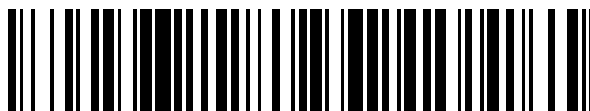


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 513**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/00** (2006.01)

**A61B 5/026** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2014** E 14199712 (2)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019** EP 2888994

54 Título: **Tomografía óptica de contraste de moteado**

30 Prioridad:

**26.12.2013 US 201314141227**

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

**23.01.2020**

73 Titular/es:

**FUNDACIÓ INSTITUT DE CIÈNCIES FOTÒNIQUES (50.0%)**

**Parque Mediterráneo de la Tecnología, Av. Carl Friedrich Gauss 3  
08860 Castelldefels (Barcelona), ES y  
WASHINGTON UNIVERSITY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**DURDURAN, TURGUT;  
VALDES, CLAUDIA;  
KRISTOFFERSEN, ANNA;  
VARMA, HARI y  
CULVER, JOSEPH**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 738 513 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

Tomografía óptica de contraste de moteado

### Antecedentes de la invención

5 La presente invención está relacionada con técnicas de obtención de imágenes de flujo sanguíneo del tejido subsuperficial. Más particularmente, la invención se basa en una nueva técnica altamente eficaz basada en el contraste de moteado (SC) por luz láser coherente y la tomografía de correlación difusa.

10 La obtención de imágenes del flujo sanguíneo es fundamental para el diagnóstico y monitorización de muchas enfermedades. Los ejemplos incluyen, obviamente, la obtención de imágenes del flujo sanguíneo cerebral (FBC) para el accidente cerebrovascular y otras lesiones isquémicas (todos los trastornos hemodinámicos) y también enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.

15 Las medidas ópticas de coherencia han tenido tradicionalmente un papel en los estudios de accidente cerebrovascular en roedores por medio de la técnica de medida por puntos por flujometría con láser Doppler. Las áreas de elevado flujo sanguíneo aumentan el ensanchamiento Doppler de la luz láser coherente. Sin embargo, los procedimientos con láser Doppler son medidas por puntos que se basan en una dispersión única con una penetración de profundidad limitada (<1 mm). Los procedimientos con láser Doppler pueden extenderse a la obtención de imágenes mediante el escaneado ráster con la sonda láser Doppler, pero esto es muy lento.

Los procedimientos de moteado monitorizan el movimiento de la sangre a través de medidas como el contraste de moteado relacionado con la función de autocorrelación de la intensidad,  $C(r)$ , del moteado láser coherente. El contraste de moteado decaerá más rápidamente en el tejido con un flujo de sangre más rápido.

20 Hay tres enfoques distintos de medida de moteado que incluyen: espectral (láser Doppler, LD), temporal (espectroscopia de correlación) y espacial (contraste de moteado). El análisis de LD tradicional monitoriza la  $C(t)$  observando el ensanchamiento Doppler del moteado en el dominio de la frecuencia de la luz. Los procedimientos espaciales monitorizan una medida integrada, integrando temporalmente la intensidad de muchos moteados espacialmente distintos durante un tiempo fijo (con un CCD, por ejemplo) y realizando un análisis estadístico espacial.

25 En el documento US 2012/0095354, Dunn y col. describen la obtención de imágenes de contraste de moteado con láser. Sin embargo, Dunn y col. presentan muchas limitaciones, como el ruido, y no es adecuado para la obtención de imágenes en 3D.

30 En "Diffuse optical correlation tomography of cerebral blood flow during cortical spreading depression in rat brain" publicado en OPTICS EXPRESS (2006-01-01) vol. 14 n.º 3, Chao Zhou y col. desvelan una reconstrucción de flujo en 3D basada en múltiples fuentes y detectores.

En "Lateral laser speckle contrast analysis combined with line beam scanning illumination to improve the sampling depth of blood flow imaging" publicado en OPTICS EXPRESS (2012-09-15) vol. 37 n.º 18, Xiyi Chen y col. desvelan la determinación del contraste de moteado con una cámara.

### Sumario de la invención

35 La invención se define por las reivindicaciones independientes. Las realizaciones preferentes se definen por las reivindicaciones dependientes.

### Breve descripción de los dibujos

40 Para completar la descripción y para proporcionar una mejor comprensión de la invención, se proporciona un conjunto de dibujos. Dichos dibujos ilustran una realización preferente de la invención, lo que no debe interpretarse como una restricción del ámbito de la invención, sino solo como un ejemplo de cómo se puede materializar la invención.

La figura 1 es un diagrama de bloques del sistema de la invención.

La Figura 2 es un diagrama de flujo del procedimiento de la invención cuando se aplica el sistema descrito en la Figura 1.

45 La Figura 3 muestra el diagrama de bloques que describe el procedimiento de corrección para gradientes de intensidad en las imágenes de intensidad en bruto medida.

La Figura 4: describe el modelo directo para el SCOT basado en la ecuación de difusión de la correlación.

La Figura 5: muestra la disposición de las fuentes y los detectores en una agrupación de cuadrícula rectangular.

Las figuras 6a y 6b: describen dos configuraciones posibles de la invención, en geometría de reflexión y transmisión, respectivamente.

La Figura 7: muestra la disposición del detector de la fuente para SCOT en un modelo de cabeza humana.

La figura 8 muestra la disposición experimental de SCOT.

5 La Figura 9: representa el contraste de moteado como una función de la separación del detector de la fuente para dos casos:  $K_C$  es el SC con corrección de ruido de disparo calculado utilizando la Ecuación 4 y  $K$  es SC sin corrección de ruido de disparo. Ambos se calculan a partir de imágenes experimentales de intensidad en bruto adquiridas a partir del espectro de Lipofundin.

La figura 10: (a) Distribución reconstruida de la velocidad de flujo (en cm/s) en el plano XY utilizando SCOT, (b) la distribución original de la velocidad de flujo en el plano XY.

10 La Figura 11: (a) Distribución reconstruida de la velocidad del flujo (en cm/s) en el plano XZ utilizando SCOT, (b) la distribución original de la velocidad de flujo en el plano XZ.

La figura 12: (a) Distribución reconstruida de la velocidad de flujo (en cm/s) en el plano YZ utilizando SCOT, (b) la distribución original de la velocidad de flujo en el plano YZ.

La figura 13: El flujo normalizado reconstruido se representa contra el flujo original normalizado.

### **Descripción detallada de la invención**

15 Para el procedimiento de la invención, se necesitan medidas en detectores múltiples de más de una posición de la fuente. Esto se puede hacer de muchas maneras:  
Si se necesitan  $x$  posiciones de la fuente, la fuente debe ser escaneada a través de la muestra en  $x$  ubicaciones diferentes. Esto se puede hacer por diferentes enfoques:

20 (A) Disponer  $x$  fuentes de láser separadas de tal manera que se iluminen en las  $x$  diferentes ubicaciones de escaneo que se necesitan tener. Ahora, encender cada uno de los  $x$  láseres uno por uno y registrar las medidas correspondientes.

(B) Utilizar solo una fuente de láser, pero unir esta luz láser en  $x$  fibras ópticas diferentes y colocar cada una de las fibras ópticas en  $x$  ubicaciones de escaneo diferentes en la muestra.

25 La luz láser debe salir de una fibra a la vez; para esto se puede utilizar un interruptor óptico. Al controlar el interruptor óptico, la fuente del láser se puede acoplar a cada fibra de una en una.

(C) Utilizar una sola fuente de láser, empleando una disposición de espejo galvo controlada por ordenador para lograr  $x$  ubicaciones diferentes.

La realización preferente es el procedimiento C.

30 Para la realización preferente, la instrumentación óptica necesaria comprende:  
Una fuente de luz coherente, una lente de enfoque para formar una fuente de puntos, una unidad de detección, por ejemplo, una agrupación de CCD, CMOS o SPAD con lente de objetivo, una unidad de adquisición y procesamiento de datos para adquirir imágenes de intensidad en bruto y procesar los datos de contraste de moteado. El diagrama de bloques de la Figura 1 representa el sistema SCOT. El procedimiento desarrollado para la reconstrucción del flujo que se utilizará junto con la instrumentación óptica para SCOT se explica en la Figura 2.

