织 16 反射或散射获得的图像信息同样的光路，尽管也能够使用任意其他适用的照明源。通常需要一个带通滤波器 106、106a，从而使得系统能够操作于光的带宽内，以改善红血球图像与相对反射的视网膜的对比度，该视网膜内还包含大量不同颜色的色素。波长滤波设备可以插入光路中任意适当位置。

成像信息最好由高清晰度成像设备接收，比如 CCD 摄像机 18。来自摄像机 18 的输出图像数据最好输入到图像获取设备 20，比如一个数字帧采集器，其输出数据由计算和控制系统 104 处理，该系统也控制优选闪光灯 14 的时序。该计算和控制系统 104 最好包括一个多路图像序列获取器和运动鉴别处理器 104a，一个用于产生路径图的差异图像叠加器 104b，和一个路径图比较器 104c，它可以调用先前产生的在计算和控制系统 104 或别处的存储器中存储的路径图，并处理该数据用于输出到显示监视器 24 和/或打印机 26。或者并最好，产生的路径图可以直接从路径图比较器 104c 输出到显示设备 24，以使操作者或主治医生能够检查路径图本身，以确定路径的形态中任何不寻常的变化，或它们的存在或不存在。计算和控制系统 104 的每个组成模块将参照流程图 7 和 8 在下面更全面地说明。

现在参照图 7 的流程图，它说明了根据本发明图 6D 的系统的优选操作方法采取的步骤，用于获取图像数据以确定在对象的关注区域内红血球团的运动图。该步骤与用在图 4A 的实施例中的类似，除了图 4A 的步骤 48，包括改变照明波长或检测功能性(detection functionality)，该步骤可以省略，以便最后步骤 49 的输出只是 n 个 m 时间点图像序列的产生。

现在参照图 8，它说明了根据本发明图 6D 的系统的优选操作方法所采取的步骤，用于分析由图 7 的流程图的方法获得的数据，并用于确定成像区域中所关注区域的完整路径图，以及将该路径图和相同对象在不同时刻获得的其他路径图相比较并存储。

步骤 110 到 126 实质上与图 5 所示实施例的步骤 70 到 86 类似，除了该测量通常在单个波长上执行。在步骤 128，通过本领域已知的一种方法，比如以上提到的测量反射值的标准偏离的测量，其后取阀值(followed by thresholding)，或该点对于时间的平均值的最大差值的测量，其后取阀值，在步骤 126 积聚的所有分离的差异图像叠加以产生关注区域的单个图像。

在步骤 130，已知的图像处理技术用于后处理产生的路径图以产生一个更平滑的结果图，它在步骤 132 中完成。在步骤 134 到 144，产生的路径图存储在系统存储器中，显示在系统监视器 24 上，如果操作者需要可以注释，并且从相同对象的相同关注区域得到的其他图最好可以从存储器中调用，或用于与步骤 132 中完成的图视觉比较，或通过信号处理算法与先前获得的图进行比较。任何这些图的硬拷贝也能够选择性从系统打印机 26 上打印出来。

这里强调，尽管图 7 和 8 中描述的算法仅仅说明相关数据被提取和处理的一种方法，其他现有技术已知的其他方法同样能够很好的使用，只要它们提供必要的数据分析程序，用于从关注区域中血流的运动定势(motion determination)而确定路径位置。

本领域技术人员明显看出本发明不限于通过以上特别显示并说明的内容。本发明的范围包括以上说明的各种特征的组合和子组合以及对其的改变和修改，这些改变和修改可以是本领域技术人员在阅读

