



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380109473.5

[43] 公开日 2006年3月8日

[11] 公开号 CN 1744853A

[22] 申请日 2003.12.2
[21] 申请号 200380109473.5
[30] 优先权
 [32] 2002.12.2 [33] US [31] 60/430,268
[86] 国际申请 PCT/IL2003/001020 2003.12.2
[87] 国际公布 WO2004/049899 英 2004.6.17
[85] 进入国家阶段日期 2005.8.2
[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·内尔松 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 23 页 附图 8 页

[54] 发明名称

基于光学成像的动脉硬化表征

[57] 摘要

一种方法和系统，其用于通过观察诸如视网膜脉管这样的可光学接近的血管中血流的特征来检测对象的血管壁的性质异常。拍摄一系列时间序列的图像，然后所述图像被处理以消除背景和导致红血球运动可视。从该血流的特征获取关于已被成像的所述血管内壁状态的信息。可以外推该信息以提供关于体内任何其它地方的血管状态的信息。另外，描述了一种方法和系统，其通过使用具有期望的光学和放射线特性的分子标记来标记所述斑块，并且在光学可接近血管中直接成像所述斑块，或者通过成像体内任何地方血管的斑块中的放射性标记，从而检测血壁上的动脉硬化斑块。

1. 一种对象的脉管分析方法，包括以下步骤：
对对象的至少一个光学可接近血管光学成像；
从所述光学成像确定所述至少一个光学可接近血管中红血球的至少一个流动特征；和
利用所述至少一个流动特征确定所述至少一个光学可接近血管的内壁上的糙度。
2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述至少一个光学可接近血管是视网膜血管。
3. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述对象的所述至少一个光学可接近血管位于内部器官的组织中。
4. 根据权利要求 3 所述的方法，其中所述组织从以下组中选择，其中该组包括食管组织，胃肠组织，脑组织，和通道的内表面。
5. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其中无创地执行检测所述对象的血管内壁上糙度的存在。
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一所述的方法，其中所述光学成像包括获取所述至少一个光学可接近血管中的红血球的至少两个连续图像。
7. 根据权利要求 1 至 6 中任一所述的方法，还包括下面的步骤：
利用所述至少一个光学可接近血管的所述内壁上所述糙度的确定，以便确定该对象的另一个血管的状况。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一所述的方法，其中所述至少一个光学可接近血管的所述内壁上的所述糙度用于确定该对象中动脉硬化的程度。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一所述的方法，其中所述红血球的至少一个流动特征包括以下中的至少一个：所述红血球的运动线的平均曲率，与所述红血球的运动线的圆柱形对称的偏差，所述红血球的运动线中局部紊流的空间密度，和与所述红血球的运动线的总特征的局部偏差。

10. 一种对象的脉管分析方法，该方法包括以下步骤：

(i)光学成像具有第一血压的对象的至少一个光学可接近血管，所述血压经历变化；

(ii)当所述对象的所述血压已变化到第二值时再次光学成像所述至少一个光学可接近血管；

(iii)在所述第一和第二血压，从步骤(i)和(ii)的所述光学成像确定所述至少一个光学可接近血管中的红血球的至少一个流动特征；和

(iv)利用在所述第一和第二血压的所述至少一个流动特征中获得的差异来确定所述至少一个光学可接近血管的所述内壁的糙度指数。

11. 根据权利要求 10 所述的方法，其中通过给所述对象用药和通过锻炼中的至少一种而导致所述第一血压变化到所述第二血压。

12. 根据权利要求 10 所述的方法，其中所述第一血压到所述第二血压的变化由所述对象的心搏引起。

13. 根据权利要求 12 所述的方法，还包括使所述光学成像步骤和所述对象的心搏同步的步骤。

14. 根据权利要求 13 所述的方法，其中通过监视所述对象的心搏周期和血压中的至少一个，并且使用所述监视来控制所述光学成像的定时而执行所述同步。

15. 一种用于检测对象的血管壁上动脉硬化斑块的方法，该方法包括以下步骤：

为所述斑块提供具有预定光学特性的生物化学标记；

用所述生物化学标记来标记所述动脉硬化斑块的至少一部分；和光学成像至少一个光学可接近血管以检测所述被标记的动脉硬化斑块。

16. 根据权利要求 15 所述的方法，其中所述对象的所述至少一个光学可接近血管为视网膜血管，食管血管，和肠血管中的至少一个。

17. 根据权利要求 15 或 16 所述的方法，其中所述生物化学标记的所述预定光学特性是荧光特性，吸收特性和反射特性中的至少一个，其中所述光学成像相应地为荧光成像，吸收成像和反射成像中的至少一个。

18. 根据权利要求 15 至 17 中任一所述的方法，其中所述生物化学标记是抗体标记。

19. 一种用于检测对象的血管壁上动脉硬化斑块的方法，该方法包括以下步骤：

为所述动脉硬化斑块提供放射性生物化学标记；
用所述放射性生物化学标记来标记所述动脉硬化斑块的至少一部分；和
射线照相成像所述对象的所述至少一个血管以检测所述被放射性标记的动脉硬化斑块。

20. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述对象的所述至少一个血管不是光学可接近的。

21. 根据权利要求 19 或 20 所述的方法，其中所述生物化学标记是抗体标记。

22. 一种对象的脉管分析系统，该系统包括：

(i) 光源，用于照明该对象的至少一个光学可接近血管；

(ii) 成像器，用于获取显示所述至少一个光学可接近血管中移动红血球的连续空间分布的多个图像；

(iii) 图像辨别器，从显示连续空间分布的所述多个图像确定沿所述血管的红血球流动型式；

(iv) 流动分析器，分析所述流动型式以确定沿所述对象的所述至少一个光学可接近血管的红血球的至少一个流动特征；和

(v) 壁分析器，利用所述至少一个流动特征确定所述血管的内表面的至少一个特性。

23. 根据权利要求 22 所述的系统，其中所述血管的内表面的所述至少一个特性是所述血管的所述内表面的糙度。

24. 根据权利要求 22 或 23 所述的系统，还包括动脉硬化指数确

定器，该确定器利用所述糙度来确定所述至少一个光学可接近血管中的动脉硬化程度。

25. 根据权利要求 24 所述的系统，其中所述动脉硬化指数确定器利用所述糙度来确定所述对象的另一个血管的动脉硬化状况。

26. 根据权利要求 22 至 25 中任一所述的系统，其中所述红血球的所述至少一个流动特征包括以下中的至少一个：所述红血球的运动线的平均曲率，与所述红血球的运动线的圆柱形对称的偏差，所述红血球的运动线中局部紊流的空间密度，和与所述红血球的运动线的总特征的局部偏差。

27. 根据权利要求 22 至 27 中任一所述的系统，还包括波长选择器，使得所述成像器在有限波段上获取所述至少一个光学可接近血管的图像。

28. 根据权利要求 27 所述的系统，其中所述波长选择器位于所述光源和所述至少一个光学可接近血管之间的照明路径中。

29. 根据权利要求 27 所述的系统，其中所述波长选择器位于所述至少一个光学可接近血管和所述成像器之间的成像路径中。

30. 根据权利要求 27 至 29 中任一所述的系统，其中所述有限波段在 2 至 30 纳米之间。

31. 根据权利要求 22 至 30 中任一所述的系统，其中用于照明所述对象的所述至少一个光学可接近血管的所述光源为：具有脉冲到脉

冲的间隔小于 1 秒的脉冲源。

32. 根据权利要求 31 所述的系统，其中所述脉冲到脉冲之间的间隔在 5 至 200 毫秒之间。

33. 根据权利要求 31 所述的系统，其中所述脉冲到脉冲之间的间隔在 5 至 40 毫秒之间。

34. 根据权利要求 22 至 30 中任一所述的系统，其中用于照明所述对象的所述至少一个光学可接近血管的所述光源是连续源，并且所述成像器以预定间隔获取图像。

35. 根据权利要求 22 至 33 中任一所述的系统，其中所述对象的所述至少一个光学可接近血管是视网膜血管。

36. 根据权利要求 22 至 33 中任一所述的系统，其中所述对象的所述至少一个光学可接近血管位于内部器官的组织中。

37. 根据权利要求 36 所述的系统，其中所述组织从下组中选择，其中该组包括食管组织，胃肠组织，脑组织，和通道的内表面。

38. 一种对象的脉管分析系统，该系统包括：

(i) 光源，当该对象摄入标记动脉硬化斑块的生物化学标记从而使其具有预定光学特性之后，用于照明所述对象的至少一个光学可接近血管；

(ii) 光学成像器，用于获取所述对象的所述至少一个光学可接近血管的至少一个图像；

(iii)图像处理器，其利用获取的所述对象的所述至少一个光学可接近血管的所述至少一个图像来确定所述被标记的动脉硬化斑块的所述预定光学特性区域的数量和位置；和

(iv)绘图器，其产生所述对象的所述至少一个光学可接近血管的壁中所述动脉硬化沉淀物的图。

39. 根据权利要求 38 所述的系统，其中所述生物化学标记的所述预定光学特性是荧光特性，吸收特性和反射特性中的至少一个，其中所述至少一个图像相应地为荧光图像，吸收图像和反射图像中的至少一个。

40. 根据权利要求 38 或 39 所述的系统，其中所述对象的所述至少一个光学可接近血管的壁中所述动脉硬化沉淀物的所述图用于确定所述对象的另一个血管的动脉硬化状况。

