

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 015**

51 Int. Cl.:

**A61B 8/00** (2006.01)

**A61B 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2008 PCT/IL2008/000744**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2008 WO08149342**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2008 E 08763502 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2162064**

54 Título: **Sistema para monitorizar de manera no invasiva las condiciones de un sujeto**

30 Prioridad:

**04.06.2007 US 757698**

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

**26.07.2017**

73 Titular/es:

**OR-NIM MEDICAL LTD. (100.0%)**

**1 YODFAT STREET**

**71291 LOD, IL**

72 Inventor/es:

**METZGER, YAAKOV;**

**ROKNI, MICHAL y**

**PERY-SHECHTER, REVITAL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 627 015 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

Sistema para monitorizar de manera no invasiva las condiciones de un sujeto

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un sistema para la monitorización de una condición de un sujeto, basándose en la distribución de luz dispersa a través de un medio turbio. La invención es particularmente útil en aplicaciones médicas.

### Antecedentes de la invención

10 La monitorización no invasiva y la captura de imágenes usando radiación no ionizante, permite a los profesionales sanitarios diagnosticar y monitorizar a un paciente sin cirugías invasivas, o incluso sin extracción de sangre. La oximetría de pulso es una de dichas tecnologías revolucionarias, en las que la monitorización no invasiva de la oxigenación de la sangre usando luz ha sustituido al análisis del gas en sangre. De ese modo, la oximetría de pulso se ha convertido en un patrón oro para la monitorización en cada establecimiento clínico, y ha salvado millones de vidas.

15 Durante la monitorización no invasiva, se calcula la concentración de ciertos cromóforos (tales como hemoglobina oxigenada y desoxigenada en oximetría) mediante la detección de la luz que sale del tejido, determinando las propiedades ópticas del tejido, y deduciendo a partir de ellas las concentraciones de los cromóforos. Suponiendo que el tejido es homogéneo, simples modelos permiten el cálculo de estas concentraciones. Sin embargo, cuando el tejido biológico es un complejo medio de dispersión, la medición de las propiedades ópticas locales se convierte en una exigente tarea.

20 Dado que la luz se dispersa altamente mientras se propaga a través de un medio turbio tal como un tejido biológico, los fotones que salen del tejido y alcanzan un detector no proporcionan información acerca de la trayectoria que han seguido cuando se han propagado a través del medio. Para adquirir información acerca de las propiedades ópticas del tejido en las trayectorias de los fotones, se han desarrollado varios procedimientos y algoritmos. Dichos procedimientos incluyen espectroscopía en el dominio de la frecuencia, y espectroscopía fotoacústica [D M Hueber y col. Phys. Med. Biol. 46 (2001) 41-62].

25

### Sumario de la invención

La presente invención utiliza los principios del *marcado de luz por ultrasonidos*. Más específicamente, el marcado de la luz por radiación acústica se usa para determinar la respuesta óptica de una zona de interés. La invención puede usarse, por ejemplo, para mejorar significativamente la oximetría y oximetría de pulso basándose en mediciones.

30 Un sistema de esta clase es conocido a partir del documento US 2006/0122475 A1. El sistema comprende una unidad de medición y una unidad de control. La unidad de medición comprende una unidad óptica que tiene un conjunto de iluminación configurado para definir al menos un orificio de salida para la luz de iluminación, y un conjunto de detección de luz configurado para definir al menos un orificio de entrada de luz para la recogida de la luz y para generar datos medidos indicativos de la luz recogida; y una unidad acústica configurada para generar ondas acústicas en un intervalo de frecuencia de ultrasonidos predeterminado.

35

La unidad de medición se configura y es operativa para proporcionar una condición de operación de modo que las ondas acústicas del intervalo de frecuencia predeterminado se solapen con una zona de iluminación dentro de la zona de interés y sustancialmente no se solapen con una zona fuera de la zona de interés, y que el conjunto de detección recoja luz dispersada desde la zona de interés y luz dispersada desde la zona fuera de la zona de interés. Los datos medidos son así indicativos de la luz dispersada que tiene tanto partes de luz marcadas por ultrasonidos como partes sin marcar. Permitiendo de ese modo distinguir entre las respuestas a la luz de la zona de interés y de la zona fuera de la zona de interés. La unidad de control se puede conectar a la unidad óptica y a la unidad acústica para la operación de estas unidades, y es sensible a los datos medidos y está preprogramada para procesar y analizar los datos medidos para extraer a partir de ellos datos indicativos de una respuesta de luz de la zona de interés y determinar el al menos un parámetro deseado.

40

De acuerdo con la invención, una zona de interés en un sujeto (por ejemplo, cuerpo humano) se ilumina con al menos una longitud de onda de luz, y se irradia con radiación acústica (preferentemente ultrasonidos) de modo que la radiación acústica se solape en la zona iluminada en al menos una parte de la zona de interés durante la duración de la iluminación y/o detección de la luz de iluminación (este volumen de solape se denomina "*volumen marcado*"). Esta radiación acústica se denomina radiación de marcado acústico. Se detecta apropiadamente La luz dispersada desde el cuerpo del sujeto y que incluye los fotones que se han marcado por la radiación acústica y aquellos que no.

50

Es un objetivo común de cualquier técnica de medición óptica tener la capacidad de proporcionar una medición de alta resolución de la distribución local de la luz con una relación señal a ruido (SNR) mejorada. La presente invención acomete este problema proporcionando un novedoso procedimiento y sistema basándose en los principios del marcado acústico de la luz, en el que la radiación acústica se modula (codifica) apropiadamente para

55

proporcionar resultados de medición de alta resolución y con alta SNR.

La idea principal de la presente invención se basa en la siguiente interpretación: el efecto denominado "marcado de luz por ultrasonidos" (UTL) se basa en la interacción de ondas acústicas con el mismo volumen de tejido que está siendo sondeado por la luz. Esta interacción provoca que la onda de luz se module, o marque, con las características de la onda acústica (es decir frecuencia, fase). Dado que la propagación de las ondas acústicas en el tejido es relativamente lenta (aproximadamente 1500 m/s en tejido blando), puede determinarse la localización de la interacción de la luz con la radiación acústica. La eficiencia y potencia de la interacción de las ondas acústicas con el medio afecta a la resolución espacial y temporal y a la SNR de la medición. Hay tres posibles modalidades para la generación de ondas acústicas, una onda continua (CW), una corta ráfaga de ondas (SB) y un pulso. La operación con ondas continuas produce una SNR más alta. Dado que una onda acústica continua (en un intervalo de frecuencias predeterminado) interactúa con la luz, y se recoge la luz a todo lo largo de la propagación completa de las ondas acústicas, hay disponible una energía acústica más alta para la interacción, incrementando de ese modo la señal. Además, el ancho de banda espectral de la onda acústica continua puede ser muy estrecho, reduciendo de ese modo el ancho de banda de ruido. De ese modo se mejorara grandemente la SNR. Sin embargo, la resolución espacial de una medición producida con ondas acústicas continuas no es tan alta como una medición producida con ráfagas cortas o pulsos de ondas acústicas. Esta resolución espacial reducida es particularmente limitativa cuando la geometría de la medición pide la propagación de ondas acústicas esencialmente paralela a la dirección de propagación de la luz. Como para el uso de cortas ráfagas de ondas y pulsos, esto proporciona una mejor resolución espacial, pero la energía acústica de la interacción es más baja y el ancho de banda es más ancho en comparación con los del modo de onda continua, dando como resultado una SNR reducida.

Existe en consecuencia una necesidad en la técnica de una técnica de medición que pueda conseguir tanto alta resolución espacial como alta SNR. La presente invención resuelve este problema utilizando la generación de ondas acústicas continuas (y por tanto mejorando la SNR), en las que la onda acústica continua es una señal modulada (codificada) caracterizada por una función de auto-correlación estrecha, mejorando de ese modo la resolución espacial.

La expresión "*función de auto-correlación estrecha*" se refiere a una auto-correlación que es despreciable para cualquier tiempo de retardo mayor que la resolución de tiempo del sistema determinada. Esta última puede determinarse por ejemplo como la resolución de tiempo de detección de la respuesta de radiación electromagnética, o como el ancho de banda temporal de la excitación acústica del transductor ultrasónico, o como la resolución espacial requerida dividida por la velocidad del sonido en el medio.

En algunas realizaciones de la invención puede usarse una secuencia pseudoaleatoria, o secuencias especialmente diseñadas tales como los códigos Barker, o códigos Golay (usados en tecnología de radar). Puede usarse de modo intercambiable una combinación de varias de dichas señales arbitrarias (que tienen diferentes fases y/o amplitudes). De acuerdo con un ejemplo específico pero no limitativo, la señal modulada puede ser una función del tiempo no periódica con intervalos de tiempos predefinidos entre dichas incidencias periódicas.

En algunas realizaciones de la presente invención, la codificación comprende una serie de cortos pulsos con elevada amplitud que están separados por periodos de baja amplitud (o incluso amplitud cero). La duración de los pulsos de elevada amplitud depende de la resolución de tiempo del sistema requerida. La duración de la separación entre dos pulsos consecutivos se determina de modo que la fase de la luz que se propaga a través del medio durante el segundo pulso es independiente de la fase de la luz durante el pulso previo de radiación acústica. Además, los pulsos consecutivos de elevada amplitud pueden diferir en frecuencia o pueden también modularse en frecuencia.

La presente invención proporciona así un mapeado 3D de la distribución de luz en un medio turbio, obteniendo un medio no invasivo para la recogida de datos acerca de la estructura y composición del medio turbio. El uso de una señal acústica continua utiliza la energía acústica y de la luz más eficientemente, y pueden usarse señales acústicas y ópticas menores mientras se mantiene la SNR deseada. De ese modo, los niveles de luz y niveles acústicos introducidos en el interior del sujeto son más seguros.

De acuerdo con un amplio espectro de la invención, se proporciona un sistema para su uso en la determinación de uno o más parámetros de un sujeto de acuerdo con la reivindicación 1.

La generación de dicha onda acústica codificada puede implementarse como sigue:

Puede producirse y almacenarse una secuencia arbitraria, activando la secuencia arbitraria un generador de forma de onda arbitraria. Este último (o un interruptor arbitrario apropiado) genera así una secuencia arbitraria de señales electrónicas que corresponde a la secuencia arbitraria almacenada. Dicha señal electrónica en la forma de una secuencia arbitraria presenta una *señal de modulación o modulación* para la operación de un transductor acústico. La salida del transductor acústico así generada es una *onda acústica modulada* correspondiente. La secuencia arbitraria usada para la generación de una señal de modulación puede incorporar modulaciones de la señal original en frecuencia y/o fase y/o amplitudes y/o cualquier otro dominio paramétrico. La señal modulada debería tener una auto-correlación estrecha que define la resolución en el tiempo de la detección. Como se ha

indicado anteriormente, esta puede ser una secuencia pseudoaleatoria, o secuencias especialmente diseñadas (tales como los códigos Barker, o códigos Golay usados en tecnología de radar), o una combinación de varias de dichas señales arbitrarias que tienen diferentes fases y/o amplitudes usadas de modo intercambiable.

5 La detección de la respuesta a la luz del medio se implementa usando uno o más fotodetectores apropiados, cada uno para la recepción de la luz devuelta (dispersada) desde el medio y generando una salida electrónica que corresponde a la intensidad de luz detectada. La luz recogida por el detector incluye tanto fotones marcados como sin marcar. La señal de salida electrónica del detector se procesa mediante su correlación con la señal modulada original (secuencia arbitraria almacenada).

10 De acuerdo con la presente invención, la correlación se realiza usando una función de correlación cruzada para determinar las propiedades ópticas del medio a diferentes profundidades. Con este fin, se determina la correlación cruzada para diferentes retardos de tiempo desde el inicio de la onda acústica. En cada retardo, la correlación cruzada representa la intensidad de la luz marcada que corresponde a una distancia desde el transductor acústico (por ejemplo profundidad del sujeto) igual al producto de la velocidad del sonido en el tejido del sujeto por el tiempo de retardo. Dado que el proceso de marcado acústico de la luz no tiene una relación de fase constante con la señal de marcado acústico, se añade preferentemente un mecanismo de coincidencia de fase al algoritmo de correlación cruzada. La amplitud de la correlación cruzada en cada retardo se asume que corresponde a una función de la distribución de la luz en la profundidad correspondiente y la amplitud de presión de la onda acústica a esa profundidad. Por ejemplo, esta función corresponde al producto de los dos parámetros. La distribución de la luz puede determinarse mediante la eliminación de la contribución de la distribución de la onda acústica a la amplitud de la correlación cruzada. Mediante el ajuste de la distribución de la luz a una distribución esperada (por ejemplo, una atenuación exponencial), se determinan las propiedades ópticas de la capa en donde se mide la amplitud de la correlación cruzada.

25 En algunas realizaciones de la presente invención, pueden usarse múltiples fuentes de luz y/o detectores y/o fuentes acústicas. Dichas configuraciones mejoran la resolución espacial de las mediciones y permiten el mapeado de un volumen mayor del medio. Para las finalidades de la presente invención, cuando se usan múltiples fuentes acústicas (es decir múltiples ondas acústicas), todas las fuentes acústicas pueden usar o bien diferentes intervalos de frecuencia o bien el mismo intervalo de frecuencia, siempre que las secuencias de modulación de las diferentes fuentes acústicas tengan una correlación cruzada cero o próxima a cero. Cuando se detecta y decodifica la señal de respuesta electromagnética, puede estimarse por separado cada efecto de marcado del haz acústico mediante la correlación de la señal recibida respectiva con la secuencia de modulación original para esta fuente acústica. La contribución de otras fuentes acústicas a dicha correlación es despreciable dada la correlación cruzada de cero o próxima a cero entre las secuencias, tal como se describirá a continuación.

30 Cuando se usan múltiples fuentes acústicas, pueden disponerse y operarse de modo que las radiaciones acústicas producidas por estas fuentes interfieran en al menos una parte del volumen de la zona de interés. Mediante esto, puede reforzarse o anularse la potencia acústica en ese volumen de acuerdo con la aplicación deseada. En este caso, las diferentes señales acústicas generadas por diferentes fuentes acústicas se seleccionan de modo que proporcionen una correlación cruzada no cero de las mismas a un retardo predeterminado. De ese modo, en la zona de interés, la radiación acústica global es una combinación de varias señales acústicas.

40 La presente invención puede usarse para varias aplicaciones, incluyendo las médicas y no médicas. Considerando las aplicaciones médicas, la presente invención puede usarse por ejemplo para la determinación de la saturación del oxígeno en sangre y/o tejidos, así como la determinación de la concentración de (una) sustancia(s) en sangre y/o tejidos tales como hemoglobina, glucosa, etc. Como un ejemplo, la invención se usa en la determinación de la saturación de oxígeno de las capas de tejido, y se describe por lo tanto a continuación con respecto a esta aplicación específica, pero debería entenderse que la invención no está limitada a esta aplicación específica.