了以上不属于现有技术中的说明后作出的。

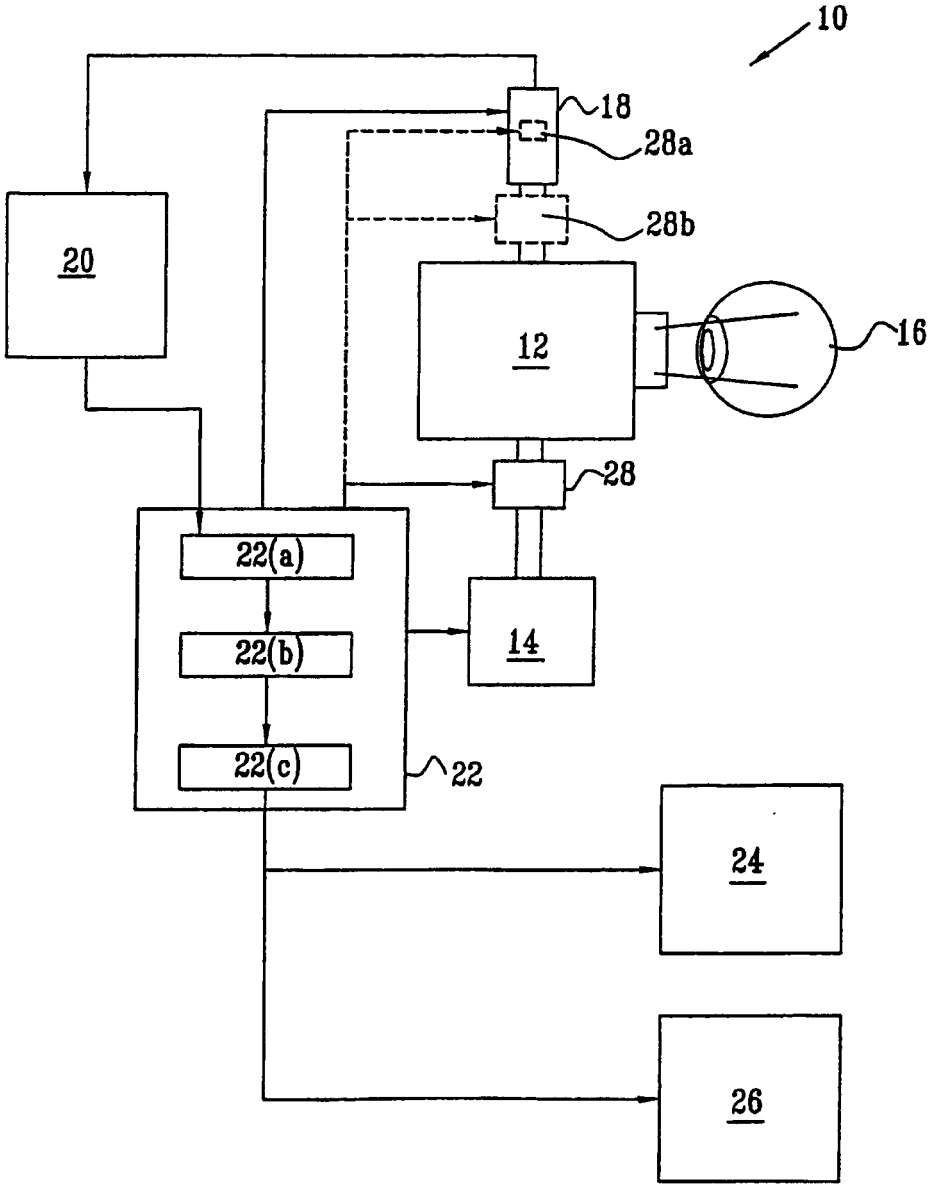


图1A

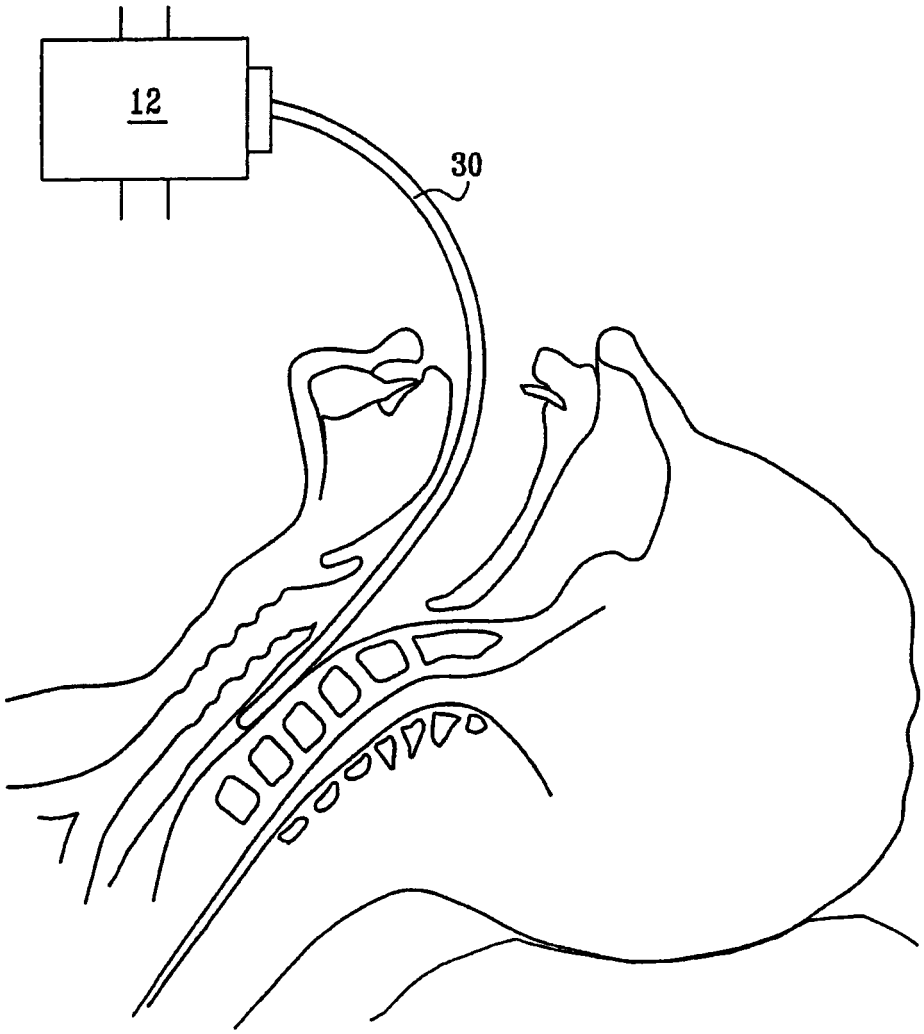


图1B

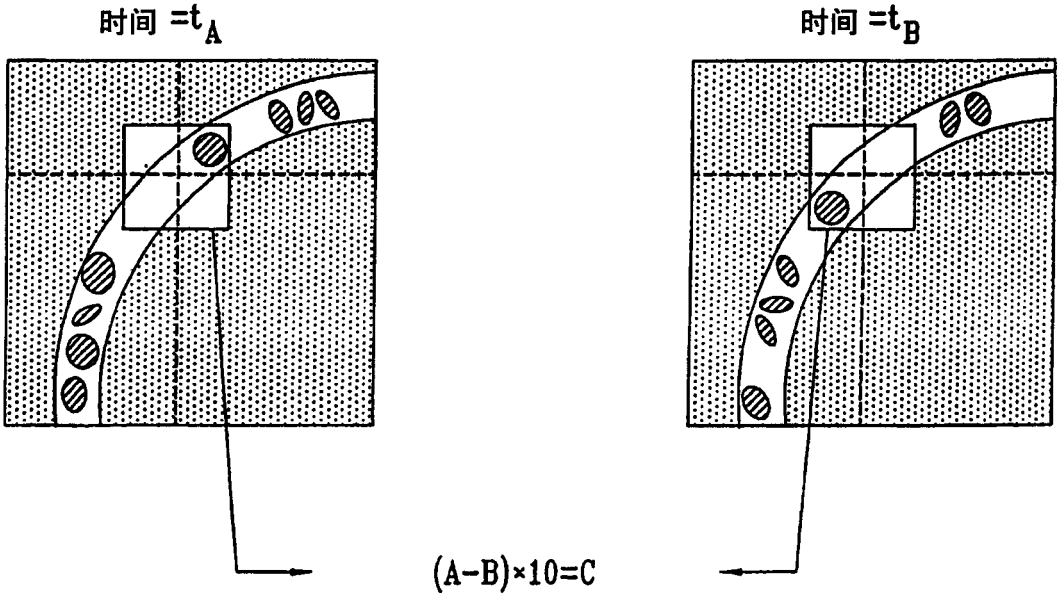


图2A

图2B

