

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 937**

51 Int. Cl.:

G01B 9/02 (2006.01)

A61B 5/02 (2006.01)

A61B 6/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2013 PCT/US2013/024394**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2013 WO13116689**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2013 E 13742932 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2809225**

54 Título: **Obtención de imágenes de flujo óptico in vivo**

30 Prioridad:

03.02.2012 US 201261594967 P

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

04.08.2017

73 Titular/es:

**OREGON HEALTH & SCIENCE UNIVERSITY
(100.0%)
690 SW Bancroft Street
Portland, OR 97239, US**

72 Inventor/es:

**JIA, YALI;
HUANG, DAVID;
TOKAYER, JASON y
TAN, OU**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 628 937 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

Obtención de imágenes de flujo óptico *in vivo*

5 **Campo**

La presente divulgación se refiere generalmente al campo de la obtención biomédica de imágenes, y más específicamente a métodos, aparatos y sistemas asociados a la tomografía de coherencia óptica y a la angiografía.

10 **Reconocimiento del apoyo gubernamental**

La presente invención se realizó con el apoyo del gobierno con los números de concesión R01-EY013516, otorgado por el National Institutes of Health (Instituto Nacional de Salud). El gobierno posee ciertos derechos sobre la tecnología.

15

Antecedentes

El mapeo tridimensional *in vivo* de tejido y de la vasculatura biológicos es una propuesta desafiante debido a la naturaleza altamente dispersora y absorbente del tejido biológico. Ciertos métodos actuales presentan una velocidad de escáner baja, haciendo que la obtención de imágenes tridimensional *in vivo* sea difícil. Algunas otras técnicas que presentan una velocidad de escáner mayor siguen presentando taras debido a su incapacidad para escanear de manera profunda el tejido biológico sin producir imágenes solapadas, requiriendo el uso de procedimientos invasivos para realizar un escáner del tejido de interés. Muchas técnicas dirigidas a la obtención de imágenes más profundas no pueden proporcionar, por lo general, una obtención de imágenes profundas del tejido que presenta material en movimiento (por ejemplo, flujo sanguíneo). Por lo tanto, disponer de métodos para, de manera eficaz, obtener imágenes del movimiento de las estructuras y/o del tejido, tal como el flujo sanguíneo, es de importancia clínica sustancial.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una modalidad de obtención de imágenes para obtener imágenes de alta resolución, en sección transversal, de profundidad resuelta y de manera tridimensional (3D) del tejido biológico. Entre sus muchas aplicaciones, se ha hallado que, en particular, la obtención de imágenes ocular presenta un uso clínico generalizado. En la última década, debido al desarrollo de las fuentes de luz y a las técnicas de detección, la OCT de dominio de Fourier, incluyendo la OCT espectral (basada en espectrómetro) y la OCT de fuente de barrido, han demostrado un rendimiento superior, con respecto a sensibilidad y velocidad de obtención de imágenes, frente a los sistemas OCT de dominio temporal. La gran velocidad de la OCT de dominio de Fourier ha hecho más fácil obtener imágenes no solo de las estructuras, sino también del flujo sanguíneo. Esta extensión funcional se demostró primero mediante un Doppler OCT, que obtiene imágenes del flujo sanguíneo mediante la evaluación de las diferencias de fase entre los escáneres de tipo A adyacentes. A pesar de que el Doppler OCT es capaz de obtener imágenes y medir el flujo sanguíneo en vasos sanguíneos más grandes, presenta dificultades para distinguir entre el flujo lento en los vasos sanguíneos pequeños y el movimiento biológico del tejido extravascular. En la obtención de imágenes de vasos sanguíneos de la retina, el Doppler OCT encara la dificultad adicional de que la mayoría de los vasos son casi perpendiculares al haz de OCT, por lo tanto, la detectabilidad de una señal de desviación Doppler depende, de manera crucial, del ángulo de incidencia del haz. De este modo, son particularmente atractivas otras técnicas que no dependan del ángulo de incidencia del haz para realizar la angiografía de retina y de la coroides.

Se han desarrollado con éxito varias técnicas basadas en OCT para obtener imágenes *in vivo* de redes microvasculares en los ojos humanos. Un ejemplo es la microangiografía óptica (OMAG), que puede dilucidar la vasculatura fina en las capas de la retina y la coroides. La OMAG funciona utilizando una transformada de Hilbert modificada para separar las señales de dispersión de las dispersiones estáticas y en movimiento. Aplicando el algoritmo OMAG a lo largo del eje de escáner lento, puede conseguirse una obtención de imágenes de alta sensibilidad del flujo capilar. Sin embargo, la OMAG de alta sensibilidad requiere la eliminación precisa del movimiento masivo resolviendo la desviación de fase Doppler. De este modo, es susceptible a los artefactos producidos por la inestabilidad de la fase biológica o del sistema. Se han desarrollado otros métodos relacionados, tales como la varianza de fase y la varianza Doppler, para detectar pequeñas variaciones de fase del flujo microvascular. Estos métodos no requieren la incidencia de haces no perpendiculares y pueden detectar el flujo transversal y el axial. También han demostrado tener éxito en la visualización de las redes microvasculares de la retina y la coroides. Sin embargo, estos métodos basados en fases también necesitan una eliminación muy precisa de las desviaciones de fase Doppler de fondo debido al movimiento axial del tejido masivo. También pueden producirse artefactos por ruido de fase en el sistema de OCT y mediante movimiento tisular transversal, que también han de eliminarse.

Hasta la fecha, la mayoría de los enfoques anteriormente mencionados se han basado en la OCT espectral, lo que proporciona una alta estabilidad de fase para evaluar los cambios de fase o distingue el contraste de fase que resulta del flujo sanguíneo. En comparación con la OCT espectral, la OCT de fuente de barrido introduce otra fuente de variación de fase a partir de variaciones de sintonización y tiempo de ciclo a ciclo. Esto hace que la angiografía basada en fases sea más ruidosa. Para utilizar los métodos de la angiografía basada en fases en la OCT de fuente

de barrido, se requieren enfoques más complejos para reducir el ruido de fase del sistema. Por otro lado, la OCT de fuente de barrido ofrece varias ventajas en comparación con la OCT espectral, tales como un intervalo de obtención de imágenes más largo, una reducción de la señal que depende de la profundidad y una menor pérdida de la señal inducida por el movimiento debido al difuminado de la señal. Así, un método de angiografía que no depende de la

5 estabilidad de fase puede ser la mejor elección para aprovechar plenamente las ventajas de la OCT de fuente de barrido. En este contexto, puede ser ventajoso realizar un análisis de señal de la OCT basada en la amplitud para la obtención de imágenes microvasculares oftalmológicas.

Una dificultad asociada a la aplicación de la OCT en la obtención de imágenes microvasculares proviene de la existencia frecuente de moteado en las imágenes de OCT obtenidas a partir de muestras biológicas *in vivo* o *in situ*. El moteado es el resultado de la suma coherente de ondas de luz con longitudes de trayectoria aleatorias, lo que suele considerarse como una fuente de ruido que rebaja la calidad de las imágenes de OCT. Para reducir este moteado en el dominio espacial se han desarrollado diversos métodos, tales como la composición de ángulos, la composición espectral y la composición de tensión. El moteado añade un ruido de tipo "nieve" a las imágenes de

10 15 OCT e induce modulación aleatoria a los espectros interferométricos, lo que puede reducir significativamente el contraste.

A pesar de ser una fuente de ruido, el moteado también porta información. Los patrones de moteado se forman debido a la superposición coherente de fasores aleatorios. Como resultado del moteado, la señal de OCT se vuelve aleatoria en un área que es macroscópicamente uniforme. Si una muestra sometida a la obtención de imágenes es estática, el patrón de moteado es temporalmente estacionario. Sin embargo, cuando los fotones se retrodispersan debido a las partículas móviles, tales como los eritrocitos en la sangre que fluye, el patrón de moteado formado cambiará rápidamente con el paso del tiempo. La decorrelación del moteado se ha utilizado durante mucho tiempo en la obtención ultrasónica de imágenes y en técnicas de moteado láser para detectar la dispersión óptica de las

20 25 partículas móviles, tales como los eritrocitos. Este fenómeno se presenta claramente a través de las imágenes de reflectancia de OCT en tiempo real. El patrón de dispersión del flujo sanguíneo varía rápidamente con el paso del tiempo. Esto se produce debido al hecho de que la corriente de flujo conduce las células sanguíneas distribuidas de manera aleatoria a través del volumen de obtención de imágenes (vóxel), dando lugar a la decorrelación de las señales retrodispersadas recibidas que son una función del desplazamiento del dispersor con el paso del tiempo. El contraste entre la decorrelación del flujo sanguíneo y el tejido estático puede utilizarse para extraer señales de flujo para la angiografía.

El fenómeno del moteado se ha utilizado en la OCT de varianza de moteado para la visualización de la microvasculatura. Los patrones de moteado en áreas con sangre que fluye presentan una gran variación temporal, que puede cuantificarse mediante varianza de moteado interfotograma. Esta técnica, denominada "varianza de moteado" se ha utilizado con la OCT de fuente de barrido que demuestra una mejora significativa en la detección capilar en los tumores mediante el cálculo de la varianza de la intensidad de la señal de OCT. Una ventaja clave del método de varianza de moteado es que no padecen artefactos de ruido de fase y no requiere métodos de corrección de fase complejos. El mapeo de correlación es otro método basado en la amplitud que también ha demostrado recientemente el mapeo de OCT de fuente de barrido de la microcirculación *in vivo* cerebral animal y cutánea humana. Estos métodos de angiografía basados en la amplitud son muy adecuados para la OCT de fuente de barrido y ofrecen alternativas útiles a los métodos basados en fase. Sin embargo, tales métodos siguen padeciendo el ruido de movimiento masivo en la dimensión axial donde la resolución de OCT es muy alta. Por lo tanto, sería óptimo disponer de un método de angiografía de fuente de barrido, basado en la amplitud, que sea capaz de reducir el ruido de movimiento masivo sin un sacrificio significativo de la señal de flujo. Por ejemplo, la obtención de imágenes del flujo de la retina y la coroides podría mejorarse particularmente con tal reducción de ruido, ya que en el fondo de ojo la señal de flujo se encuentra de manera predominante en la dimensión transversal, en lugar de en la axial.

El documento de patente WO 2011/097631 se refiere al campo de la obtención de imágenes y, más específicamente, a un método y un aparato para realizar microangiografías ópticas sensibles ultra altas.

El documento de JOEY ENFIELD *ET AL.*: "In vivo imaging of the microcirculation of the volar forearm using correlation mapping optical coherence tomography (cmOCT)", BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS, vol. 2, N.º 5, 13 de abril de 2011 (13-04-2011), página 1184, divulga un método para aplicar la técnica de procesamiento de tomografía de coherencia óptica de mapeo de correlación (cmOCT) en la obtención de imágenes *in vivo* humanas del antebrazo anterior.

El documento de HANSFORD C. HENDARGO *ET AL.*: "Doppler velocity detection limitations in spectrometer-based versus swept-source optical coherence tomography", BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS, vol. 2, N.º 8, 6 de julio de 2011 (06-07-2011), página 2175, compara las implementaciones de un Doppler OCT de barrido de longitud de onda y basado en espectrómetro de manera teórica y experimental, caracterizando los límites de velocidad observables inferior y superior en cada configuración.

El documento de GANGJUN LIU *ET AL.*: "Intensity-based modified Doppler variance algorithm: application to phase instable and phase stable optical coherence tomography systems", OPTICS EXPRESS, VOL. 16, N.º 7, páginas

4479-4486 (2008), vol. 19, N.º 12, 27 de mayo de 2011 (27-05-2011), página 11429, debate sobre un algoritmo de varianza Doppler modificado que está basado en el valor de intensidad o amplitud.

5 El documento de MARIAMPILLAI A ET AL.: "Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography", OPTICS LETTERS, OPTICAL SOCIETY OF AMERICA, EE.UU., vol. 33, N.º 13, 1 de julio de 2008 (01-07-2008), páginas 1530-1532, informa sobre la obtención de imágenes de la microcirculación mediante el cálculo de la varianza de moteado de las imágenes estructurales de tomografía de coherencia óptica (OCT) adquiridas utilizando un láser de barrido-longitud de onda de modo bloqueado de dominio de Fourier.

10 Sumario

15 En el presente documento se divulgan métodos, aparatos y sistemas para realizar angiografías OCT basadas en la amplitud, que utilizan la división del espectro de OCT para reducir el ruido de movimiento masivo predominante en la dimensión axial, donde la resolución de OCT es muy alta. Por ejemplo, tales métodos, aparatos y sistemas pueden denominarse "angiografía de decorrelación de amplitud de espectro dividido" (SSADA).

20 En el presente documento, se describe una técnica de angiografía de OCT novedosa basada en la decorrelación de la amplitud de señal de OCT debida al flujo. Dividiendo los interferogramas espectrales de OCT completos en varias bandas de número de onda, la celda de resolución de OCT en cada banda se hace isotrópica y menos susceptible al ruido de movimiento axial. La recombinación de imágenes de decorrelación de las bandas de número de onda produce angiogramas que utilizan toda la información en el intervalo espectral de OCT total. La celda de resolución isotrópica que resulta de la SSADA puede utilizarse para cuantificar el flujo con una sensibilidad igual al flujo axial y transversal. La SSADA puede mejorar la relación señal-ruido (SNR) de la detección del flujo y la conectividad vascular, en comparación con los métodos existentes de angiografía de fuente de barrido basada en amplitud.

