

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 961 059**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

G01N 21/47 (2006.01)

G01N 21/25 (2006.01)

G01N 21/359 (2014.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2019** **PCT/US2019/026088**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2019** **WO19195749**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2019** **E 19781359 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2023** **EP 3773204**

54 Título: **Espectroscopia óptica difusa en el dominio de la frecuencia y método de calibración de detector óptico**

30 Prioridad:

05.04.2018 US 201862653364 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2024

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF NOTRE DAME DU LAC (100.0%)
Office of Technology Transfer 1400 East Angela
Boulevard
South Bend, Indiana 46617, US**

72 Inventor/es:

**STILLWELL, ROY A.;
KITSMILLER, VINCENT JAMES y
O'SULLIVAN, THOMAS D.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 961 059 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

Espectroscopia óptica difusa en el dominio de la frecuencia y método de calibración de detector óptico

5 **Solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 62/653.364, titulada "HANDHELD DIFFUSE OPTICAL SPECTROSCOPY DEVICE FOR BREAST CANCER RISK ASSESSMENT AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS", presentada el 5 de abril de 2018.

10 **Antecedentes**

La espectroscopia óptica difusa en el dominio de la frecuencia (FD-DOS) es una técnica de formación de imágenes ópticas no invasiva para caracterizar el tejido biológico. Los diseños actuales de FD-DOS usan fotodiodos de avalancha (APD) o tubos fotomultiplicadores (PMT) como detectores ópticos. Sin embargo, el suministro de la polarización de alta tensión necesario tanto para los APD como para los PMT requiere el uso de módulos de alta tensión de gran tamaño, lo que limita su uso práctico en sistemas portátiles de FD-DOS. De forma adicional, los diseños actuales de FD-DOS se limitan a explorar el intervalo de potencias ópticas en las que el detector óptico tiene una respuesta lineal, lo que limita su intervalo dinámico.

Mastanduno Michael A ET AL: "Automatic and robust calibration of optical detector arrays for biomedical diffuse optical spectroscopy", Biomedical optics express (vol. 3, n.º 10) divulga el diseño y el ensayo de una calibración totalmente automatizada. El proceso se utiliza para calibrar un sistema de espectroscopia óptica difusa guiada por imágenes con 16 tubos fotomultiplicadores (PMT), pero puede ampliarse a cualquier gran variedad de detectores ópticos y geometría de formación de imágenes asociada. Los objetivos de diseño se logran mediante el desarrollo de una rutina para una calibración automatizada sólida de la variedad de detectores múltiples en 45 minutos. El proceso es capaz de caracterizar detectores individuales con una norma mediana de los valores residuales de 0,03 V para la amplitud y 4,4 grados en fase y logró una variación inferior al 5 % entre todos los detectores en el intervalo de confianza del 95 % para mediciones equivalentes. La repetibilidad de los datos calibrados del sistema de formación de imágenes está dentro de 0,05 V para la amplitud y 0,2 grados para la fase, y se utiliza para evaluar fantasmas que simulan tejido en dos geometrías de formación de imágenes separadas. La formación de imágenes espectroscópicas de la concentración de hemoglobina total se recupera dentro del 5 % del valor real en ambos casos.

El documento US2015351635 divulga un aparato de formación de imágenes espectroscópicas ópticas difusas (DOSI) para espectroscopia de tejidos que mide las propiedades de absorción y dispersión del tejido utilizando migración de fotones en el dominio de la frecuencia multifrecuencia en una plataforma modular o conectable en red para proporcionar un contenido completo de información de banda ancha. El aparato incluye: un generador de señales de banda ancha; un controlador que tiene una entrada acoplada al generador de señales; una fuente de luz acoplada al controlador, la fuente de luz para exponer el tejido a luz modulada de banda ancha en una pluralidad de longitudes de onda; un detector óptico para recibir la luz devuelta por el tejido; un circuito de detección de amplitud comunicado con el detector óptico; un circuito de detección de fase comunicado con el detector óptico; y una pluralidad de filtros y amplificadores, en donde el detector óptico, el circuito de detección de amplitud y el circuito de detección de fase están interconectados entre sí mediante los correspondientes de la pluralidad de filtros y amplificadores para aislar señales y aumentar la relación señal a ruido.

Alberto Dalla Mora ET AL: "Fast silicon photomultiplier improves signal harvesting and reduces complexity in time-domain diffuse optics", Optics Express, vol. 23, n.º 11 divulga un prototipo de prueba de concepto de una sonda de óptica difusa en el dominio del tiempo que explota un fotomultiplicador de silicio rápido (SiPM), con una resolución temporal superior a 80 ps, una cola rápida con una constante de tiempo de desintegración de 90 ps y un área activa de 1 mm². El detector está alojado en la sonda y se utiliza en contacto directo con la muestra bajo investigación, proporcionando con ello una alta eficiencia de recolección al explotar toda la apertura numérica de SiPM y también reduciendo la complejidad al evitar el uso de engorrosos haces de fibras. Las pruebas demuestran una alta precisión y linealidad en la recuperación de las propiedades ópticas y un contraste y una sensibilidad de profundidad adecuados para detectar faltas de homogeneidad localizadas. Además de una mejora tanto en el costo como en el tamaño de la instrumentación con respecto a las soluciones heredadas, el rendimiento de la configuración es comparable al de la instrumentación en el dominio del tiempo del estado de la técnica, abriendo así una nueva vía hacia dispositivos compactos, de bajo coste y alto rendimiento con resolución temporal para la formación de imágenes ópticas difusas y espectroscopia.

60 **Sumario**

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas y se refiere a un método para calibrar un detector óptico en un dispositivo de espectroscopia óptica difusa. Un fotomultiplicador de silicio (SiPM) proporciona un rendimiento igual o superior en aplicaciones de FD-DOS que un APD o un PMT, pero funciona con una polarización de la tensión más baja que puede ser suministrada por un módulo de alta tensión con un tamaño más pequeño. Por tanto, la divulgación proporciona un dispositivo de espectroscopia óptica difusa en el dominio de la frecuencia (FD-DOS) que incluye, en

una realización, un generador de señales de radiofrecuencia, un controlador, una fuente de luz, un fotomultiplicador de silicio, un circuito de conversión analógica a digital y un circuito de procesamiento electrónico. El controlador está acoplado al generador de señales de radiofrecuencia. La fuente de luz está acoplada al controlador y está configurada para generar una luz modulada en una pluralidad de longitudes de onda diferentes y una pluralidad de frecuencias de modulación diferentes. La fuente de luz está destinada a emitir la luz modulada en una muestra. El fotomultiplicador de silicio está configurado para detectar señales analógicas indicativas de amplitud y fase de componentes de modulación de radiofrecuencia de señales ópticas detectadas que emanan de la muestra en respuesta a la luz modulada. El circuito de conversión analógica a digital está acoplado al fotomultiplicador de silicio y está configurado para generar valores de muestra digitales a partir de las señales de detección analógicas. El circuito de procesamiento electrónico está acoplado al circuito de conversión analógica a digital y está configurado para determinar los valores de absorción y los valores de dispersión en función de los valores de muestra digitales. El circuito de procesamiento electrónico también está configurado para determinar valores de concentración en función de los valores de absorción y los valores de dispersión. El circuito de procesamiento electrónico está configurado además para determinar una secuencia de imágenes en función de los valores de concentración.

La divulgación también proporciona un método para calibrar un detector óptico en un dispositivo de espectroscopia óptica difusa. El método incluye medir una primera muestra con el detector óptico para determinar una respuesta de potencia medida. El método también incluye determinar una respuesta inversa en función de la respuesta de potencia medida y una respuesta de potencia predeterminada de la primera muestra. El método incluye además medir una segunda muestra con el detector óptico para determinar una primera respuesta en frecuencia. El método también incluye ajustar la primera respuesta en frecuencia en función de la respuesta inversa para determinar una segunda respuesta en frecuencia. El método incluye además determinar una tercera respuesta en frecuencia en función de los coeficientes de absorción y de dispersión predeterminados de la segunda muestra. El método incluye además determinar una pluralidad de factores de corrección en función de la segunda respuesta en frecuencia y la tercera respuesta en frecuencia.

Otros aspectos de la invención se harán evidentes al considerar la descripción detallada y los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un diagrama de un dispositivo de espectroscopia óptica difusa en el dominio de la frecuencia (FD-DOS), de acuerdo con algunas realizaciones.

La FIG. 2 es un diagrama de un generador de señales de radiofrecuencia, un controlador y una fuente de luz incluidos en el dispositivo de FD-DOS de la FIG. 1, de acuerdo con algunas realizaciones.

La FIG. 3A son ejemplos de imágenes de oxihemoglobina (ctHb) de tejido mamario.

La FIG. 3B es un ejemplo de una carcasa portátil para un dispositivo de FD-DOS, de acuerdo con algunas realizaciones.

La FIG. 3C es un diagrama de un sistema de FD-DOS, de acuerdo con algunas realizaciones.

La FIG. 4A es un gráfico que representa un ejemplo de relaciones señal a ruido de un fotodiodo de avalancha y de un fotomultiplicador de silicio.

La FIG. 4B es un gráfico que representa respuestas en frecuencia normalizadas ilustrativas de un fotodiodo de avalancha y de un fotomultiplicador de silicio.

La FIG. 5 es un diagrama de flujo de un método para calibrar un detector óptico, de acuerdo con la invención reivindicada.

La FIG. 6A es un gráfico que representa un ejemplo de una respuesta de potencia medida de un filtro de intensidad continuamente variable.

La FIG. 6B es un gráfico que representa un ejemplo de una respuesta de potencia predeterminada de un filtro de intensidad continuamente variable.

La FIG. 6C es un gráfico que representa ejemplos de una respuesta en frecuencia medida y ajustada de un fantasma conocido y controlado.

La FIG. 6D es un gráfico que representa ejemplos de una respuesta en frecuencia ajustada y modelo de un fantasma conocido y controlado, de acuerdo con algunas realizaciones.

La FIG. 7 es un diagrama de flujo de un método para calibrar una respuesta en frecuencia medida de un detector óptico, de acuerdo con algunas realizaciones.

La FIG. 8A es un gráfico que representa ejemplos de una respuesta en frecuencia medida y ajustada de un fantasma desconocido.

5 La FIG. 8B es un gráfico que representa ejemplos de una respuesta en frecuencia ajustada y corregida de un fantasma desconocido, de acuerdo con algunas realizaciones.

La FIG. 9 es un diagrama de flujo de un proceso de formación de imágenes de una muestra con espectroscopia óptica difusa en el dominio de la frecuencia, de acuerdo con algunas realizaciones.

10 La FIG. 10 es un diagrama de flujo de un proceso de determinación de datos de imagen en función de señales ópticas detectadas por un detector óptico, de acuerdo con algunas realizaciones.

La FIG. 11A es un gráfico de una linealidad de amplitud ilustrativa de un umbral mínimo de ruido a -1,5 dBm.

15 La FIG. 11B es un gráfico de recuperación de propiedades ópticas ilustrativa de un sistema de DOS digital y un sistema de referencia.

La FIG. 12A es un gráfico de una comparación de Bland-Altman ilustrativa de coeficientes de absorción recuperados con un fotomultiplicador de silicio y un fotodiodo de avalancha.

20 La FIG. 12B es un gráfico de una comparación de Bland-Altman ilustrativa de coeficientes de dispersión recuperados con un fotomultiplicador de silicio y un fotodiodo de avalancha.

La FIG. 13A es un gráfico de desviación ilustrativa en los coeficientes de absorción recuperados durante un período de una hora en un fantasma que simula un tejido único en cuatro longitudes de onda con un fotomultiplicador de silicio.

25 La FIG. 13B es un gráfico de desviación ilustrativa en los coeficientes de dispersión recuperados durante un período de una hora en un fantasma que simula un tejido único en cuatro longitudes de onda con un fotomultiplicador de silicio.

La FIG. 14A es un gráfico de recuperaciones de propiedades ópticas de absorción ilustrativas en un fantasma que simula un tejido en una longitud de onda de 659 nanómetros para separaciones múltiples de fuente/detector para un fotomultiplicador de silicio y un fotodiodo de avalancha.

35 La FIG. 14B es un gráfico de recuperaciones de propiedades ópticas de dispersión ilustrativas en un fantasma que simula un tejido en una longitud de onda de 659 nanómetros para separaciones múltiples de fuente/detector para un fotomultiplicador de silicio y un fotodiodo de avalancha.

La FIG. 14C es un gráfico de relaciones señal a ruido ilustrativas en función de la separación fuente/detector para un fotomultiplicador de silicio y un fotodiodo de avalancha en tres frecuencias diferentes.

40 La FIG. 14D es un gráfico de relaciones de señal a ruido ilustrativas en función de la frecuencia para un fotomultiplicador de silicio y un fotodiodo de avalancha con una separación fuente/detector de 28 milímetros.

Descripción detallada

La espectroscopia óptica difusa en el dominio de la frecuencia (FD-DOS) es una técnica de formación de imágenes ópticas no invasiva para caracterizar el tejido biológico. FD-DOS explota una región del espectro electromagnético con una absorción relativamente baja que varía de aproximadamente 650 nanómetros a 1.350 nanómetros y logra sensibilidades de profundidad de hasta varios centímetros. Los absorbentes moleculares más potentes en este intervalo de longitudes de onda, conocidos como cromóforos, son oxihemoglobina, desoxihemoglobina, agua y lípido. Una ventaja de FD-DOS en comparación con la espectroscopia de infrarrojo cercano de onda continua es la capacidad de medir directamente la dispersión óptica del tejido y, por lo tanto, proporcionar una medición cuantitativa de las concentraciones de cromóforos que se pueden comparar longitudinalmente y entre individuos. Esta información funcional extraída de volúmenes tisulares profundos (hasta tres centímetros) ha demostrado ser prometedora en áreas que incluyen el seguimiento de tratamientos de quimioterapia de cáncer de mama, mamografía óptica y formación de imágenes cerebrales. Por ejemplo, en oncología mamaria, FD-DOS es capaz de distinguir lesiones benignas y malignas midiendo las concentraciones de niveles de desoxi/oxihemoglobina (Hb, HHb), agua y lípidos. FD-DOS también es eficaz para cuantificar la densidad mamaria, lo cual es fundamental considerando que las mujeres con tejido mamario denso tienen de cuatro a seis veces más probabilidades de desarrollar cáncer de mama. Una aplicación adicional de FD-DOS en oncología mamaria es el seguimiento de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

FD-DOS toma muestras de volúmenes de tejido con luz modulada por radiofrecuencia (RF) (aproximadamente 50 megahercios a 500 megahercios). Una luz muy atenuada, debido a la absorción óptica y a la dispersión, se detecta a

una distancia fija de la fuente en una geometría de reflexión o transmisión con un detector óptico. La sensibilidad general de un sistema de FD-DOS suele estar limitada por la sensibilidad y el intervalo dinámico de su detector óptico. Si se aumenta la sensibilidad y el intervalo dinámico del detector óptico en un sistema de FD-DOS, permite la detección de intervalos de propiedades ópticas más amplios y mayores separaciones fuente y detector (S/D) para una mayor sensibilidad de profundidad.

