

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 070**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2013 PCT/EP2013/058352**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13160279**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2013 E 13717530 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2840953**

54 Título: **Sistema de formación de imágenes de fluorescencia para un bloque quirúrgico**

30 Prioridad:

25.04.2012 FR 1253786

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

24.09.2018

73 Titular/es:

**FLUOPTICS (100.0%)
7 Parvis Louis Néel
38040 Grenoble, FR**

72 Inventor/es:

**RIZO, PHILIPPE y
MANGERET, NORMAN**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 683 070 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema de formación de imágenes de fluorescencia para un bloque quirúrgico.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un sistema de formación de imágenes de fluorescencia para un bloque quirúrgico que comprende un dispositivo de iluminación de bloque quirúrgico y un dispositivo de formación de imágenes médicas de fluorescencia.

10

Antecedentes de la invención

La formación de imágenes médicas de fluorescencia es una técnica prometedora, en particular en las intervenciones quirúrgicas, para guiar la acción del cirujano.

15

Esta técnica se basa en la administración al paciente de una sustancia que comprende un marcador fluorescente, por ejemplo para observar un órgano o un tejido diana que debe ser objeto de la intervención quirúrgica, o para observar un flujo seguido por el marcador.

20

Gracias a la presencia del marcador fluorescente en o cerca del órgano o del tejido diana, la iluminación de la región del paciente que comprende el órgano tiene como efecto excitar el marcador, que emite a su vez una radiación a una longitud de onda ligeramente superior a la de la longitud de onda de excitación.

25

Las principales aplicaciones se encuentran en el campo del infrarrojo cercano (NIR o "Near InfraRed" según la terminología anglosajona), es decir que la radiación de excitación y la radiación de fluorescencia se sitúan en el rango de longitudes de onda comprendidas entre 700 y 900 nm.

30

Una vez detectada, la radiación fluorescente puede superponerse a una imagen del órgano en cuestión, para visualizar el órgano o el tejido diana con respecto a la parte externa visible del órgano.

35

La solicitante proporciona así un dispositivo de formación de imágenes médicas de fluorescencia comercializado bajo la denominación Fluobeam™.

40

El principio de la formación de imágenes de fluorescencia se ilustra de manera esquemática en la figura 1.

45

El dispositivo de formación de imágenes I comprende una fuente luminosa S destinada a excitar el marcador fluorescente que se encuentra en una región O de la cual se desea obtener unas imágenes (pudiendo el marcador estar concentrado en esta región o pasar por ella siguiendo un flujo), teniendo la radiación L_s procurada por la fuente luminosa por efecto hacer fluorescente dicho marcador.

50

En las aplicaciones médicas, la región O se sitúa generalmente bajo la piel P de un paciente.

55

Se hace fluorescente mediante la administración al paciente de una sustancia que comprende un marcador fluorescente, de manera que el marcador se concentrará o pasará por la región O, y mediante la excitación del marcador por la radiación emitida por la fuente luminosa S.

60

El dispositivo I comprende, por otro lado, un detector D adaptado para detectar y registrar la radiación fluorescente L_F emitida por el marcador situado en la región O y excitado por la fuente S.

65

El detector comprende, por ejemplo, una cámara CCD.

Con este fin, se filtra (filtro F_S) la fuente luminosa S con el fin de excitar el marcador fluorescente con una radiación L_E que no contiene longitudes de onda que corresponden a la fluorescencia a medir.

70

Por ejemplo, cuando la fluorescencia a medir está en el infrarrojo cercano (es decir un campo de longitudes de onda comprendido entre 700 y 900 nm), es necesario suprimir totalmente las longitudes de onda en el campo de fluorescencia, no sólo en la radiación de excitación, sino también en la luz ambiente.

75

En efecto, en el caso contrario, estas longitudes de onda serían detectadas por el detector D y generarían ruido en la imagen de fluorescencia, perjudicando la calidad de ésta.

80

Aguas arriba del detector D, el dispositivo comprende un filtro F_D adaptado para dejar pasar hacia el detector sólo los fotones L_F cuya longitud de onda es la de la fluorescencia.

85

Para la fluorescencia en el infrarrojo cercano, el filtro F_D es generalmente un filtro paso alto, que transmite todas las longitudes de onda superiores a un umbral dado.

La figura 2 ilustra el principio de filtrado de un dispositivo de formación de imágenes de fluorescencia de este tipo y presenta las curvas de transmisión T en función de la longitud de onda λ para la luz ambiente (curva f_A), la fuente de excitación (curva f_E) y el detector (curva f_D).

5

En el ejemplo ilustrado en esta figura, la longitud de onda de excitación es de 780 nm, la luz ambiente se filtra de manera que comprenda esencialmente unas longitudes de onda comprendidas entre 400 y 750 nm, mientras que se filtra el detector para recibir todas las longitudes de onda superiores a 820 nm aproximadamente.

10

En una intervención quirúrgica, se instala al paciente en una mesa en un bloque quirúrgico y se ilumina la zona a operar por un dispositivo de iluminación específico presente en el bloque.

15

Este dispositivo puede ser, por ejemplo, un dispositivo de iluminación designado comúnmente mediante el término "escialítico", que se presenta en forma de una cúpula llevada por un brazo y orientada en dirección al paciente de manera que evite cualquier zona de sombra.

20

El dispositivo de formación de imágenes de fluorescencia descrito anteriormente se instala también en el bloque quirúrgico, y se posiciona de manera que visualice convenientemente la región del paciente de la que se desea obtener imágenes y que se detecte la fluorescencia emitida por esta región.

25

La fuente luminosa de excitación puede estar fijada, por ejemplo, al propio escialítico mediante un sistema de fijación apropiado.

30

Debido a su potencia tan alta (típicamente entre 40 y 150 kLux), la iluminación del bloque quirúrgico es susceptible de perturbar la detección de la radiación de fluorescencia produciendo unos fotones que serán detectados por el detector.

35

Para no deteriorar la calidad de la imagen de fluorescencia, es necesario filtrar la luz proporcionada por el escialítico para que no contenga longitudes de onda que corresponden a la fluorescencia a medir.

40

Ahora bien, a 150 kLux, incluso una mínima fuga de luz que procede de la iluminación del bloque quirúrgico, en el rango de longitudes de ondas medido por el detector a través de su filtro, es susceptible de limitar la calidad de las imágenes de fluorescencia.

45

Por otro lado, las exigencias en términos de calidad de la iluminación del bloque quirúrgico son drásticas.

50

Se puede citar para ello la normativa NF EN 60601-2-41 relativa a las reglas particulares de seguridad para las iluminaciones quirúrgicas y las iluminaciones de diagnóstico.

55

Así, la luz emitida es luz blanca que debe presentar una temperatura de color comprendida generalmente entre 3000 K y 6700 K.

60

Además, la normativa estipula que el índice de reproducción cromática (IRC) debe estar comprendido entre el 85 y el 100%, preferentemente del orden del 95%.

65

Por consiguiente, el filtrado de la luz emitida por el escialítico no debe conducir a una degradación de las características mencionadas anteriormente.

70

Por otro lado, debido a la gran superficie a filtrar para un escialítico (del orden de 0,5 m²), es necesario diseñar un filtro que sea poco costoso.

75

Ya se han descrito unos dispositivos de formación de imágenes de fluorescencia para guiar intervenciones quirúrgicas.

80

Algunos sistemas, en particular el sistema PDETM propuesto por Hamamatsu y el sistema SPYTM propuesto por Novadaq se libran de la influencia de la luz blanca apagando el escialítico durante la utilización del sistema de formación de imágenes de fluorescencia.

85

Sin embargo, la extinción de la iluminación se presta mal a una intervención quirúrgica.

90

Se han diseñado otros dispositivos de tratamiento de fluorescencia para proporcionar una iluminación en continuo.

95

En particular, el dispositivo FlareTM, así como su variante Mini-FlareTM, han sido objeto de varias publicaciones.

100

Para una utilización en bloque quirúrgico, se filtra la luz blanca emitida por el escialítico o el dispositivo de

5 formación de imágenes a partir de la longitud de onda de excitación, de manera que no contenga fotones de una longitud de onda superior a la longitud de onda de excitación que, para los dispositivos Flare™ y Mini-Flare™ pueden ser de 670 o 760 nm [1]. La referencia [1] describe un sistema tal como se define en el preámbulo de la reivindicación independiente 1. El principio de filtrado del sistema de iluminación adaptado al dispositivo Flare™ se describe en [2].

Se filtra el detector de la fluorescencia a 700 nm con un filtro paso banda de 689 a 725 nm, mientras que se filtra el detector de la fluorescencia a 800 nm con un filtro paso banda de 800 a 848 nm.

10 Estos filtros paso banda están destinados a permitir sólo la detección de las longitudes de onda que corresponden a la señal de fluorescencia, eliminando las longitudes de onda superiores.

El principio de filtrado del sistema de iluminación adaptado al dispositivo Mini-Flare™ se describe en [3].

15 En este dispositivo, un único detector está destinado a detectar las longitudes de onda de fluorescencia alrededor de 700 nm y de 800 nm.

El detector es filtrado por un filtro doble paso banda, con una primera banda pasante comprendida entre 689 y 725 nm, y una segunda banda pasante comprendida entre 803 y 853 nm.

