

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 214**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2004 E 04770506 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1675501**

54 Título: **Monitorización óptica no invasiva de una región de interés**

30 Prioridad:

12.09.2003 US 502212 P

12.09.2003 US 502210 P

16.03.2004 US 553142 P

22.06.2004 US 581376 P

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

27.12.2013

73 Titular/es:

OR-NIM MEDICAL LTD. (100.0%)

15 Atir Yeda St.

4464312 Kfar Saba , IL

72 Inventor/es:

BALBERG, MICHAL;

PERY-SCHECHTER, REVITAL y

OLSHANSKY, MICHAL

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 436 214 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

Monitorización óptica no invasiva de una región de interés

5 **Sector de la técnica**

Esta invención se refiere a un método y aparato para la monitorización no invasiva de parámetros de una región de interés en un cuerpo humano, tal como la saturación de oxígeno y/o concentración de (un) analito(s) en sangre.

10 **Estado de la técnica**

15 La monitorización del bienestar del feto dentro del útero es muy importante y se lleva a cabo periódicamente con respecto a diversos parámetros del feto. Uno de los parámetros importantes que debe monitorizarse es la saturación de oxígeno. Se han desarrollado diversas técnicas para permitir mediciones no invasivas de la saturación de oxígeno.

20 Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.494.032 da a conocer un oxímetro para la determinación clínica fiable de la saturación de oxígeno en sangre en un feto. Esta técnica utiliza una fuente de luz de frecuencia múltiple que se acopla a una fibra óptica. La salida de la fibra se usa para iluminar tejido que contiene sangre del feto. La luz reflejada se transmite de vuelta al aparato, en el que las intensidades de luz se detectan simultáneamente a múltiples frecuencias. A continuación se analiza el espectro resultante para la determinación de la saturación de oxígeno. El método de análisis usa técnicas de calibración multivariada que compensan la respuesta espectral no lineal, modelan respuestas espectrales de interferencia y detectan datos atípicos con alta sensibilidad.

25 Una técnica basada en oximetría de pulso para determinar la oxigenación de sangre arterial fetal se da a conocer en el siguiente artículo: A. Zourabian *et al.*, "Trans-abdominal monitoring of fetal arterial blood oxygenation using pulse oxymetry", Journal of Biomedical Optics, vol. 5, n.º 4, octubre de 2000, págs. 391-405.

30 La patente estadounidense n.º 6.041.248 describe un método y un aparato para tomografía óptica modulada de ultrasonido con codificación de frecuencia de medios turbios densos. El aparato incluye un generador de función que produce una señal de barrido de frecuencia que se aplica a un transductor ultrasónico. El transductor ultrasónico produce una onda ultrasónica en un medio turbio. La luz coherente desde un láser se hace pasar a través del medio turbio en el que se modula mediante la onda ultrasónica. Un tubo fotomultiplicador detecta la luz que pasa a través del medio turbio. La señal del tubo fotomultiplicador se alimenta a un osciloscopio y a continuación a un ordenador en el que las diferencias en la intensidad de luz a diferentes frecuencias pueden determinar la ubicación de objetos en el medio turbio.

35 Las técnicas usadas convencionalmente para monitorizar el bienestar del feto dentro del útero utilizan la medición de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) colocando sensores en la piel del abdomen materno cerca del feto. Estos sensores transmiten ondas acústicas y proporcionan datos indicativos de la desviación Doppler de una onda acústica reflejada desde el corazón del feto, permitiendo el cálculo de la frecuencia cardíaca basándose en esta desviación. Un patrón de frecuencia cardíaca fetal (FCF) normal está asociado habitualmente con el parto de un bebé normal con una buena oxigenación. Sin embargo, una FCF inestable no siempre va asociada al parto de un bebé en peligro.

40 En el caso de una FCF inestable, el nivel de saturación de oxígeno en sangre fetal puede medirse solamente tras la ruptura de membrana mediante o bien muestreo en cuero cabelludo fetal, que mide el nivel de pH de la sangre fetal, o bien la fijación de un oxímetro de pulso a la parte de presentación de la cabeza del feto durante el parto. Estos dos métodos se realizan tras la ruptura de membranas, cuando pueden alcanzarse el cuero cabelludo fetal y/o las nalgas.

45 Otro procedimiento importante que debe realizarse para monitorizar el bienestar del feto consiste en evaluar la madurez de los pulmones del feto, que es uno de los aspectos más importantes de los partos prematuros. Si el bebé nace y los pulmones no están maduros, el bebé puede desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), que puede dar como resultado o bien la muerte fetal o bien largos periodos de dificultad respiratoria repetida.

50 En casos en los que se considera una intervención durante el embarazo (tal como una cesárea o la inducción del parto) y existe la necesidad de evaluar la madurez de los pulmones, se extrae líquido amniótico. La medición de los fosfolípidos en el líquido amniótico como la relación de lecitina/esfingomielina usando el método de cromatografía en capa fina ha sido el procedimiento clínico establecido para predecir la madurez pulmonar fetal. Aunque se considera el método clínico "estándar por excelencia", sigue siendo un proceso que requiere mucho tiempo, tiene un coeficiente de variación en el laboratorio y entre laboratorios elevado y requiere experiencia. Además, el procedimiento de extracción de líquido amniótico en sí mismo es invasivo y tiene un riesgo reducido de aborto. Las técnicas adicionales que se usan para evaluar los niveles de madurez pulmonar incluyen medir el número de cuerpos lamelares en un volumen de líquido amniótico, medir el nivel de prostaglandina en el líquido amniótico y medir la polarización de fluorescencia de un líquido amniótico del que se ha tomado una muestra.

5 Cuando un feto tiene sufrimiento agudo, por ejemplo como resultado de un estrangulamiento por el cordón umbilical, el contenido del intestino, el meconio, puede pasar al líquido amniótico (LA). La evaluación de la contaminación por meconio del LA es importante en el manejo de las últimas etapas del embarazo. Aparece en casi un tercio de todos los fetos en la semana 42 de gestación. En casos en los que el feto respira con dificultad durante el parto, la inhalación del meconio pegajoso en el tracto respiratorio superior da como resultado una obstrucción parcial de las vías respiratorias. El síndrome de aspiración de meconio se produce en del 0,2% al 1% de todos los partos y tiene una tasa de mortalidad de hasta el 18%. La enfermedad es responsable del 2% de todas las muertes prenatales.

10 Hasta la fecha, el líquido amniótico manchado con meconio se diagnostica tras la ruptura de membranas, cuando sale el líquido amniótico. Sin embargo, en casos en los que la cabeza del feto está muy encajada en la pelvis, el líquido amniótico no sale, dando como resultado un diagnóstico erróneo del resultado potencialmente dañino en el tracto respiratorio.

15 El documento WO 02/08740 A da a conocer un método y un aparato para detectar el efecto de las interacciones de la radiación electromagnética con radiación de ultrasonido en diferentes ubicaciones dentro de una región de interés en un medio de dispersión para permitir así la obtención de imágenes de dicho medio. El aparato tiene solamente un detector que recoge toda la luz dispersada.

20 El documento US 5 293 873 A da a conocer el uso de un único fotodetector para analizar una señal que contiene una componente modulada ("marcada") y no modulada ("no marcada"), y analiza el "frecuencia" entre estas dos componentes. El documento US 5 293 873 A da a conocer los componentes generales de un sistema que usa luz marcada con ultrasonido. Esto significa que comprende fuentes de luz, detectores de luz y un transductor de ultrasonido. La disposición de estos elementos debe ser tal que en ausencia de un sujeto entre la fuente de luz y el detector, la luz que sale de la fuente de luz alcanzará el detector o cuando se observan los medios de dispersión, se presenta la configuración específica de la figura 3.

Objeto de la invención

30 Por consiguiente existe la necesidad en la técnica de facilitar la monitorización no invasiva de parámetros de una región de interés en un cuerpo humano, proporcionando un método y un aparato no invasivos novedosos.

35 La técnica de la presente invención prevé la monitorización de parámetros de sangre y/o tejido y/o parámetros de líquidos de una región de interés en un cuerpo humano, por ejemplo la concentración de un analito en sangre, reservas de líquido o regiones de tejido en un cuerpo humano; así como el estado del feto en el útero (por ejemplo, el nivel de saturación de oxígeno fetal así como la concentración de analito en sangre fetal; y la madurez de los pulmones del feto y la presencia de meconio, antes de la ruptura de membranas).

40 Debe entenderse que el término "región de interés" significa una región de tejido o un líquido contenido en un espacio o cavidad dentro de un cuerpo. La región de interés puede ser una región del feto (por ejemplo, la cabeza del feto), líquido amniótico, la proximidad de los vasos sanguíneos, etc. El término "región de interés relacionada con el feto" usado en el presente documento significa una cualquiera de las regiones de líquido amniótico y del feto.

45 La idea principal de la presente invención consiste en la monitorización no invasiva de las propiedades ópticas de una región de interés en un cuerpo humano (o animal) utilizando los principios del marcado con ultrasonido de luz, que en la presente invención pretende distinguir entre respuestas ópticas de la región de interés en el volumen seleccionado (por ejemplo, feto, líquido amniótico, vaso sanguíneo) y los alrededores fuera de la región de interés; y/o mejorar de manera significativa las mediciones basadas en oximetría de pulso.

50 Según un aspecto de la presente invención, se irradia una parte del cuerpo (por ejemplo, el abdomen de una mujer embarazada) que contiene una región de interés (feto) con luz (por ejemplo, de al menos dos longitudes de onda diferentes) y se irradia con ondas acústicas, de manera que se garantiza la condición operativa óptima para las mediciones. Esta condición operativa es tal que la luz de iluminación y las ondas acústicas se solapan dentro de la región de interés y por tanto la luz dispersada desde la región de interés se "marca" por ondas acústicas (es decir, la frecuencia de luz se modula por la frecuencia de las ondas acústicas) mientras que sustancialmente no se solapan en una región fuera de la región de interés, y se garantiza que la luz detectada incluye una parte de luz dispersada por la región de interés y marcada por ondas acústicas y una parte de luz no marcada dispersada por la región fuera de la región de interés. Esto permite distinguir entre respuestas de luz de la región de interés y sus alrededores (por ejemplo, tejidos maternos y feto). Debe entenderse que el término "onda acústica" se refiere a radiación acústica de uno cualquiera de los tipos siguientes: onda continua, impulsos, ráfagas.

60 Debe entenderse que para la presente invención el término "tejidos maternos" usado en el presente documento se refiere a todos los tejidos dentro de una región alrededor de la región de interés relacionada con el feto (el propio feto o líquido amniótico que contiene el feto). Considerando que la región de interés es el feto, el término "tejidos maternos" se refiere a tejidos maternos, líquido amniótico y la pared uterina.

65 Según otro aspecto de la presente invención, la condición operativa anterior se usa en las mediciones de oximetría

de pulso para determinar el nivel de saturación de oxígeno en una región de interés (en vasos sanguíneos y/o sangre de mamíferos). Los datos medidos que es necesario analizar se encuentran, por ejemplo, en forma de espectro de potencia de respuesta de luz marcada con ultrasonido de la región de interés, que es prácticamente insensible a los movimientos menores de regiones fuera de la región de interés, mientras que las mediciones de oximetría de pulso puras son muy sensibles a tales movimientos.

Preferiblemente, la presente invención en cualquiera de sus aspectos utiliza la obtención de datos medidos en forma de variaciones dependientes del tiempo y/o dependientes de la longitud de onda de señales de luz marcadas con ultrasonido para al menos dos longitudes de onda de luz de iluminación.

La presente invención prevé la determinación no invasiva de tales parámetros como nivel de saturación de oxígeno en la región de interés (por ejemplo, feto, vaso sanguíneo), concentración de una sustancia o una estructura dentro de la región de interés (por ejemplo, feto, líquido amniótico), la presencia y concentración de cuerpos lamelares en líquido amniótico para determinar el nivel de madurez pulmonar del feto, la presencia y/o concentración de meconio en el líquido amniótico, la presencia y/o concentración de sangre en el líquido amniótico; así como la monitorización no invasiva de las propiedades ópticas de otros líquidos extravasculares tales como líquido pleural, pericárdico, peritoneal (alrededor de las cavidades abdominal y de la pelvis) y sinovial. Es importante observar que según la invención, no es necesario enfocar la radiación acústica (de ultrasonido) usada para las mediciones, puesto que las mediciones utilizan marcado con ultrasonido solamente para distinguir entre respuestas de luz de la región de interés y sus alrededores, y/o para aumentar la relación señal a ruido de las mediciones basadas en marcado con ultrasonido.

La presente invención utiliza los principios de la oximetría para procesar los datos medidos. Por consiguiente, se aplica la iluminación con al menos dos longitudes de onda diferentes. Preferiblemente, las señales de respuesta de luz se recogen durante un periodo de tiempo mayor que un latido cardiaco, y se usan los principios de la oximetría de pulso para determinar la saturación de oxígeno.

Preferiblemente, se coloca una unidad de medición (un conjunto de iluminación, un conjunto de detección de luz y una disposición de transductor de ultrasonido) en contacto íntimo con la respectiva parte del cuerpo (por ejemplo, los tejidos maternos que están en contacto con el saco amniótico que contiene un feto). Como se indicó anteriormente, el conjunto de iluminación está configurado y es operativo para iluminar la parte del cuerpo con al menos dos longitudes de onda. La disposición de transductor de ultrasonido está configurada y es operativa para transmitir ondas acústicas al mismo volumen desde el que el detector de luz recoge la luz dispersada.

El conjunto de detección de luz puede orientarse para recoger tanto luz retrodispersada como luz dispersada hacia delante.

Preferiblemente, la presente invención utiliza la obtención de imágenes por ultrasonido, llevada a cabo antes de las mediciones y prevista para determinar la colocación óptima del conjunto de iluminación, el conjunto de detección de luz y la propagación de ondas acústicas para así proporcionar la condición operativa para las mediciones. La obtención de imágenes por ultrasonido puede utilizar o no la misma disposición de transductor de ultrasonido que se usa para las mediciones. Preferiblemente, la invención también prevé el uso de radiación de ultrasonido para determinar tales parámetros de sangre en la región de interés (por ejemplo, feto) como flujo sanguíneo, perfil de velocidad de tejido, etc. Para este fin, se analizan las reflexiones de radiación de ultrasonido desde la región irradiada usando cualquier técnica basada en Doppler adecuada conocida. La radiación de ultrasonido incidente puede ser en forma de ondas continuas o impulsos (puertas).

Según una realización de la presente invención se detecta el nivel de saturación de oxígeno materno usando el mismo aparato que se usa para medir el nivel de saturación de oxígeno fetal.

La presente invención puede usarse para medir en más de un feto presente dentro del útero. En este caso, se mide el nivel de saturación de oxígeno (u otros parámetros fetales) de cada feto independientemente usando el mismo aparato; o varios aparatos diferentes, uno para cada feto, todos asociados con la misma unidad de control (instrumento de procesamiento y análisis de datos). Cada feto se ubica usando un sistema de obtención de imágenes por ultrasonido, y se determina la disposición óptima de las fuentes de luz, los detectores y transductores de ultrasonido para monitorizar el nivel de saturación de oxígeno de cada feto.

Por tanto, según un aspecto de la invención, se proporciona según un aspecto de la invención un sistema de monitorización para su uso en la monitorización no invasiva de al menos un parámetro de una región de interés en un cuerpo humano, comprendiendo el sistema las características según la reivindicación 1.

Según aún otro aspecto de la invención, se proporciona un método para hacer funcionar un sistema de monitorización configurado para la monitorización no invasiva de al menos un parámetro de una región de interés en un cuerpo humano, sistema que comprende una unidad óptica y una unidad acústica configurada para generar ondas acústicas de un intervalo de frecuencia de ultrasonido predeterminado, comprendiendo el método las características de las reivindicaciones 24 ó 47.

La técnica de la presente invención puede usarse para la monitorización no invasiva de diversos parámetros de tejido y sangre humana. Más específicamente, la presente invención es útil para monitorizar condiciones de sangre fetal y por tanto se describe más abajo con respecto a esta aplicación.

5 **Descripción de las figuras**

Con el fin de entender la invención y ver cómo puede ponerse en práctica, a continuación se describirá una realización preferida, a modo de ejemplo no limitativo solamente, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

10 la figura 1A ilustra esquemáticamente un aparato de monitorización no reivindicado según una realización de la invención para monitorizar la saturación de oxígeno o un feto o cualquier otra región de interés en un cuerpo humano o de animal;

15 la figura 1B muestra a modo de ejemplo un método operativo del aparato de la figura 1A;

la figura 2 ilustra esquemáticamente un aparato de monitorización, según otra realización de la presente invención;

20 la figura 3A ilustra esquemáticamente un aparato de monitorización según la invención configurado para poder monitorizar la saturación de oxígeno fetal y materna;

la figura 3B ilustra un diagrama de flujo de las etapas principales en un método de la invención usando el aparato de la figura 3A;

25 la figura 3C muestra un diagrama de flujo de un ejemplo específico del método de la figura 3B;

la figura 3D ilustra esquemáticamente aún otro ejemplo de un sistema de monitorización de la presente invención configurado para monitorizar la condición de líquido amniótico;

30 la figura 4 ilustra esquemáticamente un aparato de monitorización, según aún otra realización de la presente invención;

la figura 5 ilustra esquemáticamente un aparato de monitorización, según aún otra realización de la presente invención;

35 las figuras 6A y 6B muestran vistas inferior y lateral, respectivamente, de una sonda flexible según una realización de la invención;

40 las figuras 7A y 7B muestran vistas inferior y lateral, respectivamente, de una sonda flexible según otra realización de la invención.

Descripción detallada de la invención

45 Con referencia a la figura 1A, se ilustra esquemáticamente un aparato de monitorización que no forma parte de la invención reivindicada, generalmente designado con (100), construido y que funciona como monitor de saturación de oxígeno fetal. Sin embargo, debe entenderse que la configuración del aparato es adecuada para medir diversos otros parámetros de un feto (2) (tal como la concentración de un analito en la sangre fetal, o la perfusión de un analito/metabolito en tejidos fetales o maternos). Debe entenderse que el aparato de la presente invención puede usarse para monitorizar parámetros de tejido o sangre de un ser humano.

50 El aparato (100) incluye partes constructivas principales tales como una unidad de medición formada por una unidad (101) óptica que incluye un conjunto (101A) de iluminación y un conjunto (101B) de detección de luz; y una unidad acústica que incluye una disposición (110) de transductor. En el presente ejemplo de la figura 1A, el conjunto de detección incluye una única unidad de detección. A este respecto, debe observarse que el término "única unidad de detección" no significa necesariamente un único detector, sino que puede referirse a una disposición de detectores, siempre que estén asociados con la misma ubicación con respecto a la región iluminada.

55 Las unidades óptica y acústica pueden conectarse a una unidad (120) de control. La unidad (120) de control es normalmente un sistema informático que incluye, entre otras cosas, una fuente de alimentación, un panel de control con funciones de entrada/salida, un instrumento de memoria, un instrumento de presentación de datos (por ejemplo, una pantalla), un conjunto de adquisición de datos, y un instrumento de procesamiento y análisis de datos (por ejemplo, una CPU). La unidad (120) de control incluye un generador (120A) de señales (por ejemplo, un generador de función) para controlar el funcionamiento de la disposición (110) de transductor, y un instrumento (120B) apropiado para hacer funcionar la unidad (101) óptica. La CPU está preprogramada para recibir datos medidos procedentes del conjunto (101B) de detección y procesar estos datos para determinar el parámetro deseado, por ejemplo, la saturación de oxígeno del feto.

