



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 181**

51 Int. Cl.:
G01N 21/47 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01936568 .3**
96 Fecha de presentación : **17.05.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1285256**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.02.2003**

54 Título: **Procedimiento de análisis de una muestra que se difunde por medida de resolución temporal.**

30 Prioridad: **18.05.2000 FR 00 06392**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.01.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.01.2009

73 Titular/es: **Université Paris XIII**
99, avenue Jean-Baptiste Clement
93430 Villetaneuse, FR

72 Inventor/es: **Tualle, Jean-Michel**

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 310 181 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

Procedimiento de análisis de una muestra que se difunde por medida de resolución temporal.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de análisis de una muestra que se difunde por medida de resolución temporal de la luz difusa en esta muestra.

En el sector médico, ya es conocido utilizar luz, en especial con longitudes de onda situadas en la banda del infrarrojo, con la finalidad de estudiar con bastante profundidad la naturaleza de los tejidos biológicos.

10 Sin embargo, los tejidos biológicos son muy dispersivos en las longitudes de onda ópticas, lo que tiende a emborronar toda la información relativa a su estructura interna. Ahora bien, esta estructura influye en los datos y puede ser necesario estimar esta influencia. Para eso, es interesante estudiar la dinámica de propagación de la luz en los tejidos biológicos. A tal efecto, ya es conocido enviar un impulso luminoso muy corto en el medio a estudiar y realizar medi-
15 das de resolución temporal de la luz difusa. La resolución temporal proporciona indicaciones valiosas de la estructura del medio.

Las medidas pueden ser realizadas por reflectancia o por transmitancia.

20 Las medidas por reflectancia son utilizadas, en especial, para determinar el índice de oxigenación de la hemoglobina de la sangre.

Las medidas por transmitancia son utilizadas, en especial, para la detección de los tumores cancerosos del pecho. Las imágenes obtenidas con la medida por transmitancia con resolución temporal de la luz difusa producen unas
25 imágenes con mucho contraste que permiten descubrir con nitidez un tumor en el pecho. No obstante, la resolución espacial de las imágenes es relativamente mediocre.

Esta limitación proviene de la tecnología utilizada para llevar a cabo la medida. Efectivamente, la resolución temporal tiene que ser realizada en un tiempo muy breve, del orden de algunas decenas de picosegundos. También,
30 una tal resolución requiere unas tecnologías muy sofisticadas y costosas.

En los dispositivos de observación conocidos, la fuente que produce el impulso luminoso está adaptada para proporcionar un impulso muy breve.

35 Por ejemplo, en el dispositivo descrito en el documento US-5,692,511, la fuente luminosa utilizada es un láser de titanio-zafiro. Este es muy costoso. Además, llevar a cabo la detección es delicado. La solución utilizada en el dispositivo descrito en este documento emplea un fotodiodo de avalancha conectado a una puerta temporal electrónica para determinar la cantidad de fotones transmitidos durante un periodo de tiempo determinado. El fotodiodo de avalancha tiene un tiempo de respuesta relativamente largo que deteriora el contraste potencial de la puerta temporal.

40 Más generalmente, en los dispositivos de análisis por medida de resolución temporal de la luz difusa, se suele emplear una fuente que permite producir unas impulsiones breves, tales como unos láseres de impulso, los cuales son costosos.

45 Como alternativa, también es conocido utilizar un diodo superluminiscente en combinación con un interferómetro de Michelson (ver D, Huang y Al., Science, vol. 254, p.1178-1181, 1991).

Además, los medios empleados para la detección de la luz plantean problemas propios de cada uno que no permiten una utilización satisfactoria del dispositivo.

50 Entre estos medios de detección de la señal, se pueden distinguir:

- los detectores rápidos con tratamiento electrónico de la señal proveniente del detector cuyo tiempo de respuesta, relativamente largo, deterioran considerablemente el contraste de la puerta temporal;
- 55 - los convertidores tiempo-amplitud en régimen de conteo de fotones que necesitan disminuir la señal para situarse en un régimen adaptado, lo cual no es compatible con los tiempos de adquisición cortos;
- las puertas ópticas de efecto no lineal que precisan unos láseres potentes de cadencias reducidas del orden de 10 Hz, lo cual limita considerablemente la sensibilidad;
- 60 - las cámaras de barrido de rendija que tienen una resolución temporal muy buena (de alrededor 2 ps) pero cuya dinámica es baja: y
- 65 - las cámaras intensificadas ultra-rápidas cuya resolución temporal no es muy buena (del orden de 80 ps) para una tasa de repetición reducida (del orden de 1 kHz).

ES 2 310 181 T3

Así, las tecnologías actualmente disponibles no permiten obtener una buena resolución espacial, en especial en tomografía difusa.

La invención tiene como objetivo proponer un dispositivo de análisis de una muestra que se difunde por medida de resolución temporal de la luz difusa cuyo coste de realización sea módico.

A tal efecto, la invención tiene por objeto un procedimiento de observación de una muestra que se difunde del tipo antes mencionado, caracterizado por el hecho de que comprende las etapas de:

- a) iluminar la muestra con un haz incidente de luz coherente en el tiempo y modulada en longitud de onda;
- b) producir una sucesión de señales de interferencia, grabadas durante un intervalo de tiempo, por superposición de la luz difusa obtenida a la salida de la muestra y de luz extraída del haz incidente que ilumina la muestra;
- c) combinar cada señal de interferencia con una señal de referencia que genera una puerta temporal centrada en un retardo predeterminado para producir una señal característica del retardo predeterminado;
- d) extraer la componente continua de cada señal característica del retardo predeterminado;
- e) aplicar una función no lineal a cada una de las componentes continuas de las señales características del retardo predeterminado; y
- f) realizar una combinación lineal de cada una de las imágenes, después de la aplicación de dicha función no lineal, de las componentes continuas de las señales características del retardo predeterminado.

Según unos modos particulares de realización, el procedimiento comprende una o varias de las características siguientes:

- dicha función no lineal es una función seleccionada del grupo que consiste en elevar al cuadrado, y la función valor absoluto;
- dicha función no lineal es una función de al menos dos variables tomadas entre las componentes continuas de las señales características del retardo predeterminado obtenidos a partir de la sucesión de las señales de interferencia grabadas en el intervalo de tiempo;
- para la combinación de cada señal de interferencia con dicha señal de referencia, el haz incidente es modulado, de manera suplementaria, en amplitud mediante una modulación en amplitud que introduce el retardo predeterminado;
- para una modulación en amplitud igual a la suma de dicha señal de referencia y de una señal de referencia con retardo nulo, dicha combinación lineal comprende un cálculo de sustracción de cada una de las imágenes, después de la aplicación de dicha función no lineal, de las componentes continuas de las señales características de un retardo nulo;
- dicha combinación lineal comprende el cálculo de la media de cada una de las imágenes después de la aplicación de dicha función no lineal de las componentes continuas de las señales características del retardo predeterminado;
- durante la producción de la sucesión de señales de interferencia, se impone un desplazamiento relativo entre el haz incidente y la muestra que se difunde, siendo la frecuencia del desplazamiento inferior a la frecuencia de la modulación en longitud de onda de la luz del haz incidente; y
- dicha señal de referencia comprende una función sinusoidal del producto del retardo predeterminado en el cual está centrada la puerta temporal y de la función de modulación en longitud de onda del haz incidente.