#### 45 **Breve descripción de los dibujos**

Para entender la invención y para ver cómo puede llevarse a cabo en la práctica, se describirá a continuación una realización preferida, a modo solamente de ejemplo no limitativo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

la **Fig. 1** es una ilustración esquemática de un sistema de medición de acuerdo con una realización de la presente invención;  
 50 la **Fig. 2A** es un diagrama de bloques de un ejemplo de una unidad de control para su uso en el sistema de la presente invención;  
 la **Fig. 2B** es un diagrama de flujo de un ejemplo de un procedimiento relacionado con la presente invención;  
 las **Figs. 3A a 3C** ejemplifican la generación de un la señal acústica continua codificada en fase, en la que la **Fig. 3A** muestra un segmento de una señal ejemplar, la **Fig. 3B** muestra la auto-correlación de dicha señal, y la **Fig. 3C** muestra la correlación  $C(\tau_0)$  para un retardo de tiempo  $\tau_0=10^{-5}$  segundos;  
 55 las **Figs. 4A a 4C** muestran de modo similar un ejemplo de generación de una señal acústica continua codificada en frecuencia;  
 la **Fig. 5** muestra un ejemplo de la correlación cruzada de un modelo de tejido sintético usando una señal acústica continua modulada en fase para tres longitudes de onda de luz diferentes;

las **Figs. 6A-6C** y **7A-7B** muestran ejemplos de diferentes configuraciones de un dispositivo de sonda de acuerdo con la invención; y  
 las **Figs. 8A** y **8B** muestran un ejemplo de conjuntos de transductores que incluye guías de luz.

**Descripción detallada de realizaciones ejemplares**

5 Se hace referencia a la **Fig. 1** que ilustra esquemáticamente un ejemplo específico pero no limitativo de un sistema de medición, designado en general por **100**, configurado y operativo de acuerdo con la invención para la determinación no invasiva de uno o más parámetros (propiedades de los componentes del tejido) del sujeto, particularmente un cuerpo humano o animal. El (los) parámetro(s) a ser determinado(s) puede(n) incluir el nivel de saturación de oxígeno, o valores/niveles de varios otros parámetros tales como la concentración de un analito en la sangre del paciente, o la perfusión de un analito/metabolito en tejidos. Los valores de estos parámetros se deducen de la distribución de la luz en una zona **200** de interés tal como se describirá a continuación.

10 El sistema **100** incluye partes constructivas principales tales como una unidad **101** de medición y una unidad **120** de control. La unidad **101** de medición incluye una unidad (módulo) **101C** óptica o electromagnética y una unidad (módulo) **110** acústica. El módulo **101C** óptico incluye un conjunto **101A** de iluminación y un conjunto **102A** de detección de luz, y el módulo **110** acústico se configura como una disposición de transductor acústico que incluye uno o más transductores acústicos. La unidad **120** de control se configura para controlar la operación de la unidad **101** de medición, y para procesar, analizar datos medidos generados por la unidad **101** de medición (su conjunto de detección), y visualizar los resultados del análisis.

15 El conjunto **101A** de iluminación incluye una o más fuentes de iluminación asociadas con una o más localizaciones diferentes con respecto a la zona de interés. De modo similar, el conjunto **102A** de detección incluye una o más unidades detectoras asociadas con una o más localizaciones de detección diferentes. Debería tomarse nota de que la fuente de iluminación incluye uno o más elementos de iluminación formado cada uno, por ejemplo, por un emisor de luz y posiblemente también una unidad de guía de luz (por ejemplo, una fibra óptica o bandeja de fibras). Por ejemplo, una parte de sonda de la unidad de medición mediante la que se ha de llevar a la parte del cuerpo bajo medición transporta el emisor de luz en sí, o puede transportar un extremo distal de una unidad de guiado de luz que por su extremo opuesto se conecta a un emisor de luz externa. La unidad detectora incluye uno o más elementos de detección de luz formado cada uno por un sensor de luz y posiblemente también una unidad de guiado de luz (por ejemplo, fibra óptica o bandeja de fibras); la parte de sonda mediante la que la unidad de medición se ha de llevar a la parte del cuerpo puede transportar el sensor de luz o un extremo distal de la guía de luz que por su extremo opuesto se acopla a un sensor de luz externo.

20 El (los) elemento(s) de iluminación y/o elemento(s) de detección pueden incorporarse dentro de la disposición de transductor acústico tal como se describe adicionalmente a continuación con referencia las **Figs. 6A-6C** y **7A-7B**. El (los) elemento(s) de iluminación y elemento(s) de detección pueden incorporarse en una unidad y la disposición de transductor acústico colocarse al lado de (y no entre medias de) el (los) elemento(s) de detección y el (los) elemento(s) de iluminación.

25 En el ejemplo de la **Fig. 1**, el conjunto **101A** de iluminación incluye una única unidad de iluminación, y el conjunto **102A** de detección de luz incluye una única unidad detectora. Debería entenderse que esto no significa necesariamente el uso de un único elemento de iluminación y/o un único elemento de detección. Dicha unidad de iluminación única, así como una unidad de detección única, puede incluir una matriz de elementos de iluminación y una matriz de elementos de detección, de modo que todos los elementos de iluminación de la misma unidad de iluminación estén asociados con la misma localización con respecto a la zona de interés, y de modo similar todos los elementos de detección de la misma unidad de detección se asocian con la misma localización relativa a la zona de interés. En algunas otras realizaciones de la invención, el conjunto de iluminación incluye más de una unidad de iluminación y/o más de una unidad de detección, tal como se describirá a continuación.

30 El módulo **101C** óptico y el módulo **110** acústico se conectan a la unidad **120** de control, por ejemplo, mediante cables **105**, **106** y **107** tal como se muestra en la **Fig. 1**, o usando transmisión de señal inalámbrica (por ejemplo, IR, RF o transmisión de señales acústicas) según corresponda.

35 La unidad **120** de control es típicamente un sistema computarizado que incluye entre otros una unidad de fuente de alimentación (no mostrada); un panel de control con funciones de entrada/salida (no mostrado); una utilidad **120A** de presentación de datos (por ejemplo, pantalla); una utilidad **120B** de memoria; y una utilidad **120C** de procesamiento y análisis de datos (por ejemplo CPU). También se proporciona en la unidad **120** de control una utilidad **122** generadora de señal (por ejemplo la función de generador y control de fase) configurada y operativa para controlar la operación de la unidad **110** acústica (disposición de transductor), y una utilidad **123** apropiada configurada para la operación de la unidad **101C** óptica. La utilidad **120C** de procesamiento y análisis de datos se preprograma para la recepción de los datos medidos (**MD**) procedentes del conjunto **102A** de detección (a través del cable **105** en el ejemplo presente) y para procesamiento de estos datos medidos para identificar la distribución de luz detectada correspondiente a localizaciones de mediciones en la zona de interés, permitiendo de ese modo la determinación de uno o más parámetros deseados de la zona de interés, por ejemplo, nivel de saturación de oxígeno. También se proporciona en la unidad de control una utilidad **125** correladora (típicamente una utilidad de software) asociada con

el generador **122** de señal.

De acuerdo con este ejemplo, la unidad **101** de medición se configura como una sonda que tiene una estructura **403** de soporte (preferentemente flexible) a ser puesta en contacto con la parte del cuerpo a ser medida. La estructura **403** de soporte transporta al menos parte del conjunto **101A** de iluminación y al menos parte del conjunto **102A** de detección. Tal como se muestra en la figura, suponiendo que en la sonda hay: un orificio **OP** de salida de luz (que constituye un elemento de iluminación) asociado con la fuente de iluminación, un orificio **IP** de entrada de luz (que constituye un elemento de detección) asociado con la unidad detectora, y un orificio **245** acústico asociado con la unidad acústica. Debería entenderse que el orificio **OP** de salida de luz puede ser parte integral con el (los) elemento(s) de emisión de luz o puede estar constituido por el extremo distal de una unidad de fibra óptica conectada en su otro extremo a uno o más elemento(s) emisor(es) de luz localizados fuera de la estructura de soporte (por ejemplo, en la unidad de control). De modo similar, el orificio **IP** de entrada de luz puede ser parte integral con el (los) elemento(s) de detección o puede estar constituido por el extremo distal de una unidad de fibra óptica que en su otro extremo se conecta a uno o más elementos de detección (sensores de luz) localizados fuera de la estructura de soporte (por ejemplo, en la unidad de control).

Generalmente, el conjunto **101A** de iluminación puede configurarse para producir luz de al menos una longitud de onda. De acuerdo con una realización de la presente invención, el conjunto de iluminación genera luz de múltiples (al menos dos) longitudes de onda diferentes. El conjunto **101A** de iluminación puede preprogramarse por ejemplo para producir los diferentes componentes de longitud de onda en momentos diferentes, o para producir simultáneamente componentes de longitud de onda con diferentes modulaciones de frecuencia y/o de fase. En consecuencia, la unidad **120** de control se preprograma para identificar, en una señal generada por el conjunto **102A** de detección, la longitud de onda correspondiente de luz, usando análisis por tiempo, y/o fase, y/o frecuencia. El conjunto de detección puede incluir un filtro de frecuencia apropiado

- Así, el conjunto **101A** de iluminación puede incluir el (los) emisor(es) de luz transportados por la estructura **403** de soporte y que comunica con la unidad **120** de control (usando cables **106** o transmisión de señal inalámbrica). Alternativamente, el (los) emisor(es) de luz pueden localizarse fuera de la estructura **403** de soporte (por ejemplo, dentro de la unidad **120** de control) y la conexión **106** está constituida por un conjunto de guía de luz (por ejemplo, fibras ópticas) para guiado de la luz al orificio **OP** de salida de luz localizado sobre la estructura **403** de soporte. El conjunto **102A** de detección incluye uno o más detectores de luz tales como un tubo fotomultiplicador, fotodiodo o un fotodiodo de avalancha. El detector de luz puede incluir una matriz de píxeles de imagen, por ejemplo, CCD u otra matriz de fotodiodos. El (los) detector(s) puede(n) alojarse fuera de la estructura **403** de soporte (sonda), por ejemplo, pueden localizarse dentro de la unidad **120** de control, y la luz devuelta (respuesta de luz) puede guiarse desde el orificio **IP** de entrada del conjunto de detección a través de los medios **105** de guía de luz (por ejemplo, fibra óptica). Alternativamente, el (los) detector(es) puede(n) localizarse en la estructura de soporte y la conexión **105** se configura para conectar una salida eléctrica del (de los) detector(es) indicativa de los datos medidos **MD** a la unidad **120** de control. Como se ha indicado anteriormente, el conjunto **102A** de detección puede incluir dos detectores separados o una matriz de detectores. Debería entenderse también que las conexiones **105** y **106** pueden ser hilos eléctricos que conectan la unidad **120** de control al conjunto de iluminación y al conjunto de detección localizados sobre la estructura **403** de soporte, o la conexión puede ser inalámbrica.

Así, generalmente, las expresiones “conjunto de iluminación” y “conjunto de detección” tal como se transportan por una estructura de soporte (sonda) que se lleva a una parte del cuerpo a ser medida, están constituidos por al menos orificios de transmisión y recepción de luz. De modo similar, la disposición **110** transductora puede localizarse sobre la estructura **403** de soporte (de modo que se ponga en contacto acústico con la piel), y conectarse a la unidad **120** de control (a su generador **122** de señal y CPU **120C**) usando cables y/o fibras ópticas **107** y/o usando medios inalámbricos. Alternativamente, la conexión **107** puede constituir una unidad de guía acústica para la conexión del (de los) transductor(es) localizado(s) fuera de la estructura de soporte (por ejemplo, en la unidad de control) al orificio **245** de salida acústica sobre la estructura de soporte.

La disposición **110** transductora puede ser un único elemento acústico, configurado y operativo para emitir haces acústicos enfocados o sin enfocar o la emisión de pulsos acústicos; o una matriz piezoeléctrica en fase capaz de producir haces acústicos con dirección, enfoque, duración y fase variables; o puede ser una matriz de unidades de silicio u otras unidades de generación de presión configuradas como un único elemento o una matriz de elementos (matriz en fase); o una sonda de captura de imagen de ultrasonidos completa que comprende unidades de transmisión y recepción. La disposición transductora puede conectarse a un amplificador (no mostrado), por ejemplo localizado dentro de la unidad **120** de control, operativo para amplificar señales electrónicas generadas por el generador **122** de señal. La unidad de control se preprograma para operar la disposición **110** transductora (a través del generador **122** de señal) de una forma predeterminada para producir una onda continua acústica codificada, que es una función predeterminada de al menos un parámetro de la radiación acústica que varía a lo largo del tiempo durante un intervalo de tiempo de medición. Esta función predeterminada se selecciona para que tenga una función de auto-correlación estrecha (es decir una auto-correlación que sea despreciable para cualquier tiempo de retardo mayor que la resolución de tiempo determinada del sistema, por ejemplo, determinada como la resolución de tiempo de detección de la respuesta de radiación electromagnética, o como un ancho de banda temporal del transductor de ultrasonidos, o como la resolución espacial requerida dividida por la velocidad del sonido en el medio), tal como se

describirá más específicamente a continuación.

El conjunto **102A** de detección genera señales electrónicas en respuesta a la amplitud y fase de la luz recogida en el orificio **IP** de entrada. Estas señales electrónicas pueden filtrarse mediante filtros analógicos y/o digitales, por ejemplo filtros paso banda, que se proporcionan apropiadamente conectados a la utilidad **120C** de procesamiento de datos de la unidad **120** de control o como una parte de esta utilidad de procesamiento.

Se hace referencia ahora a la **Fig. 2A** que muestra más específicamente un ejemplo de los elementos funcionales y operación de la unidad **120** de control. Tal como se muestra, el generador **122** de señal incluye una fuente **124** de señal, un modulador **126** y un generador **128** de secuencias. También, en el presente ejemplo, la unidad de control incluye una utilidad **127** de cambio de fase, dado que en el presente ejemplo la fase es un parámetro modulable en una onda acústica continua a ser generada por la unidad acústica. Sin embargo, la invención no está limitada a este ejemplo específico, y la unidad de control puede incluir una utilidad de cambio de frecuencia y/o amplitud, alternativa o adicionalmente al cambiador de fase. La CPU **120C** controla la operación del generador **122** de señal y correlador cruzado **125**, y recibe señales del correlador cruzado **125**. La CPU **120C** controla también la fuente **124** de señal y el generador **128** de secuencia. La fuente **124** de señal genera una señal base  $S_0$  (por ejemplo, una onda sinusoidal de una cierta frecuencia, o una señal modulada en frecuencia, o un tren de ondas cuadradas a una frecuencia central). La señal  $S_0$  pasa a través del modulador **126** que controla uno o más de sus parámetros (por ejemplo, al menos uno de los siguientes: fase, frecuencia, gradiente de frecuencia (modulación en frecuencia), salto de fase, amplitud, ciclo de trabajo, gradiente de modulación en frecuencia) para producir una señal  $S_2$  de modulación (o codificación) para operar el transductor acústico para producir una secuencia acústica (ultrasonido). Alternativamente la señal  $S_2$  de modulación comprende una combinación de dichas secuencias. La operación del modulador **126** es controlada por el generador **128** de secuencia. La CPU **120C** transmite una señal  $S_1$  al generador **128** de secuencias, que controla su operación. El generador **128** de secuencias controla a su vez la operación del modulador **126** de acuerdo con esta señal  $S_1$ . La señal  $S_2$  de modulación que sale del modulador **126** es un resultado de la combinación de la señal  $S_0$  base con la modulación inducida por el modulador **128** sobre esta señal. Esta señal  $S_2$  se transmite a la disposición **110** transductora mediante la conexión **107**. Puede usarse un amplificador de potencia adicional para amplificar la señal  $S_2$  antes de actuar sobre el transductor. La señal  $S_2$  también se transmite al correlador cruzado **125**, que correlaciona esta señal  $S_2$  con los datos medidos **MD** procedentes de la unidad **102A** de detección a través de la conexión **105**. Alternativamente, el correlador cruzado **125** puede correlacionar una señal  $S_3$  que corresponde a la señal  $S_2$  con los datos medidos. La señal  $S_3$  correspondiente es, por ejemplo, la amplitud de la señal  $S_2$  o su valor absoluto, u otra función que corresponde a la señal  $S_2$ . El cambiador **127** de fase controla la fase de la señal  $S_3$ , de modo que se genere un cambio de fase entre la señal  $S_2$  y la señal  $S_3$ . La salida del correlador cruzado **125** (por ejemplo, la amplitud o fase de la correlación cruzada a diferentes retardos) es procesada por la CPU **120C** y visualizada sobre la pantalla **120A**.

