

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 228**

51 Int. Cl.:

A61B 8/12 (2006.01)

G01N 21/17 (2006.01)

A61B 5/02 (2006.01)

A61B 8/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2016 PCT/EP2016/052639**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2016 WO16128359**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2016 E 16703323 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 3256047**

54 Título: **Imagen fotoacústica intravascular**

30 Prioridad:
09.02.2015 GB 201502101

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.05.2019

73 Titular/es:
**ERASMUS UNIVERSITY MEDICAL CENTER
ROTTERDAM (50.0%)
Dr. Molewaterplein 50
3015 GE Rotterdam, NL y
STICHTING VOOR DE TECHNISCHE
WETENSCHAPPEN (50.0%)**

72 Inventor/es:
**VAN SOEST, GIJS;
DAEICHIN, VERYA y
VAN DER STEEN, ANTONIUS FRANCISCUS
WILHELMUS**

74 Agente/Representante:
PADIAL MARTÍNEZ, Ana Belén

ES 2 713 228 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

Imagen fotoacústica intravascular

La presente invención se refiere a procedimientos y aparatos para la adquisición de imágenes fotoacústicas intravasculares y, en particular, aunque no exclusivamente a dichos procedimientos en su aplicación para la adquisición de imágenes por espectroscopia fotoacústica, ecografía y ecografía armónica o con contraste.

Una de las principales causas de muerte es la enfermedad cardiovascular [1]. Una proporción sustancial de las muertes por causas cardíacas se debe a síndromes coronarios agudos. La mayoría de estos síndromes coronarios agudos fatales son causados por roturas de placas ateroscleróticas vulnerables y trombosis [2 - 5].

La identificación de placas ateroscleróticas vulnerables en la arteria coronaria está surgiendo como herramienta importante para guiar las intervenciones coronarias percutáneas. La estructura y composición de la placa son determinantes significativos de su vulnerabilidad.

Las modalidades de imagen por ecografía actuales presentan limitaciones en su capacidad de ayudar a un análisis útil. Por ejemplo, se informa que las imágenes por ecografía intravascular no pueden distinguir diferentes componentes químicos [6]; la espectroscopia intravascular en el infrarrojo cercano no puede proporcionar resolución espacial en profundidad; la imagen por fluorescencia intravascular proporciona solo una profundidad de imagen superficial; y la tomografía de coherencia óptica intravascular no proporciona una profundidad de imagen ni selectividad química suficientes. Sería deseable proporcionar una herramienta de adquisición de imágenes que se pueda utilizar de forma confiable y precisa para detectar una placa vulnerable en pacientes vivos [7].

Bao-Yu Hsieh et al: "Design and fabrication of an integrated intravascular ultrasound / photoacoustic scan head", Proc. of SPIE Vol 7564, 09-1 a 09-11, describe un cabezal de escáner para ecografía intravascular e imagen fotoacústica intravascular suficientemente pequeño para encajar en el extremo de un catéter, para la detección de placas ateroscleróticas. La luz láser se hace brillar a través de una sección transversal completa de un objetivo mediante la luz reflejada desde un espejo microcónico para inducir la señal fotoacústica. Un transductor anular transmite ultrasonido en 360 grados. Se utiliza un dispositivo receptor acústico de banda ancha que comprende un resonador de polímero con microporos para la adquisición de imágenes y detección de señales fotoacústicas.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una herramienta mejorada de adquisición de imágenes fotoacústicas.

La presente invención proporciona un aparato de adquisición de imágenes basado en catéter de acuerdo con la reivindicación 1. En la presente divulgación se divulga de forma más general un aparato de adquisición de imágenes basado en catéter que comprende:

un catéter que tiene un extremo proximal y un extremo distal;

un emisor óptico configurado para emitir señales de excitación óptica desde una porción distal del catéter;

uno o más transductores de ultrasonido configurados para:

transmisión de señales de excitación acústica desde la porción distal del catéter;

detección de señales de respuesta de ultrasonido de un objeto de interés en o cerca de la porción distal del catéter en frecuencias que incluyen una frecuencia de recepción más baja de al menos tan solo 10 MHz y una frecuencia de recepción más alta de al menos hasta 35 MHz, estando configurados el uno o más transductores de ultrasonido para detectar señales de respuesta que comprenden señales de respuesta fotoacústica del objeto de interés a la frecuencia de recepción más baja y señales de imagen de alta resolución del objeto de interés a la frecuencia de recepción más alta.

El uno o más transductores de ultrasonido pueden configurarse para ser operativos en un rango de frecuencia que abarca una frecuencia de recepción más baja de al menos tan solo 4 MHz y / o una frecuencia de recepción más alta de al menos hasta 40 MHz. El uno o más transductores de ultrasonido pueden comprender un primer transductor operativo en el rango de 2 a 20 MHz y un segundo transductor operativo en el rango de 20 a 60 MHz. Un primer transductor de ultrasonido puede tener una sensibilidad de detección máxima en el rango de 2 a 10 MHz o de 2 a 4 MHz y un segundo transductor puede tener una sensibilidad de detección máxima en el rango de 35 a 60 MHz. El uno o más transductores de ultrasonido pueden comprender un primer transductor operativo en un rango de frecuencia más bajo y un segundo transductor operativo en un rango de frecuencia más alto. El primer transductor puede comprender un transductor de polímero piezoeléctrico o un transductor de composite piezoeléctrico y el segundo transductor puede comprender un transductor cerámico piezoeléctrico o un transductor de composite piezoeléctrico.

El transductor de polímero puede ser un transductor de PVDF o un transductor de PVTrF. El uno o más transductores de ultrasonido pueden comprender un primer transductor operativo en un rango de frecuencia más bajo y un segundo transductor operativo en un rango de frecuencia más alto y el primer y segundo transductores pueden montarse sobre un sustrato común en la porción distal del catéter.

5 El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter puede incluir un circuito de lectura de carga montado sobre el sustrato común. El segundo transductor puede formar un sustrato sobre el cual se monta el primer transductor o viceversa. Al menos uno de los transductores puede comprender un transductor de PVDF e incluir además un circuito de lectura de carga, estando dispuestos el transductor de PVDF y el circuito de lectura de carga sobre un sustrato común. El circuito de lectura de carga puede comprender un convertidor de corriente a voltaje sobre el sustrato común en la porción distal del catéter. El circuito de lectura de carga puede tener una salida asociada a un cable coaxial que se prolonga entre el extremo distal y el extremo proximal del catéter. La salida del circuito de lectura de carga puede incluir un seguidor de fuente configurado para ser polarizado por una fuente de corriente asociada al cable coaxial en el extremo proximal del catéter. El circuito de lectura de carga puede incluir además un espejo de corriente CC suministrado por la fuente de corriente y que proporciona un suministro de polarización a un amplificador de transimpedancia en el convertidor de corriente a voltaje.

El circuito de lectura de carga y el transductor de PVDF pueden recibir ambos alimentación de una fuente de corriente en el extremo distal del catéter por medio del cable coaxial.

El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter puede incluir un módulo de control configurado para activar el emisor óptico para emitir dichas señales de excitación óptica;

20 un módulo de control configurado para activar dicho uno o más transductores de ultrasonido para transmitir dichas señales de excitación acústica; y

un módulo de análisis asociado a una salida del uno o más transductores y configurado para recibir dichas señales de respuesta de dicho uno o más transductores y para determinar los primeros datos de imagen basados en dichas señales de respuesta fotoacústica en una primera banda de frecuencia y los segundos datos de imagen basados en las señales de respuesta acústica en una segunda banda de frecuencia diferente de la primera banda de frecuencia.

25 El módulo de análisis puede estar configurado para identificar lípidos en dicho objeto de interés.

La presente invención también proporciona un procedimiento para obtener datos de imágenes fotoacústicas y ecográficas intravasculares de acuerdo con la reivindicación 16. En la presente divulgación se describe de forma más general un procedimiento para obtener datos de imágenes fotoacústicas intravasculares que comprende:

30 emitir, desde una porción distal de un emisor óptico montado en un catéter, una señal de excitación óptica dirigida a una región objetivo de un objeto de interés;

emitir, desde la porción distal del catéter, mediante uno o más transductores de ultrasonido montados en el catéter, una señal de excitación acústica dirigida a la región objetivo del objeto de interés;

35 detectar, mediante el uno o más transductores de ultrasonido montados en catéter, una señal de respuesta de ultrasonido fotoacústica a una frecuencia de recepción más baja menor o igual a 10 MHz y una señal de respuesta de imagen ecográfica a una frecuencia de recepción más alta mayor o igual a 35 MHz;

utilizar las señales de respuesta para determinar una composición química del área objetivo del objeto de interés y una imagen del área objetivo del objeto de interés.

40 Ahora se describirán configuraciones específicas de la invención a modo de ejemplo solamente y con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 muestra un diagrama esquemático de un aparato experimental para un análisis *ex vivo* de la respuesta fotoacústica de las regiones de placa en arterias coronarias ateroscleróticas;

45 La figura 2 muestra los resultados de la adquisición de imágenes por espectroscopia fotoacústica del aparato experimental de la figura 1 que muestra la intensidad de la señal acústica después de la corrección de la potencia lumínica en función de la distancia desde el catéter y la longitud de onda de excitación óptica (figuras 2a y 2c) y la amplitud de la señal acústica normalizada en función de la longitud de onda de excitación óptica (figuras 2b y 2d);

La figura 3 muestra el análisis de frecuencia acústica de la señal obtenida del aparato experimental de la figura 1 en comparación con los resultados de simulación, mostrando la amplitud máxima de la amplitud de la señal de respuesta

fotoacústica en función de la frecuencia acústica y la potencia de la señal de respuesta fotoacústica en función de la frecuencia acústica;

La figura 4 muestra la componente de frecuencia principal de la respuesta fotoacústica y la amplitud correspondiente en función del diámetro del disco de las fuentes fotoacústicas simuladas;

5 La figura 5 muestra imágenes de un corte histológico con tinción para los lípidos (figura 5a) y la imagen después de aplicar la segmentación de lípidos (figura 5b);

La figura 6 es un diagrama esquemático de un circuito de lectura adecuado para su uso dentro de un aparato para la adquisición de imágenes fotoacústicas basado en catéter;

10 La figura 7 muestra diseños ejemplares para un subsistema de un aparato para la adquisición de imágenes fotoacústicas basado en catéter que incorpora el circuito de lectura de la figura 6;

La figura 8 muestra un diagrama esquemático de un aparato de adquisición de imágenes fotoacústicas basado en catéter;

La figura 9 muestra un diagrama esquemático que ilustra los principios de funcionamiento del aparato de adquisición de imágenes fotoacústicas basado en catéter de la figura 8; y

15 La figura 10 muestra una ilustración gráfica de una secuencia de escaneo de acuerdo con los principios de la figura 9.

20 Las imágenes fotoacústicas, y particularmente las imágenes fotoacústicas espectrales, pueden ser una nueva modalidad capaz de detectar y ubicar componentes lipídicos en la pared de un vaso con una profundidad de imagen razonablemente grande [8-11]. Las imágenes de espectroscopia fotoacústica (SPA por sus siglas en inglés) pueden visualizar la composición de la placa aterosclerótica basándose en el contraste de absorción óptica. Las imágenes fotoacústicas se basan en la excitación de objetos de interés, como tejido, con pulsos cortos de luz (por ejemplo, láser) y la consiguiente detección de la modulación de la señal acústica generada como resultado de la expansión térmica de los objetos de interés objetivo. Los absorbentes de luz irradiados con luz pulsada y que emiten ondas acústicas se denominan aquí fuentes fotoacústicas. Por lo tanto, esta técnica de adquisición de imágenes se beneficia de las propiedades de absorción óptica de la composición del tejido como contraste. El rango de frecuencia de la señal fotoacústica se correlaciona con las propiedades estructurales del tejido.