La invención también tiene por objeto una instalación de análisis de una muestra que se difunde por medida de resolución temporal de la luz difusa en esta muestra, caracterizada por el hecho de que comprende:

- a) medios para iluminar la muestra con un haz incidente de luz coherente en el tiempo y modulada en longitud de onda;
- b) un interferómetro para producir una sucesión de señales de interferencia, grabadas durante un intervalo de tiempo, por superposición de la luz difusa obtenida a la salida de la muestra y de luz extraída del haz incidente que ilumina la muestra;
- c) medios para combinar cada señal de interferencia con una señal de referencia que genera una puerta temporal centrada en un retardo predeterminado para producir una señal característica del retardo predeterminado;

ES 2 310 181 T3

- d) medios para extraer la componente continua de cada señal característica del retardo predeterminado;
- e) medios para aplicar una función no lineal a cada una de las componentes continuas de las señales características del retardo predeterminado; y
- f) medios para realizar una combinación lineal de cada una de las imágenes, después de la aplicación de dicha función no lineal, de las componentes continuas de las señales características del retardo predeterminado.

5

10 También se refiere a un equipo de medida de la proporción de un determinado constituyente en una parte de un organismo vivo que comprende una instalación de análisis de una muestra que se difunde tal como se ha descrito, y medios de cálculo de dicha proporción de un determinado constituyente en función del resultado del análisis suministrado por dicha instalación.

15 Según un modo particular de realización, dicha instalación de análisis está adaptada para producir unas señales de interferencia a partir de la luz retrodispersada por un órgano de un ser humano o de un animal, y dichos medios de cálculo están adaptados para calcular el índice de oxigenación de este órgano.

Finalmente, la invención tiene por objeto un equipo de generación de imágenes que comprende:

- 20 - una instalación de análisis tal que como se ha descrito, que está adaptada para producir y tratar varias sucesiones de señales de interferencia obtenidas a partir de la luz difusa en varias regiones adyacentes de la muestra y así proporcionar un resultado de análisis para cada una de las regiones adyacentes de la muestra; y
- 25 - unos medios para producir una imagen de la muestra a partir del resultado del análisis suministrado para cada una de las regiones adyacentes de la muestra.

30 Según un modo particular de realización, dicha instalación de análisis está adaptada para producir unas señales de interferencia a partir de la luz difusa transmitida a través de un órgano de un ser humano o de un animal.

La invención se entenderá mejor con la lectura de la descripción siguiente, ofrecida únicamente a título de ejemplo, y con referencia a los dibujos en los cuales:

- 35 - la figura 1 es una vista esquemática de una instalación de análisis según la invención;
- la figura 2 es un organigrama que ilustra la estructura de la unidad de tratamiento de información del detector de la instalación de la figura 1;
- las figuras 3, 4, 5 y 6 son unas curvas que ilustran la forma de las señales que se pueden obtener en diferentes puntos de la unidad de tratamiento de información de la figura 2, en presencia y en ausencia de un medio dispersivo;
- 40 - la figura 7 es una vista esquemática de un equipo de medida por reflectancia del índice de oxigenación de la hemoglobina que emplea un procedimiento según la invención;
- 45 - la figura 8 es una vista esquemática de un equipo de generación de imágenes por transmitancia que emplea un procedimiento según la invención;
- la figura 9 es una vista análoga a la de la figura 2 que ilustra una variante de la unidad de tratamiento de información del detector de la instalación de la figura 1; y
- 50 - la figura 10 es una vista esquemática de una variante de una instalación según la invención y asociada a un organigrama de naturaleza análoga al de la figura 2 que ilustra la estructura de la unidad de tratamiento de información detectadas por esta variante de instalación.

55 La instalación representada en la figura 1 ilustra el principio del procedimiento de análisis según la invención.

Esta instalación permite el análisis por transmitancia de una muestra que se difunde 10 por medida de resolución temporal de la luz difusa. Emplea una técnica interferométrica para realizar la medida y comprende a tal efecto un interferómetro indicado con la referencia general 11.

60 Con ayuda de la instalación, es posible reconstruir la evolución temporal de la energía difusa con unas resoluciones temporales del orden de 50 ps a 20 ps.

Más concretamente, la instalación emplea una fuente luminosa 14 coherente en el tiempo y modulada en longitud de onda para simular, con un tratamiento apropiado de la señal de interferencia detectada, una fuente incoherente.

65 La fuente 14 comprende una cavidad láser 16 conectada a una unidad de control 18 capaz de asegurar la modulación en longitud de onda del haz producido por la cavidad láser 16. La cavidad láser 16 es por ejemplo un diodo láser o un

ES 2 310 181 T3

diodo láser montado en cavidad extendida. Está adaptado para producir un haz de luz monocromática coherente en el tiempo.

La longitud de onda central de emisión se selecciona en función de las aplicaciones. Según un modo particular de realización del procedimiento, se emplean sucesivamente varias longitudes de onda centrales diferentes, que permiten así realizar medidas espectroscópicas. Son por ejemplo iguales a 780 nm y 850 nm para el análisis del índice de oxigenación de los tejidos.

La unidad de control 18, cuya realización práctica está al alcance del experto en la materia, está adaptada para una modulación periódica de la longitud de onda del haz producido por el diodo 16. Esta modulación es ventajosamente una modulación sinusoidal. La amplitud $\delta\lambda$ de esta modulación es del orden de algunas centésimas de nanómetro.

La resolución temporal Δt obtenida para una amplitud $\delta\lambda$ de modulación de algunas centésimas de nanómetro es del orden de $\Delta t = 2\lambda^2/(\pi c \delta\lambda)$, es decir algunas decenas de picosegundos.

Ventajosamente, la modulación de la luz producida por el diodo 16 se realiza de manera continua, evitando los saltos de modo.

La frecuencia f de modulación se selecciona suficientemente rápida para que el medio dispersivo pueda ser considerado como inmóvil durante el periodo de modulación f^{-1} . La frecuencia de modulación está ventajosamente comprendida entre 0,1 y 10 kHz y es por ejemplo seleccionada igual a 1 kHz.

A la salida del diodo 16 se puede prever una lente 20 que asegura el ajuste de la anchura del haz incidente producido por el diodo. El haz incidente, designado 22, es enviado hacia el interferómetro 11 que comprende, a la entrada, un espejo semi-reflejante 23 que asegura la separación del haz incidente 22 en dos haces 24 y 26. Estos dos haces 24, 26 se propagan respectivamente según un brazo 24A de referencia del interferómetro y según otro brazo 26A que contiene la muestra.

En el brazo 26A, el haz 26 es en primer lugar enviado en un sistema óptico ya conocido que permite ajustar la diferencia de recorrido entre los caminos ópticos de los dos brazos del interferómetro. A la salida del sistema de ajuste 28, el haz 26 es enviado por un espejo 30 sobre la muestra 10 que forma el medio dispersivo. Una lente 32 puede, ventajosamente, asegurar la focalización del haz en un determinado punto de la muestra.

Unos medios 34 de recolección del haz difuso tales como una lente convergente recogen el haz a la salida de la muestra 10. La luz difusa es a continuación enviada por un espejo 36 hacia un espejo semi-reflejante 38 que asegura la superposición del haz difuso y del haz 24 que se propaga en la dirección del brazo de referencia del interferómetro.

Ventajosamente, el interferómetro 11 comprende unos medios que permiten modificar ligeramente en continuo la posición del haz 26 que llega a la muestra 10. La modificación de la posición del haz se realiza en el transcurso del análisis, con la finalidad de aumentar la precisión de esta, tal como se explicará más adelante.

Estos medios comprenden, por ejemplo, unos elementos para mover el espejo 30 y/o la lente convergente 32, con la finalidad de modificar la posición del haz sobre la muestra y/o el ángulo de incidencia del haz con respecto a la muestra.

