



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0038028

(51)^{2006.01} A61B 5/00; G06F 11/30; G01N 21/64; (13) B
A61B 5/1455; G01N 21/62

(21) 1-2019-04728

(22) 30/01/2018

(86) PCT/US2018/016041 30/01/2018

(87) WO2018/140978 02/08/2018

(30) 62/452,025 30/01/2017 US

(45) 25/12/2023 429

(43) 25/12/2019 381A

(73) MEDIBEACON INC. (US)

1100 Corporate Square Drive, Suite 175, St. Louis, Missouri 63132, United States of America

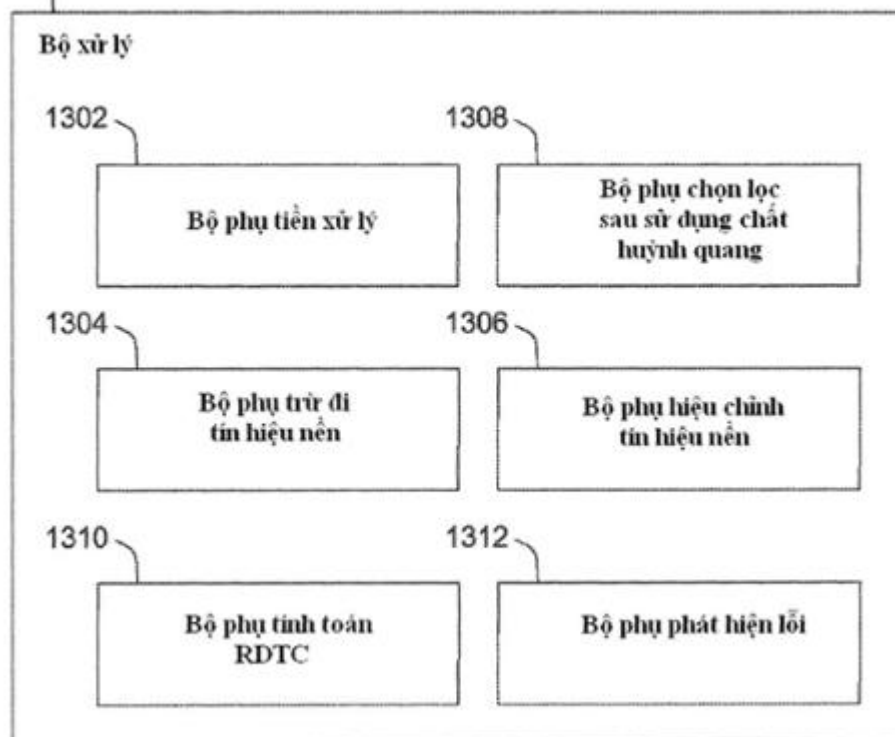
(72) SCHULTZ, Kimberly (US); KEATING, Jennifer (US); SOLOMON, Edward (US);
BECHTEL, Kate (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) PHƯƠNG PHÁP THEO DÕI KHÔNG XÂM LẤN CHẤT ĐÁNH DẤU HUỖNH
QUANG BẰNG CÁCH HIỆU CHỈNH SỬ PHẢN XẠ KHUẾCH TÁN

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp theo dõi tín hiệu huỳnh quang thay đổi theo thời gian được phát ra từ chất huỳnh quang từ bên trong môi trường có các đặc tính quang học thay đổi theo thời gian bao gồm các bước cung cấp bộ dữ liệu đo bao gồm các mục nhập dữ liệu đo bao gồm ít nhất hai đại lượng đo thu được từ đối tượng bị bệnh trước và sau khi sử dụng chất huỳnh quang. Các đại lượng đo này có thể bao gồm một hoặc nhiều: tín hiệu DR_{ex} được phát hiện bằng đầu dò ánh sáng không được lọc trong quá trình chiếu sáng bằng ánh sáng có bước sóng kích thích từ vùng thứ nhất liền kề với môi trường phản xạ khuếch tán; tín hiệu Flr được phát hiện bằng đầu dò ánh sáng được lọc trong quá trình chiếu sáng bằng ánh sáng có bước sóng kích thích; và tín hiệu DR_{em} được phát hiện bằng đầu dò ánh sáng không được lọc trong quá trình chiếu sáng bằng ánh sáng có bước sóng phát xạ. Phương pháp này còn bao gồm bước xác định phân sau khi sử dụng chất huỳnh quang của bộ dữ liệu đo; và chuyển đổi mỗi tín hiệu Flr tín hiệu thành tín hiệu IF biểu diễn cường độ huỳnh quang dò được được phát ra chỉ bởi chất huỳnh quang.

236



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp theo dõi không xâm lấn chất đánh dấu huỳnh quang bên trong môi trường được đặc trưng bởi hiện tượng tán xạ và/hoặc hấp thụ ánh sáng. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến phương pháp đánh giá không xâm lấn chức năng thận bằng cách theo dõi độ thanh thải của chất đánh dấu huỳnh quang ngoại sinh bên trong mô của đối tượng bị bệnh *in vivo*.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Theo dõi động học chức năng thận ở các đối tượng bị bệnh tại giường bệnh theo thời gian thực là rất cần thiết để làm giảm đến mức thấp nhất nguy cơ suy thận cấp gây ra bởi các điều kiện lâm sàng, sinh lý và bệnh lý khác nhau. Biện pháp này là đặc biệt quan trọng trong trường hợp đối tượng bị bệnh nặng hoặc bị tổn thương do rất nhiều đối tượng bị bệnh này đối mặt với nguy cơ bị suy tạng (Multiple Organ Failure: MOF) được gây ra bởi một hoặc nhiều rối loạn chức năng nghiêm trọng, như: tổn thương phổi cấp (Acute Lung Injury: ALI), hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành (Adult Respiratory Distress Syndrome: ARDS), tăng chuyển hóa, huyết áp thấp, viêm dai dẳng, và/hoặc nhiễm trùng. Chức năng thận cũng có thể bị suy giảm do tổn thương thận liên quan đến việc sử dụng các thuốc gây độc cho thận là hậu quả của quá trình như chụp X quang mạch máu, bệnh đái tháo đường, bệnh tự miễn, và các rối loạn chức năng khác và/hoặc chấn thương do tổn thương thận. Để đánh giá tình trạng của đối tượng bị bệnh và theo dõi mức độ nghiêm trọng và/hoặc tiến triển chức năng thận trong thời gian dài, cần phát triển phương pháp đơn giản, chính xác và liên tục để đánh giá suy thận, tốt hơn nếu bằng phương pháp không xâm lấn.

Nồng độ creatinin huyết thanh, chỉ thị nội sinh đánh giá chức năng thận, thường được đo từ mẫu máu và sử dụng kết hợp với yếu tố nhân chủng học của đối tượng bị bệnh như cân nặng, tuổi, và/hoặc sắc tộc để đánh giá tốc độ lọc cầu thận (Glomerular Filtration Rate: GFR), là một trong số các thông số đánh giá chức năng

thận. Tuy nhiên, các phương pháp đánh giá chức năng thận trên cơ sở creatinin có thể không chính xác do nhiều yếu tố tiềm năng, bao gồm: tuổi, tình trạng ứ nước, tưới máu thận, khối cơ, mức độ hấp thu dinh dưỡng, và nhiều yếu tố biến thiên về lâm sàng và nhân chủng học khác. Để bù lại các yếu tố biến thiên này, một loạt các phương trình dựa trên creatinin (gần đây chủ yếu được phát triển theo cystatin C) đã được phát triển tích hợp các yếu tố như giới tính, chủng tộc và các yếu tố liên quan khác để đánh giá tốc độ lọc cầu thận (estimation of Glomerular Filtration Rate: eGFR) dựa trên các đại lượng đo creatinin trong huyết thanh. Tuy nhiên, các phương trình eGFR này không có thông số bất kỳ để bù lại hầu hết các nguồn yếu tố biến thiên nêu trên, do đó có độ chính xác tương đối thấp. Hơn nữa, phương pháp eGFR thường tạo ra các kết quả thấp hơn GFR thực lên đến 72 giờ.

Các hợp chất chỉ thị ngoại sinh, như inulin, iothalamat, ^{51}Cr -EDTA, Gd-DTPA và $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA đã được sử dụng trong các phương pháp đã biết để đánh giá GFR. Các chất chỉ thị nội sinh khác, như o-iodohipurat được đánh dấu bằng ^{123}I và ^{125}I hoặc $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 đã được sử dụng trong các phương pháp đã biết khác để đánh giá quá trình bài tiết ở ống thận. Tuy nhiên, việc sử dụng các hợp chất chỉ thị ngoại sinh thông thường có thể đi kèm các tác dụng không mong muốn khác nhau bao gồm việc đưa các chất phóng xạ và/hoặc bức xạ ion vào đối tượng bị bệnh, và xử lý không chính xác *ex vivo* mẫu máu và mẫu nước tiểu, làm cho các phương pháp đã biết mà sử dụng các chỉ thị ngoại sinh này trở nên không thích hợp để theo dõi chức năng thận theo thời gian thực ở giường bệnh của đối tượng bị bệnh.

Độ khả dụng của phương pháp đánh giá chính xác, có thể lặp lại và theo thời gian thực đối với tốc độ thải trừ qua thận bằng cách sử dụng các chỉ thị ngoại sinh trong hoàn cảnh cụ thể nhưng có khả năng thay đổi của đối tượng bị bệnh sẽ thể hiện sự cải thiện đáng kể so với phương pháp bất kỳ được thực hành hiện nay. Hơn nữa, phương pháp chỉ phụ thuộc vào quá trình thải trừ qua thận chất chỉ thị ngoại sinh sẽ tạo ra phương pháp đánh giá dược động học trực tiếp và liên tục, yêu cầu ít sự diễn giải chủ quan dựa trên tuổi, khối cơ, huyết áp, v.v..

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp theo dõi tín hiệu huỳnh quang thay đổi theo thời gian được phát ra từ chất huỳnh quang từ bên trong môi trường phản xạ khuếch tán có các đặc tính quang học thay đổi theo thời gian, phương pháp này bao gồm các bước:

cung cấp bộ dữ liệu đo bao gồm các mục nhập dữ liệu đo, mỗi mục nhập dữ liệu đo bao gồm ít nhất hai đại lượng đo thu được ở một thời điểm thu nhận dữ liệu từ đối tượng bị bệnh trước và sau khi sử dụng chất huỳnh quang, ít nhất hai đại lượng đo này được chọn từ:

tín hiệu DR_{ex} tín hiệu được phát hiện ở vùng thứ hai liền kề với môi trường phản xạ khuếch tán bằng đầu dò ánh sáng không được lọc trong quá trình chiếu sáng môi trường phản xạ khuếch tán bằng ánh sáng có bước sóng kích thích từ vùng thứ nhất liền kề với môi trường phản xạ khuếch tán;

tín hiệu F_{lr} được phát hiện ở vùng thứ ba liền kề với môi trường phản xạ khuếch tán bằng đầu dò ánh sáng được lọc trong quá trình chiếu sáng môi trường phản xạ khuếch tán bằng ánh sáng có bước sóng kích thích từ vùng thứ nhất; và

tín hiệu DR_{em} được phát hiện ở vùng thứ hai bằng đầu dò ánh sáng không được lọc trong quá trình chiếu sáng môi trường phản xạ khuếch tán bằng ánh sáng có bước sóng phát xạ từ vùng thứ nhất;

xác định phần sau khi sử dụng chất huỳnh quang của bộ dữ liệu đo; và

chuyển đổi mỗi tín hiệu F_{lr} của mỗi mục nhập dữ liệu đo bên trong phần sau khi sử dụng chất huỳnh quang của bộ dữ liệu đo thành tín hiệu IF biểu diễn cường độ huỳnh quang dò được được phát ra chỉ bởi chất huỳnh quang từ bên trong môi trường phản xạ khuếch tán, trong đó bước chuyển đổi bao gồm bước tổ hợp ít nhất hai đại lượng đo theo mỗi tương quan chuyển đổi bao gồm bước chuyển đổi bằng phương trình toán học F_{lr} thành IF.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn, và các dấu hiệu, khía cạnh và ưu điểm khác ngoài các nội dung được mô tả trên đây sẽ trở nên rõ ràng khi xem xét dựa trên phần

mô tả chi tiết sáng chế dưới đây. Phần mô tả chi tiết này dựa vào các hình vẽ sau đây, trong đó:

Fig.1 là hình vẽ thể hiện thiết bị theo dõi chức năng thận ở bước sóng đơn theo một khía cạnh của sáng chế;

Fig.2 là hình vẽ thể hiện hệ thống theo dõi chức năng thận ở bước sóng kép theo một khía cạnh của sáng chế;

Fig.3 là đồ thị thể hiện phổ hấp thụ, truyền qua, và phát xạ của các thiết bị, vật liệu, và hợp chất khác nhau liên quan đến việc theo dõi không xâm lấn chất huỳnh quang ngoại sinh *in vivo* được xác định theo ánh sáng có bước sóng nằm trong khoảng từ 430nm đến 650nm;

Fig.4 là đồ thị thể hiện phổ hấp thụ của oxyhemoglobin (HbO_2) và deoxyhemoglobin (Hb) được xác định theo ánh sáng có bước sóng nằm trong khoảng từ 200nm đến 650nm;

Fig.5 là hình vẽ thể hiện sự định thời của các chu kỳ xung ánh sáng liên quan đến sự thu nhận dữ liệu bằng hệ thống theo dõi chức năng thận ở bước sóng kép theo một khía cạnh, trong đó mỗi chu kỳ xung ánh sáng bao gồm các xung ánh sáng được tạo ra lần lượt ở bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ;

Fig.6 là hình chiếu cạnh thể hiện đầu cảm biến của hệ thống theo dõi chức năng thận theo một khía cạnh của sáng chế;

Fig.7 là hình chiếu từ dưới lên thể hiện đầu cảm biến được thể hiện trên Fig.6;

Fig.8 là hình chiếu từ trên xuống thể hiện đầu cảm biến được thể hiện trên Fig.6 thể hiện cách thức bố trí của các linh kiện điện khác nhau bên trong vỏ của đầu cảm biến của hệ thống theo dõi chức năng thận theo một khía cạnh của sáng chế;

Fig.9 là hình chiếu phóng đại thể hiện đầu cảm biến được thể hiện trên Fig.8;

Fig.10 là hình vẽ thể hiện các lỗ được tạo ra bên trong bề mặt tiếp xúc của đầu cảm biến của hệ thống theo dõi chức năng thận theo một khía cạnh của sáng chế;

Fig.11 là hình vẽ thể hiện bước phát hiện đồng bộ ánh sáng bằng đầu dò ánh sáng của đầu cảm biến theo một khía cạnh của sáng chế;

Fig.12 là hình vẽ thể hiện bước điều biến và giải điều biến tín hiệu ánh sáng bằng đầu cảm biến theo một khía cạnh của sáng chế;

Fig.13A là sơ đồ khối thể hiện các bộ phận con của bộ xử lý theo một khía cạnh của sáng chế;

Fig.13B là sơ đồ khối thể hiện các bộ phận con của bộ xử lý theo khía cạnh thứ hai;

Fig.14A là sơ đồ khối thể hiện các bước của phương pháp lập ánh xạ sai số toàn cục bao gồm bước xác định các thông số của phương trình hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán một khía cạnh của sáng chế;

Fig.14B là sơ đồ khối thể hiện các bước của phương pháp lập ánh xạ sai số toàn cục bao gồm bước xác định các thông số của phương trình hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán khía cạnh thứ hai;

Fig.15A là đồ thị thể hiện các đại lượng đo huỳnh quang nội tại tương ứng của chất huỳnh quang (IF_{agent}) được dò thấy bằng thiết bị theo dõi chức năng thận thu được trước và sau khi tiêm chất huỳnh quang ngoại sinh. Tập phụ dữ liệu được chọn để phân tích để xác định các yếu tố hiệu chỉnh được đánh dấu bằng màu cam.

Fig.15B là đồ thị thể hiện các đại lượng đo huỳnh quang nội tại tương ứng của chất huỳnh quang (IF_{agent}) được dò thấy bằng thiết bị theo dõi chức năng thận thu được trước và sau khi tiêm chất huỳnh quang ngoại sinh. Tập phụ dữ liệu được chọn để phân tích bằng cách làm khớp IF_{agent} với IF_{agent} có nguồn gốc từ huyết tương để xác định các yếu tố hiệu chỉnh được đánh dấu bằng màu cam.

Fig.16 là đồ thị so sánh việc làm khớp đường cong một số mũ được chuyển đổi log của các đại lượng đo tín hiệu huỳnh quang được hiệu chỉnh ($\log[\text{Fit}]$, đường nét đứt màu đen) và các đại lượng đo tín hiệu huỳnh quang được hiệu chỉnh từ Fig.15 (IF_{agent} , đường màu đỏ) trên phân phân tích được chọn từ Fig.15.

Fig.17 là đồ thị thể hiện bề mặt sai số tương ứng thể hiện các sai số căn bậc hai của tổng bình phương trung bình được chuẩn hóa (RMSE, thang màu) được tính toán cho độ chênh lệch giữa độ khớp tuyến tính với log của huỳnh quang và các đại lượng đo tín hiệu huỳnh quang được hiệu chỉnh trong khoảng của các yếu tố hiệu

chỉnh k_{ex} và $k_{em,filtered}$, với vùng RSME tối thiểu được xác định bởi mũi tên màu trắng xếp chồng trên đồ thị;

Fig.18 là đồ thị so sánh các đại lượng đo tín hiệu huỳnh quang thô (F, đường màu xanh dương) tín hiệu các đại lượng đo huỳnh quang và được hiệu chỉnh (IF, đường màu đỏ) tín hiệu các đại lượng đo huỳnh quang thu được trước và sau khi tiêm chất huỳnh quang ngoại sinh.

Fig.19 là sơ đồ thể hiện các bước của phương pháp mô hình hồi quy tuyến tính bao gồm bước xác định các thông số của phương trình hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán một khía cạnh của sáng chế;

Fig.20 là đồ thị thể hiện được chuyển đổi log tín hiệu huỳnh quang thô ($\text{Log}(Flr)$) thể hiện các vùng dữ liệu được sử dụng làm độ khớp chiều cho: mô hình hồi quy tuyến tính được sử dụng để phát triển thuật toán hiệu chỉnh dữ liệu (đường màu cam), biến đáp ứng cho mô hình hồi quy tuyến tính (đường nét đứt màu đen), và vùng dữ liệu thay đổi cao được sử dụng để truyền mô hình hồi quy tuyến tính (đường màu xanh dương);

Fig.21A là đồ thị thể hiện các đại lượng đo tín hiệu huỳnh quang thô thu được trước và sau khi tiêm chất huỳnh quang ngoại sinh. Thu được các đại lượng đo của các tín hiệu huỳnh quang nội tại thô trong khi tiếp xúc với các nhiễu khác nhau được ký hiệu dưới dạng các vùng có màu bắt đầu ở khoảng 13:50 giờ. Các nhiễu khác nhau bao gồm các biến thiên về mức độ oxy hóa máu ở đối tượng thử nghiệm, việc sử dụng và loại bỏ áp lực đối với vùng được đo, việc sử dụng thuốc huyết áp cho đối tượng thử nghiệm, việc làm mát vùng được đo, và việc tháo rời/thay thế đầu cảm biến của hệ thống;

Fig.21B là đồ thị thể hiện các đại lượng đo tín hiệu huỳnh quang được hiệu chỉnh được thể hiện trên Fig.21A;

Fig.21C là đồ thị thể hiện phản xạ khuếch tán tín hiệu các đại lượng đo được đo đồng thời với các đại lượng đo tín hiệu huỳnh quang thô được thể hiện trên Fig.21A. Các tín hiệu này được sử dụng trong hiệu chỉnh các đại lượng đo tín hiệu

huỳnh quang thô được thể hiện trên Fig.21A để phát ra được hiệu chỉnh tín hiệu được thể hiện trên Fig.21B;

Fig.22A là sơ đồ khối thể hiện nhiều môđun của bộ phận con tiền xử lý theo một khía cạnh của sáng chế;

Fig.22A là sơ đồ khối thể hiện nhiều môđun của bộ phận con tiền xử lý theo một khía cạnh của sáng chế;

Fig.22B là sơ đồ khối thể hiện nhiều môđun của bộ phận con tiền xử lý theo khía cạnh thứ hai;

Fig.23 là hình chiếu đẳng cự thể hiện đầu cảm biến của hệ thống theo dõi chức năng thận theo khía cạnh thứ hai;

Fig.24 là hình chiếu từ dưới lên của đầu cảm biến của hệ thống theo dõi chức năng thận được thể hiện trên Fig.23;

Fig.25 là hình chiếu đẳng cự thể hiện đầu cảm biến của hệ thống theo dõi chức năng thận được thể hiện trên Fig.23 khi vỏ bên trên và các linh kiện điện khác nhau được tháo ra để bộc lộ vỏ bên trong; và

Fig.26 là hình vẽ chi tiết tách rời thể hiện vỏ bên trong của đầu cảm biến được thể hiện trên Fig.25.

Fig.27 là đồ thị.

Phần mô tả sử dụng các ví dụ để bộc lộ sáng chế, bao gồm các phương án tốt nhất để thực hiện sáng chế, và cũng cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thực hiện sáng chế, bao gồm sản xuất và sử dụng thiết bị hoặc hệ thống bất kỳ và thực hiện các phương pháp tích hợp bất kỳ. Phạm vi bảo hộ của sáng chế được xác định bằng bộ yêu cầu bảo hộ, và có thể bao gồm các ví dụ khác được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các ví dụ khác này cũng nằm trong phạm vi của bộ yêu cầu bảo hộ khi chúng có các dấu hiệu cấu trúc không khác với các dấu hiệu của bộ yêu cầu bảo hộ, hoặc khi chúng bao gồm các dấu hiệu cấu trúc tương đương về cơ bản không khác với các dấu hiệu của bộ yêu cầu bảo hộ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, toàn bộ các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong sáng chế có nghĩa tương tự như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Mặc dù các phương pháp và vật liệu bất kỳ tương tự như hoặc tương đương với các phương pháp và vật liệu theo sáng chế có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm sáng chế, các phương pháp và vật liệu ưu tiên được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ “mẫu” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ trị số dữ liệu đơn, riêng biệt thu được từ tín hiệu và/hoặc bộ chuyển đổi tín hiệu tương tự thành tín hiệu số (Analog-to-Digital Converter: ADC) từ xa trong một kênh thu nhận/kênh từ xa.

Thuật ngữ “trị số đo được” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ trị số dữ liệu riêng biệt được tạo ra bằng cách giải điều biến hoặc tích lũy chuỗi mẫu từ một kênh thu nhận.

Thuật ngữ “đại lượng đo” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ tập hợp bao gồm trị số đo được giải điều biến trong pha, trị số đo được giải điều biến ngoài pha, và trị số đo được tính trung bình từ một kênh thu nhận.

Thuật ngữ “tập phụ đại lượng đo” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ tập hợp bao gồm toàn bộ các đại lượng đo trong toàn bộ các kênh thu nhận trong quá trình chiếu sáng từ một nguồn ánh sáng đèn LED duy nhất. Ví dụ, toàn bộ các đại lượng đo của một kênh thu nhận có thể bao gồm đại lượng đo được giải điều biến trong pha, đại lượng đo được giải điều biến ngoài pha, và đại lượng đo được tính trung bình.

Thuật ngữ “tập hợp đại lượng đo” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ tập hợp bao gồm một tập phụ đại lượng đo đối với mỗi nguồn ánh sáng đèn LED.

Thuật ngữ “thu nhận” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ quá trình tổng thể để thu được tập hợp đại lượng đo.

Thuật ngữ “chuỗi đại lượng đo” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chuỗi của một hoặc nhiều tập hợp đại lượng đo.

Thuật ngữ “trị số từ xa” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ trị số dữ liệu đơn, riêng biệt thu được từ kênh đơn của ADC từ xa.

Thuật ngữ “tập hợp từ xa” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ tập hợp bao gồm một trị số từ xa từ mỗi kênh từ xa.

Fig.1 là hình vẽ thể hiện hệ thống 100, được đề xuất dưới dạng ví dụ không hạn chế, trong đó huỳnh quang 102 có bước sóng phát xạ (λ_{em}) được dò thấy từ vùng quan tâm của đối tượng bị bệnh 104 bằng cách sử dụng đầu dò ánh sáng 110 được tạo cấu hình để chỉ phát hiện các photon có bước sóng phát xạ (λ_{em}). Nhìn chung, chất huỳnh quang ngoại sinh 112 phát ra huỳnh quang 102 đáp ứng với yếu tố kích thích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: quá trình chiếu sáng bằng ánh sáng 106 ở bước sóng kích thích (λ_{ex}), xảy ra phản ứng enzym, thay đổi điện thế tại chỗ, và yếu tố kích thích đã biết bất kỳ khác liên quan đến chất huỳnh quang ngoại sinh. Theo một khía cạnh, hệ thống 100 có thể bao gồm nguồn ánh sáng 108 được tạo cấu hình để phân phối ánh sáng 106 ở bước sóng kích thích (λ_{ex}) vào đối tượng bị bệnh 104. Theo khía cạnh này, huỳnh quang 102 được phát ra đáp ứng với quá trình chiếu sáng bằng ánh sáng 106. Ngoài ra, bước sóng kích thích (λ_{ex}) của ánh sáng 106 và bước sóng phát xạ (λ_{em}) của huỳnh quang 102 có phổ khác nhau (tức là λ_{ex} đủ khác biệt so với λ_{em}) sao cho đầu dò ánh sáng 110 có thể được tạo cấu hình để chỉ phát hiện chọn lọc huỳnh quang 102 bằng cách tích hợp thiết bị phân tách bước sóng quang học bất kỳ đã biết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bộ lọc quang.

Theo một số khía cạnh, mức độ thay đổi huỳnh quang 102 có thể được theo dõi để thu được thông tin liên quan đến chức năng hoặc tình trạng sinh lý của đối tượng bị bệnh. Theo một ví dụ không hạn chế, mức độ suy giảm phụ thuộc vào thời gian của huỳnh quang 102 được đo sau khi đưa chất huỳnh quang ngoại sinh 112 vào mạch máu tuần hoàn của đối tượng bị bệnh 104 có thể được phân tích để thu được thông tin liên quan đến chức năng thận của đối tượng bị bệnh 104. Theo ví dụ không hạn chế này, tốc độ suy giảm của huỳnh quang 102 có thể được coi là tỷ lệ thuận với tốc độ thải trừ chất huỳnh quang ngoại sinh 112 bởi thận của đối tượng bị bệnh 104, nhờ đó cung cấp đại lượng đo chức năng thận bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

đo hằng số thời gian suy thận (Renal Decay Time Constant: RDTC) và tốc độ lọc cầu thận (Glomerular Filtration Rate: GFR).

Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, cường độ huỳnh quang 102 được phát hiện bằng đầu dò ánh sáng 110 có thể bị ảnh hưởng bởi một hoặc nhiều yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: cường độ hoặc năng lượng của ánh sáng 106 ở bước sóng λ_{ex} được phân phối tới đối tượng bị bệnh 104, quá trình tán xạ và hấp thụ ánh sáng 106 xuyên qua các mô đàn xen 114 của đối tượng bị bệnh 104 giữa nguồn ánh sáng 108 và chất huỳnh quang ngoại sinh 112, nồng độ của chất huỳnh quang ngoại sinh 112 được chiếu sáng bằng ánh sáng 106, và quá trình tán xạ và hấp thụ huỳnh quang 102 ở bước sóng λ_{em} xuyên qua các mô đàn xen 114 của đối tượng bị bệnh 104 giữa chất huỳnh quang ngoại sinh 112 và đầu dò ánh sáng 110.

Các phương pháp đã biết thường giả định rằng các đặc tính quang học bên trong mô đàn xen 114 về cơ bản vẫn không thay đổi trong toàn bộ khoảng thời gian mà ở đó các đại lượng đo được thu nhận bằng hệ thống 100. Do đó, các phương pháp đã biết thường thu nhận các đại lượng đo ban đầu thông qua mô đàn xen 114 của đối tượng bị bệnh 104 trước khi đưa chất huỳnh quang ngoại sinh 112 vào, và các đại lượng đo ban đầu này được trừ đi để hiệu chỉnh toàn bộ dữ liệu tiếp theo thu được sau khi đưa chất huỳnh quang ngoại sinh 112 vào. Tuy nhiên, trong quá trình theo dõi kéo dài đối với đối tượng bị bệnh 104, mức độ thay đổi các đặc tính quang học của mô đàn xen 114 có thể xuất hiện do mức độ thay đổi ít nhất một đặc tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: hiệu suất ghép cặp quang học đầu dò ánh sáng 110 vào đối tượng bị bệnh 104; nồng độ của các nhóm mang màu như hemoglobin do mức độ thay đổi thể tích máu gây ra bởi tình trạng giãn mạch, co mạch hoặc chèn ép mạch; mức độ thay đổi các đặc tính quang học của các nhóm mang màu như hemoglobin do mức độ thay đổi trạng thái oxy hóa; và mức độ thay đổi cấu trúc mô như các thay đổi liên quan đến chứng phù.

Mức độ thay đổi động học này về các đặc tính quang học của mô đàn xen 114 có thể gây sự bất định trong các đại lượng đo dài hạn của huỳnh quang 102. Theo một ví dụ không hạn chế, mức độ thay đổi các đặc tính quang học của mô đàn xen

114 có thể điều biến cường độ hoặc năng lượng của ánh sáng 106 chiếu sáng chất huỳnh quang ngoại sinh 112, gây điều biến huỳnh quang 102 được phát ra bởi chất huỳnh quang ngoại sinh 112 mà có thể được hiểu sai là điều biến nồng độ của chất huỳnh quang ngoại sinh 112. Theo một ví dụ không giới hạn khác, mức độ thay đổi các đặc tính quang học của mô đan xen 114 có thể điều biến cường độ hoặc năng lượng của huỳnh quang 102 chiếu đến đầu dò ánh sáng 110, điều này cũng có thể được hiểu sai là điều biến nồng độ của chất huỳnh quang ngoại sinh 112. Bước điều biến điện thế của mức độ thay đổi các đặc tính quang học của mô đan xen 114 có thể gây sự bất định trong các đại lượng đo của huỳnh quang 102, đặc biệt là các đại lượng đo liên quan đến việc theo dõi dài hạn đối với huỳnh quang 102 như đã mô tả trên đây.

Theo các khía cạnh khác nhau, phương pháp hiệu chỉnh *in vivo* thời gian thực các đại lượng đo của huỳnh quang từ chất huỳnh quang ngoại sinh để loại bỏ ảnh hưởng của mức độ thay đổi các đặc tính quang học bên trong mô của đối tượng bị bệnh được đề xuất. Việc tích hợp đại lượng đo bổ sung của ánh sáng xuyên qua mô của đối tượng bị bệnh thông qua tuyến quang học riêng biệt (tức là phản xạ khuếch tán) so với tuyến quang học của các đại lượng đo huỳnh quang, đã tăng cường định lượng mức độ thay đổi các đặc tính quang học của mô trong quá trình theo dõi kéo dài đối với huỳnh quang từ chất huỳnh quang ngoại sinh bên trong đối tượng bị bệnh. Việc tích hợp đại lượng đo bổ sung này trong phương pháp hiệu chỉnh theo các khía cạnh khác nhau đã được phát hiện là làm tăng đáng kể độ chính xác của các đại lượng đo huỳnh quang, thậm chí với sự có mặt của các nhiễu loạn đáng kể như được mô tả dưới đây.

Thiết bị theo dõi huỳnh quang của chất huỳnh quang ngoại sinh *in vivo* và phương pháp hiệu chỉnh các đại lượng đo huỳnh quang để loại bỏ ảnh hưởng của phản xạ khuếch tán của ánh sáng bên trong mô của đối tượng bị bệnh được mô tả chi tiết dưới đây.

Mặc dù thiết bị và phương pháp được mô tả dưới đây thuộc lĩnh vực thiết bị theo dõi chức năng thận không xâm lấn quang học, nhưng cần hiểu rằng phương pháp hiệu chỉnh theo sáng chế, được cải tiến thích hợp, có thể được áp dụng cho thiết

bị tương thích bất kỳ được tạo cấu hình để thực hiện các phép đo bằng cách phân phối bức xạ EM từ nguồn bên ngoài qua môi trường tán xạ bất kỳ và/hoặc tiếp nhận bức xạ EM được truyền qua môi trường tán xạ bất kỳ đến đầu dò bên ngoài. Các ví dụ không giới hạn về bức xạ EM bao gồm ánh sáng nhìn thấy, ánh sáng hồng ngoại gần, ánh sáng hồng ngoại, bức xạ UV, và bức xạ vi sóng. Môi trường tán xạ có thể bao gồm vật liệu sống hoặc không sống bất kỳ có khả năng truyền bức xạ EM có ít nhất một tần số EM mà không bị giới hạn. Ít nhất một phần môi trường tán xạ có thể còn chứa một hoặc nhiều cấu trúc phụ hoặc hợp chất có khả năng phản xạ và/hoặc hấp thụ bức xạ EM. Các ví dụ không giới hạn về môi trường tán xạ bao gồm: mô sống hoặc cơ quan chết, như da của động vật có vú; khí như không khí có hoặc không có các hạt bổ sung như hạt bụi, giọt chất lỏng hoặc vật liệu dạng hạt rắn; chất lỏng như nước có hoặc không có các hạt bổ sung như bột khí hoặc vật liệu dạng hạt rắn. Hơn nữa, thiết bị và phương pháp được mô tả dưới đây không chỉ giới hạn ở thiết bị và phương pháp phát hiện chức năng thận, mà có thể được cải tiến để sử dụng trong phát hiện chức năng của các hệ sinh lý khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hệ gan, hoặc hệ tiêu hóa.

Hệ thống theo sáng chế

Theo các khía cạnh khác nhau, các phương pháp hiệu chỉnh các đại lượng đo huỳnh quang để loại bỏ ảnh hưởng của các thay đổi về đặc tính da khu trú có thể được tích hợp vào hệ thống theo dõi huỳnh quang bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hệ thống để theo dõi bằng quang học đối với chức năng thận *in vivo* và theo thời gian thực bằng cách đánh giá mức độ thay đổi huỳnh quang của chất huỳnh quang ngoại sinh được tiêm vào đối tượng bị bệnh khi chất này được thải trừ bởi thận ra khỏi đối tượng bị bệnh. Fig.2 là sơ đồ khối thể hiện hệ thống 200 để theo dõi bằng quang học đối với chức năng thận của đối tượng bị bệnh 202 thông qua các đại lượng đo của huỳnh quang của chất huỳnh quang ngoại sinh được tiêm vào đối tượng bị bệnh 202, theo một khía cạnh. Hệ thống 200 có thể bao gồm ít nhất một đầu cảm biến 204 được tạo cấu hình để phân phối ánh sáng ở bước sóng kích thích (λ_{ex}) vào vùng thứ nhất 206 của đối tượng bị bệnh 202. Hệ thống 200 cũng được tạo cấu hình để phát hiện ánh sáng ở bước sóng phát xạ (λ_{em}), ở vùng thứ hai 208 của đối

tượng bị bệnh 202, và phát hiện ánh sáng ở bước sóng kích thích (λ_{ex}), và/hoặc bước sóng phát xạ (λ_{em}), ở vùng thứ ba 210 của đối tượng bị bệnh 202.

Hệ thống 200 có thể còn bao gồm bộ điều khiển 212 được nối điều khiển với ít nhất một đầu cảm biến 204, bộ thao tác 214, và bộ hiển thị 216. Theo các khía cạnh khác nhau, bộ điều khiển 212 được tạo cấu hình để điều khiển thao tác của ít nhất một đầu cảm biến 204 như được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Bộ điều khiển 212 cũng được tạo cấu hình để tiếp nhận các đại lượng đo của ánh sáng từ ít nhất một đầu cảm biến 204. Bộ điều khiển 212 cũng được tạo cấu hình để hiệu chỉnh các đại lượng đo ánh sáng tương ứng với huỳnh quang từ chất huỳnh quang ngoại sinh theo ít nhất một phương pháp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp hiệu chỉnh các đại lượng đo huỳnh quang bằng cách sử dụng các đại lượng đo của phản xạ khuếch tán của ánh sáng. Bộ điều khiển 212 cũng được tạo cấu hình để chuyển đổi các đại lượng đo huỳnh quang được tiếp nhận từ ít nhất một đầu cảm biến 204 thành thông số tổng hợp thể hiện chức năng thận của đối tượng bị bệnh 202. Ngoài ra, bộ điều khiển 212 được tạo cấu hình để tiếp nhận ít nhất một tín hiệu biểu diễn các thông số đầu vào của người dùng từ bộ thao tác 214 và tạo ra một hoặc nhiều định dạng để hiển thị trên bộ hiển thị 216 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, giao diện người dùng đồ họa (Graphical User Interface: GUI).

Đầu cảm biến 204 và bộ điều khiển 212 được mô tả chi tiết dưới đây.

A. Đầu cảm biến

Theo các khía cạnh khác nhau, đầu cảm biến 204 bao gồm ít nhất một nguồn ánh sáng và ít nhất một đầu dò ánh sáng trong vỏ. Fig.6 là hình chiếu cạnh thể hiện vỏ 600 dùng cho đầu cảm biến 204 theo một khía cạnh bao gồm vỏ bên trên 602 và vỏ bên dưới 604 được gắn với nhau để bao phủ hai nguồn ánh sáng và hai đầu dò ánh sáng. Bề mặt đáy 608 của vỏ bên dưới 604 còn bao gồm bề mặt tiếp xúc 606 được tạo cấu hình để gắn vào da của đối tượng bị bệnh 202 bằng cách sử dụng vật liệu kết dính tương thích sinh học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vật liệu kết dính dùng trong phẫu thuật. Trong quá trình sử dụng, bề mặt của vật liệu kết dính đối diện với bề mặt tiếp xúc 606 có thể được cố định vào da của đối tượng bị bệnh 202. Theo các khía cạnh khác nhau, vật liệu kết dính có thể được tạo cấu hình để truyền

ánh sáng từ các nguồn ánh sáng vào đối tượng bị bệnh và tiếp tục truyền huỳnh quang từ đối tượng bị bệnh đến các đầu dò ánh sáng. Theo một khía cạnh, vật liệu kết dính có thể là vật liệu trong suốt quang học. Theo một khía cạnh khác, vật liệu kết dính có thể được sản xuất từ vật liệu không phát huỳnh quang để ngăn ngừa phát ra huỳnh quang trùng hợp bởi vật liệu kết dính.

Theo các khía cạnh khác, vỏ bên trên 602 có thể còn bao gồm một hoặc nhiều lỗ hở 806 được tạo cấu hình để tạo ra cổng vào phần bên trong dùng cho cáp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cáp USB, và/hoặc tạo ra cửa sổ dùng cho bộ phận hiển thị được tạo ra bởi mạch điện được chứa bên trong vỏ 600, như đèn LED chỉ báo.

Fig.7 là hình chiếu từ dưới lên thể hiện vỏ 600 được thể hiện trên Fig.8. Bề mặt tiếp xúc 606 có thể bao gồm tấm có lỗ 702 bao gồm một hoặc nhiều lỗ 704 được tạo cấu hình để truyền ánh sáng giữa da của đối tượng bị bệnh và các nguồn ánh sáng và các đầu dò ánh sáng được chứa bên trong vỏ 600. Theo một khía cạnh, tấm có lỗ 702 có thể được gắn bằng epoxy vào vỏ bên dưới 604 để ngăn chất lỏng xâm nhập vào phần bên trong của vỏ 600. Theo các khía cạnh khác nhau, kích cỡ, cách thức bố trí, và/hoặc khoảng phân cách của một hoặc nhiều lỗ 704 có thể được chọn để tăng cường các khía cạnh khác nhau của quá trình thao tác của hệ thống 200, như được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Theo một khía cạnh khác, bề mặt tiếp xúc 606 có thể còn bao gồm lỗ cảm biến nhiệt độ 706 được tạo cấu hình để tạo ra đường dẫn nhiệt từ bề mặt da của đối tượng bị bệnh đến cảm biến nhiệt độ bổ sung 228 được tạo cấu hình để theo dõi nhiệt độ ở bề mặt da của đối tượng bị bệnh.

Fig.23 là hình chi tiết cách thức bố trí của các linh kiện điện bên trong vỏ 600. Như được thể hiện trên Fig.8, vỏ bên trên 602 và vỏ bên dưới 604 có thể được cố định với nhau bằng các vít 802, và các lỗ vít và bề mặt phân cách giữa hai chi tiết vỏ có thể được chèn bằng vật liệu độn chống thấm nước 804 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vật liệu silicon như silicon lưu hóa ở nhiệt độ phòng (Room Temperature Vulcanization: RTV) để ngăn ngừa chất lỏng xâm nhập vào phần bên trong của vỏ 600.

Theo một khía cạnh, vỏ 600 có thể còn bao gồm lỗ dây cáp 806 được tạo ra qua vỏ bên trên 602. Lỗ dây cáp 806 có thể được tạo cấu hình để tạo ra cổng vào phần bên trong dùng cho cáp điện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cáp USB. Theo một khía cạnh, cáp có thể cho phép cung cấp nguồn điện cho các nguồn ánh sáng, các đầu dò ánh sáng, các đèn chỉ báo, và các thiết bị và mạch điện liên quan như được mô tả dưới đây. Theo một khía cạnh khác, cáp có thể còn cho phép dẫn truyền các tín hiệu điều khiển đến vỏ để cho phép thao tác các linh kiện điện bên trong vỏ 600, và cáp có thể còn cho phép dẫn truyền các tín hiệu dữ liệu mã hóa các đại lượng đo thu được bởi một hoặc nhiều thiết bị cảm biến được chứa bên trong vỏ 600 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: đầu dò ánh sáng thứ nhất 222, đầu dò ánh sáng thứ hai 224, các đầu dò ánh sáng bổ sung bất kỳ, như điốt quang theo dõi thứ nhất 904 và điốt theo dõi thứ hai 906, và các cảm biến nhiệt độ bổ sung 228 bất kỳ (xem Fig.9). Theo một khía cạnh, cáp có thể được gắn vào lỗ dây cáp 806 và vỏ bên trên 602 liền kề bằng vật liệu kết dính hấp thụ ánh sáng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, epoxy đen và có thể tiếp tục được bọc kín để ngăn ngừa thấm nước bằng cách sử dụng vật liệu độn chống thấm nước bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, RTV.

Theo một khía cạnh khác, vỏ 600 có thể còn bao gồm ít nhất một lỗ hở hiển thị 808 được tạo ra qua vỏ bên trên 602. Theo một khía cạnh, mỗi lỗ hở hiển thị 808 có thể được tạo cấu hình để tạo ra cửa sổ dùng cho bộ phận hiển thị được tạo ra bởi mạch điện được chứa bên trong vỏ 600, như đèn LED chỉ báo 810. Theo một khía cạnh, mỗi đèn LED chỉ báo 810 có thể được định vị trên bảng mạch 812. Theo một khía cạnh, ống phát quang 814 có thể được gắn bằng epoxy vào lỗ hở hiển thị 808 bên trong vỏ bên trên 602 được bố trí bên trên mỗi đèn LED chỉ báo 810. Mỗi ống phát quang 814 có thể được chèn bằng vật liệu độn chống thấm nước như RTV để ngăn ngừa chất lỏng thâm nhập. Theo các khía cạnh khác nhau, ít nhất một đèn LED chỉ báo 810 có thể chiếu sáng theo mẫu xác định trước để cho phép người dùng của hệ thống 200 theo dõi trạng thái vận hành của đầu cảm biến 204.

Fig.9 là hình chiếu thể hiện vùng quang học bên trong của đầu cảm biến 204 thể hiện cách thức bố trí của các nguồn ánh sáng 218/220 và các đầu dò ánh sáng

222/224 bên trong vỏ 600 theo một khía cạnh. Theo một khía cạnh, các nguồn ánh sáng 218/220 được ngăn cách khỏi các đầu dò ánh sáng 222/224, và đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 được ngăn cách khỏi đầu dò ánh sáng thứ hai 224 được ngăn cách với nhau bằng bộ phận gắn cảm biến 912 được cố định vào tấm có lỗ 702. Theo một khía cạnh, bộ phận gắn cảm biến 912 đảm bảo rằng ánh sáng từ các nguồn ánh sáng 218/220 không chiếu đến các đầu dò ánh sáng 222/224 mà không nổi qua da của đối tượng bị bệnh 202. Sự ngăn cách giữa đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 bên trong ô dò thứ nhất 908 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224 bên trong ô dò thứ hai 910 đảm bảo rằng tín hiệu huỳnh quang được phát ra bởi chất huỳnh quang ngoại sinh bên trong mô của đối tượng bị bệnh 202 có thể phân biệt được với ánh sáng kích thích không được lọc được cấp bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218.

Như được thể hiện trên Fig.9, bộ phận gắn cảm biến 912 có thể được xếp thẳng với bảng mạch (không được thể hiện) bao gồm các nguồn ánh sáng 218/220 và các đầu dò ánh sáng 222/224 bằng cách sử dụng các chốt xếp thẳng 914 và được giữ đúng vị trí bằng cách sử dụng các vít 916. Theo một khía cạnh, bộ phận gắn cảm biến 912 có thể được cố định vào bảng mạch bao gồm các nguồn ánh sáng 218/220 và các đầu dò ánh sáng 222/224 bằng cách sử dụng vật liệu kết dính hấp thụ ánh sáng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, epoxy đen. Theo khía cạnh này, vật liệu kết dính hấp thụ ánh sáng này giữa bảng mạch và bộ phận gắn cảm biến 912 ngăn ngừa rò rỉ ánh sáng giữa các nguồn ánh sáng 218/220 và các đầu dò ánh sáng 222/224, và cũng ngăn ngừa rò rỉ ánh sáng giữa đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224. Các lỗ 704 được tạo cấu hình để truyền ánh sáng đến và từ da nằm dưới bề mặt tiếp xúc 606 của đầu cảm biến 204 được tạo ra qua tấm có lỗ ngăn cách cấu trúc 702 (xem Fig.7) để xếp thẳng chính xác các lỗ 704 với các nguồn ánh sáng tương ứng 218/220 và các đầu dò ánh sáng 222/224, được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Theo các khía cạnh khác nhau, bộ phận gắn cảm biến 912 có thể cũng tạo ra sự chắn điện cho các thiết bị điện nhạy cảm bất kỳ bên trong đầu cảm biến 204 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đầu dò ánh sáng 222/224. Theo một khía cạnh, bộ phận gắn cảm biến 912 có thể được chế tạo bằng vật liệu dẫn điện bao gồm,

nhưng không chỉ giới hạn ở: nhôm và hợp kim nhôm. Theo khía cạnh này, bộ phận gắn cảm biến 912 có thể được nối điện với đế của bảng mạch bằng cách sử dụng các vít dẫn điện 916. Ngoài ra, các cửa sổ thủy tinh bất kỳ được định vị bên trong buồng nguồn 902 và/hoặc các ô dò 908/910 liền kề với tấm có lỗ 702 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bộ lọc quang 244 và thủy tinh trong suốt 246 như được mô tả dưới đây (xem Fig.2) có thể còn bao gồm lớp phủ dẫn điện. Các ví dụ không giới hạn về các lớp phủ dẫn điện thích hợp dùng cho các cửa sổ thủy tinh của bộ phận gắn cảm biến bao gồm lớp phủ indi thiếc oxit (Indium Tin Oxide: ITO) dẫn điện và lớp phủ trong suốt và lớp phủ dẫn điện thích hợp bất kỳ khác.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, vật liệu dẫn điện chế tạo bộ phận gắn cảm biến 912 tạo ra màng chắn Faraday từng phần để che chắn đầu dò nhạy cảm với điện 222/224 khỏi nhiễu điện được tạo ra bởi hoặc thực hiện thông qua cơ thể của đối tượng bị bệnh. Màng chắn Faraday được tạo ra bởi bộ phận gắn cảm biến 912 có thể được bổ sung bằng lớp phủ ITO dẫn điện trên các cửa sổ thủy tinh bên trong buồng nguồn 902 và/hoặc các ô dò 908/910. Theo một khía cạnh, lớp phủ dẫn điện trên các cửa sổ thủy tinh, như lớp phủ ITO, có độ dẫn điện đủ để tạo ra tác dụng chắn điện đồng thời duy trì độ trong suốt đủ để truyền ánh sáng đến và từ bề mặt da của đối tượng bị bệnh 202. Theo một khía cạnh khác, lớp phủ ITO dẫn điện của mỗi cửa sổ thủy tinh có thể được nối đất với bộ phận gắn cảm biến dẫn điện 912 bằng cách sử dụng phương pháp nối đất bất kỳ đã biết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: dây nối lớp phủ thủy tinh với bộ phận gắn cảm biến 912 được gắn ở cả hai đầu dây bằng epoxy dẫn điện, hoặc gắn thủy tinh đã được phủ trực tiếp với bộ phận nối thủy tinh như gờ hoặc khung được tạo ra bên trong mỗi buồng nguồn 902 và/hoặc các ô dò 908/910 bằng cách sử dụng epoxy dẫn điện.

