

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 511**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/026** (2006.01)

**A61B 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2010 PCT/US2010/047949**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2011 WO11029086**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2010 E 10814619 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018 EP 2473102**

54 Título: **Formación de imágenes por moteado láser multimodal**

30 Prioridad:

**04.09.2009 US 239947 P**

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

**20.07.2018**

73 Titular/es:

**THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (100.0%)  
3400 N. Charles Street  
Baltimore MD 21218, US**

72 Inventor/es:

**REGE, ABHISHEK;  
THAKOR, NITISH;  
MURARI, KARTIKEYA y  
LI, NAN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 676 511 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

Formación de imágenes por moteado láser multimodal

5 **Antecedentes**

La formación de imágenes por moteado láser (LS) es una técnica bien conocida. Una imagen de moteado láser se obtiene formando imágenes de luz coherente dispersada desde un objetivo. Si el objetivo incluye dispersores a diversas profundidades diferentes, la dispersión hará que la luz originalmente coherente se añada de manera constructiva o destructiva dependiendo de las diversas longitudes de trayectoria de los diversos dispersores, dando como resultado una imagen con puntos brillantes y oscuros, es decir, motas. El patrón de moteado cambiará si los dispersores se mueven. Por lo tanto, una imagen de contraste de moteado láser tenderá a tener un menor contraste en las áreas donde los dispersores se mueven y manchan el patrón de moteado. Una imagen de contraste de moteado láser puede calcularse basándose en una o más imágenes de moteado láser sin procesar de la siguiente manera:

$$K(x, y) = \frac{\sigma_N [I(i, j)]}{\mu_N [I(i, j)]} \forall (i, j) \in S \quad (1)$$

donde  $i$  indica las filas de la imagen,  $j$  indica las columnas de la imagen,  $N$  es el número de imágenes de moteado láser sin procesar combinadas,  $I$  representa la intensidad en una imagen de moteado láser sin procesar adquirida,  $S$  representa o bien un solo píxel  $(i, j)$  en varias imágenes a través del tiempo o una región limitada de la imagen sin procesar alrededor de  $(i, j)$  en una sola imagen, tal como una ventana [5 píxeles x 5 píxeles],  $\sigma$  representa la desviación estándar de la intensidad  $I$  calculada o bien sobre  $S$  en una sola imagen o en un solo píxel sobre  $N$  imágenes,  $\mu$  representa la media de la intensidad  $I$  calculada o bien sobre  $S$  en un solo fotograma o un solo píxel sobre  $N$  imágenes, y  $K(x, y)$  es el contraste de moteado láser calculado en el píxel  $(x, y)$  de la imagen LS.

La imagen LS puede usarse para calcular el flujo sanguíneo usando la siguiente ecuación:

$$K^2 = \frac{\tau_c}{2T} \left( 1 - \exp\left(\frac{-2T}{\tau_c}\right) \right) \quad (2)$$

donde  $K$  es el contraste de LS,  $T$  es el tiempo de exposición sobre el que se adquieren las imágenes, y  $1/\tau_c$  es un indicador de la velocidad de flujo sanguíneo.

MURARI K ET AL: "MURARI K ET AL: "CONTRAST-ENHANCED IMAGING OF CEREBRAL VASCULATURE WITH LASER SPECKLE", APPLIED OPTICS, OPTICAL SOCIETY OF AMERICA, WASHINGTON, DC; US, vol. 46, n.º 22, 1 de agosto de 2007 (01-08-2007), páginas 5340-5346, desvela una comparación de imágenes de contraste de moteado láser con otras tres modalidades de formación de imágenes, pero no sugiere combinar imágenes de diferentes modalidades.

40 **Sumario**

La invención proporciona un sistema de acuerdo con la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes. Las realizaciones, ejemplos y aspectos desvelados en el presente documento, pero que no caen dentro del alcance de la reivindicación 1, no forman parte de la invención. Esto se aplica en particular a los métodos desvelados en el presente documento.

45

**Breve descripción de los dibujos**

Las figuras 1-3 muestran sistemas a modo de ejemplo que realizan las técnicas descritas en el presente documento.

50

La figura 4 muestra un proceso para distinguir arteriolas de vénulas.

La figura 5 muestra un proceso para estimaciones mejoradas del flujo sanguíneo usando múltiples exposiciones.

La figura 6 muestra un proceso para describir cuantitativamente el flujo sanguíneo dentro de la vasculatura.

La figura 7 muestra un proceso para encontrar los bordes de los vasos.

55 **Descripción detallada**

Un sistema para la formación de imágenes por moteado láser multimodal puede incluir: una primera fuente de luz colocada para emitir luz láser hacia un objetivo; una segunda fuente de luz colocada para emitir luz hacia el objetivo; al menos una cámara colocada para recibir luz dispersada desde el objetivo; y un procesador programado para:

recibir desde la al menos una cámara al menos una imagen del objetivo iluminado por el láser; a partir de la al menos una imagen del objetivo iluminado por el láser, obtener una imagen de contraste de moteado láser del objetivo (por ejemplo, según la ecuación 1); recibir desde la al menos una cámara al menos una imagen del objetivo iluminado por la segunda fuente de luz; dividir la imagen de contraste de moteado láser en subpartes, y dividir la al menos una imagen del objetivo iluminado por la segunda fuente de luz en subpartes idénticas; determinar si cada subparte incluye una característica de un cierto tipo combinando cada subparte de la imagen de contraste de moteado láser con la al menos una imagen del objetivo iluminado por la segunda fuente de luz y comparando la combinación con uno o más criterios; y emitir como salida la localización y el tipo de características detectadas en una subparte de las imágenes.

El objetivo puede incluir vasculatura en vivo, incluyendo, pero sin limitarse a, vasculatura del cerebro, los ojos o la piel.

El procesador puede programarse además para: basándose en una o ambas de la imagen de contraste de moteado láser del objetivo y la al menos una imagen del objetivo iluminado por la segunda fuente de luz, obtener una máscara característica; y antes de dividir la imagen de contraste de moteado láser en subpartes, enmascarar la imagen de contraste de moteado láser y la al menos una imagen del objetivo iluminado por la segunda fuente de luz. La obtención de la máscara característica puede comprender comparar la imagen de contraste de moteado láser del objetivo y la al menos una imagen del objetivo iluminado por la segunda fuente de luz con un criterio preseleccionado correspondiente a las características vasculares.

El criterio o criterios con los que se compara la combinación pueden predeterminarse para distinguir los vasos arteriales y el flujo sanguíneo en los mismos de los vasos venosos y el flujo sanguíneo en los mismos. La combinación de la imagen de contraste de moteado láser y la imagen del objetivo iluminado por la segunda fuente de luz puede comprender una resta digital que incluye restar el resultado de una función matemática de los valores en la imagen de contraste de moteado láser del resultado de una función matemática de los valores en la al menos una imagen del objetivo iluminado por la segunda fuente de luz. Las funciones matemáticas pueden ser funciones polinómicas en las que cada uno de los valores de imagen se multiplican por una constante y se elevan a un exponente.

El procesador puede programarse además para: determinar una velocidad de flujo sanguíneo en una localización específica en la imagen de contraste de moteado láser enmascarada; y emitir como salida la velocidad de flujo sanguíneo y la localización correspondiente.

El procesador puede programarse además para: recibir de la cámara múltiples imágenes del objetivo iluminado por el láser en múltiples tiempos de exposición diferentes; y a partir de las múltiples imágenes del objetivo iluminado por el láser, obtener múltiples imágenes de contraste de moteado láser, cada una correspondiente a un tiempo de exposición diferente.