35 Se disponen múltiples fuentes y detectores para muestrear la superficie del tejido sobre el volumen del tejido de interés. La fuente de luz es una fuente de puntos, por ejemplo, un láser enfocado o guiado por fibra que puede modelarse como una fuente de puntos en la superficie de la muestra según el modelo de difusión de fotones. Es decir, la fuente se puede considerar como una fuente de puntos después de recorrer una distancia de  $l^*$  dentro de los medios turbios, en la que  $l^*$  es la longitud media de dispersión. Para el fin de los inventores, el diámetro de la fuente debe ser mucho menor que la distancia del detector de la fuente,  $r_d$ , normalmente menos de 100 micras. La fuente es una onda continua, lo que significa que debe ser continua durante un tiempo aproximadamente igual o más largo que el tiempo de exposición del sistema de detección. La longitud de coherencia debe ser mayor que todas las longitudes de trayectoria de los fotones en los medios turbios. La longitud mínima de coherencia debe ser igual a  $r_d$ , pero por lo general es de unos 10 m. Las múltiples posiciones de la fuente se pueden lograr al escanear una fuente de puntos, por ejemplo, utilizando espejos galvanométricos o utilizando varias fuentes de puntos que se activan de una en una. No es necesario que las diferentes posiciones de la fuente sean coherentes entre sí, ya que los patrones de interferencia se miden por separado para cada posición de iluminación de la fuente.

45 Para detectar la luz transmitida o reflejada, la invención comprende al menos una abertura y una agrupación de detectores. La abertura puede ser un objetivo de aumento ajustable. Ejemplos de detectores adecuados son las cámaras CCD, las cámaras sCMOS, las agrupaciones de detectores de recuento de fotones o SPAD. La distancia desde la fuente de puntos a los detectores,  $r_d$ , debería ser mayor que  $3l^*$ .

55 Los detectores también deben permitir el control y/o la variación del tiempo de exposición en la adquisición de datos en un intervalo en el que el límite inferior está definido por una relación señal a ruido (SNR) mayor que 1 y el límite superior se determina cuando el contraste de moteado calculado es más pequeño que el ruido de disparo de las medidas en píxeles.

Los datos de SC pueden corregirse para gradientes de intensidad y para errores de ruido de disparo que de lo contrario corromperían el patrón de SC y corromperían la adquisición de imágenes. Específicamente, los datos se pueden corregir para el ruido de disparo utilizando un modelo matemático basado en las estadísticas de Poisson. Específicamente, se puede crear una medida de contraste de moteado corregida que sea igual a la raíz cuadrada del cuadrado del contraste de moteado en bruto menos el cuadrado del ruido de disparo (calculado mediante el modelo estadístico de Poisson) antes de proceder a la tomografía. Adicionalmente, para la corrección del gradiente de intensidad en la región de interés (ROI), se calcula un modelo teórico de intensidad basado en la ecuación de difusión y, a continuación, se divide la intensidad en bruto en cada píxel por la intensidad teórica/ajustada.

Esto elimina la varianza en los valores de moteado debido al gradiente de intensidad. En la Figura 3 se muestra un diagrama de bloques que muestra el procedimiento de corrección para gradientes de intensidad.

Se construye un modelo de SC directo (como se muestra en el diagrama de bloques en la Figura 4) para la agrupación de imágenes y el volumen del tejido para contrastes de SC que predice las medidas de SC para imágenes de flujo hipotético.

Los datos de SC se invierten, utilizando el modelo directo de SC, para generar imágenes de flujo.

En detalle:

1. Las medidas de contraste de moteado se realizan entre una pluralidad de pares de fuente y detector que atraviesan un volumen de tejido. Cada uno de los detectores consiste en una región de muestreo de varios píxeles de moteados. En una realización, una lente transmite el patrón de moteado desde una superficie de tejido a una cámara CCD. El campo de visión de la cámara (por ejemplo, 512 x512 píxeles) se diezma en una cuadrícula de regiones de 7x7 píxeles. Cada 7x7 es un detector de SC, en el que el contraste de moteado (K) se calcula como la desviación estándar de los 49 píxeles, divididos por, el valor medio de los 49 píxeles como,

$$K = \frac{\sigma}{\mu} \quad \text{Ecuación 1,}$$

la intensidad calculada en la ventana de 7x7.

La detección de luz se integra en un tiempo de exposición definido. En la versión más simple, el tiempo de exposición es el mismo para todos los detectores y fuentes. En otra realización, los escenarios de tiempo de exposición, incluyendo múltiples tiempos de exposición pueden utilizarse para optimizar la relación señal a ruido de cada medida.

2. La disposición de las fuentes y detectores muestrea la superficie del tejido sobre el volumen del tejido de interés, con múltiples distancias de pares de fuentes y detectores y volúmenes de medida superpuestos (véase la Figura 5). Dos geometrías posibles incluyen la reflectancia y la transmisión. En la reflectancia (véase la Figura 6a) las fuentes y los detectores están en el mismo lado de la muestra. En la geometría de transmisión (véase la Figura 6b), las fuentes están en un lado de la muestra y los detectores están en el otro lado. En cada caso, un patrón de muestreo simple es una cuadrícula rectangular espaciada uniformemente. Por ejemplo, si la muestra tiene un grosor de 1 cm y el volumen de interés es de 3,2 cm x 3,2 cm por 1 cm, entonces, una agrupación de 32x32 de posiciones de la fuente iluminaría un lado de la muestra. Una agrupación de detectores similar de 32 x32 se construiría a partir de una imagen CCD del lado opuesto de la muestra. Cada fuente se emparejaría con cada detector para construir una lista completa de medidas de cada cuadrícula de la fuente y el detector. Para cada medida de la fuente y el detector, el contraste de moteado se calcula para cada tiempo de exposición asignado. Se pueden construir geometrías de fuente y detector más complejas en las que se interpola una malla flexible de fuentes dentro de una malla flexible de detectores para cubrir y un volumen de tejido arbitrario (por ejemplo, la disposición de una cabeza humana en la figura 7).

3. Los datos se corrigen para gradientes homogéneos y ruido de disparo (se explica a continuación). Un modelo directo que relaciona el contraste de moteado con el perfil de flujo medio en base a la función de autocorrelación de campo se proporciona como

$$K = \frac{2\beta}{T} \int_0^T g_1^2(r, \tau) \left(1 - \frac{\tau}{T}\right) d\tau \quad \text{Ecuación 2}$$

En la que  $g_1(r, \tau)$  es la función de autocorrelación del campo,  $\tau$  es el tiempo de correlación,  $T$  es el tiempo de exposición de la agrupación de detectores, y  $\beta$  es 0,5

A diferencia del caso de la obtención de imágenes de contraste de moteado láser con iluminación de fuente uniforme, en la que la autocorrelación de campo depende solo del tiempo de correlación,  $\tau$ ,  $g_1$ , en el caso de SCOT, también depende de la coordenada espacial  $r$  dada por la ecuación de difusión de la correlación (CDE):

$$-\nabla \cdot \text{D}\nabla G(r, \tau) + \left(\mu_a + \frac{1}{3}(\mu_s \cdot k_0)^2 < \Delta r^2(r, \tau) >\right) G(r, \tau) = q_0(r) \quad \text{Ecuación 3}$$

En la que  $G(r, \tau)$  es la autocorrelación de campo no normalizada que está relacionada con  $g_1$ . Como  $g_1(r, \tau) = \frac{G(r, \tau)}{G(r, 0)}$ . En este caso  $D$ ,  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  y  $k_0$  son coeficientes de difusión, coeficiente de absorción, coeficiente de dispersión reducido y magnitud del vector de onda, respectivamente. La fuente del punto láser está representada por  $q_0(r)$  siendo  $r$  las coordenadas espaciales. El término  $\langle \Delta r^2(r, \tau) \rangle$  se denomina desplazamiento cuadrático medio que modela el movimiento browniano así como el flujo aleatorio dado por  $6d_B\tau$  y  $V^2 \tau^2$ , respectivamente. En este caso,  $D_B$  se denomina coeficiente de difusión de partículas (en  $cm^2/s$ ) y  $V$  es el flujo aleatorio con unidad de velocidad. La relación que conecta la fuente y el detector (que representa el flujo) a la autocorrelación de campo como se indica en la Ecuación 3 junto con la expresión para el contraste de moteado  $K$  en términos de  $g_1$ , como se indica en la Ecuación 2, constituye el modelo directo para SCOT.

Obsérvese que la ecuación de difusión utilizada para corregir el gradiente de intensidad es diferente del CDE en la Ecuación 3. El CDE se puede reducir a la ecuación de difusión para la intensidad sustituyendo  $MSD=0$ , dando  $I(r)=G(r,0)$ .

4. El modelo directo se utiliza para calcular SC para cada par de detector y fuente. Los datos se corrigieron para el gradiente natural en la intensidad de la luz al normalizar los datos dentro de la región de moteado de interés. El contraste de moteado medido se corrige para el ruido de disparo ( $K_c$ ) utilizando la ecuación:

$$K_c = \sqrt{K^2 - K_s^2} \quad \text{Ecuación 4}$$

En este caso,  $K$  es el SC medido a partir de imágenes en bruto y  $K_s$  es el contraste de moteado debido al ruido de disparo dado por  $K_s = \frac{1}{\sqrt{\mu}}$  que se basa en el modelo estadístico de Poisson para el ruido de disparo.