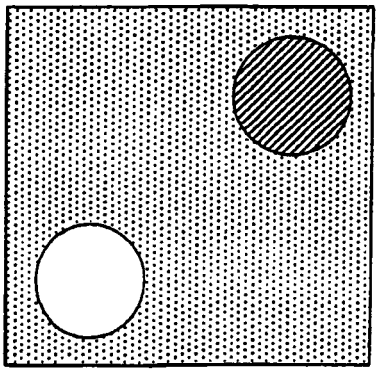


图2C

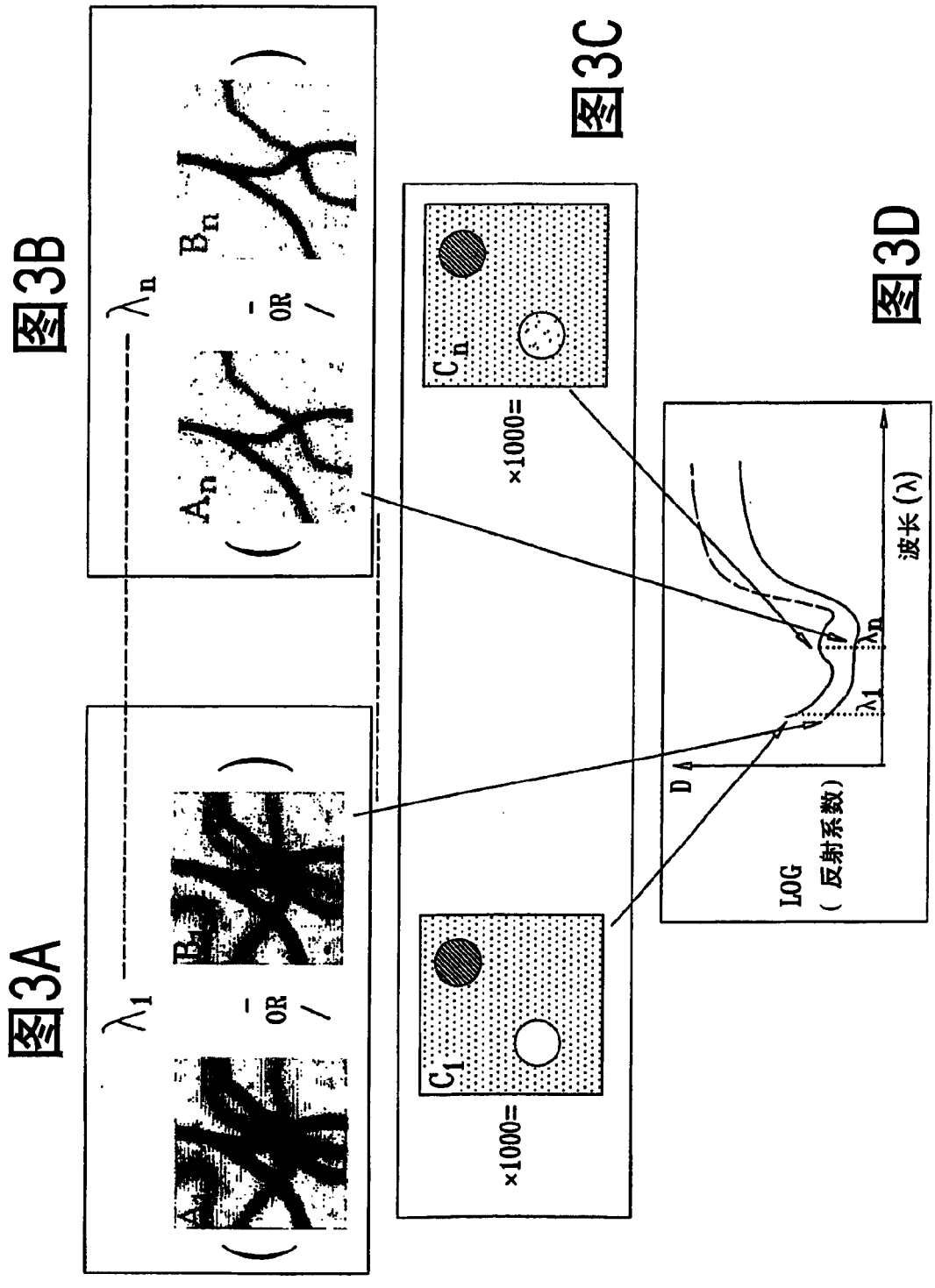


图3A
图3B
图3C
图3D
λ_1
λ_n
OR
A_1
R_1
A_n
B_n
C_1
C_n
×1000=
LOG
（反射系数）
D
波长（λ）

