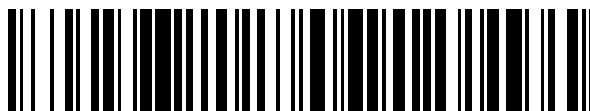


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 851**

51 Int. Cl.:

**G01J 3/44** (2006.01)

**G01J 3/453** (2006.01)

**G01N 21/47** (2006.01)

**G01N 15/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2006 E 11176357 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2444783**

54 Título: **Sistemas y método para interferometría endoscópica de baja coherencia resuelta en ángulo basada en fibra**

30 Prioridad:

**11.10.2005 US 725603 P**

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

**27.07.2015**

73 Titular/es:

**DUKE UNIVERSITY (100.0%)  
2020 West Main Street, P.O. Box 90083  
Durham, NC 27705, US**

72 Inventor/es:

**WAX, ADAM y  
PYHTILA, JOHN W**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 541 851 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**

Sistemas y método para interferometría endoscópica de baja coherencia resuelta en ángulo basada en fibra

**Solicitudes relacionadas**

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional norteamericana número 60/725.603, titulada "SISTEMAS Y MÉTODOS PARA INTERFEROMETRÍA ENDOSCÓPICA DE BAJA COHERENCIA RESUELTA EN ÁNGULO", presentada el 11 de octubre de 2005.

Esta solicitud también está relacionada con la patente norteamericana número 7.102.758, titulada "INTERFEROMETRÍA DE BAJA COHERENCIA DE DOMINIO DE FOURIER PARA UN APARATO Y UN MÉTODO DE ESPECTROSCOPIA POR DIFUSIÓN DE LUZ".

**10 Campo de la invención**

Un sistema y un método de interferometría de baja coherencia resuelta en ángulo de dominio de Fourier (faLCI) que permiten la adquisición de datos de información de espectros resueltos en ángulo y resueltos en profundidad de una muestra, en los que la información de profundidad y tamaño sobre una muestra puede obtenerse con un sola exploración a altas tasas, en particular para aplicaciones en vivo.

**15 Antecedentes de la invención**

20 El examen de las características estructurales de las células es esencial en muchos estudios clínicos y de laboratorio. El microscopio ha sido la herramienta más comúnmente usada en el examen para el estudio de células. Aunque el examen microscópico ha conducido a grandes avances en la comprensión de las células y su estructura, éste está inherentemente limitado por los artefactos de preparación. Las características de las células sólo pueden verse en un instante de tiempo con sus características estructurales alteradas debido a la adición de productos químicos. Además, es necesaria una invasión para obtener muestras de células para su examen. Por este motivo, se desarrolló la espectrografía por difusión de luz (LSS) para permitir aplicaciones de examen en vivo, incluyendo células. La técnica LSS examina las variaciones en las propiedades de difusión elástica de las organelas celulares para inferir sus tamaños y otra información dimensional. Con el fin de medir las características celulares de los tejidos y de otras estructuras celulares, es necesario distinguir la luz individualmente difundida de la luz difusa, que ha sido difundida de manera múltiple y que ya no transporta información fácilmente accesible acerca de los objetos difusores. Esta distinción o diferenciación puede lograrse de varias maneras, tal como la aplicación de una rejilla de polarización, restringiendo o limitando los estudios y análisis a muestras débilmente difusoras, o usando modelización para eliminar el(los) componente(s) difuso(s).

30 Como un enfoque alternativo para detectar selectivamente luz individualmente difundida procedente de lugares bajo superficie, también se ha explorado como un método de LSS la interferometría de baja coherencia (LCI). La LCI utiliza una fuente de luz con una coherencia baja temporal, tal como, por ejemplo, una fuente de luz blanca de banda ancha. Sólo se logra la interferometría cuando los retardos en la longitud de trayectoria del interferómetro son igualados con el tiempo de coherencia de la fuente de luz. La resolución axial del sistema es determinada por la longitud coherente de la fuente de luz y típicamente está en el rango de micrómetros adecuado para el examen de muestras de tejido. Resultados experimentales han mostrado que el uso de una fuente de luz de banda ancha y su segundo armónico permite la recuperación de información acerca de difusión elástica usando LCI. La LCI ha usado exploraciones de tiempo-profundidad moviendo la muestra con respecto a un brazo de referencia que dirige la fuente de luz sobre la muestra para recibir información de difusión procedente de un punto particular de la muestra. De este modo, los tiempos de exploración de eran 5-30 minutos con el fin de explorar completamente la muestra.

45 La LCI resuelta en ángulo (a/LCI) se ha desarrollado como un medio para obtener información estructural bajo superficie relativa al tamaño de una célula. La luz se divide en un haz de referencia y un haz de muestra, en donde el haz de muestra se proyecta sobre la muestra bajo diferentes ángulos para examinar la distribución angular de luz difundida. La técnica a/LCI combina la capacidad de la (LCI) para detectar luz individualmente difundida procedente de lugares bajo superficie con la capacidad de métodos de difusión de luz para obtener información estructural con una precisión y exactitud de sublongitud de onda para construir imágenes tomográficas resueltas en profundidad. La información estructural se determina examinando la distribución angular de la luz retrodifundida usando una sola fuente de luz de banda ancha que se mezcla con un campo de referencia con un ángulo de propagación. Se determina el tamaño de la célula comparando la parte oscilatoria de las distribuciones angulares medidas con las predicciones de la teoría de Mie. Semejante sistema se describe en Organización y Subestructura Celular Medida usando Interferometría de Baja Coherencia Resuelta en Angulo, Biophysical Journal, 82, abril 2002, 2256-2265.

55 La técnica a/LCI se ha aplicado exitosamente a la medición de morfología celular y al diagnóstico de neoplasia intraepitelial en un modelo animal de carcinogénesis. Los inventores de la presente solicitud describieron un sistema de esta clase en Determinación de la morfología nuclear usando un sistema de interferometría de baja coherencia resuelto en ángulo, Optics Express, 2003, 11(25): páginas 3473-3484. El método a/LCI de obtención de información

estructural sobre una muestra se ha aplicado con éxito para medir la morfología celular en tejidos e *in vitro*, así como en el diagnóstico de neoplasia intraepitelial y en la evaluación de la eficiencia de agentes químicopreventivos en un modelo animal de carcinogénesis. Se ha empleado a/LCI para clasificar prospectivamente muestras de tejido sin procesamiento de tejido, demostrando el potencial de la técnica como un diagnóstico biomédico.

5 Los sistemas a/LCI de prototipo inicial y de segunda generación requerían de 30 a 5 minutos, respectivamente, para obtener datos similares. Estos sistemas anteriores se basaban en exploraciones de profundidad del dominio de tiempo, justo como las proporcionaban los sistemas previos basados en LCI. La longitud del brazo de referencia del interferómetro tenía que ajustarse mecánicamente para lograr una exploración en serie del ángulo de difusión detectado. El método para obtener especificad angular se logró haciendo que el haz de referencia del esquema de  
10 interferometría cruzará el plano del detector con ángulo variable. Este método general para obtener distribuciones de retrodifusión resueltas en ángulo y resueltas en profundidad se describió en la patente norteamericana número 6.847.456, titulada "Métodos y sistemas que usan espectroscopia de difusión de luz basada en campo".

Otros sistemas LCI anteriores se describen en los patentes norteamericanas números 6.002.480 y 6.501.551. La patente norteamericana número 6.002.480 cubre la obtención de distribuciones espectroscópicas resueltas en  
15 profundidad y discute la obtención del tamaño de difusores observando cambios de longitud de onda debido a las propiedades de difusión elástica. La patente norteamericana número 6.501.551 cubre la aplicación endoscópica de formación de imágenes interferométricas y así anticipa el uso de conceptos del dominio de Fourier para obtener resolución de profundidad. La patente norteamericana número 6.501.551 no discute la medición de distribuciones de difusión resueltas angularmente, el uso de luz difundida para determinar el tamaño del difusor por el análisis de las  
20 propiedades de difusión elástica, ni el uso de un espectrómetro de formación de imágenes para registrar en paralelo datos, ya sean datos de difusión o datos de formación de imágenes. Finalmente, la patente norteamericana número 7.061.622 discute unos medios de fibra óptica para medir distribuciones de difusión angulares, pero no discute el concepto de dominio de Fourier. Debido a que también describe una técnica de formación de imágenes, todas las realizaciones incluyen ópticas de enfoque que limitan la región sondeada.

25 Se conocen por XP55018887, US 2003/137669 y XP 002420432 otras disposiciones de la técnica anterior.

### Sumario de la invención

La presente invención implica una nueva técnica de a/LCI denominada a/LCI de dominio de Fourier (faLCI), la cual permite la adquisición de datos a tasas rápidas usando una sola exploración, suficiente para hacer factibles aplicaciones en vivo. La presente invención obtiene información de espectros resuelta en ángulo y resuelta en  
30 profundidad acerca de una muestra, en la cual puede obtenerse información de profundidad y tamaño de la muestra con una sola exploración, y en la que el brazo de referencia puede permanecer fijo con respecto a la muestra debido a que sólo se requiere una exploración. Una señal de referencia y una señal de muestra reflejada son correlacionadas en cruz y se dispersan bajo una multitud de ángulos reflejados fuera de la muestra, representando así reflexiones procedentes de una multitud de puntos de la muestra al mismo tiempo en paralelo.