En el presente ejemplo, la unidad (101) óptica está configurada como sonda portátil que incluye una estructura (103) de soporte que lleva al menos una parte del conjunto (101A) de iluminación y al menos una parte del conjunto (101B) de detección. El conjunto (101A) de iluminación está configurado preferiblemente para generar luz de al menos dos longitudes de onda diferentes. Para este fin, el conjunto de iluminación puede incluir al menos dos emisores de luz (por ejemplo, diodos láser), uno que emita fotones de ancho de banda estrecho de una longitud de onda dentro del intervalo de desde 605 nm hasta 805 nm y otro que emita fotones de una longitud de onda dentro del intervalo de desde 800 nm hasta 1300 nm. El conjunto (101A) de iluminación puede estar preprogramado, por ejemplo, para producir las diferentes componentes de longitud de onda 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 (101B) de detección, la correspondiente longitud de onda de la luz de irradiación, usando análisis de tiempo, fase o frecuencia.

El conjunto (101A) de iluminación puede incluir (un) emisor(es) de luz llevado(s) por la estructura (103) de soporte y que se comunica(n) con la unidad (120) de control a través de un puerto (121) de salida del/de los emisor(es) de luz usando transmisión de señal por cables (106) o inalámbrica. Alternativamente, el/los emisor(es) de luz puede(n) estar ubicado(s) fuera de la estructura (103) de soporte (por ejemplo, dentro de la unidad (120) de control) y se usa un conjunto (106) de guiado de luz (por ejemplo, fibras ópticas) para guiar la luz al puerto (121) de salida ubicado en la estructura (103) de soporte.

El conjunto (101B) de detección incluye uno o más detectores de luz. Éste puede ser un tubo fotomultiplicador, o preferiblemente una disposición de píxeles de imagen, por ejemplo, CCD o una disposición de fotodiodos. Debe observarse que, para la presente invención, un puerto (122) de entrada del conjunto (101B) de detección es mayor que el usado para la obtención de imágenes por medio de luz difusa. En la obtención de imágenes por luz difusa, se consigue la ubicación mediante puertos de entrada pequeños, de otro modo se recoge la luz desde un volumen grande. Según la invención, se desea la recogida de luz desde un volumen grande, ya que la ubicación se consigue mediante el marcado con ultrasonido. Por tanto, el puerto (122) de entrada del conjunto (101B) de detección se optimiza para recoger luz desde un volumen sustancialmente grande de tejido y/o sangre, por ejemplo usando detectores de área grande o cámaras CCD o una disposición de detectores que comprende un único puerto de entrada.

Como se indicó anteriormente, el conjunto (101B) de detección puede incluir dos detectores separados o una disposición de detectores. Cada detector puede estar acoplado a un filtro paso banda configurado para transmitir luz de una longitud de onda correspondiente de las longitudes de onda producidas por el conjunto (101A) de iluminación. Los filtros paso banda pueden incluir filtros ópticos de paso alto, paso bajo y paso banda. Alternativamente pueden usarse detectores de ancho de banda estrecho.

Debe entenderse que el/los detector(es) puede(n) alojarse fuera de la estructura (103) de soporte (sonda), por ejemplo, puede(n) estar ubicado(s) dentro de la unidad (120) de control, y la luz devuelta (respuesta de luz) puede guiarse desde el puerto (122) de entrada del conjunto de detección a través de medios (105) de guiado de luz (por ejemplo, fibras ópticas). También debe entenderse que los conectores (105 y 106) pueden ser cables eléctricos que conecten la unidad (120) de control al conjunto de iluminación y el conjunto de detección ubicados en la sonda (103), o la conexión puede ser inalámbrica.

Por tanto, generalmente, los términos “conjunto de iluminación” y “conjunto de detección” o “unidad de detección” que lleva una estructura de soporte que se pone en contacto con un cuerpo humano, están constituidos por al menos puertos de transmisión y recepción de luz. Las sondas (kits) de la presente invención que incluyen puertos de transmisión y recepción de luz y preferiblemente también puertos acústicos, se describirán más abajo con referencia a las figuras 6A-6B y 7A-7B.

La unidad (120) de control (su generador (120A) de señales y CPU) se conecta a la disposición (110) de transductor usando cables (107) y/o usando medios inalámbricos.

A continuación se describirá un ejemplo de un método de monitorización, que usa el aparato (100), con referencia a la figura 1B.

Etapa 1: Antes de realizar las mediciones reales, se prevé una colocación óptima de los conjuntos de la unidad óptica y de la unidad acústica con respecto a una región de interés (feto) para satisfacer una condición operativa para mediciones. La condición operativa es tal que tanto la luz (al menos una parte de la luz de iluminación) como la radiación acústica irradian la misma región (volumen) simultáneamente, mientras que sustancialmente no se solapan en regiones de fuera (tejidos (11) maternos); y que el conjunto de detección detecta la luz dispersada tanto desde la región de interés como desde regiones fuera de la misma. Preferiblemente, la región en la que se solapan el ultrasonido y la luz es la región de interés (feto (2)), pero generalmente puede seleccionarse una región fuera de la región de interés para que sea la región de solapamiento. En general, la colocación de la unidad óptica y la disposición de transductor con respecto al feto (2) es tal que se permita distinguir entre fotones dispersados recogidos desde los tejidos (11) maternos y desde el feto (2) usando marcado con ultrasonido de luz.

Esta colocación previa utiliza una obtención de imágenes por ultrasonido de la región de interés. Para este fin, puede usarse un sistema de obtención 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 ultrasonido. Las imágenes de ultrasonido de los tejidos (11) maternos (por ejemplo, el abdomen, útero) y del feto (2) se adquieren y analizan mediante la unidad (120) de control (que en este caso se instala con un instrumento de procesamiento de imágenes 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 (101B) de detección) en relación con el feto y en relación con la unidad (110) acústica.

Es importante observar que según la invención, se utiliza marcado con ultrasonido con el fin de “marcar” una respuesta de luz desde una región de interés (feto) seleccionada, permitiendo así el procesamiento de partes de luz marcadas y no marcadas detectadas para identificar la respuesta de luz de la región de interés seleccionada. Esto es diferente de las técnicas conocidas en las que se usa el marcado con ultrasonido con fines de obtención de imágenes para permitir la obtención de imágenes bi y tridimensional.

El conjunto (101A) de iluminación se coloca preferiblemente con la distancia más corta con respecto al feto (2), preferiblemente con respecto a la cabeza del feto. Debe entenderse que también pueden elegirse otros órganos o tejidos del feto (2) para mediciones. Preferiblemente, el conjunto (101A) de iluminación se coloca de modo que un trayecto de luz entre el conjunto (101A) de iluminación y el feto (2) sea aquél que sufra la menor atenuación a las longitudes de onda elegidas para las mediciones, en comparación con los otros trayectos. La 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 la distancia entre el conjunto (101A) de iluminación y la cabeza del feto (2).

Preferiblemente, la estructura (103) de soporte está configurada para definir diversas posiciones para fijar la unidad (101B) de detección y/o el conjunto (101A) de iluminación para estar a la distancia correcta entre los mismos. Por ejemplo, estas posiciones pueden determinarse usando una barra deslizante (no mostrada) que se fija a la unidad (101B) de detección de luz y puede sujetarse a la estructura (103) de soporte usando un tornillo pequeño o un pestillo. Alternativamente, se proporcionan una pluralidad de puertos de salida de luz y/o una pluralidad de puertos de entrada de luz en la estructura (103) de soporte y la unidad (120) de control funciona para seleccionar la(s) fuente(s) y el/los detector(es) de luz apropiados (puerto de salida de luz y puerto de entrada de luz) para las mediciones. Esta selección se basa en las señales generadas por cada detector y en la geometría de los tejidos maternos y la posición del feto.

Además, el conjunto (101A) de iluminación y la unidad (101B) de detección se colocan de modo que el puerto (121) de salida de luz del conjunto de iluminación y el puerto (122) de entrada de luz del conjunto de detección están en contacto íntimo con una piel (10) exterior del abdomen materno. Opcionalmente, se usa un adhesivo o aceite de adaptación del índice para reducir la reflexión de luz desde la piel (10) exterior. El adhesivo puede usarse para sujetar el aparato (100) a una ubicación específica en el abdomen materno. Alternativa, o adicionalmente, puede usarse una cinta para evitar el movimiento del aparato (100).

Una vez fijada la posición del conjunto (101A) de iluminación y el conjunto (101B) de detección, se coloca la disposición (110) de transductor de ultrasonido de modo que las ondas (150) acústicas generadas por la disposición (110) de transductor se acoplen en el abdomen materno, se propaguen a través del útero y el líquido amniótico, y alcancen el feto (2). Por ejemplo, en el caso de que el conjunto (101A) de iluminación y el conjunto (101B) de detección se coloquen de manera apropiada para iluminar y recoger la luz dispersada por la cabeza del feto, el transductor (110) se coloca de modo que las ondas (150) acústicas se propaguen a través de la misma región de la cabeza desde la que se detectan los fotones (155) dispersados mediante el conjunto (101B) de detección. El transductor (110) puede fijarse a una ubicación apropiada usando un adhesivo de transmisión de ultrasonido o usando un gel para acoplamiento acústico, y opcionalmente una cinta para fijar el transductor a una ubicación. Alternativamente, la disposición (110) de transductor de ultrasonido está configurada como transductor de disposición en fase que produce un haz enfocado que se escanea sobre una región de piel (10) que recubre los tejidos (11) maternos.

Etapa 2: habiendo colocado óptimamente el conjunto (101A) de iluminación, la unidad (101B) de detección y la disposición (110) de transductor de ultrasonido, se toman mediciones haciendo funcionar el aparato (100) de manera apropiada. La unidad (120) de control activa el conjunto (101A) de iluminación para generar fotones (155) de al menos dos longitudes de onda. Los fotones (155) se propagan a través de los tejidos maternos, a través de la pared uterina, y alcanzan el feto (2). Una parte de los fotones (155) se absorbe por la hemoglobina en la sangre del feto, y una parte de los fotones (155) se dispersa por los tejidos y células del feto (2) y de la madre. Una parte de los fotones (155) dispersados se propaga a través de los tejidos (11) maternos y alcanza el conjunto (101B) de detección. Este último recoge al menos una parte de esta parte de los fotones (155) dispersados y genera datos medidos indicativos de los mismos, es decir, una señal eléctrica en respuesta al número de fotones que se recogen en el puerto (122) de entrada de la unidad de detección en un punto específico en el tiempo para cada longitud de onda de irradiación generada por el conjunto (101A) de iluminación.

Debe observarse que, en el caso de que el conjunto (101B) de detección esté separado del conjunto (101A) de

iluminación una distancia igual a o mayor que dos veces la distancia mínima entre el feto (2) y el conjunto (101A) de iluminación, la unidad (101B) de detección recoge fotones tanto retrodispersados como dispersados hacia delante. En el caso de que el conjunto (101A) de iluminación incluya un láser con una longitud de coherencia mayor que el trayecto óptico de los fotones dispersados en el tejido, se genera un patrón de interferencia que da como resultado una imagen moteada en el puerto (122) de entrada del conjunto de detección. Con el fin de detectar y analizar la imagen moteada, el conjunto (101B) de detección puede incluir una disposición de detectores con un tamaño individual comparable al del moteado individual. El conjunto (101A) de iluminación puede estar configurado y puede funcionar para producir una corriente continua de fotones (155) (CW), o una corriente modulada en el tiempo (a una determinada frecuencia W), o un tren de impulsos.

En el presente ejemplo de la figura 1A, una parte de los fotones detectados dispersados por el feto (2) se marca por ondas de ultrasonido, mientras que no se marcan los fotones detectados dispersados por los tejidos (11) maternos. Como los fotones (155) iluminan el feto (2), el transductor (110) genera ondas (150) acústicas que se propagan a través de los tejidos maternos para irradiar el mismo volumen del feto (2) desde el que se detectan los fotones (155) dispersados mediante el conjunto (101B) de detección. La interacción de ondas (150) acústicas con fotones (155) da como resultado que la frecuencia de los fotones (155) se desvía por la frecuencia de las ondas (150) acústicas (efecto acusto-óptico). Por tanto estos fotones con desviación de frecuencia o modulación de frecuencia se "marcan" y pueden identificarse. El conjunto (101B) de detección detecta tanto los fotones con desviación de frecuencia ("fotones marcados") como los fotones a la frecuencia original ("fotones no marcados") a ambas longitudes de onda. El conjunto (101B) de detección genera datos medidos (señales eléctricas) en respuesta a los fotones tanto marcados como no marcados.

Etapa 3: La unidad (120) de control procesa los datos medidos usando un algoritmo apropiado según el tipo de detección usado. Por ejemplo: en el caso de un único detector (de área grande), se usa una detección heterodina (por ejemplo, tal como se describe por [Lev A. y B.G. Sfez Optics Letters (2002) 27 (7) 473-475]) para separar los datos indicativos de la señal de los fotones marcados; cuando se usa una cámara CCD y se detecta una imagen moteada completa, se usa la técnica 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 ondas de ultrasonido.

Usando la técnica anterior y otras técnicas adecuadas es posible determinar la atenuación eficaz de los fotones (155) puesto que se propagan a través del feto (2). Para este fin, puede aplicarse radiación de ultrasonido de modo que las ondas (150) acústicas se propaguen a través de diferentes profundidades de los tejidos fetales (por ejemplo, desplazando la disposición de transductor con respecto al cuerpo o usando un transductor de disposición en fase). Por consiguiente, pueden aislarse el coeficiente de absorción y el coeficiente de dispersión reducido en las dos longitudes de onda elegidas para la iluminación. Por ejemplo, usando una ecuación similar a la ecuación 4 de Lev *et al.* a la que se ha hecho referencia anteriormente:

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

es posible determinar el nivel de saturación de oxígeno del feto. En este caso, 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 ha hecho referencia, 6 representa 690 nm y 8 representa 820 nm) y $\mu_{eff,6}$ y $\mu_{eff,8}$ son los coeficientes de atenuación medidos a 690 y 820 nm, respectivamente.

El transductor (110) de ultrasonido se mantiene en una ubicación específica, que es óptima para la propagación de ondas acústicas a través del mismo volumen del cuerpo fetal (tal como la cabeza) desde el que se detectan los fotones (155) dispersados mediante el conjunto (101B) de detección. El tamaño de haz del transductor (110) es tal que el volumen de sección transversal entre los fotones (155) y las ondas (150) acústicas es lo más grande posible, ya sea enfocado o no, para aumentar la relación señal a ruido (SNR) del sistema de detección, sin comprometer la sensibilidad para detectar sólo la saturación de oxígeno fetal y no el materno.

Como se indicó anteriormente, la presente invención utiliza marcado con ultrasonido con el fin de distinguir entre respuestas de luz de las regiones del feto (2) y la región de los tejidos (11) maternos. Preferiblemente, la frecuencia de las ondas acústicas generadas por la disposición (110) de transductor está en el intervalo de 50 kHz - 8 MHz, y más preferiblemente es inferior a 1 MHz. Este intervalo de frecuencia proporciona una mejor SNR para la luz marcada con ultrasonido, porque aumenta la fracción de fotones que se marcan, aunque da como resultado una resolución de enfoque inferior. Esto se opone a las modalidades de obtención de imágenes conocidas en la técnica, en las que se desea mejorar la resolución de obtención de imágenes y por tanto convencionalmente se eligen frecuencias superiores y una sección transversal mínima. Además, el conjunto (101B) de detección recoge fotones

dispersados hacia delante y retrodispersados según la geometría preferida de FOSM (100). Por tanto, un número de fotones recogidos mediante el conjunto (101B) de detección es mayor que en los casos de obtención de imágenes basada en reflexión dados a conocer en las referencias anteriores, permitiendo así una SNR mejorada. Por tanto, la invención permite usar energías de luz más seguras para la iluminación. Debe entenderse que tal configuración, aunque da lugar a una obtención de imágenes de alta resolución más complicada que en el caso en el que se detectan fotones principalmente retrodispersados, es altamente adecuada para la oximetría fetal.

La unidad (120) de control analiza fotones marcados tanto retrodispersados como dispersados hacia delante para determinar la atenuación óptica de luz que se propaga a través de la cabeza del feto. Por consiguiente, la unidad (120) de control no necesita realizar una obtención de imágenes de alta resolución del feto, sino que más bien sólo analizar los fotones (155) recogidos dispersados mediante un volumen grande de los tejidos fetales.

Etapa 4: La unidad (120) de control procesa la parte de los datos medidos, que se asocia con fotones marcados dispersados desde el feto (identificados como se describió anteriormente), para determinar el parámetro deseado del feto, saturación de oxígeno en el presente ejemplo. Opcionalmente pueden usarse dos modalidades para determinar el nivel de saturación de oxígeno de un feto dentro del útero, estando una basada en la medición del nivel de saturación de oxígeno promedio (conocido como oximetría) y la otra basada en la medición del nivel de saturación de oxígeno correlacionado con cambios en el volumen de sangre durante el ciclo cardíaco (conocido como oximetría de pulso).

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

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

$$[HbT] = [HbO] + [Hb] \quad [2]$$

donde [Hb] es la concentración de hemoglobina desoxigenada.

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

A medida que se expanden las arterias, aumenta un volumen de sangre [HbT] en $[\Delta HbT]$, por tanto la absorción cambia periódicamente. La atenuación óptica en λ_1 y λ_2 se mide en puntos predeterminados (por ejemplo, el máximo y mínimo de un espectro de potencia de la señal marcada o la señal marcada procesada, según se define más abajo) generados por el conjunto (101B) de detección durante un ciclo cardíaco. Como se indicó anteriormente, en el presente ejemplo señal marcada es la asociada con el feto. La saturación S puede calcularse a partir de diferencias en la atenuación de luz (ΔOD) a cada longitud de onda entre máximo y mínimo.

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

donde $\mu_{HbO}^\lambda, \mu_{Hb}^\lambda$ son el coeficiente de atenuación molar de hemoglobina oxigenada y desoxigenada respectivamente, a la longitud de onda λ ($\lambda = \lambda_1, \lambda_2$) y d es la distancia desde la fuente al tejido objetivo (fetal o materno).

Definiendo la relación R entre ΔOD^λ a cada longitud de onda λ_1 y λ_2 :

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

la saturación S se extrae de la ecuación [4] cuando ΔOD^{λ_1} y ΔOD^{λ_2} se miden y se conocen los coeficientes de

atenuación molar.

La unidad (120) de control analiza las señales generadas por el conjunto (101B) de detección en respuesta a cada longitud de onda λ_1 , λ_2 generada por el conjunto (101A) de iluminación. Las señales correspondientes a fotones (155) marcados se seleccionan mediante el conjunto (101B) de detección usando detección heterodina, o mediante la unidad (120) de control usando análisis de frecuencia y/u obtención de imágenes moteadas. Estas señales se denominan "señales marcadas". La fase y/o amplitud 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 de tiempo especificado de al menos un ciclo cardiaco fetal. Para determinar el nivel de saturación de oxígeno del feto, la unidad (120) de control determina los cambios en la atenuación de las señales marcadas a cada longitud de onda.

Considerando la determinación de la saturación de oxígeno del feto (2) basándose en oximetría, se usan las señales promediadas en el tiempo generadas por el conjunto (101B) de detección en respuesta a los fotones (155) marcados de al menos dos longitudes de onda de iluminación que alcanzan el puerto (122) de entrada, para determinar el nivel de saturación de oxígeno. El promediado en el tiempo puede realizarse por escalas de tiempo más largas que la duración de un ciclo cardiaco fetal.

Considerando la oximetría de pulso usada para determinar la saturación de oxígeno de un feto, se monitorizan los cambios temporales (debidos al ciclo cardiaco fetal) en el volumen de sangre del feto mediante la unidad (120) de control monitorizando los cambios de baja frecuencia (1-2,5 Hz) en las señales generadas por el conjunto (101B) de detección en respuesta a los fotones (155) marcados de al menos dos longitudes de onda de iluminación que alcanzan el puerto (122) de entrada del conjunto de detección. Como la frecuencia de ultrasonido es órdenes de magnitud mayor que la frecuencia cardiaca del feto, es posible promediar las señales sensibles a los fotones marcados por una fracción del ciclo cardiaco fetal para mejorar la SNR de la medición. Usando métodos de oximetría de pulso, se determinan simultáneamente tanto la saturación de oxígeno como la frecuencia de pulso.