30 Como las señales fotoacústicas pueden ser débiles, es importante hacer coincidir la sensibilidad del transductor con el contenido de la frecuencia de la señal para obtener imágenes *in vivo*. Para una detección óptima de señales fotoacústicas, es deseable un transductor con una frecuencia central inferior a 15 MHz. Sin embargo, para producir imágenes ecográficas intravasculares de alta resolución para una ubicación precisa de las señales fotoacústicas, es óptimo utilizar un transductor con una frecuencia central sustancialmente superior a esta.

35 Recientemente, Ma et al [12] han sugerido un diseño de ingeniería preliminar para transductores de doble frecuencia para catéteres de IVUS. En este documento, se presentó una configuración de transductor de doble frecuencia con un tamaño de apertura de $0,6 \times 3$ mm para una sonda de IVUS. Los elementos del transductor consistían en niobato de magnesio y plomo - titanato de plomo. El elemento de transmisión de baja frecuencia tenía una frecuencia central de 6,5 MHz y un tamaño de $0,6 \times 3$ mm. El elemento de alta frecuencia estaba montado sobre la parte superior del transductor de baja frecuencia con una frecuencia central de 30 MHz y un tamaño de $0,6 \times 0,5$ mm con un ancho de banda fraccional de -6 dB de 58,6 %. Este catéter de IVUS de doble frecuencia fue diseñado especialmente para la adquisición de imágenes de IVUS con contraste en las que los elementos de baja frecuencia se utilizaban para excitar los agentes de contraste ecográficos aproximadamente a su frecuencia de resonancia y el elemento de alta frecuencia se utilizaba para recibir las respuestas superarmónicas de los agentes.

40 Los inventores han reconocido particularmente que se puede desarrollar un enfoque de doble frecuencia para su uso en un entorno de adquisición de imágenes fotoacústicas intravasculares con gran beneficio.

45 Sin embargo, a pesar de aumentar el ancho de banda de adquisición de imágenes de IVUS con una técnica de doble frecuencia y de los prometedores resultados *in vitro* presentados en Ma et al, el gran tamaño del catéter rígido y el gran nivel de ruido son desafíos que es necesario superar para trasladar la tecnología a la clínica. Además, en las aplicaciones de adquisición de imágenes fotoacústicas intravasculares, la sensibilidad del elemento del transductor de ultrasonido en el modo de recepción es crucial.

50 Como se describe con referencia a la figura 1, en una configuración *ex vivo*, los componentes de las frecuencias de las señales fotoacústicas de las arterias coronarias humanas se adquirieron en experimentos de espectroscopia y se

investigaron. Utilizando un transductor de PVDF de banda ancha (-3 dB de ancho de banda unidireccional de 10-35 MHz) con un hidrófono de aguja de 1 mm (calibrado para 2-20 MHz) en la configuración, los autores cubrieron un amplio rango de frecuencias (2-35 MHz) para recibir la señal fotoacústica. La adquisición de imágenes de espectroscopia fotoacústica (sPA) se realizó en longitudes de onda que iban de 1125 a 1275 nm con incrementos de 2 nm, lo que permitió discriminar entre los lípidos de la placa y el tejido adventicio. Con la guía de las imágenes de sPA, se cuantificó el contenido de las frecuencias de la señal fotoacústica de los lípidos de la placa. Los autores también realizaron una serie de simulaciones utilizando la herramienta k-Wave para definir la relación entre el tamaño de la fuente fotoacústica y el componente de frecuencia principal y la amplitud de la señal fotoacústica en esa frecuencia. Además, utilizando la fuente de presión inicial obtenida de los cortes histológicos de placa coronaria humana con tinción de grasas (Oil Red O), los autores realizaron un modelo de las respuestas fotoacústicas de los lípidos de la placa. Sobre la base de los resultados encontrados en los estudios de experimentación y simulación, se ha diseñado una nueva configuración de catéter fotoacústico intravascular (IVPA por sus siglas en inglés) que cubre un rango de frecuencia de 2 a 60 MHz. Este rango está idealmente adaptado para recibir las señales fotoacústicas, particularmente a frecuencias por debajo de 15 MHz, manteniendo al mismo tiempo las imágenes de IVUS de alta resolución del extremo superior del rango de frecuencias.

En referencia a la figura 1, en el experimento *ex vivo* usando el aparato 1, se abrieron cuatro arterias coronarias humanas y se colocaron en un soporte 2 con una ventana 3 de tamaño de 5 × 5 mm. El soporte 2 se montó en un sistema de posicionamiento 4 (MP 63-25-DC, Steinmeyer GmbH & Co. KG, Albstadt, Alemania) para escanear diferentes ubicaciones en la muestra (objeto de interés) 10. La muestra completa se introdujo en un tanque de agua 5 lleno de solución salina 6 a temperatura ambiente. Un láser ajustable 7 (Vibrant B / 355-II, OPOTEK, Santa Clara, CA, EE. UU.) sirvió como emisor óptico que proporcionaba radiación de excitación óptica (ancho de pulso: 5 μs, frecuencia de repetición: 10 Hz, energía de pulso: 2 mJ) para la adquisición de imágenes fotoacústicas. Una fibra óptica multimodo cónica 8 (Oxford Electronics, Four Marks, Reino Unido; diámetro de entrada: 1 mm; diámetro de salida: 360 μm) asoció la luz láser a una sonda óptica 9 de 400 μm de diámetro hecha a medida para la administración de luz a la muestra 10. En algunos experimentos, la sonda óptica 9 se montó adyacente a un hidrófono de aguja 11 y en el lado opuesto de la muestra 10 a un transductor de alta frecuencia de PVDF 12. En otros experimentos, el hidrófono de aguja 11 se colocó en el lado opuesto de la muestra respecto a la sonda óptica 9. Los autores usaron primero el hidrófono de aguja 11 y luego el transductor de PVDF 12 para recibir datos espectrales fotoacústicos de las mismas ubicaciones de tejido. La muestra 10 se colocó en el foco (13 mm) del transductor 12 y a 13 mm del hidrófono 11. La sonda óptica 9 se mantuvo a 5 mm de distancia de la muestra 10. Para escanear el tejido de la muestra, el soporte de la muestra 2 se movió con la plataforma de traslación motorizada 4.

Las señales fotoacústicas recibidas se amplificaron mediante un amplificador de 43 dB (AU1263, Miteq, Hauppauge, NY, EE. UU.) y se digitalizaron a una frecuencia de muestreo de 350 MHz con una tarjeta de adquisición de datos de 12 bits (Acqiris DP310, Agilent, Santa Clara, CA, EE. UU.).

La imagen de sPA se realizó a longitudes de onda de excitación óptica que oscilaron entre 1125 y 1275 nm con incrementos de 2 nm, lo que permitió localizar la zona de la placa y discriminar entre los lípidos de la placa y el tejido adiposo alrededor de la túnica adventicia [13]. Para mejorar la relación señal fotoacústica/ruido, se obtuvieron 32 señales fotoacústicas y se promediaron a cada longitud de onda. En cada fragmento de arteria, los espectros fotoacústicos de la placa se obtuvieron en no menos de 5 ubicaciones diferentes dentro de la zona de la placa. Después de adquirir las imágenes, se realizó una tinción con Oil Red O (ORO) en el plano de imagen para identificar los lípidos de la placa y los lípidos alrededor de la túnica adventicia (los lípidos se tiñen de rojo en la tinción con ORO).

Simulaciones

Se utilizó la herramienta k-Wave para MATLAB para simular la señal fotoacústica en el dominio del tiempo, y se aplicó una transformada rápida de Fourier (FFT) para obtener el espectro del dominio de la frecuencia. k-Wave es una herramienta de terceros gratuita para MATLAB que utiliza un procedimiento de solución pseudo-espectral del espacio k para la simulación en el dominio del tiempo de la propagación de ondas fotoacústicas para asociar ecuaciones acústicas de primer orden para medios homogéneos y heterogéneos [14]. Suponiendo una propagación de sonido lineal isotrópica en el medio, la presión acústica, p , la velocidad de las partículas acústicas, u , y la densidad acústica, ρ , se pueden cuantificar de acuerdo con la segunda ley de Newton (también llamada ley de conservación del momento lineal, ecuación conservación de la cantidad de movimiento o ecuación de Euler), la ley de conservación de masas (también llamada ecuación de continuidad) y una ecuación de estado:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -(1/\rho_0) \nabla p \quad (1)$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\rho_0 \nabla \cdot u \quad (2)$$

$$p = c^2 \rho \quad (3)$$

donde c es la velocidad del sonido termodinámica. Las ecuaciones 1, 2 y 3 se pueden combinar para obtener la conocida ecuación de onda acústica para medios heterogéneos:

$$[\rho_0 \nabla \cdot (1/\rho_0) - (1/c^2) (\partial^2/\partial t^2)] p = 0 \quad (4)$$

donde la presión, p , depende tanto de la posición, x , como del tiempo, t , ya que pueden variar.

- 5 Las versiones discretas de estas ecuaciones se resuelven utilizando la transformada rápida de Fourier (FFT) y un procedimiento de solución pseudo-espectral del espacio k (dominio de número de onda) para calcular el campo de presión en cada incremento de tiempo en la herramienta *k-Wave* [14].

10 En las simulaciones de los autores con *k-Wave*, primero se aplicó uniformemente un haz de pulso gaussiano a discos objetivo con radios de 1 a 120 μm (como fuentes fotoacústicas simples), y se usó un sensor de un solo elemento para detectar la onda acústica dentro de un medio homogéneo bidimensional. Para simular los efectos del tamaño de la fuente fotoacústica sobre el componente de frecuencia principal de sus señales fotoacústicas, las FFT de las señales fotoacústicas se calcularon para detectar la amplitud máxima de las señales fotoacústicas y la frecuencia a la que las respuestas tuvieron su amplitud máxima.

15 A continuación, la fuente de presión inicial se obtuvo a partir de imágenes histológicas de placa coronaria humana con tinción para la grasa. La primera tinción de la grasa en las imágenes histológicas se segmentó utilizando un procedimiento de filtrado personalizado basado en los colores RGB de la imagen. Los tamaños de las estructuras grasas se detectaron y los datos se volvieron a muestrear de acuerdo con el tamaño de la cuadrícula y el tamaño de la imagen de entrada. Para tener en cuenta el paso de banda limitado del transductor en los experimentos, la respuesta al impulso del transductor se midió con un hidrófono de aguja calibrado y luego se aplicó a las señales fotoacústicas simuladas en el dominio de la frecuencia.

Análisis de los datos

25 Todos los datos espectrales almacenados se filtraron primero digitalmente por paso de banda. Los datos del hidrófono de aguja 11 se filtraron de 1 a 15 MHz (ancho de banda de -4 dB) y los datos del transductor de PVDF se filtraron de 10 a 35 MHz (-3 dB de ancho de banda unidireccional), utilizando un avance de fase cero de orden 100° y filtro de respuesta de impulso finito (FIR) inverso. Al comparar los espectros fotoacústicos adquiridos con los espectros fotoacústicos de referencia de los lípidos de la placa y la grasa alrededor de la túnica adventicia, los autores pudieron identificar la señal fotoacústica que pertenece al lípido de la placa. Luego aislaron esta parte de la señal fotoacústica en la longitud de onda donde los lípidos absorben la luz de manera efectiva (por ejemplo, 1205 nm). La parte de la señal fotoacústica aislada se filtró primero para eliminar el componente de CC. Luego se aplicó una ventana de Tukey a las señales filtradas antes de aplicarles la transformada de Fourier.