25 Utilizar la SSADA para efectuar angiografías no invasivas de los lechos circulatorios oculares (por ejemplo, las redes microcirculatorias de la retina de la peri y parafóvea) puede ser útil en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades de ceguera graves, tales como el glaucoma, la retinopatía diabética y la degeneración macular senil. La SSADA también puede ser útil en otros casos, por ejemplo, en la investigación de la circulación cerebral y de la angiogénesis tumoral.

30

Breve descripción de los dibujos

35 Las realizaciones de la presente invención se entenderán fácilmente gracias a la siguiente descripción detallada junto con los dibujos adjuntos. Las realizaciones de la invención se ilustran a modo de ejemplo, y no de manera limitante, en las figuras de los dibujos adjuntos.

La figura 1 es una gráfica que compara las técnicas de la técnica anterior y de la presente invención con respecto a la conectividad vascular y a la decorrelación señal/ruido (DSNR).

40 La figura 2 ilustra esquemáticamente la modificación de una celda de resolución de obtención de imágenes de OCT para crear una celda de resolución isotrópica utilizando un filtro paso banda y la presente invención.

La figura 3 ilustra esquemáticamente un modo de escáner M-B para adquirir el espectro de OCT.

45 La figura 4 es un flujograma que muestra un método a modo de ejemplo para crear una imagen de decorrelación (flujo) que utiliza técnicas de división de espectro y toda la información en el intervalo espectral de OCT total.

La figura 5 es un flujograma que muestra los métodos adicionales a modo de ejemplo del método de la figura 4.

50 La figura 6 ilustra esquemáticamente una división de interferogramas espectrales 2D en diferentes bandas de frecuencia, tal y como se describe en la presente invención.

La figura 7 ilustra esquemáticamente los métodos de la figura 4 y la figura 5 para crear una imagen de decorrelación (flujo) que utiliza técnicas de división de espectro y toda la información en el intervalo espectral de OCT total.

55

La figura 8 es un flujograma que muestra un método a modo de ejemplo para eliminar las imágenes de decorrelación con ruido de movimiento excesivo.

60 La figura 9 ilustra esquemáticamente un sistema de obtención de imágenes *in vivo* para recoger la información de las imágenes.

La figura 10 ilustra una realización de un sistema de obtención de imágenes *in vivo*, de conformidad con diversas realizaciones de la presente invención.

65 La figura 11 ilustra una realización de un artículo de fabricación para la obtención de imágenes *in vivo*, de conformidad con diversas realizaciones de la presente invención.

La figura 12 ilustra imágenes de estructura volumétrica 3D *in vivo* de la cabeza del nervio óptico utilizando métodos de obtención de imágenes, de conformidad con diversas realizaciones de la presente invención.

5 La figura 13 ilustra imágenes de estructura volumétrica 3D *in vivo* de la mácula utilizando métodos de obtención de imágenes, de conformidad con diversas realizaciones de la presente invención.

La figura 14 ilustra imágenes *in vivo* de la circulación de la retina macular utilizando métodos de conformidad con los métodos de la técnica anterior y de conformidad con diversas realizaciones de la presente invención.

10 La figura 15 ilustra imágenes *in vivo* que representan la conectividad vascular y la relación señal ruido (SNR) utilizando métodos de conformidad con los métodos de la técnica anterior y de conformidad con diversas realizaciones de la presente invención.

Descripción detallada

15 En la siguiente descripción detallada se hace referencia a los dibujos adjuntos, que forman parte de la misma, y en los que se muestran, a modo ilustrativo, realizaciones con las que puede practicarse la invención. Debe entenderse que pueden utilizarse otras realizaciones y que pueden efectuarse cambios estructurales o lógicos sin apartarse del alcance de la presente invención. Por lo tanto, la siguiente descripción detallada no ha de interpretarse en un sentido limitante, y el alcance de las reivindicaciones, de conformidad con la presente invención, está definido en las reivindicaciones adjuntas.

20 A su vez, diversas operaciones pueden describirse como múltiples operaciones individuales de una manera que puede ser útil para entender las realizaciones de la presente invención; sin embargo, no debería interpretarse que el orden de la descripción implique que estas operaciones dependan del orden.

La descripción puede utilizar descripciones basadas en la perspectiva, tales como arriba/abajo, posterior/delantero y superior/inferior. Tales descripciones se utilizan simplemente para facilitar los comentarios y no están destinadas a restringir la aplicación de las realizaciones de la presente invención.

30 La descripción puede utilizar las expresiones "en una realización", o "en realizaciones", lo que puede referirse a una o más de las mismas o de diferentes realizaciones. Por otro lado, las expresiones "que comprende", "que incluye", "que tiene", y similares, tal y como se utilizan con respecto a las realizaciones de la presente invención, son sinónimas.

35 Una expresión con la forma "A/B" significa "A o B". Una expresión con la forma "A y/o B" significa "(A), (B), o (A y B)". Una expresión con la forma "al menos uno/a de A, B y C" significa "(A), (B), (C), (A y B), (A y C), (B y C) o (A, B y C)". Una expresión con la forma "(A) B" significa "(B) o (A B)", es decir, A es opcional.

40 En diversas realizaciones de la presente invención, se proporcionan métodos, aparatos y sistemas para la obtención biomédica de imágenes. En realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención, un sistema informático puede estar equipado con uno o más componentes de los artículos de fabricación y/o sistemas divulgados y puede emplearse para realizar uno o más métodos, tal y como se describe en el presente documento.

45 En diversas realizaciones, la información estructural y/o de flujo de una muestra puede obtenerse utilizando tomografía de coherencia óptica (OCT) (estructura) y obtención de imágenes de angiografía OCT (estructura y flujo), en función de la detección de la interferencia espectral. Tal obtención de imágenes puede ser bidimensional (2D) o tridimensional (3D), dependiendo de la aplicación. La obtención de imágenes estructural puede tener un intervalo de profundidad extendido con respecto a los métodos de la técnica anterior, y la obtención de imágenes de flujo puede realizarse a tiempo real. Puede acudirse a la obtención de imágenes estructural o a la obtención de imágenes de flujo, o a ambas, tal y como se divulga en el presente documento, para producir imágenes en 2D o 3D.

50 A no ser que se indique o explique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento se utilizan de acuerdo con el uso convencional y tienen el mismo significado que el que entiende normalmente el experto habitual en la materia a la que pertenece la divulgación. A pesar de que pueden utilizarse métodos, sistemas y aparatos/materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento, en la práctica o en el análisis de la presente divulgación, a continuación se describen los métodos, sistemas y aparatos/materiales adecuados.

60 Para facilitar la revisión de las distintas realizaciones de la invención, se proporciona la siguiente explicación de los términos más específicos:

Escáner A (A-scan): Un perfil de reflectividad que contiene información sobre dimensiones espaciales y la ubicación de estructuras con un artículo de interés (por ejemplo, un escáner de profundidad axial).

65 **Autocorrelación:** Una correlación cruzada de una señal consigo misma; la similitud entre observaciones como una

función del tiempo de separación entre ellas. Por ejemplo, la autocorrelación puede utilizarse para encontrar patrones de repetición, tales como la presencia de una señal periódica que se ha enterrado bajo ruido, o puede utilizarse para identificar la frecuencia fundamental ausente en una señal implicada por sus frecuencias armónicas.

5 **Escáner B (B-scan):** Una tomografía en sección transversal que puede conseguirse combinando de manera lateral una serie de escáneres de profundidad axial (por ejemplo, escáner A).

Correlación cruzada: Una medida de similitud de dos formas de onda como una función de un intervalo de tiempo aplicada a una de las formas de onda.

10 **Decorrelación:** Un proceso que se utiliza para reducir la autocorrelación en una señal o la correlación cruzada en un conjunto de señales, a la vez que se conservan otros aspectos de la señal. Por ejemplo, la decorrelación puede utilizarse para mejorar las diferencias halladas en cada píxel de una imagen. También puede describir la decorrelación una medida de una falta de correlación o similitud entre píxeles correspondientes de dos imágenes. El resultado final de un proceso de decorrelación es que la información débil de una señal puede mejorarse para revelar diferencias sutiles (por ejemplo, presentes) que pueden ser relevantes. Por ejemplo, se puede calcular la decorrelación para encontrar una diferencia entre imágenes.

20 En la figura 1 se ilustra la gráfica de comparación 100 de los métodos de análisis de señal de OCT basados en la amplitud de la técnica anterior y la presente invención basada en la conectividad vascular y en la decorrelación señal/ruido (DSNR). El método 100 de decorrelación de espectro completo puede utilizarse, por ejemplo, como valor inicial con fines comparativos; sin embargo, tal y como se describe anteriormente, es sensible al movimiento masivo axial, lo que produce ruido significativo en las imágenes resultantes producidas. En el método 112 de píxeles promedio, se combina la señal de varios píxeles adyacentes, dando como resultado una mejora de la decorrelación de la relación señal-ruido (DSNR). La DSNR mejorada del método 112 de píxeles promedio deriva a su vez en una mayor calidad de las imágenes de microcirculación (en comparación con el método 100 de decorrelación de espectro completo), que puede evaluarse midiendo la vascularización de la red microvascular revelada en los angiogramas OCT. Tal y como se describe en el presente documento, la presente invención de decorrelación de división de espectro 122 mejora además la DSNR (en comparación con la mejora ofrecida por el método 112 de píxeles promedio), reduciendo el ruido que se debe al movimiento masivo axial. Esto puede lograrse mediante los métodos descritos a continuación (por ejemplo, reduciendo la dimensión axial de la celda de resolución efectiva). La DSNR mejorada del método 122 de decorrelación de división de espectro deriva a su vez en una calidad aún mayor de las imágenes de microcirculación (en comparación con el método 100 de decorrelación de espectro completo y con el método 112 de píxeles promedio), que puede evaluarse midiendo la vascularización de la red microvascular revelada en los angiogramas OCT. Tal mejora permite disponer de imágenes e información útil para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades oculares, así como para la investigación y el análisis de la circulación, la angiogénesis y otros análisis de obtención de imágenes del flujo sanguíneo. Además, la decorrelación de división de espectro 122 podría utilizarse para obtener imágenes de angiografía que podrían utilizarse para sustituir las angiografías con fluoresceína y verde de indocianina, con la ventaja adicional de ser intrínsecamente tridimensional en lugar de bidimensional. Entre los usos adicionales se pueden incluir, pero no limitarse a, la obtención de imágenes del flujo sanguíneo en otros tejidos biológicos y la obtención de imágenes del flujo en cualquier sistema, vivo o no vivo.

45 Con más detalle, la decorrelación de espectro completo 102 de la técnica anterior consigue la decorrelación puramente a través del procesamiento de la señal de amplitud y no necesita información de fase. Para evaluar las señales de flujo que provienen del tejido de dispersión, se obtiene en cada posición una imagen de decorrelación promedio $\bar{D}(x,z)$ realizando el promedio de los fotogramas de imagen de decorrelación N-1 computados desde los fotogramas de imágenes de amplitud de reflectancia N del escáner de modo M-B. Cada fotograma de decorrelación se computa a partir de 2 fotogramas de amplitud adyacentes: $A_n(x,z)$ y $A_{n+1}(x,z)$. Utilizando el método 102 de decorrelación de espectro completo, la imagen de decorrelación se proporciona mediante la siguiente ecuación,

(1)

$$\bar{D}(x,z) = 1 - \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^{N-1} \frac{A_n(x,z)A_{n+1}(x,z)}{\left[\frac{1}{2}A_n(x,z)^2 + \frac{1}{2}A_{n+1}(x,z)^2\right]} \quad (N = 8)$$

55 donde x y z son el índice lateral y de profundidad de las imágenes de escáner B y n indica el índice de corte de la escáner B. En esta ecuación de espectro completo, la decorrelación de la relación señal-ruido adquirida a partir del espectro completo solo puede aumentarse mediante el aumento del número N de escáneres B realizados en la misma posición. Sin embargo, más escáneres requieren más tiempo para obtener imágenes, lo que puede no ser práctico.

60 Con más detalle, el método 112 de píxeles promedio de la técnica anterior puede producir imágenes de

decorrelación proporcionadas gracias a la siguiente ecuación:

(2)

$$D(x,z) = 1 - \frac{1}{N-1} \frac{1}{PQ} \sum_{n=1}^N \sum_{p=1}^P \sum_{q=1}^Q \frac{A_n(x+p,z+q)A_{n+1}(x+p,z+q)}{[\frac{1}{2}A_n(x+p,z+q)^2 + \frac{1}{2}A_{n+1}(x+p,z+q)^2]}$$

5

(P=1, Q=4, N=8)

10 donde P y Q son las anchuras de la ventana promedio en las direcciones X y Z, tal y como describen J. Enfield, E. Jonathan y M. Leahy en "In vivo imaging of the microcirculation of the volar forearm using correlation mapping optical coherence tomography (cmOCT)," Biomed. Opt. Express 2(5), 1184-1193 (2011). Para suprimir el ruido engañoso y las discontinuidades en la vasculatura, el promedio de movimiento de la ventana P por Q puede implementarse sobre el mapa X-Z en 2D. Para comparar de manera justa el método 112 de píxeles promedio de la técnica anterior con la decorrelación de división de espectro 122 descrita en el presente documento, puede crearse una ventana 1 por 4, lo que significa que el promedio de los píxeles solo se aplica a lo largo de la dirección Z, la misma dirección que la utilizada para dividir el espectro en la decorrelación de división de espectro 122.