Algunos diseños actuales de FD-DOS utilizan fotodiodos de avalancha (APD) como detectores ópticos debido a su pequeño tamaño y a una amplificación incorporada. Los APD tienen una ganancia intrínseca de aproximadamente 100x y corrientes oscuras bajas, lo que provoca excelentes relaciones señal a ruido (SNR). Los APD, sin embargo, requieren aproximadamente 200 voltios a 500 voltios de polarización inversa con el fin de lograr esta ganancia. Otros diseños actuales de FD-DOS utilizan tubos fotomultiplicadores (PMT) como detectores ópticos puesto que tienen ganancias intrínsecas extremadamente altas, de aproximadamente $10^4 \times$ a $10^9 \times$ y corrientes oscuras bajas. Los PMT, sin embargo, ocupan más espacio, son sensibles a los campos magnéticos y requieren una alta tensión de polarización (aproximadamente 1 kilovoltio). En ambos casos (APD y PMT), el suministro de una polarización de alta tensión requiere convertidores de alta tensión con grandes dimensiones (más de 7 centímetros cúbicos), lo que limita su idoneidad para sistemas portátiles de FD-DOS.

Algunas realizaciones de los sistemas y métodos descritos en el presente documento utilizan fotomultiplicadores de silicio (SiPM) (también conocidos como contadores de fotones multipíxel, MPPC) como detector óptico para FD-DOS. Los SiPM están compuestos por muchas microcélulas pequeñas que funcionan en modo de conteo de fotón único, conocidas como diodos de avalancha de fotón único (SPAD), que se organizan en matrices más grandes de aproximadamente 500 a 58.000 microcélulas. La matriz está polarizada por encima de la tensión de ruptura para que el detector óptico funcione en modo Geiger. Los SiPM tienen una ganancia intrínseca alta similar (aproximadamente $10^5 \times$ a $10^7 \times$), corriente oscura y relación señal a ruido similares a las de PMT mientras funcionan con una polarización inversa mucho más baja (aproximadamente de 20 voltios a 50 voltios). Esto permite módulos de alta tensión con dimensiones extremadamente pequeñas (aproximadamente 0,1 centímetros cúbicos), lo cual es ventajoso para diseñar sistemas de FD-DOS compactos y portátiles. Además, los SiPM tienen relaciones señal a ruido de aproximadamente 10 a 30 decibelios superiores a los APD de tamaño comparable, al tiempo que detectan de aproximadamente 1,5 a 2 órdenes de magnitud de niveles de luz más bajos, hasta aproximadamente 4 picovatios con una modulación de 50 megahercios. La mayor relación señal a ruido de los SiPM en comparación con los APD permite separaciones prolongadas detector-fuente (S/D) y una mayor profundidad de penetración. Por ejemplo, los SiPM pueden recuperar con precisión propiedades ópticas en una geometría de reflectancia con separaciones S/D de hasta 48 milímetros en fantasmas que imitan un tejido mamario humano. Los SiPM pueden funcionar con longitudes de onda ópticas de hasta aproximadamente 1.100 nanómetros.

La FIG. 1 ilustra una realización ilustrativa de un dispositivo de FD-DOS 100 con un SiPM. En la FIG. 1, el dispositivo de FD-DOS 100 dirige una luz modulada al tejido 105 y procesa una señal óptica detectada que es resultado de la absorción y dispersión de la luz modulada por el tejido 105. El dispositivo de FD-DOS 100 ilustrado en la FIG. 1 incluye un generador de señales de radiofrecuencia 110, un controlador 115, una fuente de luz 120, un fotomultiplicador de silicio 125, un circuito de conversión analógica a digital 130, un circuito de procesamiento electrónico 135, un módulo de batería 140, sensores de orientación 145, y un módulo de comunicación 150. En algunas realizaciones, el dispositivo de FD-DOS 100 incluye más o menos componentes que los ilustrados en la FIG. 1. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el dispositivo de FD-DOS 100 puede no incluir el módulo de batería 140, los sensores de orientación 145, y/o el módulo de comunicación 150.

El generador de señales de radiofrecuencia 110 está acoplado al controlador 115, que acciona la fuente de luz 120 para exponer el tejido 105 a luz modulada en una pluralidad de longitudes de onda diferentes y una pluralidad de frecuencias de modulación diferentes. El fotomultiplicador de silicio 125 detecta señales ópticas que emanan (por ejemplo, reflejan) desde dentro del tejido 105 en respuesta a la luz modulada. El fotomultiplicador de silicio 125 genera señales de detección analógicas indicativas de la amplitud y fase de los componentes de modulación de radiofrecuencia para las señales ópticas detectadas. El circuito de conversión analógica a digital 130 está acoplado al fotomultiplicador de silicio 125 y genera valores de muestra digitales a partir de las señales de detección analógicas.

En algunas realizaciones, la fuente de luz 120 incluye una pluralidad de láseres para generar luz modulada para iluminar el tejido 105. Una fuente de radiofrecuencia y una fuente de corriente continua (CC) se utilizan en conjunto para accionar la pluralidad de láseres para generar luz modulada. La FIG. 2 ilustra una realización ilustrativa en la que la fuente de luz 120 incluye cuatro diodos láser 205A a 205D. Cada uno de los cuatro diodos láser 205A a 205D está configurado para emitir una longitud de onda de luz distinta. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las longitudes de onda de los cuatro diodos láser 205A a 205D son de 681 nanómetros, 783 nanómetros, 823 nanómetros y 850 nanómetros, respectivamente.

El generador de señales de radiofrecuencia 110 ilustrado en la FIG. 2 actúa como una fuente de radiofrecuencia e incluye un sintetizador digital directo (DDS) 210 y un circuito de amplificación 215. El DDS 210 es un dispositivo controlado por corriente que emite señales de modulación de radiofrecuencia. En algunas realizaciones, el DDS 210 se comunica con el circuito de procesamiento electrónico 135 (por ejemplo, a través de un enlace de interfaz periférica en serie u otro enlace de comunicación apropiado) para seleccionar la corriente y la frecuencia de salida. Un ejemplo

del DDS 210 es el AD9912 DDS de Analog Devices, que genera una corriente de salida que varía de cero y 31,7 miliamperios y una frecuencia que varía de cero y 450 megahercios. La potencia de salida máxima del AD9912 DDS en una carga de 50 ohmios es de 7 decibelios-milivatios a 50 megahercios. La potencia de salida también puede disminuir al aumentar la frecuencia de salida. En algunas implementaciones, la pluralidad de diodos láser 205A a 205D necesita aproximadamente de 10 a 20 decibelios-milivatios de potencia de salida. Por tanto, en algunas realizaciones, el circuito de amplificación 215 amplifica la señal de salida del DDS 210. Como alternativa o, además, el generador de señales de radiofrecuencia 110 está configurado para aumentar la potencia de las señales de modulación de radiofrecuencia en función de la frecuencia. Por ejemplo, el circuito de amplificación 215 puede aumentar la potencia de las señales de modulación de radiofrecuencia generadas por el DDS 210 a medida que aumenta la frecuencia, por ejemplo, para tener en cuenta la pérdida de señal adicional en frecuencias más altas.

El controlador 115 incluye una pluralidad de controladores de polarización de CC que actúan como fuentes de CC para el láser. En la FIG. 2, el controlador 115 incluye cuatro controladores de polarización de CC 220A a 220D. Cada uno de los cuatro controladores de polarización de CC 220A a 220D está configurado para proporcionar una señal de CC para uno correspondiente de los cuatro diodos láser 205A a 205D. Un ejemplo de controlador de polarización de CC es el controlador láser MLD230CHB de Thorlabs, que suministra hasta 200 miliamperios con una tensión de cumplimiento de 3 voltios. El controlador láser MLD230CHB presenta una excelente estabilidad con una corriente cuadrática media promedio de 12 microamperios, lo que da como resultado una estabilidad de potencia láser de microvatios.

El controlador 115 también incluye un conmutador de radiofrecuencia 225 para enrutar la señal de modulación de radiofrecuencia del generador de señales de radiofrecuencia 110 a cada uno de los cuatro diodos láser 205A a 205D. En algunas realizaciones, el conmutador de radiofrecuencia 225 incluye una pluralidad de conmutadores unipolares conectados en cascada bidireccionales que enrutan cada uno señales de una entrada a dos rutas de salida. Como alternativa, el conmutador de radiofrecuencia 225 incluye uno o más conmutadores multipuerto (o conmutadores unipolares de múltiples direcciones) que enrutan cada uno señales de una entrada a tres o más rutas de salida. El controlador 115 ilustrado en la FIG. 2 también incluye cuatro tes de polarización 230A a 230D para aislar las señales de modulación de radiofrecuencia del generador de señales de radiofrecuencia 110 y las señales de CC de los cuatro controladores de polarización de CC 220A a 220D.

Volviendo a la FIG. 1, el fotomultiplicador de silicio 125 (también conocido como contador de fotones multipíxel) detecta señales ópticas que emanan del tejido 105 en respuesta a la luz modulada generada por la fuente de luz 120. El fotomultiplicador de silicio 125 genera señales de detección analógicas indicativas de la amplitud y fase de los componentes de modulación de radiofrecuencia de las señales ópticas detectadas. A diferencia de los APD que requieren amplificación adicional y altas tensiones de polarización, el fotomultiplicador de silicio 125 no requiere amplificación adicional ni una tensión de polarización mucho más baja, lo que se traduce en una reducción de tamaño significativa. Como la tensión de polarización para el fotomultiplicador de silicio 125 es baja, puede utilizarse un módulo de alta tensión ultracompacto. Un módulo de alta tensión ilustrativo es el módulo de alta tensión C14156 de Hamamatsu Photonics, que tiene una dimensión de 7 x 7 x 2 milímetros y es capaz de proporcionar hasta 80 voltios (2 miliamperios) con solo 1 milivoltio de rizado cresta a cresta.

El circuito de conversión analógica a digital 130 está acoplado al fotomultiplicador de silicio 125 e incluye un convertidor analógico a digital (ADC) para muestrear las señales de detección analógicas generadas por el fotomultiplicador de silicio 125. El convertidor analógico a digital genera valores de muestra digitales a partir de las señales de detección analógicas (por ejemplo, mediante terminación resistiva). El convertidor analógico a digital también está acoplado en CA al generador de señales de radiofrecuencia 110 para recibir y muestrear las señales de modulación de RF generadas por el generador de señales de radiofrecuencia 110. El convertidor analógico a digital genera valores de referencia digitales a partir de las señales de modulación de radiofrecuencia. Un ejemplo de convertidor analógico a digital es el AD9613 de Analog Devices, que es un dispositivo de señal diferencial de baja tensión (LVDS) de doble canal de 12 bits y 250 MHz con una capacidad de entrada de cresta a cresta de 1,8 voltios. El AD9613 tiene un intervalo dinámico de aproximadamente 70 decibelios. En algunas realizaciones, el circuito de conversión analógica a digital 130 está configurado para submuestrear las señales de detección analógicas. Aunque la tasa de muestreo del ADC puede estar muy por debajo de la frecuencia de muestreo de Nyquist para la frecuencia máxima del sistema (es decir, aproximadamente 400 megahercios), el pequeño ancho de banda de la señal de entrada permite que el circuito de conversión analógica a digital 130 cumpla el criterio de muestreo de Nyquist-Shannon.

El circuito de procesamiento electrónico 135 ilustrado en la FIG. 1 incluye una matriz de puertas programables en campo (FPGA) 155 y una memoria 160. La memoria 160 está acoplado a la FPGA 155. La memoria 160 incluye una memoria de solo lectura (ROM), una memoria de acceso aleatorio (RAM), una memoria de solo lectura programable y borrable eléctricamente (EEPROM), otros medios no transitorios legibles por ordenador, o cualquier combinación de los mismos. La FPGA 155 está configurada para recuperar de la memoria 160 instrucciones y datos del programa y ejecutar, entre otras cosas, instrucciones para realizar los métodos descritos en el presente documento. Como alternativa o además, la memoria 160 está incluida en la FPGA 155. La FPGA 155 incluye rutinas para transferir información entre componentes dentro del circuito de procesamiento electrónico 135 y otros componentes del dispositivo de FD-DOS 100. En algunas realizaciones, además de (o en lugar de) la FPGA 155, el circuito de procesamiento electrónico 135 incluye un procesador electrónico (por ejemplo, un microprocesador).

- El circuito de procesamiento electrónico 135 está acoplado al circuito de conversión analógica a digital 130 y recibe valores de muestra digitales y valores de referencia digitales del circuito de conversión analógica a digital 130. El circuito de procesamiento electrónico 135 está configurado para determinar valores de absorción y valores de dispersión en función de los valores de muestra digitales. En algunas realizaciones, para obtener fácilmente respuestas de amplitud y fase en cada una de las frecuencias de modulación de RF, el dispositivo de FD-DOS 100 obtiene un gran número de valores de muestra digitales para cada conjunto de frecuencias de modulación de RF, y el circuito de procesamiento electrónico 135 procesa cada conjunto de valores de muestra digitales en una representación en el dominio de la frecuencia utilizando una transformada de Fourier. En algunas realizaciones, el circuito de procesamiento electrónico 135 utiliza una transformada rápida de Fourier (FFT) completa para determinar las respuestas de amplitud y fase a partir de los valores de muestra digitales. Como alternativa o además, el circuito de procesamiento electrónico 135 utiliza un algoritmo de Goertzel para determinar las respuestas de amplitud y fase a partir de los valores de muestra digitales más rápido que con una FFT completa.
- El circuito de procesamiento electrónico 135 también está configurado para determinar valores de concentración (por ejemplo, concentraciones de cromóforo) en función de los valores de absorción y de los valores de dispersión. Por ejemplo, el circuito de procesamiento electrónico 135 determina la concentración de cromóforo utilizando la ley de Beer-Lambert en combinación con valores de absorción y coeficientes de extinción molar predeterminados. El circuito de procesamiento electrónico 135 también está configurado para determinar una secuencia de imágenes en función de los valores de concentración. Por ejemplo, el circuito de procesamiento electrónico 135 utiliza los valores de concentración para construir imágenes interpoladas bicúbicas. La FIG. 3A son ejemplos de imágenes de oxihemoglobina (ctHb) para tejido mamario. La imagen de ctHb en el lado izquierdo de la FIG. 3A es de un tejido canceroso con un tumor identificable. La imagen de ctHb en el lado derecho de la FIG. 3A es de una mama contralateral sana. En algunas realizaciones, el circuito de procesamiento electrónico 135 está configurado para generar una secuencia de imágenes con una velocidad de transmisión de imágenes superior a treinta hercios (es decir, una secuencia de imágenes en tiempo real). En algunas realizaciones, el circuito de procesamiento electrónico 135 está configurado para capturar datos, procesar los datos y mostrar los datos en tiempo real.
- En la realización ilustrada en la FIG. 1, el dispositivo de FD-DOS 100 es alimentado por el módulo de batería 140. El módulo de batería 140 incluye una o más baterías o paquetes de baterías. En algunas realizaciones de este tipo, los componentes del dispositivo de FD-DOS 100 (por ejemplo, el generador de señales de radiofrecuencia 110, el controlador 115, la fuente de luz 120, el fotomultiplicador de silicio 125, el circuito de conversión analógica a digital 130, el circuito de procesamiento electrónico 135 y el módulo de batería 140) están montados en una carcasa que está dimensionada para ser portátil. La FIG. 3B es una realización ilustrativa de una carcasa portátil para el dispositivo de FD-DOS 100. Las dimensiones de la carcasa portátil ilustrada en la FIG. 3A son de 7,62 cm por 11,43 cm por 2,54 cm (3 pulgadas por 4,5 pulgadas por 1 pulgada). Como alternativa o, además, el dispositivo de FD-DOS 100 es alimentado por una red eléctrica que tiene tensiones de línea nominales entre, por ejemplo, 100 voltios y 240 voltios de CA y frecuencias de aproximadamente 50 hercios a 60 hercios.
- Los sensores de orientación 145 están configurados para generar señales de orientación indicativas de la orientación y/o posición del dispositivo de FD-DOS 100. Los sensores de orientación 145 incluyen giroscopios, acelerómetros, magnetómetros, sensores de seguimiento óptico, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el circuito de procesamiento electrónico 135 también está configurado para correlacionar las señales de orientación con la secuencia de imágenes.
- El módulo de comunicación 150 envía y/o recibe señales hacia y/o desde uno o más módulos de comunicación separados. Las señales incluyen, por ejemplo, información, datos, datos en serie, paquetes de datos, valores de concentración, secuencias de imágenes y señales de orientación. El módulo de comunicación 150 está acoplado a uno o más módulos de comunicación separados mediante cables, fibra y/o de forma inalámbrica. La comunicación a través de cables y/o fibra puede ser cualquier topología de red apropiada conocida por los expertos en la técnica (por ejemplo, Ethernet). La comunicación inalámbrica puede ser cualquier topología de red inalámbrica apropiada conocida por los expertos en la técnica (por ejemplo, Wi-Fi y Bluetooth™).
- La FIG. 3C ilustra una realización ilustrativa de un sistema de FD-DOS 300. El sistema de FD-DOS 300 ilustrado en la FIG. 3C incluye el dispositivo de FD-DOS 100 y un dispositivo de visualización 305. El dispositivo de visualización 305 está configurado para recibir y visualizar la secuencia de imágenes. El dispositivo de visualización 305 incluye, por ejemplo, un teléfono móvil, una tableta, un equipo portátil, un ordenador de sobremesa o un servidor. El dispositivo de visualización 305 se comunica con el dispositivo de FD-DOS 100 a través de cables, fibra y/o de forma inalámbrica.
- La Tabla 1 ilustra una comparación de las características físicas y eléctricas entre el SensL MicroRB-10020 de ON Semiconductor (un ejemplo de un "SiPM") y el S12060-10 de Hamamatsu (un ejemplo de un "APD").

