

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 384**

51 Int. Cl.:

G01N 33/48 (2006.01)

A61B 5/1455 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2013 E 18161453 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3401678**

54 Título: **Formación de imágenes modulada eficiente**

30 Prioridad:

07.11.2012 US 201261723721 P
15.03.2013 US 201361793331 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.10.2020

73 Titular/es:

MODULATED IMAGING INC. (100.0%)
17151 Gillette Avenue
Irvine, CA 92614, US

72 Inventor/es:

CUCCIA, DAVID y
MAZHAR, AMAAN

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 787 384 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formación de imágenes modulada eficiente.

5 **Campo**

Las formas de realización descritas en la presente memoria se refieren en general a la formación de imágenes ("imaging") modulada para la caracterización cuantitativa de la estructura y la función de tejidos y, más particularmente, a sistemas y procedimientos que facilitan una formación de imágenes modulada eficiente.

10

Antecedentes

La caracterización cuantitativa de la estructura y la función de tejidos es uno de los problemas más desafiantes en la formación de imágenes médicas. Pueden utilizarse procedimientos de óptica difusa para medir tejidos biológicos u otras muestras turbias (es decir, de dispersión de luz) con una sensibilidad de profundidad y resolución con escalas de longitud desde micrómetros hasta centímetros, limitadas por interacciones fundamentales luz-tejido. Pueden detectarse ópticamente componentes tisulares importantes (denominados cromóforos) tales como oxihemoglobina, desoxihemoglobina y agua y correlacionarse con diversos indicadores o índices de salud tisular local o estado fisiológico. Los ejemplos de tales índices incluyen la saturación tisular de oxígeno (stO₂, o fracción de sangre oxigenada), volumen total de sangre (ctTHb), fracción tisular de agua (ctH₂O) y perfusión o metabolismo tisular. Estos índices pueden proporcionar un medio eficaz para que los médicos realicen diagnósticos y/o guíen las terapias. Estos cromóforos pueden detectarse puesto que presentan espectros de absorción con características detectables, en las regiones del visible y/o el infrarrojo cercano. Fundamentalmente, puede utilizarse una fuente de luz para iluminar una muestra de tejido, y la luz remitida puede utilizarse para medir las características de absorción en tejido y cuantificar el cromóforo de interés. Prácticamente, esta es una medición difícil debido a la presencia de dispersión en el tejido. Se ha descrito una clase de tecnologías basadas en sondas en el ámbito académico y también se han trasladado al mercado por varias empresas (Somanetics, Hutchinson, ViOptix). Cada una de estas tecnologías utiliza varios de diferentes algoritmos y componentes de hardware (fuentes de iluminación, detección espectral) para abordar el problema para dar cuenta de, corregir o controlar la dispersión en tejido para derivar información importante sobre la hemoglobina y oxigenación tisular. Estas sondas se aprovechan de la gran selección de detectores de punto único que permiten flexibilidad espectral y alta sensibilidad. Sin embargo, las sondas de contacto están sometidas a algunas limitaciones importantes. Por naturaleza, las sondas de contacto no son tecnologías de formación de imágenes y, por tanto, no son ideales para evaluar grandes zonas de tejido. Esto es importante puesto que la salud del tejido varía espacialmente a menudo, por ejemplo, en lesiones de tejido (quemaduras, úlceras, colgajos cutáneos, etc.), en las que puede estar presente un contraste espacial tanto entre tejido normal y la lesión, así como dentro de la propia lesión (por ejemplo, contorno de lesión frente a centro de lesión). Con sondas de contacto, con el fin de sintetizar una imagen de baja resolución, deben colocarse múltiples sondas de contacto en varias ubicaciones de tejido, o la sonda debe barrerse a lo largo de la superficie. Las lesiones típicas pueden variar entre unos pocos mm de tamaño hasta muchos cm, suponiendo un desafío diseñar, dirigir y/o adaptar tecnologías de sonda a este gran intervalo.

40

Se han desarrollado también procedimientos de formación de imágenes espectrales ópticas basados en cámara en el ámbito académico y comercialmente. Se ha aplicado una tecnología de formación de imágenes multiespectral que utiliza luz visible (HiperMed) para medir la oxigenación tisular en un campo visual amplio (~ 10 cm × 10 cm) y se ha aplicado a la monitorización de lesiones por diabetes. Los procedimientos de formación de imágenes multiespectrales emplean normalmente longitudes de onda que muestran sólo capas superiores superficiales (<1 mm de profundidad) de tejido. Aunque el infrarrojo cercano (650-1000 nm) penetra de manera mucho más profunda, el contraste de cromóforo en la señal de luz reflejada o transmitida es más desafiante de aislar y cuantificar, debido a la presencia de un fuerte coeficiente de dispersión tisular (es decir, en comparación con la absorción). Una tecnología que puede superar esta limitación y evalúa la salud del tejido en un campo visual amplio de una manera sin contacto tanto en capa de capas superficiales (~100 um de profundidad) así como en capas de subsuperficie (1-10 mm) es más valiosa y se desea por tanto.

45

50

Recientemente, se introdujo un procedimiento de formación de imágenes ópticas novedoso denominado formación de imágenes modulada (MI), que permite el análisis cuantitativo de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en un campo visual amplio y profundidad del tejido sin requerir contacto directo. La MI se ha descrito en la patente US 6.958.815 B2, a la que se hace referencia en la presente memoria como Bevilacqua *et al.* Esta técnica comprende iluminar tejido biológico u otro medio turbio (una muestra que presenta tanto dispersión como absorción) con un patrón de luz modulada espacialmente (o "luz estructurada") a una o más longitudes de onda ópticas y analizar la luz retroreflejada y dispersada recopilada resultante desde el tejido. Una forma de realización preferida de la MI se denomina formación de imágenes de dominio de frecuencias espaciales (SFDI), en la que el patrón, o la estructura, de luz espacial es sinusoidal, lo que proporciona un modo sencillo mediante algoritmos de detectar el contraste de luz estructurada a partir de un número pequeño (normalmente 3-15 por longitud de onda) de mediciones de luz estructurada. Cuando se combina con una formación de imágenes multiespectral, las propiedades ópticas a dos o más longitudes de onda pueden utilizarse para determinar cuantitativamente las

60

65

concentraciones *in vivo* de cromóforos que son relevantes para la salud del tejido, por ejemplo oxihemoglobina (ctO₂Hb), desoxihemoglobina (ctHHb) y agua (ctH₂O).

5 Con el fin de realizar mediciones espectroscópicas (dependientes de la longitud de onda) de cromóforos absorbentes, la técnica de MI requiere una recopilación de luz estructurada espacialmente remitida desde tejido a
 10 diversas longitudes de onda. Esto se ha logrado hasta la fecha repitiendo la técnica dada a conocer de Bevilacqua *et al* para cada longitud de onda deseada. Por tanto, los tiempos de formación de imágenes totales aumentan a escala directamente con el número de longitudes de onda medidas. Esto puede ser particularmente desafiante para algunas longitudes de onda en el infrarrojo cercano en el que las fuentes de iluminación son menos brillantes,
 15 el rendimiento óptico es bajo, y las eficiencias cuánticas de detector son bajas debido a limitaciones de CCD. Para longitudes de onda de bajo rendimiento, se requieren tiempos de integración largos (de decenas a centenas de ms) para obtener una relación señal-ruido adecuada. La intensidad de luz debe aumentarse a esas longitudes de onda con el fin de reducir el tiempo de integración. Sin embargo, esto está limitado por las limitaciones de aceptación (*étendue*), o rendimiento de luz, del hardware de proyección de luz estructurada, incluyendo tanto el de
 20 fuente de luz (por ejemplo, LED, láseres, bombilla de luz blanca), sistema de retransmisión óptico (por ejemplo, lentes, guíasondas, espejos), como de tecnología de generación de patrones (por ejemplo, red de microespejos digitales reflectantes o cristal líquido sobre silicio, red de LCD o de material transmisivo con patrón, o elemento holográfico). Los aumentos de tipo "fuerza bruta" de la intensidad de bandas de longitud de onda débiles o ineficientes pueden presentar otros efectos, incluyendo un consumo de energía aumentado, una tensión térmica
 25 aumentada (que puede conducir a inestabilidad e ineficiencia de fuente adicional) y requisitos de enfriamiento aumentados. Unos tiempos de formación de imágenes más largos también crean un problema práctico en aplicaciones médicas (u otras sensibles al movimiento) ya que conduce a artefactos en la imagen final debido a pequeños movimientos de la muestra de medición (por ejemplo, tejido) en estudio. Por tanto, se desea proporcionar un aparato y un procedimiento que mejoren la capacidad de los procedimientos de formación de imágenes modulada actuales al tiempo que mantienen la precisión pero mejoran la eficiencia del sistema y reducen el tiempo de formación de imágenes.

Tal como se describió de manera breve anteriormente, la MI comprende la iluminación de una muestra con uno o
 30 más patrones de intensidad estructurada espacialmente en una zona grande (muchos cm²) de una muestra de tejido (u otra turbia) y recopilar y analizar la luz resultante recibida de vuelta desde la muestra. Puede utilizarse un análisis de la amplitud y/o fase de la luz estructurada espacialmente recibida de vuelta desde la muestra en función de la periodicidad o frecuencia espacial, denominada a menudo función de transferencia de modulación (MTF) para determinar la información de propiedades ópticas de la muestra a cualquier longitud de onda diferenciada. Los ejemplos de propiedades ópticas de tejido incluyen absorción de luz, dispersión de luz (magnitud y/o
 35 dependencia angular) y fluorecencia de luz. Puede utilizarse un análisis de estos datos de dependencia de luz (basados en modelo o derivados empíricamente) para generar mapas 2D o 3D de las propiedades ópticas de absorción cuantitativa (μ_a) y dispersión reducida (μ_s'). Pueden producirse también evaluaciones por regiones (multipíxel) calculando el promedio o acumulando si no múltiples propiedades ópticas espaciales o resultados derivados. Utilizando la información de periodicidad o frecuencia espacial a diversas longitudes de onda, la MI
 40 puede separar la absorción (μ_a) y fluorecencia (μ_a) de efectos de dispersión (μ_s), que resultan cada uno de mecanismos de contraste distintos físicamente.

El mapeo del coeficiente de absorción, (μ_a), a múltiples longitudes de onda, mediante la MI, permite a su vez una
 45 espectroscopía cuantitativa de cromóforos tisulares, incluyendo pero sin limitarse a oxi y desoxihemoglobina y agua (ctO₂Hb, ctHHb y ctH₂O) y parámetros fisiológicos derivados tales como saturación tisular de oxígeno y volumen de sangre (stO₂ y ctTHb). La fase variable espacialmente de la luz recopilada desde el tejido también puede medirse simultáneamente, y produce información de superficie topológica. Esta combinación de mediciones permite una visualización del perfil de tejido 3D, así como datos de calibración para adaptarse a superficies curvas en el análisis. En la figura 1 se muestra un flujo de datos típico.

50 Un problema presente en la medición y el análisis de la MI es el tiempo de formación de imágenes. Unos tiempos de formación de imágenes más largos aumentan la sensibilidad al movimiento y la iluminación ambiental, lo que puede dar como resultado artefactos en los mapas bidimensionales de los parámetros biológicos medidos (particularmente, en aplicaciones clínicas). Las limitaciones de hardware son una causa clave para unos tiempos
 55 de formación de imágenes largos. Fuentes de luz de alta potencia, tales como diodos emisores de luz (LED), pueden mejorar el problema pero el tiempo de medición sigue siendo un problema en el infrarrojo cercano. Esto es debido a que la potencia de LED y la sensibilidad de cámara pueden depender enormemente de la longitud de onda y la potencia de LED está limitada por los requisitos de enfriamiento y el tamaño del aparato.

60 La figura 2 muestra un conjunto de datos a título de ejemplo de una lesión por quemadura de un niño, recopilada con un aparato de formación de imágenes modulada de la técnica anterior que muestra artefactos por movimiento. La figura 2(b) muestra datos de reflectancia frente a la longitud de onda y la frecuencia espacial. Obsérvese el patrón con franjas de alta frecuencia espacial de artefacto en los datos a 970 nm demodulados (parte inferior derecha). En este caso, el término datos demodulados significa la amplitud extraída de la luz recibida desde el
 65 tejido normalizada con respecto a la amplitud de la iluminación con luz a cada frecuencia espacial. Dicho de otro modo, los datos demodulados son la función de transferencia de modulación del tejido iluminado. Estos artefactos

se deben al movimiento durante los tiempos de integración largos requeridos para esta longitud de onda. Tal como destaca la figura 2(c), se requiere un tiempo de integración 10 veces más largo (es decir, 5 s) para adquirir los datos fijado a 970 nm en comparación con otras longitudes de onda más cortas (es decir, sólo 0,5 s). Utilizar toda la información de longitud de onda para producir mediciones de amplitud/pendiente de dispersión o de cromóforo da como resultado artefactos sinusoidales en los datos derivados tal como se muestra en la imagen de amplitud de dispersión promedio en la figura 2(d).