35 Dado que esta señal resuelta en ángulo, y correlacionada en cruz se dispersa espectralmente, el nuevo esquema de adquisición de datos es significativo porque permite que los datos se obtengan en menos de un segundo, un umbral determinado como necesario para adquirir datos de tejidos en vivo. La información sobre todas la profundidades de la muestra en cada uno de la multitud de puntos diferentes de la muestra puede obtenerse con una exploración del orden de aproximadamente 40 milisegundos. A partir de la señal de referencia espacial, correlacionada en cruz,  
40 también puede obtenerse información estructural (de tamaño) usando técnicas que permitan la obtención de información de tamaño de difusores a partir de datos resueltos en ángulo.

La técnica faLCI de la presente invención usa el concepto de dominio de Fourier para adquirir información resuelta en profundidad. Reducciones de señal a ruido y reducciones conmensuradas del tiempo de adquisición de datos son posibles registrando la exploración de profundidad en el dominio de Fourier (o espectral). El sistema faLCI combina  
45 el concepto de dominio de Fourier con el uso de un espectrógrafo de formación de imágenes para registrar espectralmente la distribución angular en paralelo. Posteriormente, la resolución en profundidad de la presente invención se logra transformando según Fourier el espectro de dos campos mezclados con las mediciones resueltas en ángulo obtenidas situando la ranura de entrada del espectrógrafo de formación de imágenes en un plano de transformada de Fourier con respecto a la muestra. Esto convierte la información espectral en información resuelta  
50 en profundidad y la información angular en una distribución espacial transversal. Las capacidades de faLCI se han demostrado inicialmente extrayendo el tamaño de perlas de poliestireno en una medición resuelta en profundidad.

Se proporcionan diversos métodos y técnicas matemáticos para determinar la información de tamaño de la muestra usando la señal resuelta en ángulo y correlacionada en cruz.

55 El método de a/LCI puede ser un método clínicamente viable para evaluar la salud de un tejido sin necesidad de la extracción del tejido mediante una biopsia o una evaluación histopatológica subsiguiente. El sistema de a/LCI puede aplicarse a una serie de finalidades: detección y cribado tempranos en busca de tejidos epiteliales displásicos, división en etapas de la enfermedad, vigilancia de la acción terapéutica y guiado del médico a lugares de biopsia. La

naturaleza no invasiva y no ionizante de la sonda óptica de a/LCI significa que ésta puede aplicarse frecuentemente sin un efecto adverso. El potencial de la a/LCI para proporcionar resultados rápidos mejorará enormemente su extensa aplicabilidad para cribado de enfermedades.

5 Según la presente invención, en un primer aspecto, se proporciona una sonda de fibra óptica según se expone en la reivindicación 1. Además en las reivindicaciones dependientes se proporcionan las características preferidas.

**Breve descripción de las figuras de los dibujos**

Las figuras de los dibujos anexos incorporadas y que forman parte de esta memoria ilustran varios aspectos de la invención y junto con la descripción sirven para explicar los principios de la invención.

10 La figura 1A es un vista esquemática de un ejemplo, que no comprende una realización de la presente invención, la cual comprende un sistema faLCI que emplea un interferómetro Mach-Zehnder;

La figura 1B es una ilustración que muestra la relación del ángulo de difusión detectado la ranura del espectrógrafo en la disposición de interferómetro de la figura 1A;

La figura 2 es un flujograma que ilustra los pasos realizados por el aparato de interferómetro para recuperar información espacial resuelta en profundidad y correlacionada en cruz acerca de la muestra a analizar;

15 Las figuras 3A-D ilustran ejemplos de datos de faLCI recuperados en el dominio espectral para una muestra de ejemplo de perlas de poliestireno, comprendiendo la señal total adquirida (figura 3A), la intensidad de campo de referencia (figura 3B), la intensidad de campo de señal (figura 3C) y la señal extraída correlacionada en cruz entre las intensidades de campo de referencia y de señal (figura 3D);

20 La figura 4A es una ilustración de la función axial espacial correlacionada en cruz realizada sobre los datos de faLCI correlacionados en cruz ilustrados en la figura 3D en función de la profundidad y el ángulo.

La figura 4B es una ilustración de una gráfica de distribución angular de datos en bruto y filtrados relativos a una intensidad de señal de muestra difundida en función del ángulo con el fin de recuperar información de tamaño acerca de la muestra;

25 La figura 5A es una ilustración de la distribución angular filtrada de la intensidad de señal de muestra difundida en comparación con el mejor encaje de la teoría de Mie para determinar información de tamaño acerca de la muestra;

La figura 5B es una minimización del chi al cuadrado de la información de tamaño acerca de la muestra para estimar el diámetro de células de la muestra;

La figura 6 es una vista esquemática de una realización ejemplar del sistema de faLCI de ejemplo que emplea una sonda de fibra óptica que no comprende una realización de la presente invención;

30 La figura 7A es una vista recortada de una punta de sonda de fibra óptica de a/LCI que puede emplearse por el sistema de faLCI ilustrado en la figura 6;

La figura 7B ilustra la localización de la sonda de fibra en el sistema de faLCI ilustrado en la figura 7A;

La figura 8A es una ilustración de un sistema de faLCI de fibra óptica que puede emplearse con la presente invención,

35 La figura 8B es una ilustración de iluminación de muestra y recogida de luz difundida con un extremo distal de una sonda del sistema de faLCI ilustrado en la figura 8B, la sonda comprende una realización de la presente invención; y

La figura 8C es una ilustración de una imagen del extremo distal iluminado de una sonda del sistema de faLCI ilustrado en la figura 8A.

**Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

40 Las realizaciones expuestas a continuación representan la información necesaria para permitir a los versados en la técnica la práctica de la invención e ilustra el mejor modo de practicar la invención. Tras la lectura de la siguiente descripción a la luz de las figuras de los dibujos anexos, los expertos en la técnica comprenderán los conceptos de la invención y reconocerán aplicaciones de estos conceptos no abordados expresamente en el presente documento.

45 La presente invención implica una nueva técnica de a/LCI denominada a/LCI de dominio Fourier (faLCI), la cual permite la adquisición de datos a tasas rápidas usando una sola exploración, suficiente para hacer factibles aplicaciones en vivo. La presente invención obtiene información de espectros resuelta en ángulo y resuelta en profundidad acerca de una muestra, en la que la información de profundidad y tamaño acerca de la muestra puede obtenerse con una sola exploración, y en la que el brazo de referencia puede permanecer fijo con respecto a la

muestra debido a que sólo se requiere una exploración. Una señal de referencia y una señal de muestra reflejada son correlacionadas en cruz y se dispersan en una multitud de ángulos reflejados fuera de la muestra, representando así reflexiones procedentes de una multitud de puntos sobre la muestra al mismo tiempo en paralelo.

5 Dado que esta señal resuelta en ángulo y correlacionada en cruz se dispersa espectralmente, el nuevo esquema de adquisición de datos es significativo dado que permite obtener los datos en menos de un segundo, un umbral determinado como necesario para adquirir datos de tejidos en vivo. La información sobre todas las profundidades de la muestra en cada uno de la multitud de puntos diferentes de la muestra puede obtenerse con una exploración del orden de aproximadamente 40 milisegundos. A partir de la señal de referencia espacial, correlacionada en cruz, también puede obtenerse información estructural (tamaño) usando técnicas que permitan la obtención de información de tamaño de difusores a partir de datos resueltos en ángulo.

10 La técnica de faLCI de la presente invención usa el concepto de dominio de Fourier para adquirir información resuelta en profundidad. Reducciones de señal a ruido y reducciones conmensuradas del tiempo de adquisición de datos son posibles registrando la exploración de profundidad en el dominio de Fourier (o espectral). El sistema de faLCI combina el concepto de dominio de Fourier con el uso de un espectrógrafo de formación de imágenes para registrar espectralmente la distribución angular en paralelo. Posteriormente, la resolución de profundidad de la presente invención se logra transformando según Fourier el espectro de dos campos mezclados con las mediciones resueltas en ángulo obtenidas situando la ranura de entrada del espectrógrafo de formación de imágenes en un plano de transformada de Fourier con respecto a la muestra. Esto convierte la información espectral en información resuelta en profundidad y la información angular en una distribución espacial transversal. Las capacidades de faLCI se han demostrado inicialmente extrayendo el tamaño de perlas de poliestireno en una medición resuelta en profundidad.

Los avances claves de la presente invención pueden descomponerse en tres componentes: (1) nuevos métodos rápidos de adquisición de datos, (2) diseños de sonda de fibra y (3) esquemas de análisis de datos. Así, la invención se describe en esta materia por motivos de conveniencia para su comprensión.

