



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0114711
(43) 공개일자 2016년10월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/00 (2006.01) A61B 3/00 (2006.01)
A61B 3/16 (2006.01) A61B 5/02 (2006.01)
A61B 5/024 (2006.01) A61B 5/0295 (2006.01)
A61B 5/083 (2006.01) A61B 5/145 (2006.01)
A61B 5/1455 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/7278 (2013.01)
A61B 3/0008 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7023964
(22) 출원일자(국제) 2015년01월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2016년08월30일
(86) 국제출원번호 PCT/IL2015/050100
(87) 국제공개번호 WO 2015/114627
국제공개일자 2015년08월06일
(30) 우선권주장
14/168,730 2014년01월30일 미국(US)

(71) 출원인
바 이란 유니버시티
이스라엘 52900 라마트 간
유니버시티타트 데 발렌시아
아-46010 발렌시아, 13, 아브다. 블라스코 이바네즈 스페인
(72) 발명자
잘레프스키, 지프
이스라엘, 4856525 로시 하아인, 체르몬 스트리트 1
가르시아, 하비에르
스페인, 에-46021 발렌시아, 로드리게스 드 세페다 스트리트 1, 시/로드리게스 드 세페다 48
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
강명구

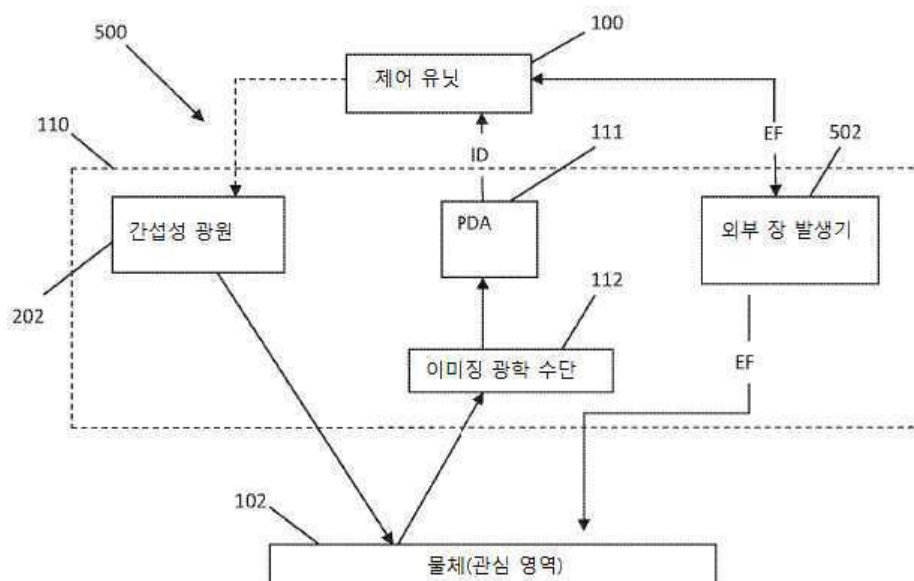
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 개인의 생물학적 또는 생화학적 파라미터의 비침습적 모니터링 방법 및 시스템

(57) 요약

대상 신체의 하나 이상의 조건을 모니터링하기 위한 시스템 및 방법이 제시된다. 시스템은 제어 유닛을 포함하고, 상기 제어 유닛은 이미지 데이터의 수집 중 대상 신체의 일부분에 가해지는 적어도 하나의 외부 자극(외부 장)을 표시하는 데이터 및 이미지 데이터를 수신하기 위한 입력 포트와, 메모리 유틸리티와, 프로세서 유
(뒷면에 계속)

대표도 - 도11a



틸리티를 포함한다. 이미지 데이터는 소정의 샘플링 시간 패턴에 따라 대상 신체의 일부분에 의해 발생하는 스펙클 패턴의 시퀀스를 표시한다. 프로세서 유틸리티는, 인가되는 외부 장을 표시하는 데이터를 이용하여 이미지 데이터를 처리하도록 구성되고 - 상기 처리는 상기 처리는 시퀀스 내 일련의 스펙클 패턴들 간의 공간 상관 함수의 결정과, 상기 상관 함수의 적어도 하나의 특징의 시간-가변 함수 형태로 시간 가변 공간 상관 함수의 결정을 포함하며, 상기 시간-가변 공간 상관 함수는 시간에 따른 스펙클 패턴의 변화를 표시함 - 상기 시간-가변 공간 상관 함수의 적어도 하나의 파라미터를 선택하도록, 그리고, 모델들 중 하나 이상을 상기 적어도 하나의 파라미터에 적용하도록, 구성되어, 하나 이상의 대응하는 신체 조건을 결정할 수 있으며, 상기 하나 이상의 대응하는 신체 조건을 표시하는 출력 데이터를 발생시키도록 구성된다.

(52) CPC특허분류

A61B 3/16 (2013.01)
A61B 5/02028 (2013.01)
A61B 5/02416 (2013.01)
A61B 5/0295 (2013.01)
A61B 5/083 (2013.01)
A61B 5/14532 (2013.01)
A61B 5/14542 (2013.01)
A61B 5/1455 (2013.01)
A61B 5/4875 (2013.01)

(72) 발명자

베이더먼, 에프게니

이스라엘, 6762702 텔 아비브, 헤루테누 스트리트 2/2

마르갈릿, 이스라엘

이스라엘 5245561 라맛 간, 라맛 첸 스트리트 8

오자나, 니심 니산

이스라엘, 7628616 레호봇, 고든 스트리트 49

아벨, 나다프

이스라엘 5256202 라맛 간, 하마프딜 에스티. 2

미코, 빌센트

스페인, 에-46021 발렌시아 6, 4, 시/클라리아노 16

산즈 사바테르, 마틴

스페인, 에-46470 발렌시아, 카타로자, 8 (텔스 푸르스트 스퀘어 2, 8), 플라자 텔스 푸르스 2

비시츠, 야엘

이스라엘 9040600 하 체브론, 심'아

샤흐문, 아사프

이스라엘 4977357 페타크 티크바, 요세프 나카르 에스티. 7

명세서

청구범위

청구항 1

대상 신체의 하나 이상의 조건의 모니터링용 시스템에 있어서, 상기 시스템은 제어 유닛을 포함하고, 상기 제어 유닛은,

소정의 시간 주기 동안 대상 신체의 일부분에 의해 발생하는 스펙클 패턴의 시퀀스 형태로 이미지 데이터와, 상기 시간 주기 동안 대상 신체의 상기 일부분에 가해지는 적어도 하나의 외부 자극을 표시하는 데이터를 포함하는 입력 데이터를 수신하기 위한 입력 포트와,

하나 이상의 지정 모델을 저장하기 위한 메모리 유틸리티 - 상기 모델은 대상 신체의 하나 이상의 조건과 하나 이상의 측정가능한 파라미터 간의 관계를 표시하는 데이터를 포함함 - 와,

프로세서 유틸리티를 포함하며,

상기 프로세서 유틸리티는

- 상기 적어도 하나의 외부 자극의 파형을 표시하는 데이터를 이용하여 이미지 데이터를 처리하도록 구성되고, 상기 처리는 시퀀스 내 일련의 스펙클 패턴들 간의 공간 상관 함수의 결정과, 상기 상관 함수의 적어도 하나의 특징의 시간-가변 함수 형태로 시간 가변 공간 상관 함수의 결정을 포함하며, 상기 시간-가변 공간 상관 함수는 시간에 따른 스펙클 패턴의 변화를 표시하고,

- 상기 시간-가변 공간 상관 함수의 적어도 하나의 파라미터를 선택하도록, 그리고, 모델들 중 하나 이상을 상기 적어도 하나의 파라미터에 적용하도록, 구성되어, 하나 이상의 대응하는 신체 조건을 결정할 수 있으며,

- 상기 하나 이상의 대응하는 신체 조건을 표시하는 출력 데이터를 발생시키도록 구성되는

시스템.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 상관 함수의 적어도 하나의 파라미터는 상관 유닛의 피크 위치와, 상관 함수의 피크 값과, 양의 맥박 진폭과, 양의 피크 진폭과 음의 피크 진폭 간의 비와, 맥박 크기와, 양의 맥박 크기와, 피크 극점 간의 거리와, 주 및 보조 피크 위치 간의 비와, 주 및 보조 피크 진폭 간의 비와, 배경 잡음의 표준 편차와, 주 피크의 진폭과, 가해지는 외부 자극의 주파수에 대응하는 시간 가변 공간 상관 함수의 푸리에 변환 스펙트럼의 주파수 성분의 진폭 중 적어도 하나를 포함하는

시스템.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

모니터링될 상기 하나 이상의 신체 조건은 혈액 글루코스 농도, 안압(IOP), 및 골절 중 적어도 하나를 포함하는 시스템.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

모니터링될 상기 하나 이상의 신체 조건은 혈중 알콜 농도, 혈액 맥박 압력, 혈액 응고, 온도, 유속 및 유량 중 적어도 하나를 더 포함하는

시스템.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 외부 자극을 발생시키는 적어도 하나의 외부 장 소스와, 대상 신체의 일부분에 의해 발생되는 스펙트럼 패턴의 상기 시퀀스 형태로 측정 데이터를 생성하는 광학적 측정 유닛을 포함하는

시스템.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 측정 유닛은 대상 신체의 지정된 부분을 이미징하기 위한 이미징 장치 - 상기 이미징 장치는 소정의 샘플링 시간 패턴에 따라 지정된 개수의 과장으로 대상 신체의 상기 일부분을 조명하기 위한 간섭성 광원을 포함함 - 와, 신체의 조명되는 부분에 의해 발생하는 보조 스펙트럼 패턴을 검출하도록, 그리고, 보조 스펙트럼 패턴의 검출된 시퀀스를 표시하는 측정 이미지 데이터를 발생시키도록, 구성되는 화소 검출기 어레이를 포함하는

시스템.

청구항 7

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 외부 장 소스는 자기장을 발생시키는 자성 유닛과, 지정 프로파일의 음향 압력장을 발생시키는 음향과 발생기 중 적어도 하나를 포함하는

시스템.

청구항 8

제 6 항 또는 제 7 항에 있어서,

상기 이미징 장치는 장기를 검사하기 위한 내시경을 포함하는

시스템.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 내시경은 관심 영역을 향해 조명하고 그리고 관심 영역으로부터 수집되는 광을 지향시키기 위한 강체형 또는 가요성 가이드를 포함하는

시스템.

청구항 10

제 8 항 또는 제 9 항에 있어서,

상기 현미경은 멀티코어 섬유유의 근위 단부 및 원위 단부 사이에서 광을 전달하도록 구성되는 멀티코어 섬유유를 포함하고, 상기 원위 단부는 검사되는 장기에 인접하여 배치하도록 구성되는

시스템.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제어 유닛은

- 상관 피크의 특징의 시간적 전개를 상관 함수로부터 추출함으로써, 그리고,
- 지정 시간 주기 상에서 추출된 특징을 처리함으로써 추출된 특징의 시간적 전개의 속성을 연산함으로써,

적어도 하나의 생물학적 파라미터를 결정하도록 구성되는 시스템.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 제어 유닛은 기준 모델을 저장하도록 구성되는 메모리 유틸리티를 포함하고, 상기 기준 모델은 연산된 속성 및 생물학적 파라미터에 관한 것인

시스템.

청구항 13

제 11 항 또는 제 12 항에 있어서,

추출되는 특징은 상관 함수의 상관 피크의 위치와, 상관 함수의 상관 피크의 세기 중 적어도 하나를 포함하는

시스템.

청구항 14

제 11 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 속성은 추출 특징 내 맥박의 진폭, 추출 특징 내 양의 피크 진폭 및 음의 피크 진폭 간의 비, 추출 특징 내 피크 간의 주기, 배경 잡음의 표준 편차 중 적어도 하나를 포함하는

시스템.

청구항 15

제 11 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 시스템은 혈관의 내부 압력을 모니터링하도록 구성되며,

상기 하나 이상의 속성은 시간에 따른 추출 특징 내 주 피크의 진폭을 포함하는

시스템.

청구항 16

제 11 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 시스템은 장기의 유체 스트림 내 화학 물질의 농도를 모니터링하도록 구성되고, 상기 하나 이상의 속성은 시간에 따른 추출 특징 내 양의 맥박 진폭과, 시간에 따른 추출 특징 내 양의 피크 진폭 및 음의 피크 진폭 간의 비 중 적어도 하나를 포함하는

시스템.

청구항 17

제 11 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제어 유닛은 검사되는 생물학적 파라미터의 서로 다른 값에 관련된 반사를 위한 상관 피크의 시간적 특성들 간을 특성화시키고 구분하기 위해 구성요소 분석을 적용하도록 또한 구성되는

시스템.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

검사받는 장기를 여기시키도록 구성되는 초음파 장치를 더 포함하는

시스템.

청구항 19

제 10 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,
멀티코어 섬유가 섬유 번들 또는 광자결정(photonic crystal)인
시스템.

청구항 20

제 10 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 멀티코어 섬유는 2개의 대향된, 실질적으로 평행한 면들을 형성하는 다각형 단면을 갖는
시스템.

청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,
결정된 파라미터의 값을 디스플레이하도록 구성되는 디스플레이 유닛을 더 포함하는
시스템.

청구항 22

대상 신체의 하나 이상의 조건의 모니터링용 방법에 있어서, 상기 방법은,
소정의 샘플링 시간 패턴에 따라 간섭성 광에 의한 조명에 응답하여 대상 신체의 일부분에 의해 발생된 스펙클
패턴의 시퀀스 형태로, 화소 검출기 어레이에 의해 측정되는 이미지 데이터를 제공하는 단계와,
대상 신체의 하나 이상의 조건과 하나 이상의 측정가능한 파라미터 간의 관계를 표시하는 데이터를 포함하는 하
나 이상의 지정 모델을 제공하는 단계와,
이미지 데이터를 처리하고, 상기 시퀀스 내 일련의 스펙클 패턴들 간의 공간 상관 변동을 결정하며, 상관 함수
의 적어도 하나의 특징의 시간-가변 함수 형태로 시간-가변 공간 상관 함수를 결정하는 단계 - 상기 시간-가변
공간 상관 함수는 시간에 따른 스펙클 패턴의 변화를 표시하고, 상기 상관 함수의 적어도 하나의 특징은, 상관
유닛의 피크 위치, 상관 함수의 피크 값, 양의 맥박 진폭, 양의 피크 진폭 및 음의 피크 진폭 간의 비, 맥박 크
기, 양의 맥박 크기, 피크 극점들 간의 거리, 주 및 보조 피크 위치 간의 비, 주 및 보조 피크 진폭들 간의 비,
배경 잡음의 표준 편차, 발진 진폭, 주 피크 진폭 중 적어도 하나를 포함함 - 와,
상기 시간-가변 공간 상관 함수를 분석하고, 결정될 하나 이상의 신체 조건에 따라 시간-가변 함수의 적어도 하
나의 파라미터를 선택하는 단계와,
하나 이상의 대응하는 신체 조건을 결정하도록 모델들 중 하나 이상을 이용하여 상기 적어도 하나의 선택된 파
라미터를 분석하고, 이를 표시하는 출력 데이터를 발생시키는 단계 - 상기 하나 이상의 신체 조건은 글루코스
농도, 안압(IOP), 골절, 혈중 알콜 농도, 혈액 맥박 압력, 혈액 응고, 온도, 유속 및 유량 중 적어도 하나를 포
함함 - 를 포함하는
방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

본 출원은 2012년 8월 1일 출원된 미국특허가출원 제61/678,131호 및 2012년 8월 1일 출원된 미국특허출원 제
13/564,381호의 우선권을 주장하는 2013년 8월 1일 출원된 PCT/IL2013/050658호의 연속 분할 출원인 2014년 1
월 30일 출원된 미국특허출원 제14/168,730호의 우선권을 주장한다.

기술분야

[0004] 본 발명은 개인의 생물학적 또는 생화학적 파라미터 및 조건을 비침습적으로 모니터링하기 위한 방법 및 시스템에 관한 것이다. 본 발명은 혈액과 같은 생물학적 유체에 관한 다양한 파라미터 및 조건, 가령, 혈액 내 글루코스 농도, 호흡, 혈액 산소측정, 혈액 응고를 모니터링하는데, 그리고, 검사받는 장기에 관한 파라미터를 모니터링하는데 특히 유용하다.

배경 기술

[0005] 사람의 신체는 신체 내에 생체 기능을 가진 많은 유체들을 지닌다. 예를 들어, 순환계에 흐르는 혈액은 영양분 및 산소와 같은 필요 물질을 세포에 전달하고, 대사성 노폐물을 이러한 세포로부터 빼내간다. 다른 유체는 안구의 수양액(aqueous humor)이다. 수양액은 안압을 유지하고 안구를 부풀리며, 무혈관 안구 조직, 후방 각막, 섬유주(trabecular meshwork), 수정체, 및 전방 유리체(anterior vitreous)를 위한 영양(가령, 아미노산 및 글루코스)을 제공한다.

[0006] 이러한 체액의 일부 성질은 사람의 신체의 조건을 표시하는 것으로 알려져 있고, 이러한 성질 결정은 사람의 건강을 모니터링하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 혈액 글루코스 레벨(혈액 글루코스 농도라고도 함)이 너무 높거나 너무 낮으면 진성 당뇨병(diabetes mellitus)과 같은, 소화계의 오작동을 나타낼 수 있다. 혈액 산소 레벨은 저산소혈증(hypoxemia)을 식별할 수 있는, 그리고, 혈액 내 헤모글로빈을 추정할 수 있는, 산소 포화 조건을 식별하도록 통상적으로 모니터링된다. 혈액 알콜 레벨(혈액 알콜 농도라고도 함)은 알콜 섭취를 표시하고, 위장, 심혈관계, 및 중추 신경계에 대한 알콜의 해로운 효과를 결정하는데 사용될 수 있다. 혈액 알콜 레벨은 차량 운전과 같은, 소정의 작용을 수행하기 위한 사람의 판단력 및 그의 능력의 손상을 또한 표시한다. 눈에서, 수양액의 중요한 성질은 그 압력이다. 이 성질은 통상적으로 "안압"으로 불린다. 높은 안압은 녹내장, 홍채염, 및 망막 박리와 같은, 눈의 장애를 나타낼 수 있다.

[0007] 글루코스 레벨 및 산소 포화도와 같은 혈액-관련 파라미터 측정 분야에서, 임피던스-기반 기술 및 광학 기술을 포함한, 많은 비침습적 기술들이 개발되었다. 예를 들어, 근적외선 분광법에 기초한 글루코스미터에서, 조직이 적외선 스펙트럼의 광으로 조명되고, 조직에 의해 반사되는 광 및/또는 조직을 통과한 광이 측정된다. 반사 및/또는 투과된 광의 일부분이 혈액 글루코스 레벨을 표시한다. 이러한 글루코스 미터는 1 내지 100 밀리미터 또는 10 내지 50 마이크로미터 사이에서 변하는 서로 다른 깊이의 조직 검사에 사용된다. 일부 글루코스 미터는 라만 분광법을 이용하여, 글루코스에 의해 야기된 발진 및 회전에 영향받은 산란 광을 측정한다. 광-음향 분광법에 기초한 글루코스 미터는 샘플링된 영역의 급속 가열에 의해 생성된 음압파의 파라미터를 측정한다. 다른 글루코스 미터는 글루코스에 의해 야기된 광의 산란 및 편광 파라미터의 변화를 측정한다. 펄스초 펄스 간섭계를 이용하여, 비행시간법(time-of-flight method)의 펄스초 수준의 시간 지연을 이용하여 글루코스 용액의 그룹 굴절률을 측정함으로써, 글루코스 농도를 결정할 수 있다. 광간섭성 단층촬영(Optical coherence tomography)을 이용하여, 특정 조직층으로부터의 간섭성 후방산란광과 기준 빔 사이의 간섭 패턴을 측정 및 분석할 수 있다.

[0008] 혈중 알콜 레벨과 관련하여, 알콜 레벨은 환자의 호흡 및 혈액 내 혈중 알콜 농도(BAC)를 결정함으로써 통상적으로 검사된다. BAC 측정 원리는 구두로 섭취한 알콜이 신체 계통 내로 들어감에 기초한다. 신체의 서로 다른 부분, 주로, 간, 콩팥, 뇌, 및 허파 내로 알콜의 평형 분포는 매우 신속하게 이루어진다. 혈액 내 알콜과 폐포기 내의 알콜의 비는 34°C에서 대략 2,100:1이고, 이는 호흡이 구강을 떠날 때의 온도다. 따라서, 알콜 중독 또는 알콜 섭취량은 환자의 호흡 및 혈액 내 BAC를 검사함으로써 모니터링되지만, 명백한 선택은 혈액이고, 절대 레벨은 혈액 샘플을 취함으로써만 얻을 수 있다. 요오드 적정(iodometric titrations), 호흡 분석기, 및 바이오센서를 이용한 BAC의 추정 방법에 여러가지가 있다.

[0009] 안압과 관련하여, 현재의 골드 표준이자 가장 흔히 사용되는, IOP 측정을 위한 안과 장치는 골드만 안압계로 알려진 압평안압계로 불린다. 이는 눈이 완벽한 구라는 가정에 기초한다. 따라서, 안압계 헤드가 각막을 직접 평평하게 할 때 고정된 정도의 편평도(직경 3.06mm)를 실현하는데 요구되는 힘은 이 변형에 저항하는 IOP를 제공하는 수은주 밀리미터(mmHg)로 변환된다. 그 정확도 및 정밀도에도 불구하고, 골드만 안압계는 시간에 걸쳐 IOP를 모니터링하기 위한 제한사항을 갖는 침습적(접촉) 기술이면서, 각막 두께 및 강체성의 차이로 인한 개인간 변화에 시달린다.

[0010] 각막과의 접촉을 수반하는 이러한 표준 방법은 또한 마취 점안액의 이용을 결과적으로 필수화시킨다. 대안으로서, 주어진 일정 힘이 눈에 가해질 때 편평 면적을 측정할 수 있다. 이는 예를 들어, 눈에 표준 공기 한 방을 주어진 거리로부터 눈 내로 불어넣고 각막의 편평 면적을 측정함으로써 실현될 수 있다. 이러한 과정을 이용하여, 측정시 접촉을 피할 수 있으나, 이 기술은 더 큰 시간 주기 동안 IOP를 모니터링함에 있어서 여전히 비실용

적이다 - 즉, 피크 및 IOP 변화의 식별에 실패한다.

- [0011] 종래의 안압계의 이러한 단일 측정 작동 원리는 연구자들에게 새로운 방식의 연속 IOP 모니터링 개발을 독려했다. 일부 예는 콘택트 렌즈, 텔레메트릭 압력 트랜스듀서를 갖는 소정 종류의 임플란트, 그리고, 광학적 원리에 기초한 디바이스의 이용이다. 후자는 예를 들어 다음의 문헌에서 설명되고 있다: 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*, Appl. Opt. 17, 3538-3539, 1978.

발명의 내용

과제의 해결 수단

- [0012] 본 발명은 간섭성 조명에 응답하여 시간에 따라 변하는 대상의 보조 스펙클 패턴 응답의 하나 이상의 파라미터/조건을 비침습적/비접촉식으로 모니터링하기 위한 신규한 기술의 제공을 지향한다. 더 구체적으로, 발명은 혈액, 수양액, 두개골 내 뇌척수액과 같은, 체액의 파라미터/성질을 모니터링/측정하기 위해 사용되며, 따라서, 이러한 구체적인 의료 응용예와 관련하여 아래에서 설명된다. 또한, 아래 설명되는 바와 같이, 본 발명의 원리는 장기 표면에서 발생하는 보조 스펙클 패턴의 디-포커싱된 이미지에 대응하는 이미지 데이터를 분석함으로써 장치의(또는 장치에 관련된) 하나 이상의 생물학학적 파라미터/조건을 모니터링하기 위한 내시경-기반 시스템에 이용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 기관 내 유체 스트림의 하나 이상의 파라미터(성질)의 모니터링(측정)에 사용될 수 있고, 여러 종류의 감염, 가령, 망막 질환, 암 세포, 등의 검출에 사용될 수 있다. "기관"(organ)이라는 용어는 다음 설명에서 기관의 일부분으로 또한 취급될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 범주에서 기관은, 혈관, 또는 기관 내의 종양 세포를 나타낼 수 있다. 더욱이 "장치"(internal organ)는 통상적으로, 피부 절개를 수반하는 침습적 기술에 의해 접근가능한, 또는, 내시경술 또는 천자(puncture), 등과 같은 피부 절개를 수반하지 않는 비침습적 기술에 의해 접근가능한, 대상 신체의 기관/조직을 의미할 수 있다.
- [0013] 본 발명은 본 출원의 양수인에게 양도된, 본 출원의 공동 발명자에 의해 발진된 국제특허공보 WO 2009/013738 호에 개시된 이미징 기술을 이용한다. 이 기술은 소위 "옵토폰"(opto-phone)이라 불리는 광학 시스템에 의한 물체의 모션 결정을 지향한다. 이 기술에 따르면, 물체로부터 전파되는 간섭성 스펙클 패턴이 물체로부터 변위된 평면 상에 포커싱되는 이미징 시스템을 이용하여, 이미징된다.
- [0014] 발명자는 대상 신체의 다양한 생물학적 또는 생화학적 조건이 각자의 신체부의 모션에 영향을 미침을 이제 식별하였다. 예를 들어, 혈액 내 글루코스 레벨 및 알콜 레벨이, 그 중에서도, 혈액의 점도에 영향을 미친다. 혈액 점도 변화는 혈액과 혈관 간의 마찰에 영향을 미치고, 따라서, 혈관 내에, 그리고 혈관에 근접한 피부 상에, 고유 진동 프로파일을 생성한다. 추가적으로, 알콜과 같은, 앞서 언급된 화학 물질 중 일부가, 심장 박동의 속도 및 형상에 영향을 미치고, 이는 제한된 광학 기술을 이용하여 추출될 수 있다. 따라서 본 발명은 신체 부분의 모션(상기 부분 내 체액의 모션으로부터 나타남)과 유체의 하나 이상의 성질 간에 규정된 관계가 존재한다는 이해에 기초한다. 따라서 발명자는 시간에 따라 신체로부터 검출되는 스펙클 패턴의 변화와, 신체 조건을 특성화시키는, 다양한 파라미터들 간의 관계를 이용하는 신규한 기술을 개발하였다.
- [0015] 따라서, 본 발명은 일반적으로, 관심 영역의 모션 효과로 인해 입사광에 대한 대상 신체의 관심 영역의 광학적 반응에 영향을 미치는 대상(개인)의 다양한 파라미터/조건의 모니터링/측정을 위한 광학적 기술을 제공한다. 모션 효과는 소정의 샘플링 시간 패턴에 따라 간섭성 광에 의한 조명에 응답하여 대상 신체의 일부분으로부터 되돌아오는 스펙클 패턴의 시퀀스 형태인 광학적 응답을 분석함으로써 결정될 수 있다.
- [0016] 발명에 따르면 스펙클 패턴은 소정의 샘플링 속도로 시간에 따라 검출되며, 스펙클 패턴 이미지의 변화가 결정된다. 더 구체적으로, 차례로 샘플링되는 프레임(이미지)들 간의 공간 상관 함수가 결정된다. 상관 함수는 통상적으로 가우시안-형 공간 프로파일을 갖고, 따라서, 시간에 따른 스펙클 패턴의 변화에 대응하는 시간적 변화를 가진 "상관 피크"에 의해 설명될 수 있다. 이는 상관 피크의 공간적 위치 변화를 야기하는 검출기 평면 내 스펙클 패턴의 위치 변화(시프트)(적시의 스펙클 패턴의 시프트는 획득되는 공간 상관 피크 역시 시프트시킴), 및/또는 상관 피크 값의 변화를 야기하는 스펙클 패턴의 형상 또는 분포 변화일 수 있다. 그 후, 시간에 따른 공간 상관 함수의 피크의 위치 및/또는 값의 변화가, 결정될 조건/성질에 따라 분석된다. 이를 위해, 발명은 지정 모

텔을 이용하며, 각각의 모델은 (공간 상관 함수의 피크 위치 또는 값의 시간적 변화로) 시간 가변 공간 상관 함수의 하나 이상의 파라미터(가령, 공간 상관 피크의 시간 가변 위치, 또는 이 피크의 시간 가변 값)와, 신체의 생물학적 또는 생화학적 성질/조건 간의 관계를 제시한다. 따라서, 공간 상관 함수의 일부 특징의 시간적 변화의 하나 이상의 적절한 파라미터가 결정되고, 그 후, 선택된 모델은 생물학적 또는 생화학적 성질/조건을 결정하기 위해 적용된다. 따라서,

- [0017] 혈액과 관련하여, 발명자는 가변(수축기압으로부터 확장기압까지) 혈압으로 인해 사람의 혈관이 진동함을 발견하였다. 사람의 손목은, 특히 심박 모니터링을 위한, 혈관 관찰 및 진동 분석을 위한 한가지 가능한 스팟일 수 있다. 혈관의 모션이 혈압 변화의 함수이기 때문에, 혈관 운동의 적절한 검출은 혈압 관련 사항들, 즉, 혈액 맥박 압력(수축기압과 확장기압의 차이)과, 혈류량(상대적), 맥동과 속도, 혈액 내 물질 농도, 등과 같은, 혈액의 다양한 성질/조건의 결정을 제공한다.
- [0018] 혈관의 진동 프로파일은 고유한 것이다. 혈관 탄성, 사람 지방층, 혈액 점도, 등과 같은 많은 개별 성질들에 의해 특성화된다. 따라서, 이러한 성질들 중 하나의 변화가 이러한 프로파일을 왜곡시킬 수 있다. 예를 들어, 혈액 내 글루코스 레벨 및 알콜 레벨이, 그 중에서도, 혈액 점도에 영향을 미친다. 혈액 점도 변화는 혈액과 혈관 간의 마찰에 영향을 미치고, 따라서, 혈관에, 그리고, 혈관에 인접한 피부 상에, 고유 진동 프로파일을 생성한다. 추가적으로, 알콜과 같은, 앞서 언급한 화학 물질 중 일부는 심장 박동의 속도 및 형상에 영향을 미치고, 이는 제안된 광학적 기술을 이용하여 추출될 수 있다.
- [0019] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 혈류 맥동으로 인한 피부 진동에 의해 야기되는, 시간에 따른 스펙트럼 패턴 변화의 결정 및 분석에 기초하여 혈액 내 물질 농도/레벨을 모니터링하도록 광학적 기술이 제공된다. 보조 스펙트럼 패턴의 공간 상관 함수는 레이저 빔 스팟에 의해 조명되는 사람 피부(가령, 손목 상의 피부)의 영역의 모션을 표시하며, 따라서, 혈액 내 물질 농도/레벨의 결정에 사용될 수 있다. 혈액의 하나 이상의 성질은 피부 부분의 간섭성 조명에 응답하여 발생하는 스펙트럼 패턴의 공간 상관 함수의 특징(상관 피크의 위치 또는 값과 같은 특징)의 시간 가변 특성의 파라미터를 결정함으로써 추출될 수 있다.
- [0020] 예를 들어, 발명자는 공간 상관 함수의 시간적 변화의 적어도 하나의 파라미터가 종래의 측정 기술에 의해 추정되는 혈액 글루코스 레벨과 잘 일치함을 보여주었다. 또한, 발명자는 공간 상관 함수의 시간적 변화의 파라미터가 종래 기술에 의해 측정된 혈액 알콜 레벨과 잘 일치함을 보여주었다.
- [0021] 수양액과 관련하여, 발명자는 안압이 눈(가령, 공막, 홍채, 눈꺼풀) 진동에 영향을 미침을 발견하였고, 안압과, 눈의 간섭성 조명에 응답하여 발생하는 보조 스펙트럼 패턴의 공간 상관 함수의 시간적 변화의 일부 파라미터 간에 관계가 존재함을 발견하였다(공간 상관 함수의 시간적 변화가 시간에 따른 눈 진동을 표시함). 따라서, 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 공간 상관 함수의 시간적 변화의 검출 및 분석에 기초하여 안압을 측정하기 위한 기술이 제공된다.
- [0022] 본 발명의 일부 다른 실시예에 따르면, 여러 파장의 빔(일반적으로 적어도 2개의 파장)을 이용하여, (동시에 또는 차례로) 관심 영역을 조명할 수 있고, 보조 스펙트럼 패턴(및 대응하는 시간 가변 공간 상관 함수)이 각각의 파장에 대해 개별적으로 결정된다. 시간 가변 공간 상관 함수는 각각의 파장에 대해 결정되고, 이러한 2개 이상의 함수 간의 관계가 결정되며, 또는 서로 다른 시간 가변 공간 상관 함수의 선택된 파라미터들 간의 관계(가령, 비)가 결정된다. 더 구체적으로, 각각의 파장에 대한 시간 가변 공간 상관 함수가 사용되고(가령, 시간과 함께 공간 상관 피크의 위치 변화), 서로 다른 2개의 파장에 대응하는 2개의 함수가 서로 나누어지며, 그 후 이렇게 얻은 시간 가변 비를 이용하여, 하나 이상의 적절한 모델을 이용하여 혈액 파라미터를 결정하기 위한 관심 파라미터(가령, 피크 폭, 배경 잡음의 표준 편차, 등)를 규정할 수 있다. 이는 예를 들어, 2개의 규정된 파장에서 혈액의 투과 비 결정에 기초하여 오늘날 맥박 옥시메트리에 의해 이루어지는 혈액 산소 레벨의 추정에 유용할 수 있다.
- [0023] 따라서, 본 발명의 일부 실시예의 일 형태에 따르면, 대상 신체의 하나 이상의 조건을 모니터링하는데 이용하기 위한 시스템이 제공된다. 상기 시스템은 제어 유닛을 포함하고, 상기 제어 유닛은, 입력 포트, 메모리 유틸리티, 및 프로세서 유틸리티를 포함한다. 입력 포트는 소정의 샘플링 시간 주기에 따라 대상 신체의 일부분에 의해 발생하는 스펙트럼 패턴의 시퀀스 형태로 이미지 데이터를 수신하도록 구성된다.
- [0024] 메모리 유틸리티는 하나 이상의 지정 모델을 저장하도록 구성되고, 상기 모델은 대상 신체의 하나 이상의 조건과 하나 이상의 측정가능한 파라미터 간의 관계를 표시하는 데이터를 포함한다. 상기 프로세서 유틸리티는, 이미지 데이터를 처리하도록 구성되고, 시퀀스 내 일련의 스펙트럼 패턴들 간의 공간 상관 함수를 결정하도록 구성

되며, 상기 상관 함수의 적어도 하나의 특징의 시간-가변 함수 형태로 시간 가변 공간 상관 함수의 결정하도록 구성되고, 상기 시간-가변 공간 상관 함수는 시간에 따른 스펙트럼 패턴의 변화를 표시하며, 상기 시간-가변 공간 상관 함수의 적어도 하나의 파라미터를 선택하도록, 그리고, 모델들 중 하나 이상을 상기 적어도 하나의 파라미터에 적용하도록, 구성되어, 하나 이상의 대응하는 신체 조건을 결정할 수 있으며, 상기 하나 이상의 대응하는 신체 조건을 표시하는 출력 데이터를 발생시키도록 구성된다.

[0025] 상기 상관 함수의 적어도 하나의 특징은 상관 유닛의 피크 위치와, 상관 함수의 피크 값 중 적어도 하나를 포함한다.

[0026] 시간 가변 함수의 적어도 하나의 파라미터는, 맥박 크기와, 양의 맥박 크기와, 양의 맥박 진폭과, 피크 극점 간의 거리와, 주 및 보조 피크 위치 간의 비와, 주 및 보조 피크 진폭 간의 비와, 양의 피크 진폭과 음의 피크 진폭 간의 비와, 배경 잡음의 표준 편차 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 모니터링될 하나 이상의 신체 조건은 혈액 글루코스 농도, 안압(IOP), 및 굴절, 혈중 알콜 농도, 혈액 맥박 압력, 혈액 응고, 온도, 유속 및 유량 중 하나 이상을 포함한다.

[0027] 본 발명의 일부 실시예의 제 2 형태에 따르면, 대상 신체의 하나 이상의 조건을 모니터링하는데 사용하기 위한 시스템이 제공된다. 시스템은 이미징 장치, 외부 장 발생기, 및 제어 유닛을 포함한다. 이미징 장치는 대상 신체의 지정 부분을 이미징하도록 구성되고, 상기 이미징 장치는 소정의 샘플링 시간 패턴에 따라 지정된 개수의 파장으로 대상 신체의 상기 일부분을 조명하기 위한 간섭성 광원과, 신체의 조명되는 부분에 의해 발생하는 보조 스펙트럼 패턴을 검출하도록, 그리고, 검출된 보조 스펙트럼 패턴을 표시하는 측정 이미지 데이터를 발생시키도록, 구성되는 화소 검출기 어레이를 포함한다. 제어 유닛은 이미징 중 관심 영역에 가해지는 외부 자극을 표시하는 데이터 및 측정 이미지 데이터를 수신하도록 구성 및 작동될 수 있고, 제어 유닛은 하나 이상의 지정 모델을 저장하기 위한 메모리 유틸리티와, 가해지는 자극의 파형을 표시하는 데이터를 이용하여 이미지 데이터를 처리하도록, 그리고, 시퀀스 내 일련의 스펙트럼 패턴들 간의 공간 상관 함수를 결정하도록, 그리고, 상관 함수의 적어도 하나의 특징의 시간 가변 함수 형태로 시간 가변 공간 상관 함수를 결정하도록(시간 가변 공간 상관 함수는 시간에 따른 스펙트럼 패턴의 변화를 표시함), 시간 가변 공간 상관 함수의 적어도 하나의 파라미터를 선택하도록, 하나 이상의 대응하는 신체 조건을 결정하도록 하나 이상의 모델을 상기 적어도 하나의 파라미터에 적용하도록, 그리고, 상기 하나 이상의 대응하는 신체 조건을 표시하는 출력 데이터를 발생시키도록, 구성 및 작동가능한 프로세서 유틸리티를 포함한다.

[0028] 본 발명의 일부 실시예의 추가 형태에 따르면, 대상 신체의 하나 이상의 조건의 모니터링용 방법이 제공되며, 상기 방법은, 광학적 측정 하에 대상 신체의 일부분에 가해지는 외부 자극을 표시하는 입력 데이터를 제공하는 단계와, 소정의 샘플링 시간 패턴에 따라 간섭성 광에 의한 조명 및 상기 외부 자극의 인가에 응답하여 대상 신체의 일부분에 의해 발생한 스펙트럼 패턴의 시퀀스 형태로, 화소 검출기 어레이에 의해 측정되는 이미지 데이터를 제공하는 단계와, 대상 신체의 하나 이상의 조건과 하나 이상의 측정가능한 파라미터 간의 관계를 표시하는 데이터를 포함하는 하나 이상의 지정 모델을 제공하는 단계와, 인가되는 외부 자극의 파형을 표시하는 상기 데이터를 이용하여 이미지 데이터를 처리하는 단계 - 상기 처리는 상기 시퀀스 내 일련의 스펙트럼 패턴들 간의 공간 상관 변동을 결정하고, 상관 함수의 적어도 하나의 특징의 시간-가변 함수 형태로 시간-가변 공간 상관 함수를 결정하며, 상기 시간-가변 공간 상관 함수는 시간에 따른 스펙트럼 패턴의 변화를 표시함 - 와, 상기 시간-가변 공간 상관 함수를 분석하고, 결정될 하나 이상의 신체 조건에 따라 시간-가변 함수의 적어도 하나의 파라미터를 선택하는 단계와, 하나 이상의 대응하는 신체 조건을 결정하도록 모델들 중 하나 이상을 이용하여 상기 적어도 하나의 선택된 파라미터를 분석하고, 이를 표시하는 출력 데이터를 발생시키는 단계를 포함한다.

[0029] 본 발명의 일부 실시예에서, 대상 신체의 상기 하나 이상의 조건은 적어도 하나의 체액의 하나 이상의 성질과 연관된다.

[0030] 선택적으로, 상기 적어도 하나의 체액은 혈액 및 수양액 중 적어도 하나를 포함한다.

