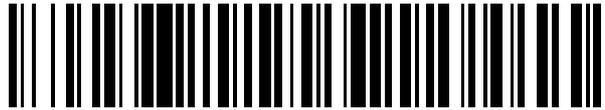


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 546**

51 Int. Cl.:

A61B 8/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2005 E 05718873 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 1863387**

54 Título: **Mediciones no invasivas en el cuerpo de un humano**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2013

73 Titular/es:

**OR-NIM MEDICAL LTD. (100.0%)
15 Atir Yeda St.
4464312 Kfar Saba, IL**

72 Inventor/es:

**BALBERG, MICHAL;
PERY-SHECHTER, REVITAL y
OLSHANSKY, MICHAL**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 427 546 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Mediciones no invasivas en el cuerpo de un humano

5 **Sector de la técnica**

Esta invención pertenece en general al campo de los dispositivos médicos, y se refiere a un método y sistema para mediciones no invasivas en el cuerpo de un humano. La invención es particularmente útil para monitorizar tales parámetros del cuerpo humano como la saturación de oxígeno y/o concentración de (un) analito(s) en sangre.

10

Estado de la técnica

Se requiere la monitorización del nivel de oxígeno de una región de tejido para determinar si el tejido es viable o necrótico. Por ejemplo, medir el nivel de saturación de oxígeno permite determinar si un paciente que sufrió un acontecimiento de accidente cerebrovascular debe someterse a un procedimiento terapéutico, si un determinado procedimiento no es necesario o si realizar determinados procedimientos supone un alto riesgo. Tales mediciones también son imprescindibles para determinar la eficacia de un tratamiento.

15

Se ha usado luz de infrarrojo cercano para explorar de manera no invasiva el cerebro del paciente basándose en diferentes características de absorción de hemoglobina oxigenada y desoxigenada. Sin embargo, la espectroscopía de infrarrojo cercano (NIRS) presenta diversos inconvenientes asociados por ejemplo con el hecho de que la dispersión diferencial de dos longitudes de onda diferentes usadas en las mediciones dan como resultado una incertidumbre en la longitud de trayectoria por la que pasa cada longitud de onda; una incapacidad inherente para localizar el volumen explorado que requiere dispositivos tomográficos de cálculo intenso y la resolución de algoritmos; el análisis de la señal detectada depende de un modelo que se usa para caracterizar la estructura de tejido que va a explorarse. Esto impide el uso de NIRS en entornos médicos en tiempo real.

20

25

La patente estadounidense n.º 5.293.873 da a conocer una disposición de medición para el examen óptico de tejido de un sujeto con luz visible, NIR o IR. Según esta técnica, se dirigen ultrasonidos y luz coherente al sujeto a lo largo de trayectorias de propagación paralelas. El ultrasonido provoca un desplazamiento Doppler en la luz que sale del sujeto, estando relacionado este desplazamiento con determinadas características de tejido. La luz que sale del sujeto se detecta y se suministra una señal correspondiente a una etapa de evaluación que calcula de manera absoluta o relativa la intensidad de las partes de la luz detectada que avanza a través de tejido no cargadas por ultrasonido y las partes de la luz detectada que avanza a través de tejido cargadas por ultrasonido. La patente estadounidense n.º 6.002.958 da a conocer también la espectroscopía de NIR. Para identificar un tipo de patología de un tejido, se registra el efecto de haz ultrasónico modulado aplicado simultáneamente sobre la radiación NIR detectada.

30

35

Objeto de la invención

Existe la necesidad en la técnica de facilitar mediciones no invasivas en el cuerpo de un humano, proporcionando un método y sistema novedoso que pueda monitorizar parámetros de sangre u otro medio de fluido y/o tejido en el cuerpo de un humano, por ejemplo la concentración de un analito en sangre, recipientes de fluido o regiones de tejido. La técnica de la presente invención puede monitorizar de manera cuantitativa la oxigenación cerebral o el volumen de sangre para proporcionar por ejemplo información continua sobre el estado de tejidos cerebrales para pacientes con riesgo de lesiones neurológicas.

40

45

La presente invención utiliza los principios de marcado de ultrasonidos de luz. Según la presente invención, el marcado de luz con radiación acústica se usa para permitir distinguir entre la respuesta óptica de una región de interés (por ejemplo, tejido cerebral, vaso sanguíneo) y regiones fuera de la región de interés; y/o para mejorar de manera significativa las mediciones basadas en oximetría y oximetría de pulso.

50

Por tanto, una parte del cuerpo se ilumina con al menos una longitud de onda de luz, y se irradia con radiación acústica (preferiblemente ultrasonido) de manera que la radiación acústica se solapa con la región iluminada en el cuerpo (este volumen de solapamiento se denomina "volumen marcado"). La luz dispersada desde el cuerpo se detecta apropiadamente. Esta luz dispersada incluye fotones marcados y no marcados mediante la radiación acústica.

55

Según la invención, se hace funcionar una unidad acústica con al menos dos condiciones de funcionamiento diferentes, para irradiar de este modo una determinada región de una parte del cuerpo (región de interés) con radiación acústica con al menos una característica variable de dicha radiación acústica. La al menos una característica variable se selecciona para proporcionar al menos dos longitudes de trayectoria ópticas eficaces diferentes de los fotones marcados dispersados en la región de interés. Una relación entre los datos medidos correspondientes a las condiciones diferentes de la radiación acústica (por ejemplo, dando como resultado las longitudes de trayectoria ópticas eficaces diferentes) es indicativa de una propiedad de un componente de tejido en la región de interés.

60

65

- 5 Las al menos dos condiciones de funcionamiento diferentes de la unidad acústica (al menos dos valores diferentes de una característica de la radiación acústica) se seleccionan para irradiar volúmenes diferentes de la región de interés (es decir, los diferentes volúmenes marcados se solapan sustancialmente en el espacio), y/o para proporcionar diferentes eficacias de marcado. La irradiación de volúmenes diferentes puede conseguirse generando impulsos de radiación acústica que tienen diferente duración y/o generando radiación acústica de diferentes cinturas de haz. Las diferentes eficacias de marcado pueden obtenerse generando impulsos de radiación acústica que tienen diferente amplitud y/o frecuencia y/o gradiente de compresión de impulsos.
- 10 Debe observarse que el término "propiedad de un tejido" usado en el presente documento significa al menos un parámetro de un medio o medios en una región de interés, en el que los medios pueden incluir fluido o cualquier otro tejido.
- 15 El término "longitud de trayectoria óptica eficaz" significa una longitud de trayectoria óptica desde un conjunto de iluminación (su puerto de salida de luz) hasta un conjunto de detección (su puerto de entrada de luz) que representa la dispersión de tejido.
- 20 El término "eficacia de marcado" significa varios fotones marcados en relación con varios fotones no marcados dispersados por los centros de dispersión dentro de un volumen marcado.
- 25 El término "volúmenes diferentes" o "diferentes volúmenes marcados" se refiere a volúmenes sustancialmente dentro de la misma ubicación en relación con la disposición de transductor acústico, concretamente volúmenes que se solapan sustancialmente en el espacio, de manera que las características ópticas y acústicas promedio de los volúmenes marcados son aproximadamente las mismas durante y entre las diferentes mediciones; por tanto el cambio relativo en el volumen marcado entre las dos mediciones es menor que el volumen marcado.
- 30 Preferiblemente, una parte del cuerpo (por ejemplo, una cabeza humana) que contiene una región de interés (por ejemplo, tejido cerebral) se ilumina con luz (por ejemplo, de al menos dos longitudes de onda diferentes) y se irradia con radiación acústica, de manera que se garantiza la condición de funcionamiento óptima para mediciones. Esta condición de funcionamiento óptima es tal que la luz de iluminación y la radiación acústica se solapan dentro de la región de interés y por tanto la luz dispersada desde la región de interés se "marca" mediante radiación acústica (la luz se modula mediante la frecuencia de la radiación acústica) mientras que sustancialmente no se solapa en una región fuera de la región de interés. Además, la condición de funcionamiento óptima es tal que garantiza que la luz detectada incluye una parte de luz dispersada por la región de interés y marcada por radiación acústica, y una parte de luz no marcada dispersada por regiones fuera de la región de interés. Esto permite distinguir entre las respuestas de luz de la región de interés y sus alrededores (por ejemplo, tejidos cerebrales y extracraneales; una cavidad vascular y tejidos circundantes; o una mezcla de sangre y tejidos circundantes).
- 35 Debe entenderse que la radiación acústica puede ser en forma de ondas continuas, o radiación acústica basada en impulsos o ráfagas.
- 40 La técnica de la presente invención puede usarse en mediciones de oximetría de pulso para determinar el nivel de saturación de oxígeno en una región de interés. Comparando la técnica de la presente invención con mediciones de oximetría de pulso puras que son altamente sensibles a movimientos menores de un cuerpo, los datos medidos obtenidos mediante la técnica de la presente invención, que están por ejemplo en forma de un espectro de potencia de una respuesta de luz marcada de la región de interés, son prácticamente insensibles a los movimientos de regiones fuera de la región de interés.
- 45 Preferiblemente, los datos medidos están en forma de variaciones dependientes del tiempo y/o dependientes de la longitud de onda de las señales de luz marcadas para al menos dos longitudes de onda de luz de iluminación.
- 50 La presente invención proporciona determinar de manera no invasiva tales parámetros como el nivel de saturación de oxígeno en la región de interés, la concentración de una sustancia (por ejemplo sangre, hemoglobina) o una estructura dentro de la región de interés, la presencia y concentración de cuerpos laminares en fluido amniótico para determinar el nivel de madurez pulmonar del feto, la presencia y/o concentración de meconio en el fluido amniótico, la presencia y/o concentración de sangre en el fluido amniótico; así como para monitorizar de manera no invasiva las propiedades ópticas de otros fluidos extravasculares tales como fluidos pleurales, pericardiales, peritoneales (alrededor de las cavidades abdominal y pélvica) y sinoviales.
- 55 La radiación acústica (ultrasonido) usada para mediciones puede estar o no enfocada, puesto que las mediciones utilizan el marcado de ultrasonidos para los fines de distinguir entre respuestas de luz de la región de interés y sus alrededores y/o para aumentar la relación señal a ruido de mediciones basadas en marcado de ultrasonidos, aunque no necesariamente para la formación de imágenes. La invención también puede usarse para formar imágenes de una parte del cuerpo, concretamente, para mapear la atenuación óptica de los tejidos corporales. Esto se implementa haciendo funcionar de manera apropiada las unidades óptica y acústica.
- 60
- 65

La presente invención según una realización preferida puede utilizar los principios de oximetría para procesar los datos medidos. Con este fin, se aplica la iluminación con al menos dos longitudes de onda diferentes. En algunas realizaciones, las señales de respuesta de luz se captan durante un periodo de tiempo mayor que un latido del corazón, y se usan los principios de oximetría de pulso para determinar el nivel de saturación de oxígeno.

5 La presente invención puede usarse para medir la concentración de una sustancia en una región corporal usando iluminación con al menos una única longitud de onda. En algunas realizaciones, la longitud de onda se selecciona para corresponder a una longitud de onda característica que se absorbe o dispersa selectivamente por la sustancia. Por ejemplo, el estado redox de oxidasa de citocromo-c puede monitorizarse a una longitud de onda (o una selección de longitudes de onda) que es indicativa de la disponibilidad de oxígeno y la actividad metabólica del tejido. Como otro ejemplo, la despolarización de potasio se ve afectada por la hipoxia. Por tanto, la medición de cambios ópticos relacionados con el potasio es un indicador indirecto de cambios en la oxigenación. También pueden monitorizarse agentes de contraste, tales como verde de indocianina (ICG) usando la técnica de la presente invención, administrando el agente de contraste a través de vasos sanguíneos que perfunden la región de interés, pudiendo determinarse tanto la dinámica de los cambios en la concentración del agente de contraste como la concentración absoluta. Pueden monitorizarse otros analitos de tejido tales como bilirrubina, glucosa y urea, usando la selección apropiada de longitudes de onda para la iluminación.

20 Preferiblemente, una unidad de medición (un conjunto de iluminación, un conjunto de detección de luz y una disposición de transductor acústico) se sitúa en contacto próximo con la parte del cuerpo respectiva (por ejemplo, la piel que recubre el cráneo). Tal como se indicó anteriormente, el conjunto de iluminación está configurado y puede hacerse funcionar para iluminar la parte del cuerpo con al menos dos longitudes de onda. La disposición de transductor acústico está configurada y puede hacerse funcionar para transmitir radiación acústica al interior del mismo volumen desde el que el detector de luz capta luz dispersada.

25 El conjunto de detección de luz puede estar orientado para captar tanto luz dispersada hacia atrás como luz dispersada hacia delante.

30 La presente invención utiliza preferiblemente la formación de imágenes de una región de interés antes de o simultáneamente con la aplicación de mediciones a la misma. Esto es para ayudar a determinar una colocación óptima de un sistema de medición (su dispositivo de sonda) para proporcionar la condición de funcionamiento optimizada para mediciones. La formación de imágenes puede implementarse usando ultrasonido, resonancia magnética (RM), tomografía computerizada (TC) o tomografía de emisión de positrones (PET). Si se usa la formación de imágenes basada en ultrasonidos, puede implementarse usando o no la misma disposición de transductor de ultrasonidos que se usa para mediciones.

35 Preferiblemente, la invención también prevé usar radiación de ultrasonidos para determinar parámetros de sangre en la región de interés tales como flujo sanguíneo, perfil de velocidad de tejido, etc. Con este fin, se analizan las reflexiones de radiación de ultrasonidos desde la región irradiada usando cualquiera de las técnicas basadas en Doppler adecuadas conocidas. La radiación de ultrasonidos incidente puede ser en forma de ondas continuas o impulsos (puertas).

Por tanto, según la presente invención, se proporciona un dispositivo según la reivindicación 1.

45 Según la invención, se proporciona además un método según la reivindicación 17.

Se proporciona también un dispositivo de sonda para su uso en un sistema para monitorizar propiedades de tejido en el cuerpo de un humano, comprendiendo la sonda: una estructura de soporte configurada para entrar en contacto con una parte del cuerpo, portando dicha estructura de soporte una disposición de al menos dos puertos de salida de luz dispuestos en una relación separada y que pueden conectarse a un conjunto de fuente de luz, una disposición de puertos de entrada de luz dispuestos en una relación separada y que pueden conectarse a un conjunto de detección de luz, y al menos un puerto de salida acústico de una unidad acústica, siendo la disposición de los puertos de luz y el puerto acústico tal como para permitir la selección de al menos uno de dichos puertos de salida de luz, al menos uno de los puertos de entrada de luz y al menos uno de los puertos de salida acústicos de manera que la radiación acústica de un intervalo de frecuencias predeterminado procedente de dicho al menos un puerto de salida acústico seleccionado y la luz de iluminación procedente de dicho al menos un puerto de salida de luz seleccionado se solapan dentro de una región de interés en el cuerpo, y dicho al menos un puerto de salida de luz capta la luz dispersada desde la región de solapamiento y la luz dispersada desde fuera de la región de interés.

60 Descripción de las figuras

Para entender la invención y ver cómo puede llevarse a cabo en la práctica, se describirá ahora la realización preferida, sólo a modo de ejemplos no limitativos, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

65 las figuras 1A a 1C ilustran esquemáticamente tres ejemplos diferentes, respectivamente, de un sistema de monitorización según la invención para monitorizar una región de interés en el cuerpo de un humano o animal;

la figura 1D es un diagrama de flujo de un método de la presente invención;

la figura 1E es un diagrama de flujo de un ejemplo de una técnica de medición de la presente invención;

las figuras 2A y 2B ilustran esquemáticamente los principios de un esquema de medición según un ejemplo de la invención;

la figura 2C pone como ejemplo otro posible ejemplo de afectar a una longitud de trayectoria óptica eficaz de fotones marcados dispersados desde una región de interés;

la figura 3 es un diagrama de flujo de un ejemplo de un método de la invención que utiliza el esquema de medición de las figuras 2A y 2B;

las figuras 4A y 4B ilustran esquemáticamente dos ejemplos de la configuración del sistema de monitorización adecuada para monitorizar la saturación de oxígeno en la vena yugular interna de un humano;

las figuras 5A y 5B ilustran esquemáticamente dos ejemplos de configuración de una unidad de medición adecuada para usarse en el sistema de la presente invención para llevar a cabo la detección del/de los parámetro(s) requerido(s) de una región de interés usando un método de oscilador local;

las figuras 6A y 6B ilustran esquemáticamente dos ejemplos de configuración de una unidad de medición adecuada para usarse en el sistema de la invención utilizando una disposición de transductor acústico de disposición desfasada;

las figuras 7A-7B y 8A-8B ejemplifican diversas configuraciones de una estructura de soporte (sonda) que porta al menos parte de una unidad de medición.

Descripción detallada de la invención

Se hace referencia a las figuras 1A-1C que ilustran esquemáticamente tres ejemplos específicos pero no limitativos de un sistema de medición, designado generalmente como (100), configurado y que puede hacerse funcionar según la invención para mediciones no invasivas de uno o más parámetros (propiedades de componente de tejidos) de una región (200) de interés en el cuerpo de un humano o animal. Esto puede ser un nivel de saturación de oxígeno, o diversos otros parámetros tales como la concentración de un analito en la sangre del paciente, o la perfusión de un analito/metabolito en tejidos. Para facilitar el entendimiento, se usan los mismos números de referencia para identificar componentes que son comunes en todos los ejemplos de la invención.

El sistema (100) incluye una unidad (101) de medición y una unidad (120) de control. La unidad (101) de medición incluye: una unidad (101C) óptica formada por un conjunto (101A) de iluminación y un conjunto (102A) de detección de luz; y una unidad acústica formada por una disposición (110) de transductor. La unidad (120) de control está configurada para controlar el funcionamiento de la unidad (101) de medición y para procesar y analizar los datos medidos generados por la unidad (101) de medición.

El conjunto (101A) de iluminación puede incluir una o más unidades iluminadoras asociadas con una o más ubicaciones, respectivamente, con respecto a la región de interés. De manera similar, el conjunto (102A) de detección puede incluir una o más unidades de detector asociadas con una o más ubicaciones de detección, respectivamente. La unidad iluminadora puede incluir uno o más elementos de iluminación; y la unidad de detector puede incluir uno o más elementos de detección de luz. El elemento de iluminación está formado por un emisor de luz y posiblemente también una unidad de guía de luz (por ejemplo, una fibra óptica o un haz de fibras ópticas); el elemento de detección de luz está formado por un sensor de luz y posiblemente también una unidad de guía de luz (por ejemplo, fibra óptica o haz de fibras ópticas).

En el ejemplo de la figura 1A, el conjunto (101A) de iluminación incluye una única unidad iluminadora, y el conjunto (102A) de detección de luz incluye una única unidad de detector. Esto no significa necesariamente un único elemento de iluminación y/o un único elemento de detección, sino que puede referirse a una disposición de elementos de iluminación siempre que estén asociados con la misma ubicación con respecto a la región de interés, y/o una disposición de elementos de detección asociados con la misma ubicación en relación con la región de interés.

La unidad (101C) óptica y la unidad (110) acústica pueden conectarse a la unidad (120) de control por medio de cables o medios inalámbricos. La unidad (120) de control es normalmente un sistema informático que incluye entre otros una unidad de suministro de potencia (no mostrada); un panel de control con funciones de entrada/salida, un elemento (120A) de presentación de datos (pantalla); un elemento (120B) de memoria; y un elemento (120C) de procesamiento y análisis de datos (por ejemplo CPU). También se proporciona en la unidad (120) de control un generador (122) de señales (por ejemplo generador de funciones y control de fase) configurado y que puede

hacerse funcionar para controlar el funcionamiento de la disposición (110) de transductor, y un elemento (123) apropiado configurado para hacer funcionar la unidad (101C) óptica. La CPU (120C) está preprogramada para recibir datos medidos (MD) procedentes del conjunto (102A) de detección y para procesar estos datos para determinar el/los parámetro(s) deseado(s) de la región de interés, por ejemplo, el nivel de saturación de oxígeno.

En los presentes ejemplos, la unidad (101) de medición está configurada como una sonda que tiene una estructura (403) de soporte (preferiblemente flexible) que va a ponerse sobre la parte del cuerpo que va a medirse. La estructura (403) de soporte porta al menos parte del conjunto (101A) de iluminación (al menos un puerto de salida de luz - único puerto de salida (OP) en el ejemplo de la figura 1A y múltiples puertos en los ejemplos de las figuras 1B-1C) y al menos parte del conjunto (102A) de detección (al menos un puerto de entrada de luz- único puerto de entrada (IP) en el ejemplo de la figura 1A y múltiples puertos en los ejemplos de las figuras 1B-1C).

Debe entenderse que el puerto de salida de luz (OP) puede ser solidario con el/los elemento(s) emisor(es) de luz o puede estar constituido por un extremo distal de una unidad de fibra óptica conectada en su otro extremo al/a los elemento(s) emisor(es) de luz ubicados fuera de la estructura de soporte (por ejemplo, en la unidad de control). De manera similar, el puerto de entrada de luz (IP) puede ser solidario con el/los elemento(s) de detección(s) de luz o puede estar constituido por un extremo distal de una unidad de fibra óptica que por su otro extremo se conecta al/a los elemento(s) de detección de luz ubicado(s) fuera de la estructura de soporte (por ejemplo, en la unidad de control).

Generalmente, el conjunto (101A) de iluminación puede configurarse para producir luz de una única longitud de onda. Preferiblemente, el conjunto (101A) de iluminación está configurado para generar luz de al menos dos longitudes de onda diferentes. Con este fin, el conjunto de iluminación puede incluir al menos dos emisores de luz (por ejemplo, diodos láser), por ejemplo uno que emite fotones de ancho de banda estrecho de una longitud de onda dentro del intervalo de desde 605 nm hasta 805 nm y el otro que emite fotones de una longitud de onda dentro del intervalo de desde 800 nm hasta 1300 nm; o puede incluir una fuente de luz de banda ancha. Por ejemplo, el conjunto (101A) de iluminación puede estar preprogramado por ejemplo para producir los componentes de longitud de onda diferentes en diferentes momentos, o producir simultáneamente componentes de longitud de onda con diferente modulación de frecuencia y/o fase. Por consiguiente, la unidad (120) de control está preprogramada para identificar, en una señal generada por el conjunto (102A) de detección, la longitud de onda correspondiente de la luz que irradia, usando análisis de tiempo y/o fase y/o frecuencia. El conjunto de detección puede incluir un filtro de frecuencia apropiado.