La segunda fuente de luz puede emitir luz láser o luz no coherente, que puede ser de una longitud de onda diferente de la luz láser emitida por la primera fuente de luz.

El procesador puede programarse además para: calcular y emitir como salida la cantidad de sangre que fluye en una característica detectada basándose en un análisis de la característica en la imagen de contraste de moteado láser.

El procesador puede programarse además para calcular y emitir como salida la cantidad de sangre que fluye en una característica detectada como una función de posición dentro de la característica detectada.

El sistema puede obtener la imagen de contraste de moteado láser del objetivo combinando una pluralidad de imágenes de contraste de moteado láser del objetivo que tienen una pluralidad de tiempos de exposición.

El sistema puede incluir una cámara con detectores de luz fabricados usando la tecnología de semiconductor complementario de óxido metálico (CMOS) o la tecnología de dispositivo acoplado por carga (CCD) o cualquier otro detector electrónico o no electrónico. El sistema puede incluir un diodo emisor de láser, un láser HeNe o cualquier otro tipo de fuente de luz coherente. El sistema también puede incluir fuentes de luz no coherente blanca o de color.

El procesador puede programarse para utilizar un algoritmo de detección de bordes para calcular un mapa visualizable de flujo sanguíneo arterial o venoso en el objetivo. El procesador también puede programarse para esqueletizar el mapa calculado. La esqueletización de un mapa de vasos habitualmente implica asociar con cada característica una representación de la característica que tiene un espesor de un píxel.

Los sistemas y los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para distinguir las arteriolas de las vénulas. Las arteriolas se ven más oscuras que las vénulas en las imágenes de contraste LS debido a la mayor velocidad de la sangre a través de las mismas. Las arteriolas también se ven más claras que las vénulas en las imágenes de reflectancia de luz blanca (WL), ya que llevan sangre oxigenada (dándoles un aspecto rojizo brillante). Por lo tanto, en una realización, aquellos vasos que tienen intensidades inferiores a un umbral en imágenes de

- 5 contraste LS y que simultáneamente tienen intensidades superiores a otro umbral en las imágenes de reflectancia WL, pueden identificarse como arteriolas. El preprocesamiento de imágenes que implica un suavizado y mejora del contraste puede realizarse antes de esta comparación para la segmentación (es decir, distinción) de los vasos del fondo. Tal preprocesamiento puede implicar muchos posibles métodos diferentes, incluyendo un suavizado gaussiano, filtros medianos, ecualización de histogramas, detección de cresta, seguimiento de cresta o métodos de crecimiento de región. La discriminación entre las arteriolas y las vénulas puede realizarse para todos los tamaños de vasos sanguíneos, desde las arterias y venas más grandes hasta las arteriolas y vénulas más pequeñas en cualquier órgano del cuerpo humano o animal.
- 10 Los sistemas y los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para determinar la distribución del flujo en microvasos individuales dentro de redes ramificadas, potencialmente en un amplio campo de visión. Esto puede hacerse para cualquier vaso y cualquier punto de ramificación en el campo de visión, proporcionando de este modo una ventaja sobre las técnicas de escaneo de resolución más alta, como la microscopía de dos fotones. La distribución de flujo puede obtenerse en vasos de todos los tamaños (desde arteriolas y vénulas más grandes hasta los capilares de menor tamaño). La elucidación de la distribución de flujo dentro de los vasos proporciona una ventaja sobre las técnicas regionales de formación de imágenes del flujo sanguíneo.
- 15 Los sistemas y los métodos descritos en el presente documento pueden mejorar la precisión y el rango dinámico de la formación de imágenes por moteado láser para permitir mediciones consistentes a través de la evaluación longitudinal o diferentes sujetos usando una multiexposición LSI. El uso de LSI en la evaluación longitudinal de los cambios vasculares (por ejemplo, durante días) se ha visto afectado porque la técnica es susceptible de errores debido a una preparación experimental diferente. Este problema se traduce en que no pueden relacionarse de manera consistente y fiable los flujos observados en diferentes pacientes o en el mismo paciente en diferentes momentos. En el laboratorio, variables tales como las condiciones de iluminación y la preparación animal pueden cambiar a pesar de los mejores esfuerzos de estandarización, es decir, la preparación en modelos animales para la formación de imágenes de vasos cerebrales está sujeta a la variabilidad diaria. Esto influye negativamente en los estudios de flujo longitudinal donde el mismo animal se monitoriza en múltiples días. Un método de formación de imágenes por moteado láser modificado descrito en el presente documento se basa en una grabación de exposiciones múltiples que es resistente a los cambios ambientales diarios y mejora la sensibilidad de la medición de flujo en un intervalo más amplio de valores de flujo sanguíneo. El método implica la adquisición de imágenes de moteado láser sin procesar en múltiples exposiciones y su procesamiento conjunto para extraer el cambio de moteado de una exposición a otra. Esta métrica es más resistente a los cambios diarios, proporcionando de este modo una mejor estimación de los flujos.
- 20 Los sistemas y los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para distinguir los vasos subsuperficiales usando múltiples longitudes de onda de la luz incidente para LSI. Por ejemplo, actualmente, existe un vacío en la comprensión del papel de los vasos meníngeos y corticales en muchos estudios de neurociencia, como las migrañas. Además, la profundidad de los vasos de los que van a formarse imágenes tiene una influencia sobre la imagen producida usando cualquier modalidad óptica. Por lo tanto, las imágenes solo pueden ser precisas hasta un punto. En los presentes métodos pueden usarse múltiples longitudes de onda para deconvolucionar los efectos de confusión de la profundidad. Por ejemplo, es posible distinguir entre vasos duros y cortico-piales (del cerebro) usando LSI secuencialmente bajo iluminación con láser verde y rojo. Comparando las intensidades relativas obtenidas en diferentes longitudes de onda, es posible incorporar una corrección de profundidad en la técnica.
- 25 Los sistemas y los métodos descritos en el presente documento pueden implementarse en dispositivos portátiles, y pueden usarse sin restringir el tema. Por ejemplo, el moteado láser y los cálculos asociados pueden implementarse en un chip electrónico usando una tecnología de integración a muy gran escala (VLSI) o de matriz de puertas programables en campo (FPGA). La formación de imágenes por moteado láser tradicional requiere las capacidades de procesamiento de ordenadores rápidos. Las metodologías de procesamiento actuales pueden implementarse en chips VLSI o FPGA o una combinación de los dos. Todos los componentes del sistema de formación de imágenes, la iluminación, los ópticos, la adquisición de imágenes y el procesamiento de imágenes, pueden realizarse en un dispositivo integrado. Los avances en la miniaturización y la tecnología de circuitos integrados ayudan a que esto sea posible. Los diodos emisores de luz (LED) y los diodos láser están disponibles en paquetes de pequeño tamaño con un excelente control de la longitud de onda, la estabilidad y la salida de potencia. Los sensores de imagen de estado sólido se usan ampliamente en los campos médico y biomédico para la formación de imágenes de diagnóstico e investigación. La tecnología de circuito semiconductor complementario de óxido metálico (CMOS) también se ha desarrollado hasta un punto donde es posible implementar algoritmos de procesamiento de imágenes en el plano de la imagen en silicio.
- 30 Los sistemas y los métodos descritos en el presente documento pueden implementarse en dispositivos portátiles, y pueden usarse sin restringir el tema. Por ejemplo, el moteado láser y los cálculos asociados pueden implementarse en un chip electrónico usando una tecnología de integración a muy gran escala (VLSI) o de matriz de puertas programables en campo (FPGA). La formación de imágenes por moteado láser tradicional requiere las capacidades de procesamiento de ordenadores rápidos. Las metodologías de procesamiento actuales pueden implementarse en chips VLSI o FPGA o una combinación de los dos. Todos los componentes del sistema de formación de imágenes, la iluminación, los ópticos, la adquisición de imágenes y el procesamiento de imágenes, pueden realizarse en un dispositivo integrado. Los avances en la miniaturización y la tecnología de circuitos integrados ayudan a que esto sea posible. Los diodos emisores de luz (LED) y los diodos láser están disponibles en paquetes de pequeño tamaño con un excelente control de la longitud de onda, la estabilidad y la salida de potencia. Los sensores de imagen de estado sólido se usan ampliamente en los campos médico y biomédico para la formación de imágenes de diagnóstico e investigación. La tecnología de circuito semiconductor complementario de óxido metálico (CMOS) también se ha desarrollado hasta un punto donde es posible implementar algoritmos de procesamiento de imágenes en el plano de la imagen en silicio.
- 35 En una realización, como se muestra en la figura 1, el sistema incluye al menos una fuente de luz láser y fuentes de luz blanca o de color con un conjunto óptico para iluminar la región de interés, un sistema de adquisición de cámara y un conjunto óptico para formar imágenes de la misma región, un sistema de procesamiento de datos y, posiblemente, un sistema de visualización para mostrar la información extraída a un usuario.
- 40 Una o dos fuentes de láser se usan para iluminar la región de interés (por ejemplo, una región de cráneo adelgazada sobre la corteza de una rata). Los láseres habituales usados son un láser de gas HeNe rojo de 632 nm de longitud