35 Para analizar las señales fotoacústicas registradas en todo el rango de frecuencia (2-35 MHz), los datos registrados por el hidrófono calibrado (2-15 MHz) y por el transductor de PVDF calibrado (10-35 MHz) se unieron. Dado que hubo una superposición del rango de frecuencia (10-15 MHz) dentro del rango sensible tanto del hidrófono como del transductor de PVDF, la unión se realizó a una frecuencia de 13 MHz que está dentro del ancho de banda unidireccional de -3 dB de ambos detectores. Luego los autores calcularon una frecuencia en la que la amplitud de la señal fotoacústica era máxima, así como el porcentaje de los espectros de potencia para el rango de frecuencia de 2-35 MHz.

40 Los resultados de las imágenes de sPA de una muestra de arteria coronaria aterosclerótica se muestran en la figura 2. Al comparar los datos de los espectros fotoacústicos recibidos con los espectros de referencia [15], se puede identificar fácilmente la señal generada a partir de la placa aterosclerótica.

45 Las figuras 2a y 2b muestran los resultados de las imágenes por espectroscopia fotoacústica de una muestra de arteria coronaria aterosclerótica adquirida *ex vivo* con el hidrófono 11. La figura 2a muestra la amplitud de la señal de respuesta fotoacústica por color en función de la longitud de onda de emisión de excitación óptica (eje x) y la distancia desde el hidrófono (eje y). Las señales fotoacústicas están integradas en el ancho de banda de frecuencia sensible del hidrófono (2 a 20 MHz). La figura 2b muestra la amplitud de la señal de respuesta acústica en función de la longitud de onda de la emisión de excitación óptica.

50 Las figuras 2c y 2d muestran los resultados correspondientes adquiridos con el transductor de PVDF que recibe la respuesta fotoacústica a las señales de excitación óptica, en las que el eje Y representa la distancia desde la superficie del transductor de PVDF 12. La respuesta fotoacústica se integra en el ancho de banda de frecuencias sensibles del transductor, por ejemplo, 10 a 35 MHz. La respuesta fotoacústica de la placa aterosclerótica, la grasa alrededor de la túnica adventicia y otros tejidos muestra una dependencia característica de la longitud de onda de excitación óptica. Los autores observaron que esta respuesta también cambia con la banda de frecuencia acústica. Los espectros

fotoacústicos pueden compararse con los espectros fotoacústicos de referencia para identificar componentes químicos específicos.

La espectroscopia acústica de dicha muestra como ejemplo se presenta y compara con los resultados de la simulación en la figura 3. La figura 3 muestra una imagen de espectroscopia acústica de una muestra de arteria coronaria aterosclerótica comparada con los resultados de la simulación. El trazo 31 muestra la amplitud experimental de la respuesta acústica, en función de la frecuencia del ultrasonido, a la excitación óptica en una longitud de onda optimizada para la absorción por el lípido de la placa aterosclerótica (por ejemplo, aproximadamente 1195 nm), en comparación con los resultados de la simulación de el trazo 32. El trazo 33 muestra la potencia acústica experimental, en función de la frecuencia del ultrasonido, a la excitación óptica en la longitud de onda optimizada para la absorción por la placa aterosclerótica. La figura 3 muestra que la amplitud máxima de la señal fotoacústica, en los estudios tanto experimentales como de simulación, se encuentra en frecuencias por debajo de 5 MHz. Un análisis de 36 señales fotoacústicas de la placa aterosclerótica humana demostró que el 60 % de la potencia de la señal fotoacústica está en frecuencias <5 MHz (mediana), y el 80 % de la potencia de la señal fotoacústica está por debajo de 10 MHz (mediana).

15 Simulaciones

En primer lugar, se simularon las señales fotoacústicas de fuentes fotoacústicas esféricas únicas con radios de 1 a 50 μm . La transformada rápida de Fourier de la señal fotoacústica se calculó para detectar la amplitud máxima de la señal fotoacústica y la frecuencia a la que las respuestas mostraban su amplitud máxima. Los resultados se representan en la figura 4. El trazo 41 muestra el componente de frecuencia principal y el trazo 42 muestra la amplitud correspondiente de la señal fotoacústica en función del diámetro del disco de la fuente fotoacústica, que varía de 1 a 50 μm . Como era de esperar, el componente de la frecuencia principal de las señales fotoacústicas de los discos disminuye de forma cuadrática con respecto al tamaño del disco. Se puede ver que el componente principal de frecuencia está por debajo de 15 MHz para discos con radios mayores de 50 μm .

A continuación, la fuente de presión inicial se obtuvo a partir de imágenes histológicas de placa coronaria humana con tinción para la grasa. La figura 5 muestra un ejemplo de un corte histológico con tinción (ORO) para los lípidos (figura 5a) y la imagen después de aplicar la segmentación de lípidos (figura 5b) basada en colores RGB utilizando una herramienta de segmentación personalizada. El recuadro de la figura 5a muestra los lípidos de la placa. La señal fotoacústica de dicha muestra se presenta y compara con sus datos experimentales en la figura 3.

Los resultados de la simulación confirman el hallazgo experimental de que más del 80 % de la energía fotoacústica de los lípidos de la placa coronaria se encuentra en la banda de frecuencia por debajo de 15 MHz. Esta información sobre las frecuencias guía la elección de un elemento transductor utilizado para la fabricación del catéter de IVPA y se puede usar para caracterizar el tamaño y la distribución de los lípidos de la placa. Los resultados indican que los parámetros espectrales de las señales fotoacústicas son sensibles a los cambios en el tamaño y la concentración de las fuentes fotoacústicas. Se pueden usar más muestras de placas ateroscleróticas humanas para establecer el rango de tamaños de la estructura lipídica. Los resultados *ex vivo* y de simulación muestran que la energía principal de las señales fotoacústicas del lípido de la placa está significativamente por debajo de las frecuencias utilizadas actualmente en la IVPA. Sin embargo, la resolución deficiente de los elementos de los transductores de ultrasonido con una frecuencia central tan baja limita el uso de estos transductores de ultrasonido para la adquisición de imágenes por IVPA e IVUS. Los transductores de alta frecuencia tienen una sensibilidad limitada a las señales fotoacústicas intravasculares. Por lo tanto, se propone proporcionar un sistema de adquisición de imágenes fotoacústicas basado en catéter configurado para proporcionar uno o más transductores operativos dentro de un rango de frecuencia que abarque desde al menos tan solo 10 MHz y hasta al menos 35 MHz.

Las soluciones teóricas de la ecuación de ondas para geometrías simples predicen que la presión fotoacústica en el dominio de la frecuencia es proporcional al radio del absorbente al cuadrado [16]. Esto sugiere que las partículas esféricas más grandes emitirán ondas de presión fotoacústica con mayor amplitud que las partículas más pequeñas. Con anterioridad se ha sugerido la relación entre el tamaño de la fuente y la amplitud y frecuencia de la señal fotoacústica para distinguir los tamaños de partículas en el rango de los micrómetros [17-19]. Además, es necesario señalar que la señal fotoacústica de gran amplitud de las estructuras más grandes a las frecuencias más bajas puede enmascarar la señal más débil de las estructuras más pequeñas a las frecuencias más altas si el espacio entre ellas no es suficiente. Por ejemplo, la amplitud máxima de la señal fotoacústica para un disco con un radio de 50 μm que es aproximadamente 15 MHz es más de 20 dB más alta que la de un disco con un radio de 5 μm con una amplitud máxima de aproximadamente 60 MHz.

A pesar del hecho de que el mecanismo de generación de ondas de ultrasonido difiere cuando se compara el ultrasonido retrodispersado y el ultrasonido fotoacústico emitido, la detección de las señales fotoacústicas retrodispersadas y emitidas es idéntica, lo que sugiere que el análisis espectroscópico puede revelar información

importante sobre los tamaños y concentraciones de las fuentes fotoacústicas. Cabe señalar que el ancho de banda del transductor afectaría significativamente a la detección de muchas de las frecuencias generadas por la expansión termoelástica de un absorbente óptico. Al tener en cuenta un transductor con un ancho de banda finito, muchas de las frecuencias presentes en los espectros se eliminarán por filtración debido a la naturaleza inherentemente filtrante de los transductores de ultrasonido. Además, al normalizar los espectros, se pueden eliminar los ajustes dependientes del transductor durante la medición. Esto proporciona un conjunto de parámetros que pueden relacionarse cuantitativamente con las propiedades del tejido. Ya se ha demostrado que el análisis de las frecuencias de la señal fotoacústica desempeña un papel importante en la caracterización tisular para controlar el tamaño de los absorbentes durante la presencia de varios tipos de carcinomas, y también durante los tratamientos quimioterapéuticos de los tumores [18], pero no se ha realizado tal investigación en placas ateroscleróticas todavía.

Según el análisis realizado por los autores de las frecuencias de las señales fotoacústicas de los lípidos de la placa, es de esperar que la sensibilidad de las imágenes por IVPA para los lípidos de la placa mejore significativamente si se utilizan transductores de ultrasonido con un ancho de banda mayor que cubra las frecuencias más bajas (2-15 MHz).

En la presente divulgación, los autores proponen una nueva configuración de catéter de IVPA para aumentar el ancho de banda y cubrir el rango de baja frecuencia de la respuesta de ultrasonidos, manteniendo al mismo tiempo la alta resolución para imágenes por IVUS. Una configuración preferida combina un transductor de PVDF de baja frecuencia de banda ancha operativo en un rango de 2 a 20 MHz con un elemento transductor de IVUS convencional operativo en el rango de 20 a 60 MHz, para cubrir un amplio rango de frecuencias (2 a 60 MHz) en la recepción. Los rangos de frecuencias más bajas todavía pueden lograr un beneficio significativo, como se verá más adelante. En una configuración preferida, el elemento de PVDF de baja frecuencia solo necesita usarse en el modo de recepción. El transductor de IVUS convencional se puede utilizar para crear imágenes de alta resolución.

Con referencia a la figura 8, se muestra un aparato de adquisición de imágenes basado en catéter 80 que comprende un catéter 81 que tiene un extremo distal 81a y un extremo proximal 81b. El catéter 81 está configurado para ser de un tamaño y flexibilidad compatibles con la introducción en un sistema vascular humano o animal para alcanzar un objeto de interés dentro del sistema vascular.

En una porción distal 81c del catéter 81, ubicada entre el extremo distal 81a y el extremo proximal 81b, se proporciona un emisor óptico 82 que está configurado para emitir radiación óptica desde la porción distal del catéter. El emisor óptico 82 puede comprender el extremo de un tubo de luz tal como una fibra óptica 83 que se prolonga a lo largo del catéter 81 hasta un dispositivo emisor de luz 84 dispuesto en o más allá del extremo proximal 81b del catéter. Por ejemplo, el dispositivo emisor de luz 84 podría estar ubicado dentro de un conector 85 dispuesto en el extremo proximal 81b, o en un módulo de control 92 asociado al mismo por cable / fibra 95. El emisor óptico 82 puede comprender alternativamente una fuente de luz tal como un diodo emisor de luz / diodo láser dispuesto en la porción distal 81c del propio catéter. El emisor óptico 82 puede ser un único emisor óptico o una serie de emisores ópticos.

También está dispuesto en la porción distal 81c del catéter 81 un primer elemento transductor 86 o una serie de transductores (ambas alternativas se denominan en el presente documento "transductor") que está particularmente adaptada para ser operativo dentro de un rango de frecuencias que abarca al menos una frecuencia de recepción dentro del rango de 2 a 20 MHz. Más preferentemente, el primer transductor es operativo con una frecuencia de recepción dentro del rango de 2 a 10 MHz, o incluso de 2 a 4 MHz. El primer transductor 86 está configurado preferentemente de tal manera que tenga una sensibilidad máxima o pico para la detección óptima de señales de respuesta fotoacústicas emitidas por objetos de interés objetivo cuando son excitados por señales de excitación óptica en longitudes de onda seleccionadas. Preferentemente, la sensibilidad de detección máxima se encuentra en el rango de 2 a 10 MHz, o más preferentemente de 2 a 4 MHz. Una configuración preferida adicional es un primer elemento transductor 86 que tiene una sensibilidad de frecuencia de recepción de banda ancha que abarca de 2 a 15 MHz o de 2 a 10 MHz. Por ejemplo, cuando se detecta una señal fotoacústica de lípidos de la placa, se puede lograr un aumento en la relación señal/ruido de hasta 20 dB cuando la señal fotoacústica se registra en el rango de frecuencia de 2 a 10 MHz en lugar de 20 a 35 MHz.