Asimismo, el interferómetro comprende ventajosamente, aguas abajo de la muestra 10 en el brazo 26A, unos medios que permiten modificar en la muestra la zona de recolección de la luz difusa. Estos medios comprenden, por ejemplo, unos elementos para mover los medios 34 de recolección o el espejo 36.

El haz indicado con 40 obtenido por superposición, a la salida del interferómetro 11, es enviado a unos medios 42 de detección y de análisis.

Estos medios 42 comprenden un detector 44 conectado a una unidad de tratamiento de información 46 cuyos medios principales se describen a la vista de la figura 2.

El detector 44 es, por ejemplo, un fotodiodo.

Ventajosamente, las características de los sistemas ópticos situados en el brazo 26A del interferómetro, aguas abajo de la muestra 10, se escogen de manera que la superficie de coherencia del haz difuso al nivel del detector 44 sea del mismo orden de magnitud que la superficie activa de este detector.

En el modo de realización descrito, la unidad de tratamiento de información 46 está formada por un conjunto de circuitos electrónicos analógicos capaces de asegurar las funciones descritas a la vista de la figura 2.

En la entrada, la unidad 46 comprende un filtro pasa-altos 50 para filtrar la señal recogida por el detector 44. La frecuencia de corte del filtro 50 es del orden de una a diez veces la frecuencia f de modulación de la luz emitida por el diodo 16. En el caso presente, la frecuencia de corte es del orden del kilo hertz.

ES 2 310 181 T3

El filtro pasa-altos 50 tiene como objetivo principal suprimir la componente continua de la señal. También asegura la eliminación de los parásitos de baja frecuencia así como los efectos parásitos eventuales ligados a la modulación en longitud de onda del diodo 16. La señal de interferencia obtenida a la salida del filtro 50 tiene una frecuencia mucho más elevada que la frecuencia de modulación.

La señal obtenida a la salida del filtro es ventajosamente amplificada por un amplificador 51 opcional.

Aunque ventajosamente se emplee el filtro 50, este se puede omitir.

Se prevé una etapa de multiplicación 52 a la salida del amplificador 51. Garantiza la multiplicación de la señal filtrada por una señal de referencia $\text{Ref}(t, \tau_0)$. La señal $\text{Ref}(t, \tau_0)$ proviene de un dispositivo 54 de producción de esta señal. Este dispositivo es por ejemplo un generador programable de señales o un circuito electrónico analógico constituido por un conjunto de osciladores cuyos parámetros característicos se pueden ajustar.

La salida de la etapa de multiplicación 52 está conectada a una etapa 56 de extracción de la componente continua de la señal, es decir de cálculo de su valor medio.

La señal $\text{Ref}(t, \tau_0)$ es tal que la componente continua del producto de la señal de referencia $\text{Ref}(t, \tau_0)$ y de la señal medida por el detector 44, en ausencia de medio dispersivo en el segundo brazo 26A del interferómetro es esencialmente nulo, excepto si el retardo δt entre los dos brazos del interferómetro es aproximadamente igual a τ_0 , con un error de Δt , siendo Δt la resolución temporal. El retardo δt corresponde a la diferencia de longitud de camino óptico entre los dos brazos del interferómetro 11 en ausencia de la muestra difusora, dividida por la celeridad de la luz.

La combinación de la señal de interferencia y de la señal de referencia $\text{Ref}(t, \tau_0)$ actúa como una puerta temporal centrada en el retardo τ_0 , seleccionando esta puerta la componente de la señal de interferencia correspondiente a un retardo τ_0 con respecto al tiempo de recorrido del brazo de referencia 24A del interferómetro.

La señal $\text{Ref}(t, \tau_0)$ se expresa por ejemplo bajo la forma:

$$\text{ref}(t, \tau_0) = A \sin^n(2\pi f t) \cos(\delta \lambda_0 \tau_0 \cos(2\pi f t) + \varphi)$$

para una modulación de la luz emitida por el diodo 16 que se expresa bajo la forma $\delta \lambda(t) = \delta \lambda_0 \cos(2\pi f t)$.

Son posibles varios valores de A , n y φ . Por ejemplo, convienen los valores siguientes: $A = 1$, $n = 4$ y $\varphi = 0$.

Según una variante de realización, la señal $\text{Ref}(t, \tau_0)$ se produce utilizando un interferómetro óptico desprovisto de muestra y con un retardo τ_0 entre los dos brazos, filtrando la componente continua de la señal detectada a la salida del interferómetro y multiplicando el resultado por otra función generada por un dispositivo electrónico analógico, anulándose esta función en los extremos de la modulación $\delta \lambda(t)$. Esta otra función será por ejemplo $\sin^n(2\pi f t)$.

La extracción en la etapa 56 de la componente continua del producto calculado en la etapa 52 se obtiene por ejemplo empleando un filtro pasa bajos. En este caso, la señal extraída es una señal continua cuya evolución es una evolución lenta relacionada con los movimientos de la muestra 10 o con los movimientos de los sistemas ópticos 30, 32 y/o 34, 36.

Como variante, la extracción de la componente continua se asegura mediante un dispositivo integrador que integra la señal obtenida a la salida de la etapa 52 durante exactamente un número entero de semi-periodos $f^{-1/2}$. En este caso, la señal emitida en la etapa 56 es muestreada después de cada integración de este tipo.

La unidad de tratamiento de información comprende además una etapa 58 de aplicación de una función no lineal a la componente continua de la señal obtenida tras la etapa 58. Esta función es, por ejemplo, una elevación al cuadrado, o cualquier otra potencia par, o incluso la aplicación de la función valor absoluto.

La aplicación de una tal función conduce a considerar únicamente la amplitud de las señales, independientemente de su signo y a permitir que su media no sea nula.

El resultado de la aplicación de la puerta temporal empleada durante la multiplicación realizada en las etapas 52 a 58 se ilustra en las figuras 3 y 4. La señal representada en estas figuras es la componente continua obtenida a la salida de la etapa 58, en función del valor del retardo τ_0 predeterminado.

La señal representada en la figura 3 se obtiene a partir de la instalación de la figura 1, en la cual no hay muestra alguna en el brazo 26A.

En el ejemplo considerado en esta figura, el vértice del pico corresponde a un retardo sensiblemente igual a 2080 ps, correspondiendo este valor correspondiente al retardo δt entre los dos brazos del interferómetro.

ES 2 310 181 T3

Inversamente, la señal representada en la figura 4 se obtiene, a la salida de la etapa 56, en presencia de un medio dispersivo dispuesto en la rama 26A del interferómetro.

5 En esta curva, se comprueba la presencia de una señal no nula cercana del valor δt del retardo entre los dos brazos del interferómetro.

10 También se comprueba en esta figura una primera señal próxima al origen de los tiempos, correspondiendo esta señal únicamente a la luz difusa proveniente del brazo 26A, independientemente de las interferencias con la referencia proveniente del brazo 24A. Esta señal no es utilizada para llevar a cabo el procedimiento.

La etapa siguiente designada 60 de la unidad 46 está adaptada para establecer la media de las señales obtenidas a la salida de la etapa 58 durante una duración determinada. La media calculada por la etapa 60 se determina sobre una duración del orden del segundo. A tal efecto, la etapa 60 comprende por ejemplo un filtro pasa bajos.

15 Como variante, el cálculo de la media se sustituye por una simple suma de las señales muestreadas provenientes de la etapa 58 o cualquier otra forma de combinación lineal realizada con estas señales.

