

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 795**

51 Int. Cl.:

A61B 5/1455 (2006.01)

G01N 21/35 (2014.01)

G01N 33/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2007 E 07811963 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 2034893**

54 Título: **Medición de la oxigenación tisular**

30 Prioridad:

30.05.2006 US 809238 P

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

30.12.2014

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS (100.0%)
ONE BEACON STREET
BOSTON, MA 02108, US**

72 Inventor/es:

**SOYEMI, OLUSOLA O.;
SOLLER, BABS R. y
YANG, YE**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 525 795 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

Medición de la oxigenación tisular

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a medir propiedades tales como la saturación de oxígeno en tejidos

10 **Antecedentes**

10

La saturación de oxígeno tisular (SO_2) proporciona una medida del contenido de oxígeno en los glóbulos rojos. La medición de SO_2 en tejido puede usarse para evaluar la circulación micro-vascular y el suministro de oxígeno a células de tejido que surgen de ciertas afecciones patológicas tales como septicemia y diabetes, por ejemplo, que producen circulación sanguínea vascular alterada. Las mediciones de SO_2 tisular también pueden usarse en la fisiología del

15

ejercicio, en la que una discordancia entre la demanda y el suministro de oxígeno durante periodos de ejercicio puede usarse para determinar un grado de acondicionamiento físico de un sujeto.

20

Pueden usarse mediciones de reflectancia infrarroja para la detección cuantitativa no invasiva de diversas especies químicas en tejido. Por ejemplo, el interrogatorio de hemoglobina oxigenada y no oxigenada en tejido puede hacerse mediante las mediciones de reflectancia del tejido a longitudes de onda que se encuentran dentro de un intervalo de aproximadamente 700-1000 nm. En este intervalo de longitudes de onda, muchas especies químicas que pueden estar presentes en el tejido y que no son de interés interaccionan solo débilmente con radiación incidente, y las señales que surgen de la hemoglobina pueden aislarse de señales que surgen de otros componentes químicos. La radiación infrarroja normalmente penetra relativamente profundamente en los tejidos, y puede usarse para explorar tejidos por

25

debajo de la superficie tales como la piel y grasa para medir analitos de interés en músculo más profundo y otros tejidos internos. Sistemas adecuados para realizar mediciones de reflectancia infrarroja en tejido se describen, por ejemplo, en la publicación de EE.UU. n.º US 2007/0038041 titulada "SYSTEMS AND METHODS FOR CORRECTING OPTICAL REFLECTANCE MEASUREMENTS", presentada el 25 de abril de 2006.

30

El documento WO 2006/116569 A2 desvela sistemas y métodos de medición para medir analitos en regiones diana de muestras que también incluyen características que cubren las regiones diana.

35

Yang et ál., OPTICS LETTERS, vol. 30, n.º 17, 1 de septiembre de 2005, páginas 2269-2271, desvelan la corrección simultánea de la influencia del color de la piel y la grasa sobre la espectroscopía del tejido usando una sonda de fibra óptica de dos distancias y técnica de ortogonalización.

Sumario

40

En el presente documento se desvelan sistemas y métodos de determinación de la saturación de oxígeno tisular (SO_2) y otras cantidades tales como la tensión de oxígeno de mediciones espectroscópicas infrarrojas. Los sistemas y métodos se basan, al menos en parte, en un enfoque para calcular la saturación de oxígeno en tejido basándose en una ecuación para la atenuación de la luz por el tejido, en el que la ecuación incluye términos que se corresponden con la absorción y dispersión de la luz por componentes del tejido. Una forma de una ecuación de atenuación de la luz se basa en una expansión de series (por ejemplo, una expansión de series de Taylor) de un espectro de atenuación de la luz medida y la ley de Beer, e incluye términos de atenuación de la luz que se corresponden con la absorción por hemo oxigenado (hemoglobina y mioglobina), hemo no oxigenado, agua y otros cromóforos presentes en el tejido; dispersión en el tejido; y un factor constante que surge de condiciones experimentales. Estas contribuciones pueden determinarse cuantitativamente por un procedimiento de ajuste numérico de dos etapas, que arroja concentraciones de hemo oxigenado y no oxigenado en el tejido. La saturación de oxígeno tisular puede entonces determinarse a partir de las concentraciones de hemo oxigenado y no oxigenado. También pueden determinarse otras cantidades de mediciones de SO_2 . Por ejemplo, la tensión de oxígeno (PO_2) puede determinarse a partir de una ecuación matemática que relaciona PO_2 con SO_2 .

50

55

La saturación de oxígeno y/o la tensión de oxígeno tisular pueden servir de indicadores de diagnóstico y/o predictivos fisiológicos importantes. En particular, la SO_2 es una prueba sensible de vasoconstricción capilar y puede usarse para monitorizar la progresión y/o tratamiento de condiciones que producen una variación en el volumen de sangre en el tejido, o vasoconstricción/vasodilatación en respuesta a un traumatismo. Ejemplos de dichas condiciones son hemorragia, septicemia, enfermedad cardíaca y diabetes.

60

En general, en un aspecto, la invención exhibe un método para calcular la saturación de oxígeno en un tejido diana, en el que el método incluye (a) dirigir radiación incidente a un tejido diana y determinar espectros de reflectancia del tejido diana midiendo intensidades de radiación reflejadas del tejido diana a una pluralidad de longitudes de onda de radiación; (b) corregir las intensidades medidas de los espectros de reflectancia para reducir contribuciones a las mismas de capas de piel y de grasa a través de las cuales se propaga la radiación incidente, (c) determinar la saturación de oxígeno en el

65

tejido diana basándose en los espectros de reflectancia corregidos, y (d) dar el valor determinado de la saturación de oxígeno, en el que determinar la saturación de oxígeno incluye determinar espectros de atenuación de la luz de los

espectros de reflectancia corregidos y calcular la saturación de oxígeno basándose en concentraciones de hemo oxigenado y desoxigenado en el tejido diana que se derivan de los espectros de atenuación de la luz, en el que hemo incluye hemoglobina y mioglobina en el tejido diana. Las concentraciones de hemo oxigenado y desoxigenado pueden derivarse de los espectros de atenuación de la luz ajustando los espectros de atenuación de la luz a una ecuación de atenuación de la luz del modelo. La ecuación de atenuación de la luz puede incluir una ecuación de la ley de Beer que incluye términos que se corresponden con la absorción de la luz incidente por hemo oxigenado, hemo desoxigenado y agua en el tejido diana. Por ejemplo, la ecuación de atenuación de la luz puede incluir una expansión de series (por ejemplo, una expansión de series de Taylor) de atenuación de la luz en una pluralidad de términos que se corresponden con términos de absorción de la ley de Beer. El ajuste puede realizarse automáticamente por un procesador.

La ecuación de atenuación de la luz puede incluir un término que varía linealmente con una longitud de onda de la luz incidente, término que tiene una forma funcional $a\lambda$ en la que a es una constante y λ es la longitud de onda de la luz incidente. El valor de a puede limitarse durante el ajuste de manera que a adopte solo valores que son inferiores o iguales a cero. La ecuación de atenuación de la luz puede incluir un término constante independiente de la longitud de onda de la luz incidente.

El ajuste de los espectros de atenuación de la luz a un modelo puede incluir realizar un procedimiento de ajuste de dos etapas en el que, en una primera etapa, se determinan valores iniciales de uno o más parámetros del modelo, y en una segunda etapa, los espectros de atenuación de la luz se ajustan al modelo, en los que el modelo incluye los valores de parámetros iniciales determinados en la primera etapa. Los espectros de atenuación de la luz pueden ajustarse al modelo minimizando una suma de diferencias al cuadrado entre los espectros de atenuación de la luz y los valores de atenuación de la luz determinados a partir del modelo.

La ecuación de atenuación de la luz puede incluir una función inicial derivada de una diferencia entre los valores de atenuación de la luz determinados de la ecuación de atenuación de la luz y los espectros de atenuación de la luz. La ecuación de atenuación de la luz puede incluir un factor de longitud de la trayectoria diferencial que varía directamente con un coeficiente de dispersión del tejido diana e inversamente con un coeficiente de absorción del tejido diana. La ecuación de atenuación de la luz puede incluir una ecuación de reflectancia difusa derivada de un modelo de difusión de la radiación de luz incidente en el tejido diana.

La medición de las intensidades de radiación reflejadas puede incluir: (a) medir, a lo largo de una primera trayectoria óptica desde una fuente de luz hasta un detector, radiación reflejada del tejido diana que se corresponde con una primera separación fuente-detector; y (b) medir, a lo largo de una segunda trayectoria óptica desde la fuente de luz hasta el detector, radiación reflejada del tejido diana que se corresponde con una segunda separación fuente-detector diferente de la primera separación fuente-detector. La radiación reflejada medida en la primera separación fuente-detector puede incluir una primera ponderación de contribuciones del tejido diana y de capas de tejido dispuestas entre la fuente de luz y el tejido diana, y la radiación reflejada medida en la segunda separación fuente-detector puede incluir una segunda ponderación de contribuciones del tejido diana y de las capas de tejido dispuestas entre la fuente de luz y el tejido diana diferente de la primera ponderación. Las capas de tejido dispuestas entre la fuente de luz y el tejido diana pueden ser capas de piel y de grasa. Corregir las intensidades medidas de los espectros de reflectancia puede incluir reducir contribuciones de las capas de piel y de grasa a la radiación reflejada medida en la segunda separación fuente-detector basándose en la radiación reflejada medida en la primera separación fuente-detector.

El método puede incluir determinar la tensión de oxígeno en el tejido diana basándose en la saturación de oxígeno en el tejido diana. El método puede incluir evaluar un nivel de vasoconstricción en un paciente basándose en una medida de hemoglobina total en un tejido diana del paciente, en el que la hemoglobina total se determina basándose en las concentraciones de hemo oxigenado y desoxigenado en el tejido diana.

El tejido diana puede estar dentro de un ser humano. El tejido diana puede estar dentro de un animal. El tejido diana puede ser un tejido muscular.

La pluralidad de longitudes de onda puede incluir al menos 100 longitudes de onda o más. La pluralidad de longitudes de onda puede incluir longitudes de onda de 700 nm a 1000 nm (por ejemplo, longitudes de onda de 725 nm a 880 nm).

Las realizaciones del método también pueden incluir cualquiera de las otras etapas de método desveladas en el presente documento, según proceda.

En otro aspecto, la invención exhibe un sistema que incluye una fuente de luz configurada para dirigir radiación incidente a un tejido diana, un detector y un procesador acoplado al detector y configurado para: (a) determinar espectros de reflectancia del tejido diana; (b) corregir los espectros de reflectancia para reducir contribuciones a los mismos de capas de piel y de grasa a través de las cuales se propaga la radiación incidente; y (c) determinar la saturación de oxígeno en el tejido diana basándose en los espectros de reflectancia corregidos, en el que el procesador está configurado para determinar la saturación de oxígeno calculando espectros de atenuación de la luz de los espectros de reflectancia corregidos y calculando la saturación de oxígeno basándose en concentraciones de hemo oxigenado y desoxigenado en el tejido diana que se derivan de los espectros de atenuación de la luz, en el que hemo incluye hemoglobina y mioglobina en el tejido diana.

El sistema también puede incluir: (a) una primera trayectoria de radiación entre la fuente de luz y el detector, y correspondiente a una primera distancia entre la fuente de luz y el detector; y (b) una segunda trayectoria de radiación entre la fuente de luz y el detector, y correspondiente a una segunda distancia entre la fuente de luz y el detector
 5 diferente de la primera distancia. La radiación incidente de la fuente de luz puede dirigirse a lo largo de cada una de la primera y segunda trayectorias de radiación al tejido diana, y la radiación reflejada del tejido diana puede dirigirse a lo largo de cada una de la primera y segunda trayectorias de radiación al detector. El procesador puede configurarse para reducir las contribuciones a los espectros de reflectancia medidos de capas de piel y de grasa midiendo espectros de reflectancia a lo largo de cada uno de la primera y segunda trayectorias de la luz, y combinar los espectros de
 10 reflectancia para producir espectros de reflectancia corregidos. Cada una de la primera y segunda trayectorias de radiación puede incluir una fibra óptica.

El procesador puede configurarse para derivar las concentraciones de hemo oxigenado y desoxigenado en el tejido diana ajustando los espectros de atenuación de la luz a una ecuación de atenuación de la luz del modelo. La ecuación de atenuación de la luz del modelo puede incluir una ecuación de la ley de Beer que incluye términos que se corresponden con la absorción de radiación incidente por hemo oxigenado, hemo desoxigenado y agua en el tejido diana.
 15

El procesador puede configurarse para determinar la tensión de oxígeno en el tejido diana a partir de la saturación de oxígeno. El procesador puede configurarse para determinar la concentración de hemo total en el tejido diana a partir de las concentraciones de hemo oxigenado y desoxigenado en el tejido diana. El procesador puede configurarse para evaluar un volumen de sangre en el tejido diana basándose en la concentración de hemo total.
 20

El procesador también puede configurarse para realizar cualquiera de las otras etapas de método desveladas en el presente documento, según proceda.
 25

Las realizaciones pueden incluir una o más de las siguientes ventajas.