Se ha mostrado que si se excluye la medición a una longitud de onda de 970 nm (y, por tanto, el análisis de concentración de agua (ctH₂O), ctO₂Hb y ctHHb pueden seguir calculándose apropiadamente suponiendo una fracción tisular de agua típica. La figura 2(e) muestra el análisis resultante cuando se excluyen los datos a 970 nm, lo que identifica correctamente una región de alta dispersión en la esquina superior izquierda del brazo del niño, indicada mediante la flecha negra. Esta región corresponde a la ubicación más intensa de la quemadura y es útil identificarla. Sin embargo, se desea enormemente la sensibilidad al agua en muchos estudios, por lo que no se desea excluir datos a 970 nm.

En general, por tanto, se desea disponer de flexibilidad para capturar mediciones de contraste espectral de cromóforos objetivo a diversas longitudes de onda, mientras que simultáneamente se obtienen mínimos aumentos de complejidad, si los hubiera, con respecto a los requisitos de luz estructurada de la técnica de formación de imágenes modulada fundamental. Por tanto, se desea proporcionar un aparato y un procedimiento para suprimir los efectos de artefactos a longitudes de onda con escaso rendimiento/sensibilidad con el fin de proporcionar información completa sobre las concentraciones y/o distribuciones de todos los componentes relevantes incluyendo ctH₂O, ctO₂Hb, ctHHb, y otros (por ejemplo, bilirrubina, metahemoglobina, lípidos, agentes exógenos).

La patente US, US7418118 B2 describe un sistema para la detección *in situ* de contaminantes microscópicos en muestras microscópicas. El documento de patente US, US2006/029350 da a conocer una varilla de integración para su utilización en un proyector digital. El documento de patente US, US 2003/023172 da a conocer una técnica para medir espectros de absorción de infrarrojo cercano de banda ancha de medios turbios. El documento US 2011/0124988 da a conocer sistemas y procedimientos para la medición coeficientes de dispersión y absorción de una muestra turbia.

Sumario

Las formas de realización proporcionadas en la presente memoria están dirigidas a sistemas y procedimientos que facilitan una formación de imágenes modulada eficiente para la caracterización cuantitativa de estructura de tejido y función. La invención está definida en las reivindicaciones 1 a 17. En una forma de realización, un aparato para la medición de una muestra turbia comprende un aparato de iluminación que presenta una pluralidad de fuentes de luz configuradas para iluminar una zona objetivo de una muestra turbia con luz sin estructura espacial, un sistema de proyección configurado para iluminar la zona objetivo de muestra turbia con una luz estructurada espacialmente, un sensor configurado para recoger luz desde la zona objetivo de la muestra turbia, y un procesador configurado para analizar los datos recogidos por el sensor para determinar los coeficientes de dispersión y absorción de la muestra turbia. Las fuentes de luz configuradas para iluminar la muestra con luz sin estructura espacial están dispuestas sobre el perímetro del aparato de iluminación. El sistema de proyección puede comprender varias fuentes de luz conmutables. Las longitudes de onda de las fuentes de luz sin estructura espacial son diferentes de las longitudes de onda de la luz con estructura espacial.

En otra forma de realización, un procedimiento para la medición de una muestra turbia comprende iluminar la muestra con luz que tiene estructura espacial, recoger la luz reflejada desde la muestra para obtener la luz remitida de la muestra a un número de longitudes de onda λ_j , iluminar la muestra con luz sin estructura espacial, recoger la luz reflejada desde la muestra para obtener la luz remitida de la muestra en varias longitudes de onda λ_k , y combinar las mediciones obtenidas de luz con estructura espacial y luz sin estructura espacial para obtener parámetros de ajuste, incluyendo las propiedades ópticas de la muestra en longitudes de onda λ_j , y/o la concentración de las moléculas de absorción o fluorescentes.

Las longitudes de onda λ_k de la luz sin estructura espacial es preferentemente diferente de las longitudes de onda de luz con estructura espacial, λ_j , es decir, $\lambda_k \neq \lambda_j$.

La combinación de las mediciones obtenidas se lleva a cabo usando una función de dispersión que describe la dependencia de la dispersión de la longitud de onda para interpolar o extrapolar las mediciones en longitudes de onda discretas λ_j obtenidas utilizando luz con estructura espacial, con el fin de obtener estimaciones para la dispersión en longitudes de onda λ_k obtenidas utilizando la luz sin estructura espacial.

La función de dispersión de longitud de onda es una función de ley potencial descrita como $\mu_s(\lambda) = A_1 * \lambda^{-b_1} + A_2 * \lambda^{-b_2} + \dots + A_n * \lambda^{-b_n}$.

Los sistemas, procedimientos, características y ventajas de la invención serán o resultarán evidentes para un experto en la materia tras examinar las siguientes figuras y la descripción detallada. Se pretende que todos de tales procedimientos, características y ventajas adicionales estén incluidos dentro de esta descripción, se encuentren dentro del alcance de la invención, y estén protegidos por las reivindicaciones adjuntas. Se pretende también que la invención no esté limitada a que se requieran los detalles de las formas de realización a título de ejemplo.

Breve descripción de las figuras

Los dibujos adjuntos, que se incluyen como parte de la presente memoria descriptiva, ilustran la forma de realización preferida actualmente y, junto con la descripción general proporcionada anteriormente y la descripción detallada de la forma de realización preferida proporcionada a continuación, sirven para explicar y enseñar los principios de la presente invención.

La figura 1 muestra un diagrama de flujo del procesamiento de datos de formación de imágenes modulada (MI) y productos de datos de MI típicos. a) muestra patrones de intensidad modulada proyectados sobre la superficie. b) muestra la amplitud de patrones demodulada y calibrada a cada frecuencia (imágenes de tres fases por frecuencia). c) muestra los patrones ajustados a un modelo multifrecuencia para determinar propiedades ópticas. d) muestra que la demodulación de fase proporciona por separado información sobre la altura de tejido, que puede utilizarse tanto para la calibración de curvatura como para la visualización. Se procesan datos por cada píxel, generando mapas espaciales de propiedades ópticas. e) muestra productos de datos de MI típicos para un colgajo pediculado de rata, demostrando el extremo distal sensibilidad de MI a perfusión disminuida (stO_2), acumulación de sangre (ctHHb y ctTHb), edema (ctH₂O) y degradación de ultraestructura de matriz/necrosis ($\mu s'$).

La figura 2 son imágenes que muestran que tiempos de medición largos en un paciente quemado pediátrico provocan artefactos visibles en datos de MI sin procesar y recuperados. (a) es una fotografía de tejido quemado en estudio; (b) son imágenes de datos sin procesar que muestran datos de reflectancia difusa demodulados a la frecuencia espacial = $0,1 \text{ mm}^{-1}$ (parte inferior) y frecuencia espacial = 0 mm^{-1} (parte superior), para 4 longitudes de onda, de izquierda a derecha 658 nm, 730 nm, 850 nm y 970 nm; (c) destaca que se requiere un tiempo de integración 10 veces más largo (es decir, 5 s) para adquirir los datos fijado a 970 nm en comparación con otras longitudes de onda más cortas (es decir, sólo 0,5 s); (d) es una imagen que muestra datos de oxigenación tisular (StO_2) recuperados, a partir de un análisis que incluye datos a 970 nm, que contienen artefactos de datos; (e) es una imagen que muestra datos de oxigenación tisular (StO_2) recuperados, a partir de un análisis que excluye los datos a 970 nm demodulados. Una flecha negra indica una zona espacial de oxigenación aumentada en la región quemada con lesión, en comparación con el tejido circundante. Este resultado queda oculto en (d) por los artefactos por movimiento asociados con la medición a 970 nm.

La figura 3 muestra una forma de realización de un aparato de eficiencia aumentada para la formación de imágenes modulada, (a) muestra un anillo de luz para una iluminación con luz externa plana, un sistema de proyección para una iluminación con luz estructurada y una cámara excéntrica, (b) muestra un patrón anular de luz y una cámara que muestra un campo de luz estructurada rectangular en el centro, superpuesto con una iluminación con luz plana, detectándose ambos por la cámara.

La figura 4 muestra una fuente de luz plana con 9 posiciones que va a poblarse con LED de longitud de onda diferente.

La figura 5 muestra un anillo de luz de iluminación plana con módulos de LED retirables.

La figura 6 es un diagrama de flujo de trabajo de un análisis de MI eficiente que utiliza luz estructurada y no estructurada.

La figura 7 muestra datos a título de ejemplo que muestran una comparación entre coeficientes de dispersión y absorción obtenida a partir del aparato de formación de imágenes modulada descrito en la técnica anterior y los presentes aparato y procedimiento eficientes de formación de imágenes modulada. (a) es una imagen de una "mancha roja de nacimiento (PWS)" obtenida con un aparato de la técnica anterior. Obsérvese que la región de PWS en la mejilla presenta una mayor concentración de stO_2 en comparación con las zonas circundantes debido a una vascularización aumentada. (b) es un gráfico del coeficiente de dispersión en función de la longitud de onda que compara el aparato y procedimiento de la técnica anterior (línea de ajuste completo) y el aparato y procedimiento eficientes de la presente invención (líneas de datos reducidos). (c) es un gráfico del coeficiente de absorción en función de la longitud de onda que compara el aparato y procedimiento de la técnica anterior (línea de ajuste completo) y el aparato y procedimiento eficientes de la presente invención (líneas de datos reducidos).

La figura 8 son gráficos que muestran una comparación de datos de dispersión y absorción extraídos a partir de una mancha roja de nacimiento (a) y tejido quemado (b) utilizando el aparato de obtención eficiente de

imágenes modulada (eje y) frente a utilizando un aparato de formación de imágenes modulada de la técnica anterior (eje x).

5 La figura 9a es un esquema que muestra un aparato con fuentes de luz configurado para iluminar la muestra con luz que no contiene estructura espacial y luz que contiene estructura espacial.

La figura 9b es un esquema que muestra el aparato en la figura 9a con condiciones de iluminación que utilizan la luz que presenta estructura espacial.

10 La figura 9c es un esquema que muestra el aparato en la figura 9a con condiciones de iluminación que utilizan la luz que no presenta estructura espacial.

La figura 10 muestra una forma de realización de un instrumento de formación de imágenes de modulación con fuentes de luz estructurada y no estructurada y una cámara fuera de eje.

15 La figura 11 es un gráfico que muestra un ejemplo de la eficiencia relativa de LED típicos.

La figura 12 son gráficos que muestran (parte superior) una comparación de procedimientos completo y eficiente para la recuperación de propiedades ópticas de absorción, y (parte inferior) una comparación, en porcentaje de desviación de porcentaje a partir del análisis completo de "método de referencia", muestra una diferencia generalmente menor del 1% en cuanto a precisión entre los enfoques, validando por tanto el procedimiento eficiente.

25 Debe apreciarse que las figuras no están necesariamente trazadas a escala y que se representan generalmente elementos de estructuras o funciones similares mediante números de referencia similares con fines ilustrativos en todas las figuras. Debe observarse también que las figuras sólo pretenden facilitar la descripción de las diversas formas de realización descritas en la presente memoria. Las figuras no describen necesariamente cada aspecto de las enseñanzas dadas a conocer en la presente memoria y no limitan el alcance de las reivindicaciones.

30 Descripción

Las formas de realización proporcionadas en la presente memoria se refieren a sistemas y procedimientos que facilitan la formación eficiente de imágenes modulada para la caracterización cuantitativa de la estructura y la función de tejidos. En sistemas convencionales, se iluminaba(n) el/los mismo(s) patrón (o patrones) de luz estructurada espacialmente a todas las longitudes de onda relevantes. En una forma de realización, un aparato para un sistema de formación de imágenes modulada de eficiencia aumentada separa las fuentes de luz en iluminación estructurada espacialmente e iluminación con luz no modulada espacialmente (plana). En este caso, se define la luz plana como luz sustancialmente sin patrón o estructura de intensidad espacial y la luz estructurada se define como iluminación con luz con patrón o estructura de intensidad espacial. Las longitudes de onda de las iluminaciones con luz plana y estructurada se eligen para optimizar la sensibilidad tal como se describe a continuación. Se describen sistemas y procedimientos para la obtención eficiente de imágenes modulada en las solicitudes provisionales US nº 61/793.331 y nº 61/723.721, solicitudes que se incorporan como referencia.