También está dispuesto en la porción distal 81c del catéter 81 un segundo elemento transductor 87 o una serie de transductores (ambas alternativas se denominan en el presente documento "transductor") que está particularmente adaptada para ser operativo dentro de un rango de frecuencias que abarca al menos una frecuencia de recepción dentro del rango de 20 a 60 MHz. El segundo elemento transductor 87 está configurado preferentemente de modo que tenga una sensibilidad máxima o pico para una respuesta de imagen acústica de alta resolución del objeto de interés. Preferentemente, la sensibilidad de detección máxima se encuentra en el rango de 35 a 60 MHz. En un ejemplo, suponiendo un impulso de transmisión de un solo ciclo de un rango de frecuencia de 20 a 60 MHz, se puede alcanzar una resolución axial máxima de 25 micrómetros, suponiendo que la velocidad del sonido en el medio sea de 1500 m/s y la longitud de onda en el rango 25 a 75 micrómetros.

Las salidas del primer y segundo transductores 86, 87 están asociadas respectivamente a un módulo de análisis 90 a través de cables eléctricos 88, 89 que se prolongan a través del catéter 81 y del conector 85 a cables externos 91. Si el primer y el segundo transductores tienen la misma impedancia, por ejemplo, ambos con alta impedancia, entonces ambos pueden estar conectados al mismo amplificador de bajo ruido y pueden compartir un cable de salida.

5 El primer transductor 86 puede ser un transductor de difluoruro de polivinilideno (PVDF) o un trifluoruro de polivinilideno (PVTrF) o un transductor de composite que puede ofrecer un rendimiento superior dentro del rango de baja frecuencia, por ejemplo, de 2 a 10 MHz, para detectar emisiones fotoacústicas de los objetos de interés objetivo. El segundo transductor 87 puede ser un transductor cerámico piezoeléctrico, tal como un transductor de PZT (titanato de circonio y plomo) o de PMN-PT (niobato de magnesio y plomo-titanato de plomo) o de composite.

10 Como alternativa, se pueden usar dispositivos transductores de ultrasonido capacitivos micromecanizados (CMUT).

Un problema potencial a superar cuando se usan pequeños transductores de polímero, como los transductores de PVDF o PVTrF, como puede ser necesario para su uso en el catéter intravascular 81, es un desajuste de impedancia entre el transductor de polímero 86 y los cables de conexión 88. Esto puede producirse por una constante dieléctrica muy baja de, por ejemplo, el PVDF o el PVTrF cuando se presentan en un tamaño tan pequeño. Una solución a este
15 problema puede ser utilizar un circuito integrado de aplicación específica (ASIC) muy cerca del transductor 86, y que pueda proporcionar un sistema de lectura de un solo cable de baja potencia para la IVPA como se describe a continuación.

La figura 6 muestra un diagrama de bloques de un circuito de lectura de IVUS 60 de un solo cable útil en el aparato de adquisición de imágenes fotoacústicas basado en catéter de la figura 8. El circuito 60 proporciona una interfaz entre un transductor de PVDF o PVTrF montado en un catéter 61 y el módulo de análisis 90 que puede ser externo al catéter como se muestra en la figura 8. El transductor de PVDF o PVTrF 61 puede montarse directamente sobre el
20 circuito de lectura 60, que puede fabricarse como un solo circuito integrado. El transductor 61 y el circuito de lectura 60 están dispuestos en la porción distal 81c del catéter 81 y están asociados eléctricamente al módulo de análisis 90 mediante un cable coaxial 64 que se prolonga a lo largo del catéter hasta su extremo proximal 81b y hasta el conector 85. A este respecto, el cable coaxial 64 es un ejemplo del cable de conexión 88 de la figura 8. El circuito de lectura 60 puede configurarse para procesar localmente una señal de respuesta acústica desde el electrodo inferior 63 del transductor 61 y enviar la señal al módulo de análisis 90. En esta configuración, solo se requiere un cable 64 para la interconexión entre el circuito de lectura 60 y el módulo de análisis 90, que ayuda a reducir el diámetro del catéter y facilita las interconexiones del sistema.

30 En el circuito de lectura 60, el transistor MOS M_1 , el condensador C_f y la resistencia R_f forman un amplificador de transimpedancia (TIA) que convierte la corriente de salida del transductor de PVDF o PVTrF a voltaje. La ganancia de este amplificador está determinada por la impedancia combinada de los componentes de retroalimentación, es decir, C_f y R_f . Al aumentar la transimpedancia, las contribuciones de ruido de los circuitos y cables posteriores se atenúan en comparación con la salida del transductor 61. Como tal, la TIA también funciona como un amplificador de bajo ruido (LNA).
35

El voltaje de salida de la TIA (nodo A en la Figura 6) está amortiguada por un seguidor de fuente formado por el transistor M_3 que proporciona una baja impedancia de salida para interconectarse con el cable coaxial de 50Ω 64. El seguidor de la fuente M_3 está polarizado por una fuente de corriente CC externa ($I_{polarización}$) en el otro extremo del cable coaxial 64 (por ejemplo, en el conector del catéter 85 o en un módulo de control externo 92). Como la impedancia de salida del seguidor de la fuente M_3 es una función de su corriente de polarización, la impedancia de salida del
40 circuito de lectura 60 se puede ajustar con precisión ajustando la $I_{polarización}$ para que coincida con la impedancia del cable 64, reduciendo así la reflexión de la señal en el cable. (Es probable que un cable micro coaxial con una longitud de 3 a 4 m se comporte como una línea de transmisión en el ancho de banda del transductor de PVDF o PVTrF, por ejemplo, 2 MHz a 20 MHz). Aparte de esta ventaja, el uso de la fuente de corriente externa $I_{polarización}$ también reduce el número de cables necesarios. La señal de salida del seguidor de la fuente M_3 comparte inherentemente el mismo cable con la corriente de alimentación de CC. La señal y la corriente de suministro se pueden separar fácilmente una de la otra con una red de paso alto C_{cc} y R_{carga} .
45

Para permitir la operación verdaderamente con un solo cable, todavía es necesario proporcionar un voltaje o corriente de polarización para la TIA. Esto se puede lograr utilizando los transistores del espejo de CC M_2 y M_4 , que consumen una proporción de la corriente de CC desde la $I_{polarización}$ a la TIA rechazando al mismo tiempo las corrientes de CA mediante la introducción de una red RC de paso bajo, R_p y C_p . De esta manera, la única fuente de alimentación para el circuito de lectura 60 es una fuente de corriente externa $I_{polarización}$, que puede ubicarse en el extremo proximal del catéter 81 o fuera del catéter. La referencia a tierra GND del circuito de lectura 60 puede ser proporcionada por el blindaje del cable micro coaxial 64, que también está conectado al electrodo superior 65 del transductor de PVDF o
50 PVTrF 61.
55

El circuito de lectura propuesto ha sido diseñado y fabricado con tecnología CMOS de X-Fab de 0,18 μm , con un rendimiento eléctrico simulado como se indica a continuación:

Consumo de energía: 6 mA

Ancho de banda de funcionamiento: 2 MHz - 20 MHz

5 Ganancia de transimpedancia (TIA): 100 $\text{dB}\Omega$ a 2 MHz; 80 $\text{dB}\Omega$ a 20 MHz

Ruido referido a la entrada: 5 nArms a 2 MHz - 20 MHz

Impedancia de salida: $\square 50 \Omega$

Distorsión armónica total (THD): 0,5 % a V_{out} de 160 mVpp

10 La figura 7 muestra diseños ejemplares para el sustrato 70 o 71 que lleva el circuito de lectura 60 y el transductor 61, o ambos transductores 86, 87. El sustrato 70 es de forma rectangular con dimensiones de 1 mm por 0,6 mm e incluye paneles 72 sobre los que se pueden montar los transductores. El traceado eléctrico 73 puede servir para conectar el electrodo inferior 63 del transductor 61 al circuito de lectura 60.

El sustrato 71 es de forma circular con un diámetro de 0,6 mm y tiene los elementos correspondientes.

15 Preferentemente, el circuito de lectura 60 está a 2 mm o menos de distancia del transductor 61. En la realización preferida, solo el transductor de baja frecuencia (por ejemplo, el de PVDF) necesita un circuito de lectura local montado en el sustrato compartido 70, 71. Sin embargo, dependiendo de los transductores utilizados, ambos transductores 86, 87 pueden usar un circuito de lectura en el sustrato 70, 71, o pueden compartir un circuito de lectura.

20 Los transductores 86, 87 pueden comprender transductores giratorios y / o dirigibles mecánicamente dentro de la porción distal 81c del catéter 81, para permitir el escaneado circunferencial o circunferencial parcial de objetos de interés alrededor de la porción distal 81c del catéter 81. Por ejemplo, los transductores giratorios pueden permitir la adquisición de imágenes de una sección circunferencial de un vaso o pared de lumen.

25 Los transductores 86, 87 pueden comprender transductores orientables electrónicamente dentro de la porción distal 81c del catéter 81, por ejemplo, proporcionando una matriz de transductores de elementos múltiples, para permitir que la orientación del haz escanee diferentes partes del objeto de interés en o cerca de la porción distal del catéter. Dichas técnicas de orientación del haz son conocidas en la técnica.

El emisor óptico 82 también se puede girar y / o orientar de manera similar a los transductores 86, 87, o el emisor óptico puede configurarse para emitir señales de excitación óptica en un área amplia / área circunferencial completa.

30 El módulo de análisis 90 y el módulo de control 92 juntos efectúan el control del aparato de adquisición de imágenes basado en catéter, incluyendo la sincronización de las señales de excitación óptica por el emisor óptico 82; la sincronización de las señales de excitación acústica (por ejemplo, pulsos) de los transductores primero y / o segundo 86, 87; el control de la adquisición de datos del primer y segundo transductores 86, 87; dirección y / u orientación de los transductores y / o emisor óptico 82 si es necesario.

35 La figura 9 ilustra un principio general de operación que puede adoptarse para la implementación de un catéter giratorio. Un sistema de montaje 94 dentro de la porción distal 81c del catéter 81 se gira mediante una configuración de motor adecuada 96. Los transductores 86, 87 y el emisor óptico 82 están soportados sobre el conjunto del sistema 94. A medida que el sistema de montaje 94 gira, el módulo de control 92 hace que los impulsos de luz 100 (señales de excitación óptica) y los impulsos acústicos 101 (señales de excitación acústica) se transmitan hacia el objeto de interés 10, por ejemplo, una pared de un vaso 15, de forma intercalada.

40 Diferentes pulsos pueden estar separados al menos por el tiempo de retardo de propagación acústica, unidireccional para las señales de respuesta fotoacústica y bidireccional para el pulso-eco (señales de adquisición de imágenes). La respuesta fotoacústica 102 a las señales de excitación óptica y las respuestas de pulso-eco 103 a la insonificación (señales de excitación acústica) 101 se registran como señales acústicas en función del tiempo, por los transductores de baja y alta frecuencia 86, 87. Las grabaciones se pueden usar para generar una señal de amplitud codificada por colores, representada en función del ángulo de rotación. La respuesta fotoacústica puede integrarse en un rango de
45 frecuencias abarcado por al menos el transductor de baja frecuencia 86.

