

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 903 403**

51 Int. Cl.:

G16H 50/30 (2008.01)

A61B 8/06 (2006.01)

A61B 8/08 (2006.01)

A61B 8/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2017 PCT/GB2017/052309**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.02.2018 WO18025050**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2017 E 17752439 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.11.2021 EP 3493745**

54 Título: **Monitorización del flujo sanguíneo por ultrasonidos**

30 Prioridad:

05.08.2016 GB 201613530

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

01.04.2022

73 Titular/es:

**CIMON MEDICAL AS (100.0%)
Havnegata 7
7010 Trondheim, NO**

72 Inventor/es:

**TORP, HANS y
HERGUM, TORBJØRN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 903 403 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

Monitorización del flujo sanguíneo por ultrasonidos

5 Esta invención se refiere a la monitorización del flujo sanguíneo en un organismo utilizando ultrasonidos.

Existen muchas situaciones clínicas en las que es útil monitorizar el flujo sanguíneo periférico en un paciente humano o animal. Por ejemplo, puede ser importante monitorizar el flujo de sangre en el cerebro de un bebé que ha nacido prematuramente, de modo que el tratamiento se pueda iniciar rápidamente en caso de que se detecte un flujo sanguíneo reducido. También puede ser útil monitorizar la microcirculación de un paciente en las horas posteriores a la cirugía vascular para detectar oclusiones de derivaciones periféricas.

Se han utilizado diversas técnicas para analizar el flujo sanguíneo.

15 El documento WO2013/014647 divulga un método y un dispositivo para adquirir una señal de flujo sanguíneo de una arteria y un sistema para medir la presión arterial sistólica utilizando esta información. El documento US2010/0210947 divulga un ensamble de sensor de flujo vascular, que está adherido al cuerpo y que incluye un transductor de ultrasonidos. El documento WO2014/107769 divulga un sistema de monitorización del flujo sanguíneo y presión.

20 Las técnicas para analizar el flujo sanguíneo incluyen exploración con láser Doppler, espectroscopia de infrarrojo cercano y formación de imágenes por ultrasonido Doppler. Sin embargo, dichos análisis deben ser realizados normalmente por un técnico experto, que debe estar presente con el paciente durante todo el proceso. El equipo para llevar a cabo dichos análisis también puede ser muy costoso (por ejemplo, más de un millón de dólares estadounidenses para un sistema de formación de imágenes por ultrasonido 3D). Por tanto, dichas técnicas no son adecuadas para la monitorización desatendida de pacientes en las salas de un hospital.

La presente invención busca proporcionar un mejor enfoque.

30 Desde un primer aspecto, la invención proporciona un sistema para monitorizar el flujo sanguíneo en un paciente, como se reivindica en la reivindicación 1.

Desde un segundo aspecto, la invención proporciona un método de monitorización del flujo sanguíneo en un paciente, como se reivindica en la reivindicación 15.

35 Por tanto, aquellos expertos en la técnica verán que, de acuerdo con la invención, se puede utilizar un transductor de ultrasonidos desenfocado de bajo coste para monitorizar el flujo sanguíneo, cualitativamente, a través de una región en un organismo. Esto contrasta con los enfoques de la técnica anterior que intentan calcular una medida absoluta del flujo sanguíneo en un solo vaso sanguíneo.

40 En otras palabras, en las realizaciones de la presente invención, la medida es proporcional, pero no igual, al flujo de volumen sanguíneo total. Dichos enfoques de la técnica anterior requieren normalmente transductores costosos, sistemas de procesamiento complejos y un operador experto. En cambio, el presente inventor se ha dado cuenta de que los valores de una medida relativa del flujo de volumen sanguíneo dentro de una región se pueden obtener a un coste mucho menor y sin la necesidad de un operador experto, y aún así proporcionar información clínicamente importante sobre el organismo. El inventor se ha dado cuenta adicionalmente de que es posible obtener tales valores sin requerir un sistema de formación de imágenes, porque la medida se puede realizar independientemente del ángulo del transductor con respecto a los vasos sanguíneos en la región (como se explica con más detalle a continuación).

50 El transductor de ultrasonidos es un transductor de un solo elemento. El elemento puede ser un elemento piezoeléctrico. Preferiblemente, el mismo elemento en el transductor de ultrasonidos transmite y recibe ultrasonidos. Esto permite mantener bajo el coste del transductor. El transductor emite ultrasonidos desde una cara plana. La cara plana tiene un ancho (por ejemplo, un ancho máximo, mínimo o medio) que es grande en comparación con el de los transductores de ultrasonido enfocados tradicionales, por ejemplo, que tiene un ancho de al menos 2 mm, 5 mm, 10 mm, 20 mm o más. El transductor transmite preferiblemente energía de ultrasonidos en un rayo sustancialmente uniforme, es decir, que tiene una sección transversal constante en la dirección de propagación (profundidad). El transductor (o una cara de transmisión del mismo) puede tener cualquier forma, pero en un conjunto de realizaciones es circular. Por tanto, puede transmitir un rayo cilíndrico al organismo, por ejemplo, que tiene un diámetro de 10 mm. Al no enfocar el rayo, la intensidad de las transmisiones de ondas planas es sustancialmente uniforme en toda la región; esto permite estimar la medida proporcional al flujo de volumen sanguíneo total (o calcularla, dentro de los límites de precisión del sistema y cualquier ruido u otras fuentes de error). Normalmente, esto no sería posible con un rayo enfocado, cuya intensidad variaría a lo largo de la región y de los vasos sanguíneos individuales. Por tanto, los sistemas de formación de imágenes de flujo sanguíneo por ultrasonidos de la técnica anterior, que utilizan rayos enfocados, solo pueden medir la velocidad de la sangre, en lugar del flujo de volumen total.

Una extensión lateral de la región dentro del organismo se determina preferiblemente por la forma del transductor (o una cara de transmisión del mismo). Una extensión axial de la región (es decir, en la dirección de propagación, también denominada en el presente documento dirección de profundidad) se puede determinar por la duración de cada pulso y por un retardo de tiempo en el que se muestrean las reflexiones, después de la transmisión de cada pulso. Se puede utilizar la sincronización de rango para controlar la extensión axial de la región. En algunas realizaciones, la región tiene una profundidad de entre 0.15 mm y 1 mm.

La presente invención es particularmente adecuada para determinar el flujo sanguíneo cerca del transductor. Esto se debe a que un rayo amplio y desenfocado significa que el reflejo de cada glóbulo es relativamente débil. Por lo tanto, la región puede tener una distancia máxima desde el transductor, en la dirección de propagación, que sea menor que un ancho (por ejemplo, un ancho máximo, mínimo o medio) del transductor, o que no sea más de dos, tres, cinco o diez veces este ancho.

En algunas realizaciones, las reflexiones de los pulsos de onda plana se muestrean desde cada una de una pluralidad de regiones dentro del organismo, preferiblemente a una pluralidad de distancias diferentes del transductor, por ejemplo, de una pluralidad de regiones contiguas o superpuestas por pares. Todas las regiones pueden tener el mismo grosor, que puede estar entre 0.15 mm y 1 mm. La región más alejada del transductor está preferiblemente todavía a una distancia máxima del transductor, en la dirección de propagación, que es menor que un ancho (por ejemplo, un ancho máximo, mínimo o medio) del transductor, o que no es más de dos, tres, cinco o diez veces este ancho. Se pueden determinar series respectivas de valores de la medida proporcional al flujo sanguíneo total a través de la región respectiva para cada una de las regiones.