45 La figura 3(a) muestra una forma de realización preferida de un aparato de formación de imágenes modulada de eficiencia aumentada 10. El aparato 10 comprende una fuente de iluminación 12 que presenta varias fuentes de luz no estructurada (plana) externas 14 en su perímetro y configuradas para iluminar una zona de una muestra de tejido, un sistema de proyección 16 que proporciona luz con patrón (estructurada) para iluminar la zona de la muestra de tejido, y un detector o cámara 18 situado excéntrico tanto con respecto al sistema de proyección 16 como con respecto a la fuente de luz plana externa 12 y configurado para recopilar luz desde la zona de la muestra de tejido iluminada por el sistema de proyección 16 y la fuente de luz plana externa 12. La fuente de luz plana 12, el sistema de proyección 16 y la cámara 18 están acoplados a una placa 22 de circuito impreso (PCB), que incluye un procesador, potencia, accionadores, memoria y software ejecutable en el procesador y almacenado en la memoria. Los datos de luz recopilados por la cámara 18 pueden tratarse utilizando el software almacenado y el procesador o exportarse a un ordenador u otro procesador para su procesamiento. El sistema de proyección 16, la cámara 18 y la PCB 22 están montados en una base de formación de imágenes 20 que presenta un sumidero 21 térmico. Dos filtros 23 de posición están acoplados a la cámara 18 y al sistema de proyección 16.

60 La fuente de luz plana externa 12 se muestra en la figura 3(a) como un conjunto anular de luz pero pueden ser otras fuentes de luz montadas externamente, incluyendo LED o láseres, que proporcionan iluminación estructurada no espacialmente que no atraviesa el sistema de proyección 16. El conjunto anular de luz incluye una pluralidad de fuentes de luz plana 14 situadas alrededor de la periferia de una base anular 13. La base 13 junto con una cubierta 11 están montadas externamente en una cubierta 15 del aparato de formación de imágenes modulada 10.

65 La selección de las longitudes de onda es flexible tanto en el sistema de proyección 16 como en la(s) fuente(s) plana(s) no estructurada(s) 12, 14. El sistema de proyección 16, que puede incluir un proyector DLP, un proyector

LOCOS, y similares, puede comprender varias fuentes de luz conmutables tales como diodos emisores de luz (LED) de diversas longitudes de onda tales como, por ejemplo, los LED 17 y 17' mostrados en la figura 4 con respecto a la fuente de luz plana 12, y pueden proporcionar luz modulada de diversas frecuencias espaciales u otros patrones de luz estructurada. Las fuentes de luz 14 en el iluminador plano externo 12 también pueden ser LED con una o más longitudes de onda pero proporcionan específicamente una iluminación uniforme sin estructura espacial. La proyección estructurada 16 y las fuentes de luz plana externas 12 se dirigen generalmente a la misma zona en la muestra de tejido. La cámara 18 es excéntrica con respecto a ambos ejes de haz de las trayectorias de haz de luz estructurada y luz plana y recopila luz generalmente de la misma zona en la muestra de tejido que se ha iluminado. Un beneficio importante de la configuración de la fuente de iluminación plana externa 12 es una transferencia aumentada de luz no estructurada a la muestra debido a las restricciones de "no formación de imágenes" de relajación que no requieren que la luz tenga un patrón y se retransmita ópticamente a las muestras. Esta configuración mejora la eficiencia de sistema, reduce los tiempos de formación de imágenes para obtener una relación señal-ruido (SNR) deseada, e aumenta la viabilidad para aplicaciones en las que los tiempos de medición están restringidos por consideraciones prácticas tales como utilidad y portabilidad.

En una forma de realización preferida, la cámara 18 está colocada detrás y fuera de eje con respecto a la fuente plana externa 12, permitiendo una interferencia mínima procedente de la dispersión de luz directamente desde la fuente 12 hasta la cámara 18. En una forma de realización preferida, la cámara 18 es una cámara CCD monocroma de 12 bits pero puede incluir cualquier cámara CMOS comercial.

En la figura 3(b) un ejemplo muestra una configuración en la que se obtienen imágenes con luz a través de la parte central de un grupo de fuentes, orientadas en un anillo. Son posibles otras formas de realización, pero todas presentan la característica de que las fuentes de luz estructurada y de luz plana 16 y 12 están iluminando generalmente la misma zona en la muestra de tejido y que la cámara 18 está configurada para obtener imágenes generalmente de la misma zona iluminada por las fuentes de luz plana y estructurada 16 y 12.

En otra forma de realización, tal como se muestra en la figura 4, cada fuente de luz 14 en la fuente de luz plana 12 presenta 9 posiciones que pueden poblarse con cualquier longitud de onda, lo que permite la extensión flexible del análisis de formación de imágenes modulada a parámetros biológicos que son sensibles a otras longitudes de onda, véase, por ejemplo, un módulo de LED de color múltiple 17 y un módulo de LED de color único 17', que pueden ser complementarios a las longitudes de onda utilizadas para realizar la medición de formación de imágenes modulada fundamental (luz estructurada). Aunque se muestran como 9 posiciones, cada fuente de luz 14 en la fuente de luz plana 12 puede tener 9 posiciones, 12 posiciones, etc.

En otra forma de realización, tal como se muestra en la figura 5, la base 13 del iluminador plano externo 12 proporciona unos encastrados 24 en los que las fuentes de luz externas 14, tales como módulos de LED 17, pueden introducirse o extraerse permitiendo una selección de longitud de onda reconfigurable.

En otra forma de realización, tal como se muestra en la figura 4, cada fuente de luz 14, por ejemplo un módulo de LED 17, incorpora un homogeneizador 26 de haz, tal como un difusor o varilla de integración, para aplanar espacialmente y combinar la salida de los múltiples chips de LED direccionables individualmente en la misma fuente.

Método de funcionamiento y análisis: El aparato 10 para la formación de imágenes modulada se hace funcionar de la siguiente manera. Una formación de imágenes modulada recopila normalmente datos a varias longitudes de onda diferenciadas $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$, cada una de las cuales presenta un rendimiento o una relación señal-ruido (SNR) diferente en la cámara o el detector. El aparato eficiente 10 proporcionado en la presente memoria separa estas n longitudes de onda en dos categorías: 1) longitudes de onda espacialmente estructuradas $\lambda_1^S, \lambda_2^S, \dots, \lambda_j^S$, y longitudes de onda planas no estructuradas $\lambda_1^P, \lambda_2^P, \dots, \lambda_K^P$. Tal como se describió anteriormente, los artefactos por movimiento tienden a aparecer para longitudes de onda para las que el rendimiento o la relación señal-ruido (SNR) es bajo. La SNR baja puede resultar de una baja potencia de fuente, un escaso acoplamiento proyector-fuente, un rendimiento de proyector reducido, una baja señal recibida o una escasa sensibilidad de detector para esa longitud de onda. Una baja longitud de onda de SNR requiere de manera correspondiente una mayor integración (es decir, tiempo de exposición a cámara), haciéndola susceptible al movimiento. En un ejemplo de demostración del procedimiento proporcionado en la presente memoria, se realizó una iluminación estructurada espacialmente con altas longitudes de onda de SNR y se realizó una iluminación plana no estructurada con bajas longitudes de onda de SNR. El aparato eficiente 10 proporcionado en la presente memoria trata la luz estructurada y no estructurada espacialmente de manera diferente en el análisis mostrado en la figura 6 y descrito en las siguientes etapas tal como se muestra en la figuras 9b y 9c. Tal como se muestra esquemáticamente en la figura 9a, se muestra que el aparato eficiente 10 incluye una fuente de luz plana 12, una fuente de luz estructurada 16 y una cámara 18 situada por encima de una muestra 30 de tejido o turbia.

- 1) Tal como se muestra en la figura 9b, las fuentes de luz estructurada 16 se encienden y se barren por la muestra 30 de tejido a una o un número pequeño de altas longitudes de onda de SNR (por ejemplo, $\lambda_j^S = \lambda_1^S, \lambda_2^S, \lambda_3^S$), tal como se describe brevemente en la patente US 6958815. La luz estructurada ilumina la

muestra 30 a estas longitudes de onda con varias frecuencias espaciales, y la luz reflejada y dispersada desde la muestra 30 se recopila por la cámara 18. Estos datos pueden analizarse entonces para obtener la función de transferencia de modulación y/o información sobre propiedades ópticas de la muestra, por ejemplo la absorción de resolución espacial y la dispersión reducida (mapas de $\mu_a(\lambda_j^S)$ y $\mu_s(\lambda_j^S)$), utilizando

5

o bien un modelo físico para la dispersión de luz en tejido biológico, o bien búsqueda de datos empírica basándose en un catálogo de mediciones o simulaciones. Ejemplos de modelos físicos que tienen en cuenta la turbidez de muestra son la ecuación de difusión y los modelos de transporte de radiación de transporte de luz convencionales.

2) A continuación, las mediciones a las longitudes de onda estructuradas espacialmente λ_j^S pueden interpolarse o extrapolarse a longitudes de onda no estructuradas, λ_k^P , basándose en las características dependientes de la longitud de onda de las propiedades ópticas en la muestra de interés. Por ejemplo, en la región del infrarrojo cercano, el coeficiente de dispersión derivado $\mu_s'(\lambda_j^S)$ puede ajustarse a una función de ley potencial de longitud de onda tal como $\mu_s'(\lambda) = A \cdot \lambda^{-b}$, o más generalmente $\mu_s'(\lambda) = A_1 \cdot \lambda^{-b_1} + A_2 \cdot \lambda^{-b_2} + \dots + A_n \cdot \lambda^{-b_n}$, interpolarse o extrapolarse a cada píxel en la imagen detectada por la cámara 18 para proporcionar un valor estimado para el coeficiente de dispersión para las longitudes de onda no estructuradas, $\mu_s'(\lambda_k^P)$. Para las ecuaciones establecidas, los parámetros A y b son variables libres, no negativas, y n es al menos 1. Obsérvese que al derivar una propiedad tal como el coeficiente de dispersión para una longitud de onda no estructurada (es decir, baja SNR) a partir de los datos de longitud de onda estructurada (alta SNR), puede reducirse el tiempo de formación de imágenes eliminando la necesidad de adquirir imágenes de luz estructurada para medir directamente $\mu_s'(\lambda_k^P)$. Esto permite la utilización de un único patrón de luz no estructurada para determinar el parámetro restante, $\mu_a(\lambda_k^P)$, reduciendo por tanto el tiempo de adquisición global y evitando artefactos por movimiento.

10

15

20

25

30

3) Tal como se muestra en la figura 9c, las fuentes de luz estructurada 16, que están a altas longitudes de onda de SNR, se apagan entonces, y las fuentes de luz plana 12, que están a bajas longitudes de onda de SNR, se encienden entonces y se utilizan para iluminar la muestra 30. La luz reflejada desde la muestra 30 se detecta por el sistema de cámara 18, proporcionando luz remitida a las longitudes de onda deseadas, tales como los coeficientes de reflectancia difusa, $R_d(\lambda_k^P)$. Como ejemplo ilustrativo, se mide la reflectancia difusa a 970 nm para determinar la sensibilidad a ctH₂O. Obsérvese que puede realizarse alternativamente esta etapa antes de la etapa 1, o intercalarse con mediciones dentro de la etapa 1.

35

4) En la última etapa del análisis se calculan las propiedades ópticas a las bajas longitudes de onda de SNR, utilizando la combinación de mediciones de fuentes de luz estructuradas extrapoladas o interpoladas y planas. Por ejemplo, pueden combinarse valores de reflectancia difusa ($R_d(\lambda_k^P)$) y los coeficientes de dispersión ajustados ($\mu_s'(\lambda) = A \cdot \lambda^{-b}$ evaluados a λ_k^P ; es decir, $\mu_s'(\lambda_k^P) = A \cdot (\lambda_k^P)^{-b}$) con un cálculo con tabla de consulta o de ajuste monoparamétrico utilizando un modelo de dispersión/reflexión físico para tejido biológico, produciendo por tanto $\mu_a(\lambda_k^P)$.

40

5) En esta etapa, se determinan completamente los coeficientes de propiedades ópticas (por ejemplo, dispersión y absorción) para todas las longitudes de onda medidas directamente a partir de la función de transferencia de modulación para datos derivados a partir de longitudes de onda de iluminación estructurada (es decir, alta SNR) y datos de luz derivados a partir de longitudes de onda de iluminación plana no estructurada (es decir, baja SNR).