Por tanto, el conjunto (101A) de iluminación puede incluir (un) emisor(es) de luz portado(s) por la estructura (403) de soporte y que se comunica(n) con la unidad (120) de control usando cables (106) o transmisión de señal inalámbrica. Alternativamente, el/los emisor(es) de luz puede(n) ubicarse fuera de la estructura (403) de soporte (por ejemplo, dentro de la unidad (120) de control) y el conector (106) está constituido por un conjunto de guía de luz (por ejemplo, fibras ópticas) para guiar la luz al puerto de salida de luz (OP) ubicado sobre la estructura (403) de soporte.

El conjunto (102A) de detección incluye uno o más detectores de luz. Éste puede ser un tubo fotomultiplicador, fotodiodo, fotodiodo de avalancha, o preferiblemente una disposición de píxel de imagen, por ejemplo, CCD o una disposición de fotodiodos. El/los detector(es) puede(n) albergarse fuera de la estructura (403) de soporte (sonda), por ejemplo, puede ubicarse dentro de la unidad (120) de control, y puede guiarse la luz devuelta (respuesta de luz) desde el puerto de entrada (IP) del conjunto de detección por medio de medios (105) de guía de luz (por ejemplo, fibras ópticas). Alternativamente, el/los detector(es) puede(n) ubicarse en la estructura de soporte y el conector (105) está configurado para conectar una salida eléctrica del/de los detector(es) indicativo(s) de datos medidos (MD) a la unidad (120) de control.

Debe entenderse también que los conectores (105) y (106) pueden ser cables eléctricos que conectan la unidad (120) de control al conjunto de iluminación y el conjunto de detección ubicado sobre la sonda (403), o la conexión puede ser inalámbrica.

Por tanto, generalmente, los términos “conjunto de iluminación” y “conjunto de detección” que se portan mediante una estructura de soporte que se pone en contacto con una parte del cuerpo que va a medirse, están constituidos por al menos puertos de transmisión y recepción de luz.

Debe observarse que, para los fines de la presente invención, el puerto de entrada de luz del conjunto (102A) de detección puede ser mayor que el usado para la formación de imágenes por medio de luz difusa. En la formación de imágenes por luz difusa, la localización se consigue mediante puertos de entrada pequeños; de lo contrario se capta luz de un volumen grande. Según la invención, se desea la captación de luz de un volumen grande, puesto que la localización se consigue mediante el marcado de ultrasonidos. Por tanto, el puerto de entrada del conjunto (102A) de detección está optimizado para captar la luz de un volumen sustancialmente grande de tejido y/o sangre, usando por ejemplo detectores de área grande o cámaras CCD o una disposición de detectores que comprende un único puerto de entrada.

Tal como se indicó anteriormente, el conjunto (102A) de detección puede incluir dos detectores separados o una

disposición de detectores. Cada detector puede acoplarse a un filtro de paso de banda configurado para transmitir luz de una correspondiente de las longitudes de onda producidas por el conjunto (101A) de iluminación. Los filtros de paso de banda pueden incluir filtros ópticos de paso alto, paso bajo y paso de banda. Alternativamente pueden usarse detectores de ancho de banda estrecho.

La disposición (110) de transductor puede ubicarse sobre la estructura (403) de soporte y conectarse a la unidad (120) de control (su generador (122) de señal y la CPU (120C)) usando cables y/o fibras (107) ópticas y/o usando medios inalámbricos. Alternativamente, el conector (107) puede constituir una unidad de guía acústica para conectar el/los transductor(es) ubicado(s) fuera de la estructura de soporte (por ejemplo, en la unidad (120) de control) a un puerto (245) de salida acústico sobre la estructura de soporte.

En el caso de que los detectores de luz reales se sitúen sobre la estructura (sonda) (403) de soporte flexible, los detectores se aíslan preferiblemente de manera mecánica y eléctrica de manera que las ondas acústicas que se propagan desde el puerto (245) de salida acústico afectan mínimamente a la captación de fotones mediante los detectores y la transducción de señales de luz en señales electrónicas. Si la disposición (110) de transductor de ultrasonidos se sitúa también sobre la sonda (403), entonces la configuración es tal que impide que señales de RF y otras señales electrónicas generadas por la disposición de transductor interfieran con la captación de fotones mediante los detectores y con la transducción de señales de luz en señales electrónicas. Esto se implementa usando una disposición de apantallamiento, que incluye por ejemplo aislamiento eléctrico de los detectores mediante materiales apropiados que son malos conductores, o creando una jaula de Faraday alrededor de los detectores (elementos de detección), o creando un aislamiento mecánico usando materiales apropiados que atenúan la propagación de ondas acústicas transversales a través de la propia sonda o a través de los tejidos corporales. Tal como se indicó anteriormente, pueden conectarse detectores a la sonda (403) usando puertos de conexión (posiblemente desmontables). Los puertos de conexión están configurados para aislar señales mecánicas y eléctricas a las frecuencias generadas mediante la disposición de transductor de ultrasonidos y a otras frecuencias.

La disposición (110) de transductor puede ser un único elemento acústico, configurado y que puede hacerse funcionar para emitir haces acústicos enfocados o no enfocados o emitir impulsos acústicos; o una disposición desfasada piezoeléctrica que puede producir haces acústicos con dirección, enfoque, duración y fase variables; o puede ser una disposición de unidades de silicio u otras unidades de generación de presión configuradas como un único elemento o una disposición de elementos (disposición desfasada); o una sonda de formación de imágenes de ultrasonidos completa que comprende unidades de transmisión y recepción. La disposición de transductor puede conectarse a un amplificador (no mostrado) ubicado dentro de la unidad (120) de control y que puede hacerse funcionar para amplificar las señales electrónicas generadas por el generador (122) de señal. La unidad de control está preprogramada para hacer funcionar la disposición (110) de transductor (por medio del generador (122) de señal) de una manera predeterminada tal como se describirá a continuación.

Además, la disposición (110) de transductor puede incluir una disposición de elementos de ultrasonidos generados por láser (LGU) acoplados a una fuente láser que puede emitir impulsos de luz cortos (por ejemplo, del orden de 10 nseg-100 μ seg). Estos impulsos de luz cortos se transmiten a la disposición (110) de transductor por medio de fibras ópticas para producir ondas acústicas a una frecuencia, tiempo y duración deseada. El inicio de impulsos de luz emitidos en cada elemento puede experimentar un retraso de tiempo relativo entre los elementos. Este retraso crea un retraso de fase entre las ondas acústicas generadas en cada elemento y puede usarse para enfocar o agitar los haces generados hacia una ubicación deseada (es decir la región (200) de interés). Los elementos para los transductores de ultrasonidos generados por láser se conocen en la técnica, por ejemplo tal como se da a conocer en la solicitud PCT WO03057061. Usar una disposición de transductor de este tipo hará que la sonda (403) sea más barata, puesto que los elementos de la sonda son fibras ópticas. Cuando se usan elementos LGU, la unidad (120) de control controla la activación de las fuentes láser que emiten impulsos cortos para crear ondas acústicas, según una realización de la presente invención, en referencia a la activación del generador de señal. Por ejemplo, la unidad (120) de control puede activar los láseres de manera que emiten una serie de impulsos cortos de manera consecutiva para crear una duración específica de ráfagas acústicas; o la unidad (120) de control puede controlar la amplitud de los impulsos láser, de manera que la amplitud de las ondas acústicas generadas por los elementos LGU se determina según una realización específica de la invención tal como se describirá a continuación.

El conjunto (102A) de detección genera señales electrónicas en respuesta a la amplitud y la fase de fotones que alcanzan el puerto de entrada (IP). Estas señales electrónicas pueden filtrarse mediante filtros analógicos o digitales, por ejemplo filtros de paso de banda, que se proporcionan de manera apropiada conectados al elemento (120C) de procesamiento de datos de la unidad (120) de control o siendo una parte de este elemento de procesamiento. El ancho de banda de estos filtros puede fijarse o cambiarse mediante la unidad (120) de control. El ajuste de ancho de banda puede realizarse ópticamente mediante la detección heterodina o usando una pluralidad de filtros que tienen diferentes anchos de banda, o mediante filtros ajustables que están acoplados a cada detector. Alternativamente, los filtros pueden ser electrónicos. Preferiblemente, antes de realizar las mediciones reales, se proporciona una colocación óptima de los conjuntos de la unidad óptica y de la unidad acústica con respecto a la región (200) de interés para satisfacer una condición de funcionamiento para mediciones. La condición de funcionamiento es tal que tanto la luz (250) de iluminación (al menos una parte de la misma) como la radiación (255) acústica irradian la misma región (volumen) simultáneamente, aunque no se solapan sustancialmente en regiones exteriores; y que el conjunto

de detección detecta luz dispersada desde la región (200) de interés y regiones fuera de la misma. En general, la colocación de la unidad óptica y disposición de transductor con respecto a la región (200) de interés es tal que permite distinguir entre fotones dispersados captados de la región (200) y las regiones (11) fuera de esta región, usando marcado acústico de luz. Tal como se describirá más abajo, la región de interés puede identificarse mediante la unidad (120) de control.

Tal como se indicó anteriormente, la colocación previa puede llevarse a cabo usando una formación de imágenes por ultrasonidos. Puede usarse un sistema de formación de imágenes de cualquier configuración adecuada conocida, que puede utilizar la misma disposición (110) de transductor usada para el proceso de medición u otro(s) transductor(es) de ultrasonidos. Las imágenes de ultrasonidos de una parte del cuerpo que contiene la región (200) de interés se adquieren y analizan mediante la unidad (120) de control (que en este caso se instala con un elemento de procesamiento de imagen adecuado) u otro sistema informático preprogramado de manera apropiada, para determinar la colocación óptima de la unidad (101) óptica (concretamente el conjunto (101A) de iluminación y el conjunto (102A) de detección) en relación con la región de interés y en relación con la unidad (110) acústica.

El conjunto (101A) de iluminación se sitúa preferiblemente a la distancia más corta de la región (200) de interés. Preferiblemente, el conjunto (101A) de iluminación se sitúa de manera que una trayectoria de luz entre el conjunto (101A) de iluminación y la región (200) es la que sufre la menor atenuación a las longitudes de onda elegidas para las mediciones, comparado con las otras trayectorias. Una distancia entre el conjunto (101A) de iluminación y la unidad (101B) de detección se determina preferiblemente para que sea al menos igual a y preferiblemente mayor que una distancia entre el conjunto (101A) de iluminación y la región (200).

Preferiblemente, la estructura (403) de soporte está configurada para definir diversas posiciones para unir el conjunto (102A) de detección y/o el conjunto (101A) de iluminación para que estén a la distancia correcta entre ellos. Por ejemplo, estas posiciones pueden determinarse usando una barra deslizante (no mostrada) que está unida al conjunto (102A) de detección de luz y puede fijarse a la estructura (403) de soporte usando un tornillo o pasador pequeño. Alternativamente, se proporcionan una pluralidad de puertos de salida de luz y/o pluralidad de puertos de entrada de luz sobre la estructura (403) de soporte y la unidad (120) de control funciona para seleccionar la(s) fuente(s) de luz apropiada(s) y el/los detector(es) de luz apropiado(s) (puerto de salida de luz y puerto de entrada de luz) para mediciones. Esta selección está basada en las señales generadas por cada detector y en la geometría de la parte del cuerpo y la posición de la región de interés en la misma.

Adicionalmente, el conjunto (101A) de iluminación y el conjunto (102A) de detección se sitúan de manera que el puerto de salida de luz (OP) del conjunto de iluminación y el puerto de entrada de luz (IP) del conjunto de detección están en contacto próximo con la piel (10) externa de la parte del cuerpo. Opcionalmente, se usa un aceite o adhesivo de adaptación del índice para reducir la reflexión de luz desde la piel (10) externa. El adhesivo puede usarse para fijar la estructura (403) de soporte a una ubicación específica sobre la parte del cuerpo. Alternativa, o adicionalmente, puede usarse una correa para impedir el movimiento de la estructura (403) de soporte.

Una vez que se fija la posición de los conjuntos de iluminación y detección, la disposición (110) de transductor acústico se coloca de manera que las ondas (255) acústicas generadas mediante la disposición (110) de transductor se acoplan en la parte del cuerpo apropiada, se propagan a través de la misma y alcanzan la región (200) de interés. Por ejemplo, en el caso de que los conjuntos de iluminación y detección se sitúen apropiadamente para iluminar y captar la luz dispersada por la región (200), la disposición (110) de transductor se sitúa de manera que las ondas (255) acústicas se propagan a través de la misma parte de la región (200) desde la que se detectan los fotones (250) dispersados, por el conjunto (102A) de detección. La disposición (110) de transductor puede fijarse a una ubicación apropiada usando un adhesivo transmisor de ultrasonidos o material de acoplamiento acústico (tal como gel o un adhesivo de hidrogel, o pegamento compatible con ultrasonidos), y opcionalmente una correa para fijar el transductor a una ubicación. La disposición (110) de transductor de ultrasonidos puede configurarse como un transductor de disposición desfasada que produce un haz enfocado que se escanea por una región (10) de piel que recubre la parte del cuerpo.

Habiendo colocado de manera óptima los conjuntos de iluminación y detección y la disposición de transductor acústico, se toman mediciones haciendo funcionar de manera apropiada la unidad (101) de medición. La unidad (120) de control acciona el conjunto (101A) de iluminación para generar fotones (250) (preferiblemente de al menos dos longitudes de onda diferentes). El conjunto (101A) de iluminación puede configurarse y puede hacerse funcionar para producir una corriente continua de fotones (250) (CW), o una corriente modulada en tiempo (a una determinada frecuencia W), o un tren de impulsos. Los fotones (250) se propagan a través de la parte del cuerpo y alcanzan la región (200). Una parte de los fotones (250) se absorbe por la región (200) y una parte de los fotones (250) se dispersa por esta región (200) y por sus alrededores (11). Una parte de los fotones (250) dispersados se propaga a través de la parte del cuerpo (alrededores de la región de interés) y alcanza el conjunto (102A) de detección. Este último capta al menos una parte de estos fotones y genera los datos medidos (MD) indicativos de los mismos, es decir, una señal eléctrica en respuesta al número de fotones que se captan en el puerto de entrada (IP) del conjunto de detección en un punto específico en el tiempo para cada longitud de onda que se irradia generada por el conjunto (101A) de iluminación.

Debe observarse que, en el caso de que el conjunto (102A) de detección esté separado del conjunto (101A) de iluminación una distancia igual a o mayor que dos veces la distancia mínima entre la región (200) y el conjunto (101A) de iluminación, el conjunto (102A) de detección capta tanto fotones dispersados hacia atrás como hacia delante. En el caso de que el conjunto (101A) de iluminación incluya un láser con una longitud de coherencia mayor que la trayectoria óptica de los fotones dispersados en el tejido, se genera un patrón de interferencia que da como resultado una imagen de moteado sobre el puerto de entrada (IP) del conjunto de detección. Para detectar y analizar la imagen de moteado, el conjunto (102A) de detección puede incluir una disposición de detectores con un tamaño individual comparable al del moteado individual.

La figura 1D ilustra un diagrama de flujo de las etapas principales en un método de la presente invención para la medición en el cuerpo de un humano. Las unidades óptica y acústica se aplican apropiadamente al cuerpo. La unidad óptica se hace funcionar (mediante la unidad de control) para iluminar el cuerpo con al menos una longitud de onda. A medida que los fotones (250) iluminan la región (200), se hace funcionar la disposición (110) de transductor con al menos dos condiciones de funcionamiento diferentes definidas variando al menos una característica de la radiación (255) acústica. La radiación acústica se propaga a través del cuerpo para irradiar un volumen de la región (200) desde el que se detectan los fotones (250) dispersados por el conjunto (102A) de detección. El volumen marcado corresponde a este volumen irradiado acústicamente en el momento de la medición. La interacción de las ondas (255) acústicas con los fotones (250) da como resultado que la frecuencia de los fotones (250) se desplace por la frecuencia de las ondas (255) acústicas. Además, los fotones (250) dispersados dentro del volumen marcado experimentan una modulación de la longitud de trayectoria óptica que resulta de la modulación de la densidad de los centros de dispersión y de su movimiento inducido acústico. La radiación acústica que se hace funcionar con al menos dos condiciones diferentes irradia el volumen marcado. Las dos condiciones corresponden a dos longitudes de trayectoria óptica eficaces diferentes de fotones marcados dispersados dentro del volumen marcado. Las longitudes de trayectoria óptica eficaces dependen del volumen del volumen marcado y/o de los cambios en la eficacia de marcado de los fotones dispersados dentro del volumen marcado. El conjunto (102A) de detección detecta los fotones modulados ("fotones marcados") y los fotones no modulados a la frecuencia original ("fotones no marcados") en las dos condiciones de medición, para cada una de las longitudes de onda de iluminación. El conjunto (102A) de detección genera datos medidos (MD) (señales eléctricas) indicativos de los fotones detectados. La parte de datos medidos correspondiente a los fotones marcados se denomina "señal marcada".

La unidad (120) de control procesa los datos medidos (MD) para determinar una relación entre las partes de datos correspondientes a los diferentes fotones marcados, es decir, los fotones marcados que tienen longitudes de trayectoria eficaces diferentes como resultado de diferentes características de la radiación acústica. Esta relación entre las partes de datos es indicativa de una diferencia en la atenuación óptica, y por tanto es indicativa de una propiedad de tejido dentro de la región del cuerpo iluminada e irradiada acústicamente. Ejemplos del funcionamiento de unidad de acústica que proporciona las diferentes características de la radiación acústica se describirán más abajo con referencia a las figuras 2A-2C.

El procesamiento de datos incluye un algoritmo apropiado según el tipo de detección usada. Por ejemplo, en el caso de un único detector (de área grande), una técnica de detección heterodina conocida (por ejemplo, descrita en Lev A. and B.G. Sfez *Optics Letters* (2002) 27 (7) 473-475) se usa para extraer, de los datos medidos, una parte de datos indicativa de la señal de los fotones marcados. Cuando se usa una cámara CCD y se detecta una imagen de moteado completa, puede usarse por ejemplo otra técnica adecuada conocida descrita por Leveque-Fort *et al.* en *Optics Communication* 196 127-131 (2001) para determinar la señal óptica de los fotones dispersados desde el volumen particular que se marca por las ondas acústicas. A continuación se describen otros algoritmos posibles.

Tal como se indicó anteriormente, puede proporcionarse más de un puerto de entrada de luz (IP) así como más de un puerto de salida de luz (OP) en el sistema (100) de medición. Esto se ejemplifica en la figura 1B. A continuación, un sistema (100) de medición utiliza un par de puertos de entrada de luz (IP₁) e (IP₂) y un par de puertos de salida de luz (OP₁) y (OP₂). Debe entenderse que pueden usarse más de dos puertos de entrada/salida. Además, cada puerto puede servir como puerto de entrada y salida de luz doble, usando un combinador/separador de fibras que acopla luz en y fuera de una fibra óptica. Los puertos pueden estar dispuestos en una disposición unidimensional o una disposición bidimensional para mejorar la flexibilidad de uso.

La figura 1C ejemplifica un sistema (100) de medición que tiene una disposición algo diferente de puertos de entrada y salida (o fuentes y detectores de luz) dentro de una sonda (403) flexible. A continuación, el puerto de luz (OP₁) funciona como puerto de salida (asociado con el conjunto de iluminación), los puertos de luz (OP₂) e (IP₁) funcionan respectivamente como puertos de salida y entrada (asociados con los conjuntos de iluminación y detección), y el puerto de luz (IP₂) funciona como puerto de entrada (asociado con el conjunto de detección).

En los ejemplos de las figuras 1A-1C, el puerto (245) de salida acústico (o disposición de transductor) está ubicado entre los puertos de entrada y salida de luz. Sin embargo, debe entenderse que el puerto (245) acústico puede situarse en cualquier ubicación sobre la sonda (403) flexible (es decir a la derecha del puerto de salida de luz (OP) o la izquierda del puerto de entrada de luz (IP)). Pueden usarse diversos puertos de salida acústicos, en diferentes ubicaciones a lo largo de la sonda (403) flexible, que se acoplan a la misma disposición de transductor o a diferentes

disposiciones de transductor. Debe entenderse también que el puerto (245) acústico puede ubicarse fuera de la sonda (403) flexible, portándose por su propia estructura de soporte configurada para unirse a la parte del cuerpo (por ejemplo la piel).

5 Cuando se usan diferentes disposiciones de transductor acústico, las disposiciones de transductor pueden generar ondas acústicas de la misma modulación de frecuencia, o cada una puede generar una modulación de frecuencia diferente. Cuando se generan diferentes frecuencias, la unidad (120) de control controla la modulación en cada
10 disposición de transductor según las ubicaciones espaciales de cada puerto de salida asociado con cada disposición de transductor, de manera que se analiza la luz que se propaga a través del mismo volumen que el de la propagación de las ondas acústicas y que se capta a través de uno o diversos puertos de entrada de luz basándose en la modulación de frecuencia correcta de la disposición de transductor correspondiente (tal como se describirá a continuación para una disposición de transductor de este tipo). Las diferentes disposiciones de transductor pueden generar ondas acústicas en los mismos intervalos de tiempo, o durante diferentes intervalos de tiempo.

15 Tal como se indicó anteriormente, una región de interés puede identificarse mediante el sistema (100) de medición. Esto se lleva a cabo durante el funcionamiento del sistema en un modo de calibración. Los haces acústicos generados mediante la disposición de transductor o mediante una pluralidad de tales disposiciones, irradian una pluralidad de regiones de parte del cuerpo por debajo de la sonda (403), usando por ejemplo una disposición desfasada para escanear a través de diferentes regiones. Simultáneamente, se introducen fotones mediante el
20 conjunto de iluminación para irradiar la parte del cuerpo. Los fotones dispersados se detectan mediante el conjunto de detección. La unidad (120) de control analiza señales de luz marcadas y no marcadas asociadas con cada región, tal como se describió anteriormente y se ejemplificará más específicamente más abajo. A continuación, se usan las señales procesadas para determinar un parámetro de cada región. Los parámetros determinados pueden compararse con datos de referencia para identificar la región de interés. Por ejemplo, se define un valor umbral (antes de aplicar las mediciones reales) para un coágulo sanguíneo o una hemorragia que ocupa un volumen predefinido dentro de una región de interés. A continuación se comparan los parámetros medidos con el valor umbral. La región de interés se identifica como una región que tiene un parámetro determinado con un valor mayor (o menor, o igual con un determinado margen) comparado con el umbral. Como otro ejemplo, se define un valor umbral diferente para un volumen isquémico dentro de una región de interés. A continuación se comparan los
25 parámetros determinados con el umbral para determinar una región de interés.

