



**UNIVERSITATEA „POLITEHNICA” din BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ ETTI-B**

**Nr. Decizie 756 din 08.11.2021**

# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**CONTRIBUȚII LA SISTEME INTELIGENTE  
MEDICALE**

**Doctorand: Ionescu Marius**

**COMISIA DE DOCTORAT**

Președinte	<b>Prof. Dr. Ing. Mihai Ciuc</b>	de la	<b>Univ. Politehnica București</b>
Conducător de doctorat	<b>Prof. Dr. Ing. Grigore Ovidiu</b>	de la	<b>Univ. Politehnica București</b>
Referent	<b>Prof. Dr. Ing. Marius Roman</b>	de la	<b>Univ. Tehnică Cluj</b>
Referent	<b>Prof. Dr. Ing. Hariton Costin</b>	de la	<b>Univ. Medicină și Farmacie Iași</b>
Referent	<b>Prof. Dr. Ing. Adriana Florescu</b>	de la	<b>Univ. Politehnica București</b>

**BUCHAREST 2021**

---

# Cuprins

<b>Mulțumiri.....</b>	<b>ii</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>iii</b>
<b>Rezumat .....</b>	<b>iError! Bookmark not defined.</b>
<b>Conținut .....</b>	<b>viiError! Bookmark not defined.</b>
<b>Lista de tabele.....</b>	<b>1Error! Bookmark not defined.</b>
<b>Lista de figuri .....</b>	<b>2</b>
<b>Lista de Abrevieri .....</b>	<b>5</b>
<b>Capitol 1.....</b>	<b>8</b>
<b>1. Introducere .....</b>	<b>8</b>
1.1.    Prezentarea domeniului tezei.....	10
1.2.    Scopul tezei .....	13
1.3.    Conținutul tezei .....	14
<b>Capitol 2.....</b>	<b>21</b>
<b>2. Realizări în domeniu.....</b>	<b>21</b>
2.1.    Inteligența Artificială(AI) din sistemele inteligente medicale .....	21
2.2.    Inteligența Artificială din domeniul medical -perspective și realizări .....	22
2.3.    Prelucrarea datelor si semnalelor – glucoza, EKG, EMG(realizari in domeniu).....	24
2.3.1 Metode moderne .....	26
2.3.2 Tehnici și caracteristici pentru măsurarea glicemiei .....	27
2.3.3 Metode și tehnici de măsurare spectroscopice .....	30
<b>Capitol 3.....</b>	<b>34</b>
<b>3. Sisteme inteligente medicale.....</b>	<b>34</b>
3.1.    Inteligența Artificială(AI) din sisteme inteligente medicale .....	34
3.2.    Scopul unui sistem inteligent medical.....	<b>Error! Bookmark not defined.8</b>
3.3.    Structura unui sistem inteligent medical .....	39
3.4.    Categoriile sistemelor medicale in functie de domenii de aplicatie .....	41
3.5.    Conceptele de bază ale unui Sistem Inteligent medical .....	42
3.6.    Definitia sistemelor inteligente medicale .....	47
3.7.    Baza de cunoștințe.....	50
3.8.    Motorul de inferență .....	56

## CUPRINS

3.9. Modul de achiziție al cunoașterii.....	58
<b>Capitol 4.....</b>	<b>61</b>
<b>4. Măsurarea și detectarea glucozei din sânge prin metode neinvazive.....</b>	<b>61</b>
4.1. Introducere .....	61
4.2. Metode Moderne .....	63
4.3. Tehnici pentru măsurarea glucozei și proprietăți folosite pentru măsurare .....	65
4.4. Metode spectroscopice de măsurare.....	68
4.5. Contribuții la metode optice neinvazive pentru monitorizarea glicemiei. Rezultate și teste .....	71
4.6. Concluzii .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b> 9
<b>Capitol 5.....</b>	<b>81</b>
<b>5. Metode comparative pentru măsurarea și detectarea glucozei din sânge .....</b>	<b>81</b>
5.1. Introducere.....	81
5.2. Metode clasice și algoritmi invazivi și noninvazivi pentru măsurarea glucozei .....	82
A. Metoda electrochimică colorimetrică .....	83
B. Metoda electrochimică amperometrică.....	84
C. Metoda spectrofotometrică .....	86
D. Metoda reflectometrică.....	87
E. Metoda nuclear magnetică prin rezonanță .....	89
F. Metoda foto-acustică spectroscopică .....	92
5.3. Contribuții la metode optice neinvazive de absorbantă și colorimetrie pentru măsurarea glucozei din sânge .....	93
A. Introducere.....	93
B. Prototipul .....	94
C. Teorie și teste .....	96
5.4. Concluzii .....	101
<b>Capitol 6.....</b>	<b>102</b>
<b>6. Măsurarea glucozei din sânge prin spectroscopia pielii în infraroșu apropiat (NIR).....</b>	<b>102</b>
6.1. Introducere.....	102
6.2. Teorie.....	103
A. Epiderma.....	104

## CUPRINS

B. Epiderma.....	105
C. Hipoderma .....	106
6.3. Cercetari .....	109
6.4. Teste si rezultate .....	114
6.5. Concluzii .....	117
<b>Capitol 7.....</b>	<b>118</b>
<b>7. Glucometria și Pulsoximetria – metode noninvazive comparative pentru determinarea glucozei din sânge.....</b>	<b>118</b>
7.1. Introducere.....	118
7.2. Teorie.....	119
A. Pulsoximetria.....	119
B. Glucometria .....	122
7.3. Rezultate .....	126
7.4. Concluzii .....	129
<b>Capitol 8.....</b>	<b>130</b>
<b>8. Măsurarea și analiza sângelui prin spectroscopia infraroșu apropiat. Glucoza în sânge – element de studiu.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.30</b>
8.1. Introducere.....	<b>1Error! Bookmark not defined.0</b>
8.2. Teorie.....	131
8.3. Cercetări .....	135
8.4. Teste și rezultate .....	140
8.5. Concluzii .....	145
<b>Capitol 9.....</b>	<b>146</b>
<b>9. Procesarea digitală a semnalelor biologice .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.46</b>
9.1. Introducere.....	146
9.2. Procesarea semnalelor ECG și EMG. Combinarea și afișarea lor .....	148
9.3. Filtrul Haar și Butterworth .....	150
9.4. Setarea și utilizarea canalelor de filtrare. Aritmia și analiza ritmului cardiac .....	153
9.5. Procesare semnale infraroșu în măsurarea glucozei. Teste și rezultate.....	155
A. Introducere.....	155
B. Prototip .....	156
C. Teste și rezultate .....	157

## CUPRINS

9.6. Concluzii .....	159
<b>Capitol 10.....</b>	<b>161</b>
<b>10. Analiza sângelui prin infraroșu apropiat spectroscopic</b> Error! Bookmark not defined.	<b>61</b>
10.1. Introducere.....	161
10.2. Teorie.....	161
A. Eritrocite .....	162
B. Leucocite.....	163
C. Leucocite.....	164
D. Trombocite .....	165
E. Hemoleucograma (hemograma).....	166
10.3. Cercetări .....	168
10.4. Teste și rezultate .....	173
10.5. Concluzii .....	176
<b>Capitol 11.....</b>	<b>177</b>
<b>11. Spectrometria de masă în infraroșu apropiat pe țesuturi</b> Error! Bookmark not defined.	<b>77</b>
11.1. Introducere.....	161
11.2. Teorie.....	161
11.3. Cercetări .....	168
11.4. Teste și rezultate .....	173
11.5. Concluzii .....	176
<b>Capitol 12.....</b>	<b>177</b>
<b>12. Spectrometria de masă în infraroșu apropiat pe țesuturi</b> Error! Bookmark not defined.	<b>77</b>
12.1. Prototip hardware .....	161
12.2. Prototip software .....	161
<b>Capitol 13.....</b>	<b>177</b>
<b>13. Concluzii .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.77</b>
13.1. Concluzii asupra tezei .....	177
13.2. Contribuții originale .....	180
13.3. Lista originală a publicațiilor .....	180
13.4. Aria cercetărilor viitoare .....	181
<b>Bibliografie .....</b>	<b>220</b>

# Capitol 1 – Introducere

Sistemele inteligente medicale se deosebesc de specialiștii umani în mai multe privințe, deoarece un Sistem Inteligent Medical nu poate ajunge la concluzii în mod intuitiv. De asemenea el nu poate examina o situație din diverse perspective. Ele nu pot recurge, pentru a raționa, la principiile primale și nu pot trasa analogii. În mod obișnuit ele nu pot învăța din experiența. Dar odată cu evoluția tehnologiei, s-ar putea realiza și Sisteme Inteligente Medicale care să învețe, și care să fie capabile să-și îmbunătățească capacitatea de cunoaștere dinamic. Aceasta ar reprezenta o strânsă colaborare cu Rețelele Neuronale, colaboare care ar putea da rezultate excepționale și care ar putea fi de un real ajutor. Iar în acest sens putem vorbi de sisteme neuronale și de realizarea lor sub forma unor module informatice medicale. În acest sens putem vorbi de sisteme adaptive neliniare, ale căror ieșiri și intrari pot fi modificate prin ajustarea unor parametri pe durata unui proces de antrenare cu date exclusiv bio medicale.