de onda y un láser de estado sólido bombeado por diodo verde (DPSS) de 532 nm de longitud de onda. Una fuente de luz blanca, tal como un halógeno alimentado con CC, se usa para iluminar la misma región con luz blanca. A través de una serie de ópticos que incluyen disposiciones de lentes, espejos, divisores de haz, atenuadores/difusores de haz y elementos de control de apertura, los haces de todas las fuentes de iluminación se dirigen a la región de interés. La figura 1 muestra una de tales disposiciones. Cada fuente de iluminación se controla independientemente mediante un interruptor de ENCENDIDO/APAGADO que se usa para encender o apagar selectivamente cada fuente en cualquier orden deseado.

En esta realización, la adquisición de imágenes se realiza usando un sistema de cámaras. Esta realización preferida usa una cámara CCD SVGA enfriada de 12 bits con un tamaño de píxel de  $6,7 \mu\text{m} \times 6,7 \mu\text{m}$  (para una ampliación de 1:1) y control de obturador. Puede usarse un conjunto de ópticos para magnificar adecuadamente la región de interés y controlar la apertura eficaz a través de la que el sistema de cámara recoge la luz. Tal conjunto de ópticos puede incluir sistemas de lente con control de apertura, espejos y divisores de haz. Por lo tanto, puede proyectarse una imagen de la región de interés en el sensor de cámara a través de un obturador de tiempo ajustable. En la realización preferida, una pila de 80 imágenes de la misma región se adquiere secuencialmente en el tiempo bajo cada tipo de iluminación. Este número de imágenes en la pila de tiempo es empírico y la realización preferida usa un óptimo empíricamente probado de 80 imágenes. Basta con adquirir una pila de tiempo de solo 5 imágenes bajo iluminación WL.

En esta realización, el procesamiento de datos se realiza usando o bien un ordenador o microcontrolador o microprocesador o un circuito electrónico equivalente. Se almacena la pila de tiempo adquirida de 80 imágenes y puede calcularse una imagen temporal de moteado láser (tLS) usando la ecuación (1). Las imágenes WL se promedian entre sí para obtener una imagen WL básica. A continuación, estas dos imágenes pueden combinarse o coprocesarse de varias maneras descritas en el presente documento, por ejemplo, para clasificar arteriolas y vénulas, clasificar vasos por profundidad, hacer mediciones cuantitativas de flujo, etc. Los resultados pueden visualizarse, por ejemplo, electrónicamente o en letra impresa. En algunas realizaciones, el sistema completo puede integrarse en una sola unidad portátil como se muestra en la figura 2. En algunas realizaciones, el sistema completo puede integrarse con un microscopio quirúrgico como se muestra en la figura 3 para su uso intraoperatorio en la clínica. En algunas realizaciones, el sistema puede vincularse a sistemas de transmisión de datos para permitir la transmisión y el intercambio de imágenes y resultados. El sistema podría usar guías de onda o cables de fibra óptica para permitir la reorganización de los sistemas de iluminación o adquisición de imágenes.

En general, los presentes sistemas y métodos amplían las capacidades de la técnica LSI en la formación de imágenes de la vasculatura. Se combina la formación de imágenes LS con otra modalidad de formación de imágenes, tal como la formación de imágenes por reflectancia de luz blanca/de color o la formación de imágenes LS con un láser de un color diferente.

#### CLASIFICACIÓN DE ARTERIOLAS Y VÉNULAS

Como se muestra en la figura 4, los sistemas y métodos actuales pueden usarse para distinguir entre arterias y venas (también arteriolas y vénulas). Las arteriolas se identifican entre la vasculatura comparando las intensidades relativas de los vasos sanguíneos en la imagen de contraste de moteado láser y una segunda modalidad óptica. Las arteriolas aparecen relativamente más oscuras que otros vasos en la imagen LS y relativamente más luminosas que otros vasos en la imagen WL. La base de esta diferencia de intensidad es que el contraste de intensidad de un vaso en comparación con el tejido de fondo en una imagen LS es representativo del flujo sanguíneo en ese vaso. Por lo tanto, las arteriolas, que permiten un mayor flujo sanguíneo a través de las mismas que las vénulas, aparecen más contrastadas (o más oscuras). Sin embargo, cuando se iluminan con luz blanca, las vénulas aparecen de un rojo más oscuro y las arteriolas se ven de un rojo más brillante debido a las propiedades ópticas de la sangre desoxigenada y oxigenada, respectivamente. Las imágenes de luz blanca pueden capturarse como mapas en escala de grises de los vasos sanguíneos reales y, por lo tanto, las venas aparecen más oscuras mientras que las arteriolas aparecen más tenues. La figura 4 ilustra el método para distinguir entre arteriolas y vénulas. Esta diferencia en el moteado láser y la intensidad correspondiente en la imagen de luz blanca de los vasos sanguíneos se mejora usando una de las muchas operaciones matemáticas que van desde la resta digital de píxeles hasta filtros más complicados.