25 En la figura 2 también se exponen un aparato de ejemplo, que no comprende una realización de la presente invención, así como los pasos implicados en el proceso de obtener datos de distribución resueltos en ángulo y en profundidad difundidos desde una muestra. El esquema de faLCI según un ejemplo que no constituye una realización de la presente invención está basado en un interferómetro Mach-Zehnder modificado según se ilustra en la figura 1A. Un haz 10 de banda ancha procedente de un diodo superluminiscente (SLD) 12 se dirige por un espejo 13 (paso 60 de la figura 2) y se divide en un haz 14 de referencia y un haz 16 de entrada a una muestra 18 por un divisor BS1 20 de haz (paso 62 de la figura 3). La potencia de salida del SLD 12 puede ser de 3 milivatios, teniendo una especificación, por ejemplo, de  $\lambda_0 = 850 \text{ nm}$ ,  $\Delta\lambda = 20 \text{ nm FWHM}$ , que proporciona una longitud de coherencia baja suficientemente para aislar la difusión de una capa celular dentro de un tejido. La longitud de trayectoria del haz 14 de referencia se establece ajustando el retroreflector RR 22, pero permanece fija durante la medición. El haz 14 de referencia se expande usando unas lentes L1 (24) y L2 (26) para crear iluminación (paso 64 de la figura 2), la cual es uniforme y está colimada tras alcanzar una ranura 48 de espectrógrafo en un espectrógrafo 29 de formación de imágenes. Por ejemplo, L1 puede tener una distancia focal de 1,5 centímetros y L2 26 puede tener una distancia focal de 15 centímetros.

40 Unas lentes L3 (31) y L4 (38) están dispuestas para producir un haz 30 de lápiz colimado incidente sobre la muestra 18 (paso 66 de la figura 2). Desplazando verticalmente la lente L4 (38) con respecto a la lente L3 (31), se hace que el haz 30 de entrada incida la muestra bajo un ángulo de 0,10 radianes con respecto al eje óptico. Esta disposición permite que se use la abertura angular completa de la lente L4 (38) para recoger luz difundida 40 procedente de la muestra 18. La lente L4 (38) puede tener una distancia focal de 3,5 centímetros.

45 La luz 40 difundida por la muestra 18 es recogida por la lente L4 (32) y transmitida por un sistema formador de imágenes de 4f compuesto por unas lentes L5 (43) y L6 (44) de tal manera que el plano de Fourier de la lente L4 (32) sea reproducido en fase y amplitud en la ranura 48 del espectrógrafo (paso 68 de la figura 2). La luz difundida 40 se mezcla con el campo de referencia 14 en un segundo divisor BS2 42 de haz, cayendo los campos combinados 46 sobre la ranura de entrada (ilustrada en la figura 1B como elemento 48) del espectrógrafo 29 de formación de imágenes (paso 70 de la figura 2). El espectrógrafo 29 de formación de imágenes puede ser, por ejemplo, el modelo SP2150i fabricado por Acton Research. La figura 1B ilustra la distribución del ángulo de difusión a través de la dimensión de la ranura 48. Los campos mezclados son dispersados con una rejilla de alta resolución (por ejemplo, 1200 l/mm) y son detectados usando un CCD enfriado 50 (por ejemplo, 1340 x 400, pixeles de 20  $\mu\text{m}$  x 20  $\mu\text{m}$ ; Spec10:400, fabricado por Princeton Instrments) (paso 72 en la figura 2).

55 La señal detectada 46 es función de la posición vertical sobre la ranura 48 de espectrógrafo, y, y de la longitud de onda  $\lambda$  una vez que la luz es dispersada por el espectrógrafo 29. La señal detectada en un píxel (m, n) puede relacionarse con la señal 40 y los campos de referencia 16 ( $E_s$ ,  $E_r$ ) como:

$$I(\lambda_m, y_n) = \langle |E_r(\lambda_m, y_n)|^2 \rangle + \langle |E_s(\lambda_m, y_n)|^2 \rangle + 2 \operatorname{Re} \langle E_s(\lambda_m, y_n) E_r^*(\lambda_m, y_n) \rangle \cos \phi, \quad (1)$$

en donde  $\phi$  es la diferencia de fase entre los dos campos 30, 16 y  $\langle \dots \rangle$  designa un promedio de tiempo conjunto. El término interferencia se extrae midiendo la intensidad de la señal 30 y de los haces 16 de referencia de manera independiente y restándola de la intensidad total.

- 5 Con el fin de obtener información resuelta en profundidad, el espectro de longitud de onda en cada ángulo de difusión se interpola en un espectro de número de onda ( $k = 2\pi/\lambda$ ) y se la transforma según Fourier para dar una correlación en cruz espacial,  $\Gamma_{SR}(z)$  para cada píxel vertical  $y_n$ :

$$\Gamma_{SR}(z, y_n) = \int dk e^{ikz} \langle E_s(k, y_n) E_r^*(k, y_n) \rangle \cos \phi \quad (2)$$

El campo de referencia 14 adopta la forma:

$$E_r(k) = E_o \exp[-((k - k_o)/\Delta k)^2] \exp[-((y - y_o)/\Delta y)^2] \exp[ik\Delta l] \quad (3)$$

10 en donde  $k_o$  ( $y_o$ ) y  $\Delta k$  ( $\Delta y$ ) representan el centro y la anchura de la distribución gaussiana (espacial) de vectores de onda y  $\Delta l$  es la diferencia de longitud de trayectoria seleccionada. El campo difundido 40 adopta la forma:

$$E_s(k, \theta) = \sum_j E_o \exp[-((k - k_o)/\Delta k)^2] \exp[ikl_j] S_j(k, \theta) \quad (4)$$

15 en donde  $S_j$  representa la distribución de amplitud de la difusión que se origina en el  $j$  interfaz, situado a la profundidad  $l_j$ . La distribución angular del campo difundido 40 se convierte en una distribución de posición en el plano de imagen de Fourier de la lente L4 a través de la relación  $y = f_4\theta$ . Para el tamaño de píxel del CCD 50 (por ejemplo, 20  $\mu\text{m}$ ), esto proporciona una resolución angular (por ejemplo, de 0,57 mrad) y un rango angular esperado (por ejemplo de 228 mrad).

20 La inserción de las ecuaciones (3) y (4) en la ecuación (2) y la anotación de la uniformidad del campo de referencia 14 ( $\Delta y \gg \text{altura de ranura}$ ) proporcionan una correlación en cruz espacial en la  $n^a$  posición vertical en el detector 29:

$$\Gamma_{SR}(z, y_n) = \sum_j \int dk |E_o|^2 \exp[-2((k - k_o)/\Delta k)^2] \exp[ik(z - \Delta l + l_j)] \times S_j(k, \theta_n = y_n / f_4) \cos \phi \quad (5)$$

La evaluación de esta ecuación para un solo interfaz proporciona:

$$\Gamma_{SR}(z, y_n) = |E_o|^2 \exp[-((z - \Delta l + l_j)\Delta k)^2 / 8] S_j(k_o, \theta_n = y_n / f_4) \cos \phi \quad (6)$$

25 Aquí se ha asumido que la amplitud de difusión  $S$  no varía apreciablemente sobre el ancho de banda de la fuente 12 de luz. Esta expresión muestra que se obtiene un perfil resuelto en profundidad de la distribución 40 de difusión con cada píxel vertical correspondiente a un ángulo de difusión.

30 La siguiente Figura 3A muestra datos típicos que representan la intensidad detectada total (Ecuación (1) anterior) de la suma del campo de referencia 16 y del campo 40 difundido por una muestra de perlas de poliestireno, en el dominio de frecuencia dado en función de la longitud de onda y del ángulo, dados con respecto a la dirección de difusión hacia atrás. En un ejemplo, estos datos se adquirieron en 40 milisegundos y se observaron datos de registros sobre 186 mrad, aproximadamente un 85% del rango esperado, con cierta pérdida de señal a ángulos más grandes.

Las figuras 3B y 3C ilustran la intensidad de los campos de referencia y de señal 14, 30, respectivamente. Tras la resta de los campos de señal y de referencia 14, 30 de la intensidad total detectada, se realiza la interferencia 46

entre los dos campos según se ilustra en la figura 3D. A cada ángulo, los datos de interferencia 46 se interpolan en el espacio  $k$  y se transforman según Fourier para dar perfiles angulares resueltos en profundidad de la muestra 18, según se ilustra en la figura 4A. La transformada de Fourier de la señal 46 resuelta en ángulo y correlacionada en cruz, que es el resultado de la señal 40 difundida en una multitud de ángulos reflejados fuera de la muestra 18 y obtenida en el plano de Fourier de la lente L4 (38), produce información resuelta en profundidad acerca de la muestra 18 en función del ángulo y la profundidad. Esto proporciona información resuelta en profundidad acerca de la muestra 18. Debido a que la señal 46 resuelta en ángulo y correlacionada en cruz es dispersada espectralmente, la adquisición de datos permite que se obtengan datos en menos de un segundo. La información acerca de todas las profundidades de la muestra 18 en cada uno de la multitud de puntos diferentes (es decir, ángulos) de la muestra 18 puede obtenerse con una exploración del orden de 40 milisegundos. Normalmente, se requiere exploración basada en el dominio del tiempo para obtener información sobre todas la profundidades de una muestra en una multitud de puntos diferentes, requiriendo así un tiempo y movimiento sustanciales del brazo de referencia con respecto a la muestra.

