



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106061373 A

(43)申请公布日 2016.10.26

(21)申请号 201580011995.4

(22)申请日 2015.01.28

(30)优先权数据

14/168,730 2014.01.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.09.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2015/050100 2015.01.28

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/114627 EN 2015.08.06

(71)申请人 巴伊兰大学

地址 以色列拉马特甘

申请人 瓦伦西亚大学

(72)发明人 泽埃夫·扎列夫斯基

哈维尔·加西亚

叶夫根尼·拜德曼

伊斯雷尔·马加利特

尼西姆·尼桑·奥扎娜

纳达夫·阿贝尔 维森特·米科

马丁·桑兹萨巴特尔

耶尔·比希茨 阿萨夫·沙哈蒙

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 唐京桥 李春晖

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/145(2006.01)

A61B 3/16(2006.01)

G01N 33/483(2006.01)

G01B 5/10(2006.01)

权利要求书3页 说明书36页 附图31页

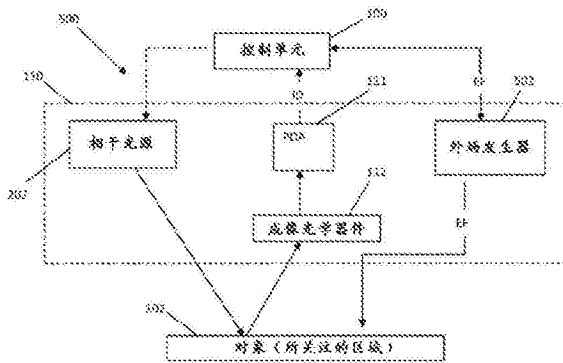
(54)发明名称

用于非侵入性地监测个体的生物学或生物化学参数的方法和系统

(57)摘要

本发明提供一种用于监测受试者身体的一种或多种状况的系统和方法。所述系统包括：控制单元，所述控制单元包括输入端口，所述输入端口用于接收图像数据和指示至少一种在由所述受试者身体的一部分收集所述图像数据期间施加至所述受试者身体的所述部分的外部刺激(外场)的数据；存储器设备；和处理器设备。所述图像数据指示根据某一采样时间模式由所述受试者身体的所述部分生成的斑纹图样的序列。所述处理器设备被配置且可用于开展以下操作：利用指示外加场的所述数据来处理所述图像数据，所述处理包括确定所述序列中连续斑纹图样间的空间相关函数，和确定形式为所述相关函数的至少一个特征的时变函数的时变空间相关函数，所述相关函数指示所述斑纹图样随时间的变化；选择所述时变空间相关函数的至少一个参数，并对所述至少一个参数应用一个或多个模型，以确

定一种或多种相应身体状况；以及生成指示所述一种或多种相应身体状况的输出数据。



1. 一种用于监测受试者身体的一种或多种状况的系统,所述系统包括控制单元,所述控制单元包括:

用于接收输入数据的输入端口,所述输入数据包括形式为由所述受试者身体的一部分在某一时间段内生成的斑纹图样的序列的图像数据和指示至少一种在所述时间段内施加至所述受试者身体的所述部分的外部刺激的数据;

用于存储一个或多个预定模型的存储器设备,所述模型包括指示一个或多个可测量参数与所述受试者身体的一种或多种状况间的关系的数据;和

处理器设备,所述处理器设备被配置且可操作于:

利用指示所述至少一种外部刺激的波形的数据处理所述图像数据,所述处理包括确定所述序列中的连续斑纹图样间的空间相关函数,并确定形式为所述相关函数的至少一个特征的时变函数的时变空间相关函数,所述时变空间相关函数指示所述斑纹图样随时间的变化;

选择所述时变空间相关函数的至少一个参数,并对所述至少一个参数应用一个或多个所述模型,以确定一种或多种相应身体状况;以及

生成指示所述一种或多种相应身体状况的输出数据。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中所述相关函数的所述至少一个参数包括以下中的至少一个:相关单元的峰位置、所述相关函数的峰值、正脉冲振幅、正与负峰振幅间的比例、脉冲大小、正脉冲大小、峰极间距离、主峰与次峰位置间的比例、主峰与次峰振幅间的比例、和背景噪声的标准偏差、振荡振幅、主峰振幅、所述时变空间相关函数的对应于所述施加的外部刺激的频率的傅里叶变换频谱的频率分量的振幅。

3. 根据权利要求1或2所述的系统,其中所述一种或多种待监测的身体状况包括以下中的至少一个:血液葡萄糖浓度、眼内压(IOP)和骨折。

4. 根据权利要求3所述的系统,其中所述一种或多种待监测的身体状况还包括以下中的至少一个:血液酒精浓度、血压、血液凝结;温度;流速和流量。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的系统,其包括:产生测量数据的光学测量单元,所述数据的形式为由所述受试者身体的一部分生成的所述斑纹图样的序列;以及产生所述至少一种外部刺激的至少一个外部场源。

6. 根据权利要求5所述的系统,其中所述测量单元包括给所述受试者身体的预定部分成像的成像装置,所述成像装置包括:用于根据某一采样时间模式用预定数量的波长照射所述受试者身体的所述部分的相干光源,和被配置且可操作于检测由所述身体的被照射部分生成的次级斑纹图样并生成指示被检测到的次级斑纹图样的序列的测量图像数据的像素检测器阵列。

7. 根据权利要求5或6所述的系统,其中所述至少一个外部场源包括以下中的至少一个:产生磁场的磁单元;和产生预定轮廓的声压场的声波发生器。

8. 根据权利要求6或7所述的系统,其中所述成像装置包括用于检查内脏器官的内窥镜。

9. 根据权利要求8所述的系统,其中所述内窥镜包括用于将照射和收集的光朝所关注的区域导引和从所关注的区域导引照射和收集的光的刚性或柔性引导件。

10. 根据权利要求8或9所述的系统,其中所述内窥镜包括多芯光纤,其被配置用于在所

述多芯光纤的近端与远端之间传输光,所述远端欲接近所检查的内脏器官放置。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的系统,其中所述控制单元被配置且可操作于通过以下方式确定至少一个生物医学参数:

- 从所述相关函数提取相关峰的特征的时间演化;并
- 通过处理预定时间段内所提取的特征计算所述提取的特征的时间演化的属性。

12. 根据权利要求11所述的系统,其中所述控制单元包括被配置用于存储参考模型的存储器设备,所述参考模型将所述计算的属性与所述生物医学参数相联系。

13. 根据权利要求11或12所述的系统,其中所述提取的特征包括以下中的至少一个:所述相关函数的所述相关峰的位置和所述相关函数的所述相关峰的强度。

14. 根据权利要求11至13中任一项所述的系统,其中所述属性包括以下中的至少一个:所述提取的特征中的脉冲的振幅、所述提取的特征中的正与负峰振幅间的比例、所述提取的特征中的峰之间的周期、背景噪声的标准偏差。

15. 根据权利要求11至14中任一项所述的系统,其被配置用于监测血管的内部压力,且所述一个或多个属性包括:所述提取的特征中所述主峰随时间的振幅。

16. 根据权利要求11至15中任一项所述的系统,其中所述系统被配置用于监测所述内脏器官的流体流中化学物质的浓度,且所述一个或多个属性包括以下中的至少一个:所述提取的特征中随时间的正脉冲振幅和所述提取的特征中随时间的正与负峰振幅间的比例。

17. 根据权利要求11至16中任一项所述的系统,其中所述控制单元还被配置以应用分量分析,以表征并分开所述相关峰的时间特性,得到关于所检查的生物医学参数的不同值的反馈。

18. 根据前述权利要求中任一项的系统,其还包括被配置以激发所检查器官的超声装置。

19. 根据权利要求10至18中任一项所述的系统,其中所述多芯光纤是光纤束或光子晶体。

20. 根据权利要求10至19中任一项所述的系统,其中所述多芯光纤具有界定两个相对的基本上平行的小平面的多边形横截面。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的系统,其还包括被配置用于显示所确定的参数的值的显示单元。

22. 一种用于监测受试者身体的一种或多种状况的方法,所述方法包括:

提供图像数据,所述图像数据由像素检测器阵列测量且形式为由所述受试者身体的一部分响应于其通过相干光照射,根据某一采样时间模式生成的斑纹图样的序列;

提供一个或多个预定模型,所述模型包括指示一个或多个可测量参数与所述受试者身体的一种或多种状况间的关系的数据;

处理所述图像数据,并确定所述序列中的连续斑纹图样间的空间相关函数,并确定形式为所述相关函数的至少一个特征的时变函数的时变空间相关函数,所述时变空间相关函数指示所述斑纹图样随时间的变化,所述相关函数的所述至少一个特征包括以下中的至少一个:相关单元的峰位置、所述相关函数的峰值、正脉冲振幅、正与负峰振幅间的比例、脉冲大小、正脉冲大小、峰极间距离、主峰与次峰位置间的比例、主峰与次峰振幅间的比例和背景噪声的标准偏差、振荡振幅、主峰振幅;

分析所述时变空间相关函数,并根据待确定的一种或多种身体状况选择所述时变函数的至少一个参数;以及

利用一个或多个所述模型分析所述至少一个所选参数,以确定一种或多种相应身体状况,并生成指示其的输出数据,所述一种或多种身体状况包括以下中的至少一个:葡萄糖浓度、眼内压(IOP)、骨折、血液酒精浓度、血压、血液凝结;温度;流速和流量。

用于非侵入性地监测个体的生物学或生物化学参数的方法和系统

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2014年1月30日提交的第14/168,730号美国实用申请的优先权,其是2013年8月1日提交的申请号PCT/IL2013/050658的部分继续,其要求2012年8月1日提交的第61/678,131号美国临时申请和2012年8月1日提交的第13/564,381号美国实用申请的权益。所述先前申请的公开内容在此通过引用整体并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及一种非侵袭性地监测个体的生物学或生物化学参数和状况的方法和系统。具体地讲,本发明尤其可用于监测与生物学流体(诸如血液)相关的各种参数和状况(例如血液中的葡萄糖浓度、呼吸、血氧、血液凝结),以及用于监测与受检内脏器官相关的参数。

背景技术

[0004] 人体包括许多在体内具有生命机能的流体。例如,循环系统中流动的血液向细胞传递必要的物质,诸如营养物和氧,并将代谢废物运离那些细胞。另一种流体是眼睛中的眼房水。眼房水维持眼内压并使眼球膨胀,为无血管眼组织、后角膜、小梁网、晶状体和前部玻璃体提供营养(例如,氨基酸和葡萄糖)。

[0005] 已知这些体液的某些性质指示人体状况,且确定此类性质可以用于监测人的健康状况。例如,血液葡萄糖水平(又称作血液葡萄糖浓度)过高或过低都可以指示消化系统的机能障碍,诸如糖尿病。通常监测血氧水平来确定血氧饱和状态,这能够鉴定低氧血症,也允许估计血液中的血红蛋白。血液酒精水平(又称作血液酒精浓度)指示酒精消耗,且可以用于确定酒精对胃肠、心血管和中枢神经系统的有害作用。血液酒精水平还指示人的判断力和执行某些动作(诸如驾驶车辆)的能力减退。在眼睛中,眼房水的重要性质是它的压力。这个性质常叫做“眼内压”。高眼内压可能指示眼睛中的疾病,诸如青光眼、虹膜炎和视网膜脱离。

[0006] 在测量血液相关参数(诸如葡萄糖水平和血氧饱和度)领域,已经设计出了许多非侵入性技术,包括基于阻抗的技术和光学技术。例如,在基于近红外光谱的葡萄糖仪中,用在红外光谱中的光照射组织,并测定通过所述组织反射的光和/或透过所述组织的光。反射和/或透射的光部分指示血液葡萄糖水平。此类葡萄糖仪是用于以从1变化至100毫米或10变化至50微米的不同深度进行组织研究。一些葡萄糖仪使用拉曼光谱来测量已经受到由葡萄糖引起的振荡和旋转影响的散射光。基于光-声光谱的葡萄糖仪测量通过使采样区快速加热所产生的声压力波的参数。其它葡萄糖仪测量由葡萄糖引起的光散射和偏振参数的变化。飞秒脉冲干涉法可以用于确定葡萄糖浓度,方法是在时间飞行法中利用飞秒级时间延迟测量葡萄糖溶液的群折射率。光学相干断层成像术可以用于测量和分析来自组织特定层的相干反向散射光与参考光束间的干涉图样。

[0007] 对于血液酒精水平,酒精水平通常是通过确定受影响人的呼吸和血液中的血液酒精浓度(BAC)来检查。BAC测量原理是基于口服酒精进入身体系统的事实。进入身体不同部位(主要是肝脏、肾脏、脑和肺)的酒精极其迅速地达到平衡分布。在34℃下,血液中酒精与肺泡气中酒精的比例约为2,100:1,所述温度是气息离开口腔所处的温度。因此,酒精中毒或饮酒的程度是通过检查受影响人的呼吸和血液中的BAC来监测,但显而易见的选择是血液,只有通过抽取血液样品才能获得绝对水平。有几种利用碘量滴定法、呼吸分析仪和生物传感器估算BAC的方法。

[0008] 对于眼内压,最常用于测量IOP的眼科装置和目前的黄金标准是压平眼压计,被称为戈德曼(GoIdmann)眼压计。它是基于眼睛是完美球体的假设。因此,当眼压计头直接使眼角膜变扁平时,将达到固定扁平程度(直径3.06mm)所需的力转化为毫米汞柱(mmHg),从而提供抵抗此形变的IOP。尽管准确且精确,但戈德曼眼压计主要受到个体间差异的困扰,因为眼角膜厚度和刚度不同,同时是一种侵入性(接触)技术,经时监测IOP存在限制。还要注意,这种涉及接触眼角膜的标准技术因此还需要使用麻醉滴眼液。作为替代,当向眼睛施加给定的恒定力时,可以测量压平面积。这可以通过(例如)从给定距离处将一股标准空气吹进眼睛,并测量眼角膜的压平面积来实现。利用这种程序,避免了测量中的接触,但这种技术对于长时间监测IOP而言仍然不切实际,也就是说,当识别峰和IOP变化时便无效。

[0009] 这种经典眼压计的单一测量工作原理促使研究者开发新的连续IOP监测方式。一些例子使用感测接触镜片,某种具有遥测压力传感器的植入物和基于光学原理的装置。后者描述在(例如)以下出版物中:Asejczyk-Widlicka,M.,Pierscionek,B.K.,Fluctuations in intraocular pressure and the potential effect on aberrations of the eye, Br.J.Ophthalmol.91,1054-1058,2007;De la Torre-Ibarra,M.H.,Ruiz,P.D.,Huntley,J.M.,Double-shot depth-resolved displacement field measurement using phase-contrast spectral optical coherence tomography,Opt.Express 14,9643-9656,2006;Matsumoto,T.,Nagata,R.,Saishin,M.,Matsuda,T.,Nakao,S.,Measurement by holographic interferometry of the deformation of the eye accompanying changes in intraocular pressure,AppI.Opt.17,3538-3539,1978。

发明内容

[0010] 本发明旨在提供一种用于非侵入性且非接触式地监测受试者的一个或多个参数/状况的新型技术,方式是通过分析对应于受试者响应相干照射随时间变化的次级斑纹图样反应的离焦图像的图像数据。更具体地说,本发明是用于监测/测量体液(诸如血液、眼房水、头盖骨中的脑脊液)的参数/性质,且因此,下文针对这个特定医学应用进行描述。而且,如将在下文中所描述,本发明的原理可以用在基于内窥镜的系统中,以监测内脏器官(或与内脏器官相关)的一个或多个生物学参数/状况,方式是通过分析对应于所述内脏器官表面上生成的次级斑纹图样的离焦图像的图像数据。例如,本公开可以用于监测(测量)器官内流体流的一个或多个参数(性质)以及检测不同类型的感染,例如视网膜疾病、癌细胞等。在以下描述中,应理解术语“器官”也可以考虑为器官的一部分。例如,在本公开的含义中,器官可以指器官内的血管或肿瘤细胞。另外,术语“内脏器官”通常可以指受试者身体内的器官/组织,也就是说可以通过侵入性技术(涉及切开皮肤)或通过非侵入性技术(其不涉及

切开皮肤,诸如内窥镜检查术或穿刺等)接触。

[0011] 本发明利用PCT专利公开W02009/013738中公开的成像技术,所述技术由本申请的共同发明人研发并转让给本申请的受让人。这种技术旨在通过光学系统(所谓的“光声机”)确定对象的运动。根据这种技术,利用聚焦在偏离对象的平面上的成像系统对由所述对象传播的相干斑纹图样进行成像。

[0012] 本发明人现在已确定,受试者身体的各种生物学或生物化学状况影响相应身体部分的运动。例如,血液中的葡萄糖水平和酒精水平尤其影响血液粘度。血液粘度变化影响血液流体与血管壁间的摩擦力,且因此在血管中和邻近血管的皮肤上产生独特的振动特征图。此外,上述的一些化学物质(诸如酒精)影响心脏搏动的速率和形状,这可以利用所提出的光学技术提取。因此,本发明是基于以下理解:身体部分的运动(由所述部分中的体液运动所引起)与所述流体的一种或多种性质间有明确的关系。因此,本发明人已经研发出了一种利用各种参数间的关系,表征由身体所检测的斑纹图样随时间的变化和身体状况的新型技术。

[0013] 因此,本发明总体上提供一种用于监测/测量受试者(个体)的影响所述受试者身体中所关注的区域由于所述所关注的区域的运动效果对入射光产生的光学响应的各种参数/状况的光学技术。所述运动效果可以通过分析形式为由受试者身体的一部分响应于其通过相干光照射,根据某一采样时间模式返回的斑纹图样的序列的光学响应确定。

[0014] 根据本发明,以某一采样速率经时检测斑纹图样,并确定斑纹图样图像的变化。更具体地,确定连续采样帧(图像)间的空间相关函数。相关函数通常具有高斯(Gaussian)样空间分布,且因此可以通过“相关峰”描述,相关峰的时间变化对应于斑纹图样随时间的变化。这可以是检测器平面中斑纹图样的位置的变化(移位),其导致相关峰的空间位置发生变化(斑纹图样在时间中的移位也使得到的空间相关峰移位);和/或斑纹图样的形状或分布的变化,其导致相关峰值发生变化。然后,按照待确定的状况/性质分析空间相关函数的峰位置和/或值随时间的变化(对应于斑纹图样由于被成像的相应身体部分的运动引起的变化)。为此,本发明利用预定模型,每个模型代表时变空间相关函数的一个或多个参数(例如,空间相关峰的时变位置或这个峰的时变值)与身体的生物学或生物化学性质/状况间的关系。因此,确定空间相关函数的一些特征的时间变化一个或多个合适参数(如空间相关函数的峰位置或其值的时间变化),然后应用所选模型,以确定生物学或生物化学性质/状况。

[0015] 关于血液,本发明人已发现,人类血管由于血压变化(从收缩到舒张)而引起振动。人类手腕可以是一个可以观察血管和进行振动分析,特别是监测心跳的位置。由于血管运动是血压变化的结果,适当地检测血管运动可以确定血液的各种性质/状况,诸如那些与血压(即血脉压(收缩压与舒张压间的差异))、以及血流量(相对)、脉搏波速度、血液中的物质浓度等有关的性质/状况。

[0016] 血管的振动特征图是独特的。它通过许多个别性质表征,诸如血管弹性、人类脂肪层、血液粘度等。因此,这些性质中的一种的任何变化都可以使这个特征图变形。例如,血液中的葡萄糖水平和酒精水平尤其影响血液粘度。血液粘度变化影响血液流体与血管壁间的摩擦力,且因此在血管中和邻近血管的皮肤上产生独特的振动特征图。此外,上述的一些化学物质(诸如酒精)影响心脏搏动的速率和形状,这可以利用所提出的光学技术提取。

[0017] 根据本发明的一些实施方案,提供了一种基于确定和分析斑纹图样通过由于血流

量脉动引起皮肤振动所导致的经时变化来监测血液中物质浓度/水平的光学技术。次级斑纹图样的空间相关函数指示人类皮肤(例如手腕上的皮肤)的被激光束光斑照射的区域的运动,且因此可以用于确定血液中的物质浓度/水平。血液的一种或多种性质可以通过确定响应于皮肤部分的相干照射生成的斑纹图样的空间相关函数的特征(如相关峰的位置或其值的特征)的时变特性中的参数来提取。例如,本发明人已经证明,空间相关函数中的时间变化的至少一个参数与由常规测量技术估算的血液葡萄糖水平具有良好一致性。而且,本发明人已经证明,空间相关函数中的时间变化的参数与由常规技术测量的血液酒精水平具有良好一致性。

[0018] 关于眼房水,本发明人已发现,眼内压影响眼睛(例如,巩膜、虹膜、眼睑)振动,且眼内压与响应于眼睛的相干照射生成的次级斑纹图样的空间相关函数中的时间变化的一些参数之间有关系(空间相关函数中的时间变化指示眼睛的经时振动)。因此,根据本发明的一些实施方案,提供了一种基于检测并分析空间相关函数中的时间变化测量眼内压的技术。

[0019] 根据本发明的一些其它实施方案,可以使用几种波长的光束(一般,至少两种波长)来(同时或依次)照射所关注的区域,并针对每种波长分别确定次级斑纹图样(和相应时变空间相关函数)。确定每种波长的时变空间相关函数,并确定这两个或更多个函数间的关系,或者根据具体情况确定不同时变空间相关函数的所选参数间的关系(例如比例)。更具体地说,使用每种波长的时变空间相关函数(例如空间相关峰位置随时间的变化),且两个对应两种不同波长的函数彼此作除法;然后使用由此所得的时变比例界定所关注的参数(例如峰宽度、背景噪声的标准偏差等),以利用一个或多个合适模型确定血液参数。这可以用于例如估算血氧水平,现在它是基于确定血液在两种预定波长中的透射率比例,通过脉搏血氧测定仪来完成。

[0020] 因此,根据本发明的一些实施方案的一个方面,提供了一种用于监测受试者身体的一种或多种状况的系统。所述系统包括:控制单元(其包括输入端口)、存储器设备和处理器设备。所述输入端口被配置用于接收形式为根据某一采样时间模式由所述受试者身体的一部分生成的斑纹图样的序列的图像数据。

[0021] 所述存储器设备被配置用于存储一个或多个预定模型,所述模型包括指示一个或多个可测量参数与所述受试者身体的一种或多种状况间的关系的数据。所述处理器设备被配置且可用于开展以下操作:处理所述图像数据和确定所述序列中连续斑纹图样间的空间相关函数,和确定形式为所述相关函数的至少一个特征的时变函数的时变空间相关函数,所述时变空间相关函数指示所述斑纹图样随时间的变化;选择所述时变空间相关函数的至少一个参数,和对所述至少一个参数应用一个或多个所述模型,以确定一种或多种相应身体状况;和生成指示所述一种或多种相应身体状况的输出数据。

[0022] 相关函数的至少一个特征包括以下中的至少一个:相关单元的峰位置和相关函数的峰值。

[0023] 时变函数的至少一个参数可以包括以下中的至少一个:脉冲大小、正脉冲大小、正脉冲振幅、峰极间距离、主峰与次峰位置间的比例、主峰与次峰振幅间的比例、正与负峰振幅间的比例和背景噪声的标准偏差。待监测的一种或多种身体状况包括以下中的一个或多个:血液葡萄糖浓度、眼内压(IOP)、和骨折、血液酒精浓度、血压、血液凝结、温度、流速和

流量。

[0024] 根据本发明的一些实施方案的第二方面,提供了一种用于监测受试者身体的一种或多种状况的系统。所述系统包括成像装置、外场发生器和控制单元。所述成像装置被配置用于给所述受试者身体的预定部分成像,所述成像装置包括用于根据某一采样时间模式用预定数量的波长照射所述受试者身体的所述部分的相干光源,和被配置且可操作用于检测由所述身体的被照射部分生成的次级斑纹图样,并生成指示被检测次级斑纹图样的测量图像数据的像素检测器阵列。所述控制单元被配置且可操作用于接收测量图像数据和指示在成像期间施加至所关注的区域的外部刺激的数据,所述控制单元包括:用于存储一个或多个预定模型的存储器设备,所述模型包括指示一个或多个可测量参数与受试者身体的一种或多种状况间的关系;和处理器设备,其被配置且可操作用于以下:利用指示外加刺激的波形的数据处理所述图像数据,和确定所述序列中连续斑纹图样间的空间相关函数,和确定形式为所述相关函数的至少一个特征的时变函数的时变空间相关函数,所述时变空间相关函数指示所述斑纹图样随时间的变化;选择所述时变空间相关函数的至少一个参数,和对所述至少一个参数应用一个或多个所述模型,以确定一种或多种相应身体状况;和生成指示所述一种或多种相应身体状况的输出数据。

[0025] 根据本发明的一些实施方案的另一个方面,提供了一种用于监测受试者身体的一种或多种状况的方法,所述方法包括:提供指示在光学测量下施加至所述受试者身体的一部分的外部刺激的输入数据;提供图像数据,所述图像数据由像素检测器阵列测量且形式为由所述受试者的所述部分响应于其通过相干光照射根据某一采样时间模式并施加所述外部刺激生成的斑纹图样序列;提供一个或多个预定模型,所述模型包括指示一个或多个可测量参数与所述受试者的一种或多种状况间关系的数据;利用所述指示所施加的外部刺激的波形的数据处理所述图像数据,其中所述处理包括确定所述序列中连续斑纹图样间的空间相关函数,和确定形式为所述相关函数的至少一个特征的时变函数的时变空间相关函数,所述时变空间相关函数指示斑纹图样随时间的变化;分析所述时变空间相关函数和根据待确定的一种或多种身体状况选择所述时变函数的至少一个参数;和利用一个或多个所述模型分析所述至少一个所选参数,以确定一种或多种相应身体状况,和生成指示其的输出数据。

[0026] 在本发明的一些实施方案中,受试者身体的所述一种或多种状况与至少一种体液的一个或多个性质相关。

[0027] 任选地,所述至少一种体液包括血液和眼房水中的至少一种。

[0028] 本发明技术测量受试者的各种生物化学参数,方式是通过适当获得指示斑纹图样(由离焦成像产生)的移位的数据,所述移位是由所述受试者身体的所关注区域内的运动/振动所引起,并适当地分析指示振动特征图的数据。可以同时测量几种此类参数。如果是心跳速率,识别跳动间(局域时隙中的两个最高振幅间)的时间。如果是呼吸,以缓慢频率(小于0.5Hz)识别有偏正弦曲线,其容易通过形状和频率(也是通过分析频域图)与心跳分开。对于血压测量,识别心跳峰动态范围的差异(振动特征图的正峰与负峰间的差异)。对于血氧定量监测,确定振动特征图中10秒时间窗口的标准偏差。为进行凝结分析,首先构建每个脉冲特征图在相同时域相互叠加的集合,其类似于用于通信设备中的“眼”图(眼图是高速数字传输中信号质量的指标)。为构建“眼”图,根据形状从时间振动矢量分开每一个

OCG(光电心电图)脉冲,并将所有脉冲一个贴在另一个上(也就是,构建“眼图”形状),并针对每个光学样品重复这个步骤。

[0029] 在本发明的施加外部刺激的实施方案中,这可以是时间周期刺激,例如磁场或声压场(例如,用于测量葡萄糖浓度、IOP、骨骨折),确定相邻斑纹图像间相关峰的位置,并获得相关峰位置的变化的时间图。然后,确定这个时间图的傅里叶变换,并获得其光谱,从而能够检查外部刺激物(simulator)的刺激频率下的光谱振幅值。在一些实施方案中,外部刺激是DC场,诸如永磁体生成的磁场。这可以用于测量葡萄糖浓度。在这种情况下,选择用于检查的测量函数的主峰是对应葡萄糖反应的具有最高振幅的峰。

[0030] 如上文所指出的那样,本发明可以与常规成像系统一起使用,诸如用于检查/测量受试者内脏器官的具有任何合适构型的内窥镜。内窥镜是用于进行内脏器官的医疗检查的常见的医疗器械。有两大类内窥镜:柔性和刚性。