20 Los filtros paso banda utilizados para los dispositivos Flare™ y Mini-Flare™ están comercializados por la compañía Chroma bajo la referencia HQ 817/25.

Un dispositivo competitivo, propuesto por la compañía SurgOptics, se describe en [4].

25 La fuente luminosa de excitación es un diodo láser a una longitud de onda de 750 nm, mientras que se proporciona la iluminación del bloque quirúrgico mediante una lámpara halógena que emite luz blanca.

30 Se coloca un filtro paso banda Chroma HQ 795/50 aguas arriba del detector para evitar transmitir a éste unas longitudes de onda superiores a la longitud de onda de fluorescencia.

Sin embargo, para todos los dispositivos descritos anteriormente, se puede observar en las imágenes obtenidas un fondo de fluorescencia que disminuye el contraste con la fluorescencia emitida por el órgano o el tejido de interés.

35 Los autores atribuyen generalmente este fenómeno a la autofluorescencia de los tejidos.

Sin embargo, para las longitudes de onda del infrarrojo cercano consideradas, la autofluorescencia es insignificante y no puede explicar por sí sola el fondo de fluorescencia observado.

40 Otra hipótesis para explicar esta calidad insatisfactoria de las imágenes puede ser un filtrado insuficiente de la fuente luminosa de excitación.

45 En cualquier caso, sigue existiendo, por lo tanto, la necesidad de mejorar la calidad de las imágenes de fluorescencia en un contexto de bloque quirúrgico.

50 Un objetivo de la invención es, por lo tanto, proponer un sistema de iluminación y de filtración de bloque quirúrgico adaptado a la utilización de un dispositivo de formación de imágenes de fluorescencia, y que permita, en particular, optimizar la calidad de la imagen de fluorescencia, incluso en presencia de una iluminación intensa y continua del campo quirúrgico.

Otro objetivo de la invención es proponer un sistema de filtrado que pueda ser fácilmente adaptado a los equipos de iluminación de bloque quirúrgico existentes y a un coste moderado.

55 **Breve descripción de la invención**

Con este fin, se propone un sistema de formación de imágenes de fluorescencia para un bloque quirúrgico que comprende un dispositivo de iluminación de bloque quirúrgico apto para emitir una luz blanca y un dispositivo de formación de imágenes de fluorescencia,

60 comprendiendo dicho dispositivo de formación de imágenes de fluorescencia:

- una fuente luminosa apta para emitir una radiación de excitación de un marcador fluorescente en un rango de longitudes de onda de emisión comprendido entre 600 y 900 nm,
- un detector adaptado para detectar la radiación fluorescente emitida por dicho marcador bajo el efecto de

65

una excitación por dicha fuente luminosa,

- un filtro del detector que comprende un filtro paso alto o paso banda adaptado para bloquear la radiación de excitación y transmitir al detector los fotones cuya longitud de onda está incluida en el rango de longitudes de onda de la radiación fluorescente emitida por dicho marcador,

comprendiendo, por otro lado, el sistema de formación de imágenes un filtro paso bajo dispuesto delante del dispositivo de iluminación y cuya longitud de onda de corte es inferior al rango de emisión del marcador fluorescente, pudiendo dicho filtro paso bajo, sin embargo, presentar una subida o unas fluctuaciones de la atenuación para unas longitudes de onda superiores al rango de emisión del marcador fluorescente.

De acuerdo con la invención, el filtro del detector comprende un filtro paso bajo combinado con el filtro paso alto o paso banda de tal manera que, en un rango de longitudes de onda que se extiende a partir de una longitud de onda de corte superior del filtro del detector inferior a la longitud de onda a partir de la cual se observa una subida o unas fluctuaciones de la atenuación del filtro paso bajo del dispositivo de iluminación, el producto de la atenuación del filtro del detector y de la atenuación del filtro paso bajo del dispositivo de iluminación conduce a una atenuación por un factor de por lo menos 10^6 .

En el presente texto, el término "filtro" puede abarcar un filtro elemental o una combinación de filtros.

Como se explica en detalle más adelante, este filtrado del detector tiene por efecto suprimir un sesgo y ruido de fondo debidos a la subida del filtro paso bajo del dispositivo de iluminación que deja pasar una luz parásita suficientemente intensa, debido a la intensidad de la iluminación del bloque quirúrgico, para enmascarar una parte de los fotones de fluorescencia que proceden de las zonas profundas, y que son por lo tanto poco numerosos.

Gracias a esta filtración, el detector es más sensible a la señal de fluorescencia que procede de las capas profundas, y produce unas imágenes más contrastadas.

Por otro lado, en la medida en la que esta filtración se aplica al detector, que presenta una superficie reducida, su utilización no grava el coste del sistema.

Según un modo de realización de la invención, la longitud de onda de la radiación de excitación está comprendida entre 630 y 810 nm.

De manera preferida, el ancho de la banda en la que el filtro del detector transmite la radiación fluorescente está comprendido entre 50 y 70 nm.

Según una forma de realización particularmente ventajosa de la invención, el rango de longitudes de onda en el que el producto de la atenuación del filtro del detector y de la atenuación del filtro paso bajo del dispositivo de iluminación conduce a una atenuación por un factor de por lo menos 10^6 se extiende por lo menos hasta la longitud de onda límite de detección del detector.

Así, el rango de longitudes de onda en el que el producto de la atenuación del filtro del detector y de la atenuación del filtro paso bajo del dispositivo de iluminación conduce a una atenuación por un factor de por lo menos 10^6 se extiende preferentemente por lo menos hasta 1000 nm, y de manera aún más preferida hasta 1150 nm.

Por otro lado, en el rango de longitudes de onda transmitidas por el filtro del detector, el filtro paso bajo del dispositivo de iluminación presenta una atenuación por un factor de por lo menos 10^6 .

El dispositivo de iluminación puede comprender una cúpula de iluminación que puede ser posicionada por un brazo articulado.

De manera alternativa, el dispositivo de iluminación puede comprender una lámpara frontal destinada a estar dispuesta sobre la cabeza del cirujano.

Según un modo de realización, el dispositivo de iluminación está adaptado para proporcionar una iluminación continua.

Según otro modo de realización, el dispositivo de iluminación está adaptado para proporcionar una iluminación pulsada.

Preferentemente, el dispositivo de iluminación comprende unos diodos electroluminiscentes.

Por otro lado, la potencia del dispositivo de iluminación es ventajosamente superior o igual a 40 kLux.

El detector puede ser una cámara CCD o CMOS.

5 Según un modo de realización particular, la longitud de onda de excitación es de 780 nm y el filtro del detector transmite la radiación en una banda comprendida entre 820 y 850 nm.

Según otro modo de realización, la longitud de onda de excitación es de 750 nm y el filtro del detector transmite la radiación en una banda comprendida entre 780 y 870 nm.

10 **Breve descripción de los dibujos**

Otras características y ventajas de la invención se desprenderán de la descripción detallada siguiente, en referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- 15 - la figura 1 es un esquema de principio del dispositivo de formación de imágenes de fluorescencia,
- la figura 2 es un gráfico que presenta el principio de la filtración de la luz ambiente, de la luz de excitación y del detector en el marco de la formación de imágenes de fluorescencia,
- 20 - la figura 3 es un esquema de principio de un sistema de formación de imágenes según la invención,
- las figuras 4A y 4B presentan respectivamente los espectros de iluminación de bloque quirúrgico por unas lámparas halógenas y por unos diodos electroluminiscentes,
- 25 - la figura 5 ilustra la curva de transmisión de un filtro paso bajo utilizado en iluminaciones de bloque quirúrgico existentes y que presentan unos rebotes de la atenuación entre 800 y 900 nm,
- la figura 6 ilustra la curva de transmisión de un filtro paso bajo que se puede utilizar para filtrar la iluminación del bloque quirúrgico,
- 30 - la figura 7A y 7B ilustran las curvas de transmisión de filtros paso banda empleados para filtrar el detector de algunos dispositivos de formación de imágenes de fluorescencia del mercado,
- la figura 8A ilustra la curva de sensibilidad de un sensor CCD del detector en función de la longitud de onda,
- 35 - la figura 8B ilustra la curva de la eficacia cuántica de un sensor CMOS del detector en función de la longitud de onda,
- 40 - las figuras 9A a 9c ilustran respectivamente las curvas de transmisión del filtro paso bajo de la iluminación de bloque quirúrgico, del filtro paso banda del detector según un modo de realización de la invención, y del filtro paso banda del detector,
- 45 - las figuras 10A y 10B son unas imágenes de fluorescencia obtenidas respectivamente con un sistema de filtración del detector según el estado de la técnica y con un sistema de acuerdo con la invención,
- la figura 11 presenta unos histogramas obtenidos respectivamente con un sistema de filtración del detector según el estado de la técnica y con un sistema de acuerdo con la invención.

50 **Descripción detallada de la invención**

La figura 3 es un esquema de conjunto del sistema según un modo de realización de la invención.

55 Este sistema comprende un dispositivo B de iluminación de bloque quirúrgico y un dispositivo I de formación de imágenes de fluorescencia, orientados hacia una región O que simboliza una parte de un paciente (ser humano o animal) de la cual se desea obtener unas imágenes de fluorescencia, y en la que se inyecta con este fin un marcador fluorescente.