En los experimentos que produjeron el perfil resuelto en profundidad de la muestra 18 ilustrado en la figura 4A, la muestra 18 consiste en microesferas de poliestireno (por ejemplo,  $n = 1,59$ ,  $10,1\mu\text{m}$  de diámetro medio, 8,9% de varianza, certificado NIST, Duke Scientific) suspendidas en una mezcla de 80% de agua y 20% de glicerol ( $n = 1,36$ ) para proporcionar una flotabilidad neutral. La solución se preparó para obtener una longitud de difusión  $l = 200\mu\text{m}$ . La muestra está contenida en un pocillo redondo (8 mm de diámetro, 1 mm de profundidad) detrás de un cubreobjetos de vidrio (grosor,  $d \sim 170\mu\text{m}$ ) (no mostrado). El haz 30 de muestra incide sobre la muestra 18 a través del cubreobjetos. El grosor redondo de viaje a través del cubreobjetos ( $2 n d = 2 (1,5) (170\mu\text{m}) = 0,53\text{ mm}$  – véase figura 4A) muestra la capacidad resuelta en profundidad del enfoque. Los datos son promediados en conjunto por integración sobre una trayectoria libre media (MFP). El promedio espacial puede permitir una reducción de la mancha cuando se usa una luz de baja coherencia para sondear una muestra de difusión. Para identificar el procedimiento de encaje, la distribución de exploración se filtra en paso bajo para producir una curva más suave, seleccionándose la frecuencia de corte para suprimir las correlaciones especiales a escalas de longitud por encima de  $16\mu\text{m}$ .

Además de obtener información resuelta en profundidad acerca de la muestra 18, los datos de distribución de difusión (es decir, datos de  $a/LCI$ ) obtenidos de la muestra 18 usando el esquema de adquisición de datos descrito también pueden usarse para hacer una determinación de tamaño del núcleo usando la teoría de Mie. Se ilustra en la figura 4B una distribución 74 de difusión de la muestra 18 como un gráfico de contorno. La información difundida en bruto 74 sobre la muestra 18 se muestra en función del campo 30 de señal y del ángulo. Se determina una curva filtrada usando los datos difundidos 74. La comparación de la curva de distribución de difusión filtrada 76 (es decir, una representación de los datos difundidos 74) con la predicción de la teoría de Mie (curva 78 de la figura 5A) permite realizar una determinación de tamaño.

Con el fin de encajar los datos difundidos 76 en la teoría de Mie, se procesan las señales  $a/LCI$  para extraer la componente oscilatoria, que es característica del tamaño del núcleo. Los datos alisados 76 se encajan en un polinomio de orden bajo (se usó 4º orden en el ejemplo del presente documento, aunque estudios posteriores usan un 2º orden inferior), que se resta después de la distribución 76 para eliminar la tendencia de fondo. La componente oscilatoria resultante se compara a continuación con una base de datos de predicciones teóricas obtenidas usando la teoría 78 de Mie, de la cual se eliminaron similarmente, para los análisis, las características que varían lentamente.

Puede no ser posible una comparación directa entre los datos de  $a/LCI$  filtrados 76 y los datos 78 de la teoría de Mie, dado que el algoritmo de encaje de chi al cuadrado tiende a emparejarse con la pendiente de fondo en vez de las oscilaciones características. Las predicciones teóricas calculadas incluyen una distribución gaussiana de tamaños caracterizada por un diámetro medio ( $d$ ) y una desviación estándar ( $\delta D$ ), así como una distribución de longitudes de onda, para modelizar con precisión la fuente de banda ancha amplia.

El mejor encaje (figura 5A) se determina minimizando el chi al cuadrado entre los datos 76 y la teoría de Mie (figura 5B), dando como resultado un tamaño de  $10,2 \pm 1,7\mu\text{m}$ , en un acuerdo excelente con el tamaño verdadero. El error de medición es mayor que la varianza del tamaño de perla, muy probablemente debido al rango limitado de ángulos registrados en la medición.

Como alternativa al procesamiento de los datos de  $a/LCI$  y a la comparación con la teoría de Mie, existen otros varios enfoques que podrían producir información de diagnóstico. Estos incluyen analizar los datos angulares usando una transformada de Fourier para identificar oscilaciones periódicas características de los núcleos de las células. Las oscilaciones periódicas pueden correlacionarse con el tamaño nuclear y así poseerán valor diagnóstico. Otro enfoque para analizar datos de  $a/LCI$  consiste en comparar los datos con una base de datos de distribuciones de difusión angular generadas con un método de elementos finitos (FEM) o cálculos de Matriz T. Tales cálculos puede ofrecer un análisis superior dado que no están sujetos a las mismas limitaciones que la teoría de Mie. Por ejemplo, los cálculos FEM o Matriz T pueden modelar difusores no esféricos y difusores con inclusiones, mientras

que la teoría de Mie sólo puede modelar esferas homogéneas.

Como un ejemplo, que no comprende una realización de la presente invención, se muestra un sistema de fibras ópticas para entregar y recoger luz procedente de la muestra de interés con el fin de usarla en el sistema de a/LCI para aplicaciones endoscópicas. Este ejemplo se ilustra en la figura 6.

5 El esquema de a/LCI de fibra óptica para este ejemplo hace uso de las propiedades de transformada de Fourier de una lente. Esta propiedad señala que cuando un objeto es colocado en el plano focal frontal de una lente, la imagen en el plano de imagen conjugado es la transformada de Fourier de ese objeto. La transformada de Fourier de una distribución espacial (objeto o imagen) viene dada por la distribución de frecuencias espaciales, la cual son la representación del contenido de información de la imagen en términos de ciclos por mm. En una imagen óptica de luz elásticamente difundida, la longitud de onda retiene su valor fijo original y la representación de la frecuencia espacial es sencillamente una versión a escala de la distribución angular de luz difundida.

15 En el esquema de a/LCI de fibra óptica, la distribución angular se captura colocando el extremo distal del mazo de fibras en un plano de transformada de Fourier conjugado de la muestra y usando una lente colectora. Esta distribución angular se transporta luego al extremo distal del mazo de fibras, en donde se forma una imagen de la misma usando un sistema de  $4f$  sobre la ranura de entrada de un espectrógrafo de formación de imágenes. Se usa un divisor de haz para solapar el campo difundido con un campo de referencia antes de que entre en la ranura, de modo que también pueda usarse interferometría de baja coherencia para obtener mediciones resueltas en profundidad.

20 Volviendo ahora a la figura 6, se muestra el esquema de faLCI de fibra óptica. Una luz  $12'$  procedente de una fuente de luz  $10'$  de banda ancha es dividida en un campo de referencia  $14'$  y un campo de señal  $16'$  usando un divisor de fibra (FS) 80. Se elige una relación de divisor de  $20:1$  en una realización para dirigir más potencia a la muestra  $18'$  a través del brazo 82 de señal dado que la luz devuelta por el tejido es típicamente tan sólo una pequeña fracción de la potencia incidente.

25 La luz en la fibra de referencia  $14'$  emerge de la fibra F1 y es colimada por la lente L1 (84) que está montada sobre una plataforma 86 de translación para permitir un alineamiento tosco de la longitud de la trayectoria del brazo de referencia. Esta longitud de trayectoria no se explora durante la operación, sino que puede variarse durante el alineamiento. Un haz colimado 88 está concebido para que tenga una dimensión igual a la del extremo 91 del mazo de fibras F3 (90) de modo que el haz colimado 88 ilumine todas las fibras en F3 con igual intensidad. El campo de referencia  $14'$  que emerge de la punta distal de F3 (90) es colimado con la lente L3 (92) con el fin de solaparse con el campo difundido transportado por la fibra F4 (94). En una alternativa, la luz que emerge de la fibra F1 ( $14'$ ) es colimada y posteriormente expandida usando un sistema de lente para producir un haz ancho.

30 El campo difundido se detecta usando un mazo de fibras coherente. El campo difundido se genera usando luz en el brazo 82 de señal que se dirige hacia la muestra 18 de interés usando la lente L2 (98). Al igual que con el sistema de espacio libre, la lente L2 (98) se desplaza lateralmente desde el centro de la fibra monomodo F2, de tal manera que se produzca un haz colimando que se desplaza en ángulo con relación al eje óptico. El hecho de que el haz incidente incida en la muestra con un ángulo oblicuo es esencial para separar la información de difusión elástica de las reflexiones especulares. La luz difundida por la muestra  $18'$  es recogida por un mazo de fibras que consiste en una formación de fibras monomodo o multimodo coherentes. La punta distal de la fibra se mantiene alejada una distancia focal de la lente L2 (98) para formar una imagen de la distribución angular de la luz difundida. En el ejemplo mostrado en la figura 6, la muestra  $18'$  es situada en el plano focal frontal de la lente L2 (98) usando una montura mecánica 100. En la sonda compatible con endoscopio mostrada en la figura 7, la muestra es situada en el plano focal frontal de la lente L2 (98) usando una vaina transparente (elemento 102).

35 Según se ilustra en la figura 6 y también en la figura 7B, la luz difundida 104 que emerge de un extremo proximal 105 de la sonda de fibra (94) F4 se vuelve a colimar por la lente L4 (104) y se solapa con el campo de referencia  $14'$  usando un divisor de haz BS (108). Los dos campos combinados 110 vuelve a ser formados como imágenes sobre la ranura (elemento  $48'$  de la figura 7) del espectrógrafo 29' de formación de imágenes usando la lente L5 (112). La distancia focal de la lente L5 (112) puede variarse para llenar óptimamente la ranura  $48'$ . La señal óptica resultante contiene información de cada ángulo de difusión a través de la dimensión vertical de la ranura  $48'$ , según se describió anteriormente para el aparato de las figuras 1A y 1B.