Se hace referencia a la **Fig. 2B** que ejemplifica un procedimiento de la presente invención adecuado para ser usado para extraer la distribución de luz en el tejido. Se genera una forma de onda arbitraria (*GWF*) con características predeterminadas de modo que la auto-correlación de *GWF* sea despreciable para cualquier retardo  $\tau$  mayor que la resolución de tiempo del sistema. Esta forma de onda *GWF* se guarda en la memoria. Esta forma de onda arbitraria corresponde a la señal  $S_2$  de modulación anteriormente descrita.

La *GWF* se transmite para actuar un transductor ultrasónico (**110** en la **Fig. 1**) con un ancho de banda conocido, para la producción de ondas acústicas en la forma de una secuencia no periódica para irradiar un volumen del medio (tejido), al menos parte de una zona de interés (**200** en la **Fig. 1**). Simultáneamente, el conjunto de iluminación se opera para iluminar el medio con luz coherente a una cierta longitud de onda  $\lambda$ . Esta luz se propaga a través del mismo volumen a través del que se propagan las ondas acústicas (volumen marcado), y se detecta la luz devuelta desde el medio (representando una respuesta de luz del medio).

Las señales electrónicas generadas por el conjunto de detección en respuesta a la luz detectada se almacenan en la memoria, usando una tarjeta de muestreo con una frecuencia de muestreo, que es al menos el doble del ancho de banda del transductor, permitiendo de ese modo la reconstrucción exacta de una señal continua en el tiempo a partir de sus muestras. Estas señales se correlacionan de modo cruzado contra las señales electrónicas *GWF*, o contra una función de la señal *GWF* tal como se describe a continuación, almacenada en la memoria con diferentes retardos de tiempo según aplicado. Para cada retardo  $\tau$ , la amplitud de la correlación cruzada ( $CCA(\tau, \lambda)$ ) se almacena en memoria. De acuerdo con una realización preferida de la presente invención,  $CCA(\tau, \lambda)$  representa la distribución de luz a la longitud de onda  $\lambda$  multiplicada por la distribución de potencia acústica o amplitud de presión, o una función de la amplitud de presión acústica ( $PA(\tau)$ ) a una distancia  $z$  que corresponde al producto de  $\tau$  por la velocidad del sonido  $c_s$  en el tejido medido (es decir  $z = \tau \cdot c_s$ ).

El perfil de presión ( $PA(\tau)$ ) puede o no ser conocido. En el caso en el que la función de distribución de la luz de salida global es un producto del perfil de presión y la función de distribución de luz dentro del medio, si es conocido el perfil de presión, la distribución de luz *LD* a la longitud de onda  $\lambda$  se determina como

$$LD(z, \lambda) = CCA(z, \lambda)/PA(\tau) \quad [1]$$

En el caso de que sea desconocido ( $PA(\tau)$ ), las mediciones se realizan usando al menos dos longitudes de onda  $\lambda_1$ ,

$\lambda_2$  diferentes de luz proporcionando dos amplitudes de correlación cruzada  $CCA(z, \lambda_1)$  y  $CCA(z, \lambda_2)$  correspondientes, respectivamente. Una relación entre las dos mediciones depende de  $(PA(\tau))$ , proporcionando así la relación entre las distribuciones de luz determinada como

$$\frac{LD(z, \lambda_1)}{LD(z, \lambda_2)} = \frac{CCA(z, \lambda_1)}{CCA(z, \lambda_2)} \quad [2]$$

5 Esto se describirá más específicamente adicionalmente a continuación.

Un ejemplo de una secuencia acústica usada en una realización de la presente invención utiliza un generador de números aleatorios con un período suficientemente largo (infinito con relación al segmento usado). Un ejemplo de una función de ese tipo podría ser:

$$S_2 = A_1 \cos(\omega t + \Theta(i)) \quad [3]$$

10 en la que  $A_1$  es la amplitud,  $i = suelo(t/\tau)$  y  $\Theta$  es una secuencia de números aleatorios en el intervalo  $[0, 2\pi]$  generada mediante cualquier generador pseudoaleatorio rectangular.

En este ejemplo, la fase de la señal  $S_2$  de frecuencia angular  $\omega$  (producida por el modulador 126 en la Fig. 2A) se cambia aleatoriamente para cada segmento de duración  $\tau$ . En este caso,  $\tau$  determina el ancho de la auto-correlación de la señal alrededor de cero, y por ello la resolución espacial de la señal procesada. El límite más bajo del intervalo de valores de  $\tau$  puede limitarse por el ancho de banda del sistema acústico, que es proporcional a  $1/\tau$ .

15 Las Figs. 3A y 3B muestran, respectivamente, un segmento de señal  $S_2$  típica y su auto-correlación. Este marcado de luz incidente se detecta como resultado de la interacción entre ondas acústicas y fotones cuya trayectoria óptica y en consecuencia fase se modula por el movimiento de las partículas dispersas en el tejido. La fase de la señal recibida (correspondiente a los fotones marcados) con relación a la fase de la señal  $S_2$  transmitida varía con el tiempo y profundidad y es también desconocida.

20 Por ello, el procesamiento de los datos medidos indicativos de la respuesta de luz detectada incluye el procesamiento de la señal correlacionada para buscar el cambio de fase que da la mejor correlación para cada retardo. Esto puede realizarse mediante la correlación de los datos medidos con un fasor complejo representación de la secuencia acústica y tomando el valor absoluto del fasor resultante. Considerando el ejemplo anterior para la señal  $S_2$ , el fasor complejo es  $S_p = e^{j(\omega t + \Theta(i))}$  y la correlación  $C(\tau)$  se ha de calcular como

$$C(\tau) = \sum_t D(t) S_p(t - \tau) \quad [4]$$

en la que  $D$  son los datos medidos (MD en la Fig. 1);  $S_p$  es un ejemplo para las señales  $S_3$  que puede usarse para determinar la correlación entre  $S_2$  y los datos medidos.

Si la señal se origina partir de un retardo  $\tau_0$  conocido con cambio de fase  $\phi$  arbitrario, el resultado sería:

$$30 \quad C(\tau_0) = \left| \sum_t \cos(\omega t + \Theta(i) + \phi) S_p(t - \tau_0) \right| \quad [5]$$

La Fig. 3C ilustra la salida  $C(\tau_0)$  para  $\tau_0 = 10^{-5}$  segundos y cualquier valor de  $\phi$ .

35 Un intervalo de medición, es decir la duración de la señal  $S_2$  en una época de medición, debería ser preferentemente tan largo como sea posible para mejorar la relación señal a ruido (SNR) del sistema. Esto puede implementarse bajo la suposición de que un patrón de dispersión es constante durante la medición, y por lo tanto una relación de fase de los datos medidos y la señal  $S_2$  original es constante (incluso si dicha relación es desconocida). El movimiento browniano relacionado con la temperatura de las partículas de dispersión y otros efectos en un tejido vivo, tal como el movimiento de las células sanguíneas, fuerzan un límite superior práctico para la duración de medición. Estos movimientos provocan que el patrón de interferencia entre los diferentes fotones sobre la superficie de detección de un detector (denominado "patrón de moteado") sea variable en el tiempo, y hace que la relación de fase entre los datos medidos y la señal  $S_2$  varíen con el tiempo. El intervalo de medición está por lo tanto limitado al tiempo de correlación de moteado, definido, por ejemplo, tal como se divulga en el documento de Lev y col. en J. Opt. Soc. Am. A Vol. 20, N.º 12 (diciembre de 2003).

45 La señal  $S_2$  puede comprender una secuencia de cortos pulsos, que están separados por períodos de baja amplitud (o incluso cero). El periodo de separación entre pulsos se determina como el periodo de tiempo en el que la fase de luz que se propaga a través del medio durante el segundo pulso es independiente de la fase de la luz que se propaga a través del medio durante el primer pulso. Preferentemente, el tiempo de separación debería ser más largo que el tiempo de correlación de moteado. Dado que el tiempo de correlación de moteado depende de las propiedades del medio (tales como su temperatura), la señal  $S_2$  puede determinarse de acuerdo con las propiedades del medio que se está monitorizando. Como otra opción, puede usarse una pluralidad de duraciones de separación,



y debería seleccionarse una duración de separación óptima (suponiendo SNR óptima o un parámetro de señal optimizado) para la medición. De acuerdo con otra opción más, puede monitorizarse la separación óptima en sí, para proporcionar una medida para una propiedad del medio (tal como su temperatura o el flujo sanguíneo a través del tejido).

5 En algunos casos, los pulsos anteriores pueden sustituirse cada uno por un conjunto de múltiples pulsos que se transmiten a través de la misma fase de luz —permitiendo así obtener una señal suficientemente fuerte a través del promediado—. Las duraciones de separación entre estos conjuntos interiores de pulsos se seleccionan para que sean suficientemente largas de modo que durante la propagación de un único pulso (incluyendo ecos) a través de la zona de interés los pulsos no coexistan dentro de la zona de interés, y para que sean más pequeños que el tiempo de correlación de moteado.

10 - Si se requiere una integración más larga para mejorar adicionalmente la SNR, el promediado puede llevarse a cabo entre intervalos de mediciones separados, pero este promediado se realiza después de que se calcule por separado el valor absoluto de la correlación compleja para cada una de las mediciones. En el caso en el que  $S_2$  comprende una serie de pulsos, el promediado puede realizarse por separado a través del valor absoluto de la correlación cruzada para cada pulso. Por ejemplo, el promediado puede realizarse a través de un número predeterminado de mediciones que se separan mediante un retardo de tiempo predeterminado. Este promediado podría ser ventajoso en casos en los que los datos de medición son periódicos (es decir cambian periódicamente en función del tiempo como en el caso de la modulación del volumen sanguíneo). Por ejemplo, el promediado a través de diferentes porciones de los datos medidos puede correlacionarse con picos/valles del volumen sanguíneo durante los períodos sistólicos/diastólicos en un volumen de sangre pulsante, que tengan un retardo predeterminado entre sí. En este caso, una diferencia entre las señales corresponde a los niveles de saturación de oxígeno en sangre (como en el caso de la oximetría de pulso).

La señal  $S_2$  puede incluir por ejemplo una pluralidad de diferentes señales arbitrarias. Estas pueden ser por ejemplo diferentes señales que tengan diferentes amplitudes y/o diferentes frecuencias y/o diferentes variaciones de fase.

25 El ejemplo anterior demuestra la modulación aleatoria de la fase de la señal  $S_2$ . Como se ha indicado anteriormente, pueden modularse otros parámetros de la señal  $S_2$  de acuerdo con una función predeterminada.

Lo que sigue es un ejemplo relativo a una modulación de frecuencia de la señal  $S_2$ . La señal  $S_2$  puede expresarse por

$$S_2 = \cos(\phi(i)), \quad [6]$$

30 en la que  $\phi$  se selecciona de modo que  $\frac{d\phi}{dt} = \omega_i$ , y en la que  $i = \text{suelo}(t/\tau)$  y  $\omega$  es una secuencia aleatoria con una distribución cuadrada en el intervalo de frecuencia angular asignado.

Las **Figs. 4A y 4B** ejemplifican, respectivamente, un segmento de señal  $S_2$  y su auto-correlación. La **Fig. 4C** muestra la correlación cruzada  $C(\tau)$  definida de modo similar al ejemplo anterior para la modulación de fase.

35 Debería tomarse nota de que la descripción anterior para la correlación cruzada se basa en un procesamiento digital de la señal. Sin embargo, pueden diseñarse y construirse circuitos analógicos dedicados que realizan la correlación cruzada con retardos variables para proporcionar una operación funcional similar del sistema.

40 Con referencia a la **Fig. 5**, se ejemplifica en ella un caso para la modulación de fase de la señal  $S_2$ . La figura muestra la amplitud de  $C(\tau)$  (es decir la amplitud de la correlación cruzada  $CCA(\tau, \lambda)$ ), obtenida para diferentes valores de retardo  $\tau$ , en función de la distancia desde el transductor acústico, en la que esta distancia es igual al producto de  $\tau$  por la velocidad del sonido en el medio. Se presentan tres gráficos, que muestran  $CCA(\tau, \lambda)$  calculada a partir de datos medidos  $MD$  obtenidos experimentalmente que corresponden a una respuesta de luz a tres longitudes de onda  $\lambda^1, \lambda^2, \lambda^3$ , respectivamente.

45 En este ejemplo, tres fuentes de luz diferentes, a tres longitudes de onda diferentes, iluminan un medio turbio, y una unidad de detección genera señales electrónicas indicativas de los datos medidos correspondientes a la luz recogida en el orificio de entrada del detector, para cada longitud de onda usada. Como puede verse en la figura, las amplitudes de las señales de correlación cruzada  $CCA(\tau, \lambda^1), CCA(\tau, \lambda^2), CCA(\tau, \lambda^3)$ , o generalmente  $CCA(\tau, \lambda^i)$ , a distancias variables es diferente para las tres longitudes de onda. Esto es el resultado del hecho de que la distribución de luz de las tres longitudes de onda en el tejido es diferente, debido a diferencias en la absorción, dispersión e índice de refracción.

50 La señal  $CCA(\tau, \lambda^i)$  corresponde a la distribución acústica o amplitud de presión  $PA(z)$ , y a la distribución de luz  $LD(\lambda^i)$ .

$$LD(z, \lambda^i) = K * \prod_{\alpha=s,d} \left( 1 + \frac{1}{\mu^i \sqrt{(\bar{r} - \bar{r}_\alpha)^2 + z^2}} \right) \frac{z}{(\bar{r} - \bar{r}_\alpha)^2 + z^2} \exp\left(-\mu^i \sqrt{(\bar{r} - \bar{r}_\alpha)^2 + z^2}\right) \quad [7]$$

en la que  $K$  es una constante,  $m^i = \sqrt{3m_a^i(m_a^i + m_s^i)} @ \sqrt{3m_a^i m_s^i}$  es la tasa de decaimiento efectiva de la luz en el medio,  $m_a^i$  es el coeficiente de absorción y  $\mu_s^i$  es el coeficiente de dispersión a la longitud de onda  $\lambda^i$ ; cuando se usa luz del infrarrojo cercano, puede suponerse que  $m^i @ \sqrt{3m_a^i m_s^i}$ ,  $\bar{r}_\alpha$  es o bien el vector a la fuente ( $\alpha = s$ ) o al detector ( $\alpha = d$ ), y  $z$  es la dirección paralela a la dirección de propagación de la radiación acústica en el medio.