[0031] 본 발명의 기술은 대상의 신체의 관심 영역 내 모션/진동에 의해 야기되는 (디-포커싱 이미징으로부터 나타나는) 스펙트럼 패턴의 시프트를 표시하는 데이터를 적절히 획득함으로써, 그리고, 진동 프로파일을 표시하는 데이터를 적절히 분석함으로써, 대상의 다양한 생화학적 파라미터 측정을 제공한다. 이러한 여러 파라미터들이 동시에 측정될 수 있다. 심박수의 경우에, 박동 간의 시간(로컬 시간 슬롯에서 2개의 최고 진폭 간의 시간)이 식별된다. 호흡의 경우에, 느린 주파수(0.5Hz 미만)로 바이어스된 정현파 프로파일이 식별되며, (또한 주파수 도메인 다이어그램을 분석함으로써) 형상 및 주파수에 의해 심박수로부터 쉽게 분리된다. 혈액 맥박 압력 측정을 위해, 심박 피크의 동적 범위의 차이(진동 프로파일의 양의 피크와 음의 피크 간의 차이)가 식별된다. 옥시

메트리 모니터링의 경우에, 진동 프로파일의 10초 시간 원도의 표준 편차가 결정된다. 응고 분석 수행을 위해, 동일 시간 도메인에서 서로 위에 각각의 맥박 프로파일의 집합이 먼저 구성되고, 이는 통신 장비에 사용되는 "아이" 다이어그램("eye" diagram)과 어느 부분에서 유사하다(아이 다이어그램은 고속 디지털 전송에서 신호 품질의 표시자다). 아이 다이어그램 구성을 위해, 각각의 OCG(옵토 카디오그래피) 펄스가 형상에 따라 시간 진동 벡터로부터 절단되고, 모든 펄스들이 서로 상에 붙으며(pasted)(즉, "아이 다이어그램" 형상의 구축), 이 단계가 모든 광학적 샘플에 대해 반복된다.

[0032] 외부 자극이 가해지는 발명의 실시예에서, 이는 (가령, 글루코스 농도, IOP, 굴절의 측정을 위한) 가령, 자기장 또는 음향 압력 장과 같은 시간적으로 주기적인 자극일 수 있고, 인접 스펙클 이미지들 간의 상관 피크의 위치가 결정되고, 상관 피크의 위치 변화의 시간적 차트가 획득된다. 그 후, 이러한 시간적 차트의 퓨리에 변환이 결정되고 그 스펙트럼이 얻어지며, 따라서, 외부 자극기의 자극 주파수에서 스펙트럼의 진폭 값을 검사할 수 있게 된다. 일부 실시예에서, 외부 자극은 영구 자석에 의해 발생된 자기장과 같은, DC 장이다. 이는 글루코스 농도 측정에 사용될 수 있다. 이러한 경우에, 검사를 위해 선택된 측정 함수의 메인 피크는 글루코스 응답에 대응하는 최고 진폭의 피크다.

[0033] 앞서 표시한 바와 같이, 발명은 대상의 장기를 검사/측정하기 위한 임의의 적절한 구조의 내시경과 같은 종래의 이미징 시스템과 함께 사용될 수 있다. 내시경은 장기의 의학적 검사 수행을 위한 흔한 의료 기기다. 두가지 메인 유형 - 가요성 및 강체형 - 의 내시경이 존재한다.

[0034] 가요성 내시경은 단일 모드 섬유들의 번들로부터 구성되며, 번들 내 각각의 섬유는 단일 공간 점, 즉, 단일 화소에 대응하는 공간 정보를 후방으로 전송한다. 섬유 번들은 신체 내로 들어갈 수 있고, 이미징 카메라는 외부에 위치한다. 인터페이스 광학 수단은 번들로부터 나오는 광자정보를 검출 카메라에 맞게 적응시킨다. 번들 내 각각의 섬유에 대해 (복수의 화소에 대응하는 공간 정보를 전송할 수 있는) 멀티 모드 섬유가 아닌 단일 모드 섬유를 이용하는 이유는 내시경을 삽입할 때 그리고 신체 내에서 항법할 때, 구부러질 수 있다는 점과 관련된다. 멀티 모드 섬유가 구부러질 때 공간 모드가 서로에게 연결되고, 이미지가 강하게 왜곡된다. 번들 내 단일 모드 섬유의 전형적인 직경은 약 30 μ m(이는 클래딩의 직경이고, 코어는 약 8-9 μ m의 직경을 가진다). 번들 내 전형적인 섬유 수는 약 10,000-30,000이다. (전체 번들의) 전형적인 전체 직경은 약 3mm-5mm 다.

[0035] 예를 들어, 멀티코어 섬유를 이용하는 내시경이 미국특허공개공보 US 2010/0046897 호에 기술되어 있고, 이는 화소를 형성하기 위한 복수의 코어로 만들어진 이미지 섬유 본체를 가진 이미지 섬유와, 레이저 광을 이미지 섬유에 진입시키고 이미지 섬유로부터 이미지를 얻기 위해 이미지 섬유의 대안측에 연결되는 광학 시스템을 포함하는 내시경 시스템을 개시하고 있고, 이미지 섬유는 이미지 섬유 본체의 단면 위에 실질적으로 균일하게 배열되는 코어를 갖고, 단면은 이미지 섬유 본체의 종방향에 수직이다.

[0036] 따라서, 발명의 또 다른 형태에 따르면, 장기 검사에 사용하기 위한 모니터링 시스템이 제공되며, 상기 시스템은 대상 신체의 지정 부분을 이미징하기 위한 이미징 장치와, 제어 유닛을 포함한다. 상기 이미징 장치는 소정의 샘플링 시간 패턴에 따라 지정 개수의 파장으로 대상 신체의 상기 부분을 조명하기 위한 간섭성 광원과, 신체의 조명되는 부분에 의해 발생하는 보조 스펙클 패턴을 검출하고 검출된 보조 스펙클 패턴을 표시하는 측정 이미지 데이터를 발생시키도록 구성되는 화소 검출기 어레이를 포함한다. 일반적으로, 이미징 장치는 임의의 적절한 알려진 구조를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 이미징 장치는 장기에 근접하여 놓이도록 구성되는 멀티코어 섬유의 원위 단부 및 근위 단부 간에 광을 전달하도록 구성되는 멀티코어 섬유를 포함한다. 제어 유닛은 대상 신체의 하나 이상의 조건과 하나 이상의 측정가능 파라미터 간의 관계를 표시하는 데이터를 포함하는 하나 이상의 지정 모델을 이용하여, 측정된 이미지 데이터를 수신 및 분석하도록 앞서 설명한 바와 같이 구성되어, 시퀀스 내 일련의 스펙클 패턴들 간에 공간 상관 함수를 결정할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0037] 도 1A는 대상의 하나 이상의 생물학적 또는 생화학적 파라미터/조건을 측정함으로써 대상의 조건을 모니터링하기 위한 본 발명의 시스템의 블록도다.

도 1B는 대상의 신체의 일부분의 모션을 측정하기 위한 이미징 시스템과 함께 사용되는 발명의 시스템의 개략도다.

도 2A-2B는 도 1A-1B의 시스템의 측정 유닛에 사용되는 개체의 모션을 측정하기 위한 기술의 원리를 나타내는 개략도다.

도 3A-3C는 도 1A 또는 1B의 시스템의 제어 유닛에 의해 측정되는 데이터의 처리를 예시한다.

도 4는 내시경과 함께 본 발명의 시스템의 이용을 예시하며, 내시경에 사용하기 적합한 광 안내 유닛의 구조의, 제한되지 않는, 구체적 예를 보여준다.

도 5는 대상의 하나 이상의 생물학적 또는 생화학적 성질을 측정함으로써 대상의 조건을 모니터링하기 위한 본 발명의 방법을 예시하는 순서도다.

도 6A는 본 발명의 시스템에 의해 발생하는 스펙클 패턴의 시간 변화를 표시하는 함수를 예시하는, 그리고, 신체 조건 결정에 사용될 수 있는 시간 도메인에서 함수의 복수의 파라미터를 나타내는, 그래프다.

도 6B는 실질적으로 일정한 레벨의 혈액 글루코스 농도가 실질적으로 일정한 음 펄스 폭(도 6A의 파라미터 6)에 대응하는 것으로 보여지는, 대상에 대한 검사를 나타내는 그래프다.

도 6C-6F는 검사 대상의 혈액 글루코스 레벨의 변화와, 양의 피크 진폭(도 6의 파라미터 1)의 대응하는 변화를 나타내는 그래프다.

도 7A-7D는 검사 대상의 혈액 글루코스 레벨의 변화와, 양 피크 및 음 피크 간의 비(도 9A의 파라미터 9)의 대응하는 변화를 나타내는 그래프다.

도 8A-8D는 제 2 검사 대상의 혈액 글루코스 레벨의 변화와, 양 피크 진폭(도 6A의 파라미터 1)의 대응하는 변화를 나타내는 그래프다.

도 9A-9D는 제 3 검사 대상의 혈액 글루코스 레벨의 변화와, 양 피크 진폭(도 6A의 파라미터 1)의 대응하는 변화를 나타내는 그래프다.

도 10A-10D는 제 4 검사 대상의 혈액 글루코스 레벨 및 양 피크 진폭(도 6A의 파라미터 1)의 대응하는 변화를 나타내는 그래프다.

도 11A는 외부 자극기 또는 진동 영향 유닛을 이용하는 발명의 일부 다른 실시예에 따른 발명의 시스템의 개략적 도해다.

도 11B는 자기장 소스를 포함하는 도 11A의 시스템의 구체적 예를 제시하는 실험 설정을 도시한다.

도 11C 및 11D는 자기장 소스를 이용하는 도 11A의 시스템의 작동 원리를 나타낸다.

도 11E 내지 11I는 자기장 소스가 영구자석을 이용하는 것으로 예시되는, 도 11B의 설정을 이용하여 글루코스 농도 측정에 대한 실험 결과를 나타낸다.

도 11J는 글루코스 농도 결정을 위한 발명의 알고리즘의 단계들을 예시한다.

도 12A-12B는 알콜 섭취 전과 후 측정에 기초하여, 본 발명의 시스템에 의해 발생하는 시간에 따른 스펙클 패턴의 변화를 표시하는 서로 다른 함수들을 나타내는 그래프다.

도 13은 피부 진동을 표시하는 함수의 펄스 크기(폭)를 나타내는 그래프다.

도 14A-14B는 알콜 섭취 결과로 시간에 따른 검사 대상의 펄스 크기 변화를 나타내는 그래프다.

도 15는 시간 도메인에서 피부 진동 프로파일을 표시하는 함수의 양 펄스 크기를 나타내는 그래프다.

도 16A-16B는 알콜 섭취의 결과로, 시간에 따른 검사 대상의 양 펄스 크기의 변화를 나타내는 그래프다.

도 17은 시간 도메인에서 피부 진동 프로파일을 표시하는 함수의 피크 극성들 간의 거리를 나타내는 그래프다.

도 18A-18B는 알콜 섭취의 결과로, 시간에 따른 피크 극성들 간의 검사 대상의 거리 변화를 나타내는 그래프다.

도 19는 시간 도메인에서 피부 진동 프로파일을 표시하는 함수의 주 및 보조 피크 위치를 나타내는 그래프다.

도 20A-20B는 알콜 섭취의 결과로, 주 및 보조 피크 위치 사이의 검사 대상의 비 변화를 나타내는 그래프다.

도 21은 시간 도메인에서 피부 진동 프로파일을 표시하는 함수의 주 음 피크 진폭 대 보조 양 피크 진폭을 나타내는 그래프다.

도 22A-22B는 알콜 섭취의 결과로 주 및 보조 피크 위치 간의 검사 대상의 비를 나타내는 그래프다.

도 23은 시간 도메인에서 피부 진동 프로파일을 표시하는 함수의 배경 잡음을 나타내는 그래프다.

도 24는 알콜 섭취의 결과로, 검사 대상의 배경 잡음의 표준 편차 변화를 나타내는 그래프다.

도 25A 및 25B는 호흡 실험들 중 하나의 결과를 제시하고, 도 25C는 도 1B에 예시되는 발명의 시스템을 이용하여 발명자에 의해 수행된, 전부 9개의 실험의 결과의 요약을 보여준다.

도 26은 도 1B에서 예시된 발명의 시스템을 이용하여 발명자에 의해 수행되는 INR실험의 결과를 제시한다.

도 27A-27C는 2개의 포화 레벨 실험을 위해 얻은, 그리고, 기존 펄스 옥시미터(convention pulse oxymeter)를 이용하여 얻은 기준 측정치에 비교되는, 도 1B에 예시되는 발명의 시스템을 이용한 산소 포화 측정의 실험 결과를 제시한다.

도 28은 10mW 레이저를 이용하여 도 1B의 시스템을 이용하여 측정된, 안압(IOP)의 함수로 눈의 진동을 표시하는 함수의 발진 진폭을 나타내는 그래프다.

도 29는 토끼 눈의 IOP가 변화할 때 눈의 진동을 표시하는 함수를 나타내는 그래프다.

도 30은 2mW 레이저를 이용하여 도 1B의 시스템을 통해 함수가 발생된 경우에, 안압(IOP)의 함수로 눈의 진동을 표시하는 함수의 진폭을 나타내는 그래프다.

도 31은 골드만 안압계를 통해 IOP가 측정되었을 때, 안압(IOP)의 함수로 눈의 진동을 표시하는 함수의 발진 진폭을 나타내는 그래프다.

도 32는 검사 대상의 펄스 혈압에 비교되는, 시간에 따른 검사 대상의 펄스 진폭 변화를 나타내는 그래프다.

도 33A 및 33B는 골절 측정을 위해 도 11의 시스템을 이용한 실험 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0038] 이제 도면을 참조하면, 도 1A는 대상의 신체의 하나 이상의 조건 모니터링에 사용하기 위한, 발명에 따라 구성 및 작동가능한 시스템(100)의 블록도다. 시스템(100)은 컴퓨터 시스템으로 구성되고, 이미지 데이터 ID를 포함한 입력 데이터를 수신하기 위한 입력 포트/유틸리티(100A)와, 하나 이상의 지정 모델을 저장하기 위한 메모리 유틸리티(100B)와, 프로세서 유틸리티(100C)와, 예를 들어, 디스플레이와 연관된, 출력 데이터 유틸리티(100D)를 포함한다. 도면에 파선으로 도시되는 바와 같이, 입력 데이터는 측정 중(이미징 중) 대상 신체의 관심 영역에 인가되는 지정 외부장 EF를 표시하는 데이터를 또한 포함할 수 있다. 이는 도 11A를 참조하여 아래에서 더 구체적으로 설명될 것이다.
- [0039] 시스템(100)은 소정의 샘플링 시간 패턴에 따라 간섭성 광에 의한 조명에 대한, 대상 신체의 일부분의 광학적 응답을 표시하는 화소 검출기 어레이에 의해 발생하는 스펙클 패턴의 시퀀스 형태의 측정 데이터인 입력 이미지 데이터를 수신하기 위한, 이미징 시스템 또는 데이터 저장 유틸리티(110)에 (유선 또는 무선 신호 전송을 통해) 연결가능하다. 이미징 시스템(110)은 앞서 표시된 PCT 특허 공보 W02009/013738호와 대체로 유사하게 구성되는 모션 측정 시스템일 수 있다.
- [0040] 앞서 언급한 바와 같이, 그리고 아래에서 더 구체적으로 설명되는 바와 같이, 입력 데이터는 측정받는 영역에 공급되는 외부장 또는 자극에 관한 데이터를 또한 포함할 수 있고, 이 데이터는 또한 측정 시스템으로부터(소위 "온라인" 모드) 또는 저장 유틸리티로부터(소위 "오프라인" 모드) 직접 수신될 수 있다. 이러한 경우에, 이미징 시스템은 외부 장 발생기와 연관되며, 이러한 외부 장 발생기는 일부 응용예에서 (가령, 외부 장이 IOP, 골절 측정, 등에 유용한 음향과 장일 때) 소위 진동/모션 영향 유닛으로 작동한다.
- [0041] 메모리 유틸리티(100B)는 대상의 신체의 하나 이상의 조건과 하나 이상의 측정가능 파라미터 간의 관계를 표시하는 하나 이상의 지정 모델을 저장한다. 프로세서 유틸리티(100C)는 이미지 데이터를 처리하도록, 그리고, 하나 이상의 대응하는 신체 조건을 표시하는 출력 데이터를 발생시키도록 하나 이상의 선택된 모델을 이용하도록, 미리 프로그래밍될 수 있다. 이를 위해, 프로세서 유틸리티는 이미지 데이터를 분석하고, 시퀀스 내 일련의 스펙클 패턴들 간의 공간 상관 함수와, 상관 함수의 적어도 하나의 특징의 시간-가변 함수 형태의 시간 가변 공간 상관 함수를 결정한다. 시간 가변 공간 상관 함수는 시간에 따른 스펙클 패턴의 변화를 표시한다. 그 후, 시간 가변 공간 상관 함수의 적어도 하나의 파라미터가 선택되고, 모델들 중 하나 이상이 이러한 적어도 하나의 파라미터에 적용되어 하나 이상의 대응하는 신체 조건을 결정하게 된다.
- [0042] 이제 도 1B를 참조하면, 상술한 시스템(100)으로 구성되는 제어 유닛 및 측정 유닛(110)을 포함하는, 대상 신체

조건의 모니터링에, 가령, 체액의 적어도 하나의 성질의 측정에, 사용하기 위한 시스템(200)이 개략적으로 도시된다. 측정 유닛(110)은 간섭성 광원(202)(가령, 레이저 광원), 화소 검출기 어레이(PDA)를 가진 이미징 유닛(111), 및 이미징 광학 수단(가령, 단일 렌즈)(112)을 포함한다. 제어 유닛(100)은 PDA(111)의 출력에 유선 또는 무선 신호 전송(가령, RF, IR, 음향)을 통해 연결가능하고, 일부 응용예에서, 동일한 또는 추가의 제어 유닛이, 조명(illumination)을 위해 적절한 파장을 선택하기 위한 조명 컨트롤러를 포함할 수 있다.

[0043] 간섭성 광원(202)은 소정 시간 주기 동안 물체(102)를 (연속적으로 또는 시간상 분리된 복수의 세션으로) 조명하기 위해 광 빔(104)을 방사한다. 물체는 통상적으로 관심 유체의 흐름인, 신체 조건 내 변화에 의해 영향받는 움직임을 가진 대상(가령, 개인)의 신체 영역을 구성한다. 물체의 확산성 표면은 스펙클 패턴에 의해 간섭성 조명에 응답하고, 이러한 스펙클 패턴은 이미징 광학 수단(112)을 향해 전파되고 상기 소정의 시간 주기 동안 PDA(111)에 의해 캡처되어, 출력 측정 데이터를 발생시킨다.

[0044] 도 2A 및 2B에 더 구체적으로 도시되는 바와 같이, 이미징 유닛은 모니터링될 물체(102)의 평면으로부터 변위된 평면(108) 상에 간섭성 광을 포커싱하도록 구성된다. 다시 말해서, 렌즈(112)의 후방 초점 평면이 물체 평면으로부터 변위되고, 따라서, 물체의 디-포커싱된 이미지를 생성한다. 간섭성 광 빔(104)(가령, 레이저 빔)이 물체(102)를 조명하고, 보조 스펙클 패턴이 물체(102)로부터 간섭성 광 빔(104)의 반사/산란으로 형성된다. 보조 스펙클 패턴은 물체(102)의 확산성 표면 때문에 발생된다. 스펙클 패턴은 인-포커스 평면(108)을 향해 전파되고, 여기서 폼(106)을 취한다. 스펙클 패턴은 시스템의 광축을 따른 방향으로 전파되고, 이미징 렌즈(112)에 의해 수집되며, PDA(111)에 의해 수집된다.

[0045] 물체(102)가 횡방향으로(즉, 페이지 내외로 또는 위아래로) 이동하면, 검출되는 스펙클 패턴의 상이 변화한다. 물체(102)가 축방향으로(이미징 렌즈(112)를 향해/로부터 멀리) 이동하면, 검출되는 스펙클 패턴의 크기가 변화한다. 물체(102)가 (도 2B에 도시되는 바와 같이) 기울어지면, PDA 평면의 스펙클 패턴이 위치를 이동한다. 스펙클 패턴의 크기 및 형상 변화는 물론 위치 이동까지 PDA에 의해 검출가능하고, 따라서, 축방향 및 틸트를 따라 물체 움직임을 검출할 수 있다.

[0046] 틸트와 관련하여, 도 2A에서는 스펙클 패턴이 PDA(110)의 영역 A에서 검출되고, 도 2B에서는 각도 α 만큼의 물체 표면 상의 틸트에 이어, 스펙클 패턴이 조명되어, PDA(111)의 영역 B에 의해 검출된다. 물체 표면(물체(102))의 변위로 인한 스펙클 패턴의 상대적 이동은 다음과 같이 추정될 수 있다:

$$\beta = \frac{4\pi \tan \alpha}{\lambda} \approx \frac{4\pi\alpha}{\lambda}$$

[0047] (1)

[0048] 이 때 β 는 스펙클 패턴의 상대적 이동 δ (즉, 점 A와 B 사이의 거리)에 비례하고, α 는 물체 표면의 틸트 각도이며, λ 는 광학적 파장이다. 각도 변화가 충분히 작다고 가정할 때, 상대적 이동과 틸트 각도 간에 선형 비례가 얻어진다.

[0049] 위에 비추어 볼 때, 물체의 운동이 PDA(110)에 의해 검출되는 스펙클 패턴의 성질/프로파일(상, 배율, 위치)을 변화시킴을 알 수 있다. 따라서, 시간에 따른 스펙클 패턴의 변화를 모니터링하는 것은, 물체(102)의 운동과 연관되고, 따라서, 물체(102)의 운동의 검출 및 특성화를 가능하게 한다.

[0050] 본 발명에 따르면, 제어 유닛(100)은 물체의 스펙클 패턴 응답에 의해 조명되는 PDA(111)의 픽셀로부터 측정된 데이터(또는 이를 표시하는 적절히 포맷팅된 데이터)를 수신하고, 이 측정 데이터를 처리하여, 스펙클 패턴의 일련의 이미지들 간의 상관성을 결정함으로써 공간 상관 함수를 형성할 수 있다. 도 3A-3C에 예시되는 바와 같이, 측정 데이터는 소정의 샘플링 시간 패턴에 따라 간섭성 조명에 응답하여 물체에 의해 발생하는 스펙클 패턴의 시퀀스 형태를 취한다 - 이와 같이 차례로 수신되는 2개의 스펙클 패턴이 도 3A 및 3B에 도시된다. 제어 유닛은 이러한 스펙클 패턴을 처리하고, 상관 피크 형태인 도 3C에 예시되는 바와 같이, 이들 간의 상관 함수를 결정한다. 도 3C의 검은 영역은 도 3A 및 3B의 스펙클 패턴 간의 상관 함수의 피크를 나타낸다.

[0051] 제어 유닛(100)은 상관 함수의 시간 변화를 표시하는 데이터를 구성하기 위해, 공간 상관 함수의 하나 이상의 특징을 추출하도록, 그리고, 이러한 추출된 특징들의 시간적 변화를 모니터링하도록 구성된다. 상관 함수의 시간 변화는 결국 스펙클 패턴의 변화를 표시하고, 따라서, 조명되는 신체 부분의 모션 변화를 표시하여, 스펙클 패턴의 이러한 변화의 원인이 된다. 그 후, 공간 상관 함수의 시간 변화를 표시하는 데이터로부터, 하나 이상의

파라미터가 추출되어 신체의 하나 이상의 조건 결정에 사용된다.

- [0052] 광학 수단(112)은 물체 평면에 대해 약간 디-포커싱된다. 이러한 특징은 물체 표면의 틸트 운동을 스펙클의 횡방향 운동으로 변환시키기 위해 중요하다. 이에 따르면, 틸트 운동을 하는 물체로부터 되돌아오는, 검출되는 스펙클 패턴의 변화하는 유일한 성질은 PDA(즉, 화소 매트릭스)의 좌표계 내 위치이고 다른 성질(상 및 배율)은 조명되는 물체의 틸트 중 실제로 변하지 않는다. 이러한 스펙클 패턴의 이동의 시간 함수는 물체 모션의 진폭을 스펙클 패턴의 이동에 상관시키기 위해 측정 데이터에 소정의 알고리즘을 적용하도록 작동하는 제어 유닛에 의해 추적(tracking)된다. 이와 관련하여, PDA 화소 매트릭스를 따른 스펙클 패턴 이동은 광학축에 대해 물체의 틸트 운동을 표시하고, 스펙클 패턴의 스케일링(배율) 변화는 광학축을 따른 물체 모션을 표시하며, 스펙클 패턴의 상 변화는 광학축에 실질적으로 수직인 물체 모션을 표시한다. 가해지는 디-포커싱의 정도는 앞서 언급한 성질들 각각의 변화 정도를 결정한다.
- [0053] 앞서 설명한 바와 같이, 발명자는 사람 및 동물의 신체에서, 체액의 하나 이상의 성질이 근처의 신체 영역의 모션에 영향을 미친다는 것을 발견하였다. 예를 들어, 흐르는 혈액의 성질은 사람의 손목 상의 피부의 모션에 영향을 미친다. 수양액의 압력(즉, IOP)은 눈 안의 비자발적 진동에 영향을 미친다. 두개 내압은 고막의 표면의 모션에 영향을 미친다. 따라서, (예를 들어, 획득한 상관 함수의 피크의 위치 및/또는 값의 시간적 변화에 의해 표시되는 바와 같이) 상관 함수의 시간적 변화는 관심 유체의 성질(조건)을 표시한다. 따라서, 제어 유닛(100)은 측정 중 물체로부터 검출되는 스펙클 패턴의 시간 변화에 의해 야기되는 (상관 피크의 위치 및/또는 값과 같은) 상관 함수의 하나 이상의 특징의 시간적 변화 분석을 수행하도록 구성된다. 상관 함수의 시간적 변화 분석으로부터, 하나 이상의 파라미터가 추출되고, 이러한 파라미터들은 유체의 하나 이상의 성질에 관련된다. 따라서 이러한 파라미터들은 유체의 하나 이상의 성질 결정에 사용된다.
- [0054] 상술한 바와 같이, 제어 유닛(100)은 PDA(111)의 출력에 연결되는, 그리고, PDA의 조명 화소로부터 검출되는 스펙클 패턴을 표시하는 측정 데이터를 수신하도록 구성되는, 입력 포트(100A)와, 프로세싱 유틸리티(100C)(소프트웨어/하드웨어 유틸리티)와, 메모리 유틸리티(100B)와, 데이터 제시 유틸리티 또는 외부 저장 장치와 연관된 출력 포트(100D)를 포함한다. 제어 유닛의 프로세싱 유틸리티(100C)는 PDA로부터 수신되는 데이터에 따라 스펙클 패턴의 공간 상관 함수를 구성하도록 구성된다; 공간 상관 함수 데이터는 메모리 유틸리티에 저장될 수 있다. 프로세싱 유틸리티(100C)는 공간 상관 함수를 결정하는 기능과, 공간 상관 함수를 분석하여 하나 이상의 특징을 추출하고 시간에 따른 그 변화를 추적하는 기능과, 공간 상관 함수에서의 시간적 변화에 관련된 데이터를 구성하는 기능들을 위한 적절한 기능 모듈을 포함한다. 이어서, 프로세싱 유틸리티(100C)는 모니터링될 하나 이상의 신체 조건을 위해 선택된 (메모리 유틸리티에 저장된) 지정 모델을 이용하고, 선택된 모델에 따라 물체의 공간 상관 함수의 시간적 변화를 분석한다. 일반적으로, 모델은 공간 상관 함수의 시간적 변화의 한 세트 이상의 파라미터(변수)를 규정하고, 상기 파라미터는 (가령, 알고리즘 또는 조사표를 통해) 소정의 체액의 성질과 관련된다. 따라서, 프로세싱 유틸리티(100C)는 공간 상관 함수를 분석하여, 파라미터들 중 하나 이상의 값을 식별한다. 파라미터가 공간 상관 함수의 시간적 변화로부터 추출되면, 프로세싱 유틸리티(100C)는 선택된 모델에 따라, 유체의 하나 이상의 성질을 연산하도록 작동한다.
- [0055] 아래 더 구체적으로 설명되는 바와 같이, 공간 상관 함수의 시간적 변화에 관한 제 2 세트의 파라미터는 상관 함수의 시간적 변화의 정현파 진동의 평균 진폭과, 상관 함수의 시간적 변화의 피크(가령, 제 1 양 피크의 폭)를 설명하는 파라미터를 포함할 수 있다.
- [0056] 출력 포트(100D)는 데이터를 사용자에게 제시하기 위해, 제어 유닛으로부터 하나 이상의 출력 장치(가령, 디스플레이, 프린터, 스피커)에, 또는 제어 유닛의 모니터에 출력 데이터를 송신하도록 구성된다. 출력 데이터는 공간 상관 함수의 시간적 변화의 그래프, 및/또는 추출되는 파라미터들 중 하나 이상의 값, 및/또는 유체의 하나 이상의 성질의 값을 포함할 수 있다.
- [0057] 아래에서 설명되는 바와 같이, 시스템(100)(제어 유닛)은, 그 중에서도, 혈액 내 물질 농도(가령, 글루코스 농도, 혈중 알콜 농도), 및/또는 산소 포화도, 및/또는 혈류량(상대적), 혈액 펄스와 속도, 그리고, 안압 및/또는 두개 내압과 같은, 다른 체액 관련 파라미터와 같은, 혈액 관련 파라미터를 결정하도록 구성될 수 있다.
- [0058] 측정 유닛(110)은 장기를 검사하기 위한 내시경으로 구성될 수 있다. 일반적으로, 내시경은 임의의 적절한 알려진 구조의 것일 수 있고, 본 발명의 용도를 위해, 장기 표면과 검출기 어레이 사이에 지정된 디-포커스를 설정하도록 광학 조립체가 구성된다.
- [0059] 도 4는 간섭성 디-포커싱 조명에 대한 스펙클 응답의 시퀀스 형태로 측정 데이터를 제공하도록 구성되는 내시경

-기반 이미징 시스템을 포함하는 측정 유닛(110)과, 상술한 제어 유닛(100)에 의해 형성되는 본 발명의 시스템(100)의 구체적인, 그러나 제한없는, 예를 보여준다. 시스템(300)은 장기(물체)(102)의 생의학적 파라미터를 모니터링하도록 구성된다. 측정 유닛(110)은 간섭성 광원(202), 검출기 어레이(111)(가령, CCD 포함), 광학 조립체(112), 및 광 안내 유닛(20)을 포함한다.

[0060] 광 안내 유닛(20)은 장기(2)로부터 마이크로 프로브(20)의 출력 에지(22)(근위 팁)를 향해 마이크로 프로브(20)의 입력 에지(원위 팁)(21)까지 도달하는 광을 전달하는 마이크로 프로브로 구성된다. 광학 조립체(112)는 마이크로 프로브(20)의 출력 에지(22)에서 광을 수집하도록, 그리고, 화소 검출기 어레이(111) 상에 장기(102)의 표면의 디-포커싱된 이미지를 형성하도록 구성될 수 있다. 광학 조립체는 하나 이상의 렌즈를 포함할 수 있고, 마이크로 프로브(20)의 입력 에지(21)의 가변 거리에서 물체의 디-포커싱된 이미지를 수행할 수 있도록, 광학축 Δ 를 따라 변위가능할 수 있다.

[0061] 포커싱된 이미징 구조에서(여기서 본 발명과 차이가 남), 이미징 관련 성질과 관련하여, 마이크로 프로브(20)가 마이크로 프로브(20)의 입력 및 출력 에지(21, 22)가 렌즈의 주 평면과 유사하게 작용하는 것처럼 실제로 간주될 수 있기 때문에, 포커싱된 이미지를 얻기 위한 광학 조립체(30)의 위치는 다음 관계에 따라 결정될 수 있다.

$$\frac{1}{U_1 + U_2} + \frac{1}{V} = \frac{1}{F}$$

[0062] (2)

[0063] 여기서 U_1 은 장기(102)와 마이크로 프로브(20)의 입력 에지(21) 간의 거리이고, U_2 는 마이크로 프로브(20)의 출력 에지(22) 간의 거리이며, V 는 검출기 어레이(10)와 광학 조립체(112)의 광학적 중심 간의 거리이고, F 는 광학 조립체(112)의 초점 거리다. 본 발명의 디-포커싱된 구조에서, 기 언급한 관계를 이용하여 획득한 광학 조립체(112)의 위 위치는 작은 디-포커싱이 존재하도록 준수되지 않는다. 예를 들어, 광학 조립체(112)와 검출기 어레이(111) 간의 거리는 앞서 언급한 관계를 이용하여 획득한 거리 V 와 다르다.

[0064] 더욱이, 마이크로 프로브(20)는 멀티코어 섬유일 수 있다. 코의 직경과 멀티코어 섬유(20)의 직경은, 각각 d 및 D 로 불릴 수 있다. d 및 D 의 값은 제조 및 응용에 관련 제한사항에 의해 형성된다. 예를 들어, D 는 소정의 의료 응용예에서 비침습성을 유지하기 위해 300마이크로미터보다 작을 수 있다. d 의 값은 요망되는 공간 해상도에 따라 결정될 수 있다. D 가 300 마이크로미터이고 100x100 화소 해상도를 갖고자 할 경우, d 는 약 3마이크로미터일 수 있음을 의미한다. 일반적으로, d 는 충분한 에너지 효율로 섬유에 광을 결합시키기 위해 수집되는 광의 광학적 파장보다 길 수 있다.

[0065] 조명 광원(202)은 간섭성 광원이고, 스펙클 패턴이 장기(102) 표면에서 발생될 수 있도록 마이크로 프로브(20)의 입력 에지(21) 내로 조명 빔을 주사하도록 구성된다. 발생되는 스펙클 패턴은 다시 마이크로 프로브(20)의 입력 에지(21)를 향해 마이크로 프로브(20)의 출력 에지까지 전파될 수 있다. 광학 조립체(112)는 검출기 어레이(111) 상에 스펙클 패턴의 디-포커싱된 이미지를 수행할 수 있다.

[0066] 상술한 바와 같이, 제어 유닛(100)은 유선 또는 무선 신호 전송(가령, RF, IR, 음파, 등)을 통해 검출기 어레이(111)의 출력에 연결될 수 있고, 일부 실시예에서, 프로세싱 유닛은 조명을 위한 하나 이상의 적절한 파장을 선택하기 위해 광원과 연관될 수 있다. 프로세싱 유닛(100C)은 스펙클 패턴에 의해 조명되는 화소 검출기 어레이(111)의 화소로부터 이미지 데이터를 수신할 수 있고, 이미지 데이터를 처리하여 스펙클 패턴의 일련의 이미지들 간의 상관 함수를 연산할 수 있다. 이와 같이 차례로 수신되는 2개의 스펙클 패턴이 앞서 설명된 도 3A 및 3B에서 예시되며, 이들 간의 상관 함수는 상관 피크 형태인 도 3C에서 예시된다.

[0067] 일부 실시예에서, 제어 유닛(100)은 검사되는 생의학적 파라미터의 서로 다른 값에 관련된 반사에 대한 상관 피크의 시간적 특성들 간을 특성화시키고 분리시키기 위해, 성분 분석을 적용하도록 구성된다. 감염된 조직은 감염되지 않은 조직에 대해 스펙클 패턴 상관 피크의 서로 다른 시간적 변화 프로파일을 가진다. 기본적으로 각각의 조직은 고유 상관 피크 "시그너처"를 가질 수 있다. 시그너처라는 용어는 예를 들어, 양 펄스 폭과 음 펄스 폭 간의 비, 진폭 값, 및/또는 형상, 등을 나타낸다. 추가적으로, 감염 조직의 경우에 병의 심각 정도는 스펙클 패턴에 서로 다르게 작용할 것이고, 이는 결국 서로 다른 타입의 시그너처를 가질 수 있게 된다. 병 심각성의 정의는 예를 들어 "조사표"에 의해 평가 또는 규정될 수 있다.

[0068] 구체적으로 도시되지 않지만, 시스템은 피검사 기관을 여기시키도록 구성되는 초음파 장치를 더 포함할 수

있다. 멀티코어 섬유는 섬유 번들 또는 포토닉 결정일 수 있고, 대향된 2개의 실질적으로 평행한 면을 형성하는 다각형 또는 실질적으로 원형의 단면을 가질 수 있다.

[0069] 앞서 표시한 바와 같이, 광학 조립체(112)는 기관 표면 평면에 대해 그리고 검출기 어레이 평면에 대해 약간 디-포커싱된다. 이러한 특징에 따라, 기관 표면의 틸트 운동이 스펙클의 횡방향 운동으로 변환될 수 있다. 이에 따르면, 틸트 운동을 진행하는 기관으로부터 되돌아오는, 검출된 스펙클 패턴의 변화하는 유일한 성질이, PDA (즉, 화소 매트릭스)의 좌표계 내 위치이고, 다른 성질(상 및 배율)은 조명되는 기관의 틸트 중 실제적으로 변하지 않는다. 이러한 스펙클 패턴의 시프트의 시간 함수는 기관의 모션의 진폭을, 스펙클 패턴의 시프트에 상관 시키도록 측정 데이터에 소정의 알고리즘을 적용하도록 작동하는 제어 유닛에 의해 추적된다. 이와 관련하여, PDA 화소 매트릭스를 따른 스펙클 패턴 시프트는 광학축에 대해 물체의 틸트 운동을 표시하고, 스펙클 패턴의 스케일링(배율) 변화는 광학축을 따른 물체의 모션을 표시한다. 가해지는 디-포커싱의 정도는 위 언급한 성질들 각각의 변화 정도를 결정한다.

[0070] 앞서 설명한 바와 같이, 발명자는 사람과 동물의 신체에서, 기관 내 유체의 하나 이상의 성질이 기관의 모션에 영향을 미침을 발견하였다. 예를 들어, 흐르는 혈액의 성질은 심장의 모션에 영향을 미친다. 따라서, (예를 들어, 획득한 상관 함수의 피크의 위치 및/또는 값의 시간적 변화에 의해 표시되는 바와 같은) 상관 함수의 시간적 변화는 관심 유체의 성질(조건)을 표시한다. 따라서, 측정 중 기관으로부터 검출되는 스펙클 패턴의 시간적 변화에 의해 야기되는 (상관 피크의 위치 및/또는 값과 같은) 상관 함수의 하나 이상의 특징의 시간적 변화의 분석에 따라, 유체의 하나 이상의 성질에 관련된 하나 이상의 속성을 추출할 수 있다. 따라서 이러한 속성은 유체의 하나 이상의 성질을 결정하는데 사용된다. 공간 상관 함수의 시간적 변화에 관한 속성은, 상관 함수의 시간적 변화의 정현파 진동의 평균 진폭과, 상관 함수의 시간적 변화의 피크를 나타내는 파라미터(가령, 제 1 양 피크의 폭)를 포함할 수 있다.

[0071] 발명의 제어 유닛(100)에 의해 발생하는 출력 데이터는 공간 상관 함수의 시간적 변화의 그래프 및/또는 추출되는 파라미터들 중 하나 이상의 값, 및/또는 유체의 하나 이상의 성질의 값을 포함할 수 있다.

[0072] 아래에서 예시되는 바와 같이, 발명의 시스템은, 그 중에서도, 혈관의 내부 혈압, 혈액 내 물질 농도(가령, 글루코스 농도, 헤모글로빈 농도), 및/또는 산소 포화도, 및/또는 혈류량(상대값), 혈액 펄스파 속도, 온도와 같은, 장기의 국부 혈액-관련 파라미터를 모니터링하도록 구성될 수 있다. 시스템은 과제의 해결 수단 단락에서 제시된 바와 같이 다른 의료 응용예용으로도 구성될 수 있다.

[0073] 이제 유체 성질을 측정하기 위한 본 발명의 방법을 예시하는 순서도(400)인 도 5를 참조한다.

[0074] 단계(302)에서, 시간에 따른 스펙클 패턴 프로파일을 표시하는 함수가 제공 및 분석되어, 모니터링될 신체 조건에 따라, (예를 들어, 공간 상관 함수의 피크 위치의 시간적 변화 또는 이 피크의 값의 시간적 변화에 의해, 설명되는 바와 같이) 공간 상관 함수의 시간적 형상에 관한 하나 이상의 파라미터를 추출할 수 있다. 단계(304)에서, 추출된 파라미터를 이용하여, 지정 모델에 따라 체액의 하나 이상의 성질을 결정할 수 있고, 체액의 성질을 표시하는 출력 데이터를 발생시킬 수 있다.