40 Se espera que la sonda de fibra óptica de a/LCI antes descrita recoja la distribución angular en un rango de 0,45 radianes (aproximadamente 30 grados) y adquiere la distribución 110 de difusión resuelta completa en profundidad en una fracción de segundo.

45 Existen varios esquemas posibles para crear la sonda de fibra que son los mismos desde un punto de vista de ingeniería óptica. Una implementación posible sería una formación lineal de fibras monomodo en los brazos tanto de señal como de referencia. Alternativamente, el brazo de referencia 96 podría estar compuesto por una fibra monomodo individual, consistiendo el brazo 82 de señal en un mazo de fibras coherente o en una formación de



fibras lineal.

La punta de la sonda de fibra también puede tener varias implementaciones que son sustancialmente equivalentes. Estas incluirían el uso de una lente de tambor o esférica en lugar de la lente L2 (98). Podría crearse una sonda de visión lateral usando una combinación de una lente y un espejo o prisma, o mediante el uso de un espejo convexo para reemplazar la combinación de lente-espejo. Finalmente, puede hacerse que toda la sonda gire radialmente con el fin de proporcionar una exploración circunferencial del área sondeada.

Una realización de adquisición de datos de la presente invención podría ser un sistema de fa/LCI basado en un interferómetro Mach-Zender modificado según se ilustra en la figura 8A. La salida 10" de una fuente diodo superluminiscente 12" acoplado con fibra (SLD) (por ejemplo, Superlum,  $P_0 = 15$  mW,  $\lambda_0 = 841,5$  nm,  $\Delta\lambda = 49,5$  nm, longitud de coherencia =  $6,3$   $\mu$ m) se divide en una fibra 16" de entrega del brazo de muestra y una fibra 14" de entrega del brazo de referencia por un divisor de fibra 90/10 FS (80") (por ejemplo, fabricado por AC Photonics). La fibra 16" de entrega del brazo de muestra consiste, por ejemplo, en una cualquiera de las siguientes: (1) una fibra monomodo con control de polarización integrado en la punta; o (2) una fibra mantenedora de polarización. Una sonda 113 de muestra es ensamblada fijando la fibra 16" de entrega ( $NA \cong 0,12$ ) a lo largo de una férula 114 en el extremo distal del mazo 116 de fibras, de tal manera que la cara extrema de la fibra 16" de entrega sea paralela y esté nivelada con la cara del mazo de fibras 116. Una lente esférica L1 (115) (por ejemplo,  $f_1 = 2,2$  mm) es posicionada a una distancia focal de separación con respecto a la cara de la sonda 113 y centrada sobre el mazo 116 de fibras, apartándose la fibra 16" de entrega respecto del eje óptico de la lente L1 (115). Esta configuración, que también se representa en la figura 8B, produce un haz colimando 120 (por ejemplo,  $P = 9$  mW) con un diámetro (por ejemplo, de  $2f_1NA$ ) de  $0,5$  mm incidente sobre la muestra 18" bajo un ángulo de  $0,25$  radianes, por ejemplo.

La luz difundida 122 de la muestra es recogida por la lente L1 (115) y, mediante la propiedad de transformada de Fourier de la lente L1 (115), la distribución angular del campo difundido 122 es convertida en una distribución espacial en la cara distal del mazo de fibras coherentes multimodo 116 (por ejemplo, Schott North America, Inc., longitud =  $840$  mm, tamaño de píxel =  $8,2$   $\mu$ m, cuenta de píxeles =  $13,5K$ ), que está situado en el plano de imagen de Fourier de la lente L1 (115). La relación entre la posición vertical del mazo de fibras,  $y'$ , y el ángulo de difusión,  $\theta$ , viene dada por  $y' = f_1 \theta$ . Como ilustración, se muestra en la figura 8B la trayectoria óptica de la luz difundida 122 en tres ángulos de difusión seleccionados. Globalmente, la distribución angular es mostrada por aproximadamente 130 fibras individuales, por ejemplo, a través de una tira vertical del mazo 116" de fibras, según se representa por el área iluminada de la figura 8C. La férula ( $d_f$ ) de, por ejemplo,  $0,2$  mm de grosor que separa la fibra 16" de entrega y el mazo 116 de fibras limita el ángulo de recogida teórico mínimo, ( $\theta_{\min, te} = d_f/f_1$ ) a  $0,09$  radianes en este ejemplo. El ángulo de recogida teórico máximo viene determinado por  $d_1$  y  $d_2$ , el diámetro del mazo de fibras, por ( $\theta_{\max, te} = (d_1+d_2)/f_1$ ) para que sea de  $0,50$  rad. Los experimentos que usan una muestra 122 de difusión estándar indican que el rango angular utilizable es  $\theta_{\min} = 0,12$  rad a  $\theta_{\max} = 0,45$  rad  $d_1$ , por ejemplo, puede minimizarse fabricando un canal en la férula distal 123 y posicionando la fibra 16" de entrega en el canal.

El mazo 116 de fibras es espacialmente coherente, dando como resultado una reproducción de la distribución de difusión angular recogida en la cara proximal. Adicionalmente, dado que todas las fibras del mazo 116 están emparejadas en longitud de trayectoria dentro de la longitud de coherencia, es idéntica la longitud de trayectoria óptica recorrida por la luz difundida 122 en cada ángulo. El sistema revelado en "Tomografía de coherencia óptica basada en un mazo de fibras ópticas", por T.Q. Xie, D. Mukai, S.G. Guo, M. Brenner y Z.P. Chen en Optics Letters 30(14), 1803-1805 (2005) (denominado de aquí en adelante "Xie"), describe un mazo de fibras coherentes multimodo dentro de una sistema de tomografía de coherencia óptica en el dominio del tiempo y demostró que los modos de luz acoplada dentro de una fibra individual recorrerán diferentes longitudes de trayectoria. En este ejemplo de la presente invención, se determinó experimentalmente que los modos de orden más alto están desplazados respecto del modo fundamental en  $3,75$  mm, bastante más allá de la profundidad ( $\sim 100$   $\mu$ m) requerida para reunir datos clínicamente relevantes. Adicionalmente, la potencia en los modos de orden más alto tiene un efecto mínimo sobre el rango dinámico dado que la potencia del brazo de muestra es significativamente menor que la potencia del brazo de referencia. Finalmente, deberá observarse que aunque que el sistema descrito en Xie recogía datos en serie mediante fibras individuales, el ejemplo de la presente invención usa 130 fibras para recoger simultáneamente luz difundida a través de un rango de ángulos en paralelo, dando como resulta una rápida recogida de datos.

La distribución angular que sale de un extremo proximal 124 del mazo 116 de fibras se retransmite por el sistema de formación de imágenes de  $4f$  de L2 y L3 ( $f_2 = 3,0$  cm,  $f_3 = 20,0$  cm) a la ranura 48" de entrada del espectrógrafo 29" de formación de imágenes (por ejemplo, Acton Research, InSpectrum 150). El aumento teórico del sistema de formación de imágenes de  $4f$  es ( $f_3/f_2$ )  $6,67$  en este ejemplo. Experimentalmente, se midió el aumento como igual a  $M = 7,0$  en este ejemplo, siendo la discrepancia muy probablemente debida a la posición de la cara proximal 124 del mazo 116 de fibras con respecto a la lente L2 (126). La relación resultante entre la posición vertical de la ranura 48" del espectrógrafo,  $y$ , y  $\theta$  es  $y = Mf_1(\theta - \theta_{\min})$ . La longitud de trayectoria óptica del brazo de referencia es igualada a la del modo fundamental del brazo de muestra. La luz 127 que sale de la fibra 14" de referencia es colimada por la lente L4 (128) (por ejemplo,  $f = 3,5$  cm, tamaño de punto =  $8,4$  mm) para igualar la curvatura frontal de fase de la luz de muestra y producir una iluminación uniforme a través de la ranura 48" del espectrógrafo 29" de formación de imágenes. Un campo de referencia 130 puede atenuarse por un filtro de densidad neutro 132 y mezclarse con la

distribución de difusión angular en el divisor de haz BS (134). Los campos mezclados 136 son dispersados con una rejilla de alta resolución (por ejemplo, 1.200 líneas/mm) y detectados usando un CCD refrigerado integrado (no mostrad) (por ejemplo, 1024 x 252, píxeles de 24 μm x 24 μm, 0,1 nm de resolución), cubriendo, por ejemplo, un rango espectral de 99 nm centrado en 840 nm.

