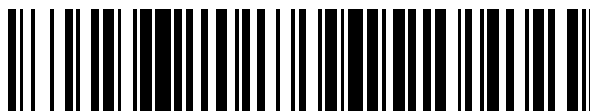


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 500**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2008** **E 08839915 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015** **EP 2211692**

54 Título: **Procedimiento e instrumento de medición no invasiva de la oxigenación/saturación de tejido biológico**

30 Prioridad:

19.10.2007 IT BS20070161

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

21.07.2015

73 Titular/es:

**NIROX S.R.L. (100.0%)
PIAZZA MARTIRI DELLA RESISTENZA 2
25010 ACQUAFREDDA (BS), IT**

72 Inventor/es:

**BANDERA, ANDREA;
DONINI, MAURIZIO y
ROVATI, LUIGI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 541 500 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 e instrumento de medición no invasiva de la oxigenación/saturación de tejido biológico

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al sector de equipos de diagnóstico y, en particular, se refiere a un instrumento no invasivo para medir la oxigenación, que es la relación entre la concentración de oxihemoglobina y desoxihemoglobina en tejido biológico, en particular en el cuerpo humano.

Estado de la técnica

- 10 En general, para evaluar el estado del tejido humano, tal como, por ejemplo, el cerebro o un músculo, también es importante conocer el nivel de oxigenación. En este sentido, ya se encuentran disponibles instrumentos para medir la oxigenación de tejidos.

- 15 El factor importante reside en que el examen a llevar a cabo no sea invasivo. Una técnica de medida está representada mediante la NIRS (espectroscopia de infrarrojo cercano), que consiste en iluminar un tejido con una fuente de luz con longitudes de onda en el intervalo espectral en el infrarrojo cercano (600-1000nm), en detectar la luz difundida por el tejido por medio de un receptor y procesar estos datos para calcular la concentración de oxihemoglobina, hemoglobina desoxigenada y, de esta manera, obtener el estado de oxigenación de un tejido. Esta técnica está basada en la transparencia natural de los tejidos frente a la luz en la región NIR, combinada con el hecho de que los tejidos contienen una serie de cromóforos, que son sustancias que absorben la intensidad de la luz, de interés fisiológico con características de absorción óptica que son diferentes entre sí. En particular, los cromóforos de gran interés son agua, lípidos, oxihemoglobina y desoxihemoglobina. Mientras que algunos de estos, al parecer, son constantes durante un breve periodo, hemoglobina, tanto desoxihemoglobina como oxihemoglobina, tiene una concentración fuertemente relacionada con el metabolismo de tejidos. La luz que incide penetra en los tejidos y experimenta dos procesos principales: difusión (dispersión) y absorción, dependiendo ambos de la longitud de onda de la luz. En la banda espectral de NIR, es dominante la dispersión en comparación con la absorción, lo que se debe principalmente a la hemoglobina.

- 25 Sin embargo, la oxihemoglobina y desoxihemoglobina tienen diferentes espectros de absorción en el NIR, lo que posibilita a las dos formas de hemoglobina medirse de manera independiente; una vez que se ha cuantificado la hemoglobina, se puede determinar el nivel de oxigenación del tejido.

Dado lo anterior, la elección del algoritmo correcto a utilizar para interpretar los datos y, por consiguiente, los procedimientos de calibración y ejecución de los instrumentos, es muy importante.

- 30 Los instrumentos de NIRS, dependiendo del enfoque tecnológico, difieren en las siguientes tipologías:
- Intensidad continua (CW): el tejido se ilumina a diferentes longitudes de onda y/o diferentes distancias fuente-receptor que mantienen constante la potencia emitida (Fig. 1 a);
 - Intensidad modulada o dominio-frecuencia (FD): la luz incidente sobre el tejido se modula en amplitud a frecuencias de entre 100-200 MHz (Fig. 1 b);
 - 35 - Tiempo-dominio (TD): el tejido se ilumina mediante impulsos que tiene una duración temporal del orden de picosegundos (Fig. 1c).