[0075] 상관 함수의 시간적 변화는 다른 프로세서 또는 저장 장치로부터 오프-라인으로 제공될 수 있고, 또는 도면에 예시되는 바와 같이, (306, 308, 310)에서 광학 측정 장치로부터 측정 데이터(스펙클 패턴)를 처리 및 분석함으로써 온라인 모드로 제공될 수 있다. 단계(306)에서, 관심 영역은 소정의 시간 주기 동안 간섭성 광에 의해 조명된다. 단계(308)에서, 간섭성 광에 대한 스펙클 패턴 응답이 검출되고, 스펙클 패턴의 이미지가 시간에 걸쳐 레코딩된다. 결과적으로, 단계(310)에서, 스펙클 패턴의 이미지가 분석되어, 스펙클 패턴의 하나 이상의 특성(가령, 위치 및/또는 형상)을 결정할 수 있다. 하나 이상의 스펙클 패턴 특성의 변화가 이어지는 이미지들 간에 결정되어, 측정 시간에 따른 스펙클 패턴의 공간 상관 함수를 구성할 수 있다. 공간 상관 함수의 하나 이상의 특징(가령, 상관 함수의 피크 위치 및/또는 상관 함수의 피크 값)이 추출되고 시간에 걸쳐 모니터링되어, 공간 상관 함수의 시간적 변화를 표시하는 데이터를 구성할 수 있다. 이와 같이 추정된 상관 함수의 시간적 변화는 그 후 단계(302)에서 분석될 수 있다.

[0076] 발명자는 예를 들어, 혈류 내 글루코스 농도, 호흡, 혈액 응고(coagulation), 옥시메트리, 그리고, 혈중 알콜 농도, 안압 측정, 탈수증, 소 모니터링(monitored of cattle), 온도, 유속, 및 부피를 포함한, 다양한 대상의 파라미터/조건을 모니터링하기 위한 본 발명의 기술의 기능을 보여주는 다양한 실험을 수행하였다. 발명의 시스템은 동시에 여러개의 생물의학적 바이탈 신호를 모니터링할 수 있고, 또한 단순한 카메라 및 레이저 광원을 수반하는 매우 간단하고 가격 효율적인 방식으로 실현될 수 있다. 이 기술은 레이저 빔에 의해 조명될 때 대상자

의 관심 영역에서 생성되는, 반사된 보조 스펙클의 시간적 변화의 추적에 기초한다. 유체(가령, 혈액) 펄스로 인해 생성되는 관심 영역의 진동 프로파일의 시간적 변화가, 요망 파라미터(가령, 글루코스 농도)의 추정을 위해 분석된다.

[0077] 스펙클 또는 스펙클 패턴이 레이저 빔 내의 자체 간섭으로 인한 공간적 간섭성 광으로 생성될 수 있고, 카메라에 의해 캡처되는 스펙클 패턴의 시간적 궤적은 추출될 시간적 신호(진동 프로파일)에 비례한다. 자체-간섭 패턴은 관찰 카메라의 CCD 평면 상에 구성된다. 패턴의 시간적 변화는 카메라에 찍힌 2개의 인접 프레임 간의 상대적 공간 시프트에 관련된다.

[0078] 본 발명의 기술은 대상의 하나 이상의 생화학적 파라미터의 측정에 사용될 뿐 아니라, 특히 보청 장치에 유용한, 고도-지향성 소리 송신기에도 사용될 수 있다. 게다가, 레이저에 의해 조명되어 광을 다시 카메라로 반사시키는 표면의 진동을 광학적으로 감지할 때, 고지향성의 진동 감지가 제공되는데, 이는 간섭성 광(레이저)에 의해 조명되는 영역만이 측정과 관련되기 때문이다. 이는 보청 장치에 매우 좋은 성질인데, 왜냐하면, 장애 있는 사람의 전방에서 말하는 사람의 말소리 신호만을 증폭시키면 되고 그 주변의 잡음은 증폭시킬 필요가 없기 때문이다. 레이저가 화자(speaker)를 향하고 레이저 광이 화자로부터만 반사될 경우, 카메라는 그의 진동만을 감지할 것이다. 조명되는 조직이 머리 부분일 경우, 진동은 화자에 의해 생성되는 음성에 비례한다. 이 신호만이 보청기의 증폭 장치에 입력될 것이다. 이러한 방식으로 배경 잡음이 완전히 제거된다.

[0079] 다음은 다양한 대상의 파라미터/조건을 결정하기 위한 본 발명의 기술의 구체적인 비제한적 예다.

[0080] 혈액 글루코스 농도

[0081] 다음 단락은 대상의 손목 상의 피부의 진동에 의해 야기되는 스펙클 패턴의 시간 변화(즉, 공간 상관 함수의 시간적 변화)를 표시하는 시간 가변 함수의 파라미터와 혈액 글루코스 농도 간의 관계를 결정하기 위해, 사람인 대상에 대해 발명자에 의해 수행되는 검사를 나타낸다.

[0082] 서로 다른 혈액 파라미터 및 혈액 글루코스 레벨 간의 연관 관계는 다음에 의해 설명된다:

$$C_v(t) = \frac{(1 - \varepsilon) \cdot q_0 \cdot h(t)}{F}$$

[0083] (3)

[0084] 여기서 $C_v(t)$ 는 시간 t 에서 정맥 글루코스 농도이고, F 는 혈류(혈액 양을 나타냄 - 통상적으로 분 당 리터)이며, q_0 는 글루코스 펄스에 해당하고, 심장 박동 당 혈액(Kg) 내 글루코스(mg)의 양을 나타내며, ε 은 혈액계로부터 추출되어 대사작용하는(따라서 정맥의 출구에서 절대 회복되지 않음) 글루코스 펄스의 비율이며, $h(t)$ 는 정맥 내 글루코스 펄스가 나타날 때 지연 및 왜곡을 야기하는 기관 내 글루코스의 가역적 거동이다.

[0085] 혈관의 진동 프로파일은 고유한 것이다. 혈관 탄성, 사람 지방층, 혈액 정도, 등과 같은 많은 개별 파라미터들에 의해, 특성화된다. 따라서 이러한 파라미터들 중 하나의 어떤 변화도 이러한 진동 프로파일의 변화에 영향을 미친다. 혈액 내 글루코스 레벨 변화가 혈액의 점도에 영향을 미치고 혈액의 점도 변화는 혈액과 혈관벽 사이의 마찰에 영향을 미치며, 마찰 변화는 결국 모션 프로파일에 영향을 미친다. 따라서, 동맥 및 정맥 내 글루코스 농도 변화로 인한 마찰 변화는 혈관의 진동 프로파일 변화를 야기한다. 사람 손목 상의 피부의 진동 프로파일 분석으로부터 글루코스 농도를 결정하기 위해, 발명자는 글루코스 섭취 전후로 공간 상관 함수의 시간적 변화의 정량적 파라미터를 관찰함으로써, 일련의 이미지 내 스펙클 패턴의 시간 변화에 대응하는 공간 상관 함수의 시간적 변화를 분석하였다. 더욱 구체적으로, 공간 상관 함수의 시간적 변화는 공간 상관 함수 피크의 시간적 변화 형태였고, 공간 상관 함수의 피크 값의 시간적 변화였다. 이러한 파라미터들은 기존 기술을 이용한 기준 측정을 통해 얻은 혈액 내 실제 글루코스 레벨과 비교되었다.

[0086] 실험 시스템은 도 1B의 상술한 시스템과 유사하게 구성되었고, 더 정확한 측정을 위해 석고로 고정된 대상의 손목을 조명하는데 사용되었다. 실험 시스템에서, 간섭성 광원은 녹색 레이저(파장 532nm)였다. 레이저 출력 전력은 약 10mW였다. 카메라의 이미징 광학계는 약간 디-포커싱되었다. 실험에 사용된 광학 수단의 초점 거리는 50mm였고, 레이저로부터 대상의 손까지의 거리는 약 50cm였다. 카메라는 초당 350프레임(fps)의 속도로 대상의 손목으로부터 보조 스펙클 패턴의 이미지를 캡처하였다.

[0087] 각 프레임에서 스펙클 패턴 추출 후, 일련의 프레임들 간의 공간 상관이 상술한 WO 2009/013738호에 설명되는 바와 같이 수행되어, 시간에 대한 스펙클 패턴의 피크의 2차원 위치 변화를 표시하는 상관 함수의 시간적 변화

를 얻을 수 있었다.

[0088] 도 6A에서, 높은 신호-잡음비를 가진 검출되는 시스템 출력은 본 실험에서 얻은 사람 손목 피부의 진동 프로파일을 표시하는 공간 상관 함수의 시간적 변화를 나타낸다. 도 6A의 그래프는 여러개의 펄스들만을 포함하지만, 실험에서 6개의 펄스가 고려 및 평균되었다. 모든 펄스가 심전도(ECG) PQRST-유형 펄스와 유사한 형상을 가짐을 알 수 있다. 펄스는 P 펄스, QRS 컴플렉스, 및 T 펄스를 가진다. 그러나, 이는 전기 신호(ECG)보다는 기계적 진동 프로파일을 표시하는 함수이며, 따라서, 혈류 펄스로 인한 (조명되는 피부에 인접한) 혈관에 관한 시간적 정보에 대응한다.

[0089] 실험에서, 공간 상관 함수의 피크 위치의 시간적 변화의 파라미터들 - 일 심장 박동 중 메인 시간적 피크 진폭 (양 및 음), 시간적 펄스 폭(양 및 음), 시간적 펄스 프로파일 에너지(양 및 음 - 개별적으로), 시간적 피크 간의 평균 시간적 거리(갭 또는 펄스 레이트), 양/음 시간적 펄스 피크 비, 양-음 시간적 피크 간 시간적 거리, 보조 시간적 피크 진폭, 그리고, 메인-보조 시간적 피크 진폭 비 - 이 모니터링되고 있다. 이러한 파라미터들이 아래 표 1에 나열되며, 표 1의 도면 부호는 도 6A에 제시된 도면부호를 나타낸다.

표 1

[0090] 공간 상관 함수의 피크 위치의 시간적 변화의 파라미터

N	파라미터	단위	설명
1	양 펄스 진폭	화소	일 심장 박동 당 최고 진폭
2	양 펄스 폭	초	2개의 제로-교차점 간에 추정됨
3	양 펄스 에너지	화소 ²	양 펄스 프로파일 내 에워싸인 영역의 적분
4	갭	초	2개의 피크(펄스 레이트) 간의 프레임 수
5	음 펄스 진폭	화소	일 심장 박동 당 최저 음 진폭
6	음 펄스 폭	초	2개의 제로-교차점 간에 추정됨
7	음 펄스 에너지	화소 ²	음 펄스 프로파일 내 에워싸인 영역의 적분
8	음 갭	초	2개의 음 피크 간의 프레임 수
9	진폭 비	-	양 및 음 피크 간 비의 절대값
10	피크 거리	초	양 및 음 피크 간 프레임 수
11	보조 피크 진폭	화소	QRS-컴플렉스의 S 포인트
12	메인-보조 피크 비	-	메인-보조 피크 진폭 간 절대비

[0091] 본 실험에서, 여러 데이터 세트 - 각각의 데이터 세트는 소정의 샘플링 주기 중 공간 상관 함수의 시간적 변화를 표시함 - 는 시간상 이격된 복수의 세션을 수행함으로써 획득되며, 각각의 세션은 각각의 측정 세션 동안 상기 파라미터에 대한 평균값들을 단지 이용하기 위해, 요망 개수의 검출가능 펄스들을 포함하는 소정의 시간 구간 동안 지속된다. 측정 세션(간접성 조명과, 화소 매트릭스에 의한 스펙클 패턴 검출이 손목 상의 동일 스팟에 가해졌다. 실제 측정 개시 이전에, 개인의 손 템플릿이 석고를 이용하여 구축되었고, 대상의 손목을 조명하도록 서로 다른 대상들 각각에 대해 구멍을 뚫었다. 구멍의 직경은 레이저 빔의 직경(대략 1cm)보다 약간 컸다. 실험 검사 대상은 성별과 체중이 다른, 22세 및 35세 사이의 4명의 건강한 대상자였다. 대상의 개인 정보 요약이 표 2에 나열된다. 모든 측정은 반복성 및 정확성 보장을 위해 여러번 반복되었다.

표 2

[0092]

#	성별	연령	체중
1	여성	22	55
2	남성	22	62
3	여성	24	44
4	남성	35	90

[0093] 실험 결과에서 (표준 글루코미터에 따른) 10-15% 변화의 요건 정확도를 인증하기 위해, 손목 상의 동일 스팟이 시간에 걸쳐, 가령, 시간적으로 분리된 복수의 세션에 의해, 조명된다. 이 요건이 충족되었음을 보장하기 위해, 석고를 이용하여 각각의 대상의 손에 대해 개별 고정 장치가 구축되었고, 여러번의 점검 검사가 실행되었다. 점

검 검사에서, 각 대상의 팔이 고정 장치 내로 삽입되었고, 혈류 때문에 맥이 뛰는 피부의 스팟이 표시되었으며, 선택된 맥박 스팟의 위치에 각각의 석고를 통해 구멍이 뚫어졌다. 각각의 대상은 그 후, 석고로부터 손을 당겨서 재삽입시켰다. 재삽입시, 표시된 스팟이 구멍과 다시 정렬되었다.

[0094] 제 2 점검 검사는 시간에 따른 석고 고정 안정성을 점검하는 것을 목표로 하였다. 각각의 대상은 고정 장치 내로 손을 삽입하였고, 대략 30분 동안 고정된 상태로 유지하였으며, 대상은 시스템에 의해 모니터링되었다. 제 2 검사의 결과가 도 6B에 도시되며, 시스템의 안정성을 명확히 알아볼 수 있는데, 이는 측정된 값의 결과가 15% 이상 변하지 않기 때문이다. 실질적으로 일정한 글루코스 농도는 공간 상관 함수 피크의 위치의 시간 변화의 실질적으로 일정한 음 펄스 폭(도 6A의 파라미터 6)에 대응한다. 글루코스 농도는 (100[mL/dL]의 일정 레벨을 나타내는) 10으로 나눈 [mL/dL] 단위의 라인 L1에 의해 도시되고, 파라미터 6은 라인 L1에 의해 도시된다. 파라미터 6의 단위는 시간 샘플로 카운팅된다(각각의 샘플은 1/시간 단위 레이트).

[0095] 예비 점검 검사 후, 실제 측정이 수행되어, 손목의 시간 펄스 프로파일을 표시하도록 공간 상관 함수의 피크 위치의 시간적 변화의 파라미터를 혈액 내 글루코스 농도에 관계시킨다. 글루코스 혈액 레벨이 실험 중 달콤한 음료를 마신 결과로만 상승함을 보장하기 위해, 각각의 검사받는 대상은 측정이 이루어지기 전에 약 12시간 동안 금식하였다. 금식 후 당뇨병 없는 사람의 혈액 글루코스 레벨의 예상값은 90 내지 110 [mg/dL] 범위의 값으로 떨어진다. 모든 실험 시작 후, 대상의 혈액 글루코스 레벨이 이 범위에 있었고, 나중에 대상이 달콤한 음료를 받고 레벨이 변화하였음을 점검하였다.

[0096] 글루코스 농도가 증가하는 속도는 각 개인마다 다르고, 체중, 대사율, 혈액 내 인슐린 레벨, 등과 같은 여러 개인적 파라미터에 달려있다. 약 400mL의 달콤한 음료(40K Cal)를 마신 후 검사 대상이 도달하는 혈액 글루코스 레벨은 150 내지 190 [mg/dL] 사이의 범위 내에 있었다. 각각의 실험은 50-80분 동안 지속되었고, 그 동안 매 5분마다 반복적으로 측정이 수행되었다. 각각의 5분 샘플링은 조명되는 스팟의 6개의 후속 비디오 파일의 캡처와, 표준 혈압계를 이용하여 수동 혈압 측정 및 글루코미터("Accu-check")로 정확한 혈액 샘플의 취합을 포함하였다. 모든 실험은 실험 시간에 걸쳐 혈압이 변하지 않음을 보여주었다. 스펙클 패턴의 공간 상관 함수의 피크 위치의 시간적 맥동 프로파일의 예상되는 변화가 혈압 변화에 의해서보다는 글루코스 섭취에 의해 야기되었음을 보장하기 위해, 혈압이 불변으로 유지됨을 점검하는 것이 중요하였다.

[0097] MATLAB 프로그램은 비디오를 분석하여, 파일로부터 관찰되는 파라미터를 추출하였다. 각각의 파일은 350 fps(프레임/초)의 속도로 약 5초의 비디오 샘플을 지니서, 통상적으로 6개의 시간적 맥박 피크를 지닌, 스펙클 패턴의 공간 상관 함수 피크의 위치의 시간적 변화를 표시하는 데이터를 구성할 수 있게 한다. 각각의 피크는 개별적으로 처리되었고, 선택된 파라미터는 추출 및 평균화되어, 각각의 5분 당 대략 30피크의 맥동 프로파일의 평균을 나타내게 된다. 각각의 파라미터에 대하여, 추정되는 글루코스 레벨의 최종 그래프가 생성되었다. 각각의 파라미터에 대해, 그리고 각각의 대상자에 대해, 추정 및 기준 글루코스 레벨의 조인트 그래프가 생성되었다.

[0098] 실험에서, 추정된 값들의 제 1 샘플만이 고려되었다. 이 샘플들은 글루코스 레벨이 상승하고 있던 시간 주기에 대응하였다. 이 샘플들은 두가지 중요한 이유로 신뢰성이 높았다. 첫째로, 글루코스 대사가 고리 모양 뉴클레오타이드, 인산 이노시톨(inositol phosphates), 디아실글리세롤(diacylglycerol), 및 Ca^{2+} 를 포함한, 인슐리노트로픽 제 2 메신저(insulinotropic second messengers)의 생화학적 레벨을 변화시킨다. 이러한 변화는 혈액 점도에도 영향을 미친다. 생화학적 대사로 인한 혈류 점도 변화는 선형이지 않다. 두번째로, 검사 대상은 "탈진"에 시달린다. 더 구체적으로, 석고가 신뢰가능한 고정제이지만, 손에 충분히 "견고하게" 부착되는 것은 아니고, 대략 검사 30분 후, 대상은 자발적 운동을 생성할 수 있다. 이러한 자발적 운동은 실제 글루코스 변화에 관련되지 않은 진동 프로파일의 변화를 야기하였을 수 있다.

[0099] 연산은 기준 측정을 통해 얻은 실제 글루코스 농도와 그 광학적으로 추출된 파라미터 간의 상관 계수 C_{fg} (상관 피크 값으로도 불림)의 추정을 포함한다. 이러한 상관 계수가 스펙클 패턴 간의 상관 함수에 관련되지 않음을 언급하는 것이 중요하다. 대신에, 이러한 상관 계수는 기준 측정을 통해 얻은 글루코스 농도와 광학적으로 추출된 파라미터(즉, 공간 상관 함수의 시간적 변화의 파라미터) 간의 상관 레벨의 추정치다. 1 또는 -1에 접근하는 상관 계수는 광학적으로 추출된 파라미터 및 글루코스 농도 간의 우수한 상관을 표시한다. 상관 계수가 0 근처일 경우, 광학적으로 추출된 파라미터와 글루코스 농도 간에 상관 관계가 전혀 또는 거의 존재하지 않는다.

[0100] 2개의 공간 함수 $g(x)$ 및 $f(x)$ 에 대하여 상관은 다음과 같이 규정된다:

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

그리고 이산 함수의 경우,

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

이 경우 $\delta(x)$ 는 공간 샘플링 구간이고, m 은 정수다. 이러한 상관 피크의 값 또는 상관 계수는 다음과 같다:

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

공간 좌표는 시간 가변적이고, 따라서, 실제로 갖는 값은 다음과 같다:

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

이 경우 $k(t)$ 는 시간에 따라 변하는 함수다. 이산 함수의 경우:

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

상관 피크의 값 또는 상관 계수는 다음과 같다:

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

더욱이, 평균 제곱근 오차(RMSE)의 추정이 수행되어 발명의 광학적 측정에 의해 얻은 측정 데이터와 기존 글루코미터를 이용한 기준 측정 간의 관계를 정량화할 수 있었다:

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

여기서 x_i 는 파라미터 값의 i 번째 샘플이고, r_i 는 기준 글루코스 측정의 i 번째 샘플이며, N 은 샘플 수다. 연산된 샘플은 모든 파라미터들에 대한 공통 추정 스케일을 얻기 위해 RMSE 추정량을 적용하기 전에 1의 에너지를 갖도록 정규화되었다.

원리 비준 증거를 제시하기 위해 수십회의 실험이 4명의 실험 대상과 함께 수행되었다. 초기 결과는 혈액 내 글루코스 레벨 변화의 양의 기울기와, 추정된 파라미터의 우수한 상관성을 보여준다. 얻어진 결과 중 일부는 다음의 도면에 제시된다.

도 6C-6F, 7A-7D, 8A-8D, 9A-9D, 10A-10D에서, 글루코미터에 의해 측정되는 글루코스 레벨의 기준 측정치 대 선택된 파라미터의 시간적 변화가 도시된다. 혈중 글루코스 농도는 삼각형을 가진 선으로 표시되고, 맥박 프로파일로부터 광학적으로 측정된 파라미터는 사각형을 가진 선으로 표시된다. 기준(글루코스 레벨)의 그래프는 종래의 글루코스 미터 장치("Accu-check")를 이용함으로써 얻어졌다. 각각의 바는 (그래프 상의 각각의 점마다) 각각의 30개의 피크 샘플들에 대해 연산되는, 개별적으로 양 및 음 편차의 표준 편차를 나타낸다. 각 도면 상의 서로 다른 4개의 그래프는 오전 시간 중 서로 다른 날 관련 대상과 함께 행한 서로 다른 4개의 실험을 나타내며, 각각의 대상은 12시간 동안 금식하였다. 추출된 파라미터들의 값은 제 1 측정시(시간 =0) 각각의 대상마다 이루어지는 교정에 따라 글루코스 레벨 단위로 선형으로 변환되었다. 교정 및 RMSE 계수가 각각의 그래프 아래에 도시된다.

따라서 발명자는 강한 상관 계수가 속성 1과 장기 내 글루코스 혈액 농도 간에 존재함을 입증하였다. 따라서,

글루코스 농도와 상관 피크 위치 변화의 양의 피크 진폭의 진폭 간에 선형 종속성을 구축하는 것이 가능하다.

[0118] 도 6C-6F는 검사 대상의 혈액 글루코스 레벨 변화 및 양 피크의 진폭(도 6a의 파라미터/속성 1)의 대응하는 변화를 나타내는 그래프다. 도 7A-7D는 검사 대상의 혈액 글루코스 레벨 변화와, 양 및 음 피크 진폭(도 6A의 파라미터 9) 간의 비의 대응하는 변화를 나타내는 그래프다. 도 8A-8D는 제 2 검사 대상의 혈액 글루코스 레벨 변화와, 양 피크의 진폭(도 6A의 파라미터 1)의 대응하는 변화를 나타내는 그래프다. 도 9A-9D는 제 3 검사 대상의 혈액 글루코스 레벨 변화와, 양 피크 진폭(도 6A의 파라미터 1)의 대응하는 변화를 나타내는 그래프다. 도 10A-10D는 제 4 검사 대상의 혈액 글루코스 레벨과, 양 피크 진폭(도 6A의 파라미터 1)의 대응하는 변화를 나타내는 그래프다.

[0119] 도 6C-6F는 대상 1을 나타낸다. 이 대상에 대한 최고의 상관적 파라미터는 파라미터 1이었다. 도 7A-7D는 파라미터 9의 값과 기준 글루코스 레벨 간의 정확한 역전 비를 보여준다. 파라미터 9는 실제로 파라미터 1과 5 간의 비다. 일부 결과는 혈액 내 글루코스 변화의 총 사이클에 대한 기준 측정과의 매우 높은 상관성을 보여주었다. 도 7B에서, 파라미터 9가 기준 글루코스 레벨을 (반대 방향으로) 추적함을 알 수 있다. 파라미터 9의 시간 프로파일은 기울기가 양인 영역과 기울기가 음인 영역을 포함하며, 따라서, 혈액 내 글루코스 레벨의 증감의 폴 사이클을 제시한다. -0.916의 상관 계수가 2개의 곡선 간에 얻어졌다. 이 파라미터에 대한 RMSE 추정량이 기준값과 정규화 추정 파라미터의 역함수(1 빼기 정규화된 값) 사이에서 연산되었다. RMSE 추정량은 이 경우에 0.17이다.

[0120] 도 8A-8D는 대상 2를 언급한다. 이 대상에 대한 최고 상관 파라미터는 양 펄스 진폭(파라미터 1)인 것으로 판명되었다. 도 9A-9D는 대상 3을 나타낸다. 이 대상에 대한 최적 상관 파라미터는 역시 파라미터 1인 것으로 판명되었다. 도 10A-10D는 대상 4를 나타내며, 최적 상관 파라미터 1이었다.

[0121] 표 3은 모든 상관 계수를 요약하고, 표 4는 도 6C-6F, 7A-7D, 8A-8D, 9A-9D, 10A-10D에 제시된 그래프로부터 모든 RMSE 추정량 계수를 요약한다.

표 3

	파라미터	검사 1	검사 2	검사 3	검사 4	평균
대상 #1	파라미터 #1	0.862	0.945	0.91	0.964	0.92
대상 #1	파라미터 #9	-0.9	-0.916	-0.88	-0.94	-0.909
대상 #2	파라미터 #1	0.984	0.896	0.966	0.99	0.959
대상 #3	파라미터 #1	0.99	0.93	0.85	0.943	0.928
대상 #4	파라미터 #1	0.99	0.88	0.98	0.967	0.954

표 4

	파라미터	검사 1	검사 2	검사 3	검사 4	평균
대상 #1	파라미터 #1	0.205	0.17	0.19	0.12	0.171
대상 #1	파라미터 #9	0.236	0.17	0.202	0.16	0.192
대상 #2	파라미터 #1	0.083	0.21	0.18	0.08	0.138
대상 #3	파라미터 #1	0.058	0.18	0.28	0.158	0.169
대상 #4	파라미터 #1	0.02	0.21	0.08	0.108	0.105

[0124] 따라서, 본 발명의 기술은 혈액 내 글루코스 농도의 추정을 위해 광학적 원격 구성을 제공하는 것으로 도시된다. 본 발명의 시스템은 임상 시험군으로 검사되었고, 추정된 결과는 종래의 침습적 수단에 의해 얻은 기준 측정치에 비해 높은 상관도 및 낮은 에러를 보여주었다.

[0125] 본 발명의 기술을 이용할 때, 손목으로부터 발생된 스펙클 패턴들의 측정을 통해 얻는 스펙클 패턴들 간의 공간 상관 함수의 시간적 변화를 표시하는 데이터로부터 추출된 적어도 하나의 파라미터가, 혈액 내 글루코스 농도 변화에 비례한다. 본 발명의 기술은 혈액 내 글루코스 농도의 비침습적 방식의 원격 측정을 제공하며, 저전력 방사 레이저 및 카메라만을 이용한다.

[0126] 다음은 발명의 다른 실시예의 설명으로서, 앞서 설명된 광학적 측정 하의 영역에 외부 장의 인가를 이용한다. 이 기술은 글루코스 농도, IOP, 굴절과 같은, 다양한 파라미터의 더 정확한 측정에 유리하게 사용될 수 있다.

- [0127] 이와 관련하여, 대상의 신체 조건 모니터링에 사용하기 위한 발명의 측정 시스템(500)을 블록도로 도시하는 도 11A를 참조할 수 있다. 시스템(500)은 대체로 상술한 시스템(200, 300)과 유사하게 구성된다 - 즉, 측정 유닛(110) 및 제어 유닛(100)을 포함하지만, 측정 유닛(110)은 외부 장 소스(502)를 포함하고 제어 유닛은 유닛(502)에 의해 생성된 외부 장 EF를 표시하는 입력 데이터를 수신하도록 구성되고, 이 데이터를 이미지 데이터와 함께 처리하여 하나 이상의 신체 조건을 결정하도록 구성된다. 이러한 측정 시스템은 구체적인 응용예에 따라 의료 장치에 사용될 수 있다.
- [0128] 따라서, 도면에 도시되는 바와 같이, 측정 유닛(110)은 간섭성 광원(202)(가령, 레이저 광원)과, 화소 검출기 어레이(PDA)(111) 및 이미징 광학 수단(가령, 단일 렌즈)(112)를 가진 이미징 유닛과, 장 소스 발생기 유닛(502)을 포함한다. 제어 유닛(100)은 유선 또는 무선 신호 전송(가령, RF, IR, 음파)을 통해 PDA(111)의 출력에 또는 유닛(502)에 연결가능하고, 일부 응용예에서, 동일한 또는 추가적인 제어 유닛이 조명에 적절한 파장을 선택하기 위한 조명 컨트롤러와, 예를 들어 주파수 변화에 의해 이러한 장을 변조하기 위한, 유닛(502)의 작동을 제어하기 위한 컨트롤러를 포함할 수 있다.
- [0129] 간섭성 광원(202)은 소정의 시간 주기 동안 (연속적으로 또는 시간적으로 구분된 복수의 세션에 의해) 물체(102)(관심 영역)를 조명하기 위해 광 빔(104)을 방사하고, 이와 동시에, 관심 영역이 알려진 파라미터, 가령, 장 프로파일의 지정된 외부 장 EF에 노출된다. 이는 자기장, 또는 압력장(음파)일 수 있다. 상술한 바와 같이, 이미징 유닛은 물체의 디-포커싱된 이미지를 생성하는 물체 평면으로부터 변위된 평면 상에 간섭성 광을 포커싱하고, 물체의 확산성 표면 때문에, 보조 스펙클 패턴이 물체로부터 간섭성 광 빔의 반사/산란으로 형성되면서 발생된다. 스펙클 패턴은 이미징 광학 수단(112)을 향해 전파되고, PDA(111)에 의해 캡처되어, 출력 측정 데이터를 발생시킨다. 가해지는 외부 장은 관심 영역의 측정되는 광학적 응답에 영향을 미친다. 일부 경우에, 가령, 가해진 장이 음향 압력장일 때, 이러한 장의 적용은 스펙클 패턴 자체에 영향을 미친다. 일부 다른 응용예에서, 가령, 가해지는 장이 자기장일 때, 가해지는 자기장과 함께 나타나는 패러데이 효과로 인해, 광학 장의 파형(공간 상 분포)이 글루코스 농도에 비례하여 변형된다. 일반적으로 말해서, 광학적 상의 변화는 외부 음향장과 함께 발생하는 진동/모션으로 인해 또는 혈액 박동으로 인해 시간 의존적인 스펙클 분포의 변화를 수반한다.
- [0130] 도 11B는 글루코스 레벨을 측정하도록 구성된 상술한 시스템(500)의 실험적 설정을 나타낸다. 실험 시스템은 도 11A의 상술한 시스템과 대체로 유사하게 구성된다 - 즉, 측정 유닛(110)(카메라) 및 제어 유닛(컴퓨터)(100)을 포함한다. 본 예에서, 측정 유닛(110)은 피측정(즉, 이미징되는) 영역에 지정된 자기장을 가하도록 구성된 자기장 소스(502)를 포함한다. 또한, 본 예에서, 측정 유닛은 대상의 손목을 조명하도록 구성된다. 도면에 도시되는 바와 같이, 측정 시스템은 손목시계로 구성된다 - 즉, 환자의 손목에 장착가능한 팔찌-형 홀더(120)에 의해 착용된다.
- [0131] 실제로, 이러한 단일 손목시계 장치는 서로 다른 생물의학적 파라미터를 추출하도록 제공된다. 시스템(500)의 구성 및 작동은 두가지 광학적 접근법 - 즉, 원격 진동 소스의 추출 및 분리와, 외부 자기장에 노출된 소정 물질에 의한 선형 편광 광의 회전 - 에 기초한다. 이 기술은 레이저 빔에 의해 조명될 때 손목(관심 영역)에 의해 생성되는, 반사된 보조 스펙클의 시간적 변화의 추적에 기초한다. 시간 가변적 글루코스 농도에 의해 발생하는 자기 매체의 변화와 함께 피부의 시간적 진동 프로파일의 변화는 이러한 시간적 변화를 야기하였다. 생물의학적 파라미터, 글루코스 및 탈수증의 비접촉 검출을 위한 실험 검사는, 종래의 기준 측정에 비교할 때 우수한 결과를 보여주었다. 본 실시예에 따르면, 발명의 시스템은, 장치에 부착된 자기장 소스(502)(DC 장(가령, 영구 자석) 또는 AC 장 소스)에 의해 생성되는 자기장과 레이저 빔으로 동맥 근처의 사람 피부를 조명함으로써 생성되는 보조 스펙클 패턴을 관측하도록 작동한다. 스펙클 패턴은 간섭이 광파에 영향을 미침에 따라 스펙클 패턴을 변화시키는 자체-간섭 랜덤 패턴 및 운동이다. 이 기술을 이용함으로써, 피부의 시간적 운동이 추적될 수 있다. 혈류 맥동으로부터 다양한 생-파라미터가 모니터링될 수 있다. 자기장은 매질을 통과할 때 선형 편광 광의 진동 평면의 회전인 패러데이 효과를 생성하기 위해 필요하다. 파면(wavefront)의 편광 상태 변화는 검출되는 스펙클 장의 변화로 나타난다.
- [0132] 구체적이지만 비제한적인 예를 나타내는 도 11B에 도시되는 바와 같이, 외부 장 소스(502)는 환자의 손목과 측정 유닛 간에 위치하는 자석(130)을 포함한다. 이는 자기광학 물질에 의해 생성되는 회전의 매우 작은 변화를 결정하기 위함이다. 글루코스는 글루코스 분자의 원형 구조로 인해 발생하는 패러데이 효과를 나타낸다. 자석이 셋업에 추가될 때(가령, 팔찌-형 디자인), 자석은 자기장을 발생시키고, 패러데이 효과로 인해, 글루코스 분자의 존재로 인한 스펙클 패턴의 변형이 나타난다. 다른 물질은 패러데이 효과를 나타내지 않기 때문에, 글루코스 농도로 인해서만 야기되는 스펙클 패턴 변화가 할당될 수 있다. 이는 글루코스 농도 추정시 훨씬 높은 정확도를

도출한다.

[0133] 간섭성 광원은 녹색 레이저(파장 532nm)다. 레이저 출력 전력은 약 10mW다. 카메라의 이미징 광학 수단은 약간 디-포커싱된다. 실험에 사용되는 광학 수단의 초점 거리는 50mm이고, 레이저로부터 대상 손목까지의 거리는 약 50cm다. 카메라는 30프레임/초(fps)의 속도로 대상의 손목으로부터 보조 스펙클 패턴의 이미지를 캡처하였다. 각 프레임에서 스펙클 패턴 추출 후, 상관이 수행되었고, 시간에 대한 피크의 2차원 위치 변화가 획득되었다. 모든 펄스는 ECG PQRS와 유사하게 성형되며, 실험에서는 5개의 맥박의 평균이 고려되었다.

[0134] 발명자는 패러데이 효과와 스펙클 장에 대한 그 영향인 새 요인에 맞게 변형된 MATLAB 소프트웨어를 사용하여, 카메라로부터 얻은 비디오를 분석하고 분석된 파라미터를 파일로부터 추출하였다. 이 알고리즘은 상관 기술을 이용하여 스펙클 패턴의 횡방향 시프트를 통해 2개의 이어지는 프레임들 간의 차이를 분석하고, 따라서, 일 프레임 당 시프트 프로파일의 하나의 값이 생성된다. 진동 프로파일이 획득되면, 맥동 시프트 피크가 고려된다. 일부 경우에 맥동 프로파일의 시간적 변화가 분석된다. 각각의 파일은 통상적으로 8개의 맥박 피크를 지닌, 454 fps(프레임/초)의 속도로 약 5초의 비디오 샘플들을 지녔다. 각각의 피크는 개별적으로 처리되고, 선택된 파라미터는 추출 및 평균화되어, 각각 5분 당 대략 30 피크의 펄스 프로파일의 평균을 나타낸다. 주 측정 파라미터는 하나의 심장 박동 중 최고 진폭을 나타내는 최대 맥박 프로파일이었다.

[0135] 자석의 이용은 패러데이 효과를 보여준다. 이와 관련하여, 자기장 소스(502)를 이용하여 도 11A의 시스템의 작동 원리를 구체적으로 나타내는 도 11C를 참조할 수 있다.

[0136] 자기광학 물질을 통해 전파하는 광 빔의 편광 회전각은 다음과 같다:

$$\theta = \vartheta_{BL} = \frac{\pi L \Delta n(B)}{\lambda_0}$$

[0137] (11)

[0138] 여기서 ρ 는 Verdet 상수이고, B는 자기장이며, L은 상호작용 길이, λ_0 는 광학적 파장이고, Δn 은 회전을 이끄는 2개의 원형 편광 상태 간의 굴절률 차이이다. 알려진 바와 같이, 스펙클 장을 상관해제시키는데 필요한 최소 자기장 $B_{\min}$ 은 다음의 비례 관계를 가진다:

$$B_{\min} \propto \pi L \theta R$$

[0139] (12)

[0140] 여기서 R은 조명 빔의 반경이고, L은 상호작용 길이이다. 수식 12는 제안된 기법의 감도를 규정한다.

[0141] 반사 표면의 시간적 운동은 시간에 따른 랜덤 스펙클 패턴의 변화를 야기한다. 첫번째로, 시간의 함수로 한 세트의 이미지가 캡처되었다. 이러한 순차적 이미지들이 제 2 단계에서 상관된다. 상관을 연산함으로써, 패턴의 상대적 운동이 추출될 수 있다. 이러한 상대적 운동은 상관 피크의 시간 가변 위치를 할당함으로써 획득된다. 혈액 맥류에 의해 야기되는 사람 피부의 시간적 운동은 스펙클 패턴의 상대적 시프트에 비례한다:

$$\beta = \frac{4\pi \tan \alpha}{\lambda} \approx \frac{4\pi \alpha}{\lambda}$$

[0142] (13)

[0143] 여기서 β 는 스펙클 패턴의 변화이고, α 는 조명되는 표면(우리의 경우에 사람 피부)의 틸트 각이며, λ 는 파장(우리의 경우에 532nm)이다.

[0144] 글루코스 농도 $C_v(t)$ 의 시간적 변화는 $\beta(t)$ 의 시간적 변화에 비례한다:

$$C_v(t) \propto \beta(t)$$

[0145] (14)

[0146] 따라서, 스펙클 패턴의 상대적 시프트는 시간적 글루코스 농도의 변화를 모니터링한다.

[0147] 자기장 공급의 중요성은, 혈류 내 타 물질의 분자에 반해 글루코스 분자가 가진 높은 Verdet 상수 때문에 글루코스와 상호작용할 뿐 다른 물질과는 상호작용하지 않게 한다.