TABLA 1. COMPARACIÓN DE SiPM Y APD

Detector óptico	Área fotosensible	Tensión de funcionamiento	PDE a 650 nm	PDE a 850 nm	Ganancia	Corriente oscura	Factor de exceso de ruido
SiPM	0,63 mm ²	33 voltios	27 %	12,5 %	1,5e6	831 nA	1,19
APD	0,785 mm ²	250 voltios	85 %	60 %	100	10 nA	3,98

La FIG. 4A es un gráfico de relaciones señal a ruido (SNR) ilustrativas de un APD y un SiPM en función de una entrada a una frecuencia de modulación de radiofrecuencia de 50 megahercios. Las relaciones señal a ruido ilustradas en la FIG. 4A se obtuvieron polarizando un diodo láser emisor de borde de 660 nanómetros con una corriente continua (CC) de un controlador láser y potencia de radiofrecuencia de un analizador de red vectorial (VNA). La luz modulada fue colimada, pasó a través de una rueda de filtro de densidad óptica variable y se acopló por fibra al detector óptico. El gráfico de la FIG. 4A caracteriza las relaciones señal a ruido del S12060-10 y del SensL MicroRB-10020 que se enumeran anteriormente en la Tabla 1 en una frecuencia de modulación de radiofrecuencia de 50 megahercios. No se utilizó ningún módulo de preamplificación y cada tipo de detector óptico se conectó directamente a una entrada de 50 ohmios del VNA. Como se ilustra en la FIG. 4A, la relación señal a ruido del SiPM es de aproximadamente de 10 decibelios a 30 decibelios superior a la relación señal a ruido del APD a 50 megahercios y depende de la potencia óptica incidente. Como también se ilustra en la FIG. 4A, la ventaja de la relación señal a ruido del SiPM aumenta con potencias de entrada más bajas y llega a cero con una potencia de entrada con aproximadamente 1,5 y 2 órdenes de magnitud menor que la del APD. Además, la respuesta fotográfica del SiPM es no lineal.

Los anchos de banda de cada tipo de detector óptico se midieron registrando la amplitud de salida de radiofrecuencia del detector óptico en función de la frecuencia con el VNA. La FIG. 4B muestra un ejemplo de cada tipo de la respuesta en frecuencia normalizada (a la señal máxima) del detector óptico. La normalización es útil porque no se puede utilizar la misma potencia óptica absoluta simultáneamente para ambos tipos de detectores ópticos en todo el intervalo de frecuencia. En atenuaciones bajas, se alcanza el límite actual de suministro de potencia del SiPM (aproximadamente 2 miliamperios), mientras que el APD no es sensible a las atenuaciones más altas. De la FIG. 4B, se observa que el APD tiene una mejor respuesta en frecuencia normalizada que el SiPM. Por ejemplo, la respuesta en frecuencia normalizada del SiPM en la FIG. 4B decae a aproximadamente 10 decibelios a 500 megahercios.

En FD-DOS, la luz difusa modulada por RF que llega al detector óptico después de propagarse a través del tejido se retrasa en fase y disminuye en amplitud. Este retraso de fase y reducción de amplitud está relacionado con las propiedades ópticas de la muestra mediante la ecuación de transporte radiativo (RTE). Se puede utilizar una aproximación semiinfinita P1 a la RTE para ajustar la fase y amplitud medidas y estimar las propiedades ópticas de la muestra. El ajuste se puede realizar, por ejemplo, utilizando un algoritmo de minimización de mínimos cuadrados de Levenberg-Marquardt.

Para ajustar con mayor precisión los datos medidos, la reducción de amplitud y el retraso de fase deben atribuirse a la muestra y no a la instrumentación (por ejemplo, respuesta en frecuencia/atenuación de los cables de RF y componentes electrónicos). Los métodos de calibración actuales requieren que el detector óptico tenga una respuesta lineal con la potencia óptica. Los sistemas de FD-DOS actuales compensan los requisitos de respuesta lineal de los métodos de calibración actuales limitando el intervalo de frecuencias exploradas durante un barrido de frecuencia. Por ejemplo, el sistema de FD-DOS actual que utiliza APD limita el intervalo de las potencias ópticas exploradas durante un barrido de frecuencia a potencias ópticas en las que los APD tienen una respuesta lineal. El límite del intervalo de potencias ópticas exploradas durante un barrido de frecuencia limita el intervalo dinámico del detector óptico. Además, dado que la respuesta de amplitud de un SiPM es no lineal, se necesita una calibración más compleja.

La FIG. 5 es un ejemplo de un método 500 para calibrar un detector óptico (tal como un SiPM) en un dispositivo DOS (tal como FD-DOS 100) según la invención reivindicada. El método 500 permite utilizar cualquier detector óptico no lineal en FD-DOS, siempre y cuando la respuesta no cambie. En el bloque 505, un filtro (por ejemplo, un filtro de intensidad continuamente variable) (un ejemplo de una "primera muestra") se mide con el detector óptico para determinar una respuesta de potencia medida. Por ejemplo, la respuesta óptica de un filtro atenuador variable se mide con un detector óptico calibrado para determinar la respuesta de potencia medida. La FIG. 6A es un ejemplo de una respuesta de potencia medida de un filtro de intensidad continuamente variable. En el bloque 510, se determina una respuesta inversa en función de la respuesta de potencia medida y una respuesta de potencia predeterminada del filtro. La respuesta inversa representa la respuesta de potencia de las señales atenuadas a través del filtro. La respuesta inversa se determina ajustando la respuesta de potencia medida a la respuesta de potencia predeterminada del filtro (utilizando, por ejemplo, un ajuste polinómico). La FIG. 6B es un ejemplo de una respuesta de potencia predeterminada. En el bloque 515, se mide un fantasma conocido y controlado (un ejemplo de una "segunda muestra") con el detector óptico para determinar una respuesta en frecuencia medida (un ejemplo de una "primera respuesta en frecuencia"). En el bloque 520, la respuesta en frecuencia medida se ajusta en función de la respuesta inversa para determinar una frecuencia ajustada (un ejemplo de una "segunda respuesta en frecuencia"). En algunas realizaciones, sólo se corrige la dependencia de amplitud relativa de la frecuencia para eliminar la no linealidad medida en el bloque 510. La FIG. 6C incluye ejemplos de una respuesta en frecuencia medida y ajustada de un fantasma conocido y

controlado en función de las frecuencias barridas. En el bloque 525, se determina una respuesta en frecuencia modelo (un ejemplo de una "tercera respuesta en frecuencia") en función de coeficientes de absorción y de dispersión predeterminados del fantasma conocido y controlado. La FIG. 6D incluye ejemplos de una respuesta en frecuencia ajustada y modelo de un fantasma conocido y controlado. La respuesta en frecuencia modelo en la FIG. 6D se genera utilizando un modelo de transporte de fotones en función de los coeficientes de dispersión y absorción de fantasma predeterminados. En algunas realizaciones, se ajusta la amplitud absoluta y la respuesta de fase, por ejemplo, para tener en cuenta las atenuaciones de potencia y los retrasos de fase en el sistema. En el bloque 530, se determina una pluralidad de factores de corrección en función de la respuesta en frecuencia ajustada y la respuesta en frecuencia modelo. La pluralidad de factores de corrección representan correcciones para cambios de amplitud no lineales en diferentes niveles de señal. En algunas realizaciones, la pluralidad de factores de corrección se determinan comparando la respuesta en frecuencia ajustada y la respuesta en frecuencia modelo. En algunas realizaciones, se determina un factor de corrección para cada longitud de onda en un barrido de frecuencia. Por ejemplo, si un barrido de frecuencia incluye 100 frecuencias, se determinan 200 factores de corrección (es decir, 100 factores de corrección para amplitud y 100 factores de corrección para fase). En algunas realizaciones, las respuestas en frecuencia descritas en el presente documento con respecto al método 500 ilustrado en la FIG. 5 incluyen datos de amplitud, datos de fase, o ambos. En algunas realizaciones, el método 500 se puede utilizar para calibrar sistemas de FD-DOS que incluyen APD o PMT como detector óptico.

Con la función inversa y la pluralidad de factores de corrección, el dispositivo de FD-DOS 100 calibra las respuestas en frecuencia medidas para tener en cuenta cambios de amplitud no lineales en diferentes niveles de señales. La FIG. 7 es un ejemplo de un método 700 para calibrar una respuesta en frecuencia medida de un detector óptico (tal como el SiPM) en un dispositivo de DOS para tener en cuenta cambios de amplitud no lineales en diferentes niveles de señales. El método 700 puede ser una extensión del método 500 para confirmar la precisión de la calibración. De forma adicional, el método 700 puede ser utilizado por el circuito de procesamiento electrónico 135 para una calibración en tiempo real. En el bloque 705, se mide un fantasma desconocido (por ejemplo, una muestra de tejido) (un ejemplo de una "tercera muestra") con el detector óptico para determinar una respuesta en frecuencia medida (un ejemplo de una "cuarta respuesta en frecuencia"). En el bloque 710, la respuesta en frecuencia medida se ajusta en función de la respuesta inversa para determinar una respuesta en frecuencia ajustada (un ejemplo de una "quinta respuesta en frecuencia"). La FIG. 8A incluye ejemplos de una respuesta en frecuencia medida y ajustada de un fantasma desconocido. En el bloque 715, la respuesta en frecuencia ajustada se ajusta en función de la pluralidad de factores de corrección para determinar una respuesta en frecuencia corregida (un ejemplo de una "sexta respuesta en frecuencia"). La FIG. 8B incluye ejemplos de una respuesta en frecuencia ajustada y corregida de un fantasma desconocido. En algunas realizaciones, el método 700 se puede utilizar para calibrar sistemas de FD-DOS que incluyen APD o PMT como detector óptico.

La FIG. 9 es un ejemplo de un proceso 900 para formar imágenes de una muestra con FD-DOS. Para facilitar la descripción, el proceso 900 se describe a continuación en relación con el sistema de FD-DOS 300 ilustrado en la FIG. 3. En el bloque 905, el proceso 900 se inicia mediante la entrada del usuario. Por ejemplo, un usuario inicia el proceso 900 proporcionando información de usuario al dispositivo de visualización 305. En el bloque 910, se selecciona la región de formación de imágenes. Por ejemplo, un usuario pinta una imagen utilizando el dispositivo de FD-DOS 100, en cualquier dirección, mostrada en tiempo real en el dispositivo de visualización 305 y a la que se le realiza un seguimiento a través de los sensores de orientación 145. En el bloque 915, el dispositivo de FD-DOS 100 emite una luz modulada en la muestra (por ejemplo, en el tejido 105). En algunas realizaciones, el dispositivo de FD-DOS 100 realiza un barrido de frecuencia en el intervalo de 10 hercios a 400 megahercios (con un tamaño de etapa definida por el usuario) y modula cada uno de los cuatro diodos láser 205A a 205D en orden secuencial. En el bloque 920, el dispositivo de FD-DOS 100 detecta señales ópticas que emanan de la muestra en respuesta a la luz modulada emitida. En algunas realizaciones, se capturan hasta 65.556 muestras por frecuencia por longitud de onda. En algunas realizaciones, el detector óptico recoge la luz dispersa, que es capturada a 250 megahercios por un convertidor analógico a digital de doble canal. En algunas realizaciones, las frecuencias de modulación superiores a 125 megahercios están solapadas (debido a una tasa de captura de ADC de 250 megahercios), sin embargo, dado que se conocen todas las frecuencias de modulación, se eliminan las frecuencias solapadas en zonas de Nyquist superpuestas. En el bloque 925, el dispositivo de FD-DOS 100 determina datos de imagen en función de las señales ópticas detectadas. A continuación se describe un ejemplo de un proceso para determinar los datos de imagen en función de las señales ópticas detectadas en relación con la FIG. 10. En el bloque 930, el dispositivo de FD-DOS 100 correlaciona los datos de orientación de los sensores de orientación 145 con los datos de imagen. En el bloque 935, el dispositivo de FD-DOS transmite los datos de imagen (por ejemplo, al dispositivo de visualización 305). En algunas realizaciones, el dispositivo de FD-DOS 100 transmite valores de cromóforo y datos de orientación al dispositivo de visualización 305 a aproximadamente 5 a 10 megabits por segundo (es decir, a través de Bluetooth™) o a unos 50 megabits por segundo (es decir, a través de Wi-Fi). En el bloque 940, el dispositivo de visualización 305 muestra los datos de imagen en tiempo real (por ejemplo, a una velocidad de transmisión de imágenes superior a 30 hercios).