El sistema (100) de medición puede hacerse funcionar para identificar una región de interés que tiene un coeficiente de dispersión predeterminado. La colocación óptima de los conjuntos de iluminación, de detección y acústico, que tienen una pluralidad de puertos de entrada y salida, puede determinarse escaneando un haz acústico por diferentes
35 ubicaciones dentro del cuerpo y determinando por ejemplo el espectro de autocorrelación o potencia de las señales generadas por cada unidad de detección en respuesta a los fotones dispersados desde volúmenes diferentes dentro de la región del cuerpo que se solapa con el haz acústico. Como el ancho de línea del espectro de autocorrelación o potencia de las señales marcadas (moduladas en frecuencia), alrededor de la frecuencia de la radiación acústica, depende del coeficiente de dispersión del volumen marcado, la unidad de control puede hacerse funcionar para monitorizar el ancho de línea, cuando se usa el haz de ultrasonidos para marcar de manera óptima un volumen que tiene propiedades de dispersión predeterminadas (por ejemplo un recipiente de fluido tal como una mezcla de sangre o fluido extravascular).

Una región de interés también puede definirse por el operario del sistema (por ejemplo, que define los límites de la
45 región), y los parámetros indicativos de esta región pueden registrarse mediante la unidad (120) de control. La unidad (120) de control determina las distancias entre la región de interés y el puerto (245) de salida acústico y los puertos de entrada y salida de luz. Por tanto, la unidad (120) de control determina una distancia apropiada que debe proporcionarse entre el puerto de salida de luz y el puerto de entrada de luz, de manera que los fotones (250) del puerto de salida de luz se propagarán a través de la región (200) de interés antes de alcanzar el puerto de entrada (IP). La unidad (120) de control puede seleccionar qué puertos de salida y entrada se usan de una pluralidad de puertos de luz dispuestos en diferentes ubicaciones especiales, de manera que al menos un puerto de entrada capta fotones, emitidos desde al menos un puerto de salida, que se propagan a través del volumen de tejido a través del que se propagan las ondas (255) acústicas. Con referencia a la figura 1B o la figura 1C, la unidad (120) de control también determina cuál de los otros puertos de entrada de luz (por ejemplo el puerto de entrada/salida de luz (OP₂))
50 capta(n) los fotones que se propagan a través de los tejidos (11) circundantes y la región (200) no de tejido.

Adicionalmente, durante el modo de calibración, la unidad (120) de control determina un ancho de banda de frecuencia deseado Δf_1 que va a usarse durante las mediciones. Tal como se indicó anteriormente, la unidad (120) de control puede determinar el ancho de banda de frecuencia deseado Δf_1 que va a usarse durante las mediciones
60 como el correspondiente a un ancho de banda de frecuencia filtrado de manera óptima mediante filtros electrónicos analógicos o digitales conectados a los detectores de luz. El ancho de banda en el que estos filtros transmiten de manera óptima se fija o varía mediante la unidad (120) de control durante el funcionamiento del sistema. La unidad (120) de control controla una parte del ancho de banda de frecuencia generado por el generador (122) de funciones para corresponder al ancho de banda de frecuencia que puede transmitirse de manera óptima mediante los filtros electrónicos conectados a los detectores de luz. Alternativamente, se varía el ancho de banda de los filtros mediante la unidad (120) de control para corresponder a una parte del ancho de banda de frecuencia generado por el
65

generador de funciones.

Tras el modo de calibración, la unidad (120) de control hace funcionar puertos de luz de entrada y salida seleccionados, fijos modulando (que incluye la activación periódica de) las fuentes de luz conectadas sólo a los puertos de salida elegidos, o modulando los puertos de salida en sí mismos, y analizando las señales generadas mediante los detectores acoplados a los puertos de entrada elegidos.

La unidad (120) de control controla la generación dependiente del tiempo de las ondas acústicas moduladas en frecuencia. La unidad (120) de control determina además un periodo de tiempo Δt_1 necesario para la adquisición de señal de manera que se obtiene la relación señal a ruido (SNR) óptima para determinar un parámetro requerido (por ejemplo, la saturación de oxígeno) durante las mediciones. El periodo de tiempo Δt_1 es más corto que una diferencia de tiempo entre los latidos del corazón del sujeto, cuando se usa la oximetría de pulso para el análisis de datos. La unidad (120) de control determina también los parámetros de modulación de frecuencia de manera que el ancho de banda de frecuencia deseado Δf_1 , (o fase) se propaga a través del volumen (200) de tejido durante el periodo de tiempo Δt_1 . El inicio del periodo de tiempo Δt_1 es en el instante t_1 igual a aproximadamente el tiempo para que un impulso generado en el puerto (245) acústico alcance el volumen (200) de tejido. El instante t_2 se determina mediante $t_2 = t_1 + \Delta t_1$.

En los ejemplos de las figuras 1B-1C, se muestra el funcionamiento del aparato (100) en un "modo de monitorización" o modo de medición real. Considerando el ejemplo de la figura 1B, durante el modo de monitorización, la unidad (120) de control activa la(s) fuente(s) de luz asociada(s) con el puerto de salida de luz (OP_1) para emitir los fotones (250) y (251), y acciona la(s) fuente(s) de luz asociada(s) con el puerto de salida (OP_2) para emitir los fotones (252). Los puertos de luz pueden estar asociados con diferentes fuentes de luz o con una o más fuentes de luz común. Una única fuente de luz y preferiblemente dos fuentes de luz, que emiten luz de al menos dos longitudes de onda diferentes, están conectadas a los puertos de salida, mientras que una fuente de luz puede conectarse a más de un puerto de salida. Las fuentes de luz conectadas a diferentes puertos de salida, o los puertos de salida en sí mismos, pueden activarse durante diferentes periodos de tiempo y/o con diferentes características (tal como diferente frecuencia o fase de modulación), de manera que la unidad (120) de control puede distinguir entre datos medidos indicativos de los fotones (251) y (252) detectados captados por los puertos de entrada (IP_1) e (IP_2) del conjunto de detección.

La unidad (120) de control también activa el generador (122) de señal que, a su vez, activa la disposición (110) de transductor acústico para generar ondas (255) acústicas transmitidas a través del puerto (245) de salida acústico. La frecuencia (o fase) de onda acústica generada por el generador (122) de funciones se modula mediante la unidad (120) de control de manera que las ondas acústicas que alcanzan la región (200) de interés iluminada mediante los fotones (250) tendrá un ancho de banda de frecuencia predeterminado Δf_1 . Si el ancho de banda Δf_1 se fija, entonces la unidad (120) de control determina la modulación de frecuencia del generador de funciones que controla la generación de las ondas (255) acústicas, de manera que las ondas (255) acústicas moduladas a una frecuencia dentro de Δf_1 alcanzan el volumen (200) de tejido en el instante t_1 . Además, las ondas acústicas con una frecuencia dentro de Δf_1 no se propagan sustancialmente a través de otros tejidos durante el periodo de tiempo Δt_1 tras el instante t_1 . Por consiguiente, la unidad de control hace funcionar el conjunto (102A) de detección de manera que los detectores de luz asociados con los puertos de entrada (IP_1) e (IP_2) comienzan la captación de fotones en el instante t_1 y acaban el proceso de captación durante el instante t_2 . Alternativa o adicionalmente, la unidad (120) de control controla la activación de las fuentes de luz asociadas con los puertos de salida (OP_1) y/u (OP_2) en el instante t_1 y acaba la activación en el instante t_2 . Durante el periodo de tiempo Δt_1 , el puerto de entrada (IP_2) y/o el puerto de entrada (IP_1) captan los fotones (250) que se propagan a través de los mismos tejidos a través de los que se propagan las ondas (255) acústicas (se desprecia un retraso de tiempo en la propagación de fotones a través del tejido, que es del orden de un nanosegundo). Los fotones (251) no se propagan esencialmente a través de la misma región de tejido a través de la que se propagan las ondas acústicas que tienen una frecuencia dentro de Δf_1 durante el periodo de tiempo Δt_1 .

Se hace referencia a la figura 1E que describe más específicamente un ejemplo del funcionamiento del sistema y el procedimiento de procesamiento de datos considerando la configuración del sistema de la figura 1B o 1C. El puerto de entrada (IP_2) recibe los fotones (250) que incluyen fotones marcados y no marcados dispersados por los tejidos (11) circundantes y fotones marcados dispersados por el volumen de tejido de la región (200) de interés, mientras que el puerto de entrada (IP_1) recibe principalmente sólo fotones (251) no marcados dispersados por los tejidos (11) circundantes. Una señal que se genera por el conjunto (102A) de detección en respuesta a los fotones (250) captados en el puerto de entrada (IP_2) se denomina "señal A". Una señal generada por el conjunto (102A) de detección en respuesta a los fotones (251) captados en el puerto de entrada (IP_1) se denomina "señal B".

Según este ejemplo, se seleccionan dos modelos para describir la propagación de luz en un cuerpo de tejido de múltiples capas. Tales modelos se describen por ejemplo por Keinle *et al.* en *Physics in Medicine and Biology* 44: 2689-2702 (1999). Un modelo (modelo A) incluye los parámetros que representan algunos de los tejidos a través de los que se propagan fotones (251) desde el puerto de salida (OP_1) a través de un medio hasta que alcanzan el puerto de entrada (IP_1), y el otro modelo (modelo B) incluye los parámetros que representan algunos de los tejidos

5 en el medio a través del que se propagan los fotones (250) marcados hasta que alcanzan el puerto de entrada (IP_2). Los modelos incluyen parámetros conocidos, tales como los coeficientes de absorción y dispersión molar de células sanguíneas, y de hemoglobina oxigenada y hemoglobina desoxigenada a cada de las longitudes de onda de los fotones de iluminación. Además, los modelos pueden incluir el grosor de las capas, la presencia y el volumen de fluido en la trayectoria de luz y otros parámetros que se miden durante el funcionamiento del aparato (100). Algunos parámetros de tejido en el modelo pueden promediarse o pueden llevarse a cabo otras manipulaciones de los parámetros conocidos o medidos de los tejidos reales en los modelos A y B.

10 Dada una determinada amplitud de luz de iluminación, y la separación conocida entre el puerto de salida de luz (OP_1) y el puerto de entrada (IP_1), se usa el modelo A para calcular el flujo de fotones dependiente del tiempo esperado, o la intensidad de luz en el puerto de entrada del conjunto (102A) de detección. El flujo de fotones dependiente del tiempo esperado o la intensidad de luz se usa para calcular la señal esperada (denominada "señal C") que puede generarse por el conjunto (102A) de detección en respuesta a un flujo de fotones de este tipo. La señal C presenta en realidad datos teóricos para fotones no marcados en la ubicación del conjunto (102A) de detección, mientras que la señal B presenta datos medidos reales para fotones no marcados captados mediante el conjunto (102A) de detección.

15 Los parámetros del modelo A se ajustan (optimizan) de manera que la señal C se hace igual o se parece mucho a la señal B (mejor solución). Las técnicas de procesamiento de señal basadas en algoritmos de optimización, tales como red neuronal, pueden usarse para determinar de manera óptima los parámetros del modelo A. Los parámetros se usan para calcular las propiedades ópticas de algunos de los tejidos a través de los que se propagan los fotones (251).

20 En general puede suponerse que las propiedades ópticas de los tejidos fuera de la región de interés (es decir, dentro de las regiones (11)) a través de los que se propagan ambos fotones (250) y (251) son similares. Alternativamente, puede suponerse que determinando los parámetros y las propiedades ópticas de los tejidos a través de los que se propagan los fotones (251), pueden deducirse, dentro de un error razonable, las propiedades ópticas de los tejidos correspondientes a través de los que se propagan los fotones (250). Los parámetros calibrados mediante la señal B y las propiedades ópticas de los tejidos a través de los que se propagan los fotones (251) se usan entonces para calibrar (optimizar) el modelo B que describe la propagación de los fotones (250) a través de los tejidos circundantes.

25 La amplitud de la señal A dependiente del tiempo en todas las longitudes de onda de los fotones (250) se procesa mediante la unidad (120) de control usando técnicas conocidas en la técnica, tales como transformaciones de Fourier digitales y filtrado analógico o digital, para extraer, de toda la señal A, una parte de señal correspondiente a los fotones (155) marcados. Esta parte de señal se denomina "señal marcada A". La señal marcada A es la modulada a la frecuencia acústica generada mediante la disposición (110) de transductor. La amplitud de los espectros de potencia de la señal marcada A a la frecuencia acústica (o en relación con la frecuencia acústica), el ancho de modulación de sus espectros de potencia u otras características de la señal marcada A, tales como su fase, se denominan conjuntamente como "señal marcada procesada A" Esta señal marcada procesada A es indicativa en realidad tanto de la respuesta de los tejidos circundantes como de la respuesta de la región de interés marcada mediante la radiación acústica. Además, la señal A contiene información que no está modulada a la frecuencia acústica, denominada "señal no marcada A".

30 Según esta realización específica, la señal no marcada A también puede usarse en el procedimiento de procesamiento y análisis de datos, por ejemplo para determinar algunos de los parámetros desconocidos del modelo B y optimizar adicionalmente este modelo.

35 Tal como se indicó anteriormente, la unidad (120) de control procesa los datos medidos (usando un algoritmo apropiado según el tipo de detección usada) para extraer la parte de datos medidos indicativa de los fotones marcados, y procesar esta parte de datos para identificar una respuesta de luz de la región (200) (fotones dispersados en la región (200)) determinando una relación entre las señales marcadas correspondientes a longitudes de trayectoria eficaces diferentes de los fotones marcados.

40 Usando las técnicas indicadas anteriormente u otras adecuadas, es posible determinar la atenuación eficaz de los fotones a medida que se propagan a través de la región de interés. Con este fin, puede aplicarse radiación acústica de manera que las ondas (255) acústicas se propagan a través de diferentes profundidades de tejidos (por ejemplo, desplazando la disposición de transductor con respecto al cuerpo o usando un transductor de disposición de fase). Por consiguiente, pueden aislarse el coeficiente de absorción y el coeficiente de dispersión reducido para las dos longitudes de onda elegidas para la iluminación. Por ejemplo, usando una ecuación similar a la ecuación 4 de la referencia Lev *et al.* indicada anteriormente:

$$x = \frac{\gamma_6^O - \frac{\mu_{eff,6}}{\mu_{eff,8}} \gamma_8^O}{\left[(\gamma_8^H - \gamma_8^O) - \frac{\mu_{eff,6}}{\mu_{eff,8}} (\gamma_6^H - \gamma_6^O) \right]}$$

5 es posible determinar el nivel de saturación de oxígeno de la región de interés. A continuación, x es la fracción de desoxihemoglobina, γ son los coeficientes de extinción molar de oxihemoglobina (O) y desoxihemoglobina (H) a ambas longitudes de onda (en el documento al que se hace referencia, 6 significa 690 nm y 8, 820 nm) y $\mu_{eff,6}$ y $\mu_{eff,8}$ son los coeficientes de atenuación medidos a 690 y 820 nm, respectivamente.

10 La disposición (110) de transductor acústico (o su puerto de salida) se mantiene en una ubicación específica, que es óptima para que se propaguen las ondas acústicas a través del mismo tejido de volumen desde el que se detectan fotones dispersados mediante el conjunto de detección. El tamaño de haz del transductor (110) es tal que el volumen de sección transversal entre fotones y ondas acústicas se determina mediante la unidad (120) de control para conseguir una relación señal a ruido (SNR) alta.

15 La unidad (120) de control analiza fotones marcados dispersados tanto hacia atrás como hacia delante para determinar la atenuación óptica de la luz que se propaga a través de la región de interés. Por consiguiente, la unidad (120) de control no tiene que realizar una formación de imágenes de alta resolución de la región de interés, sino que en su lugar analiza los fotones captados dispersados dentro de un volumen significativo de los tejidos a los que se dirige.

20 La unidad (120) de control procesa la parte de los datos medidos, que está asociada con los fotones (250) marcados dispersados desde la región de interés, para determinar el parámetro deseado de la región de interés – la saturación de oxígeno en el presente ejemplo. Opcionalmente pueden usarse dos modalidades para determinar el nivel de saturación de oxígeno, una basada en medir el nivel de saturación de oxígeno promedio (conocido como oximetría) y la otra basada en medir el nivel de saturación de oxígeno correlacionado con los cambios en el volumen de sangre durante el ciclo cardíaco (conocido como oximetría de pulso).

La saturación de oxígeno S es una razón entre la concentración de hemoglobina oxigenada [HbO] y la concentración total de hemoglobina [HbT] en sangre:

$$S = [\text{HbO}] / [\text{HbT}] \quad (*100\%) \quad [1]$$

30

$$[\text{HbT}] = [\text{HbO}] + [\text{Hb}] \quad [2]$$

donde [Hb] es la concentración de hemoglobina desoxigenada.

35 La saturación S puede extraerse del coeficiente de atenuación medido para al menos dos longitudes de onda λ_1 y λ_2 , donde se conocen los coeficientes de absorción y dispersión molar para Hb y HbO en cada longitud de onda en la bibliografía. Debe observarse que pueden usarse más de dos longitudes de onda, para mejorar la sensibilidad de la medición.

40 A medida que las arterias se expanden, un volumen de sangre [HbT] se aumenta en $[\Delta\text{HbT}]$, por tanto la absorción cambia de manera periódica. La atenuación óptica a λ_1 y λ_2 se mide en puntos predeterminados (por ejemplo, el máximo y el mínimo de un espectro de potencia de la señal marcada o la señal marcada procesada, tal como se define a continuación) generados por el conjunto (102A) de detección durante un ciclo cardíaco. La saturación S puede calcularse a partir de las diferencias en la atenuación de luz (ΔOD^λ) en cada longitud de onda entre el máximo y mínimo:

45

$$\Delta OD^\lambda = (\gamma_{HbO}^\lambda [\Delta HbO] + \gamma_{Hb}^\lambda [\Delta Hb]) L^\lambda = (\gamma_{HbO}^\lambda S + \gamma_{Hb}^\lambda (1 - S)) [\Delta HbT] L^\lambda \quad [3]$$

donde $\gamma_{HbO}^\lambda, \gamma_{Hb}^\lambda$ son el coeficiente de atenuación molar de hemoglobina oxigenada y desoxigenada respectivamente, en la longitud de onda λ ($\lambda = \lambda_1, \lambda_2$), L^λ es la longitud de trayectoria óptica eficaz desde el conjunto de iluminación (su puerto de salida de luz) hasta el conjunto de detección (su puerto de entrada de luz), que representa la dispersión de tejido. El factor L^λ puede estimarse resolviendo la ecuación de difusión de fotones para la geometría de medición apropiada (por ejemplo tal como se da a conocer en A. Zourabian *et al.* "Trans-abdominal monitoring of fetal arterial blood oxygenation using pulse oximetry" Journal of Biomedical Optics 5(4), 391-405 (2000)).

Definiendo la razón R entre ΔOD^λ en cada longitud de onda λ_1 y λ_2 , suponiendo L^{λ_1} sustancialmente igual a L^{λ_2} , obtenemos:

$$R = \frac{\Delta OD^{\lambda_1}}{\Delta OD^{\lambda_2}} = \frac{[\gamma_{HbO}^{\lambda_1} S + \gamma_{Hb}^{\lambda_1} (1 - S)]}{[\gamma_{HbO}^{\lambda_2} S + \gamma_{Hb}^{\lambda_2} (1 - S)]} \quad [4]$$

donde la saturación S se extrae de la ecuación [4] cuando se miden ΔOD^{λ_1} y ΔOD^{λ_2} y se conocen los coeficientes de atenuación molar. En los casos en que L^{λ_1} no es sustancialmente igual a L^{λ_2} , puede determinarse empíricamente (véase la referencia anterior A. Zourabian *et al.*), o se determina la selección de longitud de onda de manera que los dos parámetros son sustancialmente iguales.

Cuando se monitoriza una región de tejido, o cuando existe una pulsación despreciable, se determina ΔOD^λ como la diferencia en un parámetro de la señal óptica entre dos condiciones de medición diferentes tal como se define a continuación.

Según una realización de la presente invención, la unidad de control analiza las señales generadas por el conjunto de detección en respuesta a cada longitud de onda λ_1, λ_2 generada por el conjunto de iluminación. Las señales marcadas correspondientes a fotones marcados captados se seleccionan mediante el conjunto de detección usando los principios de interferencia con un oscilador local, o mediante la unidad (120) de control usando análisis de frecuencias y/o la formación de imágenes de moteado. La amplitud y/o fase dependiente del tiempo de las señales marcadas para cada longitud de onda λ_1, λ_2 se almacena en la memoria de la unidad (120) de control, durante un periodo específico de tiempo determinado para optimizar la señal de salida, por ejemplo aumentar la SNR. Para determinar el nivel de saturación de oxígeno de la región de interés, la unidad (120) de control determina los cambios dependientes del tiempo en la atenuación de las señales marcadas en cada longitud de onda.

Considerando la determinación de la saturación de oxígeno de una región (200) de interés basándose en la oximetría, se usan las señales promediadas en el tiempo generadas por el conjunto de detección en respuesta a los fotones marcados de al menos dos longitudes de onda de iluminación captados por el puerto de entrada de luz, para determinar el nivel de saturación de oxígeno. El promediado en el tiempo puede realizarse durante escalas de tiempo mayores que la duración de un ciclo cardíaco.

Cuando se considera la oximetría de pulso usada para determinar el nivel de saturación de oxígeno, los cambios temporales (debidos al ciclo cardíaco) en el volumen de sangre se monitorizan mediante la unidad (120) de control monitorizando los cambios de baja frecuencia (0,5-2,5 Hz) en las señales generadas por el conjunto de detección en respuesta a los fotones marcados de al menos dos longitudes de onda de iluminación que alcanzan el puerto de entrada de luz del conjunto de detección. Puesto que la frecuencia de ultrasonidos es órdenes de magnitud mayor que el ritmo cardíaco, es posible promediar las señales sensibles a los fotones marcados durante una fracción del ciclo cardíaco para mejorar la SNR de la medición. Usando métodos de oximetría de pulso, se determinan simultáneamente tanto la saturación de oxígeno como la frecuencia del pulso.