În momentul de față tendința generală, este de a înlocui expertul uman cu cel artificial deoarece specialistul uman este mai greu de abordat, este foarte ocupat și nu se poate fi în mai multe locuri, sau mai mulți experți și specialiști sunt necesari, dar aceștia nu sunt obișnuiți să își confrunte punctele de vedere. De asemenea, în cazul sistemelor de gestiune a proceselor, este posibilă extinderea expertizei umane într-o manieră care să beneficieze de un timp de reacție mai scurt și de o memorie și o capacitate de învățare crescută.

# Capitol 2 – Realizări în domeniu

Acest capitol discută despre inteligență artificială din sistemele inteligente medicale, despre contribuțiile care au fost aduse acestor sisteme, modul cum lucrează acestea și ce realizări au fost atinse până în momentul de față. În acest sens, cunoașterea umană în analiza datelor medicale complexe poate fi organizată și automatizată cu ajutorul sistemelor inteligente medicale, al căror scop principal este de a analiza relațiile dintre tehnicile de prevenire sau tratament și rezultatele pacientului, pe baza achiziției semnalelor nonivazive.

Astfel, prelucrarea semnalelor digitale bio-medicale reprezintă un domeniu care poate ajuta la diagnosticarea rapidă și la un tratament cât mai fiabil față de pacienți. Combinarea semnalelor medicale, precum ECG combinat cu EMG sau EEG, ajută foarte

mult la observarea atentă a bolilor de care suferă pacienții. Semnalele biologice pot proveni din surse diferite: audio, imagine, electro-biologice, magnetice. Ele au devenit electrice datorită metodelor de captare și transductorilor folosiți, adică a senzorilor care măsoară valori fizice și chimice.

Tot în acest capitol am discutat despre metodele clasice de măsurare a glucozei, care folosesc oxidarea glucozei în glucolactona catalizată de glucoză oxidată (GOX). Se mai folosește și o reacție similară catalizată numită glucoză dehidrogenază (GDH), datorită sensibilității mai ridicate față de catalizarea glucozei oxidate, și a reacțiilor cu alte substanțe. Aceste metode tind să fie înlocuite de metodele moderne de detectare a glucozei, și anume de metodele moderne noninvazive spectroscopice, rezultate promițătoare apărând în domeniul NIRS (undă infraroșu apropiat spectroscopic).

## **Capitol 3 – Sisteme inteligente medicale**

Acest capitol tratează despre sisteme inteligente medicale, ce sunt ele, ce fac și ce soluții propun pentru domeniul medical. Astfel, un sistem inteligent medical (SIM) reprezintă un program care urmărește obținerea de rezultate referitoare la o activitate sau domeniu medical în care realizarea acestui lucru este dificilă, într-un mod asemănător cu cel folosit de experți umani. Scheletul unui sistem inteligent medical ține în primul rând de o bază de cunoștințe și de un algoritm de căutare specific metodei folosite de raționare. Astfel, se poate spune despre un sistem inteligent medical, că tratează cu succes probleme unde nu există o soluție clară.

## **Capitol 4 – Masurarea și detectarea glucozei din sange prin metode noninvazive**

Capitolul discuta despre detectarea și măsurarea glicemiei prin metode neinvazive, metode actuale sau mai vechi de măsurare a glicemiei, cercetări actuale și viitoare. Metodele non-invazive urmăresc măsurarea glicemiei fără a lua probe de sânge. Glicemia a fost întotdeauna o provocare pentru specialiști. Detectarea glucozei din sânge joacă un rol important în sănătatea unui pacient, deoarece glucoza trebuie menținută într-o proporție constantă a corpului și transportă cantități mari de glucoză din sânge ale corpului și țesuturilor. Reglarea nivelului de glucoză din sânge se datorează unui echilibru permanent între substanțele care scad glucoza, cum ar fi insulina, și cele care o cresc, cum ar fi glucagonul, adrenalina. Metoda clasică de măsurare a glicemiei este fie prin prelevarea de sânge venos, fie prin zona capilară prin intepare în vârful degetului. Metodele noi neinvazive se bazează pe monitorizarea spectroscopică, prin senzori infraroșu apropiat cu lungimi de unde cuprins între 900~2000 nm.

## **Capitol 5 – Algoritmi de absorbanta și colorimetrie pentru măsurarea glucozei din sange**

Acest capitol discuta despre metode și algoritmi pentru detectarea și măsurarea glicemiei prin metode neinvazive. Metodele studiate sunt: metoda amperometrică, metoda spectrofotometrică, metoda reflectometrică, rezonanță magnetică nucleară, metoda colorimetrică, metoda foto-acustică spectroscopică și spectroscopică NIR. Pentru a realiza o monitorizare precisă, cu costuri reduse și continue a glucozei, ar trebui elaborat un algoritm și o metodă care să asigure monitorizarea permanentă a glicemiei prin metode non-invazive. Articolul discută, de asemenea, detectarea și măsurarea glicemiei prin metode neinvazive,



metode de măsurare a glicemiei curente sau mai vechi, cercetări actuale și viitoare. Capitolul își propune să ilustreze un nou prototip bazat pe metode spectroscopice, senzori NIR, pentru monitorizarea glicemiei. Problemele sunt axate pe absorbția luminii în materie și măsurarea glicemiei pe baza calcului cromatic. În cromaticitate valorile depind numai de lungimea de undă dominantă și saturație, și sunt independente de suma de energie luminoasă. Culorile complementare sunt cele care pot fi amestecat pentru a produce lumina albă, cea care ar reprezenta prezenta glucozei.

## **Capitol 6 – Masurarea glucozei din sange prin spectroscopia pielii in infrarosu apropiat**

Acest capitol discută despre diverse metode invazive și neinvazive disponibile pentru măsurarea glicemiei. Dar pentru acest lucru avem nevoie să facem mai întâi o măsurare dermatologică înainte de a ajunge la vasele capilare și la sânge. Există mai multe ramuri în domeniul dermatologic care pot face o măsurare și o diagnosticare în timp util. Instrumentele actuale de diagnosticare în dermatologie includ analiza unui istoric clinic și efectuarea unui tratament bazat pe examinare vizuală, urmată de o biopsie cutanată sau prin efectuarea testelor de sânge și a culturilor. Aceste tehnici au limitări semnificative și cele mai multe sunt scumpe și oarecum invazive. Cancerul de piele, bolile inflamatorii și bolile infecțioase de piele sunt toate patologii care ar beneficia de test și diagnostic rapid, obiectiv și non-invaziv. Pe lângă aceasta, putem măsura și glicemia din sânge, deoarece lumina spectroscopică trece prin țesuturile de piele. Astfel, pentru măsurarea și determinarea glicemiei din sânge este nevoie de măsurarea conținutului de collagen, grosimea pielii, determinarea eficacității agenților de protecție a pielii și a a efectelor iradierii țesutului cutanat. Diabetul este cea mai frecventă afecțiune din lume. Măsurarea glucozei în sânge prin near infrared(NIR) este dependentă în acest sens de măsurătorile luminii prin straturile pielii, înainte de a ajunge la vasele capilare.

# Capitol 7 – Glucometria și Pulsoximetria – metode noninvazive comparative pentru determinarea glucozei din sânge

Capitolul își propune să studieze metodele non invazive de detectare pentru determinarea glucozei din sânge în comparație cu pulsoximetria. Glucometria și pulsoximetria sunt două metode care se bazează pe absorbția luminii în țesuturi. Pulsoximetria măsoară saturația de oxigen din sânge pe baza luminii roșii, folosind o lungime de undă de 600-750 nm, și a luminii infraroșii, folosind o lungime de undă de 850-1000 nm. Pentru detectarea glucozei din sânge ne vom folosi de aceeași metodă. Glucoza are puncte de absorbție ușoară la lungimi de undă de 940 nm ~ 2326 nm. Dar la 940 nm, atenuarea lungimii de undă de către semnalele optice ai altor constituenți ai sângelui precum apa, trombocitele, limfocitele etc. este minimă, lungime de unda unde se poate determina concentrația efectivă de glucoză din sange. Există cazuri când în timpul unei intervenții chirurgicale sau în cazul postoperator, atunci când aceste semne vitale trebuie monitorizate în mod continuu pentru a asigura intervenția chirurgicală asupra pacientului. Există proceduri medicale care produc rezultate exacte, dar singurul dezavantaj este că sunt invazive, prin urmare vin cu un factor de durere. Această metodă non-invazivă se bazează pe principiul de funcționare al pulsului oximetrului și combină principiul contorului de glucoză numit monitor OGH care calculează saturația de oxigen, glucoza și bătăile inimii unui individ, fără a depinde de fapt de parametrii cum ar fi probele de sânge, probele de urină. Această monitorizare se bazează pe principiul absorbției diferențiale a luminii, care este considerat parametrul de intrare pentru a produce trei parametri diferiți, precum procentul de saturație de oxigen, glucoză și ritmul de bătăi cardiace.