Por ejemplo, para una distancia  $z$  suficientemente grande ( $z = \tau c_s$ , siendo  $c_s$  la velocidad del sonido en el medio) desde la superficie del cuerpo (concretamente mayor que la trayectoria libre media de luz en el medio, y mayor que la separación fuente a detector,  $\bar{r}_d - \bar{r}_s$ , la distribución de luz  $LD(z, \lambda^i)$  es proporcional a  $e^{-2\mu^i z}$ , en la que  $CCA(z, \lambda^i)$  viene dada por  $CCA(z, \lambda^i) \cong PA(z) I_0^i e^{-2\mu^i z} + C_0$ , en la que  $I_0^i$  es la intensidad de luz inicial tras la entrada en el medio, y  $C_0$  es una constante aditiva.

Así, volviendo a la **Fig. 2B**, si la amplitud de presión acústica  $PA(z)$  es conocida, por ejemplo mediante su medición con un hidrófono en agua, la distribución de luz  $LD(z, \lambda^i)$  puede extraerse mediante la división de  $PA(z)$  d entre  $CCA(z, \lambda^i)$ , después de eliminar  $C_0$ . En muchos casos prácticos, sin embargo, el perfil de presión es desconocido, por ejemplo cuando el medio consiste en diferentes capas con diferentes impedancias acústicas. De ese modo, no hay correspondencia entre mediciones del perfil de presión en agua o espectros sintéticos y el perfil de presión correcto en el medio medido. En dichos casos, pueden realizarse las mediciones con al menos dos o generalmente  $N$  diferentes longitudes de onda de luz, y en correspondencia se usa  $CCA(z, \lambda^i)$  para eliminar la contribución acústica  $PA(z)$  (después de eliminar  $C_0$ ). Esto se implementa mediante la división de la  $CCA(z, \lambda^i)$  medida por la  $CCA(z, \lambda^j)$  para  $i \neq j$ , suponiendo que la contribución acústica es la misma para todas las longitudes de onda, lo que es una suposición justificable. Así, puede obtenerse la relación de las distribuciones de luz. Esta relación es importante por ejemplo para la determinación de la saturación de oxígeno de un tejido o vaso sanguíneo como se explicará a continuación.

La constante  $C_0$  corresponde al nivel de ruido del sistema en el ancho de banda de frecuencia medido. Por ejemplo, una posible forma de medir  $C_0$ , es realizar la correlación cruzada de los datos medidos  $MD$  con una señal invertida en el tiempo  $S_p(\tau-t)$ . Dicha correlación da como resultado el mismo ancho de banda de frecuencia, pero está completamente no correlacionada con los datos medidos  $MD$ . De ese modo, la constante  $C_0$  para cada longitud de onda de luz puede medirse independientemente y eliminarse de la señal  $CCA(z, \lambda^i)$ . Alternativamente,  $C_0$  puede eliminarse mediante la realización de las mediciones a dos amplitudes diferentes de radiación acústica, y tomando la diferencia entre las dos correlaciones cruzadas correspondientes.

En el caso de un medio irradiado por tres longitudes de onda diferentes:

$$\frac{\tilde{I}^i}{\tilde{I}^j} = \frac{I_0^i}{I_0^j} e^{-2\Delta\mu^{ij}z} \quad [8]$$

en la que  $i, j = 1; 2; 3$  representan los tres láseres,  $\tilde{I}^i = CCA(z, \lambda^i) - C_0$  la amplitud de la señal a la distancia  $z$ ,  $I_0^i, I_0^j$  son las intensidades de entrada de las  $i$ -ésimas y  $j$ -ésimas longitudes de onda respectivamente y  $\Delta\mu^{ij} = \mu^i - \mu^j$ .

Tomando un logaritmo de la ecuación anterior, puede obtenerse  $\Delta\mu^{ij}$ :

$$\Delta\mu^{ij} = -\frac{1}{2} \frac{\partial}{\partial z} \ln \left[ \frac{\tilde{I}^i}{\tilde{I}^j} \right] \quad [9]$$

La saturación  $s$  se relaciona con el coeficiente de absorción  $\mu_a^i$  mediante la siguiente relación:

$$\mu_a^i = \epsilon_{Hb}^i C_{Hb} + \epsilon_{HbO}^i C_{HbO} = C_{tot} (\epsilon_{Hb}^i + (\epsilon_{HbO}^i - \epsilon_{Hb}^i) s) \quad [10]$$

en la que  $C_{Hb}$ ,  $C_{HbO}$  y  $C_{tot}$  son las concentraciones de la hemoglobina desoxigenada, hemoglobina oxigenada y la hemoglobina total, respectivamente,  $s$  es la saturación de oxígeno definida como la relación entre la concentración de hemoglobina oxigenada a la concentración de hemoglobina total (es decir,  $s = C_{HbO} / C_{tot}$ ), y  $\epsilon_{Hb}^i, \epsilon_{HbO}^i$  son los coeficientes de extinción en la longitud de onda  $i$ -ésima para la hemoglobina desoxigenada y oxigenada, respectivamente, que son conocidos en la bibliografía.

Así, para cualquier saturación  $s$ , puede calcularse el  $\mu_a^i$  teórico usando esta ecuación, para determinar la saturación en diferentes capas del tejido. El coeficiente de decaimiento  $\mu^i$  puede calcularse por ejemplo a partir de los gráficos presentados en la **Fig. 5**. Si el coeficiente de dispersión se supone que es el mismo para las tres longitudes de onda, el coeficiente de absorción en cada longitud de onda es igual a:  $\mu_a^i = \frac{(\mu^i)^2}{3\mu_s}$ , y la relación  $\alpha^{ijk}$  puede calcularse por:

$$\alpha^{ijk} = \frac{\Delta\mu^{ij}}{\Delta\mu^{jk}} = \sqrt{\frac{\epsilon_{Hb}^i - \epsilon_{Hb}^j + (\epsilon_{HbO}^i - \epsilon_{HbO}^j - \epsilon_{Hb}^i + \epsilon_{Hb}^j)s}{\epsilon_{Hb}^i - \epsilon_{Hb}^k + (\epsilon_{HbO}^i - \epsilon_{HbO}^k - \epsilon_{Hb}^i + \epsilon_{Hb}^k)s}}, \quad [11]$$

Lo siguiente explica cómo se calcula la saturación mediante el uso de los datos medidos obtenidos mediante tres láseres, y usando las diferencias en  $\Delta\mu^{12}$  y  $\Delta\mu^{31}$ :

Los coeficientes de extinción son conocidos a partir de la bibliografía, de modo que para  $Sat = 1 - 100 \%$  los valores teóricos para  $\Delta\mu_{th} = (\Delta\mu_{th}^{12}, \Delta\mu_{th}^{31})$  pueden calcularse hasta la constante multiplicativa  $\sqrt{3 \cdot \mu_s^i \cdot C_{tot}}$ . El coeficiente de dispersión  $\mu_s^i = \mu_s$  se aproxima para que sea el mismo para los tres láseres, sin embargo puede variar con el tiempo. Para comparar el valor experimental  $\Delta\mu_{ex} = (\Delta\mu^{12} ex, \Delta\mu^{31} ex)$  con el valor teórico  $\Delta\mu_{th}$ , se determina el ángulo entre los vectores en el plano que se expande por  $|\Delta\mu^{12}, \Delta\mu^{31}|$ . Para cada punto experimental hay un cierto valor de  $\Delta\mu_{ex}$ . Se calcula el ángulo entre este vector experimental y cada opción teórica (que corresponde a los valores de saturación de 1 % - 100 %). El valor de saturación que corresponde a  $\Delta\mu_{th}$ , que tiene el ángulo más pequeño respecto a  $\Delta\mu_{ex}$ , es el nivel de saturación calculado. Por ello, la saturación se calcula sin depender del factor  $\sqrt{3 \cdot \mu_s^i \cdot C_{tot}}$ .

Los datos experimentales de los gráficos presentados en la **Fig. 5** se recogieron cuando la distancia entre las unidades de iluminación y detección era de 3 cm. La intensidad de pico se obtuvo a aproximadamente 9 mm de la piel (hay una distancia de 2-3 mm entre la cara del transductor y la superficie de la piel en esta medición). Para mapear las tres distribuciones de luz dimensionales, deberían usarse diferentes separaciones entre la fuente y los detectores.

Una vez se determina la saturación  $s$ , puede determinarse la concentración de hemoglobina total  $C_{tot}$  a partir de las mediciones del decaimiento exponencial de  $CCA(z, \lambda^i)$  a las diferentes longitudes de onda, usando los coeficientes de extinción conocidos para la hemoglobina oxigenada y desoxigenada.

Debería tomarse nota de que, además del nivel de saturación de oxígeno, pueden determinarse otros parámetros del tejido y composición o parámetros de la sangre a partir de las mediciones de  $CCA(z, \lambda^i)$ . Más aún, la presente invención proporciona el uso de la determinación de  $\Delta\mu_{ex}$ , sin confiar en la medición de  $CCA(z, \lambda^i)$ , por ejemplo mediante el uso de la espectroscopia en el dominio de la frecuencia o mediciones basadas en el tiempo de vuelo, para determinar los siguientes parámetros independientemente del procedimiento de medición:

Por ejemplo, puede calcularse el contenido de hemoglobina total  $C_{tot}$  como sigue: dado que el ángulo entre los vectores  $\Delta\mu_{th}$  y  $\Delta\mu_{ex}$  corresponde a la saturación calculada, los factores multiplicativos (es decir  $\sqrt{3 \cdot \mu_s^i \cdot C_{tot}}$ ) que se desprecian en el cálculo teórico de  $\Delta\mu_{th}$  no tienen consecuencias en el valor de saturación que es el resultado del algoritmo divulgado. Si hay un cambio en la concentración de sangre total,  $C_{tot}$ , o en el coeficiente de dispersión,  $\mu_s$ , sin cambios en el nivel de saturación de oxígeno, se reflejará por la distancia del punto experimental desde el origen (véase la ecuación [10]), pero la dirección del vector desde el origen al punto experimental continuará la misma. Por lo tanto, la concentración de sangre total puede medirse mediante la determinación de la distancia del punto  $\Delta\mu_{ex}$  experimental desde el origen. Los cambios en el coeficiente de dispersión pueden extraerse usando otros procedimientos ópticos, tales como el tiempo de vuelo o espectroscopia en el dominio de la frecuencia. En consecuencia, pueden realizarse mediciones independientes de la concentración de sangre total  $C_{tot}$  y del coeficiente de dispersión  $\mu_s$ .

Otro parámetro que puede determinarse a partir de las mediciones de  $CCA(z, \lambda^i)$  es el flujo sanguíneo. En general, el volumen de tejido medido contiene vasos sanguíneos y capilares. El flujo de sangre en el interior de estos vasos afecta a las propiedades de los datos medidos. El tiempo de correlación de moteado es afectado por el flujo, hay un flujo que depende del desplazamiento Doppler en las ondas acústicas y pueden existir otros efectos. La medición directa del tiempo de correlación de moteado es conocido que corresponde a las velocidades de flujo sanguíneo [G. Yu y col. Journal of Biomedical Optics 2005 10:2]. De ese modo, las propiedades de  $CCA(z, \lambda^i)$ , tales como la amplitud de pico, el nivel de ruido  $C_0$  y otros parámetros son afectados por el flujo. Mediante la monitorización de estos parámetros, en función del tiempo, se extraen cambios en el caudal. En particular, monitorizando estos cambios en función de la profundidad, puede determinarse la distribución del flujo.

Aún otros parámetros medibles incluyen diferencias entre la contribución arterial y venosa a la señal. En conexión

con esto, debería observarse lo siguiente: las mediciones de Espectroscopía General del Infrarrojo Cercano (NIRS) no distinguen entre los compartimentos arterial, capilar y venoso de la circulación sanguínea y por ello reflejan una media ponderada de las concentraciones de Hb dentro de estos compartimentos sanguíneos diferentes en la zona muestreada. Por ejemplo, en el cerebro, la distribución relativa de compartimentos arteriales, capilares y venosos en el volumen de sangre cerebral (CBV) se acepta generalmente que es aproximadamente de 20 %, 10 % y 70 %, respectivamente. Usando esta distribución,  $C_{tot}$  en el compartimento venoso puede aislarse como sigue:

$$C_{tot} = 0,2[Hb]a + 0,1[Hb]c + 0,7[Hb]v$$

en la que  $C_{tot}$ ,  $[Hb]a$ ,  $[Hb]c$  y  $[Hb]v$  son las concentraciones de Hb total, Hb arterial, Hb capilar y Hb venosa, respectivamente. Usando la suposición de que la concentración capilar de Hb es la media de las concentraciones arterial y venosa, es posible determinar  $[Hb]v$ , dado que  $C_{tot}$  puede medirse y  $[Hb]a$  puede calcularse a partir de la saturación arterial  $SaO_2$  usando el contenido de Hb medido de sangre arterial y CBV como una medida del porcentaje de sangre en un volumen de tejido dado. La  $SaO_2$  puede medirse usando un oxímetro de pulso. Debido a que Hb se genera en el cerebro únicamente a través del proceso de disociación del  $O_2$  a partir de  $HbO_2$  la diferencia en  $[Hb]a$  y  $[Hb]v$  es idéntica, aunque opuestas en signo, a la diferencia en  $[HbO_2]a$  y  $[HbO_2]v$ , suponiendo que CBV permanece constante durante el periodo de medición.

Otro parámetro más que puede determinarse, basándose en las mediciones de  $CCA(z, \lambda')$ , es la fracción de extracción de oxígeno (OEF). La OEF es el porcentaje de oxígeno extraído de la sangre arterial en el tejido:

$$OEF = (dif \text{ en } O_2 \text{ arterio-venosa}) / CaO_2, \quad [12]$$

en la que  $CaO_2$ , el contenido de sección anterior, puede calcularse a partir de la saturación arterial (medida mediante un oxímetro de pulso, por ejemplo, tal como se explica por Brown D. W. y col. Pediatric Research Vol 54 N.º 6 2006 págs. 861-867); y

$$(dif \text{ en } O_2 \text{ arterio-venosa}) = ([Hb]v - [Hb]a) * 1,39 \text{ ml } O_2/gHb \quad [13]$$

en la que  $[Hb]a$  y  $[Hb]v$  se han definido anteriormente.

Por lo tanto, dado que el contenido de hemoglobina total  $C_{tot}$  puede extraerse como se ha explicado anteriormente, la fracción de extracción de oxígeno en el volumen de tejido medido puede determinarse usando la realización preferida.