La FIG. 10 es un ejemplo de un proceso 1000 para determinar datos de imagen en función de señales ópticas detectadas por un detector óptico. Para facilitar la descripción, el proceso 1000 se describe a continuación como realizado por la FPGA 155 del dispositivo de FD-DOS 100 ilustrado en la FIG. 1. En el bloque 1005, la FPGA 155 captura datos de muestra digitales para las señales ópticas detectadas. En el bloque 1010, la FPGA 155 realiza una transformada de Fourier (por ejemplo, una transformada discreta de Fourier (DFT) de frecuencia única, una

transformada rápida de Fourier (FFT) completa, y/o un algoritmo de Goertzel) en los datos de muestra digital para determinar las amplitudes medidas. En el bloque 1015, la FPGA 155 transforma las amplitudes medidas en función de una curva de responsividad del sensor óptico. En el bloque 1020, la FPGA 155 transforma las amplitudes medidas en amplitudes de entrada en función de una curva de responsividad del diodo. En el bloque 1025, la FPGA 155 determina los coeficientes de calibración en función de las mediciones de fantasma de calibración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, antes del proceso 1000, se realiza una medición de calibración en un fantasma con propiedades ópticas conocidas utilizando, por ejemplo, un método 500 y se transfiere a una memoria en la FPGA 155. En algunas realizaciones, la FPGA 155 determina los coeficientes de calibración en aproximadamente 3 a 8 ciclos de reloj. En el bloque 1030, la FPGA 155 determina los datos de fase corregidos y los datos de amplitud en función de los datos medidos calibrados. En el bloque 1035, la FPGA 155 carga una tabla de búsqueda con modelado directo en una memoria. Por ejemplo, la FPGA 155 carga una tabla de búsqueda con modelado directo en una RAM de hardware de búsqueda rápida incluida en la FPGA 155 o en la memoria 160. En el bloque 1040, la FPGA 155 determina los datos de dispersión calibrados y los datos de absorción a partir de la tabla de búsqueda con modelado directo. En el bloque 1045, la FPGA 155 determina las concentraciones de cromóforos (por ejemplo, concentraciones de desoxi/oxihemoglobina (Hb, HHb), agua y lípidos) en función de los datos de dispersión calibrados, los datos de absorción calibrados y los coeficientes de extinción molar predeterminados. En el bloque 1050, la FPGA 155 determina una imagen interpolada bicúbica en función de las concentraciones de cromóforo. En algunas realizaciones, la FPGA 155 realiza el proceso 1000 en menos de un segundo. En algunas realizaciones, cada exploración posterior utiliza los datos de calibración para corregir la amplitud y la fase teniendo en cuenta la respuesta dependiente del sistema. En algunas realizaciones, durante la captura de la muestra, los valores residuales de fase y amplitud medidas se determinan en paralelo con el fin de encontrar las propiedades ópticas asociadas con los valores residuales más bajos.

La validación del instrumento se puede realizar comparando un sistema de referencia con un sistema de DOS personalizado totalmente digital. Por ejemplo, la validación se puede realizar mediante: 1) evaluación de la relación señal a ruido, linealidad e intervalo dinámico de señales ópticas, y 2) comparación de las propiedades ópticas recuperadas de fantasmas que simulan un tejido. Como se ilustra en la FIG. 11A, la respuesta del sistema digital está dentro del 3 % del sistema de referencia con un umbral mínimo de ruido similar de -72 dBm. En un ejemplo, las propiedades ópticas medidas con el sistema digital estaban dentro del 12 % para la absorción y el 7 % para la dispersión en comparación con la referencia, como se ilustra en la FIG. 11B.

Las propiedades ópticas de diferentes fantasmas que simulan un tejido a base de silicona se pueden medir por separado utilizando el SiPM y el APD descritos anteriormente en la Tabla 1. Por ejemplo, las salidas de radiofrecuencia de los fotodetectores pueden conectarse directamente a un módulo de FD-DOS que contiene longitudes de onda de excitación de 659 nanómetros, 687 nanómetros, 786 nanómetros y 829 nanómetros. El SiPM puede polarizarse a 33 voltios para una ganancia de $1,5e6$ y utilizarse sin ningún tipo de amplificación. Por otro lado, el APD puede incorporarse a un módulo de preamplificación (por ejemplo, un módulo C5658 con APD S12060-10 de Hamamatsu Photonics) y polarizarse para una ganancia de APD intrínseca de 100. El módulo de APD añade aproximadamente otros 40 decibelios (ganancia de potencia de RF), para una ganancia total del sistema de 10.000. Ambos fotodetectores se pueden colocar directamente sobre la superficie de fantasma, que no requiere acoplamiento de fibra. Las recuperaciones de propiedades ópticas con una separación fija fuente-detector de 28 milímetros pueden compararse en un formato de Bland-Altman. Por ejemplo, las FIG. 12A y 12B son gráficos de un ejemplo de comparación de Bland-Altman de coeficientes de absorción y coeficientes de dispersión reducidos recuperados con el SiPM y el APD para tres fantasmas diferentes. Las x en las FIG. 12A y 12B representan datos de un primer fantasma excitado con una longitud de onda de 659 nanómetros. Los triángulos en las FIG. 12A y 12B representan datos del primer fantasma excitado con una longitud de onda de 687 nanómetros. Los diamantes rellenos de las FIG. 12A y 12B representan datos del primer fantasma excitado con una longitud de onda de 786 nanómetros. Los cuadrados rellenos de las FIG. 12A y 12B representan datos del primer fantasma excitado con una longitud de onda de 829 nanómetros. Los círculos rellenos de las FIG. 12A y 12B representan datos de un segundo fantasma excitado con una longitud de onda de 659 nanómetros. Los cuadrados no rellenos de las FIG. 12A y 12B representan datos del segundo fantasma excitado con una longitud de onda de 687 nanómetros. Los círculos no rellenos de las FIG. 12A y 12B representan datos del segundo fantasma excitado con una longitud de onda de 786 nanómetros. Los triángulos rellenos de las FIG. 12A y 12B representan datos del segundo fantasma excitado con una longitud de onda de 829 nanómetros. Las xl en las FIG. 12A y 12B representan datos de un tercer fantasma excitado con una longitud de onda de 659 nanómetros. Los signos más en las FIG. 12A y 12B representan datos del tercer fantasma excitado con una longitud de onda de 687 nanómetros. Los signos menos de las FIG. 12A y 12B representan datos del tercer fantasma excitado con una longitud de onda de 786 nanómetros. Los diamantes de las FIG. 12A y 12B representan datos del tercer fantasma excitado con una longitud de onda de 829 nanómetros.

La precisión y estabilidad de FD-DOS con un SiPM se pueden caracterizar midiendo repetidamente las propiedades ópticas de un fantasma que simula un tejido durante un período de tiempo. Por ejemplo, la precisión y estabilidad de FD-DOS con un SiPM se pueden caracterizar midiendo repetidamente (cada 15 segundos) las propiedades ópticas de un fantasma que simula un tejido durante una hora (véanse las FIG. 13A y 13B). Como se ilustra en las FIG. 13A y 13B, un coeficiente de variación es inferior al 1 % en las propiedades ópticas en las cuatro longitudes de onda. Las recuperaciones de propiedades ópticas ilustradas en las FIG. 13A y 13B muestran una desviación que varía lentamente, lo cual se debe a la dependencia de la temperatura de la ganancia de SiPM.

Las recuperaciones de propiedades ópticas de longitud de onda única de un sistema basado en SiPM y un sistema basado en APD se pueden comparar en un fantasma de simulación de un tejido homogéneo a base de silicio al variar las separaciones fuente/detector. Por ejemplo, las FIG. 14A y 14B son gráficos de recuperaciones de propiedades ópticas de absorción y dispersión reducida ilustrativas en un fantasma que simula un tejido homogéneo a base de silicón de 50 milímetros de espesor a una longitud de onda de 659 nanómetros con separaciones de fuente/detector de 28 milímetros, 35 milímetros, 42 milímetros y 48 milímetros. Como se ilustra en las FIG. 14A y 14B, el sistema basado en APD recupera propiedades ópticas a 35 milímetros dentro del 10 % del valor esperado en la separación fuente/detector más corta de 28 milímetros. También, como se ilustra en las FIG. 14A y 14B, las recuperaciones de propiedades ópticas del sistema basado en APD en separaciones más largas fuente/detector divergen rápidamente del valor esperado con errores que superan con creces el 10 %. Como se ilustra en las FIG. 14A y 14B, el sistema basado en SiPM recupera propiedades ópticas dentro del 13 % (10 % para la mayoría de las propiedades ópticas) de los valores de fuente/detector de 28 milímetros del sistema basado en APD para todas las separaciones fuente/detector medidas. Ejemplos de la relación señal a ruido en función de la separación fuente/detector para ambos fotodiodos en el fantasma a frecuencias de excitación de 50 megahercios, 150 megahercios y 250 megahercios se ilustran en las FIG. 14C y 14D. Como se ilustra en las FIG. 14C y 14D, la relación señal a ruido para el sistema basado en SiPM es aproximadamente de 5 a 30 decibelios mayor que la del sistema basado en APD en todas las separaciones fuente/detector y a frecuencias de hasta aproximadamente 400 megahercios.

Una o más realizaciones se describen e ilustran en la descripción y los dibujos adjuntos. Estas realizaciones no se limitan a los detalles específicos proporcionados en el presente documento y pueden modificarse de varias maneras. De manera adicional, pueden existir otras realizaciones que no se describen en el presente documento. También, la funcionalidad descrita en el presente documento como realizada por un componente puede ser realizada por múltiples componentes de manera distribuida. De igual manera, la funcionalidad realizada por múltiples componentes puede consolidarse y realizarse por un solo componente. De forma similar, un componente descrito como que realiza una funcionalidad particular también puede realizar una funcionalidad adicional no descrita en el presente documento. Por ejemplo, un dispositivo o estructura que está "configurado" de una determinada manera está configurado al menos de esa manera, pero también se puede configurar de formas que no se enumeran. De manera adicional, algunas realizaciones descritas en el presente documento pueden incluir uno o más procesadores electrónicos configurados para realizar la funcionalidad descrita ejecutando instrucciones almacenadas en un medio no transitorio legible por ordenador. De forma similar, las realizaciones descritas en el presente documento pueden implementarse como un medio no transitorio legible por ordenador que almacena instrucciones ejecutables por uno o más procesadores electrónicos para realizar la funcionalidad descrita. Como se utiliza en la presente solicitud, "medio no transitorio legible por ordenador" comprende todos los medios legibles por ordenador pero no consiste en una señal de propagación transitoria. Por consiguiente, el medio no transitorio legible por ordenador puede incluir, por ejemplo, un disco duro, un CD-ROM, un dispositivo de almacenamiento óptico, un dispositivo de almacenamiento magnético, una ROM (memoria de solo lectura), una RAM (memoria de acceso aleatorio), una memoria de registro, un caché de procesador, o cualquier combinación de los mismos.

De forma adicional, la fraseología y la terminología utilizadas en el presente documento tienen fines descriptivos y no deben considerarse limitantes. Los términos "conectado" y "acoplado" se utilizan de manera amplia y abarcan la conexión y el acoplamiento tanto directos como indirectos. Además, "conectado" y "acoplado" no se limitan a conexiones o acoplamientos físicos o mecánicos, y pueden incluir conexiones o acoplamientos eléctricos, ya sean directos o indirectos. De forma adicional, las comunicaciones y notificaciones electrónicas pueden realizarse mediante conexiones por cable, conexiones inalámbricas, o una combinación de las mismas, y pueden transmitirse directamente o a través de uno o más dispositivos intermediarios a través de varios tipos de redes, canales de comunicación y conexiones. Es más, los términos relacionales tales como primero y segundo, superior e inferior, y similares pueden utilizarse en el presente documento únicamente para distinguir una entidad o acción de otra entidad o acción sin necesariamente requerir o implicar ninguna relación u orden real como tal entre tales entidades o acciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método (500) para calibrar un detector óptico (125) en un dispositivo de espectroscopia óptica difusa (100), comprendiendo el método:

5 medir (505) una primera muestra con el detector óptico (125) para determinar una respuesta de potencia medida; determinar (510) una respuesta inversa en función de la respuesta de potencia medida y una respuesta de potencia predeterminada de la primera muestra ajustando la respuesta de potencia medida a la respuesta de potencia predeterminada de la primera muestra;

10 **caracterizado por que** el método comprende además:

 medir (515) una segunda muestra con el detector óptico para determinar una primera respuesta en frecuencia; ajustar (520) la primera respuesta en frecuencia en función de la respuesta inversa para determinar una segunda respuesta en frecuencia;

15 determinar (525) una tercera respuesta en frecuencia en función de coeficientes de absorción y de dispersión predeterminados de la segunda muestra; y

 determinar (530) una pluralidad de factores de corrección en función de la segunda respuesta en frecuencia y de la tercera respuesta en frecuencia,

20 en donde la pluralidad de factores de corrección representan correcciones para cambios de amplitud no lineales en diferentes niveles de señal para el detector óptico (125).

2. El método (500) de la reivindicación 1, que comprende además:

25 medir (705) una tercera muestra con el detector óptico (125) para determinar una cuarta respuesta en frecuencia; ajustar (710) la cuarta respuesta en frecuencia en función de la respuesta inversa para determinar una quinta respuesta en frecuencia; y

 ajustar (715) la quinta respuesta en frecuencia en función de la pluralidad de factores de corrección para determinar una sexta respuesta en frecuencia.

30 3. El método (500) de la reivindicación 1, que comprende además comparar la segunda respuesta en frecuencia y la tercera respuesta en frecuencia para determinar la pluralidad de factores de corrección.

4. El método (500) de la reivindicación 1, que comprende además ajustar la respuesta de potencia medida a la respuesta de potencia predeterminada de la primera muestra utilizando un ajuste polinómico para determinar la

35 respuesta inversa.