Theo các khía cạnh khác nhau, bề mặt tiếp xúc 606 của vỏ 600 có thể được gắn vào da của đối tượng bị bệnh bằng cách sử dụng vật liệu kết dính và tương thích sinh học 610 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vật liệu kết dính hai mặt trong suốt dùng trong y tế, như được thể hiện trên Fig.6 và Fig.7. Vật liệu kết dính bất kỳ được chọn để có thể dẫn truyền ở bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ được sử dụng bởi hệ thống 100 theo sáng chế. Vật liệu kết dính 610 có thể được định vị

trên bề mặt tiếp xúc 606 sao cho vật liệu kết dính bao phủ các lỗ 704, nhưng làm lộ ra lỗ cảm biến nhiệt độ 706 để đảm bảo tiếp xúc nhiệt đầy đủ với da của đối tượng bị bệnh 202. Theo một khía cạnh, đầu cảm biến 204 có thể cũng được gắn chặt vào đối tượng bị bệnh 202 khi cần bằng cách sử dụng một hoặc nhiều thiết bị kẹp tương thích sinh học bổ sung dùng trong y tế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: băng Tegaderm, băng y tế, hoặc thiết bị kẹp tương thích sinh học dùng trong y tế thích hợp bất kỳ khác.

Theo một khía cạnh, bề mặt tiếp xúc 606 có thể được bố trí ở gần mép phía trước của đầu cảm biến 204 để định vị chính xác bề mặt tiếp xúc 606 ở vùng được chọn của da của đối tượng bị bệnh. Theo một khía cạnh khác, các lỗ 704 có thể được định vị hướng về phía tâm của bề mặt tiếp xúc 606 để giảm ánh sáng môi trường xâm nhập. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, ánh sáng môi trường có thể xâm nhập vào một hoặc nhiều lỗ 704 do bề mặt tiếp xúc 606 không bám dính hoàn toàn vào da của đối tượng bị bệnh và/hoặc do ánh sáng môi trường truyền xuyên qua vùng da tiếp xúc của đối tượng bị bệnh nằm ngay bên ngoài vùng vãn tay của bề mặt tiếp xúc 606 với các lỗ 704.

Như được thể hiện trên Fig.6, bề mặt đáy 608 của đầu cảm biến 204 cong lên từ mặt phẳng của bề mặt tiếp xúc 606 để đảm bảo gắn đầu cảm biến 204 vào các vị trí và vùng cơ thể khác nhau. Để gắn đầu cảm biến 204 vào bề mặt tương đối phẳng hoặc lõm, khoảng trống bất kỳ 612 giữa bề mặt đáy 608 và bề mặt da của đối tượng bị bệnh 202 có thể được chèn bằng vật liệu xốp tương thích sinh học để đảm bảo tiếp xúc chặt với đối tượng bị bệnh 202.

i) Các nguồn ánh sáng

Theo các khía cạnh khác nhau, mỗi đầu cảm biến 204 bao gồm nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 được tạo cấu hình để phân phối ánh sáng vào vùng thứ nhất 206 của đối tượng bị bệnh 202. Nguồn ánh sáng thứ nhất 218 được tạo cấu hình để phân phối ánh sáng ở bước sóng kích thích và nguồn ánh sáng thứ hai 220 được tạo cấu hình để phân phối ánh sáng ở bước sóng phát xạ. Theo một khía cạnh, bước sóng kích thích có thể được chọn để nằm trong khoảng phổ ở đó chất huỳnh quang ngoại sinh có độ hấp thụ tương đối cao. Theo một khía cạnh khác,

bước sóng phát xạ có thể được chọn để nằm trong khoảng phổ ở đó chất huỳnh quang ngoại sinh có độ phát xạ tương đối cao. Chất huỳnh quang ngoại sinh có thể được chọn để tăng cường độ tương phản với các nhóm mang màu khác bên trong mô của đối tượng bị bệnh 202 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở hemoglobin bên trong hồng cầu và/hoặc melanin bên trong tế bào hắc tố. Theo các khía cạnh khác nhau, chất huỳnh quang ngoại sinh có thể được chọn để điều khiển các đại lượng đo nằm trong các khoảng phổ với độ biến thiên thấp của độ hấp thụ bởi các nhóm mang màu khác như hemoglobin bên trong mô của đối tượng bị bệnh 202 trong quá trình sử dụng.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, hemoglobin (Hb) là chất hấp thụ ánh sáng nhìn thấy trong mô của đối tượng bị bệnh 202, và có khả năng can thiệp vào các đại lượng đo của huỳnh quang của chất huỳnh quang ngoại sinh khi độ hấp thụ của Hb thay đổi trong khoảng thời gian đo của hệ thống 200. Do hemoglobin (Hb) cho phép trao đổi khí bên trong hầu như toàn bộ các mô bao gồm mạch máu tuần hoàn, hầu như toàn bộ các mô dễ can thiệp vào các đại lượng đo huỳnh quang của hệ thống 200 do biến thiên nồng độ hemoglobin. Bên trong hầu hết các mô, áp suất tác động từ bên ngoài có thể gây tụ máu có thể được biểu hiện dưới dạng hiện tượng phân rã rõ ràng của huỳnh quang được đo ở bề mặt da. Quá trình mở và đóng định kỳ của các mạch máu (“hiện tượng vận mạch”) nằm gần bề mặt của da có thể cũng gây biến thiên nồng độ hemoglobincó thể tạo ra các nhiễu bổ sung cho các đại lượng đo của huỳnh quang của chất huỳnh quang ngoại sinh bằng hệ thống 200. Hơn nữa, ở một số đối tượng bị bệnh 202, như các đối tượng bị rối loạn ở phổi, biến thiên trạng thái oxy hóa của Hb cũng có thể được quan sát, dẫn đến biến thiên bổ sung về độ hấp thụ nền của da do mức độ khác biệt về phổ hấp thụ của deoxyhemoglobin (Hb) và oxyhemoglobin (HbO₂), như được thể hiện trên Fig.3.

Theo một khía cạnh, bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ của chất huỳnh quang ngoại sinh có thể được chọn để trùng với cặp điểm isosbestic HbO₂/Hb, mỗi điểm isosbestic được xác định là bước sóng được đặc trưng bởi độ hấp thụ ánh sáng tương đương nhau của HbO₂ và Hb. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, các đại lượng đo huỳnh quang được điều khiển ở mỗi bước sóng isosbestic ít nhạy cảm

với biến đổi do mức độ thay đổi trạng thái oxy hóa của hemoglobin, miễn là nồng độ kết hợp của HbO₂ và Hb vẫn tương đối ổn định trong quá trình đo huỳnh quang bằng hệ thống 200. Các ví dụ không giới hạn về các bước sóng isosbestic Hb/HbO₂ bao gồm: khoảng 390nm, khoảng 422nm, khoảng 452nm, khoảng 500nm, khoảng 530nm, khoảng 538nm, khoảng 545nm, khoảng 570nm, khoảng 584nm, khoảng 617nm, khoảng 621nm, khoảng 653nm, và khoảng 805nm.

Theo các khía cạnh khác nhau, bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ có thể được chọn dựa trên độ hấp thụ và các bước sóng phát xạ của chất huỳnh quang ngoại sinh được chọn của hệ thống 200. Theo một khía cạnh, bước sóng kích thích có thể là bước sóng isosbestic HbO₂/Hb và đồng thời có thể là bước sóng nằm trong khoảng phổ có độ hấp thụ cao của chất huỳnh quang ngoại sinh. Theo một khía cạnh khác, bước sóng phát xạ có thể là bước sóng isosbestic HbO₂/Hb và đồng thời có thể là bước sóng nằm trong khoảng phổ phát xạ của chất huỳnh quang ngoại sinh. Các bước sóng isosbestic HbO₂/Hb nằm trong khoảng phổ nằm trong khoảng từ 200nm đến 1000nm được thể hiện trong Bảng 1. Fig.4 là đồ thị thể hiện phổ hấp thụ được sử dụng để xác định các bước sóng isosbestic HbO₂/Hb được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Các bước sóng isosbestic HbO₂/Hb $\lambda = 200 - 1000\text{nm}$

Bước sóng kích thích (nm)	Hệ số tắt mol Hb (M ⁻¹ cm ⁻¹)	HbO ₂ dA/dλ (M ⁻¹ cm ⁻¹ nm ⁻¹)	Hb dA/dλ (M ⁻¹ cm ⁻¹ nm ⁻¹)
260	1,2x10 ⁵	1,8x10 ³	6,3x10 ²
288	1,1x10 ⁵	-2,9x10 ³	-3,4x10 ³
298	7,0x10 ⁴	-3,3x10 ³	-3,2x10 ³
314	6,5x10 ⁴	1,6x10 ³	1,5x10 ³
324	8,2x10 ⁴	1,9x10 ³	1,8x10 ³
340	1,1x10 ⁵	6,5x10 ²	1,6x10 ³
390	1,7x10 ⁵	1,0x10 ⁴	5,1x10 ³
422	4,3x10 ⁵	-2,6x10 ⁴	1,3x10 ⁴
452	6,3x10 ⁴	-2,3x10 ³	-1,7x10 ⁴
500	2,1x10 ⁴	-1,7x10 ²	4,8x10 ²
530	3,9x10 ⁴	2,0x10 ³	7,2x10 ²
545	5,1x10 ⁴	-1,3x10 ³	7,0x10 ²
570	4,5x10 ⁴	2,2x10 ³	-9,0x10 ²
584	3,4x10 ⁴	-4,1x10 ³	-7,1x10 ²
738	1,1x10 ³	6,8x10 ⁰	3,5x10 ⁰
796	8,0x10 ²	8,8x10 ⁰	1,1x10 ¹

Theo một ví dụ minh họa, Fig.3 là đồ thị thể hiện phổ hấp thụ của HbO_2 và Hb, cũng như phổ hấp thụ và phổ phát xạ của phổ tần số của MB-102, chất huỳnh quang ngoại sinh theo một khía cạnh. Phổ phát xạ của nguồn ánh sáng đèn LED màu xanh dương và nguồn ánh sáng đèn LED màu xanh lá cây cũng được thể hiện được xếp chồng chập các phổ còn lại được thể hiện trên Fig.3. Theo khía cạnh này, hệ thống 200 có thể bao gồm đèn LED màu xanh dương là nguồn ánh sáng thứ nhất 218, và bước sóng kích thích của hệ thống 200 có thể là bước sóng isosbestic khoảng 450nm. Như được thể hiện trong Bảng 1 và Fig.3, phổ hấp thụ Hb là rất dốc ở các bước sóng isosbestic nằm trong khoảng từ 420nm đến 450nm (xem cột 3 và 4 trong Bảng 1), cho thấy rằng độ hấp thụ tương đối của HbO_2 và Hb ở bước sóng isosbestic khoảng 450nm là nhạy cảm với mức độ thay đổi nhỏ của bước sóng kích thích. Tuy nhiên, ở bước sóng cao hơn khoảng 500nm, phổ HbO_2/Hb ít dốc hơn, và nguồn ánh sáng băng rộng hơn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đèn LED có bộ lọc lấy dải có thể thích hợp để sử dụng làm nguồn ánh sáng thứ nhất 218.

Theo một khía cạnh khác, bước sóng kích thích có thể được chọn để tăng cường độ tương phản về độ hấp thụ ánh sáng giữa chất huỳnh quang ngoại sinh và các nhóm mang màu bên trong mô của đối tượng bị bệnh 202. Theo một ví dụ không hạn chế, như được thể hiện trên Fig.3 ở bước sóng isosbestic bằng 452nm, độ hấp thụ ánh sáng của MB-102 cao hơn gấp ba lần so với độ hấp thụ ánh sáng của HbO_2 và Hb. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, MB-102 sẽ hấp thụ ánh sáng chiếu vào mô của đối tượng bị bệnh 202 ở bước sóng khoảng 450nm ở tỷ lệ phần trăm cao hơn so với HbO_2 và Hb, do đó tăng cường hiệu suất hấp thụ của MB-102 và làm giảm cường độ ánh sáng ở bước sóng kích thích cần thiết để phát ra tín hiệu huỳnh quang có thể phát hiện.

Theo các khía cạnh khác nhau, bước sóng isosbestic thứ hai cũng có thể được chọn làm bước sóng phát xạ cho hệ thống 200. Theo một ví dụ không hạn chế, Fig.3 thể hiện phổ phát xạ của chất tương phản ngoại sinh MB-102 được đặc trưng bởi đỉnh phát xạ ở bước sóng khoảng 550nm. Theo ví dụ không hạn chế này, bước sóng isosbestic bằng 570nm có thể được chọn làm bước sóng phát xạ được dò thấy bằng đầu dò thứ nhất 222 và đầu dò thứ hai 224. Theo các khía cạnh khác, bước sóng phát

xạ của hệ thống 200 có thể được chọn để nằm trong khoảng phổ được đặc trưng bởi độ hấp thụ tương đối thấp của các nhóm mang màu bên trong mô của đối tượng bị bệnh 202. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, độ hấp thụ thấp của các nhóm mang màu ở bước sóng phát xạ được chọn này có thể làm giảm tổn thất của ánh sáng được phát ra bởi chất huỳnh quang ngoại sinh và tăng cường hiệu suất phát hiện huỳnh quang.

Theo các khía cạnh khác nhau, nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể là nguồn ánh sáng bất kỳ được tạo cấu hình để phân phối ánh sáng ở bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ. Thông thường, nguồn ánh sáng thứ nhất 218 phân phối ánh sáng ở cường độ đủ để xuyên qua mô của đối tượng bị bệnh 202 đến chất huỳnh quang ngoại sinh ở cường độ đủ để duy trì cảm ứng phát xạ ánh sáng ở bước sóng phát xạ bởi chất huỳnh quang ngoại sinh. Thông thường, nguồn ánh sáng thứ nhất 218 phân phối ánh sáng ở cường độ đủ để xuyên qua mô của đối tượng bị bệnh 202 đến chất huỳnh quang ngoại sinh ở cường độ đủ để duy trì sau khi tán xạ và/hoặc hấp thụ để cảm ứng huỳnh quang ở bước sóng phát xạ bởi chất huỳnh quang ngoại sinh. Tuy nhiên, cường độ ánh sáng được phân phối bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 được giới hạn ở trị số giới hạn trên để phòng ngừa các tác dụng không mong muốn như bỏng mô, phá hủy tế bào, và/hoặc tẩy trắng quang học của chất huỳnh quang ngoại sinh và/hoặc các nhóm mang màu nội sinh ở da (“tự huỳnh quang”).

Tương tự, nguồn ánh sáng thứ hai 220 phân phối ánh sáng ở bước sóng phát xạ của chất huỳnh quang ngoại sinh ở cường độ được tạo cấu hình để tạo ra năng lượng đủ để truyền qua kết hợp tán xạ và hấp thụ qua vùng thứ nhất 206 của đối tượng bị bệnh và ra khỏi vùng thứ hai 208 và vùng thứ ba 210 vẫn duy trì cường độ đủ để phát hiện lần lượt bằng đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224. Như với nguồn ánh sáng thứ nhất 218, cường độ ánh sáng được phát ra bởi nguồn ánh sáng thứ hai 220 được giới hạn ở trị số giới hạn trên để phòng ngừa các tác dụng không mong muốn như tổn thương mô hoặc tẩy trắng quang học đã mô tả trước đây.

Theo các khía cạnh khác nhau, nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể là nguồn ánh sáng bất kỳ thích hợp để sử dụng với các hệ thống và thiết bị chuẩn đoán hình ảnh bằng huỳnh quang dùng trong y tế. Các ví dụ không giới hạn về các nguồn ánh sáng thích hợp bao gồm: LED, đèn hai cực laze, đèn laze xung, đèn laze sóng liên tục, đèn hồ quang xenon hoặc đèn hơi thủy ngân có bộ lọc kích thích, đèn laze, và nguồn ánh sáng siêu liên tục. Theo một khía cạnh, nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và/hoặc nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể phát ra ánh sáng ở băng phổ hẹp thích hợp để theo dõi nồng độ của chất huỳnh quang ngoại sinh bằng cách sử dụng phương pháp theo sáng chế. Theo một khía cạnh khác, nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể phát ra ánh sáng ở băng phổ tương đối rộng.

Theo một khía cạnh, quá trình chọn lọc cường độ ánh sáng được phát ra bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 bằng hệ thống 200 có thể bị ảnh hưởng bởi một hoặc nhiều yếu tố bất kỳ trong số ít nhất vài yếu tố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mức độ tiếp xúc tối đa cho phép (Maximum Permissible Exposure: MPE) đối với da tiếp xúc với chùm laze theo các tiêu chuẩn quy định hiện hành như tiêu chuẩn ANSI Z136.1. Theo một khía cạnh khác, cường độ ánh sáng của hệ thống 200 có thể được chọn để giảm nguy cơ tẩy trắng quang học của nguồn huỳnh quang ngoại sinh và/hoặc các nhóm mang màu khác bên trong mô của đối tượng bị bệnh 202 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: collagen, keratin, elastin, hemoglobin bên trong hồng cầu và/hoặc melanin bên trong tế bào hắc tố. Theo một khía cạnh khác, cường độ ánh sáng của hệ thống 200 có thể được chọn để phát ra tín hiệu huỳnh quang có thể phát hiện từ nguồn huỳnh quang ngoại sinh bên trong mô của đối tượng bị bệnh 202 và đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và/hoặc đầu dò ánh sáng thứ hai. Theo một khía cạnh khác, cường độ ánh sáng của hệ thống 200 có thể được chọn để tạo ra năng lượng ánh sáng cao thích hợp đồng thời làm giảm tiêu thụ năng lượng, ngăn ngừa sự gia nhiệt/gia nhiệt quá mức của nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220, và/hoặc làm giảm thời gian tiếp xúc của da của đối tượng bị bệnh với ánh sáng từ đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và/hoặc đầu dò ánh sáng thứ hai.

Theo các khía cạnh khác nhau, cường độ nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể được điều biến để bù lại một hoặc nhiều yếu tố bất kỳ trong số ít nhất vài yếu tố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: mức độ khác biệt theo từng đối tượng về nồng độ của các nhóm mang màu bên trong đối tượng bị bệnh 202, như sự thay đổi sắc tố da. Theo các khía cạnh khác, mức tăng phát hiện của các đầu dò ánh sáng có thể được điều biến tương tự để bù lại thay đổi về mức độ khác biệt theo từng đối tượng về các đặc tính của da. Theo một khía cạnh, sự thay đổi sắc tố da có thể xảy ra ở giữa hai đối tượng bị bệnh khác nhau 202, hoặc giữa hai vị trí khác nhau trên cùng đối tượng bị bệnh 202. Theo một khía cạnh, bước điều biến ánh sáng có thể bù lại thay đổi về đường dẫn truyền quang học được tạo ra bởi ánh sáng xuyên qua mô của đối tượng bị bệnh 202. Đường dẫn truyền quang học có thể thay đổi do một hoặc nhiều yếu tố bất kỳ trong số ít nhất vài yếu tố bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: thay đổi về khoảng cách ngăn cách giữa các nguồn ánh sáng và các đầu dò ánh sáng của hệ thống 200; thay đổi về mức độ gắn chặt của đầu cảm biến 204 vào da của đối tượng bị bệnh 202; thay đổi về công suất phát sáng của các nguồn ánh sáng do sự tiếp xúc của các nguồn ánh sáng với các yếu tố môi trường như nhiệt và độ ẩm; thay đổi về độ nhạy cảm của các đầu dò ánh sáng do sự tiếp xúc của các đầu dò ánh sáng với các yếu tố môi trường như nhiệt và độ ẩm; điều biến thời lượng của quá trình chiếu sáng bằng các nguồn ánh sáng, và thông số vận hành liên quan bất kỳ khác.

Theo các khía cạnh khác nhau, nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể được tạo cấu hình để điều biến cường độ ánh sáng được phát ra khi cần theo một hoặc nhiều yếu tố bất kỳ nêu trên. Theo một khía cạnh, khi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 là các thiết bị được tạo cấu hình để chiếu sáng liên tục khi cần, ví dụ các nguồn ánh sáng đèn LED, cường độ ánh sáng có thể được điều biến điện tử bằng cách sử dụng các phương pháp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp điều biến điện thế, cường độ dòng điện, và/hoặc năng lượng được cấp cho nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và/hoặc nguồn ánh sáng thứ hai 220. Theo một khía cạnh khác, cường độ ánh sáng có thể được điều biến bằng cách sử dụng các phương pháp quang học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: hút một phần hoặc toàn bộ ánh sáng thoát ra khỏi nguồn ánh sáng thứ nhất

218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 bằng cách sử dụng thiết bị quang học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: màn ngăn, màng chắn, và/hoặc một hoặc nhiều bộ lọc; làm lệch hướng đường dẫn của ánh sáng thoát ra khỏi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 ra xa khỏi vùng thứ nhất 206 của đối tượng bị bệnh bằng cách sử dụng thiết bị quang học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở thấu kính, gương, và/hoặc lăng kính.

Theo các khía cạnh khác nhau, cường độ ánh sáng được phát ra bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể được điều biến bằng cách kiểm soát thông lượng laze, được xác định là tỷ lệ năng lượng bên trong chùm ánh sáng được phát ra. Theo một khía cạnh, thông lượng laze có thể được giới hạn trong phạm vi được xác định bằng các tiêu chuẩn an toàn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tiêu chuẩn ANSI để tiếp xúc với năng lượng laze như ANSI Z136.1. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, thông lượng tối đa của ánh sáng được phân phối vào đối tượng bị bệnh 202 có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bước sóng của ánh sáng được phân phối và khoảng thời gian tiếp xúc với ánh sáng. Theo các khía cạnh khác nhau, thông lượng tối đa của ánh sáng có thể nằm trong khoảng từ 0,003 J/cm² đối với ánh sáng được phân phối ở các bước sóng nhỏ hơn khoảng 302nm đến 1 J/cm² đối với ánh sáng được phân phối ở các bước sóng nằm trong khoảng từ 1500nm đến 1800nm trong khoảng thời gian lên đến khoảng 10 giây. Đối với ánh sáng được phân phối ở các bước sóng nằm trong khoảng từ 400nm đến 1400nm (ánh sáng nhìn thấy/ánh sáng hồng ngoại gần) thông lượng tối đa có thể khoảng 0,6 J/cm² trong khoảng thời gian lên đến khoảng 10 giây, và lên đến khoảng 0,2 J/cm² trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 10 giây đến 30000 giây. Trong quá trình tiếp xúc kéo dài, ánh sáng phân phối được giới hạn đến mật độ năng lượng tối đa (W/cm²) theo các tiêu chuẩn ANSI: ánh sáng nhìn thấy/ánh sáng hồng ngoại gần được giới hạn đến 0,2 W/cm² và ánh sáng hồng ngoại xa được giới hạn đến khoảng 0,1 W/cm². Không bị giới hạn ở lý thuyết cụ thể, thời gian tiếp xúc kéo dài với ánh sáng được phân phối ở các bước sóng UV thường không được khuyến cáo theo các tiêu chuẩn ANSI.

Theo một khía cạnh khác, thông lượng của ánh sáng ở bước sóng kích thích được phát ra bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 có thể được điều biến để tạo ra năng lượng đủ để truyền qua da trong vùng thứ nhất 206 của đối tượng bị bệnh 202 đến chất huỳnh quang ngoại sinh mà không gây ra tác dụng tẩy trắng quang học, và chiếu sáng chất huỳnh quang ngoại sinh với năng lượng đủ để cảm ứng huỳnh quang có thể phát hiện ở đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và/hoặc đầu dò ánh sáng thứ hai 224. Theo một khía cạnh khác, thông lượng của ánh sáng ở bước sóng phát xạ được phát ra bởi nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể được điều biến để tạo ra năng lượng đủ để truyền qua da trong vùng thứ nhất 206 của đối tượng bị bệnh 202 và qua da trong vùng thứ hai 208 và vùng thứ ba 210 mà không gây ra tác dụng tẩy trắng quang học để phát ra ánh sáng có thể phát hiện lần lượt ở đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224. Theo một ví dụ không hạn chế, thông lượng của ánh sáng được phát ra bởi nguồn ánh sáng ở bước sóng bằng 450nm hoặc 500nm có thể được giới hạn tương ứng đến 1,5 và 5 mW/cm² để phòng ngừa tác dụng tẩy trắng quang học.

Theo các khía cạnh khác nhau, thông lượng của ánh sáng được phát ra bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể được điều biến bằng hệ thống và/hoặc thiết bị thích hợp bất kỳ nhưng không chỉ giới hạn ở hệ thống và thiết bị như đã mô tả trên đây. Bước điều biến này có thể được thực hiện một lần duy nhất trong quá trình vận hành của hệ thống 200, và do đó, thông lượng của ánh sáng được phát ra bởi mỗi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể tương đối ổn định trong suốt quá trình vận hành của hệ thống 200. Theo một khía cạnh khác, bước điều biến ánh sáng có thể được thực hiện ở các thời điểm riêng biệt trong suốt quá trình vận hành của hệ thống 200, hoặc bước điều biến ánh sáng có thể được thực hiện liên tục trong suốt quá trình vận hành của hệ thống 200.

Theo một khía cạnh, thông lượng của ánh sáng có thể được điều biến bằng cách điều chỉnh thủ công các chế độ cài đặt bất kỳ của nguồn điện và/hoặc các chế độ cài đặt bất kỳ của thiết bị quang học như đã mô tả trên đây khi hệ thống 200 được cấu hình ở chế độ kỹ thuật. Theo một khía cạnh khác, thông lượng của ánh sáng có thể được điều biến tự động thông qua một hoặc nhiều chương trình điều khiển được

mã hóa trong khối điều khiển nguồn ánh sáng của bộ điều khiển 212 như được mô tả dưới đây. Theo khía cạnh này, mức độ điều biến có thể được chỉ rõ ít nhất một phần dựa trên các đại lượng đo hồi tiếp thu được bởi các cảm biến khác nhau được bố trí trong đầu cảm biến 204 của hệ thống 200 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đầu dò ánh sáng bổ sung 226 và các cảm biến nhiệt độ 228 như được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Theo các khía cạnh khác nhau, ánh sáng được phát ra bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 cũng được đặc trưng bởi độ rộng xung, được xác định là khoảng thời gian của ánh sáng được phát ra. Mặc dù độ rộng xung thường được sử dụng để mô tả tính năng của nguồn ánh sáng phát ra ánh sáng ở các xung riêng biệt, như xung laze, nhưng cần hiểu rằng thuật ngữ “xung ánh sáng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ khối riêng biệt bất kỳ của ánh sáng được phát ra bởi nguồn ánh sáng đơn ở bước sóng đơn để cho phép thu nhận đại lượng đo đơn của huỳnh quang bằng hệ thống 200. Tương tự, thuật ngữ “độ rộng xung” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ khoảng thời gian của xung ánh sáng đơn được phát ra bởi nguồn ánh sáng đơn. Độ rộng xung thường được chọn dựa trên một hoặc nhiều yếu tố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: năng lượng ánh sáng được phân phối đủ để phát ra huỳnh quang có thể phát hiện từ chất huỳnh quang ngoại sinh mà không gây ra tác dụng tẩy trắng quang học chất huỳnh quang ngoại sinh hoặc các nhóm mang màu khác bên trong mô của đối tượng bị bệnh 202; tuân thủ các tiêu chuẩn an toàn đối với ánh sáng được phân phối vào các đối tượng bị bệnh như tiêu chuẩn ANSI; ánh sáng được phân phối ở tốc độ cao đủ để cho phép thu nhận dữ liệu ở tốc độ tương thích với việc theo dõi chức năng thận theo thời gian thực; tính năng của các nguồn ánh sáng được chọn, các đầu dò ánh sáng, và các thiết bị khác của hệ thống 200; duy trì thời hạn sử dụng của các nguồn ánh sáng, các đầu dò ánh sáng, và các thiết bị khác liên quan đến việc phát ra và phát hiện năng lượng ánh sáng; và các yếu tố liên quan bất kỳ khác.

Theo các khía cạnh khác nhau, độ rộng xung của ánh sáng được phát ra bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể được lập được chọn là khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 0,0001 giây đến 0,5 giây. Theo các

khía cạnh khác, độ rộng xung của ánh sáng được phát ra bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể độc lập được chọn là khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 0,0001 giây đến 0,001 giây, nằm trong khoảng từ 0,0005 giây đến 0,005 giây, nằm trong khoảng từ 0,001 giây đến 0,010 giây, nằm trong khoảng từ 0,005 giây đến 0,05 giây, nằm trong khoảng từ 0,01 giây đến 0,1 giây, nằm trong khoảng từ 0,05 giây đến 0,15 giây, nằm trong khoảng từ 0,1 giây đến 0,2 giây, nằm trong khoảng từ 0,15 giây đến 0,25 giây, nằm trong khoảng từ 0,2 giây đến 0,3 giây, nằm trong khoảng từ 0,25 giây đến 0,35 giây, nằm trong khoảng từ 0,3 giây đến 0,4 giây, nằm trong khoảng từ 0,35 giây đến 0,45 giây, và nằm trong khoảng từ 0,4 giây đến 0,5 giây. Theo một khía cạnh, độ rộng xung của ánh sáng được phát ra bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 đều bằng khoảng 0,1 giây, như được thể hiện trên Fig.5.

Theo một khía cạnh khác, ánh sáng được phát ra bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể còn được đặc trưng bởi tần số xung, được xác định là số lượng xung được phát ra bởi nguồn ánh sáng trong một giây. Mặc dù tần số xung thường được sử dụng để mô tả tính năng của nguồn ánh sáng phát ra ánh sáng ở các xung riêng biệt, như xung laze, nhưng cần hiểu rằng thuật ngữ “tần số xung” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ tốc độ phát ra xung ánh sáng riêng biệt bởi nguồn ánh sáng đơn ở bước sóng đơn liên quan đến bước thu nhận các đại lượng đo của huỳnh quang bằng hệ thống 200. Theo các khía cạnh khác nhau, tần số xung có thể được chọn dựa trên một hoặc nhiều yếu tố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: tuân thủ các tiêu chuẩn an toàn đối với ánh sáng được phân phối vào các đối tượng bị bệnh như tiêu chuẩn ANSI; tính năng của các nguồn ánh sáng được chọn, các đầu dò ánh sáng, và các thiết bị khác của hệ thống 200; tốc độ ánh sáng được phân phối tương thích với tốc độ thu nhận dữ liệu đủ nhanh để theo dõi chức năng thận theo thời gian thực; duy trì thời hạn sử dụng của các nguồn ánh sáng, các đầu dò ánh sáng, và các thiết bị khác liên quan đến việc phát ra và phát hiện năng lượng ánh sáng; và yếu tố liên quan bất kỳ khác.

Theo các khía cạnh khác nhau, các nguồn ánh sáng được tạo cấu hình để phân phối ánh sáng vào các mô của đối tượng bị bệnh 202 ở một vị trí duy nhất như vùng

thứ nhất 206, được thể hiện trên Fig.2. Theo một khía cạnh, ánh sáng được phân phối ở cả bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ vào cùng vùng thứ nhất 206 cho phép cả hai xung ánh sáng sử dụng chung ít nhất một phần đường dẫn quang học được truyền qua mô của đối tượng bị bệnh 202 ở giữa điểm đầu vào ở vùng thứ nhất 206 và điểm phát hiện ở vùng thứ hai 208 và vùng thứ ba 210. Như được mô tả chi tiết dưới đây, cách thức bố trí này của các đường dẫn quang học nâng cao chất lượng dữ liệu được phát ra bởi hệ thống 200.

Theo một khía cạnh, nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể được nối điều khiển với phương tiện phân phối ánh sáng thông thường. Theo một khía cạnh (không được thể hiện) mỗi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể được nối điều khiển tương ứng với sợi quang thứ nhất và sợi quang thứ hai, và sợi quang thứ nhất và sợi quang thứ hai có thể được nối với sợi quang thứ ba được tạo cấu hình để dẫn ánh sáng từ sợi quang thứ nhất và/hoặc sợi quang thứ hai vào vùng thứ nhất 206 của đối tượng bị bệnh 202. Theo một khía cạnh khác, nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể được nối điều khiển với sợi quang thông thường hoặc cơ cấu quang khác được tạo cấu hình để dẫn ánh sáng từ nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và/hoặc nguồn ánh sáng thứ hai 220 vào vùng thứ nhất 206 của đối tượng bị bệnh 202. Theo khía cạnh này, ánh sáng được phát ra bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể được dẫn theo mô hình đan xen vào sợi quang thông thường hoặc cơ cấu quang khác bằng cách sử dụng thiết bị quang học có thể điều chỉnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gương lưỡng sắc hoặc gương quay.

Theo một khía cạnh, hệ thống 200 có thể bao gồm đầu cảm biến 204 được trang bị bộ phận gắn cảm biến 912 được tạo cấu hình với một hoặc nhiều buồng bên trong đó các nguồn ánh sáng 218/220 và các đầu dò ánh sáng 222/224 có thể được gắn theo cách thức bố trí xác định trước. Theo một khía cạnh, được thể hiện trên Fig.9 và Fig.10, nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể được bố trí bên trong buồng nguồn 902 của bộ phận gắn cảm biến 912 được định vị bên trong đầu cảm biến 204 (xem Fig.9). Theo một khía cạnh, buồng nguồn 902 có thể bao gồm nguồn ánh sáng đèn LED thứ nhất 218 phát ra ánh sáng ở bước sóng

kích thích và nguồn ánh sáng đèn LED thứ hai 220 phát ra ánh sáng ở bước sóng phát xạ được nối điều khiển với độ mở phân phối ánh sáng đơn 1002 (xem Fig.10) được tạo ra thông qua tấm có lỗ 702, đảm bảo rằng cả hai bước sóng của ánh sáng (tức là kích thích và phát xạ) chiếu vào da của đối tượng bị bệnh 202 ở cùng một vị trí bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vùng thứ nhất 206 như được thể hiện trên Fig.2. Theo một khía cạnh, buồng nguồn 902 còn bao gồm điốt quang theo dõi thứ nhất 904 và điốt quang theo dõi thứ hai 906, được sử dụng để hiệu chỉnh các thay đổi về công suất đầu ra từ các nguồn ánh sáng đèn LED như được mô tả chi tiết dưới đây.

Theo một khía cạnh, chỉ một phần của năng lượng ánh sáng được phát ra bởi các nguồn ánh sáng đèn LED được phân phối vào da của đối tượng bị bệnh 202 qua độ mở phân phối ánh sáng đơn 1002. Theo một khía cạnh, da của đối tượng bị bệnh 202 tiếp nhận khoảng 1% năng lượng ánh sáng được phát ra bởi các nguồn ánh sáng LED. Theo các khía cạnh khác, da của đối tượng bị bệnh 202 tiếp nhận khoảng 2%, nằm trong khoảng từ 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 7,5%, nằm trong khoảng từ 10%, nằm trong khoảng từ 20%, và khoảng 50% năng lượng ánh sáng được phát ra bởi các nguồn ánh sáng LED. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, phần ánh sáng được phát ra bởi các nguồn ánh sáng đèn LED được phân phối vào da của đối tượng bị bệnh 202 có thể được gia tăng bằng cách tích hợp các chi tiết quang học bổ sung được tạo cấu hình để tập trung và/hoặc dẫn ánh sáng từ mỗi nguồn ánh sáng đèn LED vào độ mở phân phối ánh sáng 1002. Theo một khía cạnh khác, bộ khuếch tán có thể được sử dụng để kết hợp công suất đầu ra của các nguồn ánh sáng sao cho năng lượng ánh sáng được tạo ra đồng nhất ở bề mặt của da của đối tượng bị bệnh.

ii) Các đầu dò ánh sáng

Như được thể hiện trên Fig.2, hệ thống 200 còn bao gồm đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224 theo các khía cạnh khác nhau. Theo một khía cạnh, đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 được tạo cấu hình để đo ánh sáng không được lọc được phát ra từ mô của đối tượng bị bệnh 202 ở vùng thứ hai 208, và đầu dò ánh sáng thứ hai 224 được tạo cấu hình để đo ánh sáng được lọc được phát ra từ mô của đối tượng bị bệnh 202 ở vùng thứ ba 210. Theo khía cạnh này, đầu dò ánh

sáng thứ hai 224 còn bao gồm bộ lọc quang 244 được tạo cấu hình để ngăn ánh sáng ở bước sóng kích thích. Do đó, đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 được tạo cấu hình để đo ánh sáng được tiếp nhận ở cả bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ và đầu dò ánh sáng thứ hai 224 được tạo cấu hình để phát hiện ánh sáng được tiếp nhận chỉ ở bước sóng phát xạ. Kết hợp chiều sáng mô của đối tượng bị bệnh 202 bằng ánh sáng chỉ ở bước sóng kích thích và chỉ ở bước sóng phát xạ theo cách thức đan xen (xem Fig.5), các đại lượng đo từ đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224 có thể được phân tích như được mô tả dưới đây để đo huỳnh quang của chất huỳnh quang ngoại sinh và hiệu chỉnh các đại lượng đo huỳnh quang bằng cách loại bỏ ảnh hưởng của phản xạ khuếch tán của ánh sáng theo phương pháp hiệu chỉnh được mô tả dưới đây.

Theo các khía cạnh khác nhau, mỗi vùng thứ hai 208 và vùng thứ ba 210 bên trong mô của đối tượng bị bệnh 202, từ đó ánh sáng được dò thấy lần lượt bằng đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224, được ngăn cách bởi khoảng cách danh định so với vùng thứ nhất 206 để phân phối ánh sáng được phát ra bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220. Khoảng cách ngăn cách danh định này có thể được chọn để cân bằng hai hoặc nhiều ảnh hưởng có thể tác động đến chất lượng dữ liệu được dò thấy bằng các đầu dò ánh sáng. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, khi khoảng cách ngăn cách danh định tăng, tín hiệu tổng số được dò thấy từ các đầu dò ánh sáng có thể giảm do ánh sáng tán xạ dọc theo đường dẫn quang học dài hơn giữa nguồn ánh sáng và đầu dò ánh sáng. Ảnh hưởng này có thể được làm giảm bằng cách chọn lọc bước sóng phát xạ, có thể dẫn đến giảm ít tín hiệu huỳnh quang được dò thấy (tức là ánh sáng ở bước sóng phát xạ) so với các tín hiệu kết hợp với ánh sáng dò được ở các bước sóng kích thích khi khoảng cách ngăn cách danh định tăng. Khoảng cách ngăn cách danh định càng dài thì độ nhạy với thay đổi tín hiệu càng cao do thay đổi các đặc tính quang học của mô.

Theo một khía cạnh, khoảng cách ngăn cách danh định có thể nằm trong khoảng từ 0mm (tức là các nguồn ánh sáng và các đầu dò ánh sáng ở cùng vị trí) đến 10mm. Theo các khía cạnh khác, khoảng cách ngăn cách danh định có thể nằm trong khoảng từ 1mm đến 8mm, nằm trong khoảng từ 2mm đến 6mm, và nằm trong

khoảng từ 3mm đến 5mm. Theo các khía cạnh khác, khoảng cách ngăn cách danh định có thể bằng 0mm, nằm trong khoảng từ 1mm, nằm trong khoảng từ 2mm, nằm trong khoảng từ 3mm, khoảng 4mm, khoảng 5mm, khoảng 6mm, khoảng 8mm, và khoảng 10mm. Theo một khía cạnh, khoảng cách ngăn cách danh định có thể khoảng 4mm để cân bằng các ảnh hưởng cạnh tranh của hiện tượng giảm theo hàm logarit của tín hiệu và kích cỡ giảm của tín hiệu nền so với tín hiệu từ chất huỳnh quang ngoại sinh.

Như được thể hiện trên Fig.9, đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 có thể được định vị bên trong ô dò thứ nhất 908 của bộ phận gắn cảm biến 912 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224 có thể được định vị bên trong ô dò thứ hai 910 của bộ phận gắn cảm biến 912 bên trong đầu cảm biến 204. Đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224 có thể tiếp nhận ánh sáng từ mô của đối tượng bị bệnh 202 lần lượt thông qua độ mở đầu dò thứ nhất 1004 và độ mở đầu dò thứ hai 1006. Theo một khía cạnh, độ mở đầu dò thứ nhất 1004, độ mở đầu dò thứ hai 1006, và độ mở phân phối ánh sáng 1002 được ngăn cách với nhau bởi khoảng cách ngăn cách danh định được mô tả trên đây bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khoảng cách ngăn cách danh định bằng 4mm. Theo một khía cạnh, ô dò thứ nhất 908, ô dò thứ hai 910, và buồng nguồn ánh sáng 902 của bộ phận gắn cảm biến 912 có thể được ngăn cách quang học với nhau để đảm bảo rằng ánh sáng từ các nguồn ánh sáng 218/220 không chiếu đến các đầu dò ánh sáng 222/224 mà không nổi qua da của đối tượng bị bệnh 202. Sự ngăn cách giữa hai ô dò 908/910 đảm bảo rằng tín hiệu huỳnh quang được phát hiện từ chất huỳnh quang ngoại sinh có thể phân biệt được với ánh sáng kích thích không được lọc, như được mô tả chi tiết dưới đây.

Theo một khía cạnh, ba lỗ 704 của tấm có lỗ 702 (xem Fig.7) là các lỗ hình tròn có đường kính nằm trong khoảng từ 0,5mm đến 5mm. Theo các khía cạnh khác, các lỗ này có đường kính có thể nằm trong khoảng từ 0,5mm đến 1,5mm, nằm trong khoảng từ 1mm đến 2mm, nằm trong khoảng từ 1,5mm đến 2,5mm, nằm trong khoảng từ 2mm đến 3mm, nằm trong khoảng từ 2,5mm đến 3,5mm, nằm trong khoảng từ 3mm đến 4mm, nằm trong khoảng từ 3,5mm đến 4,5mm, và nằm trong khoảng từ 4mm đến 5mm.

Theo một khía cạnh, ba lỗ 704 của tấm có lỗ 702 là các lỗ hình tròn có đường kính khoảng 1mm. Đường kính hữu hạn này của các lỗ có thể tạo ra khoảng cách ngăn cách nguồn-đầu dò nhỏ hơn khoảng cách ngăn cách danh định do hiện tượng giảm theo hàm logarit của tín hiệu với khoảng cách ngăn cách tăng từ các nguồn ánh sáng ở mặt phân cách da của đầu cảm biến 204.

Theo các khía cạnh khác nhau, các đầu dò ánh sáng 222/224 của hệ thống 200 có thể là đầu dò ánh sáng thích hợp bất kỳ mà không bị giới hạn. Các ví dụ không giới hạn về đầu dò ánh sáng thích hợp bao gồm: đầu dò phát xạ ánh sáng như ống nhân quang, ống quang điện, và đầu dò dạng tấm vi kênh; đầu dò quang điện như LED được thiên áp ngược để hoạt động như điốt quang, điện trở quang, điốt quang, tranzito quang; và đầu dò ánh sáng thích hợp bất kỳ khác. Theo một khía cạnh, các đầu dò ánh sáng 222/224 có độ nhạy đủ để phát hiện huỳnh quang được phát ra bởi chất huỳnh quang ngoại sinh bên trong mô của các đối tượng bị bệnh 202 mà chứa melanin với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 40% melanin trong lớp biểu bì và thể tích máu nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2% thể tích da. Theo một khía cạnh, các đầu dò ánh sáng 222/224 có thể là cơ cấu bộ nhân quang silic (Silicon Photomultiplier: SPM).

Theo một khía cạnh, đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 có thể được tạo cấu hình để phát hiện ánh sáng ở cả tần số kích thích và tần số phát xạ, và đầu dò ánh sáng thứ hai 224 có thể được tạo cấu hình để phát hiện ánh sáng chỉ ở tần số phát xạ. Theo một khía cạnh, đầu dò ánh sáng thứ hai 224 có thể chỉ đáp ứng với ánh sáng có bước sóng phát xạ do thiết kế và vật liệu chế tạo các linh kiện cảm biến của đầu dò ánh sáng thứ hai 224. Theo một khía cạnh khác, đầu dò ánh sáng thứ hai 224 có thể đáp ứng với khoảng rộng hơn của bước sóng ánh sáng, như có thể được bố trí phía sau bộ lọc quang được tạo cấu hình để chỉ truyền một phần ánh sáng tới có bước sóng phát xạ và còn được tạo cấu hình để ngăn dẫn truyền ánh sáng có bước sóng nằm ngoài bước sóng phát xạ.

Bộ lọc quang thích hợp bất kỳ có thể được chọn để sử dụng với đầu dò ánh sáng thứ hai 224 để phát hiện ánh sáng chọn lọc ở bước sóng phát xạ. Các ví dụ không giới hạn về bộ lọc quang thích hợp bao gồm bộ lọc hấp thụ và bộ lọc giao

thoa/lưỡng sắc. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, tính năng của bộ lọc hấp thụ không thay đổi đáng kể với góc của ánh sáng tới, trong khi đó tính năng của bộ lọc giao thoa/lưỡng sắc là nhạy cảm với góc của ánh sáng tới và có thể cần các thiết bị hiệu chỉnh quang học bổ sung để lọc hữu hiệu phân bố ánh sáng Lambertian tương ứng của ánh sáng được phát ra từ da của đối tượng bị bệnh 202.

Theo một khía cạnh, đầu dò ánh sáng thứ hai 224 có thể được bố trí phía sau bộ lọc hấp thụ thông dài được tạo cấu hình để truyền ánh sáng có bước sóng cao hơn bước sóng xác định trước đến đầu dò ánh sáng thứ hai 224. Theo một ví dụ không hạn chế, đầu dò ánh sáng thứ hai 224 có thể được bố trí phía sau bộ lọc thông dài OG530 được tạo cấu hình để truyền ánh sáng có bước sóng cao hơn khoảng 530nm. Các ví dụ khác không giới hạn về thích hợp bộ lọc bao gồm bộ lọc Hoya O54 và bộ lọc Hoya CM500.

Theo các khía cạnh khác nhau, bộ lọc hấp thụ 244 được tạo cấu hình để hấp thụ bước sóng kích thích ánh sáng có thể được định vị bên trong ô dò thứ hai 910 ở giữa đầu dò ánh sáng thứ hai 224 và độ mở đầu dò thứ hai 1006. Theo một khía cạnh, bộ lọc hấp thụ 244 có thể được chế tạo từ thủy tinh Schott OG530. Chiều dày của bộ lọc hấp thụ 244 có thể được chọn để tạo ra mật độ quang đủ để lọc ánh sáng kích thích bởi khoảng ba bậc độ lớn. Theo một khía cạnh, chiều dày của bộ lọc hấp thụ 244 có thể nằm trong khoảng từ 1mm đến 10mm. Theo các khía cạnh khác, chiều dày của bộ lọc hấp thụ 244 có thể nằm trong khoảng từ 1mm đến 8mm, nằm trong khoảng từ 2mm đến 6mm, và nằm trong khoảng từ 3mm đến 5mm. Theo các khía cạnh khác, chiều dày của bộ lọc hấp thụ 244 có thể khoảng 1mm, khoảng 2mm, khoảng 3mm, khoảng 4mm, khoảng 5mm, khoảng 6mm, khoảng 7mm, khoảng 8mm, khoảng 9mm, và khoảng 10mm. Theo một khía cạnh, bộ lọc hấp thụ 244 là bộ lọc có chiều dày bằng 3mm được chế tạo từ thủy tinh Schott OG530.