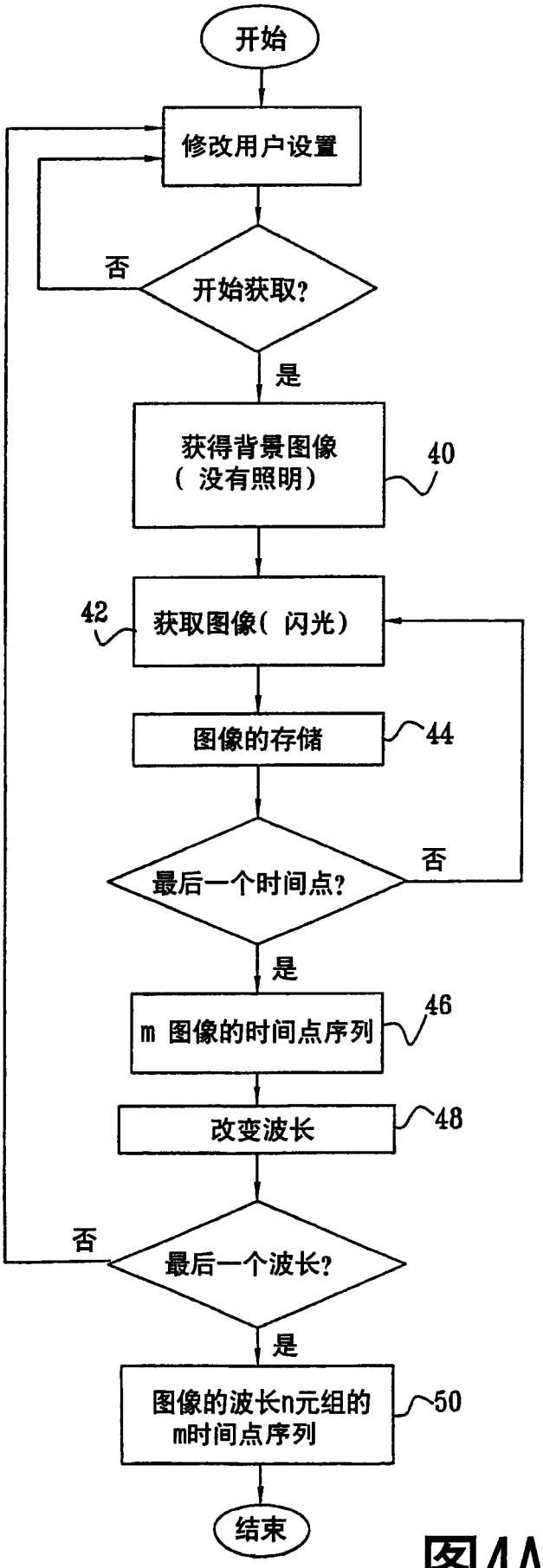

开始
修改用户设置
否
开始获取?
是
获得背景图像
(没有照明)
40
42
获取图像(闪光)
图像的存储
44
最后一个时间点?
否
是
m 图像的时间点序列
46
改变波长
48
否
最后一个波长?
是
图像的波长n元组的
m时间点序列
50
结束