## **Capitol 8 – Analiza și măsurarea sângelui prin spectroscopie infraroșu. Glucoza în sânge – element de studiu**

Analiza sângelui poate ajuta un medic să depisteze din timp anumite boli de care suferă un pacient. O analiză rapidă, făcută prin mijloace moderne precum metoda NIRS, de analiză spectroscopică, poate reduce timpul de determinare și analizare a sângelui astfel încât să se poată prescrie unui pacient cât mai repede tratamentul. Sângele este foarte complex și greu de analizat, de aceea au fost luate câteva studii de caz. Elementul studiat în cazul acesta a fost glucoza din sânge, pentru că o cantitate prea mare duce la diabet. Analiza sângelui este una dintre cele mai importante metode de rutină folosite de medici pentru a diagnostica starea de sănătate sau evoluția unei boli a unui pacient la un moment dat. Aceste analize ale sângelui pot ajuta medicul să diagnosticheze funcționalitatea anumitor organe interne precum ficatul, inima, rinichii etc, să observe și să prevină apariția unor boli precum anemia, diabetul, sau să verifice și să evalueze anumite tratamente prescrise. Această lucrare își propune să analizeze sângele prin metoda de absorbție și reflexie prin infraroșu apropiat (NIR), luând ca studiu de caz analiza și monitorizarea glucozei din sânge, a colesterolului sau hemoleucogramei.

## **Capitol 9 – Procesare digitală a semnalelor biologice: ECG, EMG**

În acest capitol, vom discuta despre metode și algoritmi pentru procesarea semnalelor biologice și afișarea interpretării acestora folosind platforme de dezvoltare, care permit achiziția digitală și procesarea semnalelor biologice. Prelucrarea digitală a semnalului este un domeniu bio-medical care poate ajuta la diagnosticarea unui tratament mai rapid și mai fiabil al pacienților.

Combinarea semnalelor digitale medicale, cum ar fi ECG sau EEG cu EMG, ajută foarte mult la observarea atentă a pacienților cu suferință de boală. Semnalele biologice pot proveni din diferite tipuri de surse: audio, video, electrice, magnetice etc. Ele au devenit electrice datorită metodelor de captare și utilizării de traductoare, precum senzori care măsoară valorile fizice și chimice.

Prelucrarea semnalului se bazează pe prelucrarea proprietăților electrice biologice ale ființelor materiale ale corpului viu, care apar în țesuturi. Semnalele biologice pot fi corelate cu cele mecanice, magnetice și utilizate în analiza semnalului biologic. În ceea ce privește tehnica de achiziție a semnalelor biologice, în prezent lucrează cu cea mai nouă tehnologie Biologic Signal Import Module (BSIM) care susține achiziționarea de semnale biologice analogice (2,5 V) de la senzori precum un electrod cu pH sau un detector UV. BSIM își propune să acționeze în mai multe canale pentru a achiziționa și interpreta date bazate pe software-ul corespunzător pe mai multe canale de achiziție. Astfel, un modul care primește semnale de la mai mulți electrozi poate fi capabil să genereze date pentru analiza tipului de semnal ECG și EMG.

## **Capitol 10 – Analiza sângelui prin infraroșu apropiat spectroscopic**

Acest capitol își propune să abordeze măsurarea elementelor din sânge pe baza metodelor noninvazive spectrscopice, și anume prin infraso apropiat. Analiza vaselor de sânge și a sângelui în sine sunt foarte importante în cadrul cercetărilor medicale. Sângele uman oferă informații despre sănătatea și posibilele boli sau accidente vasculare cerebrale, pe care ar putea să le aibă un pacient la un moment dat. În acest capitol vor fi discutate metoda de analiza a sangelui prin infraroșu apropiat. Pentru aceasta am dezvoltat și un software care preia datele și analizează rezultatele în același timp cu bătăile inimii.

## **Capitol 11 – Spectrometria de masă în infraroșu apropiat pe țesuturi**

Analiza spectroscopică a țesutului uman pornește de la analiza spectrometriei de masă celulară. Această tehnică îmbină interdisciplinar legile chimiei, fizicii și biologiei. Tehnica ar putea în viitorul apropiat să recompună atât biologic-fizic, cât și imagistic, un țesut uman în urmă unei investigații spectroscopice fidele, sau ar putea ajuta la tratarea și prevenirea unor boli. Spectrometria de masă analizează țesuturile și masele celulare la nivel de biomolecule, molecule organice mici, precum și atomi și izotopi ai acestora. Spectroscopia de masă, cea la care vom face referire în acest capitol, prin legătură cu analiză de masă a țesuturilor și celulelor moleculare, are aplicații în acest moment în toate ramurile științifice, începând de la chimie și până la fizică, biologie, medicină și farmacologie.

## **Capitol 12 – Prototipul hardware și software**

Partea hardware a prototipului propus în această teză se ocupă cu achiziția de date și utilizează plăci de dezvoltare care pot comunica în serie, pot colecta semnale direct de la senzori sau alte module pot fi atașate la prototipul de bază. Toate datele preluate sunt transmise în serie către un dispozitiv cu un sistem de operare pentru a fi procesate și interpretate. Partea software este cea care colectează datele din prototipul hardware. Datele sunt colectate comunicând mai întâi placa de dezvoltare (Arduino în cazul nostru) cu senzorii sau modulele atașate.

# Capitol 13

## Concluzii

### 13.1 Concluzii asupra tezei

Această teză tratează un studiu legat de contribuții medicale prin analiza noninvazivă spectroscopică, care devine recent un instrument de diagnostic foarte rapid pentru multe situații medicale. În acest sens, măsurarea și monitorizarea glucozei din sânge, analiza rapidă a sângelui prin metode noninvazive spectroscopice, reprezintă în momentul de față provocări care vor revoluționa lumea medicală și care vor veni în ajutorul pacienților.

Cercetările din această teză sunt axate pe îmbunătățirea și extinderea cunoștințelor asupra metodelor noninvazive spectroscopice. Aceste metode propuse sunt incluse cu teoriile și filozofiile lor de implementare pentru a evalua performanțele folosind diferite tipuri de imagini cu ultrasunete. Scanarea și monitorizarea spectroscopică începe să joace un rol din ce în ce mai mare în tehnologiile medicale contemporane datorită timpului redus și rezultatelor ușoare care se pot obține. Analiza sângelui din punct de vedere spectroscopic este o provocare care poate aduce rezultate uimitoare legate de monitorizarea și măsurarea anumitor elemente din corpul uman: sângele, pielea, glucoza, sau alte țesuturi sau organe din corpul uman.

De aceea în această lucrare de teză ne-am axat mai mult asupra studiilor legate de spectroscopia noninvazivă în infraroșu apropiat (NIR), deoarece lucrează într-o lungime de bandă aproximativă care acoperă mai multe țesuturi și elemente din corpul uman. Valorile lungimii de undă sunt cuprinse între 480~1800nm, lungimi de undă suficiente pentru a analiza anumite straturi. Pentru a putea ajunge la capilare, unda spectroscopică trebuie să treacă mai întâi prin straturile pielii. Rata absorbției și rata reflexiei sunt doi parametri care ne ajută să calculăm cât din cantitatea luminii trece mai departe prin absorbție, și cât din ea este reflectată înapoi. Această rată ne permite să calculăm strat cu strat până la capilare, care reprezintă zona de interes.

În medicina moderna analiza sângelui și a structurii sale compoziționale, reprezintă o provocare mare, atunci când metodele clasice invazive trebuie înlocuite cu cele noninvazive. Absorbția luminii în materie este soluția prin care ne putem separa de metodele invazive și urma o nouă cale, cea a metodelor noninvazive spectroscopice. Deoarece aceste metode au avantaje inimaginabile pentru monitorizarea, măsurarea și diagnosticarea rapidă a unui pacient care suferă de anumite boli. Timpul și măsurarea neinvazivă sunt cele două câștiguri ale acestor metode noninvazive spectroscopice. Dotarea atât a pacienților, cât și a instituțiilor medicale (spitale, laboratoare, clinici, farmacii), cu astfel de dispozitive care nu necesită o mânăuire complexă.