La unidad (120) de control visualiza el nivel de saturación de oxígeno fetal determinado, junto con la frecuencia cardiaca del feto, como una función del tiempo. La frecuencia cardiaca del feto se determina mediante análisis de baja frecuencia de las señales marcadas. La unidad (120) de control avisa opcionalmente usando un instrumento de indicación adecuado (por ejemplo señal de luz y/o sonido), cuando el nivel de saturación de oxígeno cae por debajo de un determinado umbral (por ejemplo un 30% ó 40%), o cuando la frecuencia cardiaca del feto cambia de manera anómala.

Preferiblemente, el aparato (100) de monitorización prevé la calibración de los movimientos del feto (2) durante la medición. Para este fin, la unidad (120) de control funciona para determinar la posición de la cabeza del feto en relación con el aparato (100). Esto se lleva a cabo o bien periódicamente, o bien tras la detección de señales no correspondientes a una frecuencia cardiaca o un nivel de saturación de oxígeno normal. La unidad (120) de control envía una señal de control a la disposición (110) de transductor que inicia una medición de eco de ultrasonido. En una medición de eco, la disposición (110) de transductor transmite ondas (150) acústicas hacia los tejidos maternos, y recoge las ondas (150) acústicas reflejadas por los tejidos fetales y maternos. Las señales reflejadas se analizan mediante la unidad (120) de control (usando cualquier técnica de obtención de imágenes por ultrasonido convencional) para determinar una posición de la cabeza del feto. Si se detecta un movimiento sustancial, la unidad (120) de control envía una señal a la disposición (110) de transductor para cambiar opcionalmente una dirección de las ondas (150) acústicas a una nueva dirección correspondiente a una nueva posición del feto (2). Adicional o alternativamente, la unidad (120) de control avisa al operario del aparato (100) para que reajuste la posición del aparato de manera correspondiente.

Aunque la descripción anterior se refiere a un único feto, debe entenderse que la técnica de la presente invención puede adaptarse fácilmente para monitorizar varios fetos dentro del útero. La ubicación de cada feto se determina usando un sistema de obtención de imágenes por ultrasonido, y se usan diferentes aparatos de monitorización (es decir, unidades óptica y acústica) o un aparato integrado para múltiples fetos. Todos los aparatos de monitorización pueden engancharse al sistema de control común que controla cada aparato por separado, y procesa las señales usando los mismos instrumentos de procesamiento o instrumentos de procesamiento diferentes. Una pantalla muestra el nivel de saturación de oxígeno de cada feto por separado junto con su frecuencia cardiaca y otros parámetros.

La presente invención también prevé ventajosamente utilizar los principios del marcado con ultrasonido de luz en oximetría de pulso para monitorizar la saturación de oxígeno en una región de interés localizada en un cuerpo humano o animal (sin feto). Volviendo a la figura 1A, la unidad (101) óptica está configurada como oxímetro de pulso, concretamente incluye un conjunto (101A) de iluminación configurado para generar luz de al menos dos longitudes de onda diferentes y un detector (101B) de luz; y se usa en combinación con la disposición de transductor para mejorar de manera significativa las mediciones de oximetría de pulso. El aparato (100) de monitorización puede estar configurado para funcionar en un modo de transmisión (detección basada en transmisión de luz), tal como el oxímetro de pulso convencional colocado en un dedo o el lóbulo de la oreja. En este caso, la estructura (103) de soporte está ubicada de modo que el conjunto (101A) de iluminación es colineal con el conjunto (101B) de detección: el conjunto (101A) de iluminación se coloca en un lado del tejido y el conjunto (101B) de detección se

coloca en el lado opuesto del tejido, por tanto se detecta la luz balística y dispersada emitida desde el conjunto (101A) de iluminación mediante el conjunto (101B) de detección. La disposición (110) de transductor se coloca de modo que las ondas acústicas se solapan con una región iluminada en la región de interés desde la que la luz dispersada alcanza el conjunto (101B) de detección, que es preferiblemente la región que engloba un vaso sanguíneo (por ejemplo, una arteria) o un conjunto de vasos arteriales. En otras aplicaciones, que requieren la detección basada en reflexión desde una región de interés (“modo de reflexión”), el aparato (100) se ubica según se ha descrito para la aplicación en relación con el feto, englobando la región de interés preferiblemente un vaso sanguíneo (por ejemplo, una arteria) o un conjunto de vasos arteriales. Tal disposición es superior a un oxímetro de pulso convencional puesto que no se ve afectada por la luz ambiente incoherente, y de manera más importante se afecta menos por el movimiento del tejido en relación con los conjuntos de iluminación y detección, mientras que la región de interés se mantenga iluminada y las ondas acústicas se propaguen a través de la misma.

Debe entenderse que el uso del marcado con ultrasonido de luz en las mediciones basadas en oximetría de pulso mejora de manera significativa las mediciones, puesto que el espectro de potencia medido de una señal de luz marcada con ultrasonido es prácticamente insensible a los movimientos de la región de interés que se miden, que constituye el problema común de las mediciones de oximetría de pulso puras típicas.

La figura 2 muestra a modo de ejemplo otra configuración de un monitor de saturación de oxígeno fetal, generalmente designado con (200), fuera del alcance de la presente invención. Para facilitar el entendimiento, se usan los mismos números de referencia para identificar los componentes que son comunes en todos los ejemplos de la invención. En el aparato (200), un conjunto (101A) de iluminación incluye una fuente (201A) de luz montada dentro de una unidad (120) de control y una fibra (201B) óptica que guía la luz desde la fuente de luz a la región de interés (feto). La fibra (201B) óptica se inserta en el tracto vaginal de la mujer embarazada (usando medios adecuados, por ejemplo una estructura de soporte flexible que no se muestra específicamente). La fibra (201B) óptica se coloca de modo que está en contacto íntimo con el cuello del útero o las membranas amnióticas antes de la ruptura. Opcionalmente, tras la ruptura de membranas la fibra (201B) óptica se fija a la parte de presentación de la cabeza del feto con la ayuda de una estructura de soporte. Un conjunto (101B) de detección de luz se coloca sobre el abdomen materno, de modo que recoge los fotones dispersados por la sangre fetal. El conjunto (101B) de detección se conecta a un instrumento adecuado de la unidad (120) de control a través de cables (tal como se muestra en la figura) o de manera inalámbrica. Una disposición (110) de transductor de ultrasonido también se coloca de manera transabdominal de modo que las ondas (150) acústicas puedan propagarse a través de la parte de la cabeza de un feto (2) que está más cerca de la fibra (201B) óptica y el conjunto (101B) de detección. En algunos casos, puede ser ventajoso introducir la disposición (110) de transductor también a través del tracto vaginal.

Se hace referencia a la figura 3A que muestra a modo de ejemplo una realización preferida de un aparato (300) de monitorización según la invención. El aparato (300) está configurado generalmente de manera similar al aparato (100) descrito anteriormente, concretamente incluye una disposición (110) de transductor acústica, y una unidad (101) óptica que tiene una sonda (103) que lleva al menos una parte de un conjunto (101A) de iluminación y al menos una parte de un conjunto de detección. En este caso, el conjunto de detección está formado por dos unidades (101B y 101C) de detección asociadas con diferentes ubicaciones con respecto a la región iluminada definida por una ubicación del conjunto (101A) de iluminación. La unidad (101C) de detección adicional también se fija a la estructura (103) de soporte (sonda) y se conecta a una unidad (120) de control a través de un cable eléctrico (no mostrado) o medios inalámbricos.

Una de las unidades de detección, la unidad (101C) de detección en el presente ejemplo, se ubica próxima al conjunto (101A) de iluminación, y la otra unidad (101B) de detección se ubica a una distancia mayor desde el conjunto de iluminación. En el presente ejemplo, la unidad (101C) de detección se ubica entre el conjunto (101A) de iluminación y la unidad (101B) de detección. Generalmente, la disposición del conjunto de iluminación y las unidades de detección es tal que una de las unidades de detección (unidad (101C) de detección) se ubica cerca del conjunto de iluminación para así detectar los fotones (165) dispersados desde regiones fuera del feto (2) (es decir, la luz alcanza el detector (101C) antes de alcanzar el feto); y el otro detector (101B) está más distante del conjunto de iluminación y por tanto detecta los fotones (155) dispersados desde el feto y que se propagan a través de la región de tejidos maternos y que de este modo se ven afectados por los tejidos maternos.

La disposición (110) de transductor se alinea y/o escanea, de modo que transmite ondas (150) acústicas al volumen dentro de la región iluminada del feto desde donde se detectan fotones (155) mediante la unidad (101B) de detección, y sustancialmente no irradia la región de tejido materno desde la que se recogen fotones (165) mediante la unidad (101C) de detección.

Las señales (datos medidos) generadas mediante la unidad (101C) de detección pueden usarse mediante la unidad (120) de control para determinar el nivel de saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca maternos simultáneamente, que por tanto pueden visualizarse. Generalmente, el uso de la unidad (101C) de detección adicional ubicada cerca del conjunto (101A) de iluminación ayuda a separar una respuesta de luz de la región del feto (2) de la de la región (11) de los tejidos maternos, puesto que la unidad (101C) de detección así colocada detectará el efecto de dispersión de luz que se desplazó a través de los tejidos maternos y no alcanzaron el feto, y que por tanto es indicativo de la respuesta de la región materna solamente. La otra unidad (101B) de detección

detecta prácticamente fotones (155) incluyendo la respuesta marcada del feto y la respuesta marcada de los tejidos maternos.

5 Debe entenderse que generalmente la unidad de detección detecta la respuesta de luz marcada del feto afectada por los tejidos maternos. Por tanto, la expresión “respuesta marcada de los tejidos maternos” significa fotones marcados (por ultrasonido) dentro del volumen del feto que se dispersan por el tejido materno.

10 Las respuestas tanto marcada como no marcada de la región de los tejidos maternos tienen una modulación de frecuencia idéntica por la frecuencia cardíaca de la madre. Por tanto, pueden usarse los primeros datos medidos desde la unidad (101C) de detección, que son indicativos principalmente de la respuesta de luz no marcada de los tejidos maternos, para analizar los segundos datos medidos desde la unidad (101B) de detección para separar una señal indicativa de una respuesta de luz del feto de la de los tejidos maternos.

15 La figura 3B ilustra un diagrama de flujo de las etapas operativas principales de un método de la invención que utiliza el sistema (300) de monitorización.

20 Etapa 1: En primer lugar, se proporciona la colocación óptima del conjunto de iluminación, el conjunto de detección y la disposición de transductor acústico como se describió anteriormente. Esta colocación garantiza que las ondas acústicas interactúen con la región de interés (volumen del feto) desde la que se detectan fotones (155) en el detector (101C) y sustancialmente no interactúen con la región fuera de la región de interés (tejidos maternos) desde la que se detectan fotones (165) mediante el detector (101C).

25 Etapa 2: Se realizan las mediciones reales cuando existen las posiciones óptimas de los conjuntos de iluminación, detección y acústico. Los datos medidos incluyen:

30 (1) una primera parte de datos generada mediante la unidad (101C) de detección e indicativa de los fotones no marcados procedentes de los tejidos maternos; y (2) una segunda parte de datos generada mediante la unidad (101B) de detección e indicativa de los fotones incluyendo fotones marcados y no marcados procedentes del feto, y fotones no marcados procedentes de los tejidos maternos.

35 Etapa 3: Los datos medidos se procesan para eliminar mediante filtrado la contribución de fotones marcados y no marcados dispersados por las regiones fuera de la región de interés, a la señal medida, en la que esta contribución se identifica como aquella que tiene modulación de frecuencia por la frecuencia cardíaca de la madre, tal como se identificó anteriormente a partir de la parte de datos (1). Por tanto, la respuesta de luz del feto separada de este modo puede procesarse para determinar el parámetro deseado del feto. La unidad (120) de control puede usar señales generadas por las unidades (101B y 101C) de detección para determinar los niveles de saturación de oxígeno fetal y opcionalmente materno.

40 Más específicamente, el aparato (300) funciona de la siguiente manera: El conjunto (101A) de iluminación genera simultáneamente fotones de dos longitudes de onda diferentes (generalmente, al menos dos longitudes de onda). Los fotones indicados con (155) son fotones dispersados desde los tejidos maternos y fetales y que alcanzan un puerto (122) de entrada de la unidad (101B) de detección, es decir, los fotones dispersados desde un volumen marcado de tejido, que se irradia de manera intermitente o continua por las ondas (150) acústicas generadas por el transductor (110).

45 La disposición (110) de transductor puede hacerse funcionar, por ejemplo, para generar una ráfaga de ondas acústicas, con un retardo de al menos t_{on} entre el final de una ráfaga y el inicio de otra ráfaga. El tiempo t_0 es el tiempo que tarda la ráfaga acústica en alcanzar los tejidos fetales objetivo (por ejemplo, la cabeza). La duración de la ráfaga Δt_0 se determina de modo que en el tiempo t_f , limitado por una condición $t_0 \leq t_f \leq (t_0 + \Delta t_0)$, el impulso acústico se propaga principalmente a través de los tejidos fetales objetivo (es decir, a través de un volumen ΔV de tejidos fetales). Por tanto, durante este tiempo t_f la ráfaga acústica alcanza los tejidos fetales objetivo, y las ondas acústicas se propagan con dificultad a través de los tejidos maternos. Se marca una parte de los fotones (155) que se propagan a través del mismo volumen de tejidos fetales durante el tiempo t_f . Mientras, los fotones (165) son aquellos que se propagan solamente a través de los tejidos maternos en el mismo tiempo t_f y por tanto no se marcan (puesto que no interactúan con la región irradiada con ultrasonido).

50 La unidad (101C) de detección se coloca a una distancia (Q) desde el conjunto (101A) de iluminación, de modo que su puerto de entrada recoge principalmente fotones (165) que no se dispersan desde el volumen marcado. La unidad (101C) de detección se mueve opcionalmente hasta que no recoge fotones marcados, y a continuación se fija en la posición apropiada. Debe observarse que, alternativamente, las unidades (101B y 101C) de detección se fijan en su sitio, y se ajusta una posición de la disposición (110) de transductor de ultrasonido para ser tal que los fotones (155) marcados, dispersados desde los tejidos fetales, principalmente alcancen la unidad (101B) de detección y no la unidad (101C) de detección.

65 La figura 3C muestra a modo de ejemplo más específicamente el procedimiento de procesamiento de datos para procesar los datos medidos desde el aparato (300). La unidad (101B) de detección recibe fotones (155) incluyendo

fotones marcados y no marcados dispersados por el útero y fotones marcados dispersados por el feto, mientras que la unidad (101C) de detección recibe principalmente sólo fotones (165) no marcados dispersados por los tejidos maternos. Una señal que se genera mediante el conjunto (101B) de detección en respuesta a los fotones (155) recogidos se denomina "señal (A)". Una señal generada mediante la unidad (101C) de detección en respuesta a los fotones (165) se denomina "señal (B)".

Según este ejemplo, se usan dos modelos para describir la propagación de luz en un sistema 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 los fotones (165) desde el conjunto (101A) de iluminación a través de un medio hasta que alcanzan la unidad (101C) de detección, y el otro modelo (Modelo (B)) incluye los parámetros que representan algunos de los tejidos en el medio a través de los que se propagan los fotones (155) marcados hasta que alcanzan la unidad (101B) de detección. Los modelos incluyen parámetros conocidos, tales como los coeficientes de absorción molar y dispersión de células sanguíneas, y de hemoglobina oxigenada y hemoglobina desoxigenada a cada una de las longitudes de onda de los fotones de iluminación. Además, los modelos pueden incluir el grosor de las capas (maternas y fetales), presencia y volumen de líquido amniótico en el trayecto de luz y otros parámetros que se miden durante el funcionamiento del aparato (300) (como se describió anteriormente con referencia al aparato (100) de la figura 1). 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).

Dada una determina amplitud de fuente, y la separación conocida entre el conjunto (101A) de iluminación y la unidad (101C) de detección, 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 de la unidad (101C) 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 mediante la unidad (101C) de detección en respuesta a tal flujo de fotones. La señal (C) presenta realmente datos teóricos para fotones no marcados en la ubicación de la unidad (101C) de detección, mientras que la señal (B) presenta datos reales medidos para fotones no marcados recogidos mediante la unidad (101C) de detección. Los parámetros del modelo (A) se ajustan de modo que la señal (C) se hace igual a o se asemeja en gran parte a la señal (B) (mejor ajuste). Pueden usarse técnicas de procesamiento de señal basadas en algoritmos de optimización, tales como una red neuronal, 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 (165).

Adicional o alternativamente, determinados parámetros de los modelos (A y B) (tal como los grosores de los tejidos maternos, en particular la pared uterina, y/o tensiones de los músculos) pueden ser desconocidos, y determinarse durante la operación. Durante las contracciones, el grosor de la pared uterina y la tensión de los músculos cambian. El controlador (120) determina el grosor de la pared uterina como una función del tiempo optimizando principalmente este parámetro del modelo (A). Una vez determinados, se usan estos parámetros determinar la duración y amplitud de las contracciones. Alternativamente, se realizan mediciones de la velocidad del tejido mediante el conjunto (110) de ultrasonido, usando las técnicas conocidas en la técnica para ecocardiografía. La disposición (110) de transductor emite impulsos acústicos (no mostrados) que se reflejan de vuelta por los músculos uterinos. Los impulsos reflejados sufren una desviación Doppler con respecto a los impulsos acústicos emitidos. El controlador (120) analiza las señales reflejadas para determinar el grosor y la velocidad de los músculos. Durante las contracciones cambian el grosor y la velocidad, por tanto el controlador (120) monitoriza estos cambios como una función del tiempo. Por consiguiente, el controlador (120) muestra la amplitud y duración de las contracciones. Por tanto, el aparato (300) proporciona la información necesaria para monitorizar la progresión del parto (duración y amplitud de las contracciones) además del bienestar del feto (frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno).

Además, la señal (B) se usa opcionalmente para extraer el nivel de saturación de oxígeno materno, usando las amplitudes dependientes del tiempo de las señales generadas mediante la unidad (101C) de detección en respuesta a los fotones (165) de al menos dos longitudes de onda.

En general puede suponerse que las propiedades ópticas de los tejidos fuera de la región de interés (fuera del feto) a través de las que se propagan los fotones (155 y 165) son similares (por ejemplo, tejidos abdominales maternos). Alternativamente, puede suponerse que determinando los parámetros y las propiedades ópticas de los tejidos a través de los que se propagan los fotones (165), pueden deducirse, con un error razonable, las propiedades ópticas de los correspondientes tejidos (por ejemplo, otras áreas de tejidos abdominales maternos) a través de los que se propagan los fotones (155). Los parámetros calibrados por la señal (B) y las propiedades ópticas de los tejidos a través de los que se propagan los fotones (165) se usan a continuación para calibrar el modelo (B) que describe la propagación de fotones (155) a través de los tejidos maternos y fetales.

La amplitud dependiente del tiempo de la señal (A) a todas las longitudes de onda de los fotones (155) se procesa mediante la unidad (120) de control usando técnicas conocidas en la técnica, tales como las transformaciones de Fourier digitales y el filtrado analógico o digital, para extraer, a partir de toda la señal (A), una parte de señal correspondiente a los fotones (155) marcados. Esta parte de señal se denomina "señal (A) marcada". La señal (A) marcada es la modulada a la frecuencia de ultrasonido generada por la disposición (110) de transductor. La amplitud

de los espectros de potencia de la señal (A) marcada a la frecuencia de ultrasonido (o en relación con la frecuencia de ultrasonido), el ancho de modulación de sus espectros de potencia u otras características de la señal (A) marcada, tales como su fase, se denominan en conjunto "señal (A) marcada procesada". Esta señal (A) marcada procesada es realmente indicativa tanto de la respuesta de los tejidos maternos como de la respuesta del feto marcada por ultrasonido. Además, la señal (A) contiene información que no se modula a la frecuencia de ultrasonido, denominada "señal (A) no marcada".