41. 根据权利要求 38 至 40 中任一所述的系统，其中所述生物化学标记是抗体标记。

42. 一种对象的脉管分析系统，该系统包括：

射线照相成像装置，当所述对象摄入用于动脉硬化斑块的预定剂量的放射性生物化学标记之后，对所述对象成像；和

斑块位置获得器，利用由所述射线照相成像装置提供的至少一个图像来确定所述放射性生物化学标记的位置；

其中所述放射性生物化学标记的位置用于确定所述对象的所述至少一个血管的壁上动脉硬化斑块的存在。

43. 根据权利要求 42 所述的系统，其中所述对象的所述至少一

个血管不是光学可接近的。

44. 根据权利要求 42 或 43 所述的系统，其中所述生物化学标记是抗体标记。

基于光学成像的动脉硬化表征

发明领域

本发明涉及通过在光学可接近位置处尤其在眼睛血管中的血流的光学成像来表征对象脉管系统的动脉硬化程度。

技术背景

给活体组织的充足血液供应是使其实现固有功能的基本要求。然而该供应常常由于几种急性和/或慢性疾病而受损，例如由动脉硬化或糖尿病引起的机械性阻塞或炎症。受损的血液供应能够局部或系统地损害组织，导致全身疾病或针对心脏、脑、眼睛等的疾病。许多这些疾病是进行性的和可治疗的，尤其在它们的早期阶段诊断的情况下。早期检测因此是非常可取的，因为它能够进行预防治疗。人群中病理性脉管变异的高发病率及其后期的严重后果甚至使得早期检测和治疗变得更加合乎需要。

评估血管内部状况的方法在理论上应当是快速的、客观的、定量的和优选为连续的，并且尽可能无创。最重要的是，需要一种测试，该测试可以对大范围人群作为筛选测试，由受过极少技术训练的人员以类似于血压测量的方式简单地执行。MRI 和无创超声成像技术缺少检测血管壁的动脉硬化恶化发病的空间分辨率。目前的检测斑块的最佳标准是通过用导管进行放射性物质的定向注射实现的放射自显影法或闪烁显像法。然而，这些技术是有创的，并非完全无风险，并且要求苛刻，需要复杂的技术设备和熟练的医务人员。因此它们不能作为筛选测试在大范围人群上执行并且通常为已经患有动脉硬化的患者而准备。间接检查，例如用于胆固醇，甘油三酸酯，脂类，HDL 和其它物质的血液化学分析可以大规模地进行，但是它们仅仅是指示

性的。

在出版于 Eur.Radiol.卷 12(4), 889-900 页(2002 年 4 月)的 H.H Quick.,J.F. Debatin 和 M.E. Ladd 的文章“血管壁的 MR 成像(MR imaging of the vessel wall)”中描述了评估血管壁状态的方法,并且也表明了致力于发展该技术的努力。除了内窥镜检查法和 MRI 之外,通常用于确定血管壁状态使用的方法依靠宏观变化,例如受损的血液交换速度,泄漏,或由于部分或完全堵塞引起的受损供应。内窥镜检查法允许直接观察血管壁的内部,但是有创,有风险,并且需要熟练的医务人员。MRI 尽管通常是无创的,但是受制于较低的信噪比。射频(RF)线圈已经被开发用于改善该信号,但是这些中最有效的一些用于血管内,因此使该技术有创。无创表面线圈被局限在应用于靠近体表的大血管—主要是颈动脉和右冠状动脉。为了检测斑块的早期发展和全局地而非局部地观察它,基于氧化铁的超小颗粒的血管内造影剂可以用作斑块中巨噬细胞活动的 MRI 标记物。然而注射物质的耐受性并不总是可接受的。在其所有的模式中, MRI 需要昂贵的装置。

前述体内技术的主要局限性可以总结如下:

- (i)它们固有地具有较低空间分辨率,或者对于诸如血压测试这样的代谢指标,根本没有空间信息;
- (ii)它们是间接的;
- (iii)它们是有创的;
- (iv)它们被局限在特定的血管; 和
- (v)它们需要昂贵的装置和/或受过良好训练技术或医务人员来执行。

此外,由于血管壁上疾病的效果在不同的区段上可以是异形的,因此如内窥镜检查法中基于一次一个血管的类型的测试可能丢失可以从具有图像特征的数据集获得的重要诊断信息。而且,由于前述技术的通常有限的空间分辨率,动脉硬化通常仅仅在存在大量斑块的发

展阶段被检测到，鉴于此早期检测是非常合乎需要的。

因此需要一种新的方法和技术来定量地评估血管壁的状态。该方法应当优选是无创的，应当优选不必使用过于昂贵和复杂的装置，并且不需要复杂的专门技术和高度的医疗熟练性。另外，该方法应当能够评估不同血管段的血管壁的状态，包括动脉，小动脉，毛细管，小静脉和静脉，它们中的每一个可以受到特定病变的不同影响。该方法应当能够以高分辨率无创地检测小血管。

在本部分以及本申请的其它部分提到的文献和出版物公开的全部内容作为参考结合于此。

发明内容

因此，根据本发明的优选实施例提供了一种通过观察血管中或相连血管中血流特征的光学异常，而检测血管壁特征异常的方法和系统。已知血管壁的逐渐形态变异影响血流，改变其时空特征并且最终由于血管的逐渐堵塞或破裂而引起病状。血流特征的相同变化甚至可以在早期用于检测血管壁特征变化。

例如，血管内腔中的局部减小引起血流的特征空间型式，其与未堵塞血管中观察到的型式不同。该血流型式通常可以通过红血球的运动被观察。特别的，血管壁内部的表面结构影响这些型式，因此这可以用于区分带有平滑内表面的血管和带有“粗糙的”内表面的血管，“糙度”典型地由巩膜斑块或其它沉淀物引起，或者由血管的小损伤引起。关于血管内壁表面的该信息允许动脉硬化或者其它相关病状的早期诊断。尽管存在各种类型的沉淀物都能够形成于对象血管内壁上，但是广义的术语“斑块”通篇地用于该申请，并且在权利要求中也是这样，以描述所述任何类型的沉淀物。

根据本发明的另一个优选的实施例，提供了一种用于直接和即时测量血管壁上的斑块数量和位置的方法，该方法在于通过动脉硬化斑块或其部分的生化或抗体标记，使用荧光技术，吸收技术，反射技术

或放射性标记技术中的一种或其组合，之后进行视网膜脉管系统的荧光成像，或吸收成像或反射成像或放射性成像，以检测该被标记的动脉硬化斑块。

在放射性成像的情况下，由于发射放射辐射的强穿透能力，动脉硬化斑块的数量和位置可以在体内多数部分中被测量。使用分子生物学和生物化学工具，用于不同波长的各种检测方法的、与各种类型的抗体配合的标记物现在常规地进行发展。

取决于观察身体的哪个部分，受到损害的血管状况导致不同的症状，然后该症状可以用于诊断相关的一种或多种疾病，例如动脉硬化或动脉血栓。在这一点上，开始进行治疗以阻止进一步恶化。然而在许多情况下，症状仅仅当脉管变异已经发展时才能进行诊断。在多数情况下，它们本身是病态的并且常常是不可逆的，例如周围动脉闭塞疾病，管状动脉疾病，一般的心血管或脑血管疾病，中风，梗塞等。因此希望在发生不可逆损害之前尽可能早地检测这些问题。尽管理论上希望可以访问整个脉管系统，然而实际上通常仅仅对一个或少许典型位置采样就足够了，这是因为该脉管疾病的特征在多数情况下是全身的而不是局部的。例如，在出版于1999年6月的 *Semin.Vasc.Surg.* 第12(2)卷，第118-122页的 Dormandy 等人的文章“作为系统过程反映的下肢动脉硬化：伴随冠状动脉和颈动脉疾病的关联”中表明了这样的情况。对于患者方便性和安全性而言检测方法的无创是很希望的。由于即使血管还未严重地受到损害，血管内部的机械操作也可以导致严重甚至致命的后果，因此血管的侵入性监视是一种棘手的过程。在出版于2000年10月的 *British Journal of Radiology* 第73(874)卷，第1108-1111页的 Kutzner 等人的文章“早期动脉硬化动脉内血管造影术引发的致命脂类栓塞”描述了上述情况。此外，该过程需要高标准的消毒。

眼睛是提供对其视网膜血管的简单光学接近的窗口，通过该窗口

能够无创地取样脉管的状态。对于该样品，一般可以推导出关于脉管系统的状态，尤其关于冠状脉管系统的状态。视网膜，心脏和脑中的脉管状况之间关联的证据的例子在以下文章中给出：T.Y.Wong 等人的文章“视网膜微血管异常和关联中风：群体研究中的动脉粥样硬化风险”，Lancet, 358(9288)页：1134-40(2001)；T.Y.Wong 等人的文章“在男性和女性中视网膜微动脉狭窄和冠心病的风险，群体研究中动脉粥样硬化风险”，JAMA; 287(9), 页：1153-1159, 2002; 和 T.Y.Wong 等人的文章“白质损伤，视网膜病，和伴随的临床中风”，JAMA; 288(1); 页 67-74, (2002)。

除了视网膜脉管系统，还有包含接近其表面的血管的身体其它部分，这些部分可以用内窥镜检查显示，从而这些血管中的流动也可以容易地被光学成像，并且使并发症的风险最小化。这些组织包括肠和食管组织，尽管与视网膜表面相比更难以光学接近它们。此外，在有关和必要的情况下，通过诸如腹腔镜检查这样的微创手段甚至可以接近通常更不容易接近的靠近器官表面的血管，例如脑皮层，或者其它内部器官。

根据本发明的各种优选实施例，也提供了用于测量、分析和量化限制不均匀流体流动的表面的状态的方法和系统。该不均匀流体被描述成包含颗粒分布发色团的流体，所述测量通过使用在容易出现或容易实现的“窗口”进入较大“管”系统的时空型式的流动，优选层流来执行。优选的应用是通过特征化身体的活体器官的血管中红血球的流动或运动型式而评估血管壁的内表面的糙度参数。这通过使用对易于光学接近的血管壁，例如视网膜脉管系统进行检查的光学方法来执行，所述视网膜脉管系统被认为起到整个身体脉管系统的窗口的作用。

本发明的又一优选应用是使用荧光、反射、吸收和/或放射性外部标记物来特定地结合到动脉硬化斑块或另外的健康平滑血管壁的

其它身体变异的分子部分。这些标记物的光学荧光成像，反射成像或吸收成像优选地用于绘制易暴露于光学检查的视网膜脉管系统的血管壁中的变异的分布。使用结合到动脉硬化斑块的放射性或不透射线标记物的优选应用是优选地通过使用计算机断层扫描基本上在身体任何部分成像动脉硬化的程度，同时由于辐射的高穿透能力而不需要暴露脉管系统。