15

Con más detalle, la decorrelación de división de espectro 122 puede producir imágenes de decorrelación proporcionadas gracias a la siguiente ecuación:

20

(3)

$$\bar{D}(x,z) = 1 - \frac{1}{N-1} \frac{1}{M} \sum_{n=1}^{N-1} \sum_{m=1}^M \frac{A_n(x,z)A_{n+1}(x,z)}{[\frac{1}{2}A_n(x,z)^2 + \frac{1}{2}A_{n+1}(x,z)^2]}$$

(M = 4, N = 8)

25 Tras dividir el espectro mediante la aplicación de filtros de paso banda igualmente separados M (por ejemplo, M puede = 4, tal y como se describe en un ejemplo a modo de ejemplo más abajo), las imágenes de decorrelación individuales M pueden obtenerse entre cada par de escáneres B, de los que puede realizarse entonces el promedio a lo largo de ambas direcciones, lateral (X) y axial (Z), para aumentar la DSNR. En la decorrelación de división de espectro 122, la imagen de decorrelación promedio $\bar{D}(x, z)$ puede describirse como el promedio de las imágenes de decorrelación de las bandas espectrales M. Aumentando el número M (hasta un punto), la decorrelación de la relación señal-ruido puede mejorarse sin aumentar el tiempo de realización del escáner.

30

Cualquiera que sea el método de decorrelación utilizado (de espectro completo 102, de píxeles promedio 112 y de división de espectro 122), el fotograma de imagen de decorrelación promedio resultante $\bar{D}(x, z)$ debería ser un valor entre cero y uno, indicando la decorrelación débil y fuerte, respectivamente. Al describir anteriormente los métodos de decorrelación con tanto detalle, es posible comparar los métodos entre sí en función de las imágenes de decorrelación resultantes obtenidas, tal y como se ilustra en la gráfica 100 de la figura 1. El método 122 de división de espectro suprime el ruido del movimiento masivo axial y, además, utiliza la información en el espectro completo k que da como resultado la decorrelación superior de la relación señal-ruido para la detección del flujo. Utilizando el método 122 de división de espectro, puede suprimirse el movimiento masivo axial mediante el uso de filtros de paso banda (k) espectrales que aumentan la dimensión axial de la celda de resolución, de modo que puede ser igual (o sustancialmente igual) a la dimensión transversal de la celda de resolución.

35

40

En la figura 2 hay ilustrado un diagrama 200 que representa de manera visual la modificación de una celda de resolución 202 de obtención de imágenes de OCT a través de dos técnicas distintas y separadas (filtrado de paso banda 204 y división de espectro 206) para crear una celda de resolución isotrópica 208. En una imagen de OCT de escáner B, cada píxel se forma a partir de señales retrodispersadas de un volumen 3D en espacio, denominado celda de resolución (por ejemplo, la celda de resolución 202 de obtención de imágenes de la figura 2). Los cambios estadísticos en la intensidad envolvente se relacionan con el movimiento de las dispersiones a través de la celda de resolución de OCT. Para una instalación de OCT de fuente de barrido típica, la resolución axial (dirección Z), determinada por la longitud de onda central de fuente y su ancho de banda espectral, es mucho mayor que la resolución lateral determinada por el perfil del haz de láser en ambas direcciones, X y Z. Por ejemplo, en los sistemas de OCT de fuente de barrido habituales, al usar la definición del perfil de amplitud de anchura a media altura (FWFIM), la resolución axial (~5 µm) es cuatro veces mayor que la resolución lateral (~18 µm) si ambas están

45

50

definidas como perfiles de amplitud de anchura a media altura (por ejemplo, la celda de resolución 202 de obtención de imágenes representa $x=y=4z$). Esta celda de resolución anisotrópica, con una resolución axial mayor que la transversal, dará como resultado una sensibilidad de decorrelación más alta del movimiento axial. En el fondo de ojo, la pulsación ocular relacionada con el ritmo cardíaco, impulsada por el tejido orbitario retrobulbar, se produce principalmente a lo largo de la dirección axial. La celda de resolución anisotrópica de la obtención de imágenes de OCT retiniana es muy sensible a este ruido de movimiento axial. Por otro lado, los vectores del flujo sanguíneo de la retina y la coroides son principalmente transversales al haz de OCT, a lo largo de las dimensiones más amplias (menos sensibles) de la celda de resolución de OCT. Por lo tanto, para mejorar la relación señal-ruido (SNR) de la detección de flujo, es deseable disminuir la resolución axial y atenuar la sensibilidad de decorrelación axial. Esto reduce el ruido del movimiento axial sin sacrificar la señal de flujo transversal.

Una forma directa de modificar la resolución es llevar a cabo un filtrado paso banda del interferograma espectral (por ejemplo, el filtro paso banda 204). Desafortunadamente, esto también sacrifica la mayor parte de la formación de moteado en el interferograma espectral, lo que hace descender la señal de flujo. De este modo, esta no es una buena forma de aumentar la detección de la SNR de flujo (decorrelación). Una mejor forma de disminuir la resolución axial, sin perder ningún tipo de información de moteado, es dividir el espectro en diferentes bandas de frecuencia (por ejemplo, división de espectro 206) y calcular la decorrelación en cada banda de manera separada. Puede entonces realizarse un promedio de todas las imágenes de decorrelación (flujo) de las múltiples bandas espectrales para aprovechar totalmente la información de moteado en todo el espectro de OCT. Más abajo, en el presente documento, se explican los detalles del procedimiento de división de espectro (por ejemplo, puede utilizarse la decorrelación de división de espectro 122 de la figura 1).

En la figura 3 se ilustra un dibujo 300 de los datos volumétricos en 3D 302, que comprenden los datos obtenidos a través de un modo de escáner M-B de una realización a modo de ejemplo desde un sistema de OCT. Los escáneres B consecutivos N en una única posición Y comprenden el escáner M-B 306 (por ejemplo, en el presente documento, descrito en algunas realizaciones a modo de ejemplo, $N = \text{ocho}$ (8), pero no está limitado a ningún N específico). Por lo tanto, para cada conjunto de datos volumétricos en 3D 302, en el eje (x) de escáner rápido, un único escáner B comprende una pluralidad de escáneres A 304, y en el eje (y) de escaneo lento, hay varios escáneres M-B 306 que comprenden N escáneres B consecutivos.

La figura 4 muestra un método 400 a modo de ejemplo para crear una imagen de decorrelación (flujo) que utiliza técnicas de división del espectro y toda la información en el intervalo espectral de OCT total. El método 400 puede realizarse, por ejemplo, mediante sistemas de obtención de imágenes *in vivo* descritos más abajo en el presente documento. Las partes del método 400 y de cualquiera de los demás métodos (o parte de métodos), descritas en el presente documento, pueden realizarse mediante instrucciones ejecutables por ordenador almacenadas en medios legibles por ordenador y en artículos de fabricación para la obtención de imágenes *in vivo*.

En la etapa 402, se reciben los escáneres M-B del espectro de OCT. Por ejemplo, los escáneres M-B, tal y como se representan en el dibujo 300 de la figura 3, pueden ser recibidos desde un sistema de obtención de imágenes *in vivo* de OCT.

En la etapa 404, las bandas espectrales M pueden crearse a partir de los escáneres M-B del espectro de OCT 402. Por ejemplo, la división de espectro 206 de la figura 2 puede utilizarse para crear las bandas espectrales M.

En la etapa 406, pueden crearse las imágenes de decorrelación promedio de cada banda espectral de las bandas espectrales M. Por ejemplo, la decorrelación de división de espectro 122 descrita en la figura 1 puede utilizarse para crear imágenes de decorrelación de las bandas espectrales M y después, para cada banda espectral, puede realizarse el promedio de esas imágenes de decorrelación.

En la etapa 408, puede realizarse el promedio de las imágenes de decorrelación promedio de cada banda espectral, creadas en 406, para conformar una única imagen final (por ejemplo, la imagen de decorrelación final) 410.

La figura 5 muestra los métodos 500 a modo de ejemplo adicionales que incluyen la referencia a métodos similares al método 400 de la figura 4, para crear una imagen de decorrelación (flujo) que utiliza técnicas de división de espectro y toda la información en el intervalo espectral de OCT total. El método 500 puede realizarse, por ejemplo, mediante sistemas de obtención de imágenes *in vivo* descritos más abajo en el presente documento. Las partes del método 500 y de cualquiera de los demás métodos (o parte de métodos), descritas en el presente documento, pueden realizarse mediante instrucciones ejecutables por ordenador almacenadas en medios legibles por ordenador y en artículos de fabricación para la obtención de imágenes *in vivo*.

La figura 6 ilustra esquemáticamente, a través del dibujo 600, un interferograma espectral 2D dividido en diferentes bandas de frecuencia, tal y como se describe en los métodos 400 de la figura 4 y 500 de la figura 5.

La figura 7 ilustra esquemáticamente, a través del dibujo 700, los métodos 400 de la figura 4 y 500 de la figura 5 para crear una imagen de decorrelación (flujo) que utiliza técnicas de división del espectro y toda la información en el intervalo espectral de OCT total.

La figura 8 es un flujograma 800 que muestra un método a modo de ejemplo para eliminar las imágenes de decorrelación con ruido de movimiento excesivo (por ejemplo, tal y como se describe en el método 500 de la figura 5).

5 Continuando con el método 500 de la figura 5, en la etapa 502, se reciben los escáneres M-B del espectro de OCT. Por ejemplo, los escáneres M-B del espectro de OCT 402 pueden ser recibidos desde un sistema de obtención de imágenes *in vivo* de OCT, tal y como se representa en la figura 7. Con más detalle, por ejemplo, la señal de interferencia espectral registrada por un digitalizador de alta velocidad en la OCT de fuente de barrido, tras haber
10 sustraído los términos de fondo y autocorrelación, puede recibirse y proporcionarse simplemente mediante la siguiente ecuación

$$(4) \quad I(x,k) = \int_{-\infty}^{\infty} R(k)A(x,k,z)\cos(2kz)dz$$

15 donde x es la posición transversal del punto de haz de enfoque sobre la muestra a lo largo del eje de escaneo rápido, k es el número de onda, $I(x,k)$ es la intensidad de luz, $R(k)$ es la amplitud de la luz reflejada desde el brazo de referencia, $A(x,k,z)$ es la amplitud de la luz retrodispersada desde la muestra, y z es la diferencia de retardo óptico entre los reflejos de la muestra y el reflejo de referencia en el espacio libre equivalente.

20 En la etapa 504, pueden crearse los filtros de solapamiento (M) que cubren todo el espectro. Además, en la etapa 506, puede efectuarse el filtrado paso banda a lo largo de k . De manera conjunta, la creación de los filtros de solapamiento 504 y el filtrado paso banda 506 pueden dar como resultado la creación de bandas espectrales M 507, tal y como se representa en la figura 7 (por ejemplo, tal y como se describe en el método 400 de la figura 4 para crear bandas espectrales M 404). Siguiendo el ejemplo proporcionado anteriormente de la señal de interferencia espectral representada por la ecuación (4), la forma gaussiana por encima del interferograma en 2D $I(x,k)$ (por
25 ejemplo, el interferograma en 2D 605 de la figura 6) puede utilizarse para expresar la franja interferométrica recibida en una posición.

30 En primer lugar, puede definirse el ancho de banda de esta franja de espectro completo, y después puede crearse un banco de filtros para dividir esta franja de espectro completo en diferentes bandas (por ejemplo, creando filtros de solapamiento (M) 504 del método 500). Los requisitos de este banco de filtros pueden depender de varios factores, entre los que se incluyen, pero no están limitados a, 1) el tipo de filtro, 2) el ancho de banda de cada filtro, 3) el solapamiento entre diferentes bandas, y 4) el número de bandas. En una realización a modo de ejemplo, puede introducirse un filtro gaussiano cuya función se define por la siguiente ecuación

$$(5) \quad G(n) = \exp\left[-\frac{(n-m)^2}{2\sigma^2}\right]$$

40 donde n es el número del elemento espectral que varía de 1 a 1400 y está mapeado linealmente con respecto al número de onda k . El intervalo de la k muestreada puede ser 10000 a 9091 cm^{-1} , lo que corresponde a un intervalo de longitud de onda de 1000 a 1100 nm. El ancho de banda, denominado "BW" (por ejemplo, tal y como se representa en 604 de la figura 600) del espectro completo, puede ser de 69 nm, lo que puede proporcionar una resolución espacial axial de FWHM de 5,3 μm . El símbolo m es la posición del pico espectral. En una realización a modo de ejemplo, los picos de los filtros gaussianos espectrales pueden colocarse a 9784, 9625, 9466 y 9307 cm^{-1} . El símbolo σ^2 es la varianza del filtro gaussiano en cuanto al número de elementos espectrales. En una realización a modo de ejemplo, el ancho de banda de amplitud de FWFIM, denominado el ancho de banda "bw", de los filtros
45 paso banda, puede igualarse a $2\sqrt{\ln 2}\sigma$, cubriendo 378 elementos espectrales, lo que corresponde a un intervalo de longitud de onda de 27 nm o un intervalo de número de onda de 245 cm^{-1} . Los cuatro (4) filtros de paso banda (por ejemplo, tal y como se representa en 608, 610, 612 y 614 de la figura 6), descritos en tal realización a modo de ejemplo, pueden solaparse, de modo no se pierde ninguno de los componentes de frecuencia de la señal original en el proceso. La figura 6 representa visualmente un interferograma espectral en 2D 605 dividido en 606 (por ejemplo, mediante 404 del método 400 de la figura 4) en cuatro nuevos espectros con un ancho de banda k más pequeño, indicando "BW" 604 el ancho de banda de un filtro de espectro completo y siendo los múltiples "bw" 608, 610, 612 y 614 respectivamente el ancho de banda de múltiples filtros gaussianos, y las regiones de los valores que no son
50 cero en el bloque de datos están indicadas mediante los patrones oscuros sombreados 616, 618, 620 y 622 (representados visualmente de manera similar, por ejemplo, en la figura 7).