En el caso de la respuesta fotoacústica 102, las señales pueden recibirse de ambos transductores 86 y 87, es decir, como las señales 102a y 102b ilustradas en la figura 9. Las señales 102a, 102b de ambos transductores pueden procesarse juntas, de tal manera que maximicen la sensibilidad basada en la señal de baja frecuencia, derivando al

mismo tiempo la resolución espacial de la señal de alta frecuencia. Como ejemplo, la respuesta 102a en el rango de baja frecuencia se puede aplicar como un filtro multiplicativo de la respuesta de la señal de alta frecuencia 102b, para lograr imágenes detalladas de áreas con señales positivas, suprimiendo al mismo tiempo el ruido de áreas en las que no se detecta señal de lípidos. Otras estrategias de procesamiento son posibles.

5 La figura 10 ilustra una posible configuración de secuencias de escaneo en tiempo real. Los pulsos de excitación óptica 100 se emiten a los 0 y 5 microsegundos; se muestran como pulsos 100-1, 100-2. Las señales de respuesta fotoacústica 102a detectadas por el transductor de baja frecuencia 86 se reciben respectivamente en 102a-1 y 102a-2. Las señales de respuesta fotoacústica 102b detectadas por el transductor de alta frecuencia 87 se reciben respectivamente en 102b-1 y 102b-2. Las señales de respuesta 102a proporcionan una baja resolución pero una alta relación señal / ruido. Las señales de respuesta 102b proporcionan una alta resolución pero una baja relación señal / ruido. Después de las señales de excitación óptica 100 y las respuestas fotoacústicas 102, a los 10 microsegundos se transmite una señal de excitación acústica 101 y se detecta la señal de respuesta de imágenes de alta resolución 103. Para la señal de excitación acústica de adquisición de imágenes 101 y la respuesta 103, es posible obtener imágenes armónicas, por ejemplo, la transmisión 101 a baja frecuencia y detección de la respuesta 103 a alta frecuencia, o la transmisión 101 a alta frecuencia y detección de la respuesta 103 a baja frecuencia. Preferentemente, las señales de imagen acústica 101, 103 (IVUS) están separadas temporalmente de las señales fotoacústicas 100, 102 (IVPA), como se ilustra en la figura 10, pero con un período de tiempo muy pequeño en comparación con la velocidad de rotación de los transductores, de tal manera que el desplazamiento rotacional de los transductores dentro del período de tiempo es muy pequeño o insignificante. Puede ser posible implementar las señales de imagen acústica y las señales fotoacústicas de manera sustancialmente simultánea, donde las señales de respuesta se pueden separar, por ejemplo, en el dominio de la frecuencia. Más generalmente, se puede usar la temporización / sincronización cuidadosa de las señales de respuesta fotoacústica 102a con las señales de respuesta de imagen 101 para proporcionar información posicional de alta resolución de las señales de imagen a las señales de respuesta fotoacústica teniendo en cuenta la rotación de los transductores.

25 Se puede hacer un número sustancial de modificaciones y variaciones al aparato de adquisición de imágenes basado en catéter descrito anteriormente.

El primer y segundo transductores 86, 87 pueden reemplazarse por un solo transductor de rango más amplio que sea capaz de detectar señales de respuesta de ultrasonido a una frecuencia más baja de al menos tan solo 10 MHz (por ejemplo, las señales de respuesta fotoacústica) y de al menos hasta 35 MHz (por ejemplo, las señales de respuesta de ultrasonido para la adquisición de imágenes), y que sea capaz de emitir señales de excitación acústica a cualquier frecuencia apropiada capaz de generar, mediante un objeto de interés, señales de respuesta de ultrasonido a ≥ 35 MHz, adecuadas para la adquisición de imágenes de alta resolución. Estas señales de respuesta de ultrasonido pueden ser señales de ultrasonido retrodispersadas o reflejadas o podrían ser señales de respuesta armónica reflejadas o irradiadas por el objeto de interés.

35 Sin embargo, es más probable que el rendimiento adecuado se logre mejor con múltiples transductores, cada uno optimizado para frecuencias o rangos de frecuencia diferentes dentro de uno de los rangos de frecuencias más bajas y los rangos de frecuencias más altas, como se explicó anteriormente.

El transductor o los transductores pueden configurarse para detectar señales de respuesta de ultrasonido en una o más frecuencias en las dos regiones (≤ 10 MHz y ≥ 35 MHz) o en uno o más espectros amplios que abarquen al menos las dos regiones. El transductor o los transductores pueden configurarse para detectar también señales de respuesta de ultrasonido en una o más frecuencias entre 10 MHz y 35 MHz si las respuestas en esta región se pueden usar para mejorar la adquisición de imágenes.

45 A este respecto, el transductor o los transductores tienen preferentemente una sensibilidad pico / máxima en la región de respuesta fotoacústica (≤ 10 MHz) y una sensibilidad pico / máxima en la región de respuesta de imagen ecográfica (≥ 35 MHz). Más preferentemente, la sensibilidad máxima en la región de respuesta fotoacústica puede estar en el rango de 2 a 4 MHz. La sensibilidad máxima en la región de respuesta de imagen ecográfica puede estar en el rango de 35 a 45 MHz.

Los transductores están configurados generalmente para tener una sensibilidad combinada adecuada u optimizada para la adquisición de imágenes fotoacústicas y ecográficas.

50 El aparato basado en catéter puede estar configurado y / u optimizado para la adquisición de imágenes de cualquier órgano luminal, paredes del lumen, tejido y / u otras estructuras en o debajo de las superficies de esos órganos / paredes del lumen / tejido.

El emisor óptico 82 puede configurarse para operar en una o más longitudes de onda. Se podría utilizar una sola longitud de onda, por ejemplo, al examinar un objeto de interés para determinar estructuras conocidas muy

específicas. Se pueden usar múltiples longitudes de onda cuando se realiza un análisis espectroscópico de las estructuras en el objeto de interés.

5 Cuando se utilizan múltiples longitudes de onda, el módulo de análisis puede configurarse para realizar un análisis de las señales de respuesta fotoacústica recibidas generadas por señales de excitación óptica dirigidas al objeto de interés a diferentes longitudes de onda ópticas, para determinar la composición química del objeto de interés, por ejemplo para determinar el tipo de tejido en una pared del lumen. La unidad de control puede configurarse para realizar un análisis del contenido de frecuencias de las señales de respuesta fotoacústica recibidas generadas por las señales de excitación óptica dirigidas al objeto de interés, para determinar la composición química del objeto de interés, por ejemplo, para determinar el tipo de tejido de una pared del lumen.

10 La información sobre el tipo de tejido puede determinar particularmente la presencia de diferentes tipos de lípidos dentro y alrededor de una arteria.

La composición química, por ejemplo, la información del tipo de tejido puede resolverse espacialmente.

El catéter puede fabricarse como un instrumento desechable, por ejemplo, proporcionando solo los elementos mínimos necesarios en el catéter.

15 El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter también puede configurarse para proporcionar una irradiación óptica de alta potencia, por ejemplo, para irradiar tejidos mediante onda continua o luz de pulso largo para realizar una terapia óptica en los tejidos, como la ablación. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter también puede configurarse para proporcionar una irradiación acústica de alta potencia, por ejemplo, pulsos de ultrasonido largos para realizar una terapia acústica en los tejidos, como la ablación. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter puede configurarse con una o más unidades de ultrasonido para irradiar sustancias terapéuticas y / o agentes de contraste con pulsos de ultrasonido para empujarlos hacia el interior de la pared de un vaso.

20 El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter se puede usar junto con el contraste óptico o acústico que depende de un agente de contraste administrado en el objeto de interés objetivo. Las señales de respuesta de ultrasonido se pueden usar para delimitar la pared de un vaso del objeto de interés.

25 El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter puede configurarse para generar imágenes de ultrasonido utilizando señales de respuesta ultraarmónicas y / o superarmónicas con o sin agente de contraste, por ejemplo, transmitiendo acústicamente las señales de excitación acústica a baja frecuencia y recibiendo las señales de respuesta de imagen ecográfica a frecuencias más altas. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter puede configurarse para generar imágenes de ultrasonido utilizando señales de respuesta subarmónicas con o sin agente de contraste, por ejemplo, transmitiendo acústicamente las señales de excitación acústica a alta frecuencia y recibiendo las señales de respuesta de imagen ecográfica a frecuencias más bajas. Se puede usar una señal de armónicos recibida del tejido de un objeto de interés para delimitar la pared de un vaso del objeto de interés. El transductor de frecuencia más baja 86 y el transductor de frecuencia más alta 87 pueden montarse ambos sobre un sustrato común, por ejemplo, el sustrato 70 o 71. El transductor de frecuencia más baja 86 y el transductor de frecuencia más alta 87 pueden montarse sobre el sustrato común en una configuración uno al lado del otro o lateralmente adyacente, o pueden montarse uno encima del otro en una configuración apilada sobre el sustrato. Por lo tanto, uno de los transductores 86, 87 puede montarse sobre el otro transductor 86, 87, que puede montarse sobre el sustrato común, por ejemplo, el sustrato 70 o 71. El segundo transductor puede formar un sustrato sobre el cual se monta el primer transductor, o viceversa. En esta configuración, el transductor subyacente también se puede montar sobre un sustrato que comprende el circuito de lectura 60. De esta manera, el primer y segundo transductores pueden describirse de manera similar como que comparten un sustrato común opcionalmente con el circuito de lectura. El circuito de lectura puede colocarse sobre el sustrato adyacente al transductor de frecuencia más baja y / o al transductor de frecuencia más alta.

45 Durante el uso, una imagen ecográfica intravascular con mejora de la respuesta fotoacústica puede producirse emitiendo, con el emisor óptico, una señal de excitación óptica y, con el transductor de ultrasonido, una señal de excitación acústica. La señal de excitación óptica y la señal de excitación acústica pueden emitirse de manera sustancialmente simultánea o en un intervalo de tiempo relativo conocido, particularmente si los transductores están configurados para rotación en o sobre el catéter. Las señales de excitación óptica y acústica se dirigen a una región predeterminada (área objetivo) del objeto de interés. Una señal de respuesta fotoacústica y señales de respuesta de imagen se reciben en diferentes partes del espectro acústico. Componentes adicionales de la respuesta fotoacústica también pueden recibirse en la misma parte del espectro acústico que la respuesta de imagen. Las señales de respuesta fotoacústica se utilizan para determinar una composición química del área objetivo del objeto de interés y las señales de respuesta de imagen se usan para generar una imagen del área objetivo del objeto de interés. Se

5 emiten señales de excitación repetidas dirigidas a diferentes áreas objetivo, por ejemplo, mediante la rotación de los elementos del transductor y el emisor óptico alrededor del eje del catéter y / o el movimiento axial a lo largo del eje del catéter. La imagen puede ser unidimensional (por ejemplo, intensidad de señal variable a lo largo de una línea circunferencial o a lo largo del eje del catéter), o bidimensional (por ejemplo, intensidad de señal variable en las direcciones circunferencial y axial) o tridimensional (por ejemplo, añadiendo información de profundidad que indique la distancia desde el eje del catéter).

El alcance de la protección está definido por las reivindicaciones adjuntas.

Referencias

10 1. MEMBERS, W.G., et al., Heart Disease and Stroke Statistics-2009 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2009. 119(3): págs. e21-e181.

2. Naghavi, M., et al., From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*, 2003. 108(14): págs. 1664-72.

3. Libby, P., Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002. 420(6917): págs. 868-74.

15 4. Buja, L.M. Y J.T. Willerson, Role of inflammation in coronary plaque disruption: *Circulation*. Enero de 1994;89(1):503-5.

5. Libby, P., M. DiCarli, y R. Weissleder, The vascular biology of atherosclerosis and imaging targets. *J Nucl Med*, 2010. 1(51): págs. 15.

6. Choudhury, R.P., V. Fuster, y Z.A. Fayad, Molecular, cellular and functional imaging of atherothrombosis. *Nat Rev Drug Discov*, 2004. 3(11): págs. 913-25.

20 7. Puri, R., et al., Exploring coronary atherosclerosis with intravascular imaging. *Int J Cardiol*, 2013. 168(2): págs. 670-9.