Se hace ahora referencia a las **Figs. 6A-6C** que ilustran esquemáticamente tres ejemplos, respectivamente, de configuraciones de sonda de acuerdo con realizaciones adicionales de la invención. En estos ejemplos la sonda incluye una unidad **110** transdutora acústica anular y orificios de salida **OP** y entrada **IP** de luz de modo que al menos uno de estos orificios se localiza dentro de una abertura angular del módulo transductor acústico. En el ejemplo de la **Fig. 6A** se usa una unidad **310** de guía de luz común a través de la que pasan las fibras **105** y **106**, asociadas con los orificios de salida **OP** y entrada **IP** de luz (es decir con los elementos de iluminación y detección). En el ejemplo de la **Fig. 6B**, la configuración es en general similar a la de la **Fig. 6A**, pero utiliza unidades **312** y **311** de guía de luz separadas localizadas en el interior de la abertura de las unidades transductoras y asociada con los elementos de iluminación y detección, respectivamente. En el ejemplo de la **Fig. 6C**, una unidad **310** de guía de luz que transporta una fibra óptica **306** asociada con el elemento **IP** de detección de luz se localiza en el interior de la abertura del transductor, y se localiza un elemento **OP** de iluminación en el exterior de la unidad transdutora adyacente a ella estando conectado a una fuente de luz o unidad de control a través de una conexión **105** apropiada. La localización de los elementos que corresponden a los elementos de iluminación y elementos de detección de luz puede intercambiarse.

Las **Figs. 7A** y **7B** ilustran esquemáticamente dos ejemplos más, respectivamente, de una configuración de sonda de acuerdo con la invención. En ambos de estos ejemplos, se configura una unidad **110** transdutora acústica para el paso a través de ella de al menos una unidad de guía de luz asociada con elemento(s) de detección de luz, y una unidad de iluminación que incluye la pluralidad de elementos de iluminación localizados en el exterior de la disposición de transductor adyacente a ella. Los elementos de iluminación se disponen en una matriz circular alrededor del (de los) elemento(s) de detección de luz. En el ejemplo de la **Fig. 7A**, se usa un único elemento **IP** de detección de luz que se localiza en una abertura del transductor y se asocia con una unidad **310** de guía de luz apropiada (por ejemplo fibra), y se usa una matriz circular de doce unidades **320A-320L** de iluminación. En el ejemplo de la **Fig. 7B**, una unidad de iluminación incluye ocho elementos de detección de luz que se usan localizados en aberturas espaciadas correspondientes del transductor. Los elementos de detección de luz incluyen un elemento **310A** central y elementos **310B** dispuestos en una matriz circular alrededor del elemento **310A**. La localización de los elementos que corresponden a los elementos de iluminación y elementos de detección de luz puede intercambiarse.

Se hace referencia a las **Figs. 8A** y **8B** que ejemplifican los conjuntos de transductores que incluyen guías de luz.

La **Fig. 8A** muestra un conjunto **500** de transductor que incluye un elemento de guía de luz en el centro. El conjunto puede configurarse de modo que no haya contacto acústico entre el elemento de guía de luz (una fibra óptica) y el

elemento piezoeléctrico que genera las ondas acústicas. El conjunto **500** comprende una carcasa **501** que encapsula el elemento **502** piezoeléctrico y la guía **510** de luz. Para permitir la entrega de luz a través del elemento **502** piezoeléctrico, el elemento **502** piezoeléctrico se forma con una ventana **509** óptica que tiene un diámetro suficientemente grande para proporcionar la propagación de luz desde/a la guía **510** de luz a través de esta ventana **509** óptica. La ventana **509** óptica puede ser un agujero físico, o puede ser una abertura transparente en el elemento piezoeléctrico. El elemento **502** piezoeléctrico puede ser también completamente transparente a la luz, y por lo tanto la ventana **509** óptica puede ser parte del elemento **502** piezoeléctrico. Además, la ventana **509** óptica puede incluir una barra óptica transparente que permita la propagación de luz a través de ella. En caso de que la ventana **509** óptica sea un agujero físico, puede usarse también una ventana **503** óptica adicional para sellar este agujero **509**. Se proporciona adicionalmente un soporte **511** configurado para permitir la alineación de la ventana **509** óptica con la abertura de la guía **510** de luz. Se conectan hilos eléctricos **505** y **506** a los dos electrodos (no mostrados) del elemento **502** piezoeléctrico, para la generación de las ondas acústicas. Estos dos hilos se conectan al cable **107** (véase la Fig. 1) usado para suministrar señales eléctricas desde el generador de señal (**125** en la Fig. 1).

La Fig. 8B muestra un conjunto **551** que incluye una carcasa **501** que encapsula el elemento **502** piezoeléctrico y la guía **510** óptica. La guía **510** óptica entra en la carcasa **501** a través de una abertura (no mostrada) y se soporta mediante una estructura **515** de soporte en el interior de la carcasa. Otra estructura **556** de soporte, posicionada en el interior de la carcasa, soporta un prisma **575**. El prisma se posiciona de modo que la luz acoplada desde la guía **510** óptica se dirige hacia una guía **565** óptica adicional. Esta guía **565** óptica se posiciona en el interior de un orificio pasante (ventana óptica) **509**. El elemento **502** piezoeléctrico está soportado por una estructura **555** de soporte que impide el acoplamiento acústico a las paredes de la carcasa. Se conectan hilos eléctricos **505** y **506** a los dos electrodos (no mostrados) sobre el elemento **502** piezoeléctrico, para la generación de ondas acústicas. Alternativamente, la guía **510** óptica puede introducirse desde el lateral con su extremo cortado en un ángulo para permitir que la luz atrapada en el interior de la fibra se refleje en un ángulo de 90°, es decir una fibra de disparo lateral, en lugar de la propagación a través del prisma **575**.

Las configuraciones anteriores permiten la selección de los orificios de entrada y salida de luz para su uso en las mediciones de modo que proporcionen una distancia óptima entre los orificios de entrada y salida operativos. Esto se asocia con lo siguiente: cuando la distancia entre la fuente de luz y el detector de luz se reduce (a ~ cero), la contribución de la luz reflejada desde las capas superficiales a la señal sin marcar en la luz detectada es más alta que en el caso de una distancia fuente-detector mayor. Por lo tanto, para detectar la luz marcada desde capas profundas, la unidad de detección incluye preferentemente un filtro electrónico, uno de la clase que filtra las señales de baja frecuencia generadas en respuesta a la luz sin marcar de las señales que corresponden a la luz marcada (a frecuencia más alta que corresponde al ancho de banda de ultrasonidos). Reduciendo la distancia fuente-detector también se mejora la precisión en el cálculo de las propiedades ópticas del medio, mejorando la determinación del (de los) parámetro(s) deseado(s), por ejemplo el cálculo del nivel de saturación de oxígeno. Cuando la distancia fuente-detector es pequeña, las diferencias en las trayectorias ópticas de los fotones superficiales y los fotones profundos (que se usa para calcular el coeficiente de atenuación óptica) depende principalmente de la distancia recorrida en la dirección z (a lo largo de la dirección de radiación hacia la zona de interés). Mientras que para una distancia fuente-detector mayor, la atenuación óptica depende también de las diferencias en las dimensiones x e y, y por ello se degrada la dependencia de la dirección z, convirtiendo los cálculos en más complejos.

Como resultado del haz de ultrasonidos que interactúa con la luz, la señal que se obtuvo incluye una integral sobre  $\vec{r}$  de  $LD(\lambda')$  dentro de  $V_{US}$  el volumen del haz de ultrasonidos  $I = \int_{V_{US}} d\vec{r} LD(\lambda')$ . Esta integral dependerá claramente de  $\vec{r}_s$  y  $\vec{r}_d$ . La expresión para la distribución de luz  $LD(z)$  (ec. [7]) muestra que su integral sobre  $\vec{r}$  depende de la distancia fuente-detector  $r_{sd}$ , de modo que cuando la distancia  $r_{sd}$  disminuye la distribución de luz  $LD(z)$  dependerá principalmente del decaimiento exponencial.

Además, a distancias fuente-detector grandes, hay muchos más eventos de dispersión de fotones que alcanzan el detector que para distancias fuente-detector pequeñas. Por ello, dado que las diferentes longitudes de onda se dispersan de modo diferente por el tejido y células, la diferencia entre las trayectorias ópticas de las diferentes longitudes de onda se incrementa cuando se incrementa la distancia fuente-detector. Dado que se supuso anteriormente que el coeficiente de dispersión es el mismo, el error en la realización de esta suposición se incrementa cuando se incrementa la distancia fuente-detector.

De ese modo, la presente invención proporciona una técnica efectiva para la determinación de uno o más parámetros deseados de un sujeto usando un marcado acústico de la luz, en donde la radiación acústica se genera en la forma de una onda continua, que se codifica (modula) para variar de acuerdo con una función predeterminada de al menos un parámetro de la radiación acústica que es no periódico en un intervalo de tiempo de medición. La invención también proporciona una configuración de sonda optimizada para obtener una distancia requerida entre los orificios de entrada y salida de luz usada en las mediciones.

Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que pueden aplicarse varias modificaciones y cambios a las realizaciones de la invención tal como se han descrito en el presente documento anteriormente sin apartarse de su alcance definido en y por las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Un sistema (100) para su uso en la determinación de uno o más parámetros de un sujeto, comprendiendo el sistema:

5 una unidad (110) acústica para irradiación de una zona de interés con radiación de marcado acústico, comprendiendo dicha unidad acústica un generador de señal y una disposición de transductor acústico, estando configurado y operativo dicho generador de señal para generar al menos una señal de codificación en la forma de una secuencia arbitraria para actuar dicha disposición de transductor acústico para la generación de la radiación de marcado acústico que comprende al menos un haz de marcado acústico que es una onda acústica continua codificada en la forma de una función predeterminada de al menos un parámetro de la radiación acústica que varía a lo largo del tiempo durante un intervalo de tiempo predeterminado usado para las mediciones, teniendo dicha función predeterminada una auto-correlación estrecha con respecto a un retardo predeterminado definido por una resolución de tiempo del sistema;

10 una unidad (101C) óptica configurada y operativa para irradiar al menos una parte de la zona de interés con al menos un haz electromagnético de un intervalo de frecuencia predeterminado,

15 detectar una respuesta de radiación electromagnética de dicha al menos parte de la zona de interés y generar datos indicativos de la misma, comprendiendo dicha respuesta radiación electromagnética marcada por la radiación acústica; y

20 una unidad (120) de control que se configura y es operativa para recibir y procesar dichos datos generados indicativos de la respuesta de radiación electromagnética en diferentes retardos de tiempo desde el inicio de la generación de la onda acústica, comprendiendo dicho procesamiento la correlación cruzada de dicha señal codificada y dichos datos generados recibidos, y la generación de datos de salida indicativos de al menos un parámetro del sujeto en la zona correspondiente a las localizaciones en el medio en el que se ha marcado la radiación electromagnética por la radiación acústica.

25 2. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho retardo predeterminado es mayor que la resolución de tiempo del sistema.

3. El sistema de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha resolución de tiempo del sistema comprende una de las siguientes: 1) resolución de tiempo de detección de la respuesta de radiación electromagnética, 2) ancho de banda temporal de la excitación acústica de la disposición de transductor acústico, 3) resolución espacial predeterminada de la detección dividida por la velocidad de dicha radiación acústica en el medio.

30 4. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la unidad acústica tiene una de las siguientes configuraciones: (a) comprende un único orificio acústico (245) para su localización a cierta distancia de la zona de interés; y (b) comprende una pluralidad de orificios acústicos espaciados en diferentes localizaciones con respecto a la zona de interés; y

35 la unidad óptica tiene una de las siguientes configuraciones: (1) comprende una pluralidad de orificios (OP) de salida de luz en diferentes localizaciones con respecto a la zona de interés; y (2) comprende una pluralidad de orificios de entrada de luz en diferentes localizaciones con respecto a la zona de interés.

5. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene una de las siguientes configuraciones:

40 la unidad acústica tiene una forma esencialmente anular, comprendiendo la unidad óptica al menos uno de los siguientes: al menos un orificio de entrada de luz y al menos un orificio de salida de luz, alojado dentro de una abertura anular de la unidad acústica; y

45 la unidad acústica tiene al menos una abertura, y la unidad óptica comprende al menos un orificio de entrada de luz localizado dentro de dicha al menos una abertura, y una pluralidad de orificios de salida de luz dispuestos en una matriz esencialmente circular alrededor de dicho al menos un orificio de entrada de luz fuera de la unidad acústica.

6. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha señal de codificación en la forma de la secuencia arbitraria que actúa sobre la disposición de transductor acústico se configura para modular la salida de la disposición de transductor acústico en al menos un dominio paramétrico de la frecuencia, la fase y la amplitud.

50 7. El sistema de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicha al menos una señal de codificación en la forma de una secuencia arbitraria **se caracteriza por** al menos uno de los siguientes: dicha secuencia arbitraria es una secuencia pseudoaleatoria con la auto-correlación estrecha; dicha al menos una señal de codificación incluye al menos uno de entre los códigos Barker y Golay.

55 8. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicha unidad de control se configura y es operativa para operar las unidades acústica y óptica y para la recepción y análisis de dichos datos indicativos de la respuesta de radiación electromagnética para identificar la radiación electromagnética marcada y las localizaciones correspondientes en el sujeto.

9. El sistema de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dichos datos de salida son indicativos de al menos uno de los siguientes parámetros: nivel de saturación de oxígeno, contenido de hemoglobina total, y flujo sanguíneo; y una utilidad de presentación de datos para la presentación de dicho al menos un parámetro.
- 5 10. El sistema de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, en el que la unidad de control se configura para determinar la correlación cruzada en cada retardo como intensidad de la radiación electromagnética marcada correspondiente a una distancia desde el transductor acústico igual a un producto de la velocidad de propagación de la señal acústica en el medio del sujeto por el tiempo de retardo.
11. El sistema de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en el que la unidad de control se configura para operar la unidad acústica para la generación de una pluralidad de dichas ondas acústicas continuas codificadas.
- 10 12. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que las señales codificadas están en la forma de secuencias arbitrarias que corresponden a las ondas acústicas continuas codificadas, respectivamente, teniendo una correlación cruzada próxima a cero en cualquier retardo de tiempo mayor que un retardo de tiempo predeterminado.
- 15 13. El sistema de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la unidad de control se configura para procesar dichos datos indicativos de la respuesta detectada mediante la correlación cruzada de cada parte de dichos datos que corresponde a la respectiva de las ondas acústicas continuas codificadas con su señal codificada respectiva.
14. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicha unidad de control está adaptada para el uso de la correlación cruzada para la determinación de al menos uno de los siguientes parámetros: nivel de saturación de oxígeno; contenido de hemoglobina total; y flujo sanguíneo.
- 20 15. El sistema de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la saturación de oxígeno se determina mediante el cálculo del gradiente espacial del logaritmo de una relación de dos distribuciones de luz obtenidas mediante la detección de luz que ilumina el tejido en dos longitudes de onda de iluminación diferentes; repetición de dicho cálculo mediante la detección de la luz que ilumina el tejido en dos longitudes de onda diferentes, siendo al menos una longitud de onda diferente de dichas dos longitudes de onda de iluminación; y determinación de la saturación del
- 25 oxígeno mediante el mapeado de los dos cálculos a cálculos teóricos o empíricos conocidos de niveles de saturación de oxígeno en sangre.
16. El sistema de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el flujo sanguíneo se determina mediante la monitorización de al menos una amplitud de pico y nivel de ruido de la señal de correlación cruzada para al menos una longitud de onda de luz, en función del tiempo, determinando de ese modo cambios en el caudal, permitiendo por ello la determinación de la distribución del flujo mediante la monitorización de dichos cambios en función de la
- 30 profundidad.