- [0148] 도 11D는 스펙클 패턴 변화에 대한 패러데이 효과 및 피부의 시간적 운동의 기여도 설명을 가진 흐름도를 도시한다.
- [0149] 도 11E는 도 11B에 도시되는 자석과 함께 팔찌-형 설정에 의해 획득되는 ECG 측정치중 하나를 보여주며, 이 그래프는 글루코스 농도 및 탈수 레벨을 모니터링하는데 사용된다. 카메라로부터 획득한 비디오를 분석하여, 파일로부터 관찰된 파라미터를 추출하는 MATLAB 소프트웨어 프로그램이 사용되었다. 각각의 파일은 545 fps(프레임/초)의 속도로 약 5초의 비디오 샘플을 지녀서, 통상적으로 8개의 맥박 피크를 지닌다. 각각의 피크는 개별적으로 처리되었고, 선택된 파라미터는 추출 및 평균화되어, 각각의 5분 당 대략 30피크의 맥동 프로파일의 평균을 나타내게 된다. 주 측정 파라미터는 하나의 심장 박동 중 최고 진폭을 나타내는 최대 펄스 진폭이었다.
- [0150] 글루코스 혈액 레벨이 실험 중 달콤한 음료의 섭취 결과로만 상승함을 보장하기 위해, 각각의 검사되는 대상은 측정이 이루어지기 전에 약 2시간 동안 야간 금식하였다. 금식 후 당뇨병 없는 사람의 혈액 글루코스 레벨의 예상 값은 90 내지 110[mg/dl] 사이의 값 범위로 떨어진다. 매 실험 시작시에, 대상의 혈액 글루코스 레벨이 이 범위에 놓이고, 후에 대상은 달콤한 음료를 마시고 레벨이 변경되었음을 점검하였다.
- [0151] 글루코스 농도가 증가하는 속도는 각각의 개인마다 다르고, 체중, 대사율, 혈액 내 인슐린 레벨, 등과 같이 많은 개인적 파라미터에 달려있다. 대상이 약 500ml의 달콤한 음료(195 Cal)를 마신 후 얻은 혈액 글루코스 레벨은 130 내지 160 [mg/dL] 이었다. 각각의 실험은 50-80분 동안 지속되었고, 그 동안 매 5분마다 반복적으로 측정이 수행되었다. 각각의 5분 샘플링은 조명되는 스팟의 6개의 후속 비디오 파일의 캡처와, 표준 혈압계를 이용하여 수동 혈압 측정 및 글루코미터("Accu-check")로 정확한 혈액 샘플의 취함을 포함하였다. 모든 실험은 실험 시간에 걸쳐 혈압이 변하지 않음을 보여주었고, 이는, 맥동 프로파일의 예상되는 변화가 혈압 변화에 의해서보다는 글루코스 섭취에 의해 야기됨을 보장하기 위해, 이 점을 점검하기 위해 중요하다.
- [0152] 도 11F-11I는 혈액 내 글루코스 레벨을 보여주고, 최대 진폭 피크 글루코스 레벨은 곡선 P1(적색)으로 표시되고, 광학적으로 측정된 파라미터는 곡선 P2(청색)로 표시된다. 기준(글루코스 레벨) 그래프는 종래의 글루코스 미터 장치("Accu-check")를 이용함으로써 획득되었다. 서로 다른 4개의 그래프는 아침 시간 중 서로 다른 날에 취한 서로 다른 네가지의 실험을 의미하며, 각각의 대상은 12시간의 금식을 한 상태다. 추정되는 값들은 제 1 측정(시간 0)에서 각각의 대상마다 이루어지는 교정에 따라 글루코스 레벨 단위로 선형으로 변환되었다. 표준 편차는 기준에 대한 발명의 광학적 측정 사이에서 측정되었다. 도시되는 바와 같이, 광학적으로 측정된 파라미터에 의해 글루코스 레벨의 추적이 존재하고, 광학적 측정이 추적되며, 글루코스가 기준 레벨로 돌아올 때 떨어진다.
- [0153] 도 11B 및 11C의 측정 시스템과 관련한 상술한 예에서, 인가되는 자기장은 영구 자석에 의해 발생된 장이다. 따라서, 본 예에서, 더 높은 진폭을 가진 상관 함수 부분은 글루코스 분자의 응답에 대응하는 것으로 식별되고, 글루코스 농도의 처리 및 연산을 위해 사용된다.
- [0154] 다른 예에 따르면, 인가되는 자기장은 시간적으로 주기적인 자극기인 AC 장일 수 있다. 이 경우에, 상관 피크의 위치 변화의 시간적 차트의 퓨리에 변환을 이용하여 변화의 스펙트럼을 추출할 수 있다. 그 후, 외부 자극기(자기장)의 자극 주파수에서 스펙트럼의 진폭 값이 검사된다.
- [0155] 탈수의 원격 광학 모니터링
- [0156] 탈수는 연속적인 모니터링을 필요로하는 바이탈 생물의학적 파라미터다. 탈수 레벨의 기준은 체중의 상대적 변화다. 물은 인체에 수많은 역할을 한다. 물은 구성 물질, 용매, 반응 매질 및 반응물, 영양 및 노폐물 운반체, 및 체온조절에서, 그리고 윤활유 및 충격 흡수체로서 작용한다. 원격 광학 측정에 의한 탈수 레벨 모니터링 기능은 운동인의 물리적 활동에 유용할 수 있다. 더욱이, 탈수는 섬망(delirium)의 원인일 수 있고, 매우 아픈 노인의 치매에 기여 요인일 수 있다. 높은 수준의 탈수는 일상병 및 열사병의 위험 요인으로 간주된다.
- [0157] 물은 우리 신체의 주요 구성요소다. 인체 내에 다른 분자보다 물 분자가 더 많다(체중의 약 60%가 물이다). 주변 환경의 편안한 조건(18-20℃) 및 낮은 대사율(휴식 내지 가벼운 운동 상태)에서, 신체 내 물 레벨은 잘 통제된다. 유체 손실과 유체 섭취 간에 균형이 부정적일 때, 탈수가 뒤따른다. 탈수의 레벨을 세 단계 - 약, 중, 강 - 로 언급하는 것이 관용적이다. 신호 및 징후는 건조하고 끈적한 구강으로부터, 졸음 및 피로, 핍뇨 및 무뇨, 섬망, 및 의식불명까지 악화된다. 심한 경우의 탈수(>10%)는 치명적일 수 있다.
- [0158] 발명자는 혈류 내 글루코스 농도의 모니터링에 사용되는 동일 측정 장치(가령, 웨어러블 장치)가 탈수 레벨 측정에 또한 사용될 수 있음을 보여주었다. 글루코스처럼 탈수와 관련하여서도, 제안된 작동 원리를 비준하도록

예비 임상 실험이 이루어졌다.

[0159] 발명자에 의해 수행된 실험에서, 수분 상실이 실험 전후 대상의 체중을 측정함으로써 추정되었다. 탈수 프로토콜은 50℃의 내부 온도를 가진 챔버 내에 앉는 과정으로 구성된다. 몇분 마다, 과도한 열 흡수 및 이상 고열을 방지하기 위해 챔버가 환기되었다. 열 노출 중 앞서 설명한 팔찌 장치를 이용하여 3회의 OCG 측정이 이루어졌다. 측정은 3회의 시점 - 0분, 40분, 및 70분의 노출 시간 - 에서 이루어졌다. 다음의 특성을 가진 3명의 건강한 개인이 조사되었다:

#	성별	연령[세]	중량[kg]
1	남성	22	95
2	남성	28	75
3	남성	47	84

[0160] 실험은 신체의 수분 균형의 사소한 변화까지도 효과적으로 모니터링될 수 있음을 보여주었다.

[0161] 실험은 심장박동 중 최고 진폭을 말하는) 글루코스 연구에서 검사된 동일한 생물의학적 파라미터의 비교는 탈수로 인한 체중 변화를 평가하는데 적용될 수 있다. 이러한 경우에 체중은 제 1 측정시(t=0) 교정에 따라 추정된 값으로 선형 변환되고, 피검사 대상의 체중은 발명의 광학 장치에 의해 측정되는 최고 진폭 피크에 비교되었다. 예를 들어, 대상의 체중은 실험 시작시에 74.4kg 이었고, 노출 종료시 73.7kg이었다. 피크의 맥박 진폭 및 체중은 100%로 교정되었고, 그 후 광학적으로 측정되는 파라미터의 변화에 대한 체중 변화가 비교되었다. 광학적으로 측정된 파라미터의 큰 감소는 대상의 탈수 레벨을 표시한다.

[0162] 실험은 복수의 생물의학적 파라미터가 서로 간섭없이 동시에 측정될 수 있음을 보여준다. 앞서 설명한 바와 같이, 도 11B의 동일한 실험 설정이 글루코스 농도 및 탈수를 포함한 서로 다른 여러가지의 생화학적 파라미터를 측정하기 위해 발명자에 의해 사용되었다. 모든 실험에서 대상은 건강한 사람들이었고 그 혈압은 글루코스 농도 변화보다 β 에 대해(수식 13 참조) 다른 효과 없음을 확실히 하기 위해 실험 전체를 통해 측정되었다.

[0163] 도 11J는 글루코스 농도 및 탈수 레벨의 모니터링을 위해 발명자에 의해 사용되는 알고리즘을 예시하는 순서도를 도시한다. 이 알고리즘은 시간상 인접한 프레임들에서 스펙클 패턴들의 이미지 간의 상관 수행과, 획득한 상관 피크의 위치의 움직임 점검에 주로 기초한다.

[0164] 자기장에 노출된 글루코스 분자에 의해 유도되는 패러데이 효과가 글루코스 농도에 비례하여 광학 장의 공간 상 분포에 영향을 미치거나 이를 변형시키기 때문에, 측정 결과는 자기장 인가를 이용할 때 글루코스 농도에 대해 더 정확하다. 광학적 상 변화는 혈액 맥동으로 인해 시간 의존적인 스펙클 분포의 변화를 도출한다.

[0165] 혈중 알콜 농도

[0166] 다음의 문단은 시간 도메인에서 스펙클 패턴의 공간 상관 함수의 특징(가령, 상관 피크 및/또는 그 값)의 시간적 변화의 하나 이상의 파라미터와 혈중 알콜 농도 간의 관계를 결정하기 위해, 사람인 대상에 대해 발명자에 의해 수행된 검사를 나타낸다.

[0167] 검사는 앞서 설명한 팔찌형 설정으로 설계된, 도 1B의 경우와 대체로 유사한 실험 시스템으로 수행되었다. 실험 시스템은 대상의 손목으로부터 반사되는 보조 스펙클 패턴을 관찰하는, 컴퓨터(제어 유닛)에 연결된 디-포커싱된 카메라와 (보조 반사 스펙클을 생성하기 위한) 피검사 물체를 조명하기 위해 녹색 레이저만을 포함하였다. 레이저로부터 대상의 손목까지의 거리는 약 10cm였다. 모든 실험에서, 카메라의 샘플링 속도는 405 FPS(프레임/초)였다. 간섭광 방출기는 대략 100mW의 전력으로 532nm 파장의 녹색 CW(연속파) 레이저였다. 레이저 빔 입사각은 대상자의 손목에 대해 75도로 선택되었다.

[0168] 측정 중, 각각의 검사 대상은 신뢰가능한 기준을 얻기 위해 실험 시스템에 의해 그리고 종래의 알콜 호흡 측정 장치에 의해 동시에 검사되었다. BAC 연산기를 이용하여 보조 기준을 얻었다.

[0169] 검사 중 택한 샘플은 시간에 따른 스펙클 패턴을 보여주는 AVI 파일(비디오 파일) 형태였다. 이미지 처리 기술과 함께 "MATLAB" 프로그램을 이용함으로써, 발명자는 각각의 프레임에서 2차원 스펙클의 위치를 결정하였다. 매트랩 프로그램은 인접 프레임들을 비교함으로써 배경 정적 잡음을 우선적으로 제거하였고, 그 후, 인접 프레임들 간의 스펙클 시프트를 분석하여, 피부(및 따라서 맥관) 운동을 표시하는 데이터를 생성하였다.

[0170] 더 구체적으로, 인접 프레임들의 스펙클 패턴 간 공간 상관 함수가 결정되었다. 그 후, 공간 상관 함수의 피크 위치의 X 및 Y 좌표가 각각의 프레임에 대해 그려지며(플롯), 인접 프레임들 간의 이러한 피크의 시프트가 결정되어, 공간 상관 함수의 시간적 변화를, 그리고, 피부(및 따라서 맥관)의 움직임을, 표시하는 시간-가변 함수를

생성할 수 있었다. 이 플롯들이 분석되어 여러개의 파라미터가 시간 가변 함수로부터 추출되었다. 시간 가변 함수의 파라미터들은 주 피크 진폭, 두 인접 피크 간의 거리, 주 및 보조 피크 진폭 간의 비, 등을 포함하였다. 총 19개의 서로 다른 파라미터들이 추출되었다. 모든 AVI 파일은 서로 다른 6개의 시간적 펄스와, 6개의 펄스의 파라미터들의 평균값을 또한 제공하였다. 이러한 모든 데이터는 엑셀 출력 데이터 포로 플롯되었다. 매번, 각 검사의 5개의 샘플이 선택되어 평균화되었다.

[0172] 이 과정은 35분의 주기 전체에 걸쳐 대략 각각 5-7분씩 반복되었다. 서로 다른 5개의 실험이 5명의 대상에 대해 수행되었다. 모든 대상들은 건강했고 평균 체중을 가진 평균 수준의 음주자였다(4명의 남성 및 한명의 여성). 제 1 측정은 알콜 섭취 시작 전인 시간 0에서였다. 그 후, 대상은 알려진 양의 고-알콜 음료를 마셨고 대상의 맥박 거동이 검사되었다. 실험 설정에 의한 모든 측정에 이어 호흡 검사가 이어져, 기준값으로 사용되게 된다.

[0173] 제 2 검사 단계에서, 5명의 대상이 긴 지속시간 동안 검사받았다(매 15분마다 샘플을 취할 때 75분).

[0174] 각 실험의 지속시간 전체에 걸쳐, 각각의 대상이 실험 시스템 앞에 앉았고, 손목은 레이저 빔으로 조명되었다. 각 검사 대상의 팔은 시스템에 묶어 고정하여, 대상의 맥박이 다른 외부 변수에 의해 영향받지 않음을 보장할 수 있었고, 그래서 측정 정확도를 높일 수 있었다.

[0175] 도 12A-12B를 참조하면, 알콜 섭취전(도 12A) 및 알콜 섭취 후(도 12B)의 측정치에 기초하여, 본 발명의 시스템에 의해 발생하는 (사람 손목 상의 피부 모션으로 인한) 스펙클 패턴의 위치의 시간 변화를 표시하는 서로 다른 시간 가변 함수가 도시된다.

[0176] 모든 결과를 수집 및 분석 후, 실험에 가장 관련성 높은 5개의 파라미터가 선택되었다. 과학 연구에 따르면, 알콜은 (예를 들어, 글루코스같은 타 물질과 달리) 흡수에 시간이 걸린다. 따라서, 결과를 검사하기 위한 적절한 방식은 2개의 시간 설정 - 즉, 알콜 섭취 전과 1시간 후 - 에 의하는 것으로 결정되었다. 이는 과학 연구에 따르면, 최대 알콜 레벨이 알콜 섭취 후 반시간 내지 한시간 사이에 도달되기 때문이다. 그 후, 알콜 레벨이 감소한다. 선택된 파라미터는 맥박 크기, 음 맥박 크기, 피크 거리(Peakdis), 주 및 보조 피크 위치(Ratio wid), 및 주 및 보조 피크 진폭 간의 비(Main sec peak ratio)였다. 이러한 파라미터들은 아래 도면에서 도시될 것이다. 다른 검사는 알콜을 전혀 섭취하지 않은 대상의 파라미터를 측정하기 위한 기준으로 사용되었다. 표 5는 검사 대상에 관한 관련 세부사항을 보여준다.

표 5

	연령	성별	체중	실험 중 알콜 섭취 [ml]	BAC
대상 1	28	남성	75	80	0.0524
대상 2	28	남성	61	80	0.0644
대상 3	21	남성	82	160	0.0958
대상 4	21	남성	78	160	0.1008
대상 5	25	남성	70	160	0.1123

[0178] 도 13을 참조하면, 공간 상관 함수의 피크 위치의 시간적 변화를 설명하는 함수의 맥박 크기가 예시된다. 도 14A-14B는 알콜 섭취의 결과로, 시간에 따른 검사 대상의 맥박 크기 변화를 나타내는 그래프다.

[0179] 맥박 크기는 시프트의 진폭이 0인 레벨에서의 주 펄스의 폭이다. 이 파라미터의 단위는 밀리초다. 맥박 크기는 혈류의 외측 층이 최대 시프트를 갖게 되는 시간의 양이다.

[0180] 표 6은 알콜 섭취 전과 상당한 시간(25분 및 35분) 후 맥박 크기의 값을 요약한다. 표 7은 알콜 섭취 전과 그 후 매 15분 마다 (75분 동안) 측정한, 긴 지속시간 검사의 맥박 크기의 값을 요약한다.

표 6

	섭취전	25분 후	35분 후
대상 1	121.481	108.477	107.737
대상 2	102.551	100.049	95.185
대상 3	116.049	112.428	109.053
대상 4	135.852	128.642	118.025
대상 5	109.037	98.663	-----
기준	111.501	111.111	

표 7

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

표 6 및 7의 데이터는 각각 도 14A 및 14B에 그래픽 형태로 제시된다.

이는 맥박의 "더 날카로운"(더 짧은) 운동을 보여주는 맥박 지속시간 내 일정하면서도 지배적으로 가시적인 감소가 존재함을 확인할 수 있다. 이러한 맥박 지속시간 감소는 높은 혈중 알콜 농도를 표시할 수 있다.

도 15를 참조하면, 공간 상관 함수의 피크 위치의 시간적 변화를 설명하는 함수의 양 맥박 크기가 예시된다. 도 16A-16B는 알콜 섭취의 결과로, 시간에 걸쳐 검사 대상의 양 맥박 크기의 변화를 나타내는 그래프다.

양 맥박 크기는 시프트 진폭이 0 이 되는 레벨에서 (주 피크에 대한) 양의 맥박의 폭이다. 이 파라미터의 단위는 밀리초다.

표 8은 알콜 섭취전과 상당 시간(25분 및 35분) 후 양 맥박 크기의 값을 요약한다. 표 9는 긴 지속시간 검사에서 맥박 크기의 값을 요약하며, 측정은 알콜 섭취전과, 매 15분 후(75분 동안)에 수행되었다.

표 8

	섭취전	25분후	35분후
대상 1	167.737	176.675	192.428
대상 2	148.189	192.741	179.704
대상 3	134.140	181.152	172.016
대상 4	84.864	99.827	99.580
대상 5	104.938	118.765	115.136
기준	158.951	152.910	

표 9

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

표 8 및 9의 데이터는 각각 도 16A 및 16B에 그래픽 방식으로 도시된다.

맥박 지속시간에 일정하면서도 현저히 가시적인 증가가 존재함을 알 수 있다. 이는 주 맥박의 거동에 반대되는 거동인 양의 맥박의 "덜"(dull) 운동을 보여준다. 이는 맥박의 "더 날카로운"(더 짧은) 운동을 보여주는 맥박 지속시간 내 일정하면서도 지배적으로 가시적인 감소가 존재함을 확인할 수 있다. 이러한 맥박 지속시간 감소는 높은 혈중 알콜 농도를 표시할 수 있다.

도 17을 참조하면, 공간 상관 함수의 피크 위치의 시간적 변화를 설명하는 함수의 피크 극성 간 거리가 예시된다. 도 18A-18B는 알콜 섭취의 결과로, 시간에 걸쳐 검사 대상의 피크 극성간 거리 변화를 나타내는 그래프다.

피크 극성 간 거리("peakdis"로도 표시됨)는 혈관이 최대 피크로부터 최소 피크로, 또는 그 역으로, 운동할 때의 시간이다. 이 파라미터는 밀리초 단위로 측정된다.

표 10은 알콜 섭취전과 상당 시간(25분 및 35분) 후 피크 극성들 간의 거리의 값을 요약한다. 표 11은 긴 지속

시간 검사시 피크 극성들 간의 거리의 값을 요약하며, 알콜 섭취전과 매 15분 후(75분 동안) 측정이 수행되었다.

표 10

[0195]

	섭취전	25분후	35분후
대상 1	829.037	93.844	205.794
대상 2	343.160	282.272	200.296
대상 3	479.490	368.971	-----
대상 4	677.152	555.473	-----
대상 5	701.563	519.901	567.901
기준	643.062	644.170	

표 11

[0196]

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

[0197]

표 10 및 11의 데이터는 각각 도 17A 및 17B에 그래픽 방식으로 도시된다.

[0198]

주 피크로부터 최소 피크까지 혈관이 점프하는 시간에 현저한 감소가 있음을 확인할 수 있다.

[0199]

도 19를 참조하면, 공간적 상관 함수의 피크 위치의 시간적 변화를 설명하는 함수 내 주 및 보조 피크 위치가 도시된다. 도 20A-20B는 알콜 섭취의 결과로, 검사 대상의 주 및 보조 피크 위치 간의 비의 변화를 나타내는 그래프다. 주 및 보조 피크 위치 간의 비는 단위가 없다.

[0200]

표 12는 알콜 섭취전과 상당 시간(25분 및 35분) 후 주 및 보조 피크 위치들 간의 비의 값을 요약한다. 표 13은 긴 지속시간 검사시 주 및 보조 피크 위치 간의 비의 값들을 요약하며, 알콜 섭취전과 매 15분 후(75분 동안) 측정이 수행되었다. 표 12 및 13의 데이터는 각각 도 19A 및 19B에 그래픽 방식으로 도시된다.

표 12

[0201]

	섭취전	25분후	35분후
대상 1	0.93	0.88	0.83
대상 2	0.93	0.86	0.86
대상 3	0.94	0.88	0.71
대상 4	0.94	0.90	0.87
대상 5	0.92	0.87	-----
기준	0.90	0.91	

표 13

[0202]

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

[0203]

도 21을 참조하면, 공간적 상관 함수의 피크 위치의 시간적 변화를 설명하는 함수 내 주 음 피크 진폭 및 보조 양 피크 진폭이 도시된다. 도 22A-22B는 알콜 섭취의 결과로, 검사 대상의 주 및 보조 피크 진폭 간의 비의 변

화를 나타내는 그래프다.

[0204] 표 14는 알콜 섭취전과 상당 시간(25분 및 35분) 후 주 및 보조 피크 진폭들 간의 비의 값을 요약한다. 표 15는 긴 지속시간 검사시 주 및 보조 피크 진폭 간의 비의 값들을 요약하며, 알콜 섭취전과 매 15분 후(75분 동안) 측정이 수행되었다. 표 14 및 15의 데이터는 각각 도 22A 및 22B에 그래픽 방식으로 도시된다.

표 14

[0205]

	섭취전	25분후	35분후
대상 1	3.38	4.30	4.74
대상 2	2.60	2.81	3.02
대상 3	1.90	3.87	2.70
대상 4	1.73	1.93	2.19
대상 5	2.26	2.60	-----
기준	2.34	2.34	

표 15

[0206]

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

[0207] 혈관에 알콜이 있을 때, 보조 피크가 주 맥박에 대해 작아짐을 알 수 있다. 이는 혈관 내 알콜 압력의 표시자로 보조 맥박의 거동의 중요성을 또한 보여준다.

[0208] 도 23을 참조하면, 시간 도메인에서 피부 진동 프로파일을 표시하는 상관 함수의 피크의 공간적 위치의 시간적 변화를 설명하는 함수 내 배경 잡음이 도시된다. 도 24는 알콜 섭취의 결과로, 검사 대상의 배경 잡음의 표준 편차 변화를 나타내는 그래프다.

[0209] 배경 잡음의 표준 편차는 긴 지속시간 검사에서만 점검되었다.

[0210] 표 16은 긴 지속시간 검사에서 배경 잡음의 표준 편차 값들을 요약하며, 알콜 전과 매 15분 후마다(75분 동안) 측정이 수행되었다. 표 16의 데이터가 도 24에 그래픽 방식으로 도시된다.

표 16

[0211]

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

[0212] 표 16 및 도 24로부터, 알콜이 혈관에 존재할 때, 배경 잡음이 감소하는 것을 확인할 수 있다.

[0213] 따라서, 본 발명이 혈액 내 알콜 레벨 측정에 또한 사용될 수 있음이 확인되었다. 본 발명의 기술에 의해 제공되는 장점은, 본 기술이 혈류 내 알콜의 실시간적 비침습적 추정을 가능하게 한다는 점에 있다. 이는 호흡시 저농도의 알콜을 측정하기 때문에 신뢰도가 떨어지는, 기존에 알려진 호흡 분석 기술에 대조된다.

[0214] 발명자는 본 발명의 기술을 이용하여 호흡, 혈액 응고, 및 옥시메트리를 측정하기 위한 실험을 또한 수행하였다. 이 실험에 사용된 실험 설정은 도 1B의 시스템과 대체로 유사하고, 일부 경우에 빔 익스팬더가 또한 사용되었다.

[0215] 일반적으로, 시스템은 레이저와, 이미징 렌즈를 가진 고속 디지털 카메라와, 감지된 이미지를 처리하기 위한 컴

퓨터를 포함한다. 모든 실험은 비교 용도로 2개의 레이저 시스템을 이용함으로써 두 번 수행되었다. 첫번째는 가시광 레이저(파장 532nm의 Nd:YAG 레이저)이고, 두번째는 파장 1550nm의 비가시 IR(적외선) 레이저다. 2개의 시스템이 유사한 결과를 생성하였다. 가시 레이저를 이용하는 시스템의 경우에, 디지털 PixelLink 모델 번호 A741 카메라가 사용되었다. 이 카메라는 초당 약 2200프레임(fps)의 속도로 대상의 흉부로부터 반사되는 보조 스펙클 패턴의 이미지를 캡처한다. 실험에 사용된 광학 수단의 초점 거리는 532nm 레이저 시스템의 경우 150mm였고, IR 시스템의 경우 600mm였다. 레이저로부터 대상의 흉부까지의 거리는 약 40m 였다. 레이저 출력 전력은 약 50mW였다. 레이저 빔을 시준하기 위해, 빔 익스텐더 x3가 사용되었다. 비가시 레이저 시스템의 경우에, 1550nm의 IR 레이저가 눈 보호 이유로 사용되었고, 카메라 모델은 EHD-IK112로 변경되었다. 카메라의 샘플링 속도는 구체적인 실험에 따라 다르며, 20fps로부터 약 2000fps까지 변한다. 모든 경우에 실험은 건강한 돼지 암컷 모델 - 50kg 정도의 체중을 가진 크고 하얀 랜드레이스종 돼지의 길들여진 잡종 - 에 대해 수행되었다. 이 동물들은 혈액 순환, 심장, 피부, 및 소화계가 사람과 유사하다. 10회의 실험이 각 실험마다 다른 돼지로 수행되었다. 돼지는 마취되어 인공 호흡 상태에 놓인다.

[0216] 각각의 인디케이터를 검사하기 위해, 모든 파라미터가 제어되었고, 약물 및 수술 기기를 이용함으로써, 그 중 하나만이 각각의 측정에 대해 변화하였다. 예를 들어, 맥박수를 측정하기 위해, 아드레날린을 이용하여 돼지의 심박수를 증가/상승시켰고, 인공 호흡기 및 기타 약물이 혈압, 산소 포화도, 등을 제어하였다. 각각의 실험에서, 몇가지 파라미터가 검사되었다. 모든 측정은 동일한 측정점 - 돼지의 흉부 - 으로부터 취하여졌다. 모든 파라미터는 동일 방법을 이용함으로써 측정되었다. 유일한 차이점은 결과 분석 프로세스였다.

[0217] 맥박 및 호흡율이 시간 단위로 측정되었으나, 모든 다른 파라미터의 결과는 운동 진폭의 값으로부터 추출된다. 따라서, 발명은 펄스 및 호흡율 모두를, 그리고 하나 이상의 추가 파라미터를, 동시에 모니터링하도록 제공된다. 각각의 파라미터가 특별한 특성(진폭 값 및 형상)을 갖고 있기 때문에, 그리고, 발명이 나노메트릭 운동 추적을 제공하기 때문에, 복수의 파라미터를 동시에 측정하는 것이 가능하다.

[0218] 발명자는 추가 실험을 수행하여, 복수(본 구체적 실험에서 5개)의 생의학적 인디케이터 - 심박수 및 형상, 호흡, 혈액 맥박 압력, 혈액 응고 및 산소 포화 - 를 동시에 모니터링하는 본 발명의 기술의 기능을 보여주었다. 모든 측정은 40미터의 긴 거리로부터 돼지에 대해 동시에 수행되었다.

[0219] 실험은 서로 다른 유형의 피부(텍스처 및 갈라)에 대해 수행되었고, 결과는 사용되는 파장에 실제로 독립적임이 입증되었다.

[0220] 더욱이, 교정 프로세스는 대체로 원격 생물학적 측정의 수행에 필요하다. 교정은 화소 단위로 이루어지는 광학적 측정치를 구체적인 생물학적 파라미터의 절대값으로 변환할 수 있는 변환 팩터의 발견을 그 기본 개념으로 한다. 이는 수술실 장비로부터의 관독치를 광학적 관독과 동일시함으로써 이루어진다. 게다가 교정은 측정이 이루어진 위치에 좌우될 수 있다. 그러나, 발명자는 측정이 매우 반복가능함을 발견하였다. 발명자는 추적기 상에 측정 시스템을 배치하면서 실험을 수행하여, 시스템이 운동 대상의 관련 생물학적 파라미터를 측정할 수 있고, 매번 동일 위치로부터 측정치가 추출되었다.

[0221] 호흡

[0222] 호흡은 신체에 산소를 공급하고 신체로부터 이산화탄소를 제거하는 프로세스며, 호흡률은 분당 흡입한 호흡의 수다. 성인의 경우 통상적인 호흡율은 분당 12-20호흡이다.

[0223] 심박수 실험에서와 같이, 측정은 돼지 흉부로부터 반사를 처리함으로써 이루어졌다. 측정은 시간 가변 스펙클 패턴의 상관을 수반하였고, 시간에 대한 상관 피크의 상대적 시프트의 진폭의 플롯을 포함하였다. 기준 측정은 인공호흡기를 이용하여 수행되었고, 분당 호흡수는 각각의 측정시 (분당 13-20회 범위 내에서) 제어 및 변화되었다.

[0224] 데이터 분석 알고리즘은 심박수 및 기타 파라미터를 분리시킬 수 있고, 결과로부터 호흡 운동을 제거(필터링)할 수 있다. 아래 제시되는 결과는 심박수이고, 이들은 호흡에 의해 영향받지 않는다. 필터링은 스펙트럼 도메인을 검사하여, 호흡 빈도를 식별하고, 그 후 시간적 신호로부터 이를 제거함으로써 이루어진다. 호흡 실험에서, 측정은 인공호흡기와 함께 그리고 인공호흡기없이 수행되었고, 대상이 자유롭게 호흡할 때 호흡 측정에 큰 차이가 없음을 볼 수 있었다.

[0225] 총 9회의 호흡 실험이 수행되었고, 호흡기를 이용함으로써 실험 간에 호흡수가 변화하였다(또는 공기 호흡 기계를 펌핑하였다). 그 후, 각각의 실험에 대해 서로 다른 호흡률이 강제되었다. 도 25A 및 25B는 호흡 실험들 중 하나(실험 번호 1)의 결과를 제시하고, 전체 9회의 실험 결과의 요약이 도 25C에 제시된다. 실험은 광학 장치와

기준 측정(인공호흡기) 간의 거의 완벽한 상관(99.7%)을 보여주었다. 호흡 실험은 표 17에서 요약된다.

표 17

카메라	Pixelink	
레이저	532	Nm
지속시간	20	초
맥박	61	박동수/분
호흡	20	호흡수/분
측정된 호흡	19.9	호흡수/분

혈액 응고(INR):

본 발명의 기술은 혈액의 응고 조건을 결정하는데 또한 사용될 수 있다. 응고는 출혈을 중지시키고 부상을 치료하기 위해 부상 후 혈액이 피팅어리를 형성하는 프로세스다. 이 프로세스는 2개의 구성요소 - 응혈 인자로 알려진 프로테인 및 혈소판 - 를 수반한다. 혈소판은 부상 위치 주위로 형성되고, 동시에 혈액 플라스마 내 프로테인이 반응하여 피브린(fibrin)을 형성하고 혈소판 플러그를 강화시킨다. 응혈 인자 또는 혈소판 중 하나에 결함 또는 이상이 있을 때 응고 장애가 나타난다. 출혈 위험 증가(출혈) 또는 과도한 응혈(혈전증)의 경향이 증가할 수 있다. 혈액 응고 장애는 약물의 부작용 또는 다른 질병의 결과일 수 있고 또는 유전될 수 있다.

혈액 응고 검사의 공통적 방식은 PT(Prothrombin Time) 검사로서, 혈액에 소정의 화학 물질을 첨가 후 혈액이 응혈되는데 걸리는 시간을 측정한다. PT 검사의 통상적 결과는 10-12초다. PT 검사의 결과가 랩 마다 다르기 때문에, 표준화된 검사 - INR(International Normalized Ratio) - 가 흔히 사용되고, 다음과 같이 규정된다.

$$INR = \left(\frac{PT_{test}}{PT_{normal}} \right)^{ISI}$$

(11)

여기서, ISI(International Sensitivity Index)는 국제 표준에 대한 임의의 상업 시스템의 반응성을 나타낸다. 각각의 제조사는 이들이 제작하는 임의의 조직 팩터에 대한 ISI값을 할당한다. ISI 값은 특정 그룹의 조직 팩터가 국제 기준 조직 팩터에 어떻게 비교되는 지를 표시한다. ISI는 통상적으로 1.0과 2.0 사이의 값이다.

통상적인 INR 값은 1에 가깝고, 항응혈성 약제를 복용하며 규칙적으로 모니터링될 필요가 있는 환자의 경우 더 높다(통상적으로 2 내지 3 사이). INR은 손가락 끝으로부터 샘플링되어 장치 내로 들어가는 핏방울을 필요로 하는 휴대형 모니터링 장치에 의해 또는 혈액 검사기에 의해 모니터링될 수 있다.

발명자에 의해 수행된 실험에 사용된 응집을 위한 기준 측정이 CoaguCheck XP 장치를 이용하여 자동 INR 측정으로 수행되었다. 돼지는 헤라핀(Herafin) 두방울을 맞고, 각각의 5분 동안 INR 레벨이 모니터링되었다. 혈관 활동으로 인한 신체의 진동의 시간 전개로부터 맥박 프로파일이 구분되었다.

실험 과정은 전번 과정과 유사하다. 결과는 심박수 피크 및 그 진폭 형상 및 값으로부터 분석되었다. 더 구체적으로, 도 1B의 시스템과 유사한 시스템을 이용하여 피부 일부분을 조명하였다. 스펙클 패턴의 변화가 검출되었고 앞서 설명한 바와 같이 처리되어, 상관 함수와, 상관 함수의 특징(가령, 피크 위치 및/또는 피크 크기)의 시간 변화를 결정할 수 있었다. 게다가, 응고의 변화가 혈액의 점도에 직접 영향을 미치기 때문에, 응고 변화가 주 혈액 동맥에 근접하여 놓일 수 있는 피부 표면의 기계적 운동에 크게 영향을 미친다. 따라서, 읍토폰을 이용한 운동 프로파일 측정은 교정 후 혈액 응고 조건을 나타내는 INR 파라미터를 추출할 수 있게 한다.

도 26은 INR 실험 결과를 제시한다. 곡선 C1(적색)은 기준 측정에 대응하고, 곡선 C2(청색)는 광학적 출력에 대응한다. 그래프들 간의 상관 계수는 0.8이었다 - 즉, 두 방법 간에 80%의 상관관계가 있었다. INR 결과는 진폭 값 및 형상을 분석함으로써 추정될 수 있다.

산소 포화

혈액 산소 포화 레벨은 산소와 함께 로딩된 적혈구의 백분율이다. 적혈구가 폐를 통과할 때 적혈구는 산소로 포화되고, 그 후 산호가 신체의 조직에 운반된다. 포화(산소 포화)된 적혈구의 통상적 백분율은 95% 이상이다. 산소 포화가 90% 미만으로 떨어질 때, 저산소증으로 간주된다. 신체는 적정 레벨의 혈액 산소없이 적절하게 기능

할 수 없다.

[0238] 혈액 산소 레벨 측정에는 두가지 기존의 방식 - 맥박 옥시미터 및 동맥 혈액 가스 검사 - 이 있다. 산소 포화는 스펙트로스코픽 광학 간섭성 토모그래피를 이용하여 가시광 범위(450nm 내지 700 nm)에서 또한 측정될 수 있다.

[0239] 맥박 옥시미터는 헤모글로빈 - 적혈구 내 산소 운반자 - 이 가변 산소 레벨과 함께 서로 다르게 가시광의 흡수를 변화시킨다는 점에 기초하는 광학 센서다. 산소를 운반하는 헤모글로빈은 산소제거된 헤모글로빈과는 다른 파장에서 광을 흡수한다. 옥시미터는 적색 및 적외선 발광기를 이용하고, 센서 위치를 통과하는 광을 수신하는 광 검출기를 이용한다. 발명자에 의해 수행되는 실험에서, 옥시미터는 옥시미터를 돼지 꼬리에 부착시킴으로써 기준 측정 장치로 기능하였다. 산소 레벨은 매 10초마다 레코딩되었다. 레이저 빔이 돼지의 흉부에 투사되었고, 산소 펌핑 기계가 턴-오프되고, 돼지는 호흡을 중지하여, 산소 값을 하강시킨다. 또한, 독립적인 호흡을 방지하기 위해, 근신경 차단제가 또한 주입되었다.

[0240] 도 27A-27C는 2개의 포화 레벨 실험을 위해 수용되는 결과를 제시하며, 기준 측정은 수행되어, 광학적 출력과 비교되었다. 발명의 광학 시스템은 150초의 레코딩으로 이루어졌다. 광학 시스템에 의해 레코딩되는, 혈관 활동으로 인한 신체 진동의 시간 전계가 도 27A에 도시된다. 샘플링 주파수는 1027Hz였다. 혈액 내 산소 변화로 인한 그래프 변화가, 매 10초마다 진동 프로파일의 표준 편차(STD)를 분석함으로써 분석되었다. 진동 프로파일의 STD는 혈류 내 산소 레벨과 반대다. 광학적 결과를 상수(37.6)와 곱하여, 제 1 값이 광학 시스템 및 기준 값에 대해 동일한 값이 될 것이다. 결과가 도 27B 및 27C에 제시되며, 곡선 H1(적색)은 기준 측정치에 대응하고 곡선 H2(청색)는 발명의 광학 시스템의 광학적 출력에 대응한다. 그래프들 간의 상관 계수는 도 27B 및 27C에 대해 각각 0.944 및 0.981 이었다. 실험의 기술적 파라미터의 요약이 표 18에 제시된다.

표 18

[0241]	카메라	Pixelink	
	레이저	532	Nm
	지속시간	150	초
	맥박	84	박동수/분
	산소(%)	94-81	%
	호흡	19.9	호흡수/분

[0242] 다음은 발명이 대상의 다른 다양한 파라미터/조건의 측정에 어떻게 사용될 수 있는지를 보여주는 발명의 추가적 실험의 설명이다.

[0243] 안압

[0244] 도 28-32를 설명하는 다음 단락은, 시간 도메인에서 대상의 눈의 진동 프로파일의 파라미터와 안압(IOP) 간의 관계를 결정하기 위해, 토끼에 대해 발명자에 의해 수행되는 검사를 언급한다. 검사는 토끼눈의 IOP를 공간 상관 함수의 피크의 시간 가변 위치를 설명하는 시간 가변 함수의 발진의 평균 진폭과 비교하였다(시간 가변 함수는 토끼눈의 진동을 표시함). 검사는 IOP의 시간적 변화가 (스펙클 패턴의 상대적 시프트에 비례하는) $\beta(t)$ 의 시간적 변화에 비례함을 보여주었다:

$$P_{IOP}(t) \propto \beta(t)$$

[0245] (15)

[0246] 따라서, $\beta(t)$ 는 IOP 추정에 사용될 수 있다.

[0247] 검사 목적은 망막 내 혈관의 혈압이 IOP에 상관된 방식으로 공막/홍채의 운동에 영향을 미침을 - 즉, 공막/홍채가 눈으로의 혈액 공급으로 인해 약한 맥박을 가짐을 - 보여주는 것이었다. 이러한 운동은, 매우 작음에도 불구하고, 본 발명의 스펙클-기반 측정에 의해 검출될 수 있고, 이는 우리 기술이 허용할 수 있는 운동 정밀도가 나노메트릭 스케일 내에 있기 때문이다. 측정되는 운동이 홍채/공막의 맥박일 뿐 홍채 또는 눈의 운동이 아님을 강조하는 것이 중요하다. 홍채 또는 눈의 운동은 바람직하지 않으며, 충분히 짧은 시간 스케일에 걸쳐 측정을 수행함으로써 제거될 수 있다.