Los pulsos de onda plana se transmiten preferiblemente a intervalos, preferiblemente a intervalos regulares. Se puede utilizar una frecuencia de repetición de impulsos de alrededor de 10 kHz. Los pulsos transmitidos son preferiblemente pulsos de onda sinusoidal que tienen una frecuencia portadora común. Posiblemente, se podría generar una señal de respuesta de pulso-Doppler a partir de las reflexiones de un solo pulso. Sin embargo, para proporcionar una resolución de profundidad útil, cada pulso debe ser breve y, por lo tanto, normalmente será demasiado corto para permitir que los cambios de frecuencia Doppler se midan a partir de la reflexión de un solo pulso. (El ancho de banda de un solo pulso puede ser normalmente alrededor de 1 MHz, mientras que el desplazamiento Doppler de una célula sanguínea en la región podría ser alrededor de 1 kHz). Por lo tanto, cada valor de la medida proporcional al flujo de volumen sanguíneo total a través de la región se determina preferiblemente a partir de las reflexiones de una pluralidad de pulsos (por ejemplo, alrededor de cincuenta pulsos). Se puede obtener una muestra de cada uno de una pluralidad de pulsos, y esta pluralidad de muestras se puede utilizar luego para generar una señal de respuesta de pulso-Doppler, que se puede procesar para estimar un valor de la medida.

En algunas realizaciones, las señales de respuesta de pulso-Doppler son demoduladas de forma compleja. Las señales de respuesta se desplazan preferiblemente a la banda base. En algunas realizaciones, se puede aplicar una transformada de Hilbert a las señales de respuesta de pulso-Doppler. Las señales de respuesta se pueden filtrar, por ejemplo, para reducir el ruido térmico.

Aunque los pulsos se describen en el presente documento como pulsos de onda plana, el experto apreciará que, en la práctica, el frente de onda puede no ser exactamente plano, por ejemplo, debido a imperfecciones en el transductor, o debido a interferencias (por ejemplo, refracción y difracción) a medida que viajan las ondas, o debido a la extensión finita del frente de onda. Preferiblemente, los pulsos están desenfocados. Preferiblemente, el transductor no tiene lente acústica. La dirección de propagación puede cambiar con el tiempo, por ejemplo, debido a un movimiento intencional o accidental del transductor en relación con el organismo.

La serie de valores de la medida proporcional al flujo de volumen sanguíneo total a través de la región puede comprender dos, tres, diez o más valores. Cada valor se refiere preferiblemente al flujo sanguíneo a través de la región en un punto de tiempo diferente. Estos puntos en el tiempo pueden abarcar un intervalo de más de un minuto, o más de 30, 60, 120 o 240 minutos o más. La serie de valores se monitoriza por un subsistema de monitorización. Se genera una señal si un conjunto de uno o más de los valores satisface un criterio predeterminado, como si un valor cae por debajo de una cantidad umbral (que se puede determinar en relación con uno o más valores anteriores), o si la serie de valores cae más rápido que una tasa de umbral. La señal puede hacer que se active una alarma, por ejemplo, al hacer sonar una alerta audible o enviar un mensaje a través de una conexión de red. El sistema puede ser un sistema de monitorización de pacientes, por ejemplo, para uso junto a la cama en un hospital. La serie de valores se puede monitorizar durante un período de tiempo superior a un minuto, o superior a 30, 60, 120 o 240 minutos o más.

Las señales de respuesta de pulso-Doppler se pueden procesar de cualquier manera adecuada para estimar los valores de la medida proporcionales al flujo sanguíneo total a través de la región. La relación de la medida con el flujo de volumen sanguíneo total a través de la región (es decir, el coeficiente de proporcionalidad) se fija preferiblemente para la serie de valores.

Las reflexiones muestreadas se pueden procesar para eliminar el ruido, o de otras formas, cuando se generan las señales de respuesta. Por ejemplo, para eliminar o atenuar el ruido térmico, el subsistema del controlador se puede configurar para estimar un espectro de potencia relacionado con el ruido térmico, por ejemplo, generado a partir de señales recibidas cuando el transductor de ultrasonido está inactivo (es decir, sin reflexiones), y se puede configurar para restar el espectro de potencia del ruido térmico de un espectro de potencia generado a partir de las reflexiones muestreadas. Dado que el ruido térmico debe ser constante para todas las frecuencias, puede ser suficiente estimar la potencia del ruido térmico y restarlo de un espectro de potencia generado a partir de las reflexiones muestreadas por igual a través de todo el espectro de frecuencias.

En un conjunto preferido de realizaciones, cada valor de la medida se determina a partir de una frecuencia media ponderada en potencia respectiva (o, más generalmente, una frecuencia promedio ponderada en potencia, para cualquier definición adecuada de un promedio) de al menos parte de una de las señales de respuesta de pulso-Doppler. La medida del flujo sanguíneo puede ser igual a la frecuencia media ponderada en potencia, o puede ser una función de la frecuencia media ponderada en potencia. El subsistema controlador se dispone preferiblemente para calcular una frecuencia media ponderada en potencia a partir de una señal de respuesta. Este valor medio se puede calcular sobre la totalidad de una señal de respuesta de pulso-Doppler, o sobre parte de la señal de respuesta (por ejemplo, sobre un rango particular de frecuencias). Un valor que representa una frecuencia media ponderada en potencia se puede almacenar en una memoria, por ejemplo, en la RAM o en un registro del sistema, como parte del procesamiento (este valor puede ser la frecuencia media o puede ser un valor representativo adecuado, tal como el valor redondeado de la frecuencia media o una representación matemáticamente equivalente de la frecuencia media). Se puede calcular un valor de frecuencia media ponderado en potencia respectivo a partir de las reflexiones de una serie respectiva de pulsos de onda plana, por ejemplo, cada más o menos cincuenta pulsos.

La ponderación de potencia se puede aplicar de cualquier manera apropiada, por ejemplo, al multiplicar cada uno de un conjunto de valores de frecuencia o intervalos por una medida de la potencia o amplitud de la señal de respuesta de pulso-Doppler en o en ese valor de frecuencia o intervalo. En algunas realizaciones, una frecuencia media ponderada en potencia se puede calcular como una integral. En otras realizaciones, se puede calcular utilizando autocorrelación.

En algunas realizaciones, el subsistema controlador se configura para integrar, sobre un conjunto de frecuencias, una función del espectro de potencia de una de las señales de respuesta de pulso-Doppler (preferiblemente desplazada a banda base). La función puede ser potencia multiplicada por frecuencia. El espectro de potencia se puede determinar utilizando un análisis de Fourier, por ejemplo, al tomar una transformada rápida de Fourier de la señal de respuesta de pulso-Doppler, después de una demodulación compleja. La función del espectro de potencia se puede integrar en cualquier conjunto adecuado de frecuencias. En algunas realizaciones, se puede integrar en todas las frecuencias en una transformada de Fourier. Sin embargo, en otras realizaciones, el conjunto de frecuencias puede excluir frecuencias en una banda alrededor de cero (correspondientes a frecuencias cercanas a la frecuencia portadora de los pulsos transmitidos antes de la demodulación). Esto se puede lograr al aplicar un filtro de paso alto (por ejemplo, con una frecuencia de corte de entre 50 Hz y 500 Hz aproximadamente) a la señal de respuesta Doppler de pulso, desplazada a banda base. De esta manera, las reflexiones de un "desorden" estacionario o de movimiento lento se pueden filtrar, de modo que solo las reflexiones de los tejidos que se mueven más rápido, tal como la sangre, se incluyan en la integral. Las contribuciones de sangre que se mueve lentamente pueden ser excluidas por dicho filtro de paso alto; sin embargo, la contribución de dicha sangre de movimiento lento al flujo de volumen sanguíneo total a través de la región será normalmente pequeña y, por lo tanto, puede considerarse insignificante.

El conjunto de frecuencias sobre las que se integra la función del espectro de potencia puede incluir únicamente frecuencias positivas (correspondientes a frecuencias superiores a aquellas de los pulsos transmitidos antes de la demodulación), de modo que solo se incluye el flujo en una dirección que tenga un componente hacia el transductor. Alternativamente, el conjunto de frecuencias puede incluir solo frecuencias negativas (correspondientes a frecuencias más bajas que aquellas de los pulsos transmitidos antes de la demodulación), de modo que solo se incluye el flujo en una dirección que tiene un componente alejado del transductor. El sistema se puede configurar para recibir una entrada para limitar selectivamente el procesamiento a solo frecuencias positivas o solo a frecuencias negativas. De esta manera, un médico puede optar por monitorizar el flujo en una sola dirección, lo que puede ser útil si, por ejemplo, una arteria principal en particular es de interés en una región.