[0031] 柔性内窥镜是由一束单模光纤构造而成,而所述束中的每根光线向后传送对应于单个空间点(也就是单个像素)的空间信息。光纤束可以进入体内,而成像相机位于外部。接口光学器件调整离开所述束到检测相机的光子信息。所述束中每根光纤使用单模光纤而非多模光纤(能够传输对应于多个像素的空间信息)的原因与以下事实有关:当插入内窥镜,同时在体内操纵它时,它可能弯曲。当多模光纤弯曲时,空间模式相互耦合,并使图像严重变形。单模光纤的典型直径是约 $30\mu\text{m}$ (这是其包覆层的直径,芯具有约 $8-9\mu\text{m}$ 的直径)。所述束中光纤的典型数量是约10,000-30,000。(整束的)典型总直径是约3mm-5mm。

[0032] 例如,利用多芯光纤的内窥镜描述在美国专利公开US2010/0046897中,其公开一种内窥镜系统,其包括图像光纤,图像光纤主体由多个用于形成像素的芯和共同的包覆层;和光学系统,其被连接到图像光纤的目镜侧,使激光进入所述图像光纤,并从所述图像光纤摄入图像,其中所述图像光纤具有在图像光纤主体的横截面上大体上均匀排列的芯,所述横截面垂直于图像光纤主体的纵方向。

[0033] 因此,根据本发明的另一方面,提供了一种用于检查内脏器官的监测系统,所述系统包括用于给受试者身体的预定部分成像的成像装置和控制单元。所述成像装置包括用于根据某一采样时间模式用预定数量的波长照射所述受试者身体的所述部分的相干光源,和被配置且可操作用于检测由所述身体的被照射部分生成的次级斑纹图样,并生成指示被检测次级斑纹图样的测量图像数据的像素检测器阵列。一般来说,成像装置可以具有任何合适的已知构型。在一些实施方案中,成像装置包括多芯光纤,其被配置用于在所述多芯光纤的近端与远端之间传输光,所述远端欲接近内脏器官放置。如上所述,控制单元被配置且可操作用于接收所测量的图像数据并利用一个或多个包括指示一个或多个可测量参数与受试者身体的一种或多种状况间关系的预定模型分析,以确定所述序列中连续斑纹图样间的空间相关函数。

附图说明

[0034] 为了理解本发明和看看其在实践中可以如何操作,现将参考附图,仅列举非限制性实施例来描述实施方案,其中:

[0035] 图1A是本发明的用于通过测量受试者的一个或多个生物学或生物化学参数/状况监测受试者状况的系统的框图;

[0036] 图1B是本发明的与成像系统一起使用,用于测量受试者身体的一部分的运动的系统的示意图;

[0037] 图2A-2B是示出用于测量用在图1A或1B的系统的测量单元中的对象的运动的技术原理的示意图;

[0038] 图3A-3C举例说明通过图1A或1B的系统的控制单元处理测量数据;

[0039] 图4举例说明本发明系统与内窥镜的用途,且示出适合用在内窥镜中的光引导单元的构型的具体但非限制性实施例;

[0040] 图5是举例说明用于通过测量受试者的一个或多个生物学或生物化学性质监测受试者状况的本发明方法的流程图;

[0041] 图6A是举例说明指示由本发明系统生成的斑纹图样的时间变化的函数,并示出时域中函数的可以用于确定身体状况的多个参数的图;

[0042] 图6B是示出了关于受试者的测试的图,其中证明大体上恒定水平的血液葡萄糖浓度对应于大体上恒定的负脉冲宽度(图6A的参数6);

[0043] 图6C-6F是示出了测试受试者血液葡萄糖水平变化和正峰振幅(图6A的参数1)的相应变化的图;

[0044] 图7A-7D是示出了测试受试者血液葡萄糖水平变化和正峰与负峰间比例(图6A的参数9)的相应变化的图;

[0045] 图8A-8D是示出了第二测试受试者血液葡萄糖水平变化和正峰振幅(图6A的参数1)的相应变化的图;

[0046] 图9A-9D是示出了第三测试受试者血液葡萄糖水平变化和正峰振幅(图6A的参数1)的相应变化的图;

[0047] 图10A-10D是示出了第四测试受试者血液葡萄糖水平变化和正峰振幅(图6A的参数1)的相应变化的图;

[0048] 图11A是根据本发明的一些其它实施方案的利用外部刺激物或振动影响单元的本发明系统的示意图;

[0049] 图11B示出了代表图11A的系统的具体实例的实验装置,其包括磁场源;

[0050] 图11C和11D示出了图11A的利用磁场源的系统的操作原理;

[0051] 图11E至11I示出了利用图11B的装置测量葡萄糖浓度的实验结果,其中磁场源被例示为使用了永磁体;

[0052] 图11J举例说明用于确定葡萄糖浓度的本发明算法的步骤;

[0053] 图12A-12B是示出基于饮酒前后指示斑纹图样(由本发明系统生成)随时间的变化的不同函数的图;

[0054] 图13是示出指示皮肤振动的函数的脉冲大小(宽度)的图;

[0055] 图14A-14B是示出测试受试者脉冲大小由于饮酒引起的随时间的变化的图;

[0056] 图15是示出指示时域中皮肤振动特征图的函数的正脉冲大小的图;

[0057] 图16A-16B是示出测试受试者正脉冲大小由于饮酒引起的随时间的变化的图;

[0058] 图17是示出指示时域中皮肤振动特征图的函数的峰极间距离的图;

[0059] 图18A-18B是示出测试受试者峰极间距离由于饮酒引起的随时间的变化的图;

[0060] 图19是示出指示时域中皮肤振动特征图的函数中的主峰和次峰位置的图;

- [0061] 图20A-20B是示出测试受试者的主峰和次峰位置间比例由于饮酒引起的变化的图；
- [0062] 图21是示出指示时域中皮肤振动特征图的函数中的负主峰振幅到正次峰振幅的图；
- [0063] 图22A-22B是示出测试受试者的主峰和次峰位置间比例由于饮酒引起的变化的图；
- [0064] 图23是示出指示时域中皮肤振动特征图的函数中的背景噪声的图；
- [0065] 图24是示出了测试受试者由于饮酒引起的背景噪声的标准偏差变化的图；
- [0066] 图25A和25B提供其中一个呼吸实验的结果,且图25C示出由本发明人利用图1B中例示的本发明系统进行的所有9个实验结果的概述；
- [0067] 图26提供由本发明人利用图1B中例示的本发明系统进行的INR实验的结果；
- [0068] 图27A至27C提供利用图1B中例示的本发明系统,针对两个饱和水平实验获得,并与利用常规脉搏血氧测定仪获得的参考测量值作比较的血氧饱和度测量值的实验结果；
- [0069] 图28是示出指示眼睛根据眼内压(IOP)振动的函数的振荡振幅的图,所述函数是利用图1B的系统,利用10mW激光测量；
- [0070] 图29是示出指示当兔眼睛内IOP变化时眼睛振动的函数的图；
- [0071] 图30是示出指示眼睛根据眼内压(IOP)振动的函数的振幅的图,其中所述函数是利用图1B的系统,利用2mW激光生成；
- [0072] 图31是示出指示眼睛根据眼内压(IOP)振动的函数的振荡振幅的图,其中IOP是经由戈德曼眼压计测量；
- [0073] 图32是示出测试受试者的脉冲振幅与测试受试者血压相比随时间的变化的图；且
- [0074] 图33A和33B示出使用图11A的系统测量骨折的实验结果。

具体实施方式

[0075] 现在参考图,图1A是一般命名为100的系统的框图,其根据本发明被配置且可用于监测受试者身体的一种或多种状况。系统100被配置为计算机系统,且包括用于接收包括图像数据ID的输入数据的输入端口/设备100A;用于存储一个或多个预定模型的存储器设备100B;处理器设备100C;和例如与显示器相关联的输出数据设备100D。如所述图中用虚线所显示,输入数据也可以包括指示在测量期间(在成像期间)施加至受试者身体的所关注区域的预定外场EF的数据。这个将在下文中参考图11A更进一步具体描述。

[0076] 系统100可连接(通过导线或无线信号传输)至一般在110处的成像系统或数据存储设备,用于接收输入图像数据,其是形式为由像素检测器阵列生成的斑纹图样序列的测量数据,指示受试者身体的一部分对根据某一采样时间模式通过相干光的照射的光学响应。成像系统110可以是运动测量系统,其大体上类似于上文所示PCT专利公开W02009/013738进行配置。

[0077] 如上文所述和下文中将更进一步具体描述,输入数据也可以包括关于施加至所测量区域的外场或刺激的数据,所述数据也可以直接从测量系统接收(所谓的“在线”模式)或从存储设备接收(“离线”模式)。在这种情况下,成像系统与外场发生器相关联,也就是一些

应用(例如,当外场是可用于测量IOP、骨折等的声压场时)作为所谓的振动/运动影响单元操作。

[0078] 存储器设备100B存储一个或多个指示一个或多个可测量参数与所述受试者的一种或多种状况间关系的预定模型。处理器设备100C被预先编程,以处理图像数据,并利用一个或多个所选模型生成指示一种或多种相应身体状况的输出数据。为此,处理器设备分析图像数据,并确定所述序列中连续斑纹图样间的空间相关函数和形式为相关函数的至少一个特征的时变函数的时变空间相关函数。时变空间相关函数指示斑纹图样随时间的变化。然后,选择时变空间相关函数的至少一个参数,并将一个或多个所述模型应用于这至少一个参数,以确定一种或多种相应身体状况。

[0079] 现参考图1B,示意性地示出一种用于监测受试者身体状况,例如测量体液的至少一种性质的系统200,其包括测量单元110和如上述系统100配置的控制单元。测量单元110包括相干光源202(例如激光源)、具有像素检测器阵列(PDA)111和成像光学器件(例如单镜头)112的成像单元。控制单元100可以经由导线或无线信号传输(例如RF、IR、声学)连接至PDA 111的输出,且在一些应用中,相同或额外控制单元可以包括用于选择适合照射用波长的照射控制器。

[0080] 相干光源202在某一时间段内(连续或通过多个以时间分开的时段)发射光束104,以照射对象102。所述对象构成受试者(例如个体)的某一身体区域,其运动受到身体状况,通常为所关注的流体(也就是具有待测量性质的流体)的流动的变化影响。对象的漫射表面以斑纹图样响应相干照射,其向成像光学器件112传播,并在所述时间段内被PDA 111捕获,以生成输出测量数据。

[0081] 如图2A和2B中更具体示出,成像单元被配置用于将相干光聚焦在平面108上,所述平面偏离待监测的对象102的平面。换句话说,镜头112的后聚焦平面偏离对象平面,从而产生所述对象的离焦图像。相干光束104(例如,激光束)照射对象102,且由于来自对象102的相干光束104的反射/散射形成次级斑纹图样。次级斑纹图样是由于对象102的漫射表面而生成。斑纹图样向焦距内平面108传播,于此具有形式106。斑纹图样在沿着系统光轴的方向上传播,被成像镜头112收集,且被PDA 111收集。

[0082] 如果对象102在横向上移动(也就是进出页面,或者往上和往下),所检测斑纹图样相位改变。如果对象102在轴向上移动(朝向和远离成像镜头112),所检测斑纹图样比例改变。如果对象102倾斜(如图2B中所示),那么PDA平面内的斑纹图样位置移动。斑纹图样的比例和形状改变以及位置移动可以由PDA检测到,从而允许沿着轴向检测对象运动和倾斜。

[0083] 对于倾斜,在图2A中,在PDA 110的区域A中检测到斑纹图样,而在图2B中,对象表面倾斜角度 α 后,斑纹图样照射,并被PDA 111的区域B检测到。斑纹图样由于对象表面(对象102)的偏移引起的相对移动可以如下估算

$$[0084] \quad \beta = \frac{4\pi \tan \alpha}{\lambda} \approx \frac{4\pi\alpha}{\lambda} \quad (1)$$

[0085] 其中 β 与斑纹图样的相对移动 δ (也就是点A与B间的距离)成比例, α 是对象表面的倾斜角,且 λ 是光学波长。假设角度变化足够小,相对移动与倾斜角之间得到线性比例。

[0086] 按照上文,可以看出,对象运动导致PDA 110检测到斑纹图样的性质/特征图(相位、放大、位置)的变化。因此,监测斑纹图样随时间的变化与对象102的运动相关,且因此能

够监测和表征对象102的运动。

[0087] 根据本发明,控制单元100从被对象的斑纹图样响应照射的PDA 111的像素接收测量数据(或指示其并经适当格式化的数据),并处理这个测量数据,以通过确定斑纹图样的连续图像间的相关性形成空间相关函数。如图3A-3C中所例示,测量数据的形式为通过对象响应于相干照射,根据某一采样时间模式生成的斑纹图样序列-图3A和3B中显示两个此类连续接收的斑纹图样。控制单元处理这些斑纹图样,并确定它们之间的相关函数,如图3C中例示为相关峰的形式。图3C中的黑色区域代表图3A和3B中斑纹图样间的相关函数的峰。

[0088] 控制单元100被配置用于提取空间相关函数的一个或多个特征(例如相关峰的移动和/或其值的变化),并监测此类提取特征的时间变化,以构建指示相关函数中的时间变化的数据。相关函数中的时间变化继而指示斑纹图样的变化,且因此指示被照射的身体部位的运动的变化,其导致斑纹图样的此类变化。然后,从指示空间相关函数中的时间变化的数据,提取一个或多个参数,并用于确定身体的一种或多种状况。

[0089] 光学器件112相对于对象平面略微离焦。为了将对象表面的倾斜运动转化为斑纹的横向运动,这个特征是重要的。这样就规定,只有从经历倾斜运动的对象返回的检测斑纹图样的变化性质是其在PDA的坐标系中的位置(也就是像素矩阵),而其它性质(相位和放大)在被照射的对象倾斜期间实际上不变化。此类斑纹图样的移动的时间函数是由控制单元追踪,所述控制单元用于将某一算法应用于测量数据,以将对象运动的振幅与斑纹图样的移动相联系。就这一点而言,应理解,沿着PDA像素矩阵的斑纹图样移动指示对象相对于光轴的倾斜运动,而斑纹图样的缩放(放大)指示对象沿着光轴的运动,且斑纹图样的相位的变化指示对象实质上垂直于光轴的运动。应用的离焦量决定上述每一种性质的变化量。

[0090] 如上所述,本发明人已发现,在人类和动物身体内,体液的一个或多个性质影响附近身体区域的运动。例如,流动血液的性质影响人手腕上皮肤的运动。眼房水的压力(也就是IOP)影响眼睛中的不自主振动。颅内压力影响耳膜表面的运动。因此,相关函数中的时间变化(如所指出的,例如因为所得相关函数峰的位置和/或值的时间变化)指示所关注的流体的性质(状况)。因此,控制单元100被配置以分析相关函数的一个或多个特征(诸如相关峰的位置和/或值)由于在测量期间从对象检测到的斑纹图样的时间变化引起时间变化。从相关函数分析中的时间变化,提取一个或多个参数,这些参数与流体的一个或多个性质有关。因此将所述参数用于确定流体的一种或多种性质。

[0091] 如上所述,控制单元100包括连接至PDA 111的输出并被配置用于接收指示来自PDA照射像素的检测斑纹图样的测量数据的输入端口100A、处理设备100C(软件/硬件设备)、存储器设备100B和根据具体情况与数据显示设备或外部存储装置相关联的输出端口100D。控制单元的处理设备100C被配置为根据从PDA接收的数据构建斑纹图样的空间相关函数;空间相关函数数据可以存储在存储器设备中。处理设备100C包括用于以下的合适功能模块:用于确定空间相关函数,分析空间相关函数和提取其一个或多个特征和追踪其随时间的变化,和构建与空间相关函数中的时间变化有关的数据。随后,处理设备100C利用针对待监测的一种或多种身体状况选择的预定模型(存储在存储器设备中),并根据所选模型分析对象的空间相关函数中的时间变化。一般而言,所述模型定义空间相关函数中的时间变化的一组或多组参数(变量),所述参数与某一体液的性质相关(例如,经由算法或查找表)。因此,处理器设备100C分析空间相关函数,并在其中识别一个或多个参数的值。一旦从

空间相关函数中的时间变化提取参数,处理设备100C用于根据所选模型计算流体的一个或多个性质。

[0092] 如下文中将更进一步具体描述,第二组与空间相关函数中的时间变化有关的参数可以包括相关函数中的时间变化的正弦振动的平均振幅和/或描述相关函数中的时间变化的峰的参数,例如第一正峰的宽度。

[0093] 输出端口100D被配置用于将输出数据从控制单元传输至一个或多个输出装置(例如显示器、打印机、扬声器),或传输至控制单元的监测器,以向用户呈现数据。输出数据可以包括空间相关函数中的时间变化的图和/或所提取的一个或多个参数的值和/或流体的一个或多个性质的值。

[0094] 如下文将解释,系统100(控制单元)尤其可以被配置以确定血液相关参数,诸如血液中物质的浓度(例如葡萄糖浓度、血液酒精浓度)和/或氧饱和度和/或血流量(相对)、血液脉搏波速度以及其它体液相关参数,诸如眼内压和/或颅内压力。

[0095] 测量单元110可以被配置为用于检查内脏器官的内窥镜。一般而言,内窥镜可以具有任何已知的构型,其中出于本发明的目的,光学组件被配置用于设定内脏器官表面与检测器阵列之间的预定离焦。

[0096] 图4显示本发明系统300的具体但非限制性实例,其由上述控制单元100和测量单元110形成,后者包括基于内窥镜的成像系统,其被配置用于提供形式为响应于相干离焦照射的斑纹序列的测量数据。系统300适于监测内脏器官(对象)102的生物医学参数。测量单元110包括相干光源202、检测器阵列111(例如包括CCD)、光学组件112和光引导单元20。

[0097] 光引导单元20被配置为微型探针,其将从内脏器官2来的光转移至微型探针20的输入边缘(远端)21,朝向微型探针20的输出边缘22(近端)。光学组件112可以被配置以收集微型探针20的输出边缘22处的光,并在像素检测器阵列111上形成内脏器官102表面的离焦图像。光学组件可以包括一个或多个镜头,也可以沿着光轴 Δ 移位,以便能够在微型探针20的输入边缘21的可变距离处给对象进行离焦成像。

[0098] 在(与本公开不同的)聚焦成像构型中,因为涉及其成像相关性质,微型探针20实际上可以被视作好像微型探针20的输入边缘21和输出边缘22类似于镜头的主平面一样起作用,为了获得聚焦成像的光学组件30的位置可以根据以下关系确定:

$$[0099] \quad \frac{1}{U_1 + U_2} + \frac{1}{V} = \frac{1}{F} \quad (2)$$

[0100] 其中 U_1 是内脏器官102与微型探针20的输入边缘21间的距离, U_2 是微型探针20的输出边缘22间的距离, V 是光学组件112的光学中心与检测阵列10间的距离,且 F 是光学组件112的焦距。在本公开的离焦构型中,光学组件112利用上述关系获得的上部位置不受关注,所以存在轻微离焦。例如,光学组件112与检测器阵列111间的距离不同于利用上述关系得到的距离 V 。

[0101] 另外,微型探针20可以是多芯光纤。芯的直径和多芯光纤20的直径可以分别称为 d 和 D 。 d 和 D 的值受到制造和应用相关限制的限定。例如, D 可以小于 $300\mu\text{m}$,以便在某些医疗应用中仍是非侵入的。 d 的值可以根据期望空间分辨率确定。如果 D 等于 $300\mu\text{m}$,且希望具有 100×100 像素分辨率,意味着 d 可以为约 $3\mu\text{m}$ 。一般来说, d 可以大于所收集光的光学波长,以便允许以充足能量效率将光耦合至光纤。

[0102] 照射源202是相干光源,且被配置为将照射光束注入至微型探针20的输入边缘21,以便可以在内脏器官102表面生成斑纹图样。所生成的斑纹图样可以背离微型探针20的输入边缘21传播到微型探针20的输出边缘22。光学组件112可以在检测器阵列111上进行斑纹图样的离焦成像。

[0103] 如上所述,控制单元100可以通过导电或无线信号传输(例如RF、IR、声学等)连接至检测器阵列111的输出,且在一些实施方案中,处理单元可以与光源相关联,以选择一个或多个合适照射波长。处理单元100C可以从被斑纹图样照射的像素检测器阵列111的像素接收图像数据,并处理所述图像数据,以计算斑纹图样的连续图像间的相关函数。上述图3A和3B中举例说明两个这样连续接收到的斑纹图样,且它们间的相关函数例示在图3C中,形式为相关峰。

[0104] 在一些实施方案中,控制单元100被配置以应用分量分析,以表征并分开所述相关峰的时间特性,得到关于所检查生物学参数的不同值的反馈。基本原理是,被感染的组织相对于未被感染的组织的斑纹图样相关峰具有不同时间变化特征图。基本上,其中每个都可以具有其自己的相关峰“标记”。例如,术语标记是指正与负脉冲宽度的形状、振幅值和/或比例等。此外,如果是受感染组织,疾病的严重程度将表现不同的斑纹图样且以不同方式影响斑纹图样,其进而具有不同类型的标记。疾病严重性的定义可以例如通过“查找表”评估或界定。

[0105] 虽然没有具体地说明,但应当指出的是,系统可以另外包括被配置以激发所检查器官的超声装置。还应当指出的是,多芯光纤可以是光纤束或光子晶体,且可以具有界定两个相对的基本上平行的小平面的多边形或实质上圆形的横截面。

[0106] 如上所指出的那样,光学组件112相对于器官表面平面和检测器阵列平面轻微离焦。这个特征能够将器官表面的倾斜运动转化为斑纹的横向运动。这样就规定,只有从经历倾斜运动的器官返回的检测斑纹图样的变化性质是其在PDA的坐标系中的位置(也就是像素矩阵),而其它性质(相位和放大)在被照射的器官倾斜期间实际上不变化。此类斑纹图样的移动的时间函数是由控制单元追踪,所述控制单元用于将某一算法应用于测量数据,以将器官运动的振幅与斑纹图样的移动相联系。就这一点而言,应理解,沿着PDA像素矩阵的斑纹图样移动指示对象相对于光轴的倾斜运动,而斑纹图样的缩放(放大)指示对象沿着光轴的运动。应用的离焦量决定上述每一种性质的变化量。

[0107] 如上所述,本发明人已发现,在人类和动物身体内,器官中体液的一种或多种性质影响所述器官的运动。例如,流动血液的性质影响心脏运动。因此,相关函数中的时间变化(如所指出的,例如因为所得相关函数峰的位置和/或值的时间变化)指示所关注的流体的性质(状况)。因此,分析相关函数的一个或多个特征(诸如相关峰的位置和/或值)由于在测量期间从器官检测到的斑纹图样的时间变化所引起的时间变化能够提取与流体的一种或多种性质有关的一个或多个属性。因此将所述属性用于确定流体的一种或多种性质。与空间相关函数中的时间变化有关的属性可以包括相关函数中的时间变化的正弦振动的平均振幅和/或描述相关函数中的时间变化的峰的参数,例如第一正峰的宽度。

[0108] 由本发明控制单元100生成的输出数据可以包括空间相关函数中的时间变化的图 and/或所提取的一个或多个参数的值、和/或流体的一种或多种性质的值。

[0109] 如下文将解释,本发明系统尤其可以被配置以监测内脏器官的局部血液相关参

数,诸如血管的内部血压、血液中的物质浓度(例如葡萄糖浓度、血红蛋白浓度)和/或氧饱和度、和/或血流量(相对)、血液脉搏波速度、温度。所述系统还可以被配置用于如一般描述部分中提起的其它医疗应用。

[0110] 现在参考图5,其中流程图400例示一种用于测量流体性质的本发明方法。

[0111] 在302,提供并分析经时指示斑纹图样特征图的函数,以根据待监测的身体状况提取一个或多个与空间相关函数的时间形状有关的参数(如例如由空间相关函数峰的位置的时间变化或这个峰的值的的时间变化描述)。在304,使用所提取的参数,根据预定模型确定体液的一种或多种性质,并生成指示体液性质的输出数据。

[0112] 相关函数中的时间变化可以从另一处理器或存储装置离线提供,或者如图中所例示,可以在306、308和310通过处理和分析来自光学测量装置的测量数据(斑纹图样)以在线模式提供。在306,所关注的区域在某一时间段内被相干光照射。在308,检测到对相干光的斑纹图样响应,并经时记录斑纹图样的图像。因此,在310,分析斑纹图样的图像,以确定斑纹图样的一个或多个特性(例如,位置和/或形状)。确定随后图像间的一个或多个斑纹图样特性的变化,以构建斑纹图样在测量时间内的空间相关函数。提取空间相关函数的一个或多个特征(例如相关函数的峰位置和/或相关函数的峰值)并经时监测,以构建指示空间相关函数中的时间变化的数据。然后可以在步骤302中分析相关函数的由此估计的时间变化。

[0113] 本发明人已经开展证实本发明技术用于监测各种受试者参数/状况的能力的各种实验,所述参数/状况包括例如血流中的葡萄糖浓度、呼吸、凝结、血氧定量、以及血液酒精浓度、测量眼内压、脱水、监测牛、温度、流速和流量。本发明系统可以同时监测几种重要生物医学参数,而且还可以极其简单且具成本效益的方式(涉及简单相机和激光源)实现。所述技术基于追踪受试者的所关注区域在被激光束照射时产生的反射次级斑纹的时间变化。分析所关注的区域由于流体(例如血液)搏动所生成的振动特征图的时间变化以估算期望参数(例如葡萄糖浓度)。

[0114] 斑纹或斑纹图样可以在空间相干光中由于激光束内的自干涉作用产生,而斑纹图样的被相机捕获的时间轨迹与待提取的时间信号(振动特征图)成比例。自干涉图样是在观测相机的CCD平面上构建。图样的时间变化与两个被相机捕获的相邻帧的空间移动有关。

[0115] 应当指出的是,本发明技术不仅可以用于测量受试者的一个或多个生物化学参数,而且可以用作高度定向声音发射器,其尤其可以用在助听装置中。实际上,当以光学方式感测被激光照射并将光反射回相机的表面的振动时,提供一种极其定向的振动感测,因为只有被相干光(激光)照射的区域与测量有关。这对于助听装置来说是极佳的性质,因为只需放大在功能缺损者前面说话的人的语音信号,而不是他周围的噪音。如果激光朝向扬声器,且激光只从扬声器反射回来,相机将只感测到它的振动。如果被照射的组织是头的一部分,那么振动与扬声器所产生的声音成比例。只有这个信号将被输入助听器的放大装置。那样背景噪声被完全过滤。

[0116] 以下是用于确定各种受试者参数/状况的本发明技术的非限制性实例。

[0117] 血液葡萄糖浓度

[0118] 接下来的部分涉及本发明人对人类受试者进行的测试,目的是确定血液葡萄糖浓度与指示由受试者手腕上的皮肤振动引起的斑纹图样的时间变化的时变函数的参数(也就是空间相关函数中的时间变化)之间的关系。

[0119] 不同血液参数与血液葡萄糖水平间的关系由以下解释：

$$[0120] \quad C_v(t) = \frac{(1-\varepsilon) \cdot q_0 \cdot h(t)}{F} \quad (3)$$

[0121] 其中 $C_v(t)$ 是时间 t 时的静脉葡萄糖浓度, F 是血流量(代表血液量,通常以升/分钟计), q_0 对应于葡萄糖脉冲,且代表每次心跳血液(以Kg计)中葡萄糖(以mg计)的量, ε 是从血液系统中提取并代谢的葡萄糖脉冲的分数(因此,其将不会在静脉出口处回收), $h(t)$ 是导致静脉中葡萄糖脉冲的表观延迟和变形的器官中葡萄糖的可逆命运。