[0248] 실험 설정에서, 토끼는 IOP 제어를 위해 눈에 연결된 주입 수단(infusion)을 가졌다. 실험 시스템은 도 1B의 시스템처럼 설정되었고, 광학적 기반의 모니터링 시스템이 토끼로부터 약 50cm 범위에 위치하였다. 시스템은 고속 카메라 및 레이저를 포함하였다. 카메라의 관독은 컴퓨터(제어 유닛)에 의해 Matlab 소프트웨어를 이용하여 분

석되었다. 실험 시스템은 토끼의 공막으로부터 반사로 인해 발생하는 보조 스펙클 패턴을 모니터링하였고, 스펙클 패턴의 운동 궤적을 추적하였다. 실험 중 토끼는 마취되었다. 간접성 광원은 토끼의 공막을 조명하기 위해 532nm의 파장을 가진 빔을 생성하는 CW Nd:YAG 레이저의 고조파였다. 반사는 "PixeLink"로부터 고속 디지털 카메라를 이용하여 분석되었다. 획득한 결과는 Matlab 소프트웨어를 이용하여 분석되었다.

[0249] 실험 중 토끼 눈의 IOP를 변화시키기 위해, 주입백(infusion bag)의 높이가 변경되었다. 압력차가 고도차에 비례하고 다음과 같이 추정될 수 있음이 알려져 있다.

[0250] (16)
$$\Delta P = \rho g \Delta h$$

[0251] 여기서 ρ 는 주입 액체의 밀도이고, g 는 중력 가속도이며, Δh 는 고도차다. 수식 6을 통해 얻은 압력 값을 mmHg 단위로 변환은 다음 변환을 이용하여 연산될 수 있다.

[0252] (17)
$$1 \text{ Pa} = 1 \text{ N/m}^2 = 9.8692 \times 10^{-6} \text{ atm} = 7.5006 \times 10^{-3} \text{ torr} = 7.5 \times 10^{-3} \text{ mmHg}$$

[0253] 도 28을 참조하면, 안압(IOP)의 함수로 눈의 진동을 표시하는 공간 상관 함수의 피크의 시간 가변 위치를 설명하는 시간 가변 함수의 발진 진폭을 나타내는 그래프가 도시되며, 시간 가변 함수는 2mW 레이저를 이용하여 상술한 시스템을 통해 발생되었다.

[0254] (토끼 눈과 주입백 간의 높이차에 기초하여) 수식 7 및 8에 따라 컴퓨팅되는 mmHg 단위의 IOP와, 상술한 실험 시스템을 이용함으로써 얻은 공간 상관 함수의 피크의 시간 가변 위치의 발진 진폭 간의 관계가 파악될 수 있다.

[0255] 그래프는 서로 다른 3세트의 측정을 나타내며, 각각의 세트는 서로 다른 기술에 따라 수행된다. 최상측 곡선(600)은 100프레임/초의 속도로 샘플링에 의해 획득되었고, 각각의 측정은 시간축을 따라 연속적인 방식이 아닌 개별적으로 이루어졌다. 중간 곡선(602)은 연속적 측정 방식으로 133 프레임/초의 샘플링 속도로 행해진 측정에 대응한다. 최하위 곡선(604)은 100프레임/초의 샘플링 속도로 연속 측정을 이용하여 획득하였다. 각각의 측정 주변의 바는 20회 이상의 측정을 평균화한 후 우리가 가진 표준 편차를 나타낸다. 레이저로 전류는 0.2A였고, 이는 약 2mW의 조명 전력을 의미한다.

[0256] 획득한 결과로부터, 공간 상관 함수의 피크의 시간 가변 위치의 광학적으로 결정된 발진 진폭이 ~40mmHG보다 높은 압력에 대해 획득됨을 알 수 있다. 이는 이 값이 토끼눈의 대략 내재적 IOP였기 때문이다; 압력이 이러한 IOP 값보다 높게 유도될 때, 주입백이 토끼눈의 내재적 압력을 극복하기 때문에 감소가 측정되었다. 이 실험에서 측정 오차가 약 15%임을 또한 알 수 있다. 그러나, 종래의 측정 장치의 정확도가 또한 약 10%-15%이고, 현재의 기술은 원격 비-손상 측정 장치임에 주목하는 것이 중요하다.

[0257] 진폭 값이 어떻게 추출되는지를 이해하기 위해, 수행되는 실험들 중 하나의 획득된 판독치의 예를 나타내는 도 29를 참조한다. 도 29에서 눈의 박동 모션을 표시하는 공간 상관 함수의 피크의 시간 가변 위치를 설명하는 시간 가변 함수가 발생되었음을 알 수 있다. 500개의 샘플마다, 주입백의 고도가 변경되었다. 이러한 변화 중, 높은 진폭 부작용이 주입백의 고도 변화로 인해 나타난다. 시간 가변 함수의 발진 진폭이 측정되었고, 각 세트 500개 샘플에 대해 평균화되어, (즉, 서로 다른 IOP에 대응하는) 주입 백의 각각의 고도에 대응하는 평균 진폭을 획득할 수 있었다.

[0258] 동일 실험이 10mW 레이저를 이용하여 반복되었다. 이 실험의 결과가 도 30에 도시된다. 이 경우에 표준 편차 오차가 훨씬 작고 약 5%로 추정될 수 있음을 알 수 있다. 성능 개선의 이유는 조명 레이저의 광학적 전력에 관련된다. 공급 전류가 단지 0.2A일 때, 레이저는 레이저의 임계치에 놓였고, 따라서, 충분히 안정하지 않았다. 이러한 불안정성에 의해 소정의 표준편차 변동이 야기되었다. 공급 전류가 0.25A일 때, 레이저는 더 안정했고 결과는 훨씬 더 반복가능했다. 도 28 및 30의 도면 각각 내 다양한 곡선들 간의 차이는 서로 다른 눈에 대해 수행된 측정치 또는 공막을 따라 서로 다른 위치에서 수행된 측정치에 관련된다. 도 28 및 30의 곡선 각각에 대한 표준 편차는 동일 실험의 지속시간 동안 동일 토끼의 동일 위치에서 수행된 특정에 대해 획득된다.

[0259] 동일 측정이 1550nm의 파장에서 눈에 안전한 레이저로 수행될 수 있다.

[0260] 도 31을 참조하면, 안압(IOP)의 함수로 공간 상관 함수의 피크의 시간 가변 위치를 설명하는 시간 가변 함수(시간 가변 함수는 눈의 진동을 표시함)의 발진 진폭을 나타내는 그래프가 도시되고, 골드만 안압계를 통해 IOP가 측정되었다.

- [0261] 다른 중요한 측정은 도 30의 실험의 경우에 동일 측정 과정에 이어 새 토끼에 대해 수행되었고, 그러나 이번에는 추출된 결과가 종래의 골드만 안압계로부터 나타나는 절대 기준 측정치와 비교되었다. 측정은 토끼의 홍채를 조명함으로써 앞서와 같이 수행되었다.
- [0262] 도 31의 10mm/Hg에서의 측정이 주입백 삽입 전에 수행되었음에 주목하여야 한다. 도 28 및 30에서 제시된 측정은 주입 수단을 눈에 삽입하는 수신회의 시도 후 토끼에 대해 수행되었다. 이러한 시도는 토끼 눈을 변형시켰고 내재적 IOP를 변경시켰다. 도 31의 측정에서, 새 토끼가 사용되었고 게다가 IOP가 낮았다. 실제로, 토끼의 평균 IOP가 도 28 및 30의 실험에 사용되었고, 실험 종료 후 토끼의 IOP가 (실험전) 10mmHg로부터 (실험 직후) 약 35mmHg로 변화하였음을, 기준 골드만 안압계를 이용하여 확인하였다.
- [0263] 도 31에서, 추출된 결과는 광학적으로 측정된 진폭과 기준 IOP 측정 간의 우수한 단조로운 관계를 보여준다. 진폭 값은 도 28 및 30의 진폭 값보다 작는데, 왜냐하면, 서로 다른 초점 길이를 가진 렌즈가 광학 장치에 사용되었기 때문이다(도 28 및 30의 결과를 얻기 위해 사용된 50mm 초점 길이를 가진 렌즈 대신에 도 31의 55mm).
- [0264] 도 28에 포함된 획득 결과로부터, 유도되는 IOP 변화가 토끼눈의 홍채에서 반사된 스펙클 패턴의 변화를 야기함을 알 수 있다. 실험 중 2개(최상위 곡선(600) 및 최하위 곡선(604))에서, 이러한 변화의 모니터링이 연속적으로 수행되었고, 세번째 실험(중간 곡선(602))에서, 측정이 서로로부터 독립적으로 획득되었다. 세가지 모두의 경우에, 곡선의 경향은 동일하고, 이는 홍채로부터 반사된 스펙클 패턴 위에 가해지는 공정과 IOP 간에 존재하는 상관 관계를 비준한다.
- [0265] 연속 모니터링 실험을 비교할 때, 곡선(600) 및 곡선(604)는 동일한 형태를 갖지만, 전역 진폭 값에 대해 스케일링되었다. 이는 샘플링 속도가 낮을수록, 스펙클 패턴의 진폭이 낮기 때문이다.
- [0266] 도 28에 제시되는 모든 경우에, 측정 오차는 약 15%의 표준 편차를 가진다. 도 30에 묘사된 결과는 대략 5%까지 표준 편차 오차 감소를 보여준다. 이와 같은 성능 개선의 이유는 측정 타이밍과 관련된다. 실제로, 도 30의 결과는 우리 실험의 시작 단계에서 얻었고, 도 28의 결과는 다수의 검사 후 얻었으며, 이는 구조에 영향을 미쳤고, 따라서, 토끼눈의 IOP에도 영향을 미쳤다. 도 28의 다양한 곡선들과 도 30의 곡선들 간의 차이는, 측정이 홍채를 따라 서로 다른 위치에서 수행되었기 때문에, 또는, 측정이 서로 다른 눈에 대해 수행되었기 때문에, 나타난다. 도 28 및 30의 곡선들 각각에 대한 표준 편차는 동일 실험의 지속시간에 걸쳐 동일 토끼의 동일 위치에서 수행된 측정에 대해 획득된다. 이러한 사실은 표준 편차 오차가 측정점에 독립적일 수 있음을 제시한다.
- [0267] 도 31에 제시된 결과는 구축된 광학 장치에 의해 생성되는 진폭 판독값과 골드만 안압계에 의해 수행되는 IOP의 절대 기준 측정치 간의 단조롭고 구별된 관계를 보여준다.
- [0268] 골드만 안압계는 약 1mmHg의 측정 오차를 가진다. 이에 반해, 5%의 표준 편차 오차와, 평균 15.5mmHg의 사람의 전형적인 IOP 값을 고려할 때, 본 기술의 오차는 약 0.775mmHg 다. 따라서, 본 발명의 기술은 낮은 측정 오차(즉, 높은 정확도)와, 원격 및 연속 모니터링 기능의 장점을 모두 제공한다.
- [0269] 더욱이, IOP 증가는 녹내장의 주 위험 요인이고, IOP 감소는 안구의 수축 및 유체 누설을 표시한다(자체적으로 만족스럽지 못한 조건). 도 28의 결과는 본 발명의 기술이 IOP의 증가 및 감소 모두를 감지할 수 있음을 보여준다.
- [0270] 발명자는 스펙클 패턴의 디-포커싱된 이미징에 기초하여 모션 측정을 이용한 IOP 측정이, 외부 압력장 인가를 이용함으로써 훨씬 더 개선될 수 있음을 또한 발견하였다. 이를 위해, 도 11A의 상술한 측정 시스템(500)을 참조한다. IOP 측정을 위해, 관심 영역은 대상의 눈이고, 외부 장 소스는 진동/모션 영향 유닛으로 작동하고, 스피커와 같은 음파 발생기를 포함한다.
- [0271] 이러한 경우에 발명자가 사용하는 실험 설정은, 상술한 실험에 사용된 정규 설정과 유사하며, 후방 반사 광을 분석하는 카메라 및 각막을 조명하는 레이저를 포함한다. 이에 추가하여, 각막을 향해 지향되는 주어진 소리 주파수에서 음향 압력파를 발생시키는 소형 스피커가 사용되었다. 각막을 향해 지향되는, 스피커를 통해 발생된 외부 압력파가 예측된 방식으로 각막에 압력을 가한다. 레이저 및 카메라는 스펙클 기반 과정을 통해 생성된 운동을 분석한다. 내부 IOP는 각막의 얼마나 큰 운동이 외부 압력파로 인해 나타나는지에 좌우되는데 왜냐하면, 내부 압력이 스피커로부터 들어오는 외부 압력에 저항하기 때문이다. 이러한 운동은 스펙클 기술을 통해 측정되고, IOP의 절대값 추출을 위한 교정 데이터에 비교된다.
- [0272] 혈액 맥박 압력
- [0273] 앞서 언급한 바와 같이, 본 발명의 기술은 혈액 맥박 압력 결정에 사용될 수 있다. 이를 위해, 도 1B의 경우와

유사한 시스템을 이용하여, 혈관에 인접한 환자 피부(가령, 손목)의 영역을 조명할 수 있다. 스펙클 패턴의 변화가 검출되고 앞서 설명한 바와 같이 처리되어, 상관 함수와, 상관 함수의 특징(가령, 피크 위치 및/또는 피크 크기)의 시간 변화를 결정할 수 있다. 공간 상관 함수의 시간 변화는 도 6A에 도시된 것과 유사한 프로파일을 가지며, 피크 진폭은 측정(조명) 위치에서 혈류를 표시한다. 발명자는 시간 가변 공간 상관 함수의 주 피크의 진폭이 환자의 혈액 맥박 압력과 우수하게 상관됨을 입증하였고, 이는 측정 데이터(스펙클 패턴)의 시간 변화가 측정 위치 내의 혈류(모션)에 대응하기 때문이다.

[0274] 도 32는 검사 대상의 맥박 혈액 압력에 비해, 시간에 따른 검사 대상의 맥박 진폭의 변화를 나타내는 그래프다. 기준 맥박 압력은 곡선 A로 표시되는 곡선으로 나타나고, 수축기압(곡선(700))으로부터 확장기압(곡선(702))을 뺀으로써 얻으며, 둘 모두 수동 슬리브-기반 기준 측정 장치를 이용하여 측정되었다. (M으로 표시되는) 곡선은 앞서 언급한 기준 측정과 동일 시간에 제안된 광학 기술을 이용하여 얻은 맥박 진폭의 값을 나타낸다. 실험의 지속시간은 350초였다. 카메라(PDA)의 샘플링은 300Hz에서 수행되었다. 기준 곡선 Δ 와 본 발명의 기술에 의해 얻는 곡선 M 간에 강한 상관도가 존재함을 알 수 있다.

[0275] 소 모니터링

[0276] 본 발명의 기술은 반추 동물(ruminant)의 생물의학적 파라미터 결정에 또한 사용될 수 있다. 심장 박동, 맥박수, 혈액 맥박 압력, 및 호흡수의 모니터링과 같은, 반추 동물 생물의학적 파라미터의 모니터링은 이 정보가 소의 (번식용) 사육 및 젖짜기를 최적화시키는데 사용될 수 있기 때문에 소의 경우에 매우 중요할 수 있다. 유리하게도, 이러한 모니터링은 접촉없이 수행되며, 이는 동물을 취급할 때 주목할만하다. 오픈폰 기술을 적용하고 주 혈액 동맥에 가까운 위치에서 소 피부 표면을 관찰함으로써, 운동 모니터링 후 그리고 적절한 교정 후, 실시간으로 그리고 연속적인 방식으로 앞서 언급한 생물의학적 파라미터를 추출할 수 있다.

[0277] 온도 모니터링

[0278] 본 발명의 기술은 생물학적 조직의 온도 결정에 또한 사용될 수 있다. 이를 위해, 도 1B의 경우와 유사한 시스템을 이용하여 생물학적 조직(가령, 신체의 피부 일부분)을 조명할 수 있다. 스펙클 패턴의 변화가 검출되고 앞서 설명한 바와 같이 처리되어, 상관 함수와, 상관 함수의 특징(가령, 피크 위치 및/또는 피크 크기)의 시간 변형을 결정할 수 있다. 게다가, 조직의 온도는 조직의 시간적 운동 프로파일에 관련된다. 따라서, 이러한 프로파일을 추출함으로써 그리고 적절한 교정 후, 피검사 조직의 온도를 추정하는 것이 가능하다.

[0279] 유속 및 유량 모니터링

[0280] 본 발명의 기술은 유속 및 유량의 모니터링에 또한 사용될 수 있다. 유속 및 유량은 유동이 모니터링되는 조직 표면에서 발생하는 스펙클 패턴의 일련의 디-포커싱된 이미지들 간에 상관 함수로부터 추출되는 상관 피크의 시간적 패턴의 스펙트럼 콘텐츠의 시간적 변화에 상관될 수 있다. 게다가, 흐르는 액체를 통해 나노입자를 끼워넣고 나노 입자로부터의 산란으로 인해 발생하는 스펙클 패턴의 시간적 변화를 검사함으로써, 가령, 더 빠른 흐름이 스펙클 패턴의 더 빠른 운동을 발생시킬 수 있기 때문에, 유속 및 유량을 추정할 수 있다. 따라서, 유속은 피검사 스펙클 패턴의 시간적 플리커링(flickering)에 비례한다. 이러한 플리커링은 상관 기반 처리에 의해 실시간으로 컴퓨팅될 수 있다.

[0281] 오픈 폰의 측정은 피검사 표면의 시간적 운동 프로파일의 감지를 제공한다. 이는 복수의 파장으로 그리고 복수의 공간 위치에 적용될 수 있다. 복수의(가령, 2개의) 파장이 적용될 때, 측정은 옥시메트리로 적용하기에 유용할 수 있고, 이 경우 두 흡수 파장에서 시간적 거동의 차이 또는 비가 검사된다.

[0282] 유속의 경우에, 측정은 두가지 가능한 방식 중 하나로 이루어질 수 있다. 제 1 방법에서, 시간적 프로파일의 측정은 이들 간의 알려진 거리로 2개(이상)의 공간 위치에서 동시에 수행될 수 있다. 두 공간 위치로부터 추출되는 맥박들의 시간적 시퀀스를 상관시킴으로써, 두 세트의 맥박 간의 시간적 상대 시프트가 컴퓨팅될 수 있다. 두 측정점 간의 선형적으로 알려진 공간 거리로 나눌 때, 이러한 시간적 시프트는 유속을 제공한다. 제 2 방법에서, 유속 측정은 단일 공간 위치에서 단 하나의 측정을 행함으로써 이루어질 수 있다. 이러한 경우에, 맥동의 정확한 시간적 프로파일이 (가령, GHz의 샘플링 속도로 고속 검출기를 이용하여) 높은 시간적 해상도에서 측정된다. 유속이 앞서 설명한 바와 같이 혈액 동맥을 따라 유동 프로파일에 영향을 미치기 때문에, 시간적 맥동 프로파일의 고정밀 추출이 유속에 관련될 수 있다. 유속 및 옥시메트리, 등의 측정의 모든 경우에, 맥동 효과가 현저하게 증거력있는 주 혈액 동맥 근처에서 측정을 수행하는 것이 선호된다.

[0283] 골절 측정

- [0284] 발명자는 골절 측정/검출을 목표로하는 실험을 진행하였다. 이를 위해, 도 11A의 상술한 시스템(500)과 유사한 측정 시스템이 사용되며, 외부 장 소스(502)가 진동/모션 영향 유닛으로 작동하고, 스펙클 패턴의 디-포커싱된 이미징 중 음향파를 가하기 위해, 신체 일부분에, 가령, 환자의 손에, 가까이 배치되는 스피커와 같은, 압력 소스 발생기를 포함한다. 스피커는 음향 신호 - 즉, 압력과 - 를 발생시켜서, 환자의 손에 진동을 야기한다. 골절을 가진 뼈의 운동은 골절없는 뼈의 운동과 다르다. 상술한 옵토폰(측정 유닛)을 이용하여, 피부 및 뼈의 운동을 검사할 수 있었고(일 시퀀스의 스펙클 패턴을 발생시킬 수 있었고), 제어 유닛은 이 데이터를 처리하여, (두 번째의 부러지지 않은 손일 수 있는) 교정된 값으로부터의 편차가 존재하는지 여부를 식별할 수 있다. 스피커의 세기는 스피커가 위치하는 거리에 달려있다. 환자 손(일반적으로 신체 일부분)으로부터 수 센티미터 거리에 스피커를 배치하여 약 90dB의 세기를 인가하면, 스피커가 손을 진동시키고, 뼈가 골절인 경우, 건강한 손처럼 진동하지 않는다. 이는 적절한 교정을 행함으로써(즉, 부러지기 전에 손을 매핑함으로써) 또는 실질적으로 대칭으로 가정되는 두 손들 간의 광학적 응답을 비교함으로써, 식별될 수 있다. 따라서, 골절 식별/검출을 위해 본 발명의 기술을 구현하기 위해, 첫번째로, 대상의 부러지지 않은 뼈가 진동 프로파일 및 주파수 도메인을 이용하여 검사된다. 이 측정은 기준 측정으로 사용된다. 후에, 부러진 뼈(또는 부러진 것으로 보이는 뼈)가 검사되며, 그 진동 프로파일 및 주파수가 뼈 어디가 부러졌는지 여부를 규정하기 위해 그리고 차이를 추출하기 위해 기준 측정치에 비교된다. 골절 존재 식별시, 레이저 스팟은 손을 스캔하고 이를 점대점으로 매핑한다. 이 기술은 골절 관측을 위한 Roentgen 이미지에 대한 대체물로 또는 추가사항으로 사용될 수 있다. 이는 가령, 나이많은 여성의 뼈의 칼슘 부족에 대한 표시일 수 있다.
- [0285] 도 33A 및 33B는 발명자에 의해 진행된 실험들의 결과를 나타낸다. 이 실험에서, 뼈는 서로 다른 주파수(50Hz, 100Hz, 150Hz, 200Hz, 250Hz)로 흔들었고, 카메라(PixelLink PL-E531)는 초당 700 프레임(fps)의 속도로 뼈로부터 반사되는 보조 스펙클 패턴의 이미지를 캡처하며, 레이저로부터 뼈까지의 거리는 대략 5cm이고, 레이저 출력 전력은 대략 5mW다. 각 프레임에서 스펙클 패턴 추출 후, 상관이 연산되고, 시간에 대한 피크의 2차원 위치 변화를 얻는다.
- [0286] 도 33A는 완전부, 크랙부, 골절부, 골절 근접부, 및 골절부에 먼 부분, 및 기준 측정치를 나타내는 실험의 제 1 부분의 결과를 보여주며, 완전부는 완전한 뼈의 스팟의 조명에 대한 광학적 측정 결과이고, 크랙부는 크랙을 가진 뼈의 광학적 측정 결과이며(크랙 스팟은 완전한 뼈 상에 조명되는 것과 동일 스팟임), 골절부는 골절 스팟의 광학적 측정 결과이고, 골절 근접부는 골절에 가까운 스팟의 광학적 측정 결과이며, 골절부에 먼 부분은 골절부에 먼 스팟의 광학적 측정 결과이고, 기준값은 기준 뼈의 광학적 측정 결과다. 기준 뼈 결과가 골절 및 크랙 뼈보다 낮고, 완전한 뼈에 대한 근접점 결과 간의 비는 골절 및 크랙부에 대한 근접점 결과 간의 비보다 훨씬 높다. 크랙 또는 골절이 존재하는지를 진단하기 위해, 50Hz 및 100Hz에서 실험이 골절보다 크랙에 대해 높은 응답성으로 나타남을 알 수 있다.
- [0287] 도 33B는 치킨의 뼈 중 하나로 빔이 지향될 때 치킨 조각이 조명되는 실험의 제 2 부분의 결과를 보여준다. 완전한 뼈를 조명한 후 뼈가 부러졌고, 치킨 뼈가 부러졌을 때 동일한 실험이 치킨 조각에 대해 반복되었다. 이 부분의 조건은 첫번째 조건과 동일했다.
- [0288] 도면에 도시되는 바와 같이, 기준 결과가 부러진 결과보다 낮다. 완전한 결과는 부러진 결과보다 낮다. 기준 실험에 대한 근접점 실험 간의 비는 골절점 실험에 대한 근접점 실험 간의 비보다 훨씬 높다.
- [0289] 그래프의 파라미터는 실험 결과 전부의 평균이고, 완전 및 골절 파라미터는 8번 측정되었고, 기준 파라미터는 6회 측정되었으며, 먼 파라미터 및 근접 파라미터는 4회 측정되었다(각각의 실험이 4회씩 행해졌다).
- [0290] 앞서 설명한 바와 같이, 본 발명의 기술은 대상의 신체의 관심 영역 내 모션/진동에 의해 야기되는 (디-포커싱 이미징으로부터 나타나는) 스펙클 패턴의 시프트를 표시하는 데이터를 적절히 획득함으로써, 그리고, 진동 프로파일을 표시하는 데이터를 적절히 분석함으로써, 대상의 다양한 생화학적 파라미터 측정을 제공한다. 심박수의 경우에, 박동 간의 시간(로컬 시간 슬롯에서 2개의 최고 진폭 간의 시간)이 식별된다. 호흡의 경우에, 느린 주파수(0.5Hz 미만)로 바이어스된 정현파 프로파일이 식별되며, (또한 주파수 도메인 다이어그램을 분석함으로써) 형상 및 주파수에 의해 심박수로부터 쉽게 분리된다. 혈액 맥박 압력 측정을 위해, 심박 피크의 동적 범위의 차이(진동 프로파일의 양의 피크와 음의 피크 간의 차이)가 식별된다. 옥시메트리 모니터링의 경우에, 진동 프로파일의 10초 시간 원도의 표준 편차가 결정된다. 응고 분석 수행을 위해, 동일 시간 도메인에서 서로 위에 각각의 맥박 프로파일의 집합이 먼저 구성되고, 이는 통신 장비에 사용되는 "아이" 다이어그램("eye" diagram)과 어느 부분에서 유사하다(아이 다이어그램은 고속 디지털 전송에서 신호 품질의 표시자다). 아이 다이어그램 구성을 위해, 각각의 OCG(옵토 카디오그래피) 펄스가 형상에 따라 시간 진동 벡터로부터 절단되고, 모든 펄스들이

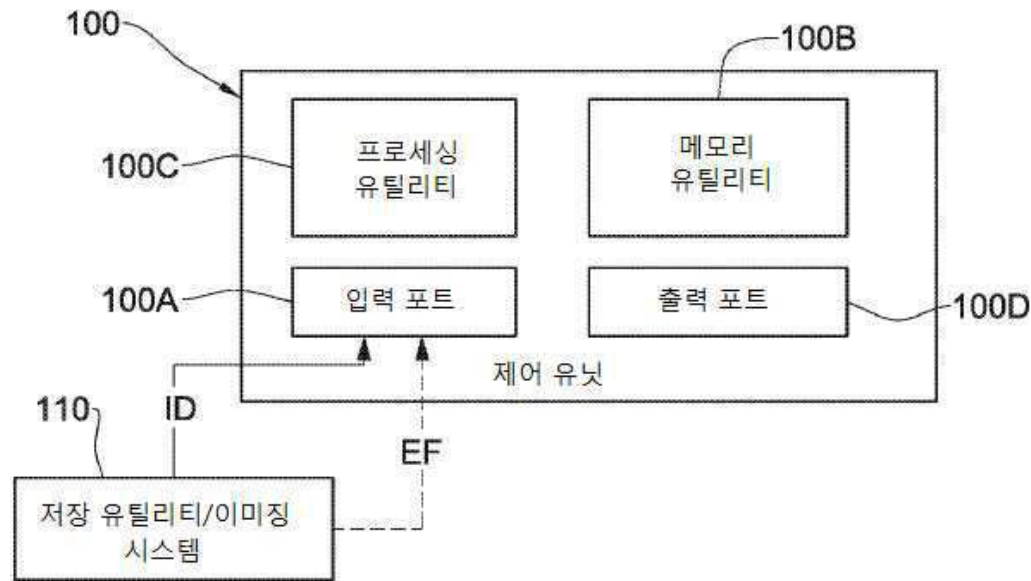
서로 상에 붙으며(pasted)(즉, "아이 다이어그램" 형상의 구축), 이 단계가 모든 광학적 샘플에 대해 반복된다.

[0291] (AC 자기장을 가진 글루코스, 골절, 스피커를 가진 IOP에서와 같이) 시간적으로 주기적인 외부 자극이 가해지는 발명의 실시예에서, 인접 스펙클 이미지들 간의 상관 피크의 위치가 결정되고, 상관 피크의 위치 변화의 시간적 차트가 획득된다. 그 후, 이러한 시간적 차트의 푸리에 변환이 결정되고, 그 스펙트럼이 획득되어, 외부 자극기의 자극 주파수에서 스펙트럼의 진폭 값을 검사할 수 있게 된다.

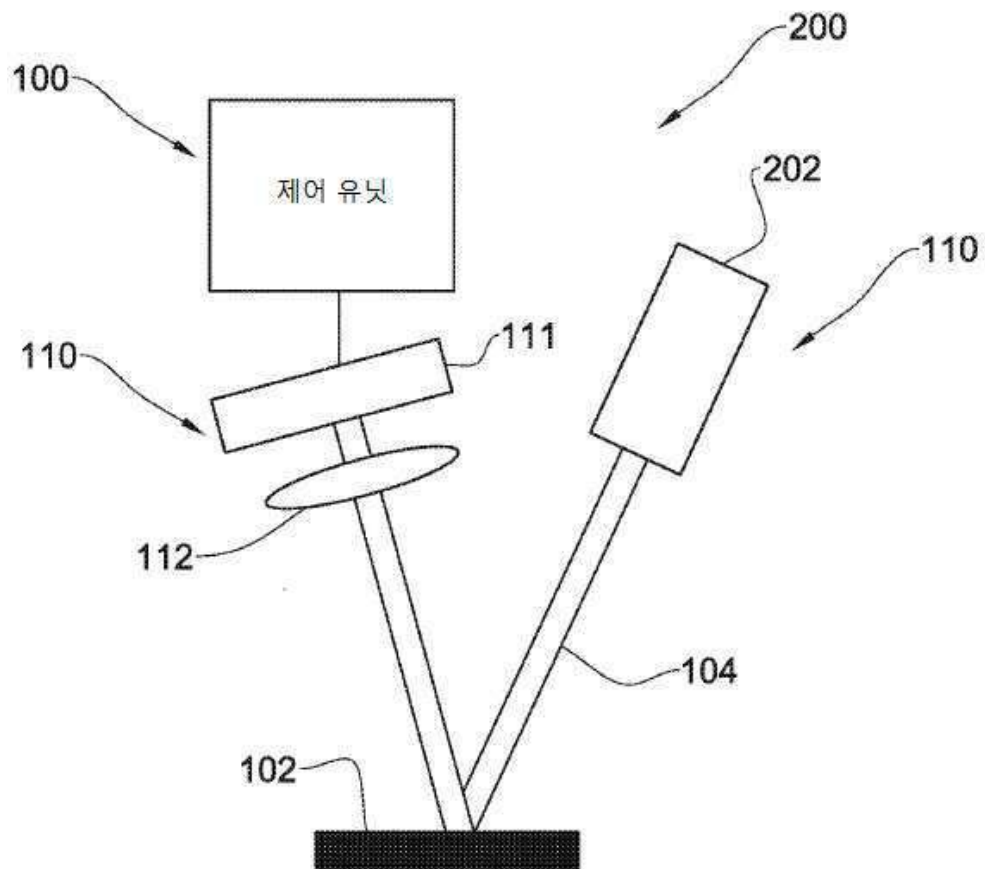
[0292] 따라서, 본 발명은 대상의 신체의 다양한 조건을 모니터링/측정하기 위한 신규하면서 간단하며 또한 효과적인 기술을 제공한다. 당 업자는 다양한 변형 및 변화가 발명의 실시예에 적용될 수 있음을 쉽게 이해할 것이다.