En algunas realizaciones, el subsistema controlador se configura para calcular una frecuencia media ponderada en potencia a partir de una señal de respuesta de pulso-Doppler utilizando autocorrelación. El controlador se puede configurar para calcular la frecuencia media ponderada en potencia utilizando una función de autocorrelación de la señal envolvente compleja de parte o toda la señal de respuesta. El controlador puede comprender uno o más multiplicadores complejos conjugados para realizar la autocorrelación. La función de autocorrelación se puede determinar utilizando un desfase de una muestra. La frecuencia media ponderada en potencia se puede calcular al multiplicar la potencia de la señal de respuesta con la función de autocorrelación compleja.

El factor por el cual la medida es proporcional al flujo de volumen sanguíneo total (coeficiente de proporcionalidad) generalmente no se conoce, ya que dependerá del coeficiente de dispersión de la sangre, así como de la atenuación de la onda de ultrasonido entre el transductor y el vaso sanguíneo. Sin embargo, se puede suponer que es constante a lo largo de la serie de valores, lo que permite un análisis significativo de la serie de valores.

En algunas situaciones, la suposición de que la atenuación es constante puede no estar justificada, por ejemplo, si una sonda que contiene el transductor de ultrasonidos se mueve (incluso ligeramente) con respecto al organismo. Por tanto, en algunas realizaciones, el procesamiento de las señales de respuesta de pulso-Doppler comprende compensar la atenuación entre el transductor y la región. Esto se puede hacer al escalar la medida proporcional al flujo de volumen sanguíneo total a través de la región de acuerdo con una estimación de la atenuación. La estimación de la atenuación se puede actualizar a intervalos para permitir el movimiento relativo dinámico del transductor. En algunas realizaciones, el subsistema controlador se configura para aplicar un filtro de paso bajo a una señal de respuesta Doppler de pulso desplazada de banda base y para dividir una estimación de la medida por la potencia de la señal después del filtro de paso bajo. El filtro de paso bajo se puede configurar para transmitir señales de tejido estacionario y de movimiento más lento que rodea los vasos sanguíneos (músculos, paredes de los vasos, etc.) pero para filtrar las señales de la sangre que se mueve más rápido. El filtro puede tener una frecuencia de corte de entre 50 Hz y 500 Hz aproximadamente. (Esto es equivalente a filtrar señales en una banda alrededor de la frecuencia de los pulsos de onda plana transmitidos, si no se realiza una demodulación compleja). El filtro de paso bajo puede ser el complemento del filtro de desorden descrito anteriormente. Debido a que la atenuación afectará normalmente a las reflexiones de alta y baja frecuencia en la misma cantidad, dividir la medida por la potencia de la señal de baja frecuencia debería eliminar el efecto de la atenuación.

En algunas realizaciones, se puede estimar un valor de la medida cada 5 milisegundos, o cada 10 milisegundos, o en algún punto intermedio. Se puede calcular una curva de flujo sanguíneo a partir de una serie de valores, que se pueden generar a partir de períodos de tiempo que se superponen parcialmente. Esta curva de flujo sanguíneo tiene preferiblemente una resolución de tiempo suficiente para el análisis de la forma de onda. El controlador se puede configurar para calcular, a partir de la curva de flujo sanguíneo, un promedio de tiempo sobre una pluralidad de latidos. El controlador se puede configurar para calcular un índice pulsativo y/o un índice resistivo a partir de la curva de flujo sanguíneo. Estos índices están relacionados con la propiedad elástica de los vasos sanguíneos en la región.

Se pueden determinar una pluralidad de series de valores de la medida con diferentes resistencias periféricas. Estos se pueden utilizar para estimar un parámetro proporcional a la adecuación de volumen, por ejemplo, al combinar la forma de onda con un modelo de Wind Kessel.

Datos que representan cualquiera de: la serie de valores proporcionales al flujo de volumen sanguíneo total en una región, una curva de flujo sanguíneo, un índice pulsativo, un índice resistivo, un parámetro proporcional a la adecuación del volumen y cualquier otro valor intermedio o valor de salida, se pueden almacenar en una memoria del sistema, o se pueden emitir a través de una conexión de datos, o se pueden mostrar sobre una pantalla.

El sistema de monitorización del flujo sanguíneo y su subsistema controlador pueden comprender uno o más procesadores, DSP, ASIC, memoria volátil, memoria no volátil, entradas, salidas, etc., como apreciará un experto en la técnica. Algunas o todas las operaciones descritas en este documento se pueden llevar a cabo por, o bajo el control de, software almacenado en una memoria y ejecutar en uno o más procesadores en el controlador o sistema de monitorización. El sistema de monitorización puede ser una sola unidad o puede estar distribuido, por ejemplo, con una o más operaciones realizadas de forma remota desde el organismo vivo, tal como en un servidor remoto. Un módulo de muestreo en el subsistema controlador puede comprender un amplificador y/o un ADC y/o uno o más filtros y/o demoduladores.

En particular, el subsistema controlador puede comprender dos unidades separadas, es decir, una primera unidad y una segunda unidad. La primera unidad puede controlar el transductor y muestrear las reflexiones. La segunda unidad puede estimar la serie de valores a partir de las señales de respuesta de pulso-Doppler. La primera unidad o la segunda unidad pueden muestrear las reflexiones de los pulsos de onda plana. Las dos unidades se pueden comunicar a través de un enlace cableado, tal como un cable USB, o un enlace inalámbrico, tal como una conexión Bluetooth™. En particular, la primera unidad puede enviar datos que representan las señales de respuesta de pulso-Doppler (preferiblemente después del filtrado de paso de banda y la demodulación compleja) a la segunda unidad, preferiblemente de forma inalámbrica. La primera unidad puede comprender una fuente de alimentación, tal como una batería. La primera unidad puede comprender el transductor de ultrasonidos, por ejemplo, dentro de una carcasa común, preferiblemente una carcasa sólida tal como una caja. La primera unidad puede comprender medios para sujetar la primera unidad a un paciente, tal como una correa o una almohadilla o región adhesiva, o cualquier otro sujetador adecuado. La segunda unidad puede comprender una pantalla. La segunda unidad puede ser un teléfono móvil (teléfono celular) o un ordenador tipo tableta u otro dispositivo portátil. Al dividir el sistema de esta manera, la primera unidad puede ser una unidad de sensor portátil, que se puede conectar fácilmente a un paciente sin la inconveniencia de los cables cableados, y puede ser de coste relativamente bajo, porque solo necesita comprender un microcontrolador relativamente básico, mientras que el procesamiento más complejo de las señales de respuesta se puede llevar a cabo en un dispositivo más potente.

Las operaciones descritas en el presente documento no necesitan realizarse necesariamente próximas entre sí. En particular, las señales de ultrasonido reflejadas se pueden adquirir en un primer período de tiempo y luego procesar en un período de tiempo posterior, que puede tener días de diferencia.

5 El presente sistema tiene muchas aplicaciones, por ejemplo, monitorización neonatal, cuidados posoperatorios, monitorización de la circulación cerebral, monitorización de la microcirculación, monitorización de la pérdida repentina de sangre en un entorno de emergencia, etc.

10 El inventor se ha dado cuenta de que el mismo principio se puede aplicar en entornos distintos de la sangre y, por tanto, desde un aspecto adicional, la invención proporciona un sistema para controlar el flujo de fluido, el sistema comprende:

un transductor acústico;
un controlador configurado para:

15 (i) controlar el transductor acústico para transmitir pulsos de onda plana en una dirección de propagación;
(ii) muestrear las reflexiones de los pulsos de onda plana, recibidas en el transductor acústico, desde una región, para generar señales de respuesta de pulso-Doppler; y
20 (iii) procesar las señales de respuesta de pulso-Doppler para estimar una serie de valores, a lo largo del tiempo, de una medida proporcional al flujo de volumen de fluido total a través de la región.