[0122] 血管的振动特征图是独特的。它通过许多个别参数表征,诸如血管弹性、人类脂肪层、血液粘度等。因此,这些参数中的一种的任何变化都可以使这个振动特征图变形。血液中葡萄糖水平的变化影响血液粘度,而粘度变化影响血液与血管壁间的摩擦,而摩擦的变化进而影响运动特征图。因此,因为动脉和静脉中葡萄糖浓度的变化引起的摩擦变化导致血管的振动特征图发生变化。为了从人类手腕上皮肤的振动特征图的分析确定葡萄糖浓度,本发明人已经通过观察空间相关函数在摄入葡萄糖前后的时间变化的定量参数分析了空间相关函数中的时间变化(对应于连续图像中斑纹图样的时间变化)。更具体地说,空间相关函数中的时间变化的形式是空间相关函数的峰的时间变化和/或空间相关函数的峰值的时间变化。将此类参数与血液中实际葡萄糖水平相比,实际葡萄糖水是用过用常规技术进行参考测量获得。

[0123] 类似于上述图1B的系统构建实验系统,并用于照射受试者被石膏固定以允许进行更准确测量的手腕。在实验系统中,相干光源是绿色激光器(波长为532nm)。激光输出功率为约10mW。相机的成像光学器件轻微离焦。用于实验中的光学器件的焦距为50mm,且激光器到受试者手的距离为约50cm。相机以350帧/秒(fps)的速率捕获来自受试者手腕的次级斑纹图样的图像。

[0124] 提取每帧中的斑纹图样后,如上述WO 2009/013738中所述得出连续帧间的空间相关性,所述文献通过引用将这个具体功能步骤并入本文中,以得到指示斑纹图样的峰的2-D位置相对于时间的变化的相关函数的时间变化。

[0125] 在图6A中,检测到具有高信噪比的系统输出示出指示这个实验中得到的人类手腕皮肤的振动特征图的空间相关函数中的时间变化。图6A的图表只包括几个脉冲,而在实验中,考虑六个脉冲并求平均值。可以看出,每个脉冲的形状类似于心电图(ECG)PQRST-型脉冲。其包括P脉冲、QRS波群和T脉冲。然而,这是个指示机械振动特征图而不是电信号(如ECG)的函数,且因此其对应关于血管(接近被照射的皮肤)由于血流量脉动引起的振动的的时间信息。

[0126] 在这个实验中,监测了空间相关函数的峰位置的时间变化的以下参数:一次心跳期间的主时间峰振幅(正和负)、时间脉冲宽度(正和负)、时间脉冲特征图能量(分别为正和负)、时间峰间的平均时间距离(间隙或脉搏率)、正对负时间脉冲峰比、正到负时间峰的时间距离、次级时间峰振幅和主对次时间峰振幅比。下表1中列出这些参数,且表1中的参考数字是指图6A中提供的数字。

[0127] 表1:空间相关函数的峰位置中的时间变化的参数

N	参数	单位	注释	
[0128]	1	正脉冲振幅	像素	指一次心跳期间的最高振幅
	2	正脉冲宽度	秒	2 个零交叉点间估算
	2	正脉冲能量	(像素) ²	正脉冲特征图的封闭区域的积分
	4	间隙	秒	2 个峰之间的帧数量 (脉搏率)
[0129]	5	负脉冲振幅	像素	指一次心跳期间的最低负振幅
	6	负脉冲宽度	秒	2 个零交叉点间估算
	7	负脉冲能量	(像素) ²	负脉冲特征图的封闭区域的积分
	8	负间隙	秒	2 个负峰间的帧数量
	9	振幅比	-	正峰与负峰间比的绝对值
	10	峰距离	秒	正峰与负峰间的帧数量。
	11	次峰振幅	像素	指 QRS 波群的 S 点
	12	主次峰比	-	主峰与次峰振幅间的绝对比

[0130] 在这个实验中,通过进行多个以时间分开的时段获得几个数据组(各自指示空间相关函数在某一采样周期内的时间变化),每个时段持续超过某一时间间隔,包括期望数量的可检测脉冲,这只是为了针对每个测量时段使用以上参数的平均值。将测量时段(相干照射和斑纹图样检测,通过像素矩阵)应用至手腕的相同位置。在开始实际测量以前,利用石膏构建单个手模板,同时为每个不同受试者钻一个孔,以允许照射受试者手腕。孔直径略微大于激光束直径(大约1cm)。实验的测试受试者是四个年龄在22与35之间,且性别和体重不同的健康受试者。表2中列出受试者个人信息的概述。所有测量都重复若干次,以确保可重复性和正确性。

[0131] 表2:

[0132]

#	性别	年龄	体重
1	女性	22	55
2	男性	22	62

3	女性	24	44
4	男性	35	90

[0133] 为了验证实验结果中需要的10-15%变化的精确度(按照标准血糖仪),在手腕上的相同位置经时照射,例如根据多个以时间分开的时段。为了确保满足这个要求,针对每个受试者的手利用石膏制造个体固定装置,并进行几次检查测试。在检查测试中,将每个受试者的手臂插入固定装置中,标记因为血流而脉动的皮肤位置,并在每个石膏的选定脉动位置处钻孔。然后每个受试者将他/她的手从石膏中拿出,并重新插入。重新插入时,标记的位置再次与孔对齐。

[0134] 第二检查测试旨在检查石膏固定的经时稳定性。每个受试者将他/她的手插入固定装置中,并保持固定大约30分钟,同时他/她被系统监测。图6B中示出第二测试的结果,其中可以清楚看到系统的稳定性,因为测量值结果变化不超过15%。基本上恒定的葡萄糖浓度对应空间相关性函数峰位置的时间变化的基本上恒定的负脉冲宽度(图6A的参数6)。葡萄糖浓度以线 L_1 示出,单位为[m1/d1]除以10(代表100[m1/d1]的恒定水平),而参数6以线 L_1 示出。以时间样品计算参数6的单位(每个样品是1/时间单位中的等级)。

[0135] 在初步检查测试后,进行实际测量,以将欲指示手腕时间脉冲特征图的空间相关函数的峰位置的时间变化的参数与血液中葡萄糖浓度相联系。为确保葡萄糖血液水平将只会因为在实验期间饮用含糖饮料而上升,每个检查的受试者在进行测量前保持禁食约12小时。非糖尿病者的血液葡萄糖水平在禁食后的预期值落到90至110[mg/dl]间的值范围内。在每次实验开始时,检查受试者的血液葡萄糖水平在这个范围,而随后受试者接受含糖饮料,且水平发生变化。

[0136] 每个个体的葡萄糖浓度的增加速率不同,且取决于许多个人参数,诸如体重、代谢率、血液中的胰岛素水平等。测试受试者饮用约400ml含糖饮料(40K Cal)后达到的血液葡萄糖水平在150与190[mg/dL]间的范围内。每个实验持续50-80分钟,在此期间,每5分钟重复进行测量。每个5分钟采样包括捕获被照射位置的六个相继视频文件,并用血糖仪("Accu-check")获取精确血液样品,并利用标准血压计手动测量血压。所有实验证实,血压不会随实验时间而变化。检查血压保持不变很重要,目的是确保斑纹图样的空间相关函数的峰位置的时间脉冲特征图的变化确实是由葡萄糖摄入,而非血压变化所引起的。

[0137] MATLAB程序分析视频,并从文件提取观察到的参数。每个文件包括约5秒视频样品,速率为350fps(帧每秒),能够构建指示斑纹图样的空间相关函数的峰位置的时间变化的数据,其通常含有6个时间脉冲峰。分别处理每个峰,并提取所选参数并求平均值,因此代表脉冲特征图每5分钟的大约30个峰的平均值。对于每个参数,产生估计葡萄糖水平的最终图。针对每个参数和每个受试者生成估计和参考葡萄糖水平的联图。

[0138] 在实验中,只考虑估计值的第一样品。这些样品对应葡萄糖水平上升的时间段。这些样品更可靠,原因有两个。第一,葡萄糖代谢导致促胰岛素第二信使的生物化学水平发生变化,包括环状核苷酸、肌醇磷酸、二酰基甘油和 Ca^{2+} 。这些变化也可以影响血液粘度。血液流体粘度因生物化学代谢所引起的变化并不是线性的。第二,测试受试者可以忍受“精疲力竭”。更具体地说,虽然石膏的固定性可靠,但不够“牢固地”贴在手上,且在大约半小时测试后,受试者可以产生自发运动。此类自发运动可以导致与振动特征图发生与实际葡萄糖变化无关的变化。

[0139] 计算包括估算光学提取参数与经由参考测量获得的真实葡萄糖浓度间的相关系数 C_{fg} (它也被称为相关峰的值)。需要重点提到的是,这个相关系数与斑纹图样间的相关函数无关。相反,这个相关系数是光学提取参数(也就是空间相关函数的时间变化的参数)与通过参考测量获得的葡萄糖浓度间的相关水平的估计值。相关系数达到1或-1指示光学提取参数与葡萄糖浓度间具有良好相关性。如果相关系数接近0,那么光学提取参数与葡萄糖浓度间的相关性极小或无相关性。

[0140] 对于两个空间函数 $g(x)$ 与 $f(x)$,将相关性定义为:

$$[0141] \quad C_{fg}(x) = \int f(x')g^*(x'-x)dx' \quad (4)$$

[0142] 且对于离散函数而言:

$$[0143] \quad C_{fg}(m\delta x) = \sum_n f(n\delta x)g^*(n\delta x - m\delta x) \quad (5)$$

[0144] 其中 δx 是空间采样间隔,且 m 是整数。相关峰的相关系数或值等于:

$$[0145] \quad C_{fg}(0) = \sum_n f(n\delta x)g^*(n\delta x) \quad (6)$$

[0146] 需注意,空间坐标具有时变性,且因此所具有的实际坐标是:

$$[0147] \quad C_{fg}(x+k(t)) = \int f(x')g^*(x'-x-k(t))dx' \quad (7)$$

[0148] 其中 $k(t)$ 是时变函数。对于离散函数

$$[0149] \quad C_{fg}(m\delta x + k(t)) = \sum_n f(n\delta x)g^*(n\delta x - m\delta x - k) \quad (8)$$

[0150] 相关峰的相关系数或值等于:

$$[0151] \quad C_{fg}(k(t)) = \sum_n f(n\delta x)g^*(n\delta x - k(t)) \quad (9)$$

[0152] 此外,估算均方根误差(RMSE),以量化参考测量与常规血糖仪间的关系,且通过本发明光学测量获得测量数据,其中:

$$[0153] \quad RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - r_i)^2}{N}} \quad (10)$$

[0154] 其中 x_i 是第 i 参数值样品, r_i 是第 i 参考葡萄糖测量样品,且 N 是样品数量。将所计算的样品标准化为具有1的能量,然后应用RMSE估算值,以获得所有参数的一般估算范围。

[0155] 用四个测试受试者进行许多实验,以提供原理验证的证据。初始结果示出估算参数很好地符合血液中的葡萄糖水平变化的正斜率。以下图中提供所得的一些结果。

[0156] 在图6C-6F、7A-7D、8A-8D、9A-9D、10Aa-10D中,示出所选参数与由血糖仪获得的葡萄糖水平的参考测量的时间演化。血液中葡萄糖浓度是由具有三角形的线表示,且来自脉冲特征图的光学测量参数是由具有正方形的线表示。利用常规葡萄糖仪装置("Acu-check")获得参考图(葡萄糖水平)。误差线分别是指正与负偏差的标准偏差,通过各自的30个峰样品计算(按照图上的每个点)。每个图上的四个不同图是指用相关受试者,在不同日期,在早上期间进行的四个不同实验,同时每个受试者保持禁食12小时。根据依每个受试者在第一次测量(时间0)时完成的校准以线性方式将所提取参数的值转化为葡萄糖水平单

位。以下每个图中示出相关性和RMSE系数。

[0157] 因此,本发明人已证实,内脏器官的葡萄糖血液浓度与属性1之间存在强相关系数。因此,可以在相关峰位置的变化的正峰振幅的振幅与葡萄糖血液浓度之间建立线性依赖性。

[0158] 图6C-6F是示出了测试受试者血液葡萄糖水平变化和正峰振幅(图6A的参数/属性1)的相应变化的图。图7A-7D是示出了测试受试者血液葡萄糖水平变化和正峰与负峰振幅间比例(图6A的参数9)的相应变化的图。图8A-8D是示出了第二测试受试者血液葡萄糖水平变化和正峰振幅(图6A的参数1)的相应变化的图。图9A-9D是示出了第三测试受试者血液葡萄糖水平变化和正峰振幅(图6A的参数1)的相应变化的图。图10A-10D是示出了第四测试受试者血液葡萄糖水平变化和正峰振幅(图6A的参数1)的相应变化的图。

[0159] 图6C-6F是指受试者1。这个受试者的最佳相关参数是参数1。图7A-7D示出了参考葡萄糖水平与参数9的值间的精确反比。需注意,参数9实际上是参数1与5间的比例。一些结果与血液中葡萄糖变化的整个周期的参考测量示出极高相关性。在图7B中,可以看到,参数9追踪参考葡萄糖水平(方向相反)。参数9的时间曲线包括斜率为正的区域和斜率为负的区域,从而呈现血液的葡萄糖水平的增加和减少的完全周期。获得两个曲线间的-0.916的相关系数。计算这个参数在标准化估算参数的反函数(一减去标准化值)与参考之间的RMSE估算值。在这种情况下,RMSE估算值等于0.17。

[0160] 图8A-8D是指受试者2。发现这个受试者的最佳相关参数为正脉冲振幅(参数1)。图9A-9D是指受试者3。发现这个受试者的最佳相关参数也是参数1。图10A-10D是指受试者4,最佳相关参数是1。

[0161] 表3汇总所有相关系数,而表4汇总来自图6C-6F、7A-7D、8A-8D、9A-9D、10A-10D中呈现的图的所有RMSE估算值系数。

[0162] 表3:

	参数	测试 1	测试 2	测试 3	测试 4	平均
[0163] 受试者#1	参数#1	0.862	0.945	0.91	0.964	0.92
	参数#9	-0.9	-0.916	-0.88	-0.94	-0.909
受试者#1	参数#1	0.984	0.896	0.966	0.99	0.959
受试者#1	参数#1	0.99	0.93	0.85	0.943	0.928
受试者#1	参数#1	0.99	0.88	0.98	0.967	0.954

[0164] 表4:

	参数	测试 1	测试 2	测试 3	测试 4	平均
[0165] 受试者#1	参数#1	0.205	0.17	0.19	0.12	0.171
	参数#9	0.236	0.17	0.202	0.16	0.192
受试者#2	参数#1	0.083	0.21	0.18	0.08	0.138
受试者#3	参数#1	0.058	0.18	0.28	0.158	0.169
受试者#4	参数#1	0.02	0.21	0.08	0.108	0.105

[0166] 因此,本发明技术已证实提供用于估算血液中的葡萄糖浓度的光学远程配置。用

临床试验组测试本发明系统,且估算结果与常规侵入性方式获得的参考测量值示出高相关性和低误差。

[0167] 使用本发明技术,已证实,从指示通过由手腕生成的斑纹图样的测量获得的斑纹图样间的空间相关函数的时间变化的数据提取的至少一个参数与血液中葡萄糖浓度变化成比例。本发明技术提供了一种远程测量血液中葡萄糖浓度的非侵入性方式,同时其只使用低功率发射激光器和相机。

[0168] 以下描述本发明的另一个实施方案,其利用将外场施加至在上述光学测量下的某一区域,这种技术可以有利地用于更准确地测量各种参数,诸如葡萄糖浓度、10P、骨折。

[0169] 就这一点而言,参考图11A,其通过框图示出用于监测受试者身体状况的本发明测量系统500。系统500大体上类似于上述系统200和300进行配置,也就是包括测量单元110和控制单元100,但其中,测量单元110包括外部场源502,且控制单元被配置用于接收指示由单元502生成的外场EF的输入数据和用于一起处理这个数据与图像数据,以确定一种或多种身体状况。此类测量系统可以根据具体应用用于医疗装置。

[0170] 因此,如图中所示,测量单元110包括相干光源202(例如激光源);具有像素检测器阵列(PDA)111和成像光学器件(例如单镜头)112的成像单元;和场源发生器单元502。控制单元100可以通过导线或无线信号传输(例如RF、1R、声学)连接至PDA 111的输出和单元502,且在一些应用中,相同或额外的控制单元可以包括用于选择合适照射波长的照射控制器,以及用于控制单元502操作的控制器,例如根据具体情况用于例如通过改变频率来调整此场。

[0171] 相干光源202发射光束104,以在某一时间段内(连续或根据多个以时间分开的时段)照射对象102(所关注的区域9),且同时使所关注的区域接受具有已知参数(例如场分布)的预定外场EF。这可以是磁场或压力场(声波)。如上所述,成像单元将相干光聚集在偏离对象平面的平面上,从而产生所述对象的离焦图像,而且,因为所述对象的漫射表面,生成了次级斑纹图样,它是因为来自所述对象的相干光束的反射/散射所形成。斑纹图样向成像光学器件112传播,且被PDA 111捕获,以生成输出测量数据。外加场影响所关注的区域的测量光学响应。在一些情况下,例如当所施加场是声压场时,施加这种场影响斑纹图样本身。在一些其它应用中,例如当所施加场是磁场时,因为外加磁场所具有的法拉第效应,光场的波形(空间相位分布)相对于葡萄糖浓度成比例地改变。一般来说,光学相位的变化导致斑纹分布的变化,这与时间有关,因为血液搏动或因为外部声场产生的振动/运动。

[0172] 图11B示出上述被配置用于测量葡萄糖水平的系统500的实验装置。所述实验系统的构造与上述图11A的系统类似,也就是包括测量单元110(相机)和控制单元(计算机)100。在这个例子中,测量单元110包括磁场源502,其被配置用于将预定磁场施加至在测量下(也就是在成像中)的区域。同样,在这个例子中,测量单元被配置来照射受试者的手腕。如图中所示,测量系统被配置为腕表,也就是被可安装在患者手腕上的手环样固定器120携带。

[0173] 实际上,此类单个腕表装置提取不同生物学参数。系统500的配置和操作是基于两种光学途径:提取并分离远程振动源,和通过暴露至外加磁场的某些材料使线性偏振光旋转。所述技术基于追踪手腕(所关注区域)在被激光束照射时产生的反射次级斑纹的时间变化。皮肤的时间振动特征图的变化与磁性介质由时变葡萄糖浓度所产生的变化导致这些时间变化。用于以非接触方式检测生物学参数、葡萄糖和脱水的实验测试相比常规参考

测量示出良好结果。根据这个实施方案,本发明系统用于观察用激光束照射接近血动脉的人类皮肤和由附接至装置的磁场源502(DC场(例如永磁体)或AC场源)所产生的磁场所产生的次级斑纹图样。斑纹图样是自干涉随机图样,且导致斑纹图样随干涉变化的运动影响光波。通过使用这种技术,可以追踪皮肤的时间运动。从血流量脉动可以监测各种生物参数。磁场是产生法拉第效应所必需的,也就是线性偏振光在穿过介质时振动平面旋转。改变波前的偏振态导致所检测斑纹场变化。

[0174] 如示出具体非限制性实例的图11B中所示,外部场源502包括置于患者手腕与测量单元间的磁体130。这是为了确定由磁光材料所产生的旋转的极小变化。葡萄糖具有法拉第效应,这是由于葡萄糖分子的环形结构所产生。当将磁体加入装置(例如,手环样设计)时,磁体产生磁场,且因为法拉第效应,斑纹图样由于存在葡萄糖分子而改变。因为其它材料不具有法拉第效应,所以可以分配只因为葡萄糖浓度所引起的斑纹图样。这导致葡萄糖浓度的估算精确度高得多。

[0175] 相干光源是绿色激光器(波长为532nm)。激光输出功率为约10mW。相机的成像光学器件轻微离焦,用于实验中的光学器件的焦距为50mm,且激光器到受试者手腕的距离为约50cm。相机以350帧/秒(fps)的速率捕获来自受试者手腕的次级斑纹图样的图像。在提取每一帧的斑纹图样后,进行相关性研究,并获得峰对时间的2-D位置的变化。每个脉冲形状类似于ECG PQRST,在实验中,考虑五个脉冲的平均值。

[0176] 本发明人使用MATLAB软件产品,其针对新的因素(也就是法拉第效应和它对斑纹场的影响)进行修改,以分析从相机中获得的视频,并从文件提取所观察参数。算法以斑纹图样的横向移动为手段,利用相关性技术分析两个相继帧间的差异,因此,每一帧产生移动特征图的一个值。一旦获得振动特征图,考虑脉动移动峰。在一些情况下,分析脉动特征图的时间变化。每个文件包括约5秒视频样品,速率为545fps(帧每秒),通常含有8个脉冲峰。分别处理每个峰,并提取所选参数并求平均值,因此代表脉冲特征图每5分钟的大约30个峰的平均值。主要测量参数是最大脉冲振幅,指一次心跳期间的最高振幅。

[0177] 使用磁体证实法拉第效应。就这一点而言,参考图11C,其更具体地示出了图11A的利用磁场源502的系统的操作原理。

[0178] 穿过磁光材料传播的光束的偏振旋转角:

$$[0179] \quad \theta = \vartheta BL = \frac{\pi L \Delta n(B)}{\lambda_0} \quad (11)$$

[0180] 其中 ϑ 是费尔德(Verdet)常数,B是磁场,且L是相互作用长度, λ_0 是光波长,且 Δn 是两个导致旋转的圆偏振态间的折射率差异。如所知,解除斑纹场的相关性所需的最小磁场 B_{\min} 与以下成比例:

$$[0181] \quad B_{\min} \propto \pi L \theta R \quad (12)$$

[0182] 其中R是照射光束的半径,且L是相互作用长度。式12定义所提出方法的敏感性。

[0183] 反射表面的时间运动导致随机斑纹图样随时间变化。首先,根据时间捕获一组图像。这些相继图像在第二步中相关。通过计算相关性,可以提取图样的相对运动。这个相对运动是通过分配相关峰的时变位置获得。人类皮肤由于血液脉动流所引起的时间运动与斑纹图样的相对移动成比例:

$$[0184] \quad \beta = \frac{4\pi \tan \alpha}{\lambda} \approx \frac{4\pi\alpha}{\lambda} \quad (13)$$

[0185] 其中 β 是斑纹图样的变化, α 是被照射表面(在我们的例子中,人类皮肤)的倾斜角,且 λ 是波长(在我们的例子中,532nm)。

[0186] 葡萄糖浓度 $C_V(t)$ 的时间变化与 $\beta(t)$ 的时间变化成比例:

$$[0187] \quad C_V(t) \propto \beta(t) \quad (14)$$

[0188] 因此,斑纹图样的相对移动监测葡萄糖浓度的时间变化。

[0189] 施加磁场的重要性在于,其允许与葡萄糖而不是其它材料相互作用,因为葡萄糖分子相比血流中的其它材料的分子具有的高费尔德常数。

[0190] 图11D示出流程图,解释皮肤的时间运动和法拉第效应对斑纹图样变化的贡献。

[0191] 图11E示出了通过11B中所示具有磁体的手环样装置获得的ECG测量中的一个,这个图是用于监测葡萄糖浓度和脱水水平。使用MATLAB软件程序,其分析从相机获得的视频,并从文件提取所观察参数。每个文件含有约5秒视频样品,速率为545fps(帧每秒),通常含有8个脉冲峰。分别处理每个峰,并提取所选参数并求平均值,因此代表脉冲特征图每5分钟的大约30个峰的平均值。主要测量参数是最大脉冲振幅,指一次心跳期间的最高振幅。

[0192] 为确保葡萄糖血液水平将只会因为在实验期间饮用含糖饮料而上升,每个检查的受试者在进行测量前保持禁食过夜约12小时。非糖尿病者的血液葡萄糖水平在禁食后的预期值落到90至110[mg/dl]间的值范围内。在每次实验开始时,检查受试者的血液葡萄糖水平在这个范围,而随后受试者接受含糖饮料,且水平发生变化。

[0193] 每个个体的葡萄糖浓度的增加速率不同,且取决于许多个人参数,如体重、代谢率、血液中的胰岛素水平等。受试者饮用500ml含糖饮料(195Cal)后得到的血液葡萄糖水平为130至160[mg/dL]。每个实验持续50-80分钟,在此期间,每5分钟重复进行测量。每个5分钟采样包括捕获被照射位置的四个相继视频文件,并用血糖仪("Accu-check")获取精确血液样品,并利用标准血压计手动测量血压。所有实验都证实,血压在实验时间内尚未改变,检查这一点是重要的,目的是确保脉冲特征图的预期变化实际上是由摄入葡萄糖而不是因为血压变化造成。

[0194] 图11F-11I示出血液中的葡萄糖水平,且最大振幅峰葡萄糖水平是由曲线 P_1 (红色)表示,且光学测量参数是由曲线 P_2 (蓝色)表示。利用葡萄糖仪装置("Accu-check")获得参考图(葡萄糖水平)。四个不同图是指在不同日期,在早上期间进行的四个不同实验,同时每个受试者保持禁食12小时。根据依每个受试者在第一次测量(时间0)时完成的校准以线性方式将估计值转化为葡萄糖水平单位。测量本发明光学测量值与参考值间的标准偏差。如所示,通过光学测量参数追踪葡萄糖水平,光学测量值在葡萄糖返回正常水平时上升和下降。

[0195] 在上述与图11B和11C的测量系统有关的实例中,外加磁场是由永磁体生成的场。因此,在这个实例中,将相关函数具有较高振幅的部分确定为对应于葡萄糖分子的响应,并用于处理和计算葡萄糖浓度。

[0196] 应当指出的是,根据另一个实例,外加磁场可以是AC场,它是时间周期刺激物。在这种情况下,使用相关峰位置变化的时间图的傅里叶变换,并提取变化谱。然后,检查光谱在外部刺激物(simulator)(磁场)的刺激频率下的振幅值。

[0197] 脱水的远程光学监测

[0198] 脱水是需要连续监测的重要生物学参数。脱水水平的参考是体重的相对变化。水在人体中具有许多作用。它充当建筑材料,溶剂,反应介质和反应物,营养物和废物的载体,在体温调节中起作用,并充当润滑剂和减震剂。通过远程光学测量监测脱水水平的能力可以用在运动员的身体活动中。此外,脱水可能是谵妄的一个原因;老年人和重病者中的痴呆的成因。高度脱水被视为热耗竭和中暑的风险因素。

[0199] 水是我们人体的主要成分。水分子多于人体内任何其它分子(约60%的体重是水)。在环境舒适条件(18-20°C)和低代谢率(休息至轻度锻炼)下,体内水水平受到良好控制。当流体丧失与流体消费间出现负平衡,接着就脱水。习惯以三个严重程度称呼脱水:轻度、中度和重度。病征和症状从嘴发干和发粘恶化为嗜睡或倦怠,再到少尿和无尿、谵妄和神志不清。一些脱水病例(>10%)可能致命。

[0200] 本发明人已证实,用于监测血流中葡萄糖浓度的相同测量装置(例如可穿戴装置)也可以用于测量脱水水平。如同葡萄糖和脱水一样,进行初步临床试验,以验证所提供的操作原理。

[0201] 在由本发明人开展的实验中,失水是通过在实验前后称量受试者体重来估算。脱水方案包括坐在内部温度为50 °C的室内。每隔几分钟,给室通风,以防止吸收过多热和体温过高。在热暴露期间,用上述手环装置获取三次OCG测量值。在三个时间点获取测量值:暴露的第0分钟、第40分钟和第70分钟。研究三个具有以下特性的健康个体:

#	性别	年龄[岁]	重量[kg]
[0202] 1	男性	22	95
2	男性	28	75
3	男性	47	84

[0203] 实验已证实,甚至可以有效监测身体水平衡的微小变化。

[0204] 可以比较葡萄糖研究中检查的相同生物学参数(指一次心跳期间的最高振幅),以评估体重因脱水而产生的变化。在这种情况下,根据第一次测量(时间=0)时的校准以线性方式将重量转化为估算值,并比较测试受试者的重量与通过本发明光学装置测得的最大振幅峰。例如,受试者在开始实验时的重量为74.4kg,且在暴露结束时为73.7kg。将峰脉冲振幅和重量校准为100%,然后比较重量的变化与光学测量参数的变化。光学测量参数的大幅下降指示受试者脱水水平。