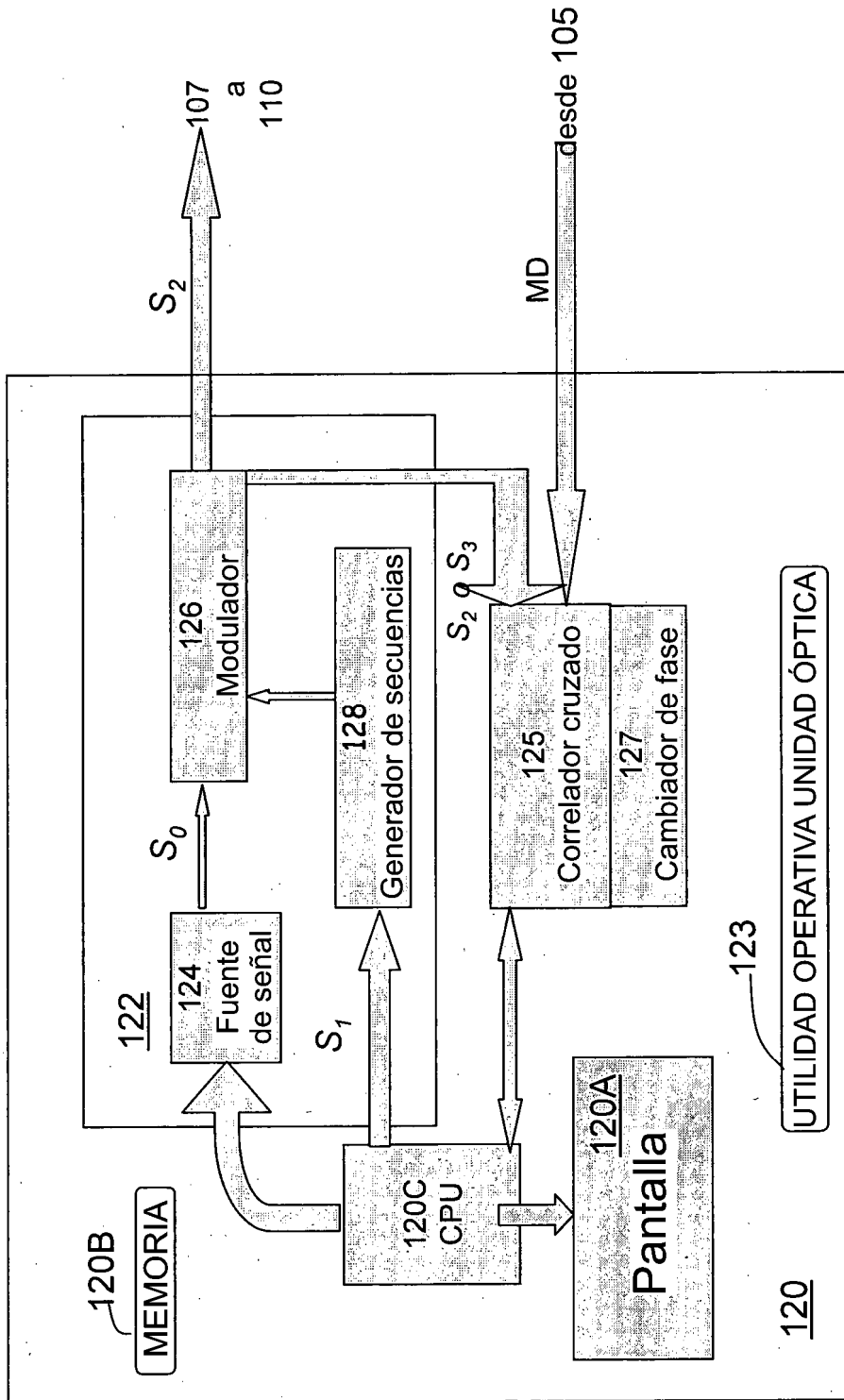


FIG. 2A

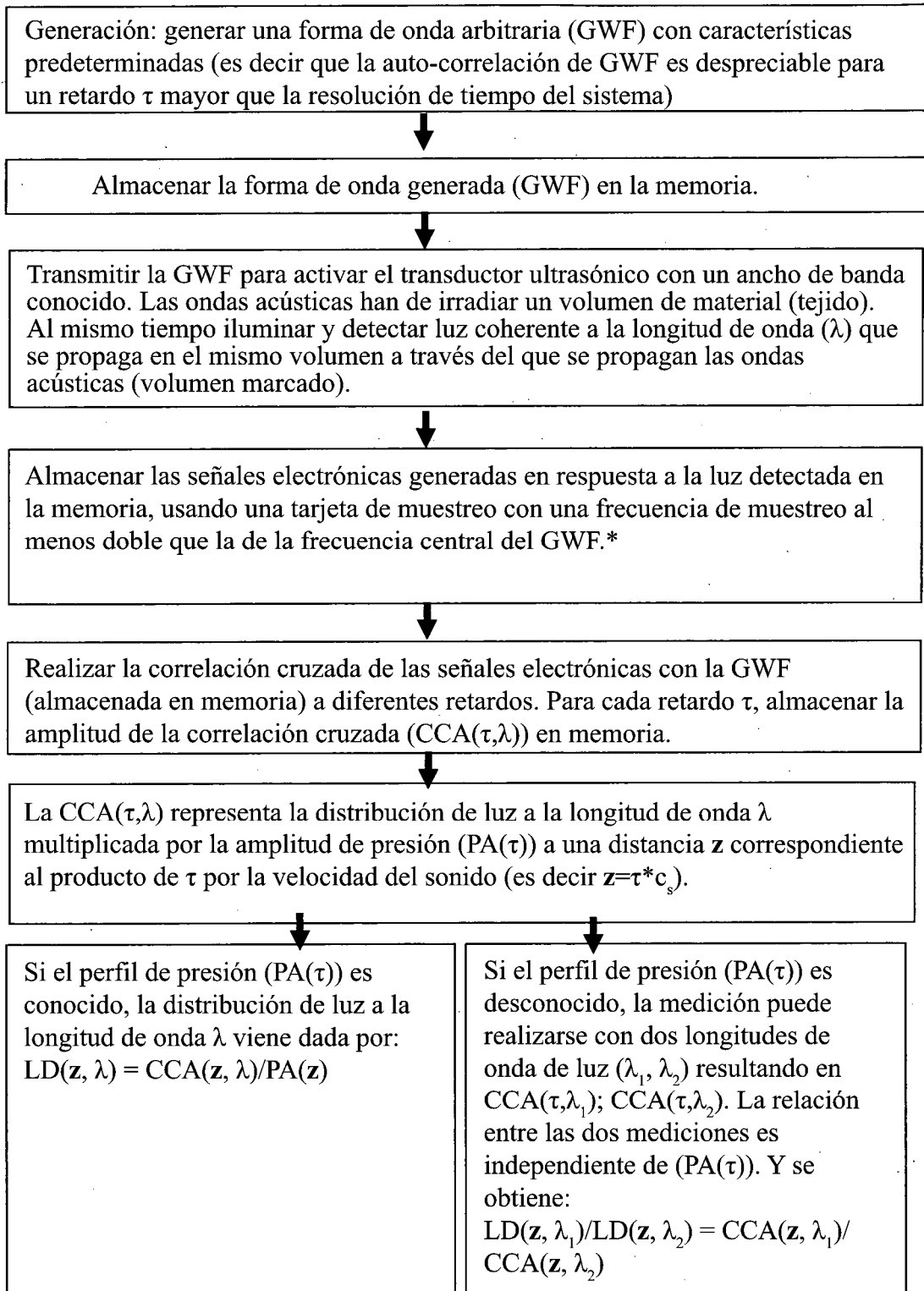


FIG. 2B

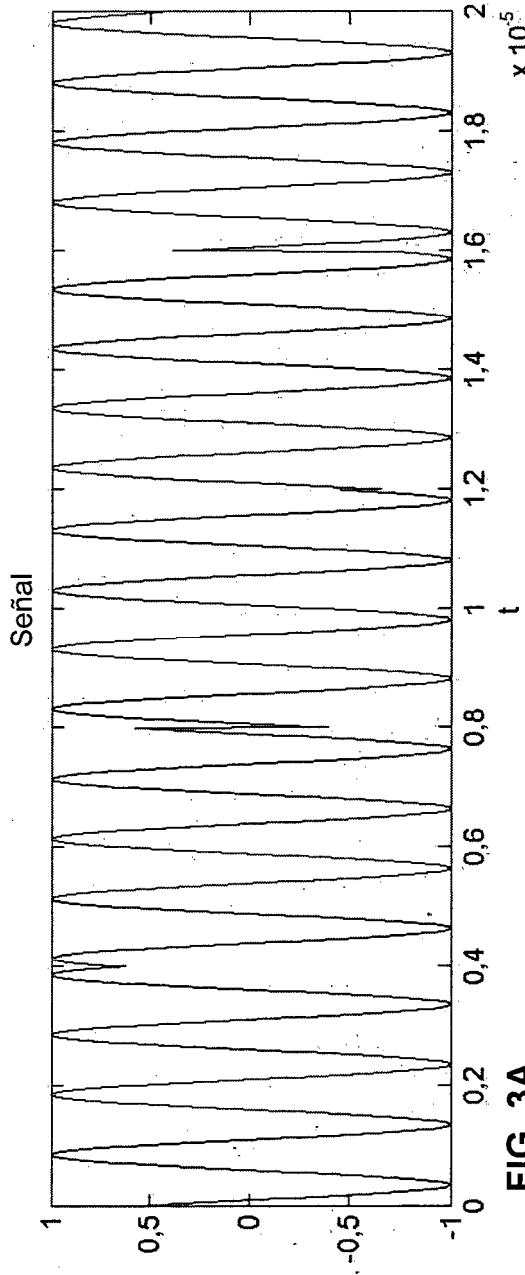


FIG. 3A

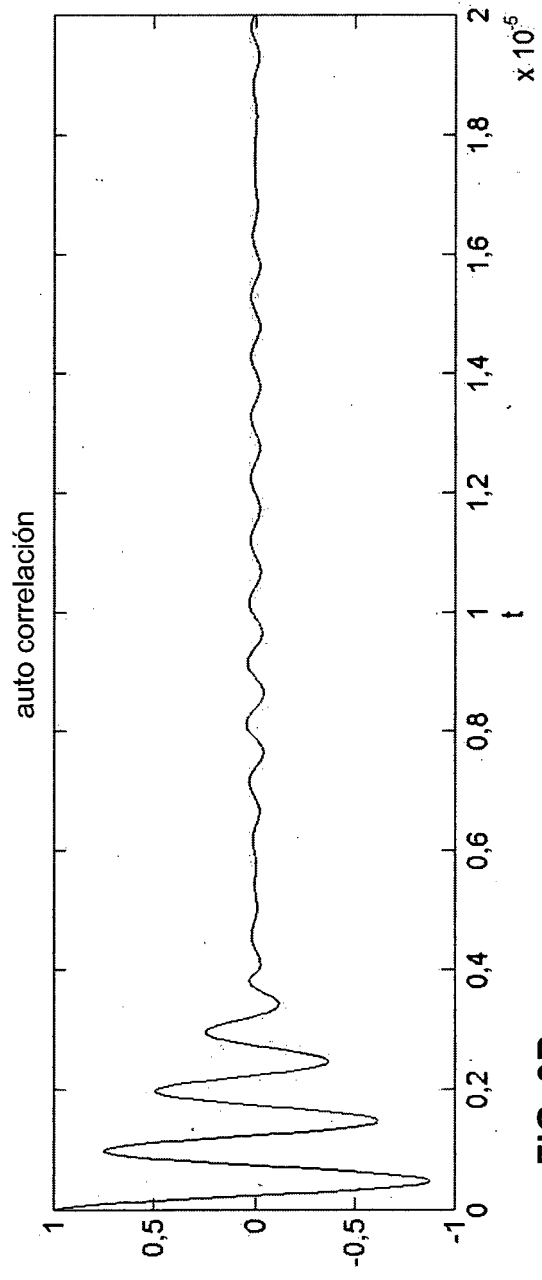


FIG. 3B

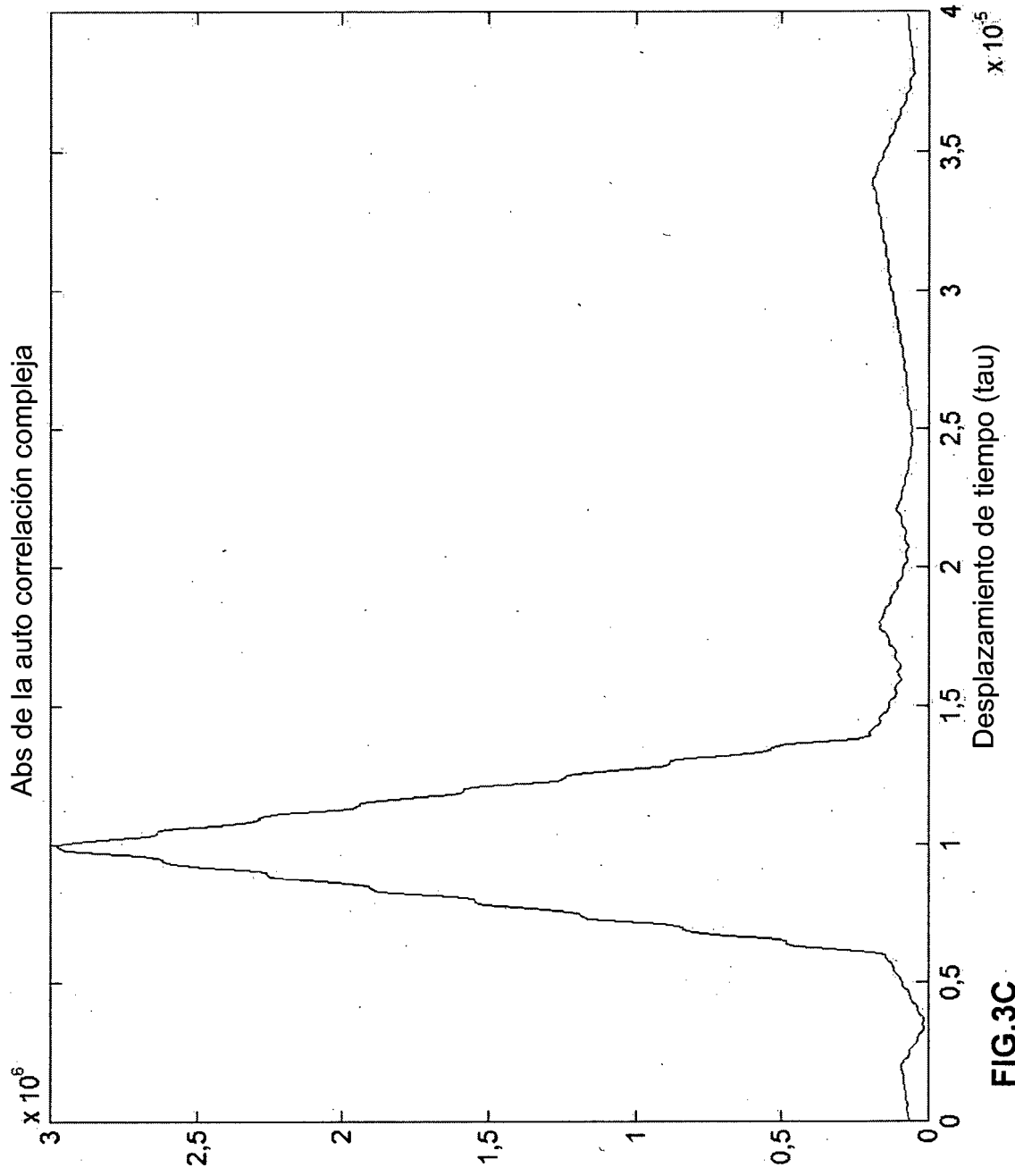
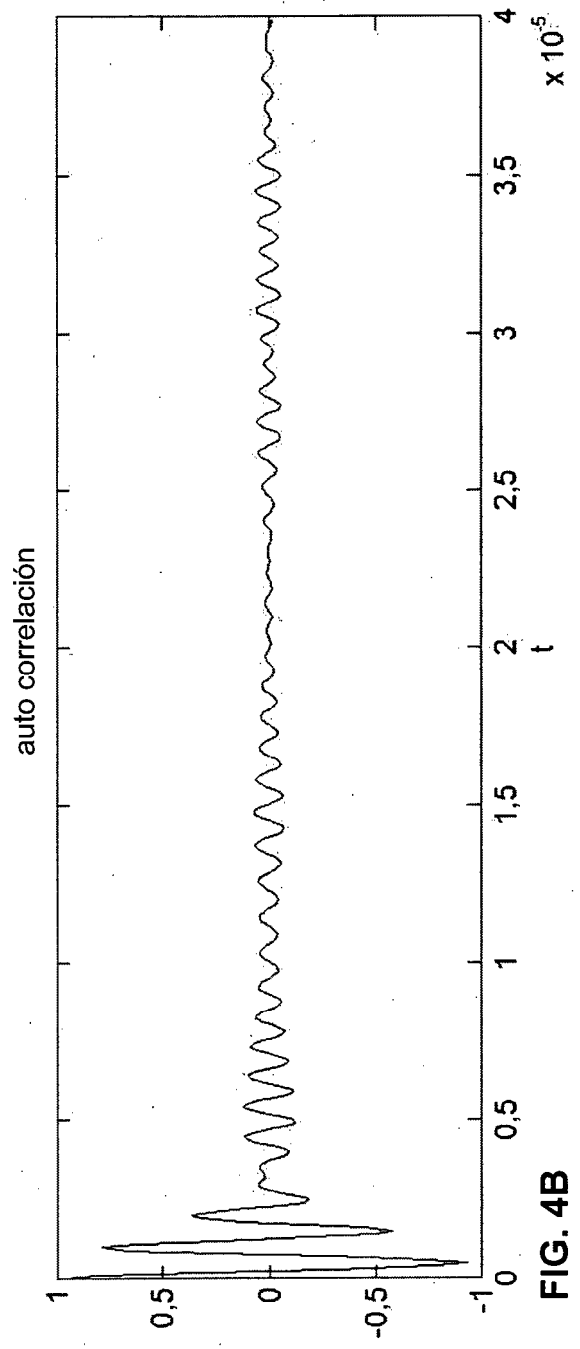
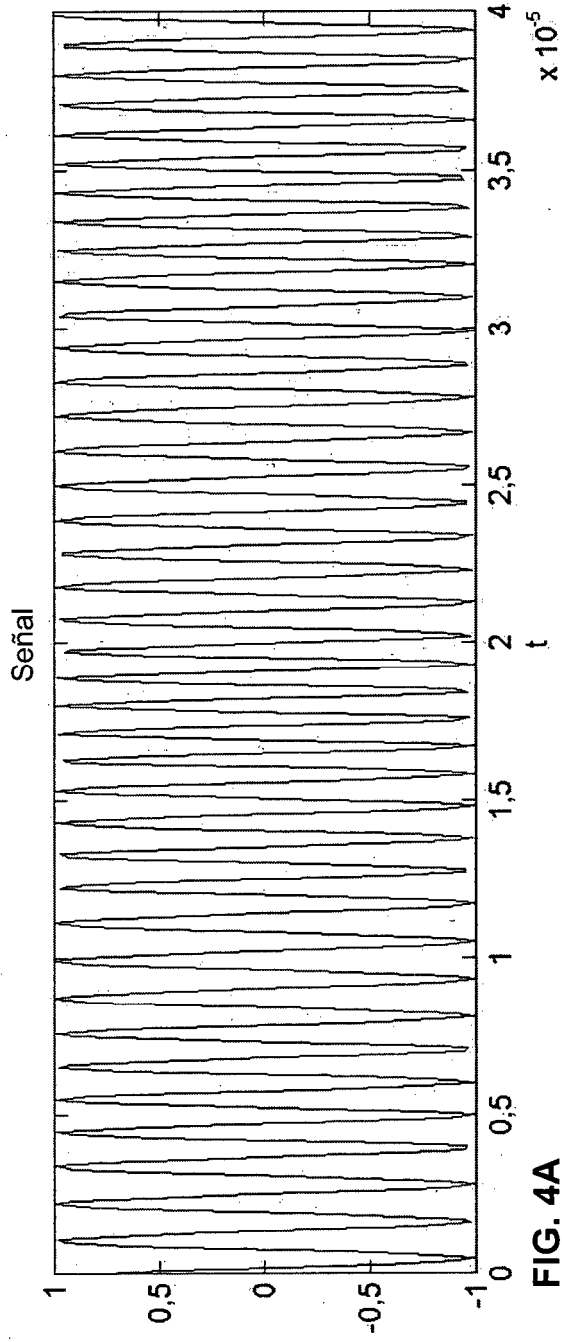