Desde otro aspecto, la invención proporciona un método de monitorización del flujo de fluido, el método comprende:

25 transmitir pulsos acústicos de onda plana en una dirección de propagación;
muestrear las reflexiones de los pulsos de onda plana de una región, para generar señales de respuesta de pulso-Doppler; y
procesar las señales de respuesta de pulso-Doppler para estimar una serie de valores, a lo largo del tiempo, de una medida proporcional al flujo de volumen de fluido total a través de la región.

30 El fluido puede ser cualquier líquido o gas. Los pulsos acústicos pueden ser pulsos de ultrasonidos. Cualquiera de las características opcionales descritas anteriormente también pueden ser características de estos aspectos.

35 Las características de cualquier aspecto o realización descritos en este documento pueden, cuando sea apropiado, aplicarse a cualquier otro aspecto o realización descritos en el presente documento. Cuando se hace referencia a diferentes realizaciones o conjuntos de realizaciones, se debe entender que estos no son necesariamente distintos sino que se pueden superponer.

A continuación, se describirán ciertas realizaciones preferidas de la invención, solo a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos acompañantes, en los que:

40 La Figura 1 es un diagrama de un sistema de exploración que incorpora la invención;
La Figura 2 es un dibujo esquemático de elementos funcionales del sistema de exploración;
La Figura 3 es una sección transversal simplificada a través de un sistema de suministro de sangre y un transductor de ultrasonidos;
45 La Figura 4 es una sección transversal simplificada con el transductor de ultrasonidos en una primera orientación;
La Figura 5 es una sección transversal simplificada con el transductor de ultrasonidos en una segunda orientación; y
La Figura 6 es una sección transversal simplificada y anotada a través de un vaso sanguíneo y un transductor de ultrasonidos.

50 La Figura 1 muestra un sistema 1 de monitorización del flujo sanguíneo basado en ultrasonidos. Incluye un transductor 2 piezoeléctrico de ultrasonidos, una unidad 3 de procesamiento y un dispositivo 4 de visualización. El transductor 2 de ultrasonidos tiene un único elemento activo circular plano, de aproximadamente 10 mm de diámetro, contenido en una carcasa adecuada. Se conecta a la unidad 3 de procesamiento mediante un cable. La unidad 3 de procesamiento se conecta al dispositivo 4 de visualización.

55 El transductor 2 puede transmitir ondas planas ultrasónicas (por ejemplo, como una serie de pulsos) y también puede recibir reflexiones de las ondas, bajo el control de la unidad 3 de procesamiento. El transductor 2 se puede disponer para ser asegurado a un paciente 5 tal como un bebé prematuro, por ejemplo, por una o más correas o almohadillas adhesivas.

60 Un médico o un técnico puede sujetar el transductor 2 a un paciente 5 y luego dejarlo desatendido para que el sistema 1 de monitorización monitorice el flujo sanguíneo microcirculatorio. El sistema 1 de monitorización puede generar datos tales como un gráfico en tiempo real de una curva de flujo sanguíneo sobre la pantalla 4. También puede señalar una alerta si se cumple un criterio predeterminado, como si el flujo sanguíneo desciende rápidamente.
65 La alerta puede mostrarse en la pantalla 4, o de forma audible, o enviarse a otro dispositivo a través de una conexión de red.

El sistema 1 se puede utilizar para monitorizar la circulación cerebral en un bebé prematuro, o para monitorizar la circulación periférica después de una operación, o para muchas otras situaciones en las que los cambios en el flujo sanguíneo pueden proporcionar una indicación útil del estado del paciente 5.

La Figura 2 muestra más detalles del sistema 1. La unidad 3 de procesamiento contiene un microcontrolador (MCU) 6. Alternativamente, este podría ser una o más CPU, DSP u otros medios de procesamiento. Una unidad 7 combinada de transmisor y conmutador de transmisión/recepción en la unidad 3 de procesamiento se conecta al transductor 2. Puede hacer que el transductor 2 transmita pulsos de onda plana (por ejemplo, 10 microsegundos de longitud) a una frecuencia portadora predeterminada (por ejemplo, 2 MHz) y a una tasa de repetición predeterminada (por ejemplo, 10 kHz). Esta unidad 7 transmisora puede cambiar entre un modo de transmisión y un modo de recepción a la tasa de repetición (por ejemplo, 10 kHz), bajo el control del microcontrolador 6, para recibir ecos de cada pulso en el transductor 2. La unidad 7 transmisora emite las reflexiones recibidas a un amplificador 8 de bajo ruido (LNA) en la unidad 3 de procesamiento, que amplifica las señales de reflexión recibidas. El LNA 8 emite a un convertidor 9 analógico-digital (A/D) en la unidad 3 de procesamiento, que muestrea y digitaliza las reflexiones recibidas de cada pulso.

Las reflexiones muestreadas (señales de respuesta de pulso-Doppler) luego se filtran en paso de banda y se demodulan en una unidad 10 de filtro y demodulador compleja en la unidad 3 de procesamiento. Las señales de respuesta de pulso-Doppler demoduladas se pueden enviar al microcontrolador 6 para su posterior procesamiento. El microcontrolador 6 puede calcular estimaciones del flujo de volumen sanguíneo y enviar datos relacionados con el flujo de sangre al dispositivo 4 de visualización (que puede estar separado de la unidad 3 de procesamiento, o puede ser integral a ella), a través de una unidad 11 de entrada/salida (E/S), para mostrar a un usuario.

Alternativamente, las señales de respuesta de pulso-Doppler demoduladas se pueden pasar directamente al dispositivo 4 de visualización externo (que podría ser un teléfono móvil o un ordenador tipo tableta) a través de la unidad 11 de entrada/salida (E/S), y el dispositivo 4 de visualización puede calcular las estimaciones del flujo de volumen sanguíneo a partir de las señales de respuesta. En este caso, la unidad 11 de E/S puede ser una unidad de comunicación inalámbrica, como una radio Bluetooth™.

En una realización alternativa, el transductor 2 de ultrasonidos se puede integrar con la unidad 3 de procesamiento en una carcasa común, en lugar de estar conectado por un cable. La unidad 3 de procesamiento es entonces preferiblemente muy compacta. Se puede alimentar por batería. La unidad 11 de E/S es preferiblemente inalámbrica (por ejemplo, una radio Bluetooth™). De esta manera, la unidad 3 de procesamiento combinada y el transductor 2 forman una unidad de sensor altamente portátil. La unidad de sensor transmite preferiblemente señales demoduladas a un dispositivo 4 de visualización separado, para procesamiento; esto permite que la unidad 3 de procesamiento tenga un microprocesador 6 relativamente básico, lo que permite que se fabrique a bajo coste.

El microcontrolador 6 y/o el dispositivo 4 de visualización procesan las señales de respuesta demoduladas para obtener una serie de estimaciones del flujo de volumen sanguíneo dentro del paciente 5 utilizando una de las técnicas descritas a continuación.

La Figura 3 muestra un sistema 12 de vasos sanguíneos ramificados en sección transversal. El sistema 12 de vasos sanguíneos puede estar unos milímetros o un centímetro o dos por debajo de la superficie de la piel del paciente 5. El transductor 2 de ultrasonidos en el lado izquierdo de la Figura 3 está conectado al paciente 5. Transmite ondas planas en el paciente 5 en un rayo cilíndrico. El eje del cilindro corre de izquierda a derecha en la Figura 3. Las reflexiones de retorno se muestrean después de cada pulso. Se obtiene una muestra para cada uno de un conjunto de volúmenes 13a - 13k de muestra cilíndricos en el paciente 5, con el retraso después de la transmisión del pulso determinando qué tan lejos está cada volumen 13a - 13k de muestra de la cara del transductor 2.