图4A

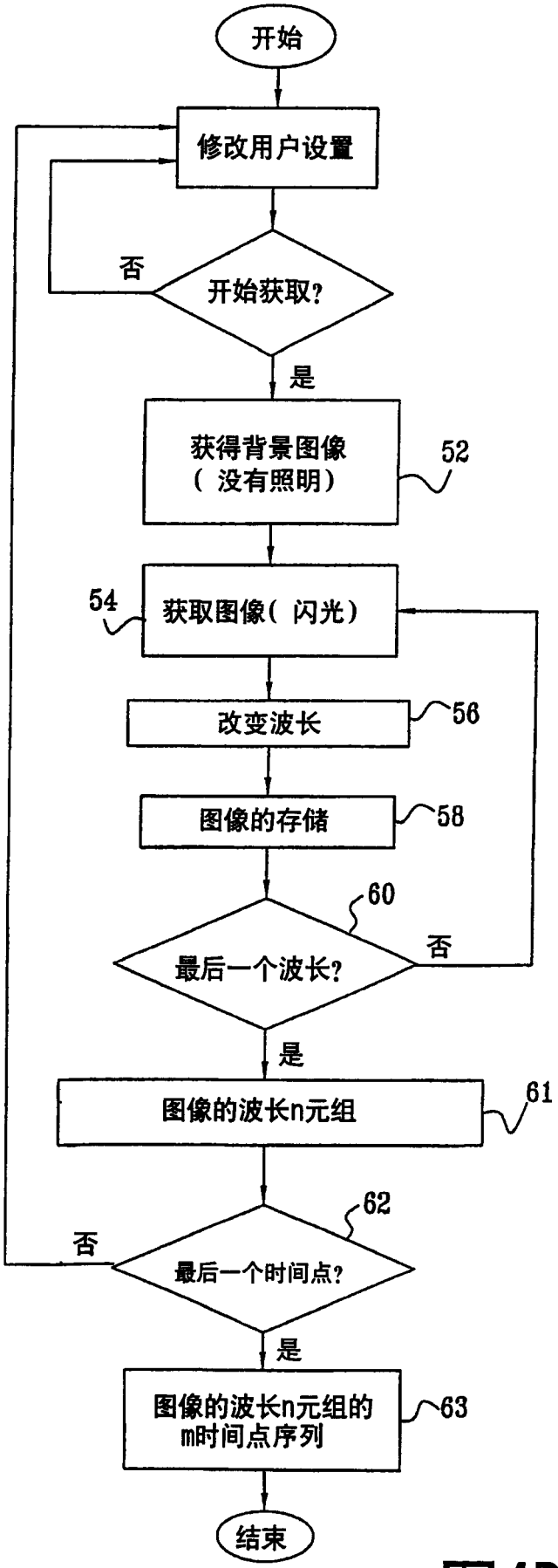

开始
修改用户设置
否
开始获取?
是
获得背景图像
(没有照明)
52
54
获取图像(闪光)
改变波长
56
图像的存储
58
60
最后一个波长?
否
是
图像的波长n元组
61
62
否
最后一个时间点?
是
图像的波长n元组的
m时间点序列
63
结束