在本发明的各种实施例中，对层流特征的评估的描述通常使用视网膜脉管系统中的流动来推断心脏中动脉硬化的程度，或者使用一般脉管系统中的流动。应当理解，尽管本发明并不局限于视网膜，但是与允许光学接近血管的体内任何其它位置相比它是更适合的，例如肠和食管组织，其通过内窥镜检查接近，甚至器官中的组织，其仅仅通过侵入性技术接近。

该系统优选地使用光学成像系统进行描述，但是应当理解它并不限于使用可视电磁辐射意义上的光学成像。本发明有助于成像、分析或量化：血流或视网膜血液中的红血球运动的时空型式，或者特定地结合到动脉硬化斑块的外源标记物的分布或数量，用于不同的脉管段，例如毛细管，小动脉，小静脉，动脉和静脉或它们的亚型(subset)。

本发明的优选实施例提供了一种系统和方法，该系统和方法利用由障碍物产生的流动型式的成像而非障碍物本身的成像。在层流的总状况下，流体沿平行于壁表面的流动线(flux line)流动，因此流动型式反映了表面几何形状。对于带有平滑表面的管的情况，这些型式是层流的型式，即，在下面表达式给出的速度下的同心圆柱形血流层：

$$v(r)=v_m(1-r^2/R^2),$$

其中 r 是离中心的径向距离， R 是血管半径， $v(r)$ 是在半径 r 的速度， v_m 是在中心的速度，其也是最大速度。在该圆柱形对称状况下包含颗粒分布发色团的流体的侧视图产生了颗粒运动的规则型式的延长的、有倾向性的平行线，当从血管壁朝其中心移动时，其速度根据

上述方程式增加，并且其关于所述管的中心线大致对称。另一方面，该界定壁的表面中的凸起和/或凹陷呈现更不规则的型式，如果所述凸起或凹陷本身不是圆柱形对称的，会最终导致流动型式中的圆柱形对称被破坏。对于血管的优选例子，巩膜斑块和堵塞物极少这样。这能够发生的原因在于更多的外部流动线遵循壁的轮廓和其凸起和/或凹陷，因此造成了弯曲的流动线，或者原因在于局部紊流的出现。

相对于管中层流的标准型式的这些偏移因此可以通过分析系统中的流动型式而推断，所述流动型式可以由任何方法测量，无论是生物的或者其它范畴的，优选地通过成像所述型式，或者通过快速扫描。优选地通过考虑诸如运动线的平均曲率，与圆柱形对称的偏差，局部紊流的空间密度或与总流动特征的局部偏差这样的参数来执行量化，但是其它方式的量化也是同样有用的。

操作的优选模式依靠独立血管中的可视流动，例如通过名称为“成像和分析血管中独立红血球的运动”、授予 A.Grinvall 和 D.Nelson 的美国专利 6588901 中描述的方法而实现，或者通过优选地在眼睛中但是也可以在身体的其它任何位置，使用扫描选通的或脉冲的激光来跟踪独立红血球或其细胞团的运动而实现。该方法使用差示成像(differential imaging)，其中两个或多个图像在接近的时间段被获取，该时间间距典型地为十到数百毫秒，并且从一个减去另一个，或从时间平均图像中减去，从而分别产生两个或多个差示图像。这样从基本固定的背景，例如组织，肌肉或神经纤维，色素等产生的信息被去除，并且仅仅关于在该时间段移动的对象的信息被保留。在嵌入到活体组织的脉管网络中，这样的移动对象优选地可以是在血管内流动的红血球，检测血管的优选方式包括优选地使用标准成像处理工具为线状型式分析差示图像中红血球的空间位移。

或许除了大的、高压力的血管，例如主动脉，如果界定血管壁是平滑的，如在健康的器官中，那么血液通常以分层型式流动，因此产

生了规则的、延长的红血球移动型式，标记流通管。然而如果血管壁的内表面粗糙，例如由于存在动脉硬化斑块，流动线在靠近血管壁的地方变得不规则，这是因为它们遵循壁的粗糙轮廓。与血管壁内表面特别明显的孤立凸起、或部分堵塞甚至可以引起紊流，所显示的红血球运动的型式明显不同于那些特征层流。然后可以利用这些不规则的线密度以及靠近所述血管壁的流动线与直线的偏移量，优选通过平均曲率参数或通过流动线曲率的分布，以量化血管壁的糙度。即使在流动特征仅仅部分已知的情况下，例如仅仅在所述壁的附近，也可以执行该测量，其可以是用于通过所述壁执行测量的情况。

如上所述，大体描述的方法由三个不同的步骤组成：

(i)识别流动型式，优选地通过成像红血球或任何其它均匀的但颗粒分布的发色团的运动线系统；

(ii)评估它们偏离靠近平滑界定壁产生的层流的延长的、低曲率的流动线特征；和

(iii)从前述流动特征推断流体流动系统的界定壁的“状态”，尤其推断所述壁是平滑还是粗糙。

如上所述，可选择地和优选地，可以通过动脉硬化斑块的光学荧光的、反射的、或吸收生物化学的或抗体标记，之后进行视网膜脉管系统的光学成像以检测该被标记的动脉硬化斑块，从而评估血管壁上斑块的数量和位置。

可选择地和优选地，可以通过动脉硬化斑块的放射性的或不透辐射的生物化学的或抗体标记，之后对几乎身体的每个其它部分进行辐射成像，从而评估血管壁上斑块的数量和位置。

根据本发明的进一步优选的实施例，利用医疗实践中通常接受的原则，即“眼睛是身体其它部分发生的状况的良好窗口”。为了该附加实施例的目的，假设视网膜组织常常反映位于身体任何部位的其它器官的组织的状态。因此，如果处理对象从而产生分子标记，其中该

标记提供了关于某些疾病的病理状况的光学可检测的指示，并且该分子标记的效果在视网膜组织中可检测，该存在，或者具体而言其光学特征也应当提供关于在另一个器官中该状况存在的信息，所述另一个器官只能通过其他方式侵入地接近。这样，作为例子，它能够快速地检测例如由视网膜组织中标记的致病物质引起的荧光的光学效果，所述致病物质可能与存在于另一个难接近的器官，例如肝中的疾病的致病物质相同。该荧光测量不需要仅仅被限制在强度，而是也可以是荧光延迟时间，极性，波长移动或者表征荧光，或用于该测试的标记的其它光学特性的任何公知的参数。

根据本发明的一个优选实施例，因此提供了对象的脉管分析方法，该方法包括以下步骤：光学成像对象的至少一个光学可接近的血管，从所述光学成像确定所述至少一个光学可接近血管中红血球的至少一个流动特征，和利用所述至少一个流动特征确定所述至少一个光学可接近血管的内壁上的糙度。所述至少一个光学可接近血管可以优选地为视网膜血管，在该情况下该方法无创地执行，或者它可以位于内部器官的组织中。该组织优选地可以为食管组织，胃肠组织，或脑组织，或者通道的内表面。

在上述的方法中，光学成像步骤优选地包括获取所述至少一个光学可接近血管中的红血球的至少两个连续图像。可选择地和优选地，该方法还包括的步骤是：利用所述至少一个光学可接近血管的内壁上的糙度的确定，以便确定该对象的另一个血管的状况，优选地确定该对象中动脉硬化的程度。

根据本发明的又一个优选实施例，所述红血球的至少一个流动特征包括以下中的至少一个：所述红血球的运动线的平均曲率，与所述红血球的运动线的圆柱形对称的偏差，所述红血球的运动线中局部紊流的空间密度，和与所述红血球的运动线的总流动特征的局部偏差。

根据本发明的又一优选实施例提供了对象的脉管分析方法，该方

法包括以下步骤:

(i)光学成像具有第一血压的对象的至少一个光学可接近血管,所述血压受到变化,

(ii)当所述对象的所述血压变化到第二值时再次光学成像所述至少一个光学可接近血管,

(iii)在所述第一和第二血压,从步骤(i)和(ii)的所述光学成像确定所述至少一个光学可接近血管中的红血球的至少一个流动特征,和

(iv)利用在所述第一和第二血压的所述至少一个流动特征中获得的差异,来确定所述至少一个光学可接近血管的内壁的糙度指数。

在上述的方法中,可以优选地通过给对象用药或者通过锻炼而导致第一血压变化到第二血压。可选择地和优选地,第一血压到第二血压的变化也可以由对象的心搏引起。在该情况下,该方法也优选地包括附加的步骤,该步骤为使所述光学成像步骤和所述对象的心搏同步。该同步优选地通过监视所述对象的心搏周期和血压中的至少一个,并且使用该监视来控制所述光学成像的定时而执行。

根据本发明的进一步优选的实施例,还提供了用于确定对象的血管壁上动脉硬化斑块的方法,该方法包括以下步骤:为所述斑块提供具有预定光学特性的生物化学标记,用所述生物化学标记来标记所述动脉硬化斑块的至少一部分,和光学成像所述至少一个光学可接近血管以检测所述被标记的动脉硬化斑块。在该方法中,所述对象的所述至少一个光学可接近血管可以优选地为视网膜血管,食管血管,或肠血管。此外,在该方法中,所述生物化学标记的所述预定光学特性可以优选地是荧光特性,吸收特性和反射特性中的至少一个,因此相应的,所述光学成像为荧光成像,吸收成像和反射成像中的至少一个。所述生物化学标记优选地可以是抗体标记。

根据本发明的又一个优选实施例还提供了用于检测对象的血管壁上动脉硬化斑块的方法,该方法包括以下步骤:为所述动脉硬化斑

块提供放射性生物化学标记,用所述放射性生物化学标记来标记所述动脉硬化斑块的至少一部分,和射线成像所述对象的所述至少一个血管以确定所述被放射性标记的动脉斑块。在该方法中,所述对象的所述至少一个血管优选地可以不是光学可接近的。此外,所述生物化学标记优选地可以是抗体标记。