El transductor 2 es un transductor en forma de disco, desenfocado, sin lente acústica, que tiene dimensiones considerablemente mayores que los transductores enfocados o los transductores de matriz de la técnica anterior, por ejemplo, un disco circular con un diámetro de 10 mm. Esto generará un rayo uniforme con sección transversal constante en la dirección de profundidad, por ejemplo, un rayo cilíndrico con un diámetro de 10 mm. La sensibilidad espacial en recepción también será constante dentro del ancho del rayo, de modo que el área de la sección transversal del volumen de muestra será mucho mayor, en comparación con un rayo enfocado. Esto significa que el sistema 1 capturará señales de flujo sanguíneo de un área mucho más grande de lo que podría hacerlo un transductor enfocado, y la ubicación y orientación de la sonda se vuelve menos crítica. Un inconveniente del rayo ancho en comparación con el rayo enfocado es que la señal de cada célula sanguínea individual se vuelve más débil. Esto introduce una limitación en la profundidad máxima que se puede medir. Por tanto, la técnica no es aplicable a vasos profundos.

Las muestras de una serie de pulsos (por ejemplo, 50 pulsos) se recolectan para cada volumen 13a - 13k, y se filtran y demodulan de forma compleja por la unidad 10 demoduladora para dar una respectiva señal de respuesta Doppler de pulso de banda base para cada volumen 13a - 13k cada 5 milisegundos.

Al utilizar una técnica Doppler de múltiple sincronización, la señal se divide en un gran número de señales Doppler, cada una de las cuales representa el flujo sanguíneo a través de un "corte" delgado o volumen 13a - 13k perpendicular al rayo de ultrasonidos. El grosor d de los cortes viene dado por la longitud del pulso transmitido: $d = N * \lambda / 2$, donde N es el número de períodos en el pulso transmitido y λ es la longitud de onda del rayo de ultrasonido. Los valores típicos para el grosor d son de 0.15 mm a 1 mm (por ejemplo, 0.5 mm). Mediante el análisis de frecuencia de la señal Doppler de cada volumen 13a - 13k (por ejemplo, mediante transformada rápida de Fourier), se obtiene un espectro de frecuencia Doppler, donde la densidad de potencia de cada componente de frecuencia viene dada por el número de células sanguíneas con un componente de velocidad específica perpendicular al transductor 2.

Para cada volumen 13a - 13k, el valor del flujo sanguíneo medirá la cantidad de flujo sanguíneo para todos los vasos sanguíneos que pasan ese volumen y proporcionará una medida que es independiente del ángulo entre el rayo de ultrasonido y los vasos sanguíneos. Esto se ilustra en las Figuras 4, 5 y 6.

La Figura 4 muestra el transductor 2 en una primera orientación, con un volumen 13 de ejemplo que cruza el sistema 12 de vasos sanguíneos.

La Figura 5 muestra el transductor 2 en una segunda orientación, con un volumen 13' de ejemplo diferente que cruza el sistema 12 de vasos sanguíneos en un ángulo diferente. Los mismos vasos principales (que representan la mayor parte del flujo sanguíneo) se cruzan en las primera y segunda orientaciones.

La Figura 6 muestra una porción de un vaso principal del sistema 12 de vasos sanguíneos, orientado en un ángulo ϕ con el transductor 2. Suponga que tiene un área de sección transversal de a y que la sangre se mueve a lo largo de la porción en la dirección de la flecha con velocidad v . Entonces, el volumen de sangre en la intersección del volumen 13' de muestra y el vaso sanguíneo principal es $d * a / \cos(\phi)$.

El correspondiente desplazamiento Doppler es $f_d = 2 * v * \cos(\phi) / \lambda$. El espectro de densidad de potencia $P(f_d)$ es proporcional al volumen de sangre.

Significativamente, el siguiente conjunto de ecuaciones (1) demuestra que el producto $P(f_d) * f_d$ es independiente del ángulo ϕ :

$$\begin{aligned} P(f_d) * f_d &= k * [d * a / \cos(\phi)] * [2 * v * \cos(\phi) / \lambda] \\ &= k * (2 * d / \lambda) * (v * a) \\ &= k * (2 * d / \lambda) * q \end{aligned} \quad (1)$$

En el presente documento k es una constante de escala que depende de la atenuación del ultrasonido, y q es el flujo de volumen en el vaso sanguíneo. Si varios recipientes se cruzan con el volumen de la muestra, cada uno de ellos contribuirá al espectro de potencia de acuerdo con la ecuación (1). El flujo de volumen total a través del volumen 13' de muestra se puede calcular al integrar la ecuación (1) en todas las frecuencias del espectro Doppler, como sigue:

$$q = \frac{1}{k} * \frac{\lambda}{2 * d} \int f * P(f) * df \quad (2)$$

Para excluir la influencia del ruido térmico, que será constante para todas las frecuencias, el ruido térmico se puede estimar a partir de la señal cuando se apaga la potencia de transmisión, y restarse del espectro de potencia antes de esta integración.

Tenga en cuenta que esta ecuación (2) es válida incluso cuando la velocidad de la sangre varía a lo largo de la sección transversal del vaso. Esto se puede ver de la siguiente manera: considere dividir la sección transversal en pequeñas subáreas, donde la velocidad es constante, y calcular la suma mediante integración. Tenga en cuenta también que el flujo sanguíneo medido q es independiente del ángulo ϕ . Esto es importante, ya que no hay forma de medir el ángulo del vaso debido a la ausencia de un sistema de formación de imágenes. Se conocen la longitud de onda del ultrasonido λ y el grosor del volumen de la muestra, pero se desconoce la constante de escala k: depende del coeficiente de dispersión de la sangre, así como de la atenuación de la onda del ultrasonido entre el transductor y el vaso sanguíneo. Si el método se utiliza para monitorizar con el transductor 2 en una posición fija con respecto al paciente 5, los cambios en el índice de fluidez instantáneo se pueden medir con precisión. Sin embargo, el método es sensible al movimiento de la sonda y a la variación del contacto acústico con la línea de la piel.

Para satisfacer este problema, la señal del tejido que rodea los vasos sanguíneos (músculos, paredes de los vasos, etc.) se puede utilizar como referencia. A diferencia de la sangre, la señal del tejido circundante no tiene un desplazamiento Doppler, ya que está estacionaria. En la práctica, todavía puede haber pequeñas vibraciones o movimientos que produzcan algún desplazamiento Doppler, pero este desplazamiento es menor que el de la sangre en movimiento. Puede separarse de la señal original con un filtro de paso bajo. La señal de la sangre a velocidades

superiores a un cierto límite se puede extraer mediante un filtro de paso alto. Por tanto, las señales de la sangre a baja velocidad no se incluyen en el cálculo del flujo sanguíneo; esto generalmente no es problemático porque, debido a su baja velocidad, su contribución al flujo total será marginal.

- 5 La potencia de la señal de baja frecuencia, P_{LF} , y de la señal de alta frecuencia se verá igualmente afectada por la atenuación, por lo que el valor de flujo medido se puede hacer independiente de la atenuación por

$$q \sim \frac{1}{P_{LF}} \int f \cdot P(f) \cdot df$$

- 10 En lugar de que el microcontrolador 6 del dispositivo 4 de visualización lleve a cabo estos cálculos integrales, en otras realizaciones, pueden utilizar un enfoque basado en autocorrelación para estimar la frecuencia media ponderada en potencia, que puede reducir la carga computacional. Dicha técnica de autocorrelación se describe en "Abnormalities of left ventricular filling in patients with coronary artery disease: assessment by colour M-mode Doppler technique" by Stugaard M, Brodahl U, Torp H, Ihlen H (Eur Heart J. 1994 Mar;15(3):318-27). En este caso, se estima una medida proporcional al flujo de volumen sanguíneo q al evaluar:

$$q \sim \frac{P_B}{P_{LF}} \arg(R_B)$$

- 15 En el presente documento P_B y R_B son la potencia de la señal y la función de autocorrelación compleja con retraso = 1 muestra.