图4B

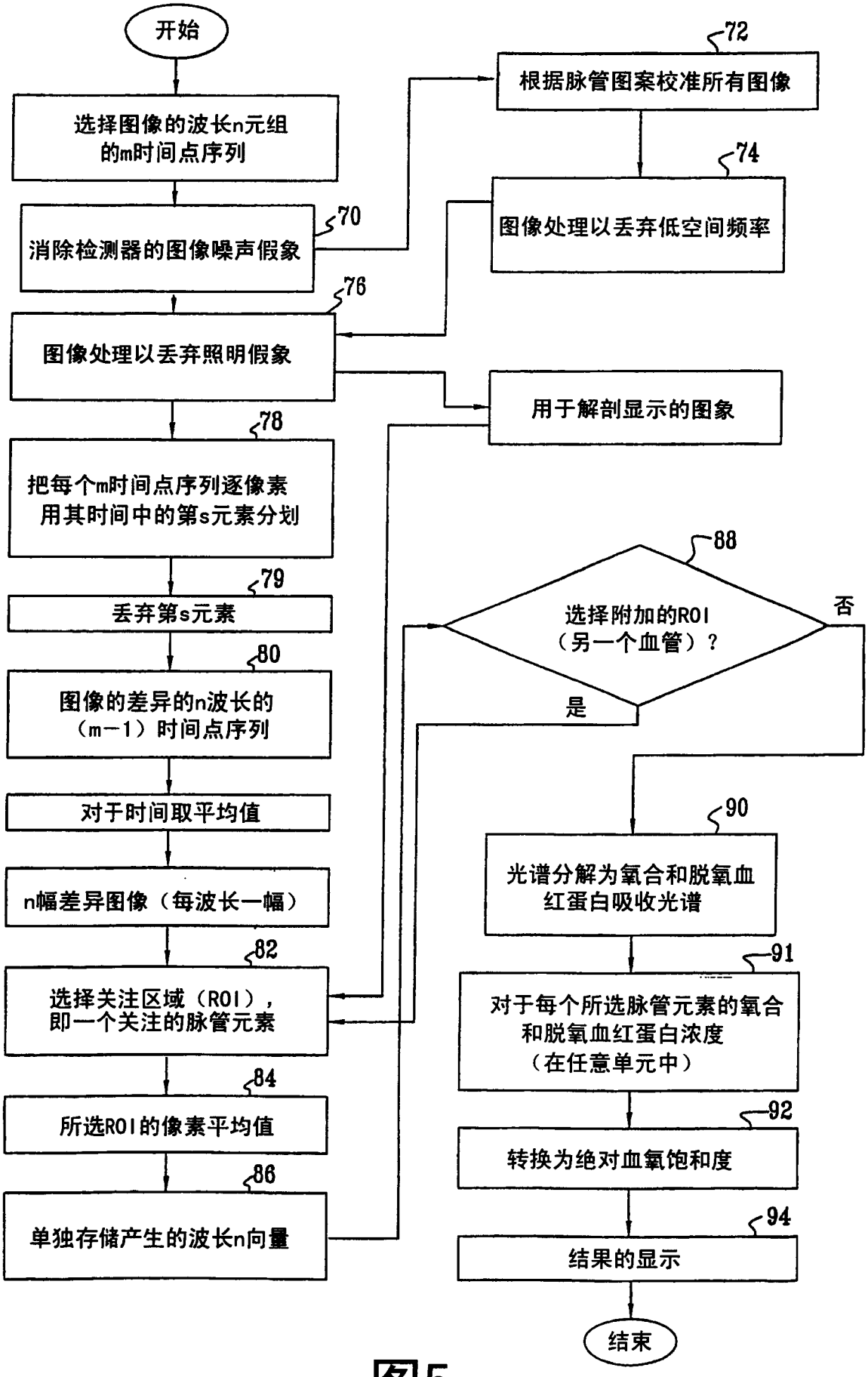

开始
选择图像的波长n元组的m时间点序列
消除检测器的图像噪声假象
70
根据脉管图案校准所有图像
72
图像处理以丢弃低空间频率
74
图像处理以丢弃照明假象
76
用于解剖显示的图象
把每个m时间点序列逐像素用其时间中的第s元素分划
78
丢弃第s元素
79
图像的差异的n波长的（m－1）时间点序列
80
对于时间取平均值
n幅差异图像（每波长一幅）
选择关注区域（ROI），即一个关注的脉管元素
82
所选ROI的像素平均值
84
单独存储产生的波长n向量
86
选择附加的ROI（另一个血管）？
88
否
是
光谱分解为氧合和脱氧血红蛋白吸收光谱
90
对于每个所选脉管元素的氧合和脱氧血红蛋白浓度（在任意单元中）
91
转换为绝对血氧饱和度
92
结果的显示
94
结束