La saturación de oxígeno y/o la tensión de oxígeno se determinan basándose en las mediciones de la atenuación de la luz realizadas en la región infrarroja del espectro electromagnético. Los efectos de la absorción y dispersión debidas a analitos distintos de hemo son más pequeños en esta región que en otras regiones espectrales. Como resultado, la absorción de hemo puede aislarse cuantitativamente de los procesos de absorción y dispersión debidos a otros componentes del tejido.
 30

Además, la radiación infrarroja puede penetrar relativamente profundamente en un paciente, interrogando tejido (por ejemplo, tejido muscular) que se localiza debajo de las capas de piel y grasa. La profundidad de penetración de la radiación infrarroja permite la medición de la saturación de oxígeno en tejidos musculares, por ejemplo, que normalmente se localizan relativamente profundamente debajo de las capas de piel y grasa. Los datos de los espectros de infrarrojos pueden corregirse para la absorción de la luz por pigmentos de la piel y la dispersión de la luz por grasa, permitiendo así una determinación cuantitativa incluso más precisa de la absorción de hemo de la que de otro modo sería posible sin dichas correcciones. Los efectos de la absorción de agua en el tejido de un paciente también pueden determinarse cuantitativamente y separarse de la absorción de hemo.
 35
 40

Las mediciones se realizan a través de un número relativamente grande de canales de longitud de onda tales como 100 canales de longitud de onda o más (por ejemplo, 150 canales de longitud de onda o más, 200 canales de longitud de onda o más, 400 canales de longitud de onda o más, 600 canales de longitud de onda o más, 1000 canales de longitud de onda o más). El número relativamente grande de mediciones mejora la relación de la señal con respecto al ruido de los datos medidos con respecto a instrumentos que registran los datos de, por ejemplo, entre dos y seis canales de longitud de onda.
 45

Las mediciones desveladas en el presente documento se realizan no invasivamente usando un sistema medición portátil de bajo coste. Los resultados pueden mostrarse en tiempo real o casi en tiempo real, que permite la monitorización continua de la saturación de oxígeno y/o tensión de oxígeno. Si estos parámetros se correlacionan con una afección médica particular en un paciente, el progreso de la afección puede evaluarse en tiempo real. Los instrumentos pueden operar con intervención manual, o en modo completamente automático sin intervención del operario.
 50
 55

El ajuste de los parámetros puede limitarse apropiadamente para permitir una separación cuantitativa más precisa de los procesos de dispersión y absorción. Por ejemplo, los coeficientes de ciertos términos de dispersión dependientes de la longitud de onda pueden limitarse a tomar solo valores no positivos durante el ajuste de la ecuación de atenuación a datos de atenuación de la luz medidos, a correlacionarse con variaciones típicas en la dispersión de tejido en función de la longitud de onda de la luz. Elecciones apropiadas de limitaciones del ajuste pueden permitir la separación cuantitativa mejorada de los efectos de la dispersión y absorción de tejido in vivo por hemo oxigenado.
 60

La ecuación de atenuación de la luz puede ajustarse a datos medidos en un procedimiento de ajuste de dos etapas. Una primera etapa del procedimiento de ajuste determina valores iniciales de ciertos parámetros del ajuste, y una segunda etapa del procedimiento de ajuste determina un ajuste del menor error de los datos medidos a la ecuación de atenuación, a partir de los valores iniciales determinados por la primera etapa. El procedimiento de ajuste de dos etapas permite el
 65

ajuste de datos espectrales medidos sin intervención por un operario, y reduce el tiempo global requerido para realizar el procedimiento de ajuste. En ciertas realizaciones, el procedimiento de ajuste de dos etapas también puede mejorar la exactitud de los resultados del ajuste con respecto a los algoritmos de ajuste de una etapa.

5 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento en la práctica o prueba de la presente invención, métodos y materiales adecuados se describen más adelante. En caso de conflicto con cualquier publicación, solicitud de patente, patente y otras referencias mencionadas
10 en el presente documento, controlará la presente memoria descriptiva, que incluye definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y la descripción más adelante. Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción, dibujos y reivindicaciones.
15

Descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama esquemático de una posible realización de un sistema de espectrómetro para medir la saturación de oxígeno en un tejido diana.
20

La figura 2 es un diagrama esquemático de otra realización de un sistema de espectrómetro para medir la saturación de oxígeno en un tejido diana.

25 La figura 3 es un diagrama de flujo que muestra una serie a modo de ejemplo de etapas para determinar la saturación de oxígeno en un tejido diana de espectros de atenuación de la luz para el tejido diana.

La figura 4 es un gráfico que muestra el porcentaje de cambio medido en hemoglobina total en función del porcentaje de cambio medido en el volumen sistólico para un paciente que se somete a un protocolo de prueba de presión negativa en la parte inferior del cuerpo.
30

La figura 5 es un gráfico que muestra el porcentaje de cambio medido en hemoglobina total en función de porcentaje de cambio medido en la resistencia periférica total para un paciente que se somete a un protocolo de prueba de presión negativa en la parte inferior del cuerpo.
35

La figura 6 es un gráfico que muestra espectros de atenuación de la luz teóricos calculados para un tejido diana de no dispersión en una serie de diferentes valores de saturación de oxígeno tisular.

40 La figura 7 es un gráfico que muestra espectros de atenuación de la luz teóricos calculados para un tejido diana de dispersión en una serie de diferentes valores de saturación de oxígeno tisular.

La figura 8 es un gráfico que compara valores reales y estimados de la saturación de oxígeno en diferentes tejidos diana.

45 La figura 9 es un gráfico que compara los valores de saturación de oxígeno medidos de muestras de sangre extraídas y de mediciones de reflectancia infrarroja no invasiva para pacientes en diversas etapas de un protocolo de prueba de presión negativa en la parte inferior del cuerpo.

50 La figura 10 es un gráfico que compara los valores de tensión de oxígeno medidos de muestras de sangre extraídas y de mediciones de reflectancia infrarroja no invasiva para pacientes en diversas etapas de un protocolo de prueba de presión negativa en la parte inferior del cuerpo.

Símbolos de referencia similares en los diversos dibujos indican elementos similares.

Descripción detallada

55 En el presente documento se desvelan métodos y sistemas de obtención de mediciones de la saturación de oxígeno tisular y otras cantidades fisiológicas tales como tensión de oxígeno de espectros de reflectancia infrarroja de un tejido diana (por ejemplo, un tejido en un ser humano o un animal). Los valores de estas cantidades se derivan analizando un modelo de atenuación de la luz que representa la absorción y dispersión del tejido. Primero se miden los espectros de reflectancia de un tejido diana por un sistema de espectrómetro adecuadamente configurado, y luego se analizan los
60 espectros, por ejemplo, por un procesador acoplado al sistema de espectrómetro.

Sistemas de medición

65 Puede usarse una variedad de sistema de medición para medir la atenuación por un tejido diana de luz incidente en la región infrarroja del espectro electromagnético. La figura 1 muestra un diagrama esquemático de una realización de

distintas, aproximadamente 600 o más longitudes de onda distintas, aproximadamente 1000 o más longitudes de onda distintas).

Los datos de intensidad espectral medidos por el detector 16, que normalmente son datos de reflectancia dependientes de la longitud de onda del tejido diana 30, pueden convertirse en datos dependientes de la longitud de onda de atenuación de la luz (por ejemplo, un espectro de atenuación de la luz de tejido diana 30) por el procesador 18 usando métodos muy conocidos. En la discusión posterior se hace referencia a espectros de atenuación de la luz de tejido diana 30, pero los métodos y sistemas desvelados en el presente documento también pueden usarse para procesar datos de reflectancia espectral directamente, ya que los datos de atenuación de la luz y de reflectancia espectral se relacionan por una simple transformación matemática (véase, por ejemplo, la ecuación (2) discutida en la siguiente sección).

Además de convertir datos de reflectancia espectral en datos de atenuación de la luz, el procesador 18 puede configurarse para analizar los datos de atenuación de la luz para obtener mediciones de cantidades fisiológicamente importantes tales como la saturación de oxígeno y la tensión de oxígeno, como se discutirá en más detalle más adelante. En general, el procesador 18 puede configurarse para realizar cualquiera de las etapas de análisis que se discuten en el presente documento.

En algunas realizaciones, espectros de reflectancia ópticos pueden medirse en más de una separación fuente-detector d . Por ejemplo, la figura 2 es un diagrama esquemático de una realización de un sistema de medición 50 que incluye dos separaciones fuente-detector diferentes, cada una de las cuales puede fijarse, o ajustarse por un operario. Muchos de los componentes del sistema de medición 50 son similares a los componentes del sistema de medición 10 y no se discutirán adicionalmente. El sistema de medición 50 incluye una primera trayectoria de la luz de detección 22a separada de la trayectoria de la luz 20 en el cabezal de sonda 14 por una distancia d_a , y una segunda trayectoria de la luz de detección 22b separada de la trayectoria de la luz 20 en el cabezal de sonda 14 por una distancia d_b superior a d_a .

Las mediciones de reflectancia espectrales pueden registrarse por el detector 16 a múltiples distancias fuente-detector para reducir y/o eliminar los efectos de la absorción y/o dispersión espectral de capas de tejido cubrientes de los espectros de tejidos subyacentes de interés. Por ejemplo, los espectros de reflectancia registrados a la distancia fuente-detector d_a corta normalmente incluyen una primera ponderación de las contribuciones de los tejidos próximos a la superficie 32 y del interior más profundo del tejido diana 30 (por ejemplo, principalmente de tejidos próximos a la superficie 32 de tejido diana 30). Los espectros de reflectancia registrados a la distancia fuente-detector d_b más larga normalmente incluyen una segunda ponderación, diferente de la primera ponderación, de contribuciones de tejidos próximos a la superficie 32 y del interior más profundo de tejido diana 30 (por ejemplo, espectros a la distancia fuente-detector más larga normalmente incluyen contribuciones significativas de tanto tejidos próximos a la superficie 32 como de tejidos subyacentes a la superficie 32). Los datos de reflectancia registrados a dos distancias fuente-detector diferentes pueden procesarse usando algoritmos adecuados para eliminar contribuciones espectrales debidas a capas de tejido cubrientes adyacentes a la superficie 32, reteniendo principalmente contribuciones espectrales debidas solo a las capas de tejido subyacentes (por ejemplo, más profundas). Además, en algunas realizaciones, la distancia fuente-detector puede ajustarse por un operario para mejorar la selectividad de las mediciones de reflectancia espectrales (por ejemplo, para interrogar selectivamente tejidos a profundidades particulares por debajo de la superficie de la piel de un paciente).

Como ejemplo, en algunas realizaciones, el tejido diana 30 puede incluir capas de piel y grasa proximales al cabezal de sonda 14 y un tejido muscular de interés subyacentes a las capas de piel y de grasa (por ejemplo, a una distancia mayor del cabezal de sonda 14). Las contribuciones a los datos de atenuación de la luz que se producen de la absorción de la luz y/o dispersión por la piel (incluyendo pigmentos de la piel) y las capas de grasa pueden reducirse o eliminarse de los datos de atenuación de la luz para mejorar la exactitud con la que el tejido muscular de interés es selectivamente interrogado. Sistema de medición y algoritmos de procesamiento adecuados se desvelan, por ejemplo, en la publicación de EE.UU. número US 2007/0038041 titulada "SYSTEMS AND METHODS FOR CORRECTING OPTICAL REFLECTANCE MEASUREMENTS" o el documento WO-2006/116569, que es un documento bajo el Artículo 54(3) del CPE.

En algunas realizaciones, los datos de reflectancia espectral a múltiples distancias fuente-detector pueden medirse por sistemas que tienen una única trayectoria de la luz de detección y múltiples trayectorias de la luz de fuente (por ejemplo, múltiples trayectorias para acoplar luz de una o más fuentes de radiación al cabezal de sonda 14). En general, la configuración particular del sistema de medición no cambia sustancialmente los algoritmos de procesamiento usados para eliminar los efectos espectrales de capas de tejido cubrientes, ni cambia los algoritmos de análisis que se usan para determinar cantidades tales como la saturación de oxígeno y la tensión de oxígeno de los espectros de atenuación de la luz.

Habiendo medido los datos de reflectancia espectral del tejido diana 30 y transformado los datos en datos dependientes de la longitud de onda de atenuación de la luz correspondientes al tejido diana, el procesador 18 está configurado para analizar los datos de atenuación de la luz para obtener valores de cantidades de interés para el tejido diana. Diversos algoritmos de análisis implementados en el procesador 18 para obtener estas cantidades se desvelan más adelante.