Según esta realización específica, la señal (A) no marcada 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. Por ejemplo, la señal (A) no marcada puede contener señales que se modulan mediante el ciclo cardiaco materno, y tener una frecuencia de modulación de 0,5-2 Hz correspondiente a la frecuencia cardiaca materna F_m . La señal (B) también se modula a la misma frecuencia, puesto que los fotones (165) se propagan a través de los tejidos maternos que contienen la misma sangre pulsante. Por consiguiente, la señal (A) no marcada y la señal (B) pueden usarse para calibrar el modelo (B) en relación con el modelo (A), donde se usan las diferencias y similitudes entre la señal (A) no marcada y la señal (B) para optimizar los parámetros del modelo (B).

Además, la señal (A) marcada y/o la señal (A) marcada procesada también se modulan a la frecuencia cardiaca materna, puesto que los fotones (155) marcados pasan a través de los tejidos maternos antes y después de pasar a través del volumen marcado. Por consiguiente, la señal (A) marcada y/o la señal (A) marcada procesada moduladas a esta baja frecuencia pueden usarse junto con la señal (A) no marcada y/o la señal (B) para extraer la parte de la señal (A) marcada que se ve afectada por la absorción por la sangre fetal. Esta parte calculada para todas las longitudes de onda de los fotones (155), se usa para extraer el nivel de saturación de oxígeno fetal.

Según otra realización de la invención, solamente se usan la señal (A) marcada y la señal (A) no marcada a todas las longitudes de onda de los fotones (155) para extraer los niveles de saturación de oxígeno fetal. Según aún otra realización, se usan la señal (A) marcada y/o la señal (A) marcada procesada para determinar la saturación de oxígeno fetal a todas las frecuencias cardiacas del feto F_f , donde $F_f \neq F_m$ (o con más precisión $F_f > F_m + BW$, donde BW es el ancho de banda del sistema de detección, puesto que la frecuencia cardiaca del feto es habitualmente más rápida que la frecuencia cardiaca materna). En primer lugar, se extrae (separa) la señal (A) marcada mediante la unidad (120) de control como se describió anteriormente. A continuación, se determinan las amplitudes de modulación de la señal (A) marcada y la señal (A) marcada procesada a F_f y F_m . Se modulan los fotones (155) marcados a F_f , sin embargo también puede existir una modulación a F_m , puesto que los fotones (155) marcados también se propagan a través de los tejidos maternos. Cuando esta modulación es pequeña, su contribución a armónicos superiores (es decir, $2F_m$, $3F_m$) es insignificante. Las amplitudes de la señal (A) marcada, la señal (A) marcada procesada y la señal (A) no marcada moduladas a la frecuencia F_m se usan opcionalmente para determinar determinados parámetros de tejido en el modelo (B). Mediante el uso de estos parámetros, se calibra la señal (A) marcada para corresponder principalmente a las contribuciones fetales. Se extrae la saturación de oxígeno fetal de las características (tal como la amplitud de modulación, el ancho de banda de la modulación, autocorrelación, etc.) de la señal (A) marcada calibrada y/o señal (A) marcada procesada moduladas a F_f a todas las longitudes de onda de los fotones (155).

En algunos casos en los que no puede ignorarse la modulación de la señal (A) marcada a F_f en el intervalo de desde $2F_m - BW < F_f < 2F_m + BW$, se usan la señal (B) y señal (A) no marcada para determinar fracciones de los fotones (155) marcados que se modulan mediante la sangre materna, ajustando los parámetros de los modelos (A y B) como se describió anteriormente. Una vez determinados los parámetros, pueden determinarse las fracciones de los fotones (155) marcados que se modulan mediante la sangre materna y la sangre fetal usando métodos conocidos, por ejemplo como las simulaciones de Monte Carlo. Usando los resultados de las simulaciones, se calibra la señal (A) marcada para que corresponda principalmente a las contribuciones fetales. A continuación se usa la señal calibrada para extraer los niveles de saturación de oxígeno fetal como se describió anteriormente.

Volviendo a la figura 3A, debe observarse que la disposición de transductor acústica puede adaptarse de modo que las ondas acústicas se propaguen hacia el feto a lo largo de un eje que pasa entre el conjunto de iluminación y el conjunto de detección. Por ejemplo, la disposición de transductor o su puerto de ultrasonido asociado se ubica en la misma estructura (103) de soporte. La unidad óptica se hace funcionar preferiblemente para iniciar la iluminación/detección un determinado tiempo predeterminado después de la generación de la radiación acústica, que es el tiempo necesario para que la radiación acústica de una frecuencia dada llegue a la región de interés (feto). Esto garantiza que la luz detectada mediante la unidad (101C) de detección no se vea afectada (no se marque) por la radiación acústica.

Alternativa o adicionalmente, puede usarse el aparato de la presente invención, por ejemplo configurado como el aparato (300) descrito anteriormente, para monitorizar las propiedades ópticas del líquido amniótico que rodea al feto. En este caso, una región dentro del líquido amniótico presenta una región de interés, y como se indicó anteriormente el término "tejidos maternos" se refiere a regiones fuera de la región de interés. Las propiedades ópticas del líquido amniótico pueden incluir, por ejemplo, el coeficiente de absorción, el coeficiente de dispersión, el coeficiente de dispersión reducido y el índice de refracción del líquido. Se usan tales propiedades ópticas para

calcular la concentración de cuerpos lamelares, sangre o meconio dispersa dentro del líquido amniótico. La concentración calculada se compara opcionalmente con un nivel umbral como se describe más abajo.

5 Tal como se ilustra esquemáticamente en la figura 3D, para monitorizar el líquido amniótico, el aparato (300A) está configurado y colocado de manera similar al aparato (300) descrito anteriormente, mientras que la región (2A) de interés se define mediante un volumen sustancial de líquido amniótico, que está en el trayecto óptico más corto a los puertos de salida y/o entrada de luz de los conjuntos de iluminación y detección. El volumen sustancial es aquél que permite un solapamiento de la luz de iluminación y un haz de ultrasonido dentro de ese volumen. Por ejemplo, en el caso de que el conjunto (101A) de iluminación y la unidad (101B) de detección estén colocados de manera apropiada para iluminar y recoger la luz dispersada por el líquido (2A) amniótico, una disposición (110) de transductor se coloca de modo que las ondas (150) acústicas se propaguen a través de la misma región del líquido (2A) amniótico desde la que se detectan los fotones (155) dispersados mediante una unidad (101B) de detección. Preferiblemente, el conjunto de detección está configurado de modo que una unidad (101C) de detección recoge fotones no marcados que se propagan a través de los tejidos (11A) maternos (una región fuera de la región de interés), y la unidad (101B) de detección recoge fotones marcados y no marcados que se propagan a través de un volumen sustancial del líquido amniótico (región de interés).

El aparato (300A) puede usarse para determinar la colocación óptima de los conjuntos de iluminación/detección y ultrasonido, que tienen una pluralidad de puertos de entrada y salida, de modo que el haz de ultrasonido se escanea sobre diferentes ubicaciones dentro del cuerpo y se determina la autocorrelación o el espectro de potencia de las señales generadas por cada unidad de detección mediante un controlador (120) en respuesta a los fotones dispersados desde diferentes volúmenes dentro del cuerpo que se solapa con el haz de ultrasonido. Como el ancho de línea de la autocorrelación o el espectro de potencia de las señales marcadas, alrededor de la frecuencia de la radiación de ultrasonido, es diferente cuando el marcado se realiza dentro de un volumen de líquido a cuando se realiza en un volumen de tejido o hueso, el controlador (120) puede determinar, monitorizando el ancho de línea, cuándo se usa el haz de ultrasonido para marcar de manera óptima un volumen del líquido amniótico.

Para monitorizar líquido amniótico, el conjunto (101A) de iluminación incluye una o más fuentes de luz que generan una pluralidad de longitudes de onda (o bien simultáneamente o bien de manera secuencial) de desde 300 nm hasta 12 μm . Por ejemplo, se elige una pluralidad de longitudes de onda que se absorben y/o dispersan por los cuerpos lamelares contenidos en el líquido amniótico para determinar la concentración de cuerpos lamelares. Preferiblemente, la pluralidad de longitudes de onda se absorbe menos por el agua. Tales longitudes de onda pueden elegirse en el intervalo de infrarrojo cercano, es decir, 600 nm-1300 nm.

35 A cada longitud de onda, la unidad (120) de control determina opcionalmente modelos (A y B) (como se describió anteriormente) para los tejidos (11A) maternos de recubrimiento (región fuera de la región de interés) y el líquido amniótico (región de interés), y determina la señal (A) marcada y no marcada y la señal (B) no marcada como se describió anteriormente. Se usan la señal (A) marcada procesada y la señal (A) marcada calibrada para determinar el coeficiente de dispersión reducido y el coeficiente de absorción del volumen marcado de líquido amniótico tal como se explicará más abajo.

A continuación, la unidad (120) de control determina la concentración de cuerpos lamelares, sangre o meconio en el líquido amniótico. La salida de la unidad (120) de control se muestra en la pantalla integrada o se comunica a través de medios inalámbricos o cables a otra pantalla o procesador electrónico. Las posibles salidas incluyen pero no se limitan a una señal de luz que indica una concentración mayor o menor de cuerpos lamelares en relación con un umbral predeterminado, un número mostrado en la pantalla correspondiente a la concentración de cuerpos lamelares además de mostrar el número umbral para ese valor, un sonido que indica una concentración alta o baja de cuerpos lamelares en relación con un umbral. La unidad (120) de control visualiza opcionalmente una señal de "madurez" o "inmadurez", sin información cuantitativa sobre la concentración de cuerpos lamelares, o visualiza una señal "manchada" o "limpia" para el caso de manchado con meconio.

Los cuerpos lamelares se producen por las células alveolares de tipo II en cantidades crecientes a medida que maduran los pulmones del feto. Se componen casi por completo de fosfolípidos y representan la forma de almacenamiento del tensoactivo. Su diámetro es de aproximadamente 0,5-2 mm, y su índice de refracción es de aproximadamente 1,475. Por consiguiente, cuando se usa el intervalo de longitudes de onda anterior, queda claro que la dispersión de Mie domina el proceso de dispersión de luz desde los cuerpos lamelares. La elección de longitudes de onda específicas depende de la relación señal a ruido (SNR) óptima del aparato usado. La diferencia en las longitudes de onda usadas para la iluminación tiene que proporcionar un cambio suficiente en el coeficiente de dispersión que puede detectarse por el sistema. La relación entre la longitud de onda y el coeficiente de dispersión reducido μ_s de esferas dieléctricas de dispersión monodispersas se conoce en la bibliografía como:

$$\mu_s = 3,28\pi a^2 \rho \left(\frac{2\pi a}{\lambda} \right)^{0,37} (m-1)^{2,09} \quad [5]$$

donde a es el radio de las esferas dieléctricas, ρ es su densidad de volumen, λ es las longitudes de onda en vacío,

$$m = \frac{n_s}{n_0}$$

donde n_s y n_0 son los índices de refracción de las esferas y el material circundante respectivamente.

El coeficiente de dispersión reducido μ_s' se refiere al coeficiente de dispersión μ_s que usa la siguiente ecuación:

$$\mu_s' = (1 - g)\mu_s \quad [6]$$

donde g es el factor de anisotropía en relación con el tamaño y la geometría de los centros de dispersión.

Tanto el coeficiente de dispersión reducido como el coeficiente de dispersión pueden determinarse según una realización de la presente invención.

Como ejemplo, la luz a una pluralidad de longitudes de onda se genera mediante el conjunto (101A) de iluminación. La selección de longitud de onda se basa en los coeficientes de absorción y dispersión del líquido amniótico. Por ejemplo, el líquido amniótico sin sangre o meconio absorbe luz de manera casi igual a aproximadamente 735 nm y 780 nm. Por tanto, las distribuciones de luz dentro del líquido amniótico a estas dos longitudes de onda diferirán debido a los cambios dependientes de la longitud de onda del coeficiente de dispersión reducido del líquido. Este coeficiente de dispersión reducido depende del tamaño, concentración en volumen e índice de refracción relativo de los cuerpos lamelares (como resulta evidente a partir de la ecuación 5 anterior). Por tanto, determinando los coeficientes de dispersión reducidos a longitudes de onda diferentes, la unidad (120) de control determina la concentración de cuerpos lamelares en el líquido usando la ecuación 5 (o una ecuación 5 modificada que incluye parámetros fisiológicos de cuerpos lamelares en lugar de esferas monodispersas).

Para determinar la presencia de meconio en el líquido, se usa una selección diferente de longitudes de onda. Se sabe que el meconio contiene principalmente sangre y bilirrubina, por tanto se usan al menos dos longitudes de onda: una que se absorbe por la sangre o bilirrubina (por ejemplo, 660 nm) y otra que se absorbe débilmente por cualquiera de las mismas (por ejemplo, 1064 nm). Estas longitudes de onda pueden usarse, por ejemplo, además de las longitudes de onda mencionadas anteriormente de 735 y 780 nm. La irradiación del líquido amniótico con estas dos longitudes de onda (por ejemplo, 660 nm y 1064 nm) dará como resultado una distribución de luz diferente a las longitudes de onda más cortas cuando existe meconio que en el caso de no existir meconio. El coeficiente de absorción del líquido a estas longitudes de onda también se usa para determinar la concentración de meconio en el líquido.

La unidad (120) de control determina la señal (A) marcada procesada a la pluralidad de longitudes de onda usadas para iluminar los tejidos, y las almacena en una memoria. Puesto que las variaciones dependientes del tiempo en las propiedades ópticas del líquido amniótico son muy lentas, la señal (A) marcada a cada longitud de onda puede integrarse durante periodos largos (mucho más largos que los latidos cardiacos fetales o maternos). A estas longitudes de onda, que se absorben casi de manera igual en el líquido, las variaciones entre las señales obtenidas a longitudes de onda diferentes son proporcionales al coeficiente de dispersión reducido. A partir de estas variaciones de los parámetros medidos (enumerados más abajo), la unidad (120) de control determina el coeficiente de dispersión reducido.

La unidad (120) de control determina el coeficiente de dispersión reducido del líquido amniótico determinando, para cada longitud de onda de iluminación, al menos uno de los siguientes parámetros:

- (a) La amplitud de los espectros de potencia o autocorrelación de la señal (A) marcada procesada correspondiente a la frecuencia de las ondas de ultrasonido;
- (b) El ancho de línea de los espectros de potencia o autocorrelación de la señal (A) marcada procesada (por ejemplo, el ancho total a la mitad del máximo alrededor de la frecuencia de las ondas de ultrasonido);
- (c) La atenuación espacial de la amplitud del espectro de potencia de la señal (A) marcada correspondiente a la frecuencia de ultrasonido.

En el último caso, el haz de ultrasonido escanea la región iluminada de modo que el volumen de solapamiento, dentro del líquido amniótico, se varía a lo largo del trayecto óptico entre el conjunto (101A) de iluminación y la unidad (101B) de detección. Para cada ubicación, la señal (A) marcada o la señal (A) marcada procesada, se almacena en memoria, y se determina la atenuación de la amplitud del espectro de potencia de la señal (A) marcada correspondiente a la frecuencia de ultrasonido.

Para determinar el coeficiente de absorción, tras la determinación del coeficiente de dispersión reducido a las longitudes de onda anteriores, se usan longitudes de onda diferentes que se absorben de manera diferente en el

líquido (tal como 1064 nm o 660 nm) y se determinan los parámetros anteriores según un método específico de los enumerados anteriormente. El coeficiente de absorción depende del producto de la concentración de los cromóforos o estructuras dentro del líquido y los coeficientes de absorción molar (que se conoce en la bibliografía). Para determinar el coeficiente de absorción, tras la determinación del coeficiente de dispersión reducido a las longitudes de onda anteriores (735nm y 780 nm), se usan longitudes de onda diferentes que se absorben de manera diferente en el líquido (tal como 1064 nm o 660 nm) para iluminar la región del cuerpo. A partir de los parámetros determinados de las señales a cada longitud de onda, se obtiene la atenuación óptica. Se sabe que la atenuación óptica μ_{eff} depende de los coeficientes de dispersión (μ_s) y absorción (μ_a) reducidos, donde

$$\mu_{\text{eff}} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu_s)},$$

puesto que los coeficientes de dispersión reducidos se determinaron anteriormente, pueden extraerse los coeficientes de absorción.

Por tanto, la concentración de centros de absorción (como meconio) se determina de manera similar a la concentración de hemoglobina, como se describió anteriormente.

En algunas realizaciones de la presente invención, un valor umbral para los pulmones maduros es un parámetro de entrada para la unidad (120) de control antes de su funcionamiento. En algunas realizaciones de la presente invención, se introducen diversos parámetros en la unidad (120) de control antes del funcionamiento. Se miden algunos parámetros mediante un generador de imágenes por ultrasonido, tal como, grosor de la pared uterina o grosor de la pared abdominal. Los parámetros adicionales pueden incluir peso de la mujer embarazada y duración de la gestación (en relación con el último periodo menstrual o basándose en otros indicadores). Se usan algunos de estos parámetros para calcular el valor umbral con el que se comparan las propiedades ópticas del líquido amniótico, o la concentración de cuerpos lamelares. Estos parámetros pueden usarse opcionalmente para calcular la concentración de los cuerpos lamelares a partir de las señales ópticas según un algoritmo que usa las propiedades ópticas de los tejidos (11A) maternos para extraer la atenuación óptica en el líquido (2A) amniótico como se explicó anteriormente.

Debe observarse que de manera similar a la configuración de la figura 2, el conjunto (101A) de iluminación puede insertarse de manera transvaginal para iluminar un volumen de líquido amniótico a través del cuello del útero. La elección de las longitudes de onda para la iluminación transcervical puede ser diferente que la elección de las longitudes de onda para la iluminación abdominal, dado que la composición de las diferentes capas de tejido entre el conjunto (101A) de iluminación y el líquido (2A) amniótico es diferente para las dos configuraciones. Por ejemplo, la piel (epidermis) contiene melanina que absorbe en gran parte en la región ultravioleta, mientras que el cuello del útero tiene poca melanina o ninguna.

Mientras que se prefiere que la unidad (120) de control determine la concentración de cuerpos lamelares o meconio, no siempre es necesario determinar estas concentraciones. Puede definirse una base de datos de señales registrando señales recogidas por la memoria del controlador o características de estas señales (por ejemplo, amplitud, fase, frecuencia, dependencia del tiempo, trenes de ondas o componentes principales). La base de datos puede contener datos de una medición obtenida para pulmones no maduros del feto y pulmones maduros del feto. Para la clasificación de la madurez pulmonar mediante la base de datos, se define una métrica de similitud. Las señales obtenidas se clasifican según el mejor ajuste a pulmones maduros o inmaduros usando agrupamiento, redes neuronales y/u otros algoritmos de clasificación. Para análisis de manchado con meconio, la base de datos puede contener señales de líquido amniótico manchado y limpio. Se usan las características de la imagen de ultrasonido tomada antes o durante el ensayo para categorizar las señales medidas en la base de datos.

Mientras que los ejemplos anteriores se refieren a medir las propiedades ópticas del líquido amniótico, puede diseñarse un aparato similar para la medición no invasiva de las propiedades ópticas de otros líquidos extravasculares tales como el líquido pleural (alrededor de los pulmones), pericárdico (alrededor del corazón), peritoneal (alrededor de las cavidades abdominal y de la pelvis) y sinovial (alrededor de las articulaciones).