5. Se construye un modelo directo de SC (Ecuaciones 2 y 3) para la agrupación de imágenes y el volumen del tejido para los contrastes SC. Para reconstruir la distribución tridimensional del flujo,  $AV$ , un modelo directo diferencial que predice contrastes SC diferenciales para contrastes de flujos hipotéticos arbitrarios se deriva de la primera aproximación de Born:

$$K_c^2 - K_{co}^2 = \frac{-4\beta}{T} \int_0^T c_v \tau^2 \left(1 - \frac{\tau}{T}\right) \frac{g_1^0(r, \tau)}{G(r, 0)} \left[ \int G(r', r_d, \tau) G_1^0(r', r_s, \tau) \Delta V^2 dr' \right] d\tau \quad \text{Ecuación 5}$$

En la que  $K_{co}$  es el SC de referencia correspondiente al caso a partir del cual se medirá el contraste de flujo. El valor de referencia se define como la medida de SC realizada en un tejido en estado de reposo o de referencia o en un espectro que simula el tejido. El cambio en SC desde  $K_{co}$  a  $K_c$  puede deberse al contraste de flujo inducido por un estímulo aplicado externamente. El estímulo [6,7] puede ser neural (por ejemplo: estimulando la pata delantera), Farmacológico (por ejemplo: estímulo inducido por fármacos) y fisiológico (por ejemplo: inclinación de la cabeza, etc.). El contraste en SC también puede ser debido al contraste de flujo en alguna parte del tejido en comparación con el resto debido a un cambio fisiológico inducido por enfermedades como el cáncer, etc.

En este caso,  $g_1^0$  y  $G_1^0$  corresponden al estado de reposo/referencia del tejido y  $C_v = \frac{1}{3}(\mu_s \cdot k_0)^2$ . Las coordenadas espaciales de las fuentes y detectores se indican mediante  $r_s$  y  $r_d$ , respectivamente. El modelo directo diferencial se deriva del modelo directo (que comprende las ecuaciones 2 y 3) al expandir el SC en la serie de Taylor como una función de flujo y después truncar los diferenciales de segundo orden y de orden superior, que es precisamente la primera aproximación de Born.

6. Los datos de medida del detector y fuente se reconstruyen en una imagen de flujo. El problema inverso (basándose en la Ecuación 5) se resuelve para estimar los contrastes de flujo,  $\Delta V$ , a partir del contraste SC del par de fuente y detector medido (lado izquierdo de la Ecuación 5). La Ecuación 5 se discretiza en la geometría de fuente y detector que se muestra en la Figura 5a para obtener un sistema lineal de ecuaciones,  $Y = AX$ , en la que  $Y = K_c^2 - K_{co}^2$ ,  $A$  se denomina matriz jacobiana evaluada utilizando la integral en el lado derecho de la Ecuación 5 y  $X = AV$  es el contraste de flujo a determinar. La solución de este sistema lineal de ecuaciones da el contraste de flujo  $AV$ . En este caso, los inventores adoptan los procedimientos estándar de regularización informados en el contexto de la tomografía óptica para resolver el sistema lineal de las ecuaciones [6,8,9].

El modelo directo de contraste de moteado en la etapa 3 comprende el cálculo del contraste de moteado con estadísticas espaciales o temporales. A diferencia del SC tradicional, el procedimiento de la invención utiliza un modelo para la propagación del contraste de moteado a través del tejido. Al propagarse los fotones a través del tejido, se multiplican y se absorben y esto, generalmente, se describe por el modelo de difusión de fotones. Si los dispersores, es decir, los glóbulos rojos, están en movimiento, entonces la luz difusa y los moteados resultantes fluctúan. Las estadísticas de estas fluctuaciones se pueden describir mediante un modelo de difusión de fotones para funciones de autocorrelación temporal, que es la ecuación de difusión de la correlación (CDE) dada en la Ecuación 3. SC es la integral de esta función como se muestra en la Ecuación 2. El modelo directo toma la dinámica de los glóbulos rojos ("flujo de sangre" que se modela como desplazamiento cuadrado medio), las propiedades de absorción y dispersión,

- 5 sus heterogeneidades y los límites alrededor de los tejidos para predecir el SC medido. Entonces, el modelo directo se invierte. Los datos se pueden invertir utilizando técnicas desarrolladas para tomografía óptica difusa, optimizada contra el ruido presente en los conjuntos de datos de SC. Hay dos enfoques básicos: inversión iterativa o inversión directa. Con la inversión iterativa, cada par de fuente y detector o grupo de datos se proyecta a través del uso del modelo directo en una imagen estimada, paso a paso, iterando a través de diferentes medidas. Con un enfoque de inversión directa, la matriz del modelo directo se invierte directamente numéricamente, y la reconstrucción de la imagen se realiza en una sola matriz multiplicando la matriz de sensibilidad invertida por los datos de SC. La matriz de sensibilidad se puede calcular utilizando el modelo de avance diferencial dado en la Ecuación 5.
- 10 Un ejemplo específico de acuerdo con la realización preferente anterior de la presente invención, puede emplearse eficazmente para recuperar la distribución de flujo tridimensional incorporada dentro de un espectro de tejido.
- El aparato experimental SCOT se representa en la Figura 8, en el que se utiliza un espectro líquido que tiene las mismas propiedades ópticas y dinámicas que el tejido biológico que la muestra. Específicamente, se llena un recipiente de plástico transparente de tamaño 3,8 cm x 1,5 cm x 5 cm con una solución de Lipofundin® MCT/ICT al 1 % en agua, dando como resultado un espectro con  $\mu_a = 0,026 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\mu_s = 10 \text{ cm}^{-1}$  y  $D_B = 9,9 \times \frac{10^{-9} \text{ cm}^2}{\text{s}}$ .
- 15  $9,9 \times \frac{10^{-9} \text{ cm}^2}{\text{s}}$ .
- Un diodo láser continuo de temperatura controlada (Thorlabs L785P090, 785 nm, 90 mW) se enfoca hasta un haz de 1 mm de diámetro para sondear la muestra. Se utiliza la geometría de transmisión como se muestra en la Figura 6(b), en la que la fuente de luz se enfoca en la parte inferior de la muestra y los patrones de moteado producidos se fotografiaron desde la parte superior con una cámara (sCMOS; Orca ash4.0, Hamamatsu).
- 20 Se ajusta un número f de 16 en la lente del objetivo de la cámara para hacer coincidir el tamaño de moteado con el tamaño de píxeles. El tiempo de exposición, T, de la cámara se ajustó a 1 ms. Se introduce un tubo de 0,4 cm de diámetro dentro del contenedor rectangular a través del cual se bombea el mismo espectro de líquido utilizando una bomba peristáltica con las siguientes velocidades: (0,11,0,21,0,32,0,43,0,64,0,85,1,06,2,12,3,18) cm/s.
- 25 Utilizando la unidad de espejo galvo, la fuente se escanea en tres filas, cada una con 25 posiciones de fuente. El láser se ajusta en cada posición durante 0,5 segundos para adquirir 35 imágenes de intensidad por fuente, con un tiempo de exposición de 1 ms y para cada velocidad, se graban las imágenes de intensidad transmitidas. Para cada fuente en la imagen, se definen 300 detectores, ubicados en el plano XZ para Y=1,5 cm (25 detectores en cada una de las 12 líneas), por lo que comprende un total de 22500 pares de detector y fuente que sirven como datos SCOT. Para cada posición del detector, se considera una ventana de 5x5 píxeles para la cual se aplican las correcciones del gradiente de intensidad y, posteriormente, se calculan la media y la desviación estándar de las intensidades en esos 25 píxeles. Estos valores se promedian a lo largo del tiempo (marcos) para todas las imágenes correspondientes a cada fuente y, utilizando la Ecuación 1, se calcula el contraste de moteado para cada detector. Finalmente utilizando la Ecuación 4, el SC se corrige para el ruido de disparo ( $K_c$ ).
- 30 La Figura 9 muestra el contraste de moteado en función de la separación de la fuente y el detector en la que  $K_C$  es el SC de referencia con la corrección de ruido de disparo calculada utilizando la Ecuación 4 y K es SC sin corrección de ruido de disparo. El SC de referencia se calcula a partir de imágenes de intensidad de moteado en bruto adquiridas utilizando el experimento mencionado anteriormente en espectros de Lipofundin®.
- 35 Nos gustaría explicar brevemente la necesidad de una medida de SC de referencia en el medio. El procedimiento de reconstrucción tomográfica consta de dos partes: 1) para medir los datos de referencia y 2) según los datos de referencia medidos anteriormente, reconstruir la cantidad de interés. El objetivo de SCOT es reconstruir el contraste de flujo desde el escenario de referencia. Así que primero adquiriéndose la medida de referencia. A continuación, introduzcase el estímulo que alterará el flujo en una o más ubicaciones espaciales en el medio y adquirirá otro conjunto de medidas de contraste de moteado. A continuación, úsense los dos conjuntos de datos anteriores para reconstruir la distribución del flujo.
- 40 Para que este experimento particular demuestre una de las varias aplicaciones de la presente invención, elegimos la línea de base para ser la medida de SC en ausencia de flujo. El estímulo en este caso es la bomba peristáltica que introducirá el flujo al sistema.
- 45 En la Figura 9, hemos mostrado SC para la medida de la línea de base solo para mostrar el efecto del ruido de disparo y el procedimiento de corrección.
- 50 Para aplicar el modelo diferencial en la Ecuación 5 para reconstruir el flujo de  $K_c$ , el SC de fondo en ausencia de flujo ( $K_{c0}$ ) tiene que ser determinado.
- 55 El  $K_c$  determinado experimentalmente se ajusta contra la K obtenida utilizando el modelo directo (Ecuaciones 2 y 3) para diferentes valores  $D_B$  utilizando un algoritmo de ajuste por mínimos cuadrados no lineales. Los valores de absorción óptica medidos experimentalmente ( $\mu_a = 0,026 \text{ cm}^{-1}$ ) y el coeficiente de dispersión ( $\mu_s = 10 \text{ cm}^{-1}$ ) se utilizaron para el algoritmo de ajuste que da  $D_B = 1,86 \times 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$  mientras que lo determinado experimentalmente (utilizando espectroscopia de correlación difusa, DCS)  $D_B$  tiene un valor de  $0,92 \times 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A partir de este  $D_B$  ajustado, se