55 En la etapa 508, las bandas espectrales M 507 de cada banda de frecuencia individual pueden cambiarse en

algoritmos de OCT de dominio Fourier convencionales a transformada de Fourier a lo largo de k . Además, la información de fase puede hacerse descender para dar como resultado una información de amplitud de cada banda espectral 509 (por ejemplo, tal y como se representa en la figura 7).

Por ejemplo, las señales de OCT pueden calcularse, por lo tanto, directamente desde los interferogramas descompuestos $I(x,k)$ mediante la aplicación de la transformada de Fourier en el número de onda k . La señal de OCT computarizada puede ser una función compleja, $I(x,z)$, que puede escribirse como la siguiente ecuación

(6)

$$I(x,z) = FFT\{I'(x,k)\} = A(x,z) \exp[i\phi(x,z)]$$

10 donde $\phi(x,z)$ es la fase de la señal analítica $I(x,z)$. Pueden utilizarse las amplitudes de las señales de OCT, $A(x,z)$, aunque la información de fase puede descartarse selectivamente.

En la etapa 510, puede establecerse un valor fijo para eliminar la decorrelación alta generada por el ruido de fondo. La decorrelación de la amplitud de señal de OCT entre los escáneres B tomados en la misma posición nominal puede producirse por diversas fuentes: 1) flujo, 2) movimiento del tejido masivo o error de posición del ecógrafo, y 3) ruido de fondo. Para ayudar a acentuar la medición de flujo verdadera en las imágenes creadas y para mejorar la relación señal-ruido para la detección de flujo, es deseable la eliminación de la alta decorrelación generada por el ruido de fondo. El ruido de fondo es aleatorio y, por lo tanto, tiene una alta decorrelación entre los fotogramas de escáner B. El ruido predomina en los píxeles con una amplitud de señal de OCT baja y por lo tanto, el flujo no puede evaluarse en estos píxeles con ninguna precisión. Puede asignarse un valor de decorrelación fijo de cero (0) a estos píxeles con una amplitud de señal de OCT baja. Por ejemplo, esto puede conseguirse estableciendo los píxeles de señal baja a un valor de amplitud constante. Así, por ejemplo, puede elegirse que el valor de umbral esté dos desviaciones estándar por encima del valor medio de fondo, medido cuando el haz de muestra se bloqueó.

25 En la etapa 512, el cálculo de la decorrelación puede obtenerse entre los fotogramas de amplitud adyacentes. Por ejemplo, la decorrelación de división de espectro 122, tal y como se describe en la figura 1, puede utilizarse para producir las imágenes de decorrelación de cada banda espectral 513 (por ejemplo, tal y como se representa visualmente en la figura 7).

30 En la etapa 514, pueden eliminarse las imágenes de decorrelación de cada banda espectral 513 que tienen un ruido de movimiento excesivo. Para ayudar a acentuar la medición de flujo verdadera en las imágenes creadas y para mejorar la relación señal-ruido para la detección de flujo, es deseable la eliminación de la decorrelación generada por el movimiento del tejido masivo o por la posición del ecógrafo. Las sacudidas y microsacudidas oculares son rápidas y producen un alto grado de decorrelación entre los escáneres B, tal y como se representa, por ejemplo, en el flujograma 800 de la figura 8. Tales movimientos pueden observarse en el dibujo 802 que representa tres fotogramas de un conjunto de siete (7) imágenes de decorrelación 804 (Dn) de la región en torno a la cabeza del nervio óptico (ONH), computarizadas a partir de ocho (8) escáneres B de OCT en la misma ubicación Y. Cada fotograma de imagen de decorrelación representado puede calcularse a partir de un par de fotogramas de amplitud de escáneres B adyacentes, por ejemplo, tal y como se describe utilizando los métodos descritos anteriormente. En seis (6) de los siete (7) fotogramas de decorrelación, los píxeles de flujo podrían distinguirse de los píxeles que no son de flujo por sus valores de decorrelación altos. Sin embargo, en el fotograma D4 806, tanto los píxeles de flujo (de vasos) como los que no son de flujo (de tejido masivo) tienen valores de decorrelación altos, posiblemente debido al movimiento ocular rápido (por ejemplo, sacudidas). Para detectar el movimiento masivo, puede determinarse la mediana del valor de decorrelación en la parte altamente reflectante de las estructuras de tejido de las que se han obtenido imágenes (entre la región indicada como 808). El gran movimiento masivo en el fotograma D4 806 puede detectarse mediante la mediana del valor alto de decorrelación en el análisis del histograma de los píxeles 810. El análisis del histograma puede realizarse en una banda de reflectividad alta que comienza en la membrana limitante interna de la retina y que se extiende 30 píxeles por debajo (en la región 808 de 802). Comparando la mediana del valor de decorrelación 814 con un umbral preestablecido 812 (por ejemplo, en una realización a modo de ejemplo, el umbral se estableció a 0,15, dos desviaciones típicas por encima de la mediana del valor medio de decorrelación), puede determinarse que un fotograma (por ejemplo, el fotograma D4) es un atípico estadístico, y debería eliminarse. El dibujo 816 representa el resultado tras la eliminación del fotograma D4 atípico.

55 En la etapa 516, puede realizarse el promedio de las imágenes de decorrelación en cada banda espectral que permanecen tras haber eliminado las imágenes con un ruido de movimiento excesivo, para crear una imagen de decorrelación promedio de cada banda espectral, dando como resultado, por lo tanto, múltiples imágenes de decorrelación promedio (es decir, una decorrelación promedio de cada banda espectral, tal y como se visualiza en la figura 7).

60 En la etapa 518, se realiza el promedio de las imágenes de decorrelación promedio de las bandas espectrales M para crear una imagen de decorrelación final 410 (por ejemplo, tal y como se visualiza en la figura 7, y como se

describe además en el método 400, etapa 408 de la figura 4).

Volviendo al flujograma 800 de la figura 8, tras haber eliminado el fotograma D4 806 como un atípico, puede realizarse el promedio de las seis (6) imágenes de decorrelación restantes para producir una imagen de decorrelación limpia 818 que representa un alto contraste entre los píxeles de flujo (por ejemplo, un área clara en los vasos de la retina y la coroides) y las regiones oscuras sin flujo. Una imagen de decorrelación sin limpiar 820 representa una imagen de decorrelación final si el fotograma D4 atípico 806 permanece mostrando menos contraste entre los píxeles de flujo (vasos) y los que no son de flujo (tejido estático), en comparación con la imagen de decorrelación limpia 818, tal y como es evidente por la falta de espacios completamente oscuros entre los vasos de la retina en las áreas peripapilares rodeadas en 822 y 824.

Utilizando el método 500, puede obtenerse un conjunto de datos en 3D que comprende una pila de doscientas (200) imágenes en sección transversal de decorrelación promedio corregidas, junto con las imágenes de reflectancia promedio asociadas, y que en conjunto se extiende 3 mm en la dirección (Y) del escáner transversal lento. En algunas realizaciones, puede ser deseable separar los datos en 3D en dos regiones, la de la retina y la de la coroides, estando el límite de división establecido en el epitelio pigmentario de la retina (EPR). La profundidad (posición Z) del EPR altamente reflectante puede identificarse a través del análisis de los perfiles de reflectancia y del gradiente de reflectancia en profundidad. La región por encima del EPR es la capa de la retina, y la región de debajo es la capa de la coroides. Los angiogramas de proyección X-Y en plano longitudinal pueden producirse entonces mediante la selección del valor de decorrelación máximo a lo largo de la dirección axial (Z) de cada capa. En los escáneres de la cabeza del nervio óptico (ONH), la profundidad del EPR justo por fuera del límite del disco puede utilizarse para establecer un plano de EPR interpolado dentro del disco.

La figura 9 ilustra esquemáticamente un sistema 900 de obtención de imágenes *in vivo* para recoger información de las imágenes de OCT. Por ejemplo, puede utilizarse un sistema 900 de OCT de fuente de barrido de alta velocidad (por ejemplo, tal y como describen en B. Potsaid, B. Baumann, D. Huang, S. Barry, A. E. Cable, J. S. Schuman, J. S. Duker y J. G. Fujimoto, en "Ultrahigh speed 1050nm swept source / fourier domain oct retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second," Opt. Express 18(19), 20029-20048 (2010)) para demostrar los métodos descritos anteriormente para la obtención de imágenes de la microcirculación en el fondo de ojo humano. El sistema 900 de OCT de fuente de barrido de alta velocidad comprende un láser sintonizable 901. Por ejemplo, el láser sintonizable 901 (por ejemplo, un láser sintonizable de Axsun Technologies, Inc, Billerica, Massachusetts, EE.UU.) puede tener una longitud de onda de 1050 nm con 100 nm de intervalo de sintonización, un ciclo de sintonización con un índice de repetición de 100 kHz y un ciclo de servicio del 50 %. Tal sistema 900 de OCT puede producir una resolución axial medida de 5,3 μm (perfil de amplitud de anchura a media altura) y un intervalo de obtención de imágenes de 2,9 mm en tejido. La luz de la fuente de barrido 901 puede acoplarse en un acoplador de fibra 902 de dos por dos a través de una fibra óptica de modo único. Una parte de la luz (por ejemplo, el 70 %) puede avanzar hasta el brazo de muestra (es decir, la interfaz del paciente), y la otra parte de la luz (por ejemplo, el 30 %) puede avanzar hasta el brazo de referencia.

En el brazo de muestra, puede utilizarse una unidad de control 903 de la polarización del brazo de muestra para ajustar el estado de polarización de la luz. La luz de salida del acoplador de fibra 902 puede acoplarse entonces a un ecógrafo de retina por el que la luz colima mediante la lente de colimación 904 del brazo de muestra y se refleja mediante el espejo 905 y ecógrafo galvo 909 bidimensional (por ejemplo, un ecógrafo galvanométrico XY). Dos lentes, la primera lente 906 (por ejemplo, una lente de objetivo) y la segunda lente 907 (por ejemplo, una lente ocular) pueden transmitir el haz de sonda reflejado por el ecógrafo galvo 909 hacia un ojo humano 908. Por ejemplo, Un diámetro de punto de enfoque de 18 μm (perfil de amplitud de anchura a media altura) puede calcularse sobre el plano de la retina en función de un modelo de ojo. La energía de luz promedio (es decir, la energía de salida del láser) hacia el ojo humano puede ser de 1,9 mW, lo que es coherente con el límite de exposición ocular seguro establecido por el American National Standard Institute (ANSI).

El brazo de referencia puede comprender una primera lente que colima 913 del brazo de referencia, una celda de agua 912, un retrorreflector 911, una placa de vidrio 914 y una segunda lente que colima 915 del brazo de referencia. La placa de vidrio 914 puede utilizarse para equilibrar la dispersión entre el brazo de muestra de OCT y el brazo de referencia. La celda de agua 912 puede utilizarse para compensar la influencia de dispersión en el ojo humano 908. El retrorreflector 911 puede montarse sobre una fase de traslado 910 que puede moverse para ajustar la longitud de trayectoria en el brazo de referencia.

La luz de la muestra y del brazo de referencia pueden interferir en el divisor de haces 917. Una unidad de control de polarización 916 del brazo de referencia puede utilizarse para ajustar el estado de polarización del haz en el brazo de referencia hasta una señal de interferencia máxima. La señal de interferencia óptica del divisor de haces 917 (por ejemplo, un acoplador 50/50) puede detectarse mediante un detector equilibrado 918 (por ejemplo, un receptor equilibrado fabricado por Thorlabs, Inc, Newton, Nueva Jersey, EE.UU.), muestreado mediante una unidad de conversión de analógico a digital 919 (por ejemplo, un digitalizador de alta velocidad fabricado por Innovative Integration, Inc.) y transferido al ordenador 920 para su procesamiento. Por ejemplo, el ordenador 920 puede utilizarse para almacenar instrucciones y para implementar los métodos descritos en el presente documento. Las franjas de interferencia, por ejemplo, pueden registrarse mediante la unidad de conversión de analógico a digital 919

a 400 MHz con una resolución de 14 bits, impulsada tal adquisición por la salida del reloj óptico del láser sintonizable 901. En tal instalación a modo de ejemplo, el sistema 900 de obtención de imágenes, la sensibilidad puede medirse con un espejo y un filtro de densidad neutra a 95 dB, con una reducción de la sensibilidad de 4,2 dB/mm.

5 Aunque anteriormente se ha descrito un sistema de OCT de fuente de barrido, la tecnología divulgada en el presente documento puede aplicarse a cualquier sistema de OCT de dominio de Fourier. En los sistemas de OCT de dominio de Fourier, el espejo de referencia se mantiene estacionario, y la interferencia entre la muestra y los reflejos de referencia se captura como interferogramas espectrales, que se procesan mediante la transformada de Fourier para obtener imágenes en sección transversal. En la implementación de OCT espectral del OCT de dominio de Fourier, se utiliza una fuente de luz de banda amplia y el interferograma espectral se captura mediante un espectrómetro de rejilla o de prisma. El espectrómetro utiliza una cámara de línea para detectar el interferograma espectral de una manera simultánea. En la implementación de OCT de fuente de barrido de la OCT de dominio de Fourier, la fuente de luz es un láser que se sintoniza de manera muy rápida y repetitiva a través de un amplio espectro, y el interferograma espectral se captura de manera secuencial. La OCT de fuente de barrido puede conseguir una velocidad mayor y el haz puede escanearse de manera transversal más rápidamente (con menor solapamiento de puntos entre los escáneres axiales) sin sufrir tanta pérdida de señal debido al lavado de franjas, en comparación con otros sistemas de OCT de dominio de Fourier. Sin embargo, también podría utilizarse un sistema de OCT espectral de muy alta velocidad con la tecnología divulgada en el presente documento.