Determinación de la saturación de oxígeno

En la oximetría tisular, la radiación infrarroja puede usarse para medir el componente hemo en sangre. Aunque la radiación en la porción visible del espectro electromagnético también es absorbida por el hemo de la sangre, la luz infrarroja normalmente penetra más profundamente en el tejido, y los efectos de la dispersión de la luz normalmente son más pequeños a longitudes de onda infrarrojas que a longitudes de onda visibles. En células de músculo, por ejemplo, la mioglobina y la hemoglobina están cada una presentes en la trayectoria de radiación incidente, y cada una absorbe radiación infrarroja. En vasos pequeños (por ejemplo, arteriolas, capilares y vénulas), los cambios en la absorción infrarroja principalmente reflejan cambios en las concentraciones de hemo oxigenado y no oxigenado. Como resultado, la saturación de oxígeno tisular (SO_2) se define según la ecuación

$$SO_2 = \frac{c_{(HbO_2+MbO_2)}}{c_{(HbO_2+MbO_2)} + c_{(Hb+Mb)}} \quad (1)$$

en la que $c_{(HbO_2+MbO_2)}$ es la concentración total de hemo oxigenado en el tejido (Hb = hemoglobina, Mb = mioglobina) y $c_{(Hb+Mb)}$ es la concentración total de hemo desoxigenado en el tejido. La suma $c_{Hb+Mb} + c_{HbO_2+MbO_2}$ es la concentración total de hemo en el tejido. La hemoglobina y la mioglobina tienen perfiles de absorción similares a través de gran parte de la región infrarroja del espectro, y las técnicas de medición de reflectancia infrarroja desveladas en el presente documento son sensibles a tanto hemoglobina como a mioglobina.

Un espectro de atenuación de la luz del modelo ($A_{\text{modelo}}(\lambda)$) para un tejido diana expuesto a luz incidente se define en general como el logaritmo de la relación de la intensidad de la luz incidente y la intensidad de la luz reflejada. Puede usarse una variedad de diferentes modelos para describir el espectro de atenuación de la luz de un tejido diana. En algunas realizaciones, por ejemplo, puede usarse un método de expansión de series de Taylor para expresar el espectro de atenuación de la luz en función de uno o más términos de absorción, como se describen en Strattonnikov, A.A. y Loschenov, V.B., "Evaluation of blood oxygen saturation in vivo from diffuse reflectance spectra", Journal of Biomedical Optics 6: 457-467 (2001). Una expansión de series de Taylor adecuada para $A_{\text{modelo}}(\lambda)$ es

$$A_{\text{modelo}}(\lambda) = \ln\left(\frac{I_0(\lambda)}{I(\lambda)}\right) = (c_0 + c_1 \lambda) + \ln(10) \cdot \langle L \rangle \cdot [c_{Hb+Mb} \epsilon_{Hb}(\lambda) + c_{HbO_2+MbO_2} \epsilon_{HbO_2}(\lambda) + c_{\text{agua}} \epsilon_{\text{agua}}(\lambda)] \quad (2)$$

en la que $I_0(\lambda)$ es una intensidad de la luz incidente (por ejemplo, la intensidad de la fuente de luz), $I(\lambda)$ es una intensidad de la luz reflejada del tejido, λ es una longitud de onda de la luz, c_0 y c_1 son constantes, $\langle L \rangle$ es una longitud de la trayectoria media de la luz reflejada a través del tejido, $\epsilon_{Hb}(\lambda)$ es un coeficiente de extinción dependiente de la longitud de onda para hemoglobina desoxigenada, $\epsilon_{HbO_2}(\lambda)$ es un coeficiente de extinción dependiente de la longitud de onda para hemoglobina oxigenada, c_{agua} es una concentración de agua en el tejido y $\epsilon_{\text{agua}}(\lambda)$ es un coeficiente de extinción dependiente de la longitud de onda para agua. La hemoglobina y la mioglobina tienen coeficientes de extinción similares en la región infrarroja del espectro, y entonces los coeficientes de extinción de la hemoglobina oxigenada y desoxigenada también se usan para modelar la absorción de mioglobina en la ecuación (2). La determinación de los valores para los diversos parámetros en la ecuación (2) se discuten en más detalle más adelante.

Normalmente, puede ser difícil determinar la intensidad de la fuente de luz absoluta $I_0(\lambda)$ bajo condiciones experimentales. Por consiguiente, en algunas realizaciones, se usa la intensidad de la luz reflejada de un patrón de reflectancia del 99 %, $I_{\text{ref}}(\lambda)$, en lugar de $I_0(\lambda)$ cuando se modela la atenuación de la luz. Patrones de reflectancia del 99 % adecuados incluyen, por ejemplo, el modelo SRT-99-050, disponible de Labesfera, Inc. (North Sutton, NH). Con la intensidad de la luz de referencia experimental $I_{\text{ref}}(\lambda)$ medida en lugar de $I_0(\lambda)$, el espectro de atenuación de la luz medido, $A_{\text{exp}}(\lambda)$, es

$$A_{\text{exp}}(\lambda) = \ln\left(\frac{I_{\text{ref}}(\lambda)}{I(\lambda)}\right) \quad (3)$$

La intensidad de la luz de referencia $I_{\text{ref}}(\lambda)$ normalmente se diferencia de $I_0(\lambda)$ por un factor constante independiente de la longitud de onda, que aparece como una contribución aditiva constante al espectro de atenuación de la luz experimentalmente medido de un tejido diana. La constante c_0 en la ecuación (2) representa esta contribución aditiva al espectro de atenuación de la luz. Además, c_0 también representa la absorción independiente de la longitud de onda y/o dispersión por cromóforos y otras especies en el tejido diana distintos de hemoglobina, mioglobina y agua. Similarmente, la constante c_1 representa la absorción de la luz dependiente de la longitud de onda y/o dispersión de cromóforos y otras especies en el tejido diana distintos de hemoglobina, mioglobina y agua. Los términos en el lado derecho de la ecuación (2) que están multiplicados por $\langle L \rangle$ representan la atenuación de la luz incidente por hemoglobina, mioglobina y agua en el tejido diana.

Normalmente, la atenuación de la luz en el tejido diana puede producirse a partir de tanto procesos de absorción de la luz como de dispersión de la luz. Por ejemplo, la luz es absorbida por hemoglobina en vasos sanguíneos pequeños y mioglobina en células, por tanto agua intravascular como extravascular, y por pigmentos de melanina en la piel. La luz puede ser dispersada por estructuras físicas tales como vasos sanguíneos y fibras musculares, y también por grasa que cubre tejido muscular de interés (por ejemplo, grasa que está dispuesta entre un cabezal de sonda de un sistema de medición y el tejido muscular).

Los sistemas y métodos desvelados en el presente documento pueden generalmente aplicarse al cálculo de la saturación de oxígeno y otras cantidades fisiológicas en muchos tipos de tejido diferentes, que incluyen tejido muscular y tejido no muscular, y también pueden realizarse cualquiera de las etapas discutidas a propósito de la determinación de SO_2 para calcular SO_2 en tanto tejido muscular como tejido no muscular. La medición de la saturación de oxígeno en tejido muscular proporciona un indicador de diagnóstico particularmente sensible de, por ejemplo, vasoconstricción/vasodilatación.

La figura 3 es un diagrama de flujo 100 que muestra una serie de etapas para calcular la saturación de oxígeno en un tejido diana a partir de los espectros de atenuación de la luz, $A_{exp}(\lambda)$, para el tejido diana. En una primera etapa 102, uno o más espectros de reflectancia de la luz se recogen de un tejido diana, y los espectros de atenuación de la luz se calculan mediante la ecuación (3).

En la etapa opcional 104 puede seleccionarse un modelo $A_{modelo}(\lambda)$ para describir la atenuación de la luz en el tejido diana. En algunas realizaciones, por ejemplo, el modelo seleccionado representa tanto la absorción de la luz como la dispersión de la luz en el tejido diana. En ciertas realizaciones, el modelo incluye términos que se corresponden con uno o más de hemoglobina oxigenada y mioglobina, hemoglobina desoxigenada y mioglobina, agua, y otras especies presentes en el tejido diana. Un modelo adecuado que puede seleccionarse se facilita, por ejemplo, por la ecuación (2). En general, los sistemas desvelados en el presente documento pueden incluir uno o más modelos para describir la atenuación de la luz en el tejido diana. En algunas realizaciones, los sistemas incluyen solo un único modelo. En ciertas realizaciones, los sistemas incluyen múltiples modelos, y la selección de un modelo $A_{modelo}(\lambda)$ puede basarse, por ejemplo, en la entrada de un operario humano.

En la etapa 106, el modelo seleccionado en la etapa 104 se usa para determinar valores de atenuación de la luz calculados en el tejido diana, y se ajustan diversos parámetros del modelo para minimizar una suma de diferencias al cuadrado entre los valores calculados de atenuación de la luz y los espectros de atenuación de la luz medidos. La suma de las diferencias al cuadrado entre los valores calculados de luz, atenuación y los espectros de atenuación de la luz medidos, χ^2 , puede escribirse

$$\chi^2 = \sum_{\lambda_i = \lambda_{min}}^{\lambda_i = \lambda_{max}} [A_{modelo}(\lambda_i) - A_{exp}(\lambda_i)]^2 \quad (4)$$

en la que los espectros de atenuación de la luz se miden (y valores de atenuación de la luz teóricos se calculan) en una serie de longitudes de onda λ_i entre λ_{min} y λ_{max} . El valor de χ^2 se minimiza para arrojar valores de ciertos parámetros ajustables en $A_{modelo}(\lambda)$. Por ejemplo, si se selecciona el modelo facilitado por la ecuación (2), la función χ^2 se minimiza para arrojar valores de parámetros C_0 , C_1 , C_{Hb+Mb} , $C_{HbO2+MbO2}$, C_{agua} y $\langle L \rangle$.

Para obtener valores precisos de los parámetros del modelo se usa un algoritmo de ajuste por mínimos cuadrados no lineal para minimizar χ^2 en la ecuación (4). En algunas realizaciones, las limitaciones del ajuste para ciertos parámetros del modelo también pueden usarse para mejorar la exactitud de los valores de parámetros que se obtienen. Por ejemplo, la longitud de onda luz más corta normalmente se dispersa más eficazmente de estructuras de tejido que la luz de longitud de onda más larga y, por tanto, una curva de eficiencia de la dispersión dependiente de la longitud de onda puede describirse por una forma funcional lineal con una pendiente no positiva. Un coeficiente de dispersión reducido para las estructuras de tejido, μ_s' , puede generalmente describirse por una función tal como

$$\mu_s' = a + b\lambda \quad (5)$$

en la que a y b son constantes, con $b \leq 0$. Normalmente, las porciones de los espectros de atenuación de la luz medidos que son debidas a hemoglobina oxigenada tienen una pendiente positiva en la región infrarroja del espectro. Así, cuando se selecciona el modelo facilitado por la ecuación (2), el parámetro c_1 puede limitarse durante el ajuste de manera que $c_1 \leq 0$. Esta limitación permite la determinación de valores de parámetros mejorada eliminando el cruce aparente entre contribuciones a los espectros de atenuación de la luz de hemo oxigenado, dispersión y un ruido de fondo relativamente suave.

Para ciertos tejidos, puede ser posible hacer buenos cálculos estimados iniciales para los valores de los parámetros C_{Hb+Mb} , $C_{HbO2+MbO2}$ y C_{agua} (por ejemplo, en pacientes humanos sanos). Para otros tejidos, puede ser más difícil llegar a

buenos cálculos estimados iniciales para estos parámetros. El hacer cálculos estimados iniciales de valores de parámetros normalmente implica la intervención del operario, sin embargo, y está sometido a variabilidad que se produce debido a diferencias en los niveles de habilidad de los operarios humanos. Normalmente, por ejemplo, en pacientes humanos sanos, el valor de C_{Hb+Mb} puede ser aproximadamente 40 $\mu\text{mol/l}$, el valor de $C_{HbO_2+MbO_2}$ puede ser aproximadamente 60 $\mu\text{mol/l}$ y el valor de C_{agua} puede ser aproximadamente el 60 %. Estos valores pueden usarse como cálculos estimados iniciales para los parámetros C_{Hb+Mb} , $C_{HbO_2+MbO_2}$ y C_{agua} .

Como una alternativa a basarse en la entrada de un operario humano, los sistemas y métodos desvelados en el presente documento también pueden determinar tanto valores iniciales como valores finales de parámetros del modelo en modo automatizado (por ejemplo, sin entrada del operario) usando un procedimiento de ajuste de dos etapas. El procedimiento de ajuste de dos etapas puede, en general, aplicarse a cualquiera de los modelos desvelados en el presente documento para determinar automáticamente buenos valores iniciales de algunos o todos los parámetros del modelo, y entonces para determinar valores de parámetros finales minimizando el valor de χ^2 en la ecuación (4).