图5

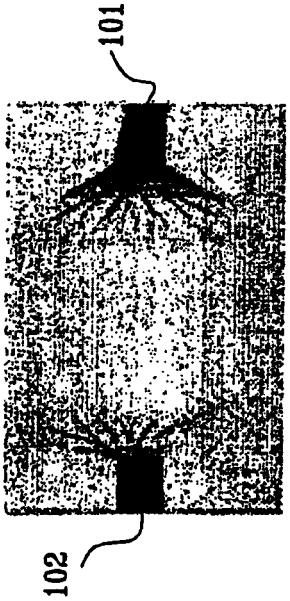


图6A

图6B

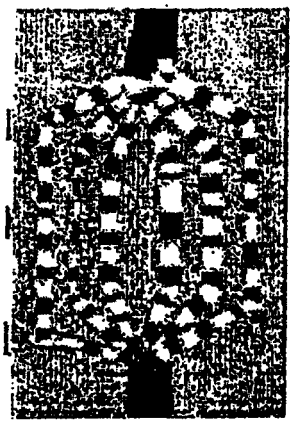


图6C

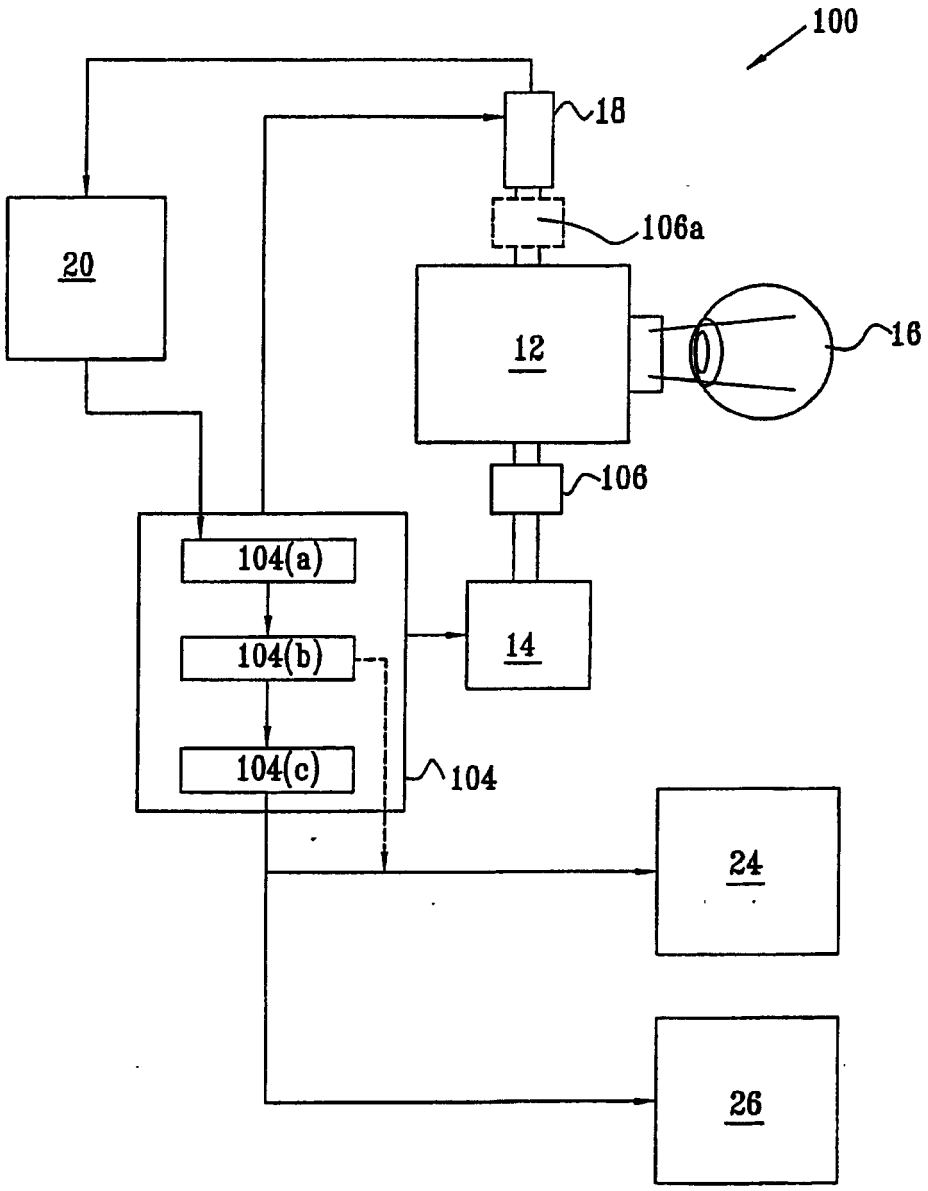


图6D

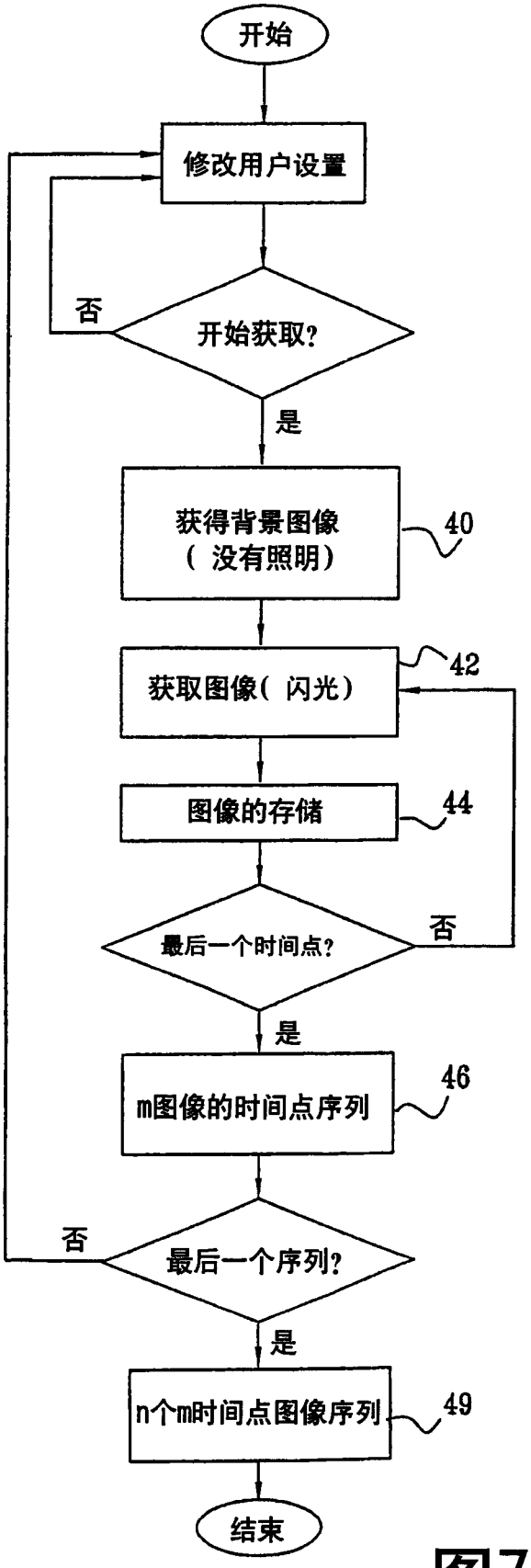

开始
修改用户设置
否
开始获取?
是
获得背景图像
(没有照明)
40
获取图像(闪光)
42
图像的存储
44
最后一个时间点?
否
是
m图像的时间点序列
46
否
最后一个序列?
是
n个m时间点图像序列
49
结束