Se hace referencia a la figura 4 que muestra a modo de ejemplo un aparato (400) de monitorización según aún otra realización de la invención. El aparato está construido y puede hacerse funcionar para permitir la determinación de propiedades de regiones tanto de la madre como fetal, por ejemplo la detección de los niveles de saturación de oxígeno materno y fetal junto con otros componentes de tejido. El aparato (400) incluye una unidad de medición (unidades óptica y acústica) llevada por una sonda (403) flexible; y puede conectarse a una unidad (120) de control. La unidad (120) de control es similar a la unidad de control descrita anteriormente, concretamente es un sistema informático que incluye, entre otras cosas, una fuente de alimentación, un panel de control con funciones de entrada/salida, una unidad de pantalla, un generador de función, circuitos electrónicos, filtros y procesadores, etc. Además, la unidad (120) de control puede contener fuentes de luz, detectores de luz y fuentes acústicas. Los cables eléctricos, fibras ópticas y/o medios inalámbricos conectan la unidad (120) de control a los elementos de la unidad de medición llevados por la sonda (403) flexible. La sonda (403) flexible incluye puertos (121A y 121B) de salida de luz asociados con un conjunto (101A) de iluminación, y puertos (122A y 122B) de entrada de luz asociados con un conjunto (101B) de detección. Debe entenderse que los elementos (121A y 121B) llevados por la sonda (403) pueden ser fuentes de luz (tales como láseres, diodos láser o LED) o las caras de salida de fibras ópticas (o haces

de fibras) cuyas caras de entrada se acoplan a fuentes de luz contenidas fuera de la sonda, por ejemplo, en la unidad (120) de control. De manera similar, los elementos (122A y 122B) pueden ser detectores de luz (tales como, por ejemplo, diodos o cámaras CCD) o las caras de entrada de fibras ópticas o haces de fibras cuyas caras de salida se acoplan a detectores de luz ubicados fuera de la sonda, por ejemplo, contenidos en la unidad (120) de control. En el caso de que los detectores reales se coloquen en la sonda (403) flexible, los detectores se aíslan preferiblemente de manera mecánica y electrónica de modo que las ondas acústicas que se propagan desde un puerto (245) de salida acústico afecten mínimamente al conjunto de fotones mediante los detectores y la transducción de señales de luz en señales electrónicas. Si la disposición (110) de transductor de ultrasonido también se coloca en la sonda (403), entonces la configuración es tal que se impide que señales de RF y otras señales electrónicas generadas mediante la disposición de transductor interfieran con el conjunto de fotones mediante los detectores y con la transducción de señales de luz en señales electrónicas. Tal apantallamiento de los detectores puede incluir, por ejemplo, un aislamiento eléctrico mediante materiales apropiados que son malos conductores o crean una jaula de Faraday alrededor de un detector, un aislamiento mecánico usando un material apropiado que atenúa la propagación de ondas acústicas puras a través de la propia sonda o a través de los tejidos maternos. Los detectores pueden conectarse a la sonda (403) usando piezas de conexión (posiblemente separables) que aíslan las señales mecánicas y eléctricas a las frecuencias generadas por la disposición de transductor de ultrasonido y a otras frecuencias.

El conjunto de detección genera señales electrónicas en respuesta a la amplitud y fase de los fotones que alcanzan los puertos (122A y 122B) de entrada. Estas señales electrónicas pueden filtrarse mediante filtros analógicos o digitales, por ejemplo filtros paso banda, que se proporcionan de manera apropiada conectados al instrumento de procesamiento de datos de la unidad (120) de control o formando parte de este instrumento de procesamiento. El ancho de banda de estos filtros puede ser fijo o cambiarse mediante la unidad (120) de control. El ajuste del ancho de banda puede realizarse ópticamente mediante detección heterodina o mediante una pluralidad de filtros que tienen diferentes anchos de banda, o mediante filtros ajustables que se acoplan a cada detector. Alternativamente, los filtros pueden ser electrónicos.

Debe observarse que pueden proporcionarse más de dos puertos de luz de entrada y salida en el aparato (400) de monitorización, mostrándose solamente dos pares de tales puertos en el presente ejemplo con el fin de simplificar la ilustración. Además, cada puerto puede servir como puerto de luz de entrada y salida doble usando un combinador/divisor de fibra que acopla la luz con y la desacopla de una fibra óptica. Los puertos pueden disponerse en una disposición unidimensional o una disposición bidimensional para mejorar la flexibilidad de uso.

Preferiblemente, los puertos de entrada y salida se disponen de modo que existe un trayecto óptico igual a través de los tejidos del cuerpo entre pares de puertos de salida y entrada. Por ejemplo, los puertos de entrada y salida de luz se disponen de modo que no son coplanarios, sino más bien forman conjuntos de triángulos de isósceles entre los puertos de salida y entrada, con trayectos de luz iguales entre un puerto de salida y dos puertos de entrada (o viceversa).

La sonda (403) flexible también contiene el puerto (245) de salida de ultrasonido desde el que las ondas (255) acústicas (mostradas como semicírculos (255)) se dirigen hacia la región de interés. Las ondas (255) acústicas se generan mediante la disposición (110) de transductor de ultrasonido que puede ubicarse en la sonda (403) flexible y conectarse a un generador de función en la unidad (120) de control usando cables (236) eléctricos o usando medios inalámbricos. Alternativamente, el transductor (110) de ultrasonido puede ubicarse fuera de la sonda (403), por ejemplo, en la unidad (120) de control, y las ondas acústicas transmitirse al puerto (245) de salida usando guías (236) de ondas acústicas adecuadas. En el ejemplo de la figura 4, el puerto (245) de salida se ubica entre los puertos de entrada y salida de luz. El puerto (245) de salida puede colocarse en cualquier ubicación de la sonda (403) flexible (es decir, a la derecha del puerto (121A) de salida o a la izquierda del puerto (122A) de entrada). Pueden usarse varios puertos de salida de ultrasonido, en diferentes ubicaciones a lo largo de la sonda (403) flexible, que se acoplan a la misma disposición de transductor de ultrasonido o a diferentes disposiciones de transductor de ultrasonido.

Cuando se usan diferentes disposiciones de transductor de ultrasonido, las disposiciones de transductor pueden generar ondas acústicas de la misma modulación de frecuencia, o cada una puede generar una diferente modulación de frecuencia. Cuando se generan diferentes frecuencias, la unidad (120) de control controla la modulación en cada disposición de transductor según las ubicaciones espaciales de cada puerto de salida asociado con cada disposición de transductor, de modo que se analiza la luz que se propaga a través del mismo volumen que las ondas acústicas y se recoge a través de uno o varios puertos de entrada de luz basándose en la modulación de frecuencia correcta de la disposición de transductor correspondiente (como se describirá más abajo para una disposición de transductor de este tipo). Diferentes disposiciones de transductor pueden generar ondas acústicas en los mismos intervalos de tiempo, o durante diferentes intervalos de tiempo.

La sonda (403) flexible se pone en contacto con la piel (10) materna en una región que recubre el tejido (2) fetal contenido en los tejidos maternos. La colocación de la sonda (403) flexible puede realizarse con la ayuda de un sistema de obtención de imágenes por ultrasonido que se usa para determinar la ubicación óptima de puertos de luz y el puerto de salida acústico en relación con el feto (como se describió anteriormente). Pueden usarse diferentes órganos o tejidos fetales para monitorizar la saturación de oxígeno fetal incluyendo la placenta.

La sonda (403) flexible se pone en contacto con la piel (10) materna usando parches adhesivos o aplicando presión al abdomen materno usando una cinta. El puerto (245) de salida acústico se acopla a la piel (10) usando un material de acoplamiento acústico tal como gel o un adhesivo de hidrogel.

5 Tras la fijación de la sonda (403), se enciende la unidad (120) de control en un modo de calibración. Durante el modo de calibración, la unidad (120) de control envía una señal electrónica al generador de función conectado a la disposición de transductor de ultrasonido haciendo que genere una serie de impulsos acústicos. Los impulsos acústicos se transmiten a través del puerto (245) de salida de ultrasonido y se propagan a través de los tejidos (11) maternos y tejidos (2) fetales. Una parte de los impulsos acústicos se refleja desde cada superficie o capa de impedancia incorrecta que se encuentran los impulsos durante su propagación. La parte reflejada se recoge a través del puerto (245) de salida acústico y se transmite a un transductor de ultrasonido del sistema de obtención de imágenes (que puede ser la misma disposición (110) de transductor usada para las mediciones). La disposición de transductor usada para la obtención de imágenes puede ser un único transmisor acústico, un único transeceptor acústico, una disposición de transmisores y/o receptores, un generador de imágenes de Doppler por ultrasonido, una disposición en fase, o un sistema de obtención de imágenes completo que pueda transmitir y recibir señales acústicas. La unidad (120) de control analiza las señales generadas por el transductor en respuesta a la parte de los impulsos reflejados y determina una distancia entre el puerto (245) de salida de ultrasonido y los tejidos (2) fetales (multiplicando la velocidad del sonido en el tejido por la mitad de la diferencia de tiempo $\Delta\tau$ entre la emisión de los impulsos acústicos desde el puerto (245) de salida y el conjunto de los impulsos reflejados en dicho puerto (245)).

A continuación la unidad (120) de control determina una distancia apropiada que va a proporcionarse entre el puerto (121A o 121B) de salida de luz y el puerto (122A o 122B) de entrada de luz, de modo que los fotones (250) emitidos desde el puerto (121A) de salida se propagarán a través de los tejidos (2) fetales antes de alcanzar el puerto (122A o 122B) de entrada. La unidad (120) de control puede seleccionar los puertos de salida y entrada que se usan de una pluralidad de puertos de luz dispuestos en diferentes ubicaciones espaciales, de modo que al menos un puerto de entrada recoge fotones, emitidos desde al menos un puerto de salida, que se propagan a través del mismo tejido (2) fetal a través del que se propagan las ondas (255) acústicas. La unidad (120) de control también determina cuáles de los otros puertos de entrada de luz recogen fotones que se propagan a través de los tejidos (11) maternos y no a través de los tejidos (2) fetales. Además, durante el modo de calibración, la unidad (120) de control determina un ancho de banda de frecuencia deseado Δf_1 que debe usarse durante la monitorización. Por ejemplo, la unidad (120) de control selecciona el ancho de banda de frecuencia Δf_1 correspondiente al filtrado de manera óptima mediante filtros electrónicos digitales o analógicos conectados a los detectores de luz.

35 Tras el modo de calibración, la unidad (120) de control hace funcionar una disposición de puertos de luz de salida y entrada fijos modulando (incluyendo el control por tiempo) las fuentes de luz conectadas solamente a los puertos de salida elegidos, o modulando los propios puertos de salida, y analizando las señales generadas por los detectores acoplados a los puertos de entrada elegidos.

40 Como se indicó anteriormente, la unidad (120) de control determina el ancho de banda de frecuencia deseado Δf_1 que va a usarse durante la monitorización 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 que transmiten estos filtros de manera óptima es fijo o varía mediante la unidad (120) de control durante el funcionamiento del aparato (400). La unidad (120) de control controla una parte del ancho de banda de frecuencia que se genera mediante el generador de función para que corresponda al ancho de banda de frecuencia que puede transmitirse de manera óptima mediante los filtros electrónicos conectados a los detectores de luz. Alternativamente, el ancho de banda de los filtros varía mediante la unidad (120) de control para que corresponda a una parte del ancho de banda de frecuencia que se genera mediante el generador de función. La unidad (120) de control también controla la modulación de frecuencia de las ondas (255) acústicas de modo que las ondas que tienen una frecuencia fuera del ancho de banda de frecuencia Δf_1 se genera, por ejemplo, durante diferentes partes del impulso acústico.

La unidad (120) de control controla la generación dependiente del tiempo de las ondas acústicas moduladas por frecuencia. La unidad (120) de control determina un periodo de tiempo Δt_1 necesario para la adquisición de señal de modo que se obtiene una relación señal a ruido (SNR) óptima para determinar la saturación de oxígeno fetal durante las mediciones. El periodo de tiempo Δt_1 es más corto que una diferencia de tiempo entre los latidos cardiacos del feto, cuando se usa oximetría de pulso para el análisis de datos. La unidad (120) de control también determina los parámetros de modulación de frecuencia de modo que el ancho de banda de frecuencia deseado Δf_1 , (o fase) se propaga a través del tejido (2) fetal durante el periodo de tiempo Δt_1 . El inicio del periodo de tiempo es en el tiempo t_1 igual a aproximadamente $\Delta\tau/2$, en el que el impulso acústico alcanza los tejidos (2) fetales y el tiempo t_2 se determina mediante $t_2=t_1+\Delta t_1$.

60 En el presente ejemplo de la figura 4, se muestra el funcionamiento del aparato (400) en un "modo de monitorización" o modo de medición real. Durante el modo de monitorización, la unidad (120) de control activa la(s) fuente(s) de luz asociada(s) con el puerto (121A) de salida para emitir fotones (250 y 251), y activa la(s) fuente(s) de luz asociada(s) con el puerto (121B) de salida para emitir fotones (252). Los puertos de luz pueden asociarse con diferentes fuentes de luz o con una o más fuentes de luz comunes. Una única fuente de luz y preferiblemente dos

fuentes de luz, que emiten luz de al menos dos longitudes de onda diferentes simultáneamente, se conectan 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 propios puertos de salida, pueden activarse durante diferentes periodos de tiempo o con diferentes características (tales como frecuencia de modulación diferente o fase), de modo que la unidad (120) de control pueda distinguir entre fotones (251 y 252) que alcanzan el puerto (122B) de entrada de la unidad de detección.

La unidad (120) de control también activa un generador de función que, a su vez, activa la disposición (110) de transductor de ultrasonido para generar ondas (255) acústicas transmitidas a través del puerto (245) de salida. La frecuencia de onda acústica (o fase) generada mediante el generador de función se modula mediante la unidad (120) de control de modo que las ondas acústicas que alcanzan una región del tejido (2) fetal que se ilumina mediante los fotones (250) tendrán un ancho de banda de frecuencia predeterminado Δf_1 . Si el ancho de banda Δf_1 es fijo, entonces la unidad (120) de control determina la modulación de frecuencia del generador de función que controla la generación de ondas (255) de ultrasonido, de modo que las ondas (255) acústicas moduladas a una frecuencia dentro de Δf_1 alcanzan los tejidos (2) fetales en el tiempo t_1 . Además, las ondas acústicas con una frecuencia dentro de Δf_1 sustancialmente no se propagan a través de otros tejidos durante el periodo de tiempo Δt_1 tras el tiempo t_1 . Por consiguiente, la unidad de control hace funcionar el conjunto de detección de modo que los detectores de luz asociados con los puertos (122A y 122B) de entrada inician la recogida de fotones en el tiempo t_1 y finalizan el proceso de recogida durante t_2 . Alternativa o adicionalmente, la unidad (120) de control controla la activación de las fuentes de luz asociadas con los puertos (121A y/o 121B) de salida en el tiempo t_1 y finaliza la activación en el tiempo t_2 . Durante el periodo de tiempo Δt_1 , el puerto (122A) de entrada y/o puerto (122B) de entrada recogen los fotones que se propagan a través de los mismos tejidos fetales a través de los que se propagan las ondas (255) acústicas (se ignora un tiempo retardo en la propagación de fotones a través del tejido).

La figura 5 muestra a modo de ejemplo un aparato (500) de monitorización de una configuración algo diferente. El aparato (500) difiere del aparato (400) descrito anteriormente en la disposición de puertos de entrada y salida (o fuentes de luz y detectores) dentro de una sonda (403) flexible. En este caso, el puerto (121A') de luz funciona como puerto de salida (asociado con el conjunto de iluminación), los puertos (121B' y 122A') de luz funcionan como puertos de salida y entrada (asociados con el conjunto de iluminación y la unidad de detección), y el puerto (122B') de luz funciona como puerto de entrada (asociado con la unidad de detección).

Además, todos los puertos de entrada pueden controlarse por tiempo para recoger la luz que se propaga a través de tejidos específicos durante un determinado periodo de tiempo. Adicional o alternativamente, los puertos de salida pueden activarse durante diferentes intervalos de tiempo. Por ejemplo, los puertos (121B' o 122B') de entrada se activan durante un intervalo de tiempo Δt_g , tras la introducción de luz desde los puertos (121A' o 122A') de salida, respectivamente, de modo que solamente los fotones (256) que se propagan desde el puerto (121A') de salida al puerto (121B') de entrada o los fotones (257) que se propagan desde el puerto (122A') de salida al puerto (122B') de entrada se recogen durante ese intervalo de tiempo. Por tanto, los puertos (121A' y 122A') de salida se activan en diferentes intervalos de tiempo, de modo que el puerto (122B') de entrada no recoge los fotones (251 y 257) simultáneamente. Durante un intervalo de tiempo Δt_k , diferente de Δt_g , se activa el puerto (122A') de entrada, tras la introducción de luz desde los puertos (121A') de salida, de modo que solamente se detectan los fotones (250) que se propagan a través de los tejidos (2) fetales. Como se explicará más abajo, durante el intervalo de tiempo Δt_g , los puertos de entrada de luz recogen la luz que se propaga principalmente a través de los tejidos maternos, no marcada. Durante el intervalo de tiempo Δt_g las ondas (255) acústicas no se propagan a través del mismo volumen desde el que se recoge luz mediante los puertos (121B' y 122B') de entrada. Durante el intervalo de tiempo Δt_k los puertos de entrada de luz recogen la luz que se propaga principalmente a través de los tejidos maternos y fetales, marcada o no marcada.

Se prefiere que el intervalo de tiempo Δt_k corresponda al intervalo de tiempo Δt_1 definido anteriormente, comenzando ambos intervalos en t_1 . Se prefiere que los intervalos Δt_k y Δt_g estén poco distanciados en el tiempo de modo que no se produzca una modulación sustancial en las características de la sangre o el tejido entre estos intervalos de tiempo.

Alternativamente, pueden activarse diversos puertos de entrada de luz durante diferentes intervalos de tiempo correspondientes a la propagación de luz a través de o bien los tejidos maternos solos o bien los tejidos maternos y fetales, y opcionalmente pueden propagarse diferentes ondas acústicas a través de todos los volúmenes desde los que se recoge luz permitiendo el análisis de luz tanto marcada como no marcada a través de cada puerto de entrada.

Las señales marcadas y no marcadas recogidas por todos los puertos de entrada se usan para determinar el nivel de saturación de oxígeno fetal basándose en los modelos (A y B) de tejido descritos anteriormente. Las amplitudes de las señales marcada y no marcada se determinan durante los intervalos de tiempo Δt_k y Δt_g respectivamente.

La señal electrónica filtrada a un ancho de banda seleccionado Δf_1 , durante el periodo de tiempo Δt_1 , comenzado en t_1 , corresponde a la amplitud de la señal marcada que se propaga a través del tejido (2) fetal. Los fotones (250) que

se propagan a través de otras regiones de tejido, durante el periodo de tiempo Δt_1 , en el que la frecuencia de las ondas (255) de ultrasonido está fuera del ancho de banda de frecuencia Δf_1 , tendrá una frecuencia de modulación diferente y se atenuará mediante los filtros que tienen el ancho de banda de Δf_1 . Los filtros electrónicos conectados a los detectores de luz pueden tener diversos anchos de banda de transmisión óptima ($\Delta f_2... \Delta f_n$) diferentes de Δf_1 . Los detectores se configuran de modo que durante cada periodo de tiempo Δt_i ($i=1..n$) comenzando en el tiempo t_i , siendo t_i el tiempo en el que la parte de impulso acústico que tiene una modulación de frecuencia con un ancho de banda Δf_i alcanza el tejido (2) fetal, los detectores se ajustan para convertir fotones de manera óptima, modulados por la frecuencia Δf_i , en señales eléctricas.