Como un ejemplo, si se selecciona el modelo facilitado por la ecuación (2) en la etapa 104, pueden determinarse buenos valores iniciales de c_0 , c_1 y $\langle L \rangle$ usando un método de barrido fijando los valores de los parámetros C_{Hb+Mb} , $C_{HbO_2+MbO_2}$ y C_{agua} , y usando un procedimiento de minimización por mínimos cuadrados para variar los valores de los parámetros c_0 , c_1 y $\langle L \rangle$. Esta técnica se corresponde con minimizar el valor de χ^2 en la ecuación (4) con solo c_0 , c_1 y $\langle L \rangle$ como parámetros ajustables. Si se han determinado buenos valores iniciales de c_0 , c_1 y $\langle L \rangle$ mediante la minimización de χ^2 , estos valores se fijan y el valor de χ^2 en la ecuación (4) se minimiza de nuevo mediante el método de barrido permitiendo que varíen los parámetros C_{Hb+Mb} , $C_{HbO_2+MbO_2}$ y C_{agua} . Los valores para estos parámetros obtenidos del procedimiento de minimización se corresponden con buenos valores iniciales.

La segunda etapa del procedimiento de ajuste de dos etapas incluye minimizar el valor de χ^2 en la ecuación (4) dejando variar cada uno de los seis parámetros c_0 , c_1 , $\langle L \rangle$, C_{Hb+Mb} , $C_{HbO_2+MbO_2}$ y C_{agua} (sujetos a cualquier limitación del ajuste impuesta, como se ha discutido previamente) y empezar a partir de los buenos valores iniciales de estos seis parámetros determinados en la primera etapa del procedimiento. Los valores de estos parámetros obtenidos después de la segunda etapa del procedimiento son los valores finales de los parámetros. En general, cualquier algoritmo de ajuste que pueda minimizar el valor de χ^2 en la ecuación (4) sujeto a cualquier limitación aplicada puede usarse en los sistemas y métodos desvelados en el presente documento. Un ejemplo de un algoritmo de ajuste que puede usarse para minimizar el valor de χ^2 en la ecuación (4) es el algoritmo de Levenberg-Marquardt.

El procedimiento de ajuste de dos etapas discutido anteriormente puede proporcionar varias ventajas. En particular, iniciando la segunda etapa del procedimiento de ajuste con buenos valores iniciales de los parámetros, la segunda etapa avanza más rápidamente hasta la convergencia de lo que lo haría de otro modo. Por tanto, los resultados del ajuste normalmente son más precisos, debido a que es menos probable que el algoritmo de ajuste por mínimos cuadrados no lineal se atasque en un mínimo local (pero no necesariamente global).

Un algoritmo que puede usarse para ajustar espectros de atenuación de la luz a un modelo de atenuación de la luz seleccionado en los sistemas y métodos desvelados es un tipo de algoritmo genético llamado el método de evolución diferencial (ED), que se describe en Price, K.V., "Differential Evolution. A practical approach to global optimization", (Alemania: Springer-Verlag, 2005). El algoritmo ED es un algoritmo de optimización global que converge a un valor extremo de una función independientemente de su población inicial. El algoritmo ED normalmente converge más rápido y usa menos variables de control que otros algoritmos de optimización global. Debido a que el algoritmo ED converge a un mínimo global, el algoritmo ED puede usarse, en algunas realizaciones, sin realizar la primera etapa del procedimiento de ajuste discutido anteriormente. Es decir, puede usarse un procedimiento de ajuste de una etapa en la que el algoritmo ED se usa para ajustar espectros de atenuación de la luz a un modelo de atenuación de la luz sin ajustar primero los espectros mediante el método de barrido para determinar cálculos estimados iniciales de parámetros del modelo.

Cuando se han determinado los valores finales de los parámetros del modelo, la saturación de oxígeno en el tejido diana se calcula en la etapa 108. La saturación de oxígeno se calcula según la ecuación (1); por tanto, el modelo seleccionado en la etapa 104 incluye los parámetros C_{Hb+Mb} y $C_{HbO_2+MbO_2}$. Los valores de estos parámetros se determinan en la etapa 106, y luego la SO_2 se calcula a partir de los valores de estos parámetros en la etapa 108.

Determinación de la tensión de oxígeno

En la etapa 110, que es opcional en el diagrama de flujo 100, la tensión de oxígeno en el tejido diana se calcula a partir del valor de saturación de oxígeno determinado en la etapa 108. La tensión de oxígeno puede calcularse a partir de la saturación de oxígeno usando una variedad de algoritmos. Por ejemplo, la tensión de oxígeno puede calcularse usando la siguiente relación, que se describe en Severinghaus, J.W., "Simple, accurate equations for human blood O₂ dissociation computations", J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol., 46:599-602 (1979):

$$PO_2 = \exp \left[0,385 \cdot \ln(SO_2^{-1} - 1)^{-1} + 3,32 - (72 \cdot SO_2)^{-1} - \frac{SO_2^6}{6} \right] \quad (6)$$

La ecuación (6) permite el cálculo inmediato de la tensión de oxígeno de la saturación de oxígeno bajo condiciones fisiológicas convencionales en la etapa 110 del diagrama de flujo 100.

5 Aplicaciones

La saturación de oxígeno y/o la tensión de oxígeno, medidas mediante los sistemas y métodos desvelados en el presente documento, proporcionan un indicador de diagnóstico sensible de vasoconstricción capilar en pacientes. Pronto en el proceso de hemorragia y hemorragia interna, los capilares en los tejidos musculares se vasoconstruyen para dirigir sangre al corazón y cerebro en los que más se necesita. La vasoconstricción también ayuda a mantener la tensión arterial a niveles relativamente normales; como resultado, la tensión arterial normalmente proporciona solo un indicador de etapa tardía de choque hemorrágico.

Para evaluar la sensibilidad de los sistemas y métodos desvelados en el presente documento, un conjunto de diez sujetos de prueba se sometieron a un protocolo de prueba que incluyó aumentar progresivamente las magnitudes de la presión negativa en la parte inferior del cuerpo (LBNP). El protocolo de LBNP consistió en un periodo inicial de cinco minutos, seguido de intervalos de cinco minutos de descompresión en cámara a -15, -30, -45 y -60 mm de Hg, seguido de incrementos adicionales de -10 mm de Hg cada cinco minutos hasta tanto la aparición de colapso cardiovascular como la completitud de cinco minutos a -100 mm de Hg. Los espectros de reflectancia infrarroja se registraron continuamente durante todo el protocolo usando un sensor de fibra óptica con tanto separaciones fuente-detector de corta distancia como de larga distancia. El sensor se colocó sobre el músculo flexor digitorum profundus del antebrazo.

La saturación de oxígeno y la tensión de oxígeno en el tejido muscular se calcularon a partir de espectros de atenuación de la luz generados de los espectros de reflectancia usando los métodos desvelados anteriormente. Los espectros de reflectancia se corrigieron para eliminar contribuciones de la absorción de la luz y/o dispersión por pigmentos de la piel y grasa antes de generar los espectros de atenuación de la luz. Se extrajo una muestra de sangre de cada sujeto de prueba en el último minuto de cada etapa del protocolo de LBNP. La saturación de oxígeno para cada sujeto se midió de la muestra de sangre usando un instrumento de cooxímetro y la tensión de oxígeno se midió usando un analizador de gases en sangre.

Además, para cada sujeto en cada nivel del protocolo de LBNP, se determinaron cambios en el volumen sistólico (SV), la resistencia periférica total (TPR) y hemoglobina total (HbT) - la suma de hemoglobina oxigenada y desoxigenada y mioglobina en el tejido muscular - con respecto a valores iniciales de estos parámetros. Se midió el volumen sistólico latido a latido no invasivamente usando bioimpedancia eléctrica torácica con un cardiógrafo de impedancia bioeléctrica HIC-2000 (disponible de Bio-Impedance Technology, Chapel Hill, NC). La técnica de bioimpedancia eléctrica torácica se basa en los cambios de resistencia en el tórax a una baja intensidad (por ejemplo, 4 mA), corriente alterna de alta frecuencia (por ejemplo, 70 kHz) aplicada al tórax por dos electrodos de la superficie externa colocados en el proceso xifoides en la línea axilar media. El SV ventricular (en unidades de ml/latido) se determinó de la fórmula parcialmente empírica

$$SV = p \cdot \left(\frac{f}{Z_0} \right)^{-2} \cdot LVET \cdot \left(\frac{dZ}{dt} \right)_{\min} \quad (7)$$

en la que p (en unidades de ohm-cm) es la resistividad de la sangre (normalmente aproximadamente 135 ohm-cm), f (en unidades de cm) es una distancia media entre dos electrodos de tensión internos, Z_0 (en unidades de ohmios) es una impedancia torácica inicial media, LVET (en unidades de segundos) es un tiempo de eyección ventricular izquierdo y $(dZ/dt)_{\min}$ es una altura de una impedancia torácica medida frente al pico de tiempo (por ejemplo, un punto Z) desde una línea cero. El gasto cardíaco (Q) se calculó como el producto de la frecuencia cardíaca (HR) y SV, y TPR se estimó dividiendo un valor medio de la presión arterial entre Q.

La figura 4 muestra el porcentaje de cambio medido en hemoglobina total en función del porcentaje de cambio medido en el volumen sistólico. La relación entre los cambios en hemoglobina total y el volumen sistólico es aproximadamente lineal, como se indica por la línea continua en la figura 4. Sin desear ceñirse a ninguna teoría, una explicación posible para la relación mostrada en la figura 4 es que el volumen sistólico disminuye a medida que disminuye el volumen de sangre. En la figura 5, el porcentaje de cambio en hemoglobina total se representa en función del porcentaje de cambio en la resistencia periférica total. La relación es de nuevo aproximadamente lineal como se muestra por la línea continua. Sin embargo, la figura 5 muestra que los cambios en la hemoglobina total se correlacionan inversamente con los cambios en la resistencia periférica total. Normalmente, la resistencia periférica total aumenta cuando se produce vasoconstricción. Así, la medición de hemoglobina total en tejido muscular (que determina concentraciones de oxigenado y hemoglobina desoxigenada, como se discute anteriormente) proporciona un diagnóstico preciso para la aparición y progresión de vasoconstricción en pacientes.

Más generalmente, la vasoconstricción y/o vasodilatación producen cambios en el volumen de sangre en un tejido diana, y monitorizando la hemoglobina total puede evaluarse el volumen de sangre en el tejido (por ejemplo, cambios en el

volumen de sangre con el tiempo en un paciente). Los valores de SO_2 y PO_2 determinados mediante los métodos desvelados en el presente documento también proporcionan sondas sensibles del volumen de sangre en un tejido diana, y pueden usarse para fines de monitorización y evaluación. En general, las mediciones de cantidades tales como HbT, SO_2 y PO_2 son útiles para monitorizar la progresión y tratamiento de cualquier enfermedad o afección que produzca variación del volumen de sangre en tejidos, y/o vasoconstricción/vasodilatación en respuesta a un traumatismo. Ejemplos de afecciones para las que la progresión puede rastrearse incluyen: diagnóstico de, y evaluación del tratamiento para, hemorragia y septicemia; anomalías microvasculares que acompañan a la enfermedad cardíaca y diabetes; y efectos de fármacos que aumentan la tensión arterial mediante vasoconstricción y/o vasodilatación. En pacientes animales pueden monitorizarse efectos regionales de fármacos sobre órganos específicos.

Como un ejemplo, cuando un paciente sufre una hemorragia, la pérdida de volumen de sangre en ciertos tejidos del paciente puede monitorizarse midiendo hemoglobina total. Además, como se muestra en las figuras 4 y 5, la hemoglobina total cambia linealmente con el volumen de sangre. Por tanto, monitorizando HbT con el tiempo puede evaluarse una etapa de progreso de una hemorragia. Pueden usarse los cambios en HbT para evaluar si una hemorragia se ha detenido o está bajo control, por ejemplo, o si la afección de hemorragia está empeorando.

Como otro ejemplo, cuando un paciente sufre septicemia - una enfermedad microcirculatoria - se obstruyen vasos sanguíneos pequeños en ciertos tejidos del paciente, haciendo que esté presente un volumen de sangre más pequeño (y sangre empobrecida en oxígeno) en los tejidos del paciente. Generalmente, a medida que la septicemia persiste, aumenta el nivel de empobrecimiento de oxígeno en el tejido sanguíneo. Si la perfusión se restaura, la afección de septicemia se alivia, y tanto la oxigenación de la sangre como el volumen de sangre aumentan en los tejidos del paciente. Monitorizando HbT y/o SO_2 y/o PO_2 en tejidos del paciente, como se ha desvelado en el presente documento, puede evaluarse la tasa de progreso de septicemia. Por ejemplo, cuando una afección de septicemia en un tejido diana está empeorando, el valor de HbT en el tejido disminuye al disminuir el volumen de sangre. A medida que se alivia la septicemia en el tejido, el valor de HbT en el tejido aumenta al aumentar el volumen de sangre. Correlaciones similares se aplican a evaluar septicemia basada en el volumen de sangre determinado de mediciones de SO_2 y PO_2 en el tejido diana.