Theo một khía cạnh khác, bộ khuếch tán quang học có thể được bố trí bên trong buồng nguồn ánh sáng 902. Theo khía cạnh này, bộ khuếch tán quang học cho phép giao thoa ánh sáng chiếu vào buồng nguồn ánh sáng 902 từ nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220. Bằng cách giao thoa ánh sáng từ nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 bằng cách sử dụng bộ khuếch tán

quang học trước khi chiếu sáng vùng thứ nhất 206 của đối tượng bị bệnh 202, độ tương tự của các đường dẫn quang học được tạo ra bởi ánh sáng có bước sóng phát xạ và ánh sáng có bước sóng kích thích thông qua mô của đối tượng bị bệnh được tăng cường hơn so với các đường dẫn quang học tương ứng được tạo ra bởi ánh sáng không được giao thoa, nhờ đó làm giảm nguồn biến đổi tiềm năng.

Theo một khía cạnh, vật liệu trong suốt được tạo cấu hình để truyền ánh sáng ở cả bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ có thể được định vị bên trong ô dò thứ nhất 908 ở giữa đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và độ mở đầu dò thứ nhất 1004. Theo khía cạnh này, vật liệu trong suốt có thể là vật liệu bất kỳ có đặc tính quang học tương tự như vật liệu của bộ lọc hấp thụ 244 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chiều dày và chỉ số khúc xạ. Theo một khía cạnh, vật liệu trong suốt bên trong ô dò thứ nhất 908 có thể là thủy tinh silic oxit nóng chảy có chiều dày tương tự như bộ lọc hấp thụ 244.

Theo một ví dụ không hạn chế, phổ truyền qua của bộ lọc OG 530 được thể hiện trên Fig.3. Như được thể hiện trên Fig.3, phổ truyền qua của bộ lọc OG 530 chồng chập với phổ phát xạ của chất huỳnh quang ngoại sinh MB-102 và phổ phát xạ của ánh sáng đèn LED màu xanh lá cây được sử dụng làm nguồn ánh sáng thứ hai 220 (bước sóng phát xạ). Ngoài ra, phổ truyền qua của bộ lọc OG 530 không bao gồm phổ phát xạ của ánh sáng đèn LED màu xanh dương được sử dụng làm nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và phổ hấp thụ của chất huỳnh quang ngoại sinh MB-102 (bước sóng kích thích).

Theo một khía cạnh, vật liệu trong suốt như thủy tinh 246 và bộ lọc hấp thụ 244 có thể được gắn chặt vào các gờ được tạo ra lần lượt bên trong ô dò thứ nhất 908 và ô dò thứ hai 910. Vật liệu trong suốt như thủy tinh 246 và bộ lọc quang 244 có thể gắn chặt đúng vị trí bằng cách sử dụng vật liệu chắn sáng và/hoặc vật liệu kết dính hấp thụ ánh sáng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, epoxy đen để đảm bảo rằng toàn bộ ánh sáng được tiếp nhận thông qua độ mở đầu dò thứ nhất 1004 và độ mở đầu dò thứ hai 1006 truyền thông qua bộ lọc quang 244 hoặc thủy tinh 246 trước khi phát hiện bằng đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224. Theo một khía cạnh khác, các mặt của bộ lọc quang 244 hoặc thủy tinh 246 có thể được

son đen bằng lớp phủ hấp thụ ánh sáng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mực tàu để đảm bảo rằng ánh sáng không chiếu đến đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224 mà không xuyên qua bộ lọc quang 244 hoặc thủy tinh 246.

Theo một khía cạnh, chiều cao của các ô dò 908/910, kết hợp với đường kính của các độ mở đầu dò 1004/1006 có thể giới hạn phần ánh sáng được phát ra từ vùng thứ hai 208 và vùng thứ ba 210 của da của đối tượng bị bệnh chiếu đến các vùng hoạt động của các đầu dò ánh sáng 222/224 do phân bố Lambertian của góc của ánh sáng thoát ra khỏi da của đối tượng bị bệnh. Theo một khía cạnh, phần ánh sáng được phát ra từ vùng thứ hai 208 và vùng thứ ba 210 của da của đối tượng bị bệnh được tiếp nhận bằng các đầu dò ánh sáng 222/224 có thể nằm trong khoảng từ 5% đến 90%. Theo các khía cạnh khác, phần ánh sáng có thể nằm trong khoảng từ 5% đến 15%, nằm trong khoảng từ 10% đến 20%, nằm trong khoảng từ 15% đến 25%, nằm trong khoảng từ 20% đến 30%, nằm trong khoảng từ 25% đến 35%, nằm trong khoảng từ 30% đến 40%, nằm trong khoảng từ 35% đến 45%, nằm trong khoảng từ 40% đến 60%, nằm trong khoảng từ 50% đến 70%, và nằm trong khoảng từ 60% đến 90%.

Theo một khía cạnh, đối với đầu cảm biến 204 được thể hiện trên Fig.6 và Fig.7 có các lỗ có đường kính 1mm 1002/1004/1006, khoảng 10% ánh sáng được phát ra từ bề mặt của da của đối tượng bị bệnh có thể chiếu đến vùng hoạt động của các đầu dò ánh sáng 222/224 được phát hiện. Theo các khía cạnh khác nhau, đầu cảm biến 204 có thể còn bao gồm các linh kiện quang học bổ sung bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thấu kính và/hoặc lăng kính được tạo cấu hình để bù lại phân bố Lambertian của các góc ánh sáng để tăng cường phần ánh sáng được phát ra từ da của đối tượng bị bệnh được chiếu đến vùng hoạt động của các đầu dò ánh sáng 222/224.

iii) Các cảm biến nhiệt độ

Như được thể hiện trên Fig.2, đầu cảm biến 204 có thể còn bao gồm một hoặc nhiều cảm biến nhiệt độ bổ sung 228 được tạo cấu hình để theo dõi nhiệt độ của các vùng khác nhau bên trong đầu cảm biến 204 và ở vùng lân cận của đầu cảm biến 204. Các ví dụ không giới hạn về vùng thích hợp có nhiệt độ có thể được theo dõi

bằng một hoặc nhiều cảm biến nhiệt độ bổ sung 228 bao gồm: nhiệt độ ở bề mặt da của đối tượng bị bệnh 202; nhiệt độ ở vùng lân cận của nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và/hoặc nguồn ánh sáng thứ hai 220; nhiệt độ môi trường bên ngoài đầu cảm biến 204; nhiệt độ của vỏ 600 của đầu cảm biến 204; và vùng thích hợp bất kỳ khác. Theo một khía cạnh, các cảm biến nhiệt độ bổ sung 228 có thể được tạo cấu hình để theo dõi nhiệt độ ở vùng lân cận của các linh kiện điện nhạy cảm với nhiệt độ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các nguồn ánh sáng 218/220 như các đèn LED, các đầu dò ánh sáng 222/224 như bộ nhân quang silic (Silicon Photomultiplier: SPM), và các linh kiện điện nhạy cảm với nhiệt độ bất kỳ khác của đầu cảm biến 204. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều nhiệt độ được đo bằng một hoặc nhiều cảm biến nhiệt độ bổ sung 228 có thể được sử dụng làm tín hiệu hồi tiếp trong phương pháp kiểm soát một hoặc nhiều thiết bị nhạy cảm với nhiệt độ của hệ thống 200 như được mô tả dưới đây.

Theo một ví dụ không hạn chế, đại lượng đo nhiệt độ có thể được sử dụng để kiểm soát mức năng lượng ánh sáng được phát ra bởi đèn LED được sử dụng làm nguồn ánh sáng thứ nhất 218 hoặc nguồn ánh sáng thứ hai 220. Theo ví dụ này, nhiệt độ của đèn LED được đo bằng cảm biến nhiệt độ thứ hai 1108 (xem Fig.11) có thể được sử dụng trong phương pháp kiểm soát để điều biến mức năng lượng được cấp cho đèn LED nguồn ánh sáng để bù lại ảnh hưởng của nhiệt độ đèn LED đến công suất phát sáng của đèn LED. Theo một khía cạnh khác, các cảm biến nhiệt độ bổ sung 228 có thể theo dõi nhiệt độ của các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220 để theo dõi và/hoặc bù lại biến thiên nhiệt độ của các đèn LED cũng như để theo dõi và/hoặc bù lại độ truyền qua phụ thuộc nhiệt độ của các bộ lọc quang để duy trì các bước sóng phát ra tương đối không đổi.

Theo một ví dụ không giới hạn khác, cảm biến nhiệt độ bổ sung 228 có thể được bao gồm trong đầu cảm biến 204 ở dạng điện trở nhiệt 816 (xem Fig.8) được tạo cấu hình để theo dõi nhiệt độ của vỏ 600 ở vùng lân cận của bề mặt tiếp xúc 606 của đầu cảm biến 204. Như được thể hiện trên Fig.7, Fig.8, và Fig.9, điện trở nhiệt 816 có thể được gắn vào tín hiệu cảm biến nhiệt độ lỗ hở 706 trong tấm có lỗ 702 theo một khía cạnh. Theo khía cạnh này, khoảng 918 giữa bảng mạch (không được

thể hiện) và vỏ bên dưới 604 có thể được chèn bằng keo dẫn nhiệt để đảm bảo dẫn nhiệt và tản nhiệt tốt.

Theo ví dụ này, nhiệt độ vỏ đo được có thể được sử dụng để điều biến công suất phát sáng của đầu cảm biến 204 để ngăn ngừa gia nhiệt quá mức da của đối tượng bị bệnh 202 trong quá trình sử dụng. Theo một khía cạnh khác, các cảm biến nhiệt độ bổ sung 228 có thể theo dõi nhiệt độ của các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220 để theo dõi và/hoặc bù lại biến thiên nhiệt độ của các đèn LED để cho phép duy trì các bước sóng phát ra tương đối không đổi bởi các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220.

Theo một khía cạnh khác, nhiệt độ được đo bằng một hoặc nhiều cảm biến nhiệt độ bổ sung 228 có thể tạo ra độ an toàn cho đối tượng bằng cách ngắt một hoặc nhiều thiết bị điện bao gồm các nguồn ánh sáng 218/220 và/hoặc các đầu dò ánh sáng 222/224 khi tình trạng quá nhiệt được phát hiện. Theo một khía cạnh, tình trạng quá nhiệt có thể được chỉ báo khi nhiệt độ vỏ được phát hiện bằng điện trở nhiệt 816 lớn hơn khoảng 40°C . Theo các khía cạnh khác, tình trạng quá nhiệt có thể được phát hiện của nhiệt độ vỏ lớn hơn khoảng $40,5^{\circ}\text{C}$ hoặc lớn hơn khoảng $41,0^{\circ}\text{C}$.

B. Bộ điều khiển

Như được thể hiện trên Fig.2, hệ thống 200 theo các khía cạnh khác nhau có thể bao gồm bộ điều khiển 212 được tạo cấu hình để vận hành các nguồn ánh sáng 218/200 và các đầu dò ánh sáng 222/224 theo cách thức phối hợp để thu được nhiều đại lượng đo được sử dụng để thu được huỳnh quang của chất huỳnh quang ngoại sinh bên trong mô của đối tượng bị bệnh 202, hiệu chỉnh dữ liệu huỳnh quang để loại bỏ ảnh hưởng của phản xạ khuếch tán của ánh sáng như được mô tả dưới đây, và chuyển đổi các đại lượng đo huỳnh quang thành thông số tương ứng của chức năng thận của đối tượng bị bệnh 202. Fig.11 là sơ đồ thể hiện mạch điện 1100 thể hiện cách thức bố trí của các linh kiện điện khác nhau cho phép vận hành hệ thống 200 theo một khía cạnh. Theo một khía cạnh, bộ điều khiển 212 có thể là thiết bị điện toán còn bao gồm bộ thao tác 214 và bộ hiển thị 216.

i) Bộ điều khiển nguồn ánh sáng

Như được thể hiện trên Fig.2, bộ điều khiển 212 có thể bao gồm bộ điều khiển nguồn ánh sáng 230 được tạo cấu hình để vận hành nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 để phát ra ánh sáng tương ứng ở bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ theo cách thức phối hợp để phát ra chuỗi xung lặp lại như được thể hiện trên Fig.5. Theo các khía cạnh khác nhau, bộ điều khiển nguồn ánh sáng 230 có thể phát ra nhiều tín hiệu ánh sáng điều khiển mã hóa một hoặc nhiều thông số điều khiển ánh sáng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: kích hoạt hoặc giải kích hoạt mỗi nguồn ánh sáng; định thời tương ứng của kích hoạt hoặc giải kích hoạt mỗi nguồn ánh sáng để cho phép độ rộng xung ánh sáng, tốc độ lặp xung, năng lượng điện được cấp cho nguồn ánh sáng hoặc thông số khác liên quan đến thông lượng xung ánh sáng hoặc năng lượng xung ánh sáng; thông số đặc hiệu nguồn ánh sáng khác điều khiển công suất phát sáng của nguồn ánh sáng; và thông số điều khiển ánh sáng liên quan bất kỳ khác. Theo một khía cạnh, bộ điều khiển nguồn ánh sáng 230 có thể tiếp nhận một hoặc nhiều đại lượng đo hồi tiếp được sử dụng để điều biến nhiều tín hiệu điều khiển để bù lại biến thiên tính năng của các nguồn ánh sáng để duy trì công suất phát ra tương đối ổn định của ánh sáng từ các nguồn ánh sáng. Các ví dụ không giới hạn về các đại lượng đo hồi tiếp được sử dụng bởi bộ điều khiển nguồn ánh sáng 230 bao gồm: công suất phát sáng của các nguồn ánh sáng 218/220 được đo bên trong buồng nguồn 902 tương ứng bằng điốt quang theo dõi thứ nhất 904 và điốt quang theo dõi thứ hai 906, nhiệt độ của các nguồn ánh sáng 218/220, và đại lượng đo hồi tiếp bất kỳ khác liên quan đến việc theo dõi tính năng của các nguồn ánh sáng 218/220.

Theo một ví dụ không hạn chế, bộ điều khiển nguồn ánh sáng 230 có thể được tạo cấu hình để vận hành các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220. Theo ví dụ này, công suất phát sáng của các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220 có thể được điều khiển bằng cách điều khiển cường độ dòng điện được cấp cho mỗi đèn LED. Theo một khía cạnh, bộ điều khiển nguồn ánh sáng 230 có thể bao gồm ít nhất một bộ tạo dạng sóng 1122 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mảng cổng có thể lập trình (Field Programmable Gate Array: FPGA) với DAC 16 bit 1124 được nối điều khiển với nguồn dòng đèn LED 1126, như được thể hiện trên Fig.11. Theo một khía cạnh, các dạng sóng được tạo ra bởi ít nhất một bộ tạo dạng sóng 1122 bao gồm, nhưng

không chỉ giới hạn ở sóng vuông, có thể điều khiển công suất phát ra từ nguồn dòng đèn LED 1126. Theo một khía cạnh, cường độ dòng điện được cấp cho các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220 có thể được điều chỉnh dựa trên các tín hiệu dạng sóng được tạo ra bởi bộ tạo dạng sóng/FPGA 1122.

Như được thể hiện trên Fig.5, theo một khía cạnh, mỗi chuỗi xung ánh sáng 500 bao gồm xung ánh sáng có bước sóng phát xạ 502 và xung ánh sáng có bước sóng kích thích 504 đều được tạo ra từ các sóng vuông 506 được phát ra bởi nguồn ánh sáng đèn LED thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng đèn LED thứ hai 220. Như được thể hiện trên Fig.11, sóng vuông được tạo ra bởi bộ tạo dạng sóng 1122 được tiếp nhận bằng nguồn dòng đèn LED 1126. Dòng điện được tạo ra bởi nguồn dòng đèn LED bao gồm dạng sóng vuông tương tự như dạng sóng được tạo ra bởi bộ tạo dạng sóng 1122. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, do cường độ ánh sáng được phát ra bởi các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220 tỷ lệ thuận với cường độ dòng điện được tiếp nhận, ánh sáng được phát ra bởi các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220 cũng bao gồm dạng sóng vuông như được thể hiện trên Fig.5. Theo một khía cạnh khác, như được mô tả chi tiết dưới đây, sóng vuông được phát ra bởi bộ tạo dạng sóng 1122 cũng có thể được sử dụng bởi bộ thu nhận 234 trong phương pháp phát hiện đồng bộ để làm giảm ảnh hưởng của các yếu tố nhiễu khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phát hiện ánh sáng môi trường, từ các tín hiệu của đầu dò được phát ra bởi các đầu dò ánh sáng 222/224 trong quá trình chiếu sáng mô của đối tượng bị bệnh ở bước sóng phát xạ và bước sóng kích thích lần lượt bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220.

Theo các khía cạnh khác, nhiều phương pháp điều biến xung LED thay thế có thể được sử dụng tương đương nhưng không chỉ giới hạn ở các phương pháp này. Theo một khía cạnh, xung kích thích và xung phát xạ được phân phối theo cách thức đan xen được đan xen bằng khoảng tối sau mỗi xung. Theo một khía cạnh khác, nguồn ánh sáng đèn LED thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng đèn LED thứ hai 220 đều được điều biến bằng 50% chu trình làm việc nhưng ở các tần số điều biến khác nhau, cho phép các tín hiệu kết hợp với xung kích thích và xung phát xạ được ngăn cách bằng cách lọc tần số.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, năng lượng quang học tổng cộng được phân phối vào da của đối tượng bị bệnh có thể được giới hạn bởi ít nhất hai yếu tố: hiện tượng tẩy trắng quang học chất huỳnh quang ngoại sinh và/hoặc các nhóm mang màu nội sinh, cũng như hiện tượng gia nhiệt quá mức mô của đối tượng bị bệnh được chiếu sáng bằng hệ thống 200. Theo một khía cạnh, quá trình gia nhiệt mô có thể quy định giới hạn tuyệt đối khoảng 9 mW đối với năng lượng quang học được phân phối vào da, dựa trên các tiêu chuẩn an toàn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ANSI/IESNA RP-27.1-05. Theo một khía cạnh khác, hiện tượng tẩy trắng quang học của tự huỳnh quang ở da liên quan đến các nhóm mang màu nội sinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, collagen, hemoglobin, và melanin có thể góp phần tạo ra tín hiệu nền cho huỳnh quang đo được vẫn tương đối không đổi miễn là không xuất hiện hiện tượng tự tẩy trắng của các nhóm mang màu. Tín hiệu nền tự huỳnh quang không đổi này có thể được trừ đi từ tín hiệu huỳnh quang thô, khi tự huỳnh quang thay đổi theo thời gian do hiện tượng tẩy trắng quang học, quá trình hiệu chỉnh tín hiệu nền này có thể ảnh hưởng đến tính toán động học hằng số thời gian suy thặng (RDTC). Theo một khía cạnh, công suất phát sáng của nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và/hoặc nguồn ánh sáng thứ hai 220 có thể được giới hạn đến mức thấp hơn giới hạn công suất liên quan đến hiện tượng tẩy trắng quang học nhóm mang màu.

Như được thể hiện trên Fig.9, công suất phát sáng của các nguồn ánh sáng 218/220 có thể được đo bằng điốt quang theo dõi 904/906 theo các khía cạnh khác nhau. Do cường độ ánh sáng chiếu đến điốt quang theo dõi 904/906 thường lớn hơn rất nhiều so với cường độ ánh sáng chiếu đến các đầu dò ánh sáng 222/224 qua da của đối tượng bị bệnh, nên các đầu dò ít nhạy cảm với ánh sáng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, điốt quang PIN có thể được sử dụng để theo dõi công suất phát ra của các nguồn ánh sáng 218/220.

Theo các khía cạnh khác nhau, hệ thống 200 có thể được tạo cấu hình để vận hành trên nhiều khoảng tông màu da của người. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, các biến thiên về tông màu da ở giữa các đối tượng bị bệnh khác nhau 202 có thể dẫn đến biến thiên về các tín hiệu huỳnh quang nội tại được phát hiện trên khoảng ba bậc độ lớn. Ngoài ra, các biến thiên về nồng độ của chất huỳnh quang ngoại sinh bên

trong mỗi đối tượng bị bệnh 202 có thể thay đổi trên khoảng hai bậc độ lớn do quá trình thải trừ chất huỳnh quang qua thận theo thời gian. Theo các khía cạnh khác nhau, hệ thống 200 có thể được tạo cấu hình để phát hiện huỳnh quang từ chất huỳnh quang nội sinh trên khoảng cường độ nhiều hơn năm bậc độ lớn. Theo các khía cạnh này, hệ thống 200 có thể được tạo cấu hình bằng cách điều biến ít nhất một thông số vận hành bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: biên độ của công suất phát sáng bởi các nguồn ánh sáng 218/220 và độ nhạy của các đầu dò ánh sáng 222/224 tương ứng với độ khuếch đại của đầu dò.

Theo một khía cạnh, cường độ công suất phát sáng bởi các nguồn ánh sáng 218/220 có thể được thiết lập thủ công bởi người dùng thông qua bộ thao tác 214. Theo một khía cạnh khác, bộ điều khiển nguồn ánh sáng 230 có thể được tạo cấu hình để điều biến cường độ ánh sáng được phát ra bởi các nguồn ánh sáng 218/220 một cách tự động. Theo một khía cạnh, bộ điều khiển nguồn ánh sáng 230 có thể được tạo cấu hình để điều khiển cường độ ánh sáng được phát ra bởi các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220 nằm trong khoảng cường độ công suất phát ra được chuẩn hóa từ 0 (ngắt) đến 1 (công suất tối đa). Theo một khía cạnh, cường độ các nguồn ánh sáng 218/220 có thể được thiết lập bởi bộ điều khiển nguồn ánh sáng 230 kết hợp với độ khuếch đại của đầu dò của các đầu dò ánh sáng 222/224 được thiết lập bằng bộ điều khiển đầu dò ánh sáng 232, như được mô tả dưới đây.

Theo một khía cạnh, các tín hiệu thu được trong 10 chu trình phát hiện đầu tiên thu được bởi hệ thống 200 sau khi bắt đầu thu nhận dữ liệu, như trước khi tiêm chất huỳnh quang ngoại sinh, có thể được sử dụng bởi bộ điều khiển nguồn ánh sáng 230 để điều chỉnh một cách tự động cường độ ánh sáng được phát ra bởi các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220, cũng như độ khuếch đại của các đầu dò ánh sáng 222/224. Theo ví dụ này, có thể thu được chu trình phát hiện ban đầu bằng các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220 được thiết lập ở khoảng 10% cường độ đèn LED tối đa (tương ứng với cường độ phát ra được chuẩn hóa bằng 0,1) và với thông số thiết lập độ khuếch đại thấp cho các đầu dò ánh sáng 222/224. Dựa trên cường độ được phát hiện của ánh sáng được tiếp nhận ở các đầu dò ánh sáng 222/224 ở bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ của một chu kỳ phát hiện, các cường độ đèn

LED tương ứng có thể được điều biến để cho phép các tín hiệu tương tự được phát ra bởi các đầu dò ánh sáng 222/224 để tương đương với 1/4 khoảng đầy đủ của mỗi bộ chuyển đổi tín hiệu tương tự thành tín hiệu số (Analog-to-Digital Converter: ADC) ở thông số thiết lập độ khuếch đại thấp của đầu dò. Khi các tín hiệu được phát ra bởi các đầu dò ánh sáng 222/224 đáp ứng với ánh sáng được phát ra bởi nguồn ánh sáng đèn LED thứ hai 220 ở bước sóng phát xạ không thích hợp, tín hiệu lớn hơn có thể được sử dụng để điều biến thông số thiết lập công suất của nguồn ánh sáng đèn LED thứ hai 220. Khi phương pháp đã mô tả trên đây dẫn đến sự điều biến đối với thông số thiết lập cường độ đèn LED cao hơn cường độ tối đa (tương ứng với cường độ phát ra được chuẩn hóa bằng 0,1), thông số thiết lập cường độ đèn LED được thiết lập đến thông số thiết lập tối đa. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, các mức đích của các tín hiệu được phát ra bởi các đầu dò ánh sáng 222/224 (tức là 1/4 khoảng ADC) được chọn để duy trì khả năng phát hiện ánh sáng bổ sung để phát hiện các tín hiệu thu được từ các biến thiên về các đặc tính quang học của mô của đối tượng bị bệnh 202 trong nghiên cứu do một hoặc nhiều yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc tiêm chất huỳnh quang ngoại sinh vào đối tượng bị bệnh 202.

Theo một khía cạnh nêu trên, khi các cường độ đèn LED được thiết lập bởi bộ điều khiển nguồn ánh sáng 230 kết hợp với độ khuếch đại của đầu dò của các đầu dò ánh sáng 222/224 được thiết lập bằng bộ điều khiển đầu dò ánh sáng 232 trong 10 chu trình phát hiện đầu tiên, 10 chu kỳ phát hiện bổ sung được thu nhận để xác nhận độ thích hợp của các thông số thiết lập này để vận hành của hệ thống 200 để thu được các đặc tính mô của đối tượng bị bệnh cụ thể bằng 202, sau đó tính toán lại các thông số thiết lập cường độ của đèn LED và độ khuếch đại của đầu dò theo sáng chế. Khi cường độ đèn LED được tính toán mới là nằm trong yếu tố của hai thông số thiết lập xác định trước, và độ khuếch đại của đầu dò không thay đổi, các thông số thiết lập xác định trước được duy trì trong các chu kỳ thu nhận dữ liệu tiếp theo được sử dụng để xác định chức năng thận. Nếu không thì, các thông số thiết lập được cập nhật bằng cách sử dụng cùng phương pháp theo sáng chế và 10 chu kỳ thu nhận dữ liệu khác được điều khiển để kiểm chứng độ ổn định của các thông số thiết lập. Quy trình này được lặp lại cho đến khi các thông số thiết lập được xác định là ổn định

hoặc 10 chu kỳ thu nhận dữ liệu được điều khiển để thu được các thông số thiết lập, trong trường hợp đó các thông số thiết lập được xác định gần nhất được sử dụng trong toàn bộ các chu kỳ thu nhận dữ liệu tiếp theo, và người dùng có thể được thông báo thông qua bộ hiển thị 216 rằng các thông số thiết lập có thể không tối ưu.

ii) Bộ điều khiển đầu dò ánh sáng

Như được thể hiện trên Fig.2, bộ điều khiển 212 có thể bao gồm bộ điều khiển đầu dò ánh sáng 232 được tạo cấu hình để vận hành đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224 để cho phép lần lượt phát hiện ánh sáng ở bước sóng phát xạ và ánh sáng không được lọc ở toàn bộ các bước sóng. Theo các khía cạnh khác nhau, bộ điều khiển đầu dò ánh sáng 232 có thể phát ra nhiều tín hiệu điều khiển đầu dò mã hóa một hoặc nhiều thông số điều khiển đầu dò bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, độ khuếch đại của đầu dò. Theo các khía cạnh khác, bộ điều khiển đầu dò ánh sáng 232 có thể phát ra nhiều tín hiệu đo ánh sáng mã hóa cường độ ánh sáng được phát hiện bằng các đầu dò ánh sáng 222/224 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các tín hiệu của đầu dò thô có thể được tiếp nhận bởi bộ chuyển đổi tín hiệu tương tự thành tín hiệu số (ADC) 1102 (xem Fig.11) theo các khía cạnh khác nhau. Theo một khía cạnh khác, độ khuếch đại của đầu dò và/hoặc các tín hiệu điều khiển đầu dò khác có thể được thiết lập thủ công bởi độ khuếch đại của đầu dò người dùng khi hệ thống 200 được cấu hình ở chế độ kỹ thuật.

Theo các khía cạnh khác, lượng ánh sáng được tiếp nhận bằng các đầu dò ánh sáng 222/224 có thể thay đổi do một hoặc nhiều yếu tố bất kỳ trong số ít nhất vài yếu tố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: thay đổi về tông màu da được quan sát giữa các đối tượng bị bệnh riêng biệt 202, các biến thiên về nồng độ của chất huỳnh quang ngoại sinh bên trong mỗi đối tượng bị bệnh 202, và thông số liên quan bất kỳ khác. Theo một khía cạnh, độ khuếch đại của đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224 có thể được thiết lập bởi người dùng thông qua bộ thao tác 214. Theo một khía cạnh khác, bộ điều khiển đầu dò ánh sáng 232 có thể được tạo cấu hình để điều biến độ khuếch đại của các đầu dò ánh sáng 222/224 tự động thông qua độ khuếch đại thiên áp của bộ phát thiên áp 1112 (xem Fig.11).

Theo một khía cạnh, các tín hiệu thu được trong 10 chu trình phát hiện đầu tiên thu được bởi hệ thống 200 sau khi bắt đầu thu nhận dữ liệu, như trước khi tiêm chất huỳnh quang ngoại sinh, có thể được sử dụng bằng bộ điều khiển đầu dò ánh sáng 232 để điều chỉnh một cách tự động độ khuếch đại của các đầu dò ánh sáng 222/224, cũng như công suất phát ra của các nguồn ánh sáng 218/220. Như đã mô tả trên đây, có thể thu được chu trình phát hiện ban đầu bằng các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220 được thiết lập ở khoảng 10% cường độ đèn LED tối đa (tương ứng với cường độ phát ra được chuẩn hóa bằng 0,1) và với thông số thiết lập độ khuếch đại thấp cho các đầu dò ánh sáng 222/224 và các cường độ đèn LED có thể được điều biến để cho phép các tín hiệu tương tự được phát ra bởi các đầu dò ánh sáng 222/224 để tương đương với 1/4 khoảng đầy đủ của mỗi bộ chuyển đổi tín hiệu tương tự thành tín hiệu số (ADC) ở thông số thiết lập độ khuếch đại thấp của đầu dò.

Theo khía cạnh này, khi cường độ nguồn ánh sáng đèn LED thứ nhất 218 (phát ra ánh sáng ở bước sóng kích thích) được thiết lập đến khoảng công suất tối đa của đèn LED, độ khuếch đại phát hiện cao có thể được xem xét cho đầu dò ánh sáng thứ hai 224 tương ứng với các đại lượng đo được lọc chỉ có bước sóng kích thích. Theo các khía cạnh khác nhau, độ khuếch đại phát hiện cao có thể cao gấp 10 lần độ khuếch đại phát hiện tương ứng đối với đầu dò ánh sáng cụ thể. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, đỉnh kỳ vọng tín hiệu huỳnh quang được phát hiện từ chất huỳnh quang ngoại sinh theo quá trình tiêm và thải trừ qua thận thường được kỳ vọng là khoảng 10% biên độ của tín hiệu được tiếp nhận trong quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218, giả định rằng chất huỳnh quang ngoại sinh là MB-102 được tiêm vào đối tượng bị bệnh 202 ở liều khoảng 4 μ mol/kg thể trọng của đối tượng bị bệnh. Theo một khía cạnh, khi tín hiệu của đầu dò kỳ vọng được tiếp nhận trong quá trình chiếu sáng ở cường độ đèn LED tối đa và với độ khuếch đại của đầu dò được thiết lập đến thông số thiết lập cao vẫn nhỏ hơn 10% khoảng ADC của đầu dò, độ khuếch đại phát hiện cho đại lượng đo này được gia tăng 10 lần. Theo một khía cạnh khác, tình trạng bão hòa tín hiệu có thể tồn tại trong khoảng thời gian xác định trước bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khoảng thời gian 30 giây trước khi điều chỉnh được thực hiện cho độ khuếch đại phát hiện hoặc công suất của đèn LED để tránh phản ứng với các đỉnh tín hiệu giả.

Theo một khía cạnh khác, bộ điều khiển đầu dò ánh sáng 232 có thể điều chỉnh độ khuếch đại phát hiện đến độ khuếch đại thấp hơn khi các tín hiệu ánh sáng được phát hiện từ một trong số các đầu dò ánh sáng 222/224 vượt quá tỷ lệ phần trăm giới hạn của khoảng ADC tối đa để tránh tình trạng bão hòa tín hiệu. Mặc dù tỷ lệ phần trăm giới hạn cao nhất của khoảng ADC tối đa liên quan đến tình trạng bão hòa tín hiệu bằng 100%, tần suất xuất hiện của độ phi tuyến tính nghiêm trọng của đầu dò được tạo ra ở tỷ lệ phần trăm giới hạn khoảng 40% hoặc cao hơn, và độ phi tuyến tính vừa phải của đầu dò xuất hiện ở tỷ lệ phần trăm giới hạn vượt quá khoảng 15%. Theo các khía cạnh khác nhau, tỷ lệ phần trăm giới hạn của khoảng ADC tối đa có thể 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, hoặc 5% khoảng ADC tối đa. Theo một khía cạnh, khi các tín hiệu ánh sáng được phát hiện từ một trong số các đầu dò ánh sáng 222/224 vượt quá khoảng 8% khoảng ADC tối đa, thông số thiết lập độ khuếch đại sẽ được điều chỉnh. Theo một ví dụ không hạn chế, khi độ khuếch đại phát hiện trên tín hiệu được bão hòa sớm cao, thì độ khuếch đại phát hiện sẽ được điều chỉnh đến thấp. Khi độ khuếch đại dòng điện của đầu dò được thiết lập đến thấp và tín hiệu ánh sáng được phát hiện tương ứng vẫn cao hơn tỷ lệ phần trăm giới hạn của khoảng ADC tối đa, thì thông số thiết lập công suất phát ra của đèn LED của nguồn ánh sáng đèn LED tương ứng có thể được làm giảm 10 lần.

Theo một khía cạnh, bộ điều khiển đầu dò ánh sáng 232 có thể tiếp nhận một hoặc nhiều đại lượng đo hồi tiếp được sử dụng để điều biến nhiều tín hiệu của đầu dò để bù lại các biến thiên về tính năng của các đầu dò ánh sáng do các biến thiên về nhiệt độ và/hoặc nguồn công suất phát sáng. Các ví dụ không giới hạn về các đại lượng đo hồi tiếp được sử dụng bằng bộ điều khiển đầu dò ánh sáng 232 bao gồm: công suất phát sáng của các nguồn ánh sáng 218/220 được đo bên trong buồng nguồn 902 tương ứng bằng điốt quang theo dõi thứ nhất 904 và điốt quang theo dõi thứ hai 906 (xem Fig.11), nhiệt độ của các đầu dò ánh sáng 222/224 được đo bằng cảm biến nhiệt độ thứ nhất 1106, nhiệt độ của đèn LED được đo bằng cảm biến nhiệt độ thứ hai 1108, nhiệt độ của vỏ đầu cảm biến được đo bằng cảm biến nhiệt độ thứ ba 1128, dòng cấp đèn LED từ nguồn dòng đèn LED 1126, và đại lượng đo hồi

tiếp bất kỳ khác liên quan đến việc theo dõi tính năng của các đầu dò ánh sáng 222/224.

Theo các khía cạnh khác nhau, các đầu dò ánh sáng 222/224 có thể là các đầu dò kiểu bộ nhân quang silic (SPM) mà có thể bao gồm bộ khuếch đại bên trong độ nhiễu thấp, và có thể hoạt động ở mức ánh sáng thấp hơn các thiết bị cảm biến ánh sáng khác như diốt quang PIN. Tín hiệu của đầu dò được tạo ra bởi các đầu dò SPM 222/224 có thể được khuếch đại bằng cách lần lượt sử dụng các bộ khuếch đại trở kháng truyền 1120/1118 (xem Fig.11) để dịch mã dòng điện được tạo ra bởi mỗi đầu dò ánh sáng SPM 222/224 thành điện áp có thể đo được của đầu dò. Bộ khuếch đại trở kháng truyền 1118 trên đầu dò ánh sáng SPM thứ hai 224 (tức là phát hiện ánh sáng được lọc chỉ ở bước sóng kích thích) có thể bao gồm độ khuếch đại có thể chuyển đổi của đầu dò mà có thể chọn lọc độ khuếch đại thấp được tạo cấu hình để phát hiện khoảng động học lớn cho các đại lượng đo huỳnh quang khi nguồn ánh sáng đèn LED thứ nhất 218 được kích hoạt để phát ra ánh sáng ở bước sóng phát xạ. Độ khuếch đại có thể chuyển đổi của đầu dò có thể tiếp tục chọn lọc thông số thiết lập độ khuếch đại cao cho đầu dò ánh sáng SPM thứ hai 224 khi nguồn ánh sáng thứ hai 220 là không kích hoạt để tăng cường độ nhạy cảm của đầu dò ánh sáng SPM thứ hai 224 trong giai đoạn của chu kỳ phát hiện khi ánh sáng ở bước sóng phát xạ được phát ra bởi chất huỳnh quang ngoại sinh bên trong mô của đối tượng bị bệnh 202 được phát hiện, để đảm bảo rằng dòng tối kỳ vọng từ đầu dò ánh sáng SPM thứ hai 224 nhỏ hơn 1/4 khoảng lưu lượng ADC tổng số. Theo một khía cạnh, bộ khuếch đại trở kháng truyền thứ hai của đầu dò ánh sáng SPM thứ hai 224 có thể bao gồm độ khuếch đại phát hiện thấp được tạo cấu hình để tạo ra độ khuếch đại trở kháng truyền khoảng 4 k Ω tương ứng với khoảng hai lần trị số của điện trở trở kháng truyền do cách thức vận hành khác nhau, và có thể còn bao gồm độ khuếch đại phát hiện cao được tạo cấu hình để tạo ra độ khuếch đại trở kháng truyền khoảng 40 k Ω . Theo một khía cạnh khác, bộ khuếch đại trở kháng truyền thứ nhất của bộ phát hiện ánh sáng SPM thứ nhất 222 có thể bao gồm độ khuếch đại phát hiện cố định được tạo cấu hình để tạo ra độ khuếch đại trở kháng truyền khoảng 2 k Ω .

iii) Bộ thu nhận

Như được thể hiện trên Fig.2, bộ điều khiển 212 có thể còn bao gồm bộ thu nhận 234 theo các khía cạnh khác nhau. Bộ thu nhận 234 có thể được tạo cấu hình để tiếp nhận nhiều tín hiệu từ các nguồn ánh sáng 218/220, các đầu dò ánh sáng 222/224, và các đầu dò ánh sáng bổ sung 226 và các cảm biến nhiệt độ bổ sung 228 và xử lý nhiều tín hiệu để phát ra một hoặc nhiều tín hiệu thô bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tín hiệu huỳnh quang nội tại thô mã hóa cường độ huỳnh quang dò được bằng đầu dò ánh sáng thứ hai 224 trong quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích, và các tín hiệu phản xạ bên trong thô tương ứng với cường độ ánh sáng ở bước sóng kích thích được phát hiện bằng đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 trong quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích cũng như cường độ ánh sáng ở bước sóng phát xạ được dò thấy bằng cả hai đầu dò ánh sáng 222/224 trong quá trình chiếu sáng ở bước sóng phát xạ.

Nhiều tín hiệu được tiếp nhận từ các cảm biến và thiết bị khác nhau nêu trên thường là các tín hiệu tương tự bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, điện áp và cường độ dòng điện. Theo các khía cạnh khác nhau, bộ thu nhận 234 có thể cho phép truyền các tín hiệu tương tự đến một hoặc nhiều bộ chuyển đổi tín hiệu tương tự thành tín hiệu số (ADC) để chuyển đổi các tín hiệu tương tự thành các tín hiệu số để tiếp tục xử lý bằng bộ xử lý 236. Fig.11 là sơ đồ thể hiện mạch điện 1100 thể hiện cách thức bố trí của các thiết bị điện và linh kiện điện khác nhau của đầu cảm biến 204. Theo một khía cạnh, các tín hiệu tương tự mã hóa cường độ ánh sáng được phát hiện bằng đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224 có thể được tiếp nhận bởi ADC thứ nhất 1102.

Theo các khía cạnh khác nhau, các tín hiệu tương tự được phát ra bởi các đầu dò ánh sáng 222/224 và các cảm biến theo dõi khác nhau có thể được số hóa bằng cách sử dụng ít nhất một ADC 24-bit Sigma-Delta. Như được thể hiện trên Fig.11, các tín hiệu tương tự mã hóa các đại lượng đo từ các cảm biến nhạy thời gian có thể được số hóa bằng cách sử dụng ADC 24-bit Sigma-Delta tốc độ cao 1102 theo một khía cạnh. Theo khía cạnh này, các cảm biến nhạy thời gian bao gồm các cảm biến liên quan đến quá trình tạo ra và phát hiện các xung ánh sáng được đặc trưng bởi các tín hiệu thay đổi nhanh tiềm năng. Các ví dụ không giới hạn về các cảm biến nhạy

thời gian của hệ thống 200 bao gồm: đầu dò ánh sáng thứ nhất 1118 và đầu dò ánh sáng thứ hai 1120, và điốt quang theo dõi thứ nhất 904 và điốt quang theo dõi thứ hai 906. Theo một khía cạnh khác, các tín hiệu tương tự mã hóa các đại lượng đo từ các cảm biến ít nhạy thời gian có thể được số hóa bằng cách sử dụng ADC 24-bit Sigma-Delta tốc độ thấp 1104. Theo một khía cạnh khác, các cảm biến ít nhạy thời gian bao gồm các cảm biến liên quan đến các điều kiện của hệ thống theo dõi được đặc trưng bởi các tín hiệu thay đổi chậm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhiệt độ của các vùng và/hoặc linh kiện khác nhau của hệ thống. Các ví dụ không giới hạn về các cảm biến ít nhạy thời gian của hệ thống 200 bao gồm: điện trở nhiệt thứ nhất 1106 và điện trở nhiệt thứ hai 1108 được tạo cấu hình để lần lượt theo dõi nhiệt độ của các cảm biến ánh sáng 222/224 và các nguồn ánh sáng 218/220, và cảm biến nhiệt độ thứ ba 1128 được tạo cấu hình để theo dõi nhiệt độ của vỏ 600 của đầu cảm biến 204.

Theo các khía cạnh khác nhau, bộ thu nhận 234 có thể còn được tạo cấu hình để cho phép phát hiện đồng bộ ánh sáng bằng các đầu dò 222/224. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, phương pháp phát hiện đồng bộ được cho là để loại bỏ nhiễu từ các tín hiệu của đầu dò liên quan đến phát hiện ánh sáng được phát ra bởi các nguồn ánh sáng 118/120 và huỳnh quang được phát ra bởi chất huỳnh quang ngoại sinh bên trong mô của đối tượng bị bệnh 202 bằng cách phân biệt các tín hiệu của đầu dò từ nhiễu liên quan đến phát hiện ánh sáng môi trường hoặc các nguồn nhiễu khác.

Fig.12 là hình vẽ thể hiện phương pháp phát hiện đồng bộ theo một khía cạnh. Như được thể hiện trên Fig.11 và Fig.12, bộ tạo dạng sóng/FPA 1122 có thể phát ra sóng vuông dạng số 1202 được tiếp nhận bằng DAC 1124, và sóng vuông được chuyển đổi tương tự thu được được tiếp nhận bằng nguồn dòng đèn LED 1126. Dòng điện thu được được phát ra bởi nguồn dòng đèn LED 1126, cũng được đặc trưng bởi dạng sóng tỷ lệ thuận với sóng vuông được chuyển đổi tương tự điều khiển các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220. Ánh sáng được phát ra bởi các nguồn ánh sáng LED 218/220, sau khi xuyên qua mô của đối tượng bị bệnh 202 được phát hiện, cùng với huỳnh quang được phát ra bởi chất huỳnh quang nội sinh, bằng các đầu dò ánh sáng 222/224 và được số hóa bằng ADC tốc độ cao 1102.

Như được thể hiện trên Fig.11 và Fig.12, sóng vuông dạng số 1202 được tạo ra bởi bộ tạo dạng sóng/FPA 1122 cũng có thể được chuyển đổi bằng DAC 1110 (xem Fig.11) thành sóng hình sin đối chiều trong pha 1210 và thành sóng hình cosin đối chiều ngoài pha/pha vuông góc 1212. Theo một khía cạnh, các tín hiệu của đầu dò được số hóa từ ADC 1102 và sóng hình sin đối chiều trong pha 1210 có thể được lấy mẫu và xử lý khuếch đại ở bộ nhân thứ nhất 1214 để phát ra nhiều tín hiệu được điều biến trong pha. Ngoài ra, các tín hiệu của đầu dò được số hóa và sóng hình cosin đối chiều pha vuông góc 1212 có thể được lấy mẫu và xử lý khuếch đại ở bộ nhân thứ hai 1216 để phát ra nhiều tín hiệu được điều biến pha vuông góc (ngoài pha). Theo khía cạnh này, bộ thu nhận 234 có thể làm trễ các mẫu từ các sóng đối chiều 1210/1214 bởi mức độ tương đương với độ suy giảm tương đối ở giữa DAC 1124 phát ra các sóng đối chiều 1210/1214 và ADC 1102 số hóa các tín hiệu của đầu dò để đồng bộ các sóng đối chiều 1210/1214 theo dữ liệu của đầu dò được thu nhận.

Như được thể hiện trên Fig.12, tín hiệu được điều biến trong pha có thể được tính tổng trong bộ tích lũy thứ nhất 1218 để phát ra tín hiệu cường độ trong pha 1224. Tương tự, các tín hiệu được điều biến pha vuông góc có thể được tính tổng trong bộ tích lũy thứ ba 1222 để phát ra tín hiệu cường độ pha vuông góc 1228. Tín hiệu của đầu dò được số hóa thô cũng có thể được tính tổng trong bộ tích lũy thứ hai 1220 để phát ra tín hiệu cường độ trung bình 1226. Ngoài ra, tín hiệu cường độ trong pha 1224 và tín hiệu cường độ pha vuông góc 1228 có thể được tính căn bậc hai của tổng bình phương để phát ra tín hiệu biên độ 1230.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, khoảng tích phân của các bộ tích lũy 1218/1220/1222 có thể tương ứng với số chu kỳ điều biến là số nguyên (tương ứng với các chu kỳ của sóng vuông dạng số 1202) để tránh thiên áp tín hiệu đo được. Các bộ tích lũy pha 1218/1220/1222 được sử dụng để điều khiển phương pháp phát hiện đồng bộ vận hành theo số nguyên, như tần số xung nhịp mẫu và tần số điều biến là không chia hết cho số nguyên, do đó số chu kỳ không chính xác là một số nguyên. Tuy nhiên, sai số liên quan đến sai lệch này có thể được làm giảm đến mức thấp nhất bằng cách điều chỉnh tần số điều biến thực tế để phù hợp nhất có thể với các khoảng lấy mẫu có thể đạt được và phân bổ số lượng bit thích hợp cho bộ tích lũy pha. Theo

một khía cạnh, sai số liên quan đến sai lệch này ở giữa tần số điều biến và các khoảng lấy mẫu có thể vào khoảng một phần trong 10^6 .

Theo một khía cạnh, sóng vuông dạng số 1202 được sử dụng để điều biến các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220 và cho phép thực hiện phương pháp phát hiện đồng bộ như đã mô tả trên đây được tạo ra ở tần số khoảng 1 kHz. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, sóng vuông được chọn làm dạng sóng điều hòa để cho phép tăng cường tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu (SNR), như so với dạng sóng hình sin thuần túy được chọn làm dạng sóng điều hòa cho cùng mức công suất đỉnh.