Prin urmare, spre exemplu pentru a analiza un element din sânge, precum glucoza, trebuie să luăm în calcul toate fazele prin care trece absorbția luminii. Până a ajunge la glucoza, lumina trebuie să străbată mai multe medii din corpul uman pentru a ajunge la destinație. Asta presupune absorbția și reflexia luminii prin mediile pe care le străbate. De aceea trebuie să calculăm cantitatea de lumina absorbită și reflectată din fiecare nivel străbătut de lumina. Cercetările din această teză s-au axat pe lumina infraroșu apropiat (near infrared), datorită lungimilor de undă cu care se poate lucra, de la 480 nm ~1800 nm, lungimi de undă care ne permit să analizăm diferitele medii de țesut pe care lumina le străbate.

Lumina pentru a ajunge la capilare trebuie să străbată primul mediu de țesut al corpului uman: pielea. Aceasta are 3 straturi solide, care conțin diferite elemente ce reflectă puternic lumina, făcând în acest fel că absorbția luminii să fie mult îngreunată. Cele trei straturi ale pielii, epiderma, derma și hipodermă, au în compoziția lor diverse elemente care se afla într-o concentrație mai mică sau mai mare în funcție de vârstă, culoarea și greutatea țesutului. Toate aceste detalii îngreunează calculul absorbției și reflexiei prin materie. În momentul în care aceasta ajunge la capilare primul element de care se lovește este hemoglobina, singurul element după care ne putem da seama că am ajuns la vasele de sânge de unde putem face măsurători asupra sângelui și elementelor sale formate. Fiecare element din sânge are o lungime de undă în care are o absorbție marită a luminii. Un senzor cu mai multe canale destinate diferitelor medii de țesut pe care lumina le străbate, ne poate ajuta să ne dăm seama cât din lumina este absorbită prin diversele medii din țesutul biologic.

Rolul pe care metodele contemporane noninvazive poate fi unul revoluționar, datorita modului de acțiune și a timpului câștigat în monitorizarea, măsurarea și diagnosticarea rapida a pacienților.

Pe lângă prototipul hardware propus pentru o măsurare și monitorizare noninvaziva spectroscopica, am propus și un software cu o interfață prietenoasa care să proceseze și să afișeze datele de achiziționate. Prin urmare putem vorbi de un sistem medical expert care îmbină partea hardware și software. Aplicațiile acestui sistem inteligent medical pot fi extinse și îmbunătățite cu fiecare versiunea noua. De la glucometrie la hemoleucogramă și imagistica sau radiologie. Totul depinde de modulele noi care pot fi atașate la acest sistem inteligent medical. Acest sistem inteligent medical este multiplatforma, el putând fi rulat pe sisteme desktop, tablete sau smartphone-uri. În acest sens, a fost dezvoltata o interfață seriala de comunicare care preia datele de la partea hardware și le transmite serial către o aplicație software ce poate rula atât pe smartphone-uri, cât și desktop. Portabilitatea este unul din attributele acestui sistem inteligent medical care vrea să acopere o gama cât mai mare din soluțiile medical din spitale. În aceasta teza focusul a fost pus pe măsurarea și monitorizarea glucozei din sânge, dar și pe extinderea acestor analize către piele și sânge, precum și pe prelucrarea și interpretarea semnalelor biologice de tip ECG și EMG, cu posibilitatea de extindere la semnale EEG.

Un sistem inteligent medical este util în condițiile în care are o utilitatea răspândită în cât mai multe domenii, de la probleme neurologice, până la probleme de imagistica și radiologie. Metodele noninvazive spectroscopice, alaturi de cele imagistice, electromagnetice, nuclear magnetice de rezonanta, oferă rezultate rapide și precise. Spre deosebire de celelalte metode menționate mai sus, metodele spectroscopice în infraroșu apropiat (near infrared) au avantajul portabilitatii, discreției și rapidității. Precizia rezultatelor și algoritmi de procesare a datelor sunt doua nedeterminate care cu timpul vor fi imbunatite pentru a contura pe viitor un sistem inteligent medical care să poată măsura, monitoriza și diagnostica un pacient în orice locație s-ar afla și în orice moment când situația o necesita.

În concluzie, un sistem inteligent medical, pentru a avea succes are nevoie să implementeze în momentul de fata următoarele attribute: portabilitate, rapiditate, accesibilitate și precizie.



## 13.2 Contribuții originale

Contribuțiile originale din aceasta teza sunt legate de următoarele aspecte:

- Monitorizarea și măsurarea glucozei noninvaziv prin spectroscopie în infraroșu apropiat (near infrared);
- Procesarea și analiza sângelui prin metode spectroscopice: plasma și elemente formate(eritrocite, leucocite, trombocite etc.);
- Procesarea și interpretarea semnalelor biologice: ECK și EEG;
- Dezvoltarea unui protoip hardware care implementează metoda noninvazica în infraroșu apropiat (NIR);
- Dezvoltarea unui software care să achiziționeze și să proceseze datele biologice;
- Dezvoltare unui sistem inteligent medical, care încorporează componenta hardware și software;

## 13.3 Lista originală a publicațiilor

Conținutul acestei teze a fost publicat în mai multe conferințe și reviste recunoscute national și interantional:

- **Marius Ionescu** – “*Measuring and detecting blood glucose by methods non-invasive*”, pp 1-6, ECAI 2018 - International Conference – 10th Edition Electronics, Computers and Artificial Intelligence, June 28 - 30, 2018, Iasi, ROMÂNIA, ISBN:978-1-5386-4900-8, **WOS: 000467734100014**
- **Marius Ionescu**, Pașca Sever – “Algorithms of Absorbance and Colorimeter for Measuring Blood Glucose”, pp 1-6, ATEE 2019 - THE 11th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ADVANCED TOPICS IN ELECTRICAL ENGINEERING, March 28-30, 2019, Bucharest, ROMÂNIA, ISSN: 2068-7966, **WOS: 000475904500043**
- **Marius Ionescu**, Pașca Sever – “Measuring blood with spectroscopy skin in near infrared”, pp 1-6, ECAI 2019 - International Conference – 11th Edition Electronics, Computers and Artificial Intelligence, June 27 - 29, 2019, Pitesti, ROMÂNIA, ISBN:978-1-7281-1623-5, **WOS: 000569985400068**
- **Marius Ionescu** – “Glucometry and Pulse Oximetry - Comparative Noninvasive Methods for Determining Blood Glucose”, pp 1-4, EHB 2019 - The

7th IEEE International Conference on E-Health and Bioengineering, November 21-23, 2019, Iasi, ROMÂNIA, ISSN: 2575-5137, **WOS: 000558648300132**

• **Marius Ionescu** – “Biological Digital Signal Processing Interpretation and Combination”, pp 1-6, The Twelfth International Conference on Bioinformatics, Biocomputational Systems and Biotechnologies BIOTECHNO 2020, September 27, 2020 to October 01, 2020 - Lisbon, Portugal, ISSN: 2308-4383

• **Marius Ionescu** – “Analysis of blood by Spectroscopy Near Infrared”, pp 1-6, ECAI 2020 - International Conference – 12th Edition Electronics, Computers and Artificial Intelligence, June 25 - 27, 2020, Bucuresti, ROMÂNIA, ISBN:978-1-7281-6844-9, **WOS: 000627393500055**

• **Marius Ionescu** – “Measuring and analysis of blood glucose using near infrared spectroscopy”, pp 1-4, 28th Telecommunications Forum TELFOR 2020, 24-25 November 2020, Belgrade, Serbia, ISBN:978-1-6654-0500-3, **WOS: 000666945500040**

• **Marius Ionescu** – “Spectroscopy mass of Near Infrared in medicine”, pp 1-6, ATEE 2021 - THE 12th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ADVANCED TOPICS IN ELECTRICAL ENGINEERING, March 25-27, 2021, Bucharest, ROMÂNIA, ISSN: 2068-7966, **WOS:000676164800023**

## 13.4 Aria cercetărilor viitoare

Cercetările viitoare vor încerca să extindă gama aplicațiilor spectroscopice noninvazive și în alte domenii medicale, punând la punct pe cele actuale. În acest sens, cercetările se vor extinde în domeniul imagisticii spectroscopice încercând să măsoare și să monitorizeze funcționalitatea mai multor țesuturi și organe din corpul uman. Dar toate acestea pe baza rezultatelor obținute și recunoscute în domeniul actual de aplicare din aceasta teza: analiza glucozei și a sângelui.