Las elecciones tecnológicas TD y FD, que permiten incluso llevar a cabo una medida directa de los coeficientes de absorción y dispersión y una medida cuantitativa de las concentraciones de oxihemoglobina, desoxihemoglobina e índice de oxigenación del tejido, están caracterizadas por una gran complejidad de ejecución.

- 40 La instrumentación para CW, por otro lado, no permite por sí misma la medición directa del coeficiente de absorción y dispersión; sin embargo, puesto que este enfoque es el más fácil de llevar a cabo, a fin de lograr una medida cuantitativa han aparecido diferentes enfoques; tales como:

- sistemas multidistancia, que usa más distancias desde la fuente y el receptor para medir nivel de oxigenación,
- sistemas de derivadas, que realizan las segundas derivadas en el espectro de absorción para eliminar la contribución de dispersión.

Sin embargo, el primer enfoque está sometido a errores debido a la heterogénea estructura de los tejidos, mientras que con el segundo enfoque no es posible medir la concentración absoluta de oxihemoglobina y desoxihemoglobina.

- 50 También se conoce el procedimiento del pico de absorción que está basado en el hecho de que la absorción de la luz que entra en el tejido y tiene determinadas longitudes de onda, por ejemplo, 980 nm, está principalmente dominado por agua. Sin embargo, este procedimiento se ha teorizado para calcular únicamente los cambios de concentraciones de oxihemoglobina y desoxihemoglobina y no su cuantificación.

El documento US-A-5 720 284 aborda un aparato para medir hemoglobina en el que la luz de diversas longitudes de onda emitida desde fuentes de luz se transmite, sin embargo, a través de tejidos vitales y se convierte en señales eléctricas para calcular los valores de términos de tejido y la concentración de hemoglobina.

- 5 El documento US2006/200014 A1 da a conocer un procedimiento para mediciones ópticas de parámetros deseados de la sangre del paciente efectuado, sin embargo, creando un estado de cese de flujo sanguíneo dentro de la región de medida, durante un periodo de tiempo, y continuando, en dicho periodo de tiempo, con sesiones de medición, cada una de las cuales al menos incluye dos mediciones con diferentes longitudes de onda de luz incidente.

- 10 El objeto de la presente invención es proponer un instrumento y un procedimiento para la cuantificación no invasiva de la concentración de oxihemoglobina y hemoglobina desoxigenada; proporcionando, de esta manera, una medición de la oxigenación/saturación de tejidos biológicos de una manera precisa y a un coste reducido.

Un objetivo adicional es proponer un instrumento particularmente, pero no únicamente, para medir la oxigenación de un músculo, que puede ofrecer una medición cuantitativa del curso de dicha oxigenación, más indicaciones con respecto a la acumulación de ácido láctico.

- 15 Dichos objetivos y ventajas implícitas que derivan de ellos se logran por medio de un instrumento no invasivo para la medida de la oxigenación/saturación de un tejido biológico de acuerdo con la reivindicación 2 por un procedimiento de medida de acuerdo con la reivindicación 1.

Breve descripción de los dibujos

Sin embargo, la invención se ilustrará en más detalle en la descripción que sigue, hecha en referencia a los dibujos adjuntos indicativos y no restrictivos, en los que:

- 20 Las fig. 1a, b y c son indicativas de la tecnología del estado de la técnica mencionado anteriormente;
 La Fig. 2 es un diagrama de flujo de los instrumentos de medida de acuerdo con la invención;
 La Fig. 3 es un diagrama de flujo de la fuente óptica;
 La Fig. 4 es una vista esquemática de la sonda óptica;
 La Fig. 5 es un diagrama de flujo de la unidad de recepción;
 25 La Fig. 6 es una representación esquemática del ciclo de medida;
 La Fig. 7 es un diagrama de flujo del software de control;
 La Fig. 8 es un ejemplo de una traza como se visualiza en un PC; y
 La Fig. 9 muestra un subpaquete de datos.