根据本发明的又一个更优选的实施例,提供了对象的脉管分析系统,该系统包括:

(i)用于照明对象的至少一个光学可接近血管的光源,

(ii)用于获取显示所述至少一个光学可接近血管中移动红血球的连续空间分布的多个图像的成像器,

(iii)从显示连续空间分布的所述多个图像确定沿所述血管的红血球流动型式的图像辨别器,

(iv)分析所述流动型式以确定沿所述对象的所述至少一个光学可接近血管的红血球的至少一个流动特征的流动分析器,和

(v)利用所述至少一个流动特征确定所述血管的内表面的至少一个特性的壁分析器。

在上述的系统中,所述血管的内表面的所述至少一个特性优选地可以是所述血管的所述内表面的糙度。所述系统也可以优选地包括动脉硬化指数确定器,该确定器利用所述糙度来确定所述至少一个光学可接近血管中的动脉硬化程度。该动脉硬化指数确定器可以优选地利用所述糙度来确定所述对象的另一个血管的动脉硬化状况。

在上述任一个系统中,根据本发明的另一个优选的实施例,所述红血球的所述至少一个流动特征优选地包括以下中的至少一个:所述红血球的运动线的平均曲率,与所述红血球的运动线的圆柱形对称的偏差,所述红血球的运动线中局部紊流的空间密度,和与所述红血球的运动线的总特征的局部偏差。所述系统也优选地包括波长选择装置,使得所述成像器在有限波段上获取所述至少一个光学可接近血管

的图像。该波长选择器优选地位于所述光源和所述至少一个光学可接近血管之间的照明路径中，或者位于所述至少一个光学可接近血管和所述成像器之间的成像路径中。所述波长选择器的所述有限波段优选地在 2—30 纳米之间。

根据本发明的又一个优选实施例，用于照明所述对象的至少一个光学可接近血管的所述光源优选地为：具有脉冲间隔小于 1 秒，或者优选地在 5—200 毫秒之间，或者更优选地在 5—40 毫秒之间的脉冲源。

可选择地和优选地，在上述系统中，用于照明所述对象的至少一个光学可接近血管的所述光源是连续源，所述成像器以预定间隔获取图像。

此外，在任一上述系统中，所述对象的所述至少一个光学可接近血管是视网膜血管或位于内部器官的组织中。该组织优选地可以为食管组织，胃肠组织，或脑组织，或者通道的内表面。

根据本发明的又一个优选的实施例，提供了对象的脉管分析系统，该系统包括：

(i) 光源，当对象摄入标记动脉硬化斑块的生物化学标记从而使它具有预定光学特性之后，用于照明所述对象的至少一个光学可接近血管，

(ii) 用于获取所述对象的所述至少一个光学可接近血管的至少一个图像的成像器，

(iii) 图像处理器，其利用获取的所述对象的所述至少一个光学可接近血管的所述至少一个图像，来确定所述被标记的动脉硬化斑块的所述预定光学特性区域的数量和位置，和

(iv) 绘图器，其产生所述对象的所述至少一个光学可接近血管的壁中的所述动脉硬化沉淀物的图像。

在上述的系统中，所述生物化学标记的所述预定光学特性是荧光

特性，吸收特性和反射特性中的至少一个，因此所述至少一个图像为荧光图像，吸收图像和反射图像中的至少一个。此外，所述对象的所述至少一个光学可接近血管的壁中的所述动脉硬化沉淀物的图可以优选地用于确定所述对象的另一个血管的动脉硬化状况。根据进一步的优选实施例，所述生物化学标记可以是抗体标记。

根据本发明的一个优选实施例进一步地提供了对象的脉管分析系统，该系统包括当所述对象摄入用于动脉硬化斑块的预定剂量的放射性生物化学标记之后对所述对象成像的射线照相成像装置，和利用由所述射线照相成像装置提供的至少一个图像来确定所述放射性生物化学标记的位置的推导器，其中所述放射性生物化学标记的位置用于确定所述对象的所述至少一个血管的壁上的动脉硬化斑块的存在。所述对象的所述至少一个血管优选地可以不是光学可接近的，所述生物化学标记优选地可以是抗体标记。

附图简述

从下面的具体描述以及结合附图将更完整地理解和评价本发明，其中：

图 1A 是显示根据本发明的一个优选实施例的系统的示意框图，该系统通过成像视网膜脉管系统中红血球流动，无创地测量血管的内表面的特性；图 1B 是显示图 1A 的成像光学布置的优选实施例的图示，但是使用了光纤探头对于通常不可接近的对象的器官的表面进行成像；

图 2A-2E 是一系列示意图，其显示了红血球空间型式怎样即时地随着红血球沿血管运动而改变，以及所述运动信息怎样用于确定所述血管内的流动线的轮廓线；

图 3A-3F 是显示视网膜血管中红血球流线图像的示意图序列，其描绘出所观察的流动处于健康的，部分和严重动脉硬化血管中；

图 4 是显示根据本发明的优选方法的步骤的示意性流程图，所述

步骤用于获取将要被用于分析流动异常的感兴趣区域的图像数据；

图 5 是显示根据本发明的优选方法的步骤的示意性流程图，所述步骤用于分析和显示由图 4 的流程的方法获得的数据，并且用于确定所述受检查对象的所述血管的动脉硬化状态。

图 6 是显示本发明的进一步优选实施例的方法中的步骤的示意性流程图，所述步骤用于：在使用标记外源光学特征标记物来标记动脉硬化斑块之后，通过视网膜脉管的成像评估动脉硬化；和

图 7 显示了 CT 装置的示意图，其适合于在使用外源放射性标记物来标记动脉硬化斑块之后，通过成像体内任何位置的脉管系统来评估动脉硬化。

发明详述

现在专门详细地参考附图，应当强调的是所示的特例仅仅作为例子，并且仅仅是为了本发明的优选实施例的举例说明，它们的目的是为本发明的原理和概念方面提供被认为是最有用的和最容易理解的描述。在这一点上，并不试图使本发明所示的具体结构超过本发明的基本理解所需的结构，结合附图的描述使得本领域的熟练技术人员容易地知道本发明的几种形式怎样在实践中实现。

现在参考图 1，其为根据本发明的一个优选实施例的系统的示意框图，该系统通过成像视网膜脉管系统中红血球流动而无创地测量血管的内表面的特性。所述系统具有的元件类似于在上面提到的美国专利 6588901 中所述的元件，其中所述装置用于确定 RBC's 的流速，和/或它们的运动方向。所述系统具有的元件还类似于待审的 PCT 申请 PCT/IL03/00275 中所述的元件，所述申请的发明人为本申请的发明人，名称为“固定背景中移动对象的表征”，其中所述装置用于尤其当应用到不显示明显脉动的血管中时，通过光谱地分解所述移动红血球的分离光谱而无创地测量血管中的氧饱和度。这些专利文献的全部内容都结合于此以作参考。

在图 1A 所示的优选实施例中, 示出的系统 10 在视网膜的血管上进行测量, 但是应当理解该系统对其它可接近器官中的血管应用同样有用, 例如通过使用内窥镜探头来照明和成像光学可接近内部器官的表面组织, 例如食管或脑的表面组织。

为了成像感兴趣器官的表面层, 图 1A 的系统 10 包括成像光学装置 12。为了成像视网膜 16, 成像光学装置 12 优选地为眼底照相机或眼底镜。为了成像其它内部器官, 所述成像光学装置可以优选地包括高质量物镜头或微距像机镜头, 并且可以优选地包括用于成像通常从体外不可接近的器官的光学内窥镜或腹腔镜探头。该装置示意性地显示在图 1B 中, 作为通常不可接近的内部器官的检查的一个例子, 图 1B 显示了一个优选的成像光学装置, 其包括用于成像对象食管的表面的光纤探头 30。类似地, 根据本发明的进一步优选的实施例, 尤其通过合适的成像光学器件和数据处理模块的使用, 系统 10 也可以用于分析除了对象组织的血管之外的路径中的流动。

所述成像光学装置 12 优选地包含分束装置, 即带有中心透射孔的镜子, 或者另一种光学装置, 使得在当前描述的实施例中, 来自发出光脉冲的闪光灯 14 的输入照明能够沿着与从所述感兴趣的照明的组织 16 反射或散射获得的所述图像信息使用的光路径相同的光路径, 指向被照明的器官组织 16。除了闪光灯 14 之外, 任何其它合适的脉动照明源也可以优选地被使用, 例如选通激光或脉冲激光。所述成像信息优选地由高分辨率成像装置接收, 例如 CCD 摄像机 18。从该摄像机 18 输出的图像数据优选地输入到图像获取装置 20, 例如数字帧采集器, 其定时优选地由计算和控制系统 22 控制, 该计算和控制系统也优选地处理图像输出数据。计算和控制系统 22 也优选地控制使用时候的所述闪光灯或脉冲源 14, 或其它优选的源的定时。由于需要限制入射在视网膜上的光通量, 并且脉动或闪烁是在短时间帧内输入足够照明的最佳方式, 因此通常要求脉冲源用于视网膜成像。

为了成像其它组织，例如食管组织，所述源可以优选为连续的，并且可以通过所述摄像机图像的选通或帧采集获得连续图像。由于视网膜血管能够最简单地光学接近，因此本申请的下文根据使用脉冲源的实施例来进行描述，但是应当理解，除了由于改变构造所必须的明显不同之处，这里所述的方法和系统也可应用于连续源和选通成像。

计算和控制系统 22 优选地包括用于执行特定计算和控制步骤的许多内部模块，例如：

(a)用于获取被成像区域的血管中的清晰和固定图像的成像器和处理器 22a；

(b)用于图像序列比较以确定图像间变化的图像特征辨别器 22b；

(c)用于表征被成像区域的血管中流动方式的流动分析器 22c，其优选地包括流线参数化指定器，该指定器利用图像间地变化确定被成像的血管中红血球的至少一个流动特征；和