Tehnicile spectroscopice au găsit aplicații din ce în ce mai mari în domeniul biomedicinii, în special în domeniul diagnosticării și monitorizării bolii, în ciuda apariției rapide a mai multor tehnici bazate pe biologie moleculară. Spectroscopia poate analiza pe baza luminii infraroșu apropiat(NIR) zone din țesutul uman foarte rapid și fără intervenția fizică la nivel de țesut biologic.

De aceea pe viitor ne vom axa pe următoarele cercetari:

- Determinarea mai preciza a glucozei în funcție de vârstă, culoarea pielii, stress;
- Analiza sângelui amănunțită: cantitatea precisa pe cantitate defalcata: plasma și elemente formate(apa, nutrienți și elemente formate eritrocite, leucocite și tromobocite);
- Analiza în profunzime a straturilor de piele și cantitatea de lumina reflectată și absorbită;
- Extinderea măsurătorilor spectroscopice asupra altor organe din corp: inima, ficat, stomac, rinichi sau creier;
- Continuarea dezvoltării și extinderii funcționalității aplicației software cu posibilitatea salvării și jurnalizarii dateloe achiziționate pe pacient;
- Crearea unui dispozitiv hardware modular sub forma unui smartdevice, care să suporte funcționalități de gsm, gps și alte funcții utile transmiterii datelor. Posibilitatea de a adaugă plug în module pe acest dispozitiv;

Cercetările viitoare vor extinde rezultatele obținute în aceasta teza către alte domenii biomedicale, cu speranță de a aduce îmbunătățiri de la o versiune la alta.

# Bibliografie

- [1] John Wiley & Sons, *Advances in Electrochemical Sciences and Engineering: Bioelectrochemistry: Fundamentals, Applications and Recent Developments*. Somerset, NJ, USA, 2013.
- [2] Lipkowski, J., Kolb, D. M., & Alkire, R. C. (2011). *Bioelectrochemistry: Fundamentals, Applications and Recent Developments*. Weinheim: Wiley-VCH
- [3] *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*, Volume: 63, Issue: 10, Oct. 2015.
- [4] *IEEE Optical Based Noninvasive Glucose Monitoring Sensor Prototype*, Volume: 8, Issue: 6, Dec. 2016.
- [5] Roman M. Balabin; Ravilya Z. Safieva & Ekaterina I. Lomakina (2007). "Comparison of linear and nonlinear calibration models based on near infrared (NIR) spectroscopy data for gasoline properties prediction", *Chemometr Intell Lab. 88* (2), pp. 183–188.
- [6] Lapique N, Benenson Y, Digital switching in a biosensor circuit via programmable timing of gene availability. *Nature Chemical Biology*, online publication 14 October 2014.
- [7] Prochazka L, Angelici B, Häfliger B, Benenson Y, Highly modular bow-tie gene circuits with programmable dynamic behavior, *Nature Communications*, online publication 14 October 2014.
- [8] B. Widrow, J. R. Glover, J. M. McCool, J. Kaunitz, C. S. Williams, R. H. Hearn, J. R. Zeidler, E. Dong, R. C. Goodlin, "Adaptive noise cancelling: Principles and applications", *Proc. IEEE*, vol. 63, pp. 1692-1716, 1975.
- [9] Giovanni Bianchi and Roberto Sorrentino (2007). *Electronic filter simulation & design*. McGraw-Hill Professional. pp. 17–20.
- [10] D. Vilela, A. Romeo, and S. Sánchez, "Flexible sensors for biomedical technology," *Lab Chip*, vol. 16, pp. 402–408, 2016, doi:10.1039/C5LC90136G.
- [11] M. Caldara, C. Colleoni, E. Guido, G. Rosace, V. Re, and A. Vitali, "A wearable sensor platform to monitor sweat pH and skin temperature," in *Proc. IEEE Int. Conf. Body Sensor Netw.*, 2013, pp. 1–6, doi:10.1109/BSN.2013.6575465.

- [12] A. J. Bhandarkar and J. Wang, "Non-invasive wearable electrochemical sensors: A review," *Trends Biotechnol.*, vol. 32, pp. 363–371, 2014.
- [13] L. Florea and D. Diamond, "Advances in wearable chemical sensor design for monitoring biological fluids," *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 211, pp. 403–418, 2015.
- [14] J. M. McMillin, "Clinical methods: The history, physical, and laboratory examinations," *Blood Glucose*, 3rd ed., Boston, MA, USA: Butterworth, 1990, ch. 141.
- [15] Glucosemeters4u.com, "Glucometers comparison," (2015). [Online]. Available: <http://www.glucosemeters4u.com/Comparison%20Table.htm>.
- [16] C.-F. So, K.-S. Choi, T. K. S. Wong, and J. W. Y. Chung, "Recent advances in noninvasive glucose monitoring," *Med. Devices Evidence Res.*, vol. 5, pp. 45–52, 2012.
- [17] A. Tura, S. Sbrignadello, D. Cianciavichia, G. Pacini, and P. Ravazzani, "A low frequency electromagnetic sensor for indirect measurement of glucose concentration: In vitro experiments in different conductive solutions," *Sensors*, vol. 10, no. 6, pp. 5346–5358, 2010.
- [18] A. Sieg, "Noninvasive glucose monitoring by reverse iontophoresis in vivo: Application of the internal standard concept," *Clin. Chem.*, vol. 50, no. 8, pp. 1383–1390, 2004.
- [19] A. Bakker, B. Smith, P. Ainslie, and K. Smith, "Near-infrared spectroscopy, applied aspects of ultrasonography in humans," P. Ainslie, Ed., Rijeka, Croatia: InTech, (2012).
- [20] N. N. M. Yatim, M. Yatim, Z. M. Zain, M. Z. Jaafar, and Z. Md. Yusof, "Noninvasive glucose level determination using diffuse reflectance near infrared spectroscopy and chemometrics analysis based on in vitro sample and human skin," in *Proc. IEEE Conf. Syst., Process Control*, Kuala Lumpur, Malaysia, 2014, pp. 30–35.
- [21] J. Shao et al., "In vivo blood glucose quantification using Raman spectroscopy," *PLoS One*, vol. 7, no. 10, 2012, Art. no. e48127.
- [22] H. M. Heise and R. Winzen, "Fundamental chemometric methods," in *Near Infrared Spectroscopy: Principles, Instruments, Applications*, H. W. Siesler, Y.

Ozaki, S. Kawata, and H. M. Heise, Eds. Weinheim, Germany: Wiley, 2002, ch. 7, pp. 125–162.

[23] M. Elbaum, A.W. Kopf, H.S. Rabinovitz, R.G. Langley, H. Kamino, M.C. Mihm, A.J. Sober, G.L. Peck, A. Bogdan, D. Gutkowitz-Krusin, M. Greenebaum, S. Keem, M. Oliviero, S. Wang, *J. Am. Acad. Dermatol.* 44 (2001) 207–218.

[24] I. Stanganelli, S. Seidenari, M. Serafini, G. Pellacani, L. Bucchi, *Public Health* 113 (1999) 237–242.

[25] R.A. Williams, J.P. Baak, G.A. Meijer, I.G. Charlton, *Anal. Quant. Cytol. Histol.* 21 (1999) 437–444.

[26] J.D. Whited, R.P. Hall, D.L. Simel, R.D. Horner, *Arch. Intern. Med.* 157 (1997) 985–990.

[27] G. Krahn, P. Gottlober, C. Sander, R.U. Peter, *Pigment. Cell. Res.* 11 (1998) 151–154.

[28] M.F. Stranc, M.G. Sowa, B. Abdulrauf, H.H. Mantsch, *Br. J. Plast. Surg.* 51 (1998) 210–217.

[29] J.R. Payette, M.G. Sowa, S.L. Germscheid, M.F. Stranc, B. Abdulrauf, H.H. Mantsch, *Am. Clin. Lab.* 18 (1999) 4–6.

[30] L. Leonardi, M.G. Sowa, J.R. Payette, M.D. Hewko, B. Schattka, A. Matas, H.H. Mantsch, *Proc. SPIE* 3918 (2000) 83–90.

[31] **Marius Ionescu**, Pașca Sever – “Measuring and detecting blood glucose by methods non-invasive”, pp 1-7, ECAI 2018 - International Conference – 10th Edition Electronics, Computers and Artificial Intelligence 28 June -30 June, 2018, Iasi, ROMÂNIA.

[32] **Marius Ionescu**, Pașca Sever – “Algorithms of Absorbance and Colorimeter for Measuring Blood Glucose”, pp 1-6, ATEE 2019 - THE 11th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ADVANCED TOPICS IN ELECTRICAL ENGINEERING, March 28-30, 2019, Bucharest, ROMÂNIA

[33] J.R. Mansfield, M.G. Sowa, C. Majzels, C. Collins, E. Cloutis, H.H. Mantsch, *Vib. Spectrosc.* 19 (1999) 33–45.