determina  $K_{co}$  utilizando el modelo directo.

La ecuación 5 se discretiza en la geometría de cuadrícula rectangular que se muestra en la Figura 5(a) para obtener una ecuación matricial que se resuelve para la velocidad de flujo  $V$ .

- La distribución de  $V$  reconstruida y original en el plano XY se muestra en las Figuras 10(a) y 10(b), respectivamente.
- 5 La distribución de velocidad original en el plano XY como se muestra en la Figura 10(b) muestra la presencia de un flujo representado por la región más brillante del gráfico, mientras que la región más oscura indica la ausencia del flujo. La distribución de la velocidad reconstruida utilizando el SC obtenido de una muestra, que contiene la distribución de velocidad original como se muestra en la Figura 10(b), se muestra en la figura 10(a). El gráfico reconstruido en la figura 10(a) contiene niveles de gris entre las regiones más brillantes (flujo de alta velocidad) y más oscuras (ausencia de flujo) que muestran que la velocidad reconstruida no es exacta sino una representación distribuida de la velocidad original que es bastante común en este tipo de problemas inversos no lineales. El valor máximo de la velocidad reconstruida es aproximadamente un séptimo del valor máximo de la velocidad original. En las figuras 11 y 12, respectivamente, se muestran gráficos similares para los planos XZ e YZ. El flujo normalizado reconstruido se representa contra el flujo original normalizado como se muestra en la Figura 13. Estos valores de flujo reconstruidos se obtienen promediando la velocidad de flujo reconstruida en un área predeterminada (que coincide con la posición original del tubo) definida en los planos YZ. La desviación estándar del flujo reconstruido en esta región también se muestra en la misma figura. La normalización se realiza dividiendo el flujo original y reconstruido correspondiente al valor de flujo de 1,0616 cm/s. Un ajuste lineal del flujo reconstruido da una pendiente de 0,6 que muestra que la aproximación de Born subestima el valor del flujo original aproximadamente en un 40 %.
- 10
- 15
- 20 La invención tiene clara utilidad en estudios preclínicos de roedores. También puede tener aplicación en seres humanos.
- En este texto, el término "comprende" y sus derivaciones (como "que comprende", etc.) no debe entenderse en un sentido excluyente, es decir, estos términos no deben interpretarse como una exclusión de la posibilidad de que lo que se describe y define puede incluir otros elementos, etapas, etc.
- 25 Por otra parte, la invención no está limitada a la(s) realización(es) específica(s) descrita(s) en el presente documento, sino que también abarca cualquier variación que pueda ser considerada por cualquier persona experta en la materia (por ejemplo, en lo que respecta a la elección de los materiales, dimensiones, componentes, configuración, etc.), dentro del alcance general de la invención como se define en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de medición del flujo sanguíneo mediante tomografía óptica de contraste de moteado que comprende:

- 5 - proporcionar múltiples fuentes de luz de puntos coherentes en la superficie de una muestra mediante el escaneo de una fuente de luz a través de la muestra en diferentes posiciones de la fuente en la muestra
- adquirir imágenes de los patrones de moteado producidos con una cámara para cada posición de la fuente con un tiempo de exposición definido (T),
- 10 - diezmar el campo de visión de la cámara en una cuadrícula de regiones de píxeles, cada una de estas regiones define un detector en el que el contraste de moteado (K) se calcula como la desviación estándar de los valores de los píxeles dividido por el valor medio de los píxeles,
- medir el contraste de moteado para la pluralidad de posiciones de la fuente de puntos de luz coherentes y pares de detectores después de que la luz atravesase un volumen de tejido tanto en ausencia como en presencia de flujo;
- corregir los datos de contraste para el error de ruido de disparo y los gradientes de intensidad; y
- construir un modelo directo de contraste de moteado para la agrupación de imágenes, comprendiendo el modelo:

15 a) calcular una autocorrelación de campo para la multiplicidad de fuentes y detectores de luz utilizando la ecuación (I):

$$-\nabla \cdot D \nabla G(r, \tau) + \left( \mu_a + \frac{1}{3} (\mu_s k_0)^2 \langle \Delta r^2(r, \tau) \rangle \right) G(r, \tau) = q_0(r) \quad (I)$$

en la que,

20 G(r,τ) es la autocorrelación de campo no normalizada,  
 D,  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  y  $k_0$  son coeficientes de difusión, coeficiente de absorción, coeficiente de dispersión reducido y magnitud del vector de onda, respectivamente,  
 $q_0(r)$  es la fuente de puntos, siendo r las coordenadas espaciales,  
 $\langle \Delta r^2(r, T) \rangle$  es un desplazamiento cuadrado medio que modela el movimiento browniano así como el flujo aleatorio dado por  $6D_B T$  y  $V^2 T^2$  respectivamente,  $D_B$  es el coeficiente de difusión de partículas en  $cm^2/s$ ; y  
 25 V es un flujo aleatorio con unidad de velocidad;

(b) calcular el contraste de moteado para la multiplicidad de fuentes y detectores de luz utilizando la autocorrelación de campo calculada a partir de la etapa anterior y la ecuación (II)

$$K = \frac{2\beta}{T} \int_0^T g_1^2(r, \tau) \left( 1 - \frac{\tau}{T} \right) d\tau \quad (II)$$

en la que

30  $g_1(r, \tau) = \frac{G(r, \tau)}{G(r, 0)}$  es la autocorrelación de campo normalizada, t es el tiempo de correlación, T es el tiempo de exposición de la agrupación de detectores de la cámara, y  $\beta$  es 0,5.