(d)壁分析器 22d，其利用从所述流动分析器输出的流动特征确定所述血管的内壁的特性，尤其是所述内壁的糙度。

附加地和优选地，所述计算和控制系统 22 也包括动脉硬化指数确定器 22e，该确定器利用所述血管内部表面的糙度来确定被成像的血管中的动脉硬化程度。另外，如上所述，该动脉硬化指数确定器可以优选地利用所述糙度来确定对象身体中任何地方的血管的动脉硬化状况。

应当理解，计算和控制系统 22 内用作分析的上述模块仅仅是用于执行本申请的必要脉管分析的一个优选的组合，获得期望的脉管分析的其它组合也可以用于实现本发明。

当该输出数据产生之后，它们优选地被用于监视器 24 和/或打印机 26。计算和控制系统 22 的每个组成模块的操作将在下面参考图 4-6 的流程图进行充分说明。该系统也可以优选地包括关于校准照明闪光的空间变化和总强度变化的组件装置，其上面提到的美国专利

6588901 中描述。仅仅当照明源的均匀性不充分的情况下或者闪光之间的强度变化很显著时，该装置才是必须的。

根据本发明的一个优选实施例，波长选择装置 28 或 29 可以优选地加入到照明束或成像束的路径，使得入射光照或从视网膜收集的光线的有限或狭窄带被用于成像视网膜中的血管。这里典型使用的带宽为 2—30nm。这些波长选择元件可以是如美国专利 6588901 所述的系统中提到的带通滤波器，以便提供提高红血球图像的对比度的光线带宽。由于红血球在光谱的蓝光和绿光区域吸收很强，因此滤波器为对于相对反射的视网膜成像的红血球提供了对比度，并且该视网膜也包含不同颜色的大量色素。

通常，通过经由视网膜中大血管的壁的反射测量，上述系统优选地用于检测紧邻所述血管的壁的血流型式。成像光学装置 12 于是可以为改进的眼底照相机。单独血管中的单独红血球(RBC's)或其聚集的运动的进行如上面参考的专利文献中具体所述，优选地使用在眼睛中快速连续闪烁的绿光脉冲，从而在视网膜中获得 RBCs 运动的“电影”。闪烁之间间隔通常小于 1 秒，并且典型地在 5—200ms 范围内，甚至更优选地在 5—40ms 范围内。

可选择地和优选地，通过完整视场闪光照明眼睛内部和使用成像装置对于每个闪光从视网膜反射的光成像，根据另一个优选的照明方法，可以使用由可选的扫描装置 23 产生的扫描激光脉冲，该激光脉冲优选地为血色素大量吸收的绿光，并使用例如 2 维 CCD 阵列。可选择地和优选地，使用与扫描脉冲精确同步定时的单检测器可以被使用。

分析沿所述视网膜中的大血管的壁出现的流动型式，例如从眼隔膜(optical disk)出现的流动形式，以优选地导出描述从平行于血管轴线的低曲率线流动的偏差的参数或特征。优选地通过比较从模型获得的实验推导值，通过评估紧接所述血管壁的流动线的曲率分布，或者

通过使用从流体动力学导出的理论模型产生的其它参数,从这些参数或特征可以得出关于所述血管的内表面的糙度的结论。

此外,例如由于药物的使用或锻炼引起的血压的扰动能够产生两组测量值。例如,如果可以由标准流体动力工具或从模型获得的结果量化的局部紊流的数量在这两个压力时明显不同,比较从这两组值导出的参数或特征的值可以用于获得血管糙度的指数。

该紊流自然地也由于对象的心搏而存在,在每个心搏期间血压周期地变化。根据本发明的进一步优选的实施例,当已知血压不同时,光学可接近血管的成像与心搏的预定时间点同步,并且在这两个时间点的流动特征被比较以获得血管糙度的指数。

根据本发明的又一个优选实施例,与特别存在于动脉硬化斑块中的蛋白起反应的并且带荧光标记,反射标记,吸收标记或放射性标记的抗体可以用于标记体内血管壁上的动脉硬化沉淀物,使得它们具有期望的荧光特性,反射特性,吸收特性或放射性特性。该被标记的抗体可以由分子生物学或生物化学形成,这在本领域中是已知的。

图 1A 中所示的装置的优选变化于是可以用于以不同的放大率获得视网膜脉管系统的荧光,反射,或吸收的光学图像,所述放大率的范围从可以看见单独脉管段一直到可以看见整个光学可接近脉管系统。特别地,所述计算和控制系统优选地包含具有不同于基于血管流线测量表征动脉硬化的 22(a)-22(e)的功能的模块。这些图像的量化分析于是提供眼睛中脉管系统的动脉硬化程度的直接测量,所述眼睛本身是身体其它部分,例如心脏的状况的指示。

图 1A 所示的装置的进一步优选的变化也用于获得视网膜组织的荧光,反射,吸收的光学图像,以便反映存在于其它不可接近的身体器官的组织中的病理作用。

图 1A 中所示的装置的相同优选变化也可以应用到例如图 1B 中所示的装置,以获得身体的其它可接近部分中脉管系统或组织的荧

光，反射，或吸收的光学图像。

在放射性或不透射线标记物的情况下，图 1A 或 1B 的装置不可以使用，但是放射性或不透性可以优选地依靠计算机断层扫描成像，由于辐射的高穿透能力，因此即使在不能直接接近脉管系统的身体区域也可以成像。动脉硬化程度因此可以在身体的许多部分直接被确定。将要在下面描述的图 7 显示了适合于执行该测量的装置的示意图。

现在参考图 2A-2E，其为表示红血球空间型式怎样按时间地随着红血球沿血管运动而改变的一系列示意图，根据本发明的其它优选实施例，从静态信息中分离动态信息的方法，以在血管中提供流动线的轮廓线。由于血流，红血球或红血球的细胞团移动，如分别在时刻 t_1 ， t_2 和 t_n 得到的图 2A-2C 所示，此时黑点 40 在图示为白色横截面的血管段 42 中。由于所述红血球在绿色光谱中的吸收远大于周围的血浆，因此它们被显示为黑点。在不同的时刻 t_1 ， t_2 和 t_n ，在相同的血管段中看到不同的空间红血球线型式。所述红血球正在血管中向上移动。

图 2D 是差异的图像，通过在图 2A 中获得的图像减去(或者实际上通过除以)图 2B 的图像，并且通过乘以用户可选择的系数放大该结果而获得所述图像。在图 2D 中，黑点表示在 $t=t_2$ 时红血球的位置，白点表示在 $t=t_1$ 的短时间前相同红血球的位置。许多其它的图像可以在更长的时间被获取，如图所示直到图 2C 中的时间 t_n ，使用交替信号叠加，它们产生血流中流动线的黑白点的轮廓线 43，如图 2E 所示。一种可选择的但等效的方法是用获得的每个单独图像除以从所有帧(图 2A...2C)获得的平均值。

现在参考图 3A-3F，其为表示流动处于健康的，部分和严重动脉硬化血管中的流动管型式的一系列示意图。在图的左侧，即在图 3A-3C 中，示意性地示出了血管纵剖面 42 的形态外观，而在图的右侧，即在图 3D-3F 中，示意性地示出了相应的流动型式，并且在每个

血管中流动方向从顶部到底部。在顶行，图 3A 中示出了健康的血管，在图 3D 中，在其中获得的相应流动型式围绕所述血管的轴线成圆柱形对称并且基本上是完全分层的。在中间行，图 3B 中示出了部分动脉硬化的血管，在所述血管的左侧上带有两个动脉硬化斑块 44，在图 3E 中，相应的流动型式显示出大体层状的流动，但是靠近所述斑块沉淀物具有一些不对称紊流。在底行，图 3C 中示出了严重斑块的血管壁，几乎被所述斑块堵塞，图 3F 中示出了预期的相应流动型式，其具有严重紊流区域。

现在参考图 4，其为显示根据本发明的优选方法的步骤的示意性流程图，所述步骤用于获取将要被分析流动异常的感兴趣区域的图像数据。所述主要步骤如下：

步骤 50.拍摄背景图像(没有照明)。

步骤 52.用闪光或激光扫描成像感兴趣区域。

步骤 54.存储图像。

步骤 56.快速重复 m 次步骤 52—54，优选地以 5—200 毫秒的范围的时间间隔，更优选地在 5—40 毫秒的范围的时间间隔，其中 m 是获得清晰运动信号所要求的闪光或激光扫描的次数，优选地大约为 6—8 次闪光或扫描。

步骤 58.获取时间序列的 m 次图像并且存储以用于处理。

现在参考图 5，其为显示图 1A 的系统的计算和控制单元的图像处理器和辨别器模块中的、根据本发明的优选方法的步骤的示意性流程图，所述步骤用于分析和显示由图 4 的流程的方法获得的图像序列中获得的数据，并且用于由此确定所述受检查对象的所述血管的动脉硬化状态。所述主要步骤如下：