[34] H.H. Eysel, M. Jackson, A. Nikulin, R.L. Somorjai, G.T.D. Thomson, H.H. Mantsch, *Biospectroscopy* 3 (1997) 161– 167.

[35] J.R. Mansfield, L.M. McIntosh, A.N. Crowson, H.H. Mantsch, M. Jackson, *Appl. Spectrosc.* 53 (1999) 1323– 1330.

- [36] G. Annessi, M.S. Cattaruzza, D. Abeni, G. Baliva, M. Laurenza, V. Macchini, F. Melchi, P. Ruatti, P. Puddu, T. Faraggiana, *J. Am. Acad. Dermatol.* 45 (2001) pp. 77–85.
- [37] Garcia-Compean, D., Jaquez-Quintana, J.O., Gonzalez-Gonzalez, J.A. and Maldonado-Garza, H. (2009) Liver Cirrhosis and Diabetes: Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Implications and Management. *World Journal of Gastroenterology*, 15, 280-288. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.280>.
- [38] Mitrović, M., Popović, Đ.S., Naglič, D.T., Paro, J.N., Ilić, T. and Zavišić, B.K. Markers of Inflammation and Microvascular Complications in Type 1 Diabetes. *Central European Journal of Medicine*, 9, 2014, 748-753. <http://dx.doi.org/10.2478/s11536-013-0335-6>.
- [39] Ramachandran, A., Snehalatha, C., Shetty, A.S. and Nanditha, A. (2012) Trends in Prevalence of Diabetes in Asian Countries. *World journal of Diabetes*, 3, 110. <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v3.i6.110>.
- [40] Ferrante Do Amaral, C.E. and Wolf, B. (2008) Current Development in Non-Invasive Glucose Monitoring. *Medical Engineering & Physics*, 30, 541-549. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medengphy.2007.06.003>.
- [41] Vashist, S.K. (2012) Non-Invasive Glucose Monitoring Technology in Diabetes Management: A Review. *Analytica Chimica Acta*, 750, 16-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2012.03.043>.
- [42] Unnikrishna Menon, K.A., Hemachandran, D. and Abhishek, T.K. (2013) A Survey on Non-Invasive Blood Glucose Monitoring Using NIR. 2013 International Conference on Communications and Signal Processing (ICCSP), 1069-1072. <http://dx.doi.org/10.1109/iccsp.2013.6577220>.
- [43] Lam, S.C.H., Chung, J.W.Y., Fan, K.L. and Wong, T.K.S. (2010) Non-Invasive Blood Glucose Measurement by Near Infrared Spectroscopy: Machine Drift, Time Drift and Physiological Effect. *Spectroscopy*, 24. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/929506>.
- [44] Maruo, K., Tsurugi, M., Chin, J., Ota, T., Arimoto, H., Yamada, Y., Tamura, M., Ishii, M. and Ozaki, Y. (2003) Noninvasive Blood Glucose Assay Using a Newly Developed Near-Infrared System. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 9, 322-330. <http://dx.doi.org/10.1109/JSTQE.2003.811283>.

- [45] Malin, S.F., Ruchti, T.L., Blank, T.B., Thennadil, S.N. and Monfre, S.L. (1999) Noninvasive Prediction of Glucose by Near-Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy. *Clinical Chemistry*, 45, 1651-1658.
- [46] Elgendi, M. (2012) On the Analysis of Fingertip Photoplethysmogram Signals. *Current Cardiology Reviews*, 8, 14. <http://dx.doi.org/10.2174/157340312801215782>.
- [47] Ubeyli, E.D., Cvetkovic, D. and Cosic, I. (2007) Eigenvector Methods for Analysis of Human PPG, ECG and EEG Signals. 29th Annual International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society, 3304-3307. <http://dx.doi.org/10.1109/iembs.2007.4353036>.
- [48] Du, Y.P., Liang, Y.Z., Kasemsumran, S., Maruo, K. and Ozaki, Y. (2004) Removal of Interference Signals Due to Water from in Vivo Near-Infrared (NIR) Spectra of Blood Glucose by Region Orthogonal Signal Correction (ROSC). *Analytical Sciences*, 20, 1339-1345. <http://dx.doi.org/10.2116/analsci.20.1339>.
- [49] Ramasahayam, S., Haindavi, K.S., Kavala, B. and Chowdhury, S.R. (2013) Non Invasive Estimation of Blood Glucose Using Near Infra Red Spectroscopy and Double Regression Analysis. 2013 Seventh International Conference on Sensing Technology (ICST), 627-631. <http://dx.doi.org/10.1109/ICSensT.2013.6727729>.
- [50] Yadav, J., Rani, A., Singh, V. and Murari, B.M. (2014) Near-Infrared LED Based Non-Invasive Blood Glucose Sensor. 2014 International Conference on Signal Processing and Integrated Networks (SPIN), 591-594.
- [51] Anas MN, Nurun NK, Norali AN, Normahira M. Noninvasive blood glucose measurement. *IEEE EMBS Conference on Biomedical Engineering and Sciences (IECBES)*, 2012 Dec, p. 503-7.
- [52] Savage MB, Stevan Kun , Harjunmaa H, Peura RA., Development of a non-invasive blood glucose monitor: application of artificial neural networks for signal processing. *Proceedings of the IEEE 26th Annual Northeast Bioengineering Conference*. 2000 Feb.p. 29-30.
- [53] Yoon G, Jeon KJ, Kim YJ, Kim S, Lee JY. Reagentless/non-invasive diagnosis of blood substances. 2001. *The 4th Pacific Rim Conference on Lasers and Electro-Optics. CLEO/Pacific Rim 2001 Jul*, p. 1.
- [54] Chowdhury MK, Srivastava A, Sharma N., Sharma S. The influence of blood glucose level upon the transport of light in diabetic and non-diabetic subjects. *International Journal of Biomedical and Advance Research*. 2013; 4(5):306-16.



[55] Khalil OS. Non-invasive glucose measurement technologies: an update from 1999 to the dawn of the new millennium. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2004 Oct; 6(5):660-97.

[56] **Marius Ionescu**, Pașca Sever – “Measuring and detecting blood glucose by methods non-invasive”, pp 1-7, ECAI 2018 - International Conference – 10th Edition Electronics, Computers and Artificial Intelligence 28 June -30 June, 2018, Iasi, ROMÂNIA.

[57] **Marius Ionescu**, Pașca Sever – “Algorithms of Absorbance and Colorimeter for Measuring Blood Glucose”, pp 1-6, ATEE 2019 - THE 11th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ADVANCED TOPICS IN ELECTRICAL ENGINEERING, March 28-30, 2019, Bucharest, ROMÂNIA.

[58] Tura A, Maran A, Pacini G. Non-invasive glucose monitoring: assessment of technologies and devices according to quantitative criteria. *Diabetes research and clinical practice*. 2007 Jul; 77(1):16-40.

[59] Chowdhury MK, Srivastava A, Sharma N, Sharma S. Challenges & Countermeasures in Optical Noninvasive Blood Glucose Detection. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*. 2013 Jan; 2(1): 324-9.

[60] Srivastava A, Chowdhury MK, Sharma S, Sharma N. Blood Glucose Monitoring Using Non Invasive Optical Method: Design Limitations and Challenges. *International Journal of Advanced Research in Electrical, Electronics and Instrumentation Engineering*. 2013 Jan; 2(1): 615-20.

[61] Abdallah O, Bolz A, Hansmann J, Walles H, Hirth T. Design of a compact multi-sensor system for non-invasive glucose monitoring using optical spectroscopy. *International Conference on Electronics, Biomedical Engineering and its Applications (ICEBEA)*., 2012 Jan.p. 1-8.

[62] Von Lilienfeld-Toal H, Weidenmüller M, Xhelaj A, Mäntele W. A novel approach to non-invasive glucose measurement by mid-infrared spectroscopy: the combination of quantum cascade lasers (QCL) and photoacoustic detection. *Vibrational spectroscopy*. 2005 Jul; 38(1-2):209-15.

[63] Mueller M, Grunze M, Leiter EH, Reifsnnyder PC, Klueh U, Kreutzer D. Non-invasive glucose measurements in mice using mid-infrared emission spectroscopy. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2009 Nov; 142(2): 502-8.