(c) ecuación computacional (III), en la que el lado izquierdo de la ecuación es la diferencia en la medida del contraste de moteado con respecto a su valor de referencia medido en ausencia de flujo y el lado derecho de la ecuación se obtiene utilizando las etapas anteriores (a) y (b)

$$K_c^2 - K_{c0}^2 = \frac{-4\beta}{T} \int_0^T c_v \tau^2 \left( 1 - \frac{\tau}{T} \right) \frac{g_1^0(r, \tau)}{G(r, 0)} [\int G(r', r_d, \tau) G_1^0(r', r_s, \tau) \Delta V^2 dr'] d\tau \quad (III)$$

35 en la que

$K_c$  es el contraste de moteado corregido para el ruido de disparo;  
 $r_s$  y  $r_d$  son coordenadas espaciales de las fuentes y detectores, respectivamente;  $K_{c0}$  es el contraste de moteado de referencia;  $\Delta V$  corresponde al contraste de flujo; y  $g_1$  y  $G_1$  corresponden a la situación de  
 40 referencia y  $C_v = 1/3(\mu_s k_0)^2$ ;

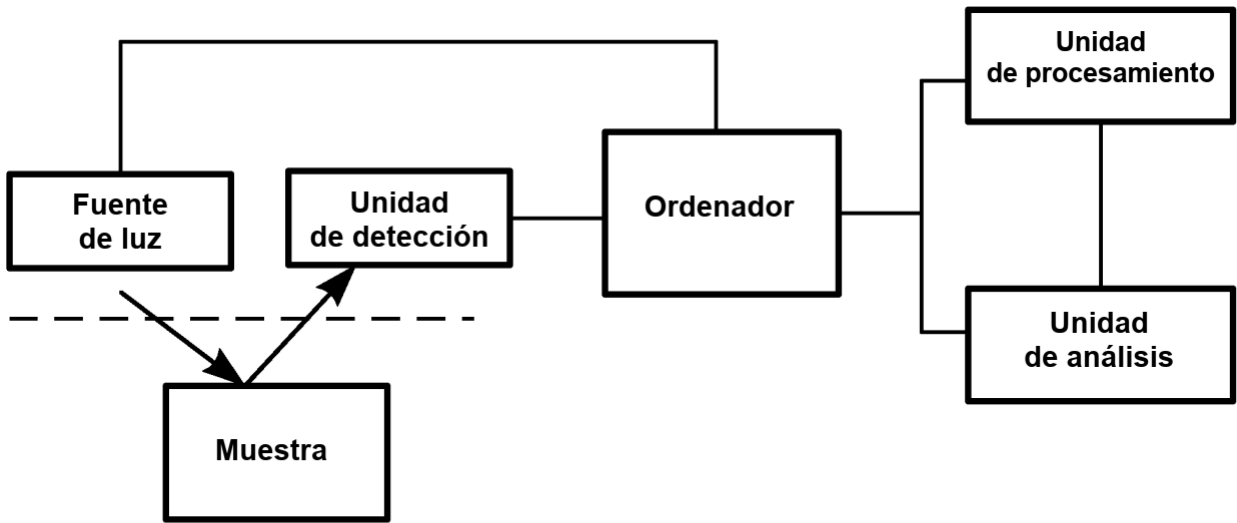
y en la que la distribución de flujo tridimensional (AV) se recupera mediante la discretización de la ecuación en la etapa c en la geometría de la fuente y el detector para obtener un sistema lineal de ecuaciones y resolver dicho sistema lineal para recuperar el contraste de flujo  $\Delta V$ .

2. Un sistema de tomografía óptica de contraste de moteado que comprende:

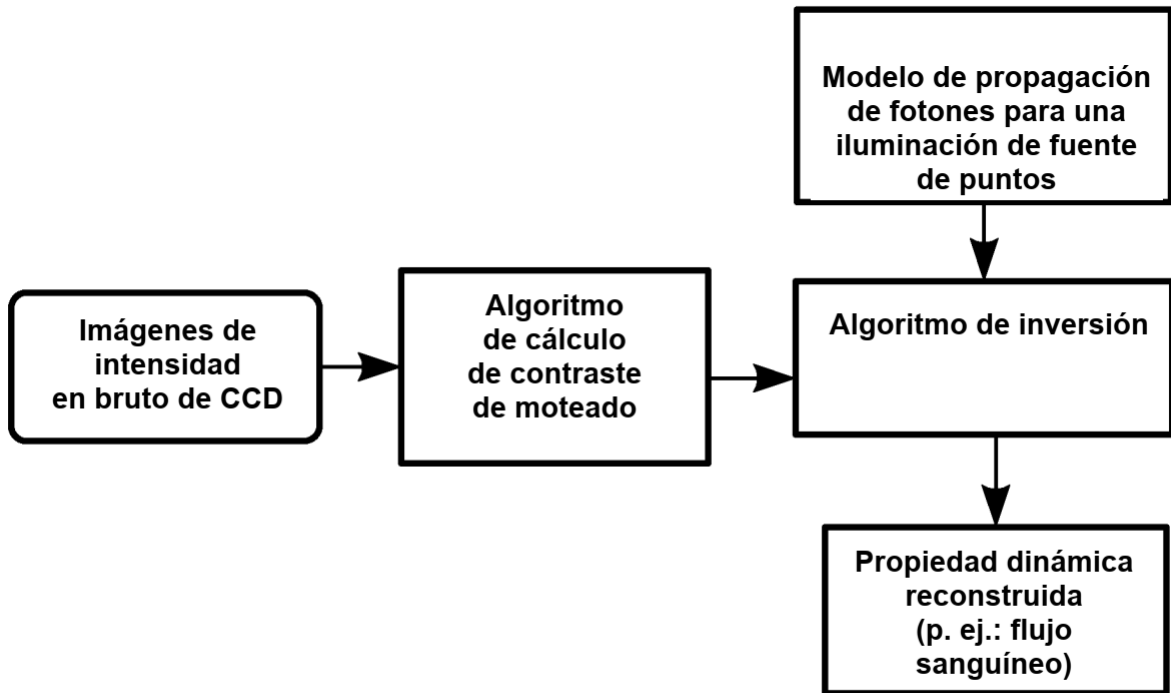
- 45 - al menos una fuente de luz de puntos que tenga una longitud de coherencia de al menos una distancia de la posición de la fuente y el detector;
- medios para proporcionar múltiples posiciones de fuentes de luz de puntos coherentes en la superficie de una muestra,



- una cámara adaptada para visualizar los patrones de moteado producidos para cada posición de la fuente con un tiempo de exposición definido (T),
  - una unidad de procesamiento para adquirir imágenes de intensidad en bruto de la cámara y procesar el contraste de moteado,
- 5 - en el que el sistema está configurado para reconstruir una imagen de flujo en la muestra realizando las etapas de la reivindicación 1.
3. El sistema de tomografía óptica de contraste de moteado de la reivindicación 1, en el que la al menos una fuente de puntos es una fuente de puntos láser única y los medios para proporcionar diferentes posiciones de la fuente son espejos galvanométricos para escanear la fuente sobre la muestra, produciendo así múltiples posiciones.
- 10 4. El sistema de tomografía óptica de contraste de moteado según la reivindicación 1, en el que la fuente es un láser y su haz es guiado por diferentes fibras ópticas para producir diferentes posiciones de la fuente y de tal manera que el láser salga de una fibra a la vez.