Theo một khía cạnh khác, bộ thu nhận 234 có thể còn được tạo cấu hình để cho phép giải điều biến tín hiệu cường độ trong pha 1224, tín hiệu cường độ trung bình 1226, và tín hiệu cường độ pha vuông góc 1228. Theo một khía cạnh, bộ thu nhận 234 có thể chọn lọc mỗi thành phần ở hàm điều hòa cơ bản, được đặc trưng bởi biên độ gấp $4/\pi$ lần biên độ của sóng vuông 1202 được sử dụng để điều biến cường độ các tín hiệu 1224/1226/1228. Theo các khía cạnh khác nhau, để loại bỏ nhiễu điện 50/60 Hz được tạo ra bởi các nguồn điện năng của dòng xoay chiều, và nhiễu quang học 100/120 Hz tương ứng được tạo ra bởi các nguồn ánh sáng môi trường được cấp từ các nguồn điện năng này, khoảng tích phân các bộ tích lũy 1218/1220/1222 có thể được chọn để là bội số của 100 mili giây. Theo các khía cạnh này, khoảng tích phân được chọn đảm bảo rằng quá trình tích phân bằng các bộ tích lũy 1218/1220/1222 xuất hiện trên số lượng chu kỳ là số nguyên đối với các tín hiệu 50, 60, 100, và 120 Hz.

iv) Bộ xử lý

Như được thể hiện trên Fig.2, bộ điều khiển 212 có thể còn bao gồm bộ xử lý 236 được tạo cấu hình để áp dụng phương pháp hiệu chỉnh cho các tín hiệu của đầu dò được giải điều biến và chuyển đổi phần được chọn của các tín hiệu của đầu dò được hiệu chỉnh thành thông số đánh giá chức năng thận theo các khía cạnh khác nhau. Fig.13 là sơ đồ khối thể hiện các bộ phận con của bộ xử lý 236 theo một khía cạnh. Như được thể hiện trên Fig.13, bộ xử lý 236 có thể bao gồm bộ phận con tiền xử lý 1302 được tạo cấu hình để xác định và hiệu chỉnh các tín hiệu của đầu dò để loại bỏ tín hiệu giả liên quan đến nhiễu ảnh hưởng gây nhiễu bao gồm, nhưng không

chỉ giới hạn ở, biến thiên tín hiệu cảm ứng sinh lý, các biến thiên về năng lượng được cấp cho các nguồn ánh sáng 218/220, độ phi tuyến tính về đáp ứng của đầu dò, biến thiên nhiệt độ môi trường, và độ không đồng nhất mô. Bộ xử lý 236 có thể còn bao gồm bộ phận con trừ đi đường nền 1304 được tạo cấu hình để loại bỏ phần tín hiệu của đầu dò có thể quy cho yếu tố ngoại sinh như hiện tượng tự huỳnh quang của mô và/hoặc hiện tượng rò rỉ ánh sáng ở bước sóng kích thích thông qua bộ lọc quang 244 của đầu dò ánh sáng thứ hai 224. Bộ xử lý 236 có thể còn bao gồm bộ phận con hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán 1306 được tạo cấu hình để cho phép áp dụng phương pháp hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán để loại bỏ ảnh hưởng của phản xạ khuếch tán của ánh sáng bên trong mô của đối tượng bị bệnh 202. Bộ xử lý 236 có thể còn bao gồm bộ phận con chọn lọc sau cân bằng 1308 được tạo cấu hình để chọn lọc một phần dữ liệu của đầu dò liên quan đến khoảng thời gian sau khi sử dụng chất huỳnh quang để tiếp tục phân tích để xác định chức năng thận của đối tượng bị bệnh. Bộ xử lý 236 có thể còn bao gồm bộ phận con tính toán RDTC 1310 được tạo cấu hình để chuyển đổi các tín hiệu của đầu dò thu được trên khoảng thời gian sau khi sử dụng chất huỳnh quang để phát ra hằng số thời gian suy thận chỉ báo chức năng thận của đối tượng bị bệnh. Bộ xử lý 236 có thể cũng bao gồm bộ phận con phát hiện lỗi 1312 được tạo cấu hình để theo dõi biên độ của các tín hiệu của đầu dò để phát hiện lỗi bất kỳ của hệ thống.

a) Bộ phận con tiền xử lý

Theo một khía cạnh, các tín hiệu thô tương ứng với cường độ ánh sáng được phát hiện bằng các đầu dò ánh sáng 222/224 tương ứng với quá trình chiếu sáng bằng nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 lần lượt ở bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ, được tiền xử lý bằng cách sử dụng các mô đun khác nhau của bộ phận con tiền xử lý 1302 để loại bỏ ảnh hưởng của nhiều yếu tố nhiễu từ các tín hiệu thô, dẫn đến các tín hiệu phản ánh chính xác hơn các tín hiệu đặc hiệu cơ bản được quan tâm.

Theo một số ví dụ không giới hạn, cường độ ánh sáng được phát ra bởi nguồn ánh sáng có thể thay đổi do một hoặc nhiều yếu tố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: biến thiên cường độ dòng điện được cấp cho nguồn ánh sáng và các biến thiên

về nhiệt độ môi trường của nguồn ánh sáng. Ánh sáng được đặc trưng bởi hai hoặc nhiều bước sóng phát ra từ cùng lỗ nguồn của đầu cảm biến có thể không dùng chung cùng đường dẫn vào cùng đầu dò. Các đầu dò có thể có độ nhạy và độ khuếch đại phụ thuộc nhiệt độ. Hơn nữa, bộ lọc quang liên quan đến đầu dò ánh sáng thứ hai 224 có thể có đặc tính truyền qua phụ thuộc nhiệt độ.

Theo một khía cạnh, bộ phận con tiền xử lý 1302 được tạo cấu hình để xử lý các tín hiệu thô tương ứng với cường độ ánh sáng được phát hiện bằng đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224 để loại bỏ một hoặc nhiều sai số đo liên quan đến các thiết bị và chi tiết của hệ thống 200 và yếu tố đặc hiệu đối tượng bị bệnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhiều yếu tố đã mô tả trên đây. Fig.22A là sơ đồ khối thể hiện các môđun của bộ phận con tiền xử lý 1302 theo một khía cạnh. Fig.22B là sơ đồ khối thể hiện các môđun của bộ phận con tiền xử lý 1302a theo khía cạnh thứ hai.

Theo một khía cạnh, được thể hiện trên Fig.22A, bộ phận con tiền xử lý 1302

- 1) lấy mẫu lại các tín hiệu bằng cách sử dụng các phương pháp của môđun lấy mẫu lại 2202 như được mô tả dưới đây, 2) loại bỏ các tín hiệu của đầu dò được bão hòa bằng cách sử dụng các phương pháp của môđun loại bỏ và phát hiện sự bão hòa tín hiệu đầu ra của đầu dò 2204 như được mô tả dưới đây, 3) hiệu chỉnh độ khuếch đại của đầu dò phụ thuộc nhiệt độ bằng cách sử dụng các phương pháp của môđun hiệu chỉnh nhiệt độ của đầu dò 2206 như được mô tả dưới đây, 4) hiệu chỉnh các tín hiệu cho độ định hướng ánh sáng thiết bị bằng cách sử dụng các phương pháp của môđun hiệu chỉnh độ định hướng ánh sáng 2208 như được mô tả dưới đây, 5) hiệu chỉnh các tín hiệu cho biến thiên phụ thuộc nhiệt độ và thông lượng bộ lọc của huỳnh quang ánh sáng bằng cách sử dụng các phương pháp của môđun hiệu chỉnh nhiệt độ và thông lượng bộ lọc (phát xạ) 2212 như được mô tả dưới đây, 6) hiệu chỉnh độ không đồng nhất mô bằng cách sử dụng các phương pháp của môđun hiệu chỉnh độ không đồng nhất mô 2216 như được mô tả dưới đây, 7) hiệu chỉnh các tín hiệu cho biến thiên phụ thuộc nhiệt độ và thông lượng bộ lọc của ánh sáng kích thích và phân giải tín hiệu bằng cách sử dụng các phương pháp của môđun hiệu chỉnh (kích thích) nhiệt độ và thông lượng bộ lọc và môđun phân giải tín hiệu 2214 như được mô tả dưới

đây, 8) hiệu chỉnh biến thiên năng lượng quang học bằng cách sử dụng các phương pháp của mô đun chuẩn hóa photon phân đoạn 2218 như được mô tả dưới đây.

Theo một khía cạnh, được thể hiện trên Fig.22B, bộ phận con tiền xử lý 1302a tính toán biên độ tín hiệu bằng cách sử dụng các phương pháp của mô đun hiệu chỉnh nhiệt độ của đầu dò 2206a như được mô tả dưới đây, lấy mẫu lại các tín hiệu bằng cách sử dụng các phương pháp của mô đun lấy mẫu lại 2202a như được mô tả dưới đây, loại bỏ các mẫu được bão hòa bằng cách sử dụng các phương pháp của mô đun loại bỏ và phát hiện sự bão hòa tín hiệu đầu ra của đầu dò 2204a như được mô tả dưới đây, hiệu chỉnh các tín hiệu cho độ khuếch đại của đầu dò phụ thuộc nhiệt độ bằng cách sử dụng các phương pháp của mô đun hiệu chỉnh nhiệt độ của đầu dò 2206a như được mô tả dưới đây, hiệu chỉnh các tín hiệu cho biến thiên năng lượng quang học bằng cách sử dụng các phương pháp của mô đun chuẩn hóa photon phân đoạn 2218a như được mô tả dưới đây, hiệu chỉnh hiện tượng rò rỉ ánh sáng kích thích thành tín hiệu huỳnh quang đo được bằng cách sử dụng mô đun hiệu chỉnh (kích thích) nhiệt độ và thông lượng bộ lọc và mô đun phân giải tín hiệu 2214a như được mô tả dưới đây, và hiệu chỉnh hiện tượng rò rỉ ánh sáng huỳnh quang thành tín hiệu phản xạ khuếch tán kích thích đo được bằng cách sử dụng mô đun hiệu chỉnh nhiệt độ và thông lượng bộ lọc (phát xạ) 2212a như được mô tả dưới đây.

- mô đun lấy mẫu lại

Như được thể hiện trên Fig.22A và Fig.22B, bộ phận con tiền xử lý 1302/1302a theo các khía cạnh khác nhau bao gồm mô đun lấy mẫu lại 2202/2202a được tạo cấu hình để làm giảm các biến thiên tín hiệu kết hợp với đặc tính sinh lý của đối tượng bị bệnh 202 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhịp tim và nhịp thở. Thông thường, trình tự thu nhận được đặc trưng bởi khoảng thời gian đan xen của quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ được ngăn cách bởi khoảng thời gian không chiếu sáng (tức là các khoảng tối). Mặc dù cả hai khoảng thời gian chiếu sáng (kích thích/phát xạ) được đánh dấu theo thời gian với cùng trị số đánh dấu theo thời gian như đã mô tả trên đây, khoảng tối ở giữa khoảng thời gian chiếu sáng phát xạ và kích thích dẫn đến khoảng ngăn cách ở giữa khoảng thời gian chiếu sáng phát xạ và kích thích. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể,

khi khoảng ngăn cách liên quan đến trình tự thu nhận là theo thứ tự của khoảng ngăn cách ở giữa các thông số sinh lý, như nhịp tim và hô hấp, nhiều sinh lý có thể được đưa vào các tín hiệu. Theo các khía cạnh khác nhau, nhiều sinh lý này có thể được làm giảm bằng cách lấy lại mẫu các tín hiệu kết hợp với quá trình chiếu sáng kích thích và phát xạ để chồng chập trước khi tiếp tục xử lý các tín hiệu.

Theo một ví dụ không hạn chế, trình tự mẫu có thể bao gồm khoảng tối 100 mili giây, khoảng chiếu sáng 100 mili giây ở bước sóng kích thích, khoảng tối 100 mili giây thứ hai, và khoảng chiếu sáng 100 mili giây ở bước sóng phát xạ. Mỗi gói mẫu được ghi lại bằng một dấu thời gian duy nhất, và mỗi gói mẫu được ngăn cách bởi khoảng 100 mili giây. Do các biến thiên tín hiệu sinh lý, như từ nhịp tim, xuất hiện trong cùng khoảng thời gian này, độ chênh lệch 200 mili giây ở giữa các chu kỳ thu nhận tín hiệu kết hợp với bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ trở nên rõ ràng trong các tín hiệu. Nhiều tín hiệu sinh lý này có thể được làm giảm bằng cách sử dụng bộ phận con tiền xử lý 1302 bằng bước lấy mẫu lại thứ nhất các tín hiệu kết hợp với quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ quá trình chiếu sáng để chồng chập trước khi thực hiện xử lý tín hiệu bất kỳ bổ sung như được mô tả dưới đây. Theo ví dụ không hạn chế này, các tín hiệu kết hợp với quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích có thể được dịch chuyển xuôi 100 mili giây và các tín hiệu kết hợp với quá trình chiếu sáng ở bước sóng phát xạ có thể được dịch chuyển ngược 100 mili giây, dẫn đến sự chồng chập của các tín hiệu.

Theo các khía cạnh khác nhau, môđun lấy mẫu lại 2202 thực hiện lấy mẫu lại như đã mô tả trên đây trên các tín hiệu được phát hiện bằng cả hai đầu dò thứ nhất 222 và đầu dò thứ hai 224. Theo một khía cạnh, môđun lấy mẫu lại 2202 có chức năng như bộ lọc thông thấp.

- môđun loại bỏ và phát hiện sự bão hòa tín hiệu đầu ra của đầu dò

Như được thể hiện trên Fig.22A và Fig.22B, bộ phận con tiền xử lý 1302/1302a theo các khía cạnh khác nhau bao gồm môđun loại bỏ và phát hiện sự bão hòa tín hiệu đầu ra của đầu dò 2204/2204a được tạo cấu hình để phát hiện và loại bỏ các trị số tín hiệu nằm ngoài khoảng phát hiện của các đầu dò ánh sáng 222/224. Theo một khía cạnh, bộ phận con tiền xử lý 1302 so sánh các tín hiệu được phát hiện

với tín hiệu ADC tối đa. Khi tín hiệu bất kỳ nằm trong khoảng giới hạn của tín hiệu ADC tối đa bằng cách sử dụng trị số tín hiệu trung bình hoặc đỉnh, môđun loại bỏ và phát hiện sự bão hòa tín hiệu đầu ra của đầu dò 2204 xác định và loại bỏ trị số này ra khỏi bước xử lý tiếp theo.

- môđun hiệu chỉnh nhiệt độ của đầu dò

Như được thể hiện trên Fig.22A và Fig.22B, bộ phận con tiền xử lý 1302/1302a theo các khía cạnh khác nhau bao gồm môđun hiệu chỉnh nhiệt độ của đầu dò 2206/2206a được tạo cấu hình để cho phép hiệu chỉnh nhiệt độ để bù lại độ nhạy nhiệt độ của các đầu dò ánh sáng 222/224. Theo một khía cạnh, độ khuếch đại nội tại của đầu dò đối với cơ cấu bộ nhân quang silic (SPM) thường được sử dụng làm đầu dò ánh sáng tỷ lệ thuận với độ chênh lệch giữa điện áp phóng điện của thiết bị và thiên áp được tác động vào bằng bộ phát thiên áp 1112 (xem Fig.11), được gọi là quá áp. Theo khía cạnh này, điện áp phóng điện thay đổi với nhiệt độ một cách đặc trưng. Theo một khía cạnh, sự hiệu chỉnh nhiệt độ tính cho cả biến thiên độ khuếch đại phát hiện bên trong này và biến thiên bổ sung liên quan đến nhiệt độ về hiệu suất phát hiện photon.

Theo một khía cạnh, sự hiệu chỉnh nhiệt độ có thể là sự hiệu chỉnh thang nhiệt độ được áp dụng cho các đại lượng đo của đầu dò trong đó sự hiệu chỉnh thang nhiệt độ là dựa trên nhiệt độ đo được của đầu dò. Theo một khía cạnh, tín hiệu ánh sáng đo được của đầu dò có thể được chia bởi độ khuếch đại tính toán được $G(T)$ để loại bỏ độ phụ thuộc nhiệt độ. Hiệu chỉnh thang nhiệt độ $G(T)$ có thể được tính toán theo phương trình (2):

$$G(T) = C_v \cdot V_{bias} - V_{breakdown} (1 + C_T)^{T-T_0} \quad \text{Phương trình (2)}$$

Trong phương trình (2), thu được nhiệt độ theo dõi T từ cảm biến nhiệt độ thứ nhất 1106 (xem Fig.11) được tạo cấu hình để theo dõi nhiệt độ của các cảm biến 222/224. Thiên áp (V_{bias}) có thể được đo bằng bộ phát thiên áp 1112. Điện áp phóng điện ($V_{breakdown}$) và nhiệt độ đối chiếu (T_0) là các hằng số đặc trưng cho đầu dò ánh sáng cụ thể được bao gồm trong hệ thống 200. Theo một ví dụ không hạn chế, khi các đầu dò ánh sáng 222/224 là cơ cấu bộ nhân quang silic (SPM), $V_{breakdown}$ có thể bằng 24,5 V và T_0 có thể bằng 21°C. Theo một khía cạnh khác, các hệ số C_v và C_T

được sử dụng trong phương trình (2) có thể thu được từ thực nghiệm dựa trên các đại lượng đo thu được bằng cách sử dụng ảnh ảo không đổi trên nhiệt độ môi trường nằm trong khoảng từ 18°C đến 26°C.

Theo một khía cạnh khác, phần nhiệt độ của hiệu chỉnh độ khuếch đại được xác định bằng phương trình (3)-(5).

$$G_{useCase} = C_v \cdot V_{bias_{measured}} - V_{breakdown}(1 + C_T)^{T_{measured}-T_0} \quad \text{Phương trình (3)}$$

$$G_{nominal} = C_v \cdot V_{bias_{nominal}} - V_{breakdown}(1 + C_T)^{T_{nominal}-T_0} \quad \text{Phương trình (4)}$$

$$G_{correction} = \frac{G_{useCase}}{G_{nominal}} \quad \text{Phương trình (5)}$$

Sự hiệu chỉnh độ khuếch đại này có thể được áp dụng cho mỗi biên độ tín hiệu như được đo bằng đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224 như sau:

$$SPM_{magnitude_{corrected}} = \frac{SPM_{magnitude}}{G_{correction}} \quad \text{Phương trình (6)}$$

Theo một khía cạnh, biên độ của các đại lượng đo được hiệu chỉnh nhiệt độ từ mỗi đầu dò và điốt quang theo dõi được tính toán từ căn bậc hai của tổng bình phương của các tín hiệu cường độ trong pha 1224 (I) và các tín hiệu cường độ pha vuông góc 1228 (Q) theo phương trình (1):

$$M = \sqrt{I^2 + Q^2} \quad \text{Phương trình (1)}$$

Biên độ tín hiệu từ các đầu dò ánh sáng 222/224 được tính toán bằng cách sử dụng phương trình (1) được chuẩn hóa bằng biên độ điốt quang theo dõi cho mỗi tập hợp đại lượng đo tương ứng với các đại lượng đo thu được trong quá trình chiếu sáng bằng một trong số các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220 ở bước sóng kích thích hoặc bước sóng phát xạ. Theo một khía cạnh, khi một điốt quang được định vị trong buồng nguồn 902, biên độ của điốt quang duy nhất từ tập hợp đại lượng đo tương ứng được sử dụng trong bước chuẩn hóa này. Theo một khía cạnh khác, khi hai điốt quang theo dõi 904/906 được định vị trong cùng buồng nguồn mẫu 902 như cả hai nguồn ánh sáng đèn LED 218/220 (xem Fig.9), trị số trung bình của hai biên

độ diốt quang theo dõi từ tập hợp đại lượng đo tương ứng được sử dụng trong bước chuẩn hóa này.

Theo một khía cạnh, tín hiệu cường độ trong pha 1224, tín hiệu cường độ pha vuông góc 1228, và tín hiệu cường độ trung bình 1226 (xem Fig.12) cũng được xử lý cho số lượng mẫu tích lũy và thang ADC sao cho cường độ các tín hiệu 1224/1226/1228 được chuyển đổi dưới dạng phân đoạn của khoảng đầy đủ của ADC tốc độ cao 1102 (tức là nằm trong khoảng từ cực tiểu bằng 0 đến cực đại bằng 1). Các đại lượng đo của diốt quang theo dõi 904/906 (xem Fig.11) được tính toán thang tỷ lệ tương tự như phân đoạn của khoảng đầy đủ của ADC tốc độ thấp 1104.

Theo một khía cạnh, $G_{correction}$ có thể tích hợp hiệu chỉnh công suất để hiệu chỉnh ảnh hưởng của biến thiên điện áp nguồn đèn LED. Theo khía cạnh này, các tín hiệu từ diốt quang theo dõi thứ nhất 904 và diốt quang theo dõi thứ hai 906 được hiệu chỉnh bằng cách đo công suất phát quang bằng đồng hồ điện năng khi cường độ ánh sáng từ các nguồn ánh sáng 218/220 được thay đổi. Các hệ số hiệu chỉnh cho mỗi nguồn ánh sáng 218/220, $C_{source1}$ và $C_{source2}$, được tính toán dưới dạng mW đo được của đầu dò tính trên một trị số tín hiệu của diốt quang theo dõi được ghi lại. $C_{source1}$ và $C_{source2}$ được sử dụng để xác định công suất phát sáng tuyệt đối vào mô ở mỗi bước sóng.

Như được thể hiện trên Fig.22B, mô đun hiệu chỉnh nhiệt độ của đầu dò 2206a hiệu chỉnh biên độ tín hiệu cho cường độ thay đổi của các đèn LED bằng cách chuẩn hóa các tín hiệu được phát hiện được hiệu chỉnh nhiệt độ bằng cách sử dụng tín hiệu ra LED $PD_{magnitudo}$ được đo bằng diốt quang theo dõi thứ nhất 904 và/hoặc diốt quang theo dõi thứ hai 906. Trong trường hợp này, biến $G_{correction}$ cho mỗi nguồn ánh sáng 218/220 nêu trên được sửa đổi như sau:

$$G_{correction} = \frac{G_{useCase}}{G_{nominal}} * PD_{magnitudo} \quad \text{Phương trình (7)}$$

- mô đun hiệu chỉnh độ định hướng ánh sáng

Như được thể hiện trên Fig.22A, bộ phận con tiền xử lý 1302 theo khía cạnh này bao gồm mô đun hiệu chỉnh độ định hướng ánh sáng 2208 được tạo cấu hình để cho phép hiệu chỉnh các biến thiên về các tín hiệu được phát hiện liên quan đến mức

độ khác biệt về độ tán xạ và độ hấp thụ của ánh sáng có các bước sóng khác nhau thông qua mô của đối tượng bị bệnh 202 trong quá trình thu nhận dữ liệu. Theo một khía cạnh, số hạng hiệu chỉnh đối với sự định hướng ánh sáng có thể được đo bằng cách thu nhận dữ liệu từ một hoặc nhiều ảnh ảo mô đồng nhất và bằng cách sử dụng cấu hình cảm biến trong đó bộ lọc phát xạ không có mặt. Tỷ lệ của các tín hiệu được phát hiện bằng đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 (Det1) và các tín hiệu được phát hiện bằng đầu dò ánh sáng thứ hai 224 (Det2) được đo được sử dụng để xác định hệ số G_{ex} hoặc G_{em} đối với các tín hiệu thu được liên quan đến quá trình chiếu sáng bằng ánh sáng lần lượt ở bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ. Các hệ số được sử dụng để cải biến tín hiệu được phát hiện bằng đầu dò ánh sáng thứ nhất 222. Theo một khía cạnh, sự hiệu chỉnh các tín hiệu thu được trong môi trường đồng nhất bằng đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 bằng cách sử dụng các hệ số G_{ex} hoặc G_{em} tạo ra các tín hiệu được đo bằng đầu dò thứ nhất 222 và đầu dò thứ hai 224, như tương đương trong phạm vi 20% của nhau. Theo các khía cạnh khác, sự hiệu chỉnh các tín hiệu thu được trong môi trường đồng nhất bằng đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 bằng cách sử dụng các hệ số G_{ex} hoặc G_{em} tạo ra các tín hiệu được đo bằng đầu dò thứ nhất 222 và đầu dò thứ hai 224 như tương đương trong phạm vi khoảng 10%, trong phạm vi khoảng 5%, trong phạm vi khoảng 2%, và trong phạm vi khoảng 1%.

- môđun hiệu chỉnh đáp ứng phi tuyến tính đầu dò

Như được thể hiện trên Fig.22A, bộ phận con tiền xử lý 1302 theo khía cạnh này bao gồm môđun hiệu chỉnh đáp ứng phi tuyến tính đầu dò 2210 được tạo cấu hình để cho phép hiệu chỉnh các biến thiên về các tín hiệu được phát hiện liên quan đến đáp ứng phi tuyến tính của các đầu dò. Theo khía cạnh này, đường điều chỉnh dựa trên dữ liệu trung bình có thể được sử dụng để đo dữ liệu biên độ thu được bởi các đầu dò 222/224.

- môđun hiệu chỉnh nhiệt độ và thông lượng bộ lọc (phát xạ)

Như được thể hiện trên Fig.22A, bộ phận con tiền xử lý 1302 theo khía cạnh này bao gồm môđun hiệu chỉnh nhiệt độ và thông lượng bộ lọc (phát xạ) 2212 được tạo cấu hình để cho phép hiệu chỉnh các biến thiên về các tín hiệu được phát hiện liên quan đến các đặc tính quang học phụ thuộc nhiệt độ của bộ lọc quang 244 liên

quan đến đầu dò ánh sáng thứ hai 224 trong quá trình chiếu sáng ở bước sóng phát xạ. Theo khía cạnh này, các tín hiệu Det2 được phát hiện bằng đầu dò ánh sáng thứ hai 224 có thể được hiệu chỉnh theo phương trình (8):

$$Det2 = \frac{Det2 - Det2(C_{smF,slopeT}(T - T_{nom}))}{C_{smF,nom}} \quad \text{Phương trình (8)}$$

Theo các khía cạnh khác nhau, tín hiệu Det2 được đo bằng đầu dò ánh sáng thứ hai 224 có thể được theo dõi trong khi nhiệt độ môi trường được tuần hoàn trên khoảng bao gồm khoảng nhiệt độ vận hành hoặc nhóm phụ đủ lớn của khoảng để xác định đầy đủ độ phụ thuộc nhiệt độ của bộ lọc phát xạ. Dữ liệu này được thu nhận bằng bộ lọc quang 244 được cài đặt trên đầu dò ánh sáng thứ hai 224 từ ảnh ảo đồng nhất không phát huỳnh quang. Hơn nữa, các đại lượng đo đồng thời được theo dõi từ đầu dò ánh sáng thứ nhất 222, và tỷ lệ của các đại lượng đo Det2/Det1 được xác định. Hệ số lọc danh định, $C_{smF,nom}$ được tính toán là tỷ lệ danh định của Det2/Det1 thu được ở nhiệt độ vận hành danh định T_{nom} . Theo khía cạnh này, thu được hệ số $C_{smF,slopeT}$ từ độ dốc của Det2/Det1 thu được trên khoảng nhiệt độ môi trường trong quá trình chiếu sáng ở bước sóng phát xạ của ảnh ảo đồng nhất không phát huỳnh quang.

- môđun hiệu chỉnh độ không đồng nhất mô

Như được thể hiện trên Fig.22A, bộ phận con tiền xử lý 1302 theo khía cạnh này bao gồm môđun hiệu chỉnh độ không đồng nhất mô 2216 được tạo cấu hình để cho phép hiệu chỉnh các biến thiên về các tín hiệu được phát hiện liên quan đến độ không đồng nhất của mô đan xen ở giữa vùng thứ nhất 206 được chiếu sáng bằng các nguồn ánh sáng 218/220 và vùng thứ hai 208 và vùng thứ ba 210 ở đó các đầu dò ánh sáng 222/224 được định vị. Theo khía cạnh này, tín hiệu Det1 được hiệu chỉnh đối với ánh sáng trực tiếp bằng môđun hiệu chỉnh độ định hướng ánh sáng 2208 và tín hiệu Det2 được hiệu chỉnh cho các hiệu suất lọc bằng môđun hiệu chỉnh nhiệt độ và thông lượng bộ lọc (phát xạ) 2212 được sử dụng để tính toán C_{hetero} , hệ số để hiệu chỉnh độ không đồng nhất mô, theo phương trình (9):

$$C_{hetero} = Det2/Det1 \quad \text{Phương trình (9)}$$

- môđun phân giải tín hiệu và hiệu chỉnh (kích thích) nhiệt độ và thông lượng bộ lọc

Như được thể hiện trên Fig.22A, bộ phận con tiền xử lý 1302 theo khía cạnh này bao gồm môđun hiệu chỉnh (kích thích) nhiệt độ và thông lượng bộ lọc và môđun phân giải tín hiệu 2214 được tạo cấu hình để cho phép hiệu chỉnh các biến thiên về các tín hiệu được phát hiện liên quan đến các đặc tính quang học phụ thuộc nhiệt độ của bộ lọc quang 244 liên quan đến đầu dò ánh sáng thứ hai 224 trong quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích. Theo khía cạnh này, do bộ lọc phát xạ được tạo cấu hình để ngăn ánh sáng ở bước sóng kích thích, môđun hiệu chỉnh (kích thích) nhiệt độ và thông lượng bộ lọc và môđun phân giải tín hiệu 2214 thực hiện hiệu chỉnh đối với biến thiên về mức độ rò rỉ ánh sáng kích thích do các thay đổi liên quan đến nhiệt độ về các đặc tính quang học của bộ lọc quang 244. Hơn nữa, môđun hiệu chỉnh (kích thích) nhiệt độ và thông lượng bộ lọc và môđun phân giải tín hiệu 2214 cho phép hiệu chỉnh các tín hiệu được đo bằng đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 trong quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích do sự có mặt của huỳnh quang được cảm ứng bằng quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích được xếp chồng chập phần tín hiệu kết hợp với quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích.

Theo khía cạnh này, ảnh hưởng của biến thiên phụ thuộc nhiệt độ đến mức độ rò rỉ ánh sáng ở bước sóng kích thích bằng bộ lọc quang 244 được tính toán theo phương trình (10):

$$C_{exLT} = C_{exLT,nom} + C_{exLT,slopeT}(T - T_{nom}) \quad \text{Phương trình (10)}$$

Theo khía cạnh này, $C_{exLT,nom}$ được tính toán từ tỷ lệ của các tín hiệu Det1 và Det2 được đo từ ảnh ảo đồng nhất không phát huỳnh quang ở nhiệt độ vận hành danh định T_{nom} trong quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích. $C_{exLT,slopeT}$ được tính toán dưới dạng độ dốc của tín hiệu Det2 được đo từ ảnh ảo đồng nhất không phát huỳnh quang ở khoảng nhiệt độ vận hành T trong quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích.

Theo khía cạnh này, môđun hiệu chỉnh (kích thích) nhiệt độ và thông lượng bộ lọc và môđun phân giải tín hiệu 2214 tiếp tục thực hiện trích xuất tín hiệu để phân

tách phần tín hiệu được phát hiện liên quan đến phản xạ khuếch tán của quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích và huỳnh quang. DR_{sx2} , là lượng ánh sáng kích thích đi đến đầu dò ánh sáng thứ hai 224 trong sự vắng mặt của bộ lọc quang 244, là không thể đo được, do sự có mặt của bộ lọc quang 244. Hơn nữa, tín hiệu Det1 được đo bằng đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 là tín hiệu hỗn hợp thu được từ cả quá trình phản xạ khuếch tán của quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích DR_{sx1} và huỳnh quang Flr1. Thu được C_{Hetero} bằng cách sử dụng mô đun hiệu chỉnh độ không đồng nhất mô 2216 như đã mô tả trên đây. Các tín hiệu cơ bản được trích xuất bằng cách sử dụng hệ phương trình sau:

$$Det_2 = C_{sxLT} DR_{sx2} + Flr_2 \quad \text{Phương trình (11)}$$

$$Det_1 = DR_{sx1} + Flr_1 \quad \text{Phương trình (12)}$$

$$Flr_2 = C_{Hetero} Flr_1 \quad \text{Phương trình (13)}$$

$$DR_{sx2} = C_{Hetero} DR_{sx1} \quad \text{Phương trình (14)}$$

Theo khía cạnh này, Flr2 được xác định bằng cách giải hệ phương trình nêu trên chỉ bằng cách sử dụng các tín hiệu có thể đo được Det1 và Det2 như được thể hiện dưới đây:

$$Det_2 = C_{sxLT} C_{Hetero} DR_{sx1} + Flr_2 \quad \text{Phương trình (15)}$$

$$Det_2 = C_{sxLT} C_{Hetero} (Det_1 - Flr_1) + Flr_2 \quad \text{Phương trình (16)}$$

$$Det_2 = C_{sxLT} C_{Hetero} Det_1 - C_{sxLT} C_{Hetero} Flr_1 + Flr_2 \quad \text{Phương trình (17)}$$

$$Det_2 - C_{sxLT} C_{Hetero} Det_1 = Flr_2 (1 - C_{sxLT}) \quad \text{Phương trình (18)}$$

$$Flr_2 = \frac{Det_2 - C_{sxLT} C_{Hetero} Det_1}{1 - C_{sxLT}} \quad \text{Phương trình (19)}$$

Theo khía cạnh này, khi thu được Flr2 như đã mô tả trên đây, các tín hiệu còn lại Flr_1 , DR_{sx1} , và DR_{sx2} có thể dễ dàng thu được bằng cách đưa vào hệ phương trình (11)-(14) được trình bày trên đây.

- mô đun chuẩn hóa photon phân đoạn

Như được thể hiện trên Fig.22A, bộ phận con tiền xử lý 1302 theo khía cạnh này bao gồm mô đun chuẩn hóa photon phân đoạn 2218 được tạo cấu hình để chuyển đổi các tín hiệu của đầu dò, sau khi tiền xử lý như đã mô tả trên đây, thành các đơn vị photon phân đoạn để sử dụng trong phép trừ tín hiệu nền tiếp theo và các thuật toán hiệu chỉnh huỳnh quang nội tại theo sáng chế. Theo khía cạnh này, các tín hiệu của đầu dò có thể được chuyển đổi thành dòng quang điện bằng cách nghịch đảo thang tỷ lệ liên quan đến ADC và bộ khuếch đại trở kháng truyền được sử dụng để thu nhận các tín hiệu được phát hiện để thu được các tín hiệu theo đơn vị của các dòng quang điện. Khi thu được dòng quang điện, đầu dò được cung cấp bởi nhà sản xuất đầu dò ánh sáng được sử dụng để chuyển đổi các dòng quang điện của đầu dò thành các đơn vị W. Các tín hiệu của đầu dò theo đơn vị W sau đó được tính tỷ lệ theo công suất nguồn theo đơn vị W như được đo bằng các đầu dò ánh sáng bổ sung 226 được sử dụng để theo dõi công suất phát ra của các nguồn ánh sáng 218/220 để thu được số lượng photon phân đoạn được phát hiện.

- mô đun hiệu chỉnh công suất quang

Như được thể hiện trên Fig.22A và Fig.22B, bộ phận con tiền xử lý 1302/1302a theo khía cạnh này bao gồm mô đun chuẩn hóa photon phân đoạn 2218/2218a được tạo cấu hình để chuyển đổi các tín hiệu của đầu dò, sau khi tiền xử lý như đã mô tả trên đây, thành các đơn vị photon phân đoạn để sử dụng trong phép trừ tín hiệu nền tiếp theo và các thuật toán hiệu chỉnh huỳnh quang nội tại theo sáng chế. Theo khía cạnh này, các tín hiệu của đầu dò có thể được chuyển đổi thành dòng quang điện bằng cách nghịch đảo thang tỷ lệ liên quan đến ADC và bộ khuếch đại trở kháng truyền được sử dụng để thu nhận các tín hiệu được phát hiện để thu được các tín hiệu theo đơn vị của các dòng quang điện. Khi thu được dòng quang điện, đầu dò được cung cấp bởi nhà sản xuất đầu dò ánh sáng được sử dụng để chuyển đổi các dòng quang điện của đầu dò thành các đơn vị W. Các tín hiệu của đầu dò theo đơn vị W sau đó được tính tỷ lệ theo công suất nguồn theo đơn vị W như được đo bằng các đầu dò ánh sáng bổ sung 226 được sử dụng để theo dõi công suất phát ra của các nguồn ánh sáng 218/220 để thu được số lượng photon phân đoạn được phát hiện.

- môđun trừ đi mức độ rò rỉ ánh sáng kích thích

Như được thể hiện trên Fig.22B, bộ phận con tiền xử lý 1302a theo khía cạnh này bao gồm môđun chuẩn hóa photon phân đoạn 2222 được tạo cấu hình để thực hiện việc trừ đi mức độ rò rỉ ánh sáng kích thích trên tín hiệu Flr_{meas} . Để thu được tín hiệu huỳnh quang chỉ do các photon huỳnh quang ($Flr_{photons}$), phép trừ mức độ rò rỉ ánh sáng kích thích được thực hiện. Để loại bỏ sự đóng góp của ánh sáng kích thích, mức độ rò rỉ ánh sáng kích thích được tính là phân đoạn của tín hiệu kích thích phản xạ khuếch tán (DR_{exmeas}), trong đó hệ số hiệu chuẩn phổ dụng, C_{ExLT} , xác định phân đoạn tín hiệu để trừ đi khỏi Flr_{meas} như được mô tả dưới đây:

$$ExLT = C_{ExLT} * DR_{exmeas}$$

trong đó C_{ExLT} là hệ số hiệu chuẩn thu được bằng tính toán tỷ lệ giữa ánh sáng kích thích được phát hiện bằng cả hai đầu dò trên ảnh ảo quang học không phát huỳnh quang như được mô tả dưới đây:

$$C_{ExLT} = \frac{Flr_{meas}}{DR_{exmeas}}$$

Sau đó tín hiệu này được trừ đi từ Flr_{meas} để tạo ra tín hiệu huỳnh quang chỉ do các photon huỳnh quang như được mô tả dưới đây:

$$Flr_{photons} = Flr_{meas} - ExLT$$

- môđun trừ đi mức độ rò rỉ ánh sáng huỳnh quang

Như được thể hiện trên Fig.22B, bộ phận con tiền xử lý 1302a theo khía cạnh này bao gồm môđun trừ đi mức độ rò rỉ ánh sáng huỳnh quang 2224a được tạo cấu hình để thực hiện việc trừ đi mức độ rò rỉ ánh sáng huỳnh quang trên tín hiệu Flr_{meas} . Để thu được phản xạ khuếch tán, được xác định là tín hiệu kích thích chỉ do photon kích thích ($DR_{exphotons}$), phép trừ mức độ rò rỉ ánh sáng huỳnh quang được thực hiện. Để loại bỏ mức độ rò rỉ ánh sáng huỳnh quang, hệ số hiệu chuẩn, C_{FlrLT} , được xác định dựa trên mối tương quan giữa lượng rò rỉ ánh sáng huỳnh quang được

quan sát trên cơ sở dữ liệu của người và độ không đồng nhất mô như được đo bằng mối tương quan giữa phản xạ khuếch tán, các tín hiệu phát xạ (DR_{emFilt}/DR_{em}). Mối tương quan là mối tương quan tuyến tính như được mô tả dưới đây:

$$C_{Filt} = p1 * \left(\frac{DR_{em}}{DR_{emFilt}} \right) + p2$$

trong đó p1 và p2 lần lượt bằng khoảng 0,61 và 0,01, theo một khía cạnh, như được xác định bằng mối tương quan nêu trên. Theo một khía cạnh khác, p1 và p2 có thể giả định trị số bất kỳ khác nhưng không chỉ giới hạn ở các trị số này, như được xác định bằng mối tương quan nêu trên.

Sau đó tín hiệu $DR_{ex\ photons}$ được tính toán bằng cách trừ đi phân đoạn này của huỳnh quang đo được từ tín hiệu kích thích phản xạ khuếch tán, như sau:

$$DR_{ex\ photons} = DR_{ex\ meas} - Filt_{meas} * C_{Filt}$$

b) bộ phận con trừ đi đường nền

Như được thể hiện trên Fig.13, bộ xử lý 236 còn bao gồm bộ phận con trừ đi đường nền 1304. Theo một khía cạnh, bộ phận con trừ đi đường nền 1304 trừ đi tín hiệu đường nền từ các đại lượng đo của đầu dò ánh sáng để hiệu chỉnh ảnh hưởng của hiện tượng tự huỳnh quang và rò rỉ ánh sáng. Khoảng thời gian đường nền, như được sử dụng ở đây, để chỉ khoảng thời gian ban đầu của các đại lượng đo thu được trước khi tiêm chất huỳnh quang ngoại sinh. Trong khoảng thời gian đường nền, tín hiệu huỳnh quang được đo bằng hệ thống 200 có thể được giả định là liên quan đến sự tự huỳnh quang của mô và/hoặc ánh sáng kích thích từ các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220 rò rỉ qua bộ lọc hấp thụ 244 của đầu dò ánh sáng thứ hai 224. Theo một khía cạnh, tín hiệu trung bình được đo trong khoảng thời gian đường nền, được gọi là tín hiệu đường nền, có thể được trừ đi từ các đại lượng đo huỳnh quang tiếp theo để thu được đại lượng đo chỉ liên quan đến huỳnh quang được phát ra bởi chất huỳnh quang ngoại sinh bên trong mô của đối tượng bị bệnh.

Theo một khía cạnh khác, quá trình hiệu chỉnh mức độ rò rỉ ánh sáng kích thích và tự huỳnh quang có thể được thực hiện riêng. Theo một khía cạnh khác, phép trừ ảnh hưởng của mức độ rò rỉ ánh sáng kích thích có thể được thực hiện trước khi

hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán được mô tả dưới đây, và phép trừ các ảnh hưởng của hiện tượng tự huỳnh quang có thể thực hiện sau khi hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán.

c) bộ phận con hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán

Như được thể hiện trên Fig.13, bộ xử lý 236 còn bao gồm bộ phận con hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán 1306. Theo một khía cạnh, bộ phận con hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán 1306 có thể hiệu chỉnh dữ liệu huỳnh quang được đo để loại bỏ ảnh hưởng của các thay đổi đối với các đặc tính quang học (hấp thụ và tán xạ) của mô của đối tượng bị bệnh 202 trong quá trình theo dõi sự thải trừ qua thận của chất huỳnh quang ngoại sinh bên trong mô của đối tượng bị bệnh. Như đã mô tả trên đây, các đặc tính quang học của mô có thể thay đổi do một hoặc nhiều yếu tố bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: hiện tượng giãn mạch, hiện tượng co mạch, độ bão hòa oxy, tình trạng ứ nước, chứng phù, và yếu tố thích hợp bất kỳ khác bên trong vùng quan tâm được theo dõi bằng hệ thống, liên quan đến mức độ thay đổi nồng độ của các nhóm mang màu nội sinh như hemoglobin và melanin.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, các đại lượng đo huỳnh quang thu được bởi hệ thống 200 được sử dụng để xác định chức năng thận bao gồm các photon bước sóng phát xạ được dò thấy bằng đầu dò ánh sáng thứ hai (được lọc) 224. Các photon bước sóng phát xạ này được phát ra bởi chất huỳnh quang ngoại sinh được đưa vào các mô của đối tượng bị bệnh đáp ứng với quá trình chiếu sáng bằng các photon bước sóng kích thích. Các photon bước sóng phát xạ truyền từ nguồn huỳnh quang (tức là chất huỳnh quang ngoại sinh) đến đầu dò ánh sáng thứ hai (được lọc) 224 qua vùng thứ ba 210 của da của đối tượng bị bệnh. Tuy nhiên, ánh sáng có bước sóng phát xạ được dò thấy bằng đầu dò ánh sáng thứ hai (được lọc) 224 có thể cũng bao gồm hiện tượng tự huỳnh quang được phát ra bởi các nhóm mang màu nội sinh như keratin và collagen bên trong mô của đối tượng bị bệnh, cũng như hiện tượng rò rỉ ánh sáng có bước sóng kích thích qua bộ lọc quang 244 của đầu dò ánh sáng thứ hai 224. Các photon bước sóng kích thích bao gồm huỳnh quang của chất huỳnh quang ngoại sinh được phát ra bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và được chiếu vào vùng thứ nhất 206 của da của đối tượng bị bệnh. Khi các đặc tính quang

học của da của đối tượng bị bệnh (tán xạ và/hoặc hấp thụ) thay đổi theo khoảng thời gian mà ở đó dữ liệu của đầu dò được sử dụng để xác định chức năng thận được thu nhận (tức là từ vài giờ đến 24 giờ hoặc lâu hơn), thì độ chính xác của các đại lượng đo huỳnh quang có thể bị ảnh hưởng, như đã mô tả trên đây.

Trong mỗi chu kỳ đo theo một khía cạnh, hệ thống 200 có thể chiếu ánh sáng vào vùng thứ nhất 206 của da của đối tượng bị bệnh bằng xung ánh sáng có bước sóng phát xạ và xung ánh sáng có bước sóng kích thích theo cách thức đan xen và có thể phát hiện toàn bộ ánh sáng phát ra từ vùng thứ hai của da của đối tượng bị bệnh bằng cách sử dụng đầu dò ánh sáng thứ nhất (chưa được lọc) 222 và phần ánh sáng phát ra từ vùng thứ ba 210 của da của đối tượng bị bệnh bằng cách sử dụng đầu dò ánh sáng thứ hai (được lọc) 224. Cường độ ánh sáng được phát hiện bằng mỗi tổ hợp của quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ vùng thứ nhất 206 và phát hiện bằng đầu dò ánh sáng chưa được lọc 222/đầu dò ánh sáng được lọc 224 không chỉ chứa thông tin về nồng độ của chất huỳnh quang ngoại sinh ở mô của đối tượng bị bệnh, mà còn chứa thông tin về các đặc tính quang học của da của đối tượng bị bệnh.

Bảng 2: Các đại lượng đo của đầu dò ánh sáng sau khi hiệu chỉnh độ biến thiên công suất và nhiệt độ

Bước sóng chiếu sáng	Đầu dò ánh sáng thứ nhất (đối chiếu) không được lọc	Đầu dò ánh sáng thứ hai (sơ cấp) được lọc
Bước sóng kích thích	Flr_{mess}	Flr_{mess}
Bước sóng phát xạ	DR_{em}	$DR_{em,filtered}$

Đại lượng đo sơ cấp của huỳnh quang là Flr_{mess} , cường độ ánh sáng huỳnh quang được đo ở đầu dò được lọc.

[0195] Phép đo phản xạ khuếch tán Flr_{mess} là quá trình truyền các photon đến đầu dò không được lọc và cấu thành chủ yếu từ các photon kích thích.

DR_{em} và $DR_{em,filtered}$ thể hiện quá trình truyền các photon chỉ phát xạ.

Như được thể hiện ở Bảng 2, cường độ ánh sáng được đo bằng đầu dò ánh sáng thứ hai (được lọc) 224 trong quá trình chiếu sáng bằng ánh sáng có bước sóng

kích thích chụp cường độ thô của ánh sáng được phát ra bởi chất huỳnh quang ngoại sinh (Flr_{meas}) trước khi hiệu chỉnh bất kỳ đặc tính quang học của mô theo các khía cạnh khác nhau. Sau khi hiệu chỉnh trừ tín hiệu nền như đã mô tả trên đây, ánh sáng có bước sóng phát xạ được chứa trong Flr_{meas} được giả định bắt nguồn chủ yếu từ chất huỳnh quang ngoại sinh, chỉ với sự đóng góp nhỏ do hiện tượng tự huỳnh quang bởi các nhóm mang màu nội sinh, do đó được gọi là Flr_{agent} . Theo một khía cạnh, khi các đặc tính quang học của da của đối tượng bị bệnh được giả định là không thay đổi, toàn bộ các đóng góp do hiện tượng tự huỳnh quang sẽ được trừ đi trong quá trình hiệu chỉnh tín hiệu đường nền đã mô tả trên đây.