[0205] 实验已证实,可以同时测量多个生物学参数,而不会彼此干扰。如上所述,本发明人使用图11B的相同实验装置,以测量几种不同生物化学参数,包括葡萄糖浓度和脱水。应当指出的是,在所有实验中,受试者是健康人,且在整个实验期间测量其血压,以确保实际上对β没有其它效果,而不是葡萄糖浓度变化(参见式13)。

[0206] 图11J示出例示本发明人用于监测葡萄糖浓度和脱水水平的算法。所述算法主要基于在时间相邻帧的斑纹图样的图像间建立相关性,并检查所得相关峰的位置的移动。

[0207] 应当指出的是,当施加磁场时,葡萄糖浓度的测量结果更准确,因为经受磁场的葡萄糖分子诱导的法拉第效应与葡萄糖浓度成比例地影响/改变光场的空间相位分布。光学

相位的变化导致斑纹分布变化,这与时间有关,因为血液搏动。

[0208] 血液酒精浓度

[0209] 接下来的部分涉及本发明人对人类受试者进行的测试,目的是确定血液酒精浓度与时域中斑纹图样的空间相关函数的特征(例如相关峰和/或其值)的时间变化的一个或多个参数间的关系。

[0210] 这些测试是用大体上类似于图1B,设计成上述手环样装置的实验系统开展。实验系统只包括照射受检对象(以生成次级反射斑纹)的绿色激光器和连接至计算机(控制单元)的离焦相机,其观察从受试者手腕反射的次级斑纹图样。激光器到受试者手腕的距离为约10cm。在所有实验中,相机的采样速率为405FPS(帧每秒)。相干光发射器是绿色CW(连续波)激光器,波长为532nm,近似功率为100mW。将激光束入射角选定为相对于受试者手腕成75度。

[0211] 在测量期间,实验系统和常规酒精呼吸测量装置同时测试每个测试受试者,以得到可靠的参考。还使用BAC计算器来得到次级参考。

[0212] 测试期间获取的样品的形式为AVI文件(视频文件),其在时间上示出斑纹图样。用过使用‘MATLAB’程序和图像处理技术,本发明人定位每一帧上2-D斑纹图样的位置。Matlab程序首先通过比较相邻的帧移除背景静态噪声,然后分析相邻帧间的斑纹的移动,以生成指示皮肤(和因此血管)运动的数据。

[0213] 更具体地说,确定相邻帧中斑纹图样间的空间相关函数。然后,针对每一帧绘制空间相关函数的峰的位置的X和Y坐标,并确定相邻帧间的这个峰的移动,以生成指示空间相关函数的时间变化和皮肤(和因此血管)运动的时变函数。分析曲线图,并从时变函数提取几个参数。时变函数的参数包括主峰振幅、两个邻近峰间的距离、主峰和次峰振幅间的比例等。总共提取19个不同参数。每个AVI文件提供六个不同时间脉冲以及六个脉冲的参数的平均值。将所有这些数据绘制成excel输出数据表。每次,获取每个测试的五个样品并求平均值。

[0214] 在35分钟时间内,这个过程每次重复大约5-7分钟。对五个受试者开展五个不同实验。所有受试者都是健康的具有平均体重的一般饮酒者(四名男性和一名女性)。第一测量是在时间零时,然后开始饮酒。然后,受试者饮用已知量高度数酒精饮料,并检查受试者血管行为。每次用实验装置测量后进行呼吸测试,后者用作参考。

[0215] 在第二组测试中,长时间(75min,当每15分钟采样时)测试五个受试者。

[0216] 在每个实验的整个持续过程中,每个受试者坐在实验系统前,同时他的手腕被激光束照射。绑住每个测试受试者的手臂并固定至所述系统,以确保受试者脉冲将不受任何其它外部变量(诸如不自主运动)的影响,从而增加测量精确度。

[0217] 参考图12A-12B,基于饮酒前(图12A)和饮酒后(图12B)的测量值示出指示斑纹图样位置的时间变化(因为人类手腕上皮肤的运动)的不同时变函数,这是通过本发明系统生成。

[0218] 在收集并分析所有结果后,选择与实验最相关的五个参数。根据科学研究,酒精需要时间来吸收(不同于其它材料,如例如葡萄糖)。因此,确定适合检查结果的方式是通过两个时间设定:饮酒前和半小时后。这是因为,根据科学研究,在摄入酒精后半小时至一小时之间达到最大酒精水平。然后,酒精水平下降。所选的参数是:脉冲大小、负脉冲大小、峰距

离(Peakdis)、主峰与次峰位置间的比例(比宽度)和主峰与次峰振幅间的比例(主次峰比)。下文图中将示出这些参数。使用另一个测试作为参考,测量不饮用一点酒精的受试者的参数。表5示出关于测试受试者的相关细节。

[0219] 表5

	年龄	性别	体重	实验中的酒精消耗 [ml]	BAC
[0220] 受试者 1	28	男性	75	80	0.0524
受试者 2	28	男性	61	80	0.0644
受试者 3	21	男性	82	160	0.0958
受试者 4	21	男性	78	160	0.1008
受试者 5	25	男性	70	160	0.1123

[0221] 参考图13,示出了描述空间相关函数(指示时域中皮肤振动特征图的函数)的峰位置的时间变化的函数中的脉冲大小。图14A-14B是示出测试受试者脉冲大小由于饮酒引起的随时间的变化的图。

[0222] 脉冲大小是主脉冲在移动振幅为零的水平下的宽度。这个参数的单位是毫秒。脉冲大小是血管外层经历最大移动的时间量。

[0223] 表6汇总脉冲大小在饮用酒精前和一定时间(25min和35min)后的值。表7汇总脉冲大小在长持续时间测试中的值,其中在饮用酒精前和此后每15min(持续75min)进行测量。

[0224] 表6:

	之前	25 min 后	35 min 后
[0225] 受试者 1	121.481	108.477	107.737
受试者 2	102.551	100.049	95.185
[0226] 受试者 3	116.049	112.428	109.053
受试者 4	135.852	128.642	118.025
受试者 5	109.037	98.663	----
参考	111.501	111.111	

[0227] 表7

	0	30 min	45 min	60 min	75 min
[0228] 受试者 1	112.4848	94.66667	103.4921	95.7193	88.5614
受试者 2	115.0222	104.7111	105.6667	106.2667	105.2222
受试者 3	112	104.475	103.6875	104.4231	102.2
受试者 4	115.4211	103.0909	90.63158	91.58824	98.5
受试者 5	113.4868	103.6364	103.125	101.25	96.90789

[0229] 表6和7的数据分别在图14A和14B中通过图表示出。

[0230] 可以看到,脉冲持续时间存在恒定且显然可见的下降,说明脉冲的运动“较尖”(较短)。脉冲持续时间的这种下降可以指示高血液酒精浓度。

[0231] 参考图15,示出了描述空间相关函数的峰位置的时间变化的函数中的正脉冲大小。图16A-16B是示出测试受试者的正脉冲大小由于饮酒引起的随时间的变化的图。

[0232] 正脉冲大小是正脉冲(相对于主峰)在移动振幅为零的水平下的宽度。这个参数的单位是毫秒。

[0233] 表8汇总正脉冲大小在饮用酒精前和一定时间(25min和35min)后的值。表9汇总脉冲大小在长持续时间测试中的值,其中在饮用酒精前和此后每15min(持续75min)进行测量。

[0234] 表8:

	之前	25 min 后	35 min 后
[0235] 受试者 1	167.737	176.675	192.428
受试者 2	148.189	192.741	179.704
受试者 3	134.140	181.152	172.016
受试者 4	84.864	99.827	99.580
受试者 5	104.938	118.765	115.136
参考	158.951	152.910	

[0236] 表9:

	0	30min	45 min	60 min	75 min
[0237] 受试者 1	52.13333	58.66667	87.53846	104.9333	105.7143
受试者 2	59.07692	63.54545	65.40741	70.18182	67.90476
受试者 3	51.42857	52.92308	65.14286	68.34783	75.46667
受试者 4	50.36364	74.66667	75.17647	75.47368	84.5
受试者 5	44.2	50	59.15789	68.76923	85.89474

[0238] 表8和9的数据分别在图16A和16B中通过图表示出。

[0239] 可以看到,脉冲持续时间存在恒定且显然可见的上升。这说明正脉冲的运动“迟缓”,该行为与主脉冲相反。

[0240] 参考图17,示出了描述空间相关函数的峰位置的时间变化的函数中的峰极间的距离。图18A-18B是示出测试受试者峰极间距离由于饮酒引起的随时间的变化的图。

[0241] 峰极间距离(又称为“peakdis”)是血管从最大峰运动到最小峰的时间,反之亦然。这个参数以毫秒衡量。

[0242] 表10汇总峰极间距离在饮用酒精前和一定时间(25min和35min)后的值。表11汇总峰极间距离在长持续时间测试中的值,其中在饮用酒精前和此后每15min(持续75min)进行测量。

[0243] 表10:

	之前	25 min 后	35 min 后
受试者 1	829.037	93.844	205.794
受试者 2	343.160	282.272	200.296
[0244] 受试者 3	479.490	368.971	-----
受试者 4	677.152	555.473	-----
受试者 5	701.563	519.901	567.901
参考	643.062	644.170	

[0245] 表11:

	0	30 min	45 min	60min	75 min
受试者 1	493.375	292.2	246.7273	277.7143	263.5714
[0246] 受试者 2	548.7273	279.5833	258.8	256.6	271.4118
受试者 3	517.5333	429.1583	341.3083	298.4333	253.4583
受试者 4	448.2917	390.0658	390.0658	334.0167	332.0882
受试者 5	454.1429	383.625	390	378.5556	355.2174

[0247] 表10和11的数据分别在图17A和17B中通过图表示出。

[0248] 可以看到,血管从最大峰跳到最小峰的时间明显下降。

[0249] 参考图19,示出了描述空间相关函数的峰位置的时间变化的函数中的主峰和次峰位置。图20A-20B是示出测试受试者的主峰与次峰位置间比例由于饮酒引起的变化的图。主与次峰位置间的比例没有单位。

[0250] 表12汇总主峰与次峰位置间的比例在饮用酒精前和一定时间(25min和35min)后的值。表13汇总主与次峰位置间的比例在长持续时间测试中的值,其中在饮用酒精前和此后每15min(持续75min)进行测量。表12和13的数据分别在图19A和19B中通过图表示出。

[0251] 表12:

	之前	25 min 后	35 min 后
[0252] 受试者 1	0.93	0.88	0.83
受试者 2	0.93	0.86	0.86
受试者 3	0.94	0.88	0.71
受试者 4	0.94	0.90	0.87
受试者 5	0.92	0.87	-----
参考	0.90	0.91	

[0253] 表13:

[0254]

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

[0255] 参考图21,示出了描述空间相关函数的峰位置的时间变化的函数中的主负峰振幅和次正峰振幅。图22A-22B是示出测试受试者的主峰和次峰振幅间比例由于饮酒引起的变化的图。

[0256] 表14汇总主与次峰振幅间的比例在饮用酒精前和一定时间(25min和35min)后的值。表15汇总主与次峰振幅间的比例在长持续时间测试中的值,其中在饮用酒精前和此后每15min(持续75min)进行测量。表14和15的数据分别在图22A和22B中通过图表示出。

[0257] 表14:

	之前	25 min 后	35 min 后
[0258] 受试者 1	3.38	4.30	4.74
受试者 2	2.60	2.81	3.02
受试者 3	1.90	3.87	2.70
受试者 4	1.73	1.93	2.19
[0259] 受试者 5	2.26	2.60	-----
参考	2.34	2.34	

[0260] 表15:

	0	30 min	45 min	60 min	75 min
[0261] 受试者 1	2.997614	4.422284	3.86795	4.291934	3.837522
受试者 2	2.736866	4.403912	3.397398	3.323514	3.503098
受试者 3	2.834672	3.482034	5.07221	4.743223	4.78544
受试者 4	2.623532	2.858851	3.100125	3.539668	3.700689
受试者 5	2.611516	2.673833	3.034982	3.354123	3.633107

[0262] 可以看到,当血管中有酒精时,次峰相对于主脉冲变得更小。这还证实了次峰行为作为血管中存在酒精的指标的重要性。

[0263] 参考图23,示出了描述指示时域中皮肤振动特征图的相关函数的峰的空间位置的时间变化的函数中的背景噪声。图24是示出了测试受试者由于饮酒引起的背景噪声的标准偏差变化的图。

[0264] 只在长持续时间测试中检查背景噪声的标准偏差。

[0265] 表16汇总背景噪声在长持续时间测试中的标准偏差值,其中在饮用酒精前和此后每15min(持续75min)进行测量。图24中通过图表示出表16的数据。

[0266] 表16:

	0	30 min	45 min	60 min	75 min
[0267] 受试者 1	0.3164	0.096496	0.137565	0.207878	0.095239
受试者 2	0.357475	0.12388	0.248033	0.19633	0.15489
受试者 3	0.378046	0.248033	0.228488	0.264168	0.175701
受试者 4	0.467773	0.140524	0.131381	0.140187	0.216425
受试者 5	0.392776	0.071516	0.132013	0.091129	0.109303

[0268] 从表16和图24,可以看到当血管中存在酒精时,背景噪声减少。

[0269] 因此,已证实,本发明也可以用于测量血液中的酒精水平。本发明技术所提供的优点在于以下事实:本发明技术能够实时且非侵入性地估算血流中的酒精。这与已知的呼吸分析技术相反,后者不太可靠,因为它测量呼吸中的低浓度酒精。

[0270] 本发明人还利用本发明技术开展了测量呼吸、血液凝结和血氧定量的实验。用于这些实验中的实验装置大体上类似于图1B的系统,且在一些情况下,还使用了光束扩展器。

[0271] 一般来说,所述系统包括激光器、快速数码相机和它的成像镜头以及处理所感测图像的计算机。为了比较,所有实验利用两个激光器系统进行两次。第一个是可见光激光器(Nd:YAG激光器,波长为532nm),且第二个是非可见光1R(红外)激光器,波长为1550nm。两个系统产生类似结果。对于使用可见光激光器的系统,使用数码PixelLink型号A741的相机。相机以约2200帧/秒(fps)的速率捕获从受试者胸部反射的次级斑纹图样的图像。用于实验中的光学器件的焦距:532nm激光器系统为150mm,且1R系统为600mm。激光器到受试者胸部的距离为约40m。激光输出功率为约50mW。为了校准激光束,使用光束扩展器x3。对于非可见光激光器系统,为了眼睛健康,使用1550nm下的1R激光器,并将相机型号变为EHD-1K112。相机的采样速率取决于具体的实验,且从20fps变化至约2000fps。在所有情况下,在健康雌性猪模型-家养大白猪和长白猪的杂种,重量为约50kg-上进行实验。这些动物的血液循环、心脏、皮肤和消化系统与人类相似。在每个实验中,对一只不同的猪进行十个实验。使猪麻醉,并置于人工呼吸下。

[0272] 为了测试每个指标,控制所有参数,且对于每次测量,它们中只有一个通过使用药品和手术器械变化。例如,为了测量脉搏率,使用肾上腺素降低/升高猪的心率,同时呼吸器和其它药品控制其血压、血氧饱和度等。在每个实验中,测试几个参数。所有测量值都是从相同的测量点-猪胸部获取。所有参数都通过相同方法测量。唯一的不同是分析结果所处过程。

[0273] 脉搏和呼吸率是在时间尺度上测量,但所有其它参数的结果都是从运动的振幅值提取。因此,本发明同时监测脉搏和呼吸率以及一个或多个其它参数。由于每个参数具有特殊特性(振幅值和形状),且因为本发明追踪纳米级运动,所以可以同时测量多种参数。

[0274] 本发明人开展了其它实验,且证实本发明技术同时监测多个(在这个具体实验中为五个)生物学指标-心跳速率和形状、呼吸、血压、血液凝结和血氧饱和度的能力。所有测量都是在40米远距离处对猪同时进行。

[0275] 还应当指出的是,对不同类型的皮肤(纹理和颜色)进行实验,且已证实,结果实际上不取决于所用波长。

[0276] 另外,为进行远程生物学估计,一般需要校准过程。校准基本上是找到可以将像素中完成的光学测量转化为具体生物学参数的绝对值的转化因子。这实际上是通过将手术室设备的读数等价转化为光学读数来完成。实际上,校准可能取决于完成测量的位置。然而,本发明人已发现,测量的可重复性极好。本发明人在将测量系统放置在追踪器上时开展实验,所以所述系统能够在运动对象上测量相关生物学参数,且每次从相同位置提取测量值。

[0277] 呼吸

[0278] 呼吸是向身体供应氧气并从身体移除二氧化碳的过程,而它的速率是每分钟呼吸次数。成人的正常速率是12-20次呼吸/分钟。

[0279] 如同心率实验中一样,通过处理来自猪胸部的反馈结果完成测量。测量涉及时变斑纹图样的相关性,并相对于时间绘制相关峰的相对移动的振幅。用呼吸器完成参考测量,同时控制每分钟呼吸次数,并在每次测量中作出改变(在13-20次呼吸/分钟的范围内)。

[0280] 应当指出的是,数据分析算法允许分离心率以及其它参数,并从结果中过滤掉呼吸运动,下文呈现的结果是心跳,且它们不受呼吸的影响,过滤是通过检查谱域,识别呼吸频率,然后将它从时间信号中移除来完成。在呼吸实验中,使用或不适用呼吸器进行测量,且已证实,当受试者自由呼吸时,测量呼吸没有显著差异。

[0281] 总共开展9个呼吸实验,且通过使用呼吸器(或泵送空气的呼吸机)使呼吸次数在不同实验中变化。然后,针对每一个实验强加不同呼吸率。图25A和25B呈现一个呼吸实验(实验编号1)的结果,且图25C中呈现所有9个实验的结果汇总。实验已证实,光学装置与参考测量(呼吸器)之间存在几乎完美的相关性(99.7%)。将呼吸实验汇总于表17中。

[0282] 表17:

	相机	Pixelink	
	激光器	532	Nm
	持续时间	20	秒
[0283]	脉搏	61	次/min
	呼吸	20	次呼吸/min
	测得的呼吸	19.9	次呼吸/min

[0284] 血液凝结(INR):

[0285] 本发明技术也可以用于确定血液的凝结状况。凝结是受伤后血液形成血块,以阻止出血并治愈伤口的过程。所述过程涉及两种组分-血小板和蛋白,它们都被称为凝血因

子。血小板在受伤位置周围形成,且同时血浆中的蛋白响应形成血纤维蛋白,并强化血小板栓。当其中一个凝血因子或血小板有缺陷或不正常时,便出现凝结障碍。可能出现过度凝血的倾向增加(血栓)或出血风险增加(大出血)。血液凝结障碍可以是遗传的,或另一种疾病的结果,或药品的副作用。

[0286] 测试血液凝结的常见方式是PT测试(凝血酶原时间),其测量向血液添加某些化学品后血液凝结所需时间。PT测试的正常结果是10-12秒。因为PT结果因实验室不同而不同,通常使用标准测试-INR(国际标准化比率),并将其定义为:

$$[0287] \quad INR = \left(\frac{PT_{\text{测试}}}{PT_{\text{正常}}} \right)^{ISI} \quad (11)$$

[0288] 这里,ISI(国际灵敏度指数)代表任何商业系统相对于国际标准的响应性。每个制造商给他们制造的组织因子分配ISI值。ISI值指示特定批次组织因子与国际参考组织因子相比如何。ISI通常在1.0与2.0之间。

[0289] 正常INR值接近1,且服用抗凝血药物的患者的INR值较高,而且需要定期监测(通常在2至3之间)。INR可以通过血液测试或通过便携式监测设备监测,后者需要从指尖获取一滴血样,并插入所述设备中。

[0290] 用于本发明人开展的实验中的凝结作用的参考测量是利用CoaguCheck XP设备的自动化INR测量完成。给猪注射两支Herafin,同时每5min监测INR水平。脉冲特征图与身体由于血管活动而引起的振动的的时间演化区分开。

[0291] 实验程序类似于先前的实验程序。从心率峰和它的振幅形状和值分析结果。更具体地说,使用类似于图1B的系统照射皮肤的一部分。检测到斑纹图样的变化,并如上所述处理,确定相关函数和所述相关函数的特征(例如,峰位置和/或峰大小)的时间变化。实际上,因为凝结作用变化直接影响血液粘度,凝结作用强烈影响例如靠近主血动脉的皮肤表面的机械运动。因此,用光声机测量运动特征图允许在校准后提取代表血液凝结状况的INR参数。

[0292] 图26代表INR实验结果。曲线C₁(红色)对应参考测量,而曲线C₂(蓝色)对应光输出。图间的相关系数为0.8,也就是两种方法间的相关性为80%。可以通过分析振幅值和形状估计INR结果。

[0293] 氧饱和度

[0294] 血氧饱和度水平是载有氧气的红细胞的百分比。当红细胞通过肺时,它们被氧气饱和,然后转运到身体器官。饱和(氧饱和度)的红细胞的正常百分比高于95%。当氧饱和度掉到90%以下时,视为缺氧。没有充足血氧水平,身体无法正常工作。

[0295] 有两种测量血氧水平的经典方法:脉搏血氧定量法和动脉血气测试。氧饱和度也可以使用光谱光学相干断层成像术在可见光范围(450nm至700nm)内测量。

[0296] 脉搏血氧测定仪是一种光学传感器,其基于以下事实:血红蛋白-红细胞中的氧气载体-随着氧气水平变化而不同地改变其对可见光的吸收。携带氧气的血红蛋白吸收不同于脱氧血红蛋白的波长的光。血氧测定仪使用红光和红外光发射器和接收通过传感器位置的光的光检测器。在由本发明人开展的实验中,测量装置将血氧测定仪连接到猪尾巴上。每

10秒钟记录氧水平。将激光束投射到猪胸部,同时关闭泵氧机,猪停止呼吸,导致氧值下降。而且,注射神经肌肉阻滞剂,以阻止自主呼吸。

[0297] 图27A-27C呈现针对两个饱和水平实验接收的结果,同时进行参考测量,并与光学结果相比较。本发明光学系统记录150秒。图27A中示出身体由于血管活动引起的振动的的时间演化,由光学系统记录。采样频率为1027Hz。通过分析每10秒振动特征图的标准偏差(STD)分析图表中因为血液中氧变化所引起的变化。振动特征图的STD与血流中氧水平相反。光学结果乘以常数(37.6),使得光学系统的第一值将与参考值是相同值。图27B和27C中呈现结果,其中曲线H₁(红色)对应参考测量,且曲线H₂(蓝色)对应本发明光学系统的光输出。对于图27B和27C,图表间的相关系数分别为0.944和0.981。表18中出现实验技术参数的汇总。

[0298] 表18:

	相机	Pixelink	
	激光器	532	Nm
[0299]	持续时间	150	秒
	脉搏	84	次/min
	氧 (%)	94-81	%
	呼吸	19.9	次呼吸/min

[0300] 以下是本发明其它实验的描述,证实可以如何将本发明用于测量受试者的各种其它参数/状况。

[0301] 眼内压

[0302] 以下描述图28-32的部分是指由本发明人对兔开展的测试,目的是确定眼内压(IOP)与时域中受试者眼睛的振动特征图的参数的关系。

[0303] 所述测试比较了兔眼睛的IOP与描述空间相关函数的峰的时变位置的时变函数的平均振荡振幅(所述时变函数指示兔眼睛的振动)。测试表明,IOP的时间变化与 $\beta(t)$ 的时间变化(与斑纹图样的相对移动成比例)成比例:

$$[0304] \quad P_{IOP}(t) \propto \beta(t) \quad (15)$$

[0305] 因此, $\beta(t)$ 可用于估计IOP。

[0306] 测试目的是表明,视网膜中血管的血压影响巩膜/虹膜的运动,影响方式与IOP相关,也就是巩膜/虹膜由于对眼睛的供血轻微搏动。这个运动虽然极小,但可以被本发明的基于斑纹的测量检测到,因为我们的技术可允许的运动精度在纳米级别。重要的是要强调,所测量的运动只是虹膜/巩膜的搏动,而不是虹膜或眼睛的运动。虹膜或眼睛的运动是不期望的,且可以通过在足够短时间尺度上测量来过滤。

[0307] 在实验装置中,兔具有连接至其眼睛的输液,目的是控制其IOP。实验系统是如同图1B的系统一样设置,其中将光学监测系统放置在离兔约50cm的地方。所述系统包括快速相机和激光器。用MatIab软件通过计算机(控制单元)分析相机的读数。实验系统监测由于来自兔巩膜的反射生成的次级斑纹图样,并追踪斑纹图样的运动轨迹。在实验期间,使兔麻醉。相干光源是CW Nd:YAG激光器的谐波,其产生波长为532nm的光束,以照射兔的巩膜。利用“Pixelink”的快速数码相机分析反射。用MatIab软件分析所得结果。

[0308] 为了在实验期间改变兔眼睛的IOP,改变输液袋的高度。已知,压力差与高度差成比例,且可以如下估算:

$$[0309] \quad \Delta P = \rho g \Delta h \quad (16)$$

[0310] 其中 ρ 是输注液体的密度, g 是重力加速度,且 Δh 是高度差。式6中所得压力值换算为mmHg单位可以使用以下换算公式计算:

$$[0311] \quad 1\text{Pa} = 1\text{N/m}^2 = 9.8692 \times 10^{-6}\text{atm} = 7.5006 \times 10^{-3}\text{托} = 7.5 \times 10^{-3}\text{mmHg} \quad (17)$$

[0312] 参考图28,描绘了示出描述空间相关函数峰的时变位置的时变函数的振荡振幅的图,所述时变函数指示眼睛根据眼内压(IOP)的变化,其中时变函数是通过上述使用2mW激光器的系统生成。

[0313] 可以看到利用上述实验系统获得的空间相关函数的峰的时变位置的振荡振幅与根据式7和8计算的IOP(以mmHg单位计)(基于输液袋与兔眼睛间的高度差)之间的关系。

[0314] 图表示出三组测量,每组根据不同技术进行。最上面的曲线600是通过以100帧/秒的速率采样获得,而每次测量是分开进行,且在时间轴上并不是连续的。中间的曲线602对应以133帧/秒的采样速率,以连续测量方式进行的测量。最下面的曲线604是利用连续测量,但以100帧/秒的采样速率获得。每个测量值周围的条(bar)表示对超过20个测量值求平均值后的标准偏差。激光器的电流为0.2A,意味着照射功率为约2mW。

[0315] 从所得结果可以看到,对于高于 $\sim 40\text{mmHg}$ 压力,空间相关函数的峰的时变位置的振荡振幅减小。这是因为,这大约是兔眼睛的固有IOP;当诱导压力高于这个IOP值,测到了下降,因为输液袋克服了兔眼睛内的固有压力。还可以在所述实验中看到,测量误差为约15%。但需要重点注意的是,常规测量装置的精确度也是约10%-15%,而当前技术是远程无害测量装置。

[0316] 为了理解如何提取振幅值,参考图29,其示出在一个进行的实验中所得的读数的实例。在图29中,可以看到,生成了描述空间相关函数的峰的时变位置的时变函数,所述时变函数指示眼睛的搏动运动。每500个样品改变输液袋的高度。在这些变化期间,因为输液袋高度变化出现高振幅假影。测量时变函数的振荡振幅并计算每组500个样品的平均值,以获得对应于输液袋的每个高度的平均振幅(也就是对应于不同的IOP)。

[0317] 使用10mW激光器重复相同实验。图30中示出这个实验的结果。可以看到,在这种情况下,标准偏差误差低得多,且估计可为约5%。性能改善的原因与照射激光器的光学功率有关。当电源电流只有0.2A时,激光器处于其激光阈值,且因此不够稳定。其不稳定性导致一些标准偏差波动。当电源电压为0.25A时,激光器更稳定,且结果的可重复性高得多。需注意,图28和30的每个图中的多条曲线间的差异与沿着巩膜的不同位置处进行的测量或针对不同眼睛进行的测量有关。针对在相同实验持续时间内在相同兔的相同位置进行的测量获得图28和30中每条曲线的标准差。