- 20 Tenga en cuenta que ni el enfoque integral ni el enfoque de autocorrelación proporcionan valores calibrados de índice de fluidez (por ejemplo, en ml/seg). Sin embargo, las variaciones temporales en el flujo sanguíneo a lo largo de cada latido, o secuencias de tiempo más largas, no obstante se pueden monitorizar correctamente utilizando estas medidas proporcionales.

- 25 Estas técnicas se pueden aplicar a vasos sanguíneos grandes (normalmente de 0.2 cm² a 1 cm²), siempre que la sección transversal esté completamente cubierta por el rayo de ultrasonidos. También se pueden aplicar a una red de vasos sanguíneos más pequeños. En ambos casos se estima una medición que es relativamente insensible a los ajustes de la posición y el ángulo del transductor 2 de ultrasonidos y, por lo tanto, puede ser utilizada por personal sin formación especial. También permiten que el sistema 1 se utilice para monitorizar el flujo sanguíneo, sin interferencias sustanciales debido al movimiento, para proporcionar una función de alarma automática por cambios inesperados en la circulación sanguínea.

- 30 Se pueden medir las variaciones a lo largo del ciclo cardíaco, tal como la pulsatilidad u otras respuestas a corto plazo en el flujo sanguíneo a los estímulos. El sistema 1 también se puede utilizar para una monitorización prolongada, siempre que el transductor 2 permanezca en la misma posición. Un ejemplo de esta aplicación es la monitorización del flujo sanguíneo en el cerebro de los bebés prematuros.

- 35 Los bebés prematuros tienen una mayor incidencia de daño cerebral debido a la pérdida de sangre o al suministro de sangre inestable al cerebro. El sistema 1 se puede utilizar para monitorizar el flujo sanguíneo al cerebro, de modo que el tratamiento se pueda iniciar rápidamente en el caso de un suministro sanguíneo reducido. En contraste con el uso de formación de imágenes Doppler color de ultrasonido a través de la fontanela para inspeccionar el flujo sanguíneo a través de la fontanela, que solo se puede realizar esporádicamente y requiere un operador con amplia experiencia, el actual sistema 1 de monitorización del flujo sanguíneo utiliza un transductor 2 Doppler ultrasónico simplificado, pequeño y ligero que captura el flujo sanguíneo de un área relativamente grande debajo de la fontanela. Puede tener conexión inalámbrica a un ordenador tipo tableta o PC. La ubicación y el ángulo del transductor 2 no son críticos, lo que significa que el sistema 1 puede ser operado por un profesional sanitario sin formación especializada en ultrasonido. El sistema 1 es económico de fabricar y ofrece nuevas oportunidades para la monitorización continua de los recién nacidos prematuros en la primera etapa crítica de la vida.

- 40 Se puede obtener una única medición del flujo sanguíneo instantáneo durante un período de 5 milisegundos a 10 milisegundos. Las mediciones repetidas de períodos parcialmente superpuestos permiten que el sistema 1 genere una curva de flujo sanguíneo con suficiente resolución de tiempo para el análisis de formas de onda. A partir de esta curva, luego el sistema 1 puede calcular un promedio de tiempo (por ejemplo, más de 1 a 10 latidos). El índice pulsativo/resistivo, que está relacionado con la propiedad elástica del recipiente, se puede calcular a partir de la forma de onda.

- 45 Al tomar mediciones repetidas con diferente resistencia periférica, el sistema 1 puede utilizar la forma de onda, combinada con un modelo de Wind Kessel, para estimar un parámetro proporcional a la adecuación de volumen. Esto se puede calcular en función de las curvas de flujo de volumen.

60

Aquellos expertos en la técnica apreciarán que la invención se ha ilustrado describiendo una o más realizaciones específicas de la misma, pero no se limita a estas realizaciones; son posibles muchas variaciones y modificaciones, dentro del alcance de las reivindicaciones acompañantes.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema (1) para monitorizar el flujo sanguíneo en un paciente (5), el sistema (1) comprenden:

una primera unidad que comprende un transductor (2) de ultrasonido de un solo elemento tener una cara plana con un ancho que es grande en comparación con aquel de los transductores de ultrasonido enfocados tradicionales, y medios de sujeción adecuados para sujetar la primera unidad al paciente (5); un subsistema (6) controlador; y un subsistema de monitorización,

en el que el subsistema (6) controlador se configura para:

controlar el transductor (2) de ultrasonido de un solo elemento para transmitir pulsos de onda plana en el paciente (5) en una dirección de propagación; probar las reflexiones de los pulsos de ondas planas, recibidas en el transductor (2) de ultrasonido de un solo elemento, desde una región dentro del paciente, para generar señales de respuesta pulso-Doppler; y procesar las señales de respuesta pulso-Doppler para estimar una serie de valores, a lo largo del tiempo, de una medida proporcional, pero no igual, al flujo de volumen de sangre total que pasa a través de la región, y en el que el subsistema de monitorización se configura para monitorizar la serie de valores a lo largo del tiempo y para generar una señal si un conjunto de uno o más de los valores satisface un criterio predeterminado.

2. Un sistema (1) como se reivindica en la reivindicación 1, en el que no hay lente acústica en frente del transductor (2) de ultrasonido.

3. Un sistema (1) como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en el que el transductor (2) de ultrasonido se dispone para transmitir un rayo desenfocado que tiene una sección transversal constante en la dirección de propagación.

4. Un sistema (1) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el subsistema (6) controlador se configura para utilizar la sincronización de rango para controlar una extensión de la región en la dirección de propagación.

5. Un sistema (1) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el subsistema (6) controlador se configura para estimar un espectro de potencia que se relaciona con el ruido térmico y para sustraer el espectro de potencia del ruido térmico desde un espectro de potencia generado a partir de las reflexiones muestreadas.

6. Un sistema (1) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el subsistema (6) controlador se configura para almacenar un valor que representa una frecuencia media ponderada en potencia de al menos parte de una de las señales de respuesta pulso-Doppler en una memoria del sistema.

7. Un sistema (1) como se reivindica en la reivindicación 6, en el que el subsistema (6) controlador se configura para calcular el valor que representa la frecuencia media ponderada en potencia al integrar conjunto de frecuencias, la potencia multiplicada por la frecuencia para la señal de respuesta pulso-Doppler, o al utilizar una función de autocorrelación de una señal envolvente compleja de parte o toda la señal de respuesta pulso-Doppler.

8. Un sistema (1) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el subsistema (6) controlador se configura para determinar cada valor de la medida a partir de una frecuencia media ponderada en potencia respectiva de al menos parte de una de las señales de respuesta de pulso-Doppler.

9. Un sistema (1) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que la medida proporcional al flujo de volumen de sangre total que pasa a través de la región es igual al flujo de volumen de sangre total que pasa a través de la región multiplicado por un coeficiente de proporcionalidad, en el que dicho coeficiente de proporcionalidad depende de un coeficiente de dispersión de sangre en la región y de la atenuación de ultrasonidos entre el transductor (2) de ultrasonido y la región.

10. Un sistema (1) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el subsistema controlador se configura para compensar la atenuación entre el transductor (2) y la región al escalar la medida proporcional al flujo de volumen de sangre total a través de la región de acuerdo con un estimado de dicha atenuación.

11. Un sistema (1) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el subsistema (6) controlador se configura para muestrear las reflexiones de los pulsos de ondas planas desde cada una de una pluralidad de regiones dentro del paciente, y para determinar series respectivas de valores de la medida proporcional al flujo sanguíneo total a través de la respectiva región para cada una de la pluralidad de regiones.

12. Un sistema (1) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el subsistema controlador comprende una segunda unidad (11) separada de la primera unidad; y en el que la primera unidad se configura para

enviar datos que representan las señales de respuesta pulso-Doppler a la segunda unidad a través de un enlace inalámbrico.

5 13. Un sistema (1) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que la cara plana del transductor (2) de ultrasonido de un solo elemento tiene un ancho de al menos 2 mm.