5. El método (500) de la reivindicación 1, en donde la primera respuesta en frecuencia incluye datos de amplitud.

6. El método (500) de la reivindicación 1, en donde el detector óptico (125) incluye un fotomultiplicador de silicio.

40

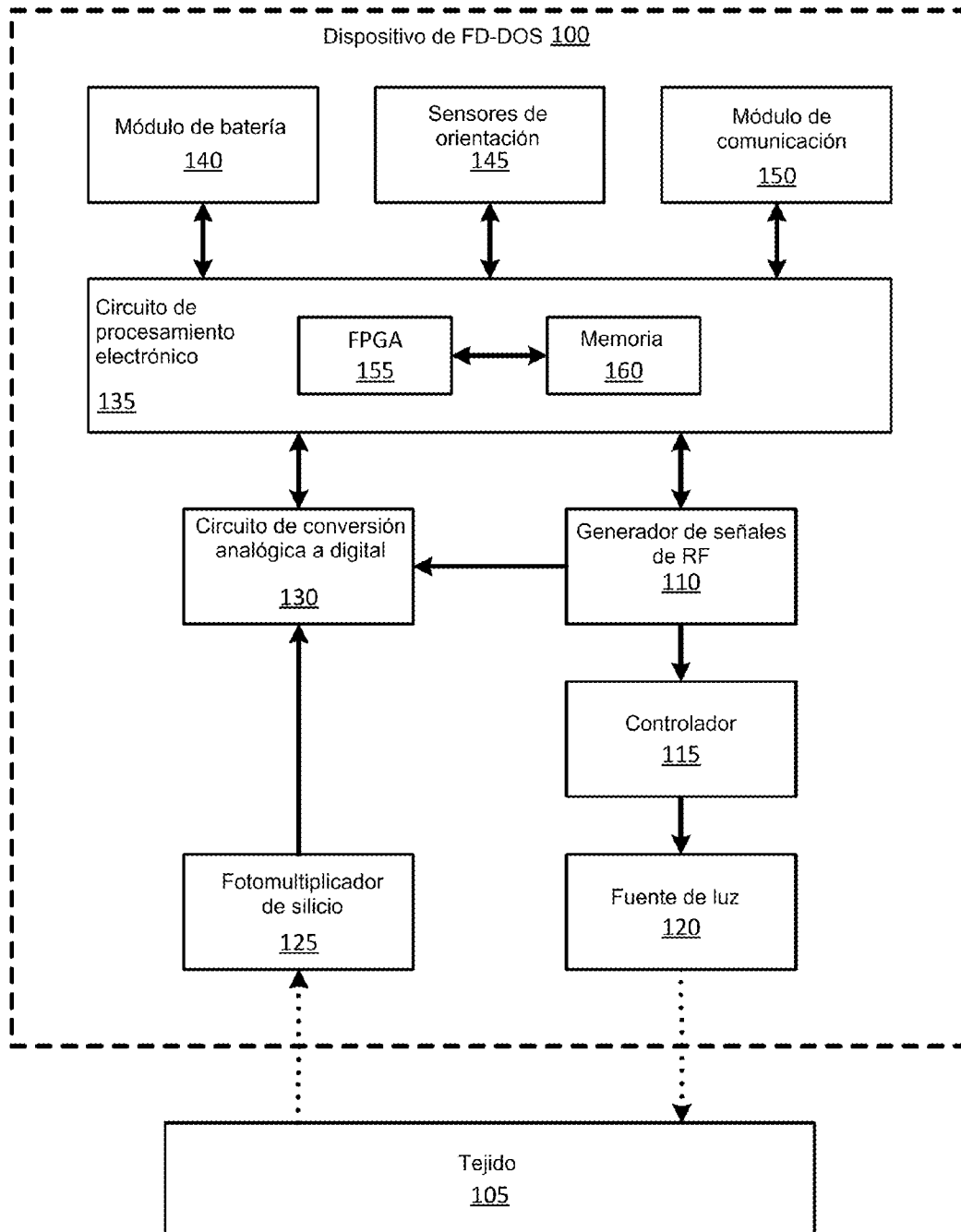


FIG. 1

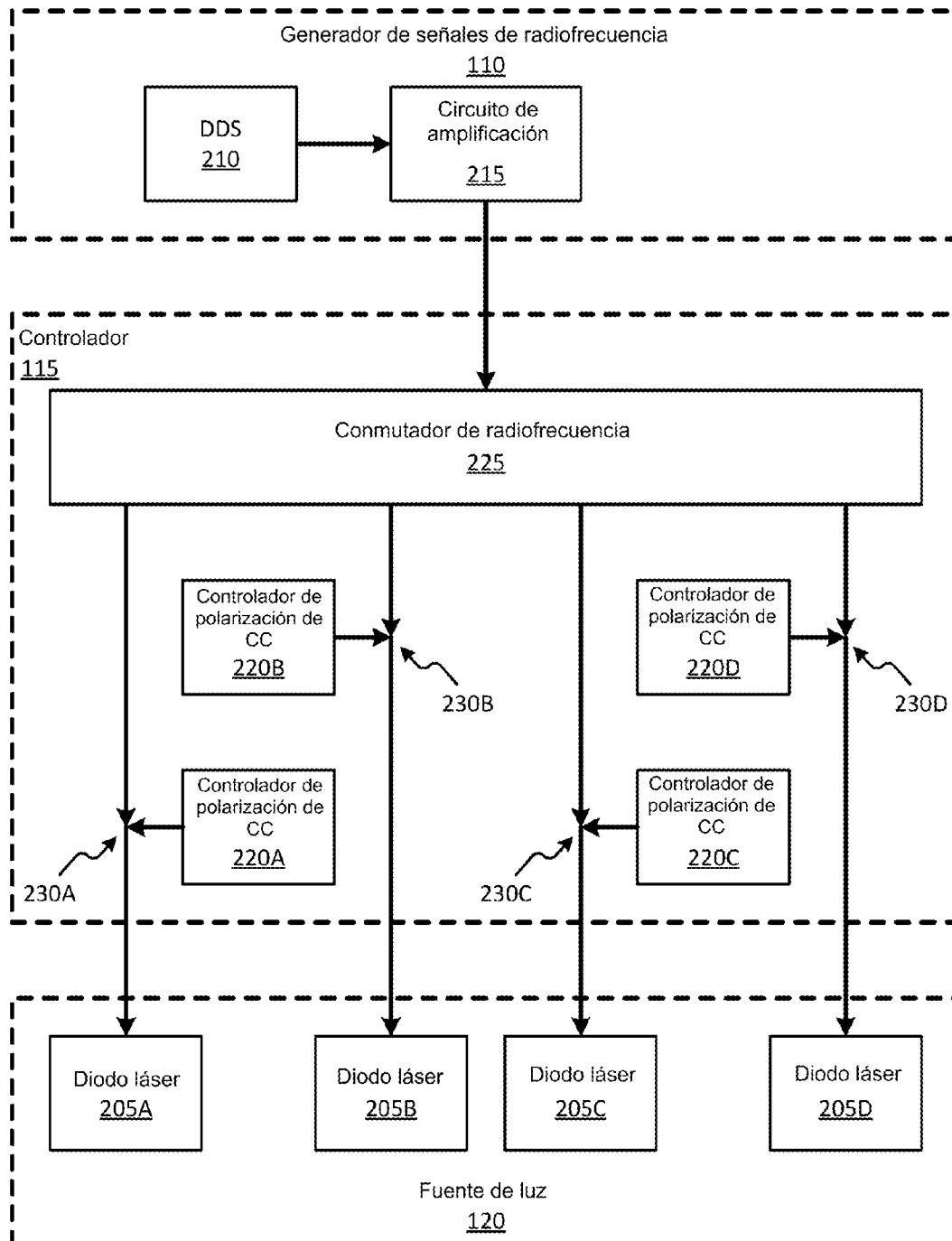


FIG. 2

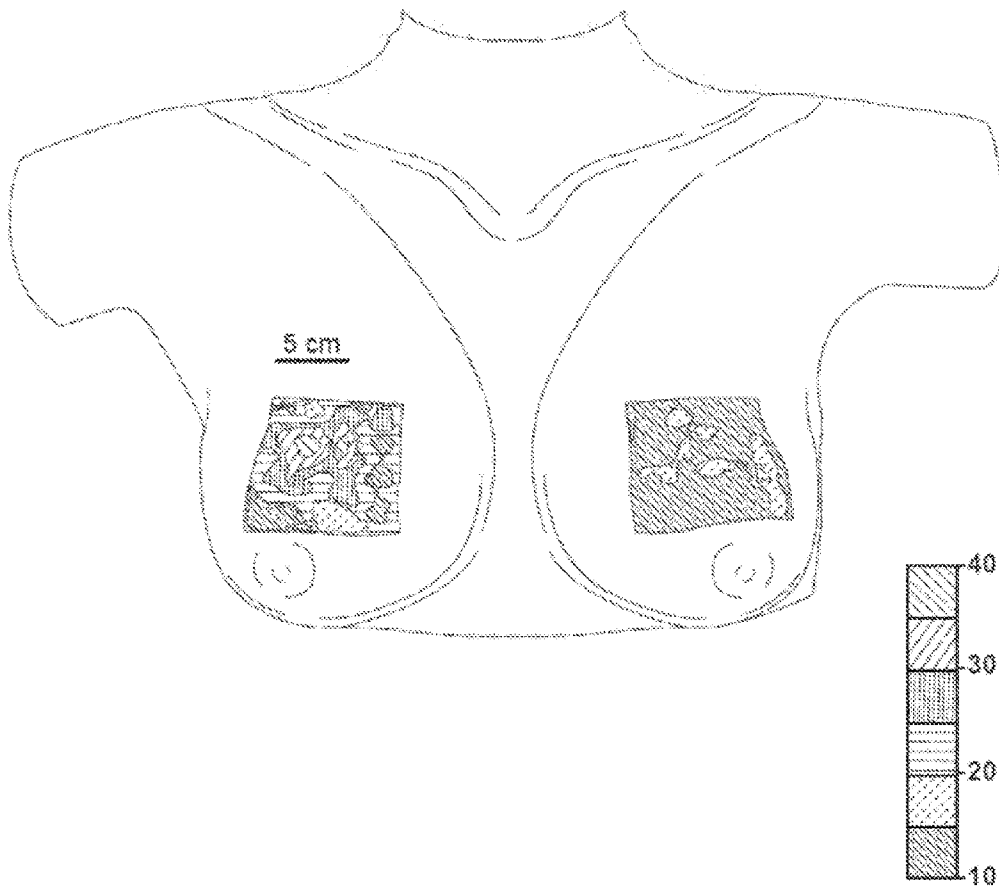


FIG. 3A