**FIG. 1**



**FIG. 2**

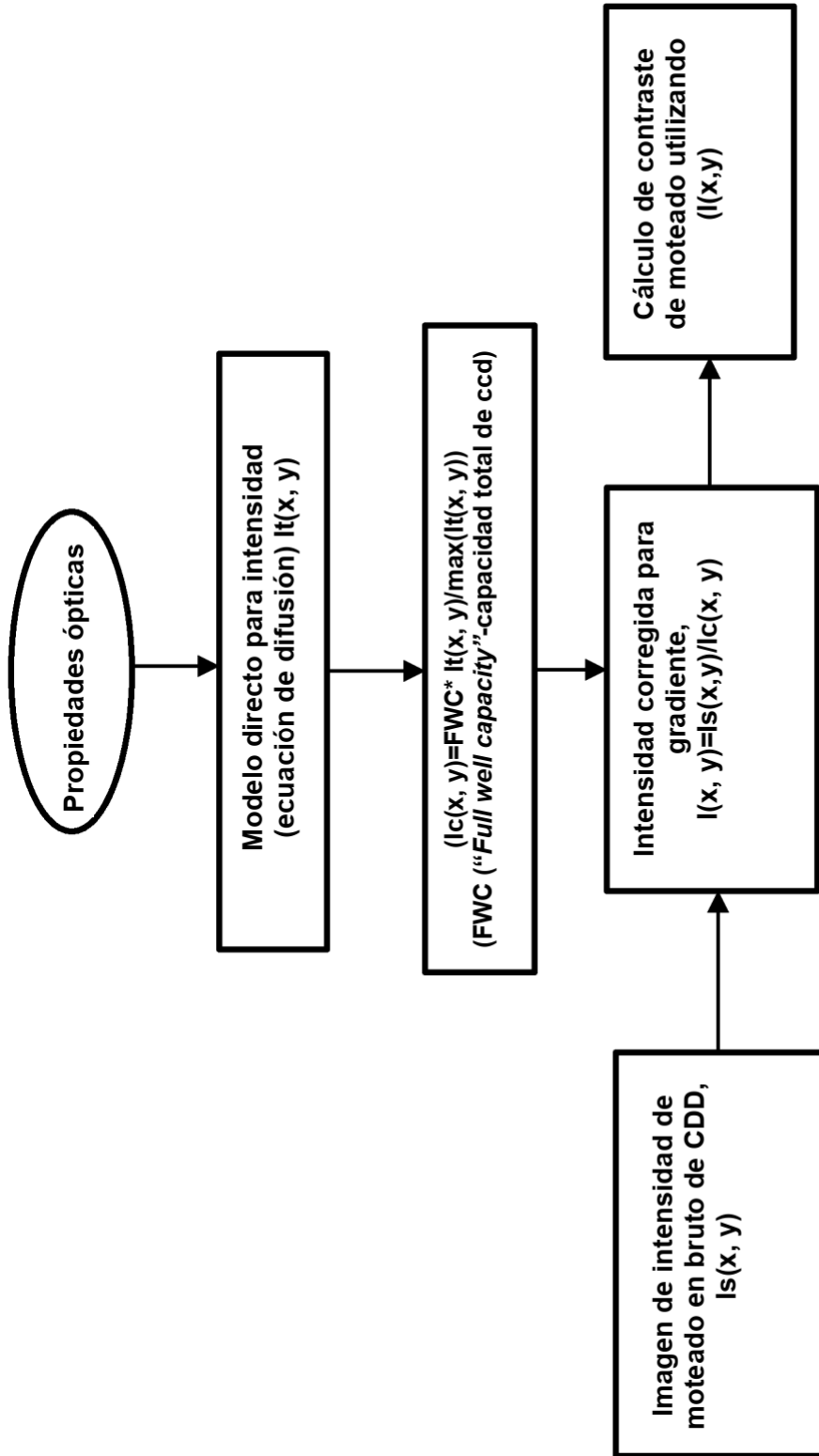


FIG. 3

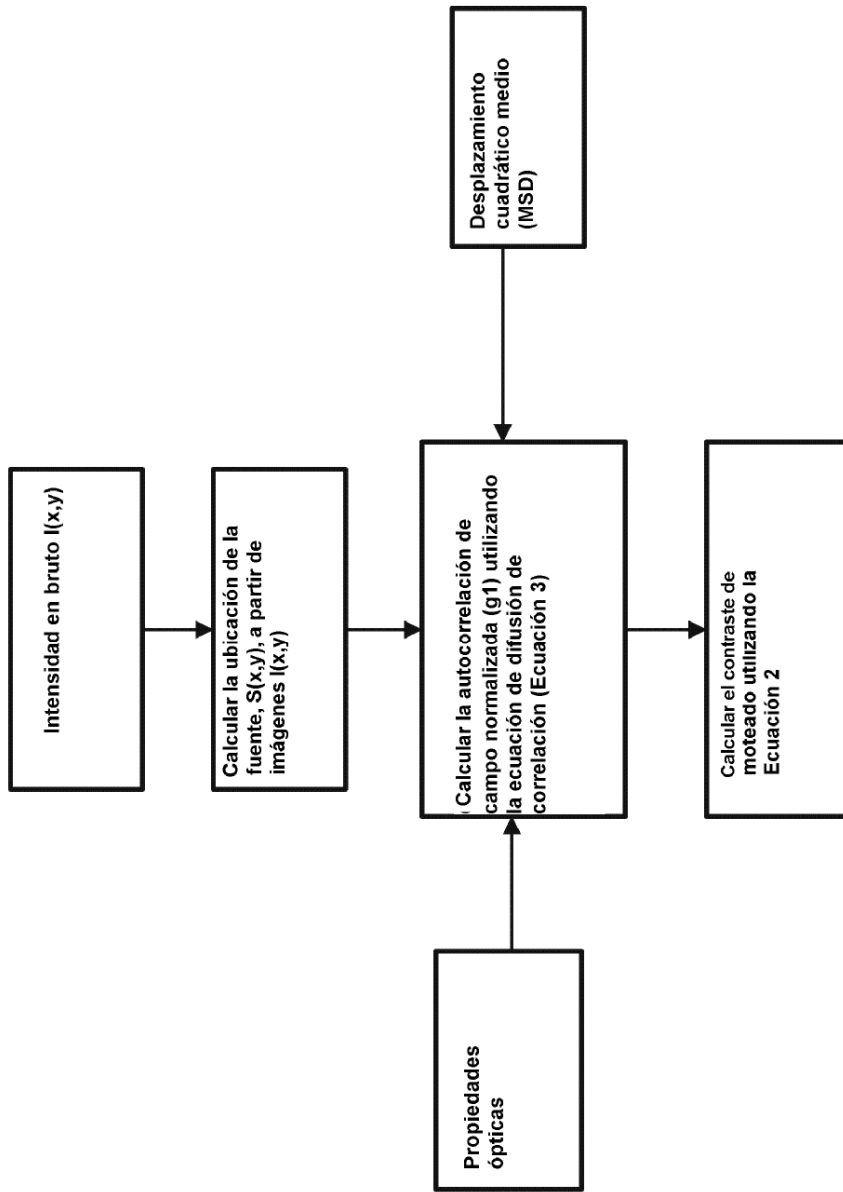
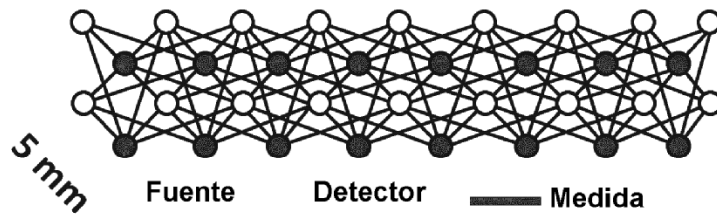
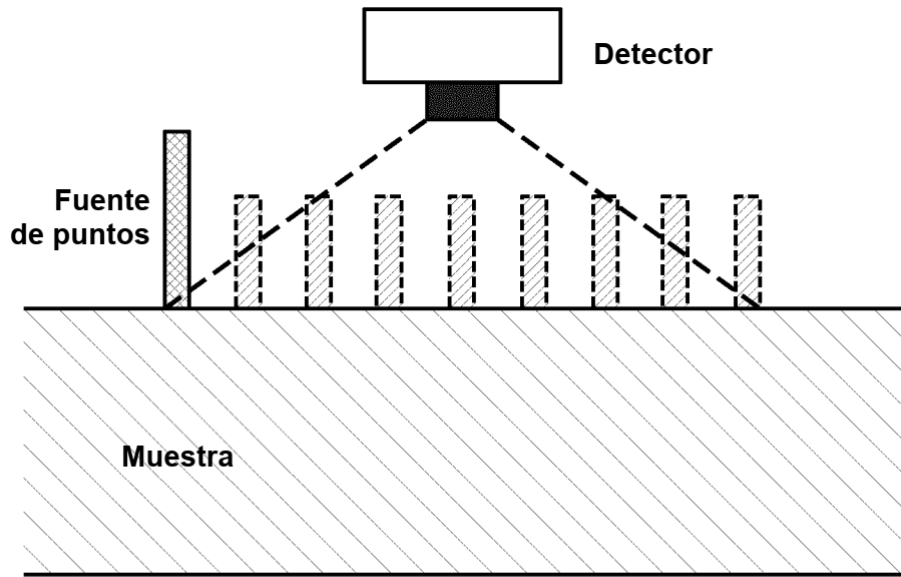