#### CLASIFICACIÓN DE PROFUNDIDAD

Los presentes sistemas y métodos pueden usarse para distinguir entre vasos superficiales y subsuperficiales (por ejemplo, vasos duros frente a vasos cortico-piales en el cerebro). La formación de imágenes por moteado láser multiespectral puede usarse para lograr esto. Los vasos superficiales se identifican comparando imágenes LS de la misma región de interés adquiridas bajo iluminación secuencial con dos longitudes de onda diferentes, por ejemplo, rojo (632 nm) y verde (532 nm). El láser verde es menos penetrante y solo los vasos duros aparecen en la imagen  $LS_{\text{verde}}$  resultante. El láser rojo es más penetrante y, por lo tanto, la imagen  $LS_{\text{rojo}}$  revela tanto los vasos duros como los vasos subdurales. Estas dos imágenes LS en diferentes longitudes de onda se procesan juntas a continuación para obtener la segmentación necesaria. El procesamiento detallado para distinguir los vasos duros de los vasos subdurales (o más en general, los vasos superficiales de los vasos subsuperficiales) puede ser

cualquiera, desde una simple resta digital a una metodología de entrenamiento; se identifica una función en el dominio de intensidad que identifica píxeles que son más oscuros que otros vasos en  $LS_{\text{verde}}$  y los mismos píxeles tienen aproximadamente la misma intensidad que otros vasos en  $LS_{\text{rojo}}$  en una multitud de imágenes. Estos píxeles corresponden a vasos duros. Tal refinamiento se basa en la necesidad y dependerá del problema en cuestión. La presente metodología es genérica, la de usar la formación de imágenes por moteado láser en dos o más longitudes de onda y comparar las imágenes así obtenidas para distinguir los vasos superficiales de los vasos subsuperficiales. En el ojo, por ejemplo, esto permitiría distinguir la retina de los vasos coroides. Las longitudes de onda específicas podrían elegirse de manera diferente para diferentes aplicaciones; la penetración de las longitudes de onda rojas y verdes funciona bien con la extracción de vasos duros a partir de vasos corticales.

## FORMACIÓN DE IMÁGENES POR MOTEADO LÁSER MULTIEXPOSICIÓN

Como se muestra en la figura 5, las adquisiciones de imágenes en exposiciones múltiples pueden usarse para producir una estimación de flujo mejorada a través de los vasos sanguíneos. Los valores de contraste en cada exposición llevan información sobre el flujo a través de los vasos sanguíneos en el momento de la exposición. Pueden adquirirse diferentes exposiciones, y las mediciones del cambio en contraste de una exposición a otra pueden usarse para dilucidar los valores de flujo en un píxel. Este valor es resistente a los cambios diarios y relacionados con la preparación y, por lo tanto, es útil para la evaluación longitudinal del flujo. Esto también ayuda a aumentar el rango dinámico del flujo del que la técnica es capaz de formar imágenes. Se forman imágenes de los flujos más bajos con una mayor sensibilidad a exposiciones más largas. Sin embargo, la sensibilidad a flujos más altos se pierde en exposiciones más largas, a medida que las intensidades se saturan. El uso de exposiciones múltiples puede ofrecer al usuario las ventajas tanto de las exposiciones largas como de las exposiciones cortas. El número de tiempos de exposición usados en esta técnica de procesamiento puede ser de 2 a 10, más allá de los cuales la utilidad marginal es baja. El uso de la formación de imágenes por moteado láser multiexposición también mejora la relación de contraste a ruido cuando se forman imágenes de microvasos (vasos de diámetro inferior a 30  $\mu\text{m}$ ) y, por lo tanto, puede usarse al formar imágenes de dichos microvasos. La angiogénesis es una condición caracterizada por la remodelación y el crecimiento de microvasos y, por lo tanto, es un objetivo prometedor para la formación de imágenes a través del esquema multiexposición.

## MEDICIONES CUANTITATIVAS DE FLUJO

El sistema y métodos presentes pueden usarse para inferir la distribución de flujo sanguíneo en diversas ramas de vasos sanguíneos en los puntos de ramificación de los vasos sanguíneos, es decir, en las uniones donde se distribuye o combina el flujo sanguíneo, usando la metodología mostrada en la figura 6. Los vasos sanguíneos pueden examinarse para detectar los valores de contraste de moteado láser a lo largo de su sección transversal, convertirlos a valores equivalentes de  $1/\tau_c$  según la ecuación 2, y analizarlos y/o representarlos como un perfil de corte transversal. Este perfil de sección transversal resultante es indicativo de las velocidades de flujo sanguíneo dentro del vaso y puede usarse para estimar el flujo sanguíneo a través del mismo. El flujo sanguíneo puede estimarse como el área bajo el perfil obtenido, o bien en su forma sin procesar, o después de ajustarse con una curva polinómica. Una vez hecho esto para todos los vasos en una unión, puede inferirse una distribución o contribución porcentual como la relación de cada flujo sanguíneo con el máximo de flujo sanguíneo en la unión. Este proceso puede realizarse en múltiples uniones para inferir la distribución del flujo en una red completa de ramas de vasos conectadas.

Puede emplearse un esquema de detección de bordes para destacar los bordes determinados de este modo, como se muestra en la figura 7. El gradiente de intensidad se evalúa como una primera derivada y se establece como umbral para identificar las arteriolas. Cuando se pasa del fondo a una arteriola se encuentra un borde negativo pronunciado y cuando se pasa de una arteriola al fondo se encuentra un borde positivo pronunciado. Aunque puede detectarse un borde al pasar de una vénula al fondo o viceversa, establecer un umbral adecuado elimina esos falsos positivos. Es de destacar que se aplican los mismos valores de umbrales a todas las imágenes en las que se ha usado el método, pero un usuario puede reservarse la flexibilidad para cambiar estos umbrales. Algunas veces, los gradientes entre los píxeles son pronunciados incluso dentro de una arteriola (a lo largo de la sección transversal) y dan como resultado bordes internos. Dichos falsos positivos se eliminan con la consideración de que un borde no puede tener píxeles oscuros absolutos en ambos lados.

Mediante la combinación de algunas de las características anteriores, el flujo sanguíneo y el calibre de las arteriolas pueden distinguirse (y, por lo tanto, evaluarse por separado) de los de las vénulas, una comparación que representa una gran promesa en el diagnóstico precoz de los trastornos vasculares y organovasculares (por ejemplo cerebrovasculares). De manera similar, el suministro de sangre de la duramadre puede distinguirse del de la corteza cerebral, dilucidándose de este modo información mucho más precisa sobre la migraña y otros estudios neurovasculares.

El sistema puede incorporar diodos emisores de luz o láser de longitud de onda seleccionable de pequeño tamaño para la iluminación. El diseño óptico innovador reduce el número de componentes ópticos y la longitud de trayectoria óptica. Pueden usarse sensores de imagen de semiconductor complementario de óxido metálico (CMOS) o dispositivos acoplados de carga (CCD) tradicionales para la adquisición de imágenes. Los lectores de imágenes

CMOS se están acercando a los sensores basados en CCD usados tradicionalmente en la calidad para formar imágenes de alta sensibilidad y bajo nivel de ruido. Además de ser compactos y de baja potencia, los lectores de imágenes CMOS ofrecen la capacidad de incorporar circuitos integrados en la misma oblea que el sensor de imagen. Esto añade funciones de procesamiento de imágenes al sistema en el propio plano de la imagen.

5 Dicho sistema tiene ventajas, tanto en el campo clínico como en el de la investigación. En escenarios clínicos, puede usarse en lugares con poca o ninguna infraestructura establecida. En escenarios de investigación, los presentes sistemas y métodos permitirán una gama de experimentos de formación de imágenes crónicas a partir de modelos animales despiertos y activos. Las técnicas de formación de imágenes actuales son limitadas ya que requieren anestesiar o inmovilizar al animal, lo que reduce la gama de experimentos conductuales o longitudinales que pueden realizarse.

10 Los presentes sistemas y métodos disfrutan de las ventajas de la formación de imágenes ópticas al ser respetuosos, mínimamente invasivos y rentables a largo plazo. No se requieren colorantes externos ya que el contraste para la formación de imágenes por moteado láser se obtiene moviendo los glóbulos rojos.