Como tercer ejemplo, cuando un paciente sufre enfermedad cardíaca o diabetes, la aterosclerosis que resulta de estas afecciones previene la vasoconstricción en respuesta a un estímulo. A diferencia, en un paciente sano, la vasoconstricción en respuesta a un estímulo se produce para mantener la tensión arterial. Así, el progreso de una afección tal como enfermedad cardíaca o diabetes puede evaluarse monitorizando HbT y/o SO_2 y/o PO_2 en el paciente. Normalmente, por ejemplo, un paciente que padece una de estas afecciones es tanto basculado como sometido a un protocolo de ejercicio que representa un estímulo, y los valores de SO_2 y/o PO_2 y/o HbT se determinan de un tejido diana seleccionado del paciente. Debido a la incapacidad de los vasos sanguíneos del paciente para vasoconstrinirse, los cambios medidos en SO_2 y/o PO_2 y/o HbT para el paciente serán más pequeños que lo que serían los cambios medidos en estos parámetros para un paciente más sano. Midiendo la diferencia en los valores de SO_2 y/o PO_2 y/o HbT para el tejido del paciente aquejado con respecto a valores estándar para un tejido de paciente sano (o con respecto a valores de estos parámetros medidos del mismo paciente en una etapa más temprana de la enfermedad), puede evaluarse el progreso de afecciones tales como enfermedad cardíaca y diabetes.

En general, como se discute anteriormente, las mediciones de cantidades tales como HbT, SO_2 y PO_2 para la evaluación y monitorización de diversas afecciones se realizan durante intervenciones que estimulan la vasoconstricción para mantener la tensión arterial y/o vasodilatación para mejorar la circulación sanguínea. Ejemplos de dichas intervenciones incluyen ocluir uno o más vasos sanguíneos, ejercitando a un sujeto y basculando a un sujeto.

Implementación

Las ecuaciones y algoritmos desvelados en el presente documento pueden implementarse en hardware o en software, o en una combinación de ambos. Las etapas de método y figuras desveladas en el presente documento pueden implementarse en programas informáticos usando técnicas de programación estándar. Los programas pueden diseñarse para ser ejecutados en procesadores programables (tales como el procesador 18) u ordenadores, por ejemplo, microordenadores, cada uno de los cuales incluye al menos un procesador, al menos un sistema de almacenamiento de datos (que incluye memoria volátil y no volátil y/o elementos de almacenamiento), al menos un dispositivo de entrada, tal como un teclado o matriz de pulsador, y al menos un dispositivo de salida, tal como un CRT, LCD o impresora. El código de programa se aplica a los datos de entrada para realizar las funciones descritas en el presente documento. La información de salida se aplica a uno o más dispositivos de salida tales como una impresora, o un CRT u otro monitor, o una página web en un monitor de ordenador con acceso a un sitio web, por ejemplo, para la monitorización remota.

Cada programa usado en los sistemas desvelados en el presente documento se implementa preferentemente en un lenguaje de programación procedural de alto nivel u orientado a objetivos para comunicarse con un sistema de ordenador. Sin embargo, los programas pueden implementarse en lenguaje ensamblador o de máquina, si se desea. En cualquier caso, el lenguaje puede ser un lenguaje compilado o interpretado.

Cada uno de dicho programa informático puede almacenarse en un medio o dispositivo de almacenamiento (por ejemplo, ROM o disquete magnético) legible por un ordenador programable general o para fines especiales, para configurar y

operar el ordenador cuando el medio o dispositivo de almacenamiento se lea por el ordenador para realizar los procedimientos descritos en el presente documento. También puede considerarse que los programas se implementan como un medio de almacenamiento legible por ordenador, configurados con un programa informático, en el que el medio de almacenamiento así configurado hace que un procesador en el ordenador opere de un modo específico y predefinido para realizar las funciones descritas en el presente documento.

Aunque puede usarse cualquier red de comunicaciones para obtener resultados de la monitorización remota, Internet o sistemas inalámbricos proporcionan elecciones útiles para transmitir datos.

10 **Ejemplos**

La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

15 Ejemplo 1

Para evaluar la exactitud de los sistemas y métodos desvelados en el presente documento se calcularon espectros de atenuación de tejidos simulados para cuatro condiciones de dispersión de la luz diferentes en un tejido diana, y las etapas de método de la figura 3 se aplicaron a los datos de cada una de las cuatro condiciones de dispersión de la luz para determinar valores de saturación de oxígeno. Las cuatro condiciones de dispersión de la luz se corresponden con cuatro tejidos diana diferentes de interés. Para cada tejido diana, los espectros de atenuación de la luz simulados se calcularon para cada uno de ocho valores de SO₂ teóricos diferentes: 0 %, 10 %, 20 %, 40 %, 50 %, 60 %, 80 % y 100 %.

25 Para generar espectros de atenuación de la luz que se corresponden con un tejido diana absorbente de no dispersión se usó una ecuación de Lambert-Beer con términos que se corresponden solo con contribuciones de la hemoglobina:

$$A_{exp}(\lambda) = \ln(10) \cdot L \cdot [c_{Hb} \epsilon_{Hb} + c_{HbO2} \epsilon_{HbO2} + c_{agua} \epsilon_{agua}] \quad (8)$$

30 en la que L es una longitud de la trayectoria de la luz atenuada a través del tejido diana, C_{Hb}, C_{HbO₂} y C_{agua} son concentraciones de hemoglobina desoxigenada, hemoglobina oxigenada y agua en el tejido diana, respectivamente, y $\epsilon_{Hb}(\lambda)$, $\epsilon_{HbO2}(\lambda)$ y $\epsilon_{agua}(\lambda)$ son coeficientes de extinción de hemoglobina desoxigenada, hemoglobina oxigenada y agua en función de la longitud de onda λ . Los valores de estos parámetros se seleccionaron para generar espectros de atenuación de la luz para un tejido diana absorbente de no dispersión.

35 Los espectros de atenuación de la luz también se calcularon para tres tejidos diana diferentes en los que se produjo la dispersión de la luz. Se usó un modelo de difusión de bloques infinitos de una única capa para generar espectros de atenuación de la luz para valores seleccionados de un coeficiente de absorción de tejido $\mu_a(\lambda)$, un coeficiente de dispersión reducido $\mu_s'(\lambda)$ y una separación fuente-sonda d, de un modelo con la forma funcional

$$A_{exp}(\lambda) = -\ln \left[\frac{\sinh \left(\frac{\sigma(\lambda)}{\mu_s'(\lambda)} \right)}{\sqrt{2\pi} \sinh(\sigma(\lambda) \cdot d)} \right] \quad (9)$$

en la que la cantidad $\sigma(\lambda)$ se calcula según

$$\sigma(\lambda) = \sqrt{3\mu_a(\lambda) \cdot [\mu_a(\lambda) + \mu_s'(\lambda)]} \quad (10)$$

45 Para calcular los espectros de atenuación de la luz para los tres tejidos diana de dispersión de la luz diferentes se seleccionaron valores para las concentraciones de hemoglobina oxigenada y desoxigenada para fijar los valores teóricos de SO₂ y se seleccionaron valores para el coeficiente de absorción $\mu_a(\lambda)$. Además, se seleccionaron valores del coeficiente de dispersión de la luz reducido $\mu_s'(\lambda)$ para cada uno de los tejidos diana de dispersión de la luz. Los tres tejidos diana de dispersión de la luz diferentes se correspondieron con tejidos en un antebrazo, una pantorrilla y una cabeza intacta de un paciente. Los coeficientes de dispersión reducida $\mu_s'(\lambda)$ para cada uno de estos tejidos se calcularon según las ecuaciones (11), (12) y (13), respectivamente:

$$\mu_s'(\lambda) = -\frac{5,1 \cdot \lambda}{1000} + 11 \quad (11)$$

55

$$\mu_s'(\lambda) = -\frac{8,9 \cdot \lambda}{1000} + 16,3 \quad (12)$$

$$\mu_s'(\lambda) = -\frac{6,5 \cdot \lambda}{1000} + 14,5 \quad (13)$$

5 Las ecuaciones (11)-(13) se describen en Matcher, S.J. et al., "In vivo measurements of the wavelength dependence of tissue-scattering coefficients between 760 and 900 nm measured with time-resolved spectroscopy", Applied Optics, 36:386-396 (1997). En las ecuaciones (11)-(13), $\mu_s'(\lambda)$ está en unidades de cm^{-1} y λ está en unidades de nm. Los espectros de atenuación de la luz para los tres tejidos diana diferentes correspondientes a las ecuaciones (11)-(13) se calcularon en una serie de puntos de la longitud de onda entre 725 nm y 880 nm.

10 Para evaluar la exactitud de los valores de SO_2 determinados ajustando los datos de atenuación de la luz calculados a un modelo de atenuación de la luz se calculó un coeficiente de determinación R^2 entre los valores medidos y teóricos de SO_2 para cada tejido. Además, los valores del error cuadrático medio de predicción (RMSEP), que describen el error de medición estimado, se calcularon según

$$15 \quad RMSEP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\hat{y}_i - y_i)^2}{N}} \quad (14)$$

en la que N es el número de espectros de atenuación de la luz y \hat{y}_i y y_i son valores teóricos y experimentalmente determinados de SO_2 , respectivamente. Valores relativamente grandes de R^2 (por ejemplo, valores que se aproximan a la unidad) y valores relativamente pequeños de RMSEP indican que los valores de SO_2 experimentalmente determinados son precisos (por ejemplo, coinciden estrechamente con los valores de SO_2 teóricos).

20 Espectros de atenuación de la luz simulados calculados usando la ecuación (8) se muestran en la figura 6 para una serie de valores teóricos de SO_2 . Los espectros de atenuación de la luz en la figura 6 se corresponden con un tejido diana que no dispersa la luz incidente (por ejemplo, la atenuación de la luz se produce por absorción solo). Los espectros de atenuación de la luz calculados simulados para un tejido diana que dispersa la luz que se corresponden con un antebrazo de un paciente se muestran en la figura 7 para una serie de valores teóricos de SO_2 . En cada una de las figuras 6 y 7 se usaron una concentración de agua C_{agua} del 60 % y una separación fuente-detector d de 3 cm en los cálculos.

30 La figura 8 es un gráfico que muestra valores reales (teóricos) y estimados (medidos) de SO_2 determinados ajustando los cuatro conjuntos de espectros de atenuación de la luz calculados usando las ecuaciones (8)-(13) para el modelo facilitado por la ecuación (2) según el procedimiento mostrado en la figura 3. El algoritmo de ajuste usado fue un método de optimización de Levenberg-Marquardt con valores de parámetros iniciales obtenidos de la técnica de barrido discutido anteriormente. Se obtuvieron valores de R^2 entre 0,99 y 1 para cada uno de los cuatro conjuntos de espectros de atenuación (por ejemplo, para cada uno de los cuatro tejidos diana diferentes), con un RMSEP máximo inferior al 5 % de SO_2 . Los valores relativamente altos de R^2 y valores de RMSEP relativamente bajos indican que se alcanzaron mediciones precisas de SO_2 en cada uno de los cuatro tejidos diana. Para comparación, los espectros de atenuación de la luz teóricos también se ajustaron a la ecuación (2) usando un algoritmo ED, y los valores de los parámetros del modelo obtenidos del procedimiento de ajuste se usaron para calcular valores de SO_2 . Los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación. Para tres de los cuatro tejidos diana, el RMSEP para SO_2 determinado mediante el algoritmo ED fue menor que el RMSEP para SO_2 determinada mediante el algoritmo de Levenberg-Marquardt.

TABLA 1

Tipo de tejido diana	R^2	RMSEP (% de SO_2)
No dispersión	0,99	1,31
Dispersión del antebrazo	0,99	4,10
Dispersión de la pantorrilla	0,99	3,86
Dispersión de la cabeza intacta	0,99	2,81

45 Ejemplo 2

Para simular las fases tempranas del choque hemorrágico en pacientes humanos se realizó un protocolo de prueba que incluyó aumentar progresivamente las magnitudes de la presión negativa en la parte inferior del cuerpo (LBNP) en cinco sujetos de prueba humanos. El protocolo de LBNP consistió en un periodo inicial de cinco minutos, seguido de intervalos

de cinco minutos de descompresión en cámara a -15, -30, -45 y -60 mm de Hg, seguido de incrementos adicionales de -10 mm de Hg cada cinco minutos hasta tanto la aparición de colapso cardiovascular como la completitud de cinco minutos a -100 mm de Hg. Los espectros de reflectancia infrarroja se registraron continuamente durante todo el protocolo usando un sensor de fibra óptica con tanto separaciones fuente-detector de distancia corta como de distancia larga. El sensor se colocó sobre el músculo flexor digitorum profundus del antebrazo.