60 Dicho dispositivo I de formación de imágenes de fluorescencia es ventajosamente un dispositivo comercializado por la solicitante bajo el nombre de FluobeamTM.

65 Este dispositivo I comprende una fuente luminosa S apta para emitir una radiación de excitación L_E del marcador fluorescente situado o que pasa por la región O a observar en un rango de longitudes de onda de emisión L_F comprendido entre 600 y 900 nm, y un detector D adaptado para detectar la radiación fluorescente L_F emitida por dicho marcador bajo el efecto de una excitación por dicha fuente luminosa S.

Para efectuar la medición de fluorescencia, se filtra el detector mediante un filtro F_D que elimina las longitudes de onda de la radiación visible, que corresponden a la iluminación del bloque quirúrgico, dejando al mismo tiempo pasar las longitudes de onda del infrarrojo cercano que corresponden a la fluorescencia.

5 Según un modo de realización preferido, el filtro del detector comprende un filtro paso banda F_{D1} cuya banda pasante está situada en las longitudes de onda del infrarrojo cercano que corresponden a la fluorescencia. Un ejemplo de curva de transmisión de este filtro paso banda se presenta en las figuras 7A y 7B, que se comentan más adelante.

10 De manera alternativa, el filtro del detector puede transmitir también las longitudes de onda inferiores a la radiación visible sin apartare por ello del marco de la presente invención. Sin embargo, en aras de la brevedad, se podrá utilizar en la continuación del texto la expresión "paso banda" para estas dos variantes.

15 El filtro F_D puede estar constituido así por una combinación de filtros que permiten obtener los intervalos de atenuación y de transmisión deseados.

20 Según una forma de realización de la invención, ilustrada en la figura 3, el dispositivo de iluminación de bloque quirúrgico es un escialítico, es decir una fuente luminosa de gran dimensión destinada a iluminar el campo quirúrgico con una luz blanca evitando cualquier zona de sombra constituida por ejemplo por la cabeza y las manos del cirujano, los instrumentos empleados, etc.

Se trata de una fuente luminosa muy potente (40 kLux o más, frecuentemente hasta 150 kLux).

25 La normativa NF EN 60601-2-41 citada anteriormente impone por otro lado el respeto de un cierto rango de temperatura de color, así como de un cierto rango de índice de reproducción cromática (IRC).

30 En la actualidad, la temperatura de color debe estar comprendida generalmente entre 3000 K y 6700 K y el índice de reproducción cromática debe estar comprendido entre el 85 y el 100%, preferentemente del orden del 95%.

El escialítico se presenta generalmente en forma de una cúpula que comprende una pluralidad de lámparas.

35 Esta cúpula generalmente es solidaria a un brazo articulado fijado al techo o a cualquier soporte apropiado del bloque quirúrgico, de manera que pueda ser orientada hacia la zona de intervención para proporcionar al cirujano una iluminación con el mejor contraste posible.

Según otra forma de realización de la invención (no ilustrada), el dispositivo de iluminación de bloque quirúrgico es una lámpara frontal que está destinada a ser colocada sobre la cabeza del cirujano.

40 Salvo el hecho de que el haz luminoso esté más focalizado con lámpara frontal de este tipo que con un escialítico, las restricciones relacionadas con la calidad de la iluminación (en particular en términos de potencia, de temperatura de color y de índice de reproducción cromática) son las mismas para estos dos tipos de dispositivos.

45 En consecuencia, la solución de filtración según la invención y que se describe en detalle más adelante se aplica para cualquier dispositivo de iluminación de bloque quirúrgico, ya se trate de un escialítico o de una lámpara frontal.

50 Las iluminaciones de bloque quirúrgico actuales comprenden o bien unas lámparas halógenas, o bien unos diodos electroluminiscentes (LED), tendiendo estos últimos a sustituir a las primeras.

La figura 4A presenta el espectro de una iluminación de tipo halógeno, que presenta un índice de reproducción cromática de 91,5, un flujo luminoso por unidad de superficie de 66 kLux y una temperatura de color de 4000 K.

55 La figura 4B presenta el espectro de una iluminación de diodos electroluminiscentes (LED), que presenta un índice de reproducción cromática de 90,5, un flujo luminoso por unidad de superficie de 60 kLux y una temperatura de color de 3719 K.

60 La comparación de estos dos espectros muestra que la iluminación con LED proporciona un nivel de luz para las longitudes de onda superiores a 700 nm mucho más bajo que la iluminación halógena.

65 Por lo tanto, es ventajoso, para utilizar el dispositivo de formación de imágenes de fluorescencia en el infrarrojo cercano en bloque quirúrgico, elegir una iluminación con LED permitiendo ésta eliminar más fácilmente la componente infrarroja.

Para evitar que las longitudes de onda infrarroja del dispositivo de iluminación se transmitan, se coloca delante

de éste un filtro paso bajo F_B , cuya frecuencia de corte es del orden de 700 a 750 nm.

La figura 5 presenta el espectro de un filtro interferencial paso bajo utilizado comúnmente para cortar el infrarrojo cercano de la iluminación de bloque quirúrgico.

5 Debido a la gran superficie del dispositivo de iluminación (típicamente del orden de $0,5 \text{ m}^2$), la solución técnica más razonable económicamente para la filtración de la iluminación de bloque quirúrgico es la utilización de un filtro interferencial de bajo coste.

10 Sin embargo, en este tipo de filtro, se observan rebotes (designados mediante las flechas) de la atenuación entre 800 y 900 nm, que generan luz parásita en las longitudes de onda de fluorescencia.

Un filtro de este tipo no es por lo tanto utilizable para la aplicación considerada.

15 Se elige por lo tanto un filtro interferencial más eficaz en el rango de longitudes de onda de fluorescencia, que permite filtrar la iluminación del escialítico o de la lámpara frontal de manera muy franca en un rango de longitudes de ondas por encima de 700 o 750 nm, con el fin de no deteriorar el índice de reproducción cromática o por lo menos poder restaurarlo añadiendo una componente roja.

20 El experto en la materia sabrá seleccionar, de entre los filtros comercializados del mercado, un filtro que presenta las prestaciones requeridas, o hacer fabricar por una compañía especializada el filtro adecuado en base a las especificaciones.

25 La figura 6 presenta el espectro de un filtro interferencial que se puede utilizar para filtrar el escialítico o la lámpara frontal para la realización de la invención.

Éste presenta una buena atenuación entre 800 y 900 nm, pero un aumento significativo (designado por las flechas) de la atenuación por encima de 900 nm.

30 Cuando se filtra el escialítico o la lámpara frontal mediante este tipo de filtro, existe por lo tanto, en el espectro de iluminación, luz parásita en las grandes longitudes de onda del infrarrojo cercano, es decir alrededor de 900 nm.

Esta luz parásita está designada por la referencia L_{para} en la figura 3.

35 Como se observará más adelante, este aumento puede ser compensado por un filtrado paso bajo del detector que corta las longitudes de onda elevadas correspondientes.

Por otro lado, de manera conocida, el filtrado del detector D comprende generalmente un filtro paso banda F_{D1} destinado a que solo se detecten los fotones que corresponden a la fluorescencia L_F emitida por el marcador.

40 De manera general, es apropiado un ancho de banda pasante del orden de 50 a 70 nm, siendo el valor de las longitudes de onda de corte inferior y superior (anotadas respectivamente λ_{inf} y λ_{sup}) seleccionado en función del espectro de emisión de fluorescencia del marcador considerado.

45 Ahora bien, los inventores han constatado que los filtros paso banda utilizados en los dispositivos del mercado presentaban en realidad un aumento o unos rebotes de la atenuación para las longitudes de onda comprendidas entre 800 y 1000 nm.

50 La figura 7A presenta así el espectro de un filtro Chroma HQ817-25 que se utiliza por ejemplo en los sistemas FlareTM y Mini-FlareTM descritos anteriormente.

Se observa una atenuación muy buena entre 850 y 1040 nm, pero unos rebotes importantes (designados por las flechas) a partir de 1050 nm.

55 La figura 7B presenta, por su parte, el espectro de un filtro Chroma HQ765/50 que se utiliza por ejemplo en el sistema SurgOptix mencionado anteriormente.

Se observa una atenuación muy buena entre 830 y 940 nm, pero unos rebotes significativos (designados por las flechas) entre 950 y 1050 nm).

60 No es habitual interesarse por el comportamiento de los filtros en las longitudes de onda superiores a 900 nm.

En efecto, se considera habitualmente que para estas longitudes de onda, la sensibilidad de los detectores (sensores CCD o CMOS) es baja y que los LED de la iluminación del bloque quirúrgico ya no emiten.

65 Además, en las aplicaciones tradicionales de fluorescencia, la iluminación ambiente es relativamente poco

potente, de manera que la luz parásita para tales longitudes de onda influye poco sobre la señal medida por el detector.

5 Sin embargo, los inventores han constatado que el detector presentaba todavía una cierta sensibilidad hasta 1000 nm, incluso más.

La figura 8A ilustra así la sensibilidad en función de la longitud de onda de un sensor CCD utilizado típicamente en un dispositivo de formación de imágenes de fluorescencia tal como el dispositivo FluobeamTM.

10 La figura 8B ilustra la eficacia cuántica (QE) en función de la longitud de onda de un sensor CMOS, que se podría utilizar también en el dispositivo de formación de imágenes de fluorescencia.