La unidad (120) de control muestra el nivel determinado de saturación de oxígeno, junto con el ritmo cardíaco, en función del tiempo. El ritmo cardíaco se determina mediante análisis de baja frecuencia de las señales marcadas. La unidad (120) de control alerta opcionalmente usando un elemento de indicación adecuado (por ejemplo sonido y/o señal de luz), cuando el nivel de saturación de oxígeno cae por debajo de un determinado umbral (por ejemplo el 50% o el 70%).

En una realización de la presente invención, la unidad óptica está configurada como oxímetro de pulso, concretamente incluye el conjunto (101A) de iluminación configurado para generar luz de al menos dos longitudes de onda diferentes y el conjunto (102A) de detección de luz; y se usa en combinación con la disposición (110) de transductor acústico para mejorar de manera significativa las mediciones de oximetría de pulso. El sistema de medición puede configurarse para funcionar en un modo de transmisión (detección basada en transmisión de luz), tal como el oxímetro de pulso convencional situado sobre un dedo o lóbulo de la oreja. En este caso, la estructura (403) de soporte se ubica de manera que el conjunto (101A) de iluminación es colineal con el conjunto (102A) de detección: el conjunto (101A) de iluminación se sitúa en un lado del tejido y el conjunto (102A) de detección se sitúa en el lado opuesto del tejido, por tanto la luz balística y dispersada emitida desde el conjunto (101A) de iluminación se detectan mediante el conjunto (102A) de detección. La disposición (110) de transductor se sitúa de manera que las ondas acústicas se solapan con una región iluminada en la región de interés desde la que la luz dispersada alcanza el conjunto (102A) de detección, que es preferiblemente la región que abarca un vaso sanguíneo (por ejemplo una arteria) o un conjunto de vasos arteriales. En otras aplicaciones, que requieren la detección basada en reflexión de una región de interés ("modo de reflexión"), el sistema (100) de medición se ubica tal como se describió anteriormente, donde la región de interés abarca preferiblemente un vaso sanguíneo (por ejemplo una arteria) o un conjunto de vasos arteriales. Una disposición de este tipo es superior al oxímetro de pulso convencional ya que no se ve afectada por la luz ambiente incoherente, y más importante se ve menos afectada por el movimiento del tejido en relación con los conjuntos de iluminación y detección, siempre que la región de interés se mantenga iluminada y las ondas acústicas se propaguen a través de la misma.

Debe entenderse que usar el marcado acústico de la luz en las mediciones basadas en la oximetría de pulso mejora de manera significativa las mediciones, puesto que la señal de luz marcada medida es prácticamente insensible a los movimientos de la región de interés sometida a las mediciones, que es el problema común de las mediciones de oximetría de pulso puras típicas.

Tal como se indicó anteriormente, las al menos dos longitudes de trayectoria eficaces diferentes de fotones marcados dispersados se consiguen haciendo funcionar de manera apropiada la disposición de transductor acústico con al menos dos condiciones de medición diferentes (correspondientes a dos valores diferentes de una característica de la radiación acústica). Considerando las mediciones de saturación de oxígeno, esto prevé determinar el nivel de saturación de oxígeno de una región de interés sin depender del volumen de sangre pulsado. Esto es particularmente importante para medir la oxigenación de tejido regional, u oxigenación venosa o cuando la pulsación es despreciable. La unidad (120) de control controla las condiciones de medición controlando al menos un parámetro de activación de la disposición (110) de transductor, de manera que la disposición (110) de transductor emite al menos dos señales acústicas diferentes que tienen dos parámetros de activación diferentes durante la iluminación de la región de interés por una única longitud de onda o por cada una de al menos dos longitudes de onda diferentes de la luz (o viceversa). El al menos un parámetro de activación incluye pero no se limita a lo siguiente: duración de impulso acústico o ráfaga de ondas, amplitud, frecuencia, número de elementos activados en una disposición desfasada, longitud focal de la disposición de transductor, dimensiones focales (por ejemplo cintura de haz acústico a la distancia focal) de la disposición de transductor o gradiente de compresión de impulsos en la frecuencia de las ondas acústicas.

Las condiciones de medición se determinan de manera que el volumen marcado en cada medición está dentro de la región de interés, y que las características ópticas y acústicas promedio de los volúmenes marcados son aproximadamente las mismas durante y entre las dos mediciones. Queda claro que pueden cambiarse dos o más condiciones de medición entre las mediciones. Por ejemplo, se toman dos conjuntos de mediciones con dos duraciones de impulso diferentes, en los que el primer conjunto tiene una amplitud de onda acústica y el segundo conjunto está en una segunda amplitud de onda acústica. Todas las mediciones se usan entonces para determinar un parámetro de la región de interés.

Considérese una señal generada por el conjunto (102A) de detección indicativo de la respuesta de luz del volumen marcado:

$$I_t(t) = C[E_U \exp[i(\omega_L t + \phi_U)] + E_T \exp[i((\omega_L + \Omega_{US})t + \phi_T)]]^2 \quad [5]$$

donde C es una constante de proporcionalidad que depende de la eficacia del conjunto de detección y el área del puerto de entrada de luz (IP), E_U es la amplitud absoluta del campo electromagnético no marcado, E_T es la amplitud absoluta del campo electromagnético marcado, ω_L es la frecuencia de la luz, ϕ_U y ϕ_T son las fases de los campos electromagnéticos no marcado y marcado respectivamente, y Ω_{US} es la frecuencia acústica.

Como la eficacia de marcado (el número de fotones marcados en relación con el número de fotones no marcados dispersados por los centros de dispersión dentro del volumen marcado) es pequeña (es decir $I_u = |E_U|^2 \gg |E_T|^2 = I_T$), la señal detectada $I_t(t)$ puede escribirse como:

$$I_t(t) = C(|E_U|^2 + |E_T|^2 + 2E_U E_T \cos(\Omega_{US}t + (\phi_U - \phi_T))) \cong I_U + I_{UT} \quad [6]$$

El primer término es una componente de CC, mientras que el segundo término se modula a la frecuencia acústica. La amplitud de la segunda componente, que se muestrea a la frecuencia acústica, dividida por la componente de CC da:

$$\frac{I_{UT}(@\Omega_{US})}{I_U} = \frac{2E_T}{E_U} = 2\sqrt{\frac{I_T}{I_U}} \quad [7]$$

La atenuación óptica OD^λ de luz a una longitud de onda específica λ se define por la ley de Beer-Lambert modificada como:

$$OD^\lambda = \frac{-1}{2,3} \ln \left[\frac{I^\lambda}{I_0^\lambda} \right] = \alpha^\lambda L^\lambda + G \quad [8]$$

donde I^λ es la intensidad de salida de luz, I_0^λ es la intensidad de entrada de luz, α^λ es la absorción en la longitud de onda λ (que depende de la concentración de los cromóforos), L^λ es la longitud de trayectoria óptica eficaz que representa la dispersión y G es un factor de medición geométrico.

Para las señales marcadas y no marcadas, usando la ecuación 8 puede escribirse:

$$I_T = C_1 I_0 \exp[-\alpha^\lambda L_T^\lambda - G] \cong C_1 I_0 \kappa_T^\lambda \exp[-G] \quad [9a]$$

$$I_U = C_2 I_0 \exp[-\alpha^\lambda L_U^\lambda - G] \cong C_2 I_0 \kappa_U^\lambda \exp[-G] \quad [9b]$$

donde C_1 y C_2 son constantes, y L_T^λ y L_U^λ son las longitudes de trayectoria ópticas eficaces de los fotones marcados y no marcados respectivamente. Suponiendo que los cambios en la longitud de trayectoria eficaz de los fotones marcados (ΔL_T) dentro del volumen marcado dependen principalmente de los cambios en las características de la radiación acústica y son independientes esencialmente de la longitud de onda de luz:

$$\frac{\Delta \kappa_T^\lambda}{\kappa_T^\lambda} = -[\Delta \alpha^\lambda L_T^\lambda + \alpha^\lambda \Delta L_T] \quad [10a]$$

$$\frac{\Delta \kappa_U^\lambda}{\kappa_U^\lambda} = -\Delta \alpha^\lambda L_U^\lambda \quad [10b]$$

En las ecuaciones 10a y 10b se supone que se cambia la longitud de trayectoria óptica eficaz en el volumen marcado, mientras que la longitud de trayectoria óptica eficaz en el volumen no marcado no se cambia, y que el volumen marcado es mucho menor que el volumen no marcado, y por tanto un cambio en la longitud de trayectoria marcada óptica eficaz tiene un efecto despreciable sobre la señal no marcada. Como $\Delta \alpha^\lambda$ representa los cambios en la concentración de los cromóforos en los medios, puede despreciarse durante la medición en la que existen cambios despreciables en sus concentraciones (es decir cuando no existe pulsación en caso de la medición relacionada con la sangre, o cuando los cambios en la concentración de cromóforos se producen durante una escala de tiempo mucho mayor entonces se acepta por las condiciones de medición).

Por tanto, introduciendo un cambio en la al menos una característica de la radiación acústica (por ejemplo, dando como resultado un cambio en la longitud de trayectoria óptica eficaz dentro del volumen marcado) entre dos

mediciones consecutivas, puede determinarse el coeficiente de absorción de los cromóforos dentro del volumen marcado.

5 La señal marcada, extraída de la señal medida durante la primera medición se denomina I_{T1} , y la señal marcada durante la segunda medición se denomina I_{T2} . Por tanto:

$$\frac{I_{T1} - I_{T2}}{I_{T1}} = \frac{(\kappa_{T1}^{\lambda} - \kappa_{T2}^{\lambda})}{\kappa_{T1}^{\lambda}} = \frac{\Delta\kappa_{T1}^{\lambda}}{\kappa_{T1}^{\lambda}} = \alpha^{\lambda} \Delta L_T \quad [11]$$

Para el caso de hemoglobina oxigenada y desoxigenada

10 $\alpha^{\lambda} = (\gamma_{HbO}^{\lambda}[HbO] + \gamma_{Hb}^{\lambda}[Hb]) = (\gamma_{HbO}^{\lambda}S + \gamma_{Hb}^{\lambda}(1 - S))[HbT]$ para dos longitudes de onda diferentes λ_1 y λ_2 obtenemos:

$$R = \frac{\alpha^{\lambda_1} \Delta L_T}{\alpha^{\lambda_2} \Delta L_T} = \frac{(\gamma_{HbO}^{\lambda_1}S + \gamma_{Hb}^{\lambda_1}(1 - S))}{(\gamma_{HbO}^{\lambda_2}S + \gamma_{Hb}^{\lambda_2}(1 - S))} \quad [12]$$

15 Por tanto, la ecuación 12 es equivalente a la ecuación 4. Por tanto inducir pequeños cambios ($\Delta L_T \ll L^{\lambda_T}$) en la longitud de trayectoria óptica eficaz de los fotones marcados para determinar el nivel de saturación de oxígeno dentro del volumen marcado es equivalente al cambio de concentración de cromóforo.

20 Lo siguiente son ejemplos no limitativos de introducción de un cambio en al menos una característica de la radiación acústica.

25 La unidad de control se hace funcionar para controlar la generación de la radiación acústica para crear un volumen marcado V_T , de manera que pequeños cambios en V_T corresponden a pequeños cambios en la longitud de trayectoria óptica eficaz de los fotones marcados. Según la presente invención, los diferentes volúmenes marcados se solapan sustancialmente en el espacio.

30 Por ejemplo, la unidad de control se hace funcionar para controlar la activación de un generador de señal ((122) en la figura 1A), de manera que el generador de señal transmite dos ráfagas (o impulsos) con la misma o diferente tasa de repetición para cada ráfaga. Esto se ejemplifica en las figuras 2A y 2B; un ejemplo de un método de medición se muestra como un diagrama de flujo en la figura 3. Por motivos de claridad, sólo se muestran los elementos relevantes del sistema (100) de medición que recubren una región (200) de interés en las figuras 2A-2B.

35 Una unidad de control (no mostrada) activa un generador de señal para producir una ráfaga acústica con una amplitud específica A , frecuencia F y fase ϕ . El impulso generado activa la disposición de transductor en el instante t_{100} para la duración T_1 . Esta ráfaga, denominada "ráfaga T_1 ", se propaga a través de los tejidos circundantes en la parte del cuerpo y alcanza una región (200) de interés en el instante t_0 . La unidad de control activa un conjunto (101A) de iluminación para emitir luz de al menos una longitud de onda λ_1 . La unidad de control activa el conjunto de señales de un conjunto (102A) de detección en el instante t_0 tras t_{100} . El conjunto (102A) de detección capta la luz marcada y no marcada procedente de la parte del cuerpo durante el tiempo T_0 . Durante el tiempo T_0 (tras el instante t_0), las ondas acústicas se han propagado una distancia D del puerto (245) de salida acústico. La longitud espacial, d_1 , de la ráfaga T_1 es igual al producto $T_1 \cdot C_s$, donde C_s es la velocidad de propagación de onda acústica (por ejemplo, velocidad del sonido) en la región de interés. Un volumen (266) que se ha marcado mediante la ráfaga T_1 en cualquier punto del tiempo es igual a d_1 veces una sección transversal A' del haz acústico. Por ejemplo, puede suponerse una onda acústica plana con una sección transversal uniforme A' , por tanto el volumen (266) es igual a $V_1 = T_1 \cdot C_s \cdot A'$. La unidad de control se hace funcionar para analizar los datos medidos (señales marcadas y no marcadas detectadas) para determinar un parámetro de la señal correspondiente a la atenuación óptica (por ejemplo la amplitud del espectro de potencia de la señal detectada en la frecuencia de onda acústica). El parámetro determinado se almacena en el elemento de memoria.

50 La unidad de control activa el generador de señal para generar una segunda ráfaga que tiene la misma amplitud A , frecuencia F y fase Φ . El impulso generado activa la disposición de transductor en el instante t_{200} para una duración T_2 (siendo T_2 diferente de T_1). Esta ráfaga, denominada "ráfaga T_2 ", se propaga a través de los tejidos circundantes en la parte del cuerpo y alcanza una región (200) de interés en el instante t_0 .

55 Queda claro que una pluralidad de ráfagas T_1 puede emitirse secuencialmente antes de la emisión de una pluralidad de ráfagas T_2 , siempre que las propiedades ópticas y acústicas de los tejidos no cambien durante las dos series de

impulsos. Una serie de señales correspondientes cada una a una serie de ráfagas T_1 y T_2 se analizarán como una ráfaga larga. En tales casos se prefiere que las ráfagas de ondas acústicas estén bloqueadas en fase para mejorar la SNR. Las señales están concatenadas, de modo que forman una señal larga dependiente del tiempo, y a continuación se analizan como resultado de una ráfaga larga.

La ráfaga T_2 se propaga la misma distancia D durante el tiempo T_0 tras el instante t_0 . La ráfaga T_2 ocupa un volumen (267) igual a: $V_2 = T_2 \cdot C_s \cdot A'$. Para una onda acústica plana, la diferencia en el volumen marcado es: $\Delta V = V_1 - V_2 = (T_1 - T_2) \cdot C_s \cdot A'$. La unidad de control también activa el conjunto (101A) de iluminación para emitir luz con al menos una longitud de onda λ_1 . La unidad de control activa el conjunto de señales de un conjunto (102A) de detección en el instante t_0 tras t_{200} .

La unidad de control activa el conjunto (102A) de detección para captar las señales de luz marcadas y no marcadas para la duración T_0 que es preferiblemente más corta que la duración más corta de las ráfagas (es decir la más pequeña de T_1 o T_2). A medida que el volumen marcado varía, el número de fotones marcados que alcanzan el puerto de entrada de detector variará. La unidad de control analiza los datos medidos respectivos para determinar el mismo parámetro de la señal correspondiente a la atenuación óptica (como para la ráfaga T_1), y almacena este parámetro en el elemento de memoria. Por tanto, para cada ráfaga T_1 y T_2 , la unidad de control registra las señales marcadas y no marcadas, y las almacena en la memoria.

La técnica anterior se repite para cada longitud de onda λ_1, λ_2 , y para cada longitud de onda se calcula la diferencia en la señal marcada ($I_{T1} - I_{T2}$) a partir de la diferencia en el parámetro de señal marcada (por ejemplo, la amplitud del espectro de potencia de señal marcada a la frecuencia acústica, normalizándose o no mediante el parámetro relevante de señal no marcada) entre ráfagas T_1 y T_2 , y se usa la ecuación 12 para determinar el nivel de saturación de oxígeno.

Como otro ejemplo, las condiciones de funcionamiento diferentes de generación de radiación acústica (que proporcionan longitudes de trayectoria ópticas eficaces diferentes) se consiguen controlando la cintura del haz acústico. La unidad de control determina la cintura del haz acústico controlando una apertura de haz o varios elementos acústicos activados en la disposición (110) de transductor, formando una disposición de fase. La distancia focal de la disposición no se cambia entre ráfagas, y sólo las dimensiones de haz varían entre las dos ráfagas (es decir una ráfaga tiene la cintura de haz BW_1 y la otra la BW_2). De manera similar al ejemplo descrito anteriormente de duraciones de impulso diferentes, se determina a continuación la señal marcada para cada cintura BW_1 y BW_2 y se determina la diferencia relativa en los parámetros de la señal marcada para cada ráfaga. El proceso se repite para cada una de las al menos dos longitudes de onda de iluminación, y se determina el parámetro del tejido.

Se conoce la eficacia de marcado, definida como el número de fotones marcados en relación con el número de fotones no marcados dispersados por los centros de dispersión dentro del volumen marcado, depende de la frecuencia del haz acústico, la velocidad de la onda acústica en el tejido, y de la amplitud de la radiación acústica en el volumen marcado. Por tanto los cambios de la frecuencia de la radiación acústica, la intensidad (o potencia) del haz acústico, y la velocidad de onda acústica (sonido) en el tejido afectan a los cambios en la longitud de trayectoria óptica eficaz de los fotones marcados.

Suponiendo una eficacia de marcado constante entre las dos condiciones de medición tal como se explicó anteriormente, la amplitud normalizada a la frecuencia acústica corresponde a la atenuación óptica de los medios. Suponiendo que las propiedades ópticas y acústicas promedio de los medios iluminados son aproximadamente las mismas entre las dos mediciones, la diferencia o razón entre la atenuación óptica en las dos condiciones de medición corresponde a las propiedades ópticas de la región de interés.

La longitud de trayectoria óptica eficaz sólo puede variarse entre mediciones variando la eficacia de marcado.

Como ejemplo, la amplitud de las ondas acústicas puede variarse entre dos o más ráfagas acústicas. Por ejemplo, la disposición de transductor genera una ráfaga con amplitud A_1 y la otra con amplitud A_2 diferente de A_1 . Como la eficacia de marcado depende de la amplitud de las ondas acústicas, los datos medidos son indicativos de dos señales marcadas diferentes generadas por el conjunto de detección en respuesta a los fotones captados en cada ráfaga de ondas acústicas con amplitud A_1 y A_2 . La diferencia o la diferencia relativa entre las dos señales corresponde al efecto de la amplitud de las ondas acústicas sobre las señales marcadas y por tanto puede determinarse mediante esta medición.

Como todavía otro ejemplo, la frecuencia de las ondas acústicas se varía entre dos ráfagas (o dos series de ráfagas) teniendo una una frecuencia F_1 y la otra una segunda frecuencia F_2 . En caso de un haz acústico enfocado, suponiendo aberraciones no cromáticas de un conjunto de lente acústico usado en la disposición de transductor, se conoce que las dimensiones del volumen focal (es decir el diámetro y longitud de haz de la zona focal) dependen de la frecuencia de la radiación acústica. Por consiguiente, las diferentes frecuencias se enfocarán en volúmenes diferentes, y el volumen de la región marcada será diferente para cada frecuencia. Además, la eficacia de marcado depende de la frecuencia de las ondas acústicas. Ambos efectos dan como resultado una longitud de trayectoria óptica eficaz diferente. La unidad de control activa el generador de señal para emitir ráfagas que tienen la misma

amplitud, fase y duración, pero dos frecuencias diferentes F_1 y F_2 . Este esquema de medición se repite para cada longitud de onda λ_1 y λ_2 de luz de iluminación, y para cada longitud de onda se calcula la diferencia en la atenuación a partir de la diferencia en el parámetro de señal marcada (por ejemplo, amplitud del espectro de potencia de señal marcada a la frecuencia acústica) entre ráfagas que tienen la frecuencia F_1 y F_2 , y se usa la ecuación 12 para determinar el nivel de saturación de oxígeno.

Como todavía otro ejemplo, la frecuencia acústica de cada ráfaga puede modularse (teniendo por ejemplo una compresión de impulsos) de manera que el generador de señal genera señales con compresión de impulsos continua (por tanto una "ráfaga" se refiere a un único ciclo de compresión de impulsos). La unidad de control determina el intervalo de frecuencia Δf_1 tal como se describió anteriormente, para propagarse a través del volumen (200) de tejido durante el tiempo Δt_1 tras el instante t_0 . Tal como se ejemplifica en la figura 2C, durante un ciclo de ciclos con compresión de impulsos (ciclo 1), el gradiente de la compresión de impulsos ($\partial f/\partial t$) es igual a GC_1 y durante un segundo ciclo de ciclos con compresión de impulsos, el gradiente de la compresión de impulsos ($\partial f/\partial t$) es igual a GC_2 .

La unidad de control activa un conjunto (101A) de iluminación para emitir luz de al menos una longitud de onda λ_1 . La unidad de control activa el conjunto de señales de un conjunto (102A) de detección en el instante t_0 . El proceso se repite para las longitudes de onda ópticas diferentes para cada conjunto GC_1 y GC_2 , y las señales procesadas (por ejemplo espectro de potencia de señal marcada) se almacenan en la memoria. De nuevo, se determina un parámetro de la señal marcada y no marcada para cada ciclo GC_1 y GC_2 , y se almacena en la memoria. Se determina una diferencia entre las señales marcadas normalizadas para cada longitud de onda como la diferencia en ese parámetro para cada longitud de onda, para los dos ciclos.