15 Las características descritas anteriormente pueden emplearse, solas o en combinación, en una multitud de aplicaciones biomédicas. Estas aplicaciones incluyen diagnósticos así como la monitorización intra y post operatoria. Las plataformas de investigación y los modelos animales también pueden beneficiarse de los presentes sistemas y métodos. Las relaciones de diámetro y de flujo de arteriola a vénula son valiosas pistas diagnósticas y/o predictivas en afecciones tales como las retinopatías diabéticas o hipertensivas. Los presentes sistemas y métodos pueden proporcionar dicha información y pueden ser útiles para asignar un riesgo temprano o un estado o progreso tardío de un paciente en estas condiciones. Los presentes sistemas y métodos también pueden ayudar a los cirujanos a identificar y cuantificar el flujo y el diámetro de las estructuras vasculares, tales como las arteriolas, los aneurismas y las malformaciones arteriovenosas. Además, esto puede hacerse antes, durante y después de la operación para evaluar los riesgos y la eficacia de la misma. Los presentes sistemas y métodos podrían aplicarse en cualquier situación en la que el diámetro o flujo vascular esté alterado, difiriendo posiblemente entre arterias y venas, o entre la vasculatura superficial y subsuperficial. El objetivo de la técnica de formación de imágenes son los vasos sanguíneos y estos vasos sanguíneos de los que se han formado imágenes podrían ser parte de cualquier tejido/órgano, incluidos, pero sin limitarse a, el cerebro, el ojo y la piel. Los vasos sanguíneos de los que se han formado imágenes podrían ser normales (saludables) o anormales (como en el caso de enfermedades o trastornos). La vasculatura anormal se produce en casos que incluyen, pero no se limitan a, derrames cerebrales, retinopatías diabéticas o hipertensivas, aneurismas, malformaciones arteriovenosas, neovascularización coroidea, de retina y corneal, así como algunas enfermedades de la piel. Los vasos sanguíneos de los que se han formado imágenes también podrían ser vasos recién brotados, como en el caso de los tumores o la curación de heridas. Los vasos sanguíneos de los que se han formado imágenes también podrían alterarse quirúrgicamente, como un aneurisma clipado o un injerto quirúrgico en caso de tratar la enfermedad de Moyamoya.

35 40 Las características de diversas realizaciones pueden combinarse e intercambiarse unas con otras mutatis mutandis.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema que comprende:

5 una primera fuente de luz colocada para emitir una luz láser hacia un objetivo;  
 una segunda fuente de luz colocada para emitir luz hacia el objetivo;  
 una cámara colocada para recibir la luz dispersada desde el objetivo; y  
 un procesador programado para:  
 10 recibir de la cámara al menos una imagen del objetivo iluminado por el láser;  
 a partir de la al menos una imagen del objetivo iluminado por el láser, obtener una imagen de contraste de  
 moteado láser del objetivo;  
 recibir de la cámara al menos una imagen del objetivo iluminado por la segunda fuente de luz;  
 15 dividir la imagen de contraste de moteado láser en subpartes y dividir en subpartes idénticas la al menos una  
 imagen del objetivo iluminado por la segunda fuente de luz;  
 determinar si cada subparte incluye una característica de un cierto tipo combinando cada subparte de la  
 imagen de contraste de moteado láser con la al menos una imagen del objetivo iluminado por la segunda  
 fuente de luz y comparando la combinación con uno o más criterios; y emitir como salida la localización y el  
 tipo de características detectadas en una subparte de las imágenes.

20 2. El sistema de la reivindicación 1, en el que el objetivo incluye vasculatura.

3. El sistema de la reivindicación 1, en el que el procesador está programado además para:

25 basándose en una o ambas de la imagen de contraste de moteado láser del objetivo y la al menos una imagen  
 del objetivo iluminado por la segunda fuente de luz, obtener una máscara característica; y  
 antes de dividir la imagen de contraste de moteado láser en subpartes, enmascarar la imagen de contraste de  
 moteado láser y la al menos una imagen del objetivo iluminado por la segunda fuente de luz.

30 4. El sistema de la reivindicación 3, en el que obtener la máscara característica comprende comparar la imagen de  
 contraste de moteado láser del objetivo y la al menos una imagen del objetivo iluminado por la segunda fuente de luz  
 con un criterio preseleccionado correspondiente a las características vasculares.

35 5. El sistema de la reivindicación 1, en el que el uno o más criterios están predeterminados para distinguir el flujo  
 sanguíneo arterial del flujo sanguíneo venoso.

6. El sistema de la reivindicación 1, en el que la combinación comprende una resta digital.

40 7. El sistema de la reivindicación 6, en el que la combinación comprende restar el resultado de una función  
 matemática de los valores en la imagen de contraste de moteado láser del resultado de una función matemática de  
 los valores en la al menos una imagen del objetivo iluminado por la segunda fuente de luz.

45 8. El sistema de la reivindicación 7, en el que el uno o más criterios son aquellos en los que un valor predeterminado  
 es menor que el valor de la al menos una imagen del objetivo iluminado por la segunda fuente de luz en una  
 localización específica elevado a un exponente predeterminado y multiplicado por un número predeterminado menos  
 el valor de la imagen de contraste de moteado láser en la misma localización específica elevado al mismo exponente  
 y multiplicado por un número predeterminado.

50 9. El sistema de la reivindicación 1, en el que el procesador está programado además para:

determinar una velocidad de flujo sanguíneo en una localización específica en la imagen de contraste de  
 moteado láser; y  
 emitir como salida la velocidad de flujo sanguíneo y la localización correspondiente; y, opcionalmente,  
 55 en donde el procesador está programado además para determinar la distribución del flujo sanguíneo dentro de  
 una red ramificada de características detectadas.

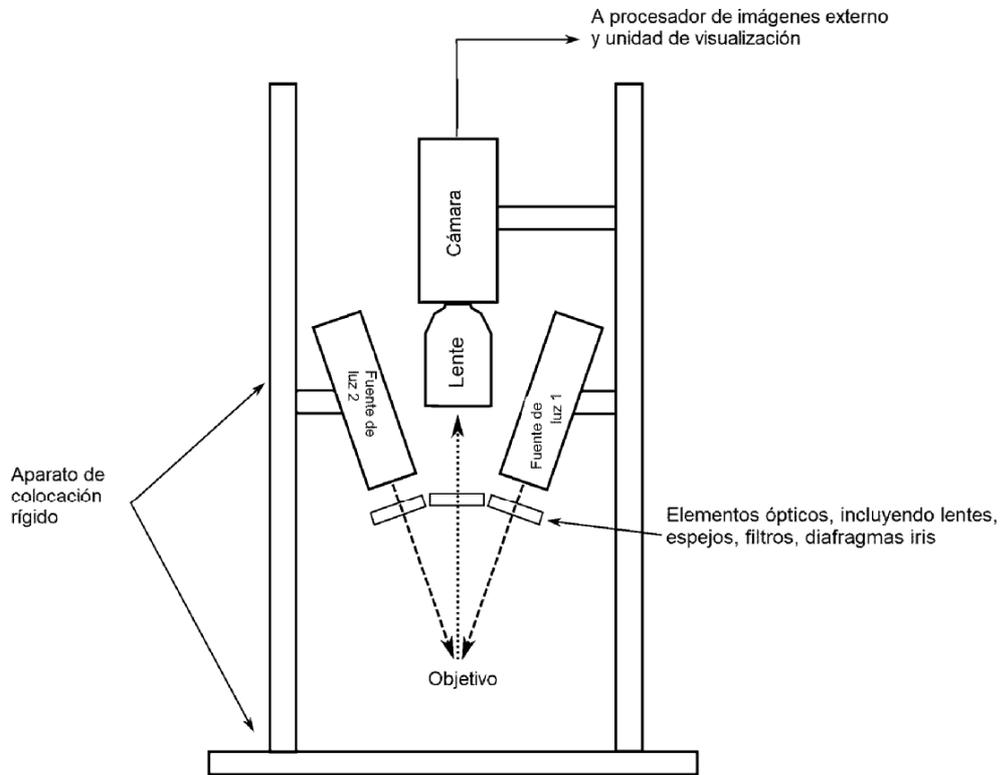
10. El sistema de la reivindicación 1, en el que el procesador está programado además para:

60 recibir de la cámara múltiples imágenes del objetivo iluminado por el láser en múltiples momentos diferentes; y  
 a partir de las múltiples imágenes del objetivo iluminado por el láser, obtener múltiples imágenes de contraste de  
 moteado láser, cada una correspondiente a un momento diferente.

11. El sistema de la reivindicación 1, en el que la segunda fuente de luz emite luz láser y, opcionalmente, en el que  
 la primera fuente emite luz láser de una longitud de onda diferente a la luz láser emitida por la segunda fuente.

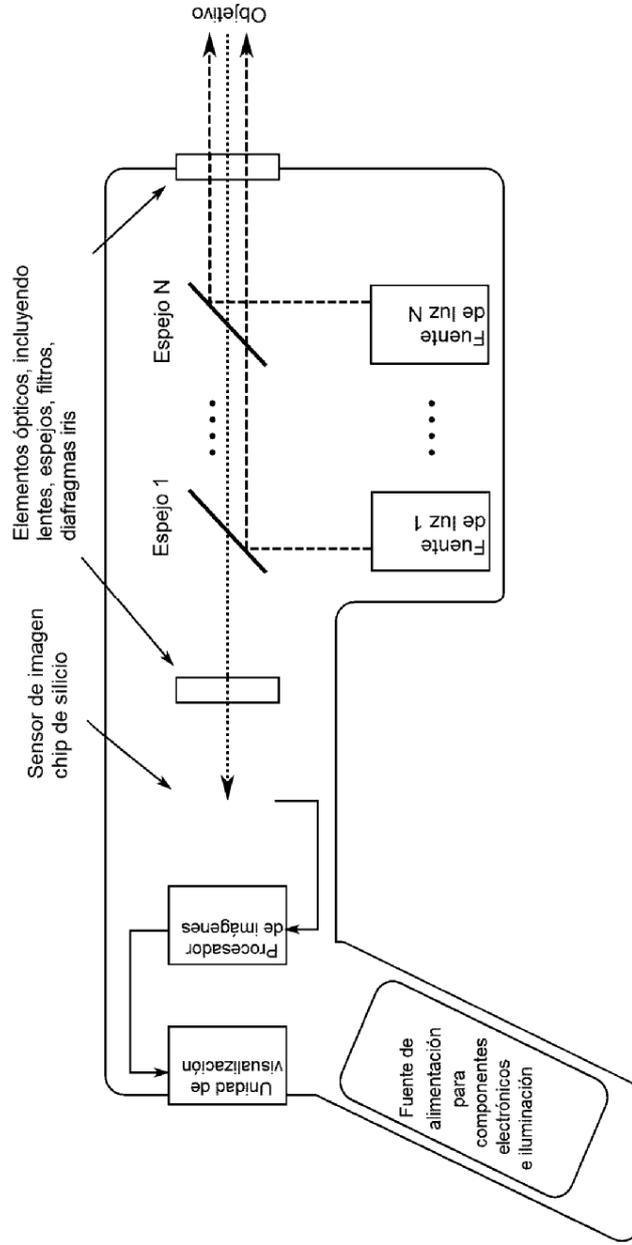
65

12. El sistema de la reivindicación 1, en el que una característica detectada comprende flujo sanguíneo y el procesador está programado además para calcular y emitir como salida la cantidad de flujo sanguíneo en la característica detectada en función del aspecto de la característica en la imagen de contraste de moteado láser.
- 5 13. El sistema de la reivindicación 12, en el que una característica detectada comprende flujo sanguíneo y el procesador está programado además para calcular y emitir como salida la cantidad de flujo sanguíneo en la característica detectada en función de la posición dentro de la característica detectada.
- 10 14. El sistema de la reivindicación 1, en el que la obtención de una imagen de contraste de moteado láser del objetivo comprende combinar una pluralidad de imágenes de contraste de moteado láser del objetivo que tienen una pluralidad de tiempos de exposición.
15. El sistema de la reivindicación 1, en el que
- 15 la cámara comprende un detector de luz CMOS; y  
la primera fuente de luz es un diodo emisor de láser.
- 20 16. El sistema de la reivindicación 1, en el que el procesador está programado además para utilizar un algoritmo de detección de bordes para calcular y emitir como salida un mapa del flujo sanguíneo arterial o venoso en el objetivo y, opcionalmente, en el que el procesador está programado además para esqueletizar el mapa calculado.

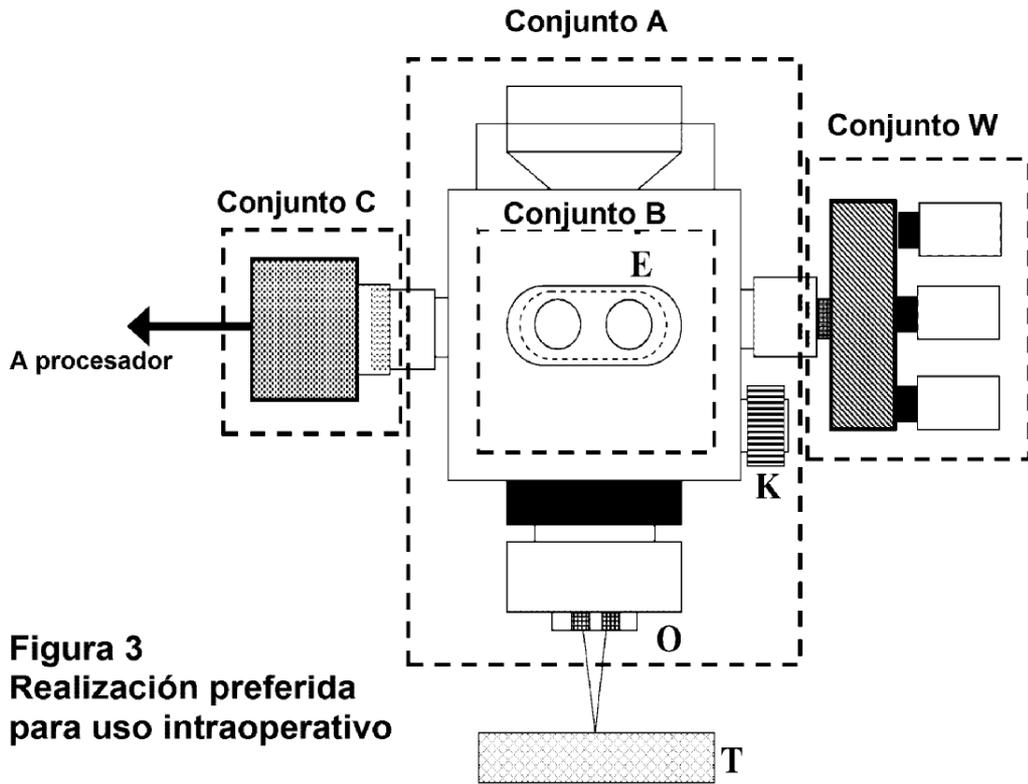


**Figura 1**

**Formación de imágenes por moteado láser multimodal en la mesa de trabajo**



**Figura 2**  
**Dispositivo portátil**



**Figura 3**  
**Realización preferida**  
**para uso intraoperativo**

Conjunto A: un microscopio quirúrgico convencional

Conjunto B: ópticos modificados (una disposición de lentes, espejos, aperturas y filtros) para enfocar la luz en el objetivo y adquisición de imágenes por la cámara