20 Pueden incorporarse una o más de las diversas realizaciones, tal y como se han comentado anteriormente, en parte o en su totalidad, en un sistema. La figura 10 ilustra una realización a modo de ejemplo de un sistema 1000 de obtención de imágenes *in vivo* (por ejemplo, un sistema de OCT) de conformidad con diversas realizaciones de la presente invención. En las realizaciones, el sistema 1000 de OCT puede comprender un aparato de OCT 1002 y uno o más procesadores 1012 acoplados al mismo. Uno o más de los procesadores 1012 puede adaptarse para realizar los métodos de conformidad con diversos métodos, tal y como se divulgan en el presente documento. En diversas realizaciones, el sistema 1000 de OCT puede comprender un aparato informático que incluye, por ejemplo, un ordenador personal en cualquier forma, y en varias de estas realizaciones, uno o más de los procesadores puede disponerse en el aparato informático. Los sistemas de OCT, de conformidad con diversas realizaciones, pueden adaptarse para almacenar diversa información. Por ejemplo, un sistema de OCT puede adaptarse para almacenar parámetros y/o instrucciones para realizar uno o más métodos, tal y como se divulgan en el presente documento.

En diversas realizaciones, un sistema de OCT puede adaptarse para permitir que un operario realice diversas tareas. Por ejemplo, un sistema de OCT puede adaptarse para permitir que un operario configure y/o inicie varios de los métodos anteriormente descritos. En algunas realizaciones, un sistema de OCT puede adaptarse para generar o producir que se generen informes de diversos tipos de información, incluyendo, por ejemplo, informes de los resultados de los escáneres ejecutados sobre una muestra.

En las realizaciones de los sistemas de OCT que comprenden un dispositivo de visualización, los datos y/u otra información pueden visualizarse para que un operario los conozca. En las realizaciones, un dispositivo de visualización puede adaptarse para recibir una entrada (por ejemplo, a través de una pantalla táctil, el accionamiento de un icono, la manipulación de un dispositivo de entrada, tal como una palanca de mando o un tirador, etc.) y la entrada puede, en algunos casos, comunicarse (de manera activa y/o pasiva) con uno o más procesadores. En diversas realizaciones, los datos y/o la información pueden visualizarse, y un operario puede introducir información como respuesta a los mismos.

45 Pueden incorporarse una o más de las diversas realizaciones, tal y como se han comentado anteriormente, en parte o en su totalidad, en un artículo de fabricación. En diversas realizaciones, y tal como se muestra en la figura 11, un artículo de fabricación 1100 de conformidad con las varias realizaciones de la presente invención, puede comprender un medio de almacenamiento 1112 y una pluralidad de instrucciones de programación 1102 almacenadas en un medio de almacenamiento 1112. En varias de estas realizaciones, las instrucciones de programación 1102 pueden adaptarse para programar un aparato para permitir que el aparato realice uno o más de los métodos anteriormente comentados.

En diversas realizaciones, una imagen de OCT puede proporcionar datos a partir de los que puede realizarse un diagnóstico y/o evaluación. En las realizaciones, tales determinaciones pueden referirse a estructuras de tejido biológico, vasculatura y/o microcirculación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la obtención de imágenes en 3D *in vivo* de un tejido biológico, y la cuantificación del flujo de sangre a través de los vasos individuales del mismo, puede ser útil para entender los mecanismos que existen detrás del desarrollo de varias enfermedades y tratamientos, que incluyen, por ejemplo, isquemia, degeneración, traumatismo, convulsiones, y otras enfermedades neurológicas. En otras realizaciones adicionales, una imagen de OCT y las técnicas que se han divulgado en el presente documento pueden utilizarse para identificar cáncer, tumores, demencia y enfermedades/afecciones oftalmológicas (incluyendo, por ejemplo, glaucoma, retinopatía diabética, degeneración macular senil). Además, en diversas realizaciones, las técnicas de OCT, tal y como se divulgan en el presente documento, pueden utilizarse para la obtención de imágenes endoscópicas u otras aplicaciones médicas internas. Las anteriores realizaciones a modo de ejemplo del diagnóstico y/o la evaluación se presentan a modo de ejemplo, y por lo tanto, las realizaciones de la presente invención no están limitadas a las realizaciones comentadas.

A pesar de que en el presente documento se han ilustrado y descrito ciertas realizaciones con el fin de describir la realización preferente, los expertos habituales en la materia apreciarán que una amplia diversidad de realizaciones o implementaciones alternativas y/o equivalentes, calculadas para conseguir los mismos fines, pueden sustituir a las realizaciones mostradas y descritas sin desviarse del alcance de la presente invención. Aquellos expertos en la materia apreciarán fácilmente que las realizaciones, de conformidad con la presente invención, pueden implementarse en una amplia diversidad de formas. La presente solicitud está destinada a cubrir cualquier adaptación o variación de las realizaciones comentadas en el presente documento. Por lo tanto, se pretende de manera manifiesta que las realizaciones, de conformidad con la presente invención, se vean limitadas únicamente por las reivindicaciones y equivalentes de las mismas.

REALIZACIONES A MODO DE EJEMPLO

La obtención de imágenes maculares y de la cabeza del nervio óptico se realizaron en tres voluntarios sanos utilizando un sistema 900 de OCT de fuente de barrido descrito en el presente documento, tal y como está aprobado por el Institutional Review Board (IRB). Para cada obtención de imágenes, la cabeza del sujeto se estabilizó con apoyos de mentón y frente. Se proyectó una diana intermitente de fijación interna mediante un pico proyector atenuado utilizando tecnología de procesamiento digital de luz (DLP) (Texas Instruments, Dallas, Texas, EE.UU.). El operario visualizó el área de obtención de imágenes del fondo de ojo utilizando una vista a tiempo real en plano longitudinal de un escáner de prevista de OCT de 3 mm x 3 mm.

El sistema de OCT de fuente de barrido se accionó a un índice de repetición de la ecografía axial de 100-kHz. En la dirección (X) del escáner transversal rápido, la escáner B consistía en 200 escáneres A de más de 3 mm. En la dirección (Y) del escáner transversal lento, hubo 200 planos de muestreo individuales de más de 3 mm. Se realizaron ocho escáneres B consecutivos en cada posición Y. Esto se denomina el "modo de escáner M-B" (por ejemplo, tal y como se ilustra en la figura 3) ya que posibilita la detección del movimiento entre los escáneres B consecutivos en la misma posición. De este modo, llevó 3,2 segundos obtener un cubo de datos volumétrico en 3D que comprendiera 1600 escáneres B y 32.0000 escáneres A. Mediante este protocolo de escáneres, los métodos descritos en el presente documento se aplicaron a las secuencias de fotogramas repetidas en cada etapa. Finalmente, los 200 fotogramas de escáner B calculados se combinaron para formar imágenes de perfusión sanguínea en 3D de la parte posterior del ojo humano.

La figura 12 ilustra imágenes estructurales volumétricas en 3D *in vivo* (3,0 (x) X 3,0 (y) X 2,9 (z) mm) de la cabeza del nervio óptico (ONH) en el ojo derecho de un individuo miope utilizando métodos de obtención de imágenes de conformidad con diversas realizaciones de la presente invención. A partir de un conjunto de datos volumétrico en 3D, se obtuvieron las imágenes de intensidad de reflectancia y las imágenes de decorrelación (angiografía). Para el escáner de la cabeza del nervio óptico (ONH), la proyección máxima en plano longitudinal de la intensidad de reflectancia 1202 mostró los vasos sanguíneos principales de la retina y las ramas de segundo orden 1204, pero las ramas más finas y la microcirculación de la retina, de la coroides y del disco óptico no eran visibles. En la imagen de intensidad 1208 en sección transversal vertical, tomada desde el plano 1206 de la proyección 1202, los pilares del tejido conectivo (en claro) y los poros (en oscuro) de la lámina cribosa podrían visualizarse de manera profunda en el interior del disco óptico. En torno al disco, pueden delinearse la retina, la coroides y la esclerótica. El angiograma del ONH obtenido por los métodos descritos en el presente documento mostró varios órdenes de ramificación vascular, así como la red microcirculatoria. El angiograma 1210 de proyección de decorrelación máxima en plano longitudinal mostró varios órdenes de ramificación de la arteria y vena centrales de la retina, una red capilar densa en el disco, una arteria ciliarretiniana (cuya referencia se realiza mediante la flecha que está en el angiograma 1210 en el margen del disco nasal), y una lámina continua cercana de los vasos de la coroides en torno al disco; muchos de estos últimos no pudieron visualizarse bien en la imagen 1202 de intensidad en plano longitudinal. La imagen 1212 vertical de decorrelación en sección transversal SSADA creada (en el mismo plano 1206 que la imagen 1208 representada) mostró el flujo sanguíneo de los vasos sanguíneos del disco (indicado con flechas), de los vasos de la retina y de la coroides que forman columnas desde la superficie a una profundidad de ~1,0 mm. Puede no estar claro si esto representa los vasos que penetran profundamente o si representa el artefacto de proyección de decorrelación. El artefacto de proyección se refiere al hecho de que la luz reflejada desde las estructuras estáticas más profundas puede mostrar decorrelación debido a que pasa a través de un vaso sanguíneo más superficial. Este tipo de artefacto es evidente donde los vasos de la retina peripapilar parecen más gruesos de lo que deberían, por ejemplo, en la imagen 1216 de fotograma fijo de paseo virtual y en la imagen 1212 de decorrelación. Debido a este artefacto, estos vasos se extendieron hacia la profundidad total de la capa de fibras nerviosas (NFL), y la señal de decorrelación apareció en el epitelio pigmentario (EPR) subyacente, que debería ser vascular.

Para ver de manera separada los vasos de la retina y los vasos del disco superficiales, se eliminaron los píxeles por debajo del nivel del EPR peripapilar para eliminar la coroides. El angiograma 1214 en plano longitudinal resultante mostró que la red vascular superficial alimenta los extremos del disco en el límite del disco. En comparación, la circulación de la coroides formó una lámina casi continua de flujo de sangre bajo la retina, tal y como se muestra en 1210. Las imágenes 1202, 1210 y 1214 en plano longitudinal muestran atrofia del EPR en medialuna temporal, justo por fuera del margen del disco. Dentro de la medialuna también hubo una pequeña región de atrofia en la coriocapilar (véase la región de la flecha en 1210). El recubrimiento de la imagen de intensidad de reflectancia en

sección transversal a escala gris, con la imagen de flujo a escala de color (decorrelación), mostró que los vasos de ramificación principales de la retina estaban al nivel de la NFL, tal y como se muestra en la imagen 1216 de fotograma fijo de paseo virtual (es decir, cómo el disco, la retina y la coroides están perfundidos de una manera volumétrica en 3D). También mostró el flujo sanguíneo en todo el grosor de la coroides. La imagen 1216 combinada
 5 también mostró que la circulación del disco más profunda reside principalmente en los poros de la lámina cribosa y no en los pilares del tejido conectivo. Esta puede ser la primera vez que se haya visualizado la microcirculación del disco de manera no invasiva y de manera tan detallada. La línea horizontal a través de la imagen fue el resultado de un artefacto en patrón fijado que se originó a partir de la fuente de láser de barrido.

10 Se demostró otro ejemplo a modo de ejemplo, que utiliza la invención divulgada en el presente documento, en la angiografía macular. La región macular del fondo de ojo es reponsable de la visión central. El prolapso capilar en la región macular debido a la retinopatía diabética es una de las causas principales de la pérdida de visión. La pérdida focal de la coriocapilar es un posible factor causante en la patogénesis de la degeneración macular senil seca y húmeda, causa principal de ceguera en países industrializados. Así, la angiografía macular es importante. La
 15 tecnología descrita en el presente documento se utilizó para demostrar la angiografía macular de la circulación de la retina y la coroides en un ojo sano, tal y como se muestra en las imágenes estructurales volumétricas en 3D in vivo (3,0 (x) X 3,0 (y) X 2,9 (z) mm) de la mácula en la figura 13.

El patrón vascular y las redes capilares que se visualizan utilizando la tecnología divulgada en el presente documento fueron similares a los que se habían registrado anteriormente utilizando técnicas de angiografía de OCT basada en fase. Los píxeles de flujo formaron una red microcirculatoria continua en la retina. Hubo ausencia de red vascular en la zona avascular de la fovea (tal y como se muestra en el angiograma 1302 de proyección de decorrelación máximo en plano longitudinal) de un diámetro de aproximadamente 600 μm , de acuerdo con la anatomía conocida. Hubo algunos píxeles de flujo aparente desconectados en la zona avascular de la fovea debido
 20 al ruido. La sección transversal de la OCT horizontal a través del centro de la fovea (línea discontinua superior en 1302) con información de flujo combinada (decorrelación representada en escala brillo/color) e información estructural (intensidad de reflectancia representada en escala gris/más oscuro) está representada con la imagen 1304 del centro de la fovea. La inspección de la imagen 1304 del centro de la fovea muestra que estos píxeles de flujo falsos son el ruido de decorrelación en las capas de reflectancia alta en el EPR y los fotorreceptores. La capa de la coriocapilar forma un plexo de superposición confluyente, de manera que se espera que la imagen de proyección de la circulación de la coroides (véase el angiograma de proyección de decorrelación máxima en plano longitudinal de la circulación de la coroides 1306) muestre el flujo confluyente. Similar a la imagen 1304, una sección transversal de la OCT horizontal combinada de la mácula inferior (línea discontinua inferior en 1302) está representada con la imagen 1308 de la mácula inferior. Las imágenes 1304 y 1308 en sección transversal mostraron
 25 los vasos de la retina desde la NFL hasta la capa plexiforme externa, de acuerdo con la anatomía conocida. El flujo en la coroides interna tuvo una velocidad mayor en función de la decorrelación vista en la escala brillo/color. El volumen también fue mayor que en la circulación de la retina (tal y como muestran las imágenes 1304 y 1308 en sección transversal), de nuevo coherente con la fisiología conocida que establece que la circulación de la coroides tiene un flujo mucho mayor que el de la circulación de la retina. Hubo vacíos de señal en la coroides externa, lo que pudo deberse al difuminado de la señal de la velocidad de flujo alta y al efecto sombra del tejido suprayacente. Las imágenes 1304 y 1308 en sección transversal también mostraron unos pocos puntos de decorrelación en la capa del EPR. Es probable que estos sean artefactos, puesto que se sabe que el EPR es avascular. Tal como se ha mencionado anteriormente, esto puede deberse a la proyección de decorrelación del flujo en una capa proximal (es decir, capas de la retina interna) hacia las capas distales con una fuerte señal reflejada (es decir, EPR). También
 30 hubo tendencia a que los vasos formaran conjuntos verticales en la retina interna, lo que puede deberse también, en algunos casos, al artefacto de proyección.