도면

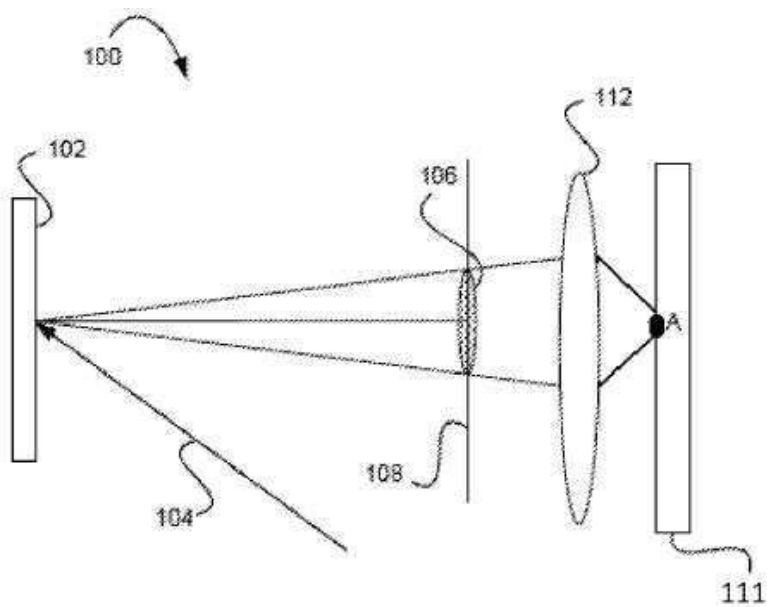
도면1a



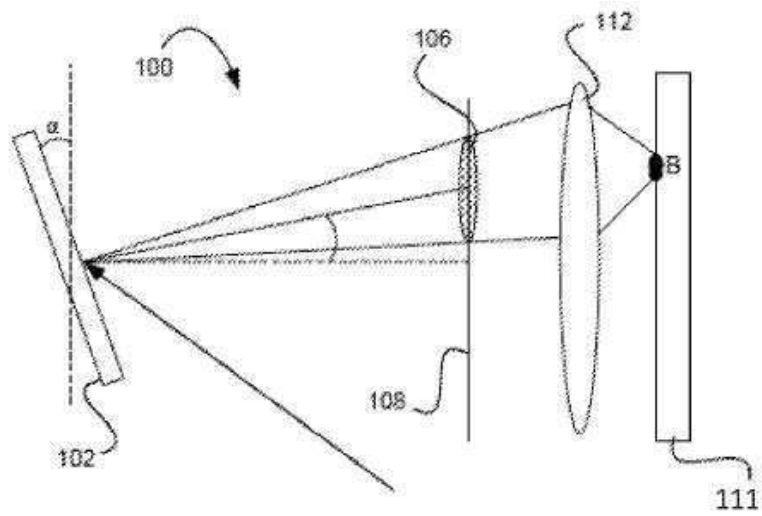
도면1b



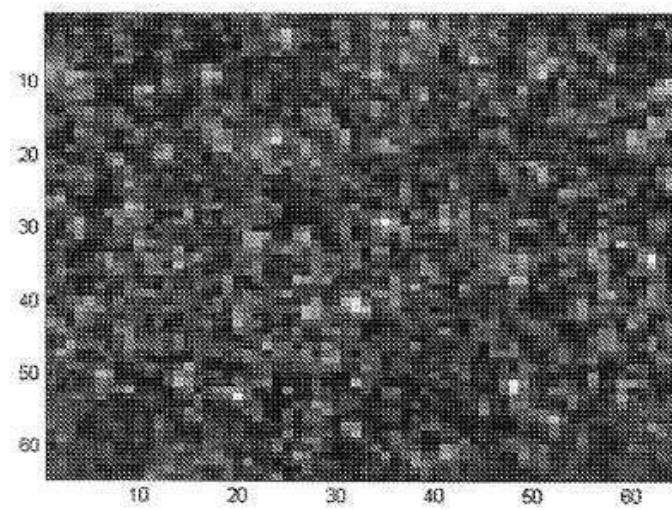
도면2a



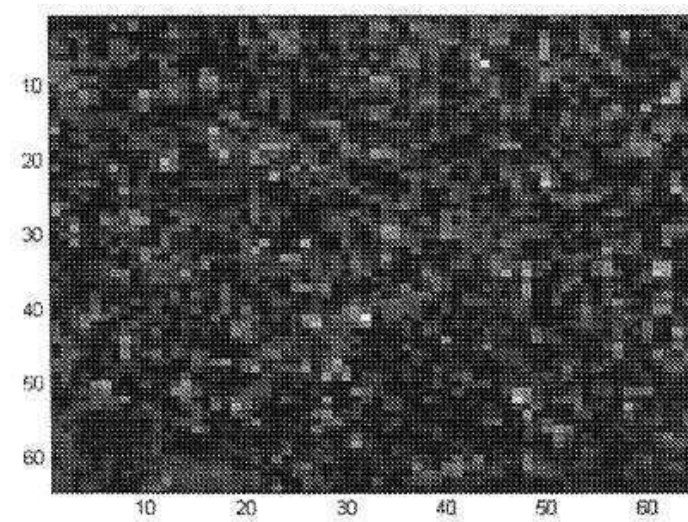
도면2b



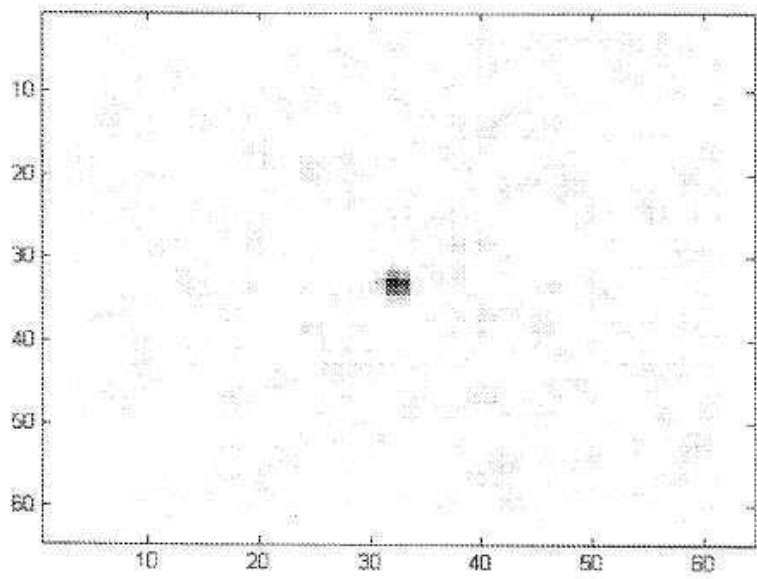
도면3a



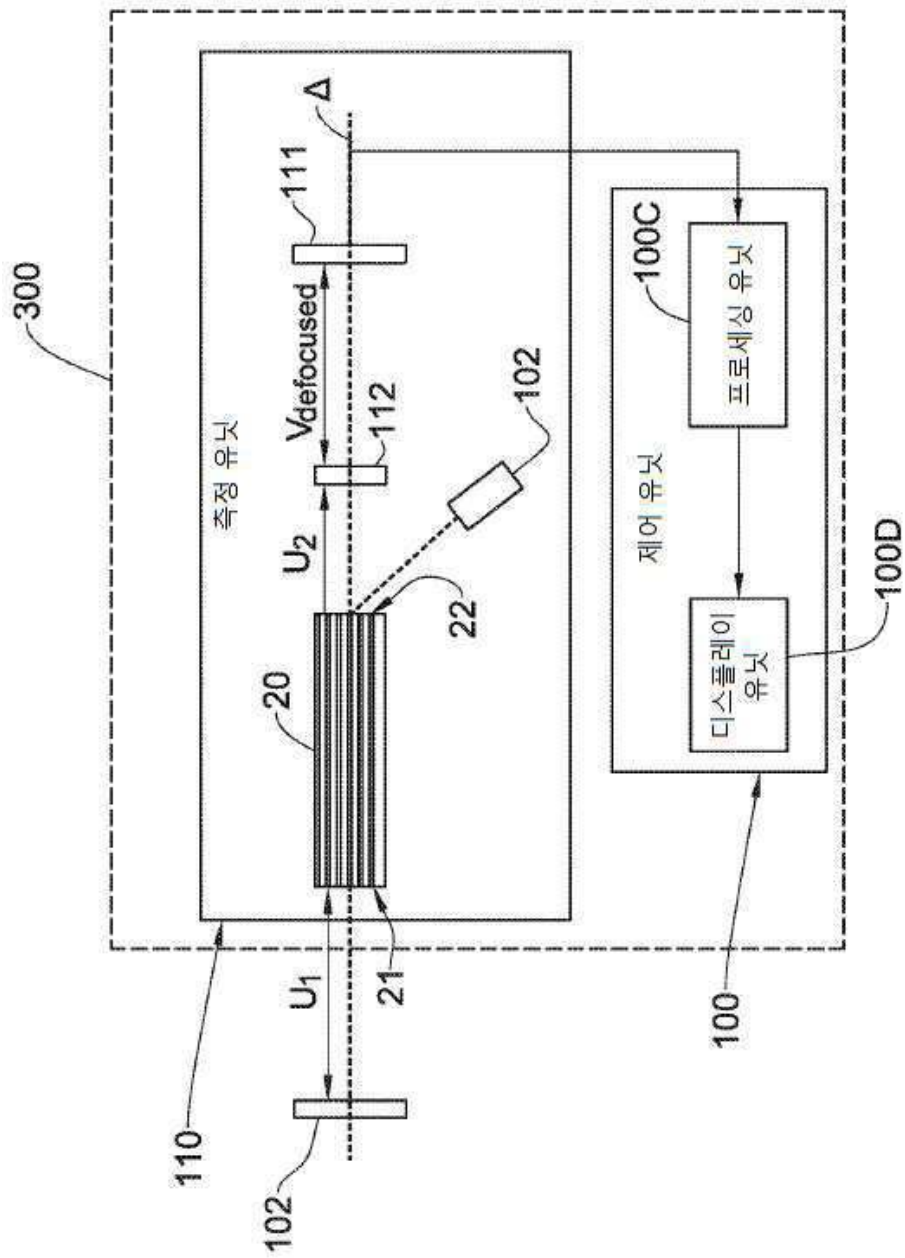
도면3b



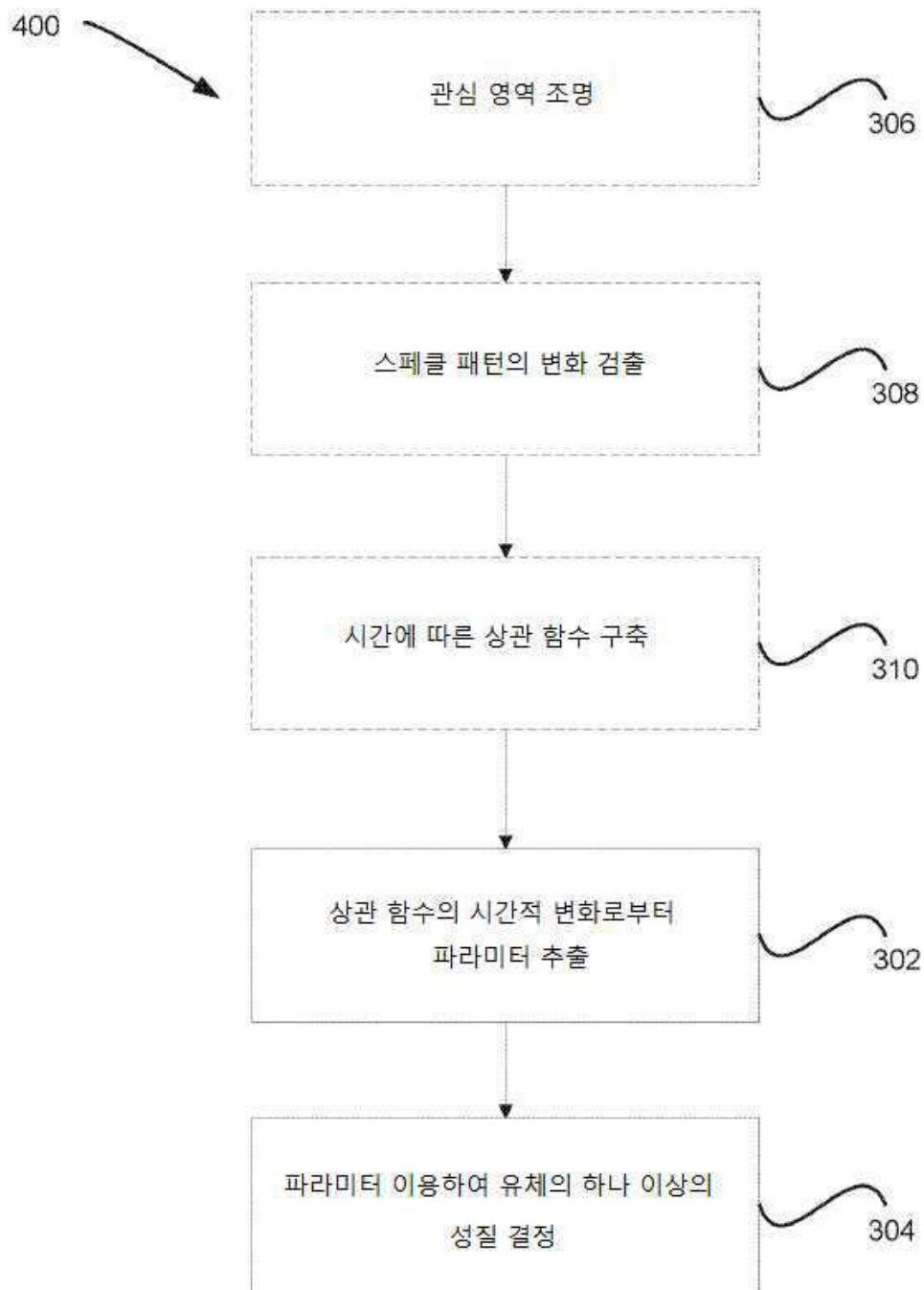
도면3c



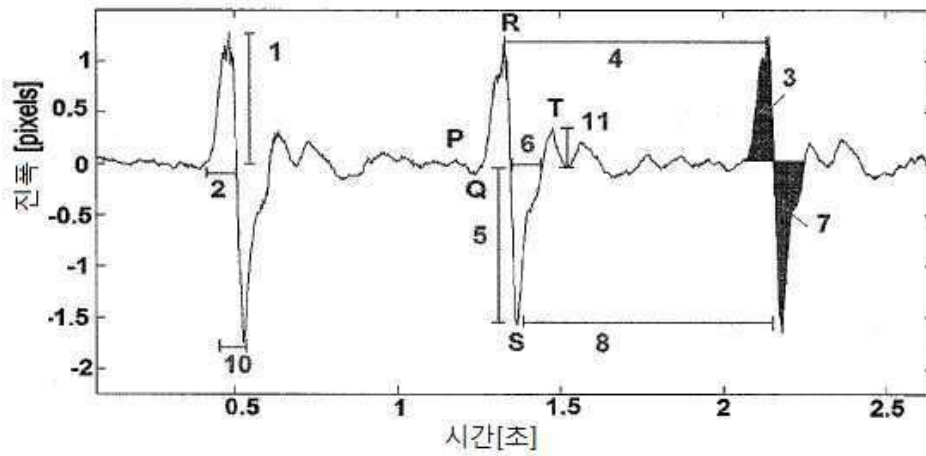
도면4



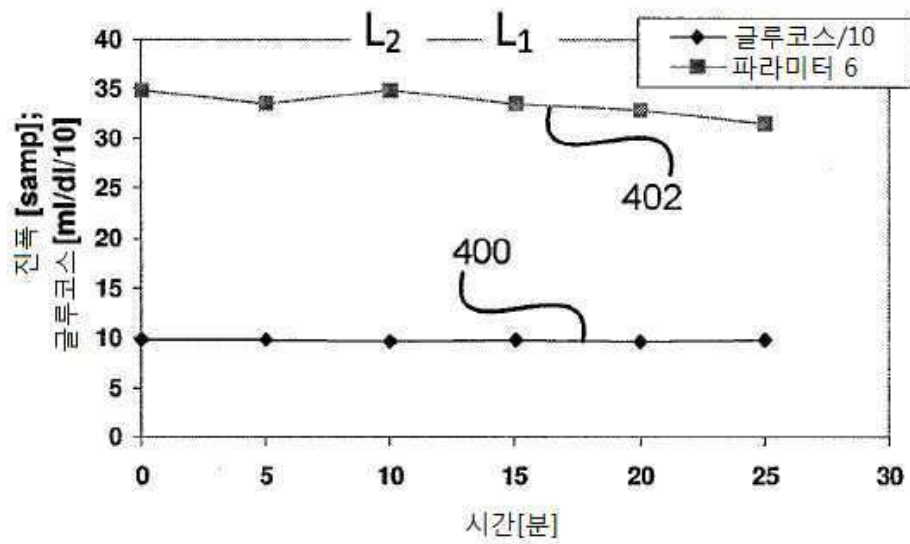
도면5



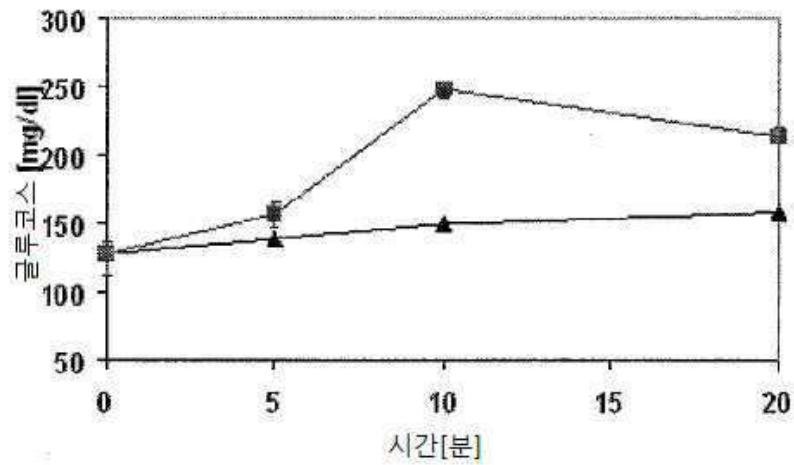
도면6a



도면6b



도면6c

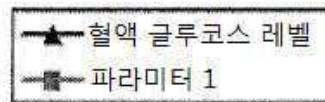


상관

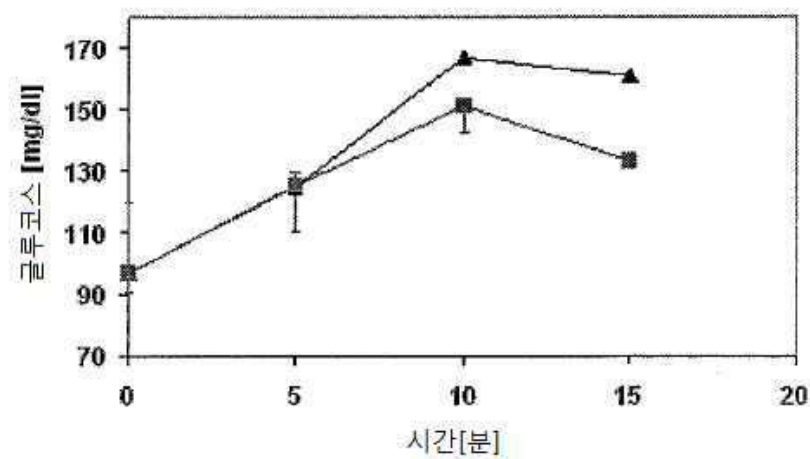
0.862

RMSE

0.205



도면6d

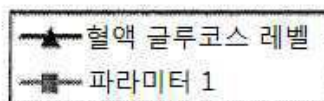


상관

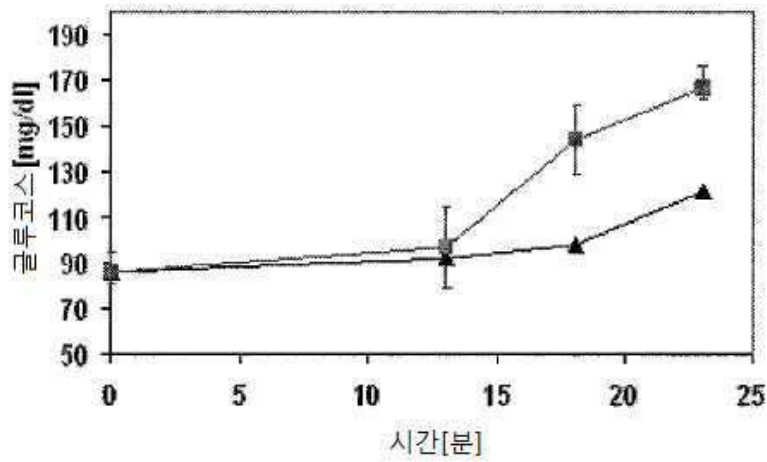
0.945

RMSE

0.17



도면6e

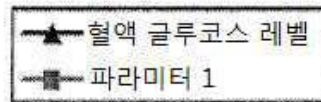


상관

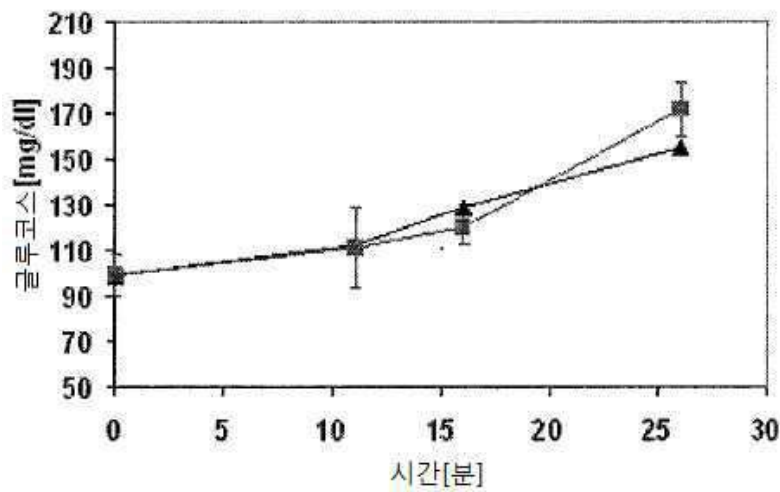
0.91

RMSE

0.19



도면6f

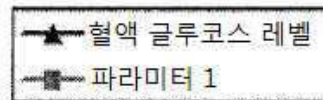


상관

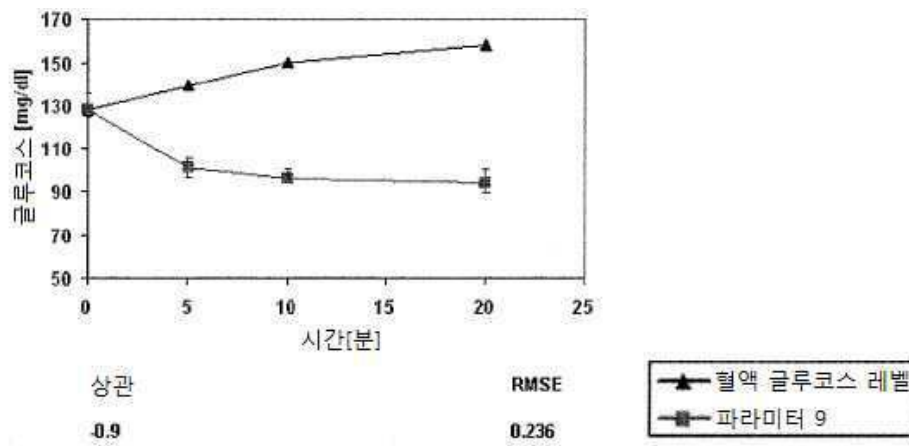
0.964

RMSE

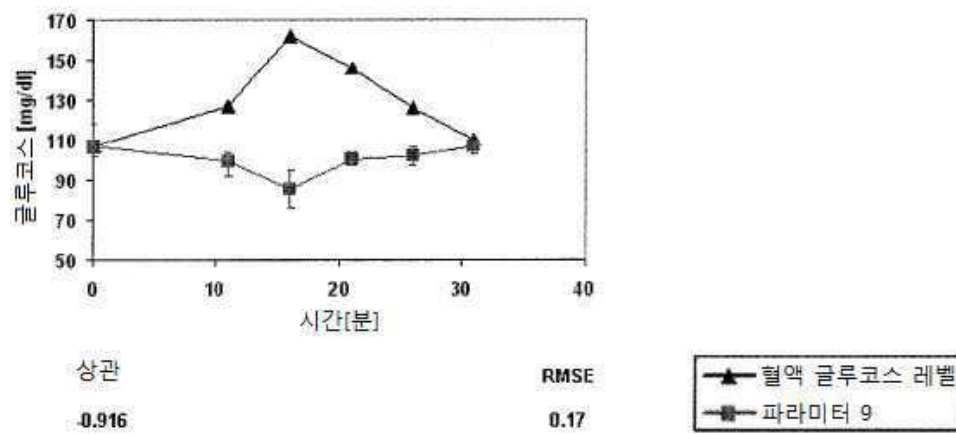
0.12



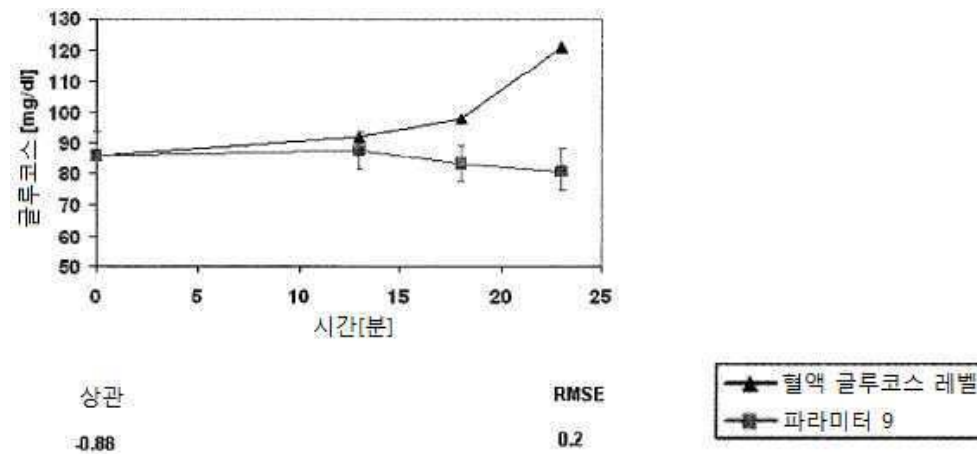
도면7a



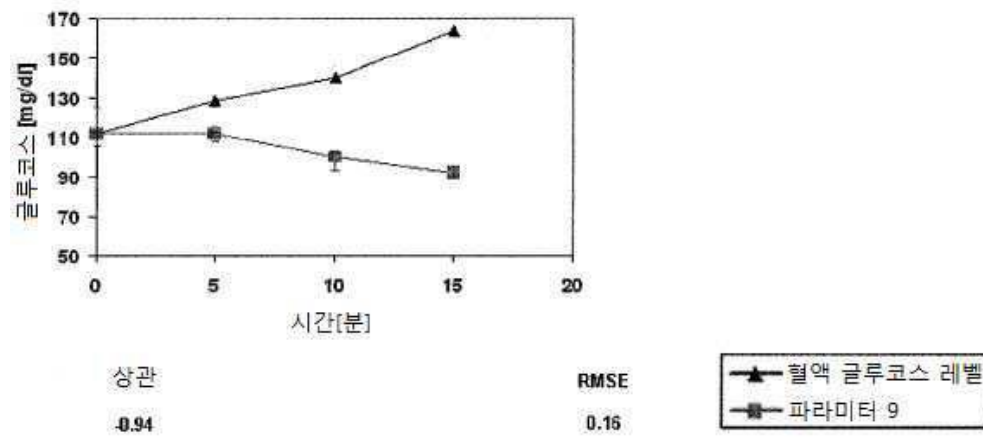
도면7b



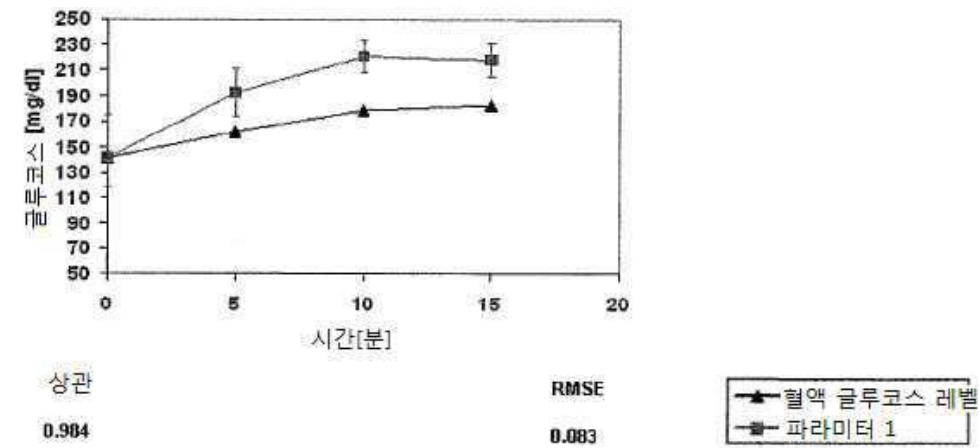
도면7c



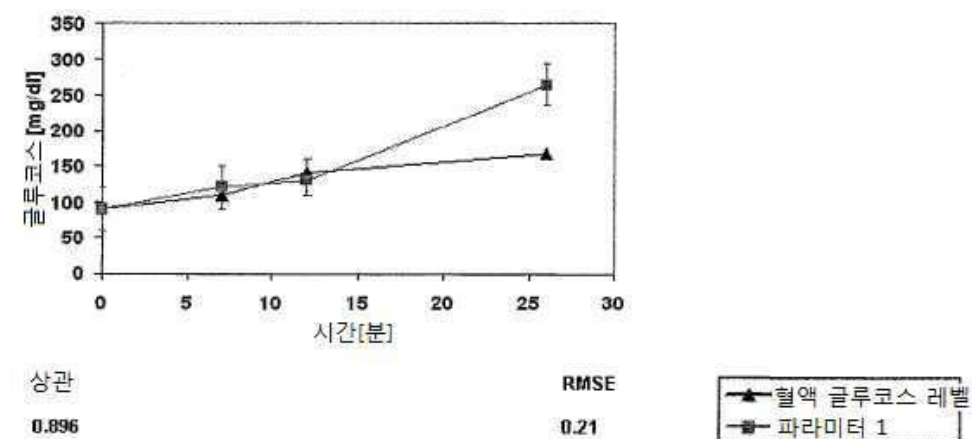
도면7d



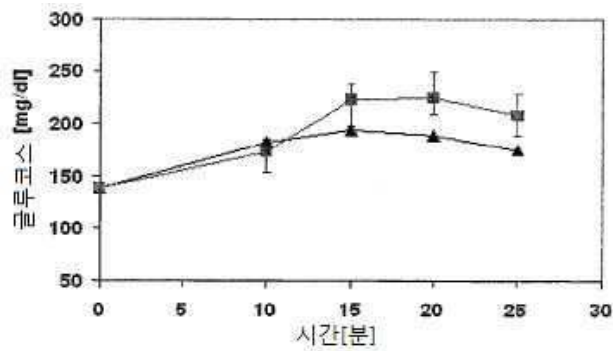
도면8a



도면8b



도면8c

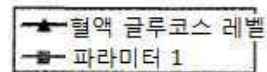


상관

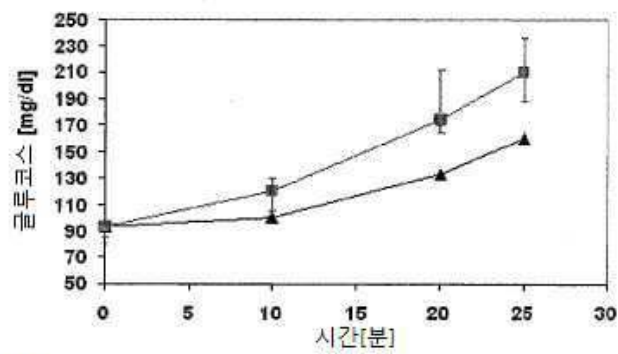
0.966

RMSE

0.18



도면8d

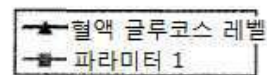


상관

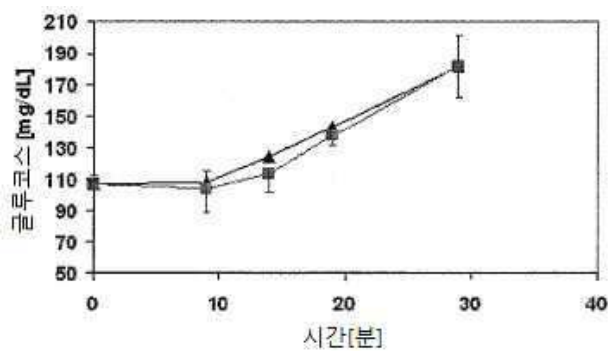
0.99

RMSE

0.08



도면9a

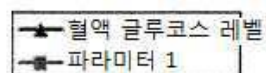


상관

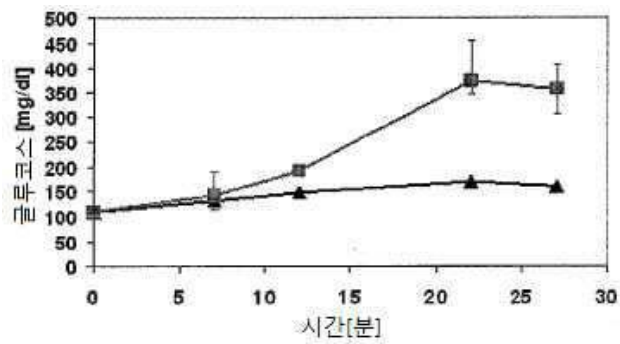
0.99

RMSE

0.058



도면9b

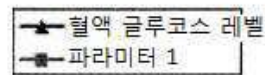


상관

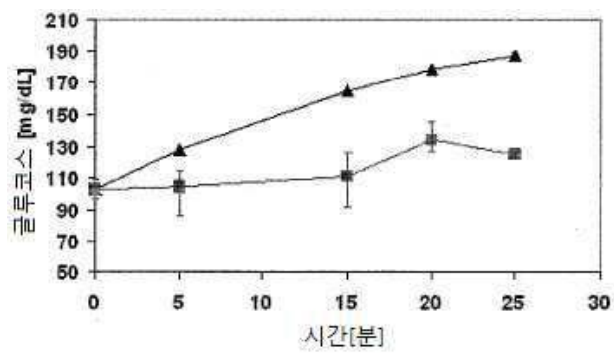
0.93

RMSE

0.18



도면9c

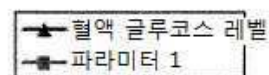


상관

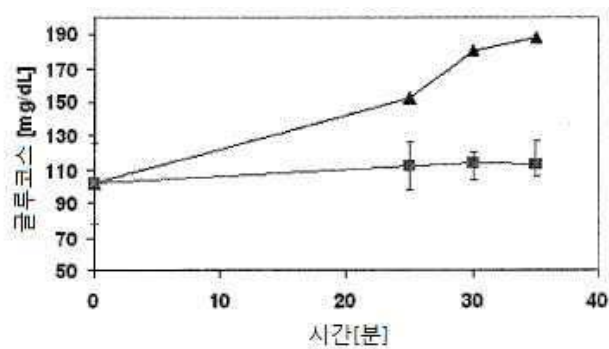
0.85

RMS

0.28



도면9d

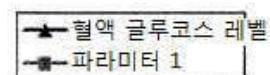