[0318] 需注意,可以用波长为1550nm的对眼睛安全的激光进行相同测量。

[0319] 参考图31,描绘了示出根据眼内压(IOP)描绘空间相关函数的峰的时变位置的时变函数的振荡振幅的图(时变函数指示眼睛的振动),其中IOP是经由戈德曼眼压计测量。

[0320] 按照与图30的实验相同的测量程序,对新的兔进行另一重要测量,但这次,所提取结果与来自常规戈德曼眼压计的绝对参考测量值作比较。跟之前一样通过照射兔虹膜完成测量。

[0321] 必须注意,图31中10mm/Hg下的测量是在插入输液袋之前进行。图28和30中呈现的测量是在数十次尝试将输液插入眼睛中后在兔上进行。那些尝试使兔眼睛变形,且其固有IOP发生改变。在图31的测量中,使用新的兔,且实际上它的IOP更低。实际上,利用参考戈德曼眼压计,验证了用于图28和30的实验中的兔的平均IOP,在完成实验后,兔的IOP实际上从10mmHg(在实验前)变为35mmHg左右(刚好在实验后)。

[0322] 在图31中,提取的结果在光学测量振幅与参考IOP测量之间示出良好单调关系。这些振幅值小于图28和30的那些值,因为光学装置中使用了具有不同焦距的镜头(在图31为55mm,而不是用于获得图28和30的结果的焦距为50mm的镜头)。

[0323] 从图28中包括的所得结果,可以看到诱导IOP发生变化导致兔眼睛虹膜的反射斑纹图样发生变化。在其中两个实验(最上面的曲线600和最下面的曲线604)中,所述变化的监测是连续进行的,而在第三实验(中间的曲线602)中,测量值是彼此独立地获得。在所有三种情况下,曲线的趋势相同,且验证了IOP与应用在从虹膜反射的斑纹图样的处理间存在相关性。

[0324] 当比较连续监测实验时,两条曲线600和604具有相同形势,但相对于总体振幅值进行缩放。这是因为以下事实:采样速率越低,斑纹图样的振幅越小。

[0325] 在图28中呈现的所有情况中,测量误差具有约15%的标准偏差。图30中所描绘的结果示出标准偏差误差下降,直到大约5%。性能改善的原因与测量时机有关。事实上,图30的结果是在实验的开始阶段获得,而图28的结果是在大量测试后获得,这影响了结构,且因此也影响兔眼睛的IOP。需注意,图28与图30的各种曲线间的差异是因为在沿着虹膜的不同位置进行测量或者因为对不同眼睛进行测量而产生。针对在相同实验持续时间内在相同兔的相同位置进行的测量获得图28和30中每条曲线的标准偏差。这个事实表明,标准偏差误差可能与测量点无关。

[0326] 图31中呈现的结果证明通过戈德曼眼压计进行的IOP的绝对参考测量值与通过构造的光学装置产生的振幅读数间具有单调且与众不同的关系。

[0327] 戈德曼眼压计具有约1mmHg的测量误差。相比之下,本发明技术的误差为约0.775mmHg-考虑到5%的标准偏差误差和人类中平均15.5mm Hg的典型IOP值。因此,本发明技术提供更低测量误差(也就是更高精确度)以及具有远程和连续监测能力的优点。

[0328] 此外,IOP增加是青光眼的主要风险因素,而IOP下降指示眼球流体泄露和收缩(其自身的非期望状况)。图28的结果证明,本发明技术对IOP的增加和下降都敏感。

[0329] 本发明人还发现,利用基于斑纹图样的离焦图像的运动测量的IOP测量可以通过利用施加外部压力场得到更大的改善。为此,参考图11A的上述测量系统500。对于IOP测量,所关注的区域是受试者眼睛,且外部场源作为振动/运动影响单元,且包括声波发生器,诸如扬声器。

[0330] 本发明人使用的实验装置类似于上述实验中使用的常规装置,且包括照射眼角膜的激光器和分析反射回的光的相机。此外,使用小型扬声器朝向眼角膜产生给定声频的声压力波。通过朝向眼角膜的扬声器产生的外部压力波以预期方式挤压眼角膜。激光器和相机分析经由基于斑纹的程序所产生的运动。内部IOP取决于眼角膜由于外部压力波出现了多少运动,因为内部压力阻挡来自扬声器的外部压力。运动是通过斑纹技术测量并与提取IOP的绝对值的校准数据相比较。

[0331] 血压

[0332] 如上所述,本发明技术可以用于确定血压。为此,可使用类似于图1B的系统照射患者邻近血管的皮肤区域(例如手腕)。检测到斑纹图样的变化,并如上所述处理,以确定相关函数和所述相关函数的特征(例如,峰位置和/或峰大小)的时间变化。空间相关函数的时间变化具有类似于图6A中所示的轮廓,且峰的振幅指示测量(照射)位置的血流。本发明人已发现,时变空间相关函数的主峰的振幅(图6A的参数1)与患者血压具有良好相关性,这归因于以下事实:所测量数据(斑纹图样)的时间变化对应于测量位置内的血流(运动)。

[0333] 图32是示出测试受试者的脉冲振幅与测试受试者血压相比随时间的变化的图。参考血压是由表示为曲线 Δ 的曲线示出,且通过收缩压(曲线700)减去舒张压(曲线702)获得,两者都是利用基于手动套筒的参考测量装置测量。曲线(表示为M)示出在与上述参考测量相同的时间利用所提议的光学技术获得的脉冲振幅值。实验持续时间为350秒。相机(PDA)以300Hz进行采样。可以看到,参考曲线 Δ 与通过本发明技术获得的曲线M间具有强相关性。

[0334] 牛监测:

[0335] 本发明技术也可以用于确定反刍动物的生物学参数。反刍动物生物学参数监测(诸如监测心跳、脉搏计数、血压和呼吸计数)在牛的情况中可能极为重要,因为这些信息可以用来优化奶牛的挤奶和繁殖时机。有利地,此类监视无需接触便可进行,当面对动物时,这是可贵的。运用光声机技术并观测奶牛的皮肤表面的接近主血动脉的位置可以在监测运动之后和在适当校准后-实时且以连续方式提取上述生物学参数。

[0336] 温度监测:

[0337] 本发明技术还可以用于确定生物组织的温度。为此,可以使用类似于图1B的系统照射生物组织(例如身体皮肤的一部分)。检测到斑纹图样的变化,并如上所述处理,以确定相关函数和所述相关函数的特征(例如,峰位置和/或峰大小)的时间变化。实际上,组织温度与组织的时间运动特征图有关。因此,通过提取这个特征图并适当校准后,可以估计所检查组织的温度。

[0338] 流速和流量监测

[0339] 本发明技术还可以用于监测流速和流量。流速和流量可以与相关峰的时间图样的光谱含量的时间变化相关联,所述相关峰是从监测流量的器官表面生成的斑纹图样的连续离焦图像间的相关函数提取。实际上,通过插入穿过流动液体的纳米颗粒并检查由于来自那些纳米颗粒的散射所生成的斑纹图样的时间变化,可以估算流速和流量,因为例如较快流动可以产生斑纹图样的较快运动。因此,流速与所检查斑纹图样的时间闪烁成比例。这个闪烁可以通过基于相关性的处理实时计算。

[0340] 光声机测量感测所检查表面的时间运动特征图。光声机可以以多种波长施加,并施加在多个空间位置。当施加多种波长,例如两种时,测量可以用于用作血氧定量法,其中检查时间行为在两种吸收波长下的差异或比例。

[0341] 如果是流速,可以以两种可行方式中的一种完成测量。在第一方法中,时间特征图的测量可以在两个(或更多个)距离已知的空间位置同时进行。通过关联从两个空间位置提取的脉冲的时间顺序,可以计算两组脉冲间的时间相对移动。这个时间移动在除以两个测量点间先验已知的空间距离时提供流速。在第二方法中,流速的测量可以通过在单个空间

位置只进行一次测量完成。在这种情况下,脉搏的确切时间特征图是在高时间分辨率下测量(快速检测器的采样速率为例如GHz)。因为流速如上所述沿着血动脉影响流动特征图,所以高精度地提取时间脉冲特征图与流速有关。在所有测量流速和血氧定量等的情况下,优选靠近主血动脉进行测量,在靠近主血动脉处,脉搏影响更为显著。

[0342] 骨折测量

[0343] 本发明人已经开展旨在测量/检测骨折的实验。为此,使用类似于上述图11A的系统500的测量系统,其中外部场源502作为振动/运动影响单元,且包括靠近身体部分如患者手放置,以在斑纹图样的离焦成像期间施加声波的压力源发生器如扬声器。扬声器生成声学信号,也就是压力波,导致患者的手振动。具有骨折的骨的运动不同于没有骨折的骨。使用上述光声机(测量单元)检查皮肤和骨的运动(生成斑纹图样的序列),且控制单元处理这些数据,以确定是否偏离校准值(其可以是第二手和未断裂手。扬声器的强度取决于扬声器的放置距离。将扬声器放置在离患者手(一般是身体部分)几厘米远,并施加约90dB的强度,扬声器使手振动,且如果骨存在骨折,那么其振动方式不同于健康手。这可以通过进行适当校正(也就是,在骨折之前给手作图)或比较本应实质上对称的两只手间的光学响应来确定。因此,为了将本发明技术用于确定/检测骨的骨折,首先,以振动特征图和频率域的方式检查受试者的未骨折骨。将这个测量用作参考测量。然后,检查骨折骨(或应该骨折了的骨),同时将其振动特征图和频率与参考测量作比较,以提取差异,并界定骨头是否断裂。在确定存在骨折时,激光焦点扫描手,并一点一点地作图。这项技术可以用来替代或补充伦琴(Roentgen)图像,以观察骨折。这可以指示年老女性的骨中缺钙等。

[0344] 图33A和33B示出由本发明人开展的实验的结果。在这些实验中,骨以不同频率(50Hz、100Hz、150Hz、200Hz、250Hz)抖动;相机(Pixelink PL-E531)以700帧每秒(fps)的速率捕捉从骨反射的次级斑纹图样的图像;从激光器到骨的距离为大约5cm;且激光器输出功率为大约5mW。在提取每一帧的斑纹图样后,计算相关性,并获得峰对时间的2-D位置的变化。

[0345] 图33A示出实验第一部分的结果,示出了完整、开裂、断裂、接近、远和参考测量值,其中完整是照射完整骨的位点的光学测量结果,开裂是开裂的骨的光学测量结果(开裂的位点是完整骨上被照射的相同位点),断裂是骨折位点的光学测量结果,接近是接近骨折的位点的光学测量结果,远是远离骨折的位点的光学测量结果,参考是参考骨的光学测量结果。已经表明,参考骨的结果低于断裂骨和开裂骨,接近点的结果与完整点的结果的比接近点结果与断裂和开裂点的结果的比高得多。为了诊断是存在开裂或是骨折,可以看50Hz和100Hz实验结果对开裂的反应高于骨折的反应。

[0346] 图33B示出实验第二部分的结果,其中照射一块鸡肉,同时将光束对准鸡的一块骨。照射完整骨后,骨断裂了,并在一块鸡肉上重复相同实验,但鸡骨头断裂。这部分的条件与第一部分一样。

[0347] 如图中所示,参考结果低于断裂结果;完整结果低于断裂结果;接近点实验与参考实验间的比比接近点实验与骨折点实验间的比高得多。

[0348] 图表中的参数是所有实验结果的平均值,其中完整和断裂参数测量8次,参考参数测量6次,且远和接近参数测量4次(每个实验进行4次)。

[0349] 如上所述,本发明技术测量受试者的各种生物化学参数,方式是通过适当获得指

示斑纹图样(由离焦成像产生)的移位的数据,所述移位是由所述受试者身体的所关注区域内的运动/振动所引起,并适当地分析指示振动特征图的数据。可以同时测量几种此类参数。如果是心跳速率,识别跳动间(局域时隙中的两个最高振幅间)的时间。如果是呼吸,以缓慢频率(小于0.5Hz)识别有偏正弦曲线,其容易通过形状和频率与心跳分开(也是通过分析频域图)。对于血压测量,识别心跳峰动态范围的差异(振动特征图的正峰与负峰间的差异)。对于血氧定量监测,确定振动特征图中10秒时间窗口的标准偏差。为进行凝结分析,首先构建每个脉冲特征图在相同时域相互叠加的集合,其类似于用于通信设备中的“眼”图(眼图是高速数字传输中信号质量的指标)。为构建“眼”图,根据形状从时间振动矢量分开每一个OCG(光电心电图)脉冲,并将所有脉冲一个贴在另一个上(也就是,构建“眼图”形状),并针对每个光学样品重复这个步骤。

[0350] 在本发明的施加外部时间周期刺激(如使用扬声器的IOP、骨骨折、使用AC磁场的葡萄糖中)的实施方案中,确定相邻斑纹图像间相关峰的位置,并获得相关峰位置的变化时间图。然后,确定这个时间图的傅里叶变换,并获得其光谱,从而能够检查外部刺激物(simulator)的刺激频率下的光谱振幅值。

[0351] 因此,本发明提供一种用于监测/测量受试者身体的各种状况的新型、简单且有效技术。本领域的技术人员将容易知道,可将各种修改及改变应用至如前文例示的本发明实施方案中,而不会脱离其在或由随附权利要求书中所限定的范围。