Se demostró que otro ejemplo a modo de ejemplo, que utiliza la invención divulgada en el presente documento, apreciaba las diferencias entre las técnicas de espectro completo, píxeles promedio y división de espectro (tal y como se describe en la figura 1) para la angiografía basada en decorrelación. Para obtener angiogramas, se utilizan los métodos descritos anteriormente, en particular, en la descripción de la figura 1 y tal y como se describen en las ecuaciones (1)-(3), respectivamente. Para una comparación justa, se utilizaron la misma reducción de error del movimiento, el mismo umbral de movimiento y los mismos métodos de proyección en plano longitudinal.
 50

La figura 14 ilustra angiogramas en plano longitudinal de la circulación de la retina macular utilizando métodos de conformidad con los métodos de la técnica anterior de espectro completo (1402) y píxeles promedio (1404) de conformidad con diversas realizaciones de la presente invención (1408). Aunque los métodos de la técnica anterior y de la presente invención proporcionaron una buena visualización de los vasos maculares principales, la red capilar parecía la más limpia y más continua en el angiograma 108 de división de espectro generado con la división de espectro de la presente invención. El método de píxeles promedio que produce un angiograma 1404 de píxeles promedio representa la segunda red capilar más limpia y continua. El método de espectro completo que produce un angiograma 1402 de espectro completo mostró de manera significativa píxeles de flujo más desconectados, que era probable que fueran ruido. El ruido puede apreciarse más fácilmente en la zona avascular de la fovea (dentro de los círculos amarillos de las imágenes 1402A, 1402B y 1408C de diámetro 600 μm), que no debería tener ningún vaso de la retina, incluyendo los capilares. En el angiograma 1408 de división de espectro, hubo una visualización casi continua de la red capilar justo por fuera de la zona avascular, aunque este anillo parecía roto utilizando las otras
 55
 60
 65

dos técnicas de la técnica anterior. Los angiogramas en sección transversal de cada método, tal y como se representa en 1402D, 1404E y 1408F (todas escaneadas a través de una línea discontinua horizontal, tal y como se muestra en 1402A) mostraron que el método de división de espectro proporcionaba el contraste más claro entre los distintos vasos de la retina y el fondo oscuro. De nuevo, el método de píxeles promedio fue el segundo mejor, y el método del espectro completo mostró un ruido de fondo visible con aspecto de nieve.

Para obtener cifras de mérito cuantitativas para comparar las tres técnicas de angiografía basadas en la decorrelación, en la presente invención se utilizaron dos hechos de conocimiento anatómico. El primero, que los vasos de la retina forman una red continua, y el segundo, que no hay vasos de la retina en la zona avascular de la fovea. La figura 15 ilustra imágenes *in vivo* que representan la conectividad vascular y la relación señal ruido (SNR) utilizando métodos de conformidad con los métodos de la técnica anterior y de conformidad con varias realizaciones de la presente invención. En la figura 15, las imágenes 1502A1-1502A4 se obtuvieron utilizando el método de espectro completo (todas en la fila 1502), las imágenes 1504B1-1504B4 se obtuvieron utilizando el método de píxeles promedio (todas en la fila 1504), y las imágenes 1506C1-C4 se obtuvieron utilizando la tecnología de división de espectro descrita en el presente documento. Para evaluar la conectividad de los vasos, las imágenes de proyección (1402A, 1404B y 1408C de la figura 14), obtenidas mediante los tres métodos diferentes, se convirtieron en imágenes binarias (por ejemplo, binarizadas) (tal y como se muestra en las imágenes de la primera columna 1508 de la figura 15, imágenes 1502A1, 1504B1 y 1506C1) en función de un umbral fijado. Después, se aplicó una operación morfológica de esqueletización (por ejemplo, esqueletizada) para obtener una red vascular hecha con líneas y puntos con una anchura de 1 píxel (tal y como se muestra en las imágenes de la segunda columna 1510 de la figura 15, imágenes 1502A2, 1504B2 y 1506C2). A continuación, los píxeles de flujo desconectados se separaron del esqueleto de flujo conectado (por ejemplo, se filtró para eliminar los píxeles de flujo desconectados) (tal y como se muestra en las imágenes de la tercera columna 1512 de la figura 15, imágenes 1502A3, 1504B3 y 1506C3). La conectividad vascular se definió como la relación del número de píxeles de flujo conectados con respecto al número total de píxeles de flujo del mapa del esqueleto. La conectividad se analizó en los angiogramas maculares de OCT de los seis ojos de los tres participantes (véase la tabla 1 de más abajo). Una comparación de las tres técnicas basada en pruebas-t para datos emparejados mostró que la tecnología de división de espectro presentaba una conectividad significativamente mejor con respecto a las técnicas de píxeles promedio ($p = 0,037$) y de espectro completo ($p = 0,014$). La tecnología de división de espectro divulgada en el presente documento redujo el número de píxeles de flujo desconectados (18 %) en más de un factor de 2, cuando se comparó con la técnica de espectro completo (39 %) de la técnica anterior.

Para computar una relación señal-ruido (SNR) para la señal de decorrelación, fue necesario definir señales y regiones de ruido relevantes. Casualmente, para la mácula, la zona central avascular de la fovea (FAZ) no presenta vasos sanguíneos, incluyendo los capilares. La red capilar de la parafóvea alimenta la fovea, y la pérdida de estos capilares en la retinopatía diabética es una causa importante de la pérdida de visión. Así, la relación del valor de decorrelación en la región de la parafóvea con respecto a la FAZ puede ser una manera limpia y clínicamente relevante de computar la SNR.

En la cuarta columna 1512 de la figura 15, imágenes 1502A4, 1504B4 y 1506C4, se muestra la SNR de decorrelación, donde la región de ruido estaba dentro de la zona avascular de la fovea (expuesta como círculos de puntos internos con el radio R1) y la región de la señal era el anillo de la parafóvea (tal y como se representa con la región en gris entre el radio R2 y el radio R3). El radio de la FAZ (R1) es de aproximadamente 0,3 mm. Por lo tanto, se eligió que la FAZ central con un radio de 0,3 mm fuera la región de ruido y que los radios de la región de la parafóvea anular entre 0,65 (R2) y 1,00 mm (R3) fueran la región de la señal. Por lo tanto, la decorrelación de la relación señal-ruido (DSNR) puede representarse utilizando la siguiente fórmula,

$$(7) \quad DSNR = \frac{\bar{D}_{parafóvea} - \bar{D}_{FAZ}}{\sqrt{\sigma_{FAZ}^2}}$$

donde $\bar{D}_{parafóvea}$ y \bar{D}_{FAZ} son los valores de decorrelación promedio en el anillo de la parafóvea y la FAZ, respectivamente; y σ_{FAZ}^2 es la varianza de los valores de decorrelación en la FAZ. Estos cálculos se realizaron en las imágenes de proyección máxima en plano longitudinal.

La DSNR se analizó en los angiogramas maculares de OCT realizados en seis ojos de los tres participantes (véase la tabla 1 a continuación). Las pruebas-t para datos emparejados mostraron que la DSNR de la tecnología de división de espectro era significativamente mayor que la técnica de píxeles promedio ($p = 0,034$) y que la técnica del espectro completo ($p = 0,012$). La tecnología de división de espectro mejoró la DSNR en más de un factor de 2, en comparación con la técnica de espectro completo.

Tabla 1. Conectividad vascular y relación señal-ruido de tres algoritmos de angiografía

Decorrelación de amplitud	Conectividad (media±dt)	Mejora de conectividad	la DSNR (media±dt)	Mejora de la DSNR
espectro completo	0,61±0,08	N/D	3,30±0,81	N/D
píxeles promedio	0,70±0,06	14,8 %	4,57±1,08	38,5 %
división de espectro	0,82±0,07	34,4 %	6,78±0,82	105 %

DSNR = decorrelación de la relación señal-ruido. El análisis estadístico se basa en 6 ojos de 3 sujetos humanos sanos.

5

Utilizando la tecnología divulgada, se ha demostrado la visualización de los vasos sanguíneos grandes y de la red capilar en la circulación de la retina y la coroides. Esta visualización también puede conseguirse utilizando un Doppler y otras técnicas de detección del flujo basadas en fase, sin embargo las técnicas SSADA (es decir, de división de espectro) divulgadas tienen varias ventajas potenciales con respecto a las técnicas basadas en fase. La insensibilidad al ruido de fase es una ventaja. Otra ventaja incluye la capacidad para cuantificar el flujo microvascular. Debido a que la celda de resolución efectiva es isotrópica (teniendo el mismo tamaño en las dimensiones X, Y y Z, tal y como se describe en la figura 2), es igual de sensible al flujo transversal (X, Y) que al axial (Z). Esto se diferencia de todas las técnicas basadas en fase, que intrínsecamente son más sensibles al flujo en la dirección axial donde se produce la desviación Doppler. Así, utilizar la tecnología divulgada da como resultado el valor de decorrelación como una función de la velocidad del flujo, independientemente de la dirección. Cuanto más rápido se muevan las partículas sanguíneas a través del haz de láser, mayor será el índice de decorrelación de las señales recibidas en un intervalo de velocidad establecido por los parámetros del escáner. En teoría, la velocidad de saturación debería ser de aproximadamente el tamaño de la celda de resolución (0,018 mm) dividido entre el retraso temporal interfotograma (0,002 s), o 9 mm/s. La velocidad de flujo mínima detectable puede estar determinada por el ruido de fondo de decorrelación, lo que puede basarse en las estadísticas de distribución de la decorrelación de los vóxeles de tejido sin flujo. En este ejemplo, la vista de proyección de la tecnología de división de espectro mostró el patrón vascular en la zona capilar macular (región de la parafóvea). Esto describe que la tecnología de división de espectro divulgada es capaz de detectar el flujo capilar de la retina, que está en el intervalo de 0,5-2 mm/s. La calibración de la velocidad con respecto a los valores de decorrelación utilizando experimentos fantasma de flujo *in vitro* puede realizarse para determinar además la velocidad de flujo mínima detectable.

10

15

20

25

La proyección del flujo desde las capas proximales (menos profundas) con respecto a las capas distales (más profundas) puede ser una tarea complicada. El flujo en las arterias y venas principales de la retina peripapilar (tal y como se muestra en la figura 12) y en los vasos maculares más grandes de la retina interna (tal y como se muestra en la figura 13) se proyecta hacia el EPR altamente reflectante, que no debería tener ningún vaso sanguíneo. También hubo una proyección de flujo probable desde las capas de la retina interna más superficiales (es decir, la capa de fibras nerviosas y la capa celular del ganglio nervioso) con respecto a las capas de la retina interna más profundas (es decir, las capas plexiformes interna y externa). Esto no afecta a la exactitud de la proyección en plano longitudinal de la circulación de la retina, pero podría afectar a la exactitud de los angiogramas en sección transversal y a la proyección en plano longitudinal de la circulación de la coroides. Se puede elevar el valor de decorrelación umbral para la identificación del flujo en los vóxeles más profundos si un vóxel más superficial tiene un valor de decorrelación supraumbral; sin embargo, esto puede introducir de manera inevitable un artefacto de sombra potencial en lugar de un artefacto de proyección de flujo. De este modo, las imágenes de los vasos más profundos pueden interpretarse teniendo este artefacto en mente.

30

35

40

Puede que no se elimine del todo el ruido del movimiento del tejido masivo, aunque se reduce de manera drástica utilizando la tecnología divulgada en el presente documento. Tal y como se describe en los ejemplos divulgados, no hubo intención de compensar el movimiento X-Z entre los fotogramas consecutivos del escáner B mediante el uso del registro de desviación de fotogramas. Este registro es posible que reduzca el efecto del movimiento masivo en las dimensiones X-Z (aunque no en la dirección Y) y mejore además la exactitud de la detección de flujo. También es evidente a partir de los angiogramas en plano longitudinal que existen artefactos de sacudidas en el conjunto de datos en 3D. Es probable que esto pueda reducirse mediante el uso de algoritmos de registro en 3D.

45

La divulgación expuesta anteriormente abarca múltiples realizaciones diferentes. Aunque cada una de estas realizaciones se ha divulgado en su forma preferente, las realizaciones específicas, tal y como se divulgan e ilustran en el presente documento, no han de considerarse en un sentido limitante, ya que son posibles numerosas variaciones dentro del alcance de las reivindicaciones.