상관

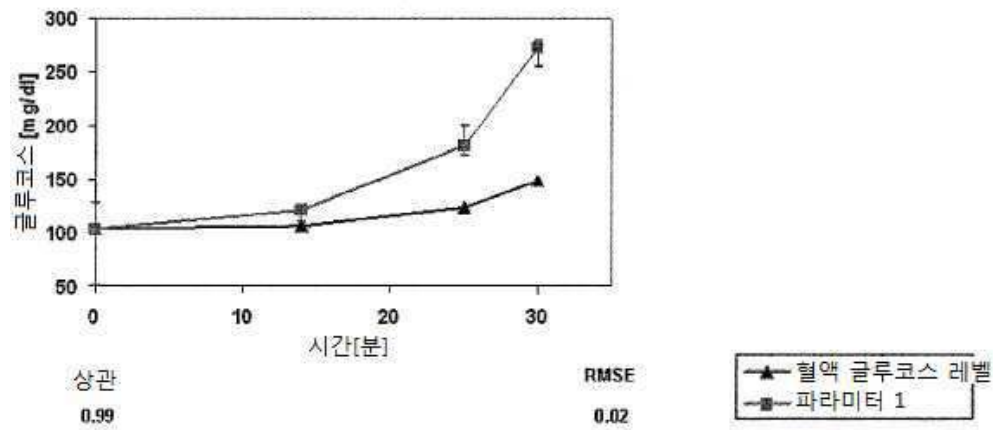
0.943

RMSE

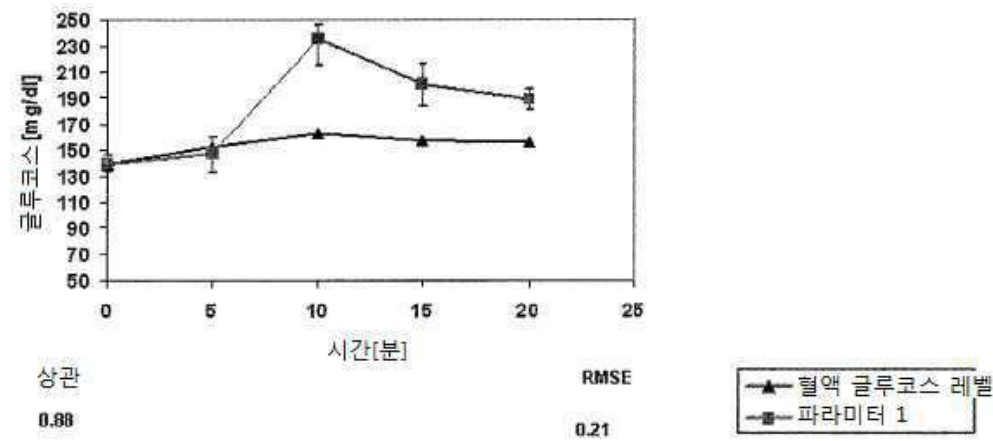
0.158



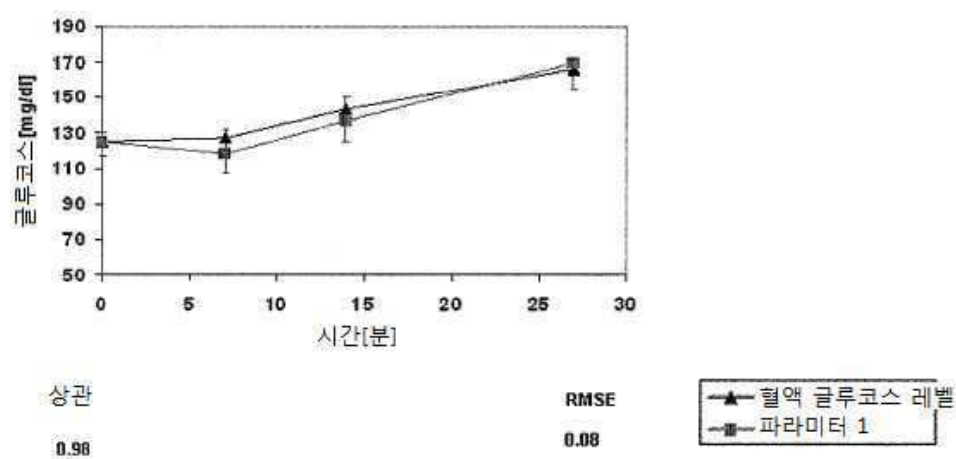
도면10a



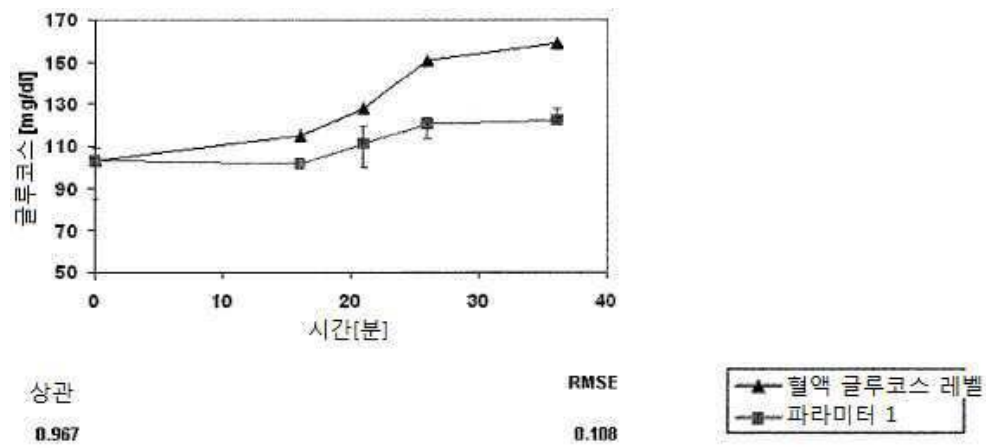
도면10b



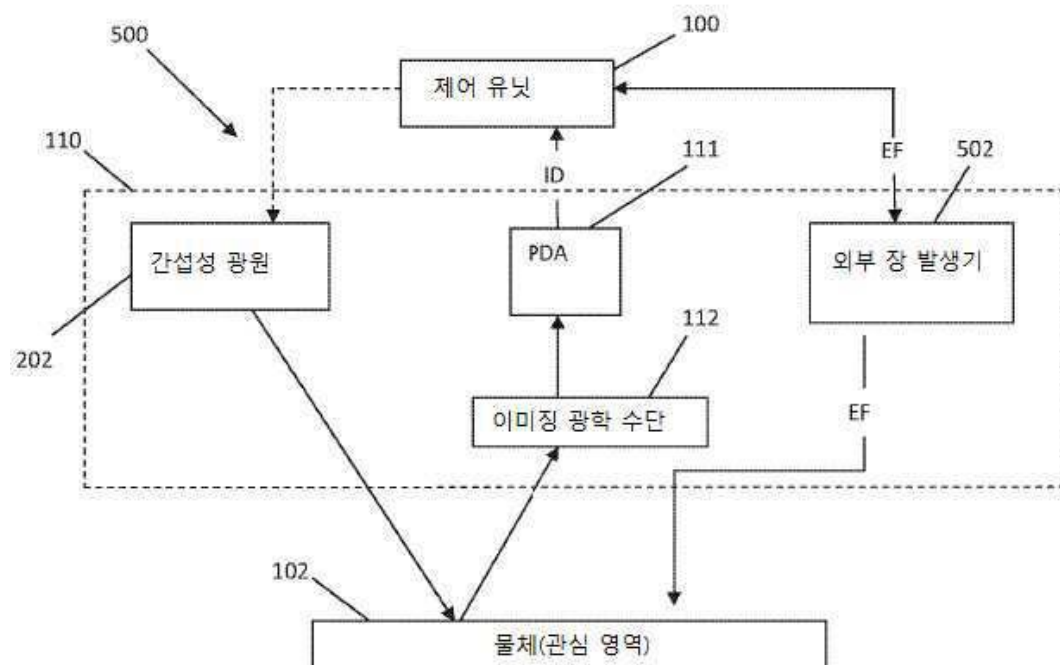
도면10c



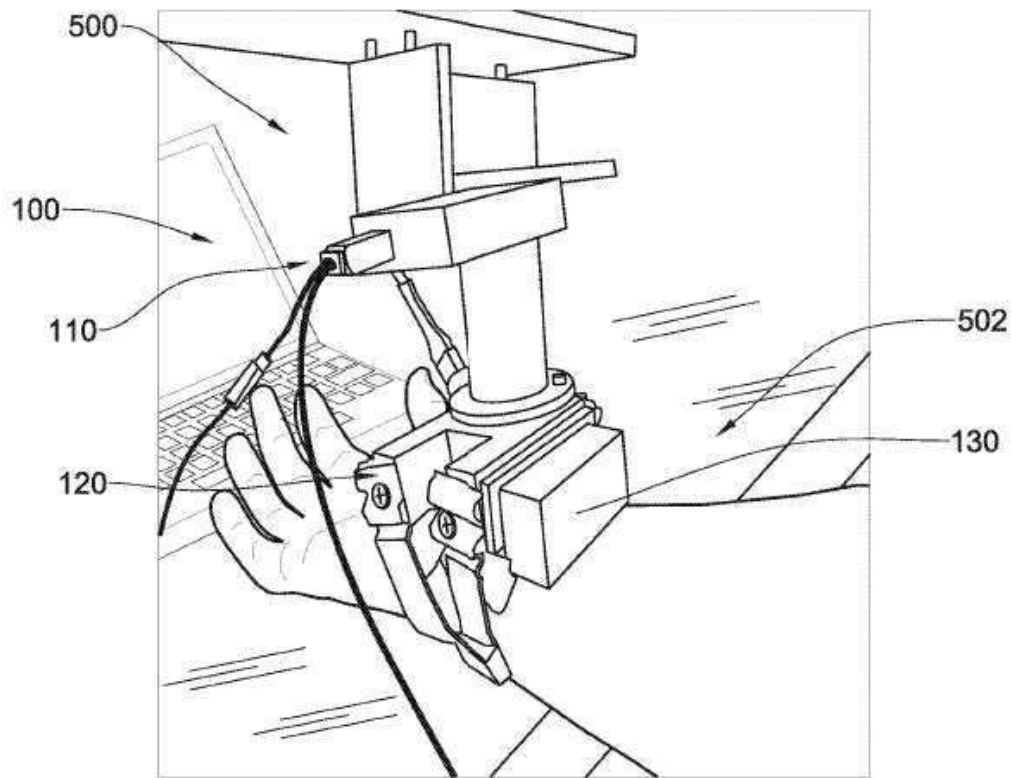
도면10d



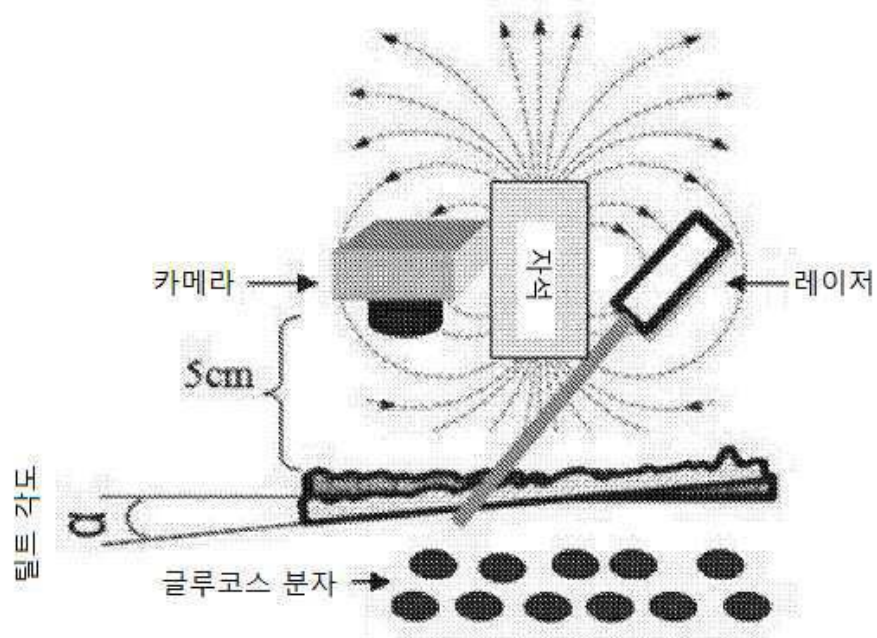
도면11a



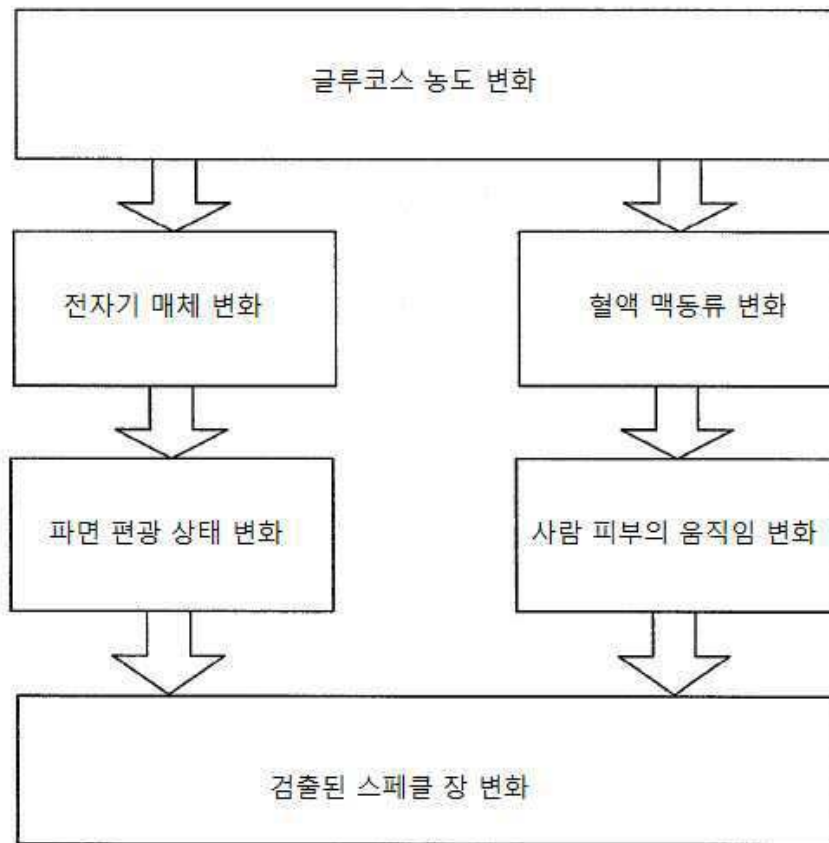
도면11b



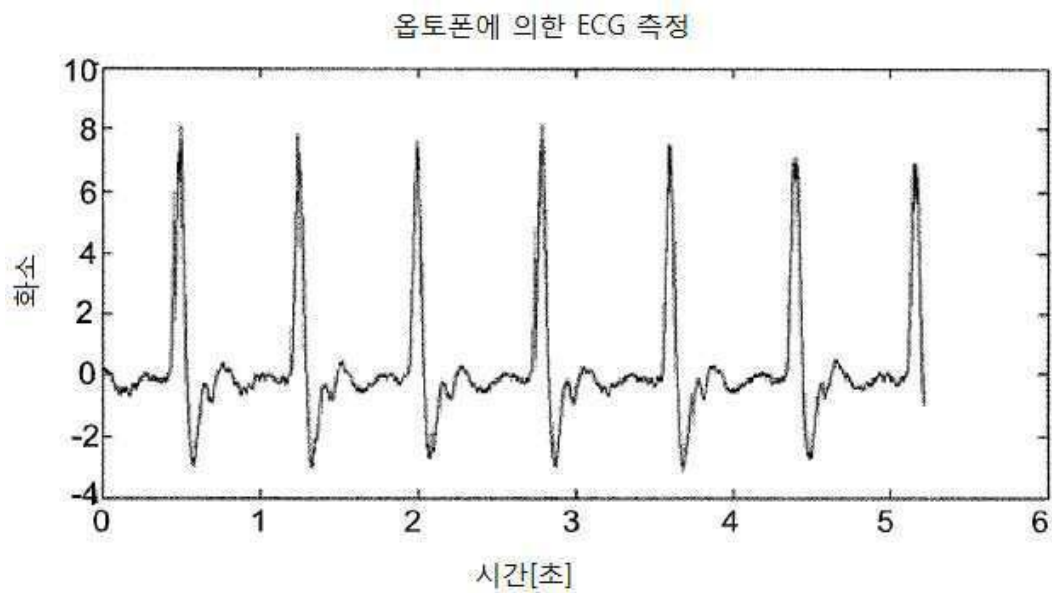
도면11c



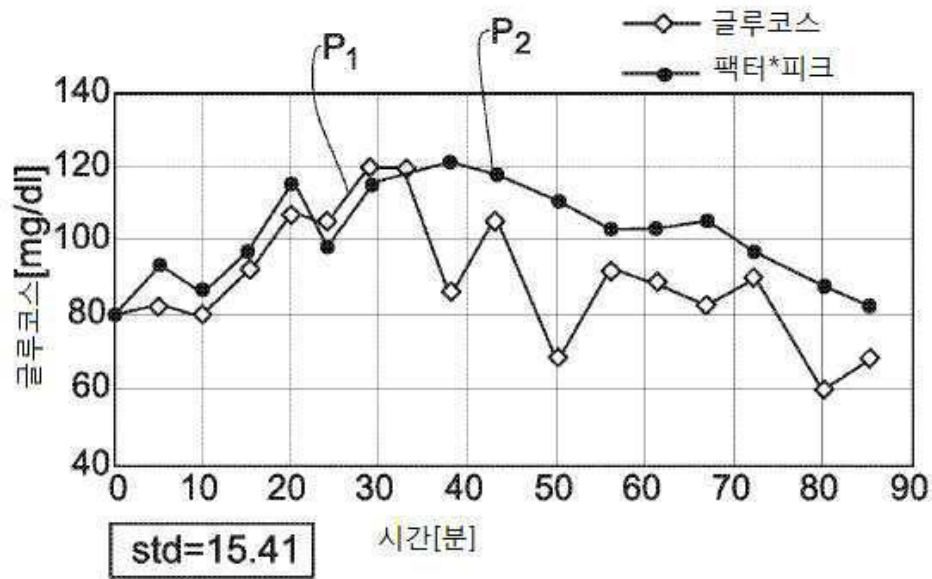
도면11d



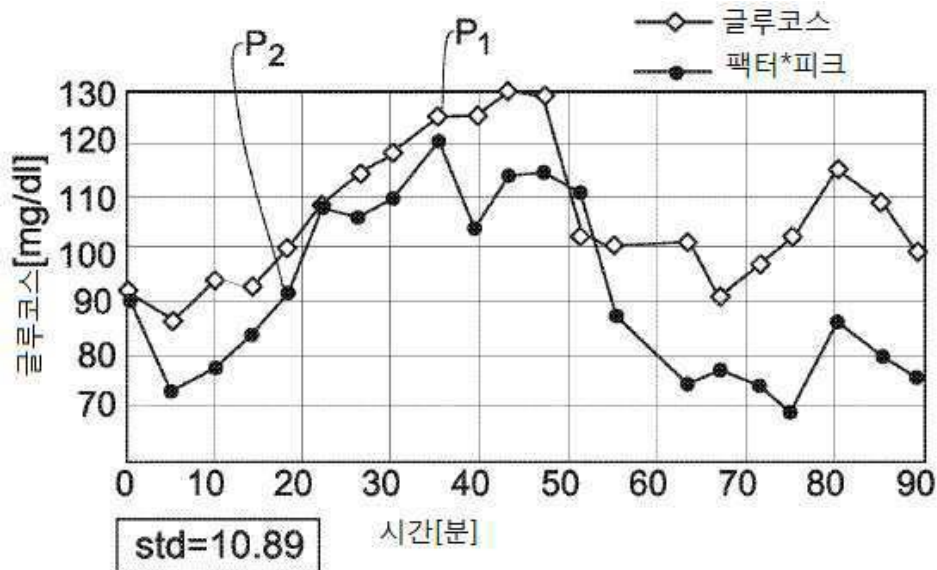
도면11e



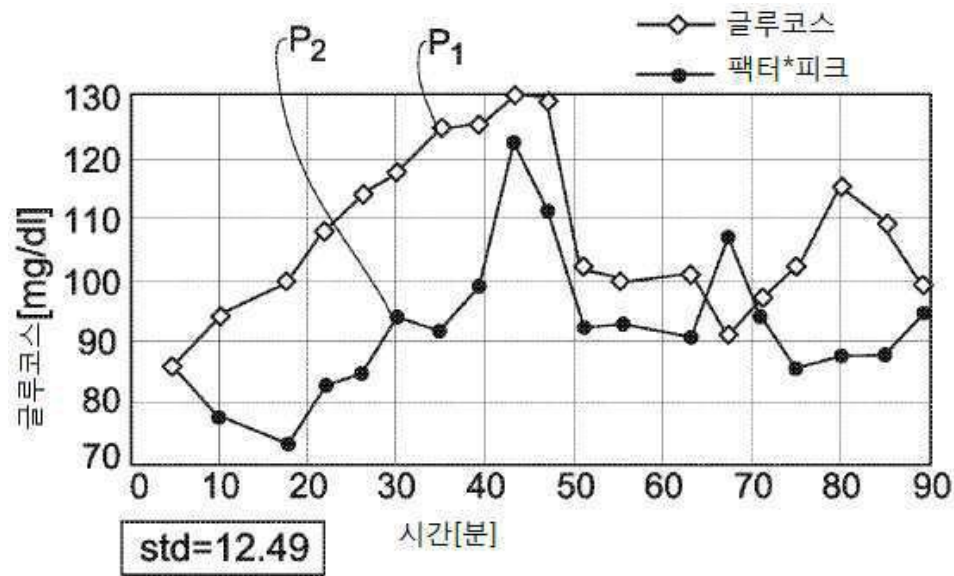
도면11f



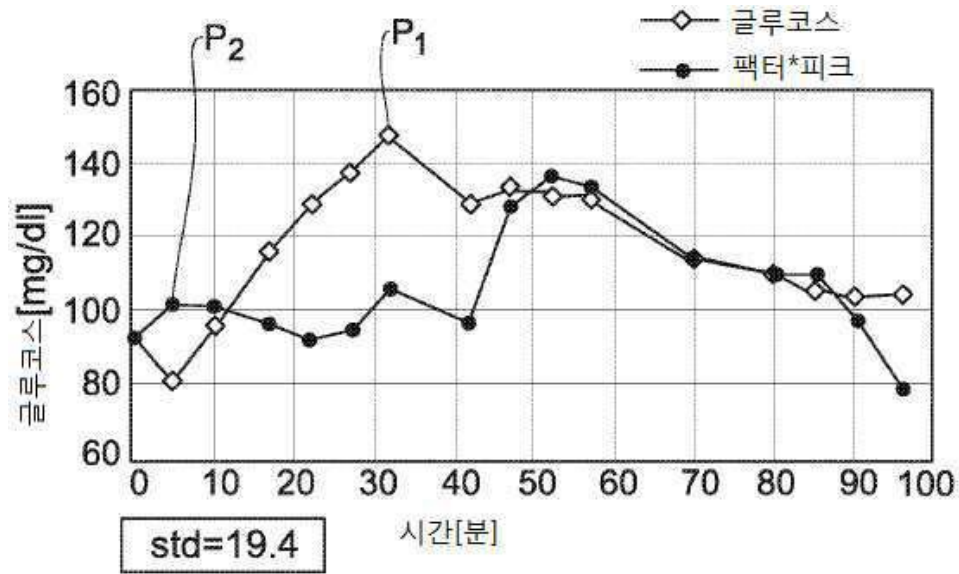
도면11g



도면11h



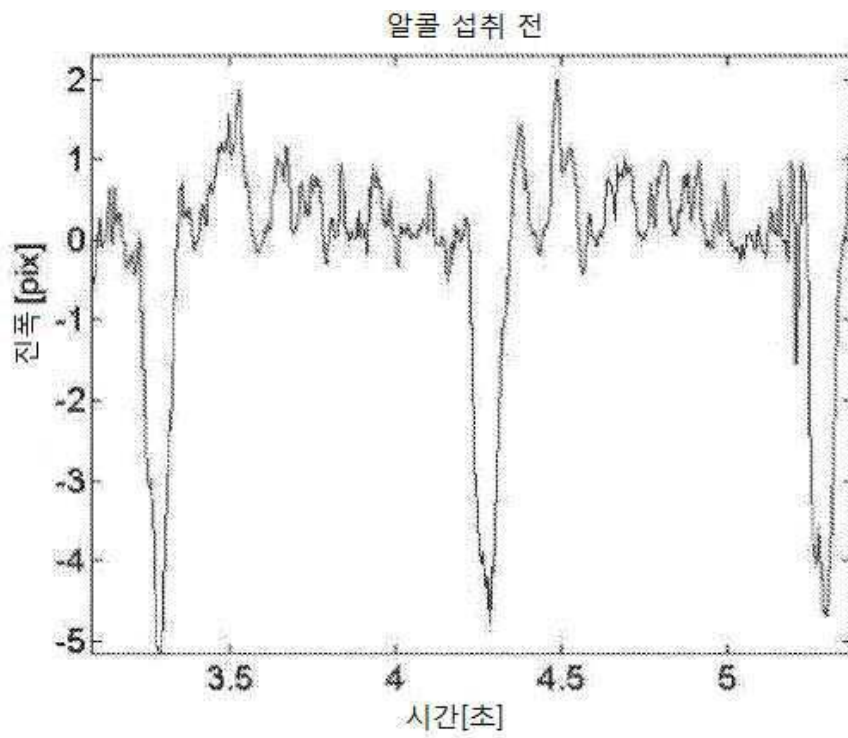
도면11i



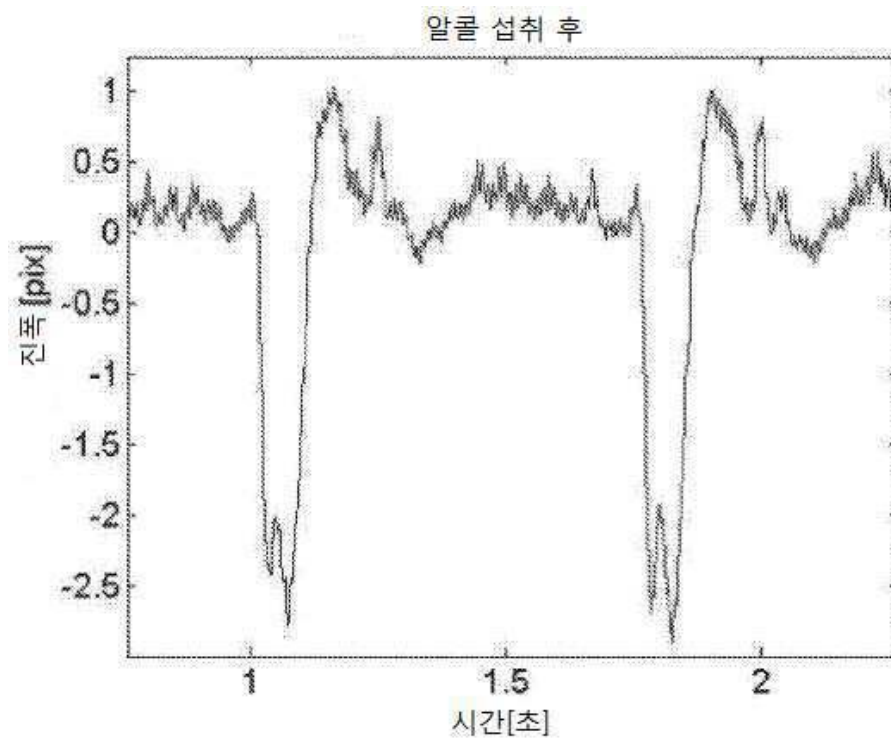
도면11j



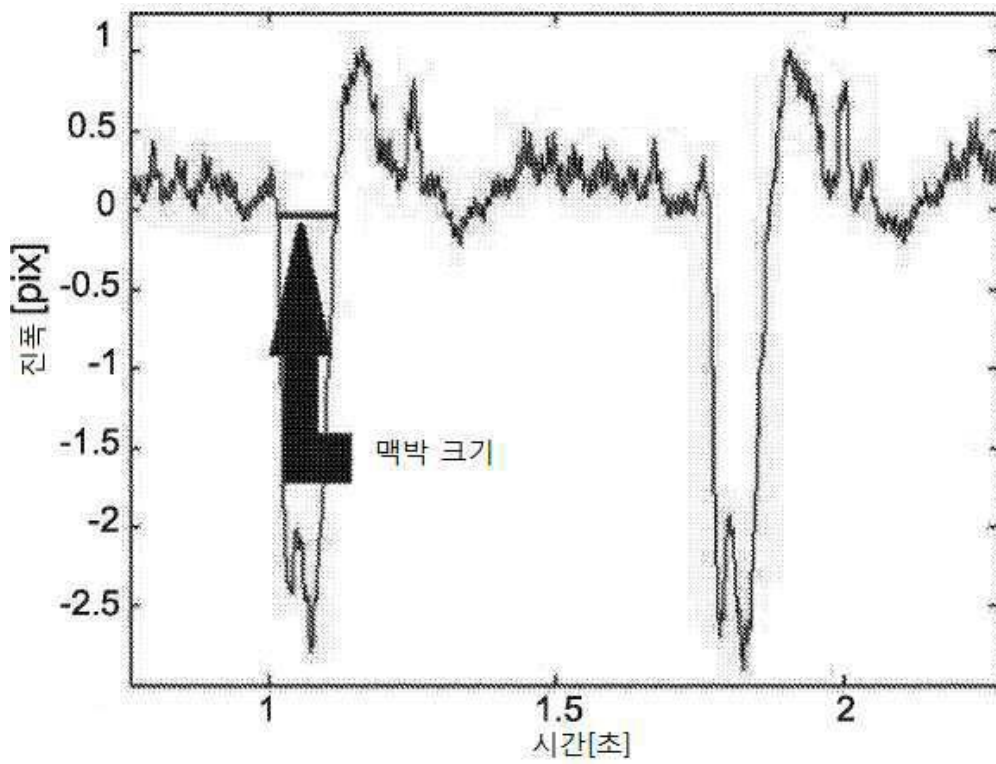
도면12a



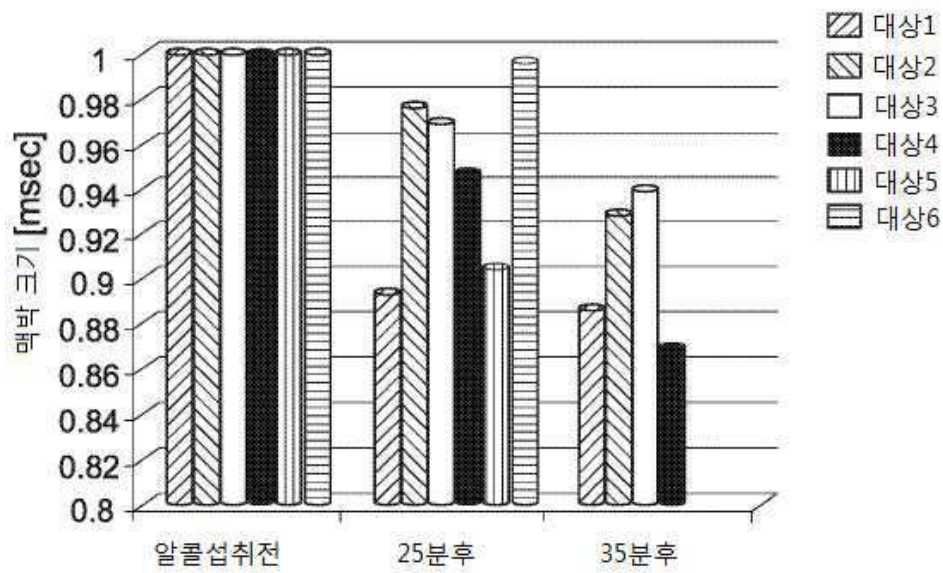
도면12b



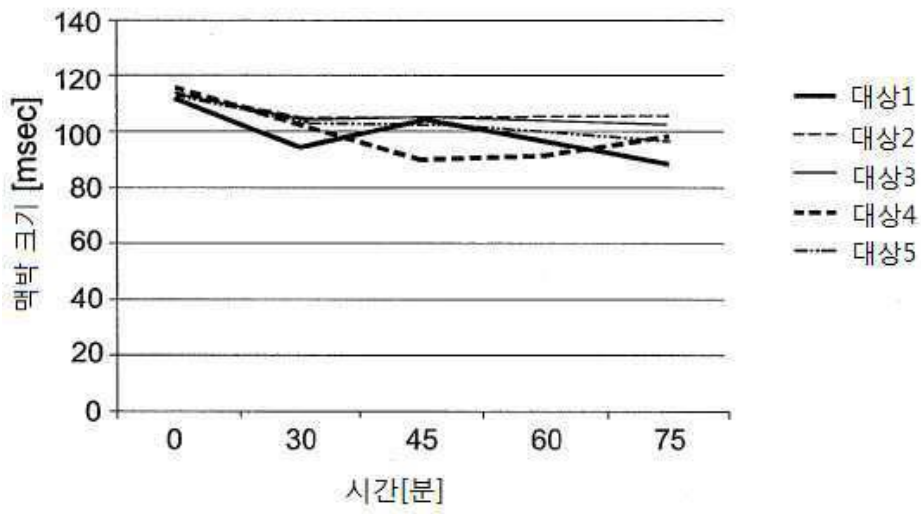
도면13



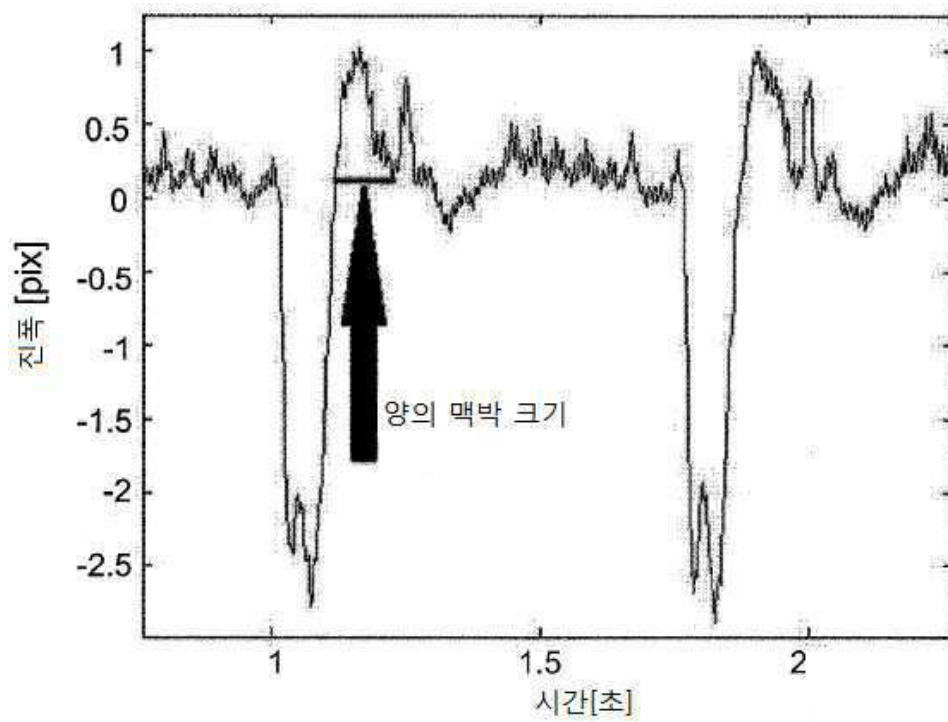
도면14a



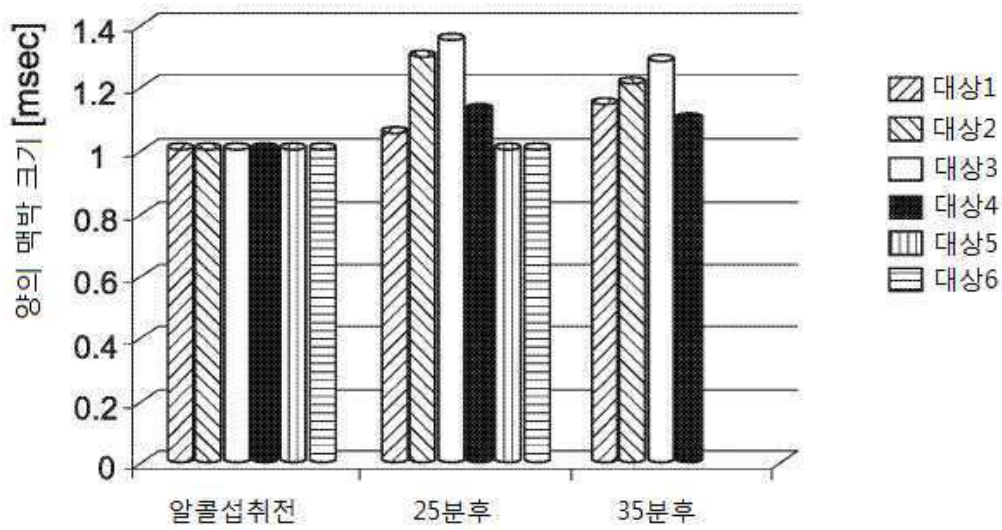
도면14b



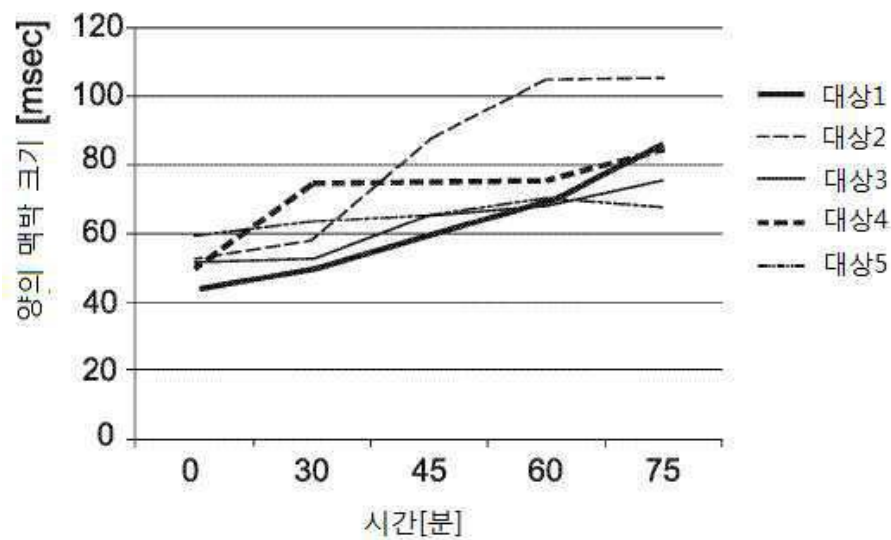
도면15



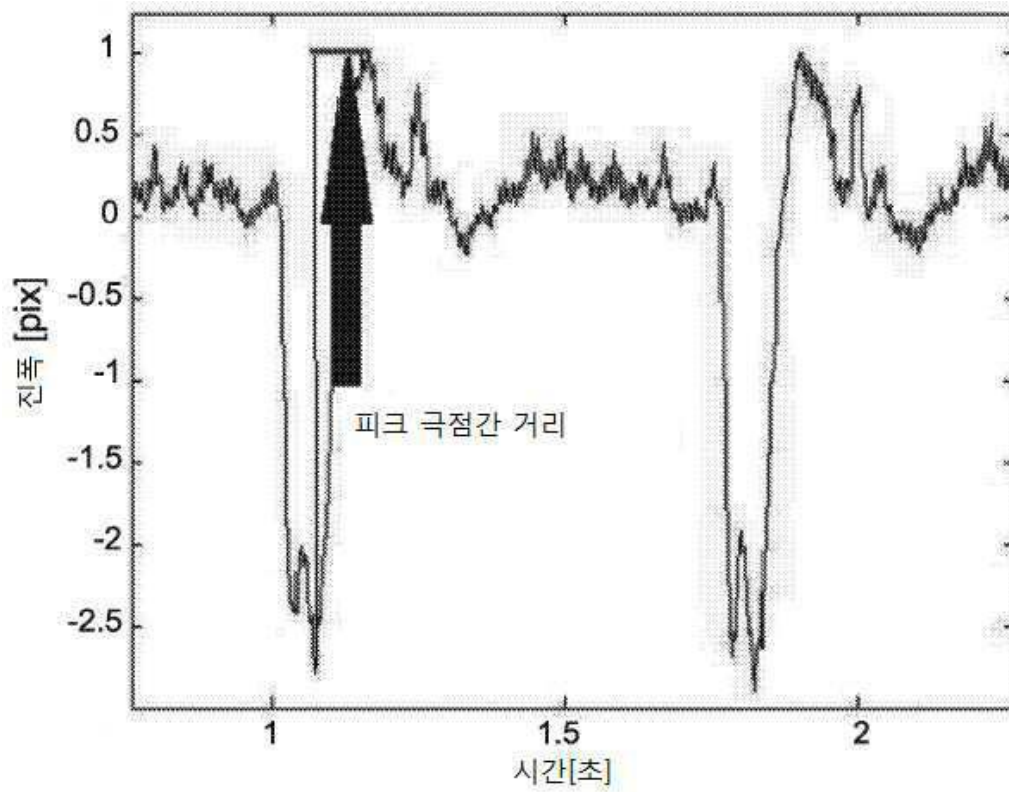
도면16a



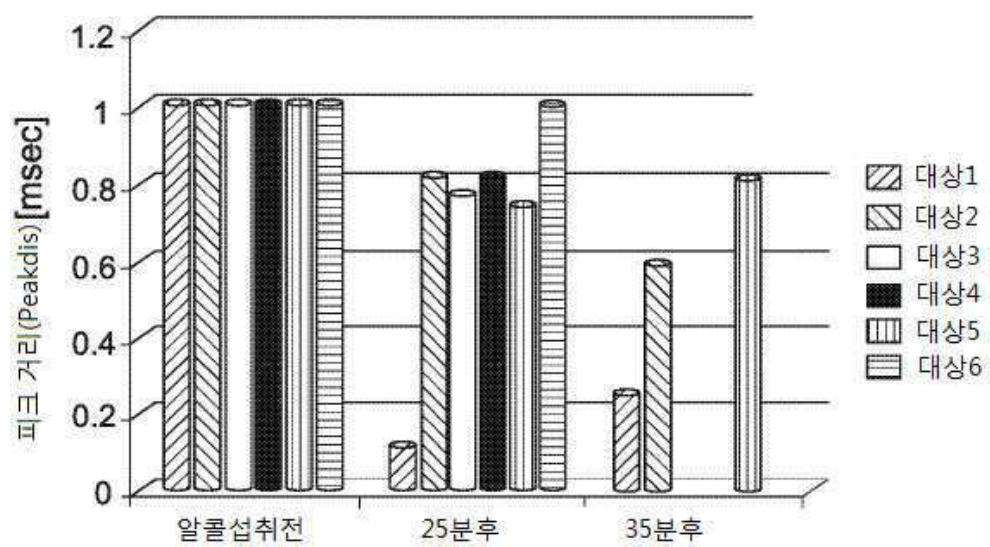
도면16b



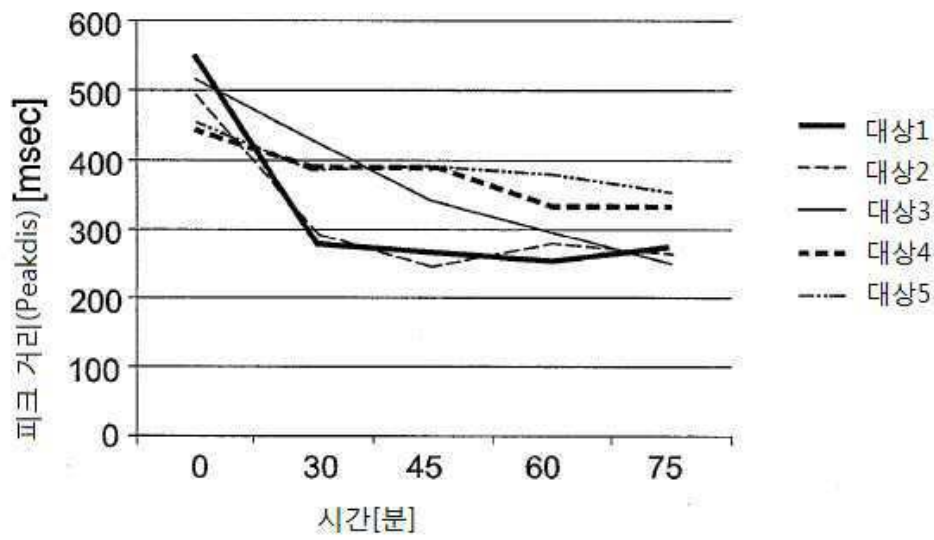
도면17



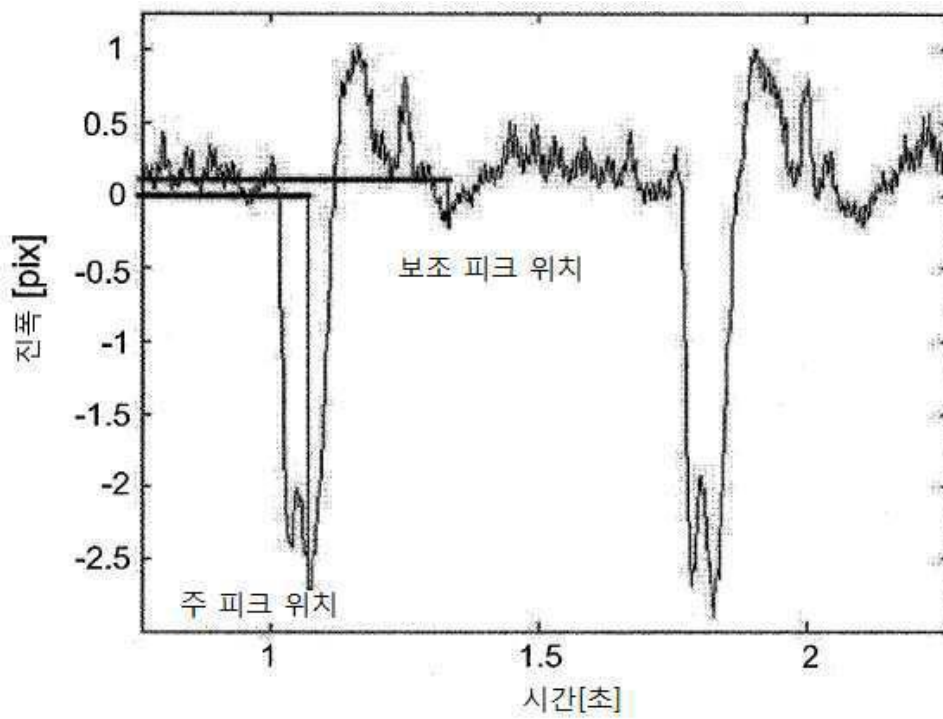
도면18a



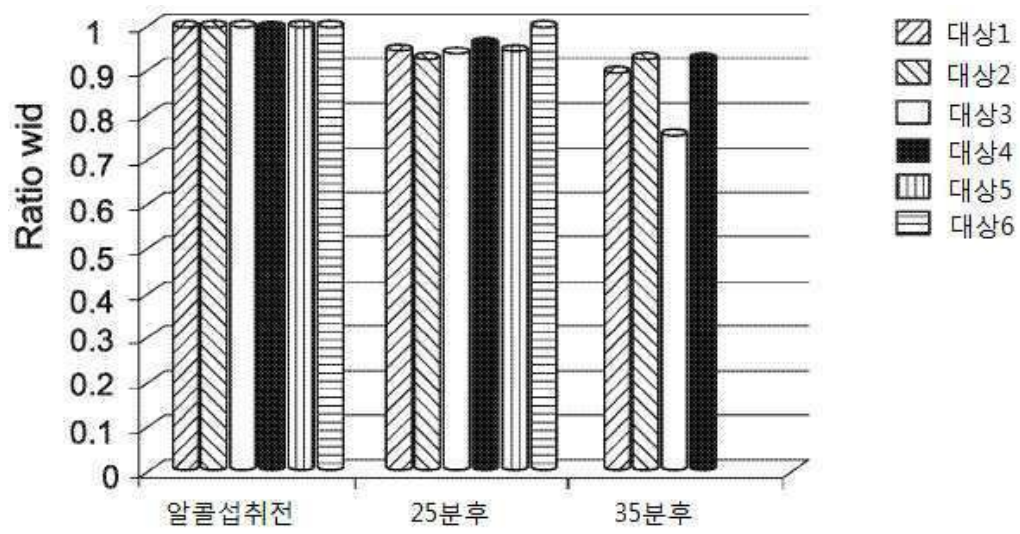
도면18b



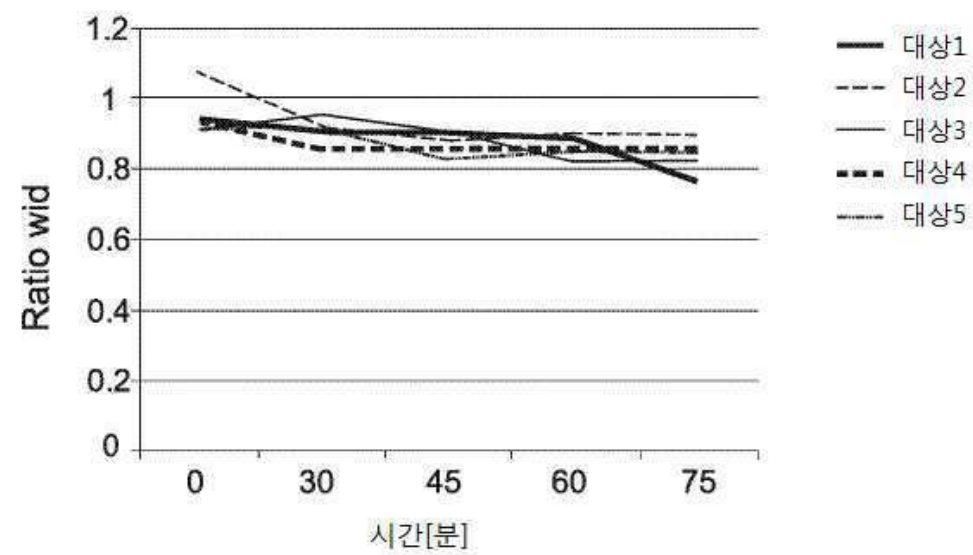
도면19



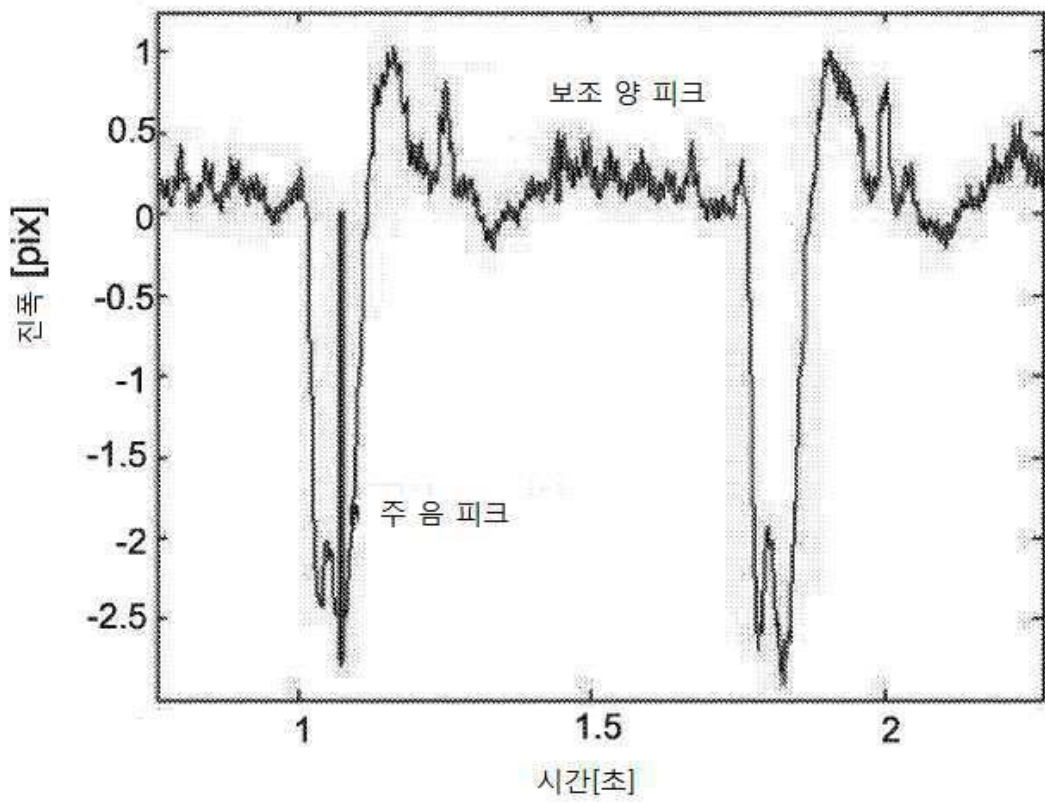
도면20a



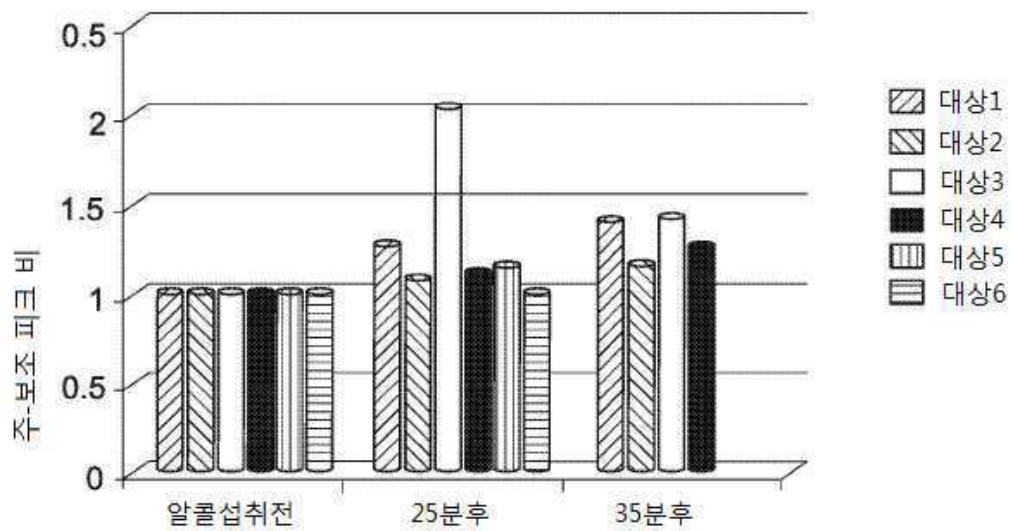
도면20b



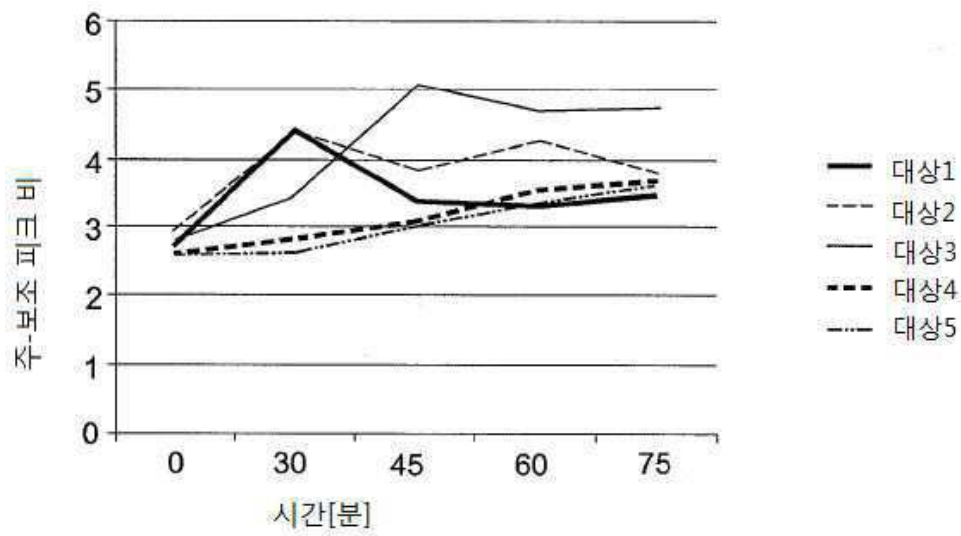
도면21



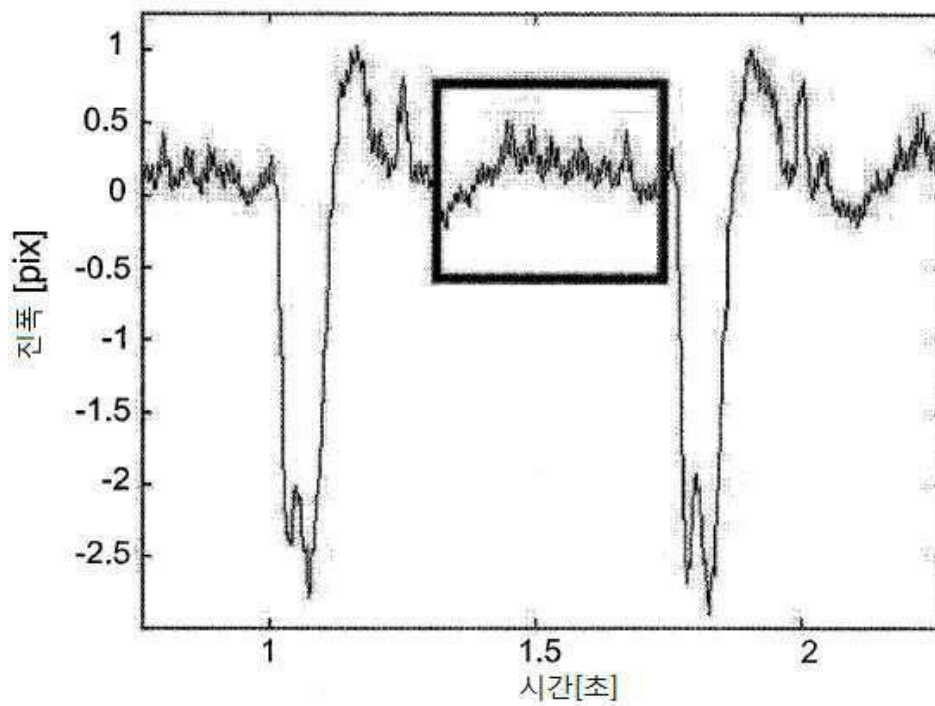
도면22a



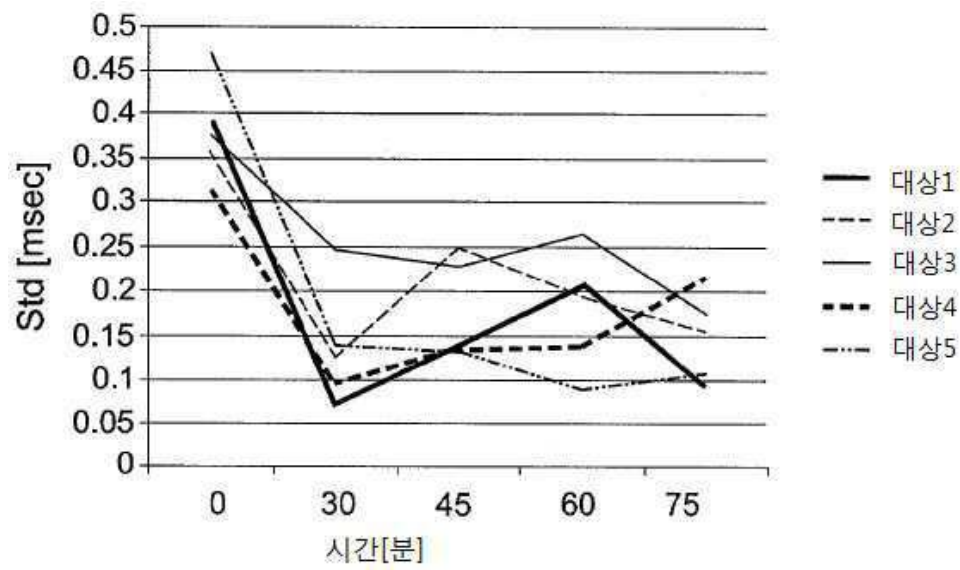
도면22b



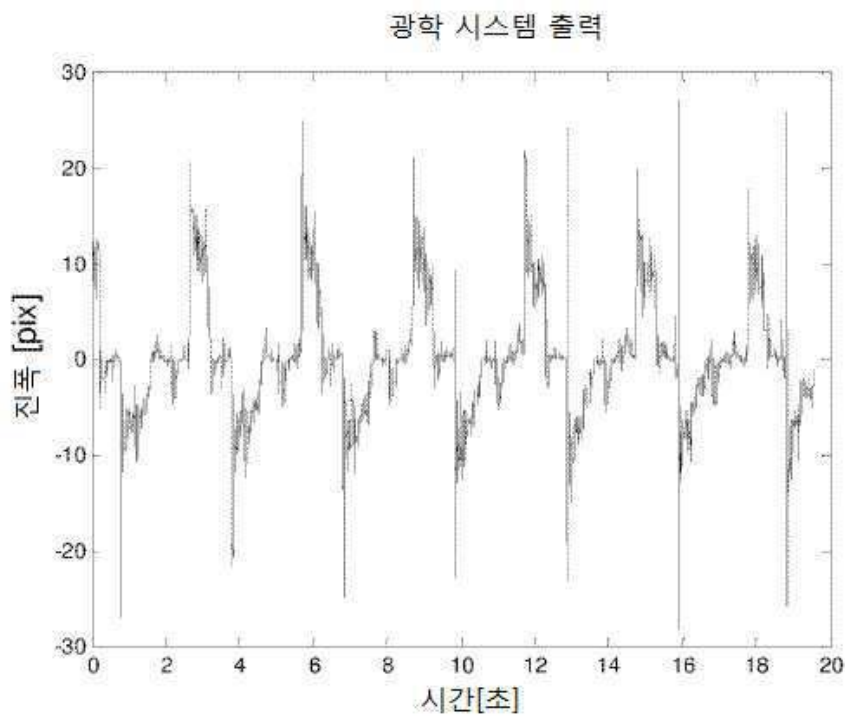
도면23



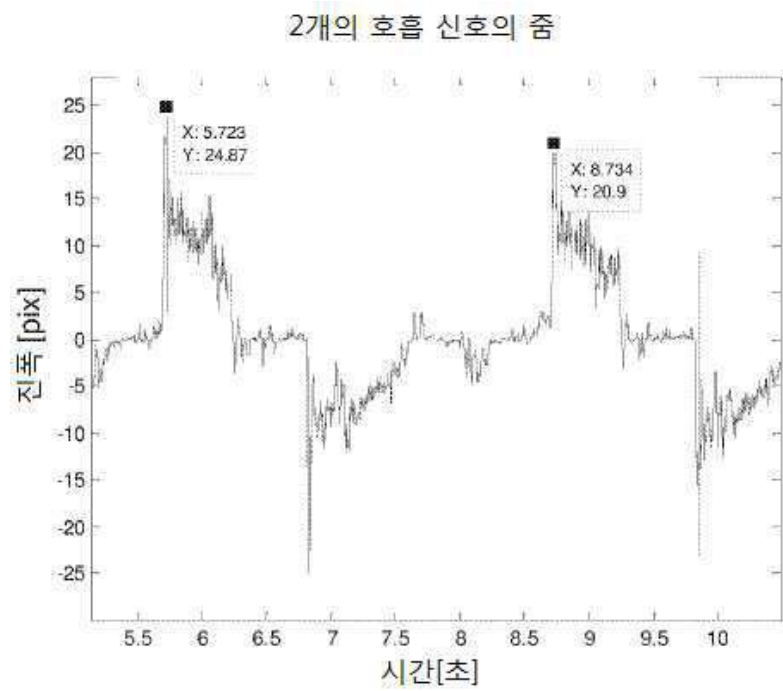
도면24



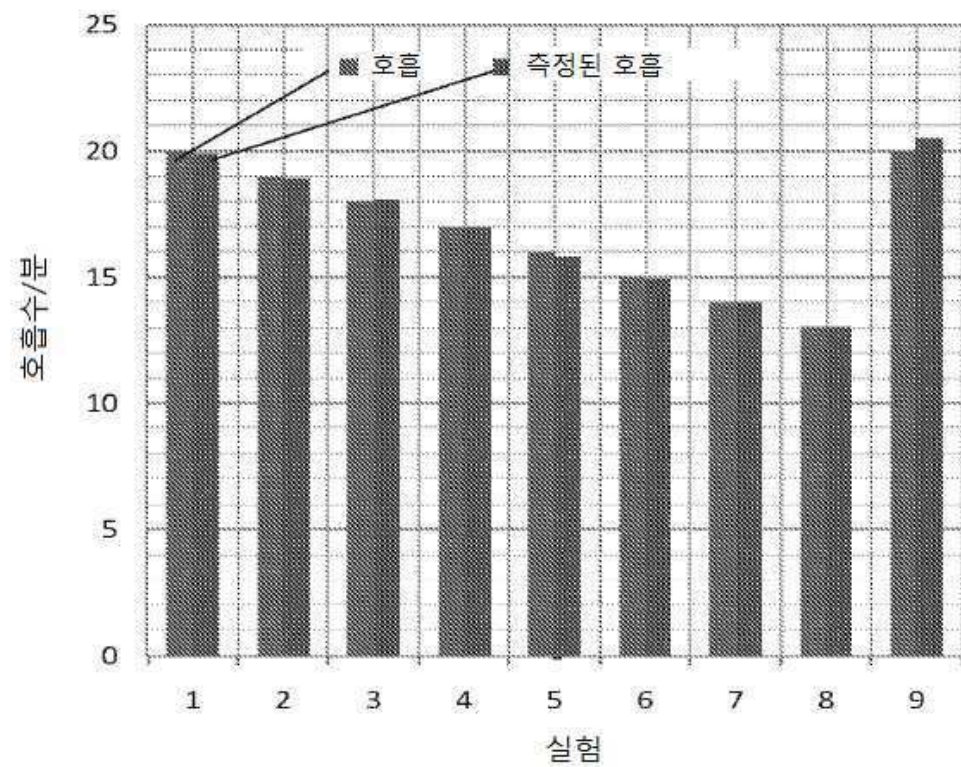
도면25a



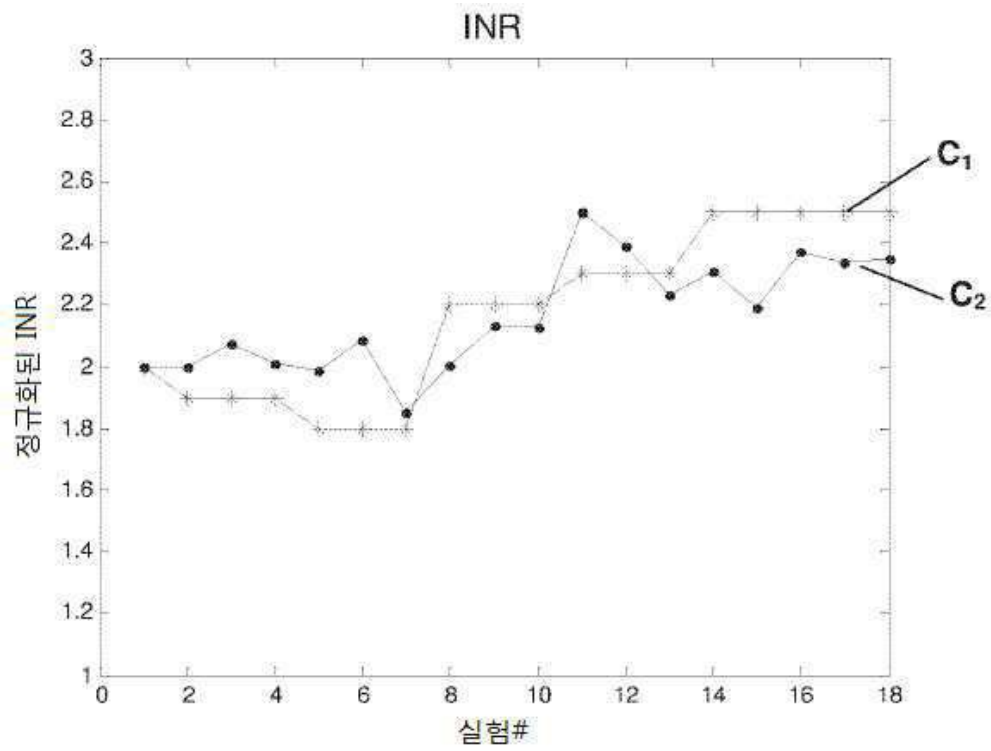
도면25b



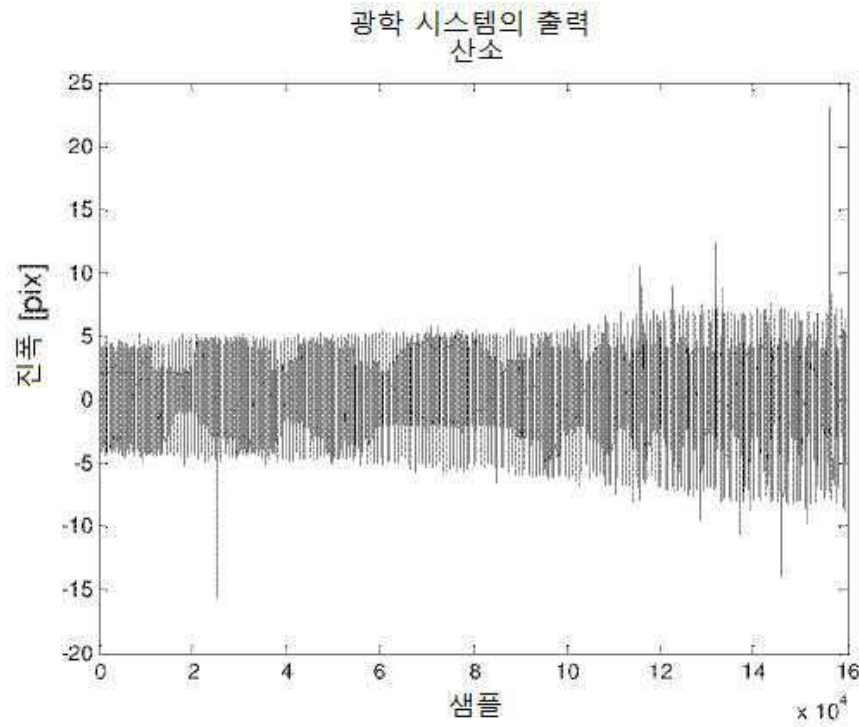
도면25c