45

6) Ahora pueden derivarse concentraciones de cromóforo e índices fisiológicos a partir de los coeficientes de dispersión y absorción dependientes de longitud de onda completos.

50

Obsérvese que las etapas 2, 4 y/o 6 pueden realizarse en cualquier medición posterior de etapa de los datos subyacentes. Además, en lugar de realizarse secuencialmente, las etapas 2, 4 y/o 6 pueden realizarse conjuntamente en un ajuste "global" directo, o análisis simultáneo de todos los datos de entrada para proporcionar la salida deseada, de tal manera que se obtenga la concentración de moléculas absorbentes o fluorescentes.

55

La figura 7 muestra una comparación a título de ejemplo entre 1) un análisis completo de formación de imágenes modulada tal como se obtiene por el sistema prescrito por la técnica anterior (líneas de ajuste completo) y 2) los presentes aparato y procedimiento eficientes con un número reducido de longitudes de onda (líneas de datos reducidos). Hay una concordancia excelente entre los dos aparatos y procedimientos. Obsérvese, sin embargo, que la ventaja del presente aparato eficiente está en la retirada de artefactos por movimiento al tiempo que proporciona una buena fidelidad en los coeficientes de propiedades ópticas (por ejemplo, dispersión y absorción) a todas las longitudes de onda.

60

Para evaluar el alcance de las mediciones y poblaciones de pacientes que pueden abordarse con este procedimiento refinado, se recopilaron 10 mediciones de pacientes con mancha roja de nacimiento y 10 mediciones de pacientes quemados y se analizaron con un aparato y un procedimiento de la técnica anterior así como el

aparato de formación eficiente de imágenes modulada 10 y el procedimiento presentados en la presente memoria. La figura 8 muestra coeficientes de dispersión (figura 8a) y de absorción (figura 8b) para diversas longitudes de onda obtenidas por el presente aparato eficiente (eje y) frente a los obtenidos a partir del aparato de la técnica anterior (eje x). Estos datos son diversos en cuanto a sus coeficientes de absorción: acumulación de sangre en casos de PWS y palidez de tejido/pérdida de melanina epidérmica en casos de quemadura muestran una alta y baja absorción, respectivamente. No obstante, la figura 8 muestra una correspondencia uno a uno de las dos tal como se indica mediante una línea recta con pendiente = 1.

En la presente descripción, el término cámara se refiere a un sistema de detección óptico que obtiene imágenes de una zona de una muestra de tejido en una serie de detectores pixelados, en el que la zona de la muestra de la que se obtienen imágenes es mucho más grande que la característica espacial más pequeña de la iluminación con luz estructurada. En otra forma de realización, se recopila la luz reflejada desde la muestra mediante un único detector, de manera que se recopila luz desde una zona de la muestra que es más pequeña que la característica espacial más pequeña de la luz estructurada iluminándola desde el sistema de proyección.

Recientemente, una forma de realización de sistema de MI implementó tanto iluminación de inundación (no estructurada) de LED en la parte frontal del instrumento, así como una proyección estructurada basada en LED de MI convencional desde un dispositivo de microespejo digital.

La figura 10 muestra una forma de realización de un dispositivo 110 de MI con fuentes de luz estructurada 116 y no estructurada 112. Una cámara 118 está configurada para visualizar tanto luz estructurada como no estructurada que se refleja desde un objetivo situado aproximadamente a un pie (1') delante del instrumento.

La figura 11 muestra un ejemplo de la eficiencia relativa de LED típicos. Longitudes de onda débiles (bajos valores de pico) dan como resultado una escasa velocidad de formación de imágenes cuando se requiere emitir a través del proyector. Estas son candidatas óptimas para iluminación de inundación (no estructurada), evitando la necesidad de utilizar un proyector de bajo rendimiento de luz (baja aceptación).

La figura 12 (parte superior) muestra una comparación de procedimientos completo y eficiente para la recuperación de propiedades ópticas de absorción. Como objetivo de formación de imágenes, se utilizó una medición de un modelo de simulación de tejido normalizado con propiedades ópticas conocidas. Para el análisis completo, se realizaron mediciones en el dominio de frecuencias espaciales convencional. Para el análisis eficiente, se realizó un subconjunto del análisis completo para 3 longitudes de onda (620, 690, 810 nm), y luego se extrapolaron o interpolaron valores de dispersión óptica a las otras longitudes de onda deseadas (660, 730, 850, 970 nm) para obtener el coeficiente de absorción con datos no estructurados (planos) solamente. Esto se repitió "a la inversa" con longitudes de onda estructuradas (660, 730, 850 nm) y no estructuradas (620, 690, 810 nm). Parte inferior: una comparación, en porcentaje de desviación a partir del análisis completo de "método de referencia", muestra una diferencia generalmente menor del 1% en precisión entre los enfoques, validando por tanto el procedimiento eficiente.

En la memoria anterior, la invención ha sido descrita haciendo referencia a formas de realización específicas de la misma. Sin embargo, será evidente que varias modificaciones y cambios puede realizarse en la misma sin apartarse del alcance más amplio de la invención. Por ejemplo, el lector debe comprender que el orden y combinación específicos de las acciones de proceso mostradas en los diagramas de flujo de proceso descritos en la misma son meramente ilustrativos, a menos que se indique lo contrario, y la invención puede llevarse a cabo utilizando diferentes o adicionales acciones de proceso, o una combinación u orden diferente de acciones de proceso. Como otro ejemplo, cada característica de una forma de realización puede mezclarse y corresponderse con otras características mostradas en otras formas de realización. Las características y procesos conocidos para los expertos ordinarios en la materia pueden ser incorporados tal como se desee. Adicional u obviamente, las características pueden ser añadidas o retiradas como se desee. Por lo tanto, la invención no se ve limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

Aunque la invención es susceptible de diversas modificaciones, y formas alternativas, se han mostrado ejemplos específicos de la misma en los dibujos y se describen con detalle en la presente memoria. Sin embargo, debe entenderse que la invención no va a estar limitada a las formas o los procedimientos particulares dados a conocer, sino que al contrario, la invención va a cubrir todas las modificaciones, equivalentes y alternativas que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

En la descripción anterior, solamente con fines de explicación, se expone una nomenclatura específica para proporcionar un entendimiento exhaustivo de la presente divulgación. Sin embargo, resultará evidente para un experto en la materia que no se requieren estos detalles específicos para poner en práctica las enseñanzas de la presente divulgación.

Las diversas características de los ejemplos respectivos y las reivindicaciones dependientes pueden combinarse en modos que no se enumeran específica y explícitamente con el fin de proporcionar formas de realización útiles adicionales de las presentes enseñanzas. También se observa expresamente que todos los intervalos de valores

o indicaciones de grupos de entidades dan a conocer cada posible valor intermedio o entidad intermedia con el fin de la divulgación original, así como con el fin de limitar el contenido reivindicado.

Se entiende que las formas de realización descritas en la presente memoria son con el fin de elucidación y no debe considerarse que limiten el contenido de la divulgación. Para un experto en la materia, resultarán evidentes diversas modificaciones, utilizaciones, sustituciones, combinaciones, mejoras, procedimientos de producción sin apartarse del alcance de la presente invención. Por ejemplo, debe apreciarse que el orden y la combinación específicos de acciones de procedimiento descritas en la presente memoria son únicamente ilustrativas, a menos que se establezcan de otro modo, y la invención puede realizarse utilizando acciones de procedimiento diferentes o adicionales, o una combinación o un orden diferente de acciones de procedimiento. Como otro ejemplo, cada característica de una forma de realización puede mezclarse y hacerse corresponder a otras características mostradas en otras formas de realización. Pueden incorporarse de manera similar, según se desee, características y procedimientos conocidos por un experto en la materia. De manera adicional y obvia, pueden añadirse o restarse características según se desee. Por consiguiente, la invención no ha de limitarse excepto a partir de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

Debe considerarse que la presente solicitud incorpora y extiende el objeto de las reivindicaciones tal como se presentaron de la solicitud madre, que para evitar dudas se reproducen a continuación como declaraciones de la invención:

1. Aparato para la medición de una muestra turbia que comprende:

un aparato de iluminación que presenta una pluralidad de fuentes de luz configuradas para iluminar una zona objetivo de una muestra turbia con luz sin estructura espacial,

un sistema de proyección configurado para iluminar dicha zona objetivo de muestra turbia con una luz con estructura espacial,

un sensor configurado para recoger luz desde la zona objetivo de la muestra turbia, y

un procesador configurado para analizar los datos recogidos por el sensor para determinar los coeficientes de dispersión y absorción de la muestra turbia.

2. Aparato según la declaración 1, en el que las fuentes de luz están configuradas para iluminar la muestra con luz sin estructura espacial están dispuestas sobre el perímetro del aparato de iluminación.

3. Aparato según la reivindicación 1, en el que el aparato de iluminación comprende un conjunto anular de luz.

4. Aparato según la declaración 3, en el que el conjunto anular de luz incluye un cuerpo anular con encastrados formados alrededor del perímetro del cuerpo anular, en el que las fuentes de luz están montadas de manera amovible dentro de los encastrados.

5. Aparato según la declaración 4, en el que las fuentes de luz comprenden unos módulos de LED.

6. Aparato según la declaración 1, en el que el sensor es una cámara.

7. Aparato según la declaración 1, en el que el sensor está posicionado fuera de eje con respecto al aparato de iluminación y el sistema de proyección.

8. Aparato según la declaración 1, en el que las fuentes de luz incluyen un homogeneizador de haz.

9. Aparato según la declaración 8, en el que el homogeneizador de haz es una varilla de integración.

10. Aparato según la declaración 1, en el que el sistema de proyección comprende varias fuentes de luz conmutables.

11. Aparato según la declaración 10, en el que las fuentes de luz conmutables incluyen LED que presentan diferentes longitudes de onda.

12. Aparato según la declaración 1, en el que las longitudes de onda de la luz plana sin estructura espacial son diferentes de las longitudes de onda de la luz con estructura espacial.

13. Aparato para la medición de una muestra turbia que comprende:

una fuente de luz plana,

una fuente de luz estructurada espacialmente,

un sensor configurado para recoger luz de la zona objetivo de la muestra turbia separadamente iluminada por la fuente de luz plana y la fuente de luz estructurada espacialmente, y

5

un procesador configurado para analizar los datos captados por el sensor para determinar los coeficientes de dispersión y absorción de la muestra turbia.

10

14. Aparato según la declaración 13, en el que la fuente de luz plana está configurada para iluminar la muestra con luz que no tiene una estructura espacial.

15. Aparato según la declaración 13, en el que la fuente de luz plana comprende un conjunto anular de luz.

15

16. Aparato según la declaración 15, en el que el conjunto anular de luz incluye un cuerpo anular con encastrados formados alrededor del perímetro del cuerpo anular y una pluralidad de fuentes de luz no estructuradas espacialmente están montadas de manera amovible dentro de los encastrados.

20

17. Aparato según la declaración 16, en el que las fuentes individuales de entre la pluralidad de fuentes de luz no espacialmente estructuradas comprenden unos módulos de LED.

18. Aparato según la declaración 13, en el que el sensor es una cámara.

25

19. Aparato según la declaración 13, en el que el sensor está posicionado fuera de eje con respecto a la fuente de luz plana y la fuente de luz estructurada espacialmente.

20. Aparato según la declaración 17, en el que las fuentes individuales de entre la pluralidad de fuentes de luz no estructuradas espacialmente incluyen un homogeneizador de haz.

30

21. Aparato según la declaración 20, en el que el homogeneizador de haz es una varilla de integración.

22. Aparato según la declaración 13, en el que la fuente de luz estructurada espacialmente comprende un sistema de proyección.

35

23. Aparato según la declaración 13, en el que la fuente de luz estructurada espacialmente comprende una serie de fuentes de luz conmutables.

24. Aparato según la declaración 23, en el que las fuentes de luz conmutables incluyen LED que presentan diferentes longitudes de onda.

40

25. Aparato según la declaración 13, en el que las longitudes de onda de la luz emitida por la fuente de luz plana son diferentes de las longitudes de onda de la luz emitida a partir de la fuente de luz estructurada espacialmente.