图7

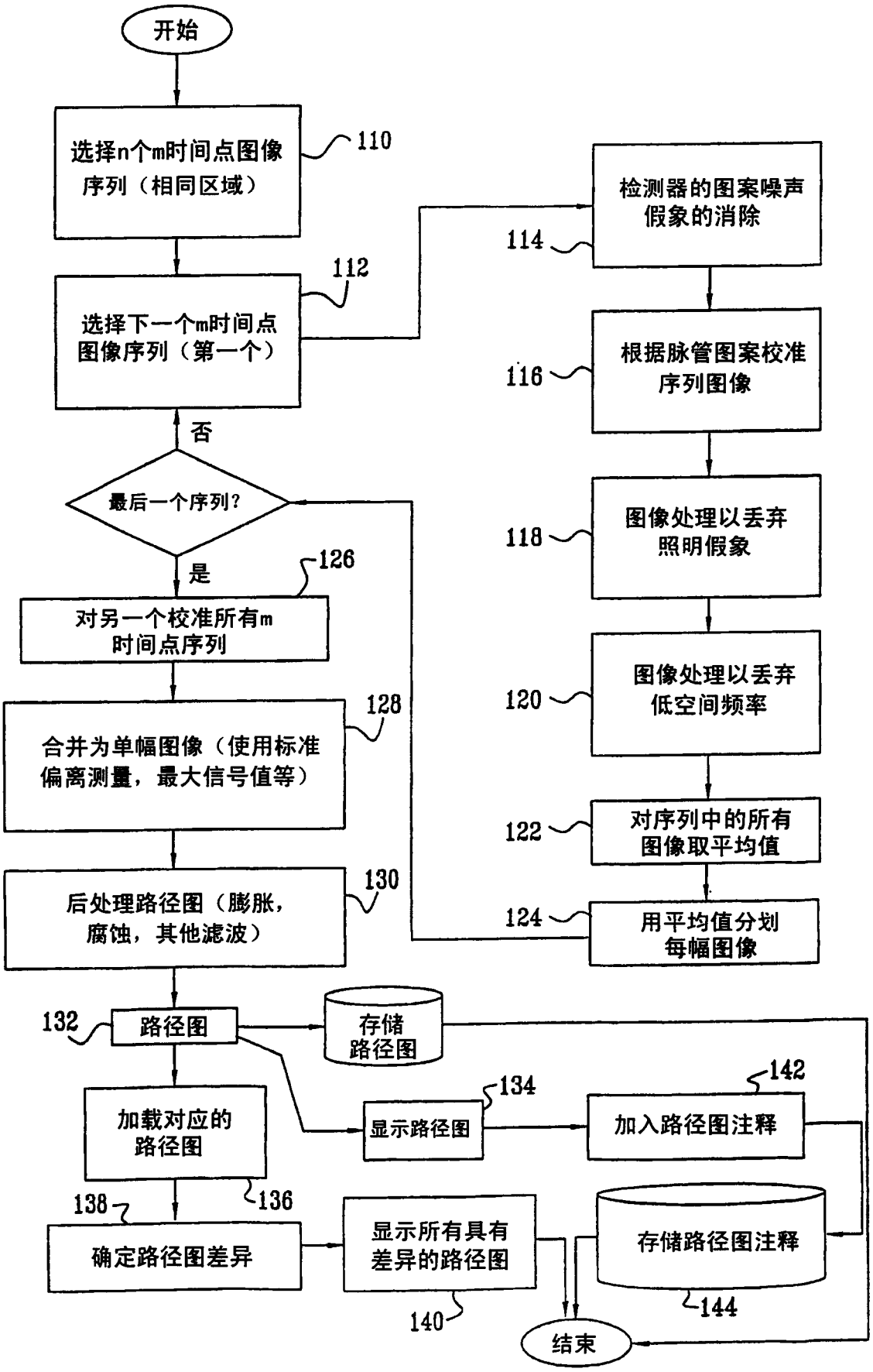
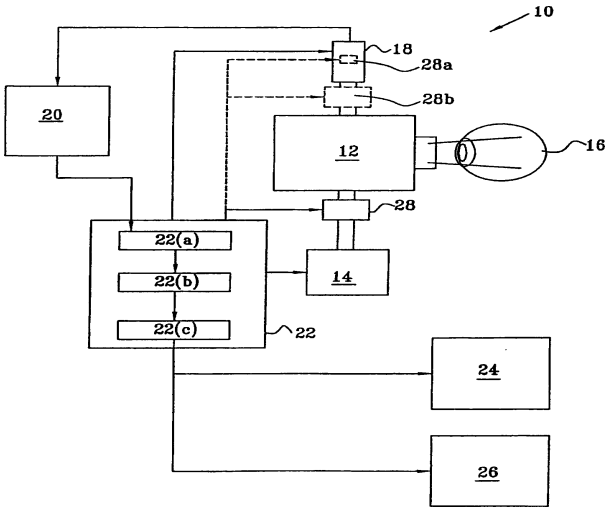

开始
选择n个m时间点图像序列（相同区域）
110
选择下一个m时间点图像序列（第一个）
112
否
最后一个序列?
是
126
对另一个校准所有m时间点序列
合并为单幅图像（使用标准偏离测量，最大信号值等）
128
后处理路径图（膨胀，腐蚀，其他滤波）
130
检测器的图案噪声假象的消除
114
根据脉管图案校准序列图像
116
图像处理以丢弃照明假象
118
图像处理以丢弃低空间频率
120
对序列中的所有图像取平均值
122
用平均值分划每幅图像
124
132
路径图
存储路径图
加载对应的路径图
显示路径图
134
加入路径图注释
142
138
136
确定路径图差异
显示所有具有差异的路径图
140
存储路径图注释
144
结束

图8

专利名称(译)	固定背景中的移动物体的特征描述		
公开(公告)号	CN1658788A	公开(公告)日	2005-08-24
申请号	CN03812698.2	申请日	2003-04-02
[标]申请(专利权)人(译)	耶德研究和发展有限公司		
申请(专利权)人(译)	耶德研究和发展有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	耶德研究和发展有限公司		
[标]发明人	阿米拉姆格林瓦尔德 达林纳尔逊 伊沃万泽塔		
发明人	阿米拉姆·格林瓦尔德 达林·纳尔逊 伊沃·万泽塔		
IPC分类号	G01N21/35 A61B3/12 A61B5/00 A61B5/026 A61B5/145 A61B5/1455		
CPC分类号	A61B5/1459 A61B5/0261 A61B3/1241 A61B5/14555		
代理人(译)	王英		
优先权	60/369658 2002-04-02 US		
其他公开文献	CN100571611C		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

在光谱丰富的环境中，一种用于确定和绘制具有特征光谱的移动物体的发色团数量的方法和系统，该环境可能包括固定物体上的多个发色团。关注的区域在不同的时间以不同的波长成像，并且将移动物体的一个或多个发色团的光谱特性从背景的固定光谱特性中分离，接着通过移动物体的光谱分析以确定其数量。说明了对视网膜脉管系统的应用，示出了视网膜血液的氧饱和度的成像、分析和定量，分辨不同的脉管腔——毛细管、细动脉、小静脉、动脉、以及静脉。还通过根据在血流中移动成分的单个波长获得的差异图像的分析产生的路径图，确定脉管环境的结构改变，是否有产生新血管或现存血管消失。