步骤 60.消除检测器的图像噪音伪像，其在图 4 所示的数据获取过程的输出获得的 m 个时间点序列的图像上执行，并且使用来自图 4 的步骤 1 的数据。

步骤 62.根据视网膜上脉管图像校准所有图像，其被执行以消除测量期间眼睛运动的影响。

步骤 64.图像处理，优选地为图像的高通滤波，以丢弃空间频率明显小于视网膜脉管系统的空间频率的信息。

步骤 66.消除可能的照明伪像。

步骤 68.用时间序列中的每一帧逐像素地除以前一帧或者所有帧的总时间的平均值。

步骤 70-71.产生“差示时间序列(流动影像)”并且显示它们。

步骤 72-73.手动或计算机辅助(依靠可用的运动检测算法)选择可视的红血球运动线，以勾画出成像的血管中的流线。

步骤 74.由医生从步骤 66 之后获得的图像中的一个手动选择“感兴趣区域”(ROI)，即相关脉管单元。

步骤 76.参数化流动管型式，因此该流动管型式根据曲率，流速，流动密度等获得。

步骤 78.存储用于 ROI 选择的流动参数的设置结果。

步骤 80.按照用户期望的次数重复步骤 74-78 以选择不同的脉管单元，并且单独存储用于 ROI 选择的流动参数的设置结果。

步骤 82.与预先计算的查询表或流体动力模型比较所确定的流动方式。

步骤 84.评估 ROI 中血管的壁的表面特征(糙度)。

步骤 86.从由已知的医疗数据或由患者病历编制的查询表将所述表面特征转换为“动脉硬化指数”。

步骤 88.显示结果，和作为医疗记录存储。

此外，除了上述的图 5 的流程图的步骤之外，可以外推从受检查的脉管系统获得的结果，以评估身体其它部分中动脉硬化的大体程度。

也要强调的是，图 4 和 5 中所述的算法以及下面将在图 6 中所述

的算法仅仅是一个优选的方法，相关数据通过该方法被处理和提取，如果它们提供必要的数据分析过程以用于确定受检查区域中动脉硬化的程度，本领域中已知的其它方法也可以同等地使用。

现在参考图 6，其为显示本发明的进一步优选实施例的方法中的步骤的示意性流程图，所述步骤用于在使用外源标记物来标记动脉硬化斑块之后，优选地通过视网膜脉管的光学成像评估动脉硬化。所述主要步骤如下：

步骤 90.通过口服和胃肠吸收，或者更优选地，通过直接注射，将外源标记物引入到血流中。

步骤 91.等待所述标记物到达视网膜脉管系统中的动脉硬化沉淀物。

步骤 92.优选地拍摄所述视网膜脉管系统的基于荧光/反射/吸收的图像。

步骤 94.存储图像。

步骤 96.根据荧光，反射，和/或吸收的数量和位置定量评估所述图像。

步骤 98.使用在步骤 96 获得的量化数据来绘制被优选地成像的视网膜脉管系统中的动脉硬化沉淀物。

步骤 99.将所述被优选地成像的视网膜脉管系统中得到的诊断外推到身体的其它部分。

现在参考图 7，其为一种装置的示意图，其优选地适合于通过计算机断层扫描，甚至在不能直接接近脉管系统的身体区域中，用于进行辐射或不透射线成像，以显示脉管系统内沉淀物的存在。该方法能实现是因为辐射的高穿透能力。动脉硬化的程度因此可以在身体的许多部分中直接被确定。图 7 显示了适合于进行该测量的装置的一个优选布置的示意图，包括带有其成像单元 100 和其相关的控制设备 102 的 CT 系统，和可选附加的计算机系统 104，该计算机系统用于从 CT

数据 105 中提取脉管成像信息，从而动脉硬化的程度可以被确定并且优选地被显示器 106 显示。应当理解，如果适配其中所述脉管成像信息的处理和显示可以等效地在 CT 控制单元中执行。

本领域的技术人员可以理解本发明并不限于上面的特定显示和描述。本发明的范围包括上述各个特征的组合和子组合以其变化和改进，本领域的技术人员在阅读了上述说明后能够想到这些变化和改进，并且这些变化和改进不在现有技术中。