Como la eficacia de marcado depende de las propiedades acústicas, pero la señal marcada global depende tanto de las propiedades ópticas como acústicas del volumen marcado, las condiciones de medición diferentes puede usarse para desacoplar los efectos de la eficacia de marcado sobre la señal global. Esto se consigue, por ejemplo, realizando cuatro mediciones diferentes, un par indicativo de dos duraciones de impulso diferentes con una amplitud, y teniendo el segundo las mismas dos duraciones de impulso en la otra amplitud de ondas acústicas. Para cada par de mediciones se determina $\Delta\alpha^\lambda$ como anteriormente, y a continuación la diferencia entre los valores determinados (si existe) tiene en cuenta los cambios en la eficacia de marcado. Una vez que se establece esta dependencia, puede usarse para determinar el efecto de los parámetros acústicos sobre las señales medidas. Alternativamente, pueden usarse tres longitudes de onda ópticas diferentes para determinar una condición de medición relativa, en la que las propiedades acústicas son las mismas entre las mediciones. La medición se repite para cada una de las tres longitudes de onda, en dos condiciones de medición diferentes, y las propiedades acústicas se desacoplan de las señales determinadas. Lo siguiente es un ejemplo de uso del sistema de la presente invención para la formación de imágenes de una región de tejido en un cuerpo, concretamente el mapeo de la atenuación óptica (es decir, determinar el parámetro de atenuación óptica en cada ubicación). La unidad (120) de control hace funcionar la disposición (110) de transductor de ultrasonidos para escanear diferentes volúmenes de tejido. La intensidad de cada píxel o vóxel en la imagen se determina tal como sigue:

Etapa 1: el generador (122) de señal se activa para transmitir una señal a la disposición (110) de transductor para generar una ráfaga acústica T_1 .

Etapa 2: los conjuntos de iluminación y detección se activan en un determinado retraso de tiempo t_d , de manera que la ráfaga acústica T_1 se propaga una distancia D_d del puerto (245) acústico que se determina como $D_d=C_s \cdot t_d$. En caso de que la disposición (110) de transductor sea una disposición desfasada, entonces la unidad (120) de control determina también el ángulo Θ_d entre el puerto (245) acústico y la dirección de propagación de haz acústico. La unidad (120) de control procesa y analiza señales (datos medidos) generadas por el conjunto (102A) de detección durante el tiempo T_0 (tal como se definió anteriormente), y almacena los parámetros de señales procesadas en la memoria.

Etapa 3: se repiten la etapa 1 y etapa 2 usando el mismo parámetro de retraso de tiempo t_d (y parámetro de ángulo Θ_d , cuando sea aplicable) mientras la ráfaga de ultrasonidos T_2 se genera por la disposición (110) acústica.

Etapa 4: a continuación la unidad (120) de control analiza los parámetros almacenados de las señales indicativas de luz generadas durante las ráfagas T_1 y T_2 para determinar una propiedad del volumen de tejido que se marca mediante radiación acústica a la distancia D_d (y el ángulo Θ_d , cuando sea aplicable) desde el puerto acústico. A continuación se asigna un determinado valor a la propiedad determinada de este modo (por ejemplo grado de saturación de oxígeno de ese volumen).

Etapa 5: el valor asignado se muestra como una imagen bi o tridimensional sobre una pantalla, en la que la ubicación del píxel/vóxel corresponde a la distancia D_d , y el ángulo Θ_d del puerto (245) acústico (la ubicación del puerto (245) acústico puede servir como "posición cero" sobre la pantalla calculándose todas las distancias en relación con esa posición cero).

Las etapas 1-5 se repiten para diferentes retrasos t_d (y diferentes ángulos Θ_d) y se muestra una imagen completa, en la que el valor de cada píxel se traslada a una escala de color, una escala de nivel de grises o una escala numérica que representa el valor de un parámetro (tal como concentración de hemoglobina o saturación de oxígeno).

5 La técnica de la presente invención puede usarse para determinar la concentración de sangre o el volumen de sangre u otros cromóforos dentro de la región de interés. Para determinar el volumen de sangre, puede usarse una única longitud de onda correspondiente al punto isobéptico de hemoglobina oxigenada y desoxigenada, pero preferiblemente se usan dos o tres longitudes de onda de luz, mientras que al menos una corresponde al punto isobéptico. Para determinar el volumen de sangre o concentración dentro del volumen marcado, se generan dos
10 ráfagas de ondas acústicas diferentes de manera característica por la disposición de transductor (tal como se describió anteriormente para la saturación de oxígeno). Para cada ráfaga, se detectan las señales marcadas y las señales no marcadas y se recopilan los datos medidos correspondientes mediante la unidad de control durante un periodo de tiempo correspondiente a la propagación de las ondas acústicas dentro de la región de interés. Las señales se registran y almacenan en la memoria para cada longitud de onda de luz. Para el punto isobéptico, $\gamma_{HbO} =$
15 $\gamma_{Hb} \equiv \gamma_{HbT}$, y a partir de la ecuación 12 anterior, obtenemos:

$$\Delta OD^\lambda = \gamma_{HbT}^\lambda [HbT] \Delta L_T \quad [13]$$

El volumen total de sangre dentro del volumen marcado puede calcularse si se conoce ΔL_T . Preferiblemente, se usan dos o más longitudes de onda para determinar la concentración de hemoglobina en la región de interés, tal como se explicó anteriormente.

Se conoce que las propiedades ópticas de un coágulo sanguíneo o una hemorragia interna pueden determinarse mediante espectroscopía de infrarrojo cercano [B. Chance *et al.* "Optical investigations of physiology: a study of intrinsic and extrinsic biomedical contrast" Phil. Trans. R. Soc. Lond. B (1997) 352, pp. 707-716]. Por tanto, monitorizando los cambios en las señales marcadas de una región de interés dentro de un hematoma o una hemorragia, la unidad de control puede hacerse funcionar para determinar un acontecimiento hemorrágico, y posiblemente el lapso de tiempo de una hemorragia, o los cambios en el volumen de sangre de una hemorragia existente.

Según otra realización de la invención, la región de interés es un vaso sanguíneo o cavidad llena de sangre tal como un ventrículo, seno o bulbo. La oxigenación de sangre dentro de la región de interés se monitoriza usando un sistema de medición de la presente invención. Por ejemplo, la saturación de oxígeno venoso se mide en el bulbo de la vena yugular usando una sonda modificada. El bulbo de la vena yugular se ubica en la base del cráneo, aproximadamente 2-3 cm por detrás del canal auditivo. Por tanto, es ventajoso situar una disposición de transductor acústico dentro del canal auditivo externo, de manera que su cara de salida forme un contacto acústico (usando un gel o aceite) con las paredes externas del canal auditivo externo. La disposición de transductor está configurada y colocada de manera que las ondas acústicas viajan a través del canal auditivo y se enfocan sobre el bulbo de la vena yugular. Esta configuración puede incluir elementos de disposición desfasada, u otros elementos que están dispuestos para hacerse funcionar en cualquier dirección, fase o retraso de tiempo. Para determinar la ubicación precisa del bulbo de la vena yugular, en relación con el canal auditivo, el operario puede basarse en las imágenes radiográficas adquiridas antes de la operación del aparato de formación de imágenes o en señales Doppler reflejadas hacia atrás del bulbo. Cuando se usan señales Doppler, la disposición de transductor, puede incluir, entre otros, un transductor acústico que puede generar y recopilar señales acústicas que tienen una frecuencia y duración apropiada para realizar mediciones Doppler (usando por ejemplo frecuencia de ondas de ultrasonidos de 2 MHz). Una unidad de control analiza estas señales sometidas a desplazamiento Doppler para determinar la distancia desde el cabezal de sonda ubicado en el canal auditivo hasta el bulbo de la vena yugular durante el modo de calibración, y también entre las mediciones reales para verificar que el transductor acústico no se ha desplazado en relación con el bulbo de la vena yugular.

Se hace referencia a las figuras 4A-4B que ejemplifican el uso de un sistema (100) de medición de la presente invención para medir el nivel de saturación de oxígeno en una región de interés fuera de los tejidos cerebrales. La región de interés es la vena yugular interna; en algunos casos el bulbo de la vena yugular interna se ubica en los alrededores de la cavidad auditiva media. La región de interés se ubica preferiblemente usando un sistema de formación de imágenes Doppler que puede identificar la dirección del flujo de sangre y la distancia al vaso. Un sistema Doppler de este tipo puede formar parte de una disposición (110) de transductor del sistema (100) de medición. Una vez que se determina la ubicación de la región de interés de la vena yugular (o bien el bulbo o bien otra región), la disposición (110) de transductor se fija en su sitio usando un adhesivo que se extrae de la parte inferior de un puerto de salida acústico o usando un correa. Se une una sonda (403) flexible (estructura de soporte) a la región de la piel que recubre la región de interés. La sonda (403) flexible porta un conjunto (101A) de iluminación (al menos los puertos de salida de luz del mismo) y un conjunto (102A) de detección (al menos los puertos de entrada de luz del mismo) junto con adhesivos ópticos de adaptación del índice correspondientes para fijar las posiciones de los puertos de entrada y salida de luz. La sonda (403) flexible se conecta a una unidad (120) de control usando cables, fibras ópticas o medios inalámbricos.

En la disposición mostrada en la figura 4A, la disposición (110) de transductor se ubica de manera que al menos su puerto de salida está sobre la estructura (403) de soporte entre los puertos de entrada y salida de luz. La unidad (120) de control se hace funcionar para determinar una distancia entre los puertos de entrada y salida de luz de manera que la luz que se propaga a través de la región de interés se capta mediante el conjunto (102A) de detección. En la configuración del sistema de la figura 4B, la disposición (110) de transductor se sitúa externa a la estructura (403) de soporte en una ubicación óptima para irradiar el bulbo de la vena yugular o la vena yugular con radiación acústica. Una ubicación óptima de este tipo puede ser a través del canal auditivo tal como se dio a conocer anteriormente. La unidad de control (no mostrada en este caso) determina a continuación la posición óptima de los conjuntos de iluminación y detección de manera que la luz dispersada desde la región de interés alcanzará el puerto de entrada del conjunto (102A) de detección. La unidad de control controla el funcionamiento de la unidad óptica portada por la estructura (403) de soporte y el funcionamiento de la disposición de transductor acústico para permitir la determinación de la saturación de oxígeno de la sangre que pasa a través de la vena yugular. Además, la unidad de control puede captar señales acústicas sometidas a desplazamiento Doppler que se reflejan desde la sangre que fluye dentro de la vena yugular para determinar parámetros de flujo de sangre y ajustarse para los movimientos o cambios del cabezal de sonda en relación con la región de interés.

Se entiende por los expertos en la técnica que un conjunto de transductor acústico puede insertarse a través de otros conductos o luces dentro del cuerpo humano, de manera que forme un contacto acústico con una pared interna del conducto.

Según aún otra realización, uno de los conjuntos de iluminación o detección puede insertarse a través del mismo conducto o luz que la disposición de transductor, o a través de un conducto o luz diferente para proporcionar la colocación óptima del sistema en relación con la región de interés. Una configuración de este tipo puede incluir un catéter insertado en un conducto o luz o un endoscopio que porta medios ópticos y acústicos para la formación de imágenes de una parte interna del cuerpo.

También debe observarse que pueden monitorizarse otros vasos sanguíneos (venas o arterias) usando este aparato, y la técnica de medición no se limita a la vena yugular, dada sólo como ejemplo. Otros ejemplos incluyen pero no se limitan a monitorizar otros análisis sanguíneos en vasos sanguíneos (tales como glucosa, urea y bilirrubina) y monitorizar otros vasos (por ejemplo la arteria femoral en la articulación de la cadera o en otras ubicaciones cerca de la piel). En cada realización se determina la ubicación del vaso sanguíneo usando un sistema de formación de imágenes (preferiblemente un sistema de formación de imágenes Doppler) y el sistema de la presente invención se usa para monitorizar el vaso sanguíneo.

Se hace referencia a la figura 5A que ejemplifica una sonda (101) modificada (unidad de medición) para medir en una región de interés. A continuación, un conjunto (101A) de iluminación incluye uno o más emisores de luz (no mostrados) y una unidad de guía de luz que incluye guías de luz, fibras ópticas o haces (810 y 814) de fibras acopladas ópticamente entre sí mediante un acoplador (850). La luz del/de los emisor(es) de luz se acopla(n) en la fibra (810) en su único extremo, y se propaga a través de esta fibra óptica hacia el acoplador (850) óptico que va a acoplarse adicionalmente a la fibra (814) óptica. El extremo distal de la fibra (814) presenta un puerto de salida de luz (OP) del conjunto de iluminación. Una fibra óptica o un haz (811) de fibras ópticas también está acoplado al acoplador (850) óptico. Un conjunto (102A) de detección incluye uno o más detectores de luz (no mostrados) y una unidad de guía de luz que incluye una fibra óptica o un haz (812) de fibras ópticas acoplado ópticamente a una fibra óptica o un haz (813) de fibras ópticas por medio de un acoplador (851) óptico, que también está acoplado a la fibra o el haz (811) de fibras.

El acoplador (850) óptico está configurado apropiadamente para acoplar una determinada primera parte (por ejemplo el 1% de la intensidad de luz que se propaga) de la luz de entrada que se propaga a través de la fibra (810) hasta la fibra (811) óptica, y que acopla la otra segunda parte de luz de entrada (por ejemplo el 99%) a la fibra (814). Esta segunda parte de luz desde la fibra (814) ilumina, a través del puerto de salida de luz (OP), una región (10) de piel que recubre una región (200) de interés. La fibra (813) proporciona luz, captada por el puerto de entrada de luz (IP), hacia el/los detector(es) de luz.

El acoplador (851) acopla luz desde la fibra (813) y la fibra (811) a fibra (812). El acoplador (851) está diseñado para proporcionar la máxima transmisión de luz desde la fibra (813) a la fibra (812), lo que significa que existen unas pérdidas de acoplamiento mínimas. La eficacia de acoplamiento del acoplador (851) desde la fibra (811) a la fibra (812) debe ser constante preferiblemente.

Debe entenderse que las partes (810) y (814) de fibra o las partes (813) y (812) de fibra pueden formar la misma fibra física, y no tienen que ser fibras separadas. También debe entenderse que la unidad óptica (es decir, la longitud de la parte (811) de fibra y la posición de los acopladores (850) y (851) a lo largo de las fibras (810) y (813)) está configurada de manera que la luz que viaja a través de la fibra (811) es coherente con la luz, captada por el puerto de entrada (IP) y que llega al acoplador (851), para satisfacer la condición de interferencia. Este requisito concuerda con el requisito de que la longitud de coherencia de la fuente de luz es más larga que la longitud de trayectoria de luz dentro del tejido, tal como se explicó anteriormente. Los acopladores (850) y (851) pueden

incluirse en la sonda (403) flexible.

Quando los fotones (820) desde la fibra (811) interfieren con los fotones (250) marcados y no marcados que se propagan en la fibra (813), la intensidad de la luz que alcanza el/los detector(es) se modula en el tiempo.

La señal de interferencia de los tres campos electromagnéticos se detecta mediante el conjunto de detección. Puede escribirse como:

$$I_i(t) = C|E_U \exp[i(\omega_L t + \phi_U)] + E_T \exp[i((\omega_L + \Omega_{US})t + \phi_T)] + E_{LO} \exp[i(\omega_L t + \phi_{LO})]|^2 \quad [14]$$

donde C es una constante de proporcionalidad que depende de la eficacia del conjunto de detección y el área del puerto de entrada de luz, E_U es la amplitud absoluta del campo electromagnético no marcado y E_T es la amplitud absoluta del campo electromagnético marcado, ω_L es la frecuencia de la luz, ϕ_U y ϕ_T son las fases de los campos electromagnéticos no marcado y marcado respectivamente, Ω_{US} es la frecuencia acústica, E_{LO} es la amplitud absoluta del campo electromagnético de referencia y ϕ_{LO} es su fase.

La señal puede dividirse en tres componentes:

$$\begin{aligned} I_1 &= |E_U|^2 + |E_T|^2 + |E_{LO}|^2 + 2E_U E_{LO} \cos(\phi_U - \phi_{LO}) \\ I_2 &= 2E_{LO} E_T \cos(\Omega_{US}t + \phi_T - \phi_{LO}) \\ I_3 &= 2E_U E_T \cos(\Omega_{US}t + \phi_T - \phi_U) \end{aligned} \quad [15]$$

La primera componente, I_1 , estará principalmente a CC y tendrá un determinado ancho de línea que depende por ejemplo del ritmo de respiración del cuerpo y del movimiento de Brownian de los centros de dispersión. Los patrones de interferencia segundo y tercero están modulados en el tiempo a la frecuencia de las ondas (255) acústicas emitidas por la disposición (110) de transductor. La unidad (120) de control analiza la señal generada por el conjunto de detección para determinar los parámetros de la región de interés y de los tejidos que rodean la región de interés. Las tres componentes pueden analizarse simultáneamente. Adicionalmente, cada componente puede separarse bloqueando la transmisión de los fotones (820), o de los fotones (250), o analizando las señales detectadas cuando las ondas acústicas no se propagan (sin "marcado").

Por ejemplo, los fotones (820) pueden usarse para determinar características de fuente de luz mediante la unidad de control durante el funcionamiento del sistema. La unidad de control puede activar el acoplador (851) para bloquear la transmisión de la luz desde la fibra (813) a la fibra (812) en periodos de tiempo específicos. Durante estos periodos, sólo se detectan los fotones (820), y pueden servir como referencia para las propiedades de luz de iluminación (por ejemplo Intensidad, longitud de coherencia de la fuente). Según otra opción, la unidad de control activa la detección de los fotones (250), cuando las ondas (255) acústicas no irradian los tejidos en absoluto. Por tanto todos los fotones (250) no están marcados durante estos periodos ("sin marcado"). Las señales detectadas durante estos periodos resultan de la interferencia de fotones (250) no marcados y los fotones (820). Esta señal depende por ejemplo del movimiento de Brownian de los centros de dispersión, y de los ritmos de respiración. Por tanto, estos dos parámetros pueden determinarse durante estos periodos, y usarse para optimizar las condiciones de medición (por ejemplo para reducir artefactos al respirar). La unidad de control activa la detección de los fotones (250) cuando las ondas (255) acústicas irradian la región de interés ("marcado normal"). Cuando se produce el marcado, existe un aumento en las componentes número dos y tres, en relación con los periodos "sin marcado". Estos cambios relativos pueden ayudar a determinar los parámetros de la región de interés y de tejidos circundantes.

Según aún otra opción, cuando se usa la radiación acústica para marcar la región de interés (marcado normal), la unidad de control puede bloquear la captación de fotones (820) bloqueando su transmisión a través del acoplador (851), muestreando de este modo los fotones (250) (es decir sólo la luz no marcada y la tercera componente). Esta señal se usa para desacoplar la contribución de I_2 a la señal modulada a la frecuencia acústica (es decir $I_2 + I_3$) cuando ambos fotones (820) y (250) interfieren (denominado "señal acoplada"), y así extraen la contribución de I_3 .

Para desacoplar simultáneamente las contribuciones de I_2 e I_3 a la señal acoplada, se introduce un desplazamiento de frecuencia preferiblemente en el brazo de referencia formado por la fibra (811).

La figura 5B ilustra una configuración similar de una unidad (101) de medición, pero utilizando un modulador (815) de luz (por ejemplo, modulador acustoóptico o cristal de fotorrefracción) ubicado en la trayectoria óptica de luz que

pasa a través de la fibra (811). La luz que se propaga a través de la fibra (811) se acopla a este modulador de luz a través de su cara (811a) de entrada y se acopla fuera del modulador (815) de luz a través de su cara (816a) de salida al interior de otra fibra (816) óptica, que se acopla a su vez ópticamente al acoplador (851). El acoplador (851) acopla la luz de las fibras (816) y (813) ópticas a la fibra (812). A medida que la luz se propaga a través del modulador (815) de luz, su frecuencia se desplaza una determinada frecuencia Ω_{AO} determinada por una unidad de control (no mostrada) en relación con la frecuencia característica Ω_{US} de la radiación acústica generada por una disposición (110) de transductor. La frecuencia de modulación Ω_{AO} se elige de manera óptima para que sea diferente de la frecuencia característica Ω_{US} . Por consiguiente, los fotones (820) se desplazan en relación a la frecuencia a medida que salen del modulador (815), y se denominan fotones (821) modulados. Cuando los fotones (250), captados en el puerto de entrada de luz (IP) y acoplados mediante el acoplador (851) desde la fibra (813) hasta la fibra (812), interfieren con los fotones (821). La señal de interferencia es:

$$I_t(t) = C|E_U \exp[i(\omega_L t + \phi_U)] + E_T \exp[i((\omega_L + \Omega_{US})t + \phi_U)] + E_{LO} \exp[i((\omega_L + \Omega_{AO})t + \phi_{LO})]|^2 \quad [16]$$

y tiene cuatro componentes de frecuencia relevantes:

$$I'_1 = |E_U|^2 + |E_T|^2 + |E_{LO}|^2$$

$$I'_2 = 2E_{LO}E_U \cos(\Omega_{AO}t + \phi_U - \phi_{LO})$$

$$I'_3 = 2E_{LO}E_T \cos((\Omega_{US} - \Omega_{AO})t + \phi_T - \phi_{LO})$$

$$I'_4 = 2E_T E_U \cos(\Omega_{US}t + \phi_T - \phi_U)$$

Como el número de fotones (821) puede monitorizarse, por ejemplo bloqueando la transmisión de los fotones (250) a través del acoplador (851) y detectando el número de fotones (821) que alcanzan la unidad de detección, pueden aislarse la contribución de los fotones no marcados a la primera componente I'_1 , suponiendo, como anteriormente, $|E_U|^2 \gg |E_T|^2$. Las señales generadas a las tres frecuencias diferentes representan, respectivamente, la interferencia entre los fotones (821) y los fotones (250) no marcados (I'_2), la interferencia entre los fotones (821) y los fotones (250) marcados (I'_3), y la interferencia de los fotones (250) marcados y no marcados (I'_4). Puesto que los fotones (821) no pasan a través del cuerpo, la unidad de control puede extraer los efectos relacionados con la propagación de luz global en los tejidos corporales desde la fuente de luz hasta el detector, y los efectos locales del volumen marcado por separado.