15 Estos tipos de sensores presentan una sensibilidad elevada para las longitudes de onda visibles y una sensibilidad más débil pero todavía significativa para las longitudes de onda que corresponden al infrarrojo cercano.

20 Aunque esta sensibilidad es débil, en la medida en la que la iluminación proporcionada por el dispositivo del bloque quirúrgico es muy potente (pudiendo alcanzar 150 kLux), la luz parásita que resulta de la mala atenuación por el filtro paso bajo del escialítico o de la lámpara frontal y el filtro paso banda del detector es suficientemente importante para producir un ruido de fondo significativo en la señal de fluorescencia medida por el sensor.

Partiendo de estas consideraciones, un enfoque intuitivo consistiría en mejorar el filtrado del dispositivo de iluminación de bloque quirúrgico.

25 En efecto, se puede considerar que, si se utiliza correctamente, este filtrado permitiría suprimir en la fuente todos los fotones parásitos. Así, el detector detectaría solamente los fotones de fluorescencia, en particular los que corresponden a las longitudes de onda más elevadas.

30 Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, frente a la superficie del dispositivo de iluminación de bloque quirúrgico (del orden de 0,5 m² por un escialítico), el coste de un filtro adecuado sería prohibitivo.

Por otro lado, incluso si esta solución permitiera detectar más fotones, éstos son poco numerosos y la sensibilidad del detector a las longitudes de onda correspondientes es débil.

35 Finalmente, la adición de un filtro suplementario tendría el riesgo de modificar el índice de reproducción cromática y la temperatura de color de la iluminación del bloque quirúrgico.

40 Los inventores han elegido, por el contrario, aplicar un filtrado suplementario al detector, a pesar de la pérdida de fotones detectables por el detector, yendo así en contra del prejuicio según el cual un filtro adicional conduciría a disminuir la calidad de la señal medida por el detector.

En efecto, se podría temer, filtrando más el detector, no detectar suficientes fotones para proporcionar imágenes suficientemente contrastadas.

45 El filtrado adicional del detector consiste en un filtro paso bajo que, por encima de la longitud de onda de corte, presenta una atenuación muy fuerte.

50 En otras palabras, el filtro F_D del detector D comprende un filtro paso banda o paso alto F_{D1} (véase la figura 9c) combinado con un filtro paso bajo F_{D2} (véase la figura 9b) que transmite unas longitudes de onda del infrarrojo cercano que deben ser detectadas por el detector y en el que, por encima de su longitud de onda de corte superior λ_{max} , el producto de las atenuaciones del filtro del dispositivo de iluminación del bloque quirúrgico y del filtro del detector conduce a una atenuación de por lo menos un factor 10^6 .

Se debe respetar esta condición preferentemente por lo menos hasta el límite de detección del detector D.

55 El rango de longitudes de onda afectado por esta atenuación drástica está esquematizado por la zona Z_D en la figura 9b, que presenta simultáneamente las curvas de transmisión del filtro de la iluminación del bloque quirúrgico (figura 9a, que corresponde a la figura 6 comentada anteriormente) y de un ejemplo de filtro paso bajo adicional F_{D2} apropiado para el detector (figura 9b), y de un ejemplo de filtro paso banda F_{D1} del detector (figura 9c, que corresponde a la figura 7A comentada anteriormente).

60 Naturalmente, las curvas de transmisión presentadas en la presente memoria lo son a título puramente ilustrativo, y el experto en la materia podrá hacer variar las características de transmisión y las longitudes de onda de corte en función de las especificidades de la iluminación de bloque quirúrgico y del dispositivo de formación de imágenes consideradas.

65

- 5 En la elección del filtro del dispositivo de iluminación de bloque quirúrgico, conviene además vigilar que el filtro paso bajo F_B del escialítico o de la lámpara frontal no transmita ninguna longitud de onda que deba ser medida por el detector (en otras palabras, la longitud de onda de corte λ_{Bmax} del filtro paso bajo F_B es inferior a la longitud de onda de corte bajo λ_{inf} del filtro paso banda F_{D1} cuya banda pasante BP está comprendida en la zona Z_B en la figura 9a, que corresponde a una atenuación de la iluminación de bloque quirúrgico por un factor de por lo menos 10^6 , preferentemente en por lo menos 10^7) y que los aumentos o fluctuaciones de la atenuación del filtro paso bajo F_B del escialítico o de la lámpara frontal intervengan sólo para unas longitudes de onda situadas por encima de la banda pasante BP del filtro del detector.
- 10 Como se ilustra en las figuras 9a y 9b, el aumento del filtro paso bajo F_B del escialítico o de la lámpara frontal empieza a partir de una longitud de onda situada por encima de la banda pasante BP del detector pero, como está situada por encima de la frecuencia de corte λ_{max} , este aumento está atenuado por el filtro F_{D2} (zona ZD en la figura 9b).
- 15 En la figura 9b, se constata que el filtro suplementario F_{D2} del detector presenta una subida importante hacia 1200 nm; sin embargo, esta longitud de onda es superior a la longitud de onda límite de detección del detector, de manera que esta subida no tiene ninguna incidencia sobre la calidad de las imágenes.
- 20 El experto en la materia podrá elegir, de entre los filtros comercializados en el mercado, un filtro que presente las prestaciones requeridas, o hacer fabricar por una compañía especializada el filtro adecuado en base a las especificaciones de filtración del detector.
- 25 Los inventores han verificado de manera sorprendente que la calidad de las imágenes y la separación entre las diferentes estructuras estaban claramente mejoradas con este filtrado suplementario del detector.
- 30 En particular, han observado que éste permitía suprimir un sesgo y ruido de fondo que enmascaraban los fotones de fluorescencia que proceden de las zonas profundas, y que son por lo tanto poco numerosos.
- El detector así filtrado es entonces más sensible a la señal de fluorescencia que procede de las capas profundas, y produce unas imágenes más contrastadas.
- 35 Por otro lado, en la medida en la que la superficie del detector es mucho más reducida que la del escialítico, el uso de un filtro muy eficaz para obtener una atenuación por un factor superior a 10^6 en las longitudes de ondas elevadas no penaliza económicamente el sistema.
- 40 A título ilustrativo no limitativo, el dispositivo Fluobeam™ comercializado por la solicitante presenta, en un primer modo de realización, una longitud de onda de excitación de 780 nm y una banda pasante del filtro paso banda F_D comprendida entre 820 y 850 nm; en un segundo modo de realización, la longitud de onda de excitación es de 750 nm y la banda pasante del filtro paso banda F_D está comprendida entre 780 y 870 nm.
- 45 Naturalmente, los valores numéricos dados anteriormente lo son a título puramente ilustrativo y el experto en la materia podrá, en función de los filtros a su disposición y de las longitudes de onda de fluorescencia a detectar, utilizar los filtros adecuados para la iluminación del bloque quirúrgico y el detector.
- Resultados experimentales**
- 50 Se efectuó una intervención quirúrgica en el corazón de un animal, utilizando el sistema descrito anteriormente, en las mismas condiciones experimentales con la excepción, en el segundo caso, de la adición del filtrado adicional del detector descrito anteriormente (cuya curva de transmisión se da en la figura 9b).
- Las figuras 10A y 10B son unas imágenes de fluorescencia del corazón registradas después de la inyección del verde de indocianina (ICG), respectivamente sin y con el filtro paso bajo suplementario del detector.
- 55 Se observa que con el sistema de acuerdo con la invención, se observan mucho más vasos sanguíneos situados en profundidad.
- Este resultado se puede observar también en la figura 11, que presenta un histograma obtenido en una zona fuera de las coronarias, sin (curva (a)) y con (curva (b)) el filtro paso bajo suplementario del detector.
- 60 En este histograma, uno de los modos corresponde a la superficie del corazón y el otro a los vasos profundos.
- La comparación de estas dos curvas muestra claramente que el aspecto bimodal del histograma es mucho más alto en la imagen adquirida con el filtro paso bajo suplementario del detector que sobre la adquirida sin este filtro.
- 65 Resulta de ello que el filtro adicional aumenta sustancialmente el contraste de los vasos profundos.

Referencias

- 5 [1] S. Gioux, H. S. Choi y J. F. Frangioni, «Image-Guided Surgery Using Invisible Near-Infrared Light: Fundamentals of Clinical Translation,» *Molecular Imaging*, vol. 9, n° 15, p. 237-255.
- 10 [2] S. L. Troyan, V. Kianzad, S. L. Gibbs-Strauss, S. Gioux, A. Matsui, R. Oketokoun, L. Ngo, A. Khamene, F. Azar y J. V. Frangioni, «The FLARE(TM) Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging System: A First-in-Human Clinical Trial in Breast Cancer Sentinel Lymph Node Mapping,» *Ann Surg Oncol*, vol. 16, p. 2943-2952, 2009.
- 15 [3] J. S. D. Mieog, S. S. Troyan, M. Hutteman, K. J. Donohoe, J. R. van der Vorst, A. Stockdale, G.-J. Liefers, H. S. Choi, S. L. Gibbs-Strauss, H. Putter, S. Gioux, P. J. Kuppen, Y. Ashitate, C. W. Löwik, V. T. Smit, R. Oketokoun, L. H. Ngo, C. J. van de Velde, J. V. Frangioni y A. L. Vahrmeijer, «Toward Optimization of Imaging System and Lymphatic Tracer for Near-Infrared Fluorescent Sentinel Lymph Node Mapping in Breast Cancer,» *AnnSurg Oncol*, vol. 18, p. 2483-2491, 2011.
- [4] G. Themelis, J. S. Yoo, K.-S. Soh, R. Schulz y V. Ntziachristos, «Real-time intraoperative fluorescence imaging system using light-absorption correction,» *Journal of Biomedical Optics*, vol. 14, n° %16, 2009.