8. Wang, H.W., et al., Label-free bond-selective imaging by listening to vibrationally excited molecules. *Phys Rev Lett*, 2011. 106(23): págs. 10.

25 9. Jansen, K., et al., Intravascular photoacoustic imaging of human coronary atherosclerosis. *Opt Lett*, 2011. 36(5): págs. 597-9.

10. Wang, B., et al., Intravascular photoacoustic imaging of lipid in atherosclerotic plaques in the presence of luminal blood. *Opt Lett*, 2012. 37(7): págs. 1244-6.

11. Wang, P., J.R. Rajian, y J.X. Cheng, Spectroscopic Imaging of Deep Tissue through Photoacoustic Detection of Molecular Vibration. *J Phys Chem Lett*, 2013. 4(13): págs. 2177-2185.

30 12. Ma, J., et al., A preliminary engineering design of intravascular dual-frequency transducers for contrast-enhanced acoustic angiography and molecular imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2014. 61(5): págs. 870-80.

13. Jansen, K., G. van Soest, y A.F.W. van der Steen, Intravascular Photoacoustic Imaging: A New Tool for Vulnerable Plaque Identification. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2014. 40(6): págs. 1037-1048.

35 14. Paul, C.B. y C. Ben, Modeling Photoacoustic Propagation in Tissue Using k-Space Techniques, in *Photoacoustic Imaging and Spectroscopy 2009*, CRC Press. p. 25-34.

15. Jansen, K., et al., Lipid detection in atherosclerotic human coronaries by spectroscopic intravascular photoacoustic imaging. *Optics Express*, 2013. 21(18): págs. 21472-21484.

40 16. Diebold, G.J., M.I. Khan, y S.M. Park, Photoacoustic "signatures" of particulate matter: optical production of acoustic monopole radiation. *Science*, 1990. 250(4977): págs. 101-4.

17. Hysi, E., D. Dopsa, y M.C. Kolios. Photoacoustic radio-frequency spectroscopy (PA-RFS): A technique for monitoring absorber size and concentration. 2013.

18. Kumon, R.E., C.X. Deng, y X. Wang, Frequency-domain analysis of photoacoustic imaging data from prostate adenocarcinoma tumors in a murine model. *Ultrasound Med Biol*, 2011. 37(5): págs. 834-9.

19. Gertsch, A.G., et al. Toward characterizing the size of microscopic optical absorbers using optoacoustic emission spectroscopy. 2010.

REVINDICACIONES

1. Un aparato de adquisición de imágenes basado en catéter (80) que comprende:
 - un catéter (81) que tiene un extremo proximal (81b) y un extremo distal (81a);
 - un emisor óptico (82) configurado para emitir señales de excitación óptica desde una porción distal (81c) del catéter;
 - al menos dos transductores de ultrasonido (86, 87) configurados para:
 - (a) transmisión de señales de excitación acústica desde la porción distal (81c) del catéter (81);
 - (b) detección de señales de respuesta de ultrasonidos de un objeto de interés en o cerca de la porción distal (81c) del catéter a frecuencias que incluyen para el primero de los transductores de ultrasonido un rango de frecuencia de recepción más bajo de al menos tan solo 10 MHz y para el segundo de los transductores de ultrasonido un rango de frecuencia de recepción más alto de al menos hasta 35 MHz; el primero de los transductores de ultrasonido (86) es operativo en el rango de frecuencia más bajo y, por lo tanto, está configurado para detectar señales de respuesta que comprenden señales de respuesta fotoacústica del objeto de interés en el rango de frecuencia de recepción más bajo y el segundo de los transductores de ultrasonido es operativo en el rango de frecuencia más alto y, por lo tanto, está configurado para la adquisición de imágenes ecográficas de alta resolución del objeto de interés en el rango de frecuencia de recepción más alto.
2. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter de la reivindicación 1, en el que los transductores de ultrasonido (86, 87) están configurados respectivamente para ser operativos en un rango de frecuencia que abarca una frecuencia de recepción más baja de al menos tan solo 4 MHz y / o una frecuencia de recepción más alta de al menos hasta 40 MHz.
3. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter de la reivindicación 1, en el que el primer transductor (86) es operativo en el rango de 2 a 20 MHz y el segundo transductor (87) es operativo en el rango de 20 a 60 MHz.
4. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter de la reivindicación 1, en el que el primer transductor de ultrasonido (86) tiene una sensibilidad de detección máxima en el rango de 2 a 10 MHz o de 2 a 4 MHz y el segundo transductor (87) tiene una sensibilidad de detección máxima en el rango 35 a 60 MHz.
5. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter de la reivindicación 1, en el que el primer transductor comprende un transductor de polímero piezoeléctrico o un transductor de composite piezoeléctrico y el segundo transductor comprende un transductor cerámico piezoeléctrico o un transductor de composite piezoeléctrico.
6. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter de la reivindicación 5, en el que el transductor de polímero (86) es un transductor de PVDF o un transductor de PVTrF.
7. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter de la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en el que el primer y segundo transductores (86, 87) están montados sobre un sustrato común (70, 71) en la porción distal (81c) del catéter (81) y en el que el segundo transductor forma un sustrato sobre el cual se monta el primer transductor o viceversa.
8. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter de la reivindicación 1, que además incluye un circuito de lectura de carga (60) montado sobre el sustrato común (70, 71).
9. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter de la reivindicación 1, en el que el primer transductor (86) comprende un transductor de PVDF (61) y además incluye un circuito de lectura de carga (60), estando el transductor de PVDF y el circuito de lectura de carga dispuestos sobre el sustrato común (70,71).
10. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter de la reivindicación 9, en el que el circuito de lectura de carga (60) comprende un convertidor de corriente a voltaje en el sustrato común (70, 71) en la porción distal (81c) del catéter (81), teniendo el circuito de lectura de carga una salida asociada a un cable coaxial (64) que se prolonga entre el extremo distal (81a) y el extremo proximal (81b) del catéter.
11. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter de la reivindicación 10, en el que la salida del circuito de lectura de carga (60) incluye además un seguidor de fuente configurado para ser polarizado por una fuente de corriente asociada al cable coaxial (64) en el extremo proximal (81b) del catéter.

12. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter de la reivindicación 11, en el que el circuito de lectura de carga (60) incluye además un espejo de corriente CC suministrado por la fuente de corriente y que proporciona un suministro de polarización a un amplificador de transimpedancia en el convertidor de corriente a voltaje.
- 5 13. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter de la reivindicación 10, en el que el circuito de lectura de carga (60) y el transductor de PVDF (61, 86) son alimentados ambos por una fuente de corriente en el extremo distal (81a) del catéter a través del cable coaxial (64).
14. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter de la reivindicación 1, que además incluye:
 un módulo de control (92) configurado para activar el emisor óptico (82) para emitir dichas señales de excitación óptica;
 10 un módulo de control (92) configurado para activar dichos al menos dos transductores de ultrasonido (86, 87) para transmitir dichas señales de excitación acústica; y
 un módulo de análisis (90) asociado a una salida de los al menos dos transductores (86, 87) y configurado para recibir dichas señales de respuesta de dichos transductores y para determinar los primeros datos de imagen basados en dichas señales de respuesta fotoacústica en una primera banda de frecuencia y los segundos datos
 15 de imagen basados en las señales de respuesta acústica en una segunda banda de frecuencia diferente de la primera banda de frecuencia.
15. El aparato de adquisición de imágenes basado en catéter de la reivindicación 14 en el que el módulo de análisis (90) está configurado además para identificar lípidos en dicho objeto de interés.
16. Un procedimiento para obtener datos de imágenes fotoacústicas y ecográficas intravasculares que comprende:
 20 emitir, desde una porción distal de un emisor óptico montado en un catéter, una señal de excitación óptica dirigida a una región objetivo de un objeto de interés;
 emitir, desde la porción distal del catéter, mediante uno de dos o más transductores de ultrasonido montados en el catéter, una señal de excitación acústica dirigida a la región objetivo del objeto de interés;
 25 detectar, mediante el primero de los transductores de ultrasonido montados en catéter, una señal de respuesta de ultrasonido fotoacústica en un rango de frecuencia de recepción más baja menor o igual a 10 MHz y detectar, mediante el segundo de los transductores de ultrasonido montados en catéter, una señal de respuesta de imagen ecográfica en un rango de frecuencia de recepción más alto mayor o igual a 35 MHz;
 utilizar las señales de respuesta para determinar una composición química del área objetivo del objeto de interés y una imagen del área objetivo del objeto de interés.
- 30 17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que el primer y segundo transductores de ultrasonido están montados sobre un sustrato común en la porción distal del catéter, formando el segundo transductor un sustrato sobre el cual está montado el primer transductor o viceversa.