Por ejemplo, usando la configuración de la figura 5B, existen dos medidas independientes para los fotones marcados y no marcados, que permiten el desacoplamiento de la correlación de moteado o movimiento de Brownian de los centros de dispersión, de las componentes I'_2 e I'_4 . Además, una vez que las señales marcadas y no marcadas se desacoplan, pueden usarse para calibrar los modelos de tejido A y B descritos anteriormente.

Por tanto, por ejemplo, el ancho de línea de la componente I'_2 puede usarse para determinar el coeficiente de dispersión de los tejidos. Por consiguiente, el coeficiente de dispersión de los modelos de tejido A y B puede determinarse y usarse para calibrar y tener en cuenta la propagación de luz a través de los tejidos circundantes. A continuación, la unidad (120) de control determina el coeficiente de absorción de la región de interés, que se desacopla del coeficiente de dispersión, midiendo la atenuación de luz a través del tejido.

Además, las amplitudes relativas de las componentes I'_2 , I'_3 e I'_4 pueden usarse para aislar la contribución de cada señal. Por ejemplo, la razón entre las amplitudes de las componentes I'_2 e I'_3 puede usarse para optimizar la amplitud de modulación de la componente I'_3 . Esto puede realizarse controlando el porcentaje de los fotones (820) que se acoplan a la fibra (811) mediante el acoplador (850), o controlando la eficacia de transferencia del modulador (815), dando como resultado un control sobre el número y la fase de los fotones (821). El número de fotones (821) puede realizarse, por ejemplo, aproximadamente igual al número de fotones (250) marcados en cada longitud de onda optimizando la amplitud de la componente I'_3 . Una vez que se consigue una condición de este tipo, la componente I'_3 proporcionará la máxima sensibilidad para los cambios en la señal de fotones marcados.

Como el ancho de línea del espectro de autocorrelación o potencia de las señales marcadas, alrededor de la frecuencia de la radiación acústica, es diferente cuando se realiza marcado en diferentes medios, la unidad de control puede determinar, monitorizando el ancho de línea, cuándo se usa el haz de ultrasonidos para marcar de manera óptima un volumen de la región de interés.

Adicional o alternativamente, se usan otros parámetros de las señales marcadas y no marcadas, tales como la amplitud y la frecuencia, para determinar uno o más parámetros indicativos de una región de interés. Por ejemplo, puede determinarse el volumen de sangre en cada ubicación tal como se describió anteriormente. La unidad de control muestra a continuación el volumen de sangre en cada ubicación que se escanea mediante el haz acústico. La pantalla puede disponerse sobre una imagen morfológica del órgano que se monitoriza, tal como una imagen de TC o RMN del cerebro. El sistema de la presente invención puede monitorizar una hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea u otros coágulos sanguíneos en el cerebro. Alternativamente, puede determinarse y mostrarse la saturación de oxígeno correspondiente a cada ubicación del haz acústico. El sistema puede usarse para monitorizar una isquemia de tejido, en particular isquemia cerebral.

En otra realización de la invención, el sistema de medición puede usarse para monitorizar cambios en la concentración de (un) analito(s) en una región de interés durante procedimientos terapéuticos o quirúrgicos (tal como durante la aplicación de procedimientos de impulsos u ondas de ultrasonidos de alta potencia, ablación láser o químicos). Por ejemplo, la disposición de transductor puede usarse para la ablación de tumores o malformaciones en un tejido. Durante la aplicación de impulsos de ultrasonidos de alta potencia, se emite luz y se capta por los conjuntos de iluminación y detección, respectivamente, para determinar la concentración de un analito indicativo del tratamiento en la región en la que se está practicando la ablación. Alternativamente, los impulsos de ultrasonidos de baja potencia (que no provocan la ablación) irradian intermitentemente la región de interés, mientras que se emiten y captan los impulsos de luz de baja potencia por los conjuntos de iluminación y detección para determinar la concentración de un analito indicativo del tratamiento. Por ejemplo, se monitoriza la oxigenación de la región de interés. Tal información se usa para controlar y monitorizar el tratamiento durante la aplicación de la radiación de ultrasonidos.

Se hace referencia a las figuras 6A-6B que ejemplifican diseños específicos adecuados para una disposición (110) de transductor. Para crear un haz de ultrasonidos enfocado, se usa una disposición (410) desfasada que comprende una pluralidad de elementos. Se describen diferentes configuraciones de una disposición desfasada que tiene un área efectiva grande sin comprometer la flexibilidad para colocar los conjuntos de iluminación y detección.

La figura 6A muestra esquemáticamente una vista desde arriba de la disposición (410) de transductor que comprende una disposición desfasada anular, dispuesta para definir una abertura central. El número y las dimensiones de los elementos (410A-410D) acústicos anulares se determinan para corresponder a una profundidad focal predeterminada y F# para la disposición. La disposición (410) de transductor se sitúa en contacto acústico con la piel (401), que recubre una región de interés. Los elementos ópticos, preferiblemente fibras ópticas, asociados con los conjuntos de iluminación y detección se colocan dentro de la abertura circular de la disposición de transductor. Cinco elementos (420A-420E) de este tipo se muestran en la figura 6A. Cualquiera de estos elementos puede servir como puerto de luz de entrada o salida según una realización de la presente invención. Una configuración de este tipo permite un haz enfocado más ajustado y una profundidad focal menor en comparación con lo que puede conseguirse con un transductor de un único elemento, o una disposición desfasada que se sitúa entre los puertos de entrada y salida de luz. Los elementos (410A-410D) de disposición desfasada se activan mediante una unidad de control (no mostrada en este caso) para proporcionar un haz de ultrasonidos enfocado en la región de interés, o fuera de la región de interés. El plano focal de la disposición de fase puede escanearse introduciendo retrasos correspondientes entre la activación de cada elemento anular.

En el ejemplo de la figura 6B, se presenta una disposición (415) desfasada anular parcial. La disposición (415) está diseñada generalmente de manera similar a la disposición (410) descrita anteriormente, y se distingue de la disposición (410) en que los transductores (415A-415A) acústicos no forman elementos anulares cerrados, sino que son sólo parcialmente cóncavos. La disposición (415) tiene una profundidad focal similar y F# como la disposición (410) descrita anteriormente (suponiendo que estas disposiciones tienen el mismo número de elementos de transductor y dimensiones). Comparando el diseño de la disposición (415) con el de la disposición (410), la disposición (415) proporciona una mayor flexibilidad en la colocación sobre áreas de la piel que se requiere por ejemplo en presencia de un hueso por debajo de la región (401) de la piel.

Se hace referencia a las figuras 7A-7B y 8A-8B que ejemplifican diferentes configuraciones de una estructura (403) de soporte (sonda) adecuada para usarse en la presente invención. En el ejemplo de las figuras 7A-7B, la sonda (403) flexible incluye un soporte (301) flexible, realizado por ejemplo de (un) material(es) aislado(s) eléctricamente, que porta puertos (303-316) de luz (extremos de fibra en el alojamiento apropiado, o fuentes de luz y/o detectores de luz tal como se describió anteriormente) y un puerto (302) de salida acústico (o disposición de transductor acústico). La figura 7A es una vista desde abajo de la sonda (403) flexible vista desde el lado por el que puede unirse a la piel; y la figura 7B muestra un diagrama de vista lateral de la sonda (403) flexible.

Las fibras ópticas o cables (330-336) y (340-346) eléctricos conectan los puertos (310-316) y (303-309) de luz, respectivamente, a un conector (320) común. Un cable eléctrico aislado (o guía de ondas acústicas) conecta el puerto (302) de salida acústico al mismo conector (320). El puerto (302) acústico se acopla preferiblemente a una disposición (327) de transductor acústico conectada al soporte (301) flexible que usa elementos de control de vibración. El conector (320) se asocia con una unidad de control (no mostrada), concretamente, acopla las fibras

5 ópticas y los cables unidos al soporte (301) flexible con las fibras ópticas y los cables eléctricos acoplados a la unidad de control. El conector (320) puede estar compuesto por diversos elementos de conector. Un adhesivo (325) se une al lado inferior del soporte (301), de manera que la sonda (403) puede fijarse a la piel usando este adhesivo (325). El adhesivo (325) es preferiblemente transparente a la luz y produce una dispersión mínima en un intervalo de longitud de onda usado para mediciones (es decir, emitido por fuentes de luz). Alternativa o adicionalmente, el adhesivo (325) puede formar una capa de adaptación del índice óptico entre los puertos de luz y la piel. Alternativamente, el adhesivo (325) puede no cubrir los puertos de luz en absoluto, o puede cubrirlos parcialmente. El adhesivo (325) puede contener pigmentos, cromóforos u otros materiales para controlar la transmisión de longitudes de onda diferentes de luz. Un gel (326) de adhesivo se ubica por debajo del puerto (302) acústico. El gel (326) de adhesivo se realiza del mismo o diferente material que el adhesivo (325) y está diseñado para el acoplamiento acústico óptimo entre el puerto (302) acústico y la piel. Posibles materiales para los adhesivos (325) y (326) incluyen adhesivos a base de hidrogel.

15 Los elementos diferentes de la sonda (603) flexible pueden ensamblarse de diferentes maneras. Por ejemplo, la sonda (603) completa se ensambla antes de la operación, y un usuario sólo tiene que retirar una capa delgada que cubre la parte inferior de los adhesivos (325) y (326). En aún otro ejemplo, el adhesivo (326) está unido al puerto (302) de salida acústico (que incluye preferiblemente la propia disposición de transductor acústico) que no está unido a la sonda (403) antes del funcionamiento del dispositivo. El usuario une primero el soporte (301) flexible a la piel usando el adhesivo (325), y a continuación inserta el puerto (302) acústico a través de una abertura proporcionada de manera apropiada en el soporte (301), donde el transductor 327 se conecta opcionalmente al soporte (301) usando medios convencionales y se une a la piel usando el adhesivo (326). Este último puede formar parte del adhesivo (325), y sólo se inserta y se une el puerto (302) de salida acústico a la parte superior del adhesivo (326) (que es un adhesivo de doble cara). El usuario une primero los adhesivos (325) y (326) a la piel, a continuación une el puerto (302) acústico al adhesivo (326), y a continuación conecta el soporte (301) al lado superior del adhesivo (325) (que es un adhesivo de doble cara). Finalmente, el conector (320) se conecta a los cables y las fibras de la unidad de control para permitir el funcionamiento de la sonda. Cada elemento de la sonda (403) flexible y la sonda (403) completa como una unidad puede usarse sólo una vez y a continuación se desecha (es decir, es de usar y tirar), o se usa múltiples veces.

30 Las figuras 8A y 8B muestran, respectivamente, vistas inferior y lateral de una sonda (403) en la que un soporte (301) porta puertos de luz (o fuentes de luz) y diversos puertos (302), (319) y (319A) acústicos (o disposiciones de transductor acústico). Cada uno de los puertos (302), (319) y (319A) acústicos se acopla a un conector (320) usando los cables (338), (339) y (339A), respectivamente. Se usan geles (326), (329) y (329A) de adhesivo para acoplar los puertos (302), (319) y (319A) acústicos, respectivamente, a la piel. De manera similar, cada uno de los puertos acústicos puede estar separado de la sonda (403) cuando no se usan, e insertarse por el usuario como preparación para la operación.

40 Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que pueden aplicarse diversas modificaciones y cambios a las realizaciones de la invención tal como se describió anteriormente en el presente documento sin apartarse del alcance definido en y por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Sistema (100) de medición para su uso para mediciones no invasivas en el cuerpo de un humano, comprendiendo el sistema:
- 5 - una unidad (101) de medición que comprende
- una unidad (101C) óptica que tiene un conjunto (101A) de iluminación y un conjunto (102A) de detección de luz; y
- 10 una unidad (110) acústica para generar radiación acústica;
- estando configurada y pudiéndose hacer funcionar la unidad (101) de medición para
- 15 proporcionar una condición de funcionamiento de manera que la radiación acústica se solapa con una determinada región (200) iluminada en el cuerpo, y que el conjunto (102A) de detección capta luz dispersada desde dicha determinada región (200) y una región (11) que rodea dicha determinada región, siendo de este modo los datos medidos generados por el conjunto de detección indicativos de:
- 20 luz dispersada desde dicha determinada región (200) que tiene fotones marcados mediante la radiación acústica y luz dispersada desde la región (11) que rodea dicha determinada región que tiene fotones no marcados mediante la radiación acústica,
- 25 permitiendo de este modo identificar una respuesta de luz de dicha determinada región a la luz de iluminación;
- una unidad (120) de control que puede conectarse a la unidad óptica y a la unidad acústica,
- 30 estando preprogramada la unidad (120) de control para hacer funcionar la unidad acústica con al menos dos condiciones de funcionamiento diferentes para irradiar de este modo dicha determinada región con radiación acústica con al menos una característica variable de radiación acústica, estando seleccionada la al menos una característica variable para proporcionar al menos dos longitudes de trayectoria ópticas eficaces diferentes de fotones marcados dispersados en dicha determinada región, y estando seleccionadas las al menos dos condiciones de funcionamiento diferentes:
- 35 para proporcionar diferentes eficacias de marcado dentro de un volumen marcado; y/o
- para irradiar volúmenes (266, 267) diferentes de dicha determinada región, solapándose sustancialmente tales volúmenes diferentes en el espacio de manera que las propiedades ópticas y acústicas promedio de los mismos son aproximadamente las mismas
- 40 pudiendo responder la unidad (120) de control a los datos medidos y estando preprogramada para procesar y analizar los datos medidos para extraer de los mismos una parte de datos asociada con la respuesta de luz de dicha determinada región determinando una relación entre las partes de datos correspondientes a los fotones marcados que tienen longitudes de trayectoria ópticas eficaces diferentes como resultado de condiciones de funcionamiento diferentes de la unidad (110) acústica, permitiendo de este modo la determinación de una propiedad de un componente de tejido en dicha determinada región.
- 45
- 50
2. Sistema (100) según la reivindicación 1, en el que la unidad (120) de control está configurada y puede hacerse funcionar para analizar los datos medidos para determinar datos indicativos de una diferencia en un parámetro de atenuación óptica medido con dichas al menos dos longitudes de trayectoria ópticas eficaces diferentes.
- 55
3. Sistema (100) según la reivindicación 1, caracterizado porque la unidad (120) de control está configurada y puede hacerse funcionar para hacer funcionar la unidad (110) acústica para irradiar con la radiación acústica al menos dos volúmenes diferentes dentro de la región iluminada.
- 60
4. Sistema (100) según la reivindicación 3, caracterizado porque la unidad (120) de control está configurada para hacer funcionar la unidad (110) acústica para generar la radiación acústica en forma de impulsos acústicos con los al menos dos valores diferentes T1 y T2 de duración de impulsos acústicos.
- 65
5. Sistema (100) según la reivindicación 4, caracterizado porque la unidad (120) de control está configurada y puede hacerse funcionar para hacer funcionar la unidad (110) acústica para producir la radiación acústica en forma de impulsos acústicos de las duraciones diferentes pero amplitud, frecuencia y fase

sustancialmente iguales.

- 5 6. Sistema (100) según la reivindicación 4, caracterizado porque la unidad (120) de control está configurada y puede hacerse funcionar para hacer funcionar la unidad (110) acústica para producir una primera secuencia de impulsos cada uno de la primera duración T1, seguida por una segunda secuencia de impulsos cada uno de la segunda duración T2.
- 10 7. Sistema (100) según la reivindicación 4, caracterizado porque la unidad (120) de control está configurada y puede hacerse funcionar para hacer funcionar la unidad (110) acústica para producir una secuencia de impulsos de las duraciones primera y segunda alternas T1 y T2.
- 15 8. Sistema (100) según la reivindicación 3 ó 4, caracterizado porque la unidad (120) de control está configurada para hacer funcionar la unidad (110) acústica para generar la radiación acústica de los al menos dos valores diferentes de una cintura de haz.
- 20 9. Sistema (100) según la reivindicación 1 ó 3, caracterizado porque la unidad (120) de control está configurada y puede hacerse funcionar para hacer funcionar la unidad (110) acústica para producir la radiación acústica que provoca al menos dos eficacias de marcado diferentes de fotones dispersados desde la dicha determinada región.
- 25 10. Sistema (100) según la reivindicación 9, caracterizado porque la unidad (120) de control está configurada y puede hacerse funcionar para hacer funcionar la unidad (110) acústica para generar la radiación acústica en forma de impulsos que tienen los al menos dos valores diferentes A1 y A2 de amplitud.
- 30 11. Sistema (100) según la reivindicación 10, caracterizado porque la unidad (120) de control está configurada y puede hacerse funcionar para hacer funcionar la unidad (110) acústica con al menos uno de los siguientes modos de funcionamiento:
- 35 (i) producir los impulsos acústicos de las diferentes amplitudes, teniendo los impulsos acústicos una frecuencia, fase y duración sustancialmente iguales;
- (ii) producir una primera secuencia de impulsos cada uno de la primera amplitud A1, seguida por una segunda secuencia de impulsos cada uno de la segunda amplitud A2;
- 40 (iii) producir una secuencia de impulsos de las amplitudes primera y segunda alternas A1 y A2;
- (iv) generar la radiación acústica en forma de señales con compresión de impulsos continua que tienen los al menos dos valores diferentes GC1 y GC2 de un gradiente de la compresión de impulsos; y
- 45 (v) generar la radiación acústica en forma de impulsos que tienen los al menos dos valores diferentes F1 y F2 de frecuencia de impulsos acústicos.
- 50 12. Sistema (100) según la reivindicación 9, caracterizado porque la unidad (120) de control está configurada y puede hacerse funcionar para hacer funcionar la unidad (110) acústica para generar la radiación acústica en forma de señales con compresión de impulsos continua que tienen los al menos dos valores diferentes GC1 y GC2 de un gradiente de la compresión de impulsos.
- 55 13. Sistema (100) según la reivindicación 9, caracterizado porque la unidad (120) de control está configurada para hacer funcionar la unidad (110) acústica para generar la radiación acústica en forma de impulsos que tienen los al menos dos valores diferentes F1 y F2 de frecuencia de impulsos acústicos.
- 60 14. Sistema (100) según la reivindicación 13, caracterizado porque la unidad (120) de control está configurada y puede hacerse funcionar para hacer funcionar la unidad (110) acústica con uno de los siguientes modos de funcionamiento:
- (i) producir los impulsos acústicos de las diferentes frecuencias, pero amplitud, fase y duración sustancialmente iguales;
- 65 (ii) producir una primera secuencia de impulsos cada uno de la primera frecuencia F1, seguida por una segunda secuencia de impulsos de la segunda frecuencia F2; y
- (iii) producir una secuencia de impulsos de las frecuencias primera y segunda alternas F1 y F2.
15. Sistema (100) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la unidad (120) de control está configurada y puede hacerse funcionar para identificar dicha determinada región que es a la que se dirige la iluminación y la radiación acústica.

16. Sistema (100) según la reivindicación 15, caracterizado porque la unidad (120) de control está configurada y puede hacerse funcionar para accionar las unidades (101C, 110) óptica y acústica para irradiar con la radiación acústica una pluralidad de regiones en la parte iluminada del cuerpo y detectar fotones dispersados; y para analizar los datos medidos para identificar señales de luz marcadas y no marcadas asociadas con cada una de dichas regiones para determinar un parámetro indicativo de atenuación óptica de cada una de dichas regiones, permitiendo de este modo la identificación de dicha determinada región para mediciones reales comparando los parámetros determinados con datos de referencia.
17. Método no terapéutico para su uso para mediciones no invasivas en el cuerpo de un humano, comprendiendo el método:
- aplicar radiación acústica a una determinada región iluminada en el cuerpo, con al menos dos condiciones diferentes de la radiación aplicada que pueden conseguirse variando al menos una característica de la radiación acústica, estando seleccionada la al menos una característica variable para proporcionar al menos dos longitudes de trayectoria ópticas eficaces diferentes de fotones marcados dispersados en dicha determinada región, y estando seleccionadas las al menos dos condiciones de funcionamiento diferentes:
 - para proporcionar diferentes eficacias de marcado dentro de un volumen marcado; y/o
 - para irradiar volúmenes diferentes de dicha determinada región, solapándose sustancialmente tales volúmenes diferentes en el espacio de manera que las propiedades ópticas y acústicas promedio de los mismos son aproximadamente las mismas;
 - detectar luz dispersada desde la región y una región que rodea la región del cuerpo y generar datos medidos indicativos de:
 - fotones detectados desde la región que están marcados mediante la radiación acústica; y
 - fotones detectados desde la región que rodea la región que están no marcados mediante la radiación acústica; y
 - analizar los datos medidos para extraer de los mismos una parte de datos correspondiente a los fotones marcados y estando asociados por tanto con una respuesta de luz de dicha determinada región determinando una relación entre las partes de datos correspondientes a los fotones marcados que tienen longitudes de trayectoria ópticas eficaces diferentes como resultado de condiciones de funcionamiento diferentes de la unidad acústica, para permitir de este modo la determinación de propiedades de tejido de dicha determinada región.