Tuy nhiên, khi các đặc tính quang học của da của đối tượng bị bệnh thay đổi trong quá trình thu nhận dữ liệu, chỉ một chút hoặc rất ít lượng tự huỳnh quang có thể phát ra từ da của đối tượng bị bệnh ở bước sóng phát xạ, nhờ đó tạo ra một cách bất định độ chính xác của quá trình hiệu chỉnh trừ tín hiệu nền được thực hiện trước đó. Ngoài ra, các đặc tính quang học của da được thay đổi có thể còn biến đổi cường độ ánh sáng ở bước sóng kích thích chiếu đến chất huỳnh quang ngoại sinh, nhờ đó thay đổi lượng năng lượng được hấp thụ bởi chất huỳnh quang ngoại sinh và cường độ được cảm ứng huỳnh quang từ huỳnh quang ngoại sinh được phát ra đáp ứng với quá trình chiếu sáng bằng ánh sáng có bước sóng kích thích. Theo các khía cạnh khác nhau, ba đại lượng đo ánh sáng còn lại cho phép theo dõi các đặc tính quang học của da của đối tượng bị bệnh và tạo ra dữ liệu có thể được sử dụng để điều chỉnh mức độ thay đổi bất kỳ của các đặc tính quang học của da của đối tượng bị bệnh.

Như được thể hiện ở Bảng 2, các tín hiệu $DRex_{meas}$ và Flr_{meas} được thể hiện, đã được hiệu chỉnh đối với các biến thiên về nhiệt độ và công suất phát quang cũng được xử lý thành các tín hiệu chỉ do các photon có bước sóng mong muốn tạo ra trước khi áp dụng hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán. Số lượng photon do phản xạ khuếch tán, kích thích hoặc huỳnh quang trên đầu dò phụ thuộc vào độ định hướng của ánh sáng và độ khuếch đại của đầu dò ở bước sóng được phát hiện, như được thể hiện dưới đây:

$$DRex_{meas} = A_1 * DRex_{photons} + B_1 * Flr_{photons}$$

$$Flr_{meas} = A_2 * DRex_{photons} + B_2 * Flr_{photons}$$

trong đó các hệ số A_1, A_2, B_1, B_2 được cấu thành từ yếu tố độ định hướng và độ khuếch đại, ví dụ $A_1 = \alpha_{450}^{SPM1} * G_{SPM1@450}$

Quá trình phân tách các tín hiệu phát ra từ phản xạ huỳnh quang và phản xạ khuếch tán, các photon có bước sóng kích thích được thực hiện như sau:

$$\begin{aligned} B_1 \left(\frac{B_2}{B_1} - \frac{A_2}{A_1} \right) Flr_{photons} &= Flr_{meas} - \frac{A_2}{A_1} DR_{ex_{meas}} \\ A_2 \left(\frac{A_1}{A_2} - \frac{B_1}{B_2} \right) DR_{ex_{photons}} &= DR_{ex_{meas}} - \frac{B_1}{B_2} Flr_{meas} \end{aligned}$$

Do thiết bị theo dõi chức năng thận đo tốc độ, vốn không phụ thuộc vào biên độ, các số hạng không đổi nằm trước các tín hiệu photon (ví dụ $B_1 \left(\frac{B_2}{B_1} - \frac{A_2}{A_1} \right)$) là không cần thiết, như được thể hiện dưới đây.

$$IF = C_0 + C_1 e^{-\frac{t}{\tau}} \rightarrow \log(IF) = \log(C_1) - \frac{1}{\tau}$$

Do đó, các số hạng $\frac{A_2}{A_1}$ (hoặc C_{ExLT}) và $\frac{B_1}{B_2}$ (hoặc C_{FlrLT}) có thể được xác định bằng thực nghiệm để lần lượt phân tách $Flr_{photons}$ và $DR_{ex_{photons}}$.

Các tín hiệu được sử dụng để thể hiện mỗi trong số bốn tín hiệu được đo trong quá trình phát triển hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán được thể hiện trong Bảng 3. Lưu ý rằng một trong hai đường dẫn tiền xử lý được mô tả có thể được theo dõi để thu được các tín hiệu có thể được sử dụng để phát triển hiệu chỉnh.

Bảng 3: Các đại lượng đo của đầu dò ánh sáng được sử dụng để thu được các đại lượng đo huỳnh quang được hiệu chỉnh cho các đặc tính quang học thay đổi của mô

Các tín hiệu gốc	Các tín hiệu được tiền xử lý để sử dụng
DR_{ex}	$DR_{ex_{photons}}$ hoặc DR_{ex_2}
Flr	$Flr_{photons}$ hoặc Flr_2
DR_{em}	DR_{em}
$DR_{em,filtered}$	$DR_{em,filtered}$

trong đó một trong hai tín hiệu có bước sóng kích thích có thể được sử dụng làm các phương pháp thay thế để thu được sự hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán bằng một trong hai phương pháp tiền xử lý đã mô tả.

Như được thể hiện ở Bảng 2, cường độ ánh sáng được đo bằng đầu dò ánh sáng thứ nhất (đối chứng không được lọc) 222 trong quá trình chiếu sáng bằng ánh sáng có bước sóng kích thích là đại lượng đo phản xạ khuếch tán của ánh sáng có bước sóng kích thích được truyền qua da của đối tượng bị bệnh (DR_{exc}). Mặc dù đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 được tạo cấu hình để phát hiện cả ánh sáng có bước sóng kích thích và ánh sáng có bước sóng phát xạ, cường độ ánh sáng có bước sóng kích thích có độ lớn cao hơn nhiều bậc so với cường độ ánh sáng có bước sóng phát xạ do hiệu suất phát ánh sáng thấp thông qua huỳnh quang. Theo các khía cạnh khác nhau, tỷ lệ phần trăm của ánh sáng có bước sóng phát xạ bên trong DR_{exc} được giả định là có thể bỏ qua. Theo các khía cạnh khác, tỷ lệ phần trăm của ánh sáng có bước sóng phát xạ bên trong DR_{exc} được ước lượng và trừ đi. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, do cường độ ánh sáng có bước sóng kích thích được chiếu vào da của đối tượng bị bệnh được giả định là không đổi với mức độ thất thoát không đáng kể do sự hấp thụ bởi chất huỳnh quang ngoại sinh, và hiệu chỉnh công suất như đã mô tả trên đây, DR_{exc} đóng vai trò là đại lượng đo chuẩn để đánh giá mức độ thay đổi các đặc tính quang học của da của đối tượng bị bệnh so với ánh sáng có bước sóng kích thích.

Cường độ ánh sáng được đo bằng đầu dò ánh sáng thứ nhất (đối chứng không được lọc) 222 trong quá trình chiếu sáng bằng ánh sáng có bước sóng phát xạ là đại lượng đo phản xạ khuếch tán của ánh sáng có bước sóng phát xạ được truyền qua da của đối tượng bị bệnh (DR_{em}). Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, do chất huỳnh quang ngoại sinh là không được cảm ứng để phát ra ánh sáng có bước sóng phát xạ do sự vắng mặt của quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích trong pha này của chu kỳ thu nhận dữ liệu, và do cường độ ánh sáng có bước sóng phát xạ được chiếu vào da của đối tượng bị bệnh là không đổi và được hiệu chỉnh công suất như đã mô tả trên đây, DR_{em} đóng vai trò là đại lượng đo chuẩn để đánh giá mức độ thay đổi các

đặc tính quang học của da của đối tượng bị bệnh so với ánh sáng có bước sóng phát xạ.

Cường độ ánh sáng được đo bằng đầu dò ánh sáng thứ hai (được lọc) 224 trong quá trình chiếu sáng bằng ánh sáng có bước sóng phát xạ là đại lượng đo thứ hai của sự phản xạ khuếch tán của ánh sáng có bước sóng phát xạ được truyền qua da của đối tượng bị bệnh ($DR_{em,filtered}$). Theo một khía cạnh, $DR_{em,filtered}$ được giả định như DR_{em} như đã mô tả trên đây. Ngoài ra, $DR_{em,filtered}$ tạo ra thông số đánh giá độ không đồng nhất về đặc tính quang học của mô. Do $DR_{em,filtered}$ được đo bằng đầu dò ánh sáng thứ hai 224 được tạo cấu hình để phát hiện ánh sáng phát ra từ da của đối tượng bị bệnh ở vùng thứ ba 210 (xem Fig.2), cường độ ánh sáng được đo trong $DR_{em,filtered}$ đã được truyền dọc theo đường dẫn quang học qua da của đối tượng bị bệnh khác với đường dẫn quang học được truyền bởi ánh sáng được đo trong DR_{em} . Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, do các khoảng cách của độ mở đầu dò thứ nhất 1004 và lỗ ánh sáng thứ hai 2006 mà qua đó ánh sáng được phân phối lần lượt vào đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224 được thiết kế để cách đều nhau so với độ mở phân phối ánh sáng 1002 (xem Fig.10), mức độ khác biệt bất kỳ giữa $DR_{em,filtered}$ và DR_{em} được giả định là kết quả của độ không đồng nhất về các đặc tính quang học của da được truyền bởi hai đường dẫn quang học khác nhau.

Theo một khía cạnh, huỳnh quang nội tại (Intrinsic Fluorescence: IF), được xác định ở đây là huỳnh quang đo được ở bước sóng phát xạ chỉ có thể do sự phát xạ bởi chất huỳnh quang ngoại sinh, có thể được tính toán theo phương trình (20):

$$IF = \frac{F_{meas}}{DR_{ex}^{k_{ex}} DR_{em}^{k_{em}} DR_{em,filtered}^{k_{em,filtered}}} \quad \text{Phương trình (20)}$$

Yếu tố IF, Flr, DR_{ex} , DR_{em} , và $DR_{em,filtered}$ được định nghĩa trên đây. Theo phương trình (20), các yếu tố DR_{ex} , DR_{em} , và $DR_{em,filtered}$ của mỗi tín hiệu đo hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán được gia tăng lần lượt đến các số mũ k_{ex} , k_{em} , và $k_{em,filtered}$. Theo một khía cạnh, mỗi đại lượng đo ở Bảng 2 được hiệu chỉnh nhiệt độ/công suất và hiệu chỉnh trừ tín hiệu nền như đã mô tả trên đây (xem Fig.22A và

Fig.22B) trước khi áp dụng hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán theo Phương trình (20).

Theo các khía cạnh khác nhau, các trị số k_{ex} , k_{em} , và $k_{em,filtered}$ có thể được xác định bằng thực nghiệm. Các ví dụ không giới hạn về các phương pháp thực nghiệm thích hợp để xác định các trị số thích hợp cho k_{ex} , k_{em} , và $k_{em,filtered}$ bao gồm phương pháp ánh xạ sai số toàn cục và phương pháp hồi quy tuyến tính, đều được mô tả chi tiết dưới đây.

Theo một khía cạnh, khi các trị số đối với mỗi số mũ (k_{ex} , k_{em} , $k_{em,filtered}$) được xác định, tập hợp tương tự của các số mũ có thể được tái sử dụng cho các đại lượng đo huỳnh quang nội tại tiếp theo. Các ví dụ không giới hạn về các ứng dụng của hệ thống và phương pháp theo sáng chế trong đó tập hợp các số mũ được chọn có thể được tái sử dụng bao gồm: các đại lượng đo được lặp lại trên cùng đối tượng bị bệnh bằng cách sử dụng cùng đầu cảm biến 204; các đại lượng đo được lặp lại bằng cách sử dụng cùng đầu cảm biến trên các đối tượng bị bệnh khác nhau của cùng loài; các đại lượng đo được lặp lại bằng cách sử dụng các đầu cảm biến khác nhau có cùng thiết kế trên các đối tượng bị bệnh của cùng loài; các đại lượng đo được lặp lại bằng cách sử dụng các đầu cảm biến khác nhau có thiết kế khác nhau trên các đối tượng bị bệnh của cùng loài; các đại lượng đo được lặp lại bằng cách sử dụng các đầu cảm biến khác nhau có thiết kế khác nhau trên các đối tượng bị bệnh của các loài khác nhau; và các ứng dụng thích hợp bất kỳ khác của hệ thống và phương pháp theo sáng chế. Theo một khía cạnh khác, các số mũ có thể được cập nhật việc sử dụng lặp lại của hệ thống và phương pháp theo sáng chế. Theo một khía cạnh khác, tập hợp mới của các số mũ có thể được xác định đối với mỗi lần sử dụng hệ thống và các phương pháp, và các tập hợp được lưu trữ của các số mũ có thể xác định định kỳ hoặc liên tục để đánh giá xem các số mũ chọn lọc được cập nhật có được hiển thị hay không. Theo một ví dụ không hạn chế, khi phân tích nhiều tập hợp của các số mũ được xác định là các số mũ không thay đổi ngoài khoảng giới hạn của lần sử dụng trước đó của hệ thống, thì hệ thống có thể được sử dụng để điều khiển các đại lượng đo bằng cách sử dụng tập hợp trước đó của các số mũ, trị số trung bình/trung vị của toàn bộ các tập hợp trước đó của các số mũ, hoặc ước lượng bất kỳ khác của các số mũ thích

hợp dựa trên các trị số trước đó của các số mũ. Theo ví dụ không hạn chế này, khi phân tích nhiều tập hợp của các số mũ trước đó xác định rằng các số mũ thay đổi nằm ngoài khoảng giới hạn, thì phương pháp chọn lọc *de novo* đối với các số mũ bằng cách sử dụng một trong số các phương pháp được mô tả dưới đây có thể được thể hiện.

Phương pháp ánh xạ sai số toàn cục

Theo một khía cạnh, các trị số của các số mũ được sử dụng trong phương trình (20) được xác định bằng thực nghiệm bằng cách sử dụng phương pháp bề mặt sai số toàn cục.

Fig.14 là sơ đồ khối thể hiện các bước khác nhau phương pháp bề mặt sai số toàn cục 1400. Phương pháp theo khía cạnh này bao gồm bước chọn lọc các khoảng trị số đối với mỗi số mũ (k_{ex} , k_{em} , $k_{em,filtered}$) đối với mỗi tín hiệu phản xạ khuếch tán (DR_{ex} , DR_{em} , $DR_{em,filtered}$) được chọn bởi người dùng ở bước 1402. Theo các khía cạnh khác nhau, các khoảng trị số đối với mỗi số mũ có thể bị ảnh hưởng bởi một hoặc nhiều yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: thiết kế của hệ thống 200, bao gồm thiết kế của đầu cảm biến 204; đặc tính của chất huỳnh quang ngoại sinh được chọn như bước sóng kích thích/bước sóng phát xạ, hiệu suất hấp thụ, hiệu suất phát xạ, và nồng độ của liều lượng ban đầu ở mô của đối tượng bị bệnh; các loài của đối tượng bị bệnh 202 và nồng độ tương ứng của các nhóm mang màu nội sinh; vị trí của đầu cảm biến 204 trên đối tượng bị bệnh 202; và yếu tố liên quan bất kỳ khác.

Theo một khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước chọn khoảng rộng đối với mỗi hệ số (k_{ex} , k_{em} , $k_{em,filtered}$) và thực hiện tra cứu rộng. Các bề mặt sai số từ tra cứu rộng này có thể được phân tích để xác định các hố ở bề mặt sai số và các khoảng liên quan đối với mỗi hệ số trong số các hệ số. Phương pháp theo khía cạnh này bao gồm bước làm thích ứng các khoảng của mỗi hệ số để bao gồm các vùng từ tra cứu rộng trong đó các hố ở bề mặt sai số được quan sát và lặp lại phân tích. Phương pháp này có thể được lặp lại cho đến khi đạt được độ phân giải mịn phù hợp có khả năng chụp chính xác sai số cực tiểu. Theo một ví dụ không giới hạn, đối

với đối tượng bị bệnh là người, các khoảng được chọn của các số mũ có thể là $[0,2]$ đối với k_{ex} , $[0,4]$ đối với k_{em} , và $[-4,0]$ đối với $k_{em,filtered}$.

Như được thể hiện trên Fig.14, các kích cỡ bước có thể được chọn ở bước 1404 đối với các khoảng của các trị số được chọn ở bước 1402 đối với mỗi số mũ k_{ex} , k_{em} , $k_{em,filtered}$. Theo một khía cạnh, kích cỡ bước đối với mỗi yếu tố có thể được chọn dựa trên một hoặc nhiều yếu tố bất kỳ trong số ít nhất vài yếu tố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: độ nhạy dự đoán của các trị số IF được tính toán bằng phương trình (20) theo mức độ thay đổi mỗi yếu tố; tổng số lượng thích hợp của các tổ hợp của các số mũ được sử dụng để tính toán các yếu tố IF được xem xét bao gồm nguồn tính toán khả dụng, thời gian xử lý dữ liệu chấp nhận được, hoặc các yếu tố liên quan bất kỳ khác; và tiêu chuẩn thích hợp bất kỳ khác đối với kích cỡ bước.

Theo các khía cạnh khác nhau, các kích cỡ bước có thể là trị số tương tự đối với toàn bộ các số mũ k_{ex} , k_{em} , $k_{em,filtered}$. Theo một ví dụ không hạn chế, kích cỡ bước đối với toàn bộ các số mũ có thể bằng 0,5. Theo các khía cạnh khác, các kích cỡ bước có thể là hằng số đối với toàn bộ các trị số của một số mũ k_{ex} , k_{em} , $k_{em,filtered}$, như các kích cỡ bước được chọn đối với mỗi số mũ có thể khác nhau giữa các số mũ khác nhau. Theo một ví dụ không hạn chế, kích cỡ bước được chọn đối với k_{ex} có thể bằng 0,01 và kích cỡ bước được chọn đối với k_{em} và $k_{em,filtered}$ có thể bằng 0,6. Theo các khía cạnh khác, kích cỡ bước trong phạm vi một hoặc nhiều số mũ có thể thay đổi nằm trong khoảng của các trị số đối với mỗi số mũ. Theo một ví dụ không hạn chế, các kích cỡ bước được chọn đối với k_{ex} có thể là khoảng trị số trung bình được phân bố không tuyến tính. Theo ví dụ không hạn chế này, vectơ của các trị số tiềm năng đối với k_{ex} có thể là $[0 \ 0,5 \ 0,75 \ 0,9 \ 1 \ 1,1 \ 1,25 \ 1,5 \ 2]$. Theo các khía cạnh khác, kích cỡ bước có thể được làm giảm trong các khoảng phụ của các trị số đối với số mũ mà từ đó IF tính được bằng phương trình (20) được dự báo là nhạy hơn đối với mức độ thay đổi nhỏ của số mũ. Các ví dụ không giới hạn về các kích cỡ bước thay đổi thích hợp nằm trong khoảng của các trị số đối với một số mũ bao gồm: các kích cỡ bước khác nhau được chọn bởi người dùng, các kích cỡ bước ngẫu nhiên, sự tăng và/hoặc giảm tuyến tính đối với kích cỡ bước, sự phân bố phi tuyến tính đối với các

kích cỡ bước khác nhau như phân bố logarit, phân số hàm mũ, hoặc phân bố phi tuyến tính thích hợp bất kỳ khác của các kích cỡ bước.

Như được thể hiện trên Fig.14, các khoảng của các số mũ được chọn ở bước 1402, cùng với các kích cỡ bước được chọn ở bước 1404, có thể được sử dụng để tạo ra các vector của các trị số tiềm năng của k_{ex} , k_{em} , $k_{em,filtered}$ ở bước 1406. Theo một ví dụ không hạn chế, giả định các khoảng được chọn của các số mũ tiềm năng bằng $[0,2]$ đối với k_{ex} , $[0,4]$ đối với k_{em} , và $[-4,0]$ đối với $k_{em,filtered}$, và giả định kích cỡ bước không đổi bằng 0,5 đối với toàn bộ các số mũ, các vector được tạo ra ở bước 1406 là:

$$k_{ex} = [0,0 \ 0,5 \ 1,0 \ 1,5 \ 2,0] \text{ (5 trị số)}$$

$$k_{em} = [0,0 \ 0,5 \ 1,0 \ 1,5 \ 2,0 \ 2,5 \ 3,0 \ 3,5 \ 4,0] \text{ (9 trị số)}$$

$$k_{em,filtered} = [-4,0 \ -3,5 \ -3,0 \ -2,5 \ -2,0 \ -1,5 \ -1,0 \ -0,5 \ -0,0] \text{ (9 trị số)}$$

Như được thể hiện trên Fig.14, đối với mỗi tổ hợp của các số mũ trong số toàn bộ các vector được tạo ra ở bước 1406, IF được tính toán từ các đại lượng đo Flr , DR_{ex} , DR_{em} , và $DR_{em,filtered}$ ở bước 1408 bằng cách sử dụng phương trình (20). Đối với mỗi tổ hợp của các số mũ, nhiều trị số IF được tính toán ở bước 1408 trong đó mỗi trị số IF tương ứng với một trong số các chu kỳ thu nhận dữ liệu (tức là chuỗi đơn của quá trình chiếu sáng ở bước sóng phát xạ sau đó là quá trình chiếu sáng ở bước sóng kích thích như được thể hiện trên Fig.5). Theo một ví dụ không hạn chế, bằng cách sử dụng các vector của các số mũ tiềm năng nêu trên, tổng cộng 405 ($5 \times 9 \times 9$) tín hiệu IF sẽ được tính toán.

Theo một khía cạnh, nhiều tổ hợp của các số mũ tiềm năng có thể được đánh giá để chọn lọc một tổ hợp của các số mũ từ các số mũ để gán cho việc sử dụng trong các quá trình hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán tiếp theo được tính toán bằng cách sử dụng phương trình (20). Như được thể hiện trên Fig.14, trị số ước lượng của sai số của dữ liệu tín hiệu Flr được hiệu chỉnh (tức là dữ liệu tín hiệu IF được tính toán bằng cách sử dụng phương trình (20)) có thể được tính toán ở bước 1410. Trị số ước lượng bất kỳ của sai số có thể được tính toán ở bước 1410 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đại lượng liên quan đến các phần dư của dữ liệu tín hiệu IF liên

quan đến việc làm khớp đường cong của dữ liệu tín hiệu IF. Phương pháp làm khớp đường cong đã biết bất kỳ có thể được sử dụng để làm khớp đường cong dữ liệu tín hiệu IF bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp làm khớp đường cong một số mũ. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, người ta cho rằng tốc độ thanh thải của chất huỳnh quang ngoại sinh, như MB-102, khỏi thận được kỳ vọng là độ suy giảm không đổi dạng số mũ được đặc trưng bởi hằng số thời gian suy thận (Renal Decay Time Constant: RDTC).

Theo một khía cạnh, tập phụ của các tín hiệu Flr tương ứng với khoảng thời gian sau khi sử dụng chất huỳnh quang 1508/1510 có thể được chọn để ước lượng sai số đối với mỗi tổ hợp của các số mũ được sử dụng để tính toán các tín hiệu IF bằng cách sử dụng phương trình (20) theo đường cong tham chiếu, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường cong thu được bằng cách sử dụng các đại lượng đo huyết tương. Theo một ví dụ không hạn chế, khi chất huỳnh quang ngoại sinh được đưa vào các mô của đối tượng bị bệnh bằng cách tiêm tĩnh mạch, thì khoảng thời gian sau khi sử dụng chất huỳnh quang bao gồm khoảng thời gian sau khi tiêm trong đó chất huỳnh quang ngoại sinh đã trải qua quá trình khuếch tán đầy đủ từ máu vào khoang dịch ngoại bào thông qua đối tượng bị bệnh sao cho độ suy giảm của huỳnh quang là đại diện cho độ thanh thải chất huỳnh quang bởi thận. Theo các khía cạnh khác nhau, khoảng thời gian sau khi sử dụng chất huỳnh quang 1508/1510 của các đại lượng đo Flr có thể được chọn bằng phương pháp thích hợp bất kỳ nhưng không chỉ giới hạn ở các phương pháp này. Các ví dụ không giới hạn về các phương pháp thích hợp để xác định khoảng thời gian sau khi sử dụng chất huỳnh quang bao gồm: phương pháp chọn lọc thông qua kiểm tra bởi người dùng và phương pháp chọn lọc tự động như phương pháp phát hiện trạng thái cân bằng được thực hiện bằng bộ phận con chọn lọc cân bằng 1308 như được mô tả chi tiết dưới đây.

Fig.15 là đồ thị thể hiện các đại lượng đo huỳnh quang thu được từ đối tượng bị bệnh trong khoảng thời gian khoảng 10 giờ sau khi tiêm chất huỳnh quang ngoại sinh (MB-102) sau khoảng thời gian trước khi tiêm khoảng 3 giờ. Như được thể hiện trên Fig.15, khoảng thời gian trước khi tiêm/nền 1502 được đặc trưng bởi cường độ huỳnh quang ổn định và tương đối thấp, có thể do sự vắng mặt của chất huỳnh quang

nội sinh trong máu của đối tượng bị bệnh. Sau quá trình tiêm 1503 của chất huỳnh quang ngoại sinh, các đại lượng đo huỳnh quang có mức độ gia tăng đáng kể 1504 đến cường độ đỉnh 1506, sau đó giảm tương đối đều theo hàm số mũ 1508 trở về cường độ huỳnh quang nền do thận thải trừ chất huỳnh quang ngoại sinh từ máu của đối tượng bị bệnh. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, người ta cho rằng chất huỳnh quang ngoại sinh được tiêm có thể được cân bằng trên toàn bộ khoang ngoại bào khi độ suy giảm của huỳnh quang được mô tả rõ ràng bằng quá trình làm khớp tuyến tính (hoặc đường trên đồ thị semi-log). Fig.16 là đồ thị khuếch đại của đồ thị được thể hiện trên Fig.15 thể hiện sự so sánh dữ liệu huỳnh quang đo được theo quá trình làm khớp đường cong tuyến tính 1604 với log của tín hiệu IF trong một phần của khoảng thời gian sau cân bằng 1510, minh họa độ khớp khít của việc làm khớp đường cong một số mũ theo dữ liệu tín hiệu IF.

Theo một khía cạnh, log của trị số tín hiệu IF tính toán được có thể được làm khớp với đường và sai số của quá trình làm khớp đường cong so với các trị số IF riêng biệt có thể được so sánh với các tín hiệu IF được tính toán bằng cách sử dụng phương trình (20) đối với mỗi tổ hợp của các số mũ để tính toán sai số ở bước 1410. Thông số tóm tắt thống kê bất kỳ thích hợp để đánh giá sai số của quá trình làm khớp đường cong một số mũ và các trị số tín hiệu IF tương ứng có thể được sử dụng mà không bị giới hạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: sai số căn bậc hai của tổng bình phương (Root Mean Square: RMS), độ lệch tuyệt đối trung bình, độ lệch suy rộng trung bình, độ lệch bình phương trung bình, và thông số thống kê thích hợp bất kỳ khác. Theo một khía cạnh, sai số được tính toán ở bước 1410 có thể là sai số RMS chuẩn hóa của quá trình làm khớp tuyến tính đối với các tín hiệu $\log(IF)$. Theo khía cạnh này, sai số RMS chuẩn hóa được tính toán ở bước 1410 là đại lượng đo đơn để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiếp tục chọn lọc tổ hợp đơn của các số mũ từ các tổ hợp được xác định ở bước 1406.

Như được thể hiện trên Fig.14, phương pháp 1400 bao gồm bước chọn lọc tổ hợp đơn của các số mũ ở bước 1412 từ tổ hợp trong số nhiều tổ hợp trong đó IF được tính toán ở bước 1408. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, được giả định rằng tổ hợp của các số mũ liên quan đến tín hiệu IF tính toán được mà làm giảm đến mức

thấp nhất sai số tính toán được ở bước 1410 là thích hợp nhất để hiệu chỉnh các tín hiệu Filr đo được để loại bỏ ảnh hưởng của thay đổi về các đặc tính quang học của da của đối tượng bị bệnh trong quá trình thu nhận dữ liệu trong khoảng thời gian sau khi sử dụng chất huỳnh quang 1508/1510. Theo các khía cạnh khác nhau, phương pháp đã biết bất kỳ để xác định tổ hợp của các số mũ có thể được sử dụng mà không bị giới hạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp chọn lọc tổ hợp đơn của các số mũ từ ánh xạ của toàn bộ các trị số sai số tương ứng với toàn bộ các hợp của các số mũ.

Theo các khía cạnh khác nhau, nhiều trị số sai số tương ứng với nhiều tổ hợp của các số mũ có thể được chuyển đổi thành ánh xạ sai số bao gồm không gian ba chiều trong đó mỗi chiều trong số ba chiều tương ứng với số mũ được sử dụng trong phương trình (20): lần lượt là k_{ex} , k_{em} , và $k_{em,filtered}$. Theo các khía cạnh này, mỗi trị số sai số tương ứng với một trong số các tổ hợp của các số mũ được ánh xạ đến tọa độ (k_{ex1} , k_{em1} , và $k_{em,filtered1}$) bên trong không gian ba chiều, trong đó k_{ex1} , k_{em1} , và $k_{em,filtered1}$ là trị số đối với một tổ hợp của các số mũ. Theo các khía cạnh khác nhau, mỗi trị số sai số có thể được ánh xạ theo không gian ba chiều theo định dạng đã biết bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: số lượng, màu sắc, trị số thang độ xám, và định dạng thích hợp bất kỳ khác.

Theo một khía cạnh, ánh xạ ba chiều của trị số sai số đã mô tả trên đây có thể được chuyển đổi thành nhiều bề mặt sai số tương ứng với ánh xạ phẳng của các trị số sai số liên quan đến trị số đơn của một trong số các số mũ k_{ex} , k_{em} , và $k_{em,filtered}$, với khoảng trị số đầy đủ của hai số mũ còn lại đóng vai trò là trục hoành và trục tung của ánh xạ sai số.

Fig.17 là ánh xạ sai số của các sai số RMS chuẩn hóa của các quá trình làm khớp đường cong một số mũ của các ánh xạ tín hiệu IF tính toán được theo các khoảng đầy đủ của $k_{em,filtered}$ (trục hoành) và k_{ex} (trục tung) ở trị số không đổi của k_{em} trong đó các sai số RMS chuẩn hóa được thể hiện dưới dạng màu sắc trên ánh xạ sai số. Theo một khía cạnh, trị số RMS chuẩn hóa tính toán được đối với mỗi hệ số có thể được chuẩn hóa theo phương trình (21):

$$RMSE_{CV} = \sqrt{\sum \left[\frac{IF_{agent} - fit(IF_{agent})}{fit(IF_{agent})} \right]^2} \quad \text{Phương trình (21)}$$

trong đó IF_{agent} là tín hiệu IF tính toán được, và $fit(IF_{agent})$ là trị số tương ứng của phương trình làm khớp đường cong hệ số đơn. Theo một khía cạnh, phương pháp ánh xạ sai số toàn cục bao gồm bước xác định số mũ được sử dụng trong hiệu chỉnh đối với sự thay đổi về các đặc tính quang học của da bằng cách phân tích bộ dữ liệu đo đơn như đã mô tả trên đây. Theo một khía cạnh khác, phương pháp ánh xạ sai số toàn cục có thể phân tích và tổ hợp nhiều bộ dữ liệu đo đối với nhiều đối tượng thu được bằng cách sử dụng cùng hệ thống và/hoặc đầu cảm biến. Theo một khía cạnh khác, phương pháp ánh xạ sai số toàn cục có thể phân tích nhiều bộ dữ liệu đo từ các đối tượng thu được bằng cách sử dụng nhiều hệ thống và đầu cảm biến. Theo một khía cạnh, số mũ được sử dụng trong hiệu chỉnh theo phương trình (20) có thể được xác định đối với mỗi đại lượng đo của mỗi đối tượng. Theo các khía cạnh khác, số mũ được sử dụng có thể thu được bằng cách sử dụng ít nhất một số bộ dữ liệu đo khác nhau, và các số mũ thu được như vậy có thể được lưu trữ để tiếp tục sử dụng cho các bộ dữ liệu đo thu được từ đối tượng mới và/hoặc thu được bằng cách sử dụng hệ thống và/hoặc cảm biến khác. Theo các khía cạnh khác nhau, phép chiếu qua mỗi bề mặt sai số (phép chiếu $k_{em,filtered}-k_{ex}$, phép chiếu $k_{em,filtered}-k_{em}$, và phép chiếu $k_{em}-k_{ex}$) có thể được kiểm tra để xác định xem các khoảng số mũ được xác định ở bước 1402 có thích hợp hay không. Theo một khía cạnh, bề mặt sai số có thể được kiểm tra để xác nhận rằng ánh xạ bao gồm trị số cực tiểu được xác định rõ ràng. Theo khía cạnh này, khi sự kiểm tra ánh xạ sai số không xác định trị số cực tiểu, thì các khoảng của một hoặc nhiều trị số số mũ có thể được sửa đổi và phương pháp 1400 có thể được lặp lại. Theo một khía cạnh, sự đánh giá các đặc tính quang học của da của đối tượng bị bệnh (ví dụ độ hấp thụ melanin, nồng độ máu, và/hoặc hệ số tán xạ) có thể được sử dụng để phân loại đối tượng bị bệnh sao cho tập hợp thích hợp của các hệ số có thể được chọn đối với phân loại này.

Theo một khía cạnh, tổ hợp của các số mũ k_{ex} , k_{em} , và $k_{em,filtered}$ có thể được lưu trữ và sử dụng cho các quá trình đo tiếp theo được thực hiện bằng hệ thống 200. Fig.18 là đồ thị so sánh tín hiệu huỳnh quang thô (đường màu xanh dương) với tín

hiệu IF tính toán được (đường màu đỏ) đối với bộ dữ liệu đo. Theo một khía cạnh khác, việc hiệu chỉnh toàn cục có thể được tính toán bằng cách tổ hợp các đại lượng đo thu được bằng cách sử dụng nhiều hệ thống và/hoặc đầu cảm biến khác nhau và xác định tổ hợp của các số mũ tương ứng với trị số sai số cực tiểu tổng thể.

Phương pháp hồi quy tuyến tính

Theo một khía cạnh, các trị số của các số mũ được sử dụng trong phương trình (20) nêu trên được xác định bằng thực nghiệm bằng cách sử dụng phương pháp hồi quy tuyến tính. Sơ đồ khối minh họa các bước khác nhau trong phương pháp hồi quy tuyến tính để thu được sự hiệu chỉnh ở dạng phương trình hồi quy với các biến dự báo (DR_{ex} , DR_{em} , $DR_{em,filtered}$) được thể hiện trên Fig.19.

Như được thể hiện trên Fig.19, phương pháp 1900 có thể bao gồm bước chuyển đổi log Flr thành log (Flr) để thu được các đại lượng đo huỳnh quang thô Flr để phân tích ở bước 1902. Fig.20 là đồ thị thể hiện log (Flr) được tạo ra ở bước 1902. Như được thể hiện trên Fig.19, phương pháp 1900 có thể còn bao gồm bước chọn lọc vùng có các đặc tính quang học ổn định 2002 (xem Fig.20) theo một khía cạnh. Theo khía cạnh này, các vùng có các đặc tính quang học ổn định 2002 thường tương ứng với các đoạn tuyến tính trên đồ thị log (Flr) như được thể hiện trên Fig.20. Theo khía cạnh này, phương pháp 1900 còn bao gồm bước thu nhận mô hình hồi quy tuyến tính 2004 trong vùng có các đặc tính quang học ổn định 2002 ở bước 1906. Có thể thu được mô hình hồi quy tuyến tính 2004 bằng cách sử dụng phương pháp hồi quy bất kỳ mà không bị giới hạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp lập mô hình hồi quy tuyến tính nhiều biến.

Như được thể hiện trên Fig.19, phương pháp 1900 có thể còn bao gồm bước mở rộng mô hình hồi quy tuyến tính 2004 thu được trong vùng có các đặc tính quang học ổn định 2002 để tạo ra đường hồi quy tuyến tính mở rộng 2008 mà mở rộng thành vùng có các đặc tính quang học thay đổi 2010 ở bước 1908. Theo một khía cạnh, vùng có các đặc tính quang học thay đổi 2010 được đặc trưng bởi biên dạng không tuyến tính trong đồ thị log (Flr) như được thể hiện trên Fig.20.

Như được thể hiện trên Fig.19, phương pháp 1900 có thể còn bao gồm bước thu nhận mô hình hồi quy tuyến tính 2004 với các biến dự báo Flr, DR_{ex} , DR_{em} , và

DR_{em,filtered} ở bước 1910 và quá trình làm khớp đường cong tuyến tính 2004 dưới dạng đáp ứng được dự báo. Sự mở rộng của đường hồi quy tuyến tính 2008 được tạo ra ở bước 1908 có thể được sử dụng để huấn luyện mô hình hồi quy tuyến tính thu được ở bước 1910.

Mô hình hồi quy tuyến tính có thể được phát triển bằng cách sử dụng bộ dữ liệu đo thu được từ một đối tượng và/hoặc một hệ thống và đầu cảm biến theo một khía cạnh. Theo một khía cạnh khác, mô hình hồi quy tuyến tính có thể được phát triển bằng cách sử dụng nhiều bộ dữ liệu đo thu được từ các đối tượng và/hoặc nhiều hệ thống và các đầu cảm biến. Theo một số khía cạnh, mô hình hồi quy tuyến tính có thể được phát triển *de novo* đối với mỗi bộ dữ liệu đo mới thu được từ một đối tượng. Theo một số khía cạnh, các hằng số và các thông số đặc trưng mô hình hồi quy tuyến tính được phát triển như đã mô tả trên đây có thể được lưu trữ để tiếp tục sử dụng thay cho bước phát triển mô hình hồi quy tuyến tính *de novo* đối với mỗi bộ dữ liệu đo thu được như đã mô tả trên đây.

d) bộ phận con phát hiện lỗi

Như được thể hiện trên Fig.13, bộ xử lý 236 của bộ điều khiển 212 có thể còn bao gồm bộ phận con phát hiện lỗi 1312 được tạo cấu hình để theo dõi chức năng của các nguồn ánh sáng 218/220 và các đầu dò ánh sáng 222/224 và thông báo cho người dùng về mọi sự bất thường của các lỗi bất kỳ được phát hiện trong hệ thống 200 thông qua bộ hiển thị 216. Theo các khía cạnh khác nhau, bộ phận con phát hiện lỗi 1312 có thể cho phép xác định cơ bản các trạng thái lỗi và thông báo bằng cách đánh giá các cường độ tín hiệu được tiếp nhận từ các nguồn ánh sáng 218/220 và các đầu dò ánh sáng 222/224 và các cảm biến nhiệt độ bổ sung liên quan 228 và các đầu dò ánh sáng bổ sung 226 của đầu cảm biến 204 (xem Fig.2). Theo các khía cạnh khác nhau, biên độ tín hiệu (xem Phương trình (1)) và các tín hiệu trung bình có thể được sử dụng để xác định cường độ đỉnh và cường độ điểm đáy của quá trình điều biến của các nguồn ánh sáng đèn LED 218/220. Điểm đáy của tín hiệu, được xác định ở đây là tín hiệu trung bình trừ một nửa tín hiệu từ đỉnh đến đỉnh, có thể được sử dụng để theo dõi cường độ ánh sáng môi trường theo một khía cạnh. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, các đóng góp bổ sung cho cường độ điểm đáy của các

tín hiệu được điều biến, như khuếch đại DC lệch, có thể được loại bỏ do nhỏ và tương đối không đổi so với các đóng góp của mức độ rò rỉ ánh sáng từ môi trường. Theo một khía cạnh, khi cường độ ánh sáng môi trường được phát hiện vượt quá khoảng 1/4 khoảng ADC tốc độ cao 1102 ở độ khuếch đại thấp của đầu dò, thông báo ánh sáng môi trường được thông báo cho người dùng thông qua bộ hiển thị 216.

Theo các khía cạnh khác, tình trạng bão hòa của các đầu dò ánh sáng 222/224 cũng có thể được theo dõi bằng bộ phận con phát hiện lỗi 1312. Theo các khía cạnh này, tình trạng bão hòa có thể được theo dõi bằng cách tính toán trị số đỉnh của tín hiệu, được xác định ở đây là trị số tín hiệu trung bình cộng với một nửa tín hiệu từ đỉnh đến đỉnh. Khi trị số đỉnh của tín hiệu nằm trong khoảng 5% mức bão hòa của khoảng ADC, bộ phận con phát hiện lỗi 1312 có thể phát ra thông báo tình trạng bão hòa đến người dùng thông qua bộ hiển thị 216. Khi tình trạng bão hòa được phát hiện bằng bộ phận con phát hiện lỗi 1312, sau đó cường độ ánh sáng môi trường có thể được kiểm tra để xác định xem tình trạng bão hòa có liên quan đến tình trạng bão hòa ánh sáng môi trường hay không, được xác định ở đây là tình trạng bão hòa xuất hiện đồng thời với thông báo ánh sáng môi trường như đã mô tả trên đây. Khi tình trạng bão hòa ánh sáng môi trường được phát hiện, bộ phận con phát hiện lỗi 1312 phát ra thông báo tình trạng bão hòa ánh sáng môi trường đến người dùng thông qua bộ hiển thị 216, và quá trình thu nhận dữ liệu bằng bộ thu nhận 234 được tiếp tục trong trạng thái thông báo này để cho phép người dùng giải quyết tình trạng này. Khi tình trạng bão hòa được phát hiện là không liên quan đến độ dư của ánh sáng môi trường, bộ phát hiện lỗi có thể truyền tín hiệu đến bộ điều khiển đầu dò ánh sáng 232 để thực hiện sự điều chỉnh độ khuếch đại của đầu dò và/hoặc có thể truyền tín hiệu đến bộ điều khiển nguồn ánh sáng 230 để thực hiện sự điều chỉnh nguồn dòng đèn LED 1126 để điều chỉnh cường độ đèn LED. Theo các khía cạnh khác nhau, bộ phát hiện lỗi phát ra thông báo đến người dùng thông qua bộ hiển thị để báo cáo tình trạng bão hòa ánh sáng môi trường, hoặc tình trạng bão hòa không liên quan đến độ dư của ánh sáng môi trường. Theo một số khía cạnh, khi tình trạng bão hòa được phát hiện, nhưng bước điều chỉnh độ khuếch đại tự động đã được ngắt bởi người dùng khi hệ thống 200 được cấu hình ở chế độ kỹ thuật như đã mô tả trên đây, người dùng cũng được thông báo thông qua bộ hiển thị.

e) bộ phận con chọn lọc sau khi sử dụng chất huỳnh quang

Như được thể hiện trên Fig.13, bộ xử lý 236 có thể còn bao gồm bộ phận con chọn lọc sau khi sử dụng chất huỳnh quang 1308 được tạo cấu hình để xác định một cách tự động một phần bộ dữ liệu đo tương ứng với khoảng thời gian sau khi sử dụng chất huỳnh quang 1508/1510 (xem Fig.15). Như được thể hiện trên Fig.15, như đã mô tả trên đây, sau khi chất huỳnh quang ngoại sinh, như MB-102, được tiêm vào dòng máu của đối tượng bị bệnh, chất huỳnh quang ngoại sinh trải qua khoảng thời gian khuếch tán cân bằng từ dòng máu vào phần còn lại của mô ngoại bào của đối tượng bị bệnh. Sau khi tiêm chất huỳnh quang 1503, biên dạng tạm thời của tín hiệu huỳnh quang Flr có thể được đặc trưng dưới dạng biên dạng tín hiệu hai số mũ được mô tả bằng phương trình (22):

$$IF_{pre-equilibration} = C_0 + C_1 e^{-t/\tau_1} + C_2 e^{-t/\tau_2} \quad \text{Phương trình (22)}$$

trong đó C_0 là tín hiệu nền thường được loại bỏ bằng bước trừ tín hiệu nền như đã mô tả trên đây.

Như được thể hiện trên Fig.15, khi quá trình khuếch tán chất huỳnh quang ngoại sinh vào các mô ngoại bào của đối tượng bị bệnh đạt đến trạng thái gần như ổn định, khoảng thời gian sau cân bằng 1510 đạt được và tín hiệu huỳnh quang có thể được đặc trưng bởi độ suy giảm tuyến tính. Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, vùng sau cân bằng của bộ dữ liệu đo được cho là được đặc trưng bởi vùng của biên dạng tạm thời IF, khi được chuyển đổi log, được mô tả chính xác bằng phương trình tuyến tính. Theo một khía cạnh, vùng sau cân bằng được mô tả chính xác bằng phương trình (23):

$$IF_{post-equilibration} = C_0 + C_1 e^{-t/\tau} \quad \text{Phương trình (23)}$$

Theo một khía cạnh, bộ phận con chọn lọc sau khi sử dụng chất huỳnh quang 1308 có thể xác định khoảng thời gian sau khi sử dụng chất huỳnh quang 1510 một cách tự động bằng cách thực hiện việc làm khớp đường cong một số mũ ở các phần khác nhau của bộ dữ liệu IF và phân tích các sai số làm khớp đường cong liên quan đối với mỗi phần khác nhau. Theo các khía cạnh khác nhau, bộ phận con chọn lọc sau khi sử dụng chất huỳnh quang 1308 có thể chọn lọc phần xuất hiện sớm nhất của

bộ dữ liệu IF trong đó sai số làm khớp đường cong liên quan đến các quá trình làm khớp đường cong một số mũ nhỏ hơn trị số giới hạn là phần sau khi sử dụng chất huỳnh quang ban đầu của bộ dữ liệu IF thích hợp để hiệu chỉnh và phân tích dữ liệu như đã mô tả trên đây. Phương pháp phân tích bất kỳ thích hợp để so sánh sai số làm khớp đường cong liên quan đến các quá trình làm khớp đường cong một số mũ của các phần khác nhau của bộ dữ liệu IF có thể được sử dụng trong bộ phận con chọn lọc sau khi sử dụng chất huỳnh quang 1308 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phần làm khớp đường cong tuyến tính của bộ dữ liệu IF nằm trong các cửa sổ dữ liệu chồng chập hoặc không chồng chập và so sánh các sai số làm khớp đường cong của các cửa sổ dữ liệu tương ứng. Theo một khía cạnh, bộ phận con chọn lọc sau khi sử dụng chất huỳnh quang 1308 có thể phát ra ít nhất một tín hiệu được tạo cấu hình để truyền tín hiệu thời gian nằm trong bộ dữ liệu IF tương ứng với khoảng thời gian sau khi sử dụng chất huỳnh quang 1508/1510 đến bộ phận con hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán 1306 và/hoặc bộ phận con tính toán RDTC 1310 để cho phép quá trình chọn lọc phần thích hợp của bộ dữ liệu IF để hiệu chỉnh và phân tích theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, quá trình làm khớp tuyến tính và các quá trình làm khớp hai số mũ đối với dữ liệu IF có thể được so sánh. Theo một khía cạnh khác, trạng thái cân bằng có thể được xác định là hoàn chỉnh khi sai số làm khớp là tương đương (được hiệu chỉnh cho độ dư của bậc tự do trong quá trình làm khớp hai số mũ).

f) Bộ phận con tính toán RDTC

Theo các khía cạnh khác nhau, hệ thống 200 được tạo cấu hình để chuyển đổi các đại lượng đo khác nhau từ các đầu dò ánh sáng 222/224 và các nguồn ánh sáng 218/220 liên quan và các cảm biến ánh sáng và nhiệt độ khác thành tín hiệu huỳnh quang nội tại (IF) được hiệu chỉnh tương ứng với huỳnh quang được phát hiện chỉ do sự phát huỳnh quang bởi chất huỳnh quang ngoại sinh ở bước sóng phát xạ đáp ứng với quá trình chiếu sáng bằng ánh sáng ở bước sóng kích thích. Theo các khía cạnh khác nhau, sự giảm theo số mũ của các tín hiệu IF trong phần sau khi sử dụng chất huỳnh quang của bộ dữ liệu IF có thể được phân tích để theo dõi và đánh giá chức năng thận.