- [64] Ashok V, Nirmalkumar A, Jeyashanthi N. A novel method for blood glucose measurement by noninvasive technique using laser. *International Journal of Biological and Life Sciences*, 2010 Aug, 67(3), pp. 127-32.
- [65] Maruo K, Oota T, Tsurugi M, Nakagawa T, Arimoto H, Tamura M, Ozaki Y, Yamada Y. New methodology to obtain a calibration model for noninvasive near-infrared blood glucose monitoring. *Applied spectroscopy*, 2006 Apr, 60(4), pp. 441-9.
- [66] Myllylä R, Zhao Z, Kinnunen M. Pulsed photoacoustic techniques and glucose determination in human blood and tissue. *Handbook of Optical Sensing of Glucose in Biological Fluids and Tissues.*, 2008 Dec, pp. 419-55.
- [67] Ashok V, Rajan Singh S, Nirmal Kumar A. Determination of blood glucose concentration by back propagation neural network. *Indian Journal of Science and Technology.*, 2010 Aug; 3(8): 916-18.
- [68] Ashok Vajravelu, Nirmal Kumar., Determination of Blood Glucose Concentration by Using Wavelet Transform and Neural Networks. *Iranian journal of medical sciences*. 2013 Mar;38(1): 51-6.
- [69] Parag Narkhede & SURAJ DHALWAR, NIR Based Non-Invasive Blood Glucose Measurement, *Indian Journal of Science and Technology*, DOI: 10.17485/ijst/2016/v9i41/98996, November 2016, Vol 9(41).
- [70] **Marius Ionescu**, Pașca Sever – “Measuring glucose blood with spectroscopy skin in near infrared”, pp 1-6, ECAI 2019 - International Conference – 11th Edition Electronics, Computers and Artificial Intelligence 27 June - 29 June, 2019, Pitesti, ROMÂNIA.
- [71] **Marius Ionescu** – “Glucometry and Pulse Oximetry - Comparative Noninvasive Methods for Determining Blood Glucose”, pp 1-4, EHB 2019 - The 7th IEEE International Conference on E-Health and Bioengineering, November 21-23, 2019, Iasi, ROMÂNIA.
- [72] **Marius Ionescu** – “Biological Digital Signal Processing Interpretation and Combination”, pp 1-6, The Twelfth International Conference on Bioinformatics, Biocomputational Systems and Biotechnologies BIOTECHNO 2020, September 27, 2020 to October 01, 2020 - Lisbon, Portugal.

- [73] Shier, D., J. Butler, and R. Lewis. *Hole's Human Anatomy and Physiology*, 8th ed. Dubuque, IA: McGraw-Hill Higher Education, 2000.
- [74] M.G. Sowa, J.R. Payette, M.D. Hewko, H.H. Mantsch, J. Biomed. Opt. 4 (1999) 474–481.
- [75] Hamid MH, Chishti AL, Maqbool S. Clinical utility and accuracy of a blood glucose meter for the detection of neonatal hypoglycemia. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004;14(4):225-8.
- [76] Anderson DG, Gleeson M, Boulton TJ. Blood glucose monitoring by children at home: a comparison of methods. *Aust Paediatr J* 1986;22(4):309-12.
- [77] Grek S, Gravenstein N, Morey TE, et al. A cost-effective screening method for preoperative hyperglycemia. *Anesth Analg* 2009;109(5):1622-4.
- [78] V. Păiș, *Ultrastructura pielii umane*, Edition Medicală București, 1983 :17-22, 33-36.
- [79] A.J. Bailey, Molecular mechanisms of ageing in connective tissues, *Mech Ageing Dev* 122 (2001), pp. 735–755.
- [80] Paolo U. Giacomoni, Advancement in skin aging: the future cosmeceuticals, *Clinics in Dermatology* (2008) 26, 364–366.
- [81] G. Jenkins, Molecular mechanisms of skin ageing, *Mech. Ageing Dev.* 123 (2002): pp. 801 – 810.
- [82] Lijuan Zhang, Timothy J. Falla, Cosmeceuticals and peptides, *Clinics in Dermatology* (2009) 27, 485–494.
- [83] Corinne Vioux-Chagnoleau, Francois Lejeune, Juliette Sok, Cecile Pierrard, Claire Marionnet, Françoise Bernerd, Reconstructed human skin: From photodamage to sunscreen photoprotection and anti-aging molecules, *Journal of Dermatological Science Supplement* (2006) 2, S1—S12 154.
- [84] Boyd R, Leigh B, Stuart P. Capillary versus venous bedside blood glucose estimations. *Emerg Med J* 2005;22:177-179.
- [85] Hyde P, Betts P. Galactosaemia presenting as bedside hyperglycaemia. *J Paediatr Child Health.* 2006 Oct;42(10):659.

- [86] Tanaka K, Ido Y, Akita S, Yoshida Y, Yoshida T. Proc. Japan-China Joint Symp. Mass Spectrom 2nd; 1987. p. 185.
- [87] Khatib-Shahidi S, Andersson M, Herman JL, Gillespie TA, Caprioli RM. Anal Chem. 2006;78:6448.
- [88] B. C. Larson "An optical telemetry system for wireless transmission of biomedical signals across the skin," Doctoral thesis, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA, 1999.
- [89] A. N. Bashkatov, "Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm", Journal of Physics D: Applied Physics, vol. 38, 2005, pp. 2543-2555.
- [90] P. Van der Zee, "Measurement and modelling of the optical properties of human tissue in the near infrared." Doctoral thesis, University of London, London, U.K., 1992.
- [91] Altelaar AF, Klinkert I, Jalink K, de Lange RP, Adan RA, Heeren RM, Piersma SR. Anal Chem. 2006;78:734.
- [92] Nygren H, Borner K, Malmberg P, Tallarek E, Hagenhoff B. Microsc Res Tech. 2005;68:329.
- [93] K. Inoue, K. Shiba, E. Shu, K. Koshiji, K. Tsukahara, T. Ohu-mi, et al., "Transcutaneous optical telemetry system-investigation on deviation characteristics," in Engineering in Medicine and Biology Society, 1997. Proceedings of the 19th Annual International Conference of the IEEE. Vol.5, pp. 2235-2237, 1997.
- [94] A. Oron, U. Oron, J. Chen, A. Eilam, C. Zhang, M. Sadeh, et al., "Low-level laser therapy applied transcranially to rats after induction of stroke significantly reduces long-term neurological deficits," Stroke, Vol. 37, pp. 2620-2624, 2006.
- [95] Sivanantharaja Avanimathan and Sankaranarayanan K., Use of RGB Color Sensor in Colorimeter for better Clinical measurement of Blood Glucose, BIME Journal, Volume (06), Issue (1), Dec., 2006
- [96] D. M. Ackermann, Jr., B. Smith, X. F. Wang, K. L. Kilgore, and P. H. Peckham, "Designing the optical interface of a transcutaneous optical telemetry link," IEEE Trans Biomed Eng, Vol. 55, pp. 1365-1373, 2008.
- [97] K. Guillory, A. Misener, and A. Pungor, "Hybrid RF/IR transcutaneous telemetry for power and high-bandwidth data," Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, Vol. 6, pp. 4338-4340, 2004.

- [98] J. Wells, M. Bendett, J. Webb, C. Richter, A. Izzo, E. D. Jansen, et al., "Frontiers in optical stimulation of neural tissues: past, present, and future," SPIE Proceedings, Vol. 6854, pp. 685-40B, 2008.
- [99] C. R. Simpson, M. Kohl, M. Essenpreis, and M. Cope, "Near-infrared optical properties of ex vivo human skin and subcutaneous tissues measured using the Monte Carlo inversion technique," *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 43, pp. 2465-2478, 1999.
- [100] W. F. Cheong, S. A. Prahl, and A. J. Welch, "A review of the optical properties of biological tissues," *Quantum Electronics, IEEE Journal of*, Vol. 26, pp. 2166-2185, 1990.
- [101] A. Bozkurt and B. Onaral, "Safety assessment of near infrared light emitting diodes for diffuse optical measurements," *Biomed Eng Online*, Vol. 3, pp. 9, 2004.
- [102] Okada E, Delpy DT. Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. *Appl Opt*. 2003;42(16):2915-22.
- [103] Wolf U, Wolf M, Choi JH, Paunescu LA, Safonova LP, Michalos A, Gratton E. Mapping of hemodynamics on the human calf with near infrared spectroscopy and the influence of the adipose tissue thickness. *Adv Exp Med Biol*. 2003; 510:225-30.
- [104] Bartels SA, Bezemer R, de Vries FJ, Milstein DM, Lima A, Cherpanath TG, et al. Multi-site and multi-depth near-infrared spectroscopy in a model of simulated (central) hypovolemia: lower body negative pressure. *Intensive Care Med*. 2011;37(4):671-7.
- [105] A. Bashkatov, E. Genina, V. Kochubey, and V. Tuchin, "Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm," *Journal of Physics D: Applied Physics*, Vol. 38, pp.2543-2555, 2005.
- [106] Beilman GJ, Myers D, Cerra FB, Lazon V, Dahms RA, Conroy MJ, Hammer BE. Near-infrared and nuclear magnetic resonance spectroscopic assessment of tissue energetics in an isolated, perfused canine hind limb model of dysoxia. *Shock*. 2001;15(5):392-7.
- [107] Hicks A, McGill S, Hughson RL. Tissue oxygenation by near-infrared spectroscopy and muscle blood flow during isometric contractions of the forearm. *Can J Appl Physiol*. 1999;24(3):216-30.