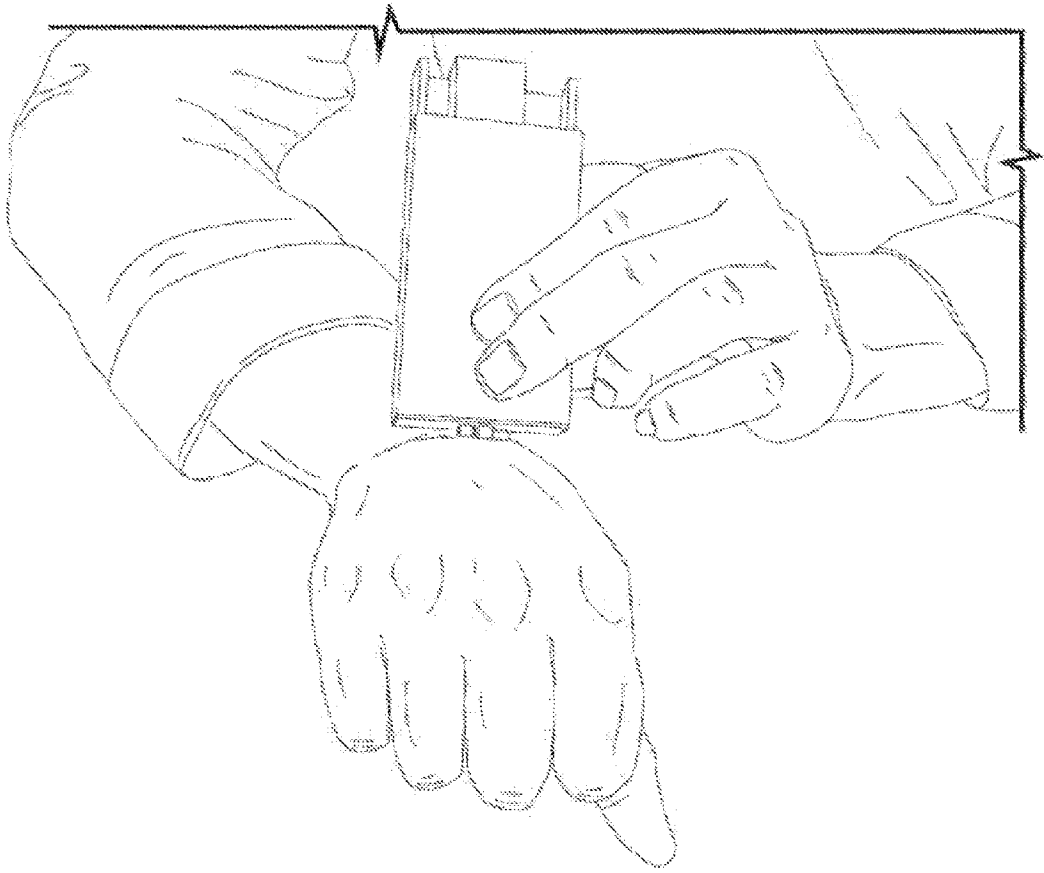


FIG. 3B

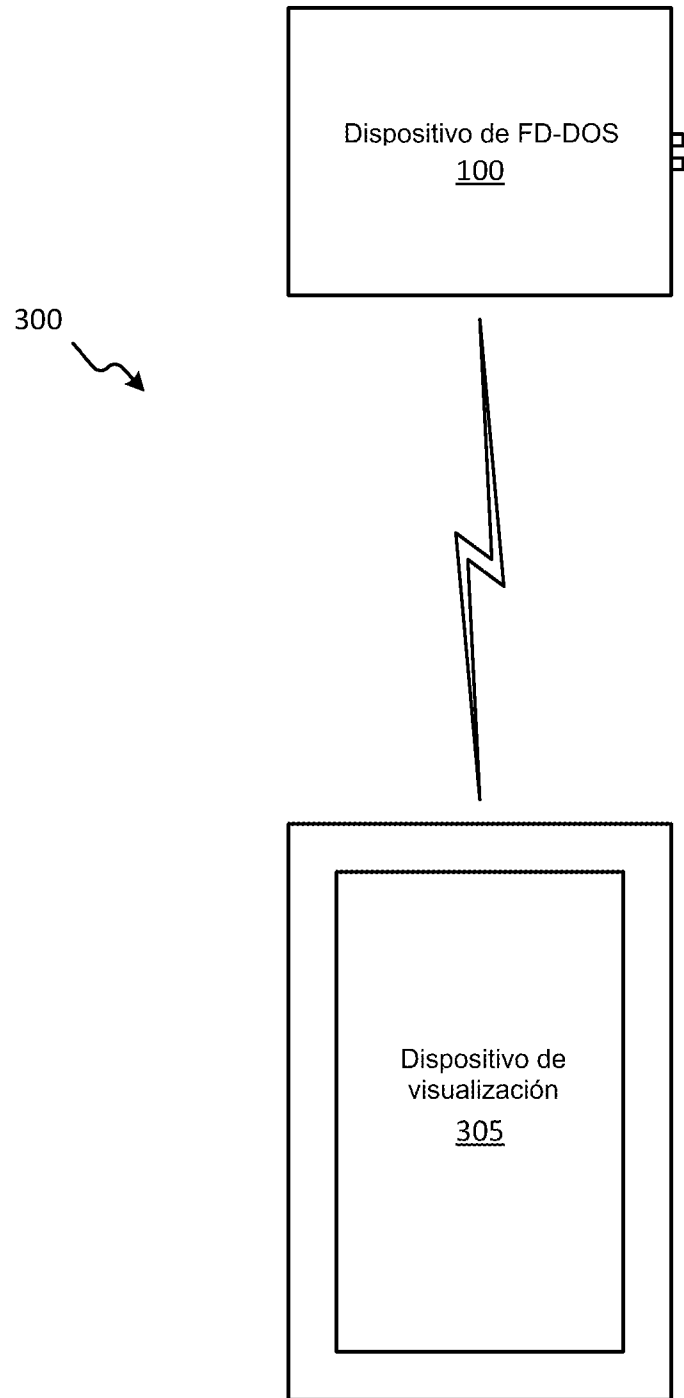


FIG. 3C

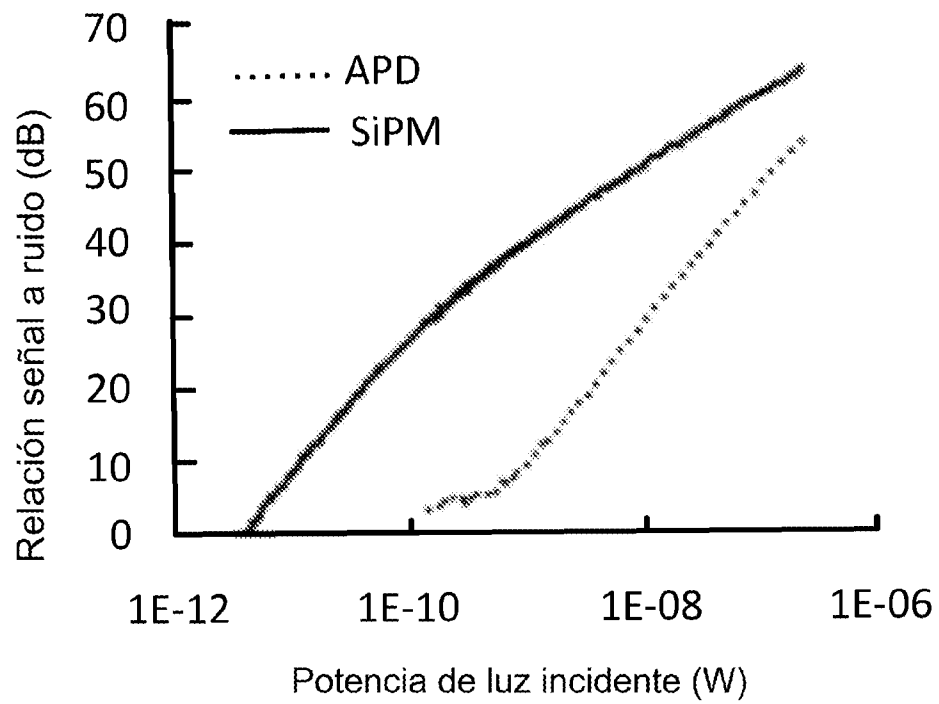


FIG. 4A

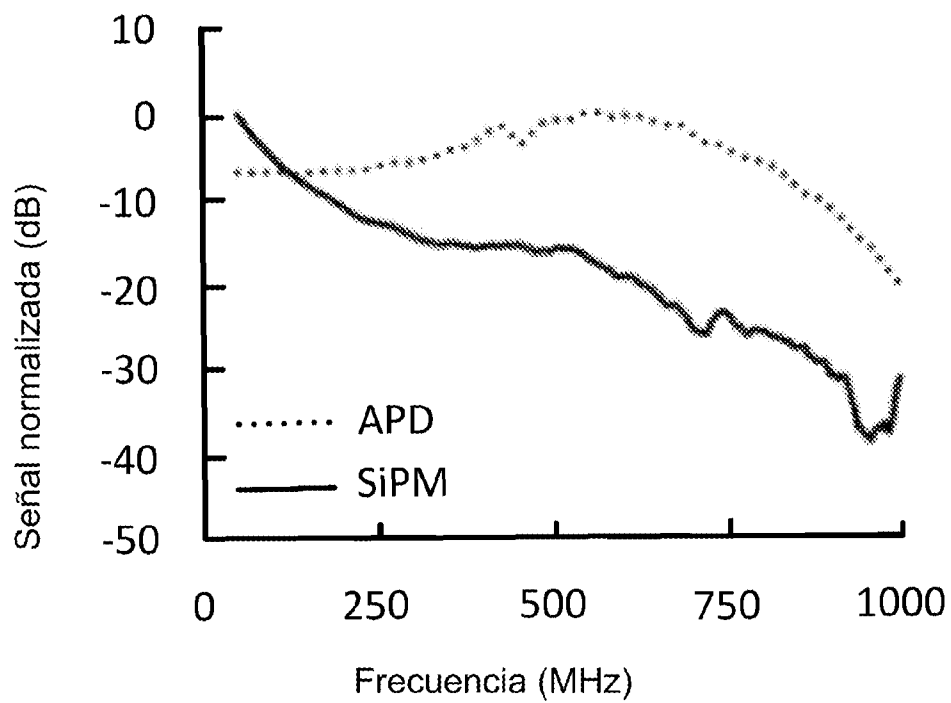


FIG. 4B

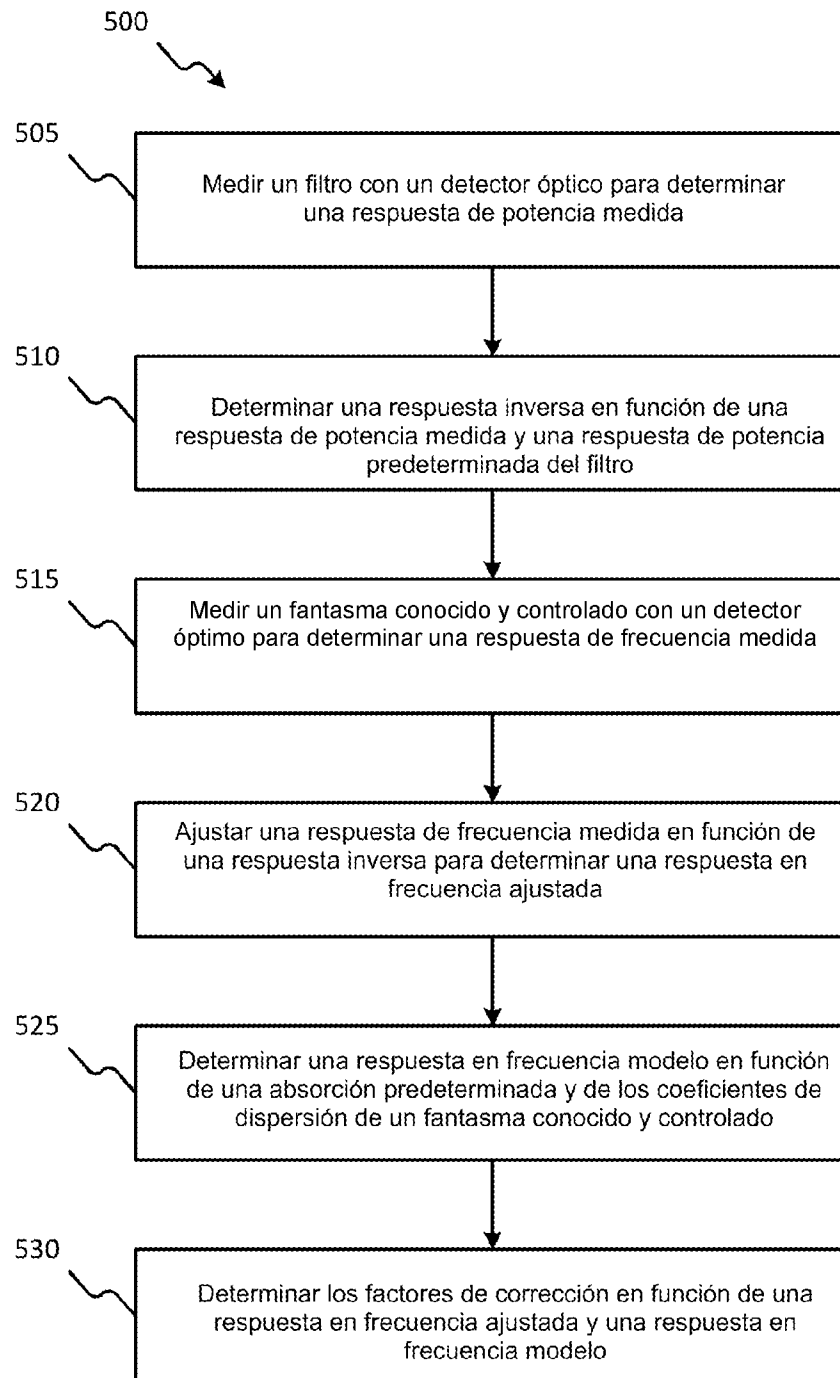


FIG. 5

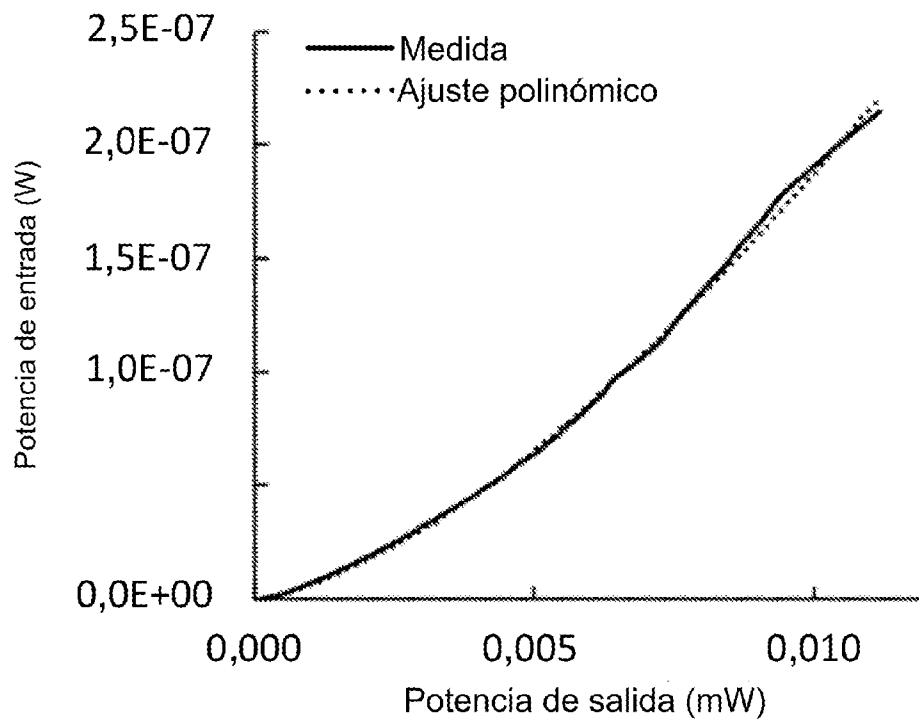


FIG. 6A

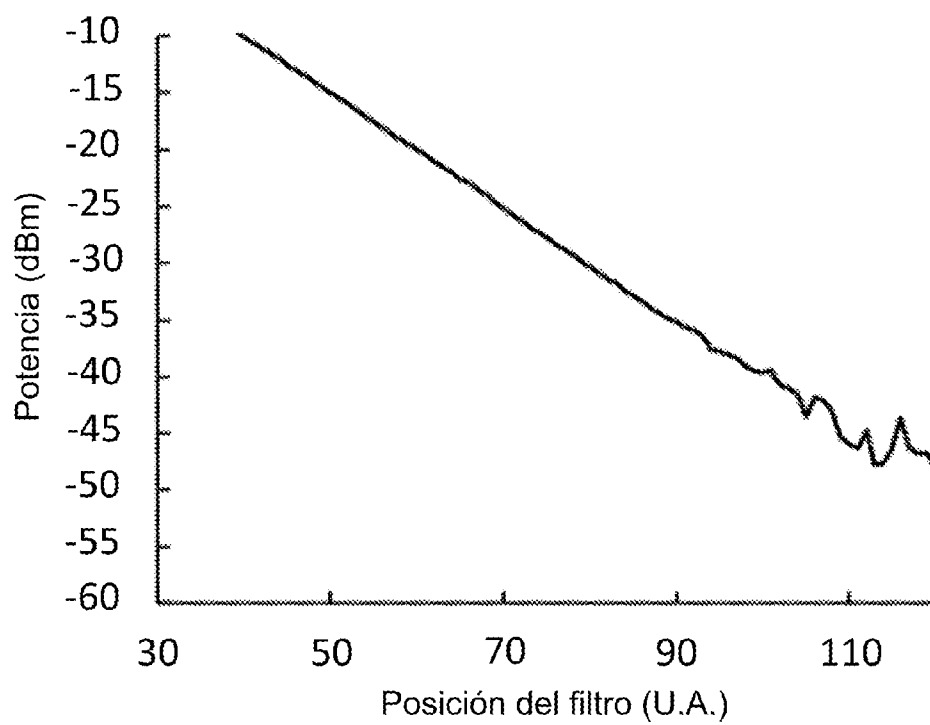


FIG. 6B

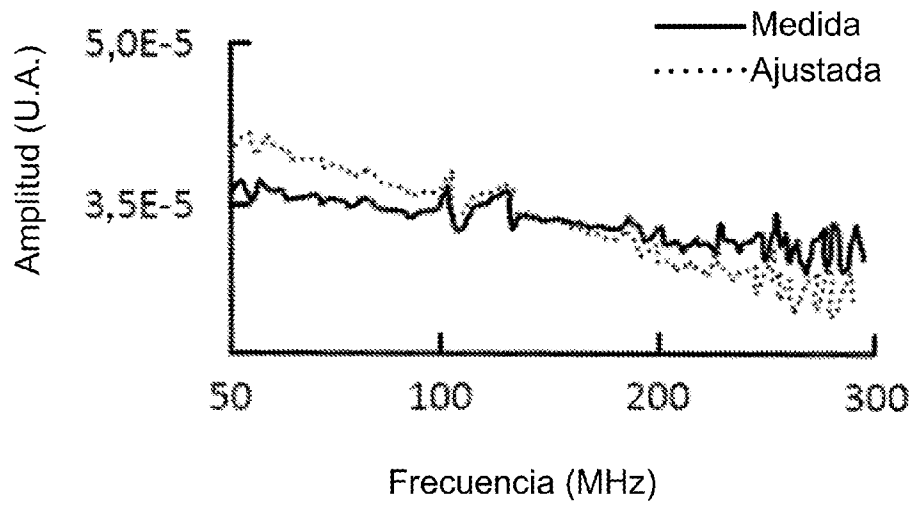


FIG. 6C