REIVINDICACIONES

1. Sistema de formación de imágenes de fluorescencia para un bloque quirúrgico que comprende un dispositivo (B) de iluminación de un bloque quirúrgico apto para emitir una luz blanca y un dispositivo (I) de formación de imágenes de fluorescencia,
- comprendiendo dicho dispositivo (I) de formación de imágenes de fluorescencia:
- una fuente luminosa (S) apta para emitir una radiación de excitación (L_E) de un marcador fluorescente en un rango de longitudes de onda de emisión (L_F) comprendida entre 600 y 900 nm,
 - un detector (D) adaptado para detectar la radiación fluorescente (L_F) emitida por dicho marcador bajo el efecto de una excitación por dicha fuente luminosa (S),
 - un filtro (F_D) del detector (D) que comprende un filtro paso alto o paso banda (F_{D1}) adaptado para bloquear la radiación de excitación (L_E) y transmitir al detector (D) los fotones cuya longitud de onda está incluida en el rango de longitudes de onda de la radiación fluorescente (L_F) emitida por dicho marcador,
- comprendiendo el sistema por otro lado un filtro paso bajo (F_B) colocado delante del dispositivo de iluminación (B) y cuya longitud de onda de corte (λ_{Bmax}) es inferior al rango de emisión (L_F) del marcador fluorescente, pudiendo dicho filtro paso bajo (F_B) no obstante presentar una subida o unas fluctuaciones de la atenuación para longitudes de onda superiores al rango de emisión (L_F) del marcador fluorescente,
- estando el sistema caracterizado por que el filtro (F_D) del detector comprende un filtro paso bajo (F_{D2}) combinado con el filtro paso alto o paso banda (F_{D1}) de tal manera que, en un rango (Z_D) de longitudes de onda que se extienden a partir de una longitud de onda de corte superior (λ_{max}) inferior a la longitud de onda a partir de la cual se observa una subida o unas fluctuaciones de la atenuación del filtro paso bajo del dispositivo de iluminación, el producto de la atenuación del filtro (F_D) del detector y de la atenuación del filtro paso bajo (F_B) del dispositivo de iluminación conduce a una atenuación por un factor de por lo menos 10^6 .
2. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado por que la longitud de onda de la radiación de excitación está comprendida entre 630 y 810 nm.
3. Sistema según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que el ancho de la banda en el que el filtro del detector transmite la radiación fluorescente está comprendido entre 50 y 70 nm.
4. Sistema según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el rango (Z_D) de longitudes de onda en el que el producto de la atenuación del filtro del detector y de la atenuación del filtro paso bajo del dispositivo de iluminación (B) conduce a una atenuación por un factor de por lo menos 10^6 se extiende por lo menos hasta la longitud de onda límite de detección del detector (D).
5. Sistema según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el rango de longitudes de onda en el que el producto de la atenuación del filtro del detector (D) y de la atenuación del filtro paso bajo del dispositivo de iluminación (B) conduce a una atenuación por un factor de por lo menos 10^6 se extiende por lo menos hasta 1000 nm, preferentemente hasta 1150 nm.
6. Sistema según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que en el rango (λ_{inf} , λ_{sup}) de longitudes de ondas transmitido por el filtro del detector, el filtro paso bajo (F_B) del dispositivo de iluminación (B) presenta una atenuación por un factor de por lo menos 10^6 .
7. Sistema según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el dispositivo de iluminación (B) comprende una cúpula de iluminación posicionable por un brazo articulado.
8. Sistema según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el dispositivo de iluminación (B) comprende una lámpara frontal.
9. Sistema según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el dispositivo de iluminación (B) está adaptado para proporcionar una iluminación continua.
10. Sistema según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que el dispositivo de iluminación está adaptado para proporcionar una iluminación pulsada.
11. Sistema según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que el dispositivo de iluminación (B) comprende unos diodos electroluminiscentes.
12. Sistema según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que la potencia del dispositivo de

iluminación es superior o igual a 40 kLux.

13. Sistema según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que el detector (D) es una cámara CCD o CMOS.

5

14. Sistema según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que la longitud de onda de excitación es de 780 nm, y por que el filtro (F_D) del detector transmite la radiación en una banda comprendida entre 820 y 850 nm.

10

15. Sistema según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado por que la longitud de onda de excitación es de 750 nm, y por que el filtro (F_D) del detector transmite la radiación en una banda comprendida entre 780 y 870 nm.