Theo một khía cạnh, sự giảm theo số mũ của các tín hiệu IF trong phần sau khi sử dụng chất huỳnh quang của bộ dữ liệu IF có thể được chuyển đổi thành tốc độ lọc cầu thận (GFR) được tạo cấu hình để đánh giá chức năng thận. Theo một khía cạnh khác, sự giảm theo số mũ của các tín hiệu IF trong phần sau cân bằng của bộ dữ liệu IF có thể được chuyển đổi thành hằng số thời gian suy thận (RDTC), cũng được tạo cấu hình để đánh giá chức năng thận. Theo một khía cạnh khác, sự giảm theo số mũ của các tín hiệu IF trong phần sau cân bằng của bộ dữ liệu IF có thể được chuyển đổi thành tốc độ suy thận, cũng được tạo cấu hình để đánh giá chức năng thận.

Như được thể hiện trên Fig.13, bộ xử lý 236 có thể còn bao gồm bộ phận con tính toán RDTC 1310 được tạo cấu hình để chuyển đổi một cách tự động các tín hiệu IF thành hằng số thời gian suy thận (RDTC). Như được sử dụng trong sáng chế, hằng số thời gian suy thận (RDTC) được định nghĩa là hằng số thời gian liên quan đến độ suy giảm theo một số mũ sau cân bằng được mô tả trong phương trình (23) nêu trên. Theo một khía cạnh, sau khi trừ chính xác tín hiệu đường nền bằng bộ phận con trừ đi đường nền 1304, hằng số thời gian suy thận τ có thể được tính toán bằng cách thực hiện hồi quy tuyến tính dữ liệu tín hiệu IF được chuyển đổi log ($\log(IF)$), như được mô tả trong phương trình (24):

$$\log(IF) = \log(C_1) - \frac{1}{\tau}t \quad \text{Phương trình (24)}$$

Theo các khía cạnh khác nhau, bộ phận con tính toán RDTC 1310 có thể phát ra các tín hiệu được tạo cấu hình để tạo ra sự hiển thị của RDTC được tính toán bằng cách sử dụng bộ hiển thị 216. Sự hiển thị của RDTC được tính toán có thể được cung cấp cho bộ hiển thị 216 ở định dạng thích hợp bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: đồ thị RDTC dưới dạng hàm số của thời gian, trị số RDTC đơn lẻ, bảng trị số RDTC dưới dạng hàm số của thời gian, dạng hiển thị được mã hóa bằng màu hoặc các dạng đồ họa khác được tạo cấu hình để định rõ xem RDTC được tính toán có thể được phân loại là bình thường/khỏe mạnh, bất thường, cao, thấp, và dạng phân loại thích hợp bất kỳ khác. Theo các khía cạnh khác, định dạng đồ họa bất kỳ mô tả nêu trên có thể là dạng cập nhật liên tục hoặc không liên tục dưới dạng dữ liệu bổ sung được thu nhận và phân tích. Theo một khía cạnh, bộ phận con tính toán RDTC 1310

có thể tính toán RDTC như đã mô tả trên đây bên trong các cửa sổ không chồng chập và/hoặc chồng chập bên trong bộ dữ liệu IF.

Theo một khía cạnh khác, bộ phận con tính toán RDTC 1310 có thể chuyển đổi RDTC thành tốc độ lọc cầu thận (GFR) bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết. Theo khía cạnh này, RDTC có thể được tính nghịch đảo và nhân với độ dốc, dẫn đến cGFR, trị số dự báo của GFR có thể được hiệu chỉnh theo kích cỡ cơ thể (ví dụ diện tích bề mặt cơ thể, hoặc thể tích phân bố).

v) Bộ nhớ

Như được thể hiện trên Fig.2, bộ điều khiển 212 của hệ thống 200 có thể còn bao gồm bộ nhớ 242 được tạo cấu hình để tạo điều kiện thuận lợi cho việc lưu trữ dữ liệu trong hệ thống 200. Theo một số phương án, bộ nhớ 242 bao gồm các vật lưu trữ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, ổ đĩa cứng, bộ nhớ flash, bộ nhớ truy cập ngẫu nhiên, và đĩa từ hoặc đĩa quang. Ngoài ra, bộ nhớ 242 có thể bao gồm thiết bị lưu trữ từ xa như máy chủ được kết nối với bộ điều khiển 212. Bộ nhớ 242 lưu trữ ít nhất một chương trình máy tính mà, khi được tiếp nhận bởi ít nhất một bộ xử lý, ra lệnh cho ít nhất một bộ xử lý thực hiện chức năng bất kỳ của bộ điều khiển 212 đã mô tả trên đây. Theo một phương án thực hiện, bộ nhớ 242 có thể là hoặc bao gồm phương tiện đọc được bằng máy tính, như ổ đĩa mềm, ổ đĩa cứng, ổ đĩa quang, hoặc ổ băng, bộ nhớ flash hoặc thiết bị nhớ thể rắn tương tự khác, hoặc mảng các thiết bị, bao gồm các thiết bị trong mạng vùng lưu trữ hoặc các cấu hình khác. Sản phẩm chương trình máy tính có thể được thể hiện một cách hữu hình trên vật mang thông tin. Sản phẩm chương trình máy tính có thể cũng chứa các câu lệnh mà, khi được chạy, sẽ thực hiện một hoặc nhiều chức năng, như các chức năng theo sáng chế. Vật mang thông tin có thể là phương tiện không chuyển tiếp đọc được bằng máy hoặc máy tính, như bộ nhớ 242 hoặc bộ nhớ trên bộ xử lý 238.

Theo các khía cạnh khác nhau, hệ thống 200 có thể ghi lại các đại lượng đo thô và dữ liệu xử lý vào các chuỗi tệp. Mỗi tệp có thể chứa tiêu đề, chứa thông tin về người vận hành, thiết bị, và phiên làm việc. Mỗi phiên thử nghiệm ghi lại tập hợp các tệp thành mục riêng đối với mỗi đầu cảm biến được sử dụng trong phiên này. Tệp dữ liệu thô có thể bao gồm các đại lượng đo trung bình, pha vuông góc, và trong

pha từ các đầu dò và các thiết bị theo dõi trong thời gian hoạt động của cả đèn LED có bước sóng kích thích và đèn LED có bước sóng phát xạ, cùng với các thiết lập khuếch đại của các đèn LED và đầu dò ở thời điểm thu nhận dữ liệu.

Theo các khía cạnh khác, tệp dữ liệu đã được xử lý có thể bao gồm các đại lượng đo huỳnh quang và phản xạ khuếch tán sau khi tính toán biên độ và hiệu chỉnh trị số đọc được từ thiết bị theo dõi, cùng với các thiết lập khuếch đại của các đèn LED và đầu dò. Tệp dữ liệu huỳnh quang nội tại có thể bao gồm các đại lượng đo huỳnh quang nội tại thu được từ quá trình hiệu chỉnh độ phản xạ khuếch tán của các tín hiệu huỳnh quang nội tại thô. Tệp GFR có thể bao gồm GFR được tính toán dưới dạng hàm số của thời gian, được phân loại để chỉ báo xem vùng sau cân bằng có xuất hiện hay không, cùng với giới hạn tin cậy. Tệp đo từ xa có thể bao gồm đại lượng đo nhiệt độ và điện áp. Tệp ghi sự kiện có thể bao gồm cả bản ghi của người dùng lẫn bản ghi sự kiện được tạo ra một cách tự động.

vi) Bộ giao diện đồ họa người dùng

Như được thể hiện trên Fig.2, bộ điều khiển 212 có thể bao gồm bộ GUI 240 được tạo cấu hình để tiếp nhận nhiều tín hiệu mã hóa dữ liệu được đo và chuyển đổi khác nhau từ các bộ còn lại của hệ thống theo các khía cạnh khác nhau. Ngoài ra, bộ GUI có thể được tạo cấu hình để phát ra các tín hiệu được tạo cấu hình để vận hành bộ hiển thị 216 để hiển thị dữ liệu, khung, dạng, và/hoặc các dạng truyền thông thông tin bất kỳ khác giữa người dùng và hệ thống 200.

vii) Bộ xử lý

Như được thể hiện trên Fig.2, bộ điều khiển 212 có thể còn bao gồm bộ xử lý 238. Bộ xử lý 238 có thể bao gồm bộ xử lý, bộ vi xử lý, hoặc bộ xử lý logic bất kỳ để diễn giải và thực hiện các câu lệnh. Bộ xử lý 238 có thể được tạo cấu hình để xử lý các câu lệnh để thực hiện bên trong bộ điều khiển 212, bao gồm các câu lệnh được lưu trữ trong bộ nhớ 242 để hiển thị thông tin đồ họa cho giao diện người dùng đồ họa trên thiết bị đầu vào/đầu ra bên ngoài, như bộ hiển thị 216 được nối với giao diện tốc độ cao. Theo các phương án thực hiện khác, nhiều bộ xử lý và/hoặc nhiều kênh có thể được sử dụng, khi cần, cùng với nhiều bộ nhớ và nhiều loại bộ nhớ. Ngoài ra, nhiều bộ điều khiển 212 có thể được nối với mỗi thiết bị cung cấp các phần

vận hành cần thiết để cho phép thực hiện các chức năng của hệ thống 200. Theo một số phương án, bộ xử lý 238 có thể bao gồm bộ thu nhận 234, bộ điều khiển đầu dò ánh sáng 232, bộ điều khiển nguồn ánh sáng 230, và/hoặc bộ xử lý 236.

Như được sử dụng trong sáng chế, bộ xử lý như bộ xử lý 238 có thể bao gồm hệ thống có thể lập trình bất kỳ bao gồm các hệ thống sử dụng bộ vi điều khiển, mạch chứa tập câu lệnh thu nhỏ (Reduced Instruction Set Circuit: RISC), mạch tích hợp đặc trưng ứng dụng (Application Specific Integrated Circuit: ASIC), mạch logic, và mạch bất kỳ khác hoặc bộ xử lý có khả năng thực hiện các chức năng theo sáng chế. Các ví dụ nêu trên chỉ nhằm mục đích minh họa, do đó không dự định làm giới hạn định nghĩa và/hoặc ý nghĩa của thuật ngữ “bộ xử lý” theo bất kỳ cách nào.

Theo sáng chế, các thiết bị điện toán và hệ thống máy tính bao gồm bộ xử lý và bộ nhớ. Tuy nhiên, bộ xử lý bất kỳ trong thiết bị máy tính theo sáng chế cũng có thể là một hoặc nhiều bộ xử lý trong đó bộ xử lý có thể nằm trong một thiết bị điện toán hoặc nhiều thiết bị điện toán hoạt động song song. Ngoài ra, bộ nhớ bất kỳ trong thiết bị máy tính theo sáng chế cũng có thể là một hoặc nhiều bộ nhớ trong đó các bộ nhớ có thể nằm trong một thiết bị điện toán hoặc nhiều thiết bị điện toán hoạt động song song.

C. Bộ thao tác

Bộ thao tác 214 có thể được tạo cấu hình để cho phép người dùng giao tiếp (ví dụ, thông qua hình ảnh, âm thanh, cảm ứng, nhấn nút, cảm ứng bằng bút, v.v.) với bộ điều khiển 212 để điều khiển hoạt động của hệ thống 200. Theo một số phương án, bộ thao tác 214 có thể còn được nối với mỗi đầu cảm biến 204 để điều khiển thao tác của mỗi đầu cảm biến 204.

D. Bộ hiển thị

Như được thể hiện trên Fig.2, hệ thống 200 có thể còn bao gồm bộ hiển thị 216 được tạo cấu hình để cho phép người dùng xem dữ liệu và thông tin điều khiển của hệ thống 200. Bộ hiển thị 216 có thể còn được nối với các chi tiết còn lại của hệ thống 200 như đầu cảm biến 204. Bộ hiển thị 216 có thể bao gồm màn hình hiển thị như màn hình ống tia catot (Cathode Ray Tube: CRT), màn hình tinh thể lỏng

(Liquid Crystal Display: LCD), màn hình điốt phát sáng (Light Emitting Diode: LED), hoặc màn hình “mực điện tử”. Theo một số phương án, bộ hiển thị 216 có thể được tạo cấu hình để hiển thị giao diện người dùng đồ họa (ví dụ, trình duyệt web và/hoặc ứng dụng khách hàng) đến người dùng. Giao diện người dùng đồ họa có thể bao gồm, ví dụ, sự hiển thị các trị số GFR như đã mô tả trên đây là được tạo ra bởi hệ thống 200, và dữ liệu vận hành của hệ thống 200

Các chỉ thị ngoại sinh

Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, các phân tử có đặc tính rất thân nước và có kích thước từ nhỏ (creatinin, trọng lượng phân tử = 113) đến vừa phải (inulin, trọng lượng phân tử ~5500) được biết là được thải trừ nhanh ra khỏi hệ tuần hoàn toàn thân bởi quá trình lọc ở cầu thận. Ngoài các đặc tính này, chất GFR lý tưởng sẽ không được tái hấp thụ hoặc bài tiết bởi ống thận, sẽ gắn kết không đáng kể với các protein huyết tương, và sẽ có độc tính rất thấp. Để thiết kế các đầu dò quang học đáp ứng toàn bộ các yêu cầu này, sự cân bằng được tạo ra giữa các đặc tính quang học, và kích cỡ phân tử và đặc tính thân nước của chất huỳnh quang. Ví dụ, trong khi các chất màu xyanin và indoxyanin kỵ nước hấp thụ và phát xạ tối ưu bên trong cửa sổ sinh học hồng ngoại gần (Near Infrared: NIR) (700-900nm), nhưng đặc tính kỵ nước không đủ cao để hoạt động như các chất GFR tinh khiết. Các phân tử chất màu có kích cỡ càng nhỏ thì có thể càng dễ dàng được chuyển đổi thành các chất rất thân nước thích hợp để thải trừ qua thận, nhưng các hệ π giới hạn thu được từ các hợp chất trọng lượng phân tử thấp này thường cho phép sự kích thích và phát xạ một photon trong vùng tia cực tím (Ultraviolet: UV).

Để giải quyết các vấn đề được động học liên quan đến việc tăng cường các đặc tính quang vật lý, các dẫn xuất đơn giản của axit 2,5-diaminopyrazin-3,6-dicarboxylic hoạt động như các hệ vật liệu khung huỳnh quang trọng lượng phân tử rất thấp có khả năng phát sáng trong vùng màu vàng đến đỏ của phổ điện từ. Các nghiên cứu SAR đã được thực hiện bằng cách sử dụng các biến thể có liên kết amit của các dẫn xuất này để tối ưu hóa đồng thời đặc tính quang học và dược động học GFR. Nhiều nhóm chức thân nước để cho phép thải trừ nhanh qua thận của nhóm chất huỳnh quang pyrazin này bao gồm carbohydrat, rượu, axit amin và các gốc liên

kết trên cơ sở PEG khác nhau có thể được sử dụng. Quá trình thể PEG có thể được sử dụng để làm tăng đặc tính thân nước và độ hòa tan, làm giảm độc tính, và điều biến sự tích tụ của các dẫn xuất pyrazin thu được. Các biến thể trọng lượng và cấu trúc (và cả thể tích thủy động học) phân tử trong nhiều dẫn xuất PEG-pyrazin có kích cỡ vừa phải cũng có thể thích hợp để sử dụng làm các chất huỳnh quang nội sinh.

Theo một khía cạnh, chất huỳnh quang ngoại sinh là MB-102.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hệ thống và phương pháp theo sáng chế được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ sau.

Ví dụ 1: Phân tích nhiễu

Để chứng minh hiệu quả của phương pháp hiệu chỉnh dữ liệu phản xạ khuếch tán nêu trên, các thử nghiệm sau được thực hiện.

Hệ thống tương tự như hệ thống 200 đã mô tả trên đây được sử dụng để theo dõi huỳnh quang phát ra trong quá trình thải trừ qua thận của chất huỳnh quang ngoại sinh, MB-102, bằng cách sử dụng các phương pháp đã mô tả trên đây, cụ thể là phương pháp hiệu chỉnh dữ liệu phản xạ khuếch tán.

Fig.21A là đồ thị thể hiện mức độ thay đổi biên độ của tín hiệu huỳnh quang thô (Flr) ngay trước khi tiêm chất huỳnh quang MB-102 vào lợn và trong khoảng sáu giờ sau khi tiêm. Trong phần sau cân bằng, tương ứng với thời gian khoảng 13:45 trên Fig.21A, lợn thử nghiệm được tác động bằng một loạt nhiễu được chọn để thay đổi các đặc tính quang học của da của lợn và/hoặc các mô bên dưới: sử dụng các thuốc huyết áp để gây hiện tượng giãn mạch/co mạch 2102, tác động áp suất để ép mô 2104, chuyển động ngang của đầu cảm biến 2106, giảm SpO₂ 2108, giảm SpO₂ 2110, tháo rời/thay thế đầu cảm biến 2112/2114, và làm mát da 2116.

Fig.21B là đồ thị thể hiện tín hiệu huỳnh quang nội tại (IF) hiệu chỉnh mà được hiệu chỉnh như đã mô tả trên đây mà không trừ đi tín hiệu nền. Ở các thời điểm muộn hơn 2 giờ sau khi tiêm chất huỳnh quang ngoại sinh, khoảng thời gian của tín hiệu IF được đặc trưng bởi độ suy giảm một số mũ kỳ vọng của tín hiệu, với biến thiên giảm dần do các nhiễu được tác động vào.

Bảng 4 tóm tắt hiệu quả đặc trưng của phương pháp hiệu chỉnh dữ liệu phản xạ khuếch tán trên dữ liệu Flr liên quan đến mỗi nhiễu riêng biệt.

Bảng 4. Hiệu quả của phương pháp hiệu chỉnh dữ liệu phản xạ khuếch tán

Nhiều	Hiệu quả của phương pháp hiệu chỉnh dữ liệu phản xạ khuếch tán
Tác động áp lực	Độ lệch/độ chệch dữ liệu được làm giảm
Chuyển động ngang của đầu cảm biến	Độ lệch/độ chệch dữ liệu được làm giảm
Giảm SpO ₂	Độ dốc của tín hiệu IF giảm được cải thiện
Tăng SpO ₂	Độ dốc của tín hiệu IF giảm được cải thiện
Tháo rời/thay thế đầu cảm biến	Độ lệch/độ chệch dữ liệu được làm giảm
Làm mát da	Không có tác động đáng kể

Fig.21C là đồ thị thể hiện các tín hiệu phản xạ khuếch tán được phát hiện DR_{em,filtered}, DR_{em}, và DR_{ex} được thế vào phương trình (20) để xác định hiệu chỉnh sự phản xạ khuếch tán của tín hiệu Flr thô như đã mô tả trên đây. Như được thể hiện trên Fig.21C, tín hiệu DR_{em,filtered} là nhạy cảm nhất với các nhiễu khác nhau. Các tín hiệu DR_{em}, và DR_{ex} có biến đổi thấp nhất đáp ứng với các nhiễu.

Các kết quả của các thử nghiệm này đã chứng minh rằng sự hiệu chỉnh dữ liệu phản xạ khuếch tán có khả năng hiệu chỉnh dữ liệu tín hiệu huỳnh quang thô để bù lại ảnh hưởng của các loại nhiễu khác nhau mà gây ra các loại thay đổi khác nhau về đặc tính quang học của da.

Ví dụ 2: Đầu cảm biến bao gồm vỏ loa

Fig.23 là hình chiếu phối cảnh thể hiện đầu cảm biến 204a theo một khía cạnh khác. Theo một khía cạnh khác, đầu cảm biến 204a bao gồm vỏ 600a được tạo ra từ vỏ bên trên 602a và vỏ loa bên dưới 604a. Diện tích bề mặt của vỏ bên dưới 604a kéo dài để tạo ra bề mặt đáy được mở rộng 608a. Vỏ 600a còn bao gồm lỗ dây cáp 806a được tạo ra qua vỏ bên trên 602a.

Fig.24 là hình chiếu từ dưới lên của đầu cảm biến 204a thể hiện bề mặt đáy 608a của vỏ 600a. Bề mặt đáy 608a có thể bao gồm tám có lỗ 702a bao gồm một hoặc nhiều lỗ 704a được tạo cấu hình để truyền ánh sáng giữa da của đối tượng bị bệnh và các nguồn ánh sáng và các đầu dò ánh sáng được chứa bên trong vỏ 600. Như được thể hiện trên Fig.24, các lỗ 704a bao gồm độ mở phân phối ánh sáng

1002a được tạo cấu hình để phân phối ánh sáng được phát ra bởi nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 vào các mô của đối tượng bị bệnh 202, cũng như độ mở đầu dò thứ nhất 1004 và độ mở đầu dò thứ hai 1006 được tạo cấu hình để tiếp nhận ánh sáng từ mô của đối tượng bị bệnh 202. Theo một khía cạnh, bề mặt đáy 608a cho phép định vị các lỗ 704a nằm dưới một vùng tương đối lớn bị che khuất khỏi các điều kiện ánh sáng môi trường bởi bề mặt đáy 608a. Việc giảm ánh sáng môi trường được tán xạ chiếu vào độ mở đầu dò thứ nhất 1004 và độ mở đầu dò thứ hai 1006 làm giảm nhiễu bị lẫn vào các đại lượng đo cường độ ánh sáng thu được bởi đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224.

Theo các khía cạnh khác nhau, bề mặt đáy 608a của vỏ 600a có thể được gắn vào da của đối tượng bị bệnh bằng cách sử dụng vật liệu kết dính trong suốt và tương thích sinh học 610a bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vật liệu kết dính hai mặt trong suốt dùng trong y tế, như được thể hiện trên Fig.24. Vật liệu kết dính trong suốt 610a có thể được định vị trên bề mặt đáy 608a sao cho vật liệu kết dính 610a bao phủ các lỗ 704a.

Fig.25 là hình chiếu đẳng cự thể hiện đầu cảm biến 204a khi vỏ bên trên 602a và các linh kiện điện khác nhau được tháo ra để bộc lộ vỏ bên trong 2502. Fig.26 là hình vẽ chi tiết tách rời thể hiện vỏ bên trong 2502 và các linh kiện điện liên quan được thể hiện trên Fig.25. Như được thể hiện trên Fig.25 và Fig.26, vỏ bên trong 2502 được chứa bên trong vỏ 600a và được gắn vào vỏ bên dưới 608a. Vỏ bên trong 2502 bao gồm bộ phận gắn cảm biến 912 với ô dò thứ nhất 908, ô dò thứ hai 910, và buồng nguồn ánh sáng 902 được tạo ra trong đó. Đầu dò ánh sáng thứ nhất 222 được gắn vào trong ô dò thứ nhất 908 và đầu dò ánh sáng thứ hai 224 được gắn vào trong ô dò thứ hai 910. Nguồn ánh sáng thứ nhất 218 và nguồn ánh sáng thứ hai 220 được gắn vào trong buồng nguồn ánh sáng 902. Theo một khía cạnh, ô dò thứ nhất 908, ô dò thứ hai 910, và buồng nguồn ánh sáng 902 của bộ phận gắn cảm biến 912 được ngăn cách quang học với nhau để đảm bảo rằng ánh sáng từ các nguồn ánh sáng 218/220 không chiếu đến các đầu dò ánh sáng 222/224 mà không nổi qua da của đối tượng bị bệnh 202. Sự ngăn cách giữa hai ô dò 908/910 đảm bảo rằng tín hiệu huỳnh

quang được phát hiện từ chất huỳnh quang ngoại sinh có thể phân biệt được với ánh sáng kích thích không được lọc, như được mô tả chi tiết trên đây.

Như được thể hiện trên Fig.26, vỏ bên trong 2502 bao gồm độ mở đầu dò thứ nhất 2602, độ mở đầu dò thứ hai 2604, và lỗ nguồn ánh sáng 2606. Bộ phận gắn cảm biến 912 được nối với vỏ bên trong 2502 sao cho độ mở đầu dò thứ nhất 2602, độ mở đầu dò thứ hai 2604, và lỗ nguồn ánh sáng 2606 được xếp thẳng lần lượt với ô dò thứ nhất 908, ô dò thứ hai 910, và buồng nguồn ánh sáng 902 của bộ phận gắn cảm biến 912.

Theo một khía cạnh, các cửa sổ quang học trong suốt 2610, 2612, và 2614 lần lượt được nối trong độ mở đầu dò thứ nhất 2602, độ mở đầu dò thứ hai 2604, và lỗ nguồn ánh sáng 2606, để bịt kín các lỗ đồng thời cũng cung cấp các đường dẫn quang học trong suốt ở giữa mô và phần bên trong của đầu cảm biến 204a. Ngoài ra, các bộ khuếch tán 2616, 2618, và 2620 lần lượt được nối qua các cửa sổ quang học trong suốt 2610, 2612, và 2614. Các bộ khuếch tán 2616, 2618, và 2620 được bố trí để đồng nhất trong không gian đối với ánh sáng được phân phối vào mô bởi các nguồn ánh sáng 218/220 và đồng nhất trong không gian đối với ánh sáng được phát hiện bằng các đầu dò ánh sáng 222/224. Theo một khía cạnh, bộ lọc hấp thụ 244 được nối với bộ khuếch tán 2616. Theo một khía cạnh, vật liệu kết dính trong suốt quang học được sử dụng để nối bộ lọc hấp thụ 244 được nối với bộ khuếch tán 2616.

Khi xem xét phần mô tả trên đây, sẽ thấy rằng đã đạt được một số ưu điểm của sáng chế và thu được các kết quả có lợi khác. Do các thay đổi khác nhau có thể được tạo ra trong các phương pháp và hệ thống nêu trên mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế, nên được dự định rằng toàn bộ nội dung chứa trong phần mô tả trên đây và được thể hiện trên các hình vẽ kèm theo sẽ được hiểu là chỉ có tính chất minh họa chứ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Khi đưa vào các dấu hiệu của sáng chế hoặc các phiên bản, phương án hoặc khía cạnh khác nhau của sáng chế, các mạo từ “a”, “an”, “the” và “đã nêu” trong bản mô tả tiếng Anh được dự định để chỉ việc có một hoặc nhiều dấu hiệu trong số các dấu hiệu đó. Thuật ngữ “bao gồm”, “chứa” và “có” được dự định là có tính bao hàm và dùng để chỉ việc có thể có các dấu hiệu bổ sung ngoài các dấu hiệu được liệt kê.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp theo dõi tín hiệu huỳnh quang thay đổi theo thời gian được phát ra từ chất huỳnh quang từ bên trong môi trường phản xạ khuếch tán có các đặc tính quang học thay đổi theo thời gian, phương pháp này bao gồm các bước:

cung cấp bộ dữ liệu đo bao gồm các mục nhập dữ liệu đo, mỗi mục nhập dữ liệu đo bao gồm ít nhất hai đại lượng đo thu được ở một thời điểm thu nhận dữ liệu từ đối tượng bị bệnh trước và sau khi sử dụng chất huỳnh quang, ít nhất hai đại lượng đo này được chọn từ:

tín hiệu DR_{ex} được phát hiện ở vùng thứ hai liền kề với môi trường phản xạ khuếch tán bằng đầu dò ánh sáng không được lọc trong quá trình chiếu sáng môi trường phản xạ khuếch tán bằng ánh sáng có bước sóng kích thích từ vùng thứ nhất liền kề với môi trường phản xạ khuếch tán;

tín hiệu Flr được phát hiện ở vùng thứ ba liền kề với môi trường phản xạ khuếch tán bằng đầu dò ánh sáng được lọc trong quá trình chiếu sáng môi trường phản xạ khuếch tán bằng ánh sáng có bước sóng kích thích từ vùng thứ nhất;

tín hiệu DR_{em} được phát hiện ở vùng thứ hai bằng đầu dò ánh sáng không được lọc trong quá trình chiếu sáng môi trường phản xạ khuếch tán bằng ánh sáng có bước sóng phát xạ từ vùng thứ nhất, và

tín hiệu $DR_{em,filtered}$ được phát hiện ở vùng thứ ba bằng đầu dò ánh sáng được lọc trong quá trình chiếu sáng môi trường phản xạ khuếch tán bằng ánh sáng có bước sóng phát xạ từ vùng thứ nhất,

xác định phần sau khi sử dụng chất huỳnh quang của bộ dữ liệu đo; và

chuyển đổi mỗi tín hiệu Flr của mỗi mục nhập dữ liệu đo bên trong phần sau khi sử dụng chất huỳnh quang của bộ dữ liệu đo thành tín hiệu IF biểu diễn cường độ huỳnh quang dò được được phát ra chỉ bởi chất huỳnh quang từ bên trong môi trường phản xạ khuếch tán, trong đó bước chuyển đổi bao gồm bước tổ hợp ít nhất hai đại lượng đo theo mối tương quan chuyển đổi bao gồm bước chuyển đổi bằng phương trình toán học Flr thành IF;

trong đó ít nhất một trong số ít nhất hai đại lượng đo bao gồm tín hiệu Flr .

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó mỗi tương quan chuyển đổi là phương trình (20):

$$IF = \frac{Flr}{DR_{ex, meas}^{k_{ex, meas}} DR_{em}^{k_{em}} DR_{em, filtered}^{k_{em, filtered}}} \quad \text{phương trình (20);}$$

trong đó IF là là cường độ huỳnh quang được phát ra chỉ bởi chất huỳnh quang, và $k_{ex, meas}$, k_{em} , và $k_{em, filtered}$ là các số mũ lần lượt của các số hạng DR_{ex} , DR_{em} , và $DR_{em, filtered}$.

3. Phương pháp theo điểm 2, trong đó $k_{ex, meas}$, k_{em} , và $k_{em, filtered}$ được xác định trước từ việc phân tích trước đó đối với bộ dữ liệu đo trước đó.

4. Phương pháp theo điểm 2, trong đó $k_{ex, meas}$, k_{em} , và $k_{em, filtered}$ được xác định bằng phương pháp ánh xạ sai số toàn cục bao gồm các bước:

tạo ra ba vectơ của các trị số số mũ được đề xuất, mỗi vectơ trong số ba vectơ này bao gồm các trị số được đề xuất tương ứng cho $k_{ex, meas}$, k_{em} , và $k_{em, filtered}$;

chuyển đổi mỗi tín hiệu Flr của mỗi mục nhập dữ liệu đo bên trong phần sau khi sử dụng chất huỳnh quang của dữ liệu đo theo mỗi tương quan chuyển đổi bằng cách sử dụng mỗi tổ hợp của các trị số được đề xuất từ ba vectơ để tạo thành nhiều tập hợp đại lượng đo dữ liệu được chuyển đổi;

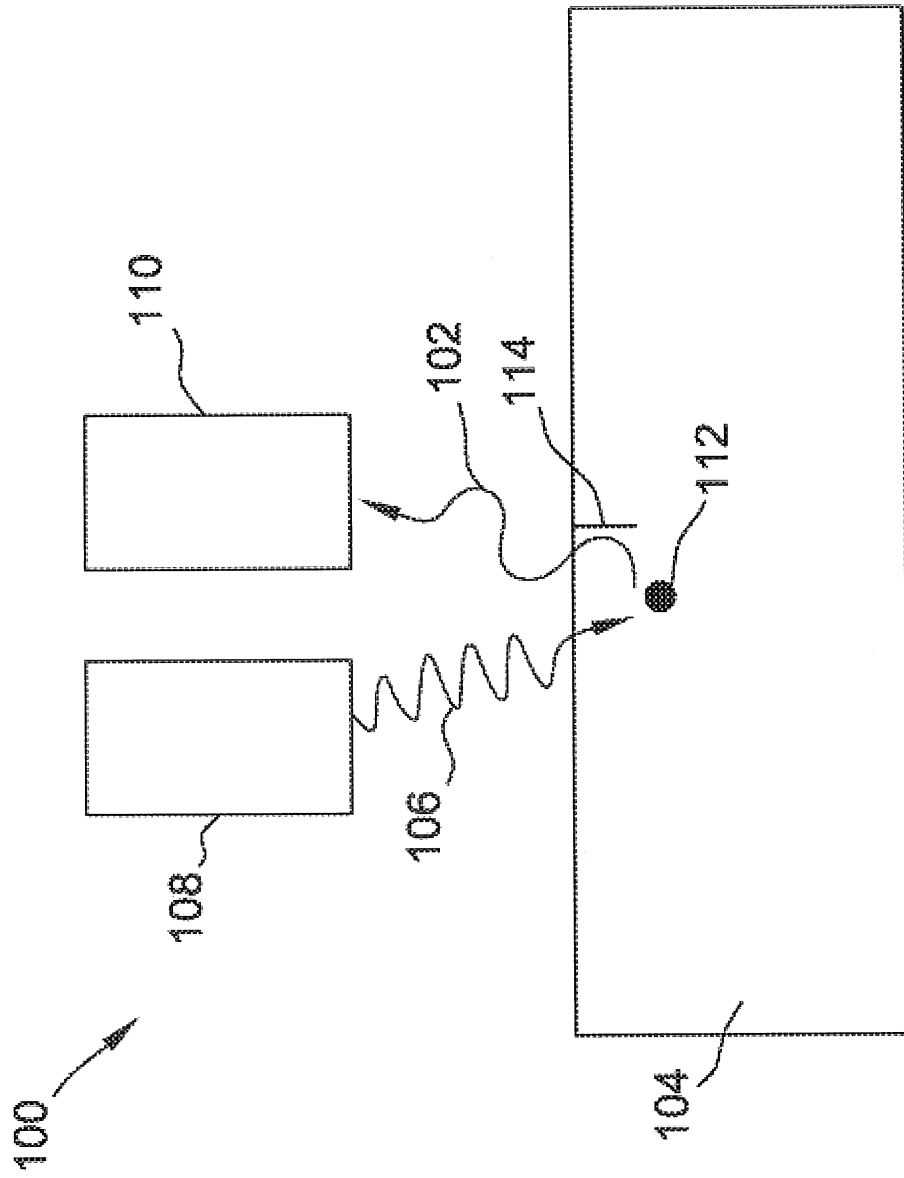
thực hiện việc làm khớp đường cong một số mũ trên ít nhất một phần của các mục nhập dữ liệu đo đối với mỗi tập hợp đại lượng đo dữ liệu được chuyển đổi trong số các tập hợp đại lượng đo dữ liệu được chuyển đổi để thu được các sai số làm khớp đường cong, mỗi sai số làm khớp đường cong tương ứng với một tổ hợp của các trị số số mũ được đề xuất từ ba vectơ;

ghép nối ánh xạ sai số bao gồm ít nhất một phần của các sai số làm khớp đường cong được ánh xạ theo không gian được xác định bằng hai hoặc nhiều trục vuông góc, mỗi trục vuông góc bao gồm khoảng của các trị số số mũ được đề xuất từ một trong số ba vectơ;

xác định sai số làm khớp đường cong cực tiểu bên trong ánh xạ sai số; và

chọn lọc các trị số số mũ được đề xuất tương ứng với sai số làm khớp đường cong cực tiểu để sử dụng trong phương trình (20).

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó mỗi sai số làm khớp đường cong trong số các sai số làm khớp đường cong là sai số làm khớp căn bậc hai của tổng bình phương được chuẩn hóa của quá trình làm khớp đường cong một số mũ.
6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó mối tương quan chuyển đổi là mô hình hồi quy tuyến tính được tạo ra bằng các biến dự báo DR_{ex} , DR_{em} , và $DR_{em,filtered}$ bằng cách sử dụng phần biến đổi ít của các mục nhập dữ liệu đo được đặc trưng bởi sai số làm khớp đường cong nằm dưới trị số giới hạn đối với quá trình làm khớp đường cong một số mũ của các mục nhập dữ liệu đo của phần biến đổi ít.
7. Phương pháp theo điểm 6, trong đó mô hình hồi quy tuyến tính được ngoại suy theo các mục nhập dữ liệu đo nằm ngoài vùng biến đổi ít.
8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp còn bao gồm bước trừ trị số đường nền đối với F_{lr} ra khỏi mỗi trị số F_{lr} trong số các trị số F_{lr} từ các bộ dữ liệu đo trước khi chuyển đổi mỗi tín hiệu F_{lr} của mỗi mục nhập dữ liệu đo bên trong phần sau khi sử dụng chất huỳnh quang của bộ dữ liệu đo thành tín hiệu IF.
9. Phương pháp theo điểm 2, trong đó một hoặc nhiều $k_{ex,meas}$, k_{em} , và $k_{em,filtered}$ bất kỳ bằng 0.

**Fig. 1**

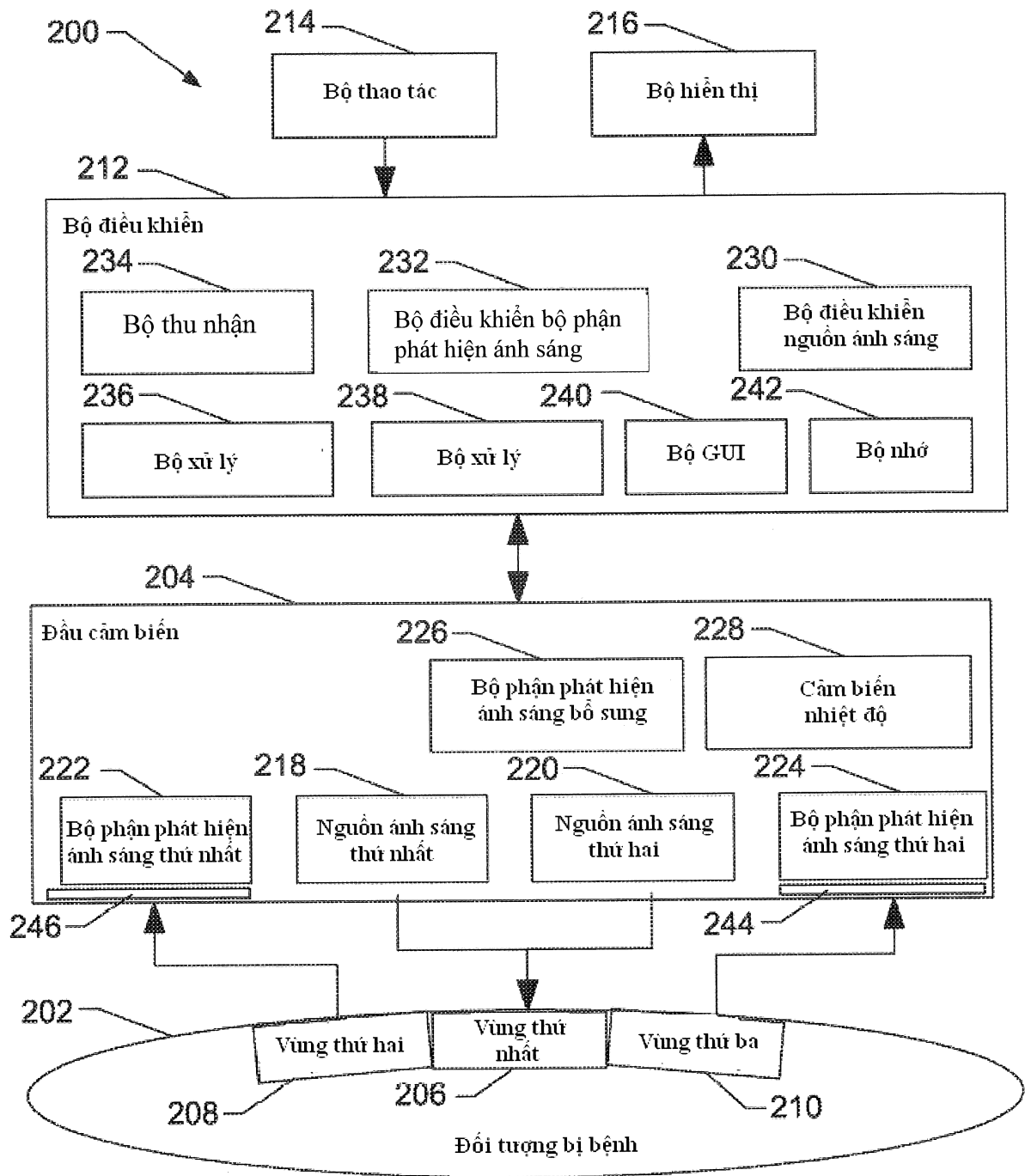


Fig.2

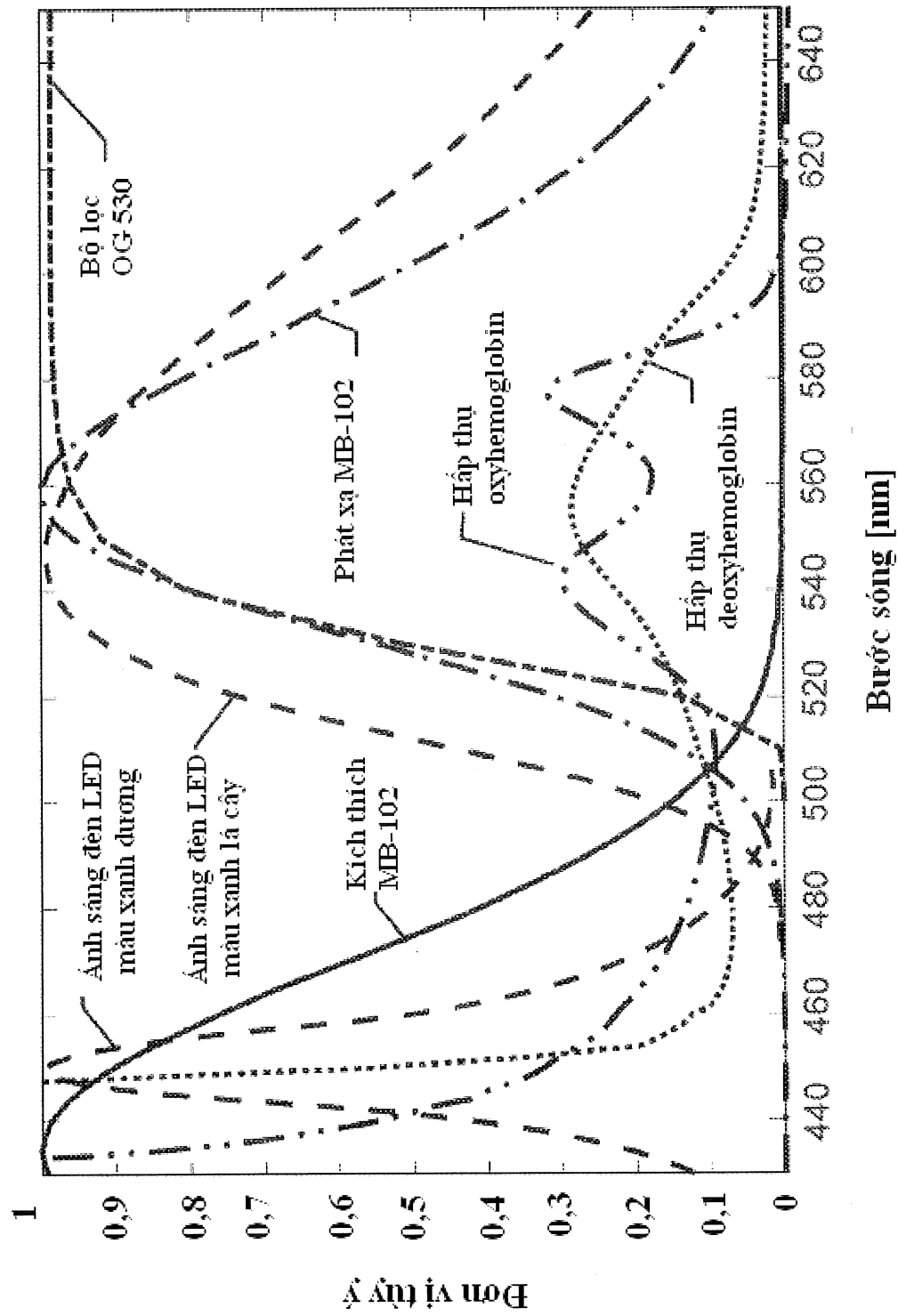
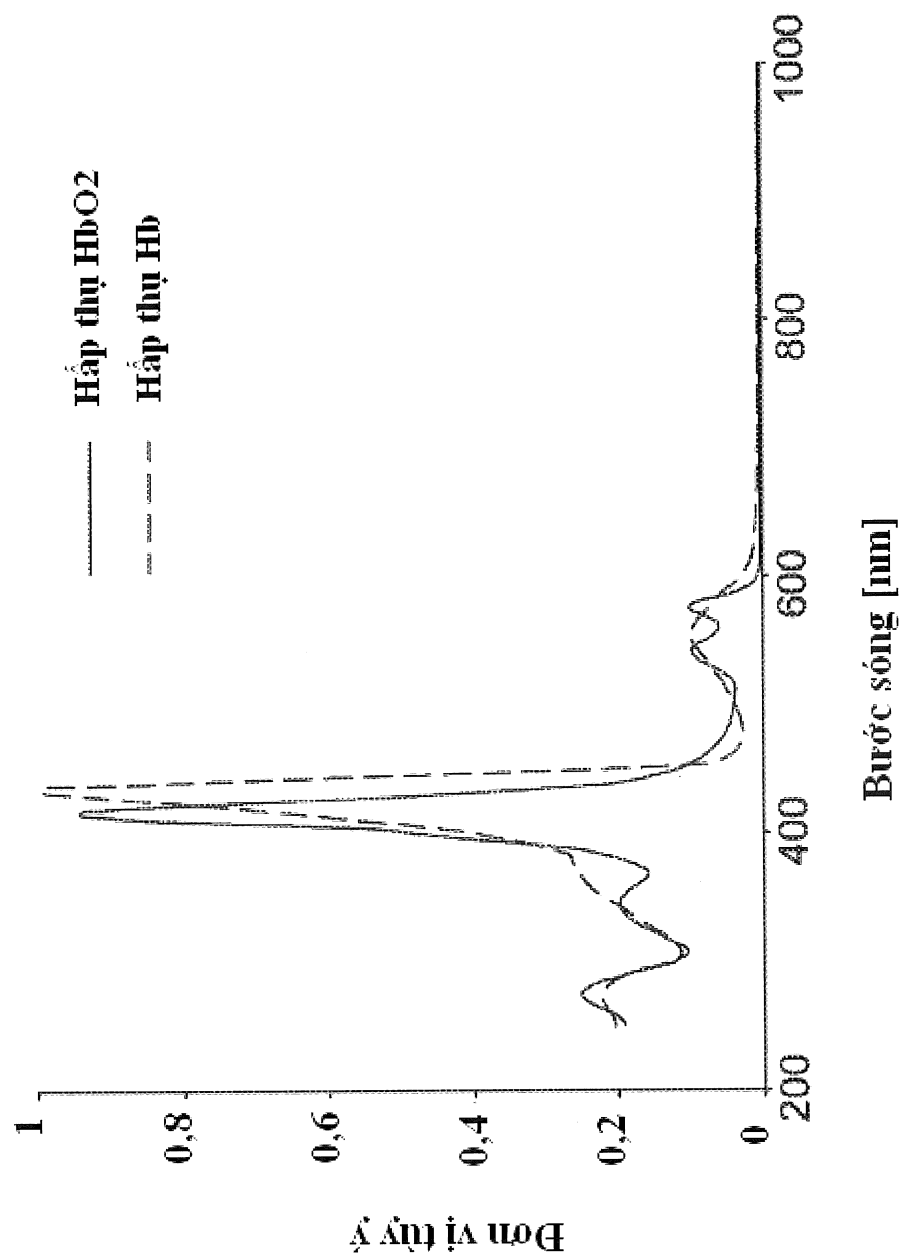