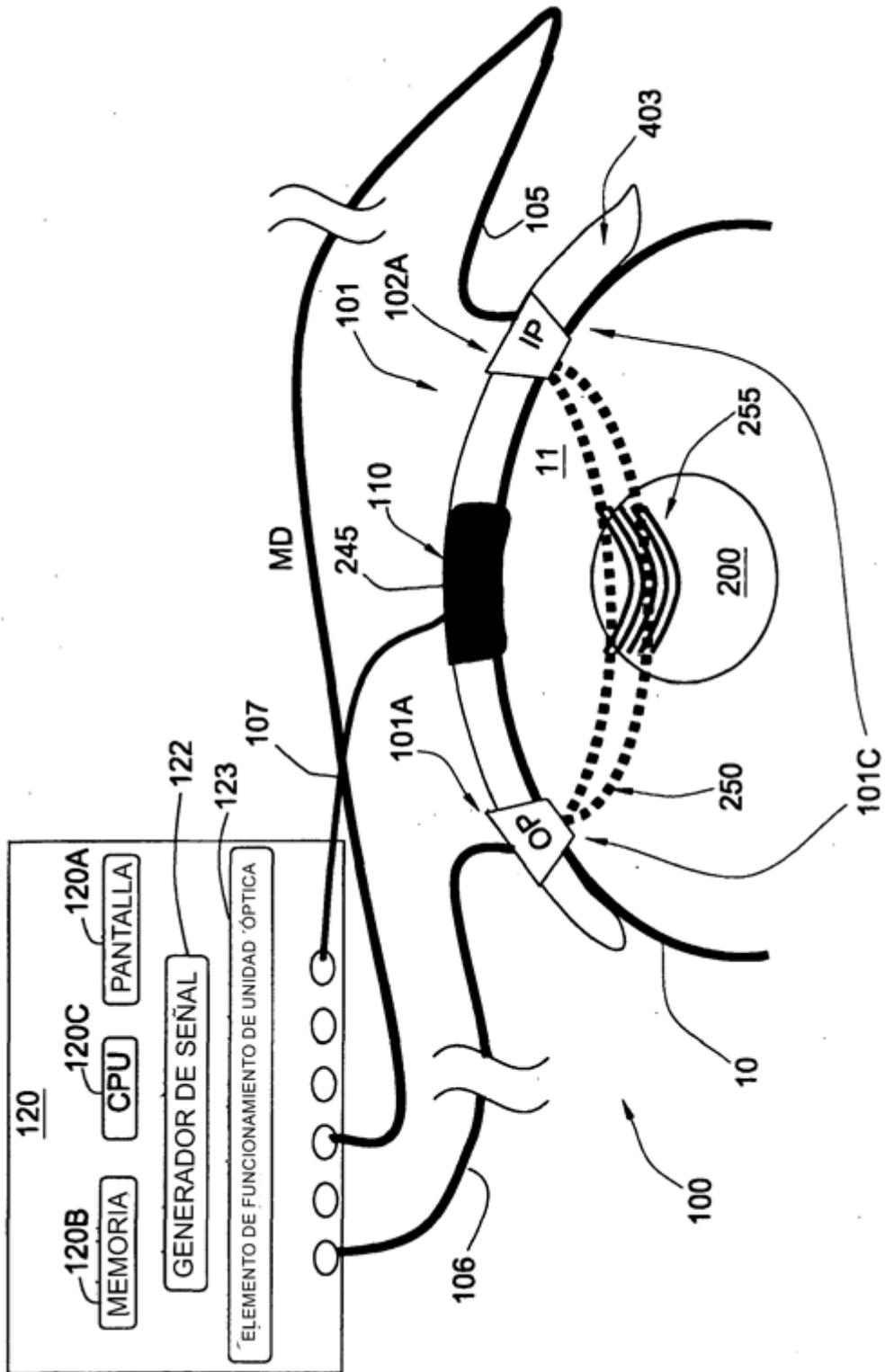


FIG. 1A

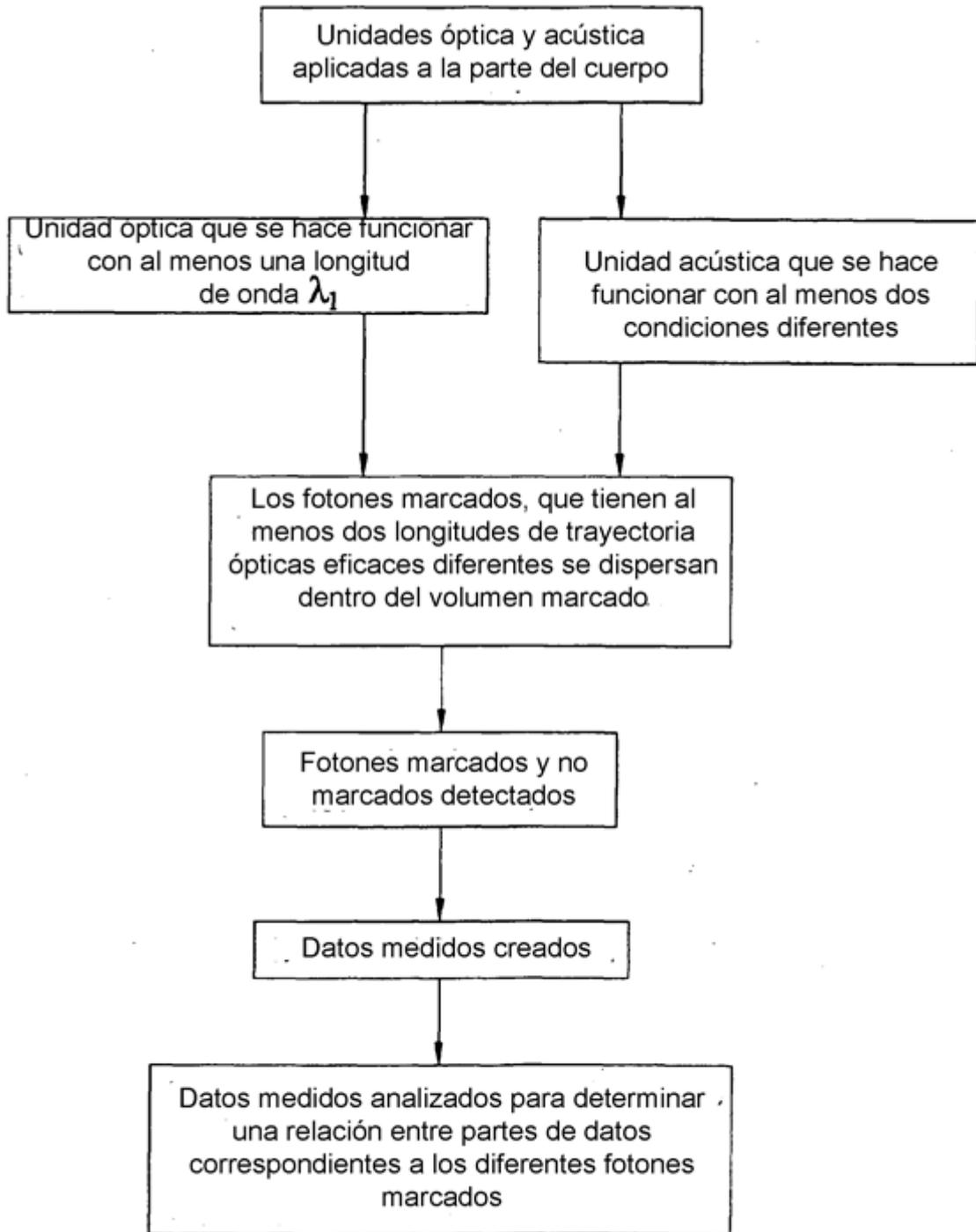


FIG. 1D

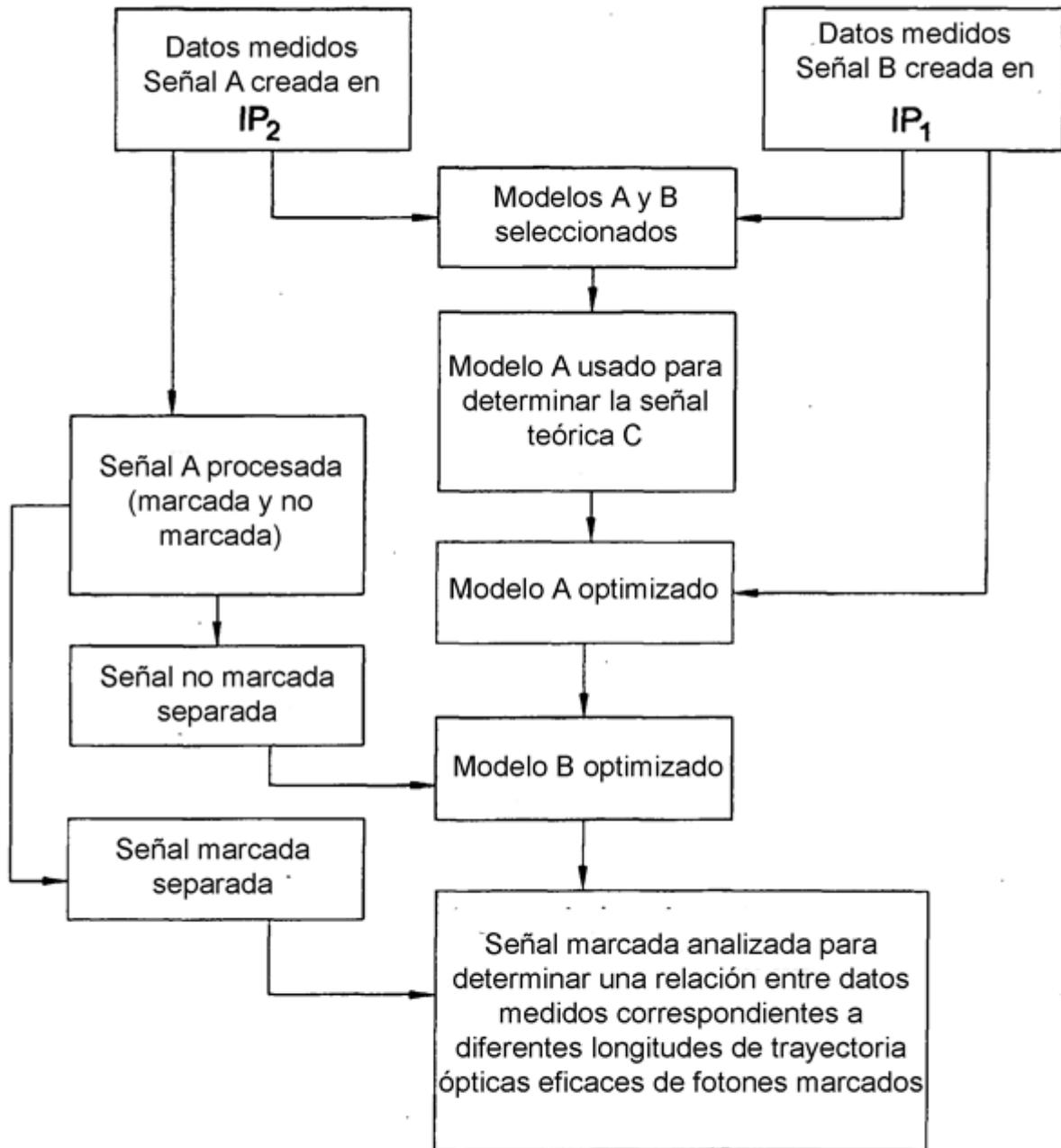


FIG. 1E

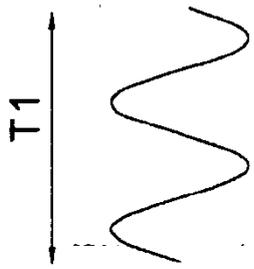
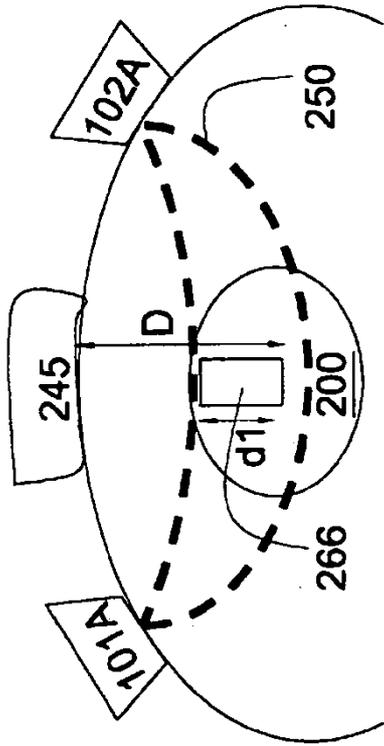


FIG. 2A

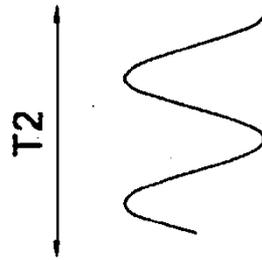
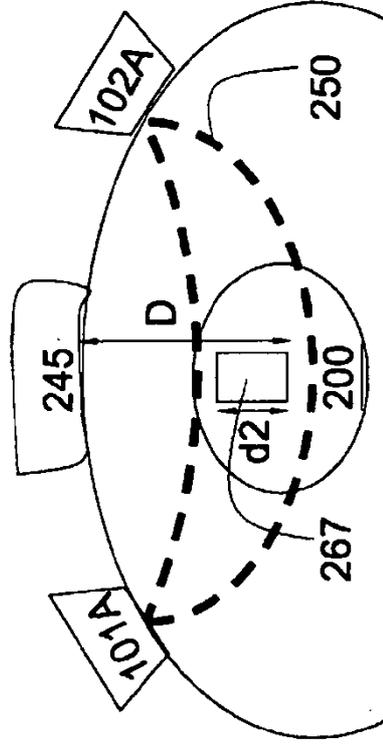