Descripción detallada de la invención

- 30 De acuerdo con la invención, la teoría del pico de absorción del agua se adoptó en el estudio de la oxigenación de un tejido, llevada a cabo mediante un instrumento optoelectrónico, que, en asociación con una parte de hardware y software de procesamiento de datos y pilotaje relativo puede medir la absorción óptica característica de un material a determinadas longitudes de onda que pertenecen al espectro de infrarrojo cercano (NIR). A partir de estas medidas y en el campo de aplicación particular de tejido biológico (muscular y cerebral), por medio de un procesamiento oportuno de los datos recibidos, se puede obtener un nivel absoluto de la concentración de oxihemoglobina (HbO₂) y desoxihemoglobina (Hb), que posibilita establecer y visualizar en tiempo real la oxigenación/saturación de un tejido.

En un ejemplo de una ejecución, tal como la mostrada en la Fig. 2, el instrumento está compuesto básicamente de:

- una fuente óptica que genera radiación NIR a una intensidad continua necesaria para la medida;
 una sonda óptica que dirige, por medio de una fibra de inyección óptica, la luz generada por la fuente en el tejido
 40 y recibe, por medio de una guía de luz, la luz que abandona el tejido que se está midiendo

Una unidad receptora óptica que convierte la luz procedente del tejido en una señal eléctrica y la amplifica correctamente;

una unidad de control que gestiona la temporización del sistema, el analógico a la conversión digital de las señales de medición y que controla la comunicación con un ordenador personal externo.

- 45 La fuente óptica está compuesta de un número n prefijado de módulos independientes, tres o más, cuya función es generar una radiación de luz oportuna con longitud de onda en el intervalo espectral de NIR.

Cada módulo comprende un diodo láser LD, controlado apropiadamente mediante una señal digital Ldi (con $i=1.2....n$), y un acoplador óptico C que puede acoplar la señal óptica generada en una fibra óptica de salida. Los haces de luz generados por dichos, a continuación, se llevan a un único punto de medida usando un cable de fibra óptica de tipo N a 1.

- 5 La fuente también está equipada con un sistema que puede medir la potencia óptica generada y suministrar una señal de tensión, definida como Power Monitor PM, que es proporcional a la potencia óptica y que se acogerá por la unidad de control.

A fin de poder obtener las concentraciones absolutas de hemoglobina con un instrumento de onda continua que en sí mismo suministraría únicamente una medición de los cambios en las concentraciones, la invención propone un procedimiento basado en el procedimiento del pico de absorción de agua, usando la absorción óptica del agua a una longitud de onda fijada, de 980 nm como referencia para calcular la contribución de la dispersión a la misma longitud de onda. Puesto que el coeficiente de dispersión está linealmente relacionado con la longitud de onda de la luz y que los coeficientes de esta relación se conocen para muchos tejidos, una vez que se haya medido el coeficiente de dispersión a 980nm, se puede calcular para las demás longitudes de onda del sistema.

10 La intensidad de la luz que abandona el tejido a una distancia geométrica dada entre el emisor y receptor es una función de la intensidad óptica de entrada, de la distancia entre el emisor y receptor, del coeficiente de dispersión y del coeficiente de absorción. Una vez que se ha establecido el espectro del coeficiente de dispersión, y otras variables conocidas, es posible calcular el coeficiente de absorción a las demás longitudes de onda. Para implementar este procedimiento de procesamiento es necesario iluminar el tejido con al menos tres longitudes de onda, al menos una de las cuales debe coincidir con un pico de absorción de agua, a 980 nm. Esto apela a la necesidad de tener disponible una fuente óptica con al menos tres módulos emisores de radiación luminosa de diferentes longitudes de onda. De hecho, a fin de mejorar adicionalmente la precisión de la medición es posible usar dos o más fuentes de luz de diferentes longitudes de onda centradas en el mismo número de picos de absorción de agua. En este caso, por ejemplo, el módulo de fuente de luz puede tener al menos cuatro módulos, dos de los cuales con longitudes de onda que coinciden con los picos de agua y los otros dos con longitudes de onda que no coinciden con los picos de absorción de agua.