45

26. Procedimiento para la medición de una muestra turbia, que comprende las etapas siguientes

iluminar una muestra turbia con luz que tiene estructura espacial,

recoger la luz reflejada desde la muestra turbia para obtener la luz remitida de la muestra turbia a varias longitudes de onda, λ_j ,

50

iluminar la muestra turbia con luz que no tiene estructura espacial,

recoger la luz reflejada desde la muestra turbia para obtener la luz remitida de la muestra a una serie de longitudes de onda, λ_k , y

55

combinar las mediciones de la luz con estructura espacial remitida y la luz sin estructura espacial para obtener parámetros de ajuste, en los que los parámetros de ajustes incluyen una o más de las propiedades ópticas de la muestra turbia a varias longitudes de onda λ_j y la concentración de moléculas absorbentes o fluorescentes.

60

27. Procedimiento según la declaración 26, en el que las longitudes de onda de la luz sin estructura espacial, λ_k , son diferentes de las longitudes de onda de la luz con estructura espacial λ_j .

65

28. Procedimiento según la declaración 26, en el que combinar las mediciones obtenidas se lleva a cabo utilizando una función de dispersión que describe la dependencia de la dispersión de la longitud de onda para

interpolan o extrapolan unas mediciones a longitudes de onda λ_j diferenciadas obtenidas utilizando luz con estructura espacial, con el fin de obtener unas estimaciones para la dispersión a longitudes de onda λ_k obtenidas utilizando luz sin estructura espacial.

- 5 29. Procedimiento según la declaración 28, en el que la función de dispersión de longitud de onda es una función de ley potencial descrita como $\mu_s(\lambda) = A_1 * \lambda^{-b_1} + A_2 * \lambda^{-b_2} + \dots + A_n * \lambda^{-b_n}$.

REIVINDICACIONES

1. Aparato para la medición de una muestra turbia que comprende:
 - 5 un aparato de iluminación (12, 112) que presenta una pluralidad de fuentes de luz (14) configuradas para iluminar una zona objetivo de una muestra turbia con luz plana no estructurada a una pluralidad de longitudes de onda,
 - 10 un sistema de proyección (16, 116) configurado para iluminar dicha zona objetivo de muestra turbia con una luz estructurada espacialmente a una pluralidad de longitudes de onda, siendo las longitudes de onda de la luz plana no estructurada diferentes de las longitudes de onda de la luz estructurada espacialmente,
 - 15 un sensor (18) configurado para recoger una pluralidad de longitudes de onda de luz plana no estructurada y una pluralidad de longitudes de onda de luz estructurada espacialmente remitidas desde la zona objetivo de la muestra turbia, y
 - 20 un procesador (22) configurado para analizar los datos de la luz plana no estructurada remitida y la luz estructurada espacialmente remitida recogidas por el sensor para determinar los coeficientes de dispersión y absorción de la muestra turbia.
2. Aparato según la reivindicación 1, en el que la pluralidad de fuentes de luz configuradas para iluminar la zona objetivo de la muestra turbia con luz plana no estructurada están posicionadas alrededor de una periferia de una base (13) del aparato de iluminación.
- 25 3. Aparato según la reivindicación 1, en el que el aparato de iluminación comprende un conjunto anular de luz.
4. Aparato según la reivindicación 3, en el que el conjunto anular de luz incluye un cuerpo anular con unos encastres (24) formados alrededor de una periferia del cuerpo anular, en el que las fuentes de luz están montadas de manera amovible dentro de los encastres.
- 30 5. Aparato según la reivindicación 4, en el que las fuentes de luz comprenden unos módulos de LED.
6. Aparato según la reivindicación 1, en el que el sensor es una cámara.
- 35 7. Aparato según la reivindicación 1, en el que el sensor está posicionado fuera de eje con respecto al aparato de iluminación y el sistema de proyección.
8. Aparato según la reivindicación 1, en el que las fuentes de luz incluyen un homogeneizador de haz (26).
- 40 9. Aparato según la reivindicación 8, en el que el homogeneizador de haz es una varilla de integración.
10. Aparato según la reivindicación 1, en el que el sistema de proyección comprende varias fuentes de luz conmutables.
- 45 11. Aparato según la reivindicación 10, en el que las fuentes de luz conmutables incluyen LED que presentan diferentes longitudes de onda.
12. Aparato según la reivindicación 1, en el que la luz recogida comprende luz plana procedente de la zona objetivo y luz estructurada procedente de la zona objetivo.
- 50 13. Aparato según la reivindicación 1, en el que la longitud de onda de la luz plana no estructurada recogida difiere de la longitud de onda de la luz estructurada espacialmente recogida.
14. Aparato según las reivindicaciones 12 a 13, en el que el aparato de iluminación y el sistema de proyección presentan unos recorridos de proyección óptica diferentes.
- 55 15. Procedimiento para la medición de una muestra turbia, que comprende las etapas de iluminar una muestra turbia con luz estructurada espacialmente,
- 60 recoger la luz reflejada desde la muestra turbia para obtener una luz estructurada espacialmente remitida de la muestra turbia a una pluralidad de longitudes de onda, λ_j ,
- iluminar la muestra turbia con luz plana no estructurada,
- 65 recoger la luz reflejada desde la muestra turbia para obtener la luz plana no estructurada remitida de la muestra a una pluralidad de longitudes de onda, λ_k , y

- 5 combinar las mediciones de la luz estructurada espacialmente remitida y la luz plana no estructurada remitida recogidas desde la muestra turbia y determinar los coeficientes de dispersión y absorción de la muestra turbia, en el que determinar los coeficientes de dispersión y absorción incluye determinar los parámetros de ajuste de la muestra turbia, en el que los parámetros de ajuste incluyen una o más de las propiedades ópticas de la muestra turbia a varias longitudes de onda y la concentración de moléculas absorbentes o fluorescentes, caracterizado por que las longitudes de onda de la luz plana no estructurada, λ_k , son diferentes de las longitudes de onda de la luz estructurada espacialmente, λ_j .
- 10 16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que combinar las mediciones de la luz estructurada espacialmente remitida y la luz plana no estructurada remitida recogidas desde la muestra turbia se lleva a cabo utilizando una función de dispersión con una dependencia de la dispersión de la longitud de onda para interpolar o extrapolar unas mediciones a longitudes de onda λ_j diferenciadas de luz estructurada espacialmente remitida recogida desde la muestra turbia para obtener unas estimaciones para la dispersión a longitudes de onda λ_k de luz
- 15 plana no estructurada remitida recogida desde la muestra turbia.
17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que el recorrido de proyección óptica para iluminar la muestra turbia con luz estructurada espacialmente es diferente del recorrido de proyección óptica para iluminar la muestra turbia con una luz plana no estructurada.