Por ejemplo, como las ondas de ultrasonido moduladas se propagan a través de los tejidos maternos y fetales, en diferentes periodos de tiempo ($\Delta t_2... \Delta t_n$) diferentes de Δt_1 , las ondas acústicas a diferentes modulaciones de frecuencia se propagan a través de los tejidos fetales. A continuación la unidad (120) de control hace funcionar cada filtro según el orden y la duración de las diferentes modulaciones de frecuencia dentro del impulso de ultrasonido, de modo que cada filtro electrónico que tiene un ancho de banda de frecuencia Δf_i se activa en los periodos de tiempo Δt_i comenzando en t_i según el ancho de banda de frecuencia correspondiente de la onda de ultrasonido. Además, el filtro electrónico puede tener un ancho de banda variable que se controla mediante la unidad (120) de control según la generación de la modulación de frecuencia de la onda de ultrasonido. A continuación la unidad (120) de control integra las señales electrónicas generadas por los detectores de luz y filtradas mediante los filtros electrónicos a todos los anchos de banda de frecuencia durante los periodos de tiempo correspondientes. A continuación la unidad (120) de control analiza las señales recibidas desde los filtros electrónicos para determinar los niveles de saturación de oxígeno fetal y/o materno.

Con referencia a cualquiera de las figuras 4 y 5, la unidad (120) de control analiza señales marcadas, que alcanzan al menos uno de los puertos de entrada de las unidades de detección y que se modulan a un ancho de banda de frecuencia Δf_m diferente de Δf_i ($i=1..n$), durante un periodo de tiempo Δt_i comenzando en t_i , para determinar las propiedades de los tejidos maternos a través de los que se propagan los fotones (251 y/o 252) (en la figura 4). Estas señales pueden usarse opcionalmente para determinar los niveles de saturación de oxígeno maternos. A continuación la unidad (120) de control usa las señales marcadas que tienen una modulación correspondiente al ancho de banda de frecuencia Δf_m en el modelo (B) descrito anteriormente para determinar características de tejidos maternos. A continuación la unidad (120) de control calibra el modelo (A) como se describió anteriormente. A continuación la unidad (120) de control usa las señales marcadas, que alcanzan los puertos de entrada de las unidades de detección y que se modulan al ancho de banda de frecuencia correspondiente a Δf_i durante el mismo periodo de tiempo Δt_i comenzando en t_i según el modelo (A) para determinar los niveles de saturación de oxígeno fetales.

Debe observarse con respecto a los ejemplos descritos anteriormente, que la disposición (110) de transductor puede incluir un sistema de obtención de imágenes por ultrasonido y/o un generador de imágenes Doppler por ultrasonido, de modo que las imágenes de ultrasonido o señales Doppler se adquieran durante la operación del aparato de monitorización. Antes de y durante el funcionamiento, en primer lugar se adquiere una imagen de ultrasonido de los tejidos que incluye la región de interés. La unidad (120) de control (o el operario) identifica la región de interés marcando esta región en la primera imagen de ultrasonido adquirida. A continuación se fija la disposición (110) de transductor en la misma ubicación (mediante el operario o usando un adhesivo), durante la duración necesaria para obtener señales marcadas eficaces desde la región de interés. La unidad (120) de control determina la distancia ángulo y tamaño correspondientes de la región de interés en relación con la disposición (110) de transductor. A continuación, la unidad (120) de control funciona para seleccionar los puertos de luz de entrada y salida para emitir luz y recoger luz que se propaga a través de la región de interés y la región de fuera, como se describió anteriormente (es decir, para garantizar la colocación óptima durante las mediciones). La unidad (120) de control sincroniza la activación de los puertos de salida de luz y/o puertos de entrada de luz de modo que la emisión de impulsos de ultrasonido a la región de interés corresponde a la propagación de impulsos de luz a través de la región de interés. Alternativamente, la unidad (120) de control sincroniza la emisión de impulsos acústicos mediante la disposición (110) de transductor de modo que el inicio, duración y dirección de estos impulsos corresponden al inicio y duración de la activación de los puertos de entrada y/o salida de luz. La unidad (120) de control analiza las señales marcadas y no marcadas generadas por el conjunto de detección y determina la concentración de un analito (por ejemplo, hemoglobina oxigenada) en la región de interés, como se describió anteriormente. Puede monitorizarse simultáneamente más de un analito usando longitudes de onda diferentes de luz, teniendo cada una una absorción o dispersión característica por los analitos seleccionados. A continuación la unidad (120) de control visualiza simultáneamente (usando, por ejemplo, imágenes con codificación de color) la concentración local del analito en la región de interés de la imagen de ultrasonido, además de cualquier otra forma de visualización (por ejemplo, numérica) que entiende el operario y/o una máquina conectada a la unidad (120) de control. En casos en los que se requiere más de un impulso de ultrasonido para obtener señales de luz marcadas eficaces, se hace funcionar la disposición de transductor sin escanear el haz de ultrasonido, y se emite un único haz en la dirección de la región de interés durante la duración necesaria para la adquisición de señal marcada eficaz. Aún otra opción adecuada para los casos en los que la disposición de transductor se mueve durante la operación, de modo que cambian las distancias y ángulos entre la disposición (110) de transductor y la región de interés, la unidad (120) de control realiza un seguimiento de la posición de la región de interés usando técnicas y algoritmos tales como de obtención de

imágenes por ultrasonido tridimensional (F. Rousseau, P. Hellier, C. Barillot, "Calibration Method for 3D Freehand Ultrasound", En Medical Imagen Computing and Computer Assisted Intervention, MICCAI'03, Montreal, Canadá, noviembre de 2003). A continuación la unidad (120) de control determina la distancia y ángulo cambiados con respecto a la región de interés, y selecciona y activa dinámicamente los puertos de luz de entrada y salida correspondientes según esto durante el movimiento de la disposición (110) de transductor.

En otra realización de la invención, puede usarse un aparato de obtención de imágenes para monitorizar los cambios en la concentración de (un) analito(s) en una región de interés durante procedimientos terapéuticos o quirúrgicos (tal como durante la aplicación de una onda o impulsos de ultrasonido de alta potencia, ablación con láser, o procedimientos químicos). Por ejemplo, puede usarse la disposición (110) de transductor para la ablación de tumores o malformaciones en un tejido. Durante la aplicación de impulsos de ultrasonido de alta potencia, la luz se emite y recoge por los conjuntos de iluminación y detección, respectivamente, para determinar la concentración de un analito indicativa del tratamiento en la región en la que se practica la ablación. Alternativamente, impulsos de ultrasonido de baja potencia (que no provocan ablación) irradian de manera intermitente la región de interés, mientras que se emiten y recogen impulsos de luz de baja potencia mediante los conjuntos de iluminación y detección para determinar la concentración de un analito indicativa del tratamiento. Por ejemplo, se monitoriza la oxigenación de la región de interés. Se usa tal información para controlar y monitorizar el tratamiento durante la aplicación de radiación de ultrasonido.

A continuación se hace referencia a las figuras 6A y 6B para mostrar a modo de ejemplo aún otra configuración de una sonda flexible, generalmente designada con (603), adecuada para usarse en cualquiera de los aparatos de monitorización descritos anteriormente. La sonda (603) flexible incluye un soporte (301) flexible, hecho por ejemplo de (un) material(es) eléctricamente aislante(s), que lleva puertos (303-316) de luz (los extremos de fibra en un alojamiento apropiado, o fuentes de luz y/o detectores de luz como se describió anteriormente) y un puerto (302) de salida acústico (o disposición de transductor acústica). La figura 6A presenta una vista desde abajo de la sonda (603) flexible vista desde el lateral mediante la que puede fijarse a la piel, y la figura 6B muestra un diagrama de vista lateral de la sonda (603) 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 guías de ondas acústicas) conecta el puerto (302) de salida acústico al mismo conector (320) asociado con una unidad de control. El puerto (302) acústico está acoplado preferiblemente a una disposición (327) de transductor de ultrasonido conectada al soporte (301) flexible usando elemento de control de vibración. El conector (320) acopla las fibras ópticas y los cables fijados al soporte (301) flexible con las fibras ópticas y los cables eléctricos acoplados a la unidad de control (no mostrada en este caso). El conector (320) puede estar compuesto por varios elementos de conector. Un adhesivo (325) se fija al lado inferior del soporte (301), de modo que la sonda (603) puede fijarse a la piel usando este adhesivo (325). El adhesivo (325) es preferiblemente transparente y produce una dispersión mínima en un intervalo de longitud de onda usado para las mediciones (es decir, que emiten las 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) adhesivo se ubica por debajo del puerto (302) acústico. El gel (326) adhesivo se hace del mismo material que o uno diferente al del adhesivo (325) y se diseña para un acoplamiento acústico óptimo entre el puerto (302) acústico y la piel. Los posibles materiales para los adhesivos (325 y 326) incluyen adhesivos a base de hidrogel.

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

Las figuras 7A y 7B muestran aún otro ejemplo de un sonda (703) flexible según la presente invención. En este caso, un soporte (301) lleva puertos de luz (o fuentes de luz) y varios puertos (302, 319 y 319A) acústicos (o disposiciones de transductor acústicas). Cada uno de los puertos (302, 319 y 319A) acústicos está acoplado a un conector (320) usando cables (338, 339 y 339A), respectivamente. Se usan geles (326, 329 y 329A) adhesivos para acoplar los puertos (302, 319 y 319A) acústicos, respectivamente, a la piel. De manera similar, cada uno de los puertos acústicos puede separarse de la sonda (703) cuando no está en uso, e insertarse por el usuario como

preparación para la operación.

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

REIVINDICACIONES

1. Sistema (300, 300A, 400, 500) de monitorización para su uso en la monitorización no invasiva de al menos un parámetro de una región (2, 2A) de interés en un cuerpo humano, comprendiendo el sistema:
- 5 - una unidad de medición que comprende
- una unidad (101) óptica que tiene un conjunto (101A) de iluminación configurado para definir al menos puerto (121, 121A, 121B) de salida para luz de iluminación, y un conjunto de detección de luz configurado para definir unidades (101B, 101C) de detección primera y segunda, estando configurada al menos la primera unidad (101B) de detección para definir al menos un puerto (122) de entrada de luz; y
- 10 una unidad (110) acústica configurada para generar ondas (150) acústicas de un intervalo de frecuencia de ultrasonido predeterminado;
- 15 estando configurada y siendo operativa la unidad de medición para proporcionar una condición operativa de modo que las ondas (150) acústicas del intervalo de frecuencia predeterminado se solapan con una región de iluminación dentro de la región (2, 2A) de interés y sustancialmente no se solapan con una región fuera de la región (11, 11A) de interés, y que la primera unidad (101B) de detección del conjunto de detección recoge luz (155) dispersada desde la región (2, 2A) de interés y la segunda unidad (101C) de detección del conjunto de detección recoge luz (165) dispersada desde la región fuera de la región (11, 11A) de interés, siendo de ese modo los datos medidos indicativos de:
- 20 luz dispersada recogida en la primera unidad (101B) de detección que incluye una parte de luz marcada con ultrasonido que se ha dispersado desde la región (2, 2A) de interés, y
- 25 una parte de luz no marcada recogida en la segunda unidad (101C) de detección que contiene principalmente sólo fotones (165) no marcados que se dispersaron por la región fuera de la región (11, 11A) de interés; y
- 30 - una unidad (120) de control, que puede conectarse a la unidad (101) óptica y a la unidad (110) acústica para hacer funcionar estas unidades (101, 120), siendo sensible 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 la región (2, 2A) de interés y determinar dicho al menos un parámetro de la región (2, 2A) de interés, separando, de la parte de luz de los datos medidos recogida en la primera unidad (101B) de detección, la parte de datos asociada con la respuesta de luz de la región (2, 2A) de interés, basándose en la parte de luz de los datos medidos recogida en la segunda unidad (101C) de detección que contiene principalmente sólo fotones (165) no marcados que se dispersaron por la región fuera de la región (11, 11A) de interés.
- 35 2. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque la unidad (110) acústica está configurada para generar radiación de ultrasonido en forma de onda continua o pulso o ráfaga; y
- 40 llevar a cabo al menos uno de los siguientes:
- 45 (1) generar radiación de ultrasonido no enfocada;
- (2) generar radiación de ultrasonido enfocada, en el que una longitud focal corresponde a una distancia desde la unidad (110) acústica hasta la región (2, 2A) de interés.
- 50 3. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho al menos un parámetro es la saturación de oxígeno de la región (2, 2A) de interés.
4. Sistema según la reivindicación 1, configurado para utilizar los principios de o bien la oximetría o bien la oximetría de pulso para determinar el parámetro deseado de la región (2, 2A) de interés.
- 55 5. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque la unidad de medición está configurada y es operativa para generar los datos medidos indicativos de variaciones de la señal de luz marcada con ultrasonido como una función de al menos uno de tiempo y longitud de onda de la luz de iluminación, estando configurada la unidad (120) de control para analizar las variaciones de la señal de luz marcada con ultrasonido para determinar el máximo/mínimo de la señal y calcular la saturación de oxígeno.
- 60 6. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque la unidad (120) de control está preprogramada y es operativa para llevar a cabo al menos uno de los siguientes:
- 65 (1) proporcionar una colocación óptima de la unidad (101) óptica y la unidad (110) acústica, satisfaciendo

dicha colocación óptima dicha condición operativa;

(2) hacer funcionar la unidad (101) óptica un tiempo predeterminado después del funcionamiento de la unidad (110) acústica, proporcionando así dicha condición operativa.

- 5
7. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque la unidad (120) de control está preprogramada y es operativa para proporcionar la colocación óptima de la unidad (101) óptica y la unidad (110) acústica, satisfaciendo dicha colocación óptima dicha condición operativa y siendo operativa la unidad (120) de control para proporcionar un desplazamiento relativo entre una dirección de propagación de la radiación acústica y al menos uno de los conjuntos de iluminación y detección para proporcionar dicha colocación óptima.
- 10
8. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque el conjunto (101A) de iluminación está configurado para llevar a cabo al menos uno de lo siguiente: (1) definir al menos dos de los puertos (121, 121A, 121B) de salida de luz separados; y (2) generar la luz de iluminación de al menos dos longitudes de onda diferentes.
- 15
9. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque el conjunto (101A) de iluminación está configurado para generar la luz de iluminación de al menos dos longitudes de onda diferentes.
- 20
10. Sistema según la reivindicación 8, caracterizado porque la unidad (120) de control es operativa para seleccionar al menos uno de los puertos (121, 121A, 121B) de salida de luz para mediciones, para proporcionar dicha condición operativa.
- 25
11. Sistema según la reivindicación 7, caracterizado porque la unidad (120) de control es operativa para desplazar al menos uno de los puertos (121, 121A, 121B) de entrada o salida de luz con respecto a la dirección de la propagación de las ondas (150) acústicas.
- 30
12. Sistema según la reivindicación 9, caracterizado porque las dos longitudes de onda diferentes se determinan por al menos una de las siguientes condiciones:
- (1) poder absorberse de manera diferente por hemoglobina oxigenada y desoxigenada en el cuerpo;
- (2) estar caracterizadas por la misma absorción por componentes de tejido o fluido en el cuerpo;
- 35
- (3) estar caracterizadas por una absorción diferente por componentes de tejido o fluido en el cuerpo; y
- (4) dispersarse de manera diferente por componentes de tejido o fluido en el cuerpo.
- 40
13. Sistema según la reivindicación 9, caracterizado porque el conjunto (101A) de iluminación es operativo para generar dichas al menos dos longitudes de onda diferentes en diferentes momentos, respectivamente.
- 45
14. Sistema según la reivindicación 9, caracterizado porque las al menos dos longitudes de onda se modulan de manera diferente por al menos una de características de frecuencia y fase.
- 50
15. Sistema según la reivindicación 13, caracterizado porque las al menos dos longitudes de onda se modulan de manera diferente por al menos una de características de frecuencia y fase.
- 55
16. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque la unidad (120) de control está preprogramada y es operativa para hacer funcionar la unidad (101) óptica un tiempo predeterminado después del funcionamiento de la unidad (110) acústica, proporcionando así dicha condición operativa, dicho tiempo predeterminado corresponde a un tiempo necesario para que las ondas (150) acústicas de la frecuencia predeterminada alcancen la región en la que va a proporcionarse el solapamiento con la luz de iluminación.
- 60
17. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una estructura (103) de soporte configurada para ponerse en contacto con un cuerpo, llevando dicha estructura (103) de soporte al menos los puertos (122, 122A, 122B) de salida de luz y entrada de luz de los conjuntos de iluminación y detección, respectivamente.
- 65
18. Sistema según la reivindicación 17, caracterizado porque dicha estructura (103) de soporte tiene al menos una de las siguientes configuraciones:
- (1) está configurada para llevar los conjuntos de iluminación y detección;
- (2) está configurada para llevar la unidad (110) acústica;

(3) está configurada para llevar un puerto (245) de salida de ultrasonido de la unidad (110) acústica; y

(4) es flexible para envolver la parte del cuerpo.

- 5 19. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque la unidad (110) acústica comprende una disposición en fase de transductores de ultrasonido.
- 10 20. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque la unidad (120) de control está configurada para recibir datos indicativos de reflexiones de las ondas (255) de ultrasonido desde un volumen irradiado dentro del cuerpo para:
- 15 (a) crear datos indicativos de una imagen del volumen irradiado, y analizar dichos datos de imagen para proporcionar dicha condición operativa para mediciones; o
- (b) determinar datos indicativos de una desviación Doppler en las reflexiones de radiación de ultrasonido.
- 20 21. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho intervalo de frecuencia predeterminado de la radiación de ultrasonido es de desde 50 kHz hasta 8 MHz.
22. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque la radiación de ultrasonido es de una frecuencia inferior a 1 MHz.
- 25 23. Sistema según la reivindicación 1, configurado para su uso en la monitorización de al menos uno de los siguientes parámetros: nivel de saturación de oxígeno de la región (2, 2A) de interés, y concentración de una sustancia o estructura en la región (2, 2A) de interés.
- 30 24. Método para su uso en la monitorización no invasiva de al menos un parámetro de una región (2, 2A) de interés en un cuerpo humano, comprendiendo el método:
- 35 hacer funcionar una unidad (101) óptica y una unidad (110) acústica para hacer que las ondas (255) de ultrasonido de un intervalo de frecuencia predeterminado y la luz de iluminación se solapen dentro de la región (2, 2A) de interés y sustancialmente no se solapen con una región fuera de la región (11, 11A) de interés, produciendo así datos medidos indicativos de la luz recogida incluyendo luz dispersada que tiene una parte de luz marcada con ultrasonido que se ha dispersado desde la región (2, 2A) de interés que se recoge en una primera unidad (101B) de detección, y una parte de luz no marcada que contiene principalmente sólo fotones (165) no marcados que se dispersaron por la región fuera de la región (11, 11A) de interés que se recoge en una segunda unidad (101C) de detección; y
- 40 procesar y analizar los datos medidos para extraer de los mismos una parte de datos asociada con la respuesta de luz de la región (2, 2A) de interés y determinar dicho al menos un parámetro de la región (2, 2A) de interés, separando, de la parte de luz de los datos medidos recogida en la primera unidad (101B) de detección, la parte de datos asociada con la respuesta de luz de la región (2, 2A) de interés, basándose en la parte de luz de los datos medidos recogida en la segunda unidad (101C) de detección que contiene principalmente sólo fotones (165) no marcados que se dispersaron por la región fuera de la región (11, 11A) de interés.
- 45 25. Método según la reivindicación 24, caracterizado porque comprende irradiar la región (2, 2A) de interés con radiación de ultrasonido no enfocada o enfocada.
- 50 26. Método según la reivindicación 24, para determinar la saturación de oxígeno de la región (2, 2A) de interés.
27. Método según la reivindicación 24, caracterizado porque utiliza los principios de la oximetría u oximetría de pulso para determinar el parámetro deseado de la región (2, 2A) de interés.
- 55 28. Método según la reivindicación 24, caracterizado porque comprende aplicar la iluminación de al menos dos longitudes de onda diferentes, y generar los datos medidos indicativos de variaciones de la señal de luz marcada con ultrasonido como una función de al menos uno de tiempo y longitud de onda de la luz de iluminación.
- 60 29. Método según la reivindicación 28, caracterizado porque comprende analizar las variaciones de tiempo para determinar el máximo, mínimo y promedio de la señal y calcular la saturación de oxígeno de la región (2, 2A) de interés.
- 65 30. Método según la reivindicación 24, caracterizado porque comprende proporcionar un desplazamiento relativo entre una dirección de propagación de la radiación acústica y al menos uno de conjuntos de iluminación y detección de la unidad (101) óptica.