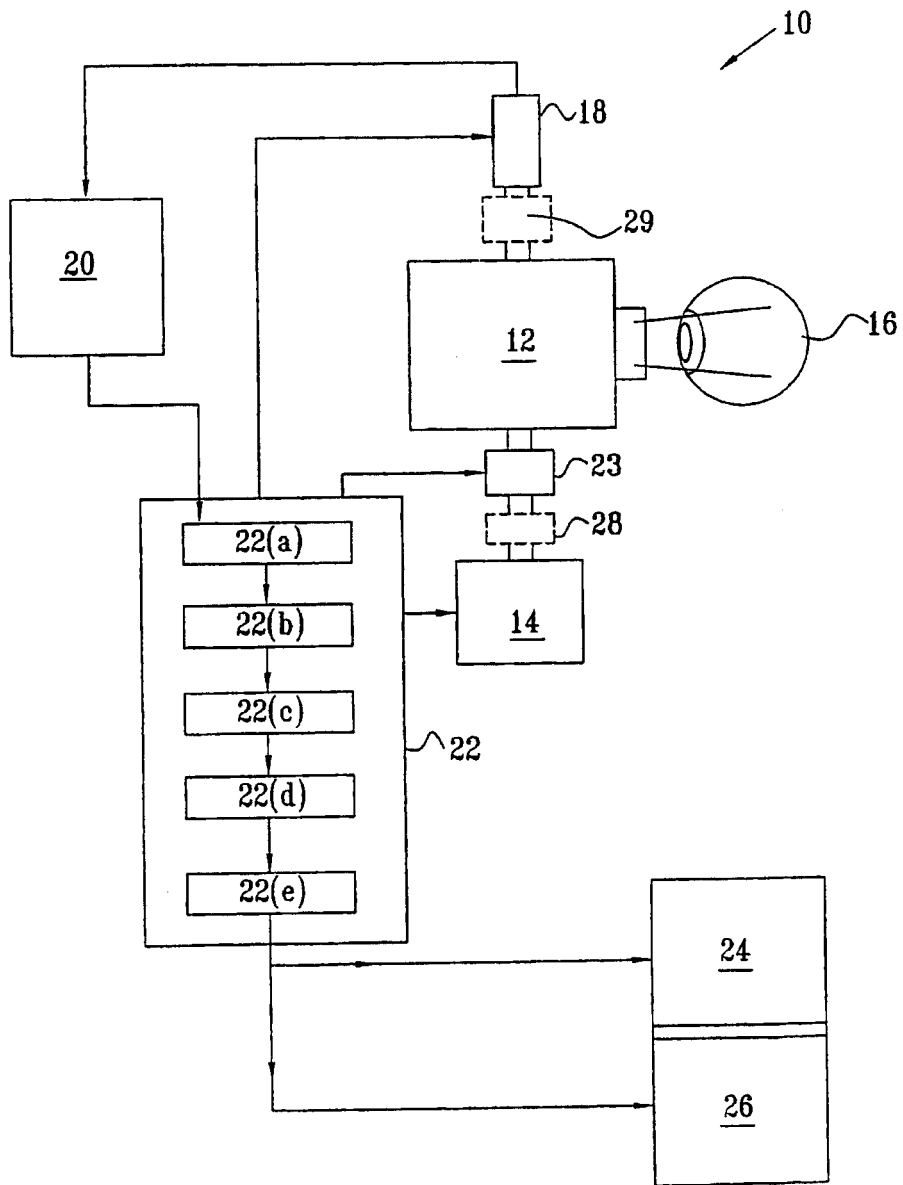


图1A

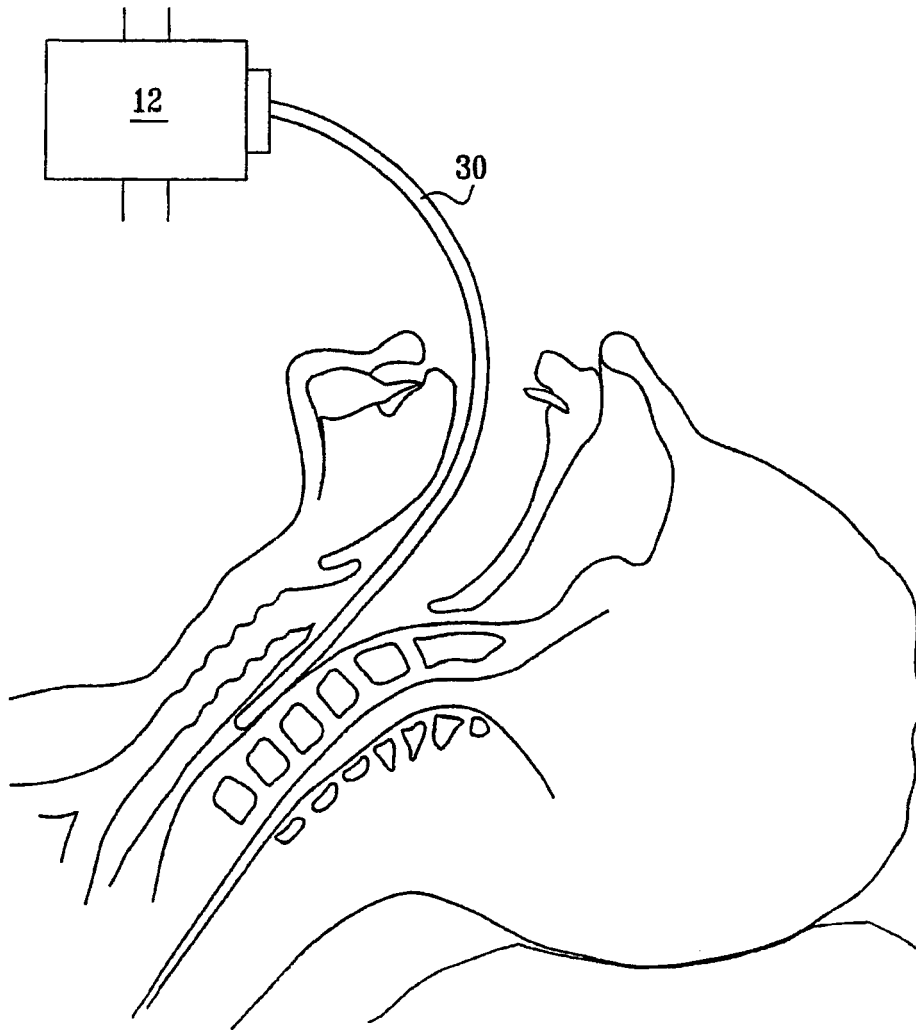


图1B

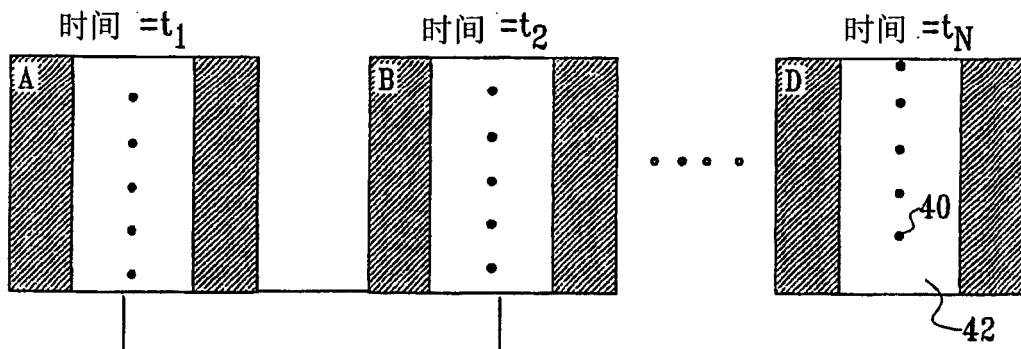


图2C

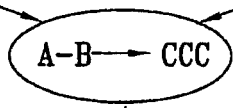


图2A

图2B

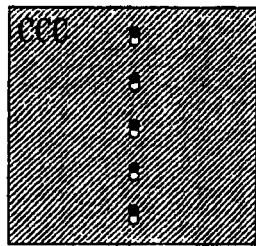


图2D

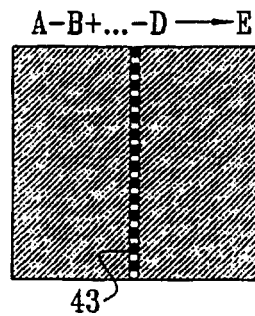
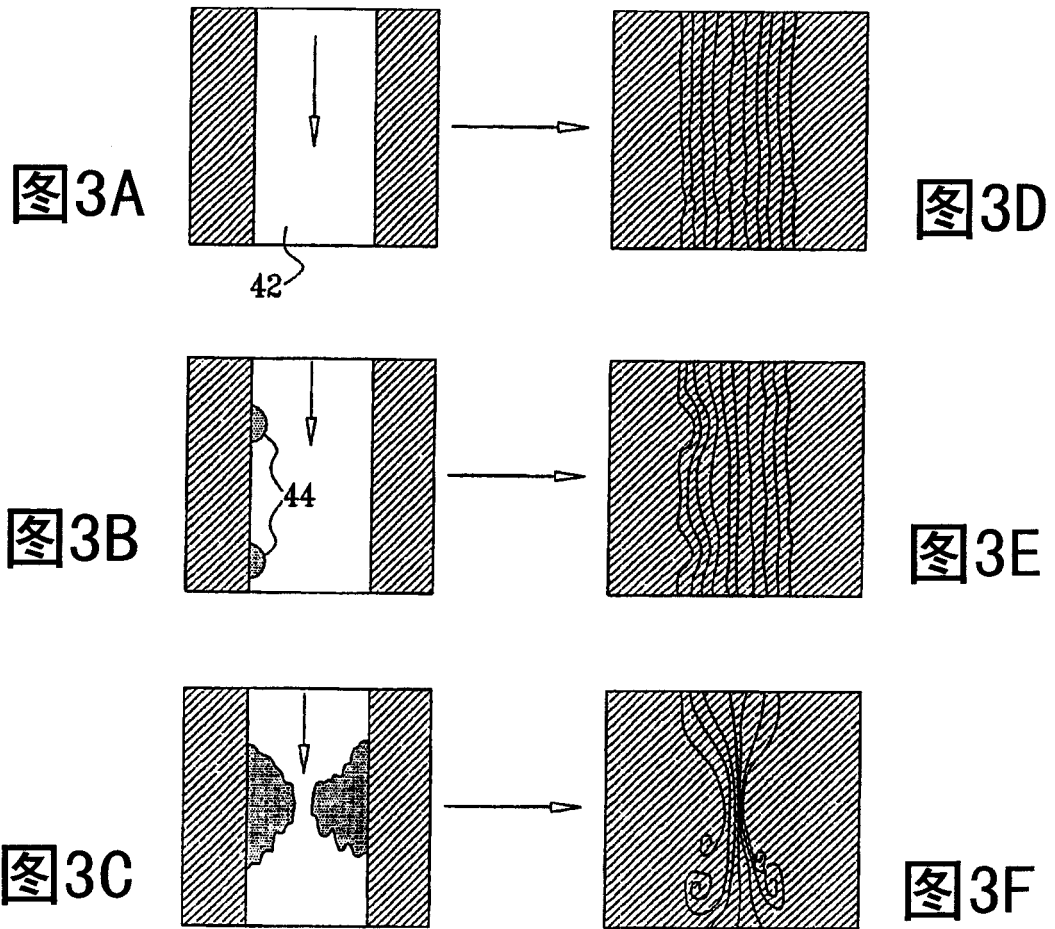