- [108] [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Accuchek\\_blood\\_glucose\\_test\\_strip\\_s.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Accuchek_blood_glucose_test_strip_s.jpg)
- [109] Janice L. Bishop, "Visible and Near-Infrared Reflectance Spectroscopy", Cambridge University Press, DOI: <https://doi.org/10.1017/9781316888872.006>, pp 68-101.
- [110] Pia Röder, "Pancreatic regulation of glucose homeostasis", *Experimental & Molecular Medicine* · March 2016, e219; doi:10.1038/emm.2016.6.
- [111] Ilana Harman-Boehm, Avner Gal, Alexander Raykhman, Jeffrey D Zahn, "Noninvasive Glucose Monitoring: A Novel Approach", *Journal of Diabetes Science and Technology* 3(2):253-60, DOI:10.1177/193229680900300205.
- [112] <https://diabeteswalls.blogspot.com/1994/07/diabetes-testing-kit-without-strips.html>
- [113] <http://www.vivachekdiabetes.co.uk/diabetes-nurse>
- [114] Heungjae Choi, Jack Naylor, Stephen Luzio, Jan Beutler, "Design and In Vitro Interference Test of Microwave Noninvasive Blood Glucose Monitoring Sensor", October 2015, *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*, DOI:10.1109/TMTT.2015.2472019.
- [115] [https://www.sparkfun.com/products/retired/14258?\\_hstc=77938635.c4a577029c49e44b73bd3bee6fa38565.1563235200076.1563235200077.1563235200078.1&\\_hssc=77938635.1.1563235200079&\\_hsfp=3071927421](https://www.sparkfun.com/products/retired/14258?_hstc=77938635.c4a577029c49e44b73bd3bee6fa38565.1563235200076.1563235200077.1563235200078.1&_hssc=77938635.1.1563235200079&_hsfp=3071927421)
- [116] Nicolas Plumeré, "Interferences from oxygen reduction reactions in bioelectroanalytical measurements: The case study of nitrate and nitrite biosensors", *Analytical and bioanalytical chemistry*, VL 405, 2013, DOI 10.1007/s00216-013-6827-z
- [117] Ge Jia, Xing Ke, Geng Xin, Hu Ya-Lei, Shen Xue-Ping, Zhang Lin, "Human serum albumin templated MnO<sub>2</sub> nanosheets are oxidase mimics for colorimetric determination of hydrogen peroxide and for enzymatic determination of glucose", 2018, Vol. 185, DOI 10.1007/s00604-018-3099-5
- [118] <https://www.epdtonthenet.net/article/85026/Designing-a-glucose-meter-using-an-8bit-microcontroller.aspx>
- [119] Jain, P., Maddila, R. & Joshi, A.M. A precise non-invasive blood glucose measurement system using NIR spectroscopy and Huber's regression model. *Opt Quant Electron* 51, 51 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11082-019-1766-3>

- [120] I. Zhukov, T. Fossen, Mimmi Maria Chiara, Ballico Maurizio, Nakib Ghassan, Calcaterra Valeria, Peiro Jose Louis, Marotta Mario, Pelizzo Gloria, "Altered Metabolic Profile in Congenital Lung Lesions Revealed by <sup>1</sup>H Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", 2014, 391836
- [121] <https://craft-mart.com/wellness/red-light-therapy-benefits-indeed-great/>
- [122] <https://discover.hubpages.com/education/5-Layers-And-Cells-of-the-Epidermis>
- [123] Mescher Al., Junquiera's Black Histology: Text and Atlas, 12th Edition, <http://www.accessmedicine.com>
- [124] <https://fineartamerica.com/featured/skin-layers-asklepios-medical-atlas.html?product=acrylic-print>
- [125] <https://www.shutterstock.com/image-vector/ph-scale-universal-indicator-test-strips-1082579132>
- [126] <https://www.paulinadelosreyes.com.au/photonsmart-led-therapy/>
- [127] <http://www.visualdictionaryonline.com/human-being/anatomy/blood-circulation/heart.php>
- [128] <https://www.doctorxdentist.com/questions/what-is-the-difference-between-dermal-fillers-and-hyaluronic-acid-fillers>
- [129] <https://www.embeddedcomputing.com/application/healthcare/measuring-heart-rate-and-blood-oxygen-levels-for-portable-medical-and-wearable-devices>
- [130] <https://blog.tunstallhealthcare.com.au/connected-health/what-is-a-pulse-oximeter/>
- [131] <https://learn.adafruit.com/make-it-pulse/how-it-works>
- [132] Unit 1 Seminar Dr. Daudi K. Langat Adjunct Professor, Kaplan University. Source: <https://slideplayer.com/slide/7727412/>
- [133] <https://courses.lumenlearning.com/suny-wmopen-biology2/chapter/structure-and-function-of-skin/>
- [134] <https://www.savalli.us/BIO201/Labs/06-Skin/GeneralSenses.html>
- [135] Tanaka Y. Impact of near-infrared radiation in dermatology. World J Dermatol 2012; 1(3): 30-37 [DOI: 10.5314/wjd.v1.i3.30]
- [136] <https://www.gbslaser.com/ablative-lasers-skin-refurfacing/>
- [137] <https://www.precisemedicaltreatment.com/blog/what-are-blood-vessels>

- [138] <https://www.noahsmarchfoundation.org/what-should-the-blood-glucose-reading-be/>
- [139] [https://en.wikipedia.org/wiki/File:2102\\_Comparison\\_of\\_Artery\\_and\\_Vein.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:2102_Comparison_of_Artery_and_Vein.jpg)
- [140] [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blood\\_vessels-en.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blood_vessels-en.svg)
- [141] <https://verratic.com/physiology-of-blood-human-physiology-notes-free-pdf/>
- [142] <https://www.britannica.com/science/blood-biochemistry/Red-blood-cells-erythrocytes>
- [143] <https://www.naturalbornscientist.com/blood-components>
- [144] <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Lymphocyte>
- [145] Zapata Juan, Cox Dermot, Salvato Maria, "The Role of Platelets in the Pathogenesis of Viral Hemorrhagic Fevers", 2014, Vl. 8, 10.1371
- [146] [https://www.stepwards.com/?page\\_id=1213](https://www.stepwards.com/?page_id=1213)
- [147] <https://www.freedomfloatcentre.com.au/20-benefits-of-light-therapy/>
- [148] <https://www.online-sciences.com/health/erythropoiesis-hemopoiesis-hemoglobin-roles-of-red-cells-in-oxygen-transport/>
- [149] <https://flipper.diff.org/app/items/info/7750>
- [150] Garcia-Uribe, Alejandro & Erpelding, Todd & Krumholz, Arie & Ke, Haixin & Maslov, Konstantin & Appleton, Catherine & Margenthaler, Julie & Wang, Lihong. (2015). Dual-Modality Photoacoustic and Ultrasound Imaging System for Noninvasive Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Breast Cancer. *Scientific Reports*. 5. 15748. 10.1038/srep15748.
- [151] Ihling, C., Mass Spectrometric Identification of SARS-CoV-2 Proteins from Gargle Solution Samples of COVID-19 Patients. *Journal of Proteome Research*, 2020, doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00280.
- [152] Rafiee, Mozghan & Ram, Bhargava & Lehmann, Carl & Powis, Ivan & Janssen, Maurice. (2015). Enantiomer-specific analysis of multi-component mixtures by correlated electron imaging–ion mass spectrometry. *Nature communications*. 6. 7511. 10.1038/ncomms8511.
- [153] Syed M. Ali, Franck Bonnier, Ali Tfayli, Helen A. Lambkin, Kathleen Flynn, Vincent McDonagh, Claragh Healy, T. Clive Lee, Fiona M. Lyng, Hugh J. Byrne, "Raman spectroscopic analysis of human skin tissue sections ex-vivo: evaluation of the effects of tissue processing and dewaxing," *J. Biomed. Opt.* 18(6) 061202 (2 November 2012) <https://doi.org/10.1117/1.JBO.18.6.061202>



[154] **Marius Ionescu** – “Spectroscopy mass of Near Infrared in medicine”, pp 1-6, ATEE 2021 - THE 12th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ADVANCED TOPICS IN ELECTRICAL ENGINEERING, March 25-27, 2021, Bucharest, ROMÂNIA