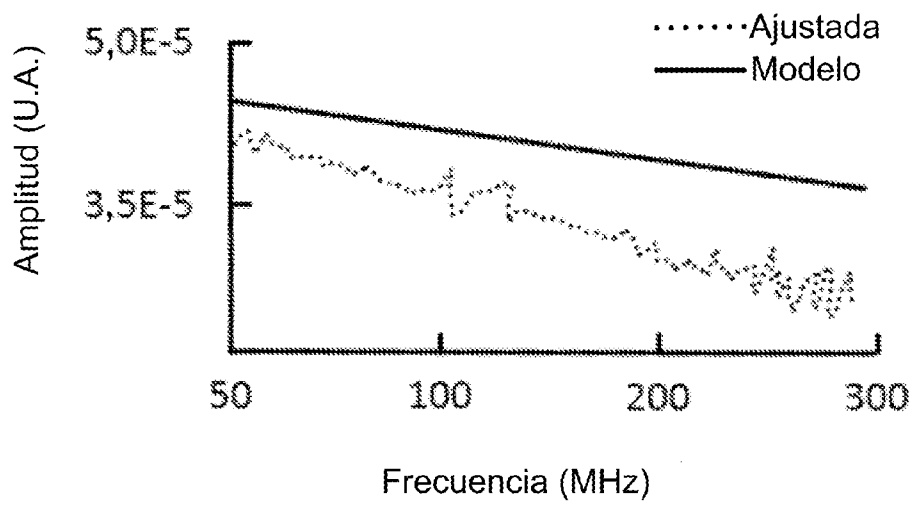


FIG. 6D

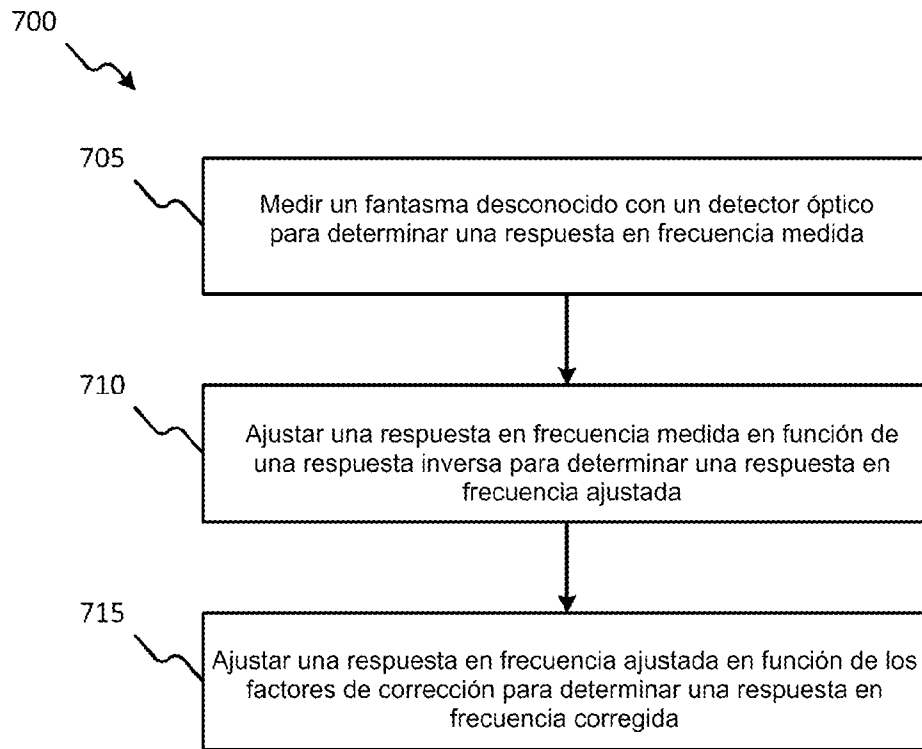


FIG. 7

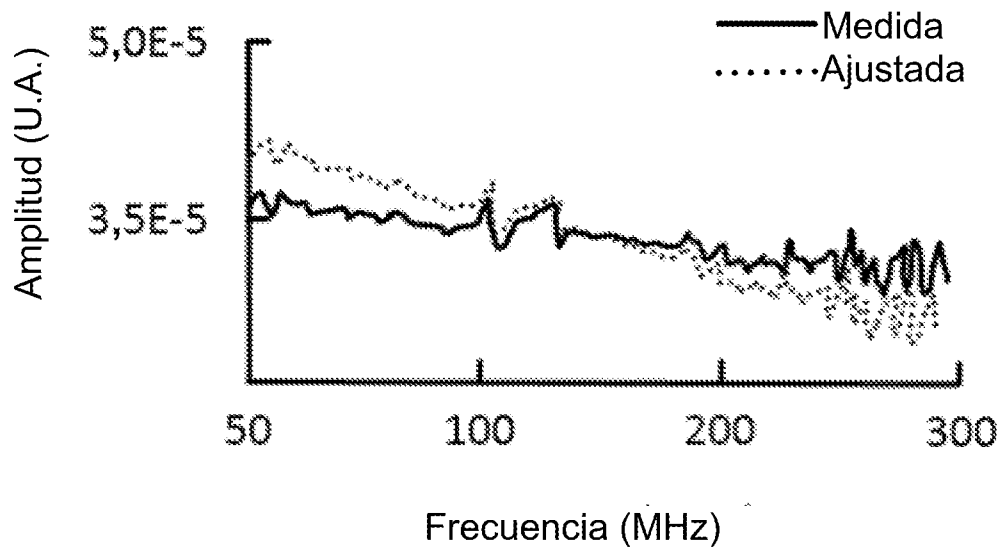


FIG. 8A

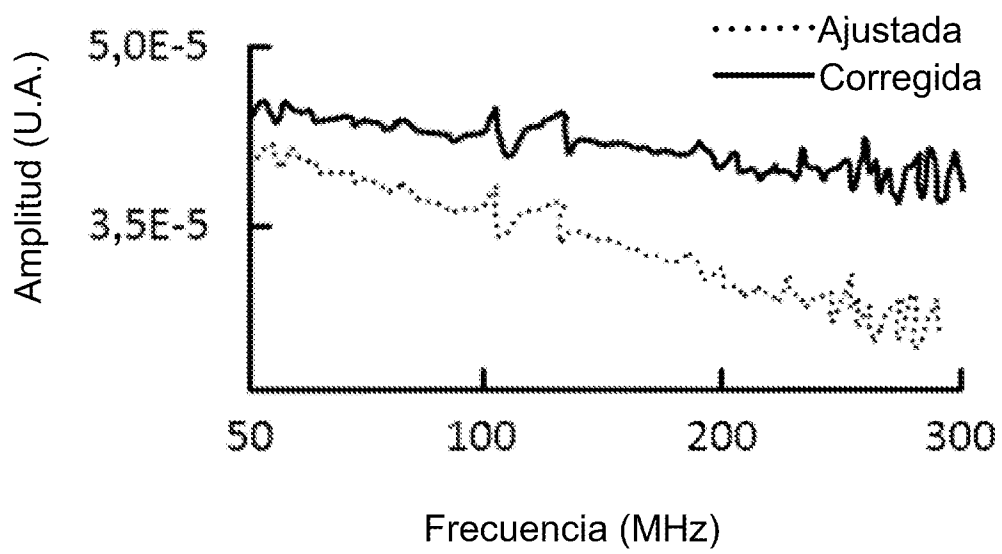


FIG. 8B

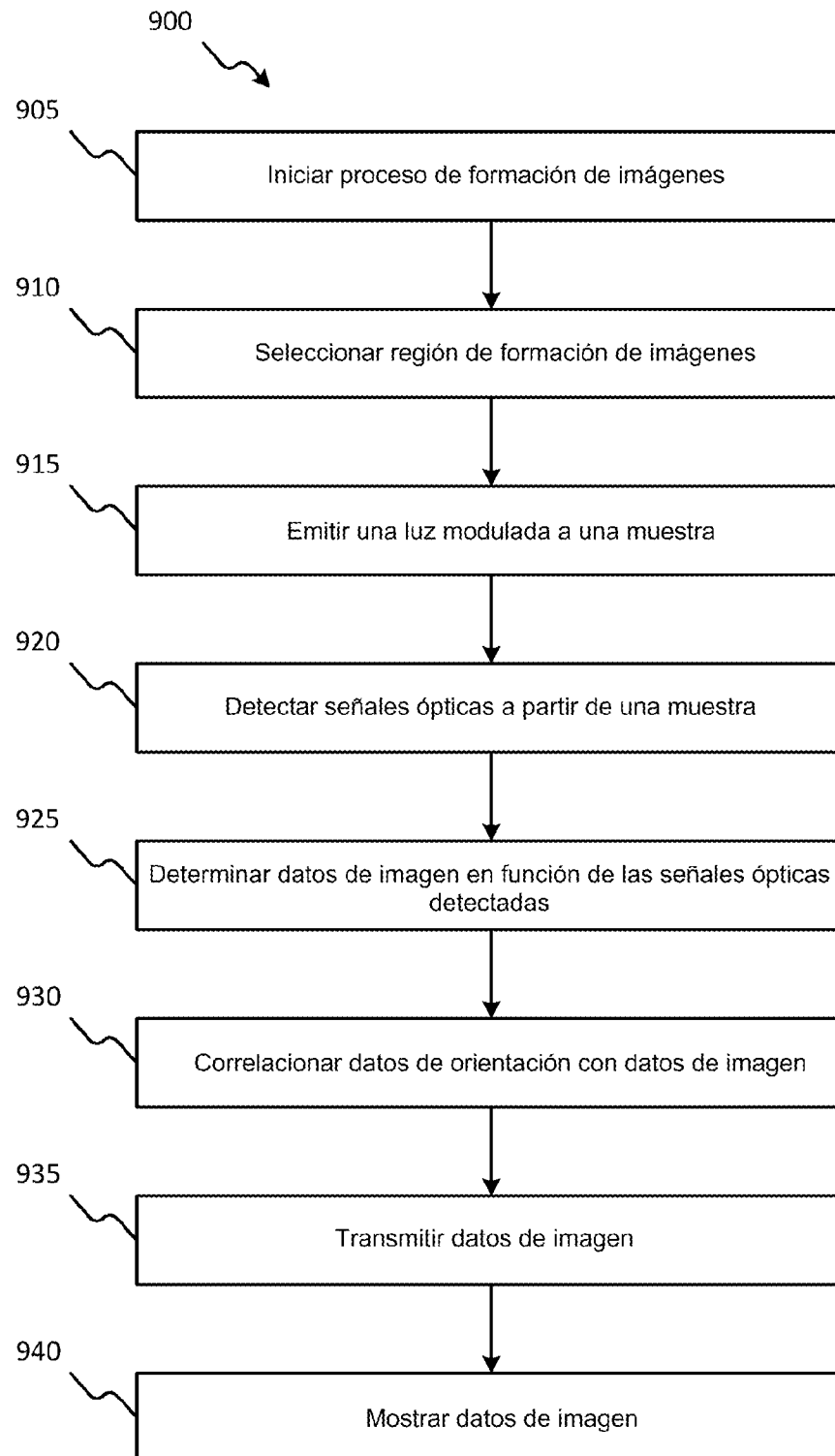


FIG. 9

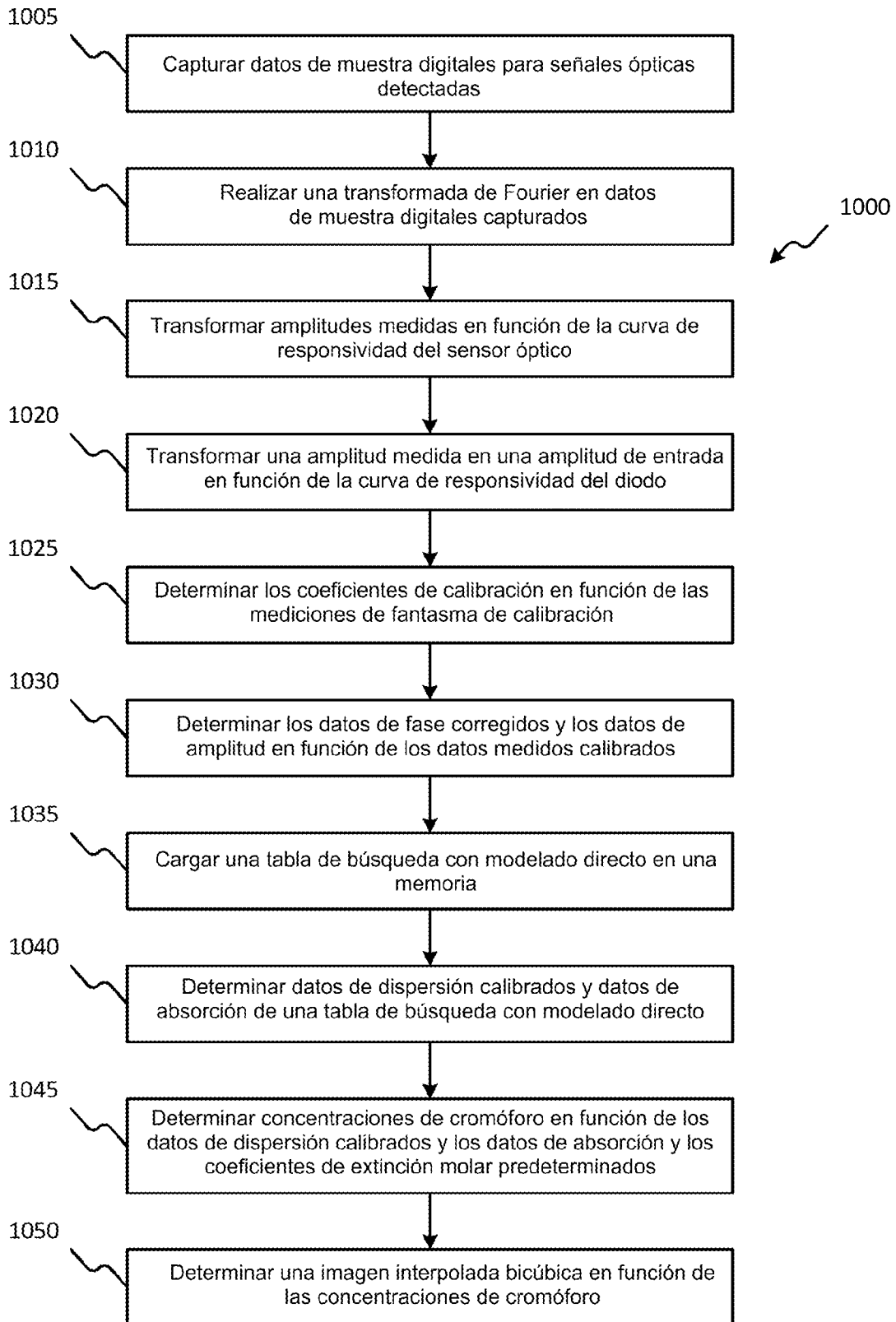


FIG. 10

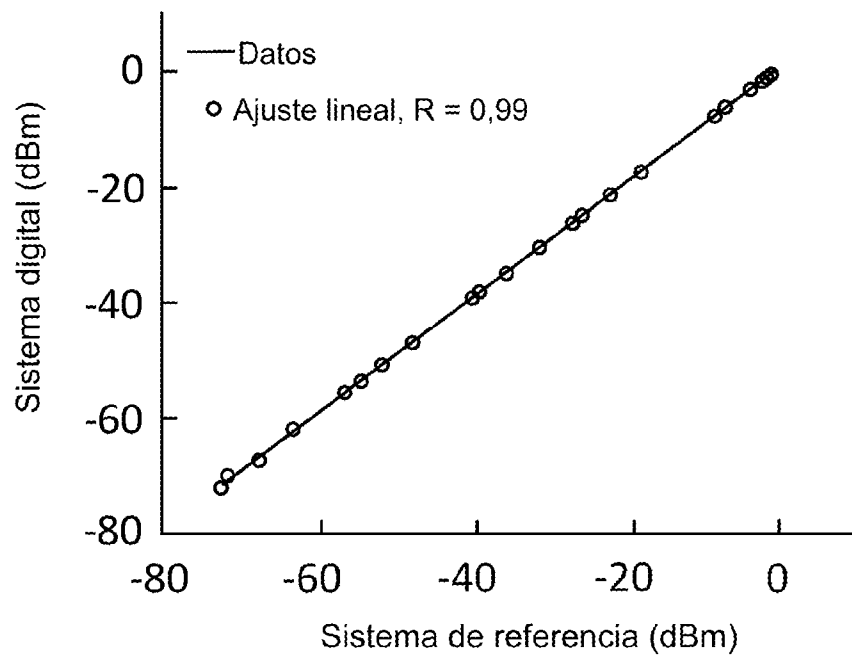


FIG. 11A

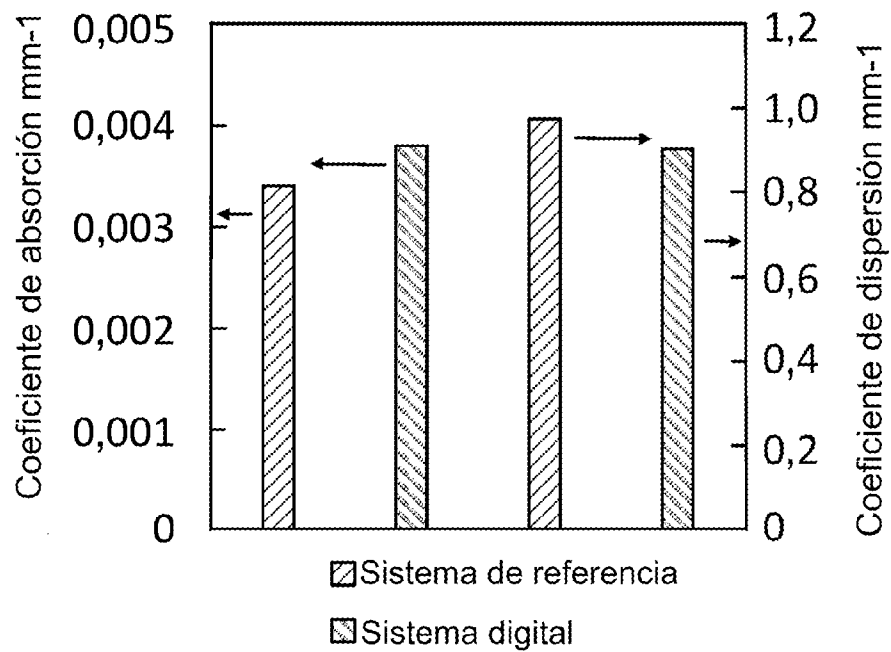


FIG. 11B