31. Método según la reivindicación 24, caracterizado porque comprende seleccionar para mediciones al menos un puerto de salida de luz, de una pluralidad de puertos de salida de luz separados, de la unidad (101) óptica.
- 5 32. Método según la reivindicación 30, caracterizado porque comprende desplazar al menos uno de puertos de entrada de luz o salida de luz de la unidad (101) óptica con respecto a la dirección de la propagación de ondas acústicas.
- 10 33. Método según la reivindicación 24, caracterizado porque comprende aplicar la obtención de imágenes por ultrasonido a la región (2, 2A) de interés rodeada por la región de fuera.
34. Método según la reivindicación 33, caracterizado porque la obtención de imágenes se lleva a cabo usando dicha unidad (110) acústica.
- 15 35. Método según la reivindicación 24, caracterizado porque comprende detectar reflexiones de la radiación de ultrasonido desde la parte del cuerpo irradiada y determinar una desviación Doppler en las reflexiones detectadas.
- 20 36. Método según la reivindicación 24, caracterizado porque comprende hacer funcionar un conjunto (101A) de iluminación de la unidad (101) óptica para llevar a cabo al menos uno de los siguientes:
- (1) generar la luz de iluminación de al menos dos longitudes de onda diferentes;
- 25 (2) generar la luz de iluminación de al menos dos longitudes de onda diferentes en diferentes momentos, respectivamente;
- (3) generar la luz de iluminación de al menos dos longitudes de onda diferentes moduladas de manera diferente por al menos una de características de frecuencia y fase.
- 30 37. Método según la reivindicación 24, caracterizado porque comprende hacer funcionar un conjunto (101A) de iluminación de la unidad (101) óptica para generar la luz de iluminación de al menos dos longitudes de onda diferentes, seleccionándose dichas al menos dos longitudes de onda diferentes para satisfacer al menos una de las siguientes condiciones:
- 35 (a) absorberse de manera diferente por hemoglobina oxigenada y desoxigenada;
- (b) absorberse igualmente por componentes de tejido o fluido;
- 40 (c) absorberse de manera diferente por componentes de tejido o fluido en el cuerpo; y
- (d) dispersarse de manera diferente por componentes de tejido o fluido.
- 45 38. Método según la reivindicación 24, caracterizado porque comprende hacer funcionar la unidad (101) óptica un tiempo predeterminado después del funcionamiento de la unidad (110) acústica, correspondiendo dicho tiempo predeterminado a un tiempo necesario para que las ondas (150) acústicas de la frecuencia predeterminada alcancen la región (2, 2A) de interés en la que va a proporcionarse el solapamiento con la luz de iluminación.
- 50 39. Método según la reivindicación 24, caracterizado porque dicho al menos un parámetro deseado incluye al menos uno de los siguientes:
- nivel de saturación de oxígeno; y
- 55 concentración de un sustrato o estructura en la región (2, 2A) de interés.
40. Método según la reivindicación 24, para su uso en la monitorización no invasiva del estado de un feto (2).
- 60 41. Método según la reivindicación 24, caracterizado porque dicho al menos un parámetro deseado incluye al menos uno de los siguientes:
- un parámetro sanguíneo de un feto (2);
- un nivel de saturación de oxígeno del feto (2);
- 65 concentración de una sustancia o una estructura dentro del feto (2);

concentración de una sustancia o una estructura dentro del líquido amniótico;

presencia de meconio en el líquido amniótico y su concentración;

5 presencia de sangre en el líquido amniótico y su concentración; y un nivel de madurez pulmonar del feto (2).

42. Método según la reivindicación 41, caracterizado porque dicho al menos un parámetro deseado incluye el nivel de madurez pulmonar del feto (2), comprendiendo el método determinar la presencia y concentración de cuerpos lamelares en el líquido amniótico.

10 43. Método según la reivindicación 40, caracterizado porque la región (2) de interés relacionada con el feto incluye una región de líquido amniótico solamente, incluyendo dicho al menos un parámetro deseado al menos uno de los siguientes:

15 un nivel de madurez pulmonar del feto (2);

presencia de cuerpos lamelares;

20 concentración de cuerpos lamelares;

presencia de meconio;

concentración de meconio;

25 presencia de sangre; y

concentración de sangre.

30 44. Método según la reivindicación 40, caracterizado porque la región (2) de interés relacionada con el feto incluye el feto (2) solamente, dicho al menos un parámetro incluye al menos uno de nivel de saturación de oxígeno y concentración de una sustancia o estructura en la región del feto.

35 45. Método según la reivindicación 24, para la monitorización no invasiva de las propiedades ópticas de un líquido extravascular, tal como líquido pleural, pericárdico, peritoneal y sinovial.

40 46. Método según la reivindicación 24 para su uso en la monitorización no invasiva del nivel de saturación de oxígeno, comprendiendo el método: aplicar marcado con ultrasonido de luz en mediciones de oximetría de pulso, obtener datos medidos indicativos de variaciones de señales de luz marcadas con ultrasonido dispersadas desde una región (2) de interés como una función de al menos uno de tiempo y longitud de onda de luz de iluminación, y analizar los datos medidos para calcular el nivel de saturación de oxígeno.

45 47. Método para hacer funcionar un sistema (300, 300A, 400, 500) de monitorización configurado para la monitorización no invasiva de al menos un parámetro de una región (2, 2A) de interés en un cuerpo humano, sistema que comprende una unidad (101) óptica y una unidad (110) acústica configurada para generar ondas (150) acústicas de un intervalo de frecuencia de ultrasonido predeterminado, comprendiendo el método:

50 hacer funcionar el sistema (300, 300A, 400, 500) de monitorización para proporcionar una colocación óptima de las unidades (101, 110) óptica y acústica una con respecto a otra y con respecto a la región (2) de interés para satisfacer una condición operativa para mediciones, dando como resultado dicha condición operativa que las ondas (255) de ultrasonido del intervalo de frecuencia predeterminado se solapan con luz de iluminación generada por la unidad (101) óptica dentro de la región (2, 2A) de interés, mientras que sustancialmente no se solapan en una región fuera de la región (11, 11A) de interés, y que un conjunto de detección de la unidad (101) óptica recoge luz dispersada desde la región (2, 2A) de interés usando una primera unidad (101B) de detección, y recoge luz desde la región fuera de la región (11, 11A) de interés usando una segunda unidad (101C) de detección,

60 obteniendo así datos medidos indicativos de luz dispersada recogida en la primera unidad (101B) de detección que incluye una parte de luz marcada con ultrasonido que se ha dispersado por la región (2, 2A) de interés, y una parte de luz no marcada recogida en la segunda unidad (101C) de detección que contiene principalmente sólo fotones (165) no marcados que se dispersaron por la región fuera de la región (11, 11A) de interés, y permitiendo la extracción de dichos datos medidos de una parte de datos indicativa de una respuesta de luz de la región (2, 2A) de interés, separando, de la parte de luz de los datos medidos recogida en la primera unidad (101B) de detección, la parte de datos asociada con la respuesta de luz de la región (2, 2A) de interés, basándose en la parte de luz no marcada de los datos medidos recogida en la segunda unidad (101C) de detección que contiene principalmente sólo fotones (165) no marcados que se

dispersaron por la región fuera de la región (11, 11A) de interés.