20 La señal obtenida a la salida de la etapa 60 para un valor determinado del retardo predeterminado τ_0 es proporcional a la parte de la energía difusa que tiene un retardo τ_0 con respecto al tiempo de recorrido del brazo de referencia 24A del interferómetro, con un error de Δt .

25 En la figura 5 se representa un ejemplo de la señal obtenida a la salida de la etapa 60, en función del retardo τ_0 predeterminado. Esta figura muestra claramente una señal para unos valores del retardo τ_0 predeterminado superiores al retardo δt entre los dos brazos del interferómetro.

Debido a que la media realizada a la salida de la aplicación de una función no lineal a las señales obtenidas a la salida de la puerta temporal, el perfil de la curva de la figura 5 presenta un perfil neto representativo de la estructura del medio dispersivo.

30 El retardo τ_0 permite determinar el tiempo que necesita el haz para atravesar la muestra, por ejemplo, restando simplemente el retardo τ_0 el tiempo de retardo δt entre los dos brazos del interferómetro, y añadiendo una corrección relacionada con el espesor de la muestra.

35 La señal de la figura 5 se representa a mayor escala en la figura 6, donde el origen de los tiempos ha sido corregido con el retardo δt entre los dos brazos del interferómetro.

La evolución del valor medio calculado está relacionado con una transformación de los parámetros pertinentes en el medio estudiado.

40 Según un modo particular de realización, la instalación comprende varias unidades de tratamiento de información 46, cada una asociada a un valor de retardo τ_0 , que permiten así obtener unas medidas de la energía difusa para diferentes retardos τ_0 .

45 La unidad de tratamiento de información 46, antes descrita, está constituida por un dispositivo electrónico analógico. No obstante, como variante, esta unidad de tratamiento de información comprende un filtro pasa-altos 50 analógico en cuya salida se prevé un convertidor analógico/numérico. A continuación, el conjunto de los tratamientos realizados en las etapas 52 a 60 se realiza de manera completamente numérica empleando un algoritmo adaptado en un calculador. En este caso, el número diferente de valores τ_0 para los cuales se realiza el cálculo puede ser muy grande.

50 Durante la medida, la señal obtenida a la salida de la etapa 58 fluctúa en la misma escala de tiempo que la señal obtenida a la salida de la etapa 56. Estas fluctuaciones son debidas a los movimientos en el propio medio dispersivo cuando este medio es un medio biológico. Estos movimientos inducen fluctuaciones a escalas de tiempo del orden del milisegundo.

55 Ahora bien, estas fluctuaciones son deseables para permitir que el valor medio obtenido a la salida de la etapa 60 sea tan preciso como sea posible. Efectivamente, estas fluctuaciones permiten la medida de valores diferentes para promediarlos. Esta medida estará tan cerca de su valor teórico, que es la intensidad difusa con resolución temporal, cuantos más valores diferentes permitirán las fluctuaciones.

60 Así, ventajosamente, si las fluctuaciones del medio son insuficientes o demasiado lentas, se inducen unas fluctuaciones suplementarias por la puesta en movimiento del haz 26 gracias al desplazamiento del espejo 30, de la lente 32, unos medios de recolección 34 y/o del espejo 36.

65 La puesta en movimiento se controla de tal manera que la escala de tiempo de las fluctuaciones temporales es mayor que el periodo de modulación f^{-1} . Así, la frecuencia de desplazamiento del haz es inferior a la de la modulación en, longitud de onda, de la luz incidente.

ES 2 310 181 T3

Se puede aplicar ventajosamente una instalación de observación que emplea un interferómetro, y medios de emisión de un haz luminoso coherente en el tiempo y modulado en longitud de onda, así como unos medios de tratamiento tales como los antes descritos, para la medida por reflectancia del índice de oxigenación de la hemoglobina de un ser humano.

Para la medida de este índice de oxigenación, son necesarias dos longitudes de onda λ_1 y λ_2 .

A tal efecto, el equipo de medida del índice de oxigenación ilustrado en la figura 7 comprende un primer diodo láser 100 y un segundo diodo láser 102 cuyas longitudes de onda centrales de emisión son respectivamente λ_1 y λ_2 . Estos dos diodos están controlados cada uno por una unidad de control 104 y 106 que permiten modular la longitud de onda de la luz emitida, tal como se describe en el modo de realización anterior.

Un obturador automático 108 está dispuesto a la salida de los diodos láser 100 y 102 con la finalidad de iluminar selectivamente un interferómetro designado 109 con uno u otro de los haces luminosos emitidos por estos diodos.

La salida del obturador automático 108 está acoplado a una fibra óptica 110 con unos medios de acoplamiento adaptados 111. La fibra 110 es una fibra óptica monomodo.

La fibra 110 lleva la luz hasta un acoplador 50/50 indicado 112 que permite separar la luz incidente y dirigirla en la dirección de los dos brazos indicados 114 y 116 del interferómetro.

El brazo de referencia 114 está formado por una fibra óptica monomodo 118.

El segundo brazo 116 comprende una fibra óptica monomodo 120 que forma una fibra emisora que permite llevar el haz incidente hasta la muestra a estudiar. En el caso presente, el extremo de la fibra óptica está situado en el brazo de un paciente.

Aguas abajo de la muestra a estudiar, el segundo brazo 116 del interferómetro comprende una segunda fibra óptica monomodo, indicada 122, que constituye una fibra óptica de recolección de la luz difusa. Su extremo libre está situado a proximidad del extremo libre de la fibra emisora 120 con la finalidad de recoger la luz difusa retrodispersada.

Las fibras ópticas 118 y 122 están conectadas entre sí mediante un acoplador 50/50, indicado 124, que permite la superposición de los haces luminosos transmitidos en los dos brazos del interferómetro.

La salida del acoplador 124 está conectada a unos medios de detección y de análisis 126 análogos a los medios 42 del modo de realización de la figura 1.

Ventajosamente, se aplica un vibrador 130 opcional a la fibra óptica emisora 120, y/o a la fibra receptora 122, con la finalidad de provocar un ligero desplazamiento de esta en el transcurso del análisis para provocar fluctuaciones de la señal y mejorar así, como ya se ha explicado, la precisión de la medida realizada.

Preferentemente, para cada longitud de onda λ_1 , λ_2 , la luz difusa se mide para diferentes retardos τ_0 , como se ha descrito con respecto al modo de realización de la figura 1.

El equipo comprende, conectada a los medios de detección y de análisis 126, una unidad 132 de cálculo del índice de oxigenación de la hemoglobina.

El índice de oxigenación de la hemoglobina se deduce de los coeficientes de absorción del medio calculados para las dos longitudes de onda λ_1 , λ_2 propias de los diodos 100 y 102. El cálculo del coeficiente de absorción se hace, en función de una relación ya conocida, a partir del decrecimiento exponencial de la difusión de la luz en función del tiempo, definiéndose este decrecimiento a partir de las diferentes medidas realizadas con diferentes retardos τ_0 .

Mientras que las instalaciones ilustradas en las figuras 1 y 7 permiten solamente realizar una medida con resolución temporal en un punto considerado de la muestra, la instalación ilustrada en la figura 8 es un equipo de generación de imágenes que permite realizar una imagen en dos dimensiones de la muestra estudiada.

Este equipo vuelve a adoptar una estructura sensiblemente análoga a la de la instalación de la figura 1. Así, los elementos idénticos o análogos a los de este modo de realización son designados por los mismos números de referencia.

En este equipo de generación de imágenes, el brazo 26A del interferómetro en el cual está situada la muestra comprende, aguas arriba de la muestra, un telescopio 150 que permite la ampliación del haz 26 que se propaga según el brazo. Así, la parte esencial de la superficie de la muestra se encuentra iluminada por el haz incidente.