FIG. 1

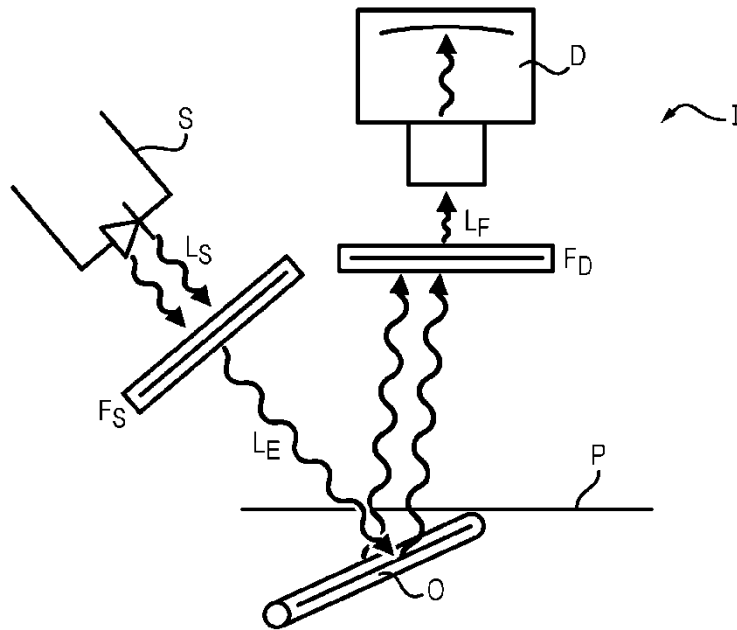


FIG. 2

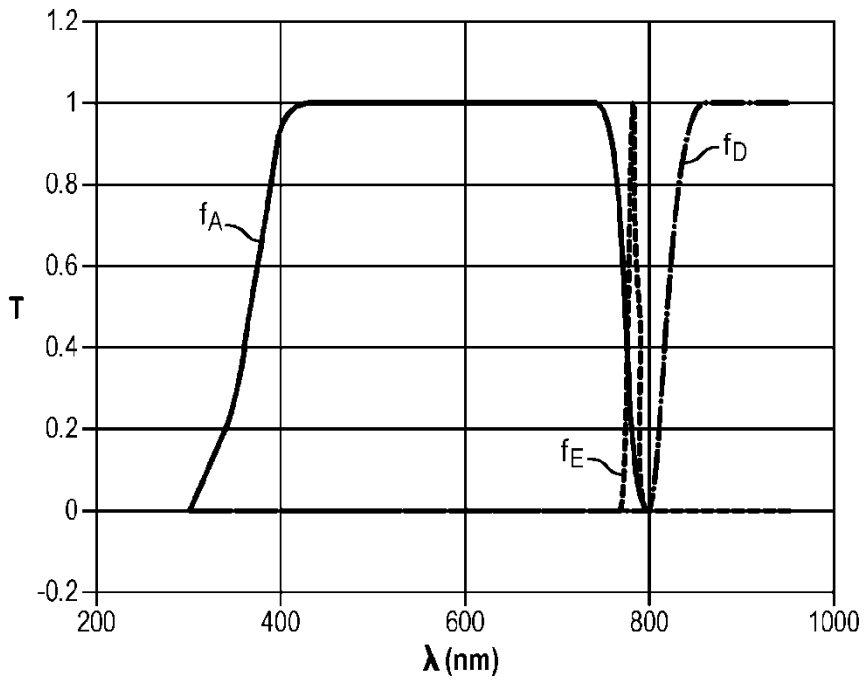


FIG. 3

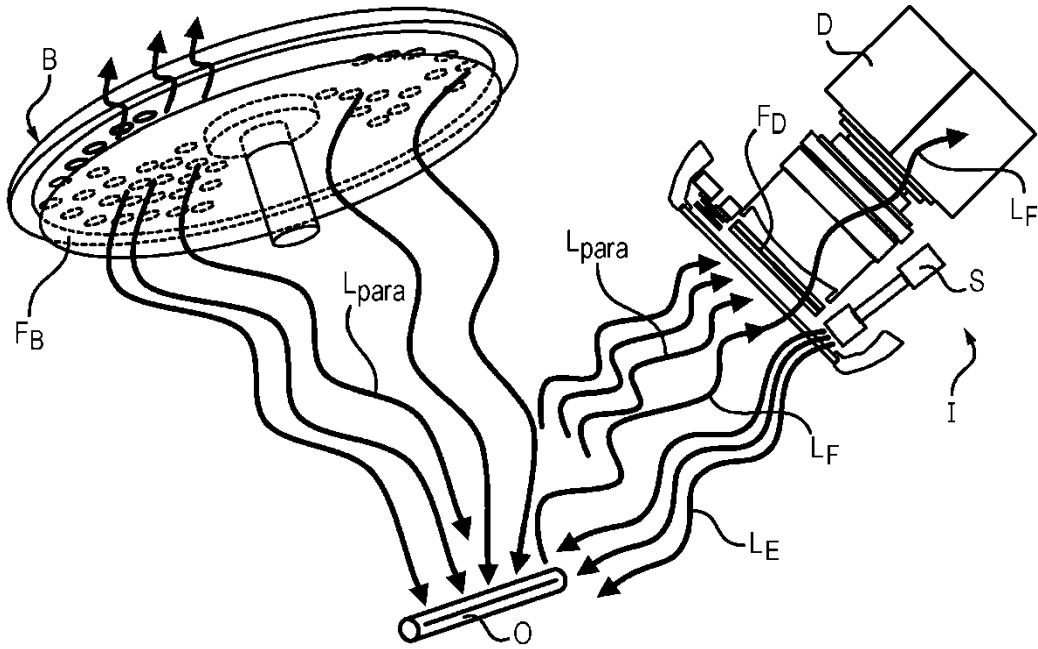


FIG. 4A

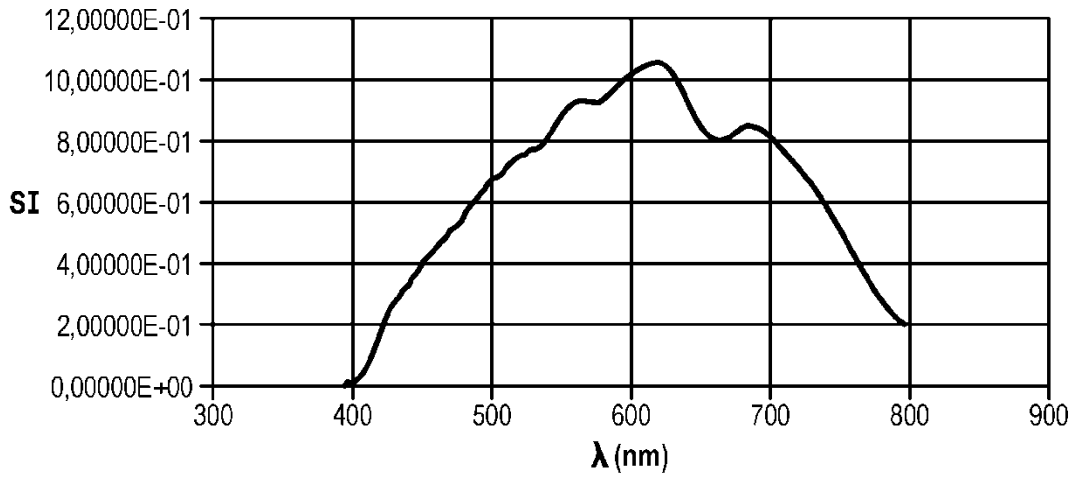


FIG. 4B

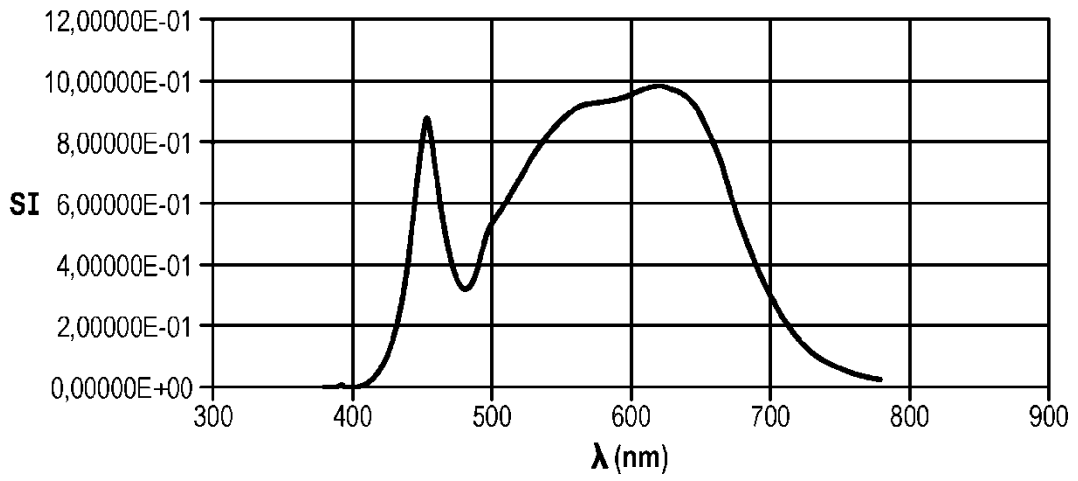