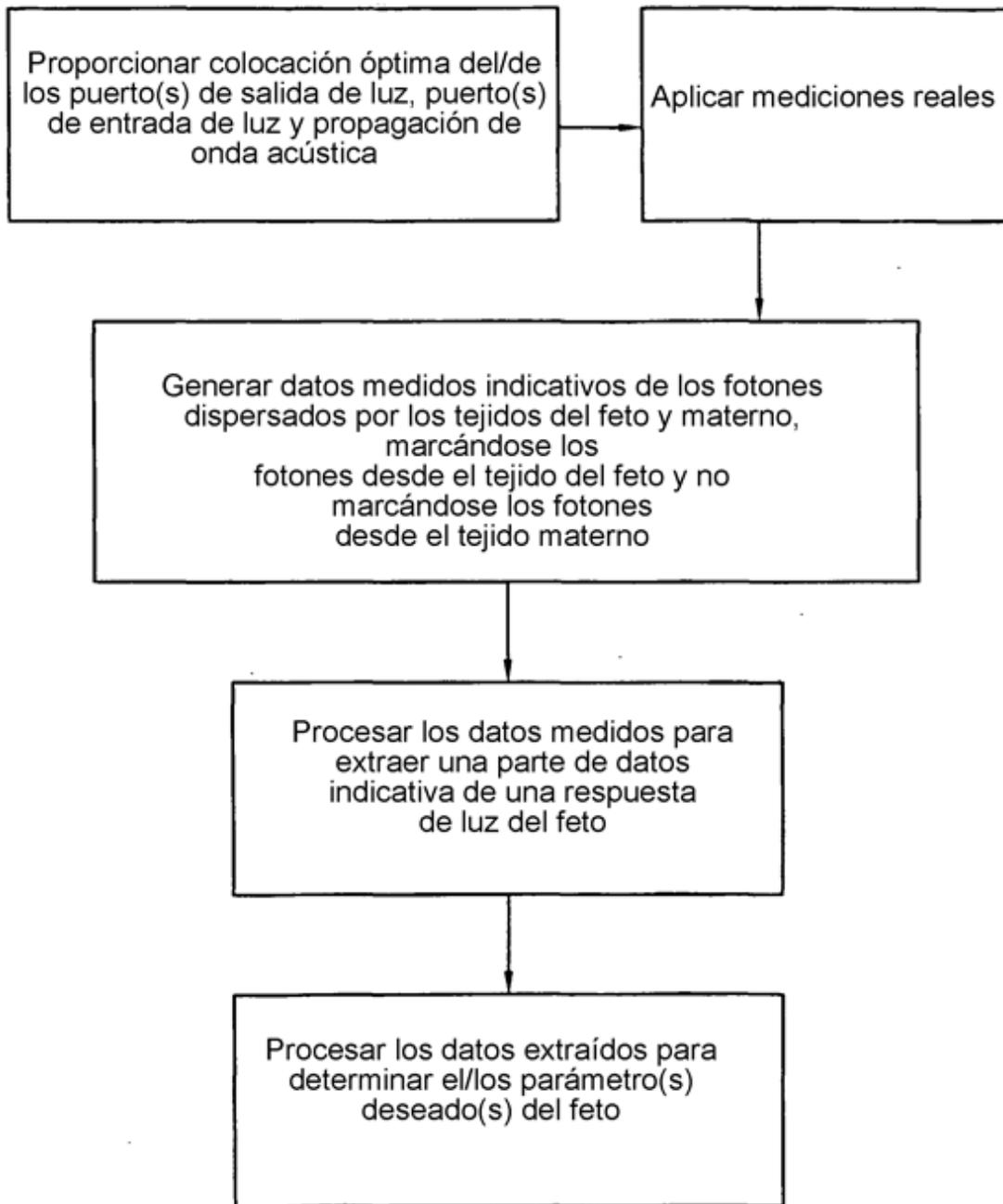


FIG. 1B

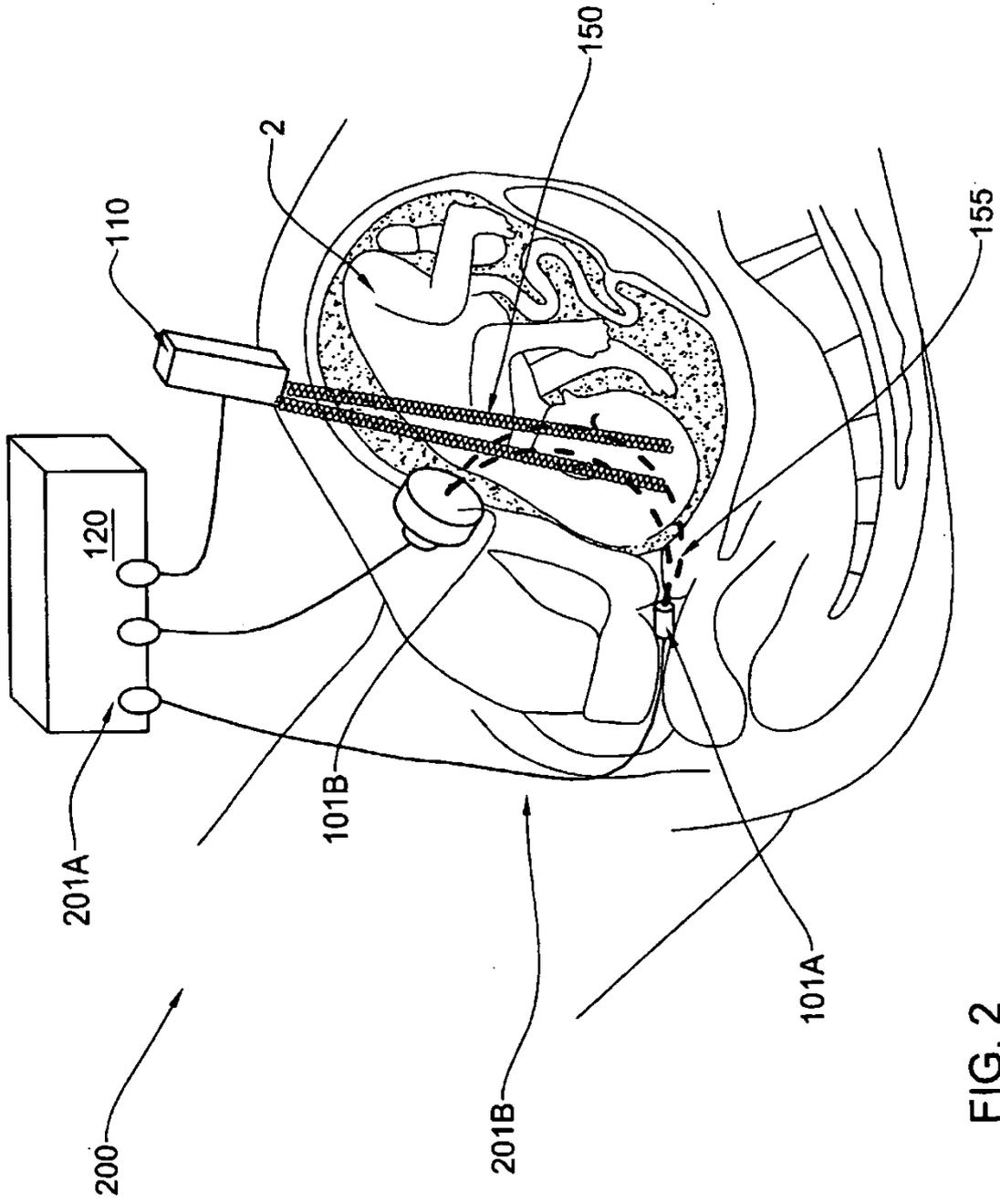


FIG. 2

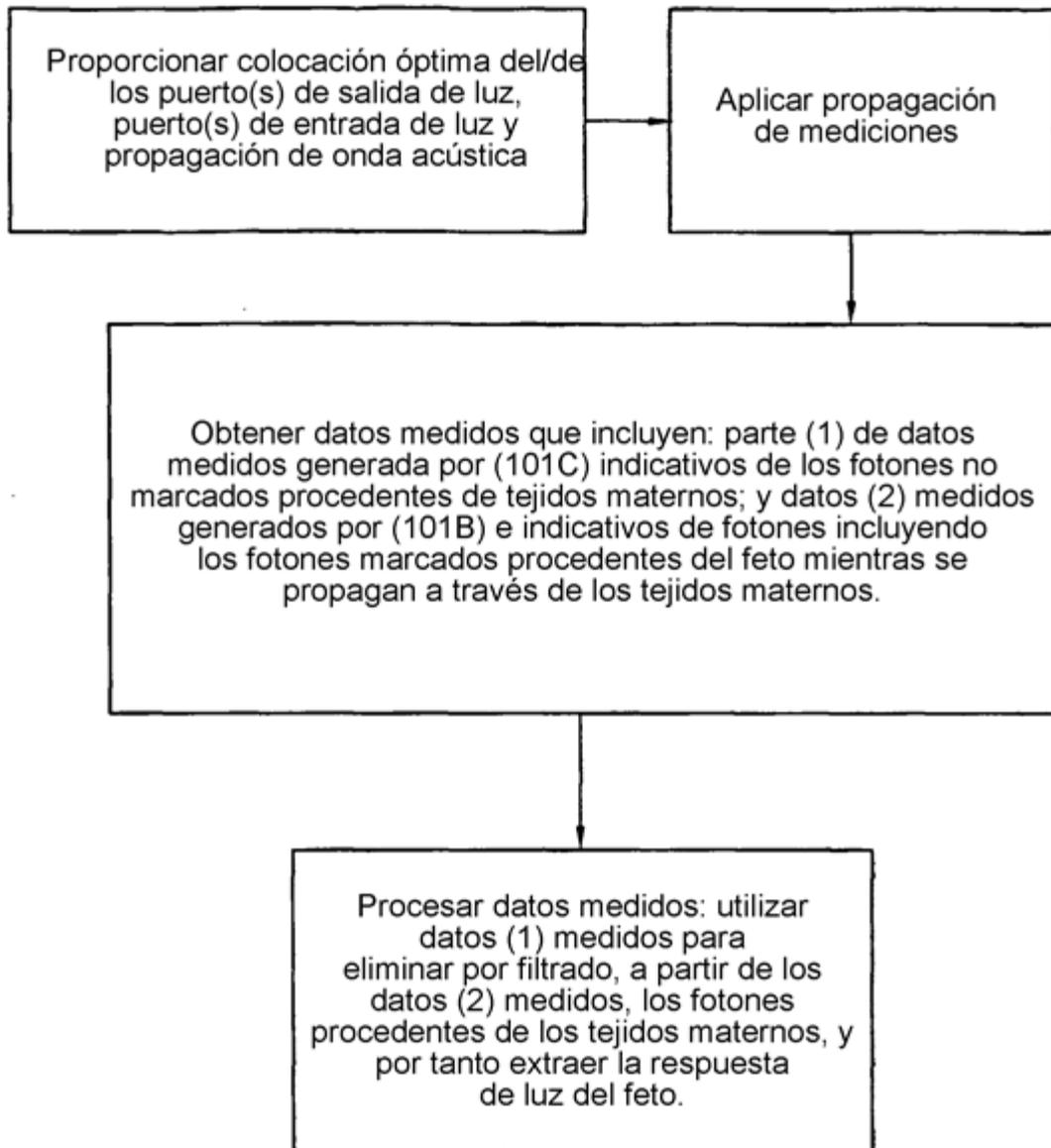


FIG. 3B

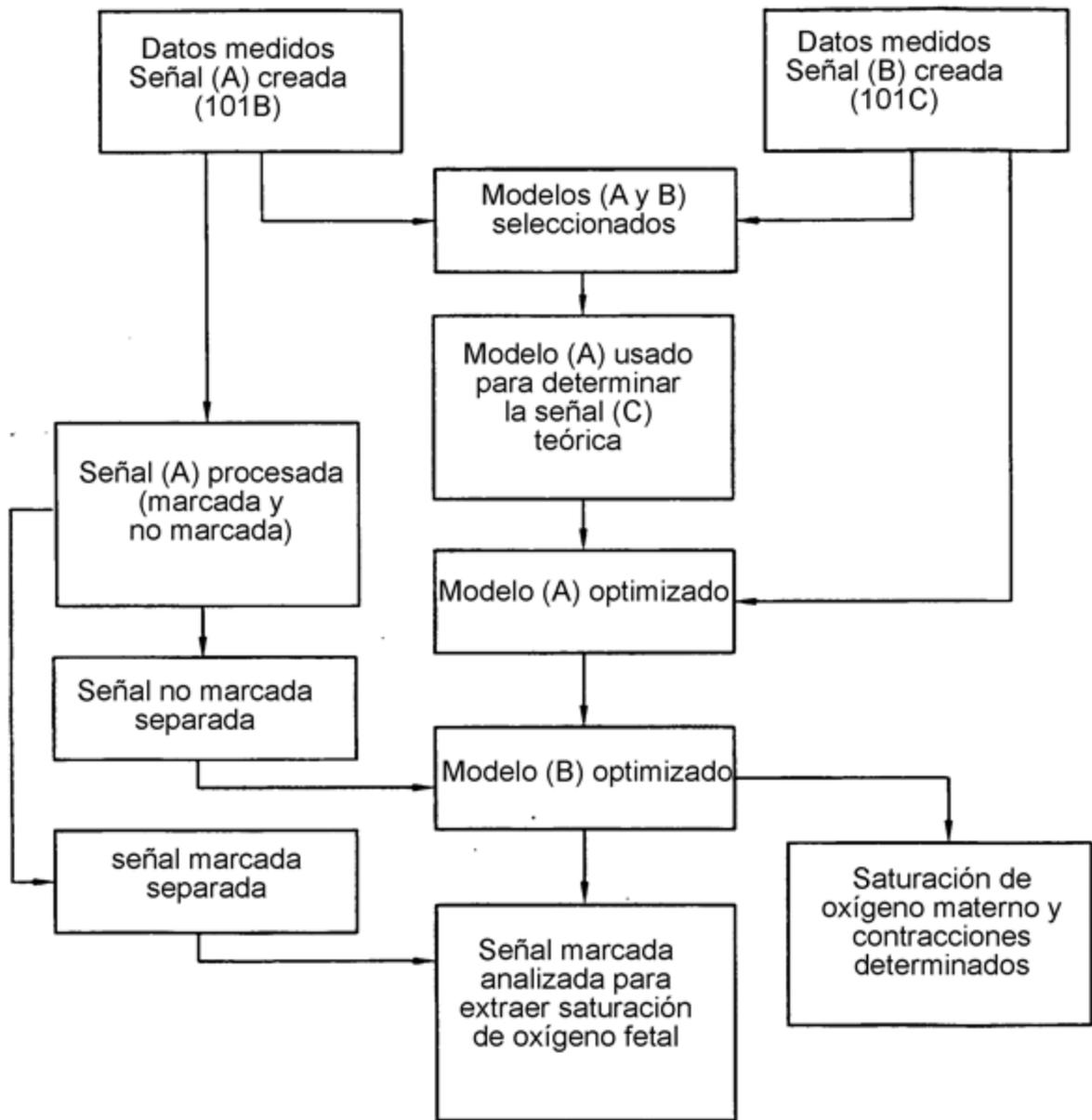


FIG. 3C

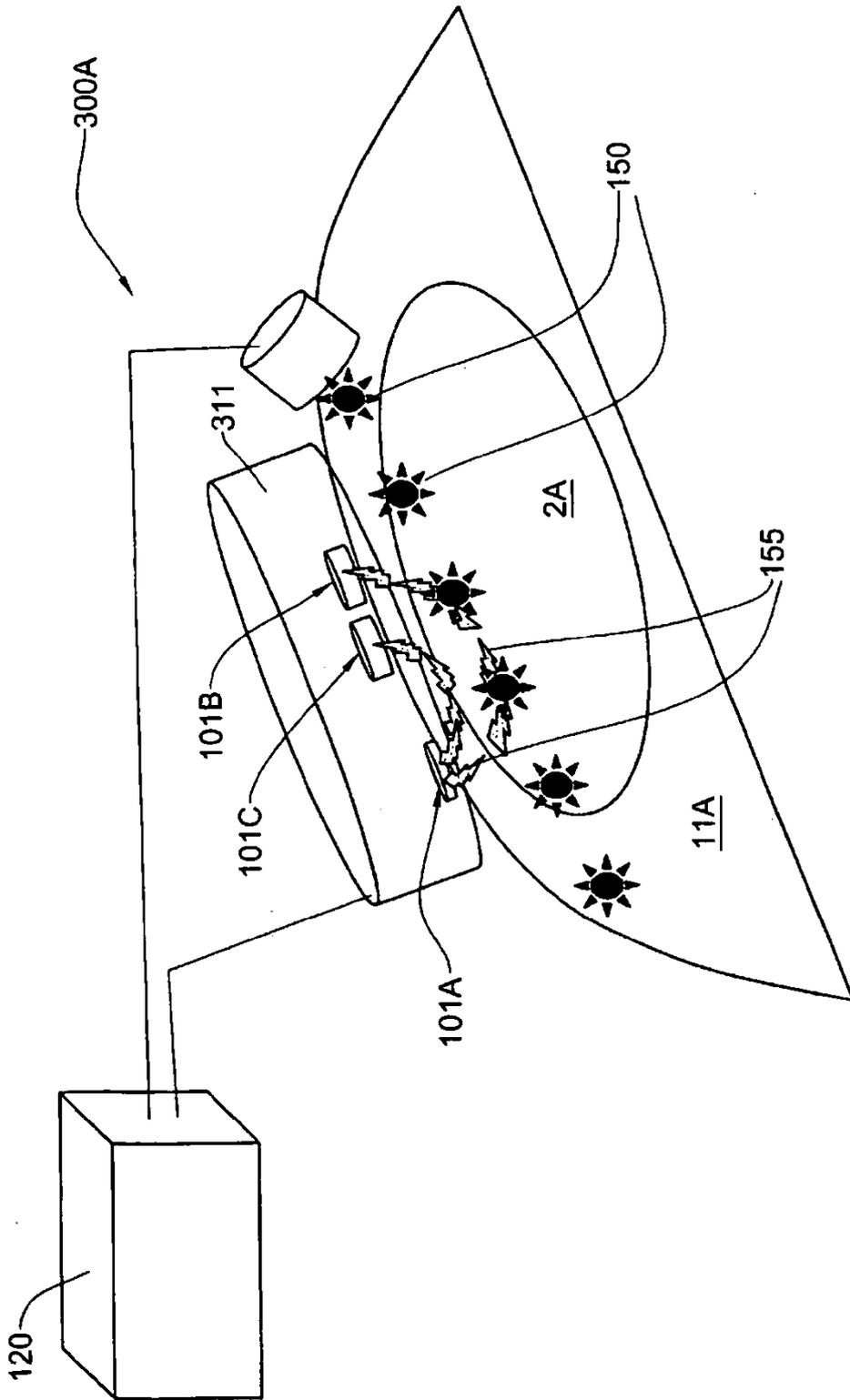


FIG. 3D

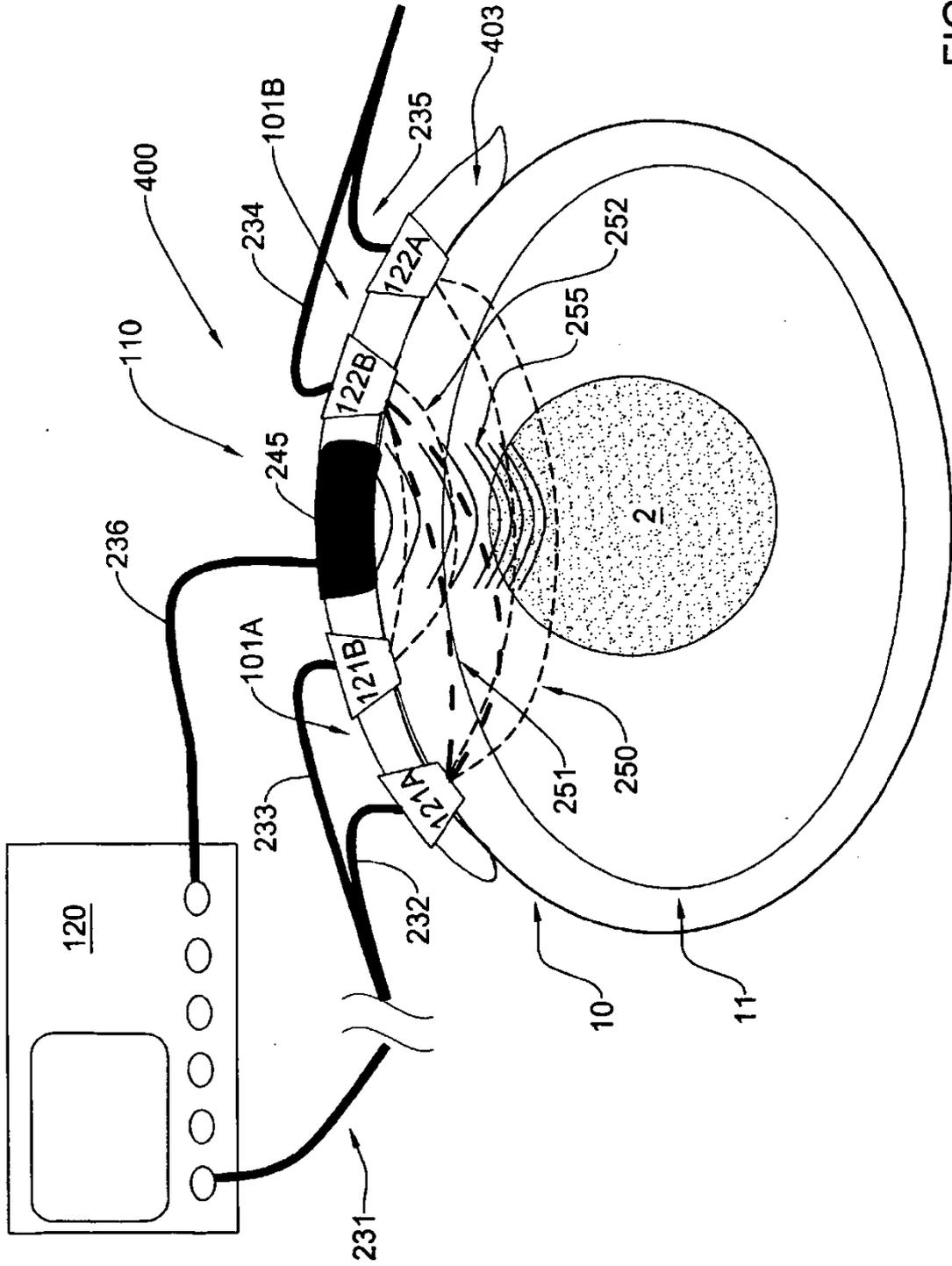


FIG. 4

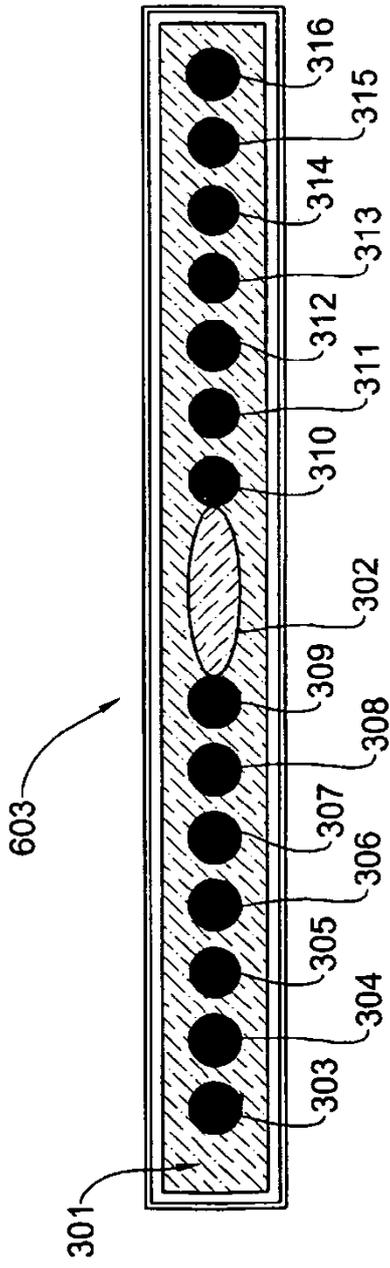


FIG. 6A

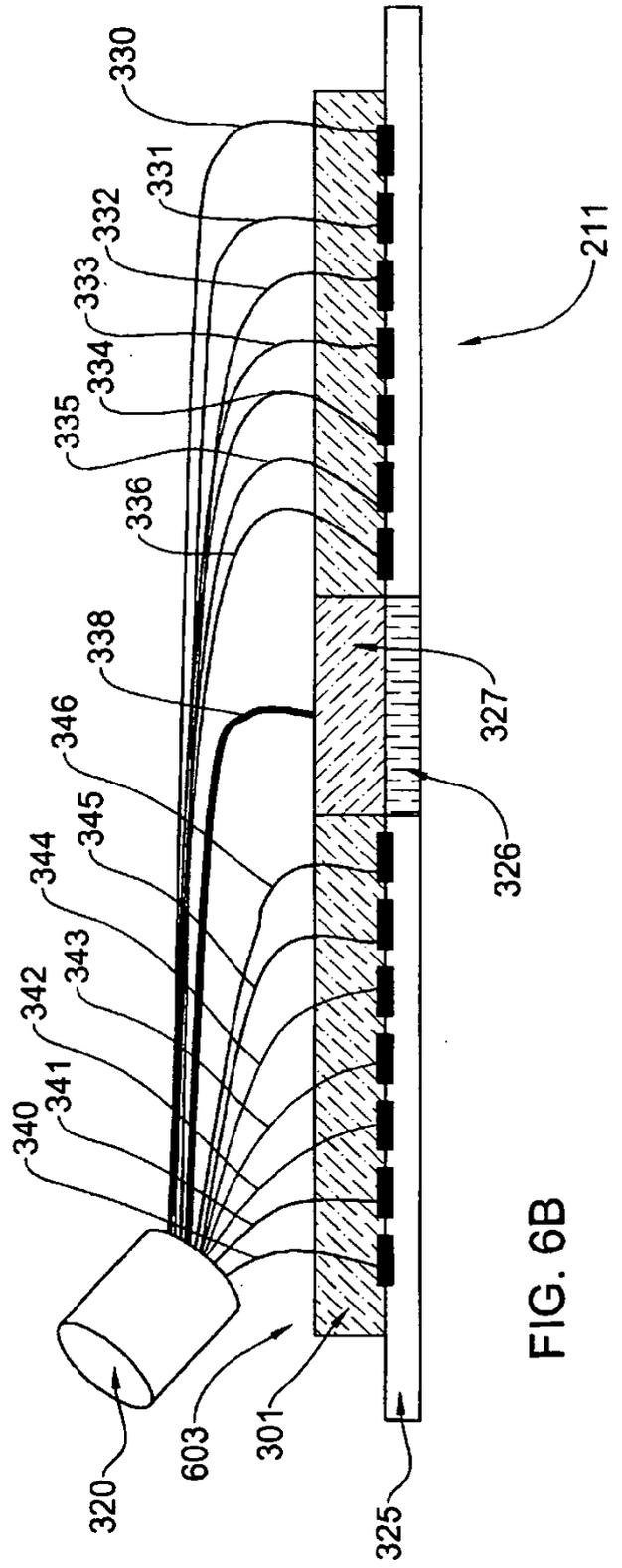


FIG. 6B

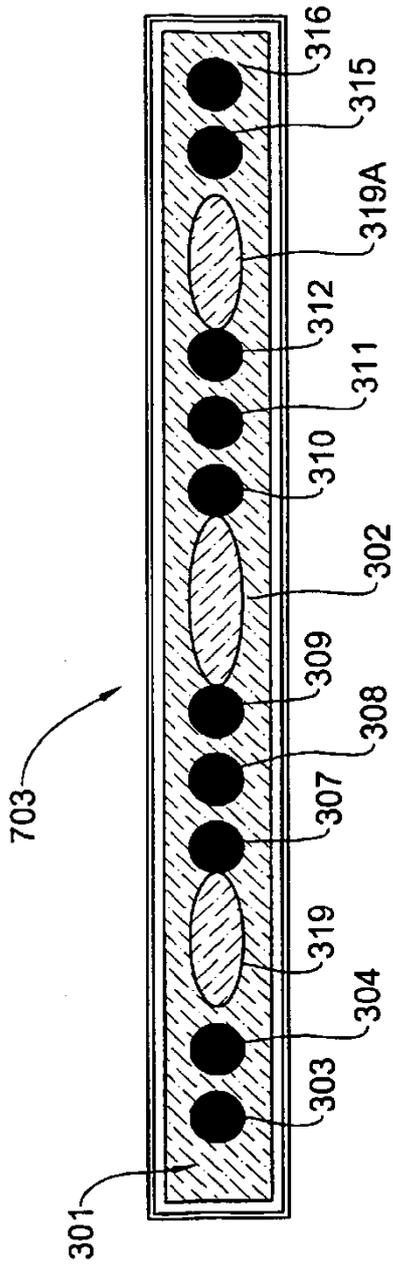


FIG. 7A

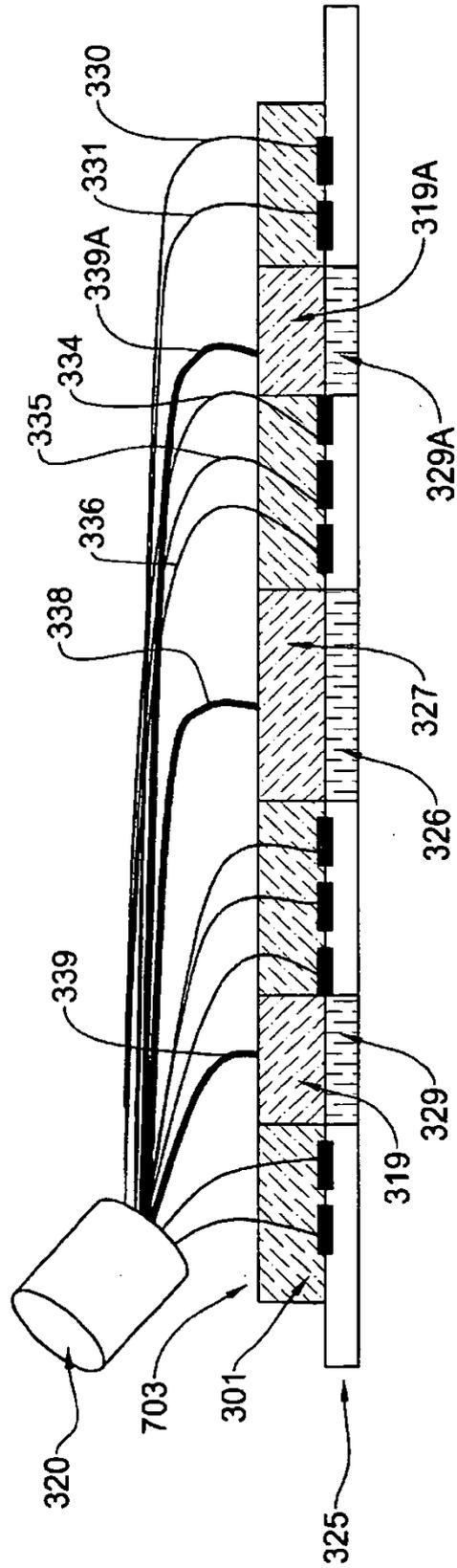


FIG. 7B