Asimismo, el brazo de referencia 24A del interferómetro presenta un telescopio 152 que también amplía el diámetro del haz 24 que se propaga según este brazo.

ES 2 310 181 T3

El sensor puntual 44 utilizado en el modo de realización se sustituye aquí por una red de sensores o píxeles independientes 154. Esta red comprende un conjunto de sensores distribuidos en línea y en columna. Cada sensor de detección está asociado a un circuito integrado que forma el filtro pasa-altos 50 y amplifica la señal. La señal emitida de cada sensor así filtrada y amplificada es a continuación multiplicado por la señal de referencia $Ref(t, \tau_0)$ y luego integrado sobre un número entero de semi-periodos para extraerle la componente continua. Después de lo cual, las etapas de cálculo de una función no lineal y de la media de los resultados de esta función se realizan ventajosamente numéricamente para cada sensor.

El conjunto de los resultados obtenidos para cada sensor es enviado a una unidad 156 adaptada para producir una imagen de la muestra estudiada en función de los resultados recibidos.

El valor del retardo τ_0 es ventajosamente ajustado de manera que se obtiene una imagen contrastada seleccionando la luz difusa en tiempos cortos.

Ventajosamente, el telescopio 150 y el sistema colector 34, 36 están asociados a unos medios que permiten modificar su inclinación con respecto a un eje de referencia con la finalidad de obtener unas imágenes por transmitancia según diferentes direcciones y permitir así una reconstitución tridimensional del medio a partir de las imágenes obtenidas de la muestra para diferentes posiciones del telescopio 152 y del sistema colector 34, 36.

El equipo de la figura 8 está destinado en particular a la observación por transmitancia de un órgano de un ser humano o animal. Es especialmente útil para el descubrimiento de tumores cancerosos del pecho.

Las instalaciones aquí descritas y el procedimiento que emplean permiten analizar una muestra que se difunde por medida de resolución temporal de la luz difusa en esta muestra con un coste muy reducido.

Efectivamente, la fuente luminosa utilizada puede estar formada por un simple diodo láser. Asimismo, los medios de detección y de análisis pueden realizarse con un coste mínimo.

Además, con la luz modulada en la longitud de onda utilizada, los campos electromagnéticos son mucho menos intensos que en régimen impulsional, como es el caso en el estado de la técnica.

Finalmente, se puede obtener una sensibilidad muy alta gracias a la naturaleza interferométrica del análisis.

Incluso con un simple fotodiodo como detector, se pueden obtener una sensibilidad y una dinámica muy elevadas.

En la figura 9 se ilustra una variante del procedimiento de análisis según la invención destinada a obtener una medida con resolución temporal de una cantidad relativa a la luz difusa en la muestra a analizar. Esta variante se distingue del procedimiento descrito en las figuras 1 a 6 únicamente por la estructura de la unidad de tratamiento de información 46 al nivel de sus etapas 56 y 58.

La salida de la etapa de multiplicación 52 está conectada a una etapa 56' de extracción de las componentes continuas respectivas de las señales obtenidas a la salida de la etapa 52 durante una duración determinada, sensiblemente igual a la que se retiene para la determinación de la media calculada en la etapa 60 en el procedimiento descrito respecto a la figura 2. Las componentes continuas así obtenidas en la etapa 56' se indican S_i , donde i designa la i -ésima señal a la salida de la etapa 52 durante la duración mencionada. Los medios empleados para obtener cada componente continua S_i son análogos a las explicitadas anteriormente.

La salida de esta etapa 56' está conectada a una etapa 58' de aplicación de una función g no lineal de al menos dos variables tomadas entre las componentes continuas S_i obtenidas en la etapa 56'. Hay que destacar que el término "no lineal" debe interpretarse aquí en un sentido amplio, es decir, en el caso de funciones de varias variables, de las cuales únicamente se excluyen las funciones lineales con respecto a sus variables consideradas conjuntamente en forma vectorial, como la función "suma de dos vectores" por ejemplo.

Esta función no lineal es, por ejemplo, una función producto aplicada a dos valores S_i distintos. Así, se puede considerar la función $g(S_i, S_{i+\alpha}) = S_i \times S_{i+\alpha}$ donde α es un entero positivo no nulo. Una tal función está adaptada para estudiar la evolución del valor $S_{i+\alpha}$ con respecto al valor S_i . Efectivamente, como se ha explicado antes, un medio biológico es el seno de numerosos movimientos y, a pesar de las precauciones de uso que consisten, en especial, en escoger una frecuencia de modulación de la fuente láser 14 suficientemente elevada como para considerar el medio dispersivo 10 como inmóvil durante el periodo de modulación, la señal S_{i+1} grabada tras una señal S_i es ligeramente diferente de esta señal S_i . La señal S_{i+2} lo es aún más. Más generalmente, se comprueba una descorrelación de las señales $S_{i+\alpha}$ y S_i para $\alpha \geq 1$. La evolución de esta descorrelación en función de α y de τ_0 también puede proporcionar datos útiles acerca de la naturaleza y la intensidad de los movimientos en el medio analizado 10.

A tal efecto, la salida de la etapa 58' está conectada a la etapa 60 de medida de las señales obtenidas a la salida de la etapa 58', cuya media es función, por un lado, del retardo τ_0 como anteriormente, y por otro lado del valor del entero α . Un medio para estudiar la descorrelación de las señales S_i entre sí consiste en seguir la evolución de esta media obtenida de la etapa 60, para α creciente y τ_0 fijado por ejemplo.

En el caso de la medida del índice de oxigenación de la hemoglobina de un ser humano ilustrada en la figura 7, los datos relativos a la descorrelación de las señales S_i informan sobre la circulación sanguínea en tejidos tales como los capilares del músculo, como complemento de la medida del índice de oxigenación tal como se ha explicado en relación con la figura 7. La adquisición con resolución temporal de estos datos permite, por ejemplo, aislar la contribución de la circulación sanguínea en estos capilares con respecto a la de los vasos sanguíneos de tamaños mayores.

En el caso de la búsqueda de tumores cancerosos ilustrada en la figura 8, los datos relativos a la descorrelación de las señales S_i informan acerca del estado de vascularización de un tumor observado con el equipo de la figura 8. Generalmente, estos tumores están sobre-vascularizados. De esta manera, el contraste de la imagen de la muestra estudiada puede mejorarse utilizando estos datos de descorrelación.

En la figura 10 se ilustra una segunda variante del procedimiento de análisis según la invención en la cual los medios de combinación de la señal de interferencia con la referencia $\text{Ref}(t, \tau_0)$ están constituidos por unos medios de modulación en amplitud de la fuente láser 16. Más concretamente, esta variante de la figura 10 se distingue únicamente del modo de realización descrito en relación con las figuras 1 y 2 en lo siguiente.

En primer lugar, la unidad de control 18 se sustituye por una unidad de control 18' adaptada tanto para modular en longitud de onda el haz producido por la cavidad láser, sensiblemente de manera análoga a la unidad 18 de la figura 1, como para modular en amplitud este haz láser, de manera independiente, a partir de una señal exterior de modulación en amplitud. La realización de una tal unidad de control 18' está al alcance del experto en la materia, por ejemplo en el caso de la utilización de un diodo láser 16 montado en la cavidad extendida.

Según la invención, esta modulación suplementaria en amplitud es capaz de introducir en la instalación de análisis la señal de referencia $\text{Ref}(t, \tau_0)$. A tal efecto, se prevé un dispositivo 54' de producción de una señal $\text{Ref}(t, \tau_0) + \text{Ref}(T, 0)$, de naturaleza sensiblemente análoga al dispositivo 54 de la figura 2. Este dispositivo 54' está conectado a la unidad de control 18' para proporcionar la señal exterior de modulación en amplitud.