14. Un sistema (1) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que la cara plana del transductor (2) de ultrasonido de un solo elemento tiene un ancho de al menos 5 mm.

10 15. Un método para monitorizar el flujo sanguíneo en un paciente (5) que utiliza un sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, el método comprende:

asegurar la unidad que comprende un transductor (2) de ultrasonido de un solo elemento al paciente (5);
 15 transmitir pulsos de ultrasonido de onda plana en el paciente (5) desde el transductor (2) de ultrasonido de un solo elemento en una dirección de propagación;
 muestrear las reflexiones de los pulsos de ondas planas desde una región dentro del paciente (5), recibidas en el transductor (2) de ultrasonido de un solo elemento, para generar señales de respuesta pulso-Doppler;
 procesar las señales de respuesta pulso-Doppler para estimar una serie de valores, a lo largo del tiempo, de una medida proporcional, pero no igual, al flujo de volumen de sangre total que pasa a través de la región;
 20 determinar si la serie de valores cumple un criterio de alerta predeterminado; y
 señalar una alerta si la serie de valores cumple el criterio predeterminado.

16. Un método como se reivindica en la reivindicación 15, en el que cada valor de la serie de valores se refiere al flujo sanguíneo a través de la región en un punto de tiempo respectivo, y en el que los puntos en el tiempo abarcan un intervalo de más de un minuto.
 25

17. El método como se reivindica en la reivindicación 15 o 16, en el que la región contiene una pluralidad de vasos sanguíneos y en el que la medida es proporcional, pero no igual, al flujo de volumen de sangre total que pasa a través de la pluralidad de vasos sanguíneos en la región.
 30