De forma análoga, donde cualquier reivindicación enumere "un/una" o "un/una"

primer/a" elemento o equivalente del mismo, debería entenderse que tal reivindicación incluye la incorporación de uno o más de tales elementos, sin requerir o excluir dos o más de tales elementos.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la detección de flujo utilizando tomografía de coherencia óptica, OCT, comprendiendo el método:
 - 5 escanear un volumen de una muestra que fluye en un modo de escáner M-B (402), en el que para cada posición se adquieren varias imágenes de escáner B consecutivas a lo largo del eje de escáner lento (Y) con el espectro de OCT completo;
 - 10 dividiendo de manera espectral cada imagen de escáner B del escáner M-B a partir del espectro de OCT completo en imágenes de diferentes bandas espectrales M (404);
 - creando imágenes de decorrelación realizando el promedio de las imágenes de escáner B divididas para cada una de las diferentes bandas espectrales M (406);
 - 15 realizando el promedio de las imágenes de decorrelación de las diferentes bandas espectrales M (408) para crear una imagen de flujo (410) que tiene una alta relación señal-ruido de detección del flujo.
2. El método de la reivindicación 1, en el que la división de manera espectral de cada imagen de escáner B del escáner M-B a partir del espectro de OCT completo en imágenes de diferentes bandas espectrales M comprende:
 - 20 crear filtros de solapamiento que cubren el espectro de OCT; y
 - filtrar el espectro de OCT con los filtros de solapamiento.
- 25 3. El método de la reivindicación 1, en el que la creación de imágenes de decorrelación mediante la realización del promedio de las imágenes de escáner B divididas para cada una de las diferentes bandas espectrales M comprende:
 - determinar la información de amplitud de cada banda espectral; y
 - 30 calcular la decorrelación entre los fotogramas de amplitud adyacentes de cada banda espectral.
4. El método de la reivindicación 3, que comprende además la eliminación del ruido de fondo.
5. El método de la reivindicación 1, que comprende además la eliminación de las imágenes de decorrelación de cada
 - 35 banda espectral que tienen ruido de movimiento excesivo.
6. Un sistema para la obtención de imágenes *in vivo* para detección del flujo utilizando tomografía de coherencia óptica, OCT, comprendiendo el sistema:
 - 40 un aparato de OCT; y
 - uno o más procesadores acoplados al aparato y adaptados para producir que el aparato:
 - 45 escanee un volumen de una muestra que fluye en un modo de escáner M-B (402), en el que para cada posición se adquieren varias imágenes de escáner B consecutivas a lo largo del eje de escáner lento (Y) con el espectro de OCT completo;
 - divida de manera espectral cada imagen de escáner B del escáner M-B a partir del espectro de OCT completo en
 - 50 imágenes de diferentes bandas espectrales M (404);
 - Cree imágenes de decorrelación realizando el promedio de las imágenes de escáner B divididas para cada una de las diferentes bandas espectrales M (406);
 - realice el promedio de las imágenes de decorrelación de las diferentes bandas espectrales M (408) para crear
 - 55 una imagen de flujo (410) que tiene una alta relación señal-ruido de detección del flujo.
 7. El sistema de la reivindicación 6, en el que el uno o más procesadores adaptados para producir que el aparato
 - 60 divida de manera espectral cada imagen de escáner B del escáner M-B a partir del espectro de OCT completo en imágenes de diferentes bandas espectrales M comprenden además estar adaptados para producir que el aparato:
 - Cree filtros de solapamiento que cubran el espectro de OCT; y
 - filtre el espectro de OCT con los filtros de solapamiento.

8. El sistema de la reivindicación 6, en el que el uno o más procesadores adaptados para producir que el aparato cree imágenes de decorrelación mediante la realización del promedio de las imágenes de escáner B divididas para cada una de las diferentes bandas espectrales M comprenden además estar adaptados para producir que el aparato:

5

determine la información de amplitud de cada banda espectral; y

calcule la decorrelación entre los fotogramas de amplitud adyacentes de cada banda espectral.

FIG. 1

100

	Decorrelación de amplitud	Conectividad vascular	Decorrelación señal/ruido (DSNR)
102	Espectro completo (técnica anterior)	-----	-----
112	Píxeles promedio (técnica anterior)	↑	↑
122	División de espectro	↑ ↑	↑ ↑ ↑