La saturación de oxígeno y la tensión de oxígeno en el tejido muscular se calcularon a partir de espectros de atenuación de la luz generados a partir de los espectros de reflectancia usando los métodos desvelados anteriormente. Los espectros de reflectancia se corrigieron para eliminar contribuciones de la absorción de la luz y/o dispersión por pigmentos de la piel y grasa antes de generar los espectros de atenuación de la luz. Se extrajo una muestra de sangre de cada sujeto de prueba en el último minuto de cada etapa del protocolo de LNBP. La saturación de oxígeno para cada sujeto se midió a partir de la muestra de sangre usando un instrumento de cooxímetro, y la tensión de oxígeno se midió usando un analizador de gases en sangre.

La figura 9 muestra la correlación entre la saturación de oxígeno medida de muestras de sangre extraídas (O₂Hb (%) de sangre) y la saturación de oxígeno medida mediante mediciones de reflectancia infrarroja (NIRS de SO₂ (%)) en diversas etapas del protocolo de LNBP para cada uno de los cinco sujetos de prueba. La figura 10 muestra la correlación entre la tensión de oxígeno medida de muestras de sangre extraídas (PO₂ venosa) y la tensión de oxígeno medida mediante mediciones de reflectancia infrarroja (NIRS de PO₂) durante el protocolo de LNBP para cada uno de los cinco sujetos. En la figura 9, el RMSEP en SO₂ es aproximadamente el 8 % y en la figura 10 el RMSEP en PO₂ es aproximadamente 3,3 mm de Hg. Estos errores relativamente bajos de predicción indican que los valores de SO₂ y PO₂ determinados mediante mediciones de reflectancia infrarroja se corresponden con exactitud con los valores de SO₂ y PO₂ reales en tejidos diana. La exactitud de los valores de SO₂ y PO₂ indica adicionalmente que los sistemas y métodos desvelados en el presente documento proporcionan diagnóstico preciso y sensible de afecciones tales como choque hemorrágico en pacientes.

Otras realizaciones

Los sistemas y métodos desvelados en el presente documento pueden hacer uso de otros modelos de atenuación de la luz (por ejemplo, modelos distintos de la ecuación (2)) para determinar SO₂ y otras cantidades fisiológicas tales como PO₂ en tejidos diana. Se discutirán tres modelos alternativos diferentes; también son posibles otros modelos. Los siguientes modelos alternativos se han investigado para exactitud ajustando conjuntos de espectros de atenuación de la luz teóricos generados usando las ecuaciones (8)-(13) y correspondientes a cuatro tejidos diana diferentes (por ejemplo, tejido de no dispersión, tejido de antebrazo, tejido de pantorrilla y tejido de cabeza intacta), a cada uno de los modelos y calculando coeficientes de determinación y valores de RMSEP para valores de SO₂ determinada para cada tejido diana usando cada modelo.

Modelo 2

Como se ha discutido anteriormente, los espectros de atenuación de la luz medidos pueden ajustarse al modelo facilitado por la ecuación (2). Tras el procedimiento de ajuste se obtienen los valores de los parámetros c₀, c₁, <L>, C_{Hb+Mb}, C_{HbO2+MbO2} y C_{agua}. Usando los valores de estos parámetros, un espectro inicial dependiente de la longitud de onda se calcula a partir de una diferencia entre el modelo facilitado por la ecuación (2) con valores ajustados de los parámetros y los espectros de atenuación de la luz medidos. El espectro inicial se calcula según

$$bspect(\lambda) = \hat{A}_{exp}(\lambda) - A_{exp}(\lambda) \tag{15}$$

en la que $\hat{A}_{exp}(\lambda)$ es la función del modelo de atenuación de la luz facilitada por la ecuación (2) con los valores de parámetro de mejor ajuste.

Entonces, en una etapa posterior, con valores ajustados de los parámetros c₀, c₁, <L>, C_{Hb+Mb}, C_{HbO2+MbO2} y C_{agua} como valores de parámetros iniciales, los espectros de atenuación de la luz medidos se ajustan a la ecuación del modelo

$$A_{modelo}(\lambda) = c_2 [bspect(\lambda) + c_0 + c_1 \lambda + \ln(10) \cdot \langle L \rangle \cdot [c_{Hb+Mb} \epsilon_{Hb}(\lambda) + c_{HbO2+MbO2} \epsilon_{HbO2+MbO2}(\lambda) + c_{agua} \epsilon_{agua}(\lambda)]] \tag{16}$$

En el modelo facilitado por la ecuación (16), c₂ es un factor de escala que se varía junto con los otros parámetros de ajuste. De los valores refinados de C_{Hb+Mb} y C_{HbO2+MbO2} que se obtienen ajustando la ecuación (16) a los espectros de atenuación de la luz medidos se calculan los valores de SO₂ y PO₂.

Este procedimiento de ajuste de múltiples etapas - primera, para determinar el espectro inicial bspect(λ), y segunda, para

determinar SO₂ y PO₂ de valores ajustados de los parámetros en la ecuación (16) - proporciona determinación más precisa de los parámetros en la ecuación (16), y por tanto, valores de SO₂ y PO₂ más precisos. La Tabla 2 a continuación muestra valores de R² y RMSEP calculados para cada de los cuatro tejidos diana teóricos diferentes para los que los espectros de atenuación de la luz se simularon usando las ecuaciones (8)-(13). Los valores de SO₂ determinados a partir del ajuste de los espectros de atenuación de la luz teóricos usando el procedimiento de ajuste de múltiples etapas discutido anteriormente se compararon con los valores teóricos de SO₂, que arrojó un valor de R² de 0,99 para cada uno de los tejidos, y valores de RMSEP inferiores al 6 % de SO₂. Valores de R² relativamente grandes y valores de RMSEP relativamente bajos indicaron que el modelo 2 proporcionó determinación precisa de SO₂ en tejidos diana.

10 TABLA 2

Tipo de tejido diana	R ²	RMSEP (% de SO ₂)
No dispersión	0,99	1,73
Dispersión del antebrazo	0,99	3,69
Dispersión de la pantorrilla	0,99	4,66
Dispersión de la cabeza intacta	0,99	5,77

Modelo 3

15 En este modelo, la atenuación de la luz por absorción y por dispersión tiene formas funcionales similares. La ecuación del modelo es

$$A_{\text{modelo}}(\lambda) = [\mu_a(\lambda) + \mu_s(\lambda)] \cdot d \cdot dpf(\lambda) \quad (17)$$

$$= [\mu_a(\lambda) + c_1 \cdot \mu_s'(\lambda)] \cdot d \cdot dpf(\lambda)$$

20 en la que $\mu_a(\lambda)$ y $\mu_s(\lambda)$ son los coeficientes de absorción y dispersión dependientes de la longitud de onda del tejido diana, respectivamente, c_1 es una constante, d es una distancia fuente-detector y $dpf(\lambda)$ es un factor de longitud de la trayectoria diferencial para el tejido. El coeficiente de dispersión $\mu_s(\lambda)$ está relacionado con el coeficiente de dispersión reducido $\mu_s'(\lambda)$ según $\mu_s(\lambda) = (1-g) \mu_s'(\lambda)$, en la que g es un factor de anisotropía que se corresponde con un coseno promedio del ángulo de dispersión.

25 Para compensar una diferencia entre la intensidad de la luz absoluta $I_0(\lambda)$ y la intensidad de la luz de referencia $I_{\text{ref}}(\lambda)$ de un patrón de reflectancia del 99 %, como se discute anteriormente, puede añadirse un término constante c_0 a la ecuación (17) para dar una ecuación del modelo

$$A_{\text{modelo}}(\lambda) = [\mu_a(\lambda) + \mu_s(\lambda)] \cdot L \cdot dpf(\lambda) + c_0 \quad (18)$$

$$= [\mu_a(\lambda) + c_1 \cdot \mu_s'(\lambda)] \cdot L \cdot dpf(\lambda) + c_0$$

30 En la ecuación (18), el coeficiente de absorción $\mu_a(\lambda)$ está relacionado con concentraciones de componentes absorbentes en el tejido diana según

$$\mu_a(\lambda) = c_{Hb+Mb} \epsilon_{Hb}(\lambda) + c_{HbO_2+MbO_2} \epsilon_{HbO_2}(\lambda) + c_{\text{agua}} \epsilon_{\text{agua}}(\lambda) \quad (19)$$

35 El coeficiente de dispersión reducida $\mu_s'(\lambda)$ es una función de dos constantes, c_2 y c_3 , según

$$\mu_s'(\lambda) = c_2 + c_3 \lambda \quad (20)$$

40 Durante el procedimiento de ajuste se imponen limitaciones a c_3 de manera que $c_3 < 0$.

El factor de longitud de la trayectoria diferencial se expresa en función del coeficiente de dispersión reducido y el coeficiente de absorción según

$$dpf(\lambda) = \frac{\sqrt{3\mu_s'(\lambda)}}{2\sqrt{\mu_a(\lambda)}} \quad (21)$$

45 Se usó un procedimiento de ajuste por mínimos cuadrados de Levenberg-Marquardt no lineal para determinar valores de los diversos parámetros del modelo ajustando los espectros de atenuación de la luz teóricos (por ejemplo, simulados) al

5 modelo facilitado por las ecuaciones (18)-(21). Los valores de SO₂ se calcularon entonces a partir de los valores ajustados de los parámetros en la ecuación (19). La Tabla 3 a continuación muestra resultados de R² y RMSEP de una comparación de valores de SO₂ experimentalmente determinados y valores de SO₂ teóricos. Como se muestra en la tabla, los valores de R² fueron 0,97 o mayores para los cuatro tejidos diana y los valores de RMSEP fueron inferiores al 10 % de SO₂. Estas medidas estadísticas indican que el modelo 3 proporcionó determinación precisa de SO₂ en los tejidos diana.

10 Comparando con los resultados para el modelo 2, parece que el modelo 3 proporciona resultados ligeramente menos precisos en promedio para los datos de prueba evaluados en el presente documento. Sin embargo, para ciertos tejidos, el modelo 3 puede proporcionar determinaciones de SO₂ más precisas (por ejemplo, comparar resultados para tejido diana de cabeza intacta).

TABLA 3

Tipo de tejido diana	R ²	RMSEP (% de SO ₂)
No dispersión	0,99	1,81
Dispersión del antebrazo	0,97	9,37
Dispersión de la pantorrilla	0,97	7,09
Dispersión de la cabeza intacta	0,99	5,18

15 Modelo 4

También puede usarse modelos basados en la teoría de la difusión en los sistemas y métodos desvelados en el presente documento. Según la teoría de la difusión, la reflectancia difusa, R(d, λ), de radiación de luz de onda continua emitida de un medio de dispersión semi-infinito a una separación fuente-detector d superior a aproximadamente 2 cm se facilita por

$$R(d, \lambda) = \frac{I(\lambda)}{I_0(\lambda)} = \frac{1 + 2C/3}{2\pi} \left[\mu_{ef}(\lambda) + \frac{1}{d} \right] \frac{e^{-\mu_{ef}(\lambda)d}}{d^2} \quad (22)$$

20 en la que C es una constante que es independiente de d y se relaciona con un parámetro de reflexión especular interno. El valor de C depende de los índices de refracción del tejido diana y medio de alrededor. Los valores de μ_{ef}(λ) se calculan según

$$\mu_{ef}(\lambda) = \sqrt{3\mu_a(\lambda) \cdot [\mu_a(\lambda) + \mu_s'(\lambda)]} \quad (23)$$

30 El coeficiente de absorción μ_a(λ) se calcula como en la ecuación (19) y el coeficiente de dispersión reducido μ_s'(λ) se calcula como en la ecuación (20). También se añade un término constante c₀ para compensar las diferencias entre I₀(λ) y I_{ref}(λ), como se discute anteriormente, de manera que la ecuación de atenuación de la luz del modelo es

$$A_{modelo}(d, \lambda) = \ln \left(\frac{I_0(\lambda)}{I(\lambda)} \right) = -\ln R(d, \lambda) + c_0 \quad (24)$$

35 Se usó un procedimiento de ajuste por mínimos cuadrados no lineal de dos etapas para determinar los parámetros del modelo facilitado por las ecuaciones (19), (20) y (22)-(24) ajustando las ecuaciones a los datos teóricos para cada uno de los cuatro tejidos diana diferentes. En una primera etapa del procedimiento de ajuste, antes de realizar un ajuste de todos los parámetros del modelo a los datos, se obtuvo un buen valor inicial del parámetro C usando el método de barrido. Los valores de los parámetros C₀, C₂, C₃, C_{Hb+Mb}, C_{HbO2+MbO2} y C_{agua} se mantuvieron constantes y los espectros de atenuación de la luz teóricos se ajustaron a la ecuación (24), dejando solo C variar entre los parámetros del modelo. El ajustar los datos a la ecuación (24) incluyó minimizar una suma de diferencias al cuadrado, χ², entre los datos del modelo y los teóricos, como se ha discutido a propósito de la ecuación (4). El valor de C obtenido del método de barrido se correspondió con un buen cálculo estimado para el parámetro C.