Conjunto C: cámara con elementos ópticos asociados, tales como un control de apertura y obturador

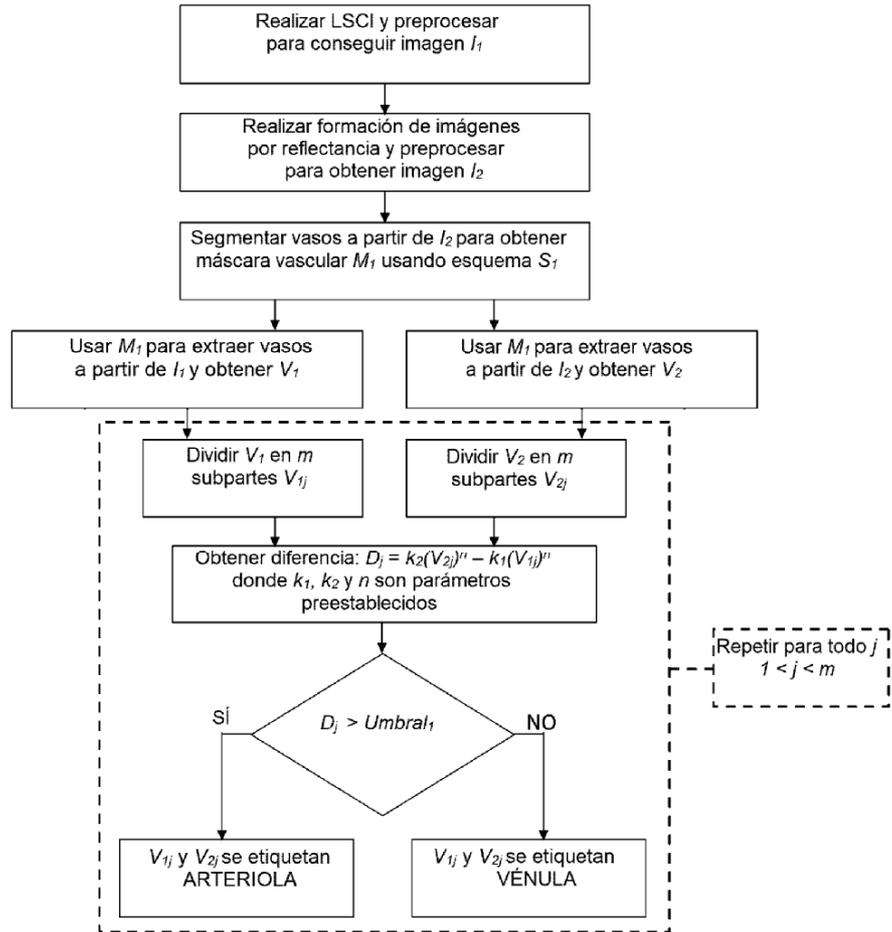
Conjunto W: rueda de iluminación con múltiples fuentes de iluminación montadas, completada con los filtros y ópticos de enfoque necesarios