La sonda óptica -Fig. 4- consiste en una cubierta que contiene un emisor E y un receptor R que se han de poner directamente en contacto con el tejido a examinar, para enviar respectivamente la luz al tejido y para recibir la señal ópticamente atenuada retrodispersada del tejido. El receptor comprende preferentemente una guía de luz líquida, puesto que tiene unas características de gran flexibilidad en comparación con un haz de fibra óptica y posibilita ensanchar el área de recepción, incrementando, de esta manera, la sensibilidad del instrumento. A fin de minimizar las dimensiones, y en particular, el espesor de la cubierta externa se ha estudiado un sistema para desviar y llevar la señal procedente del tejido en el interior de la guía de luz sin tener que usar nudos, que son voluminosos y potencialmente nocivos para la guía de luz.

30 La unidad receptora -Fig. 5- es un subsistema electrónico de alto rendimiento en términos de sensibilidad y proporción de señal-ruido que puede detectar señales ópticas de bajo nivel. Está compuesta por un fotodetector, PD, que puede ser un fotodiodo o un fotodiodo de avalancha, APD, que convierte la señal óptica enviada por la guía de luz líquida en una señal de corriente proporcional a la intensidad de la radiación óptica. Un preamplificador de muy bajo nivel de ruido, PREAMPLI, convierte la corriente en una señal de tensión y la amplifica.

40 La tensión de salida del preamplificador se procesa, a continuación, mediante un bloque de procesamiento analógico, denominado Shaper, que filtra oportunamente la señal y maximiza la proporción de señal frente a ruido; la salida en esta etapa es una señal de tensión, denominada MIS, que es proporcional a la intensidad óptica procedente del tejido. Para hacer que el instrumento sea fácil de usar se han introducido ajustes automáticos. A este efecto, el bloque de Shaper comprende un circuito para el ajuste automático de la ganancia electrónica basada en un potenciómetro digital, que permite adaptar la sensibilidad del instrumento a la medición de los tejidos con diferentes características de absorción y un circuito de compensación del desplazamiento que posibilita minimizar el efecto de la luz externa en tiempo real añadiendo una señal igual a esta, pero de signo opuesto. El bloque de Shaper final se diseñó considerando un impulso ideal rectangular como entrada; por tanto, el circuito de conformación óptimo está caracterizado por una respuesta a un tipo de impulso rectangular, factible con una etapa de integración sincronizada con la señal.

50 El shaper tiene una segunda etapa que amplifica la señal de monitor de potencia PM procedente de la fuente de luz y que genera una señal RIF proporcional a la intensidad óptica inyectada en el tejido. La unidad de control es un sistema digital basado en un microcontrolador que gestiona la temporización de encendido de los láseres y la sincronización del Shaper. También se ocupa de la conversión analógica-digital y muestreo de las señales de tensión MIS y RIF y sus transmisiones digitales al ordenador personal donde el software de control procesa los datos recibidos para obtener las medidas de oxigenación de tejido. La unidad de control es, por tanto, la entidad que regula el ciclo de medida, es decir, todas las operaciones necesarias para obtener todos los datos necesarios para tomar una única medición de oxigenación. La duración del ciclo de medida determina, sin embargo, la frecuencia de medida, es decir, el número de datos de oxigenación un segundo que el sistema puede medir. Gracias a las características de sensibilidad y la proporción de señal-ruido el instrumento puede alcanzar una frecuencia de medida máxima de 40 Hz.

Un ciclo de medida único -Fig.6- consiste en el encendido secuencial de cada diodo láser que genera la luz durante un periodo de tiempo T. Durante este periodo de tiempo T el tejido se estimula mediante una radiación caracterizada por una longitud de onda λ fijada y por una intensidad constante I_i (A); al mismo tiempo, la luz que abandona el tejido, que tiene una intensidad mitigada $I_o(\lambda)$, se mide mediante la unidad receptora. Después del tiempo T, se apaga el láser y la unidad receptora integra durante el mismo tiempo T la señal detectada, con el objetivo de medir el desplazamiento que se ha superpuesto sobre la señal de estimulación.

Una vez que se ha completado el encendido de todos los láseres, el ciclo de medida se detiene con un periodo de espera T_{OFF} durante el que no se estimula el tejido y los datos recibidos se transmiten al ordenador personal.

Este tiempo es necesario a fin de enviar una potencia óptica total de acuerdo con la norma para un uso seguro de láseres, en particular, la exposición máxima permisible de la piel.