图2E



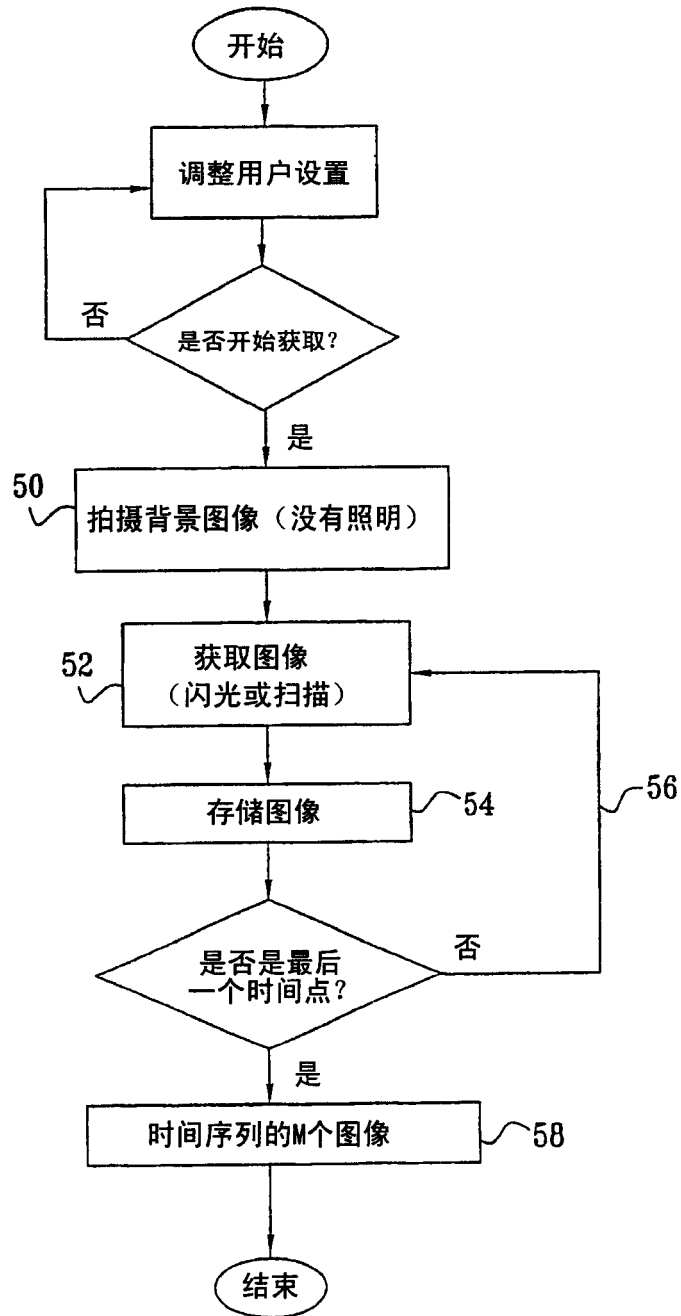


图4

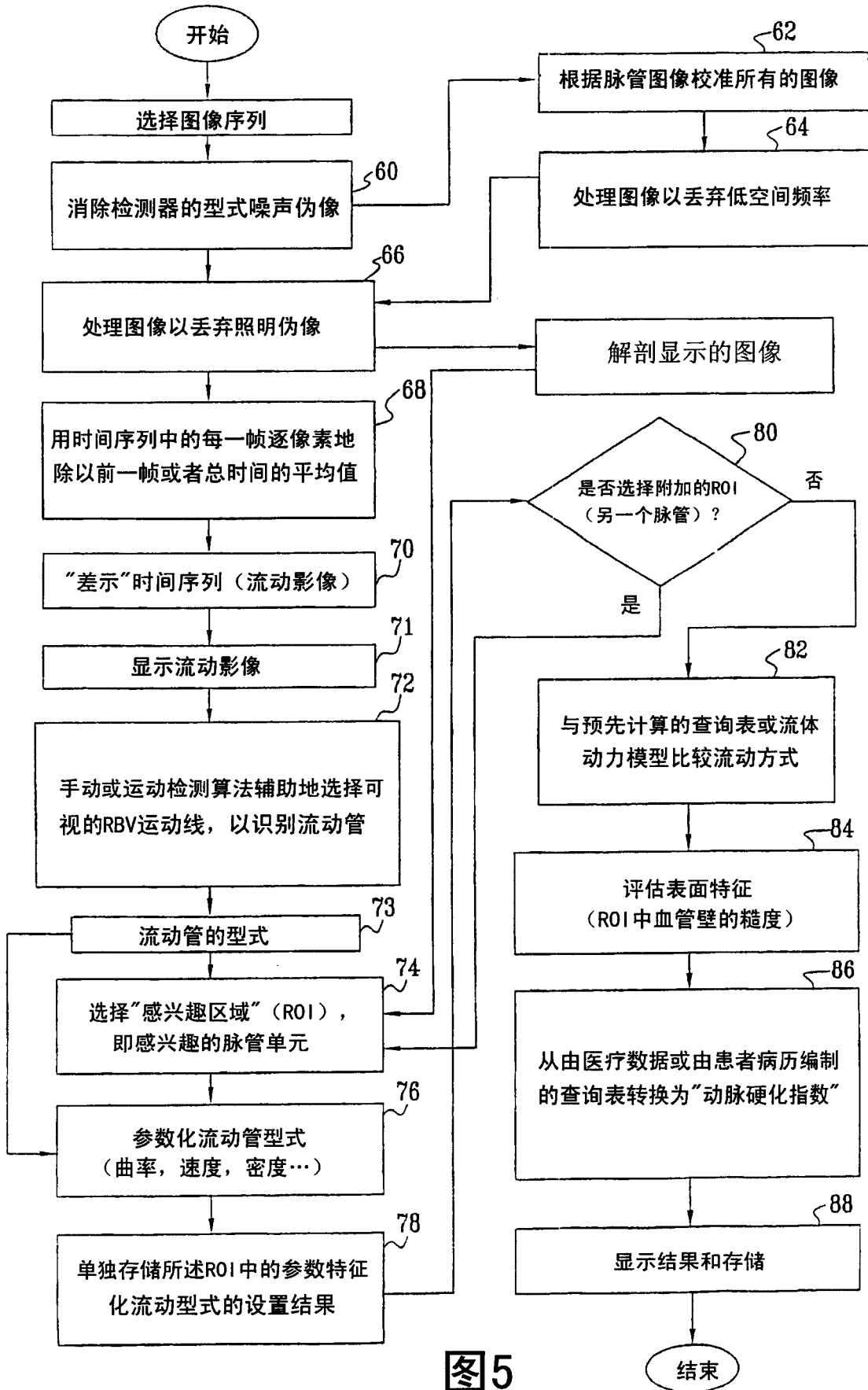


图5

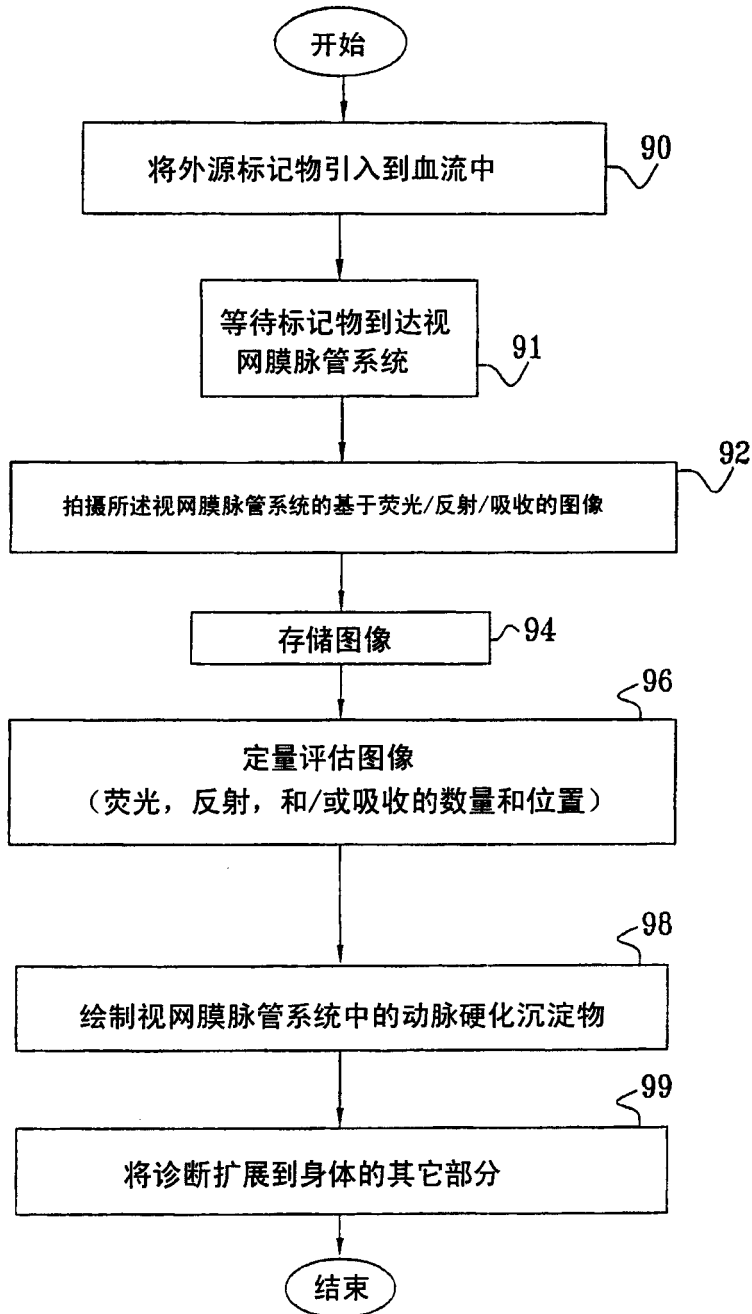


图6

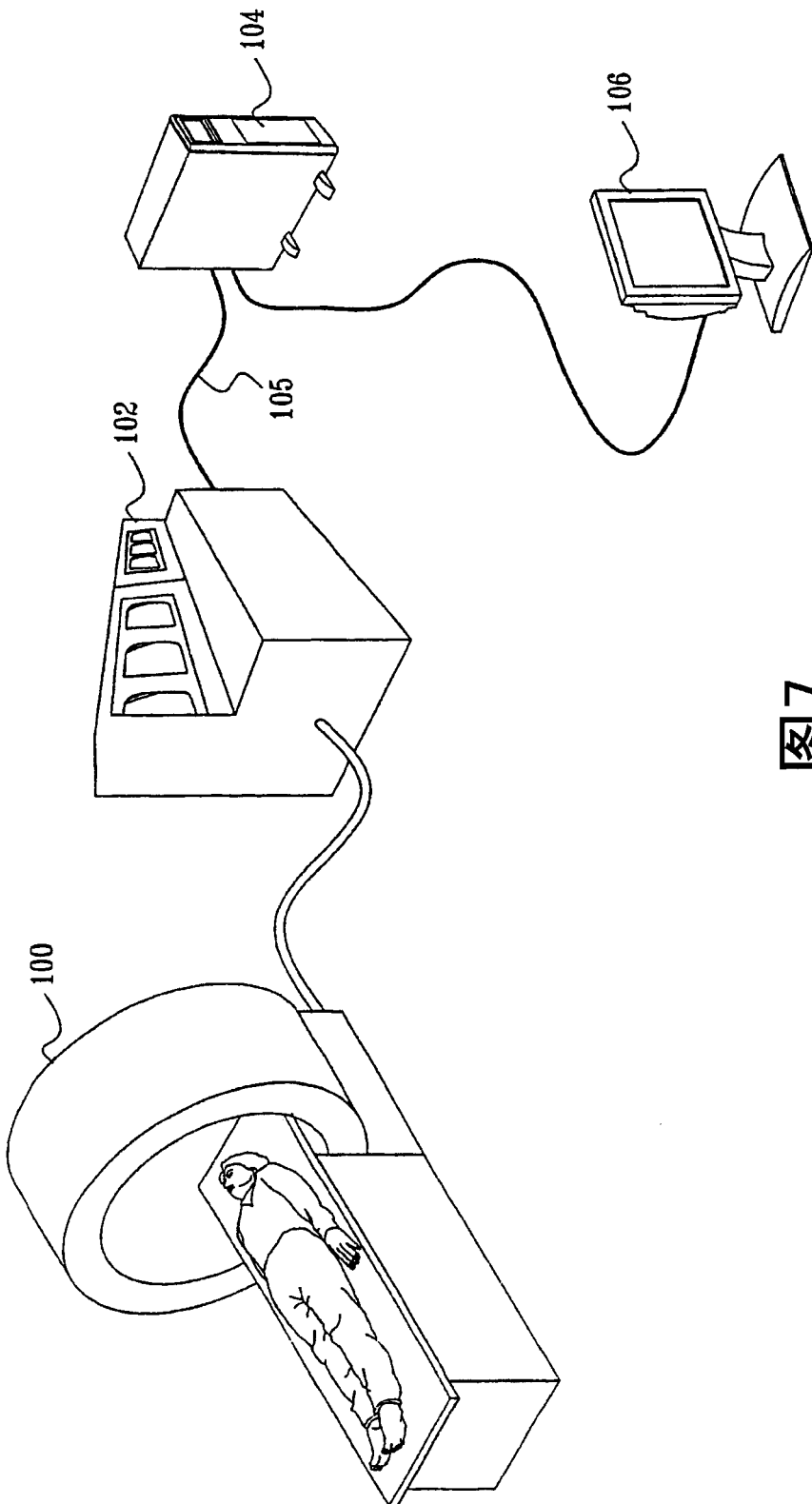


图7

专利名称(译)	基于光学成像的动脉硬化表征		
公开(公告)号	CN1744853A	公开(公告)日	2006-03-08
申请号	CN200380109473.5	申请日	2003-12-02
[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 达林内尔松 伊沃万泽塔		
发明人	阿米拉姆·格林瓦尔德 达林·内尔松 伊沃·万泽塔		
IPC分类号	A61B5/02 A61B A61B1/00 A61B3/12 A61B5/00		
CPC分类号	A61B6/507 A61B5/0071 A61B3/1241 A61B5/0084 A61B5/02007 A61B5/0073 A61B3/14		
代理人(译)	王英		
优先权	60/430268 2002-12-02 US		
其他公开文献	CN1744853B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种方法和系统，其用于通过观察诸如视网膜脉管这样的可光学接近的血管中血流的特征来检测对象的血管壁的性质异常。拍摄一系列时间序列的图像，然后所述图像被处理以消除背景和导致红血球运动可视。从该血流的特征获取关于已被成像的所述血管内壁状态的信息。可以外推该信息以提供关于体内任何其它地方的血管状态的信息。另外，描述了一种方法和系统，其通过使用具有期望的光学和放射线特性的分子标记来标记所述斑块，并且在光学可接近血管中直接成像所述斑块，或者通过成像体内任何地方血管的斑块中的放射性标记，从而检测血壁上的动脉硬化斑块。