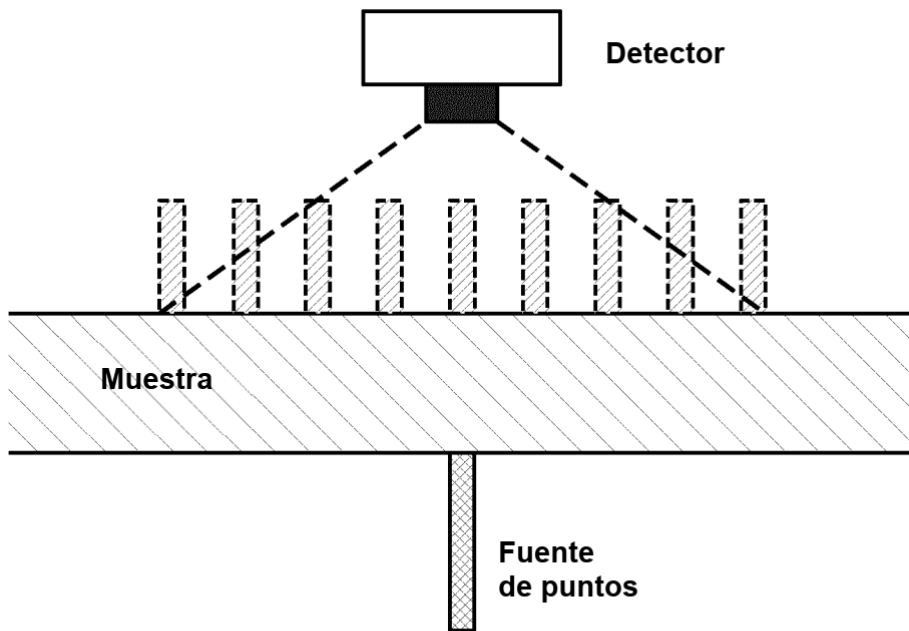
FIG. 4



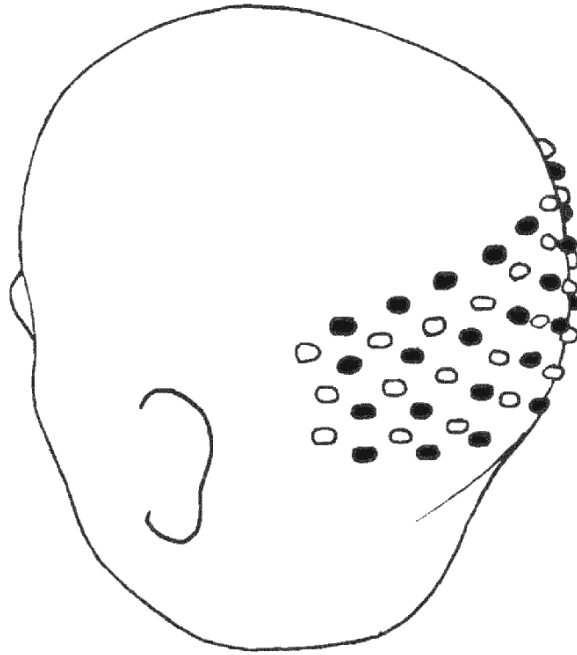
**FIG. 5**



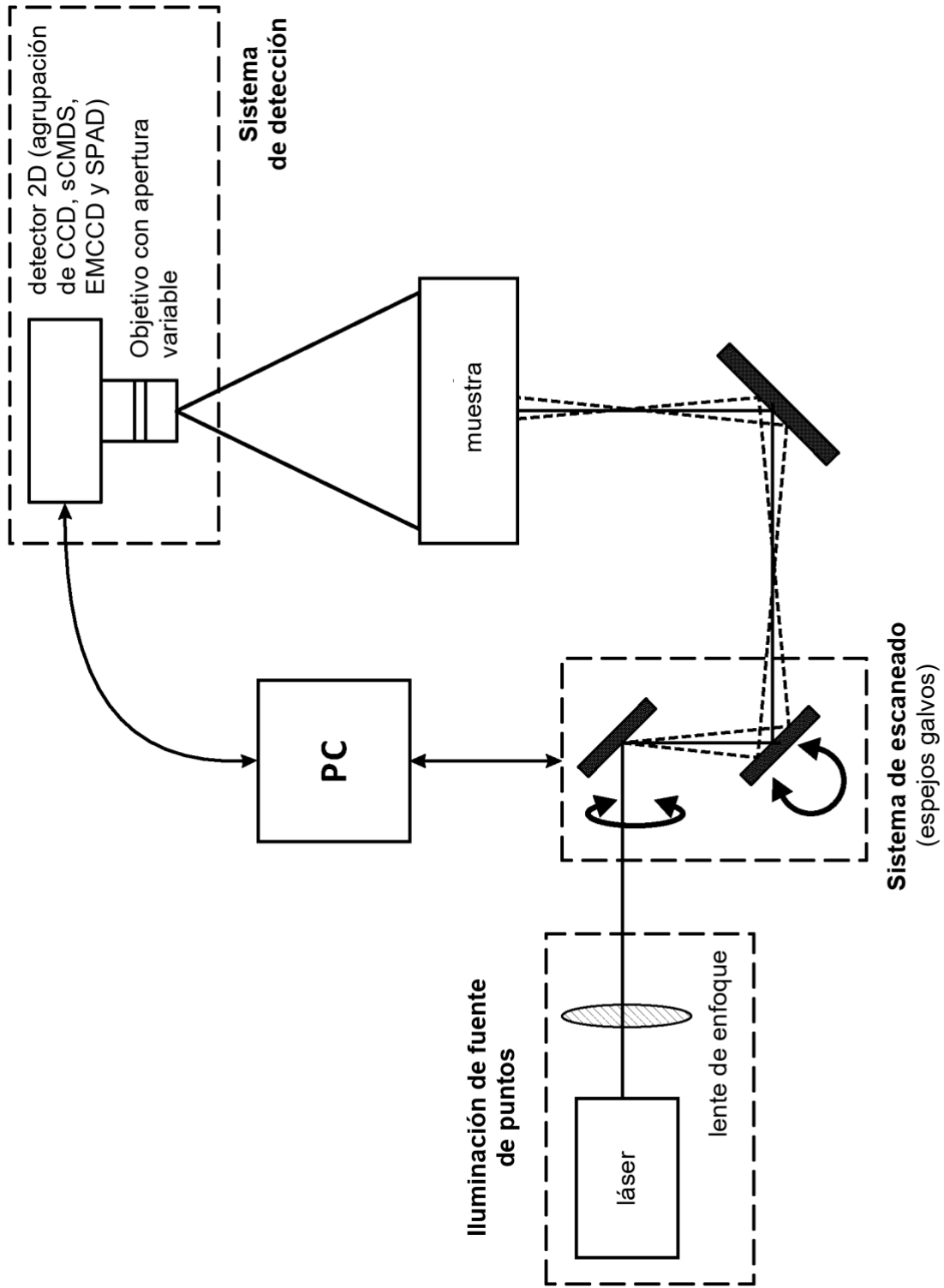
**FIG. 6a**



**FIG. 6b**

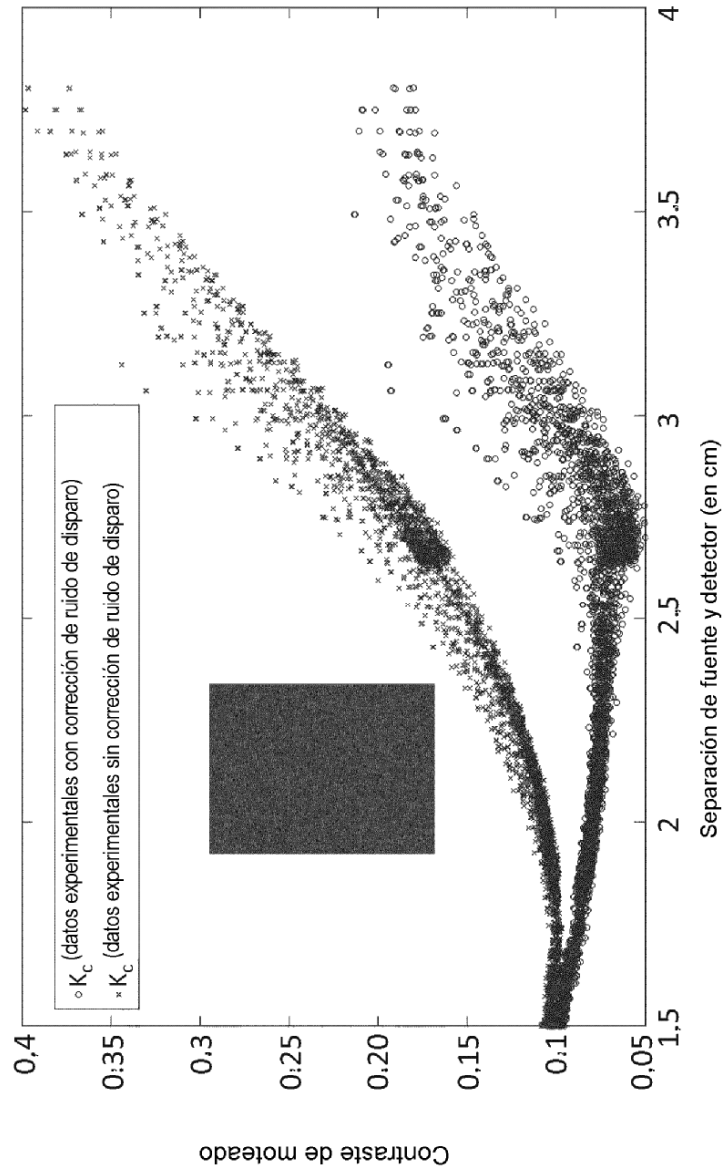


**FIG. 7**

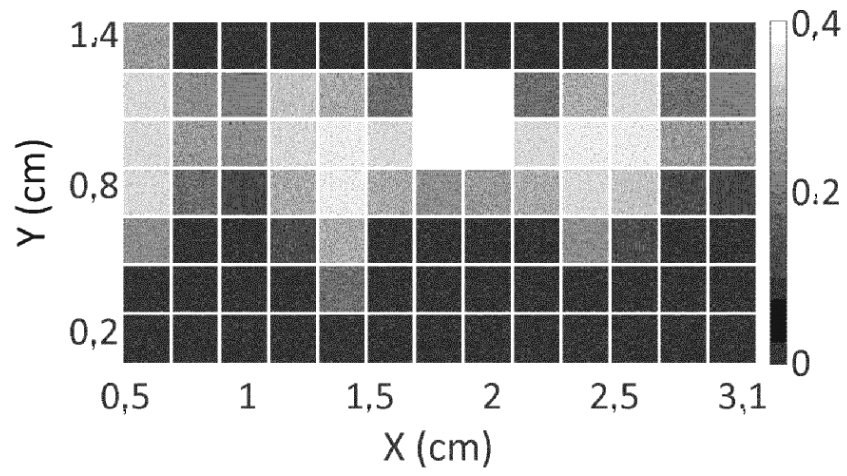


**FIG. 8**

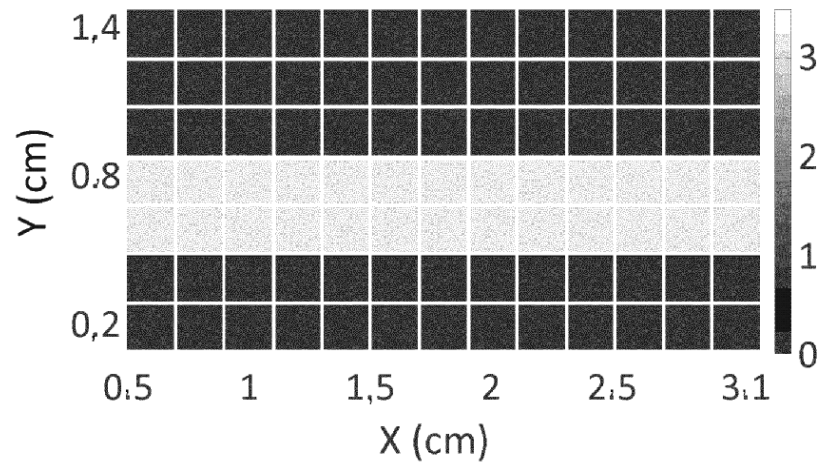