A la salida de las etapas de filtrado 50 y de amplificación 51, la señal de interferencia grabada se presenta entonces directamente en la forma de una combinación, en especial de un producto, que comprende por un lado un primer término de naturaleza análoga al obtenido en las etapas 50 y 51 de la figura 1, es decir un primer término portador de la información modulada en longitud de onda, y por otro lado un segundo término de naturaleza análoga obtenido con el dispositivo 54 de la figura 1, es decir un segundo término portador del retardo τ_0 . La señal combinada así obtenida es característica del retardo τ_0 .

Por otro lado; la etapa 60 de media de las señales obtenidas en la etapa 58 de la figura 1 se sustituye por una etapa 60' adaptada tanto para realizar una tal media, como para restar del resultado obtenido, el valor medio correspondiente al tratamiento en las etapas 56 y 58 de una señal característica de un retardo $\tau_0 = 0$, es decir de un retardo nulo. Por lo tanto, esta etapa 60' solamente realiza una combinación lineal de los resultados obtenidos en la etapa 58.

De esta manera, los resultados a la salida de la etapa 60' son idénticos a los obtenidos de la etapa 60 de la figura 2.

Esta variante permite simplificar la unidad de tratamiento 56 de las señales de interferencia. Por ejemplo, para el equipo de generación de imágenes de la figura 8, esta variante permite simplificar la red de sensores 154, estando cada sensor asociado a un circuito integrado que filtra, amplifica y extrae la componente continua, con una adquisición sobre un semiperíodo, de cada señal de interferencia. Es entonces posible utilizar una cámara CCD como medio 156 para producir una imagen de la muestra estudiada.

Otra variante no representada del procedimiento de análisis según la invención consiste en combinar conjuntamente las dos variantes de las figuras 9 y 10 y en especial en la variante de la figura 10 en sustituir las etapas 56, 58 por las etapas 56', 58'.

Por otro lado, son concebibles varias disposiciones del montaje interferométrico 11, en la medida en que dependen de los conocimientos del experto en la materia. Por ejemplo, el espejo de superposición 38 puede producir dos haces 40, siendo detectado cada uno de estos dos haces por un sensor respectivo 44. La diferencia obtenida entre estos dos haces detectados da una información análoga a la emitida anteriormente con el sensor único, pero ventajosamente con menos ruido.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad en este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción:

- US 5692511 A [0009]

5 Documentos no procedentes de patente citados en la descripción:

- D, **HUANG** *et al. Science*, 1991, vol. 254, 1178-1181

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de análisis de una muestra que se difunde por medida de resolución temporal de la luz difusa en esta muestra, que comprende las etapas de:
 - a) iluminar la muestra con un haz incidente de luz coherente en el tiempo y modulada en longitud de onda;
 - b) producir una sucesión de señales de interferencia, grabadas durante un intervalo de tiempo, por superposición de la luz difusa obtenida a la salida de la muestra y de luz extraída del haz incidente que ilumina la muestra;
 - c) combinar cada señal de interferencia con una señal de referencia $\text{Ref}(t, \tau_0)$, que genera una puerta temporal centrada en un retardo τ_0 predeterminado para producir una señal característica del retardo τ_0 predeterminado;
 - d) extraer la componente continua de cada señal característica del retardo τ_0 predeterminado;
 - e) aplicar una función no lineal a cada una de las componentes continuas de las señales características del retardo τ_0 predeterminado; y
 - f) realizar una combinación lineal de cada una de las imágenes, después de la aplicación de dicha función no lineal, de las componentes continuas de las señales características del retardo τ_0 predeterminado.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde dicha función no lineal es una función seleccionada del grupo que consiste en elevar al cuadrado, y la función valor absoluto.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, donde dicha función no lineal es una función de al menos dos variables tomadas entre las componentes continuas de las señales características del retardo τ_0 predeterminado obtenidos a partir de la sucesión de las señales de interferencia grabadas en el intervalo de tiempo.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual, para la combinación de cada señal de interferencia con dicha señal de referencia $\text{Ref}(t, \tau_0)$, el haz incidente es modulado, de manera suplementaria, en amplitud mediante una modulación en amplitud que introduce el retardo τ_0 predeterminado.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el cual, para una modulación en amplitud igual a la suma de dicha señal de referencia $\text{Ref}(t, \tau_0)$ y de una señal de referencia con retardo nulo $\text{Ref}(t, 0)$, dicha combinación lineal comprende un cálculo de sustracción de cada una de las imágenes, dicha función no lineal, de las componentes continuas de las señales características de retardo nulo.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha combinación lineal comprende un cálculo de la media de cada una de las imágenes después de la aplicación de dicha función no lineal de las componentes continuas de las señales características del retardo τ_0 predeterminado.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual durante la producción de la sucesión de señales de interferencia, se impone un desplazamiento relativo entre el haz incidente y la muestra que se difunde, siendo la frecuencia del desplazamiento inferior a la frecuencia de la modulación en longitud de onda de la luz del haz incidente.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha señal de referencia $\text{Ref}(t, \tau_0)$ comprende una función sinusoidal del producto del retardo τ_0 predeterminado en el cual está centrada la puerta temporal y de la función de modulación en longitud de onda del haz incidente.
9. Instalación de análisis de una muestra que se difunde por medida de resolución temporal de la luz difusa en esta muestra, que comprende:
 - a) unos medios (16, 18; 100, 104, 102, 106) para iluminar la muestra con un haz incidente de luz coherente en el tiempo y modulada en longitud de onda;
 - b) un interferómetro (11; 109) para producir una sucesión de señales de interferencia, grabadas durante un intervalo de tiempo, por superposición de la luz difusa obtenida a la salida de la muestra y de luz extraída del haz incidente que ilumina la muestra;
 - c) unos medios (52, 54) para combinar cada señal de interferencia con una señal de referencia $\text{Ref}(t, \tau_0)$ que genera una puerta temporal centrada en un retardo τ_0 predeterminado para producir una señal característica del retardo τ_0 predeterminado;

ES 2 310 181 T3

- d) unos medios (56) para extraer la componente continua de cada señal característica del retardo τ_0 predeterminado;
- e) unos medios (58) para aplicar una función no lineal a cada una de las componentes continuas de las señales características del retardo τ_0 predeterminado; y
- f) unos medios (60) para realizar una combinación lineal de cada una de las imágenes, después de la aplicación de dicha función no lineal, de las componentes continuas de las señales características del retardo τ_0 predeterminado.

10. Equipo de medida de la proporción de un determinado constituyente en una parte de un organismo vivo que comprende una instalación de análisis de una muestra que se difunde según la reivindicación 9, y unos medios (132) de cálculo de dicha proporción en un determinado constituyente en función del resultado del análisis suministrado por dicha instalación.

11. Equipo según la reivindicación 10, donde dicha instalación de análisis está adaptada para producir unas señales de interferencia a partir de la luz retrodispersada por un órgano de un ser humano o de un animal, y donde dichos medios de cálculo están adaptados para calcular el índice de oxigenación de este órgano.

12. Equipo de generación de imágenes que comprende:

- una instalación de análisis según la reivindicación 9, la cual está adaptada para producir y tratar varias sucesiones de señales de interferencia obtenidas a partir de la luz difusa en varias regiones adyacentes de la muestra y proporcionar así un resultado de análisis para cada una de las regiones adyacentes de la muestra; y
- unos medios (156) para producir una imagen de la muestra a partir del resultado de análisis suministrado para cada una de las regiones adyacentes de la muestra.