FIG.3C



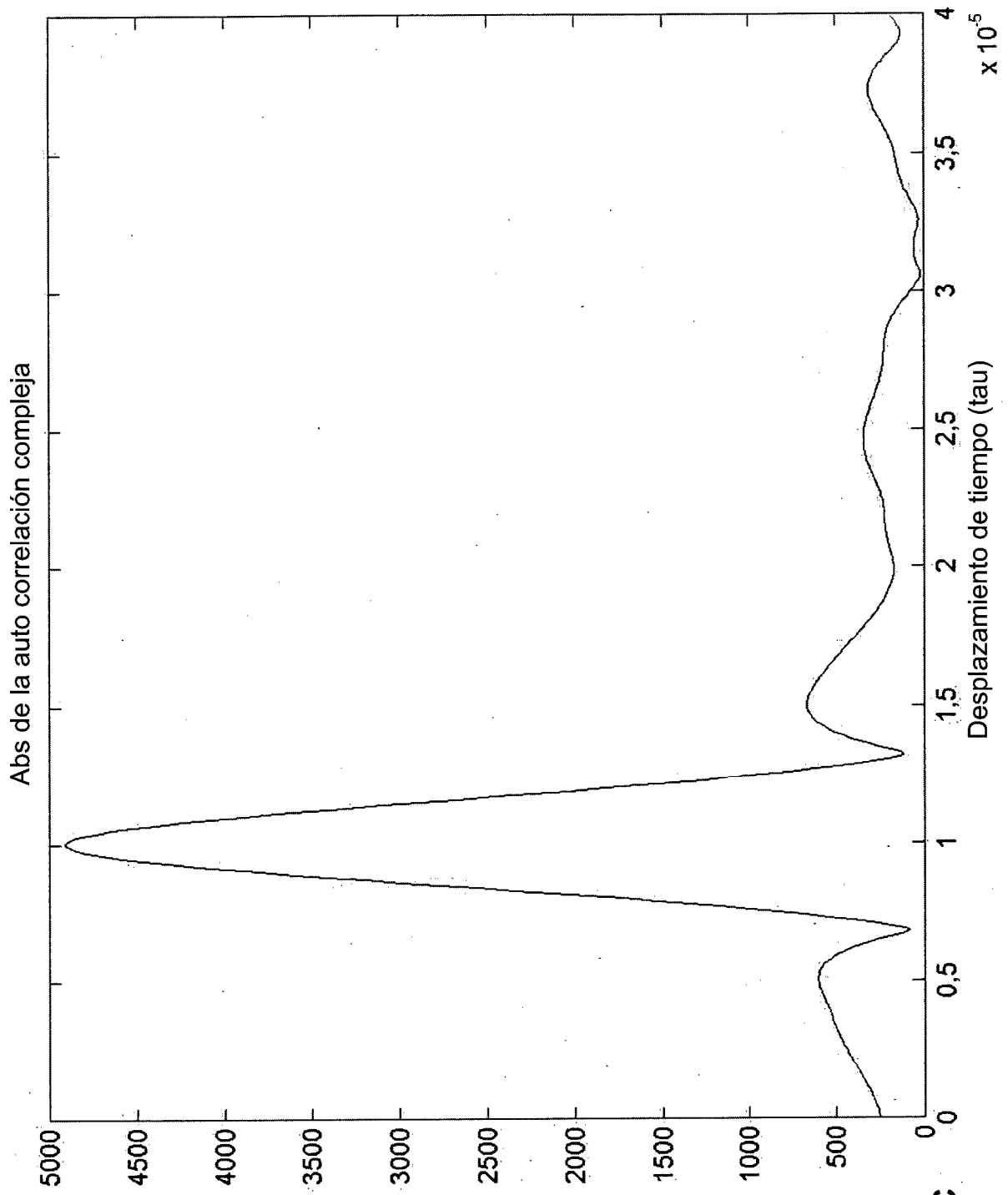


FIG.4C

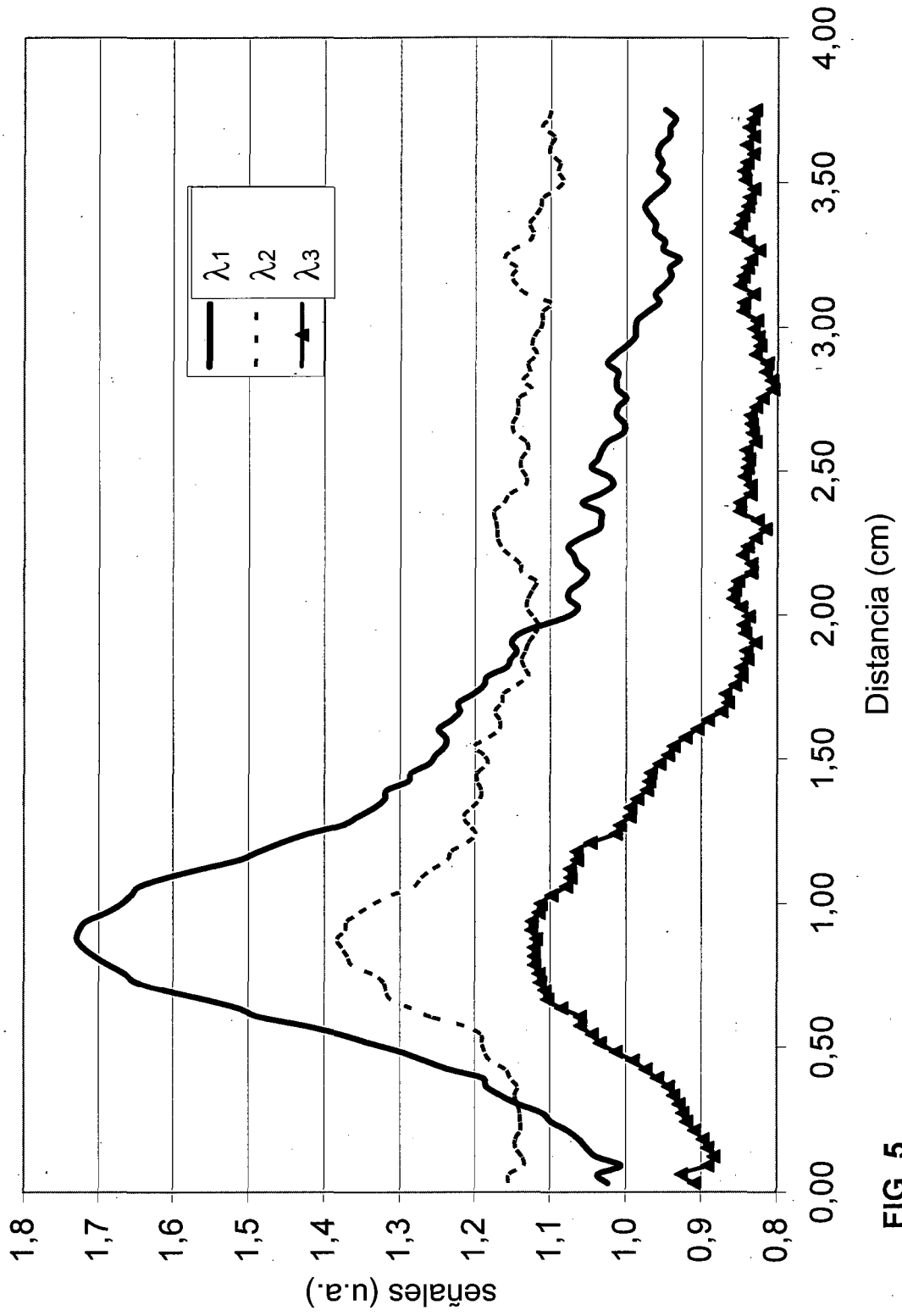


FIG. 5

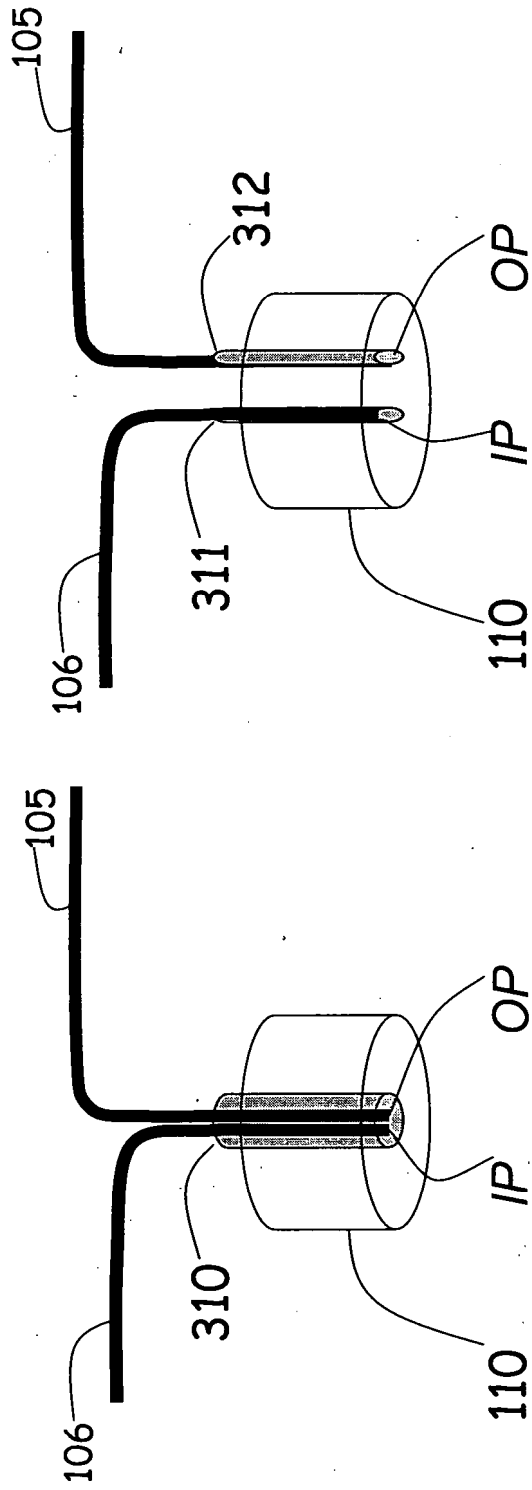


FIG. 6A

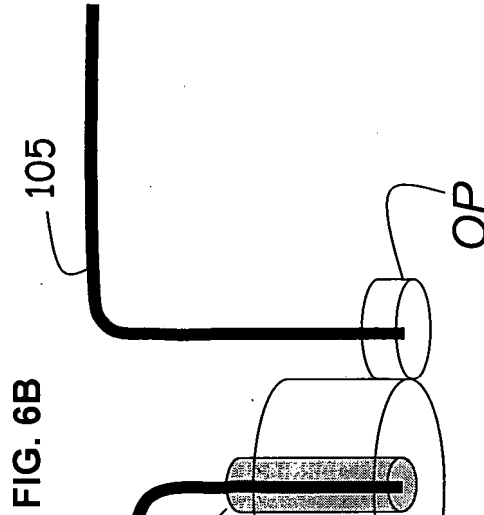


FIG. 6B

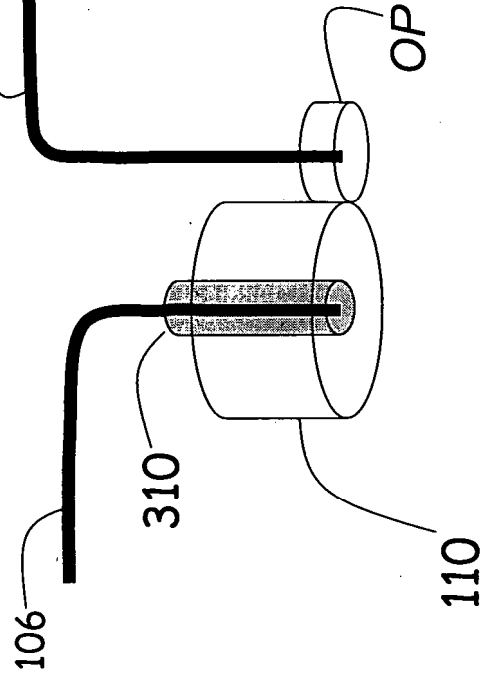