FIG. 5

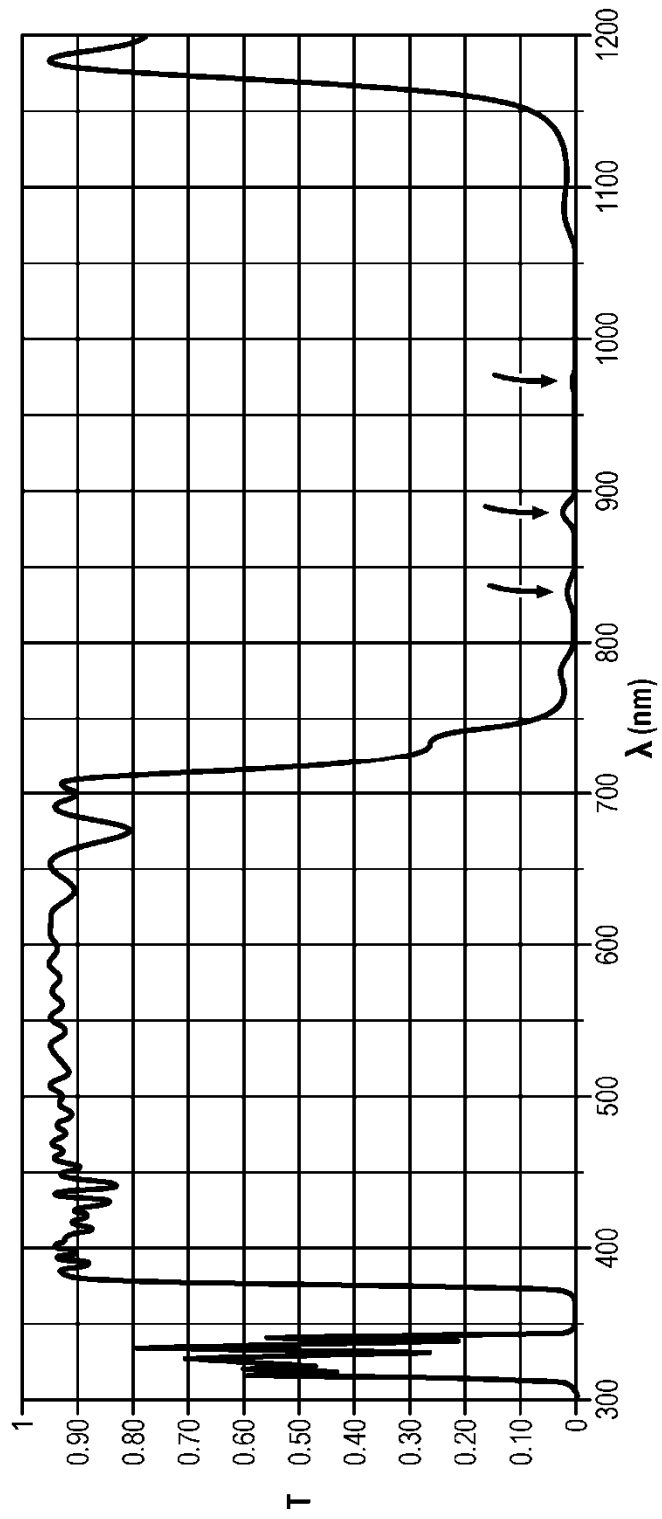


FIG. 6

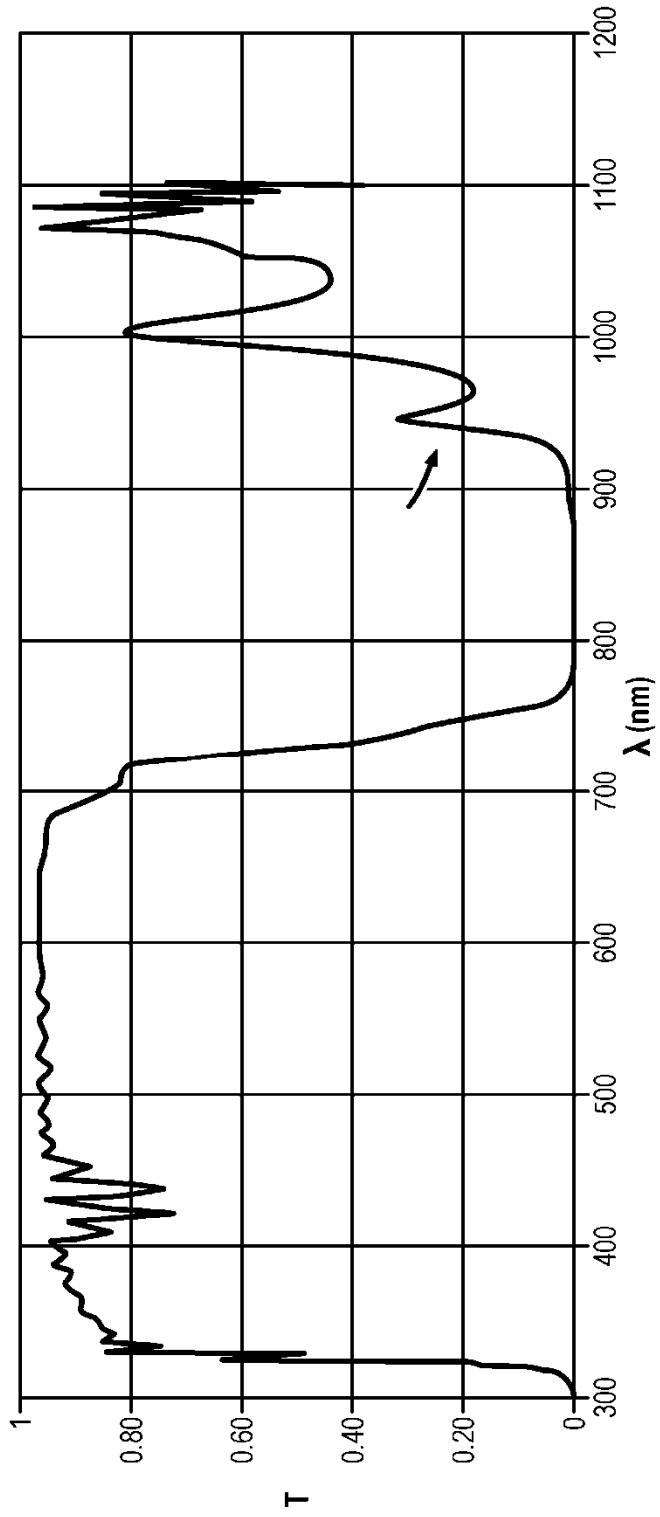


FIG. 7A

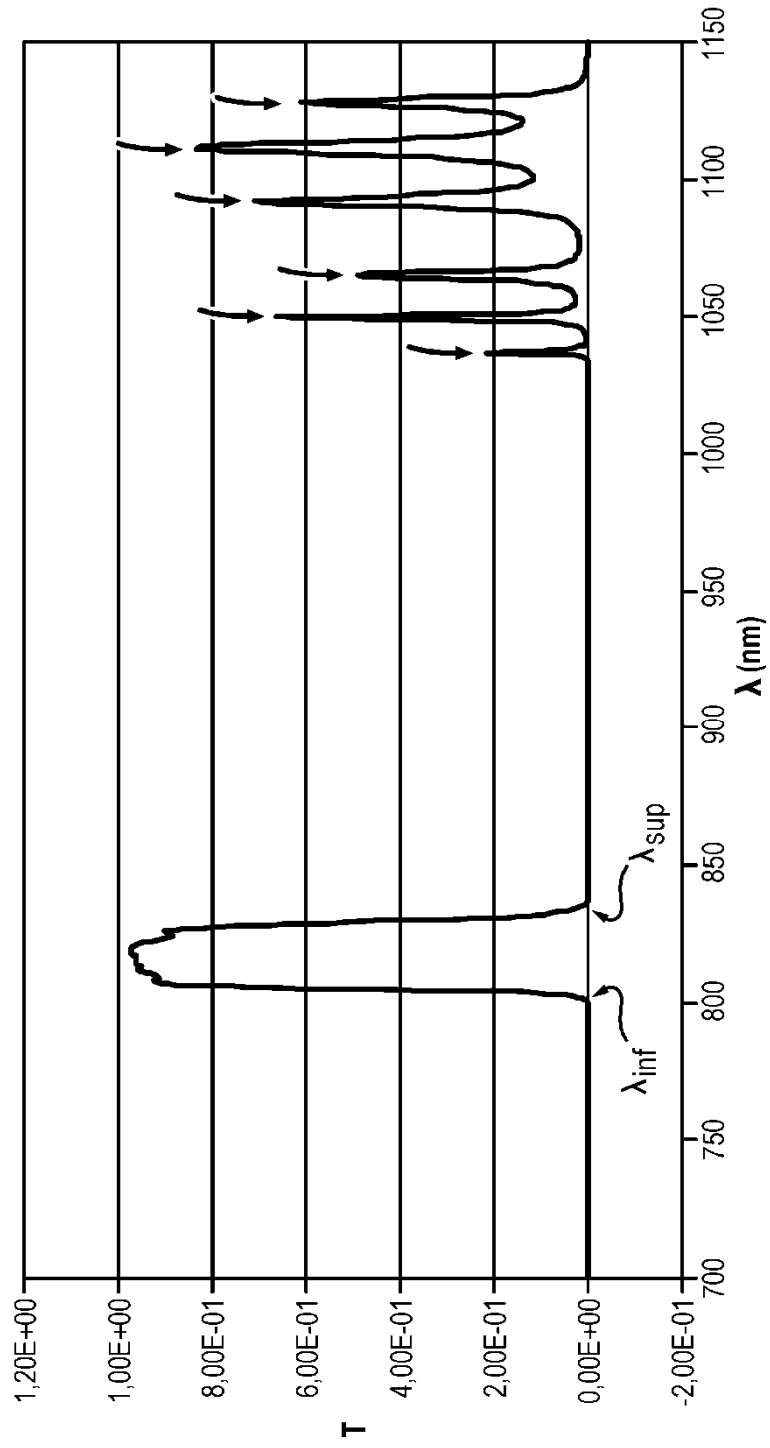


FIG. 7B

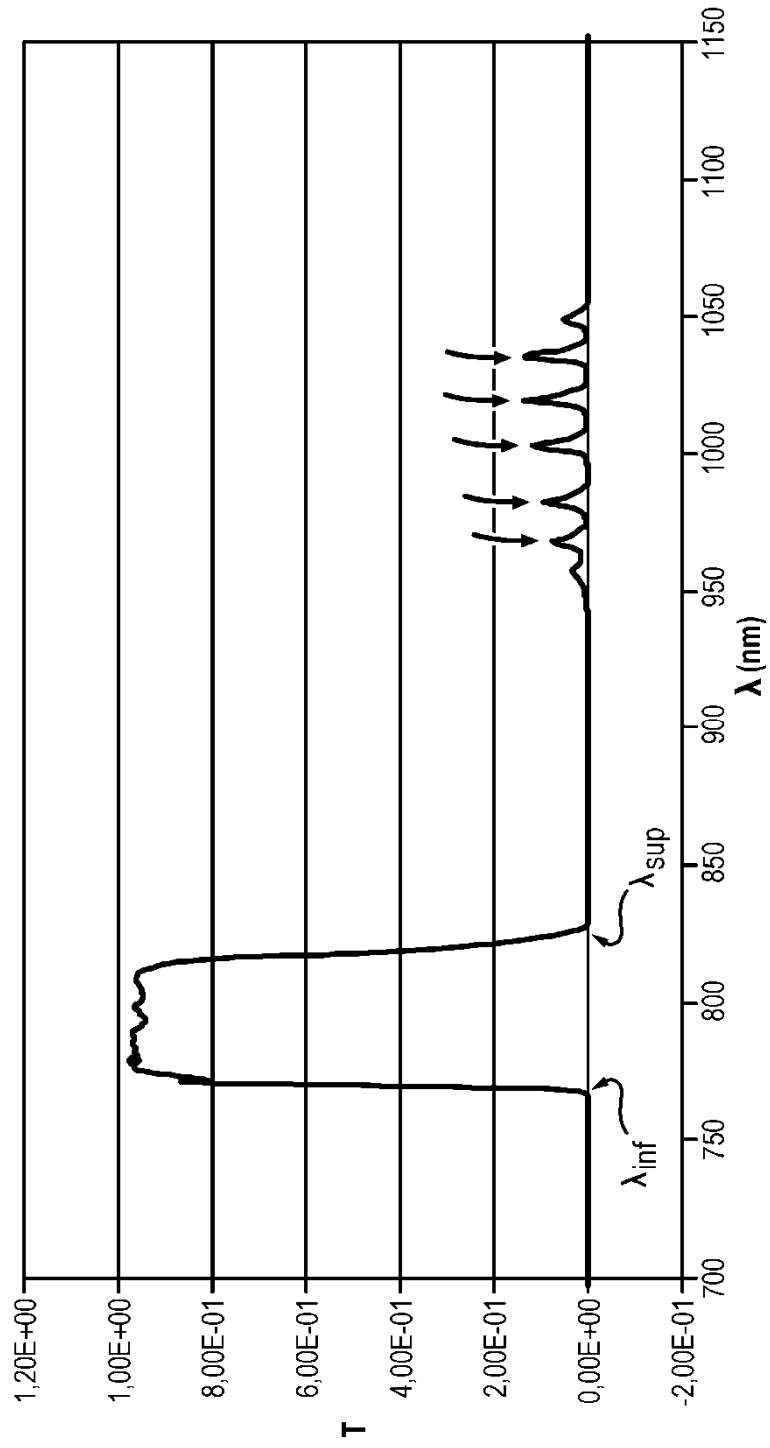


FIG. 8A