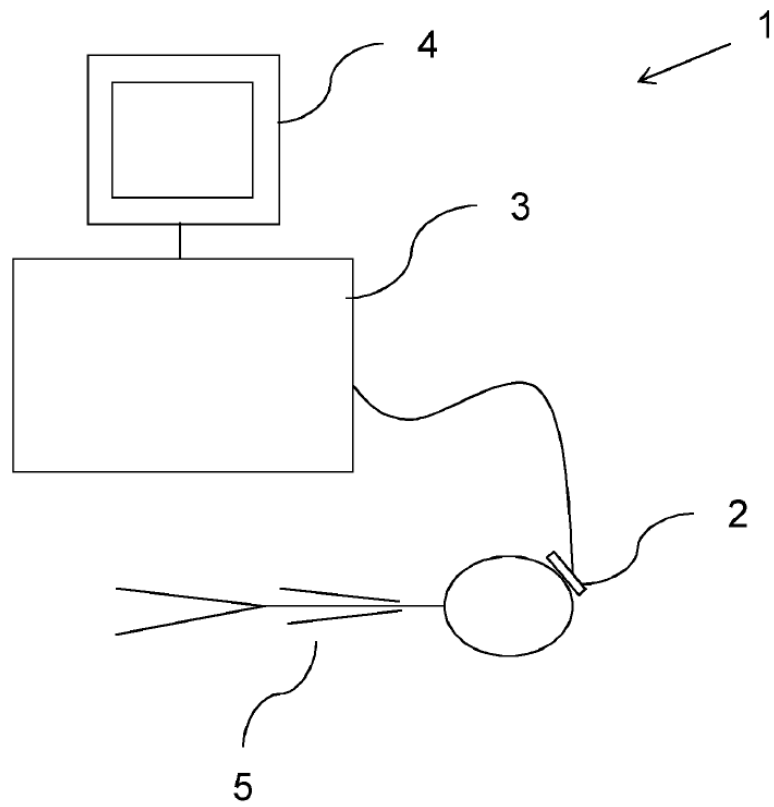


Figura 1

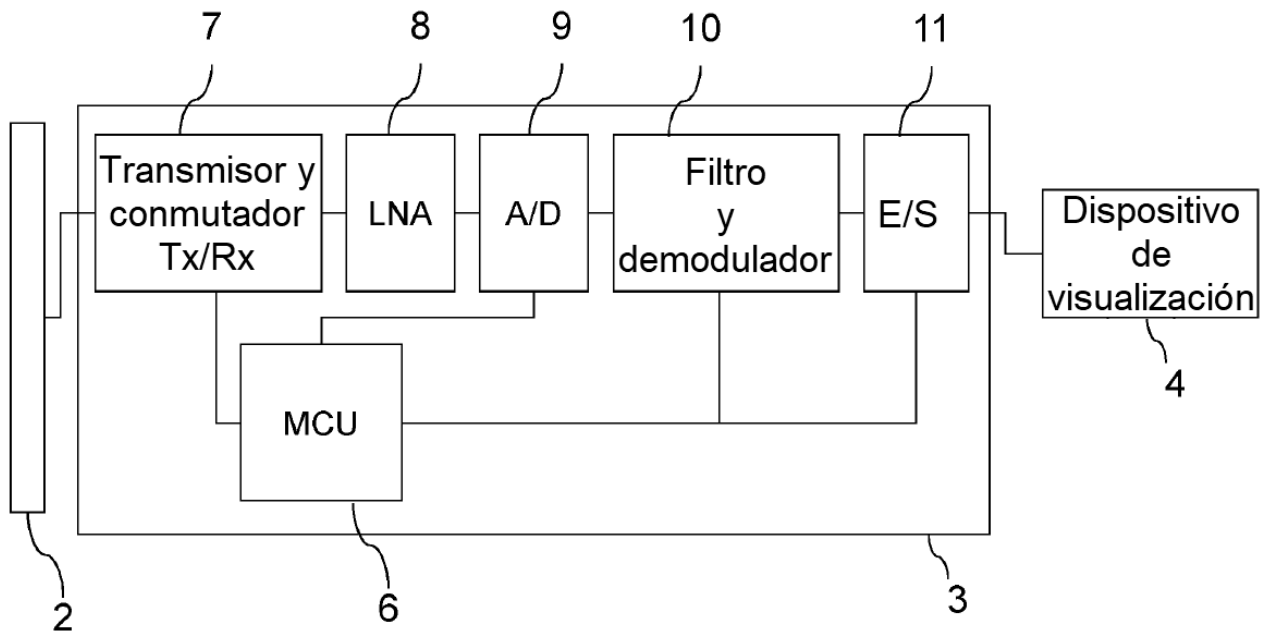


Figura 2

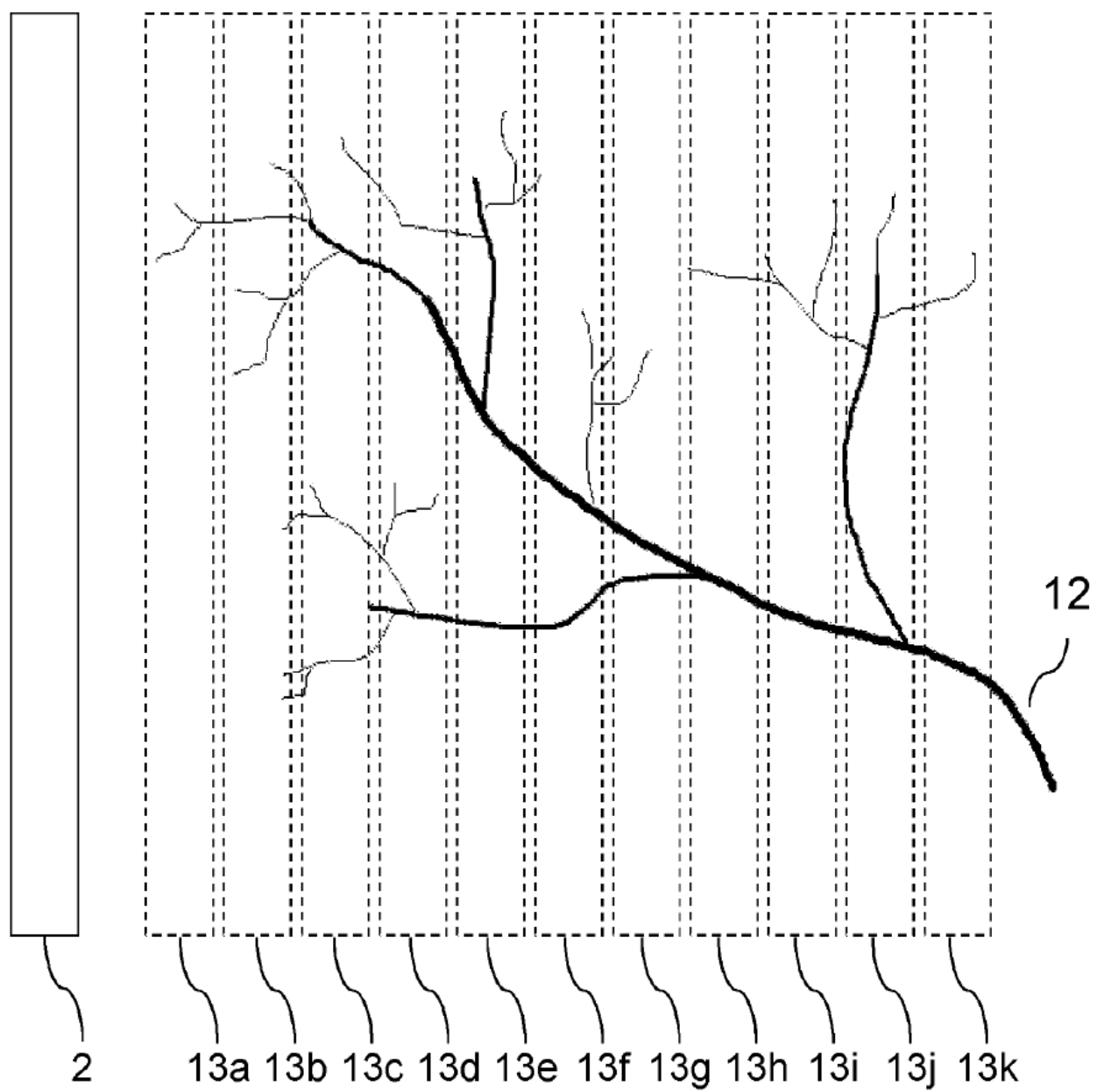


Figura 3

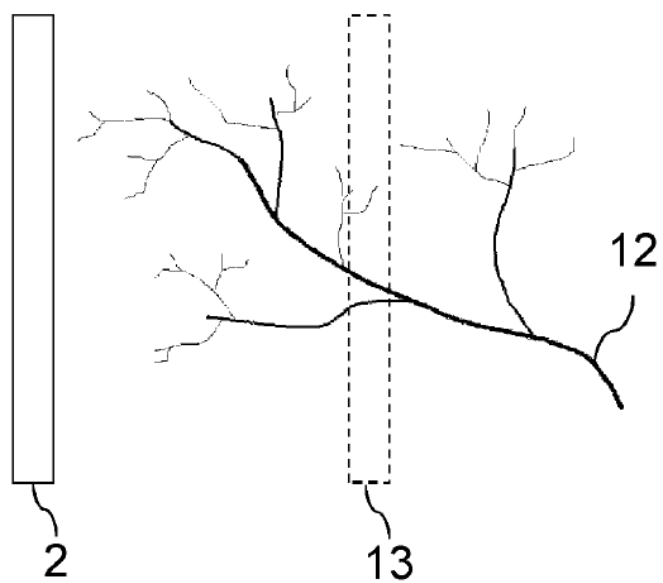


Figura 4

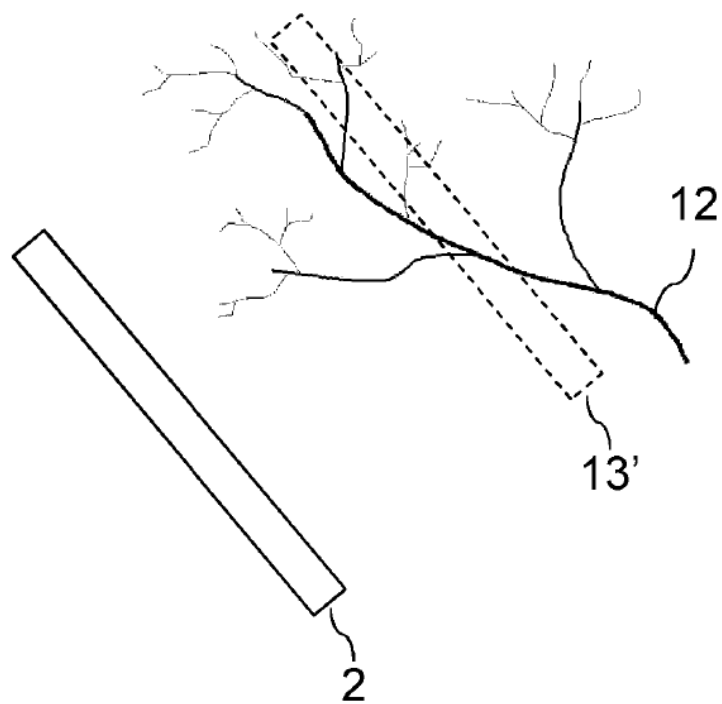


Figura 5

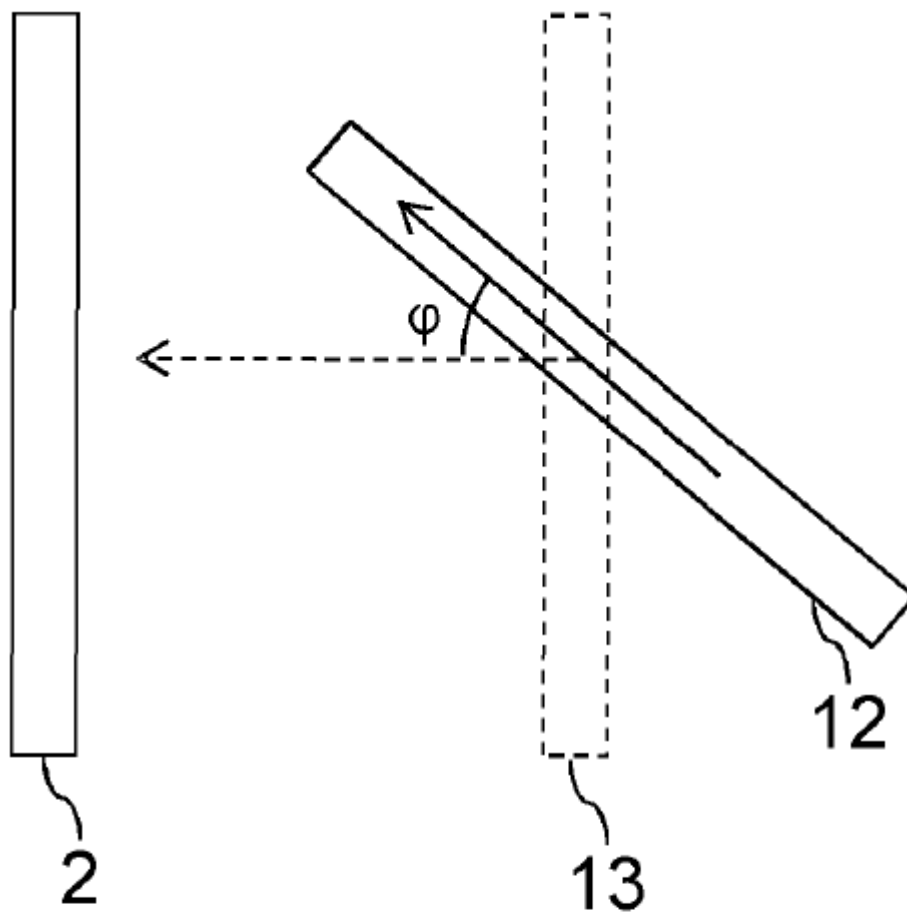


Figura 6