FIG. 2

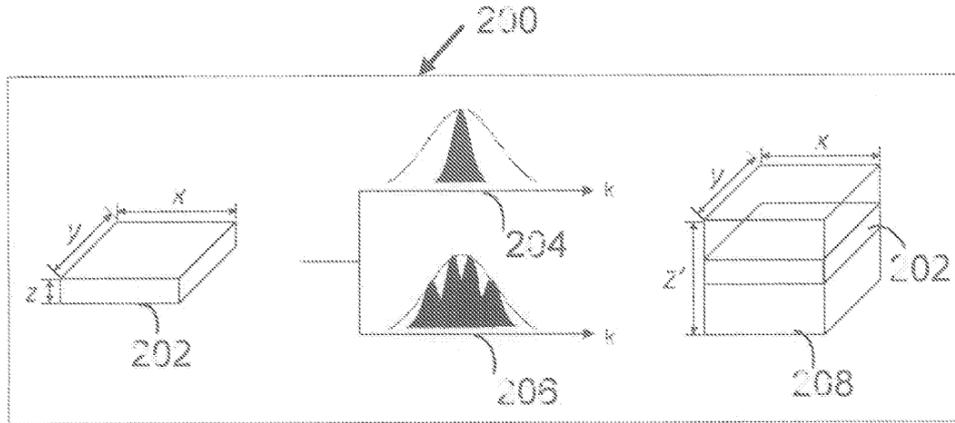


FIG. 3

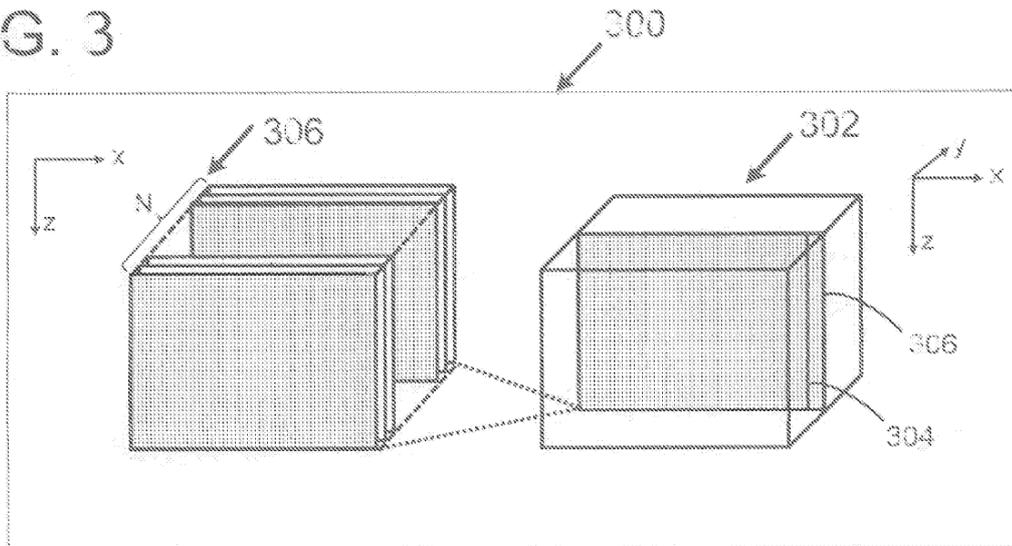


FIG. 4

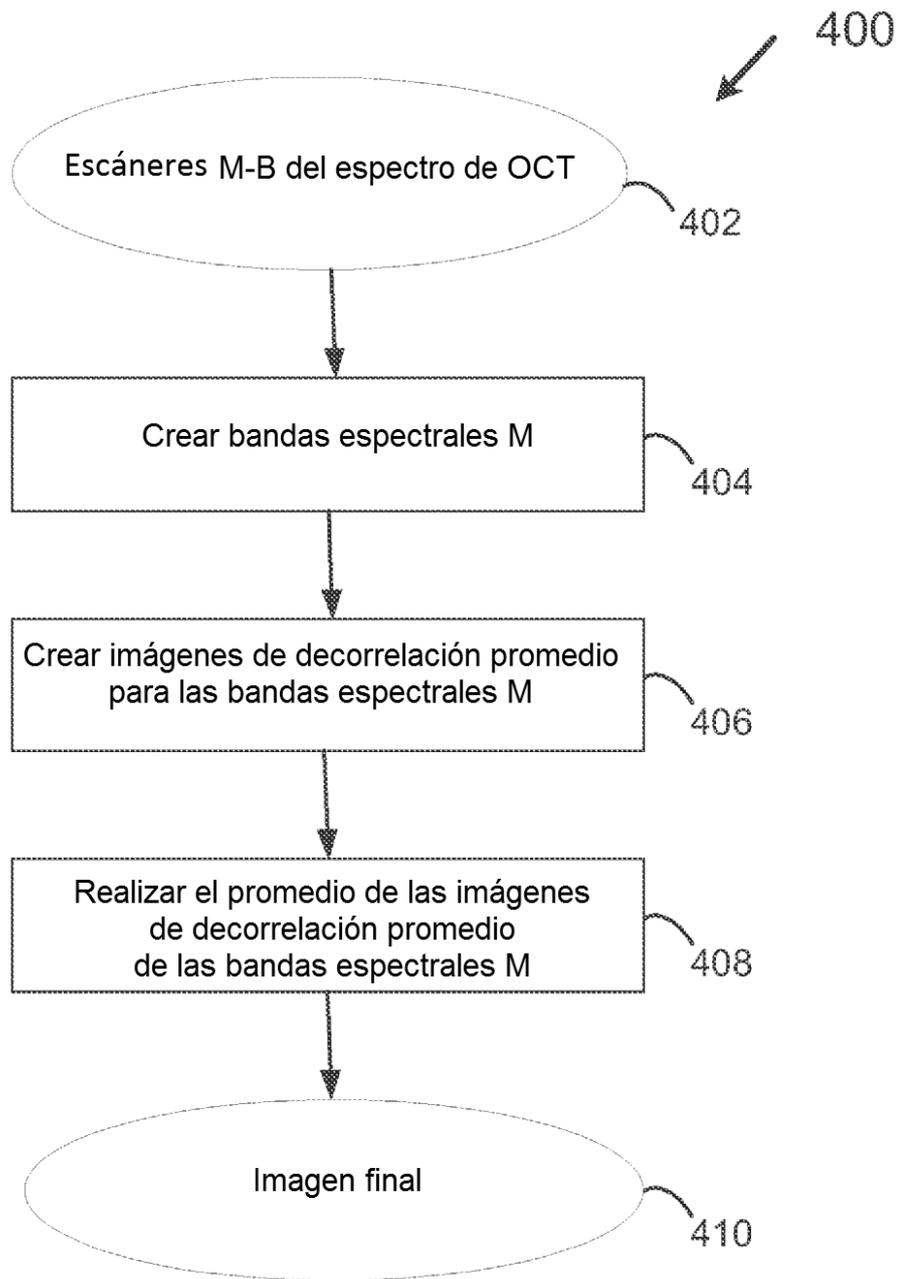


FIG. 5
500 →

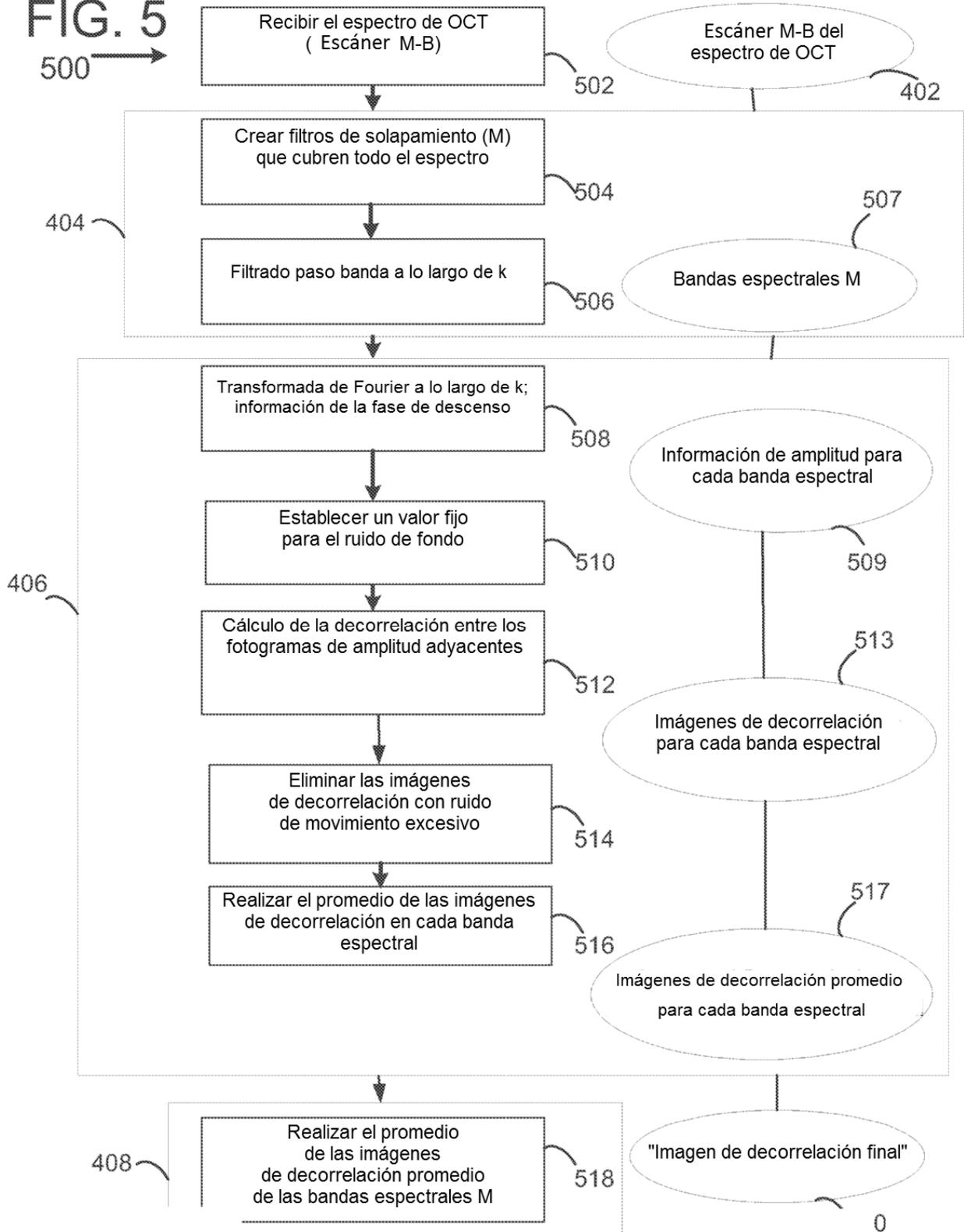


FIG. 6

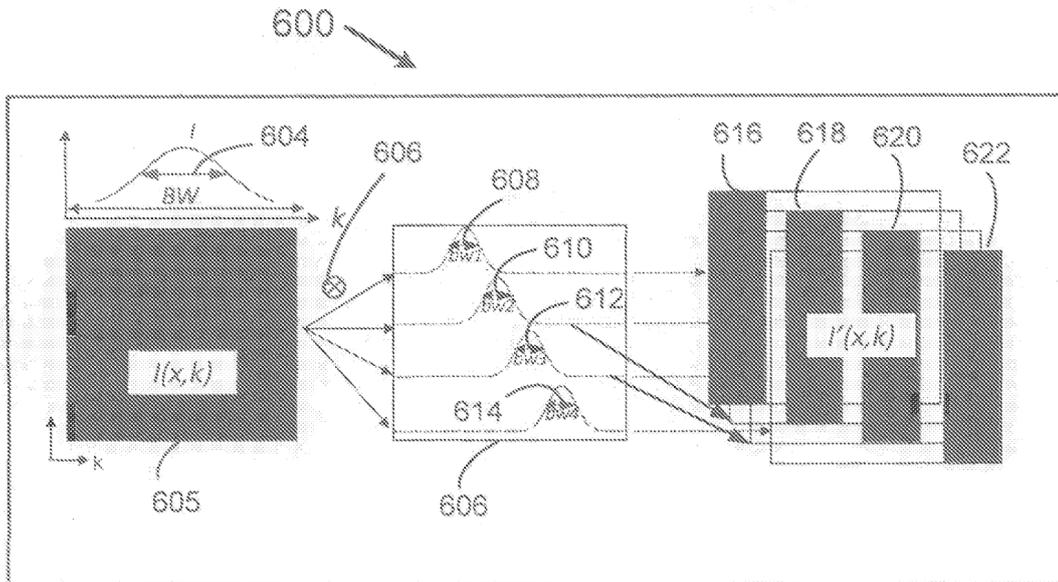


FIG. 7

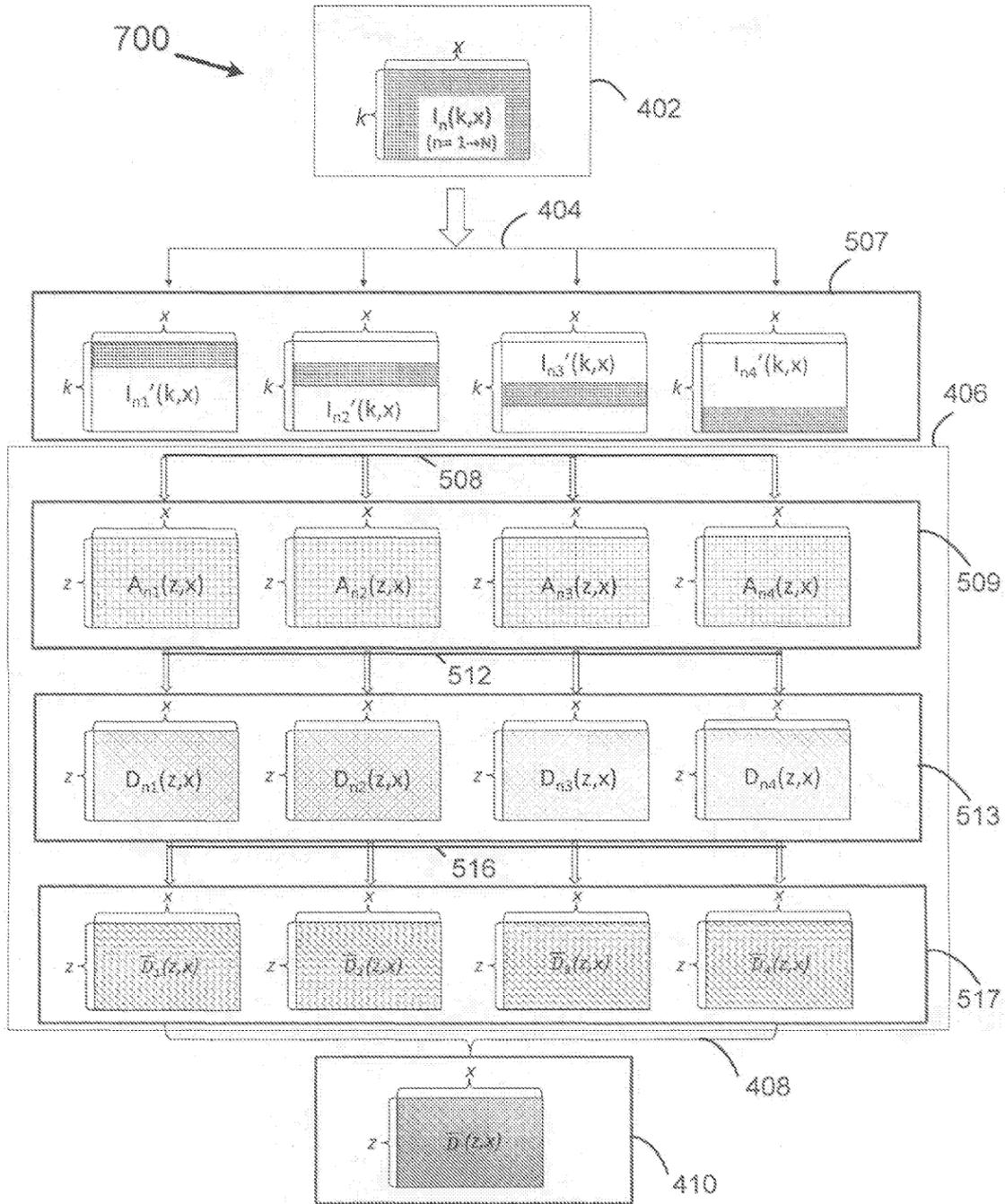


FIG.
10

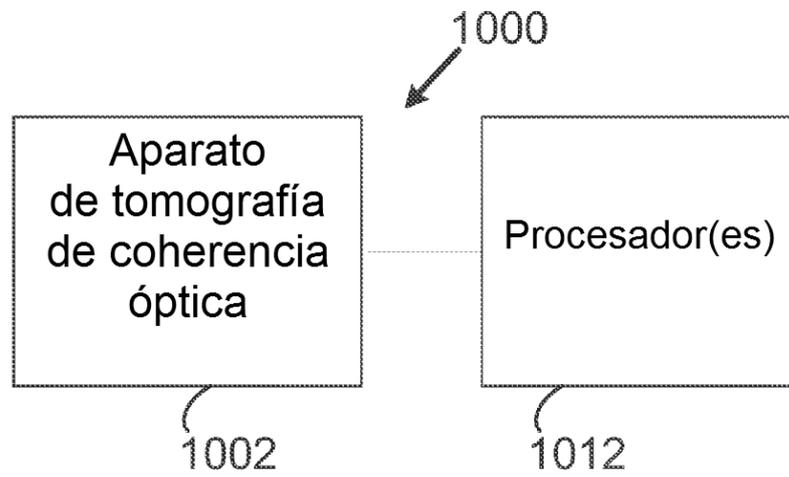


FIG.
11

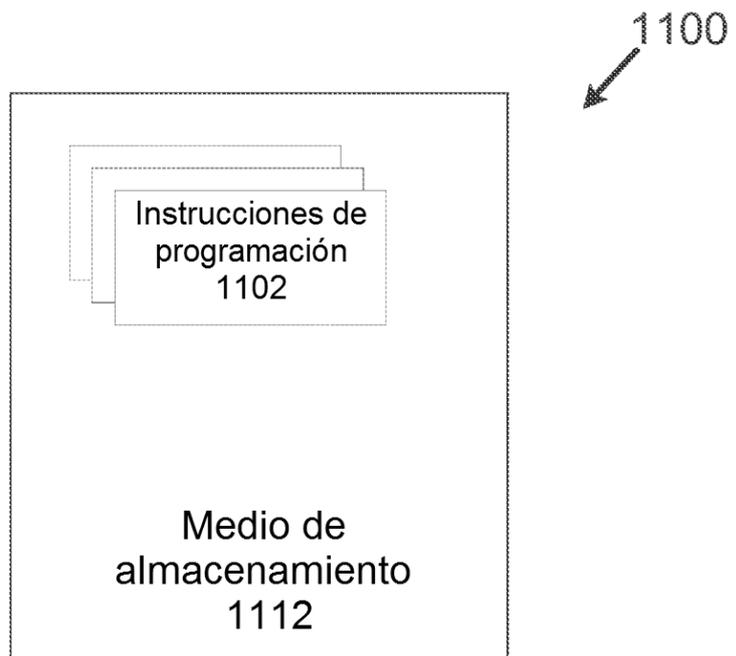


FIG. 12

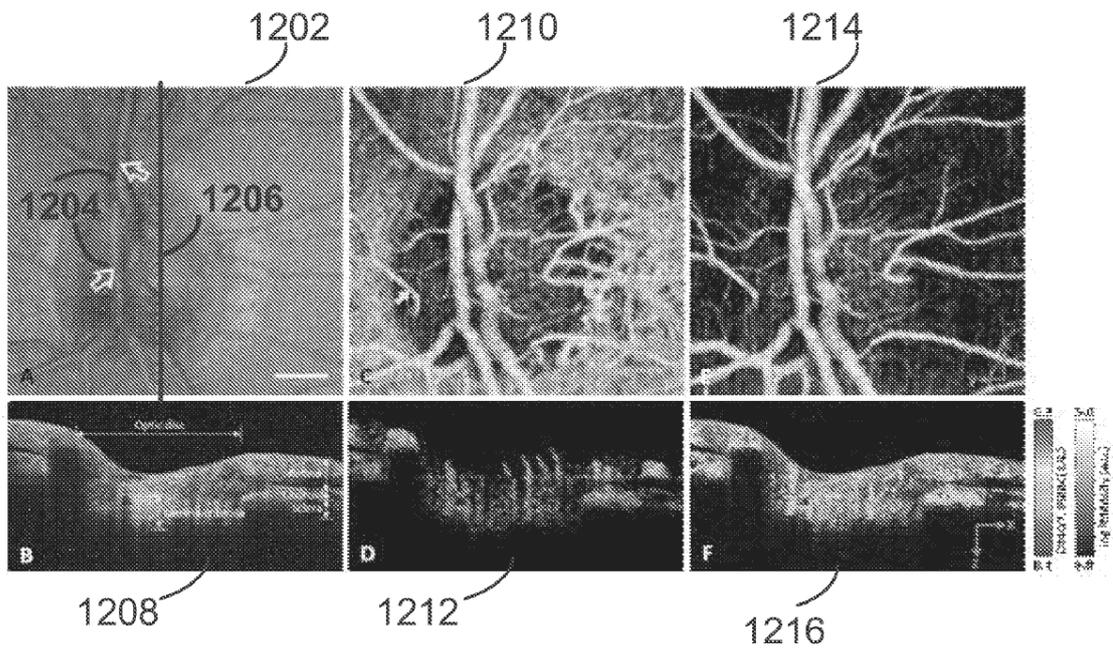


FIG. 13

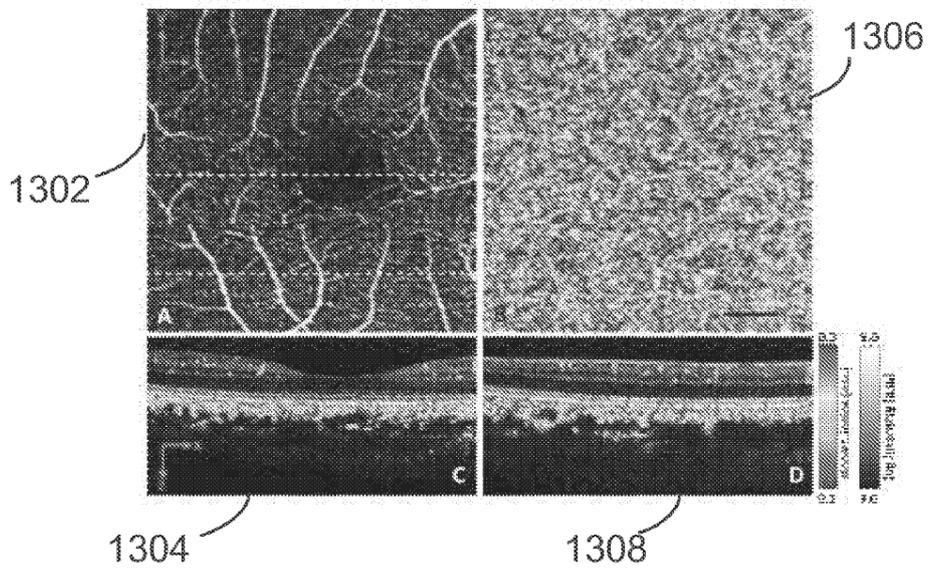


FIG. 15