- 5 La señal detectada 136, función de la longitud de onda,  $\lambda$ , y  $\theta$ , puede relacionarse con los campos de señal y de referencia ( $E_s$ ,  $E_r$ ) como:

$$I(\lambda_m, \theta_n) = \langle |E_r(\lambda_m, \theta_n)|^2 \rangle + \langle |E_s(\lambda_m, \theta_n)|^2 \rangle + 2 \operatorname{Re} \langle E_s(\lambda_m, \theta_n) E_r^*(\lambda_m, \theta_n) \cos(\phi) \rangle, \quad (1)$$

- en donde  $\phi$  es la diferencia de fase entre dos campos, ( $m$ ,  $n$ ) designa un píxel en el CCD, y  $\langle \dots \rangle$  designa un promedio temporal.  $I(\lambda_m, \theta_n)$  se carga en un PC usando software LabVIEW, fabricado por Nacional Instruments, y se procesa en 320 mn para producir una gráfica de contorno resuelta en profundidad y ángulo de la intensidad difundida. El procesamiento del campo difundido resuelto en ángulo para obtener información de profundidad y de tamaño descrito anteriormente, y, con referencia particular al aparato de adquisición de datos del as figuras 1A y 1B, puede usarse después para obtener información resuelta en ángulo y resuelta en profundidad acerca de la muestra 18" usando el campo mezclado difundido 136 generador por el aparato de la figura 8.
- 10
- 15 Las realizaciones expuestas anteriormente representan la información necesaria para permitir que los expertos en la técnica practiquen la invención e ilustran el mejor modo de practicar la invención. Tras la lectura de la siguiente descripción a la luz de las figuras de los dibujos anexos, los versados en la técnica comprenderán los conceptos de la invención y reconocerán aplicaciones de estos conceptos, no abordados particularmente en el presente documento. Deberá comprenderse que estos conceptos y aplicaciones caen dentro del alcance de la descripción.
- 20 Los expertos en la técnica reconocerán mejoras y modificaciones de las realizaciones preferidas de la presente invención dentro del alcance de las reivindicaciones que siguen.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una sonda (113) de fibra óptica para un aparato para obtener espectros resueltos en profundidad de una muestra (18") en vivo para determinar las características estructurales de difusores dentro de la muestra, incluyendo el aparato una fuente de luz polarizada configurada para proporcionar luz polarizada a través de un fibra óptica a un divisor de fibra para dividir la luz en un haz de muestra y un haz de referencia, la sonda se caracteriza por:
- una lente (L1) que tiene un eje óptico;
- una fibra (16") de entrega monomodo con control de polarización integrado en la punta o una fibra mantenedora de polarización para conducir el haz de muestra y mantener la polarización del haz de muestra; y
- 10 un mazo (116) de fibras receptor que comprende una pluralidad de fibras ópticas que tienen longitudes de trayectoria sustancialmente coincidentes y que tienen un extremo proximal y un extremo distal, estando situada la cara del extremo distal a una longitud focal de la lente (L1) y centrada en el eje óptico;
- 15 en donde la fibra de entrega está fijada al extremo distal del, y dispuesta adyacente a la periferia del, mazo de fibras inclinado desde el eje óptico para dirigir el haz de la muestra de tal manera que el haz de muestra se desplace desde la fibra de entrega a través de la primera lente (L1), desplazada lateralmente desde el extremo de la fibra de entrega para proporcionar una haz colimado incidente sobre la muestra bajo un ángulo oblicuo con respecto al eje óptico; y
- en donde el mazo de fibras receptor está adaptado para recibir un haz de muestra difundido desde la muestra que está situada en el otro foco de la lente (L1), de tal manera que la pluralidad de fibras ópticas reciba una distribución angular del haz de muestra difundido mediante una propiedad de transformada de Fourier de la lente (L1).
- 20
2. La sonda de fibra óptica de la reivindicación 1, en la que la pluralidad de fibras ópticas del mazo de fibras receptor están dispuestas para recoger la luz difundida en una pluralidad de ángulos y simultáneamente obtener la distribución de difusión angular del haz de muestra difundido.
- 25 3. La sonda de fibra óptica de la reivindicación 1, en la que la pluralidad de fibras ópticas del mazo de fibras receptor comprende una disposición ordenada lineal de fibras ópticas monomodo o multimodo.
- 30 4. La sonda de fibra óptica de la reivindicación 1, en la que la pluralidad de fibras ópticas posee la misma disposición espacial en los extremos distal y proximal de la pluralidad de fibras ópticas del mazo de fibras receptor de manera que la pluralidad de fibras ópticas sea espacialmente coherente con respecto al transporte de la distribución de difusión angular del haz de muestra difundido.
- 35 5. La sonda de fibra óptica de la reivindicación 1, en la que la lente (L1) comprende una lente de tambor o una lente esférica.
6. La sonda de fibra óptica de la reivindicación 1, en la que la lente (L1) está configurada para rotar radialmente alrededor del eje óptico para proporcionar un barrido circunferencial del área sondeada.
- 40 7. La sonda de fibra óptica de cualquier reivindicación precedente, que además comprende una vaina transparente (102) adaptada para situar la muestra en el plano focal frontal del elemento óptico.
8. La sonda de fibra óptica de la reivindicación 1, en la que la pluralidad de fibras está configurada para recibir la distribución angular recogida en un intervalo de aproximadamente 30 grados con relación al eje óptico.
- 45 9. La sonda de fibra óptica según cualquier reivindicación precedente, que además comprende un divisor de haz adaptado para recibir el haz de referencia y la distribución de difusión angular del haz de la muestra difundido desde

la pluralidad de fibras ópticas, en la que el divisor de haz correlaciona en cruz el haz de la muestra y el haz de referencia para producir una señal correlacionada en cruz y resuelta en ángulo.

5 10. La sonda de fibra óptica de la reivindicación 9, que además comprende un espectrógrafo de formación de imágenes que dispersa espectralmente la señal resuelta en ángulo y correlacionada en cruz para producir un perfil resuelto en ángulo y espectralmente resuelto en cada uno de la multitud de ángulos reflejados en paralelo al mismo tiempo.

10 11. La sonda de fibra óptica de la reivindicación 10, que además comprende un procesador que recibe el perfil resuelto en ángulo y espectralmente resuelto y transforma según Fourier el perfil para producir un perfil resuelto en ángulo y resuelto en profundidad que es analizado con el fin de determinar las características estructurales de los dispersores de la muestra.

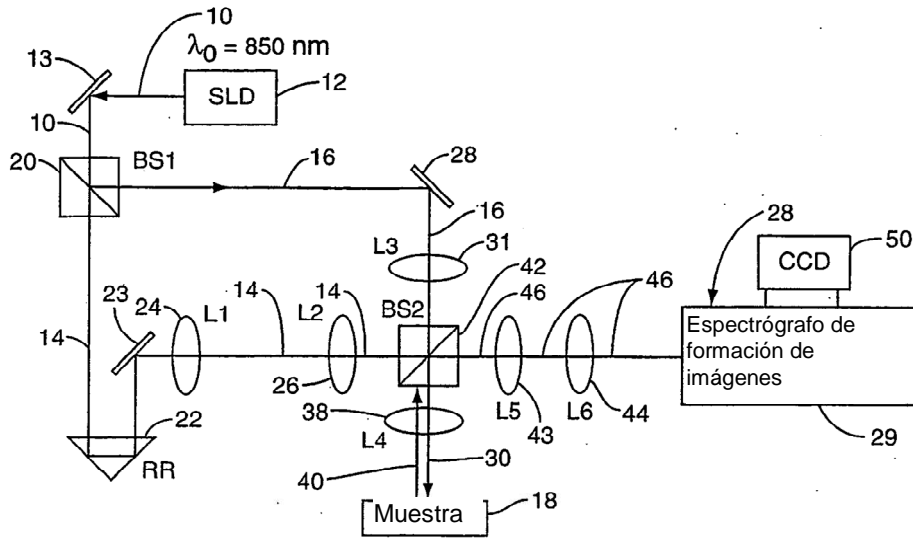


FIG. 1A

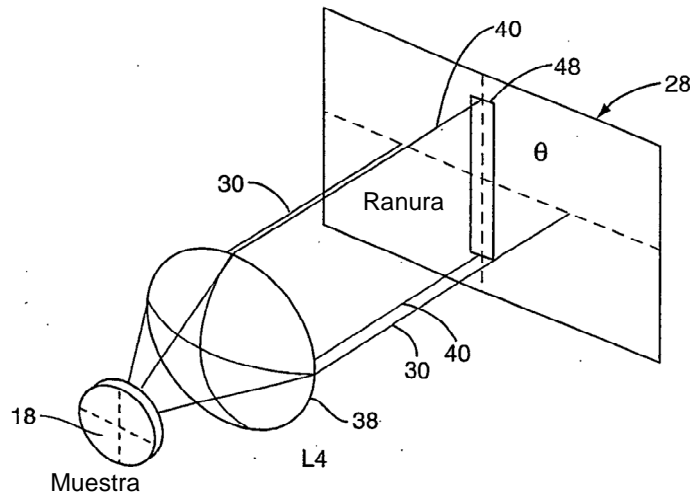
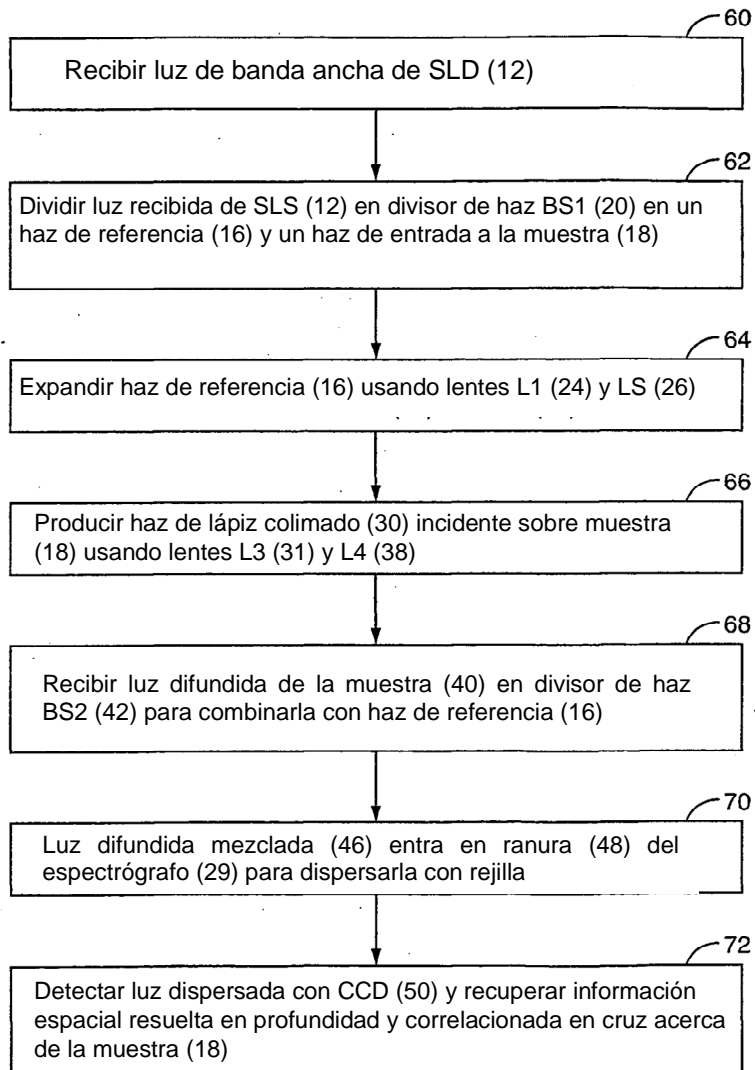
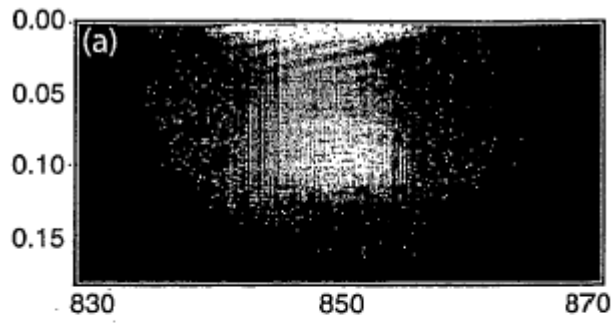