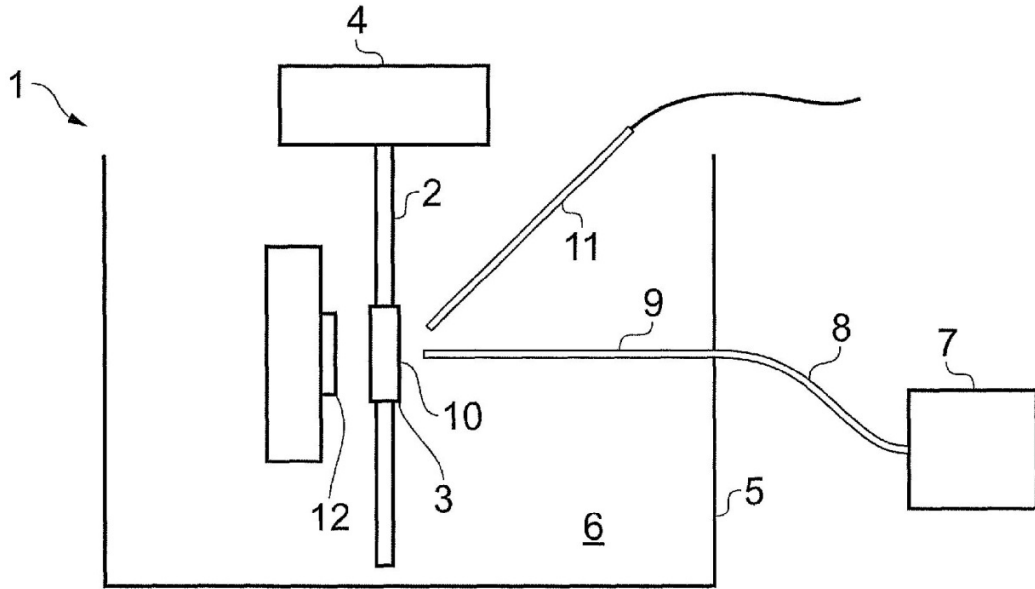


FIG. 1

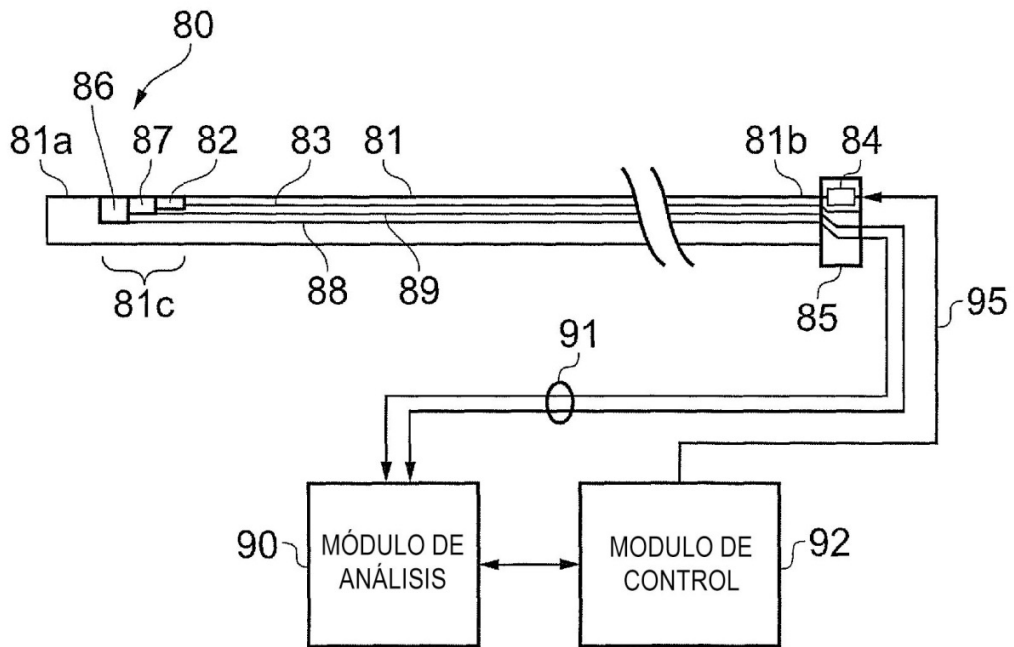


FIG. 8

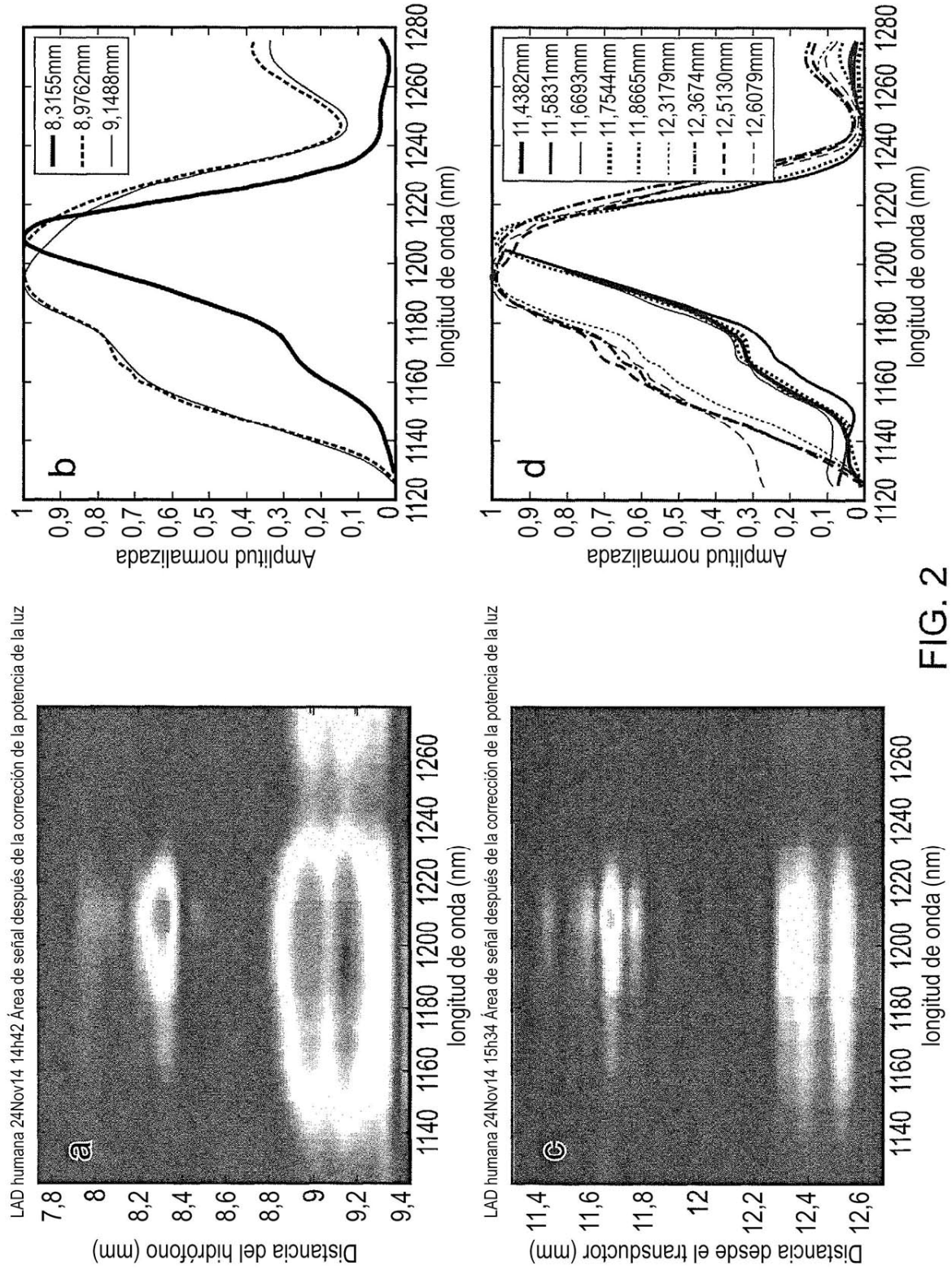


FIG. 2

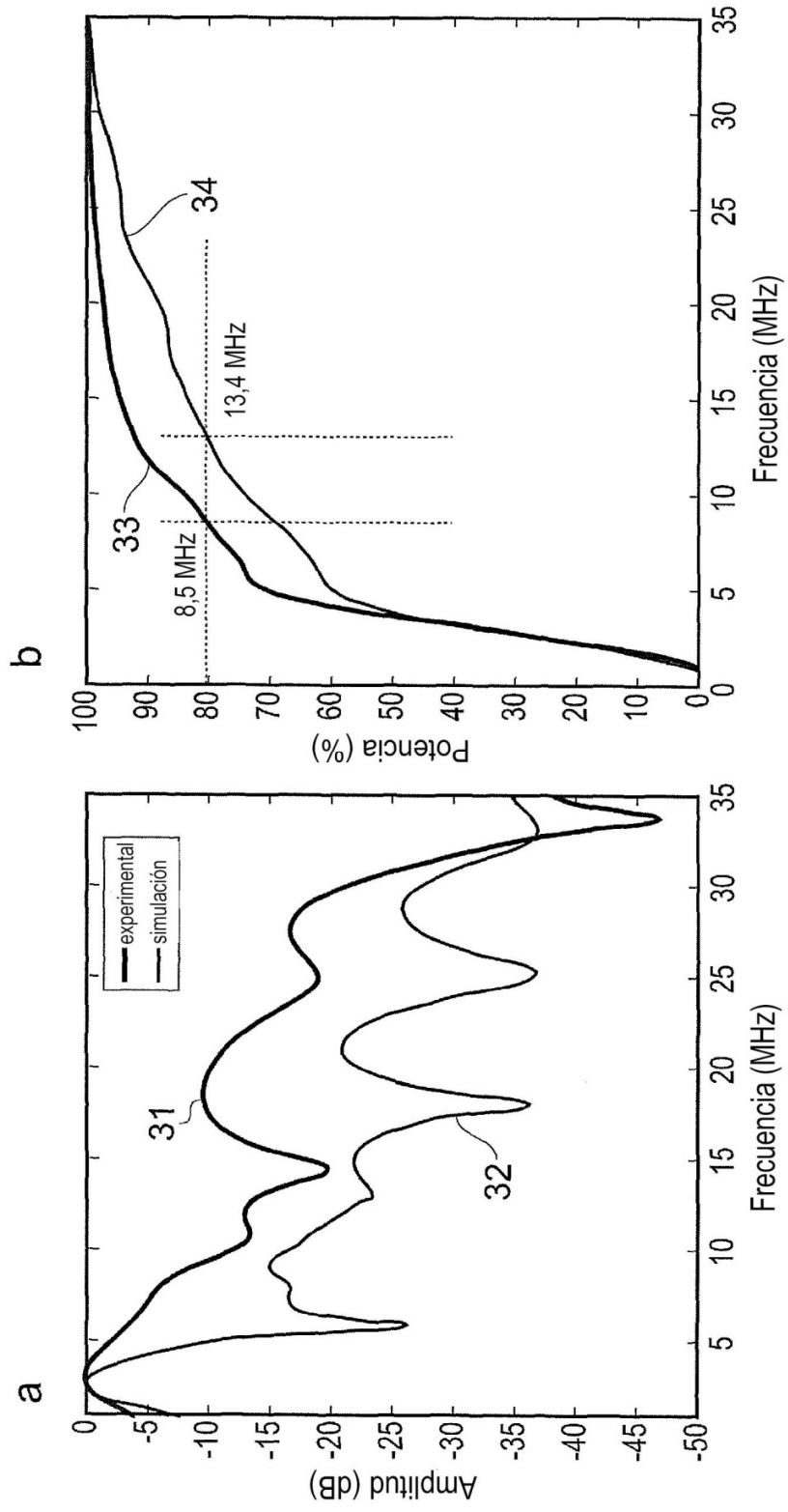


FIG. 3

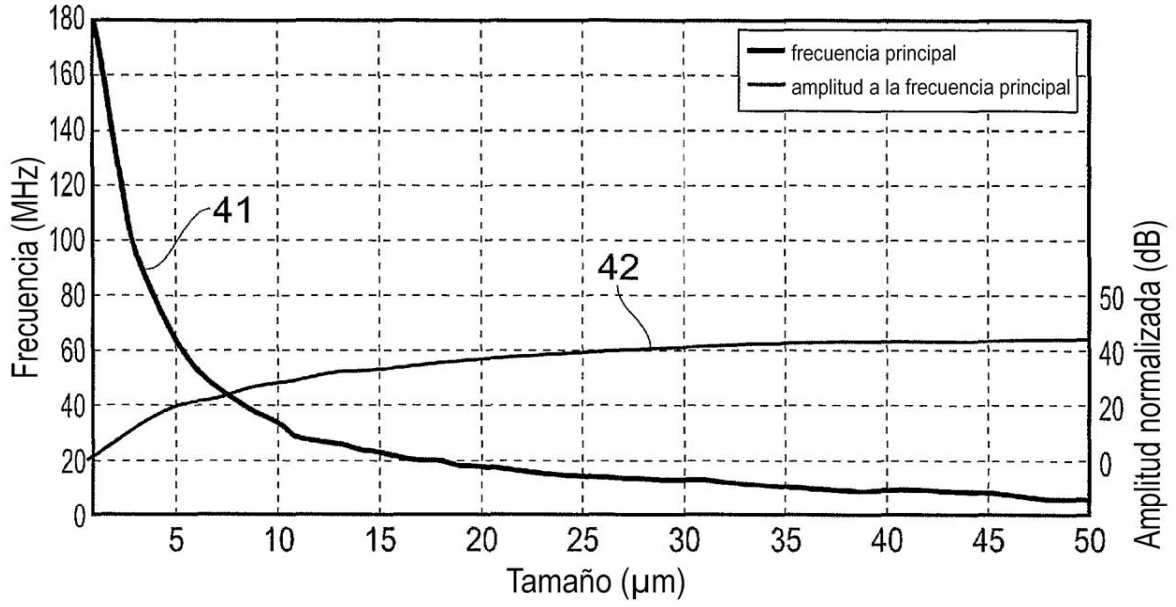


FIG. 4

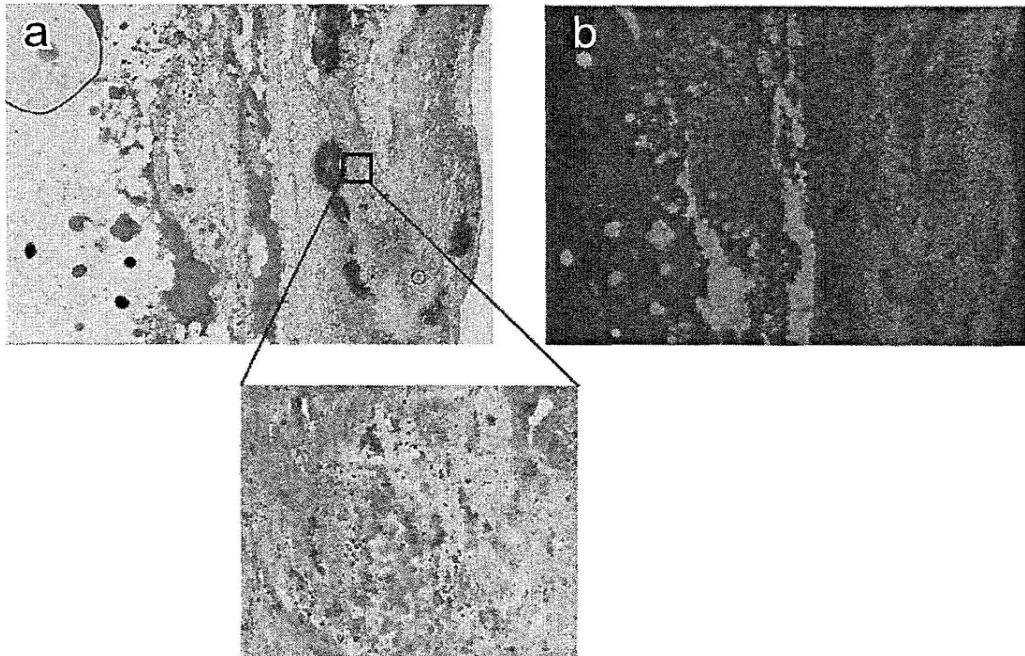


FIG. 5

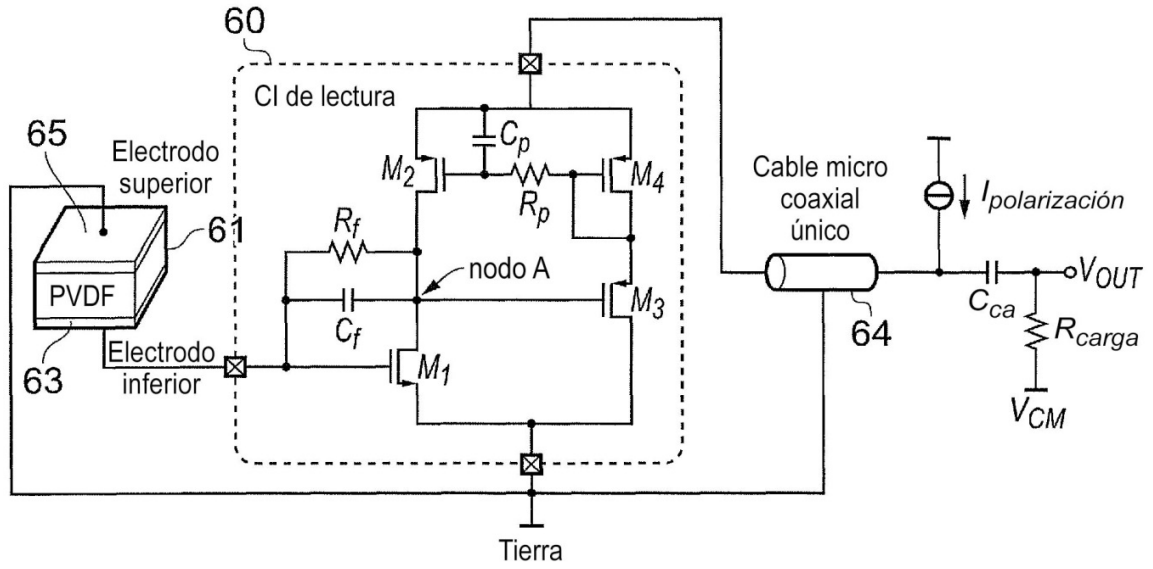


FIG. 6