45 En la segunda etapa del procedimiento de ajuste, el valor de C determinado en la primera etapa se usó como valor final de C en la ecuación (22) (por ejemplo, fijo como una constante), y los espectros de atenuación de la luz teóricos se ajustaron de nuevo a la ecuación (24), permitiendo que cada uno de los parámetros C₀, C₂, C₃, C_{Hb+Mb}, C_{HbO2+MbO2} y C_{agua} variara durante el ajuste. De este modo se obtuvieron valores precisos de los seis parámetros, y SO₂ en cada uno de los tejidos diana se calculó basándose en los valores de C_{Hb+Mb} y C_{HbO2+MbO2} del procedimiento de ajuste. La Tabla 4 a continuación muestra los resultados de R² y RMSEP de una comparación de valores de SO₂ experimentalmente

determinados y valores de SO₂ teóricos. Como se muestra en la tabla, los valores de R² fueron 0,99 para los cuatro tejidos diana y los valores de RMSEP fueron inferiores al 7 % de SO₂. Estas medidas estadísticas indican que el modelo 4 proporcionó una determinación precisa de SO₂ en los cuatro tejidos diana. Basándose en valores de R² y RMSEP, los resultados para cada uno de los modelos 2, 3 y 4 alcanzaron exactitud comparable.

5

TABLA 4

Tipo de tejido diana	R ²	RMSEP (% de SO ₂)
No dispersión	0,99	1,52
Dispersión del antebrazo	0,99	5,35
Dispersión de la pantorrilla	0,99	6,63
Dispersión de la cabeza intacta	0,99	5,99

Debe entenderse que, aunque la invención se ha descrito conjuntamente con la descripción detallada de la misma, la anterior descripción está prevista para ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones:

10

REIVINDICACIONES

1. Un sistema (10) que comprende:
- 5 una fuente de luz (12) configurada para dirigir radiación incidente a un tejido diana (30),
un detector (16), y
un procesador (18) acoplado al detector (16) y configurado para:
- 10 determinar espectros de reflectancia del tejido diana (30),
corregir los espectros de reflectancia para reducir contribuciones a los mismos de capas de piel y de grasa a través de las cuales se propaga la radiación incidente, y
- 15 determinar la saturación de oxígeno en el tejido diana (30) basándose en los espectros de reflectancia corregidos; y
en el que el procesador (18) está configurado para determinar la saturación de oxígeno calculando espectros de atenuación de la luz de los espectros de reflectancia corregidos y calcular la saturación de oxígeno basándose en
- 20 concentraciones de hemo oxigenado y desoxigenado en el tejido diana (30) que se derivan de los espectros de atenuación de la luz, en el que hemo comprende hemoglobina y mioglobina en el tejido diana (30).
2. El sistema de la reivindicación 1, en el que el procesador está configurado para determinar espectros de reflectancia del tejido diana dirigiendo el detector para medir intensidades de radiación reflejadas del tejido diana a una pluralidad de
- 25 longitudes de onda de radiación.
3. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además:
- 30 una primera trayectoria de radiación entre la fuente de luz y el detector, y correspondiente a una primera distancia entre la fuente de luz y el detector, y
una segunda trayectoria de radiación entre la fuente de luz y el detector, y correspondiente a una segunda distancia entre la fuente de luz y el detector diferente de la primera distancia;
- 35 en el que la radiación incidente de la fuente de luz se dirige a lo largo de cada una de la primera y segunda trayectorias de radiación al tejido diana, y la radiación reflejada del tejido diana se dirige a lo largo de cada una de la primera y segunda trayectorias de radiación al detector.
4. El sistema de la reivindicación 3, en el que el procesador está configurado para reducir contribuciones a los espectros de reflectancia medidos de capas de piel y de grasa midiendo espectros de reflectancia a lo largo de cada una de la
- 40 primera y segunda trayectorias de la luz y combinar los espectros de reflectancia para producir espectros de reflectancia corregidos.
5. El sistema de la reivindicación 3, en el que cada uno de la primera y segunda trayectorias de radiación comprende una
- 45 fibra óptica.
6. El sistema de la reivindicación 1, en el que el procesador está configurado para derivar las concentraciones de hemo oxigenado y desoxigenado en el tejido diana ajustando los espectros de atenuación de la luz a una ecuación de atenuación de la luz del modelo.
- 50 7. El sistema de la reivindicación 6, en el que la ecuación de atenuación de la luz del modelo comprende una ecuación de la ley de Beer que comprende términos que se corresponden con la absorción de radiación incidente por hemo oxigenado, hemo desoxigenado y agua en el tejido diana.
- 55 8. El sistema de la reivindicación 1, en el que el procesador se configura adicionalmente para determinar la tensión de oxígeno en el tejido diana a partir de la saturación de oxígeno.
9. El sistema de la reivindicación 1, en el que el procesador se configura adicionalmente para determinar la concentración de hemo total en el tejido diana a partir de las concentraciones de hemo oxigenado y desoxigenado en el tejido diana.
- 60 10. El sistema de la reivindicación 9, en el que el procesador se configura adicionalmente para evaluar un volumen de sangre en el tejido diana basándose en la concentración de hemo total.
- 65 11. Un método para calcular la saturación de oxígeno en un tejido diana (30), comprendiendo el método:
dirigir radiación incidente a un tejido diana (30) y determinar espectros de reflectancia del tejido diana (30) midiendo

intensidades de radiación reflejadas del tejido diana (30) a una pluralidad de longitudes de onda de radiación,

corregir las intensidades medidas de los espectros de reflectancia para reducir contribuciones a las mismas de capas de piel y de grasa a través de las cuales se propaga la radiación incidente, y al menos uno de

- 5 (i) determinar la saturación de oxígeno en el tejido diana (30) basándose en los espectros de reflectancia corregidos; y
dar el valor determinado de la saturación de oxígeno,
- 10 en el que determinar la saturación de oxígeno comprende determinar espectros de atenuación de la luz de los espectros de reflectancia corregidos y calcular la saturación de oxígeno basándose en concentraciones de hemo oxigenado y desoxigenado en el tejido diana (30) que se derivan de los espectros de atenuación de la luz, en el que hemo comprende hemoglobina y mioglobina en el tejido diana (30), y
- 15 (ii) determinar la concentración de hemo total en el tejido diana (30) basándose en los espectros de reflectancia corregidos,
evaluar un volumen de sangre en el paciente basado en la concentración de hemo total, y
- 20 dar el volumen de sangre evaluado.