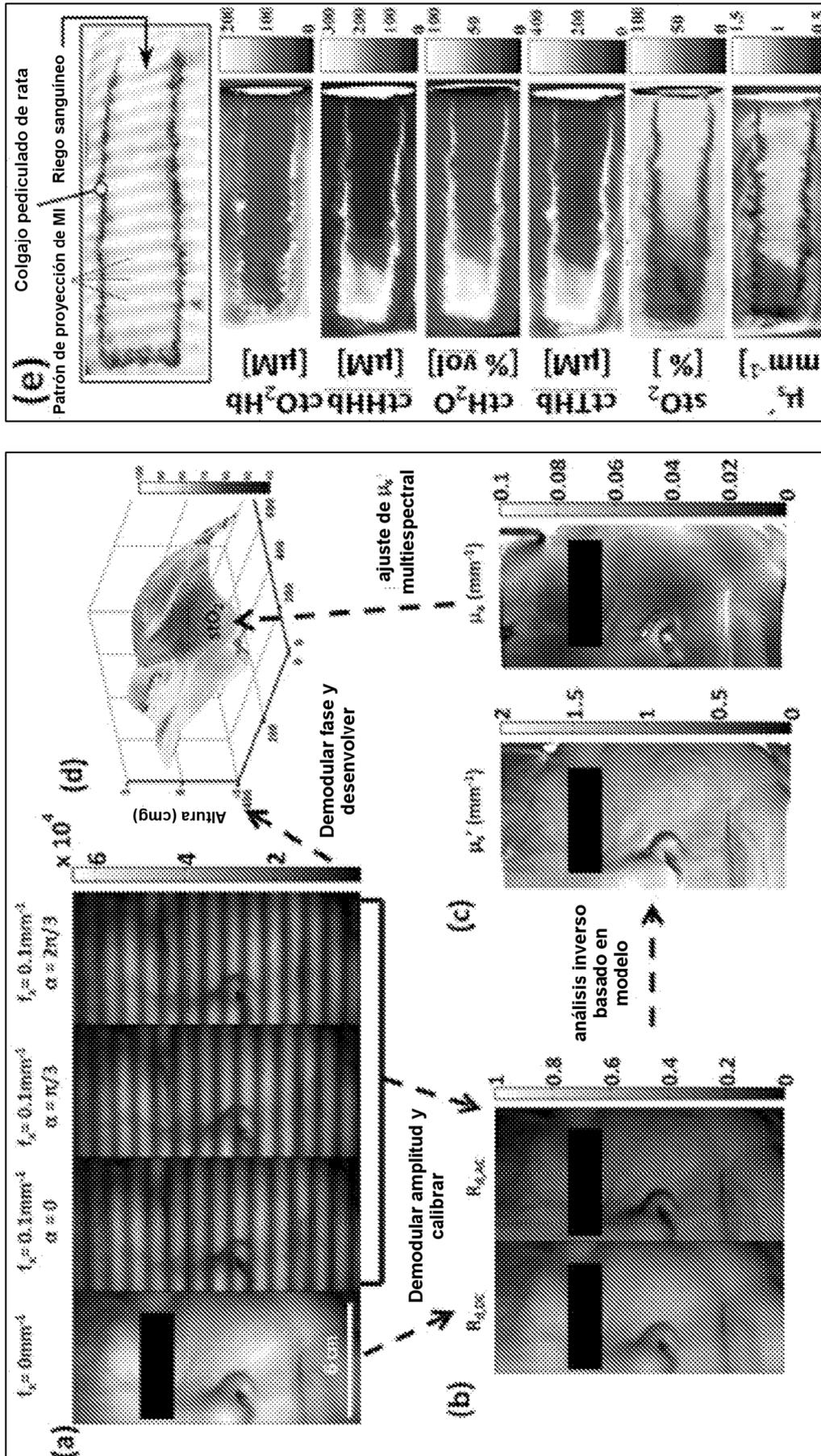


FIG. 1

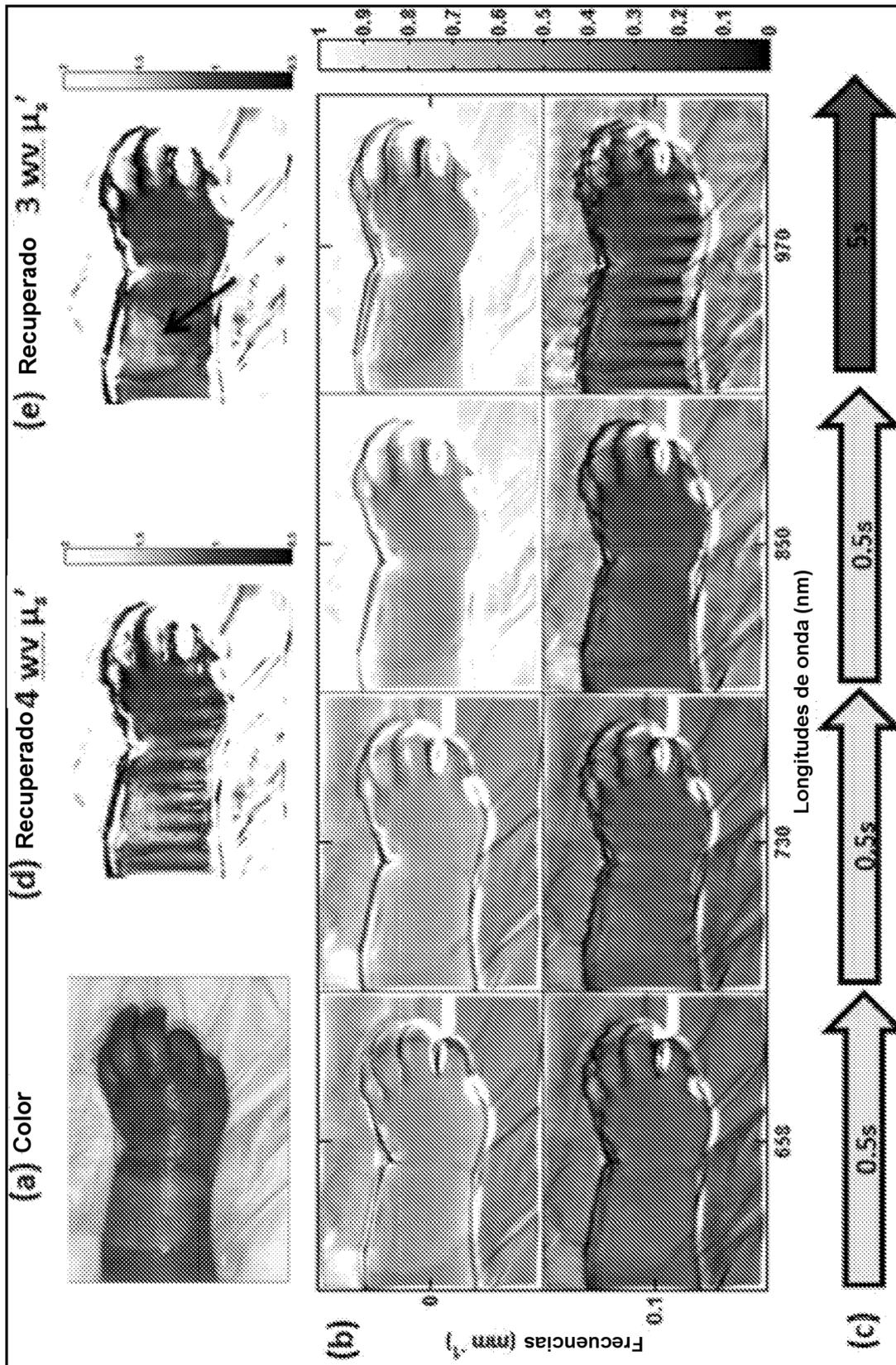


FIG. 2

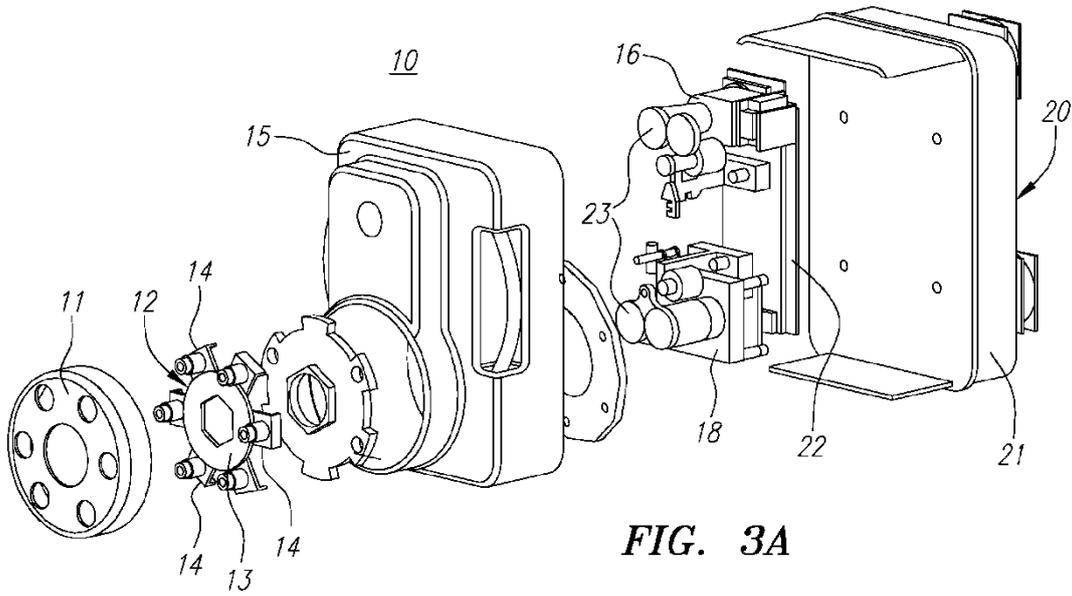


FIG. 3A

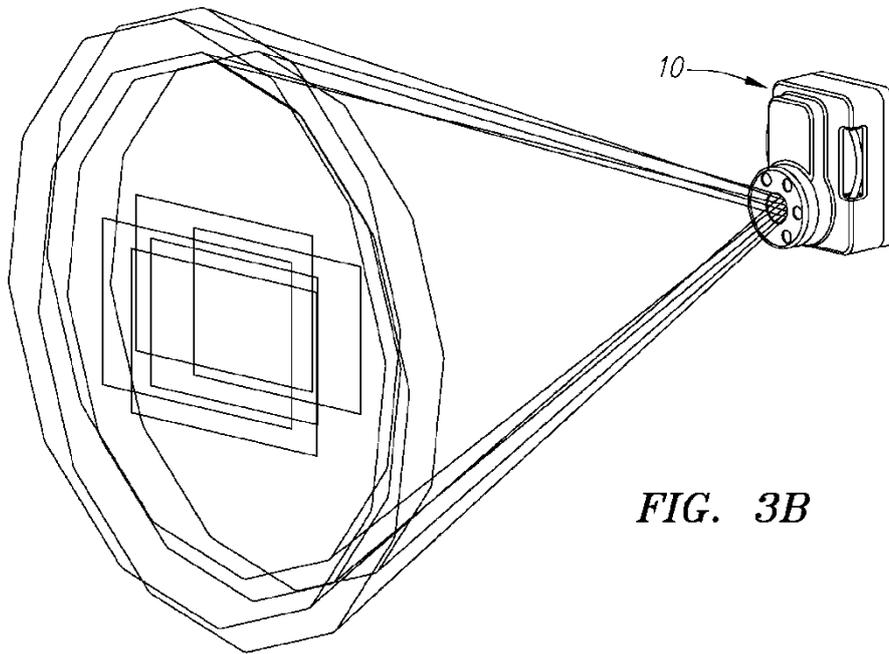


FIG. 3B

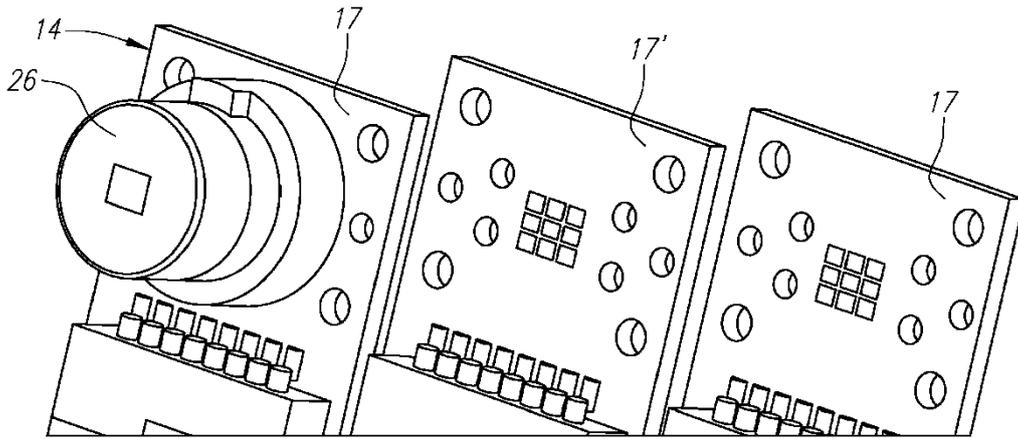


FIG. 4