Fig.3

**Fig.4**

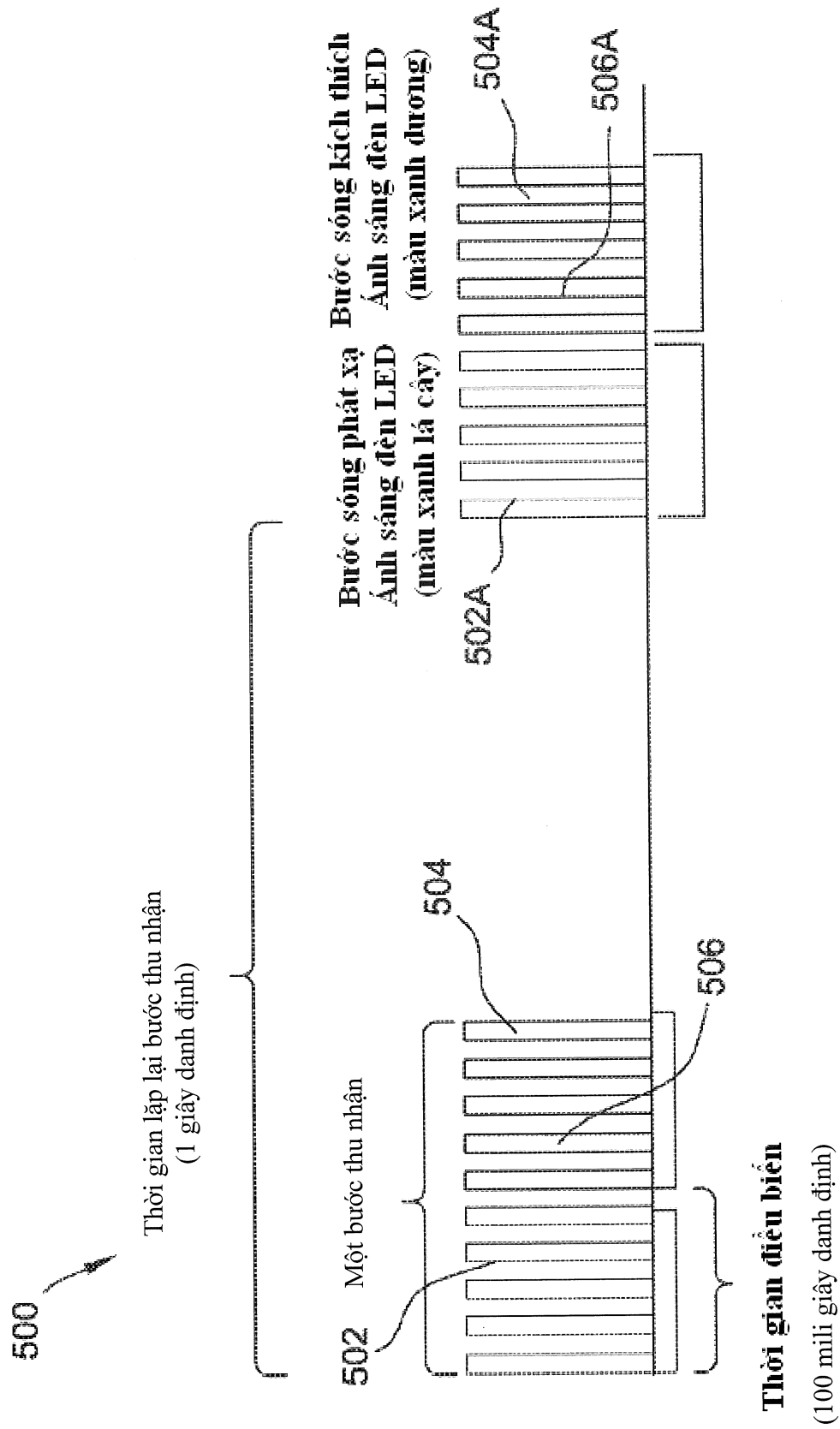
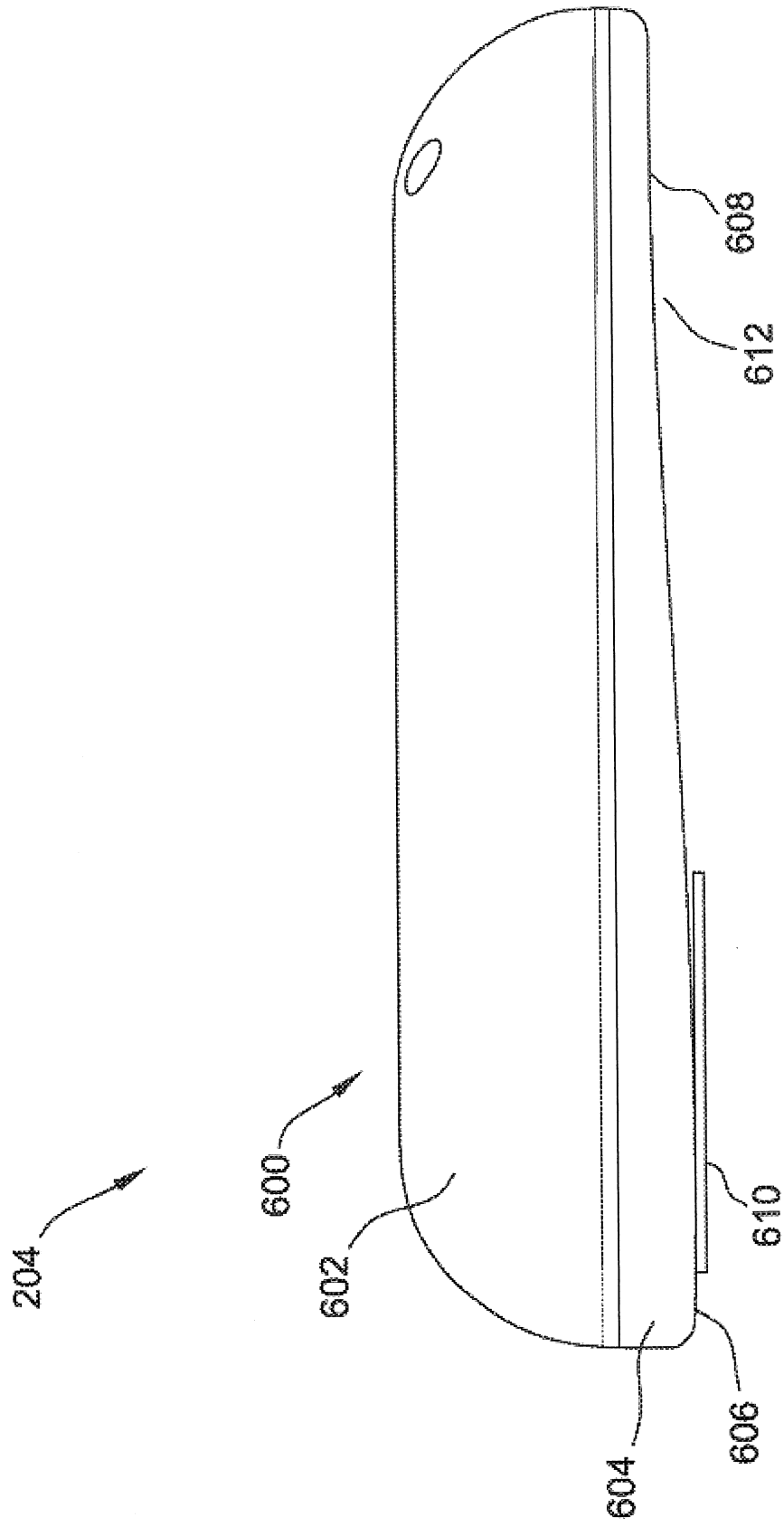
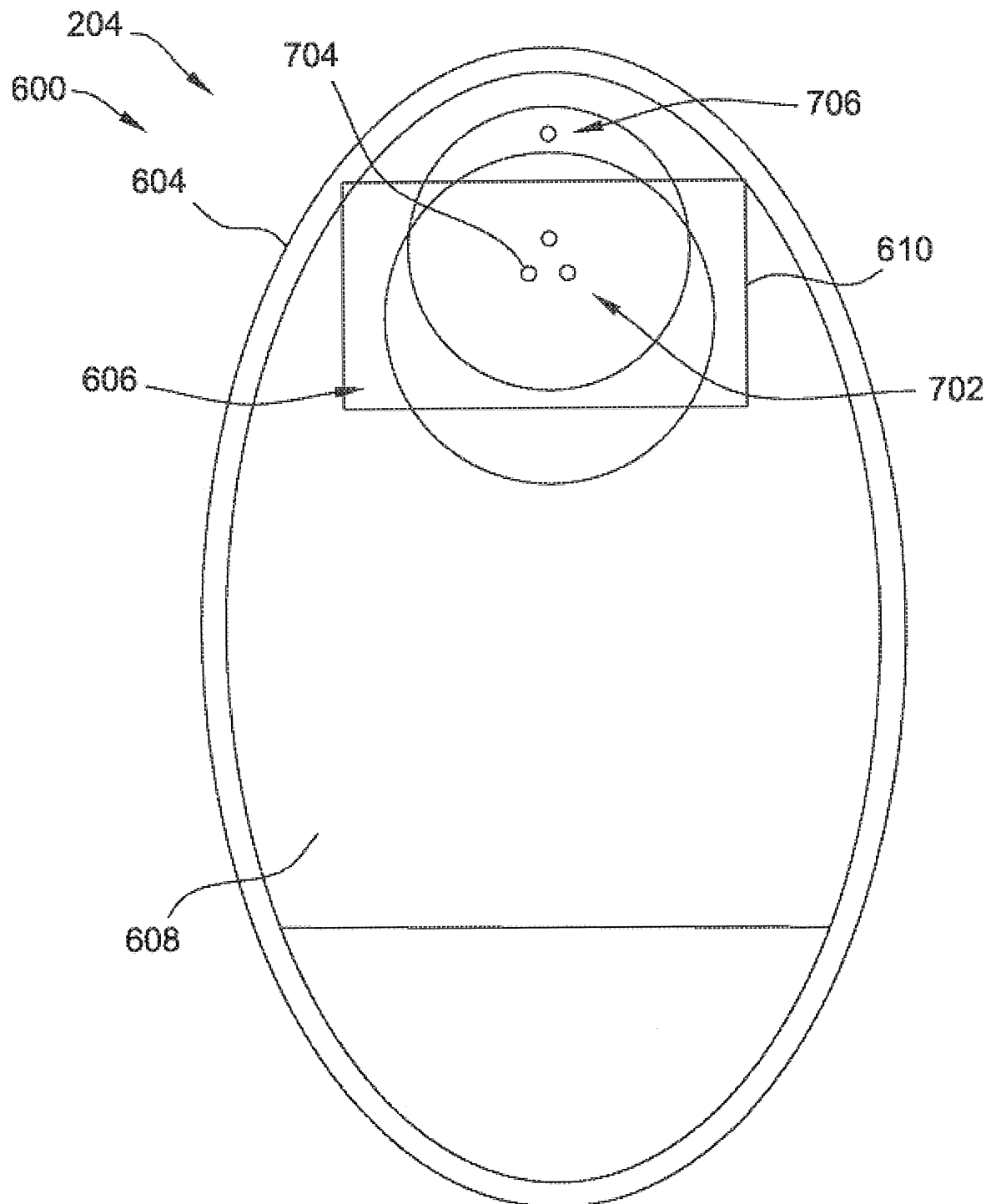


Fig.5

**Fig. 6**

**Fig.7**

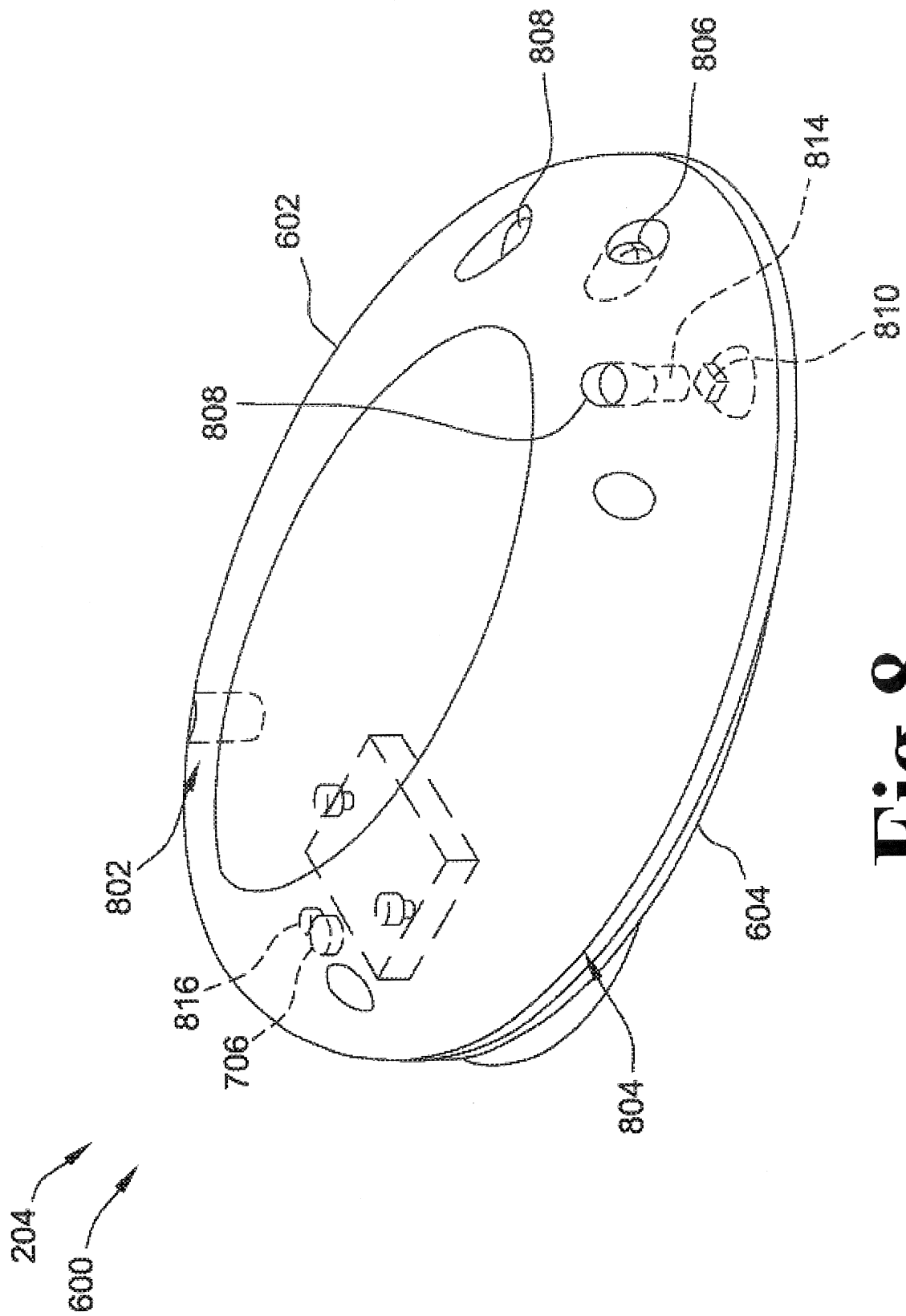


Fig. 8

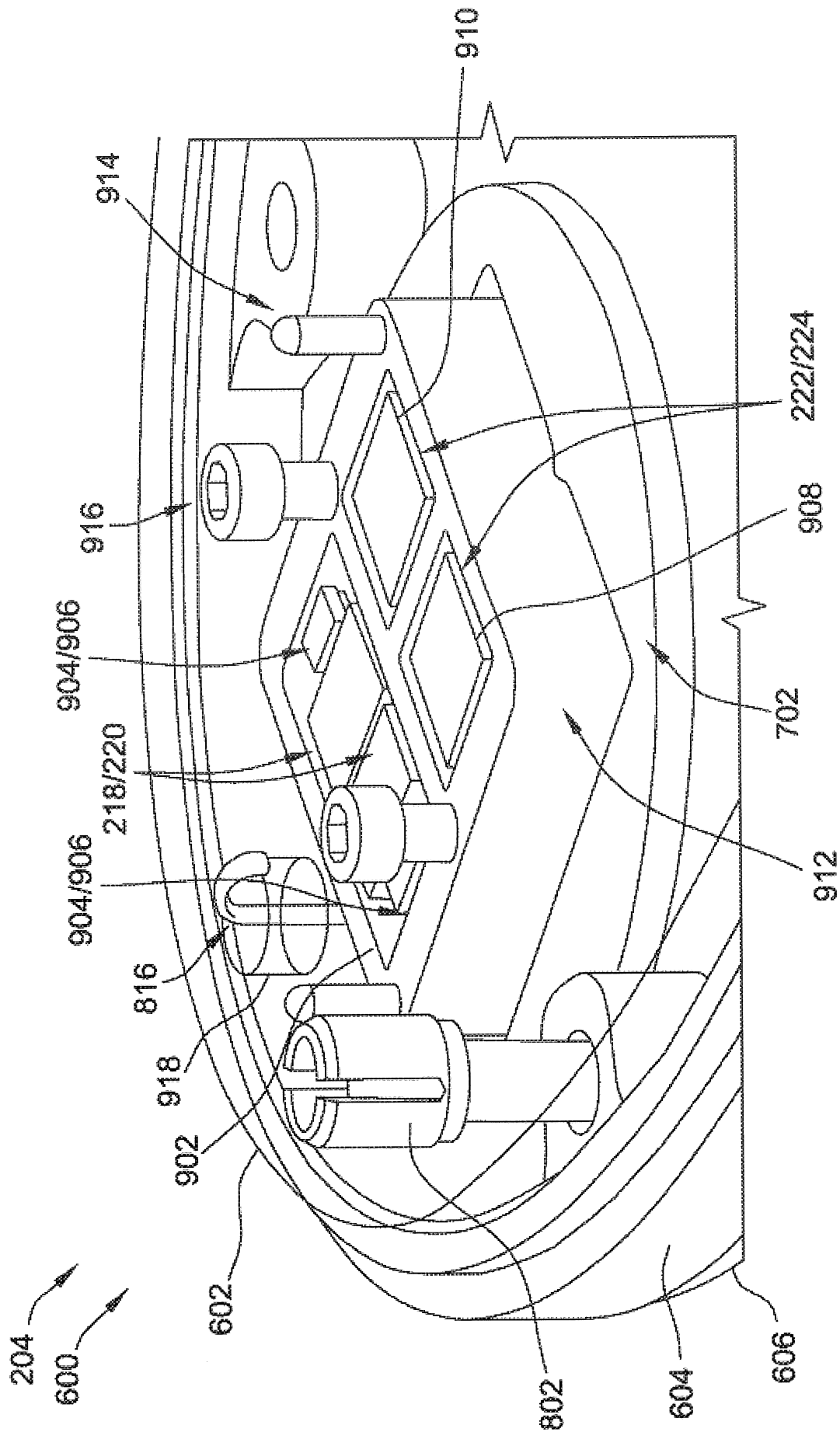
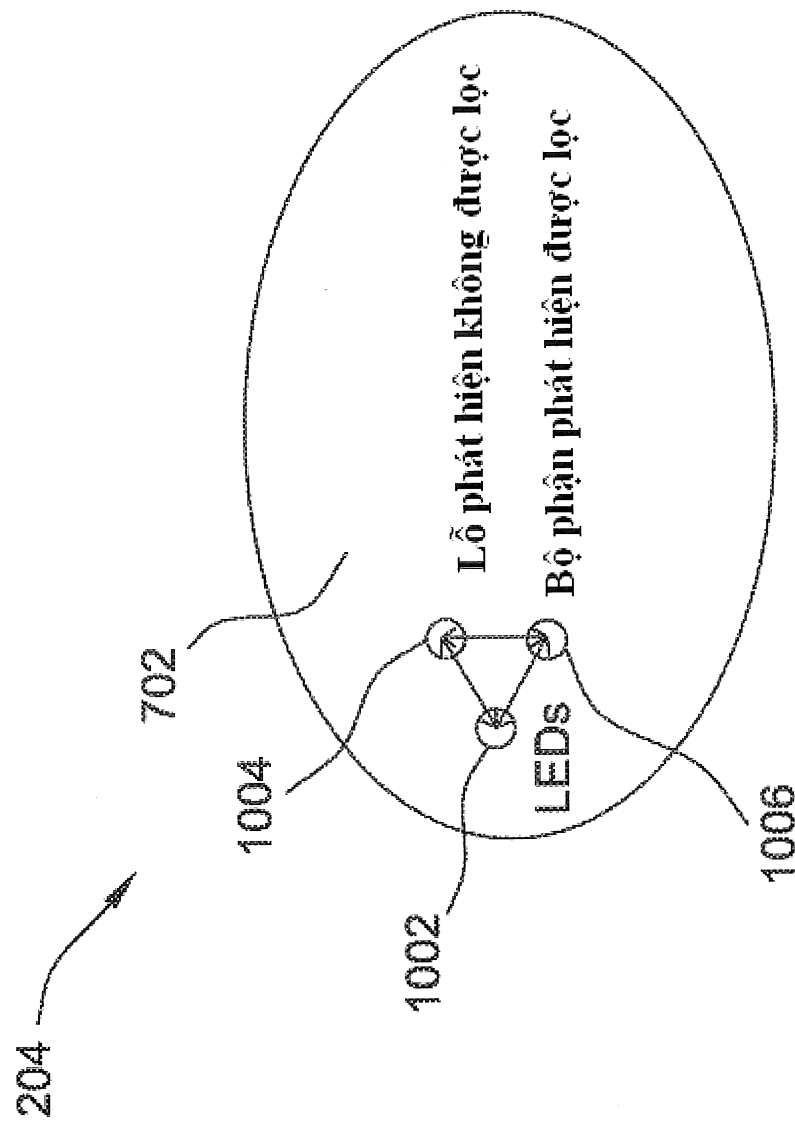


Fig. 9

**Fig.10**

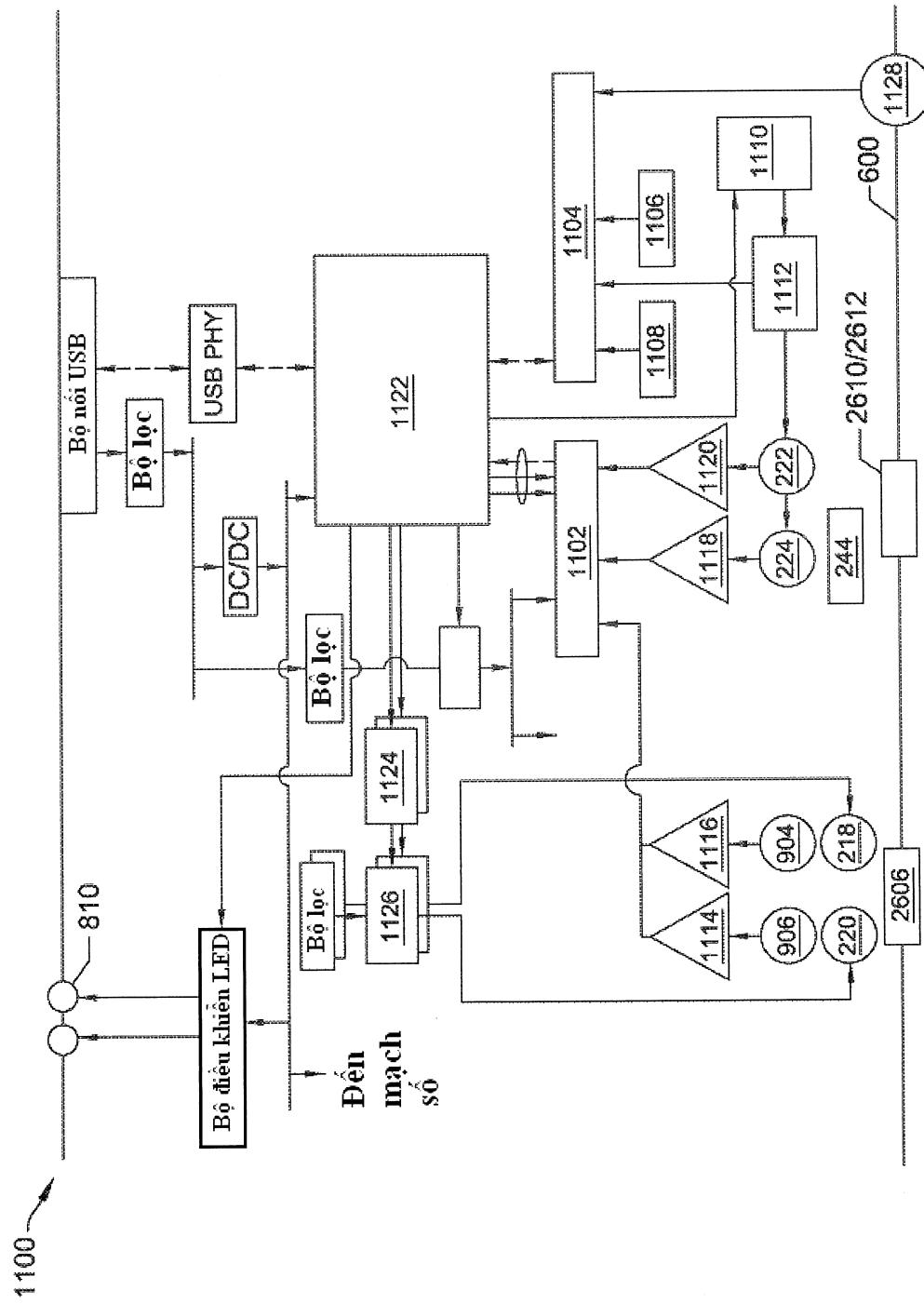
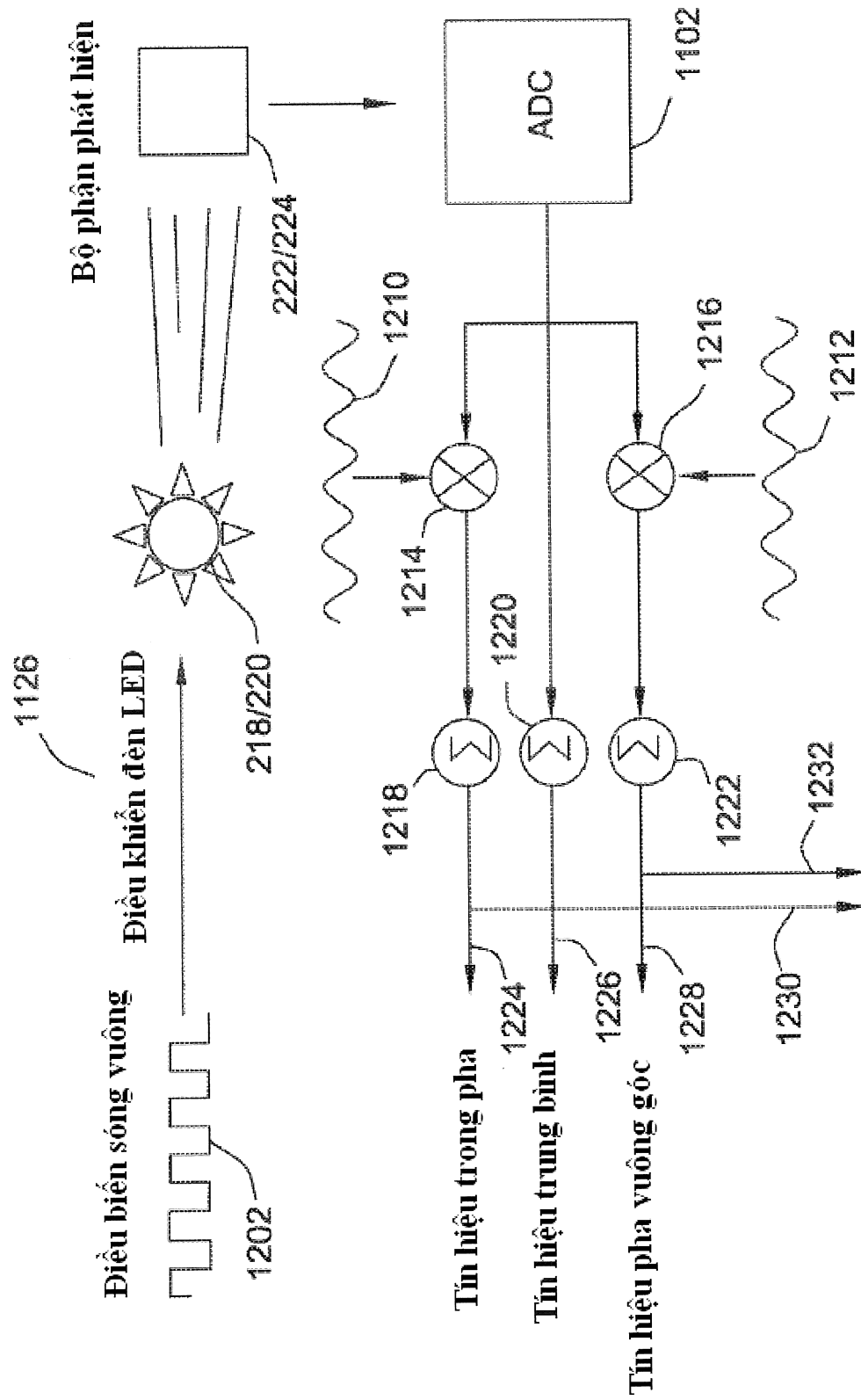