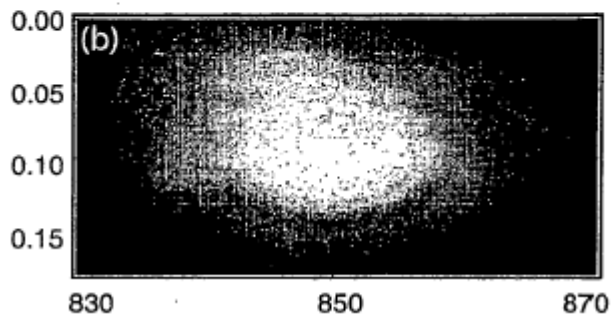
FIG. 1B



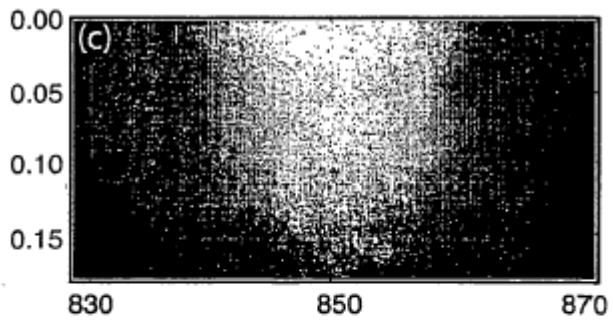
**FIG. 2**



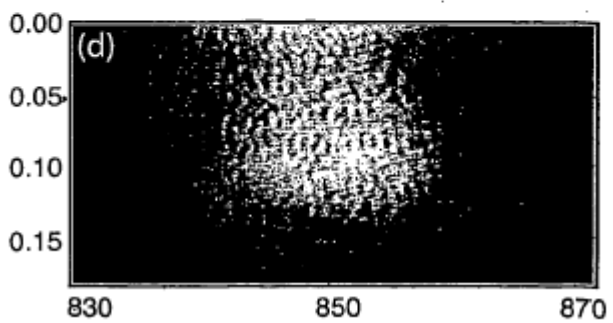
**FIG. 3A**



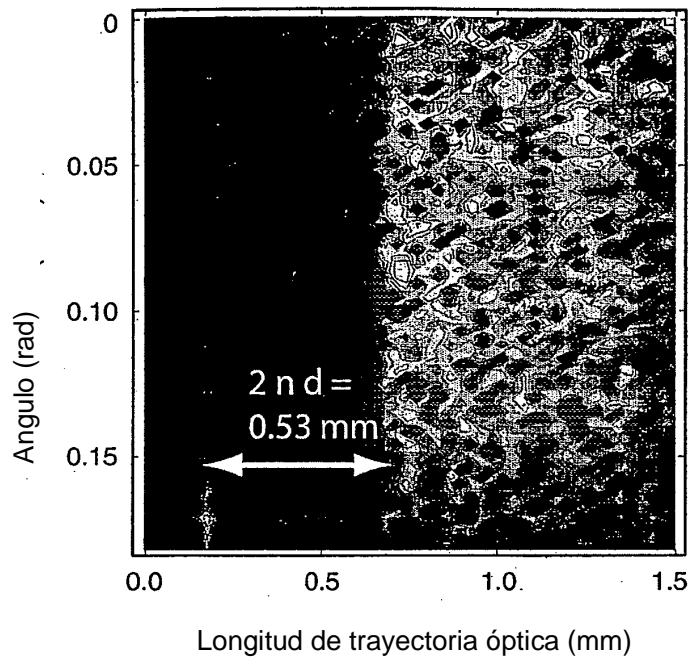
**FIG. 3B**



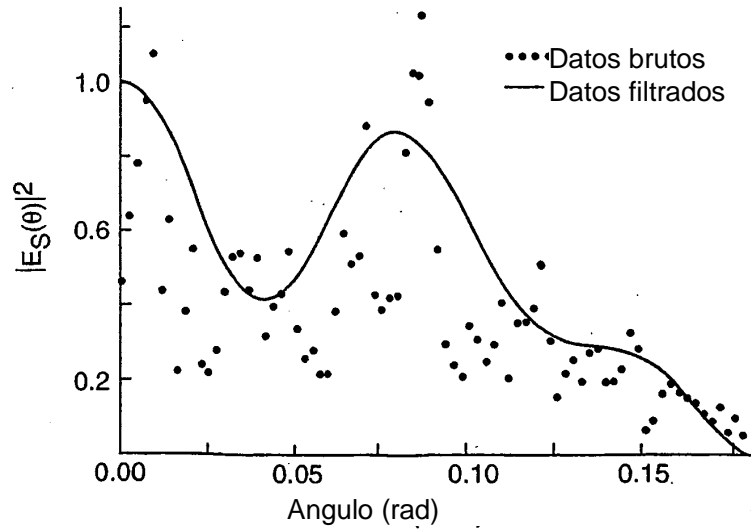
**FIG. 3C**



**FIG. 3D**

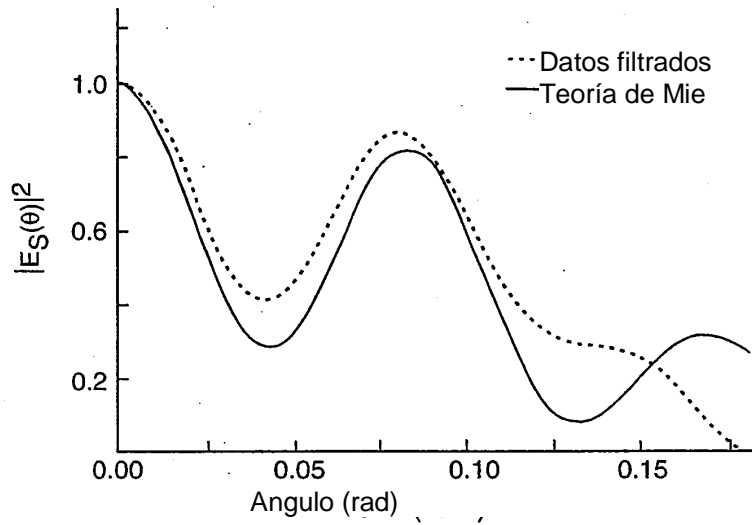


**FIG. 4A**

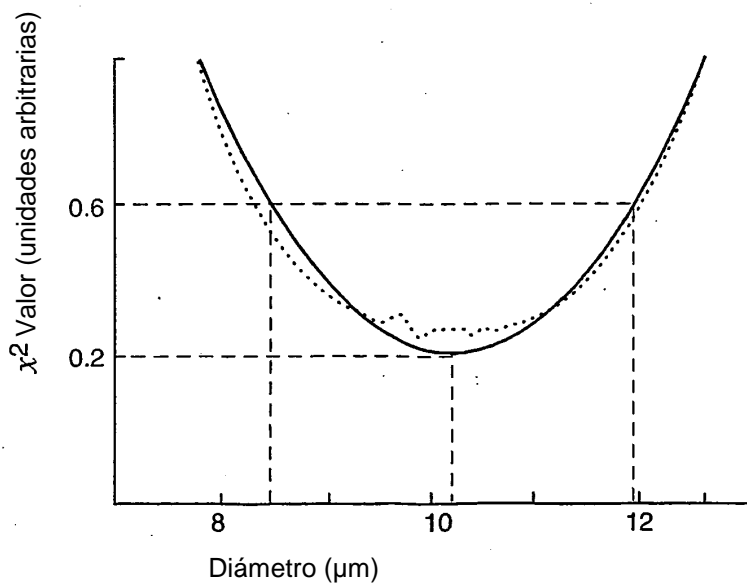