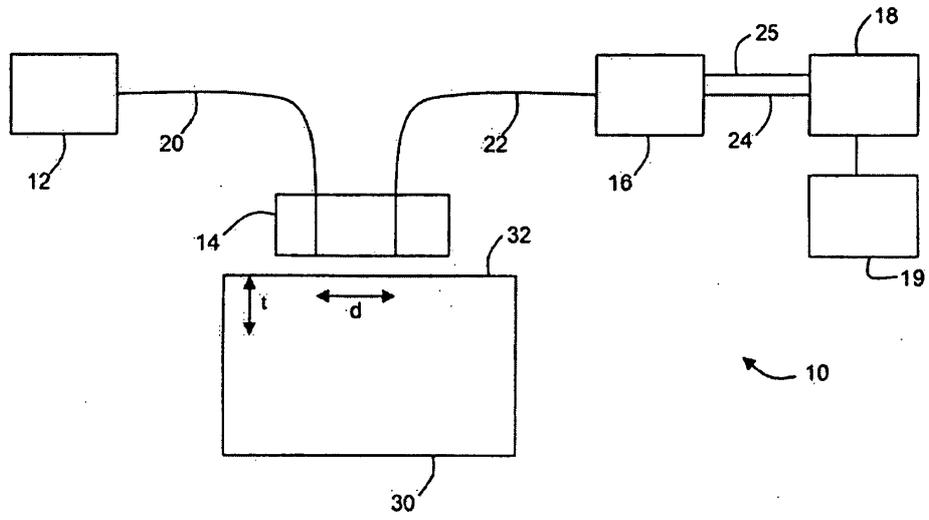


FIG. 1

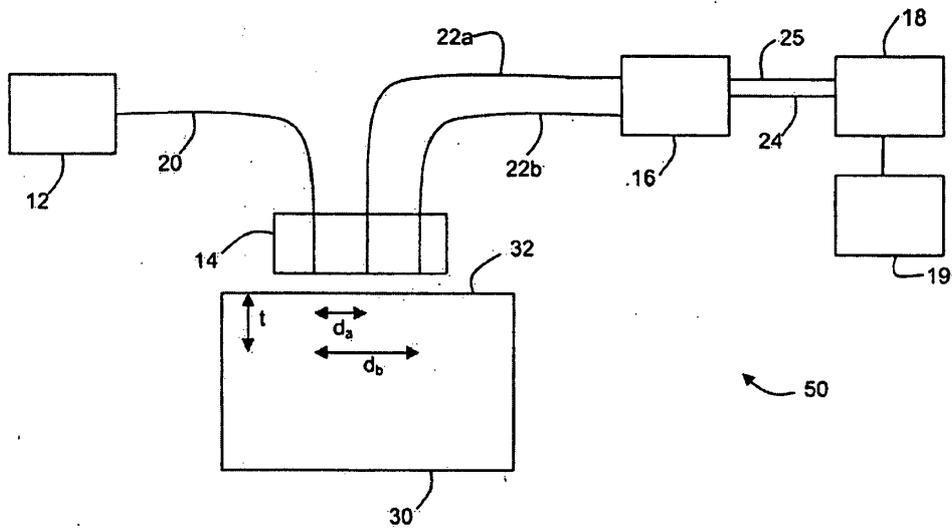


FIG. 2

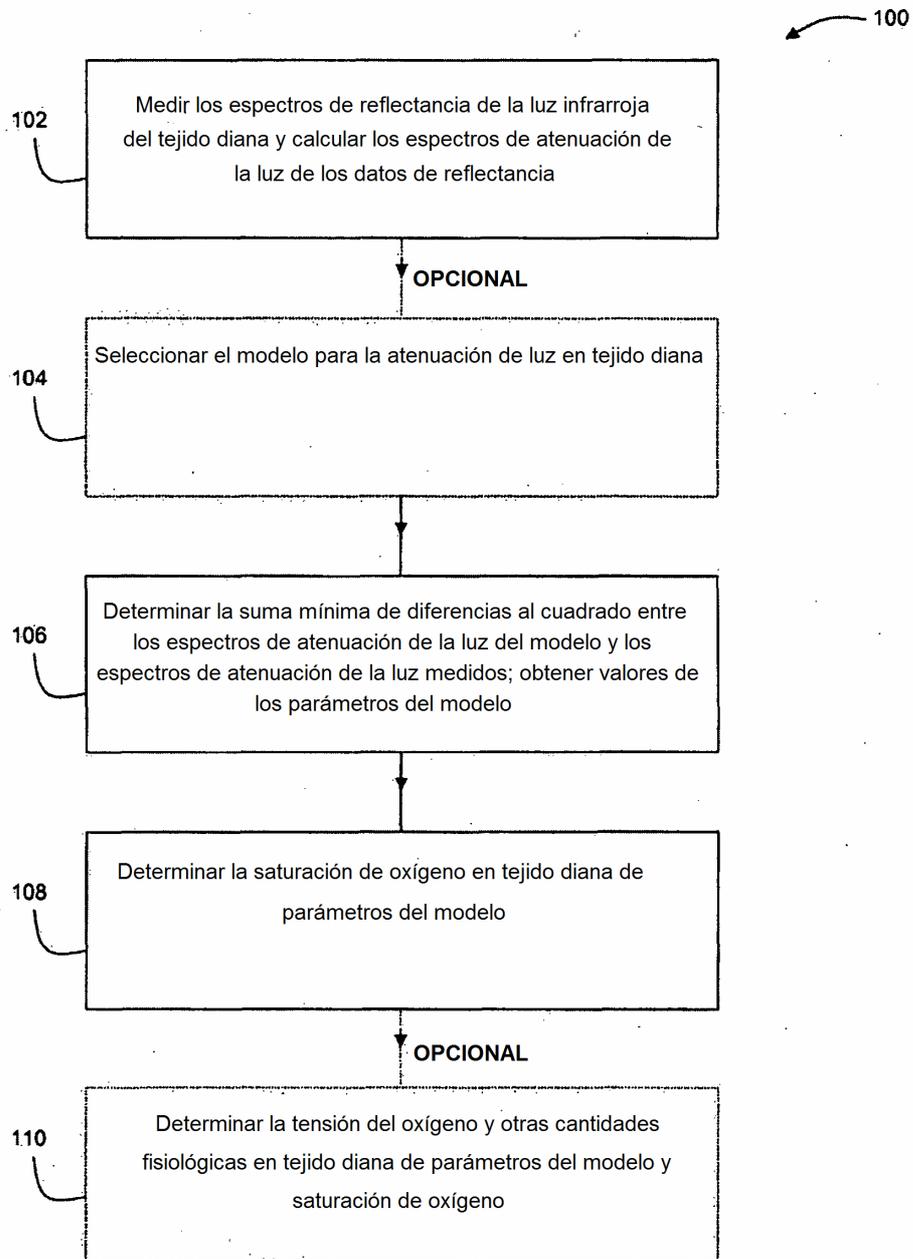


FIG. 3

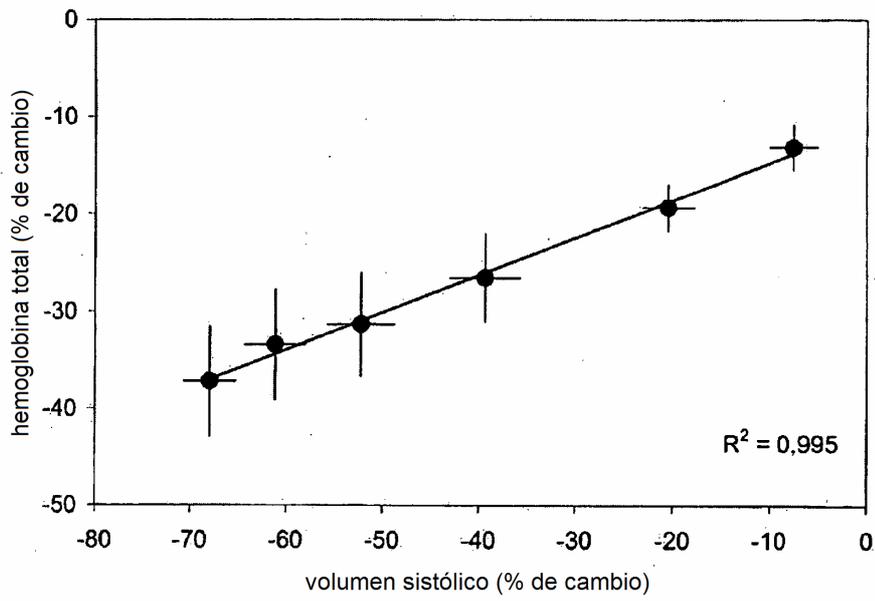


FIG. 4

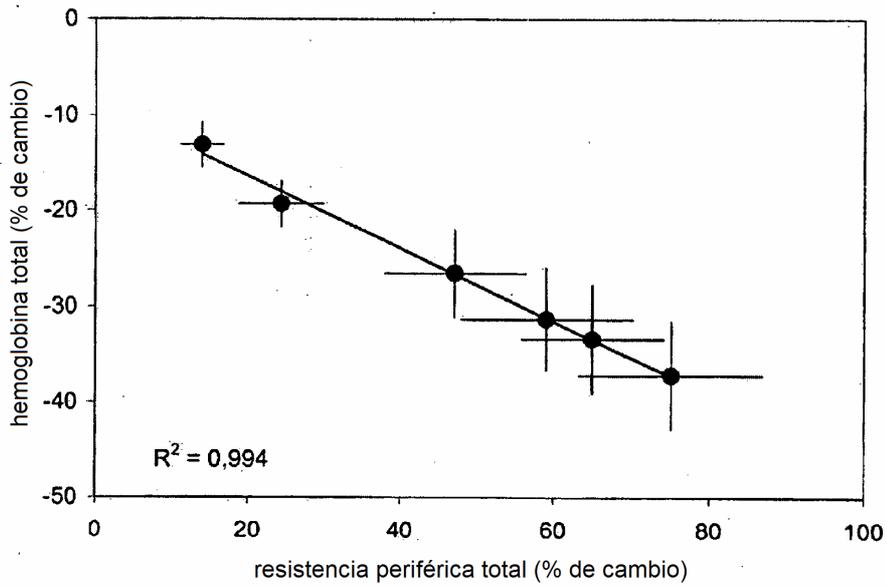


FIG. 5

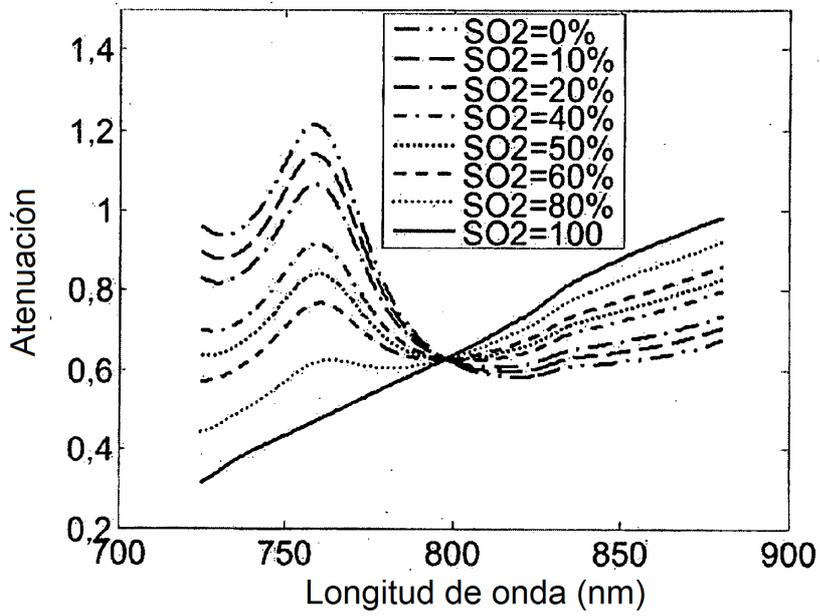


FIG. 6

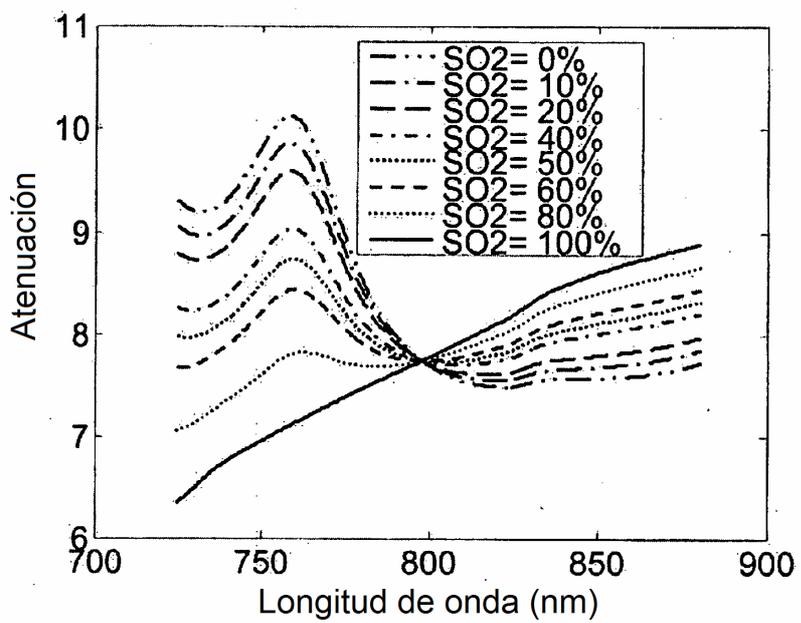
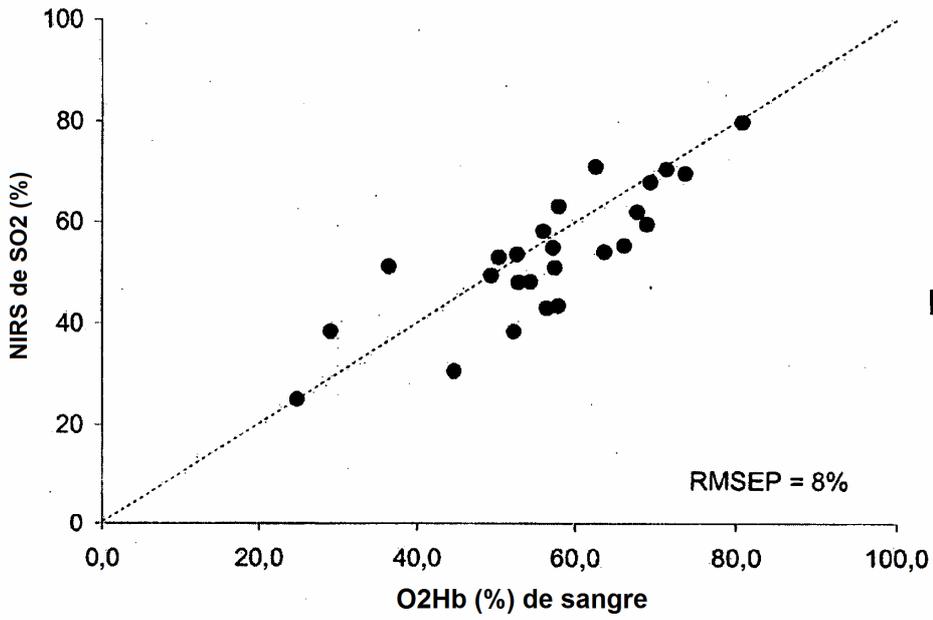
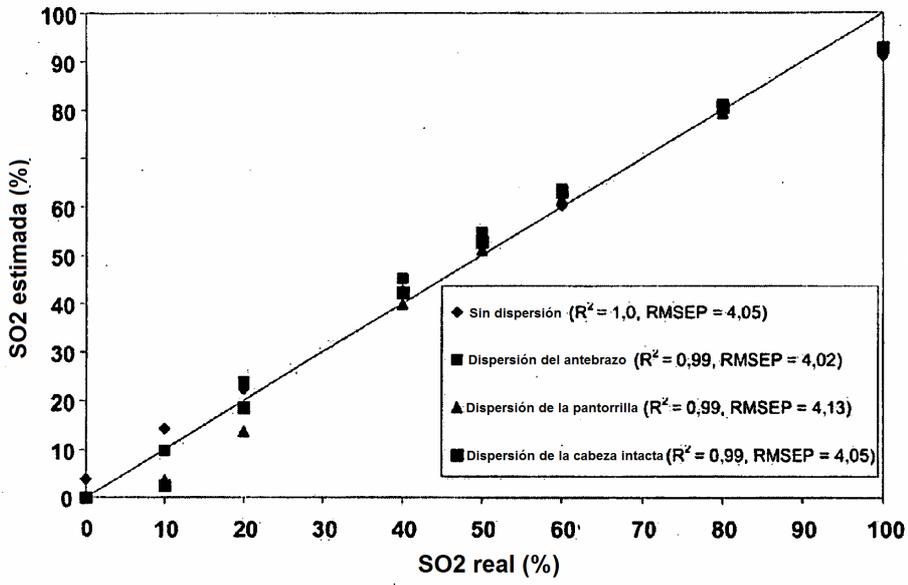


FIG. 7.



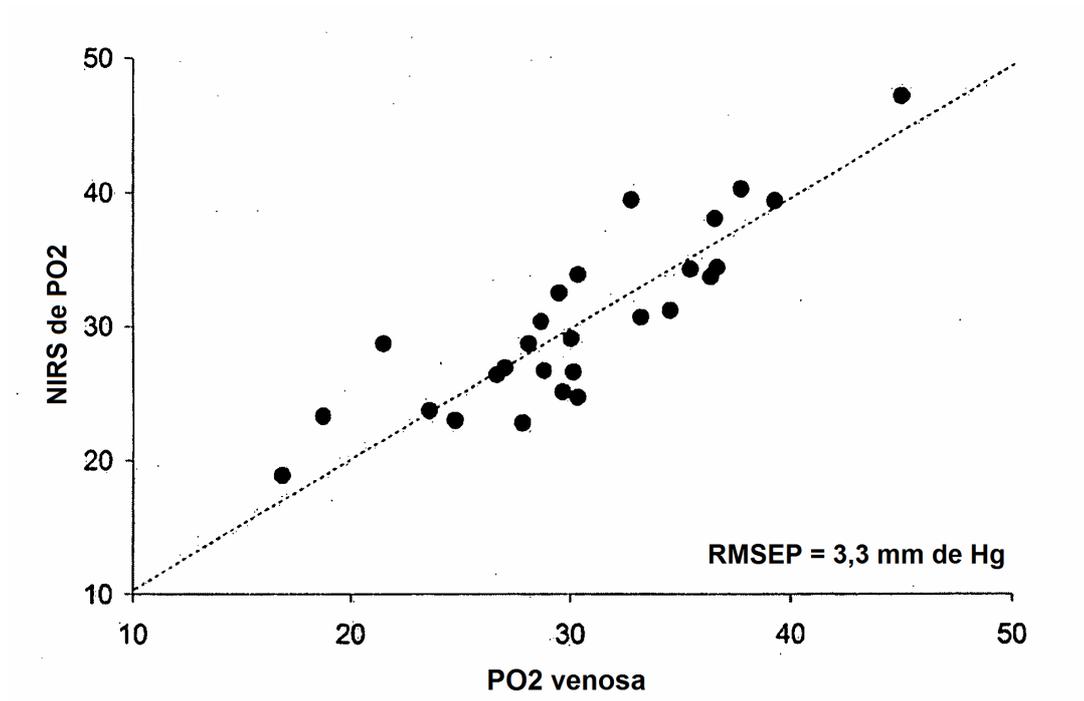


FIG. 10