13. Equipo según la reivindicación 12, donde dicha instalación de análisis está adaptada para producir unas señales de interferencia a partir de la luz difusa transmitida a través de un órgano de un ser humano o de un animal.

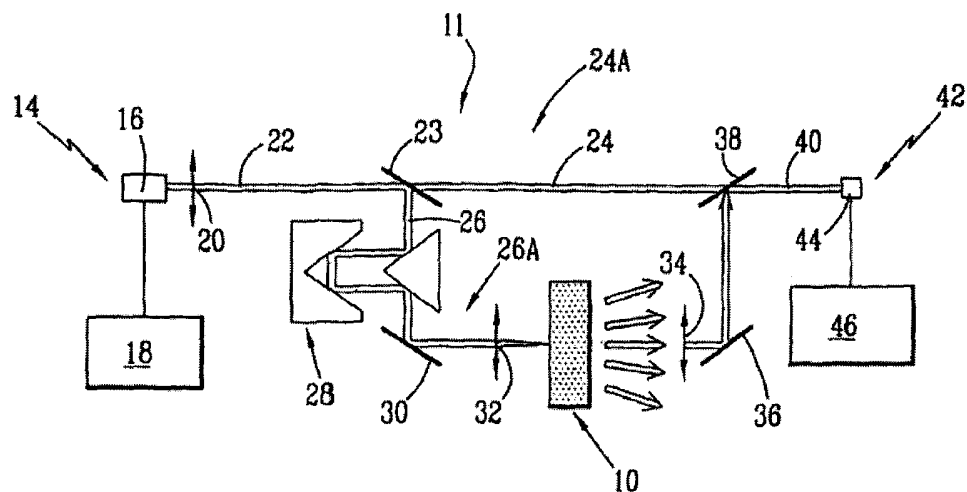


FIG.1

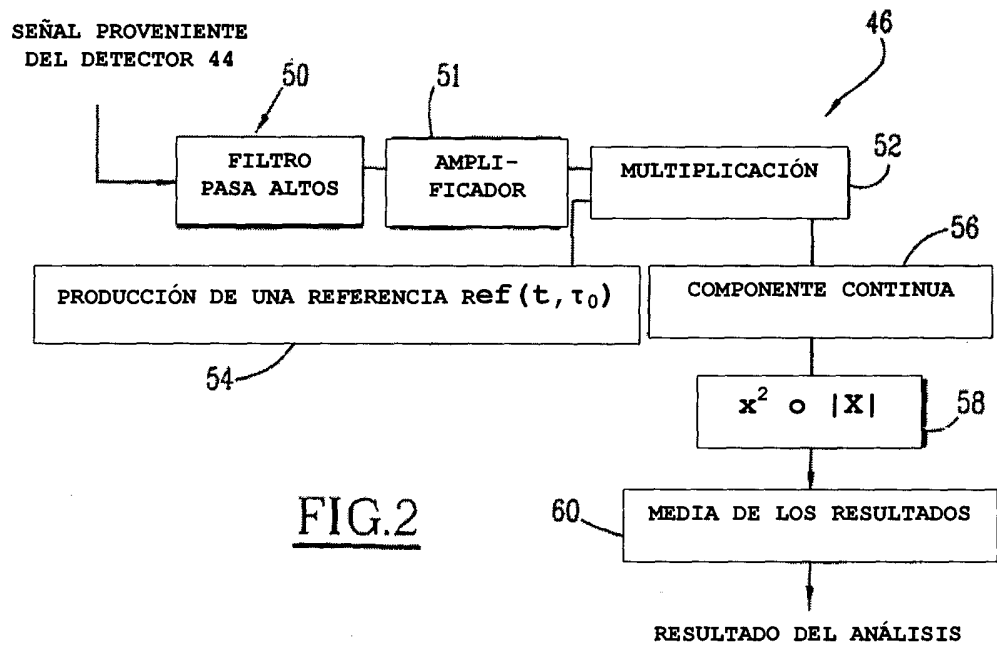
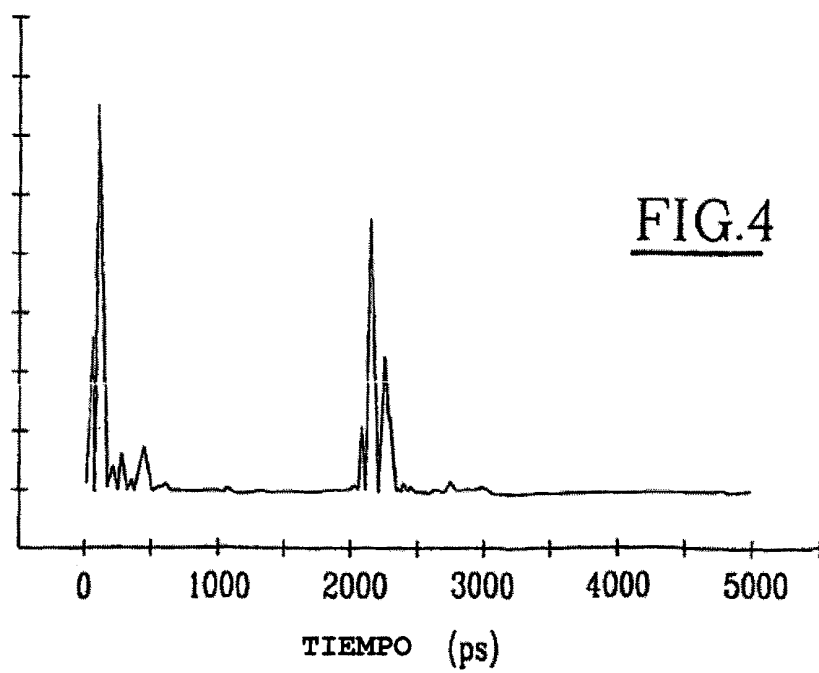
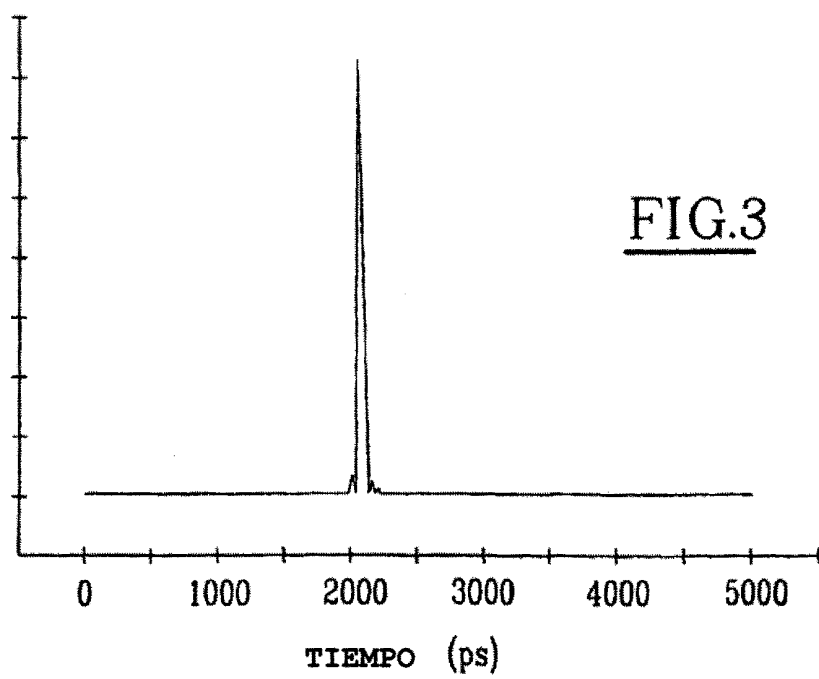