Como se muestra en el diagrama de flujo del software de control en la Fig. 7, una vez que comienza, el software de control inicia una interfaz con el PC para posibilitar al usuario fijar los parámetros de medida y visualización, que espera por la señal de INICIO. Cuando llega, el software ajusta automáticamente los parámetros de desplazamiento y sensibilidad del instrumento que interpreta las señales que llegan en determinadas condiciones.

Al finalizar la fase de autoajuste, el instrumento está listo para llevar a cabo la medición en tiempo real, repitiendo el ciclo de medida hasta que recibe una señal de PARADA. Al mismo tiempo, el software recibe los datos suministrados por el instrumento, los procesa como se describe a continuación y visualiza las trazas detectadas en una pantalla de PC. Una vez que se ha recibido una señal de PARADA, el instrumento detiene el ciclo de medida y espera por una nueva orden de INICIO.

En caso de las mediciones de oxigenación de tejido muscular, el usuario puede seleccionar el músculo (músculos superiores o inferiores) en investigación; esto permite al software seleccionar correctamente los parámetros que describen la relación del coeficiente de dispersión con la longitud de onda, puesto que estos parámetros cambian para tejidos diferentes.

Para configurar los parámetros de medida, elegir el tipo de músculo, comenzar e interrumpir el ciclo de medida y visualizar los datos en tiempo real, el instrumento se ha equipado con una interfaz de usuario simple e intuitiva, que visualiza la lectura instantánea y progresión temporal del estado de oxigenación muscular.

Las funciones principales son:

- el ajuste de los parámetros de visualización
- la elección del músculo examinado
- la evaluación y ampliación de las trazas
- el almacenamiento e impresión de la medición
- el cálculo asistido de los parámetros principales se puede medir indirectamente con espectroscopía NIR, en condición de reposo o durante el ejercicio (consumo de oxígeno, flujo sanguíneo, velocidad de desoxigenación, tiempo de recuperación, punto de inflexión, etc.).

En cada ciclo de medida, el software de control recibe un paquete de datos compuesto por n subpaquetes (donde n es el número de la longitud de onda que constituye la fuente). Cada subpaquete está compuesto por dos pares de niveles de tensión con respecto al canal de medición, es decir, la señal eléctrica proporcional a la potencia óptica recibida, y al canal de referencia, es decir, la señal eléctrica proporcional a la potencia óptica enviada. Cada par de niveles de tensión representa la señal medida y el desplazamiento superpuesto en ella como en la Fig. 9.

El procesamiento de los datos está compuesto de dos fases principales:

- Cálculo de la absorción óptica: en esta primera etapa, las señales de tensión se procesan para obtener el valor del nivel de la potencia óptica enviada y el valor de la potencia óptica retrodispersada del tejido
- Cálculo de concentraciones absolutas: en esta etapa, los datos de absorción óptica se procesan por medio de un algoritmo de inversión que calcula las concentraciones absolutas de oxihemoglobina $c[HbO_2]$ y desoxihemoglobina $c[HHb]$, a partir de las que se obtienen la hemoglobina total $c[tHb]=c[HbO_2]+c[HHb]$ y el índice de oxigenación del tejido $TOI=100 \cdot c[HbO_2]/c[tHb]$.

La absorción óptica, expresada en densidad óptica OD (densidad óptica), para cada longitud de onda A, se calcula usando la ecuación:

$$OD(\lambda) = \log\left(\frac{I_i}{I_o}\right)$$

donde I_i representa la intensidad óptica (expresada en mW) incidente sobre el tejido, mientras que I_o representa la intensidad óptica retrodispersada (expresada en mW).

La intensidad incidente sobre el tejido está dada por la ecuación:

$$I_i(\lambda) = k_1(\lambda) * k_2(\lambda) * k_3(\lambda) * (V_{RIF}(\lambda) - V_{OFF,RIF}(\lambda))$$

donde k_1 tiene en consideración la sensibilidad de la fuente de láser, k_2 de la atenuación de la fibra n a 1, k_3 de la amplificación electrónica.