E: ocular

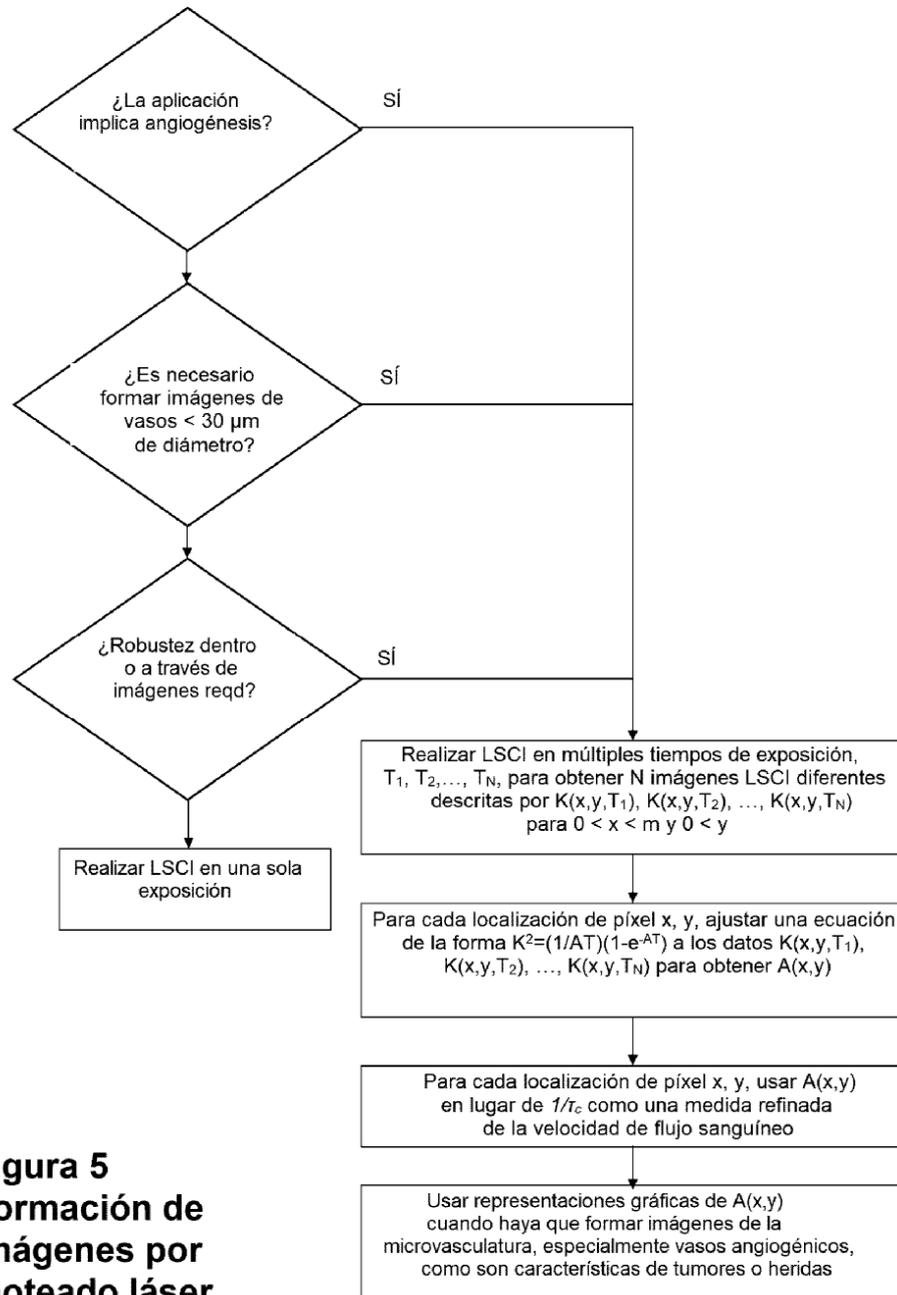
K: botón amplificador

O: lente de objetivo

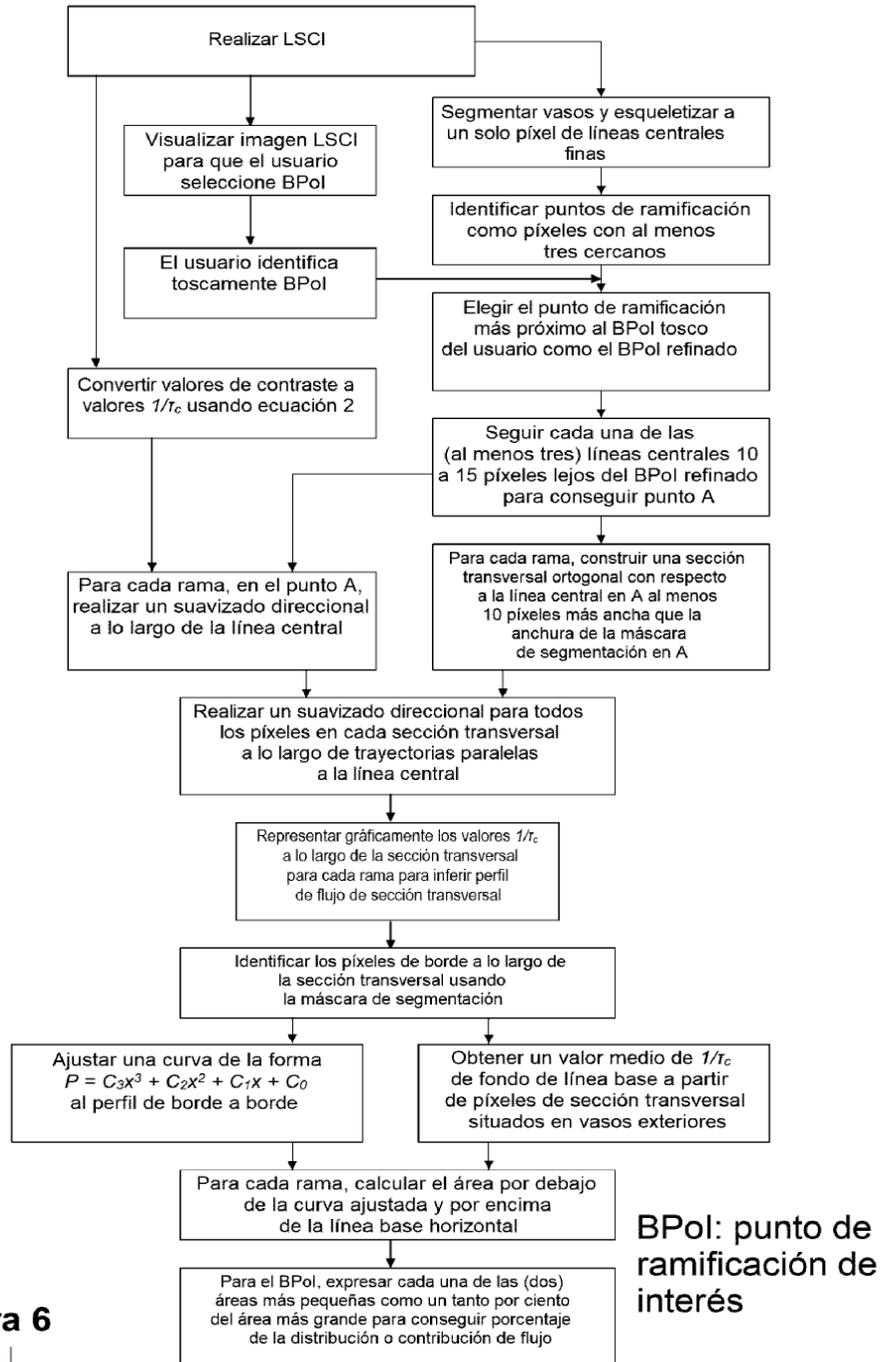
T: tejido objetivo



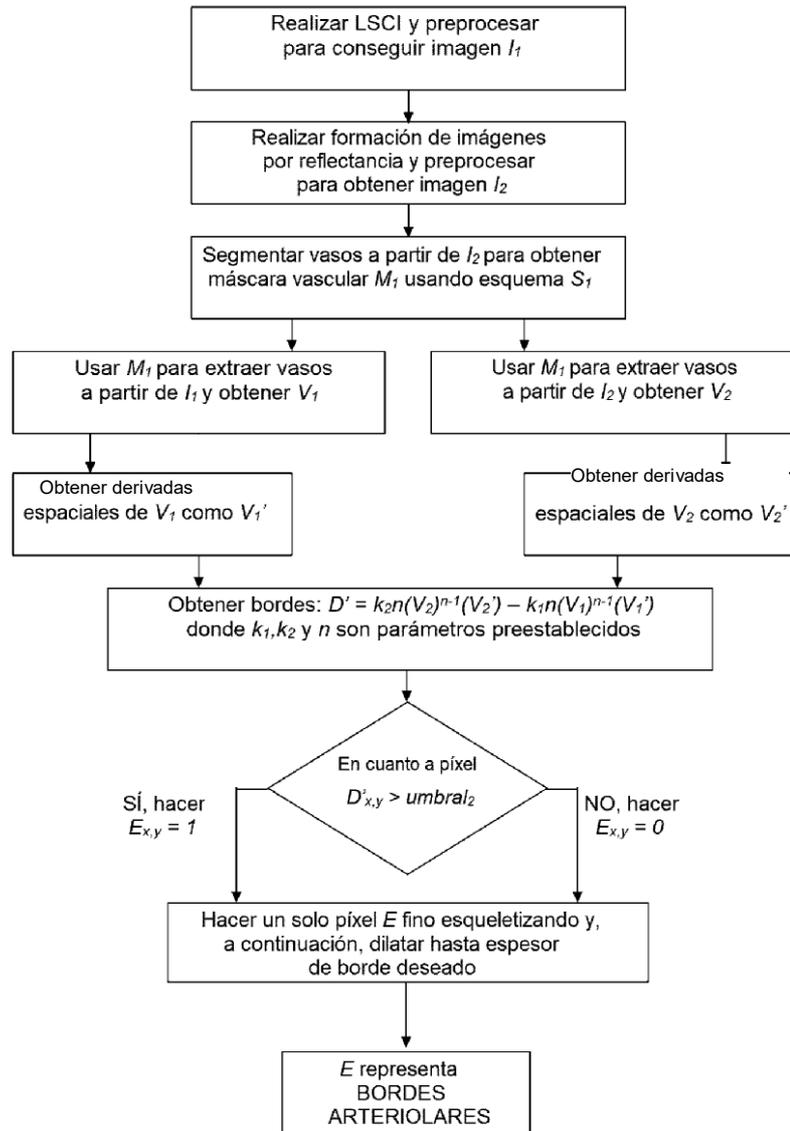
**Figura 4**  
**Metodología de extracción de características en lo que respecta a la clasificación arteriola/vénula**



**Figura 5**  
**Formación de imágenes por moteado láser multiexposición**



**Figura 6**  
**Metodología de estimulación de flujo**



**Figura 7**  
**Metodología de extracción de borde característico con respecto al cálculo e indicación de arteriola/vénula**