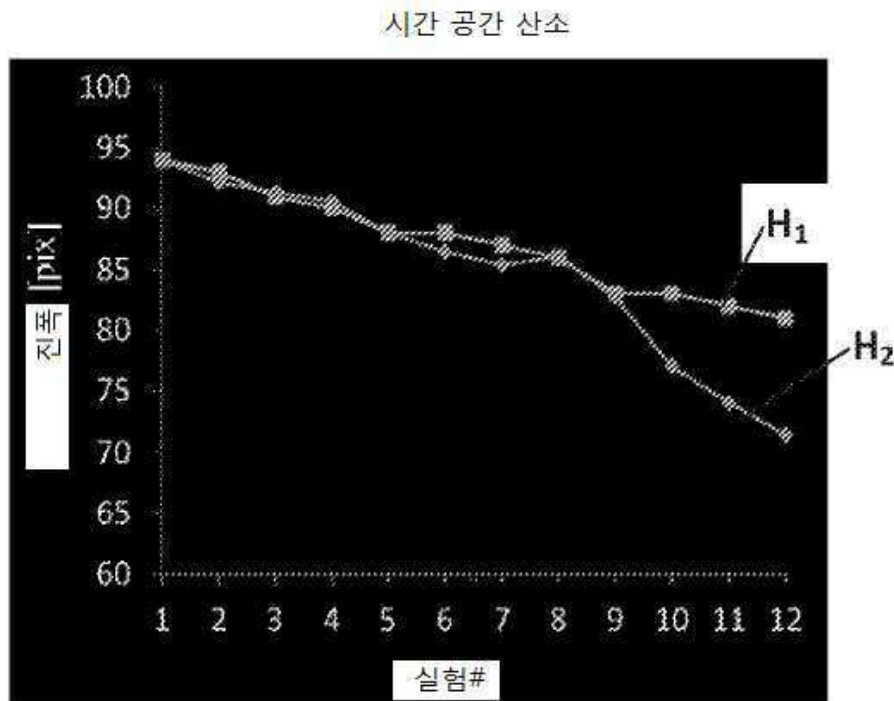
도면26



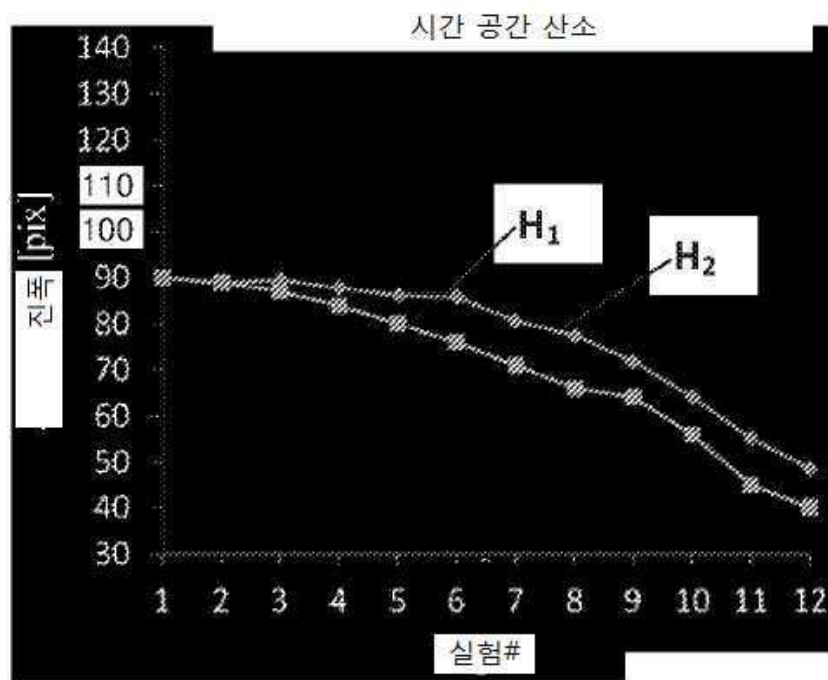
도면27a



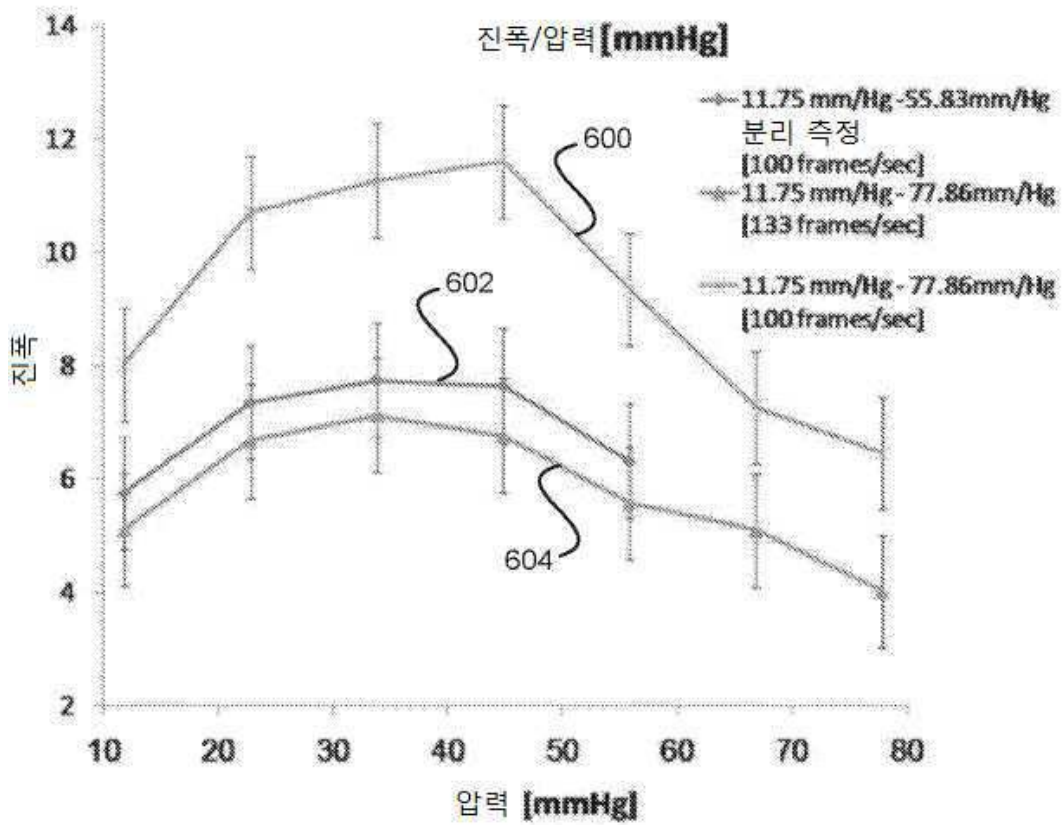
도면27b



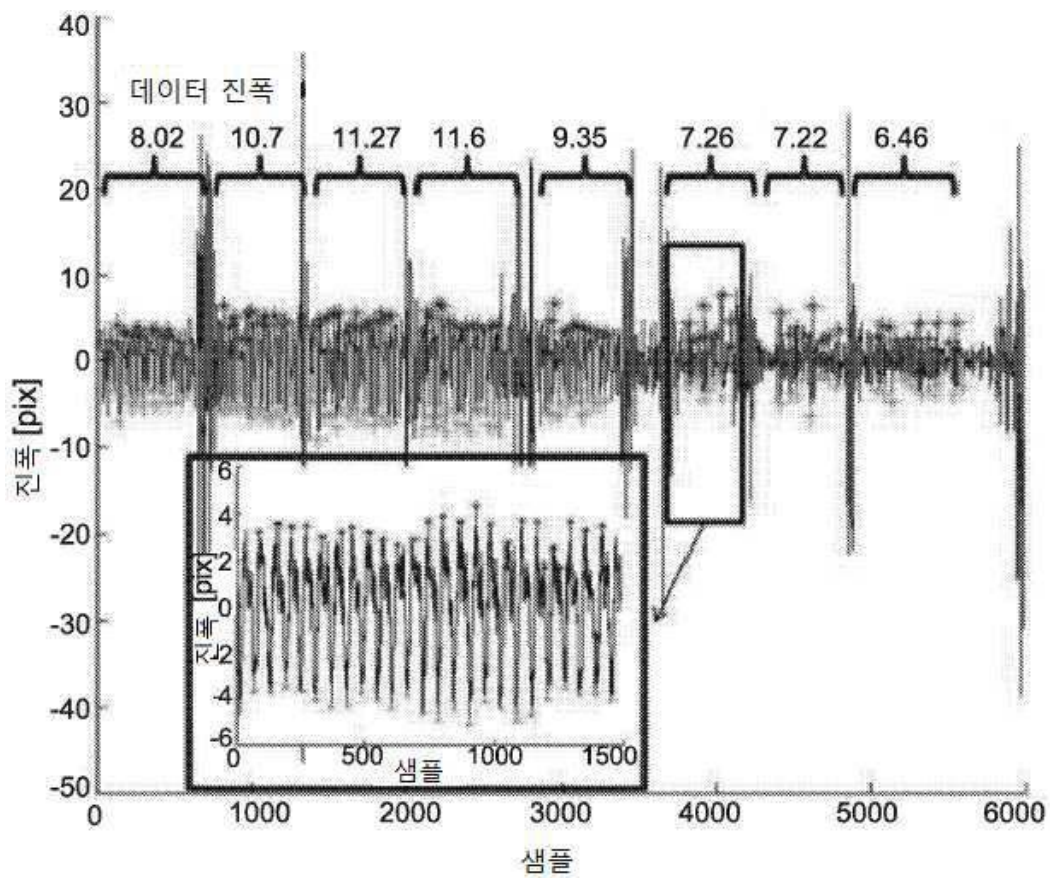
도면27c



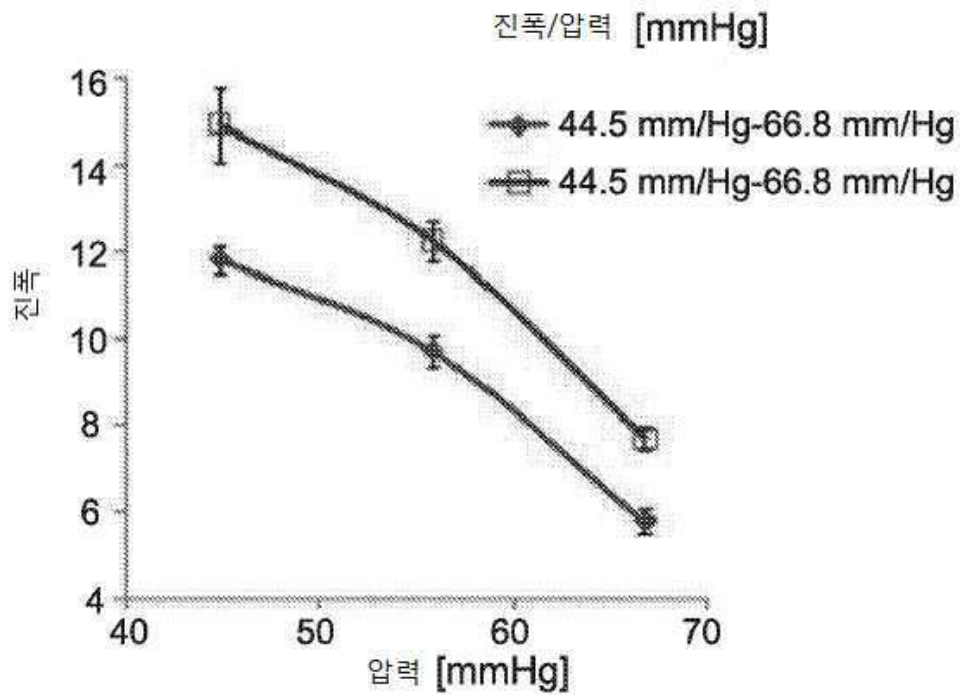
도면28



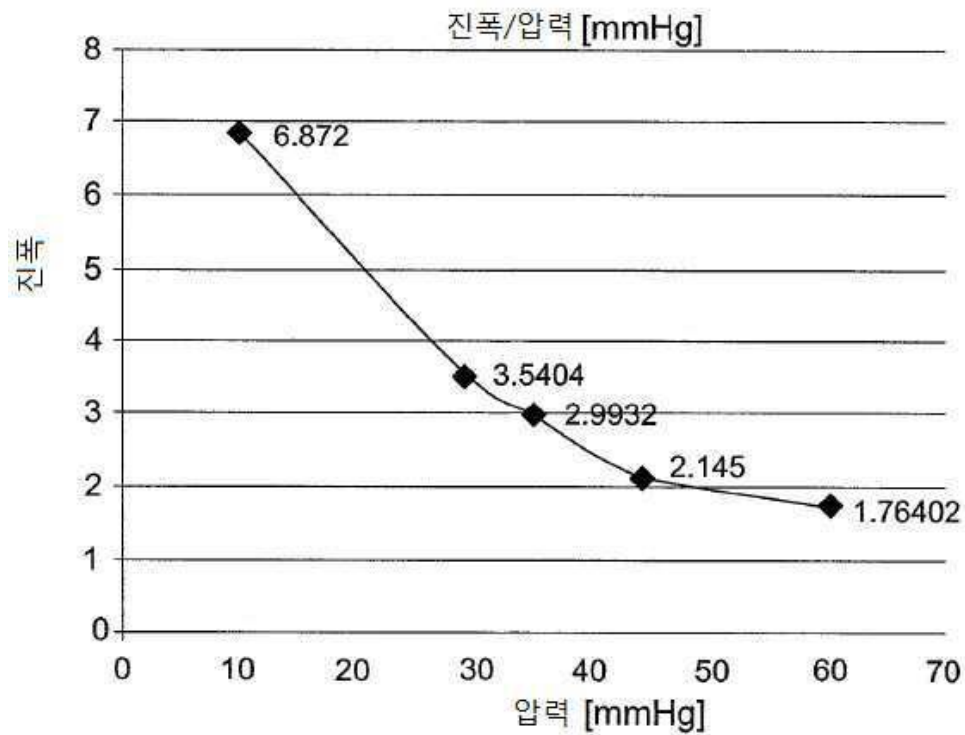
도면29



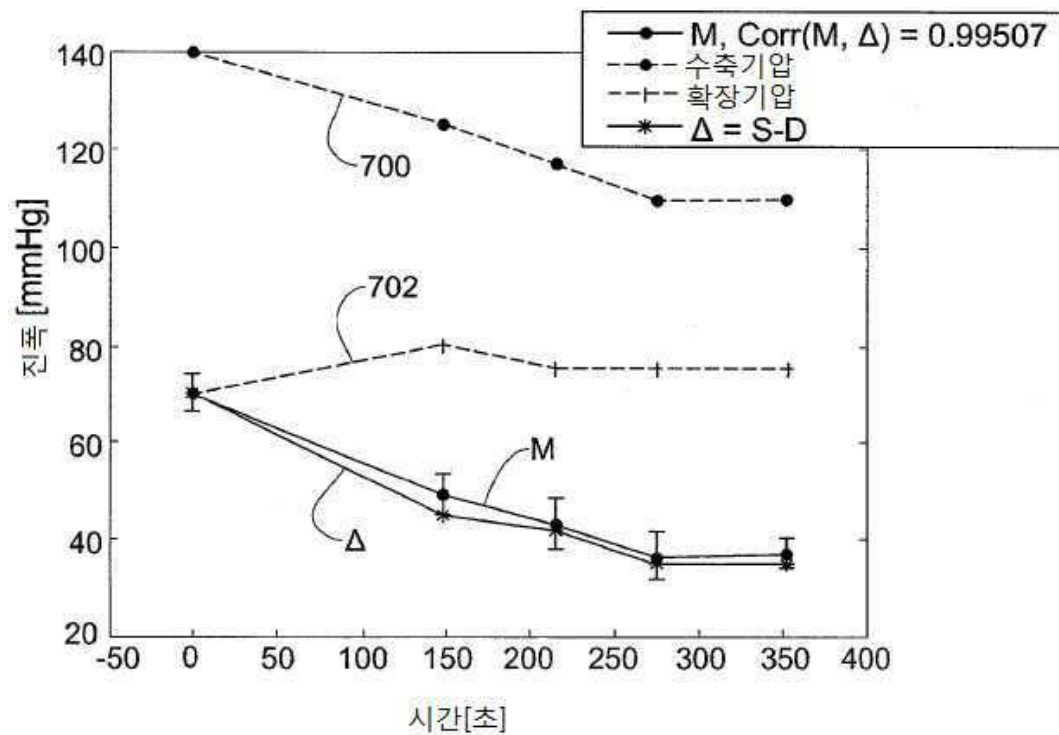
도면30



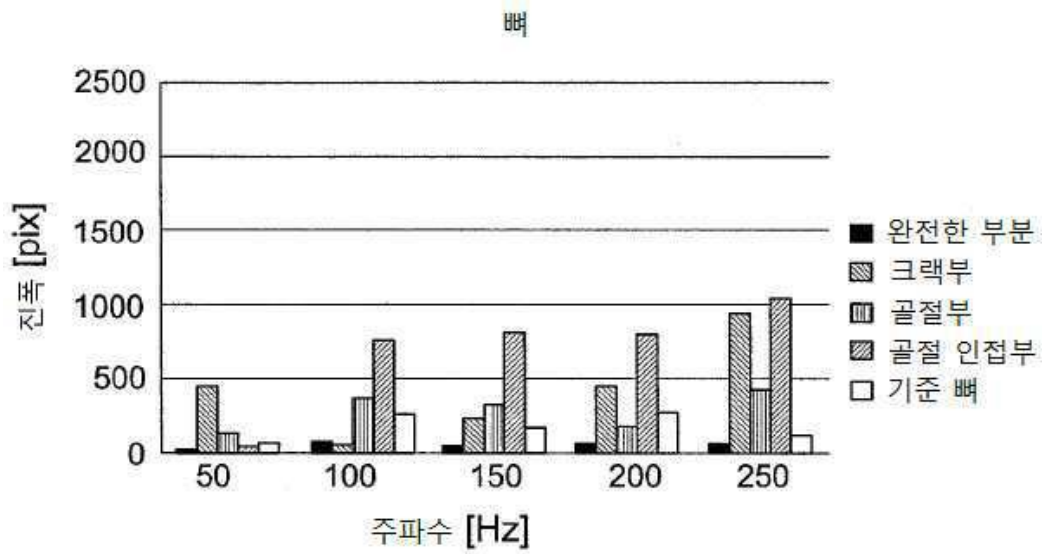
도면31



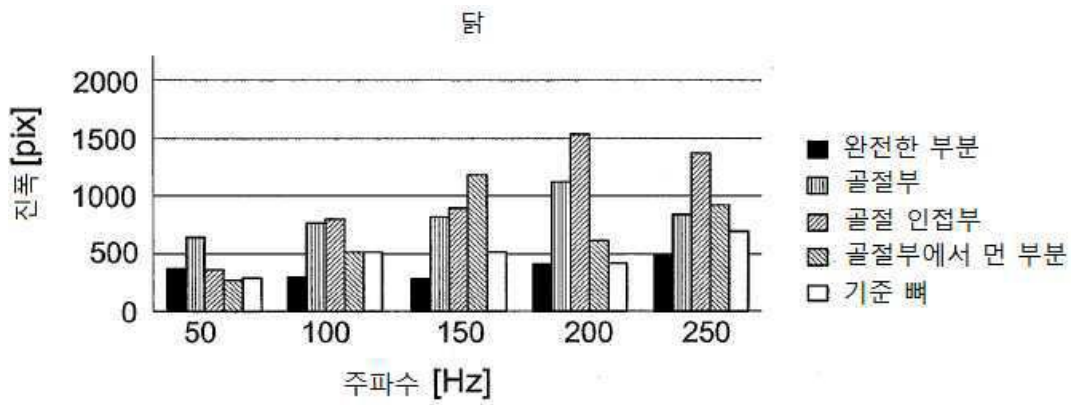
도면32



도면33a



도면33b



专利名称(译)	标题：用于非侵入性监测个体生物或生物化学参数的方法和系统		
公开(公告)号	KR1020160114711A	公开(公告)日	2016-10-05
申请号	KR1020167023964	申请日	2015-01-28
[标]申请(专利权)人(译)	这所大学 环球网站点.巴伦西亚		
申请(专利权)人(译)	酒吧伊朗大学 挺在大学瓦伦西亚		
当前申请(专利权)人(译)	酒吧伊朗大学 挺在大学瓦伦西亚		
[标]发明人	ZALEVSKY ZEEV 잘레프스키지프 GARCIA JAVIER 가르시아하비에르 BEIDERMAN YEVGENY 베이더먼에프게니 MARGALIT ISRAEL 마르갈릿이스라엘 OZANA NISIM NISAN 오자나니심니산 ARBEL NADAV 아벨나다프 MICO VICENTE 미코빌센트 SANZ SABATER MARTIN 산즈사바테르마틴 BISHITZ Yael 비시츠야엘 SHAHMOON ASAF 샤흐문아사프		
发明人	잘레프스키,지프 가르시아,하비에르 베이더먼,에프게니 마르갈릿,이스라엘 오자나,니심니산 아벨,나다프 미코,빌센트 산즈사바테르,마틴 비시츠,야엘 샤흐문,아사프		
IPC分类号	A61B5/00 A61B3/00 A61B3/16 A61B5/02 A61B5/024 A61B5/0295 A61B5/083 A61B5/145 A61B5/1455		
CPC分类号	A61B5/7278 A61B3/0008 A61B3/16 A61B5/02028 A61B5/02416 A61B5/0295 A61B5/083 A61B5/14532 A61B5/14542 A61B5/1455 A61B5/4875 A61B3/165 A61B5/0066 A61B5/0077 A61B5/0084 A61B5/01 A61B5/02035 A61B5/0205 A61B5/02133 A61B5/0215 A61B5/0261 A61B5/0816 A61B5/14546 A61B5/14551 A61B5/1459 A61B5/442 A61B5/4504 A61B5/72 A61B3/102 A61B5/0803 A61B5/14507		
代理人(译)	강명구		

摘要(译)

提出了用于监视对象身体的至少一个状况的系统和方法。该系统包括数据，该数据包括控制单元并且指示在对象主体的一部分和输入端口中的图像数据的集合中应用控制单元的至少一个外部刺激（外部场），用于接收图像数据。和内存实用程序和处理器实用程序。根据图像数据是预定的采样时间模式，指示由物体的一部分产生的散斑图案的序列。处理器实用程序被配置为使用表示所应用的外部字段的数据来处理图像数据，并且 - 处理处理包括序列内部之间的空间相关函数的决定，一系列散斑图案，以及时间变量空间相关函数的决定。以相关函数的至少一个特征的时变函数的形式，并且为了使时间 - 空间相关函数根据时间选择至少一个参数 - 时间 - 变量来指示散斑图案的变化。空间相关函数，以便它应用一个或多个，并且，模型形成至少一个参数数据，并且它可以确定对应的物理条件，并且它被配置为生成指示至少一个对应的物理条件的输出数据。。