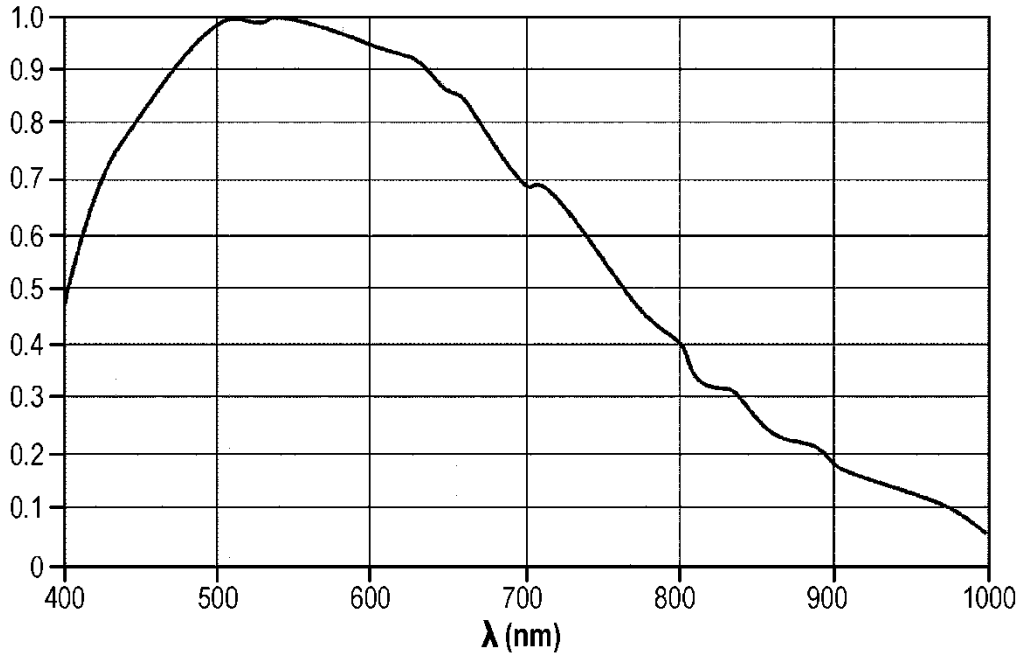


FIG. 8B

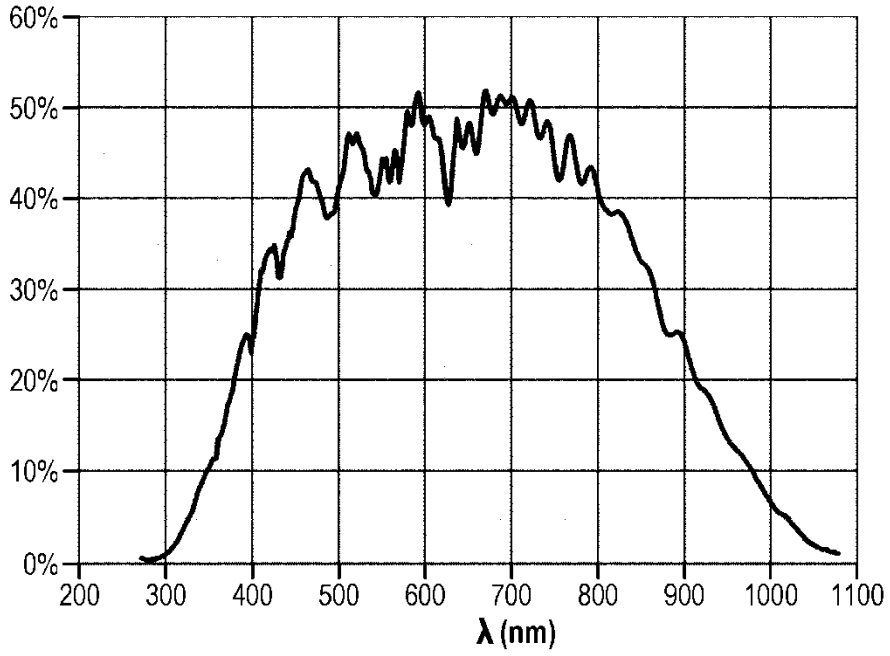


FIG. 9

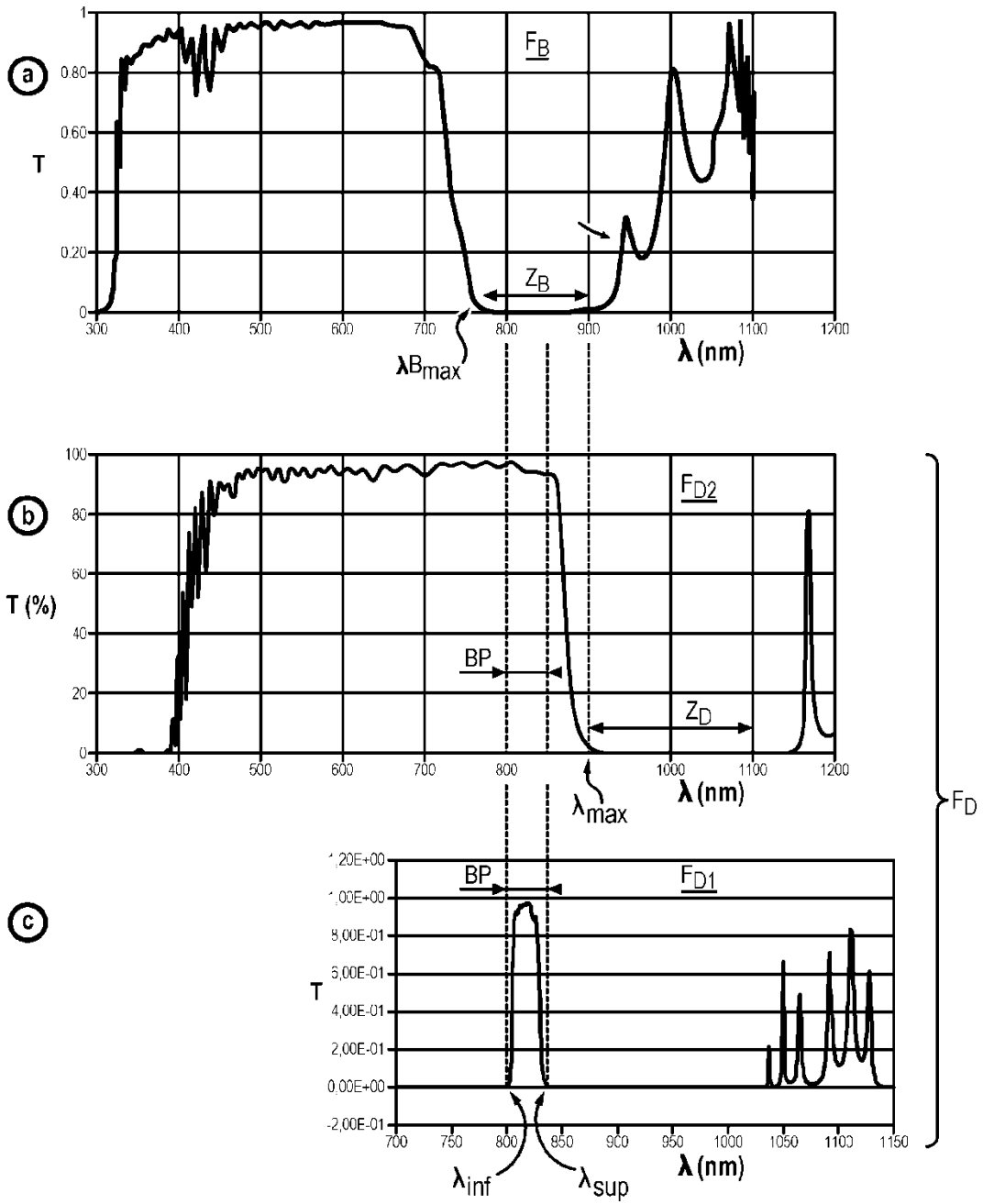


FIG. 10A

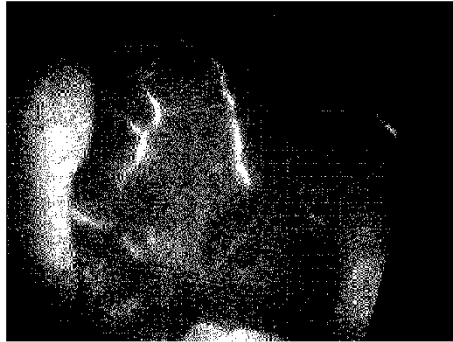


FIG. 10B

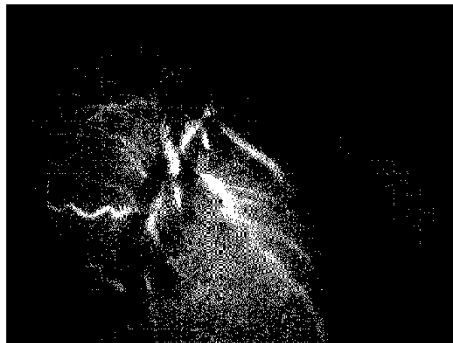


FIG. 11