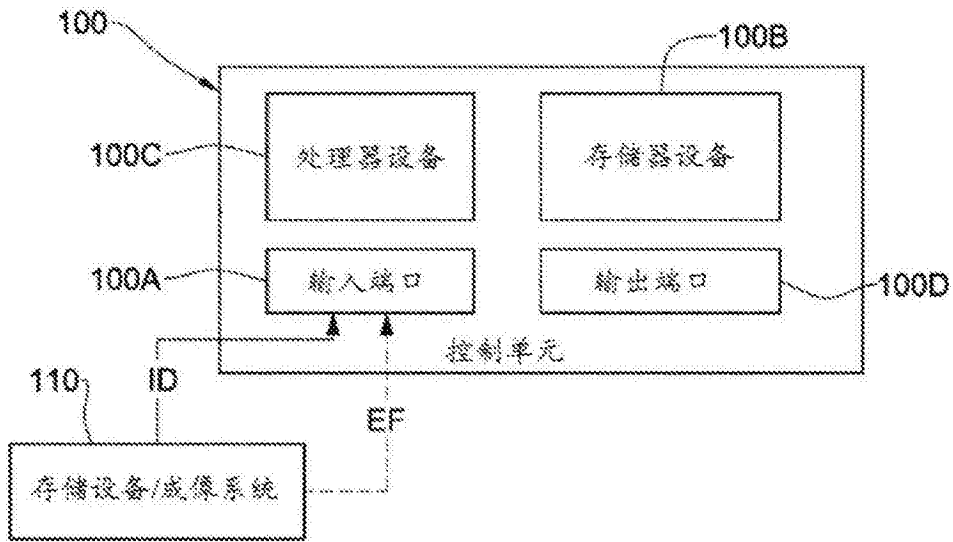


图1A

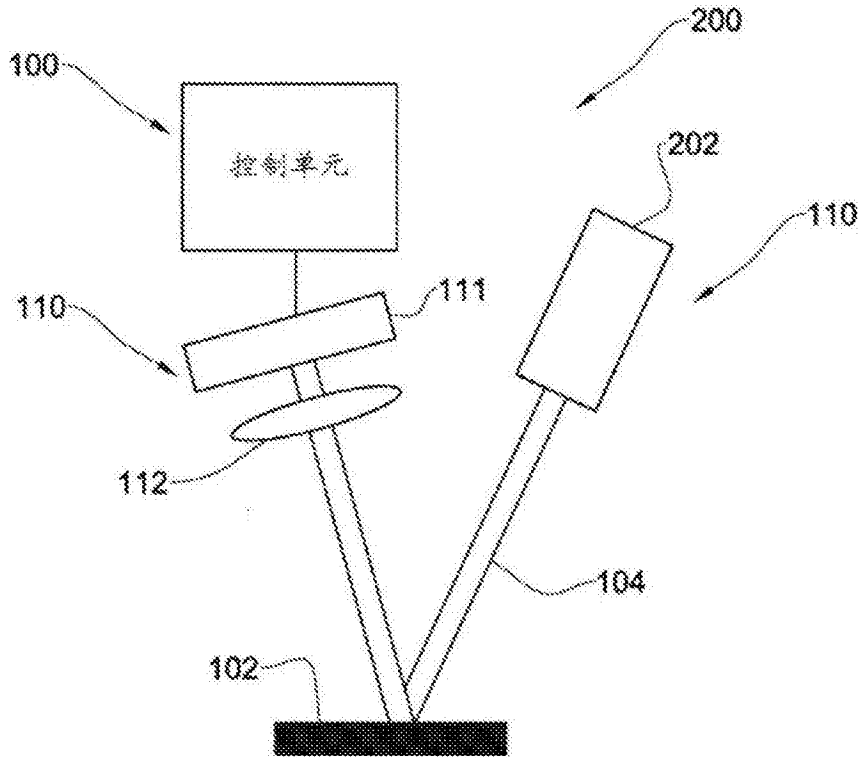


图1B

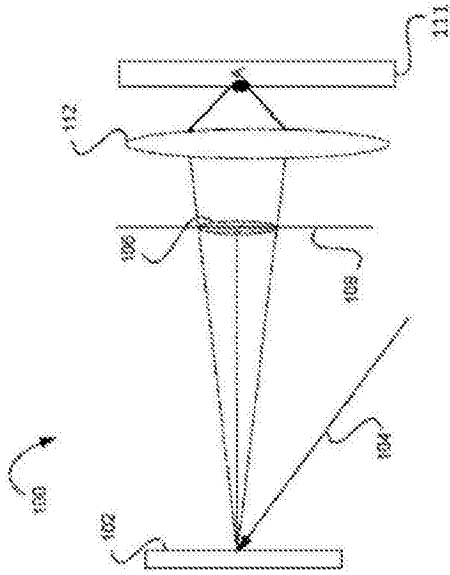


图2A

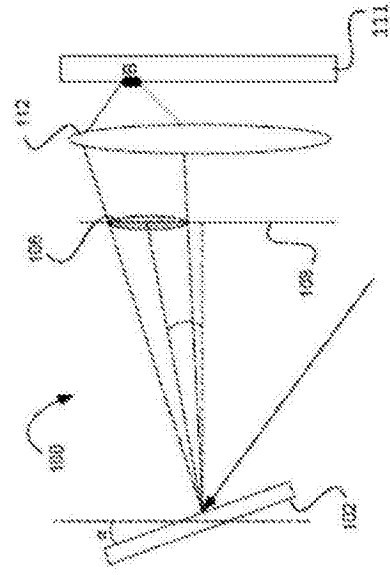


图2B

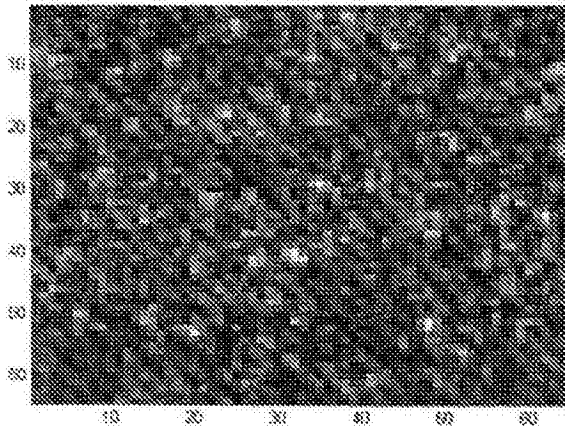


图3A

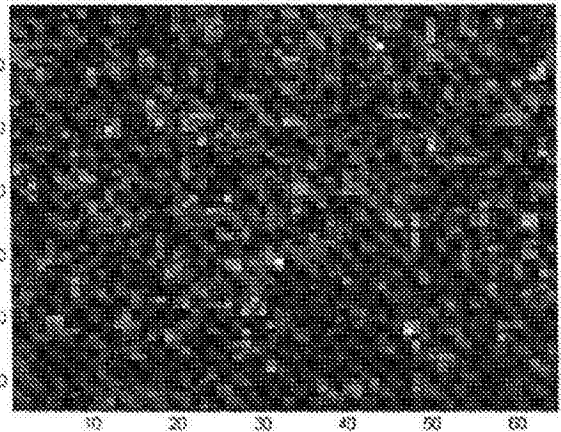


图3B

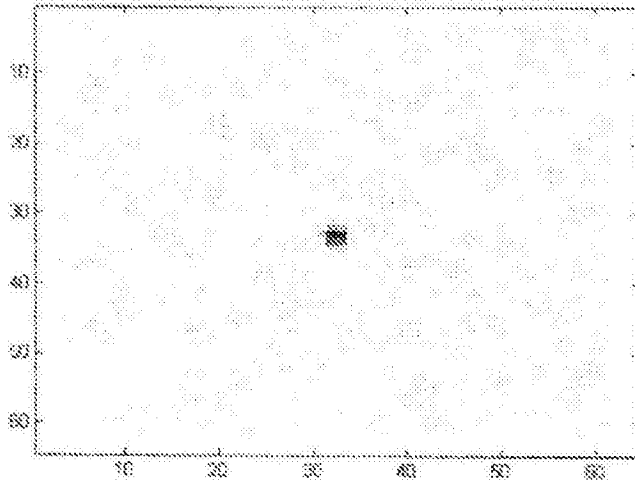


图3C

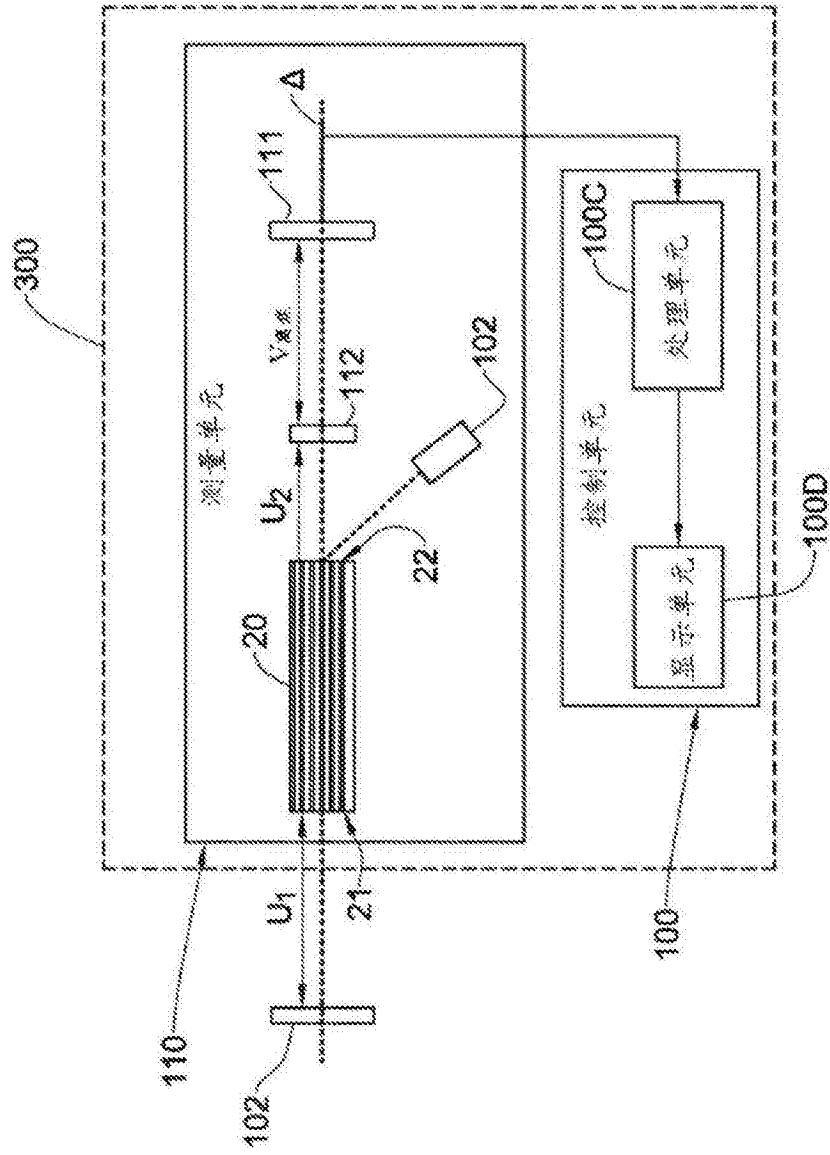


图4

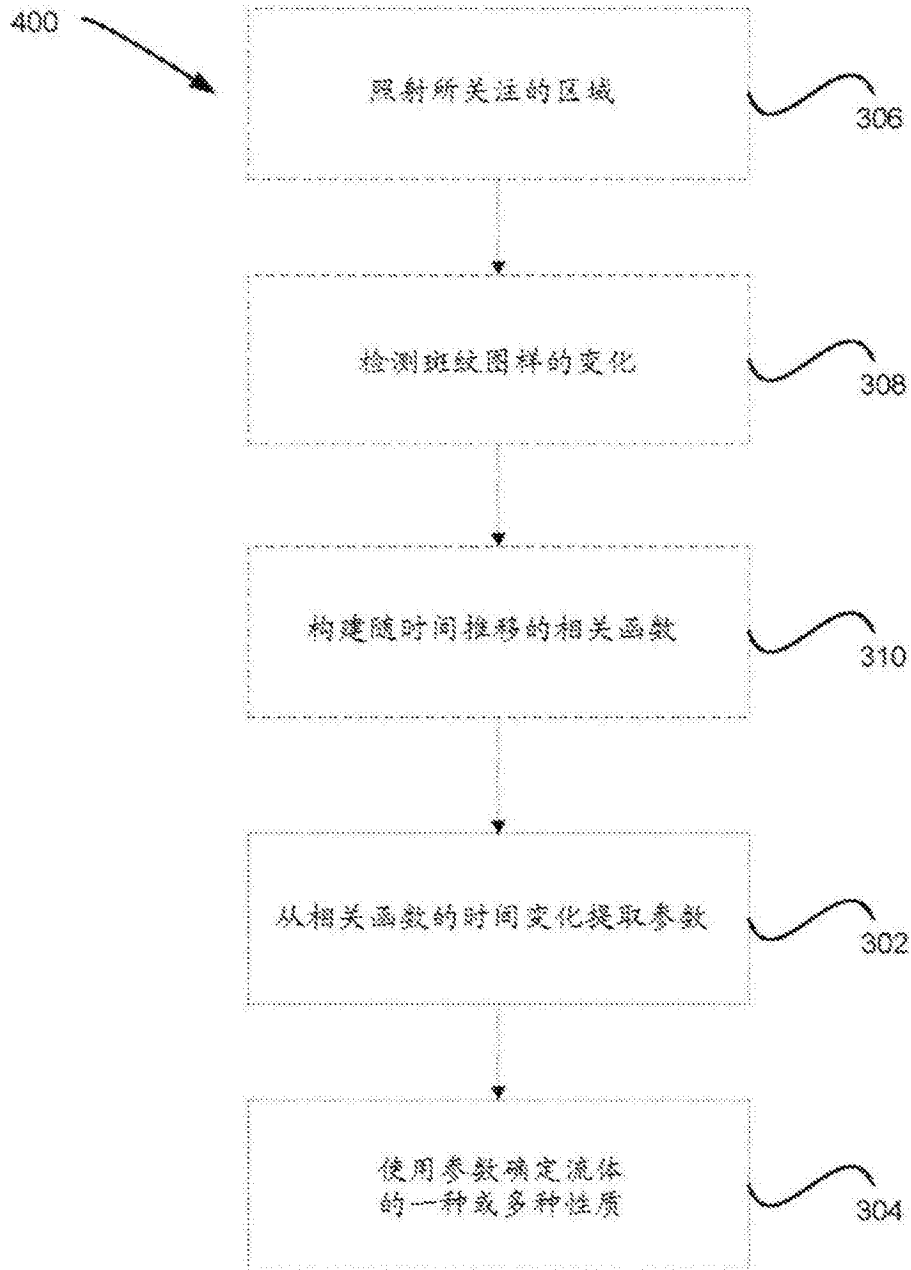


图5

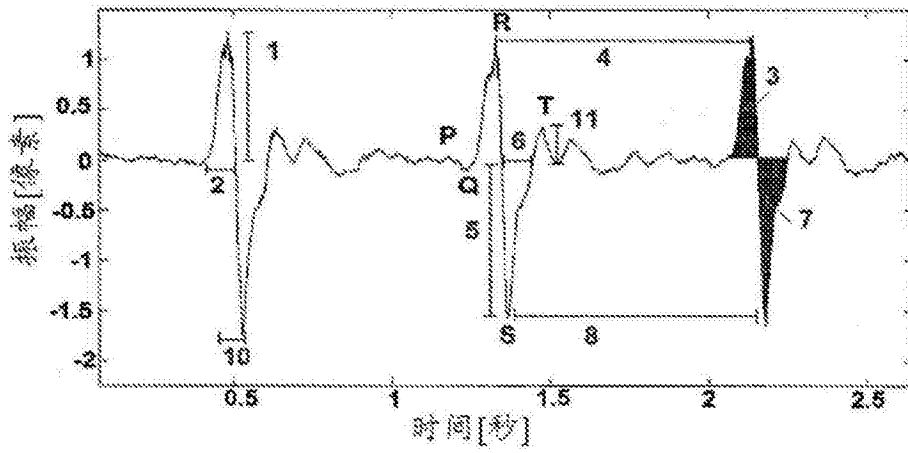


图6A

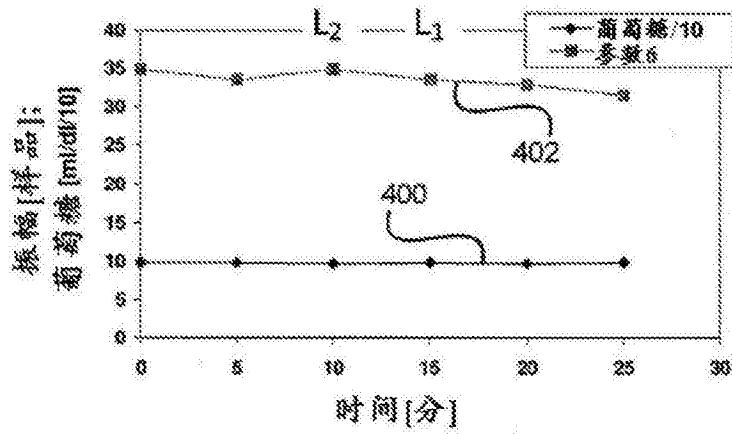


图6B

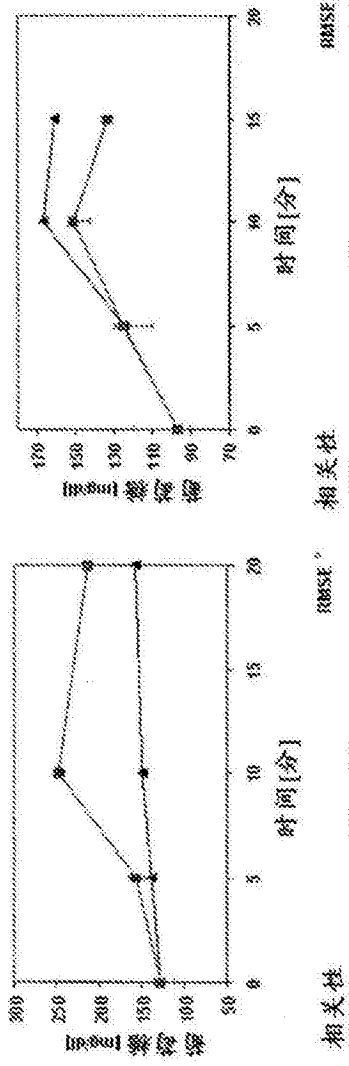


图 6C

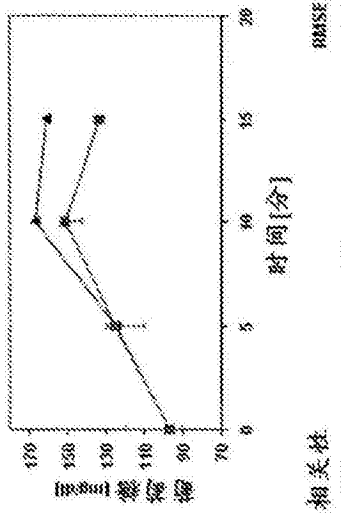


图 6D

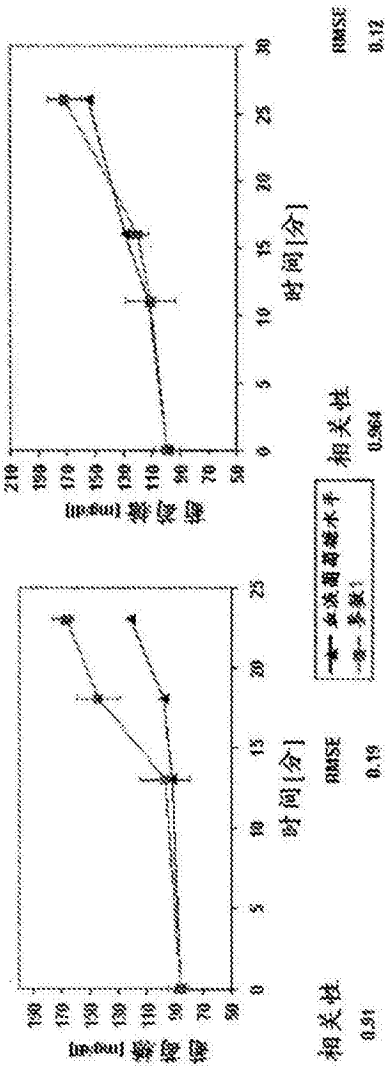


图 6E

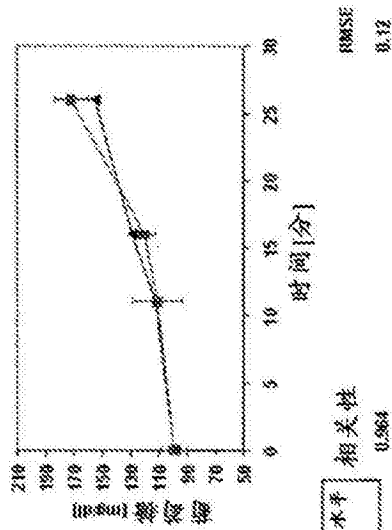


图 6F

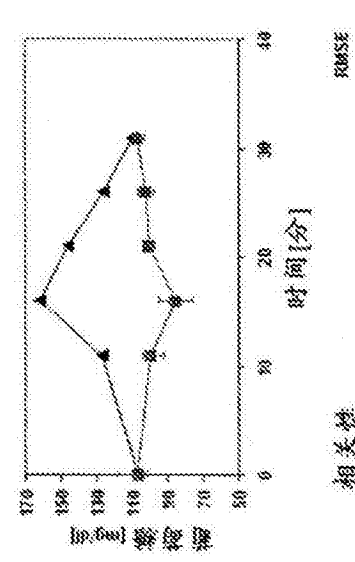


图 7A

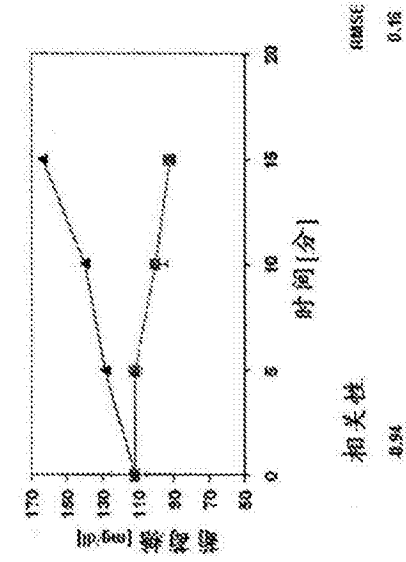


图 7B

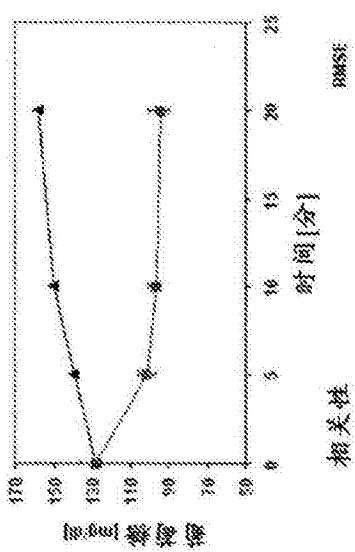


图 7C

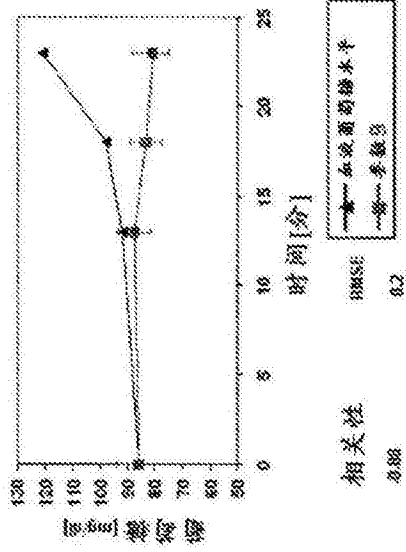


图 7D

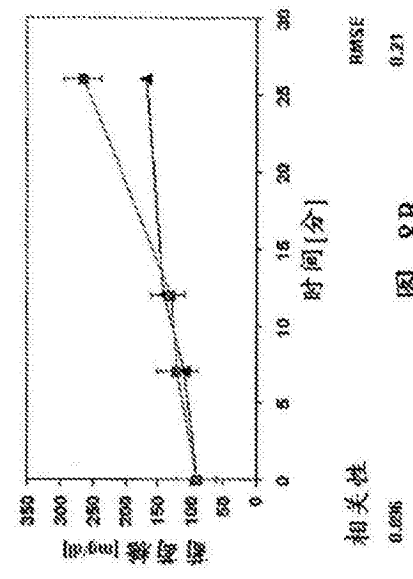


图 8A

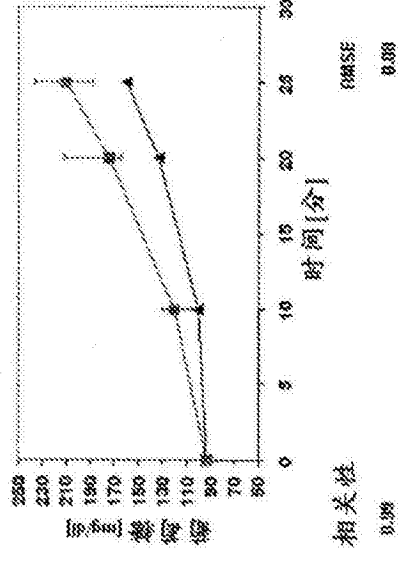


图 8B

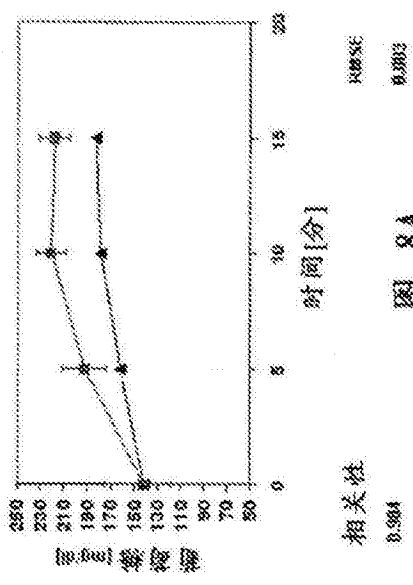


图 8C

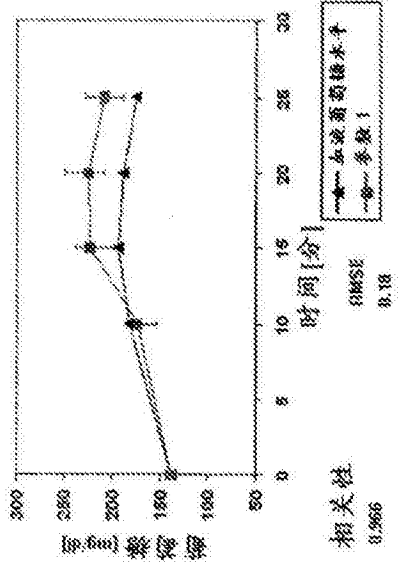
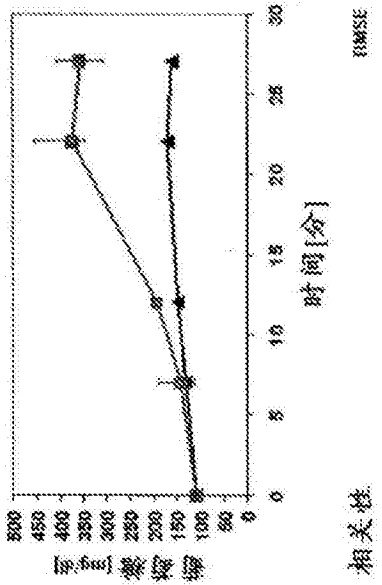