FIG. 6C



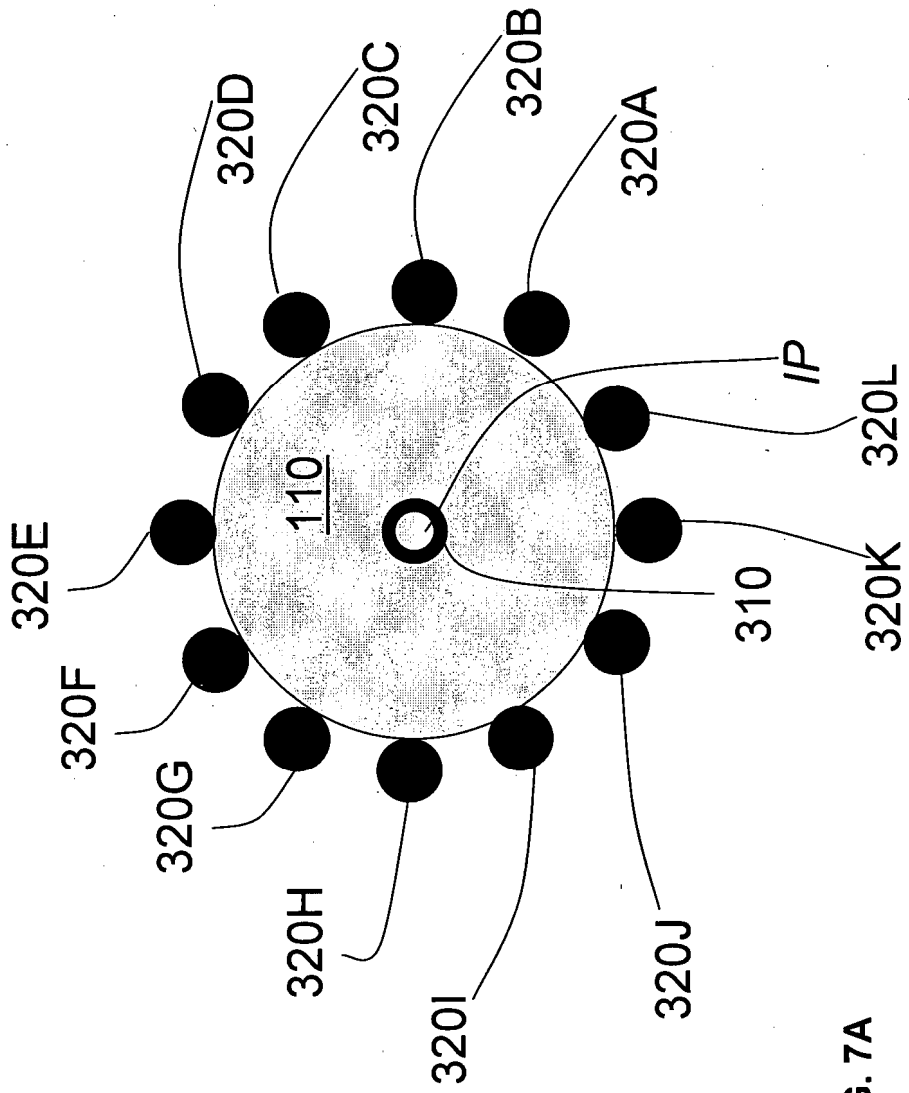


FIG. 7A

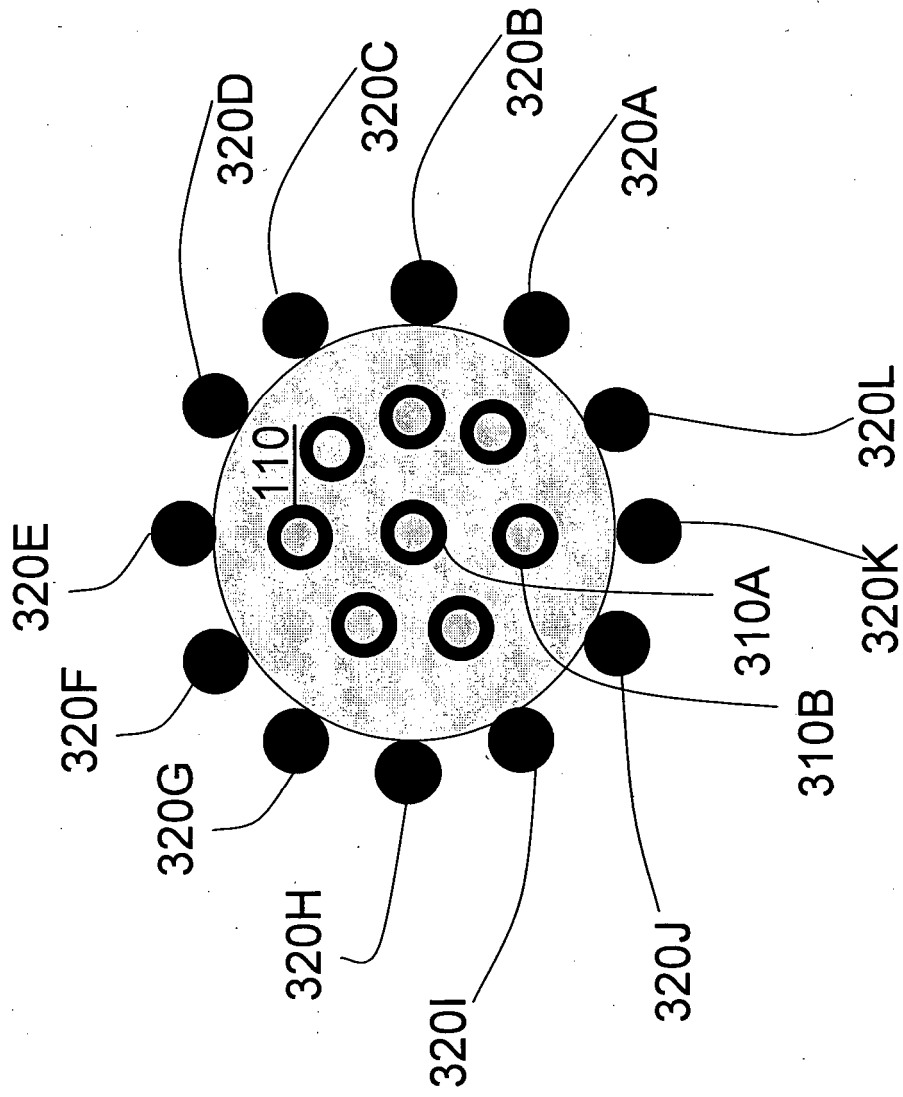


FIG. 7B

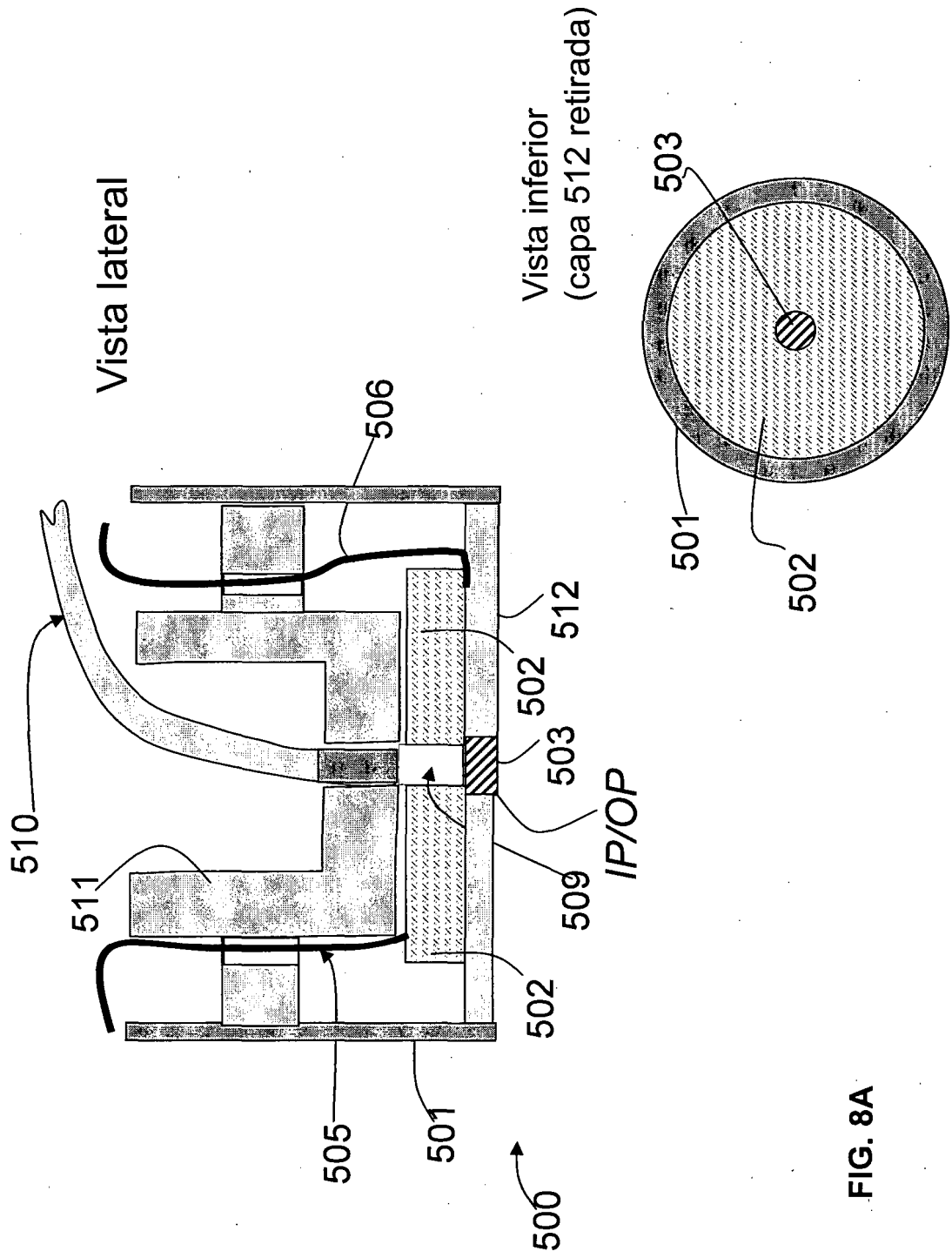


FIG. 8A

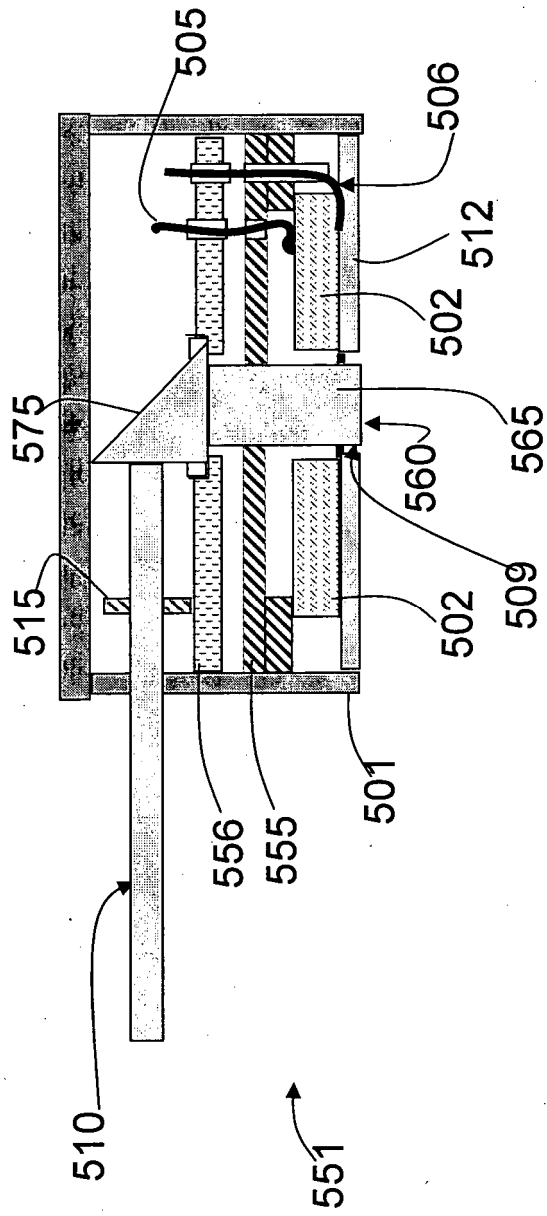


FIG. 8B