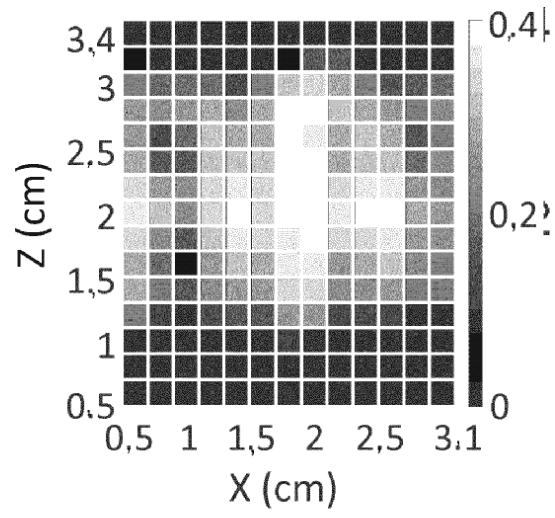
**FIG. 9**



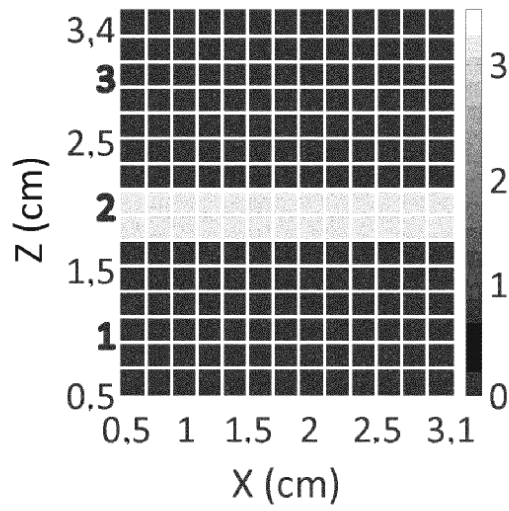
**FIG. 10a**



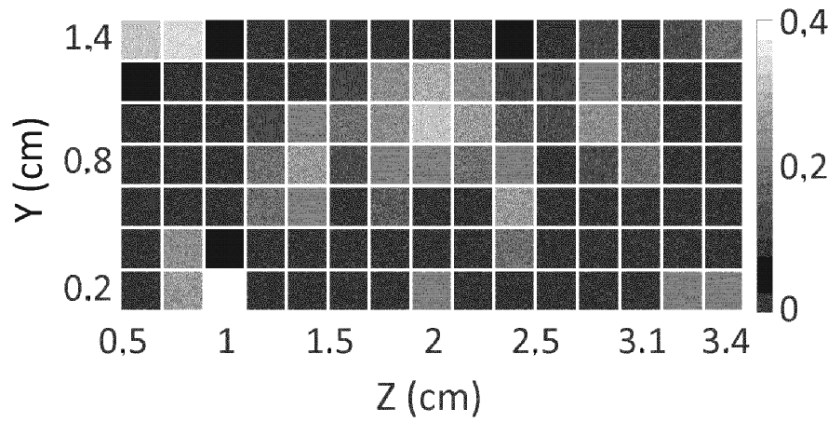
**FIG. 10b**



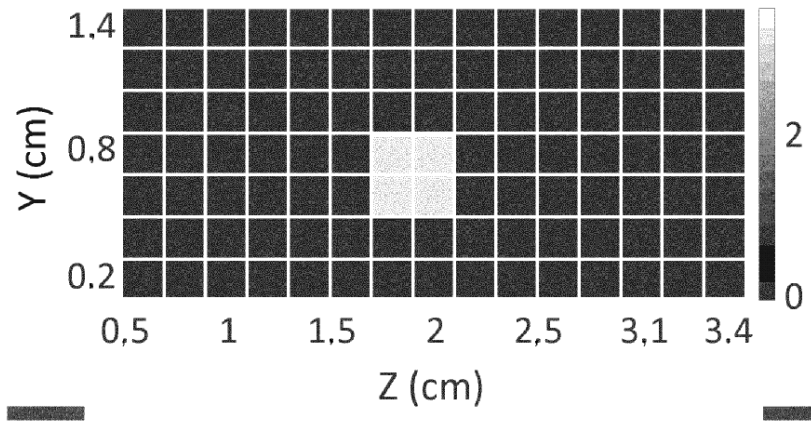
**FIG. 11a**



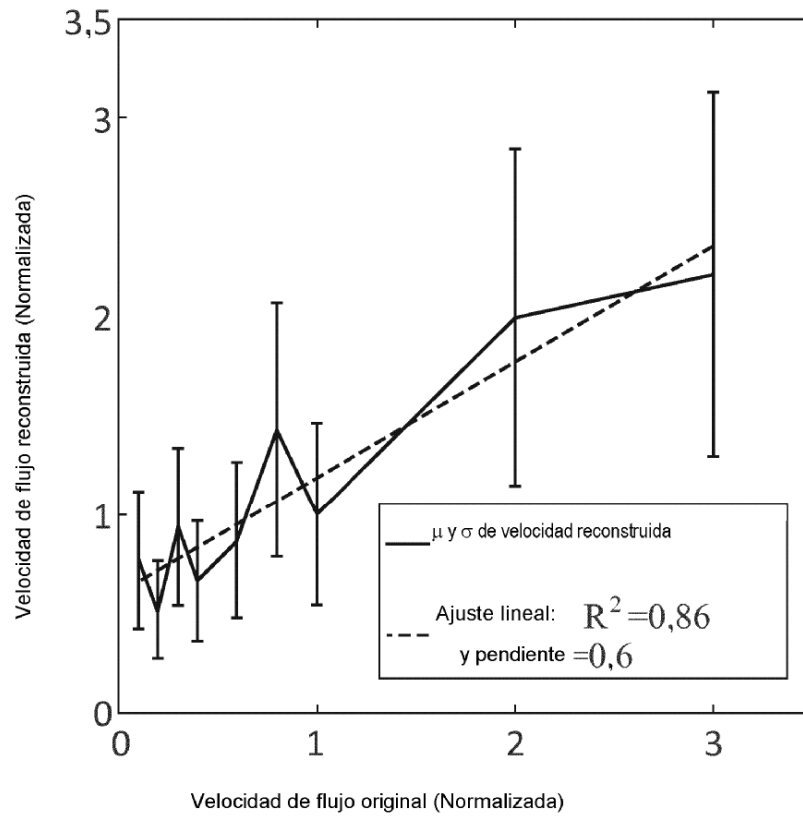
**FIG. 11b**



**FIG. 12a**



**FIG. 12b**



**FIG. 13**