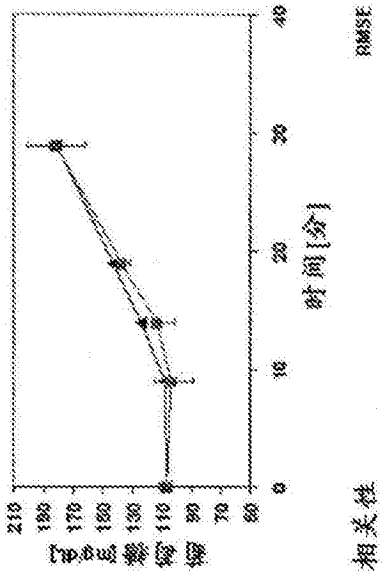
图 8D



相关性 0.93

RMSE 0.028

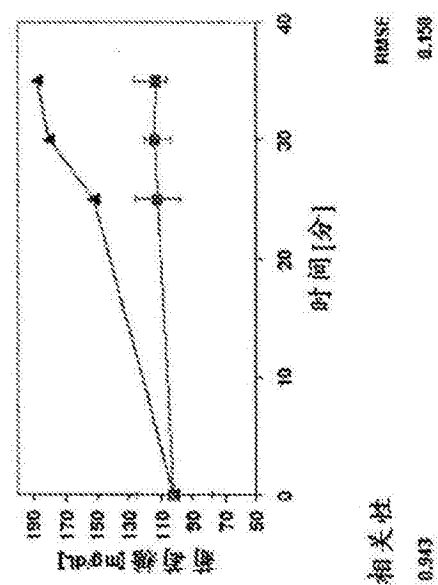
图 9A



相关性 0.98

RMSE 0.158

图 9B

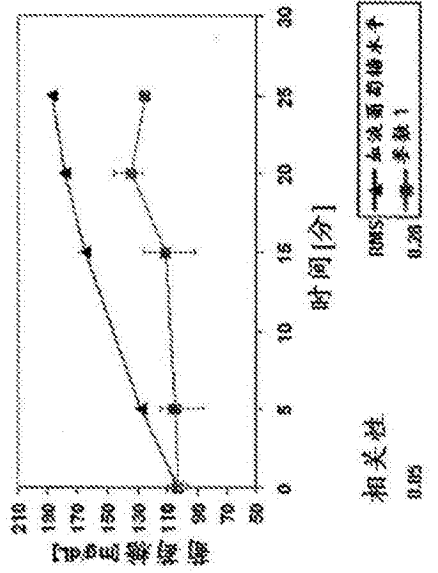


相关性 0.85

RMSE 0.28

相关性	0.85
RMSE	0.28
互质数乘积	190

图 9C



相关性 0.943

RMSE 0.158

图 9D

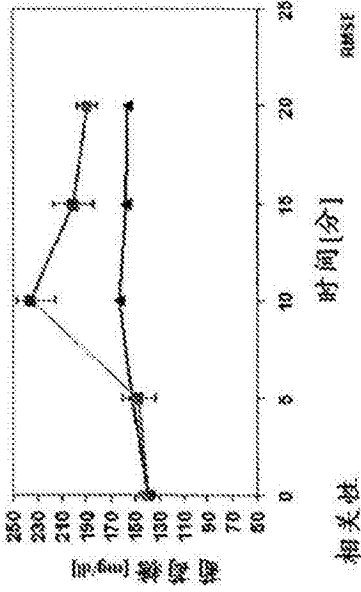


图 10A

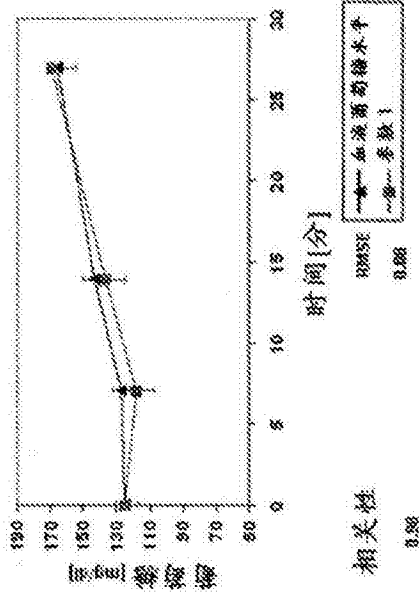


图 10B

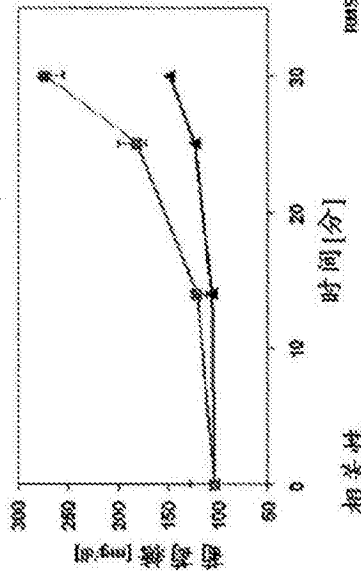


图 10C

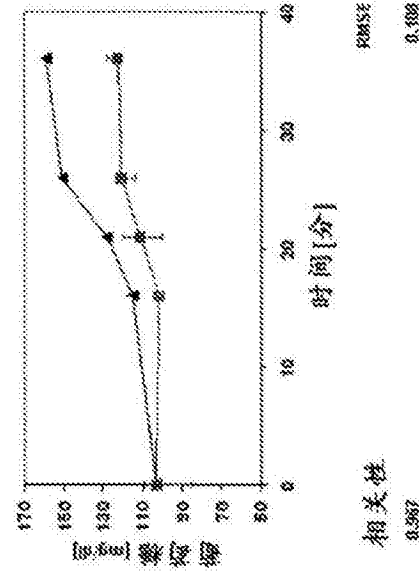


图 10D

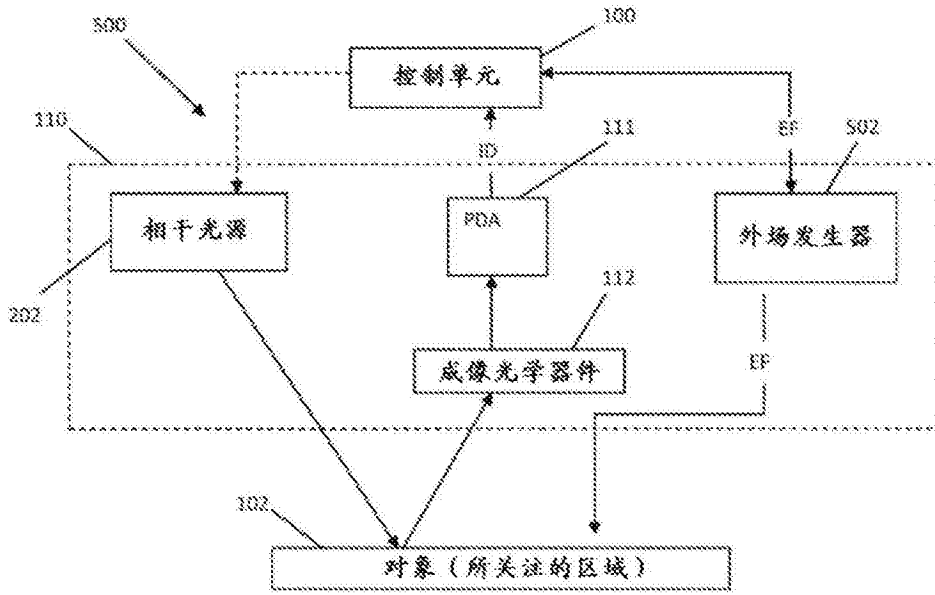


图11A

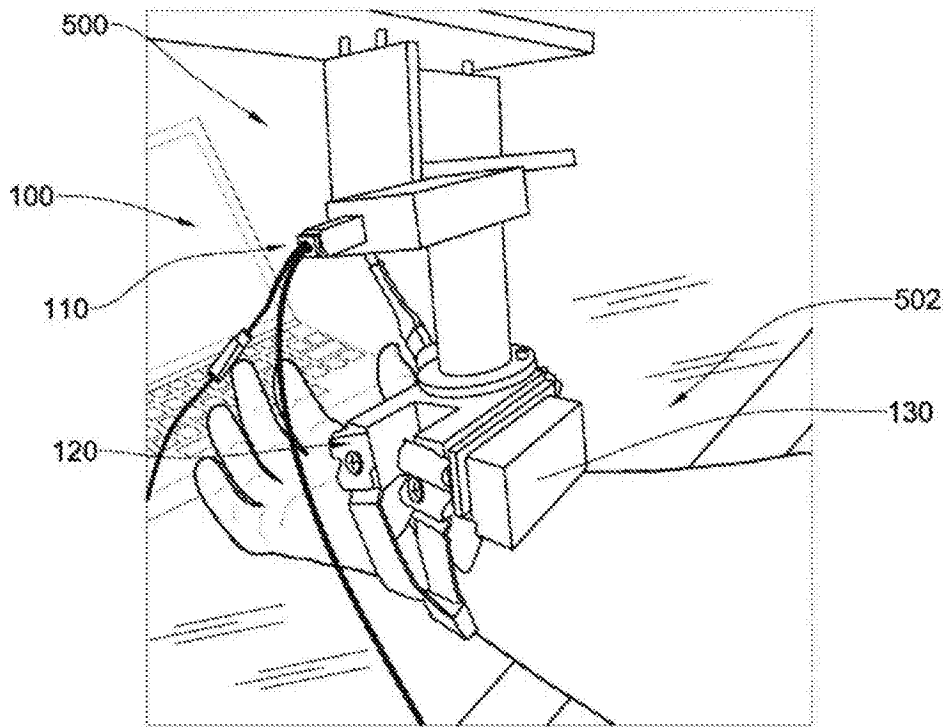


图11B

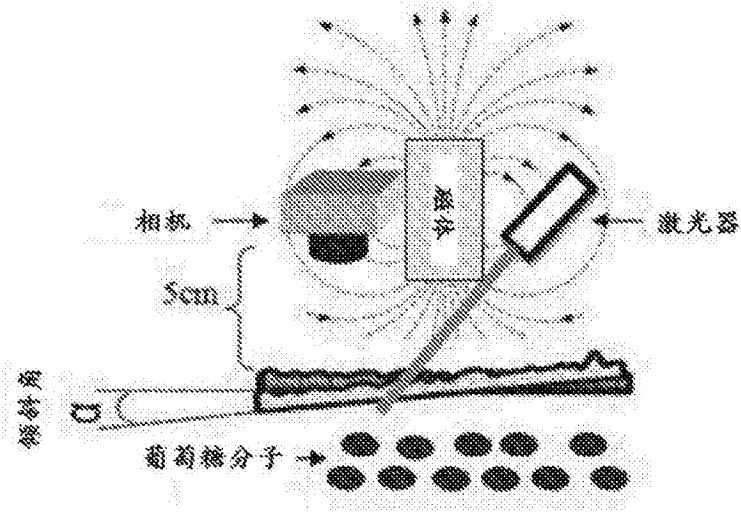


图11C

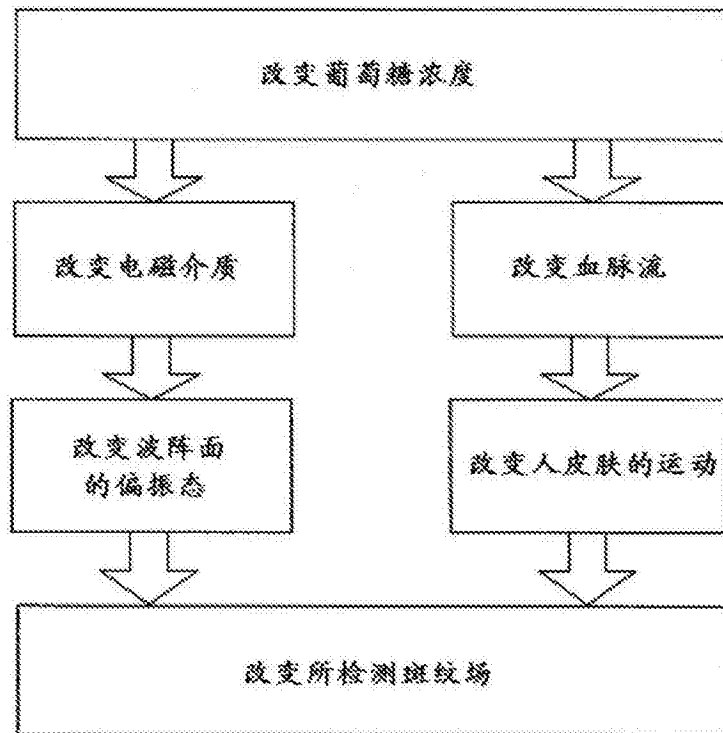


图11D

通过光声机进行ECG测量

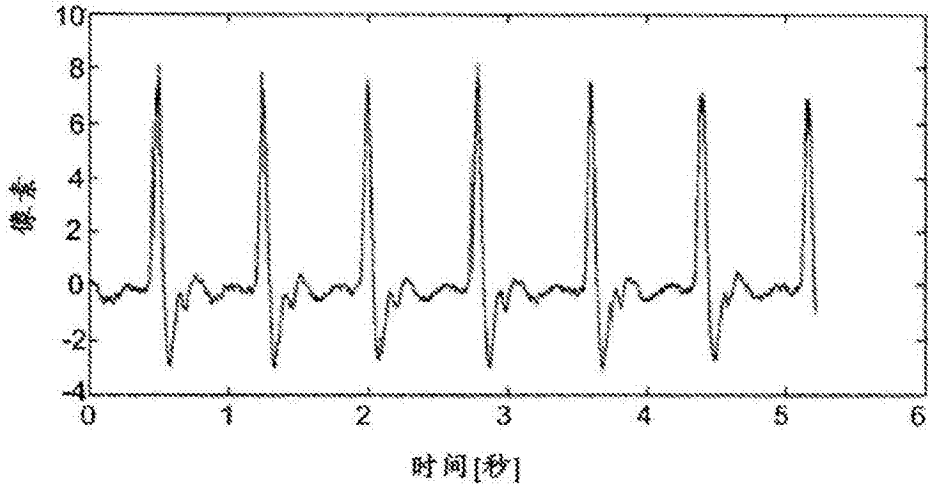


图11E

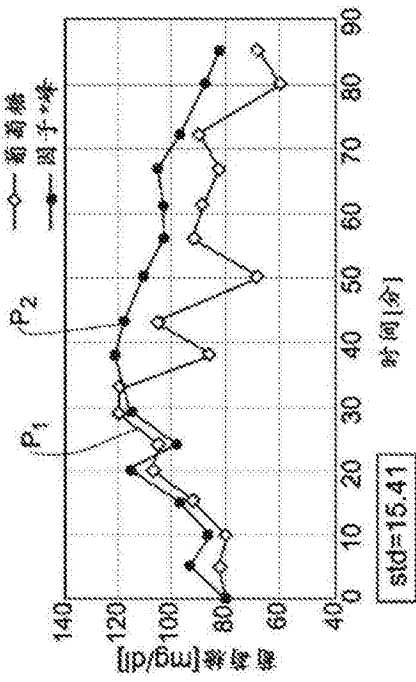


图11F

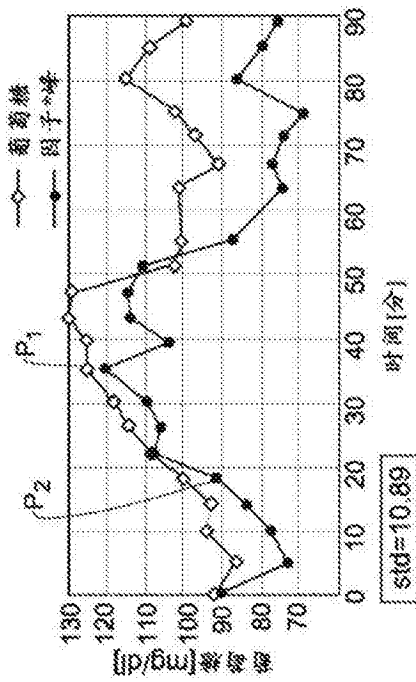


图11G

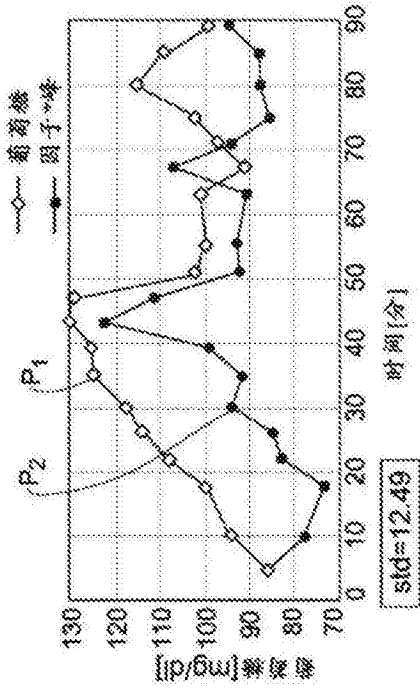


图11H

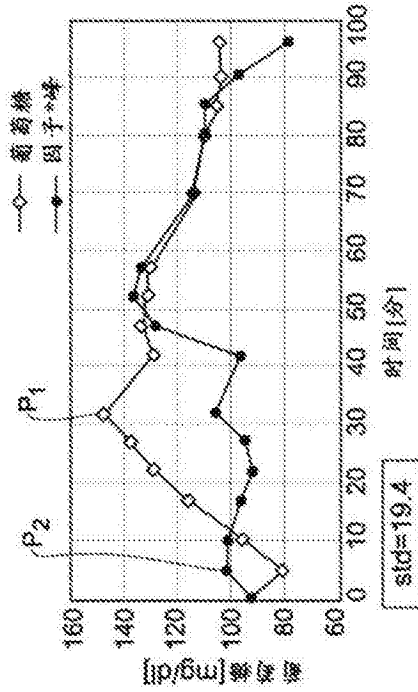


图11I



图11J

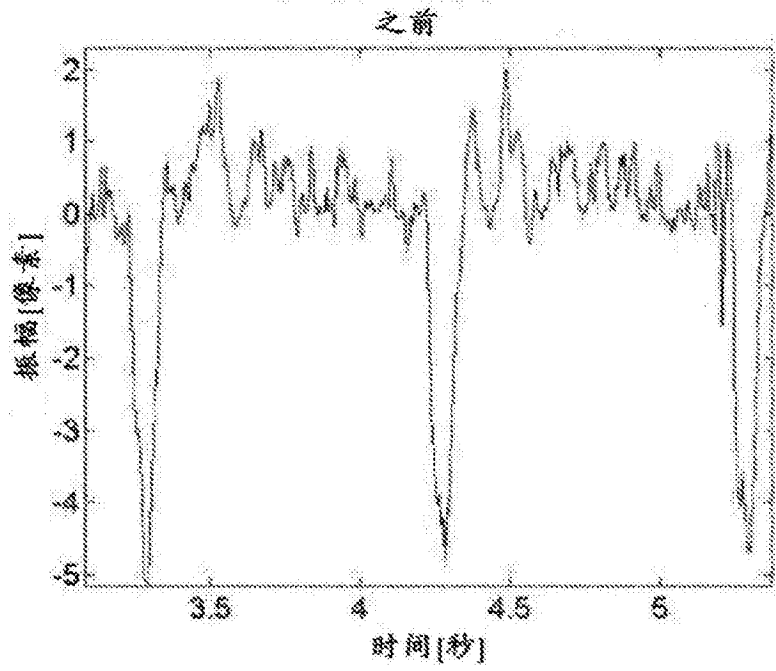


图12A

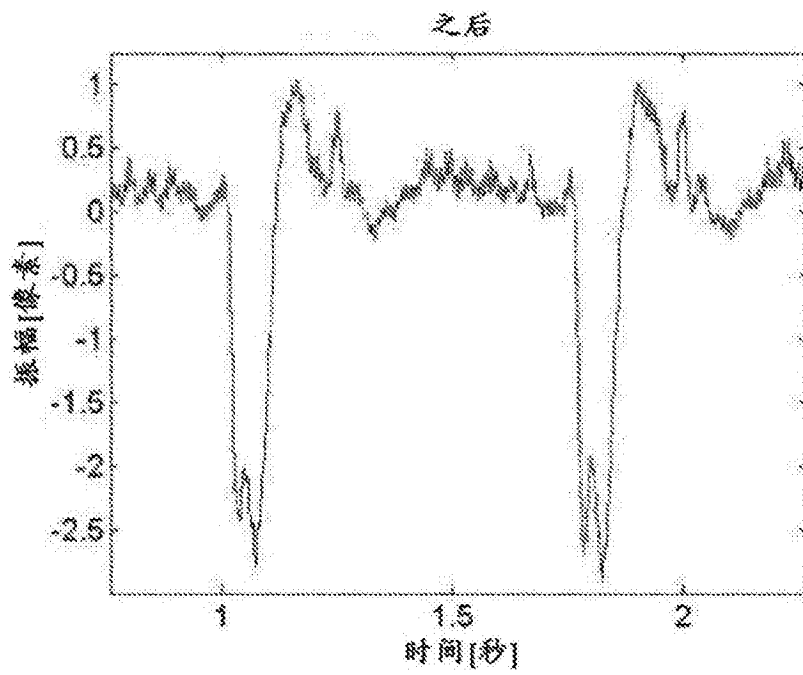


图12B

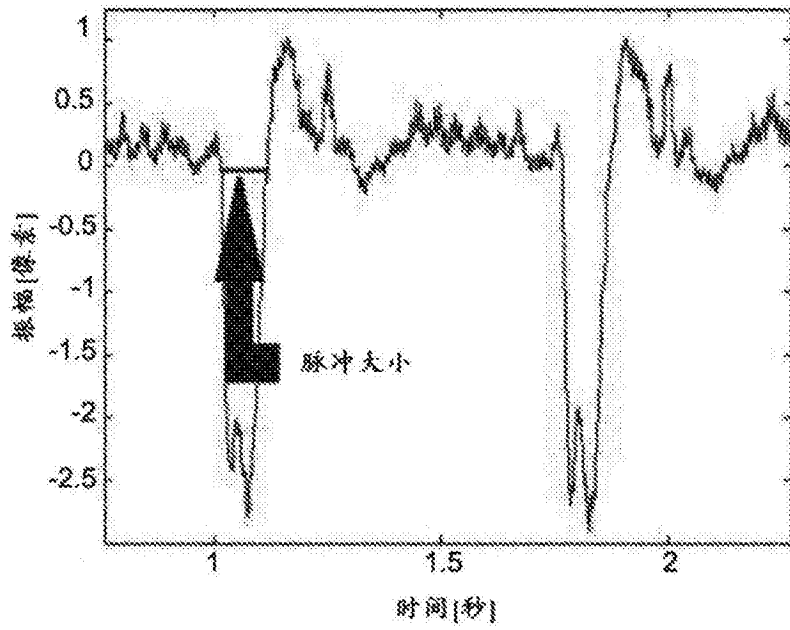


图13

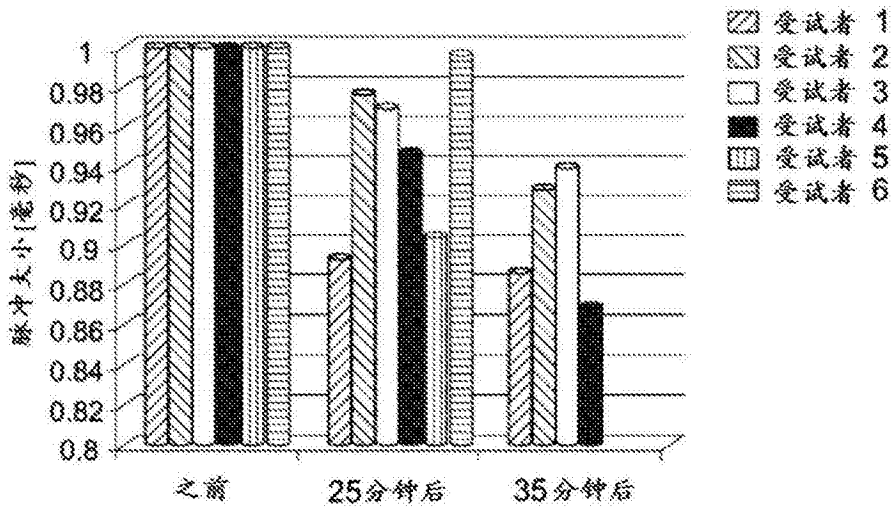


图14A

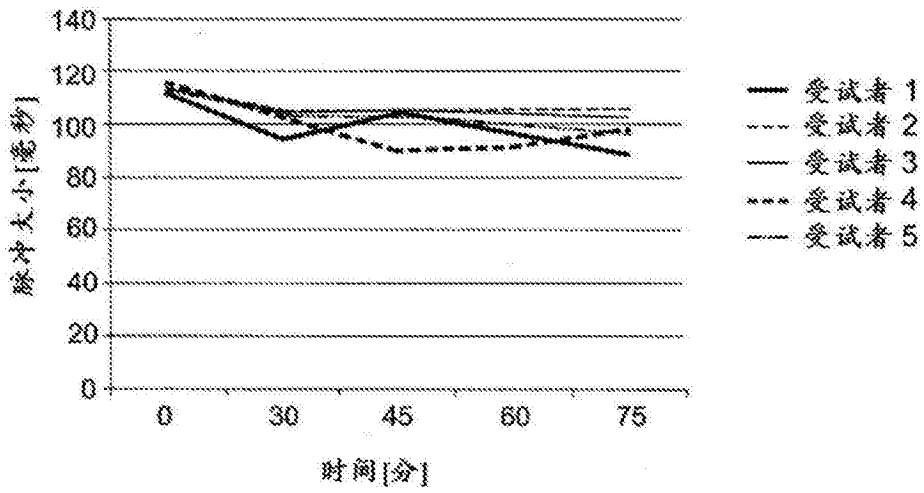


图14B

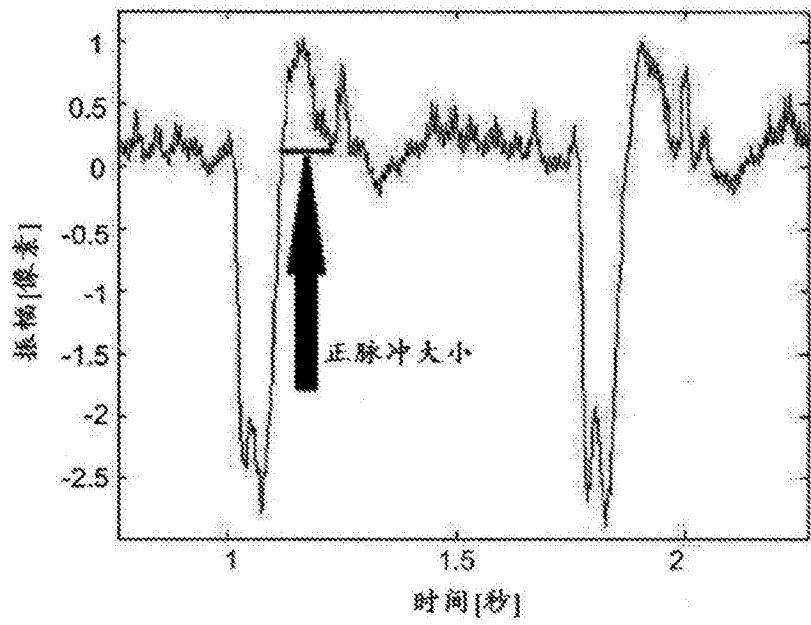


图15

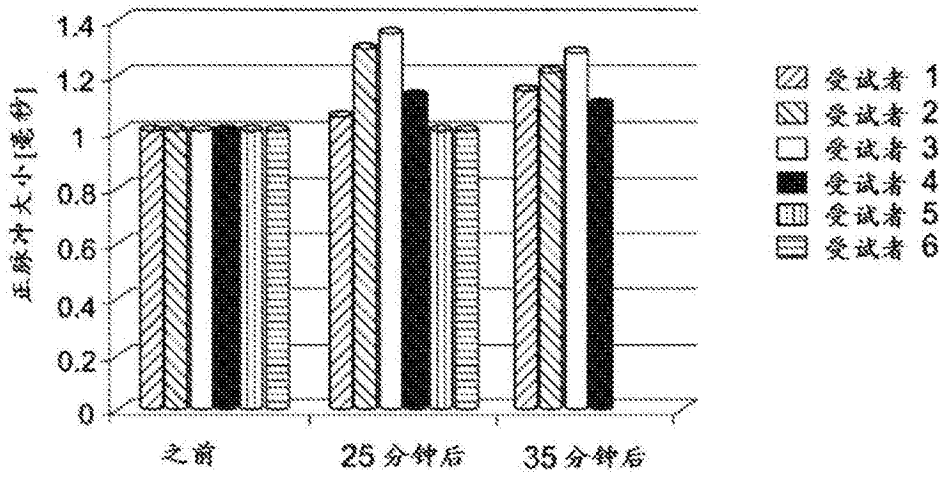


图16A

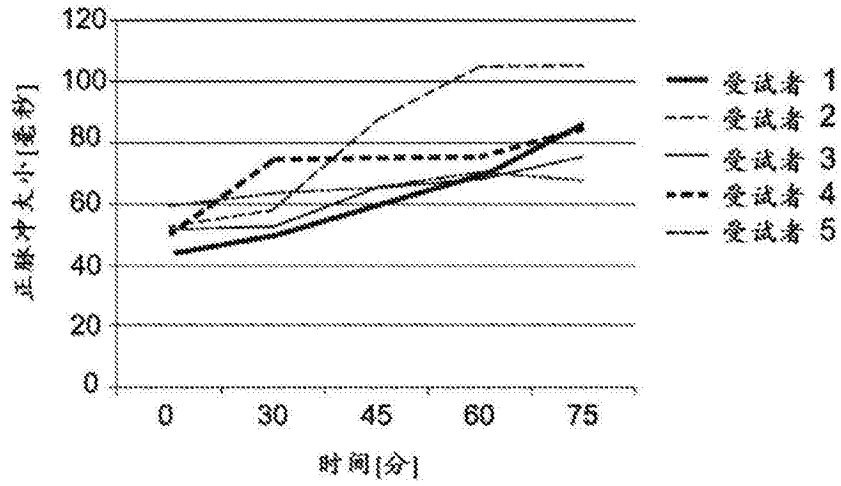


图16B

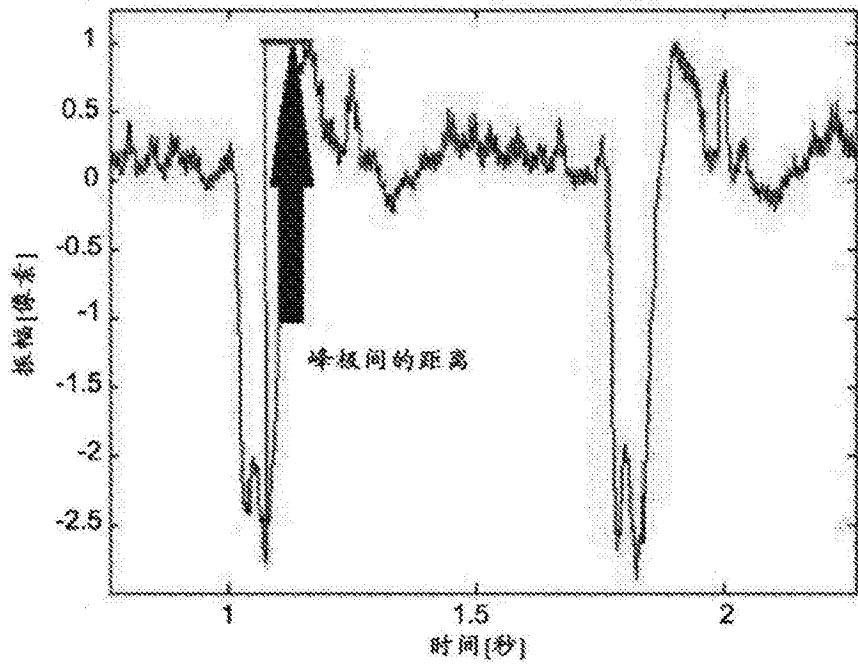


图17

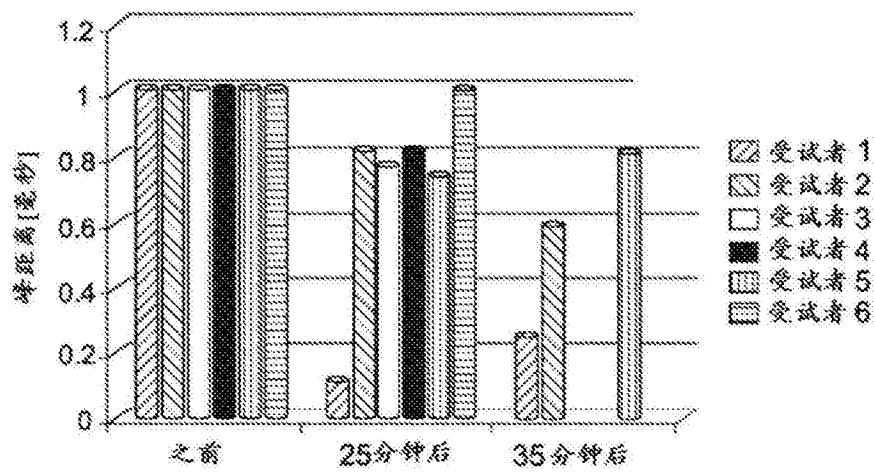


图18A

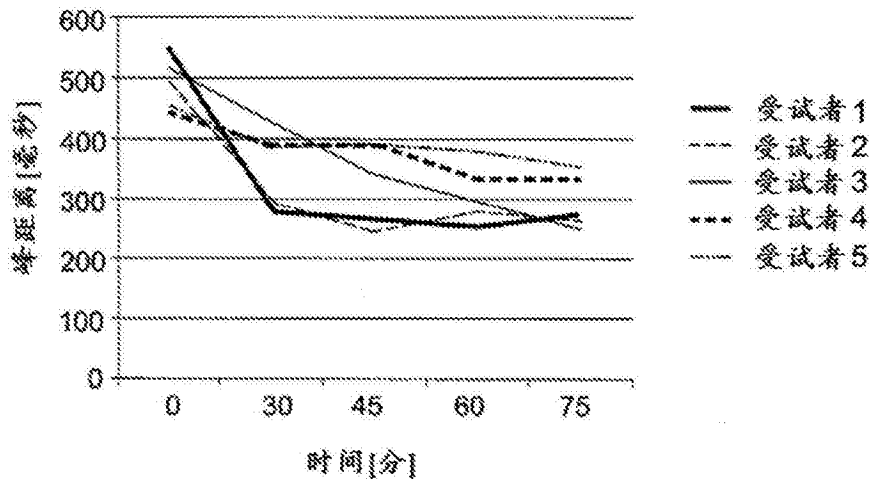


图18B

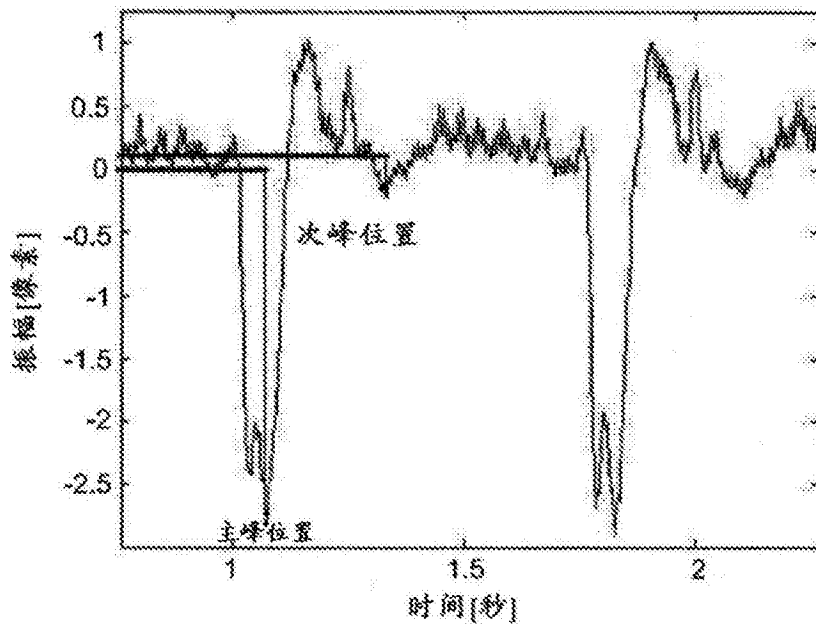


图19

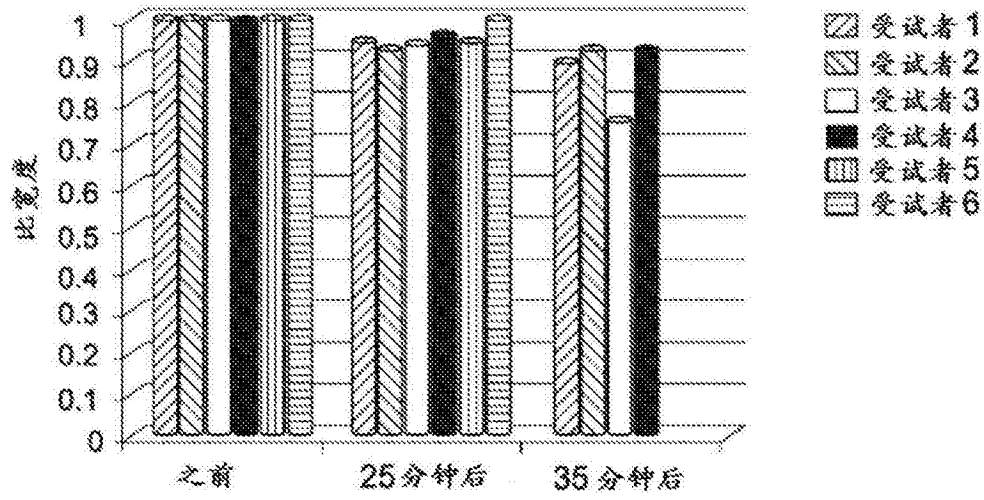


图20A

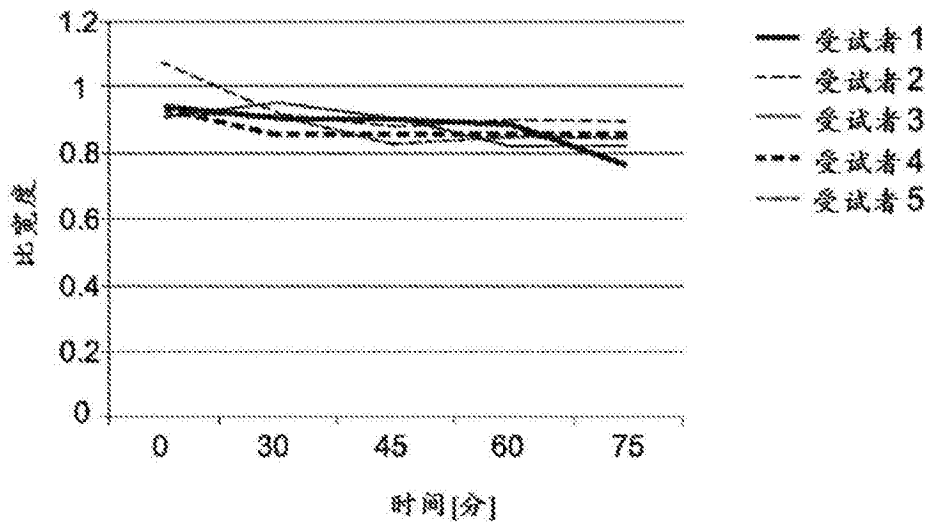


图20B

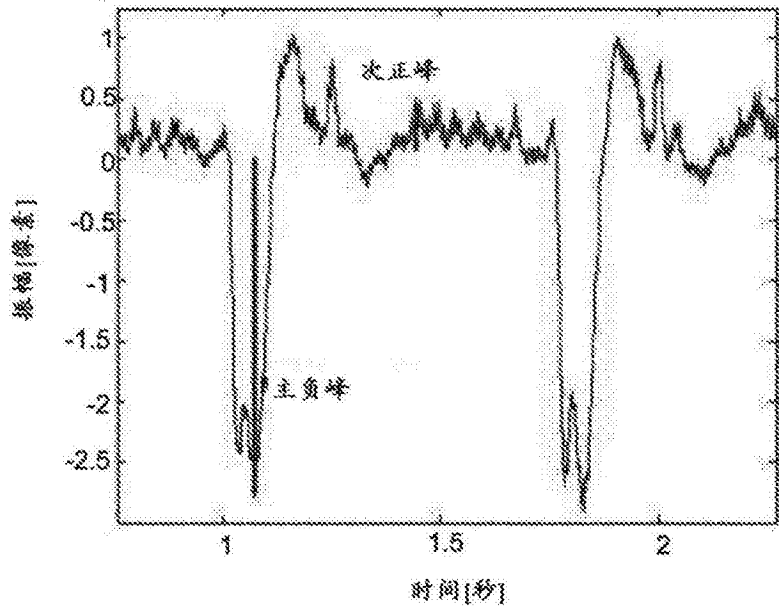


图21

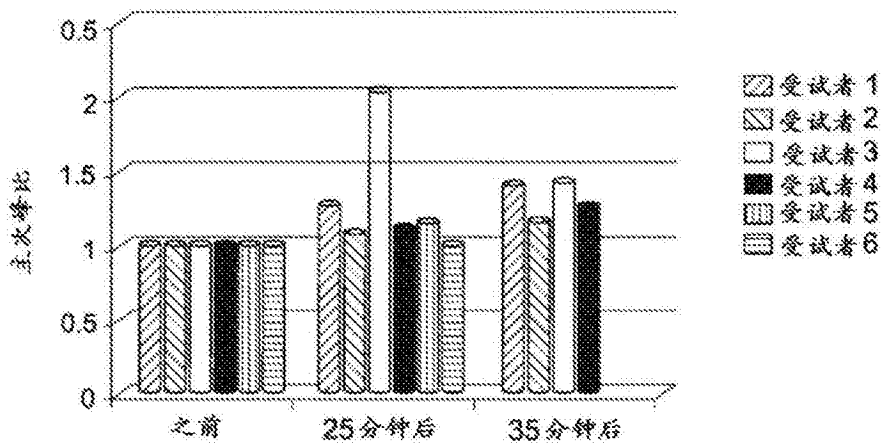


图22A

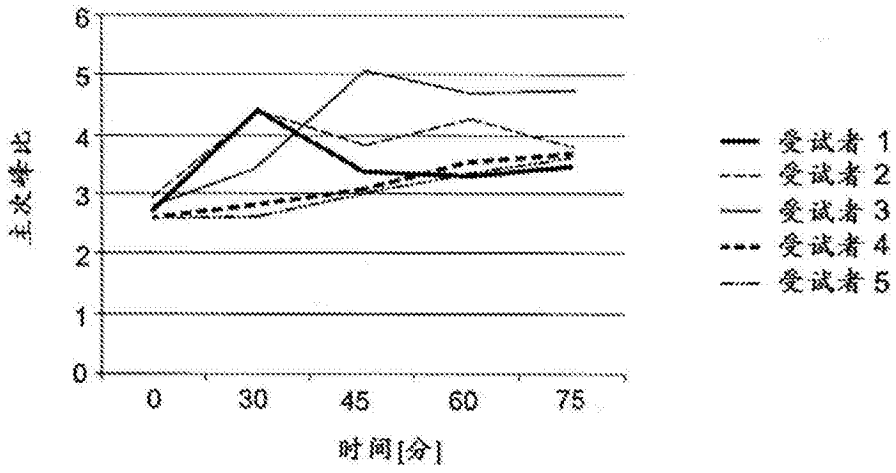


图22B

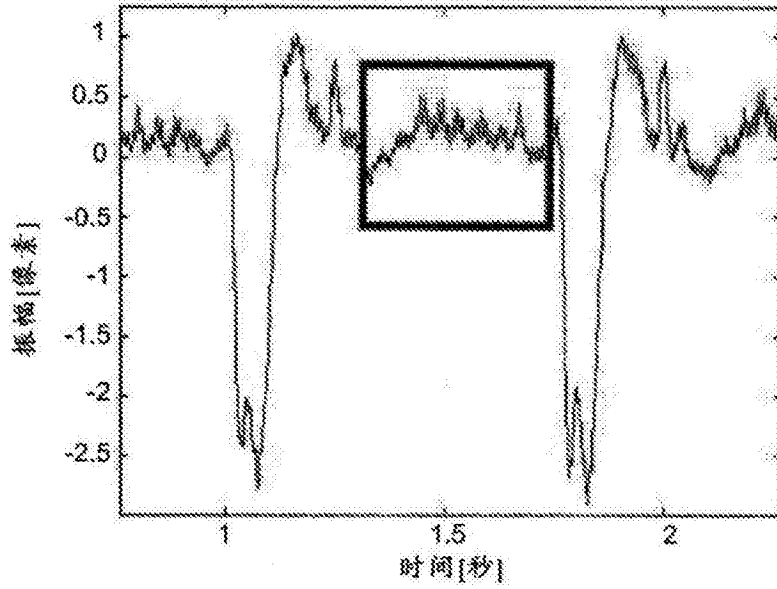


图23

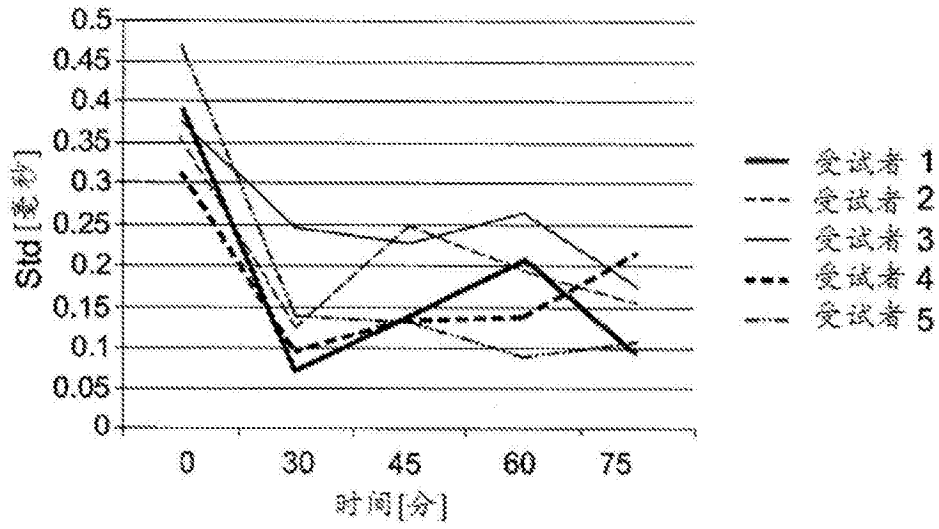


图24

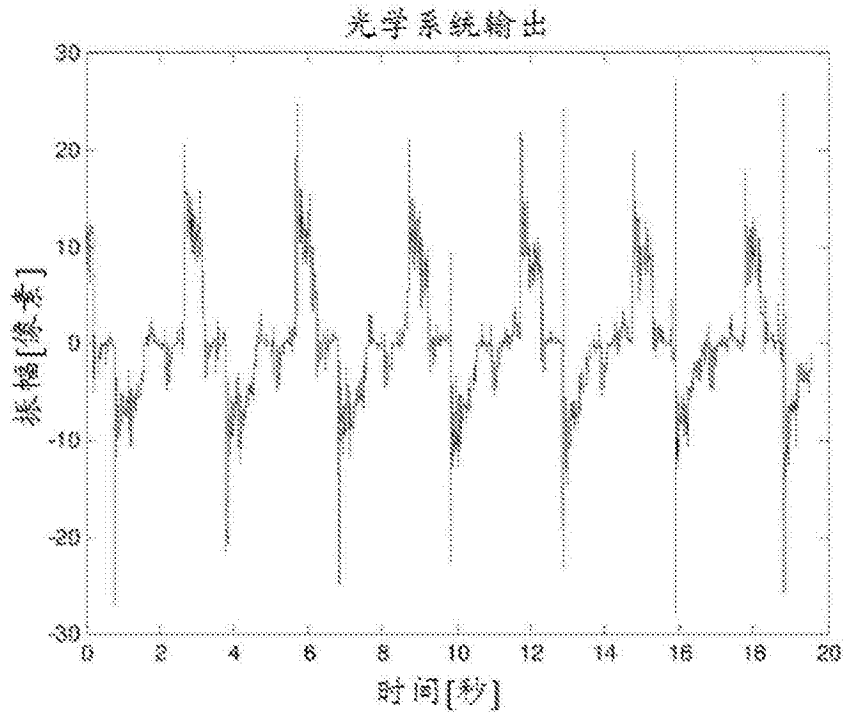


图25A