**FIG. 4B**





**FIG. 5A**



**FIG. 5B**

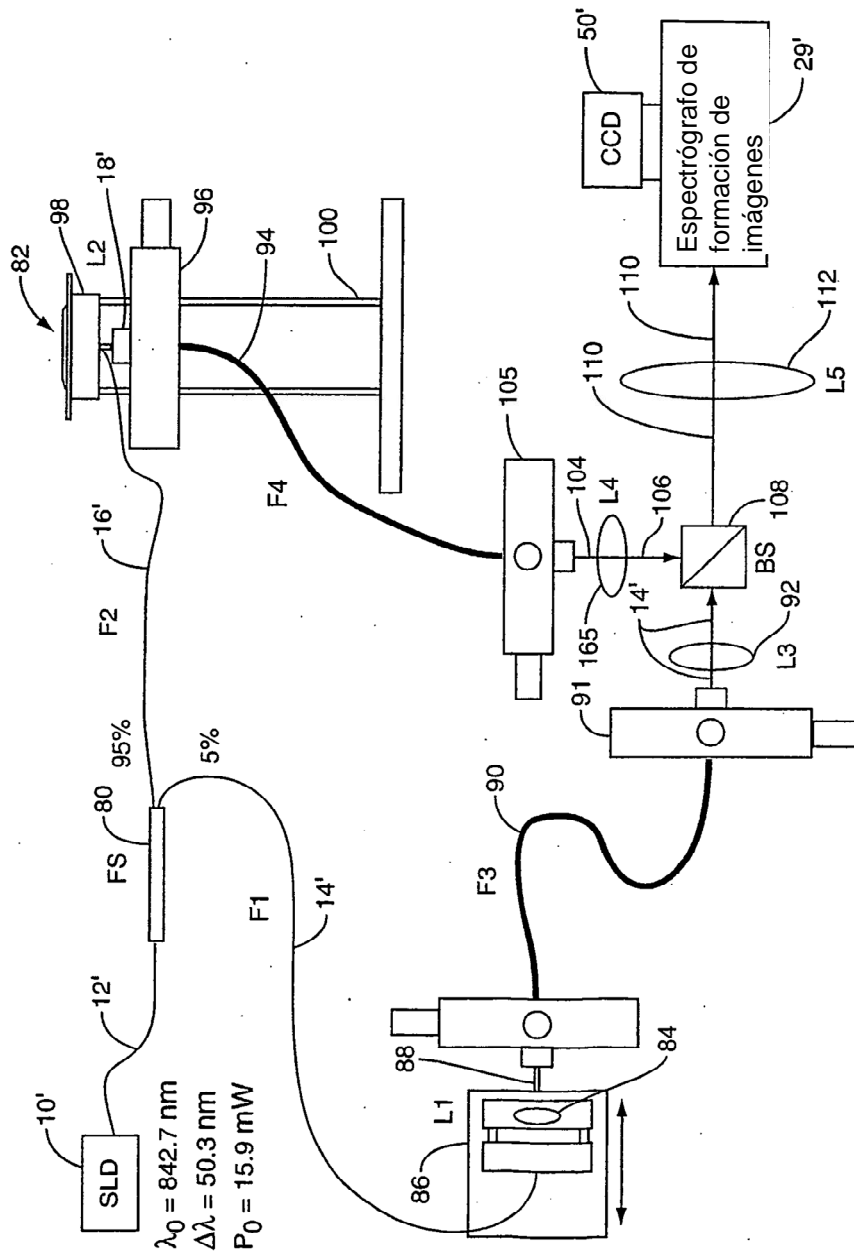
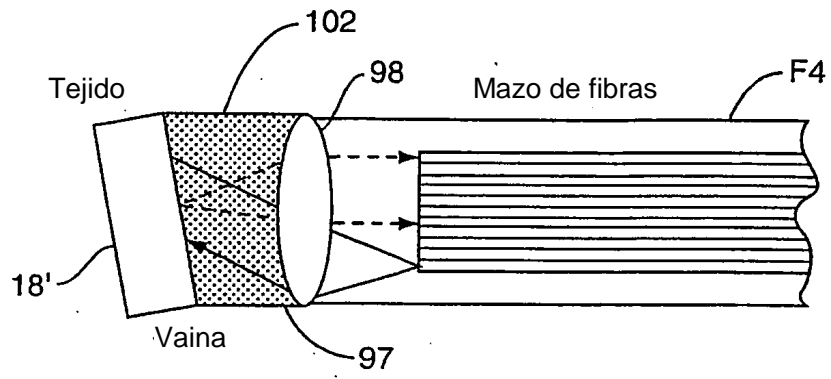
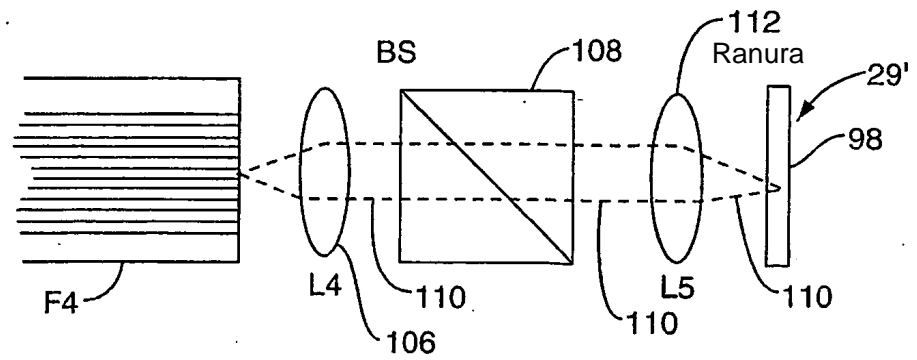


FIG. 6



**FIG. 7A**



**FIG. 7B**

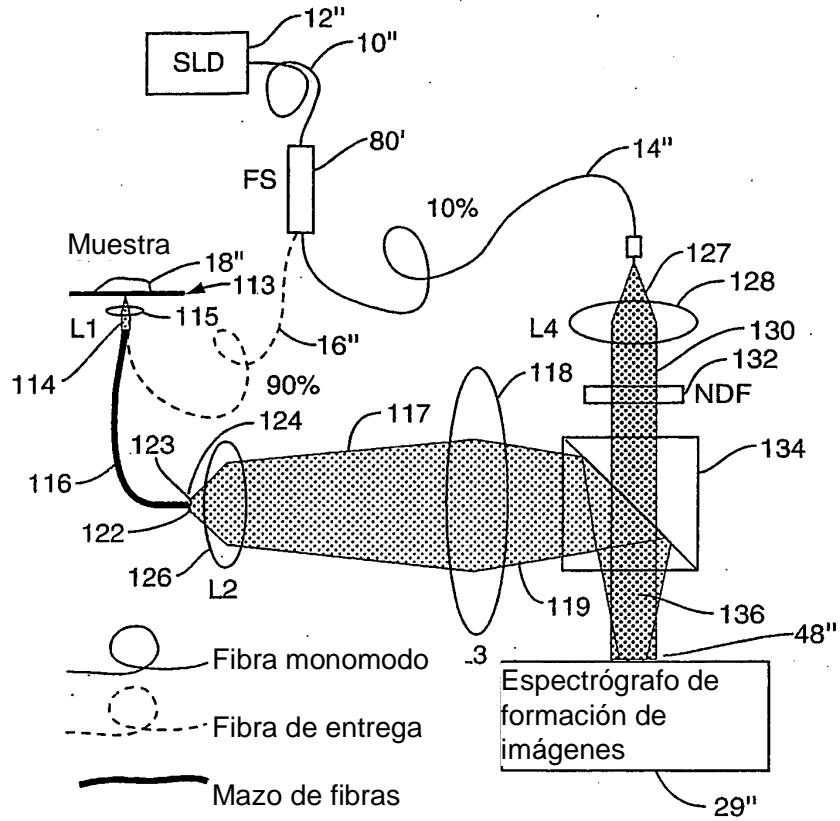


FIG. 8A

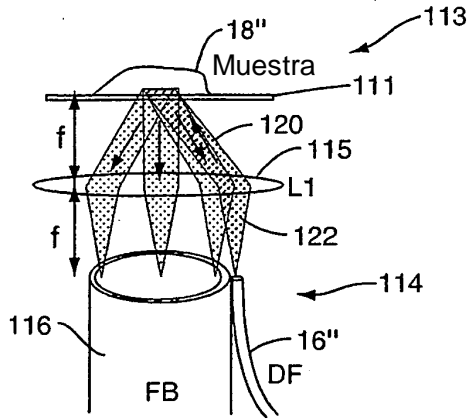


FIG. 8B

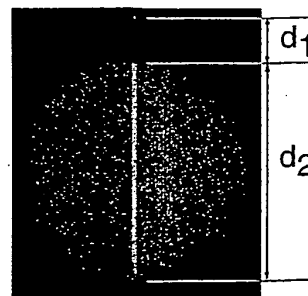


FIG. 8C