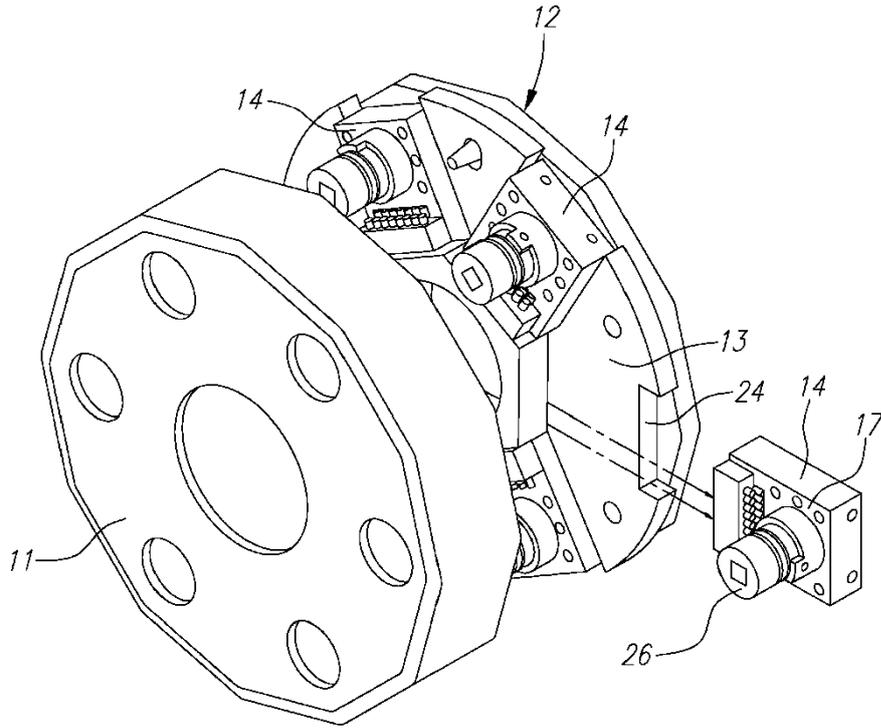


FIG. 5

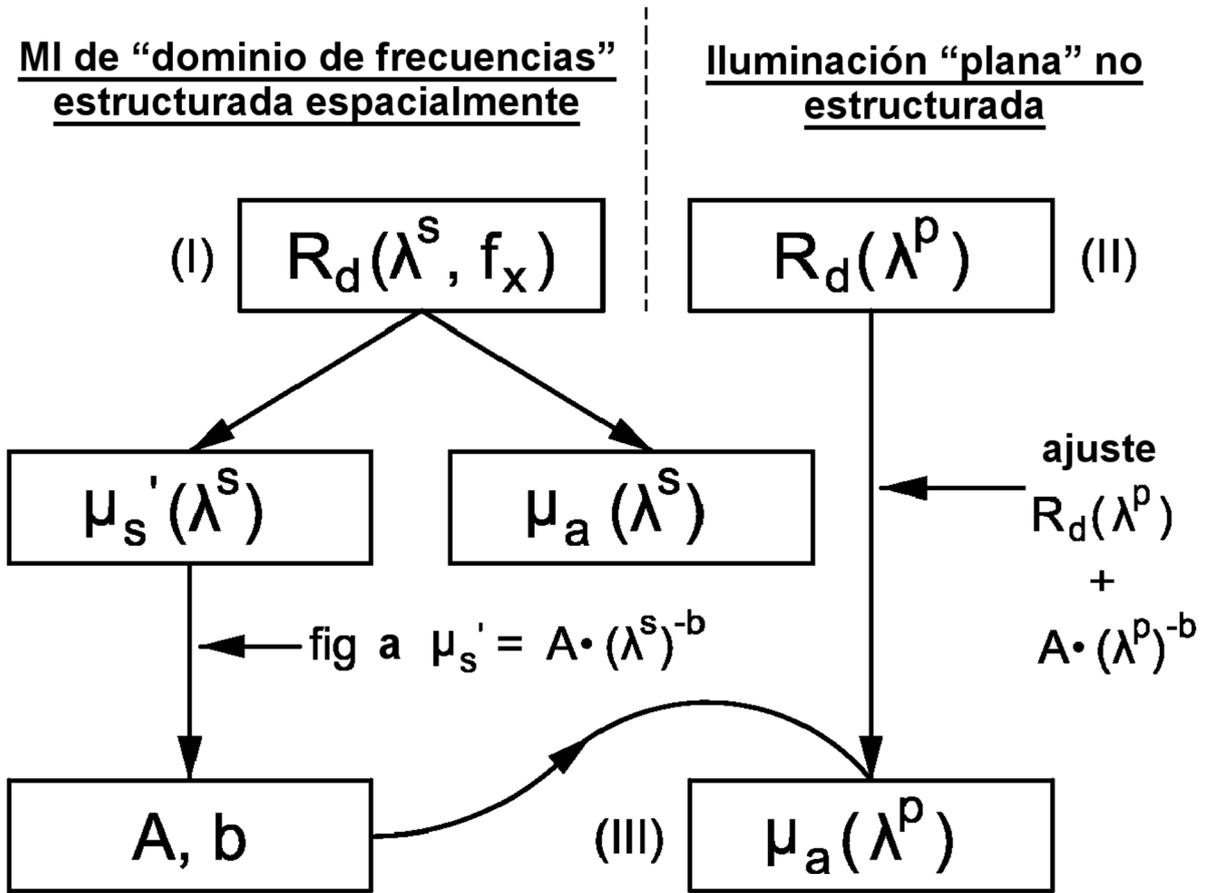


FIG. 6

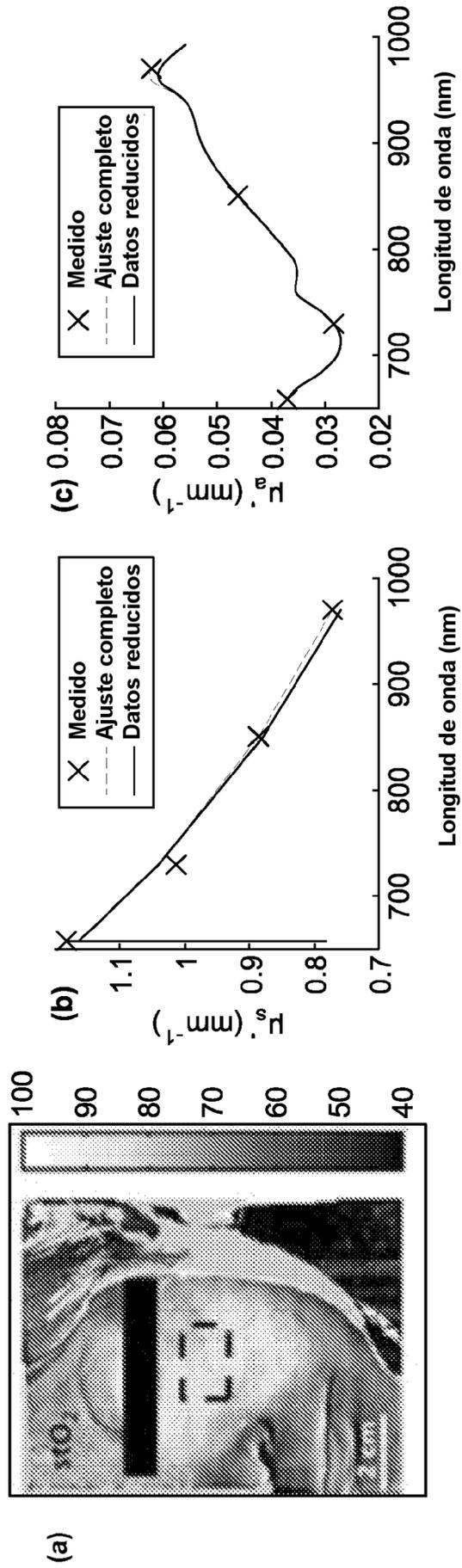


FIG. 7

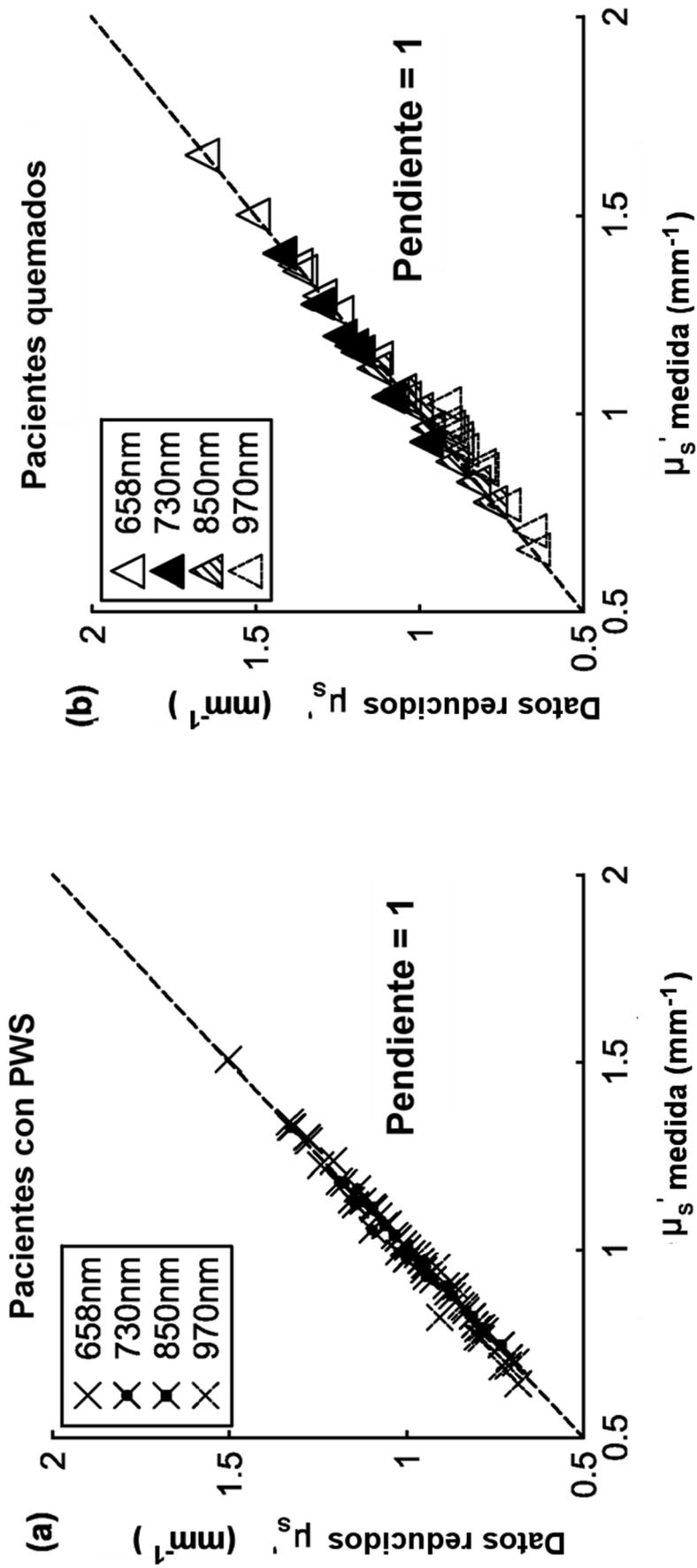


FIG. 8

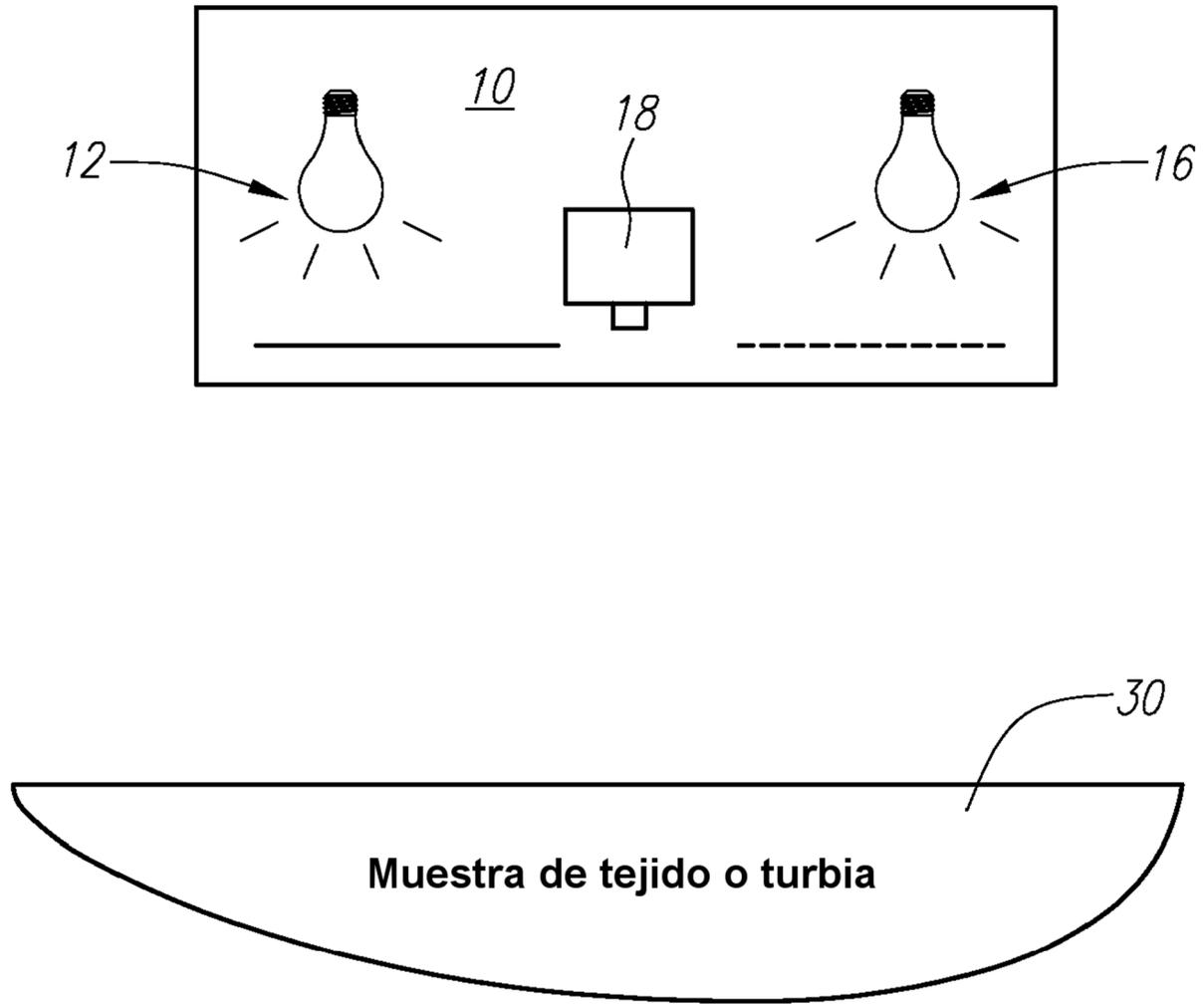


FIG. 9a