FIG.2



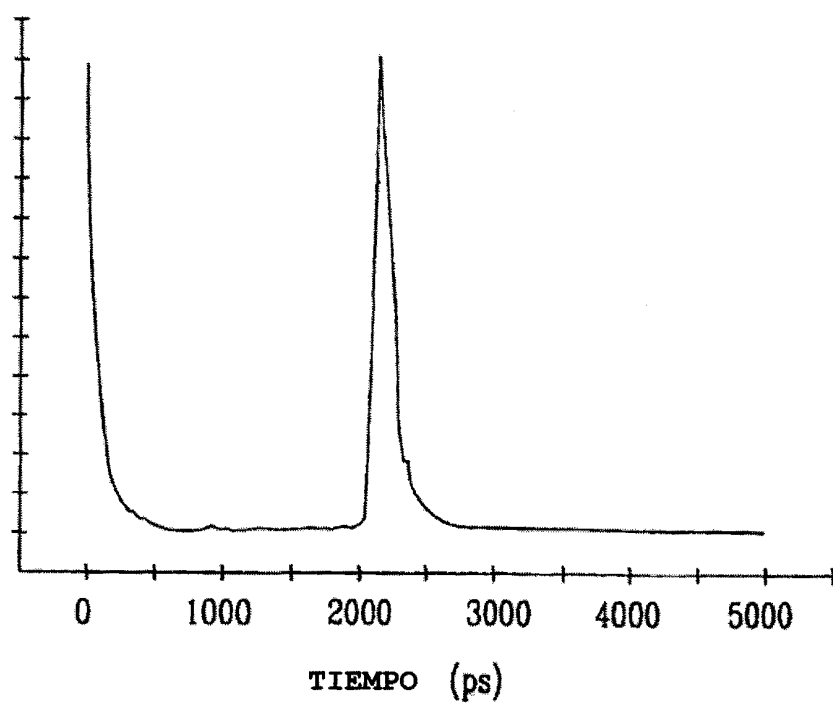


FIG.5

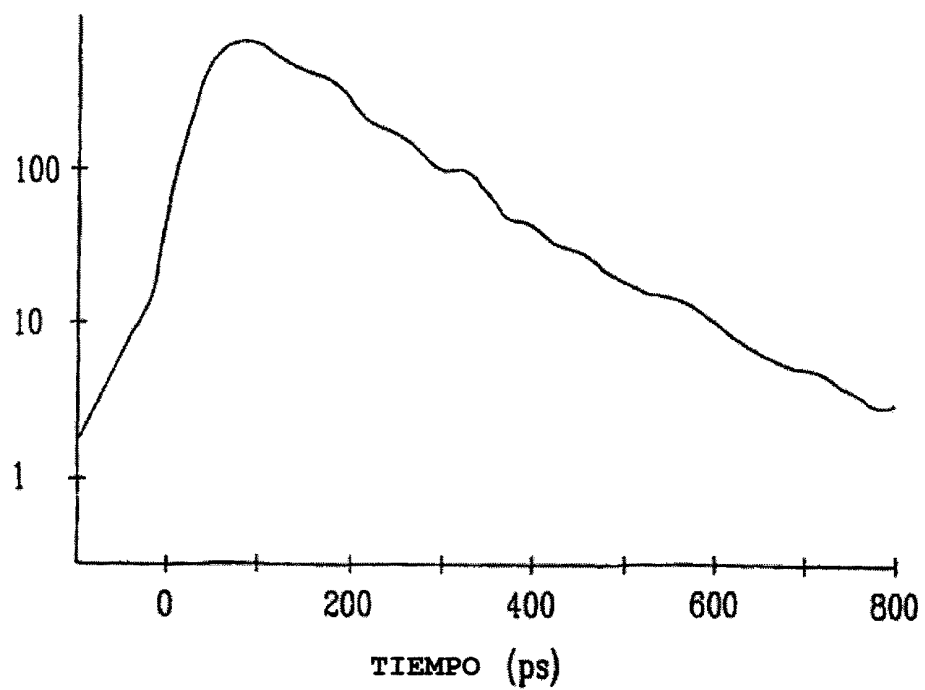
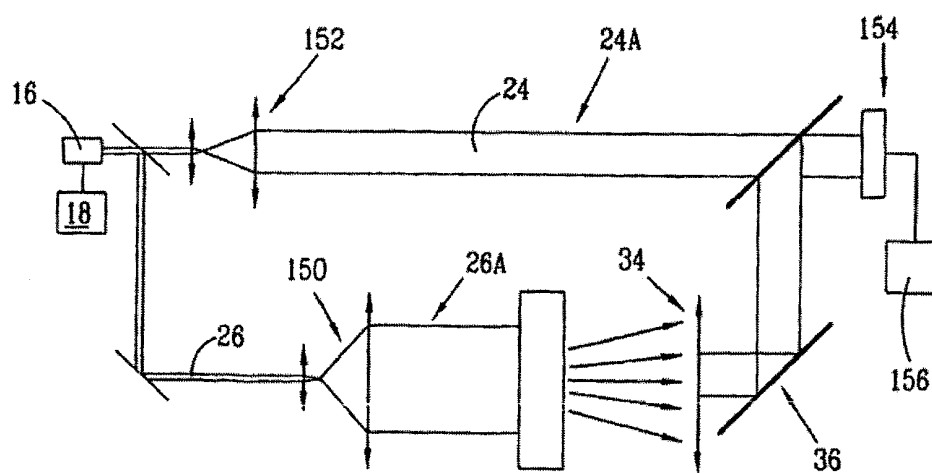
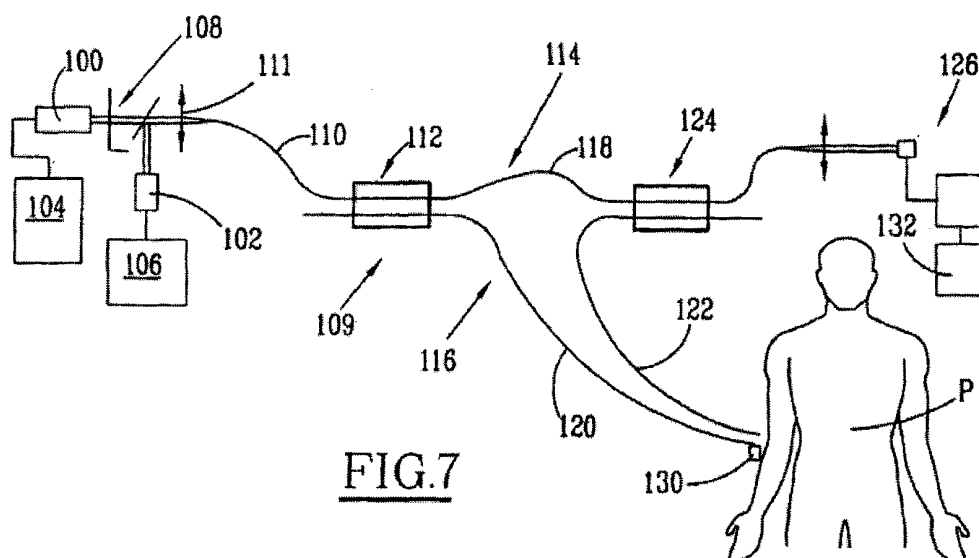


FIG.6



SEÑAL PROVENIENTE
DEL DETECTOR 44