FIG. 2B

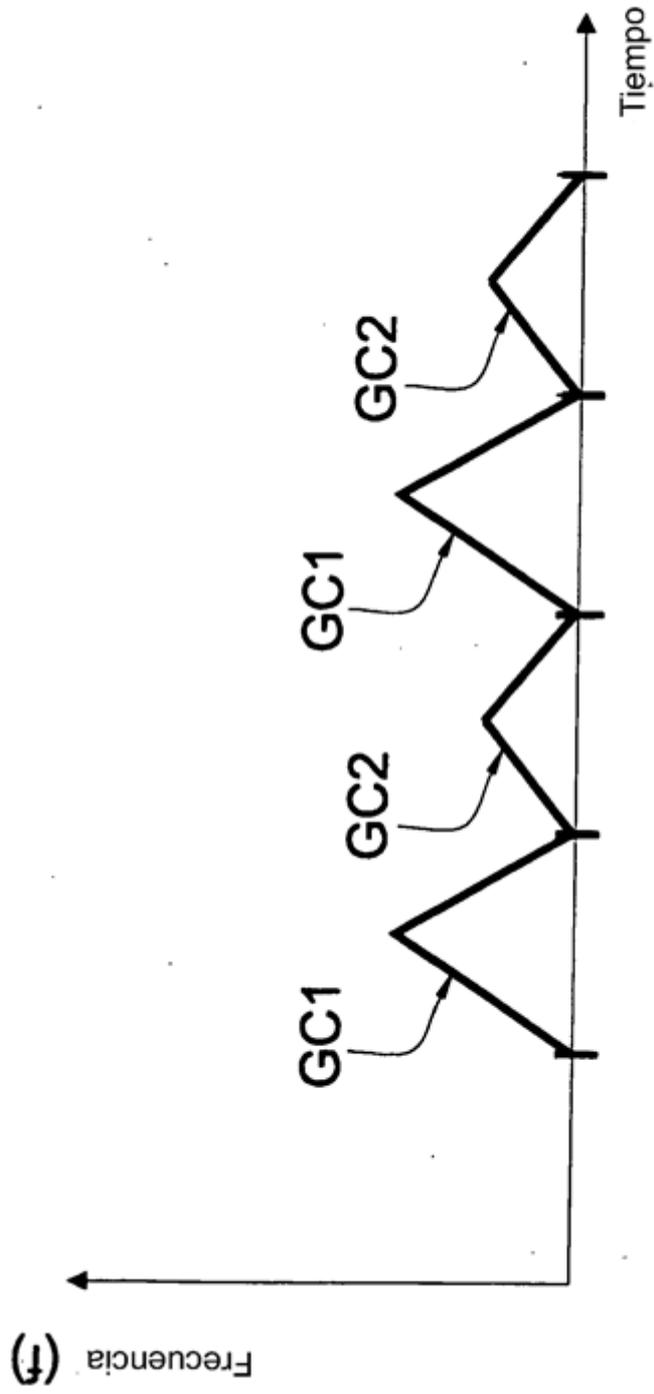


FIG. 2C

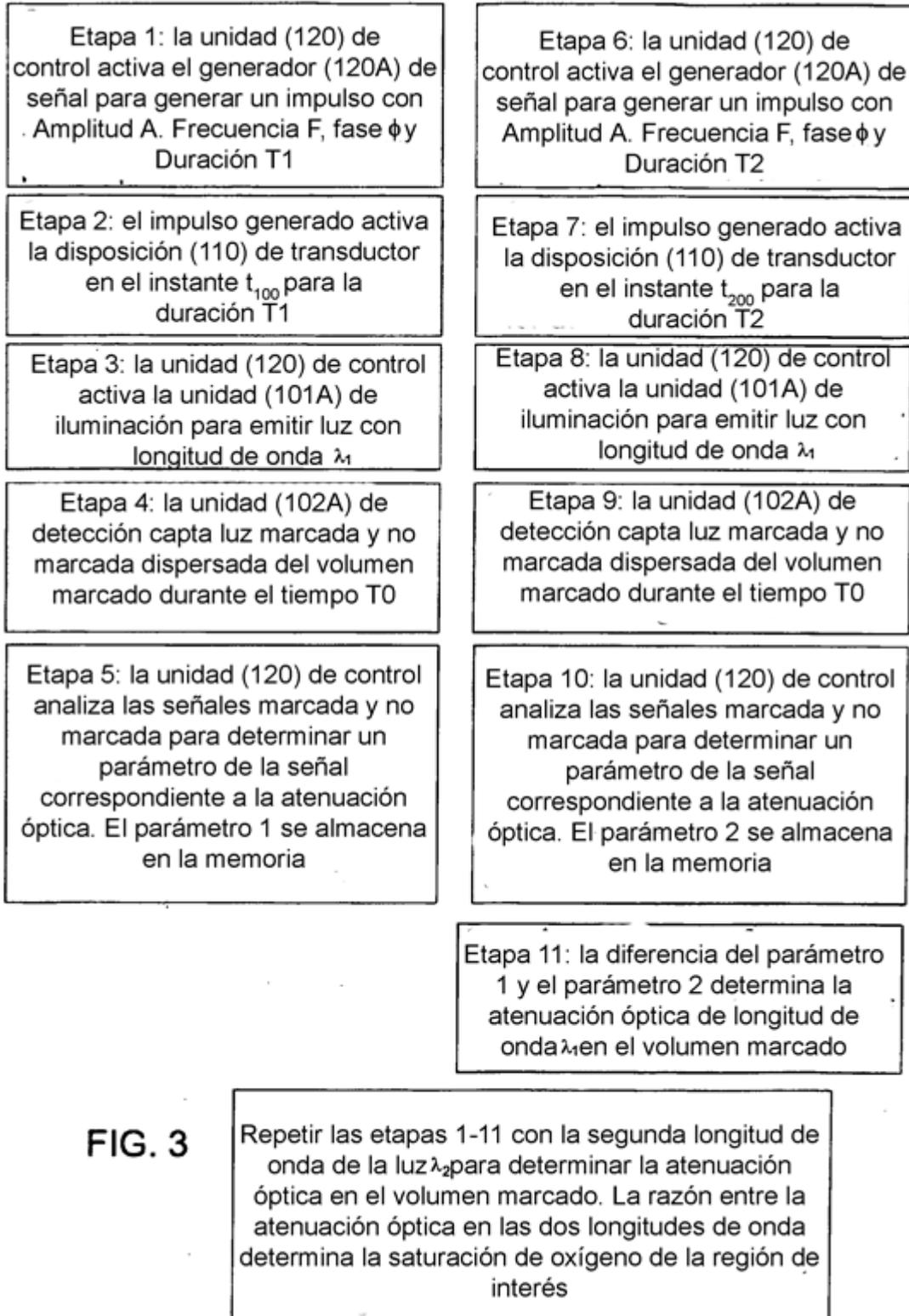


FIG. 3

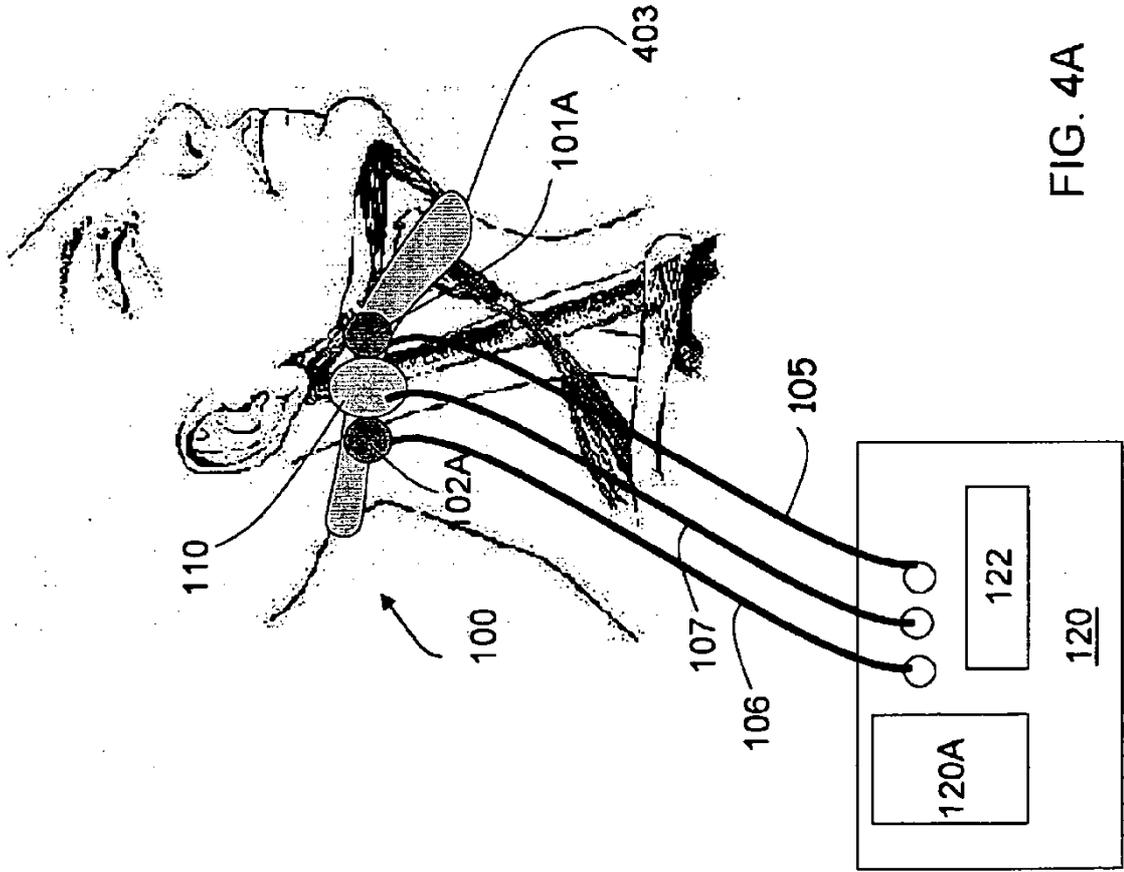


FIG. 4A

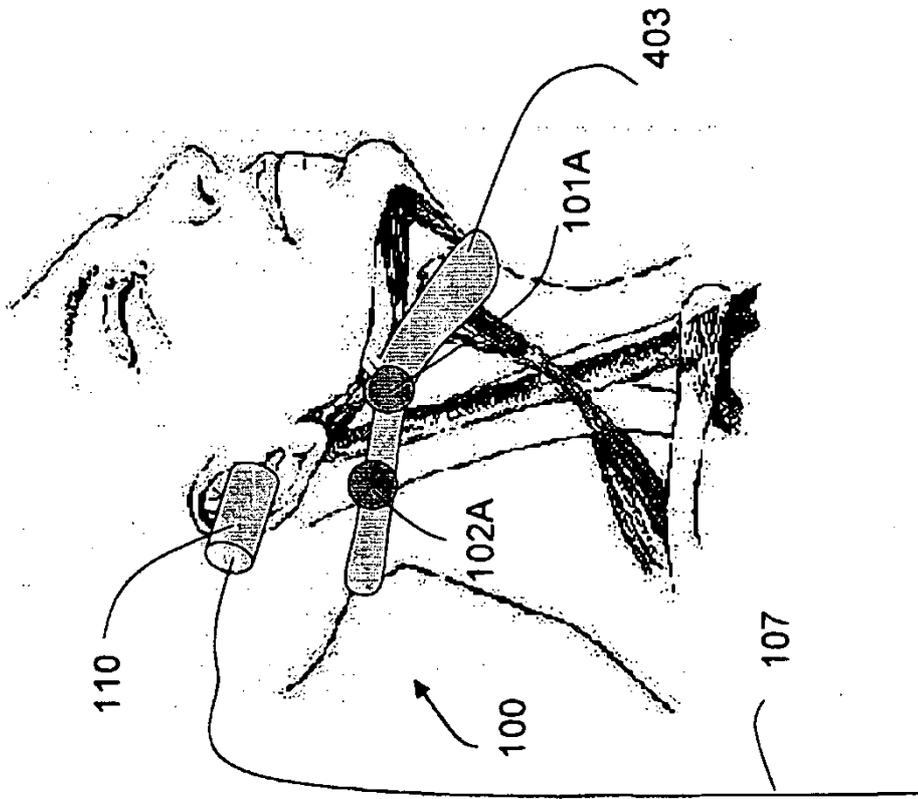


FIG. 4B

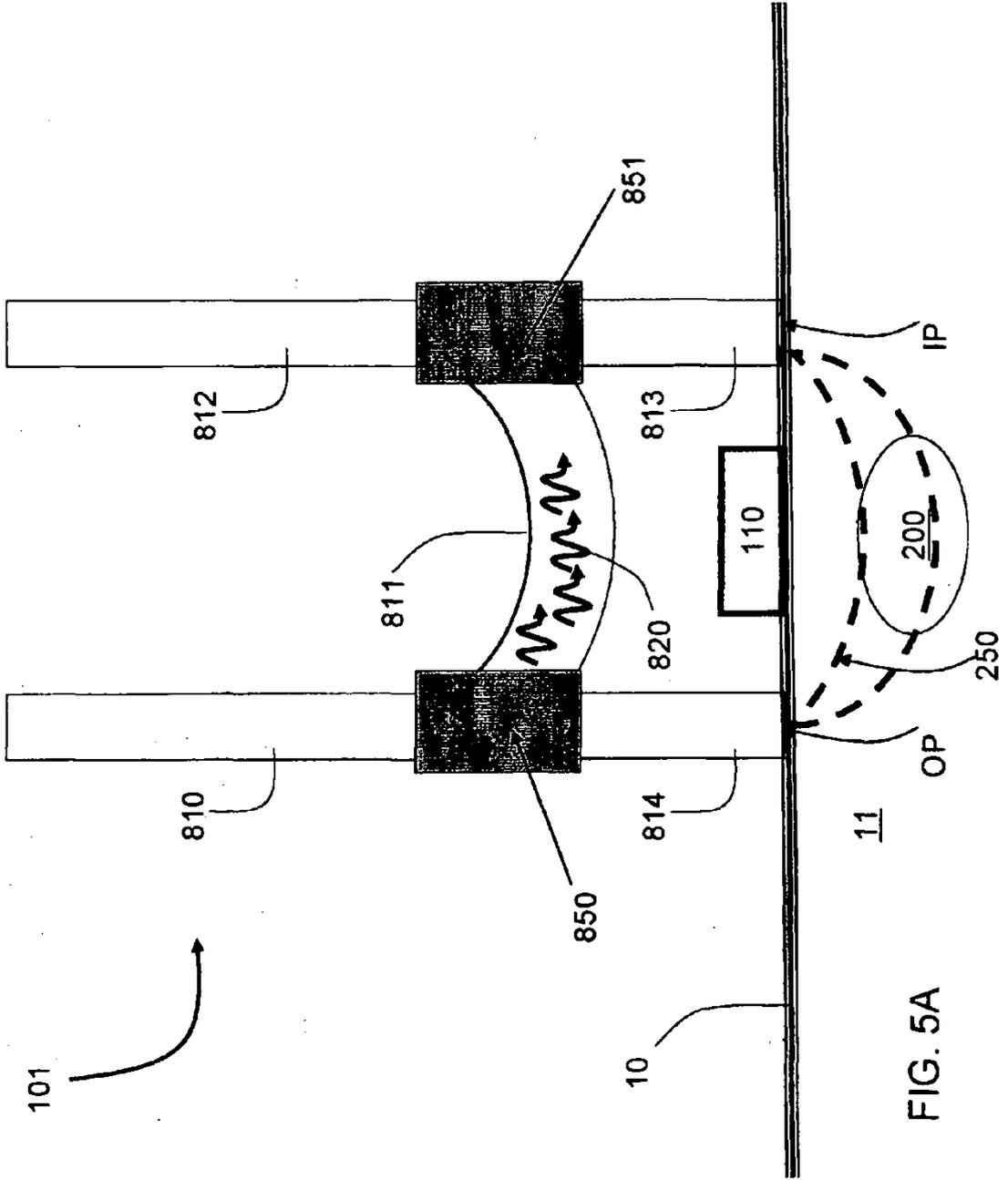


FIG. 5A

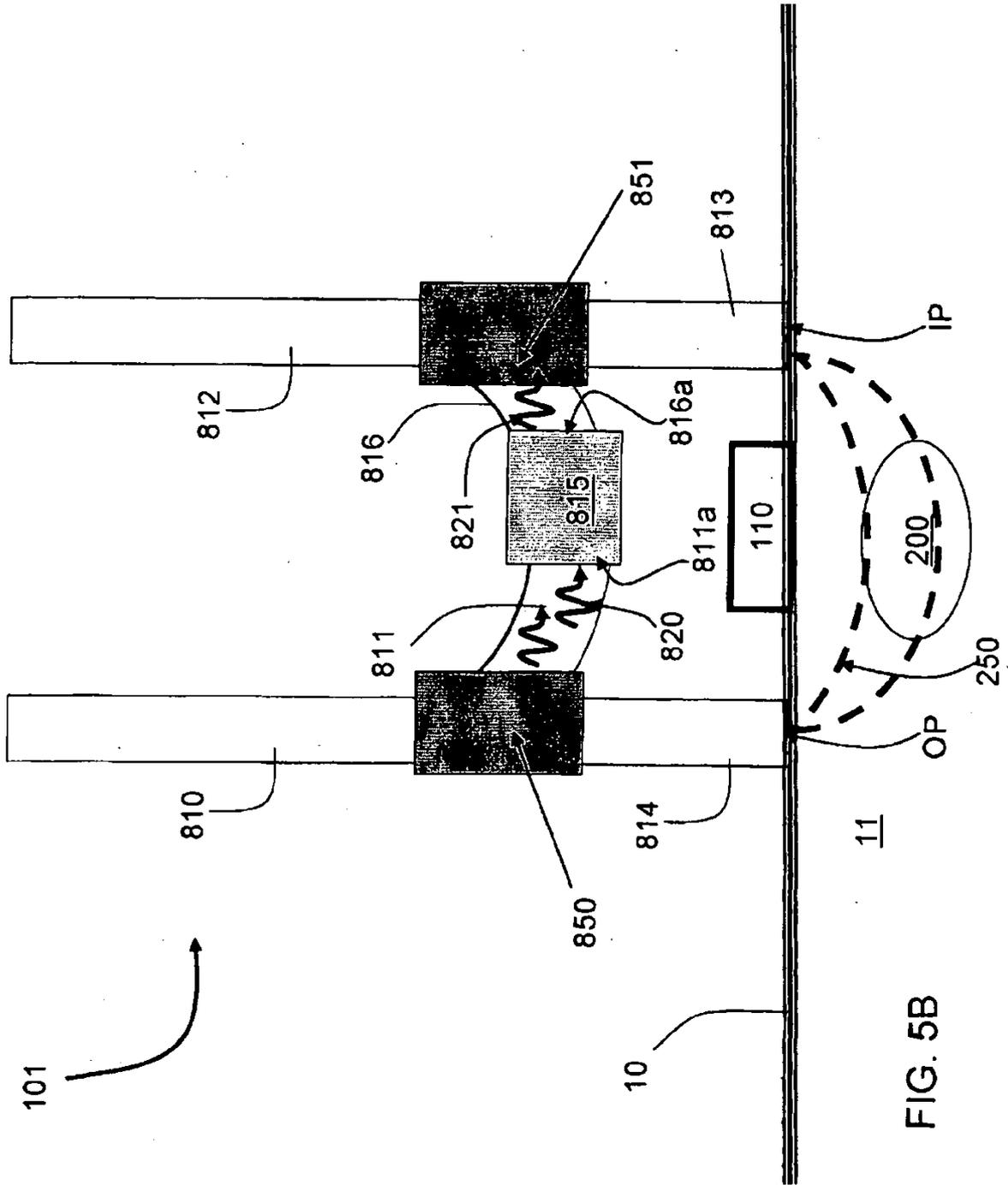


FIG. 5B

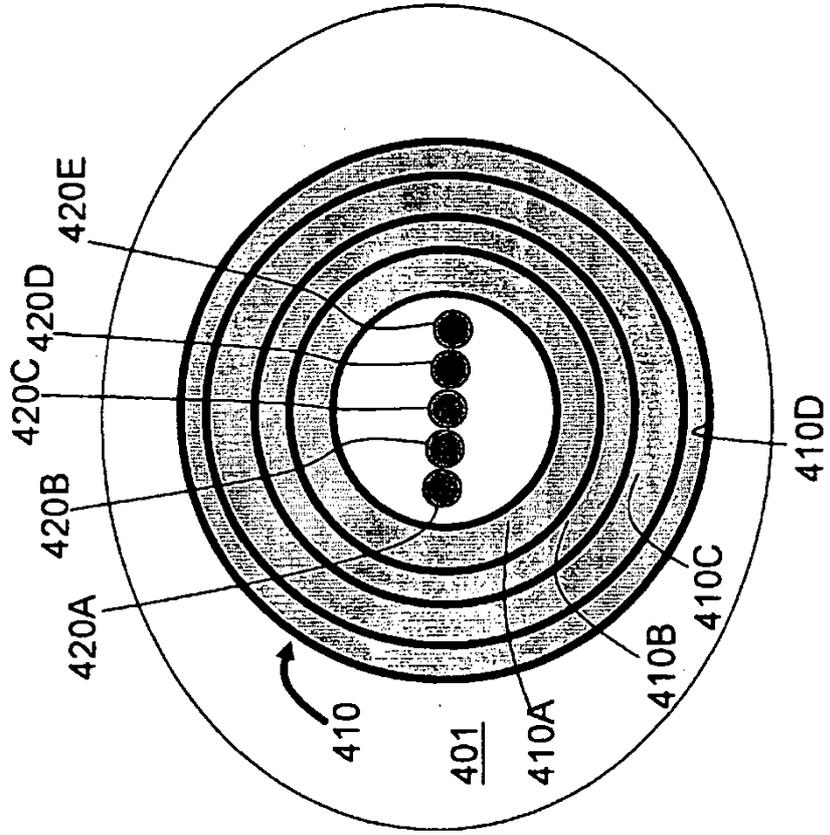


FIG. 6A

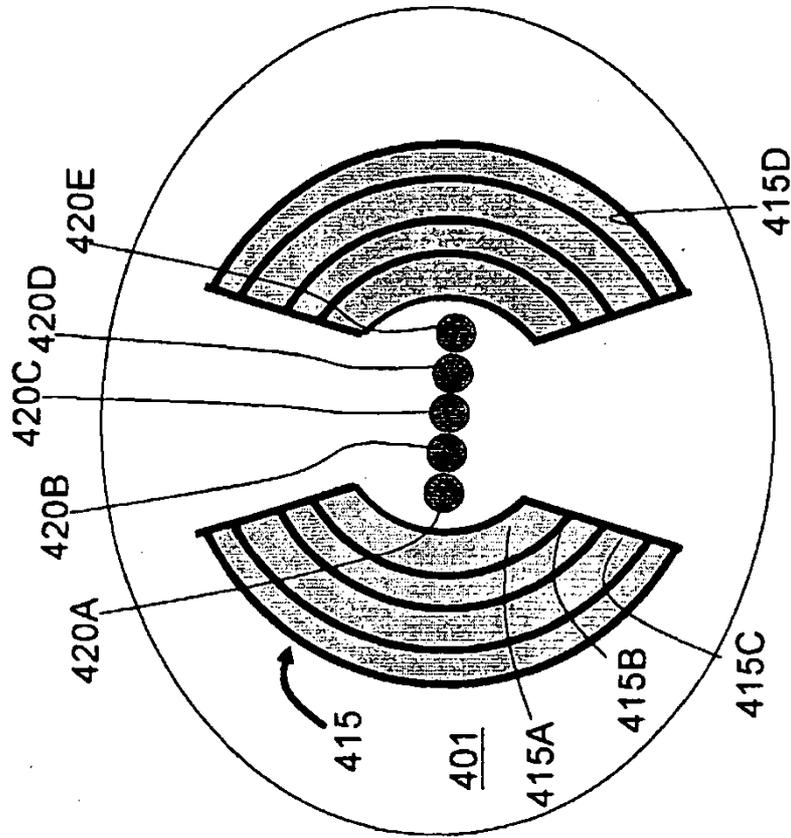


FIG. 6B

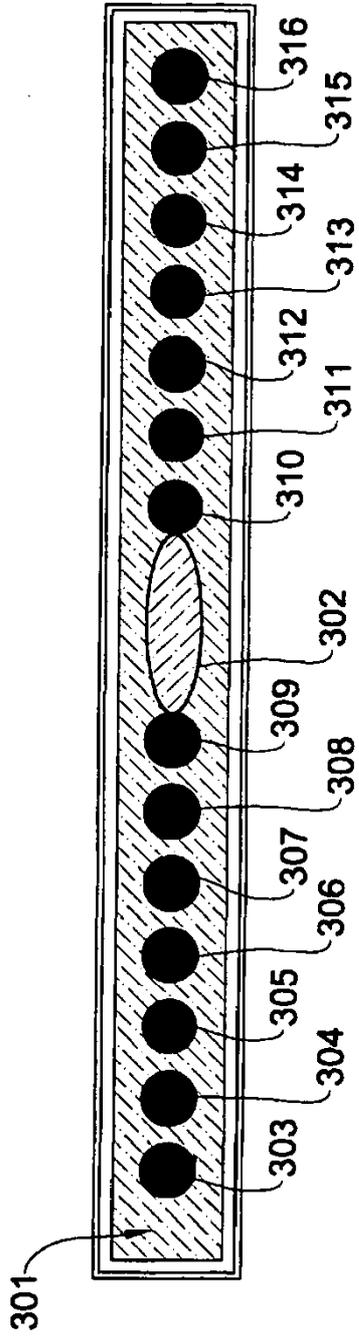


FIG. 7A

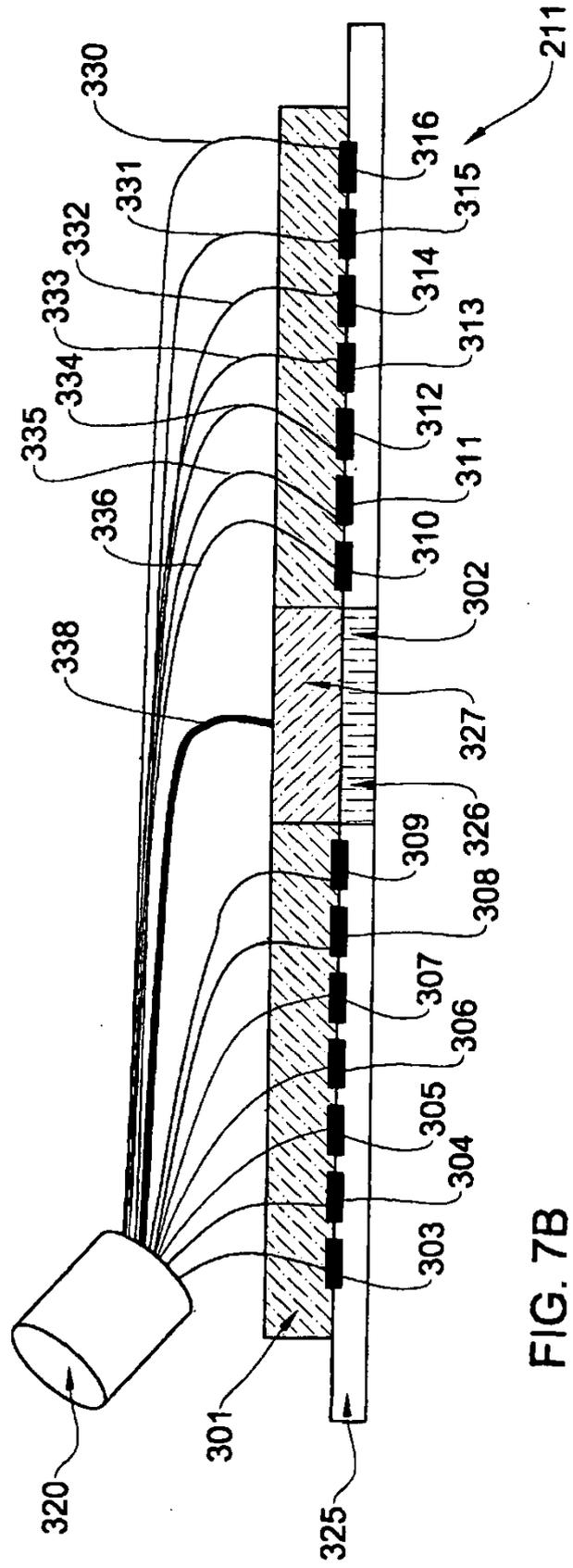


FIG. 7B

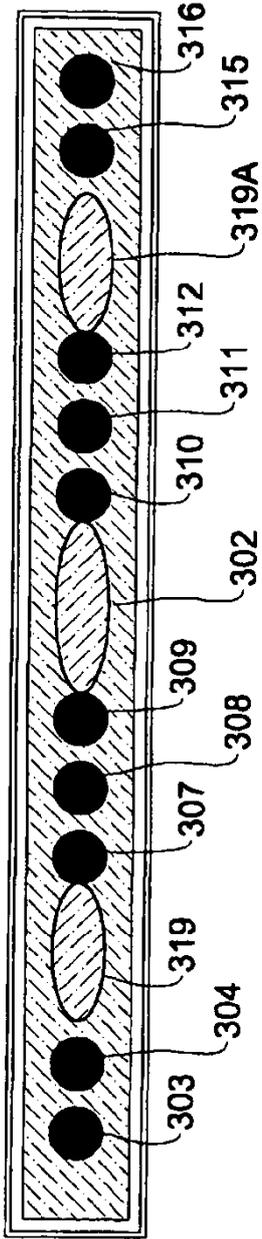


FIG. 8A

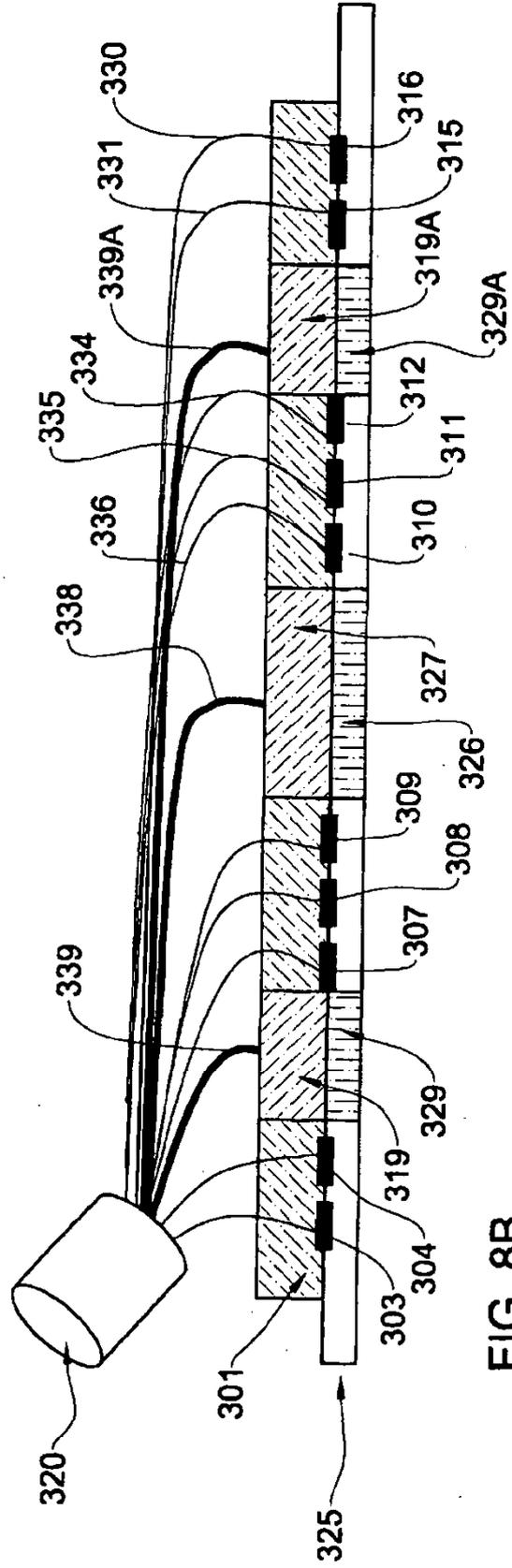


FIG. 8B