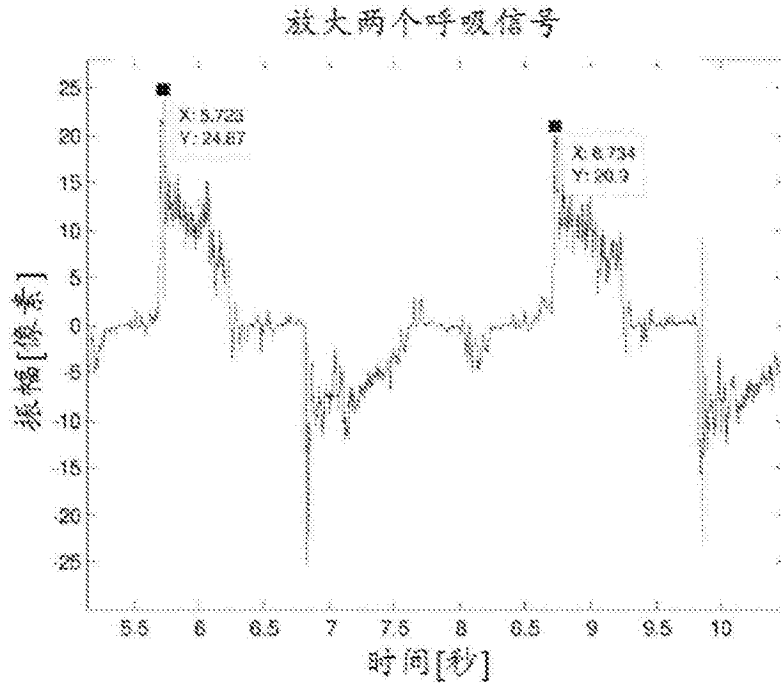


图25B

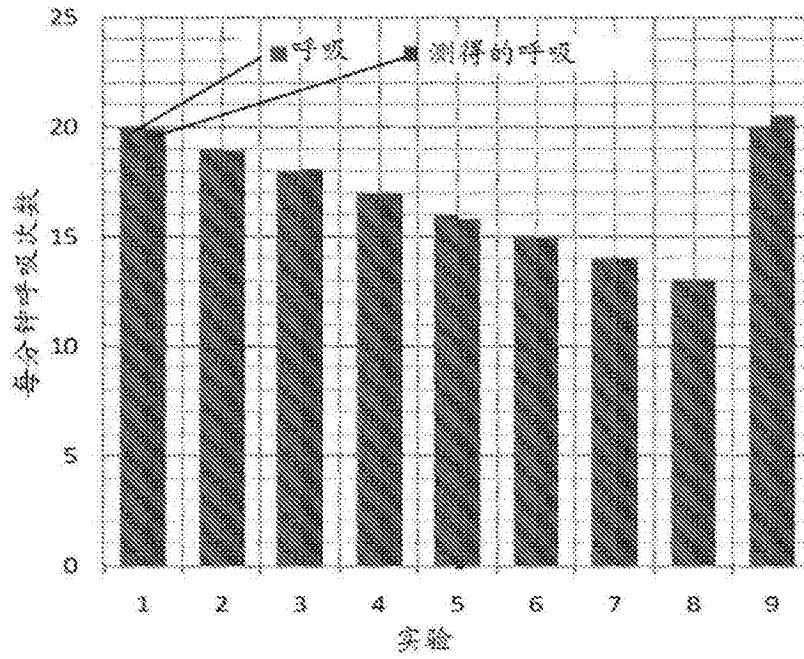


图25C

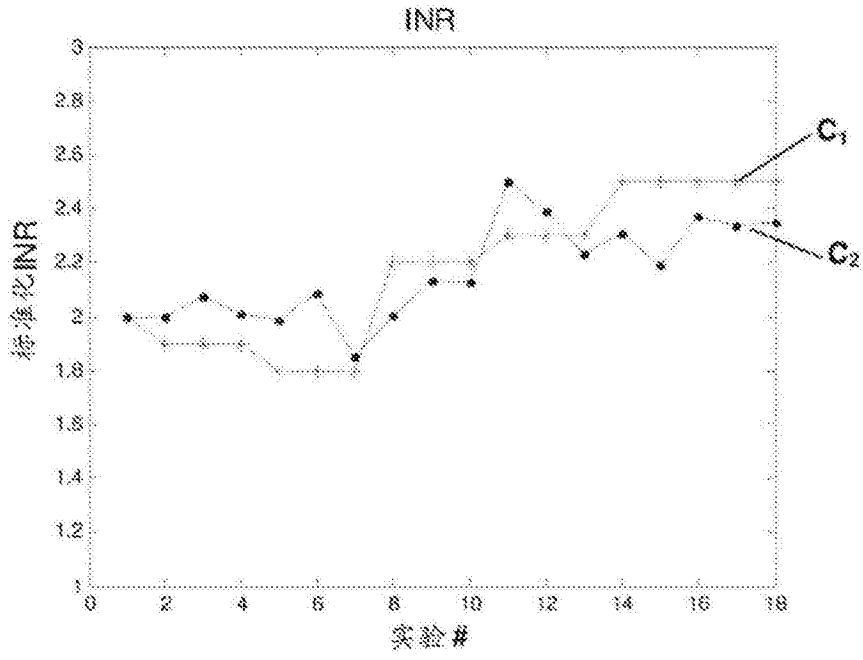


图26

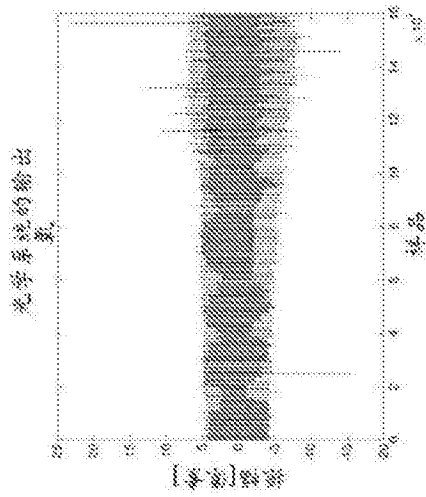


图27A

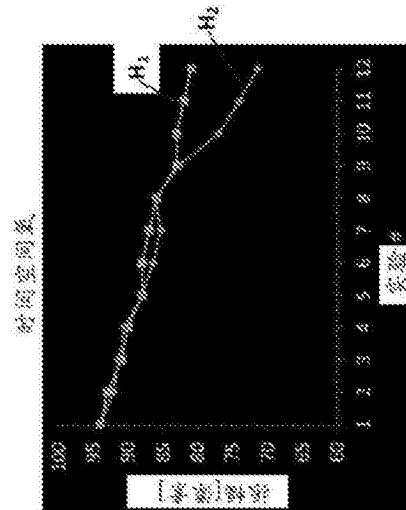


图27B

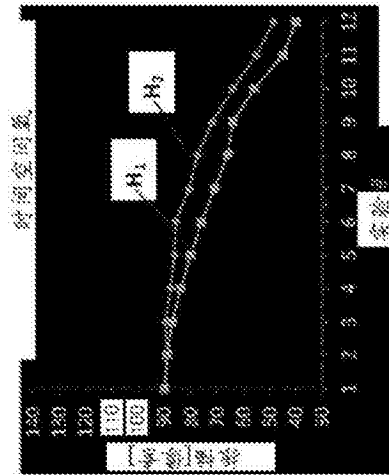


图27C

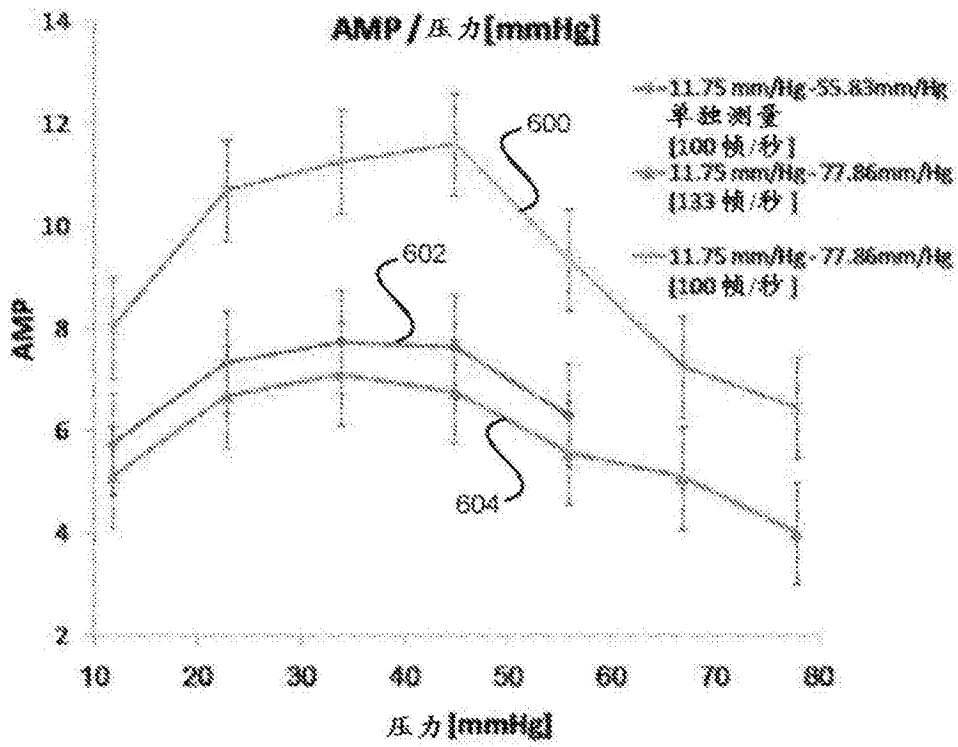


图28

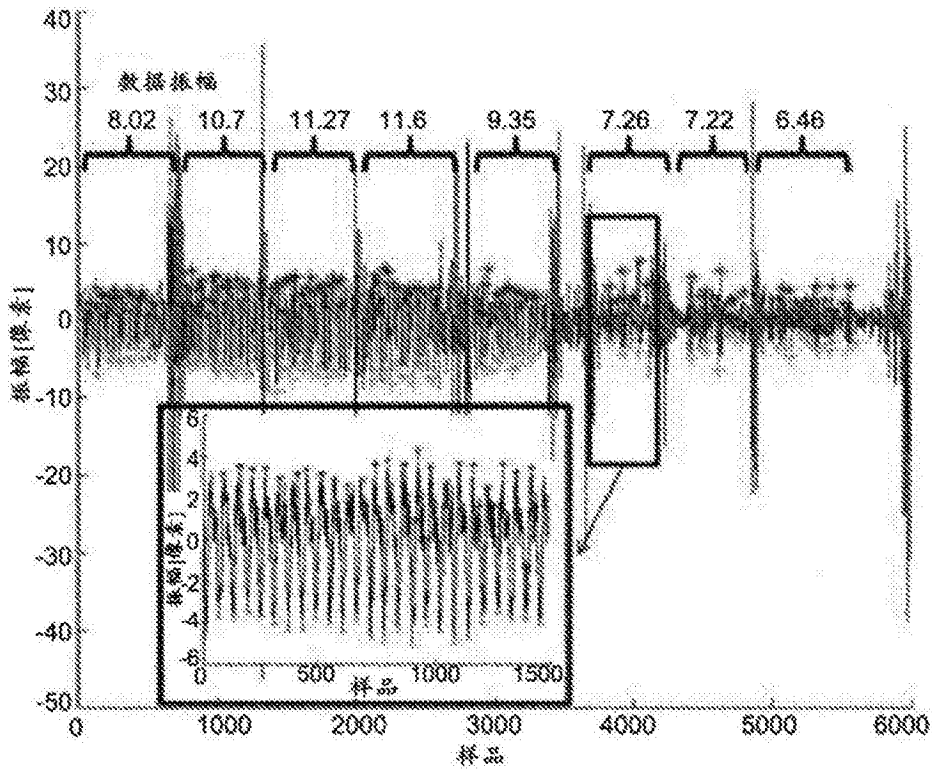


图29

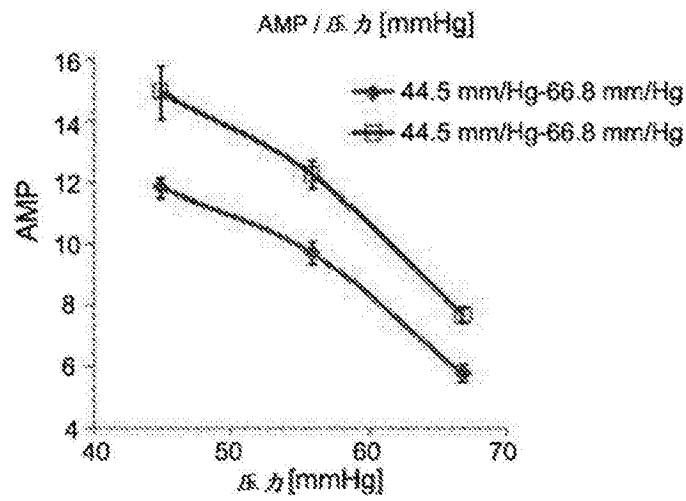


图30

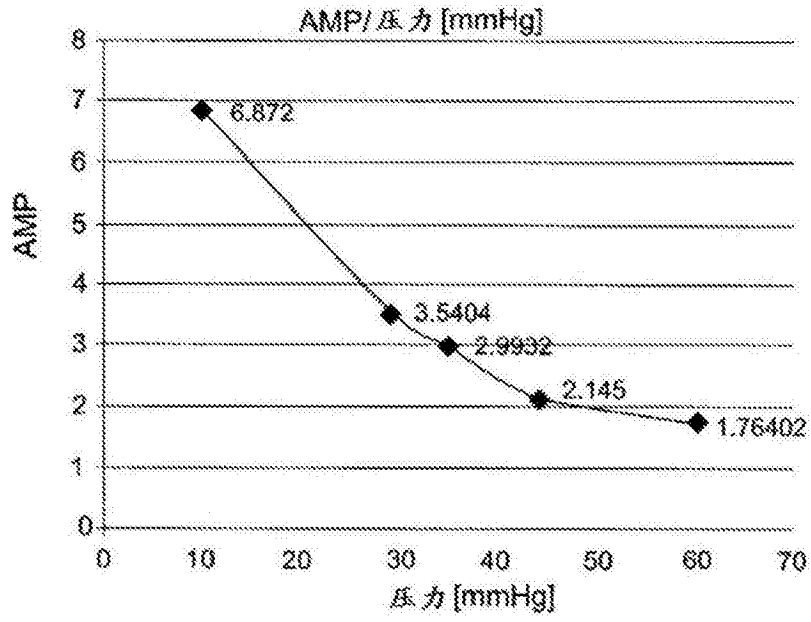


图31

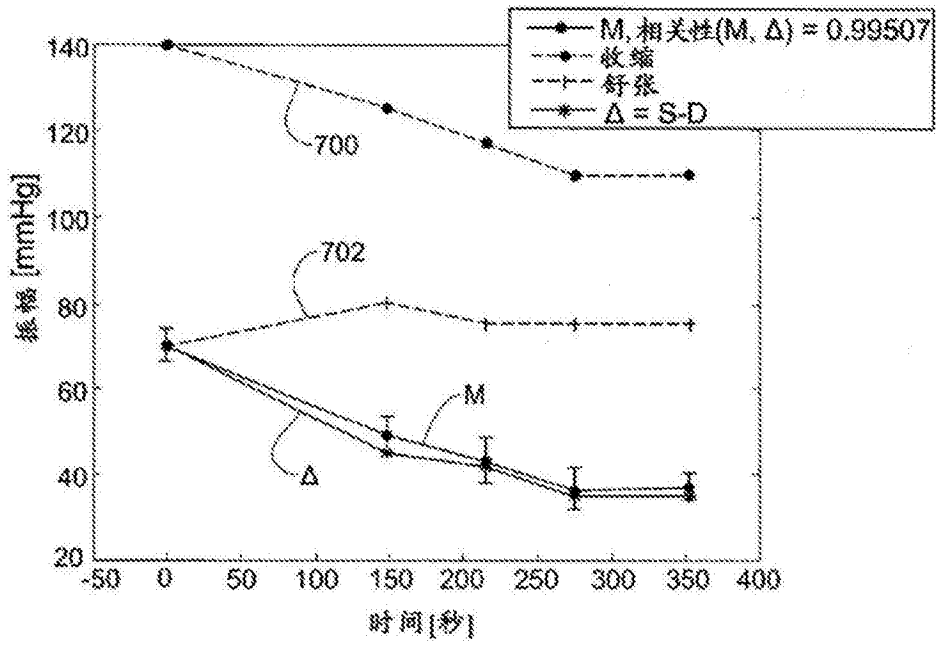


图32

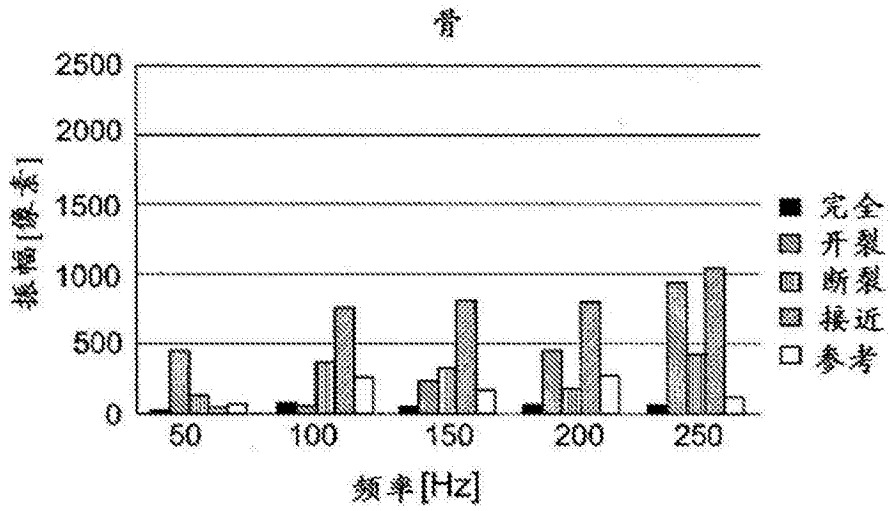


图33A

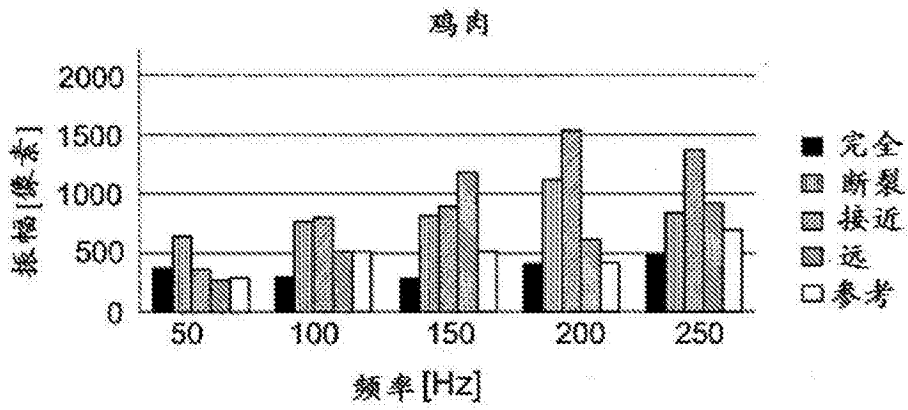


图33B

专利名称(译)	用于非侵入性地监测个体的生物学或生物化学参数的方法和系统		
公开(公告)号	CN106061373A	公开(公告)日	2016-10-26
申请号	CN201580011995.4	申请日	2015-01-28
申请(专利权)人(译)	巴伊兰大学 瓦伦西亚大学		
当前申请(专利权)人(译)	巴伊兰大学 瓦伦西亚大学		
[标]发明人	泽埃夫扎列夫斯基 哈维尔加西亚 叶夫根尼拜德曼 伊斯雷尔马加利特 尼西姆尼桑奥扎娜 纳达夫阿贝尔 维森特米科 马丁桑兹萨巴特尔 耶尔比希茨 阿萨夫沙哈蒙		
发明人	泽埃夫·扎列夫斯基 哈维尔·加西亚 叶夫根尼·拜德曼 伊斯雷尔·马加利特 尼西姆·尼桑·奥扎娜 纳达夫·阿贝尔 维森特·米科 马丁·桑兹萨巴特尔 耶尔·比希茨 阿萨夫·沙哈蒙		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/145 A61B3/16 G01N33/483 G01B5/10		
CPC分类号	A61B3/165 A61B5/0066 A61B5/0077 A61B5/0084 A61B5/01 A61B5/02028 A61B5/02035 A61B5/0205 A61B5/02133 A61B5/0215 A61B5/0261 A61B5/0816 A61B5/14532 A61B5/14546 A61B5/1455 A61B5 /14551 A61B5/1459 A61B5/442 A61B5/4504 A61B5/4875 A61B5/72 A61B3/0008 A61B3/16 A61B5 /02416 A61B5/0295 A61B5/083 A61B5/14542 A61B5/7278 A61B3/102 A61B5/0803 A61B5/14507		
代理人(译)	李春晖		
优先权	14/168730 2014-01-30 US		
其他公开文献	CN106061373B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供一种用于监测受试者身体的一种或多种状况的系统和方法。所述系统包括：控制单元，所述控制单元包括输入端口，所述输入端口用于接收图像数据和指示至少一种在由所述受试者身体的一部分收集所述图像数据期间施加至所述受试者身体的所述部分的外部刺激(外场)的数据；存储器设备；和处理设备。所述图像数据指示根据某一采样时间模式由所述受试者身体的所述部分生成的斑纹图样的序列。所述处理设备被配置且可用于开展以下操作：利用指示外加场的所述数据来处理所述图像数据，所述处理包括确定所述序列中连续斑纹图样间的空间相关函数，和确定形式为所述相关函数的至少一个特征的时变函数的时变空间相关函数，所述相关函数指示所述斑纹图样随时间的变化；选择所述时变空间相关函数的至少一个参数，并对所述至少一个参数应用一个

或多个模型，以确定一种或多种相应身体状况；以及生成指示所述一种或多种相应身体状况的输出数据。