Fig.11



Tính căn bậc hai của tổng bình phương của cường độ

Fig.12

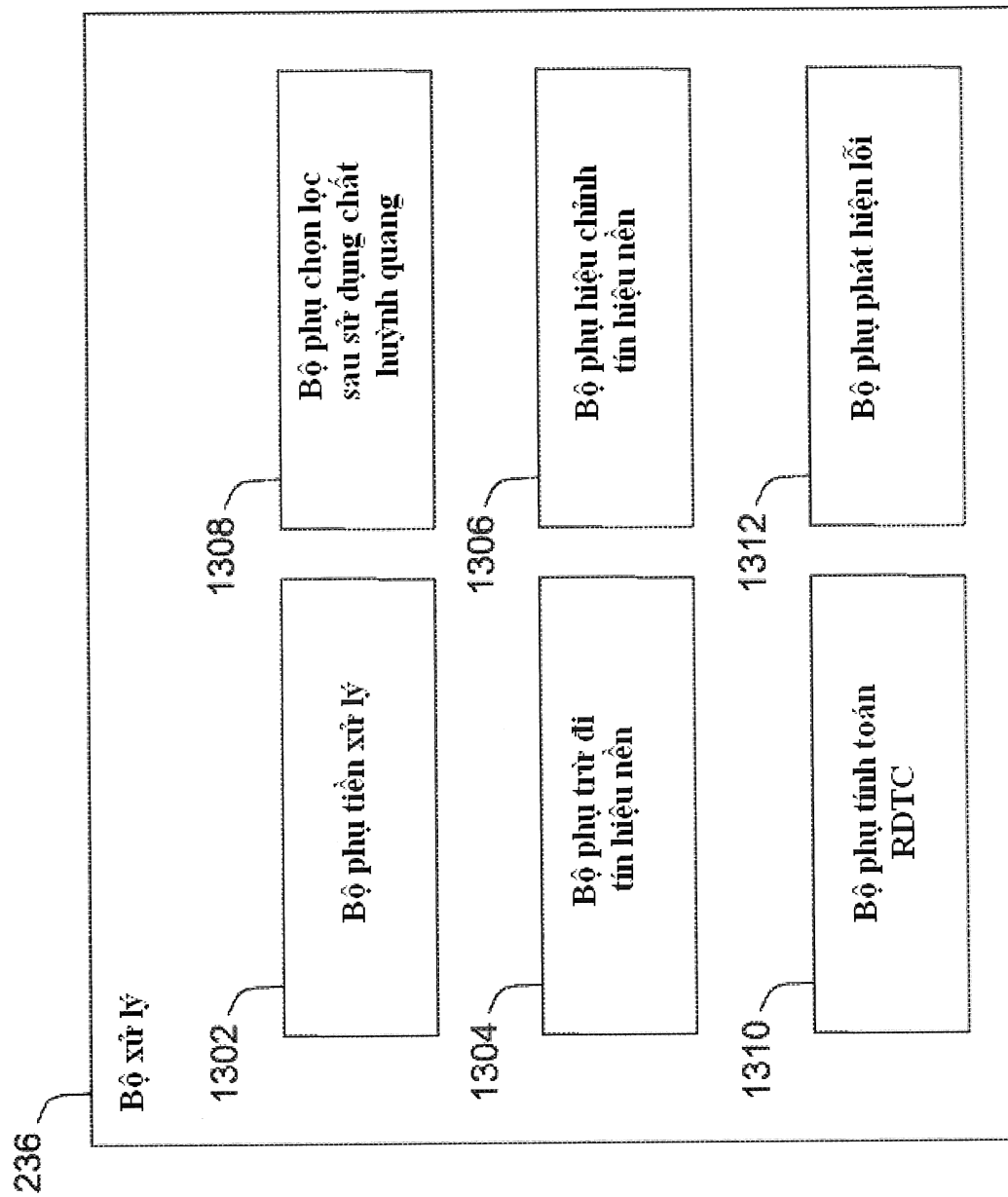


Fig.13

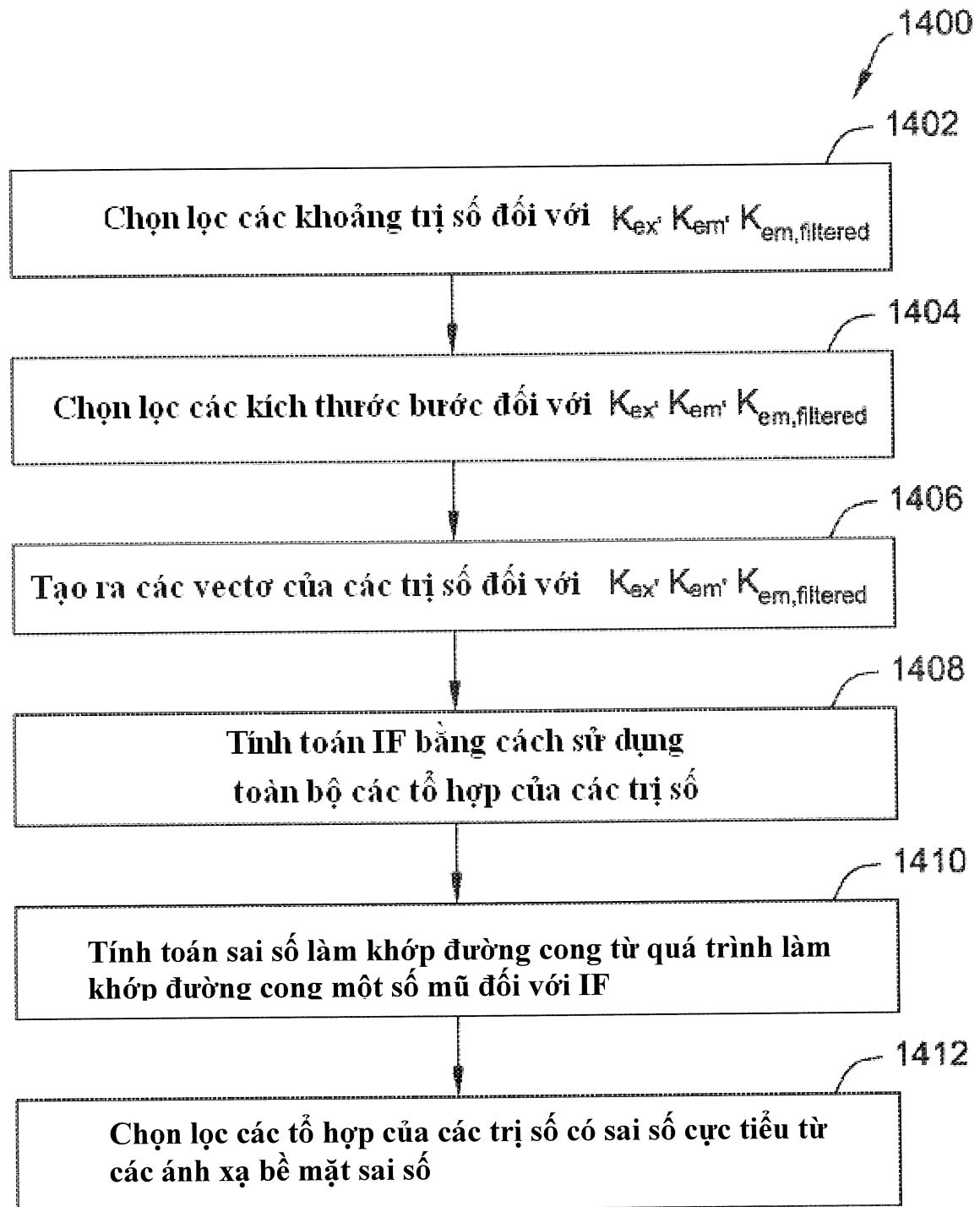


Fig.14A

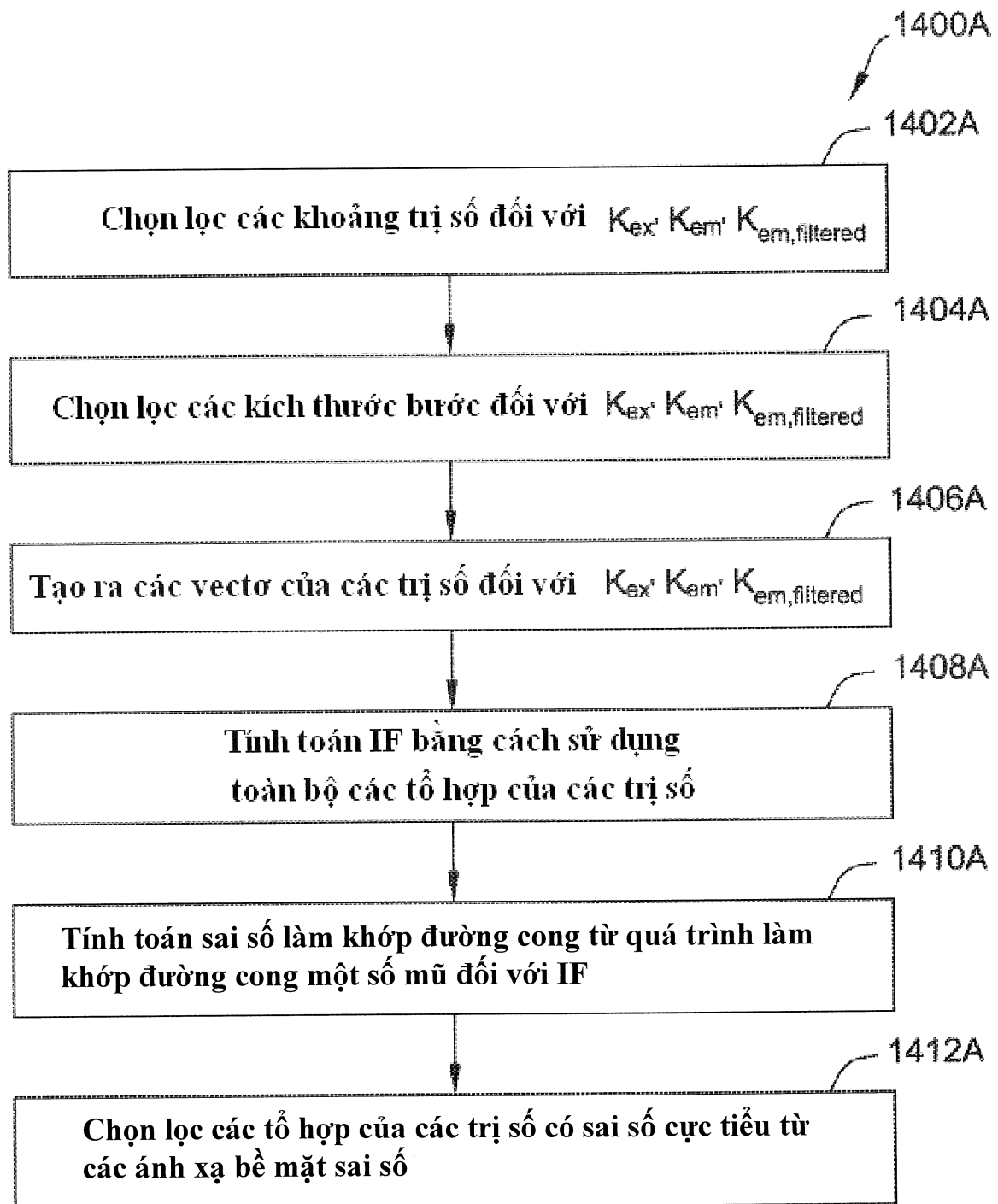


Fig.14B

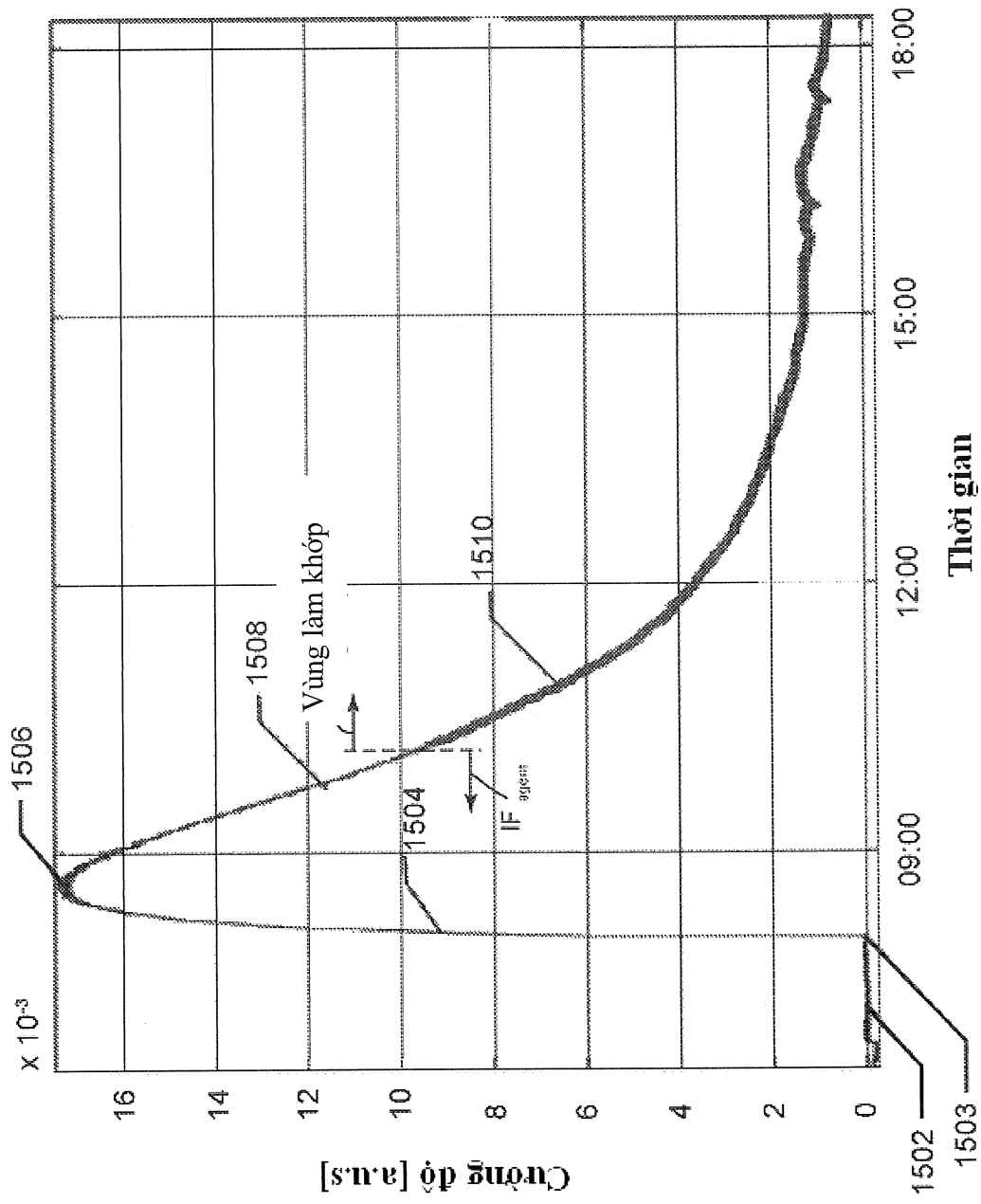


Fig.15A

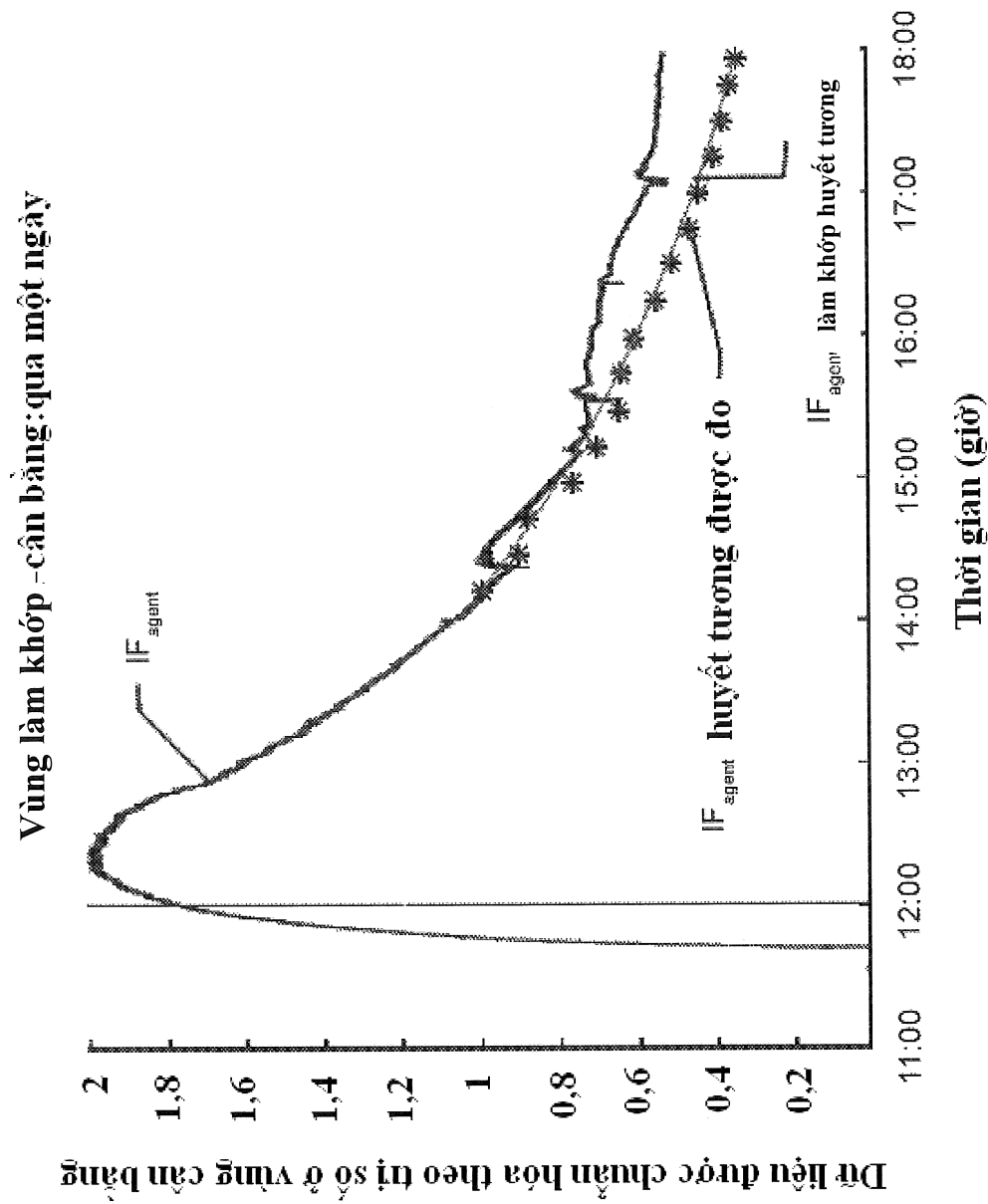


Fig.15B

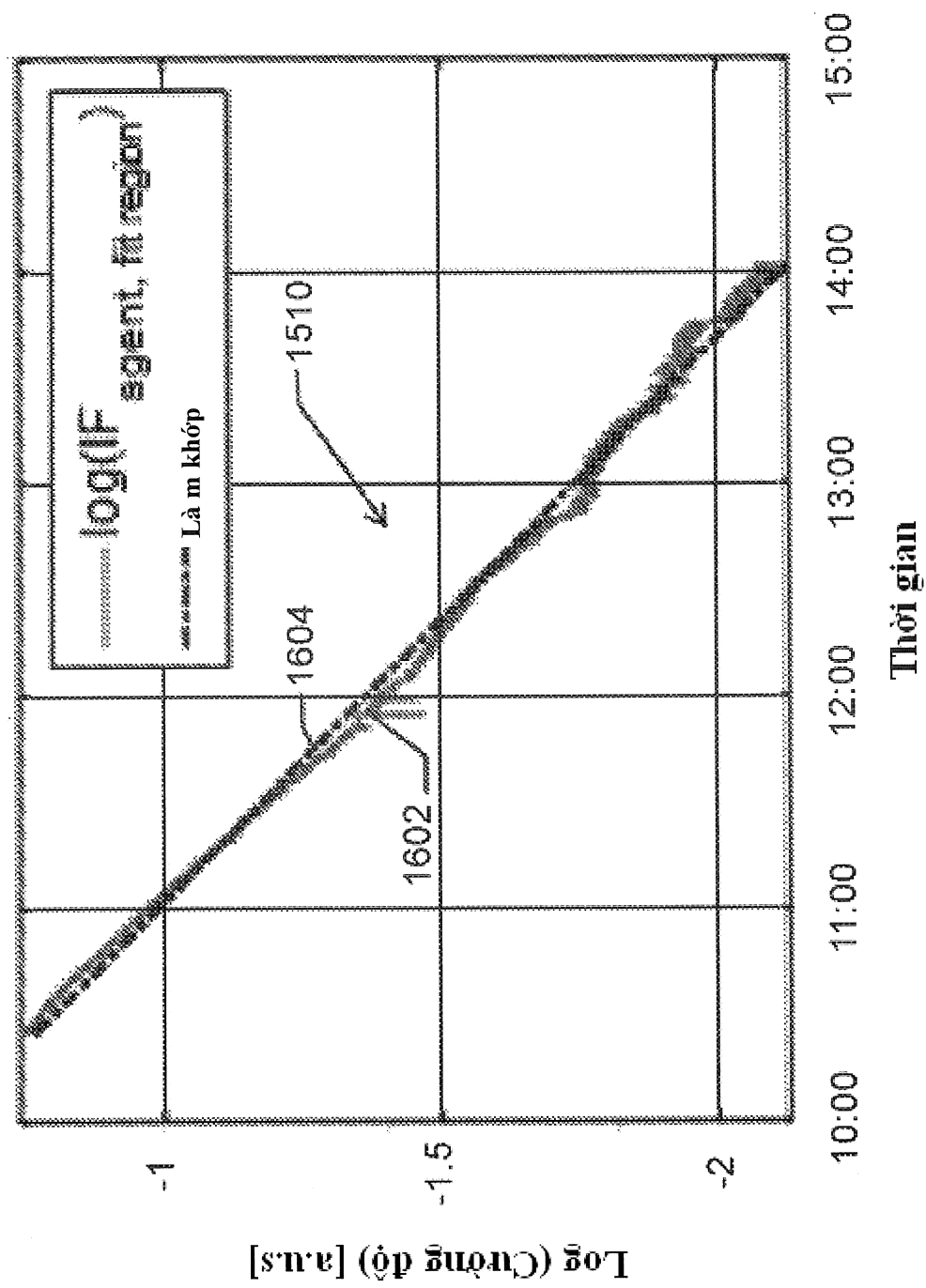


Fig.16

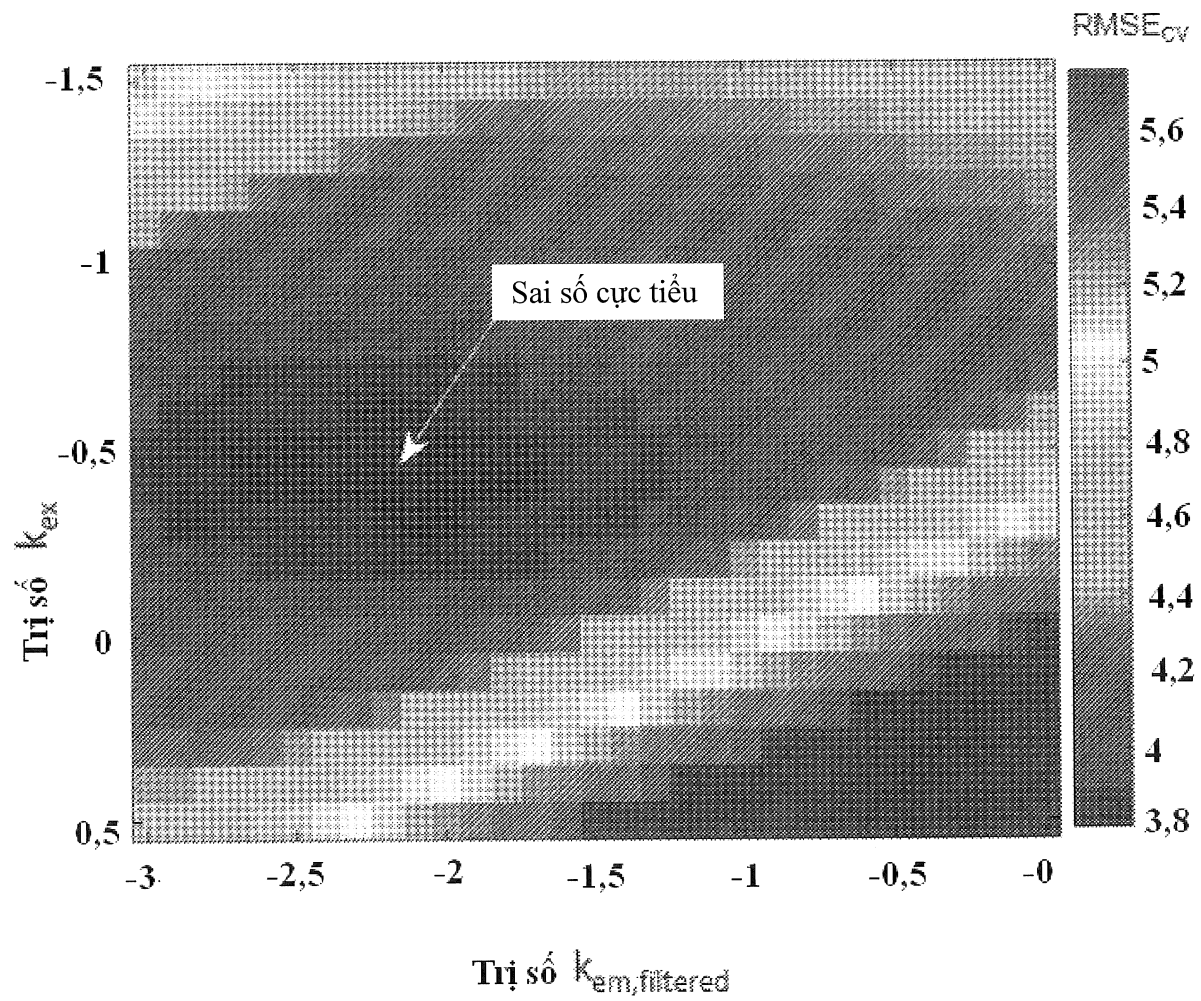


Fig.17

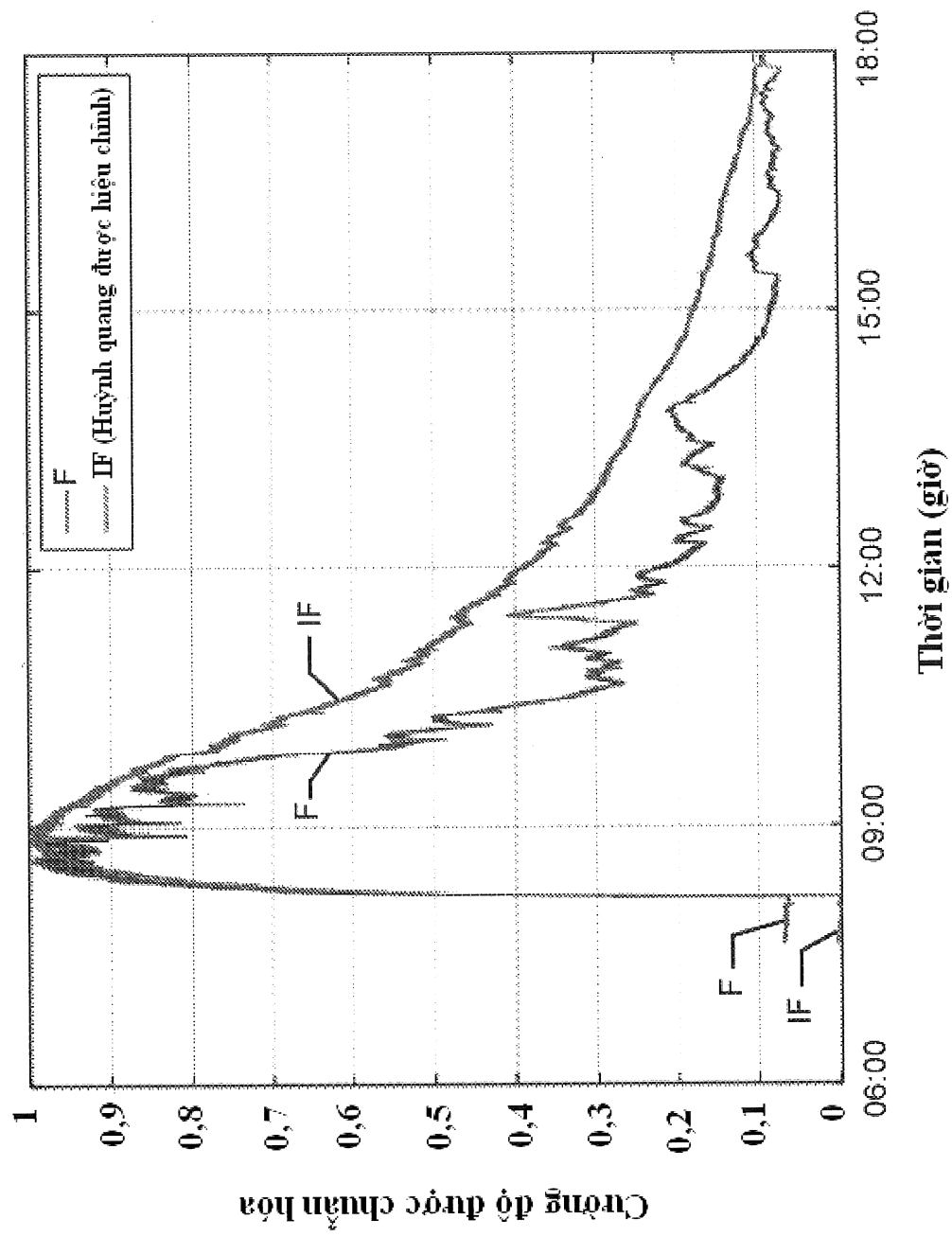


Fig.18

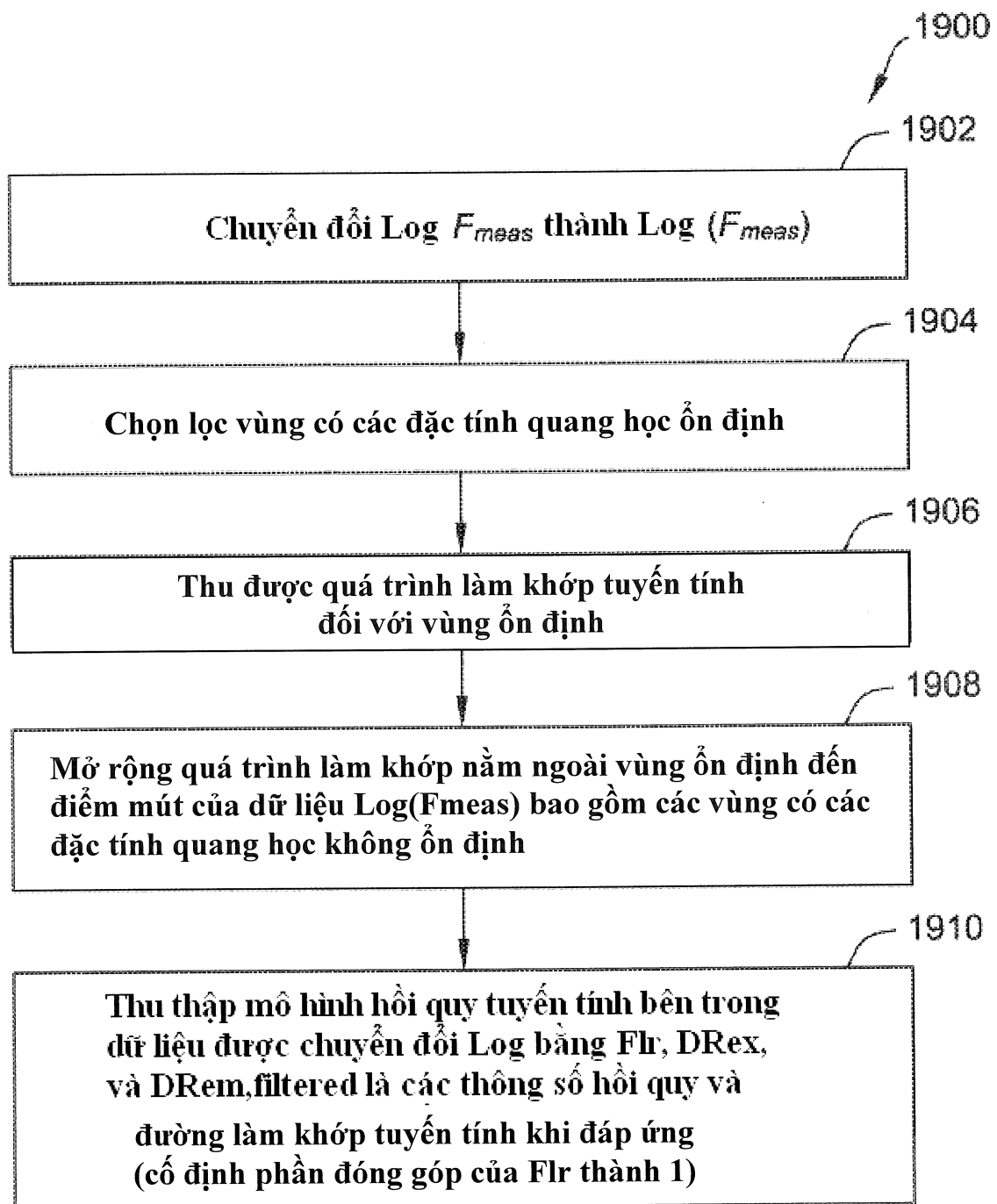
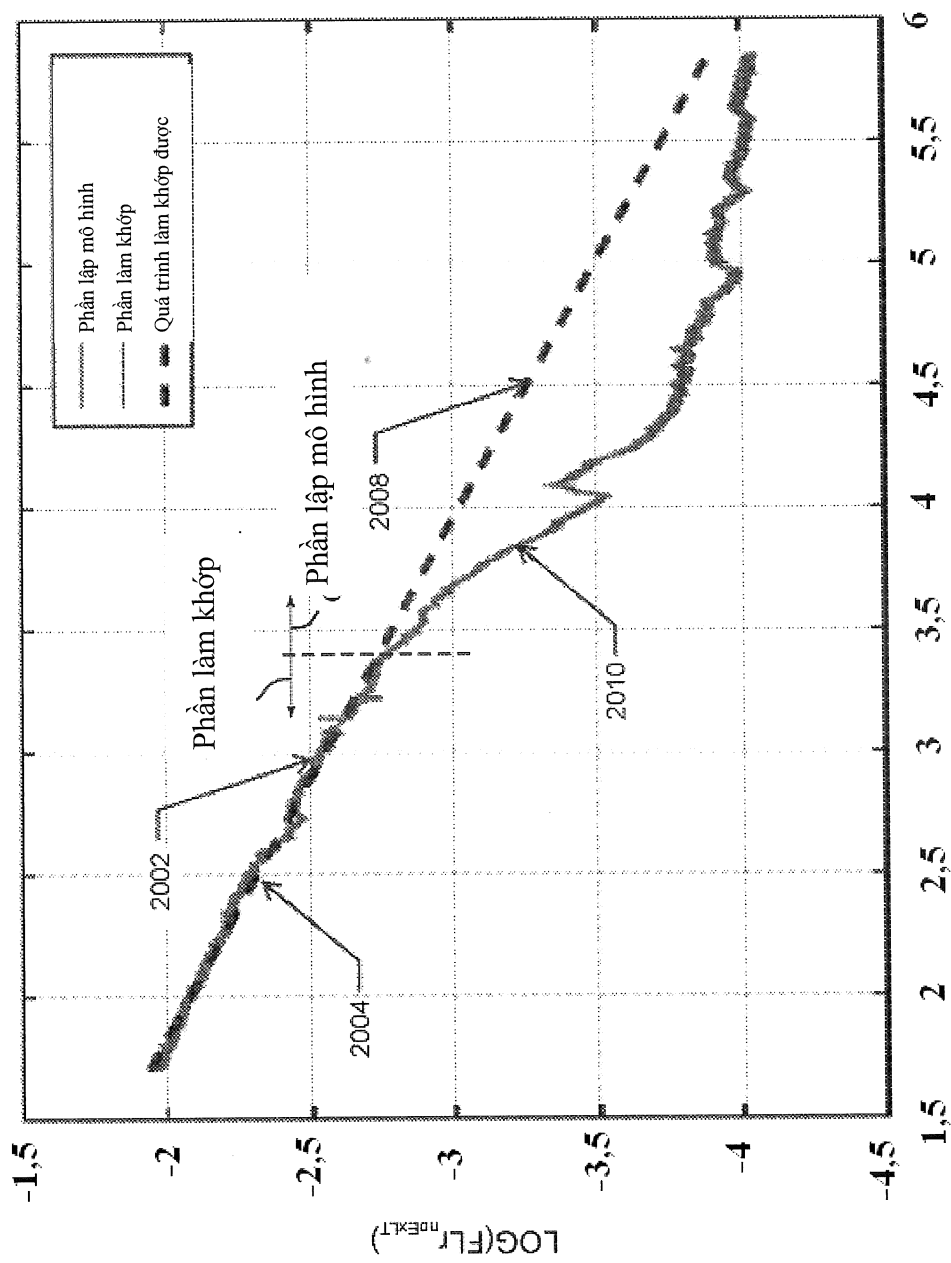


Fig.19



Thời gian

Fig.20

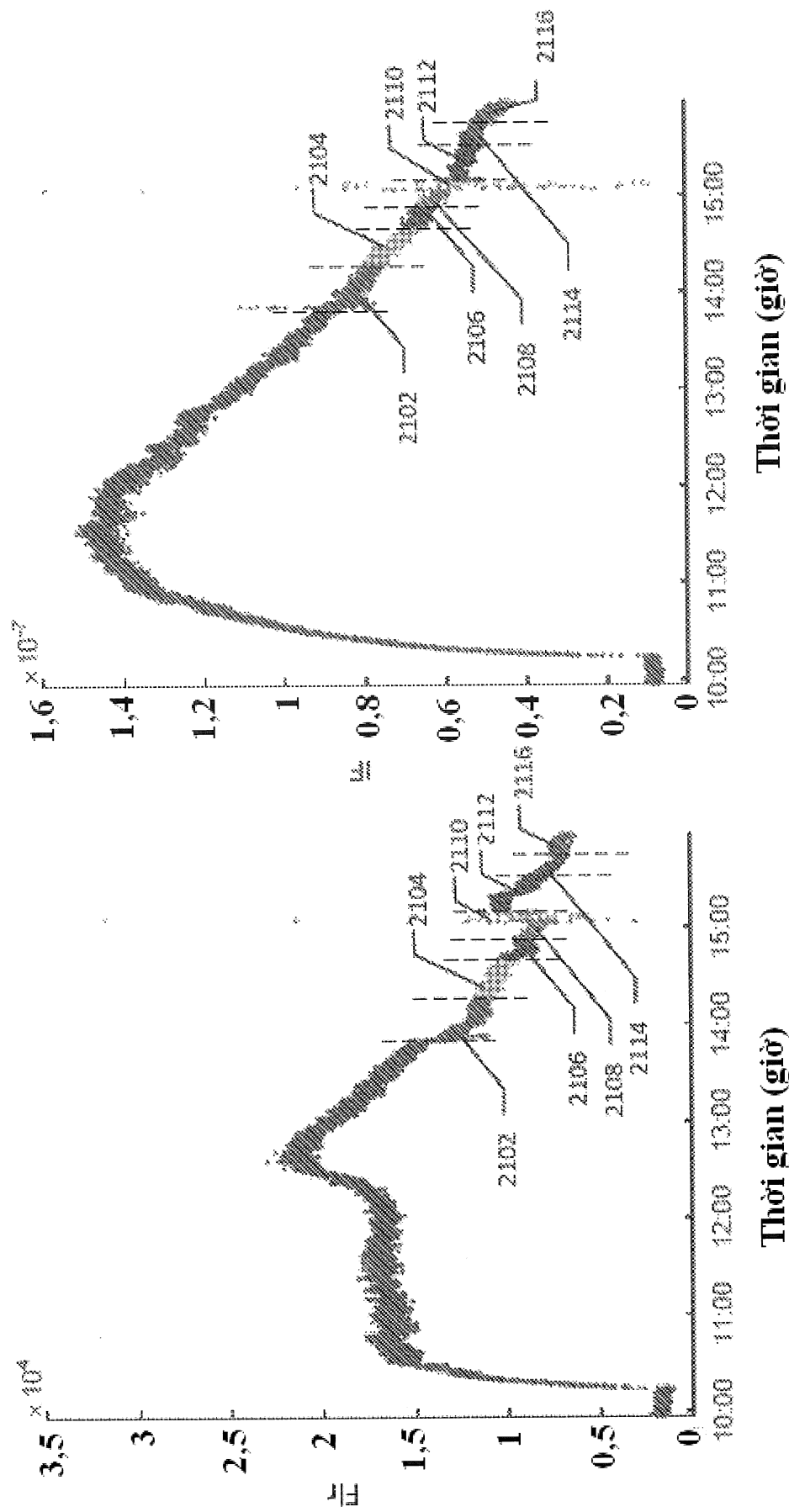
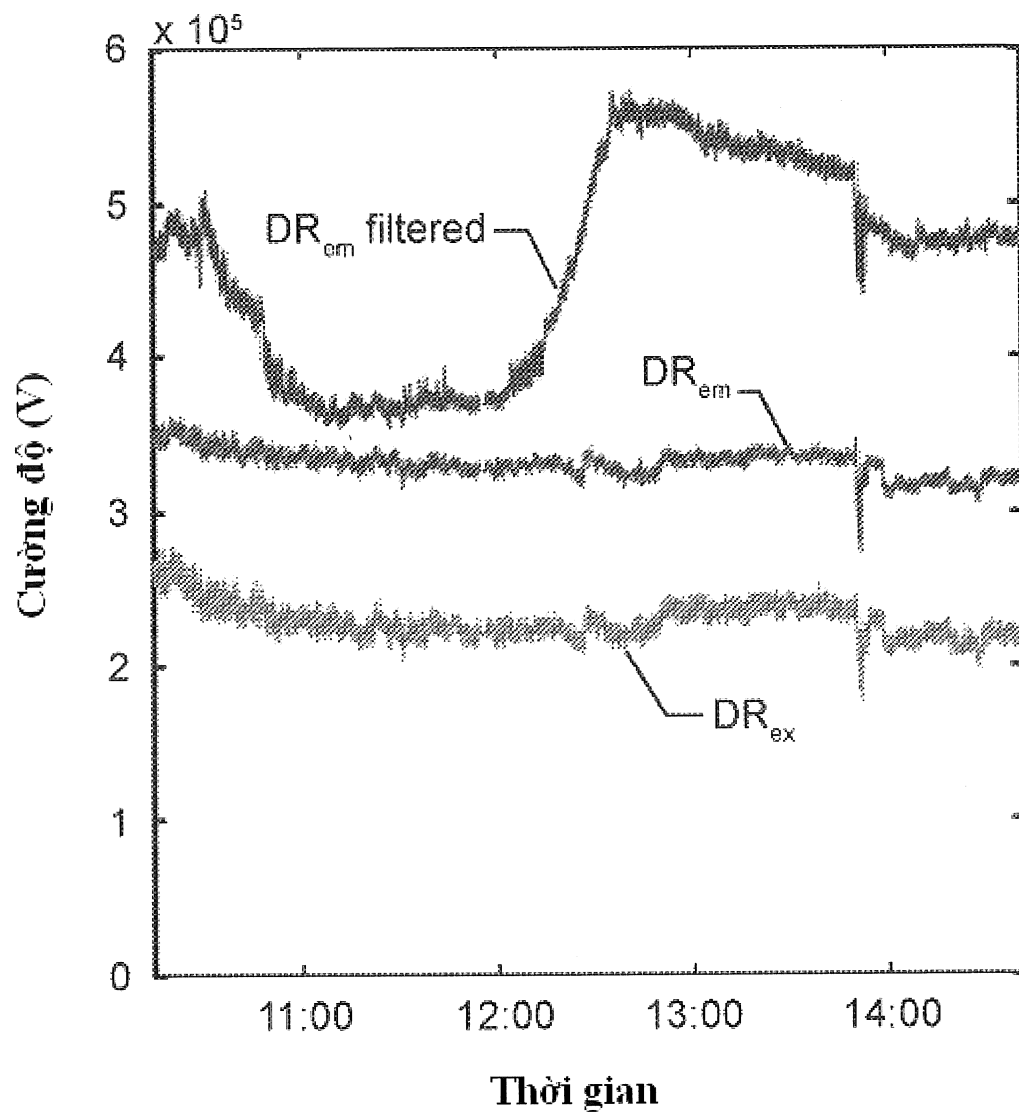


Fig.21B

Fig.21A

**Fig.21C**

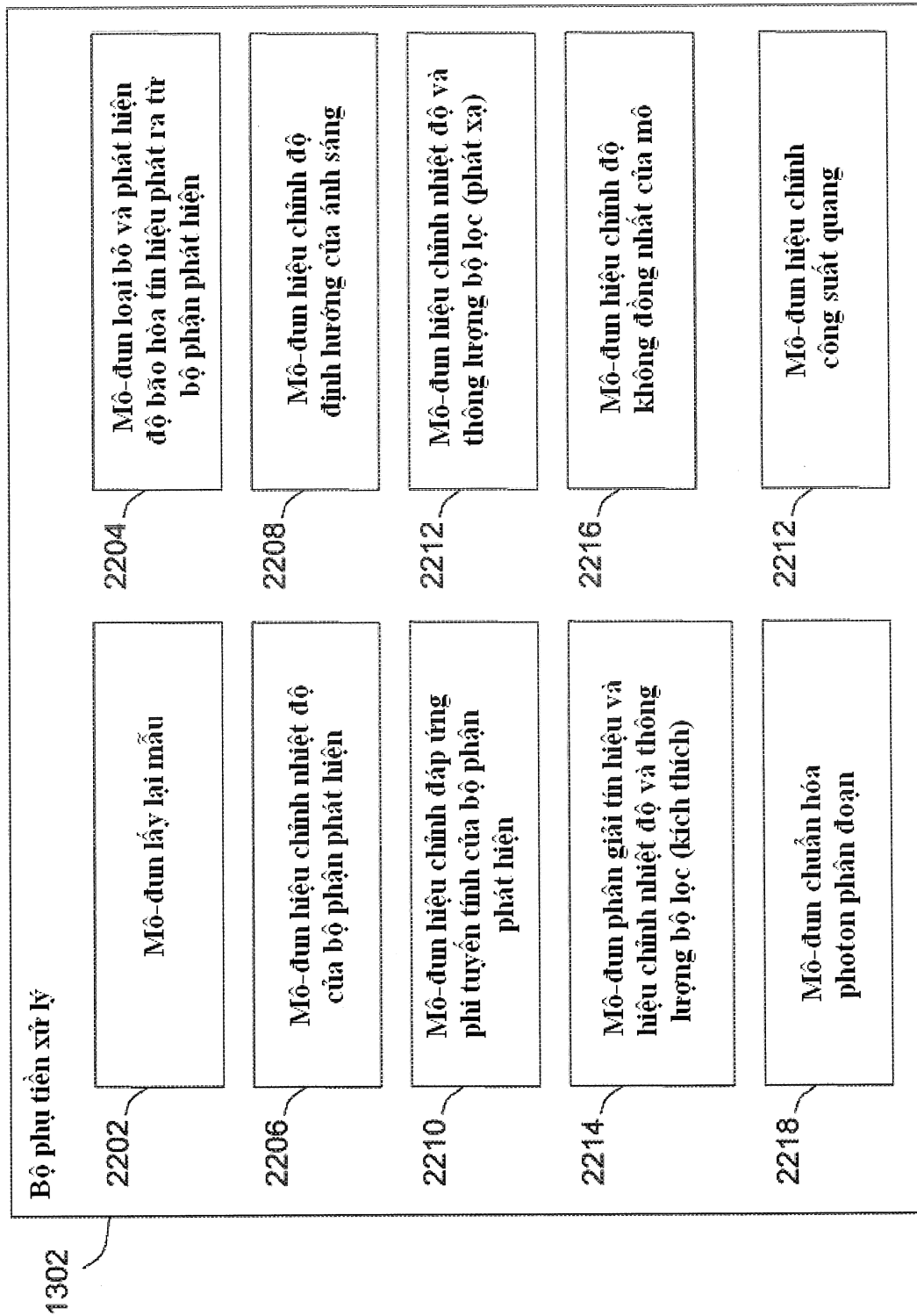


Fig.22A

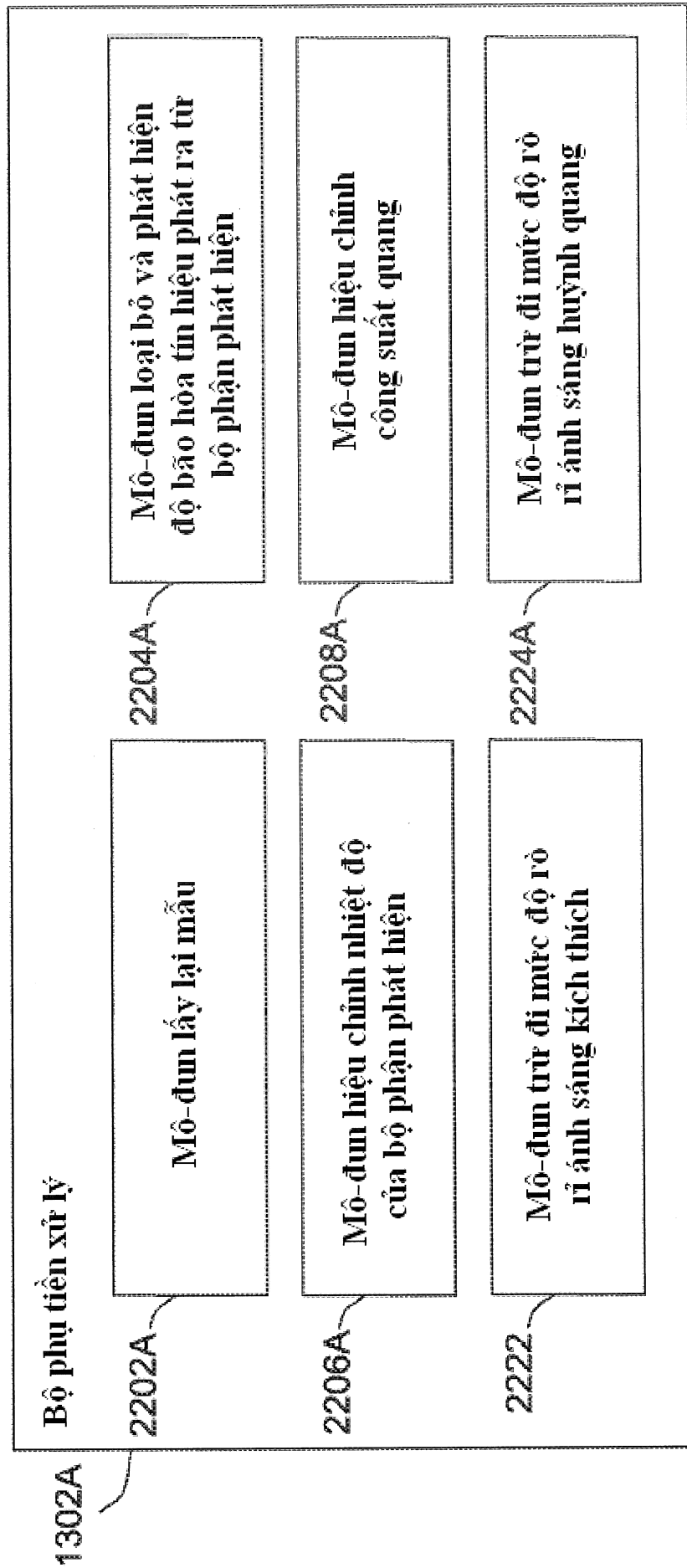
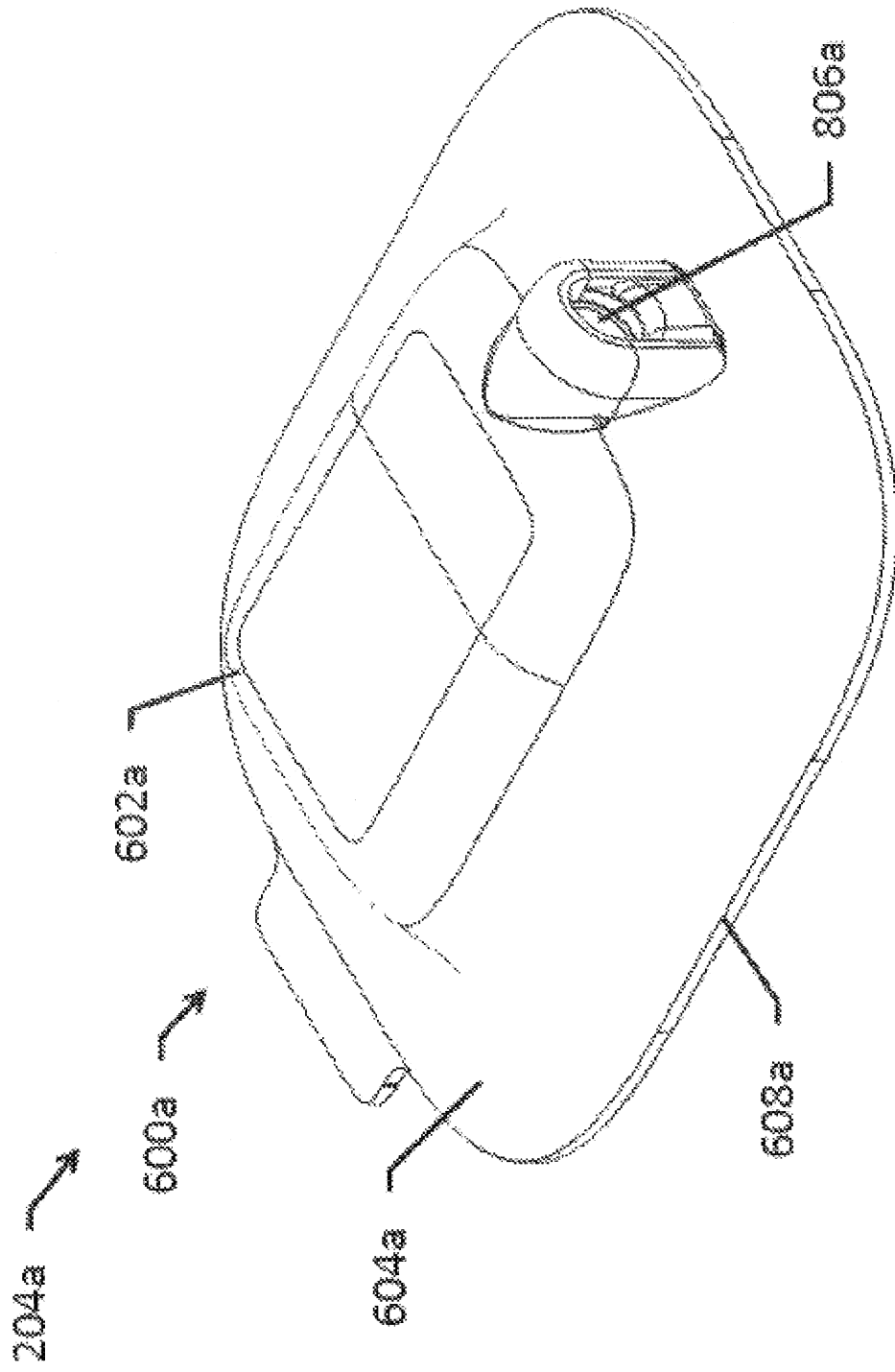
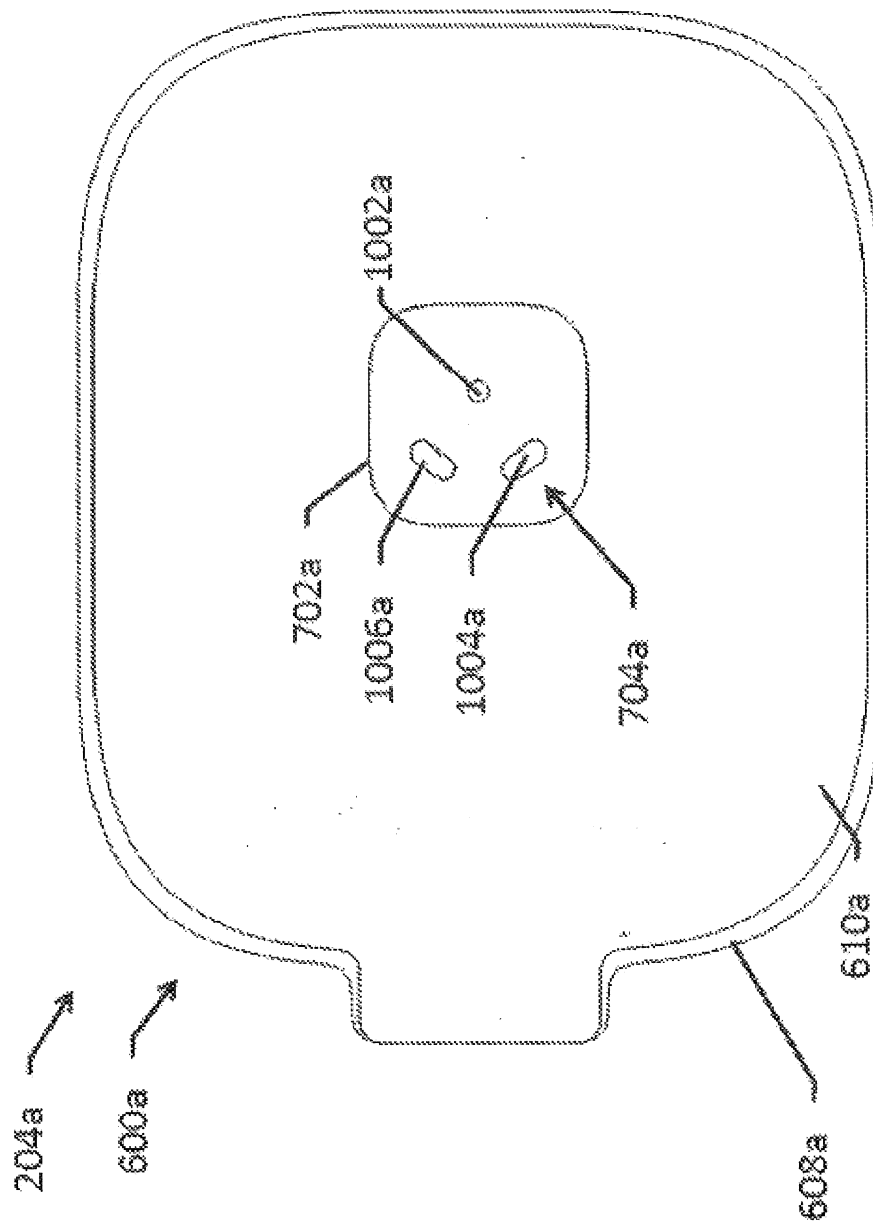


Fig.22B

**Fig. 23**

**Fig. 24**

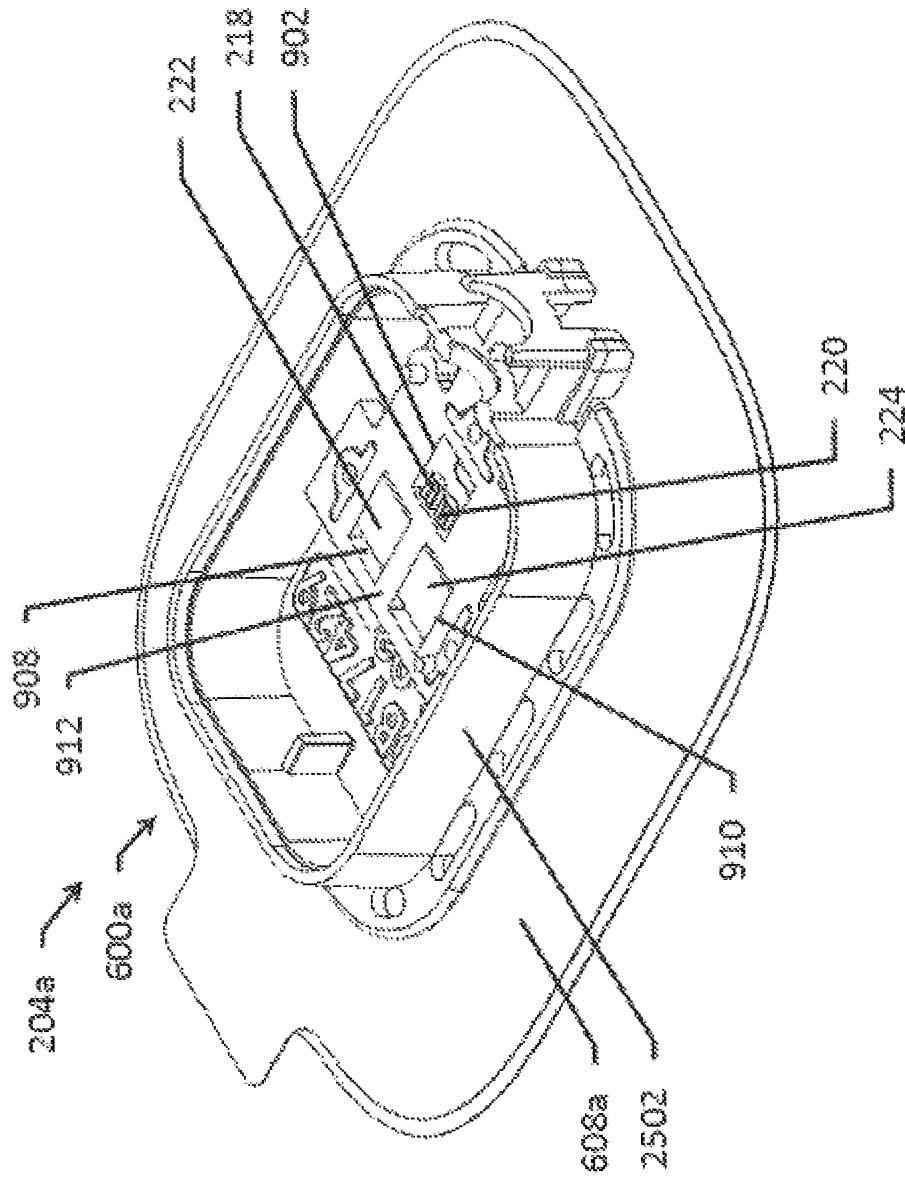


Fig. 25

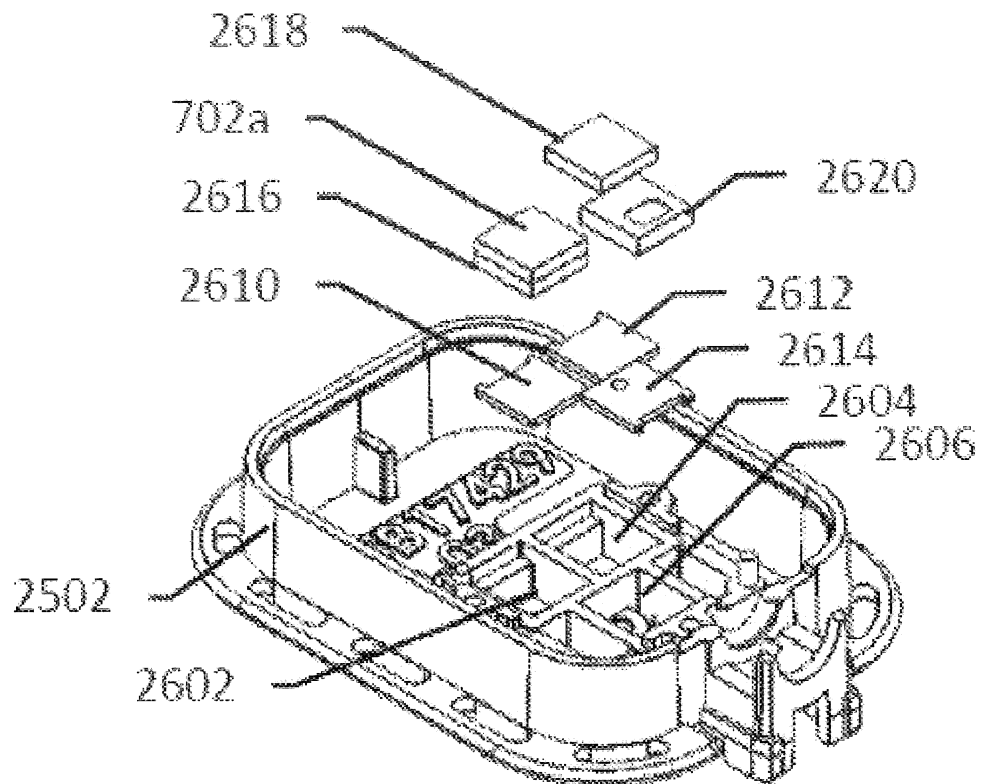
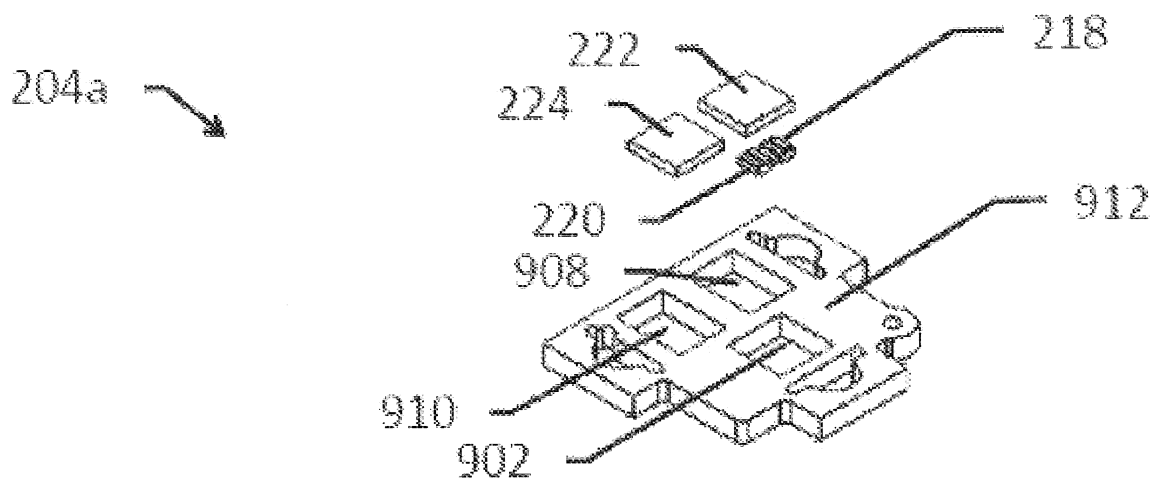


Fig.26