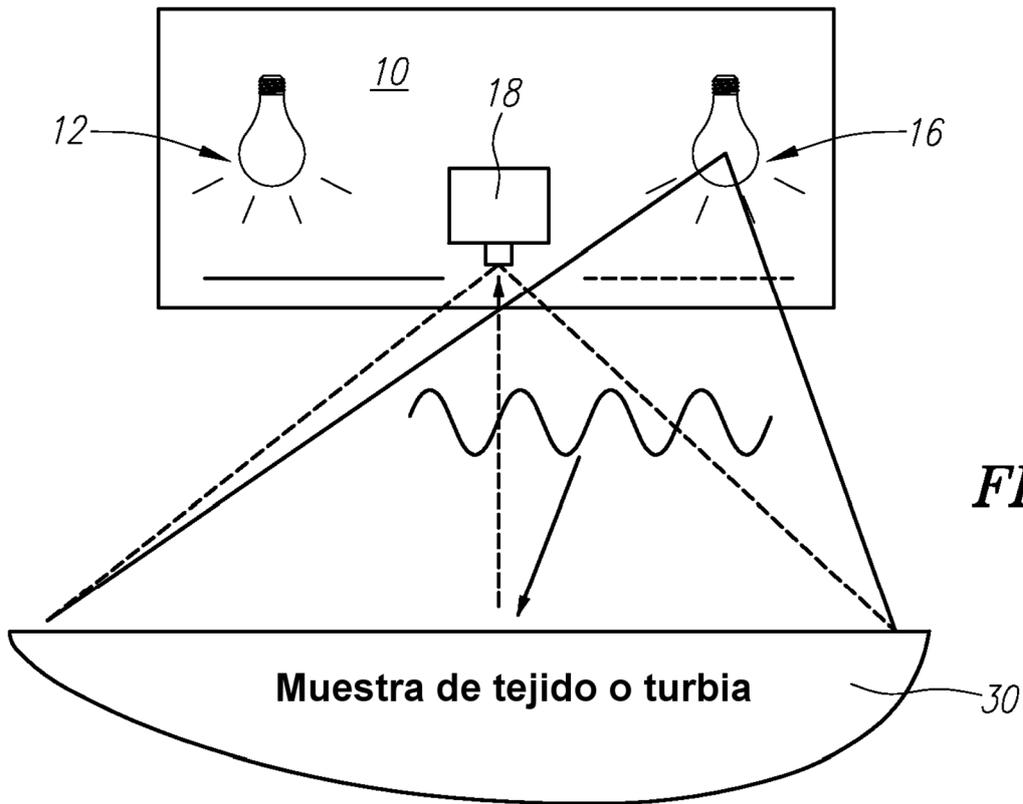


FIG. 9b

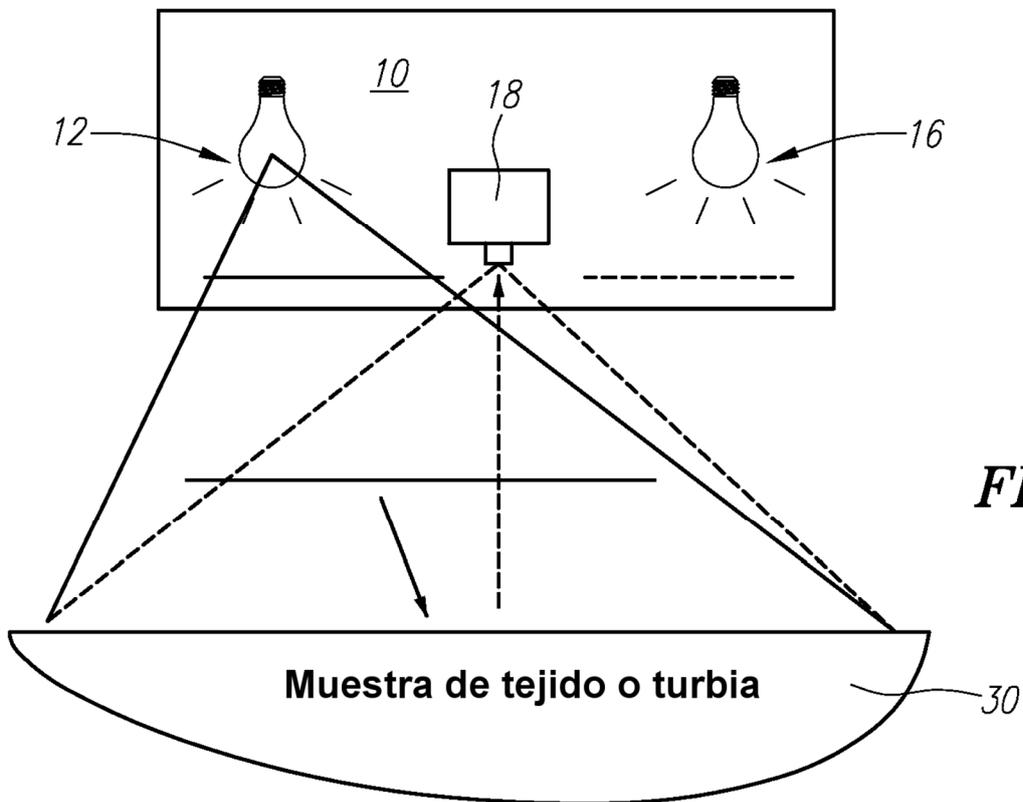


FIG. 9c

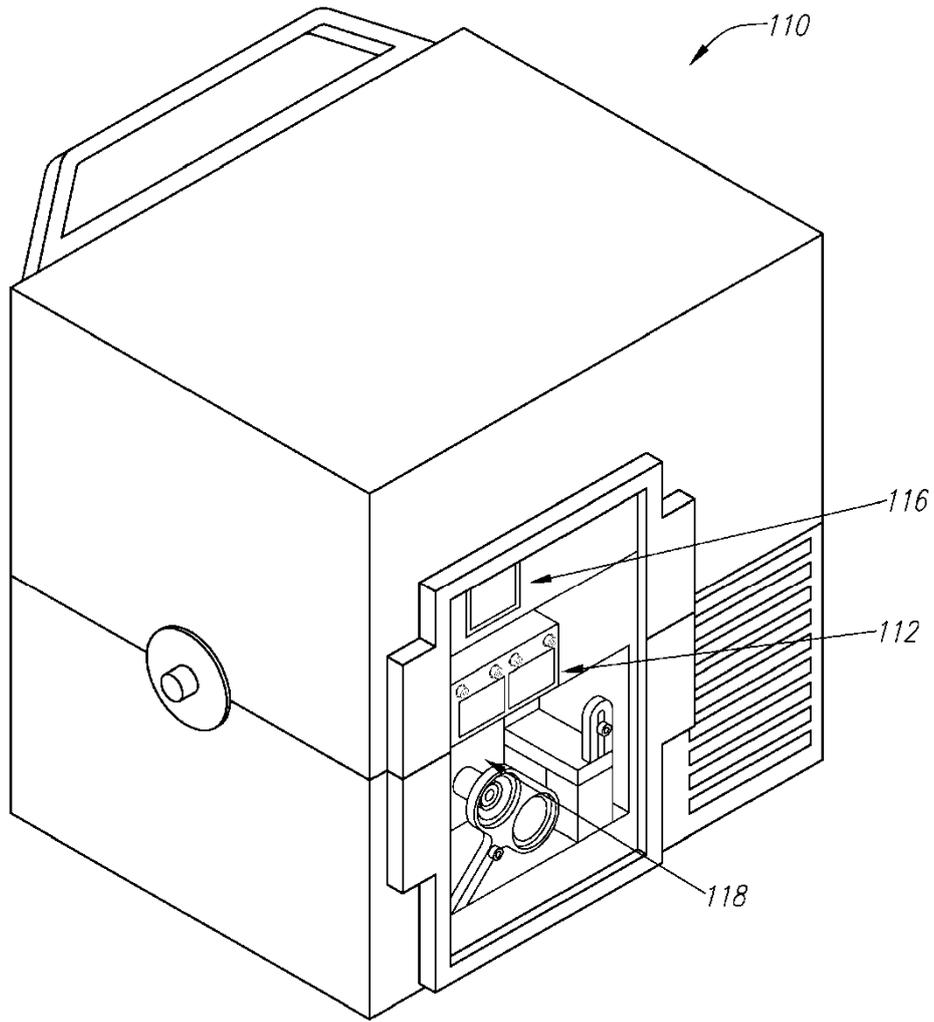


FIG. 10

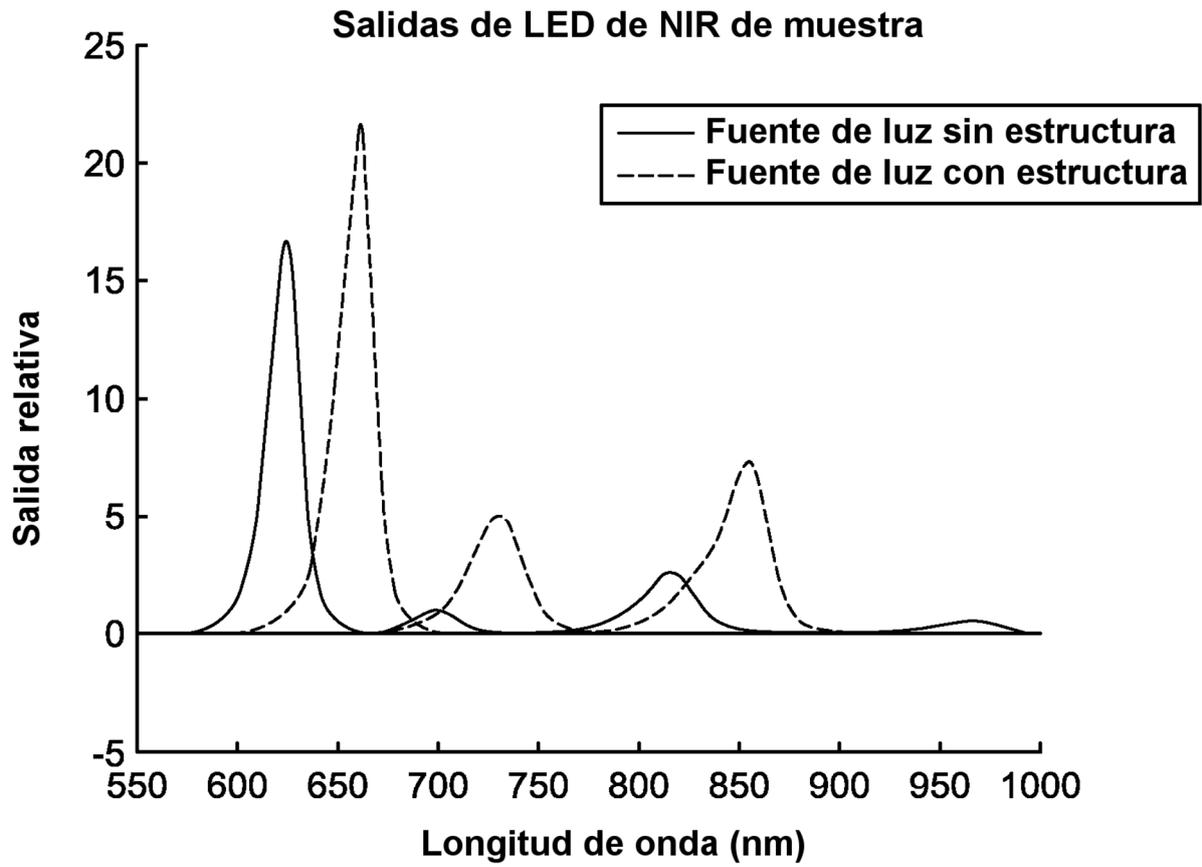


FIG. 11

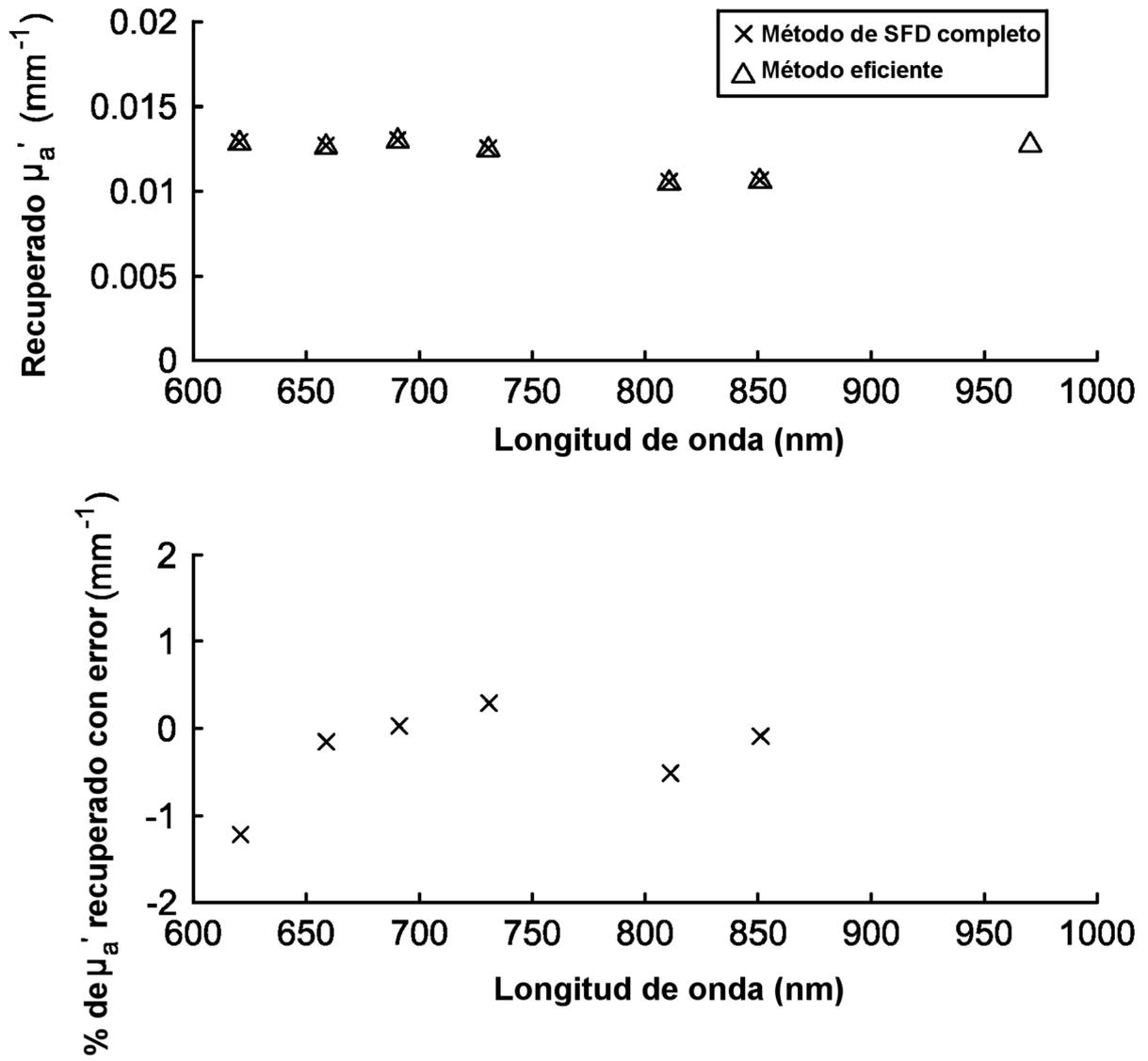


FIG. 12