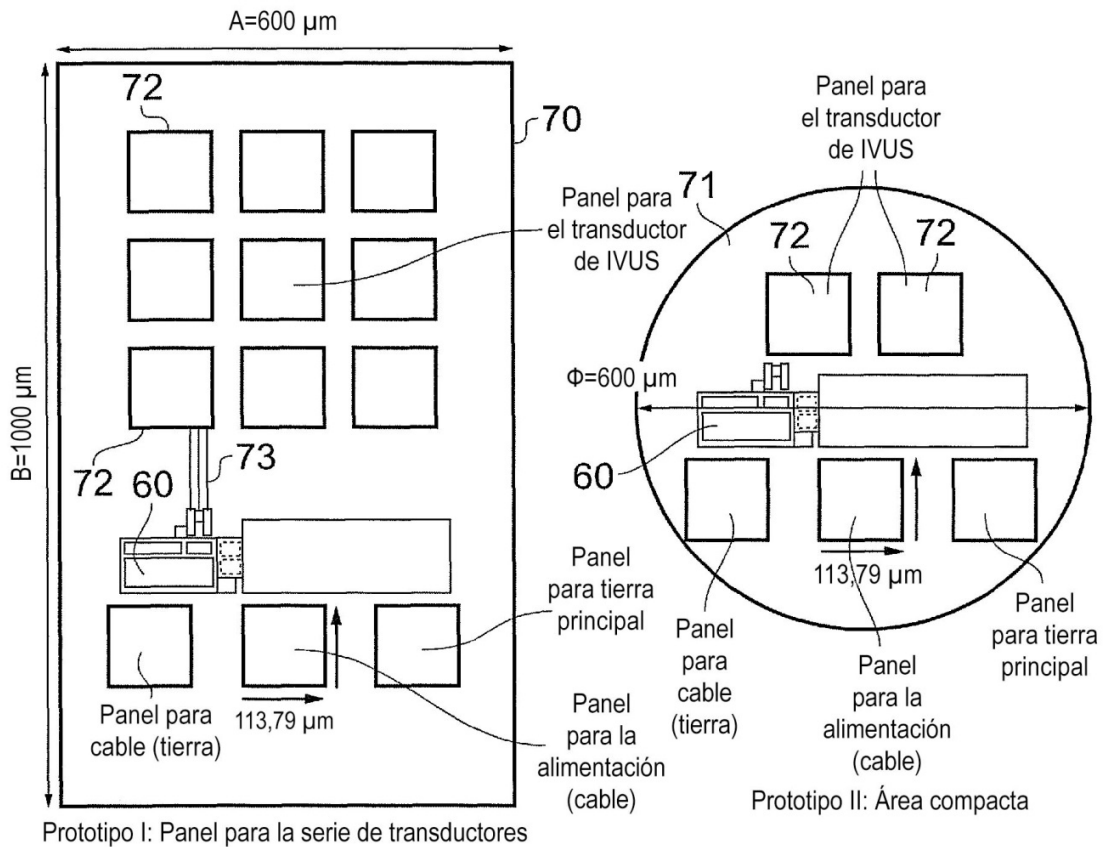


FIG. 7

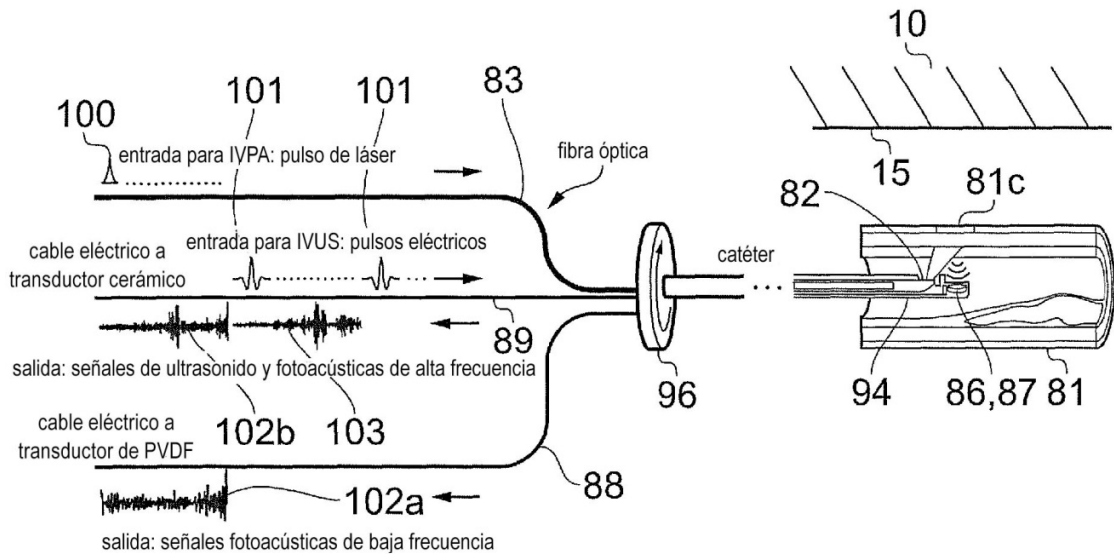


FIG. 9

Secuencia de escaneo en tiempo real; dos longitudes de onda + IVUS + dos transductores Dos pulsos separados por 5 μ s; sin pulso durante 10 μ s para la adquisición de IVUS; tasa lineal espectral de IVPA + IVUS = 50 kHz

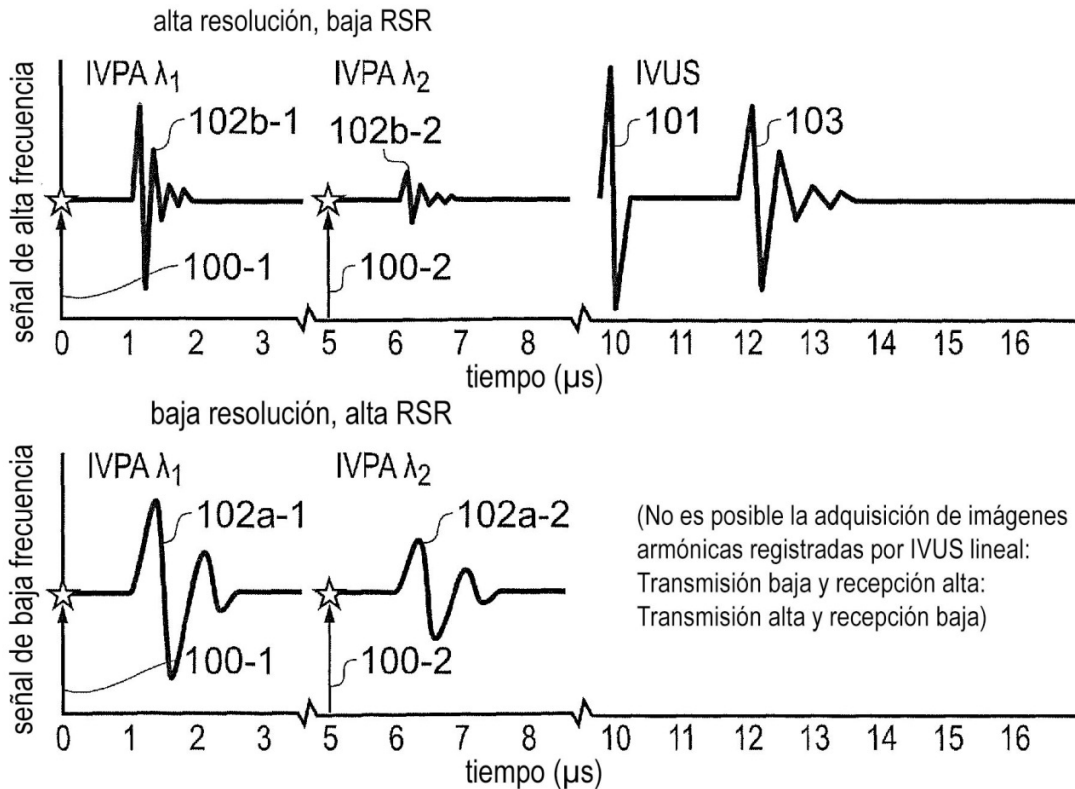


FIG. 10