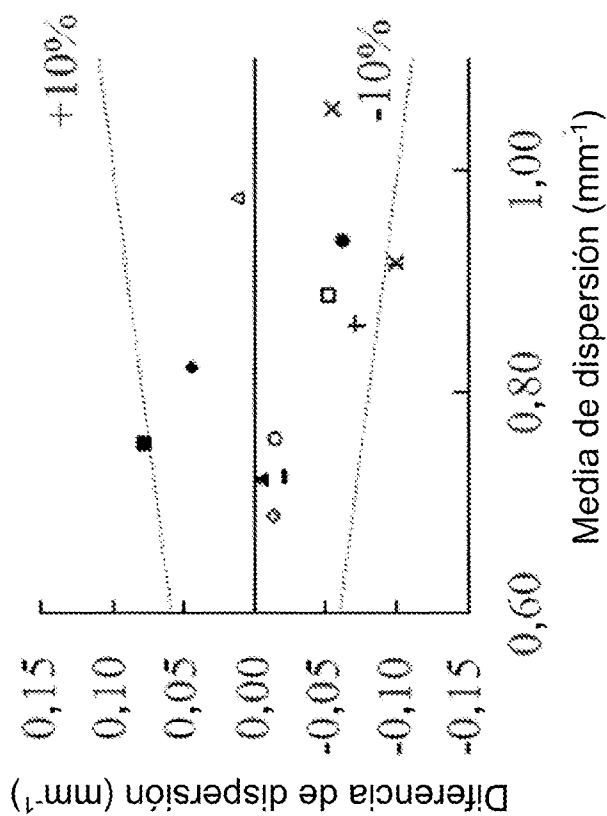


FIG. 12A

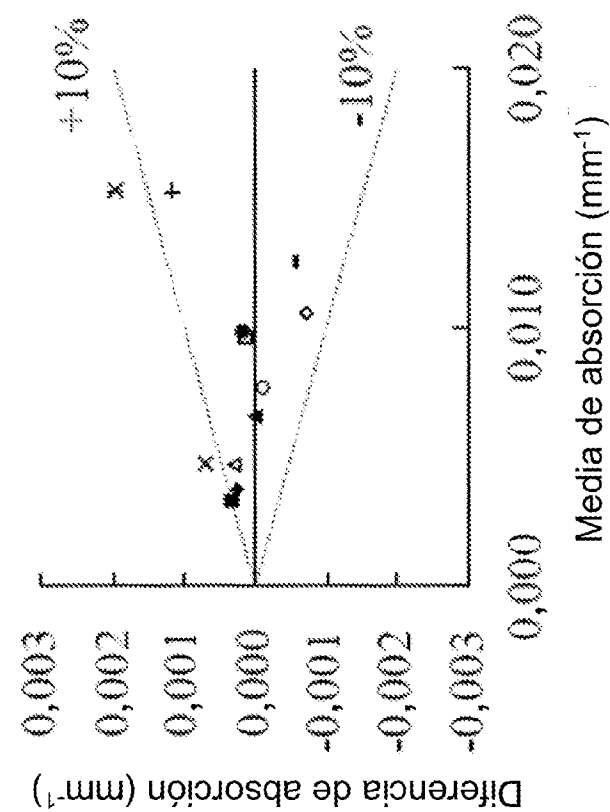


FIG. 12B

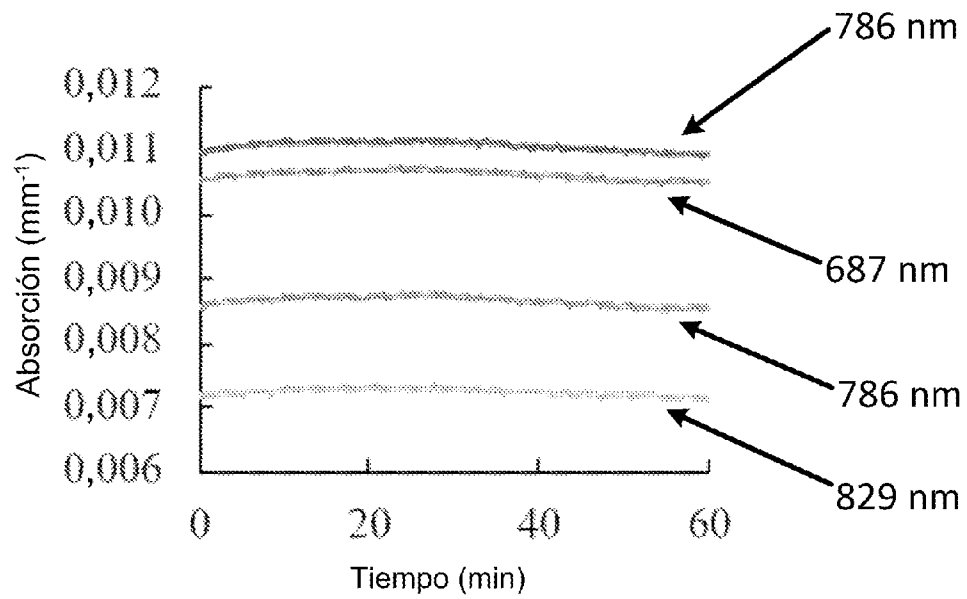


FIG. 13A

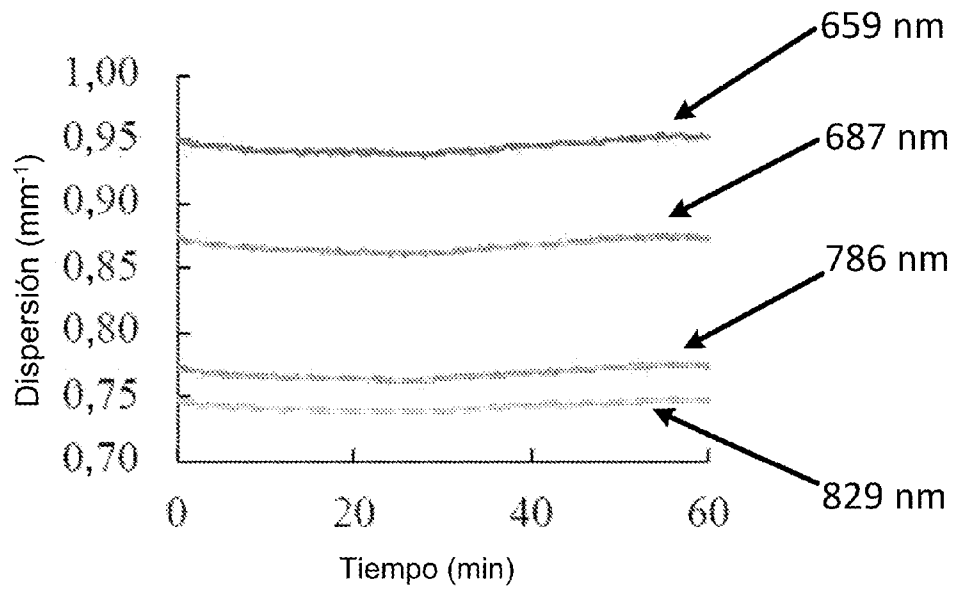


FIG. 13B

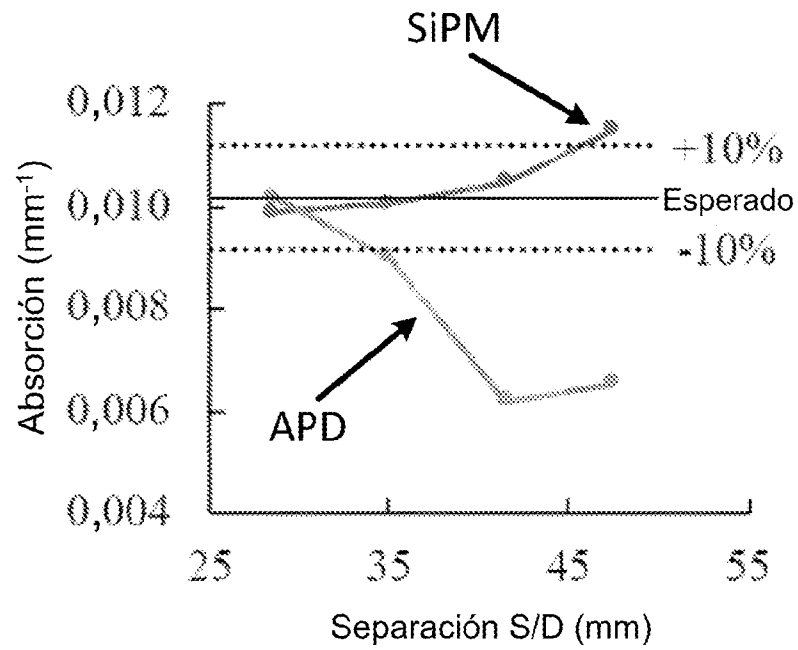


FIG. 14A

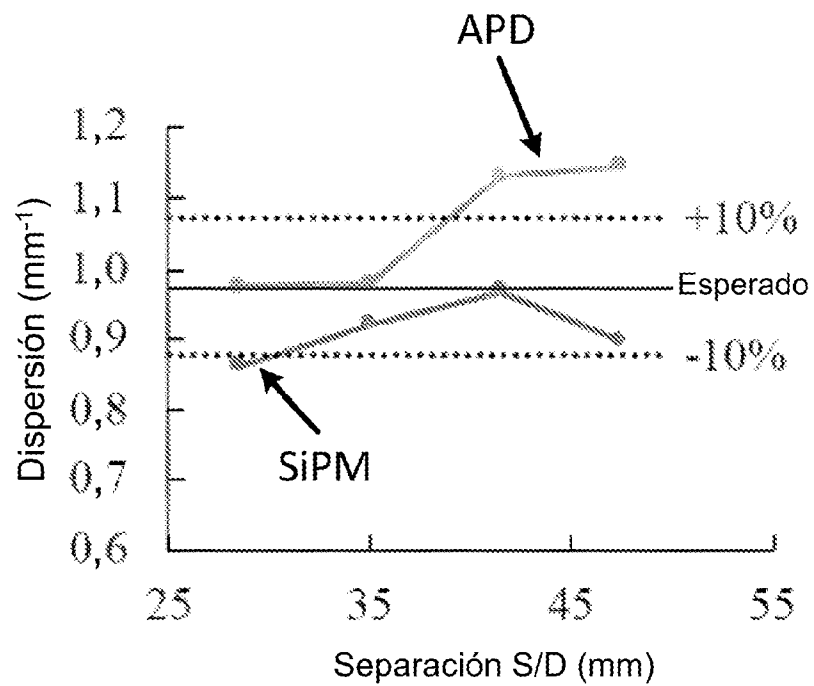


FIG. 14B

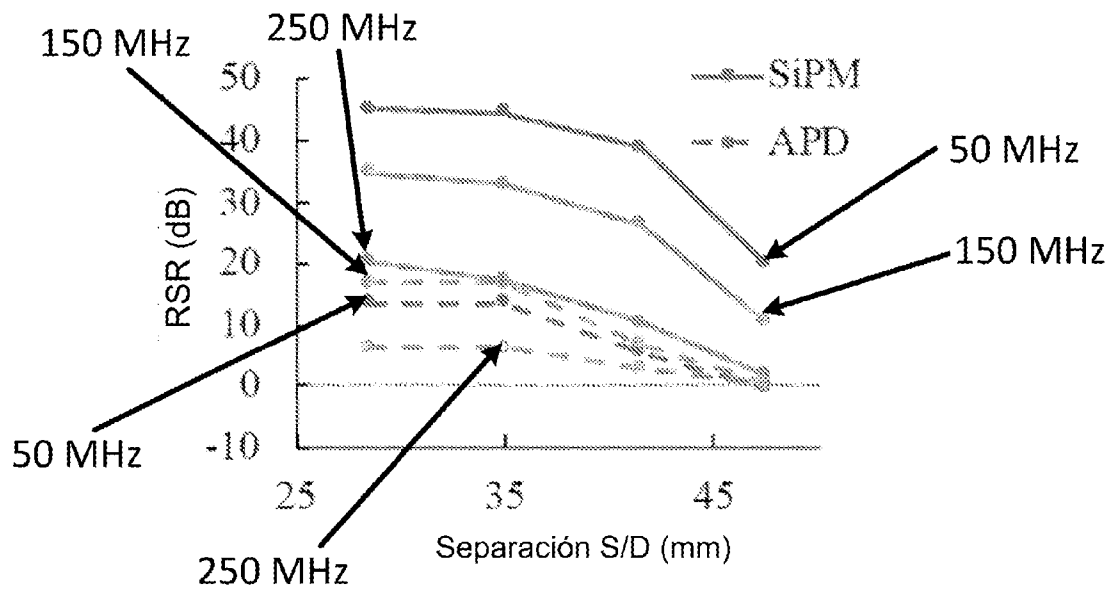


FIG. 14C

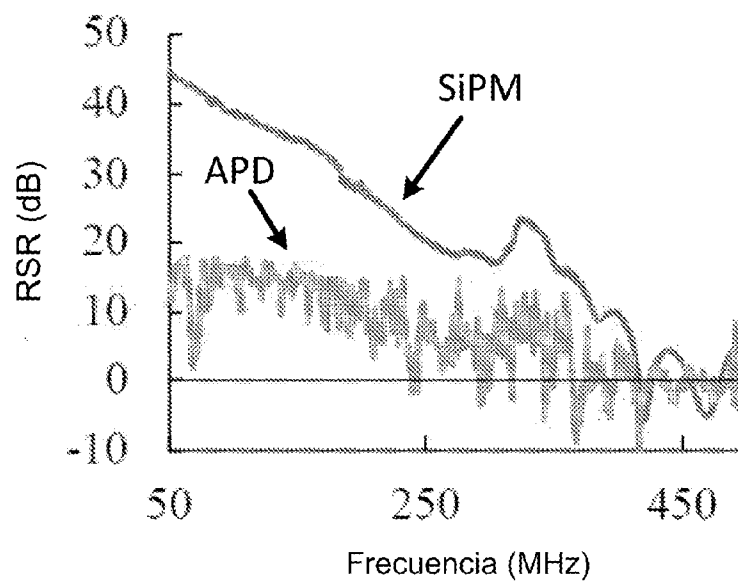


FIG. 14D