La intensidad retrodispersada del tejido está dada por la ecuación:

$$I_o(\lambda) = k_{m1}(\lambda) * k_{m2}(\lambda) * (V_{MIS}(\lambda) - V_{OFF,MIS}(\lambda))$$

donde k_{m1} tiene en consideración la sensibilidad del módulo del fotodetector, k_{m2} de la amplificación electrónica.

Las constantes k_i y k_{mi} se obtienen mediante la caracterización de cada bloque funcional único del instrumento.

La absorción óptica obtenida de esta manera se corrige, a continuación, mediante una línea recta de calibración, obtenida cuando el instrumento se monta en una serie de muestras de referencia, por medio de la siguiente relación:

$$OD_m(\lambda) = A * OD + B$$

donde A y B son el coeficiente angular y el intercepto específico de cada longitud de onda obtenidos mediante el procedimiento de calibración y OD_m es el nivel de absorción óptica corregido.

Esta curva de corrección hace posible tener en cuenta posibles cambios en la sonda óptica, por ejemplo, en caso de que se deba sustituir o sufra un leve daño, que no ponga en riesgo su funcionamiento, pero que, de alguna manera, modifique el nivel de potencia transmitida o recibida, sin tener que caracterizar de nuevo cada uno de los bloques funcionales.

Respecto al cálculo de las concentraciones absolutas, este paso representa el quid central del procesamiento, que se lleva a cabo mediante el procedimiento del pico de absorción de agua.

Este procedimiento está basado en el uso de una o más longitudes de onda para las que es válida la hipótesis que se corresponde con dicho tono espectral; hay uno o más cromóforos que tienen una concentración conocida y cuya contribución al coeficiente de absorción total es dominante.

Esta teoría que describe la propagación de fotones en NIR en el interior del medio de dispersión, tal como, el tejido muscular, está basada en la ecuación de difusión. Dicha ecuación se puede resolver analíticamente en el caso de geometría simple, tal como, por ejemplo, un medio semifinito y homogéneo, que supone que los fotones cubren una trayectoria aleatoria dominada por el alto nivel del coeficiente de dispersión.

La solución analítica R_T de la ecuación de difusión para un medio semifinito que supone que la fuente de luz emite intensidad continua es como sigue:

$$R_T(d) = \frac{\left[z_o^+ \times \frac{(1 + \mu_{eff} \times \rho^+)}{(\rho^+)^3} \times \exp(-\mu_{eff} \times \rho^+) \right] - \left[z_o^- \times \frac{(1 + \mu_{eff} \times \rho^-)}{(\rho^-)^3} \times \exp(-\mu_{eff} \times \rho^-) \right]}{4\pi}$$

$$z_o^+ = \frac{1}{\mu_s} \quad z_o^- = -(z_o^+ + 2z_e)$$

$$\rho^+ = \sqrt{d^2 + z_o^{+2}} \quad \rho^- = \sqrt{d^2 + z_o^{-2}}$$

$$\mu_{eff} = \sqrt{3\mu_a\mu'_s}$$

$$z_e = 6A_p\mu'_s$$

$$A_p = 3,0846 - 6,5312n + 8,3579n^2 - 5,0828n^3 + 1,1714n^4 \text{ [Eq. 1]}$$

- 5 donde n es el índice de refracción relativo (que es la proporción entre el refracción interno y externo), d es la distancia fuente-receptor, μ_a es el coeficiente de absorción del medio, μ'_s es el coeficiente de dispersión reducido del medio.

Esta ecuación [Eq. 1] proporciona el nivel de reflectancia teórico dependiendo de los diversos parámetros indicados; puesto que los coeficientes de absorción y dispersión se multiplican por ellos, no es posible separar la contribución; por consiguiente, la instrumentación de onda continua típica únicamente puede medir cambios en los cromóforos de interés.

De acuerdo con la invención, para cuantificar la concentración absoluta de oxihemoglobina y desoxihemoglobina, el coeficiente de absorción total a una longitud de onda de 980 nm, calculado como sigue, se debe tener en consideración:

$$\mu_a(980nm) = \alpha_{HbO_2}(980nm) \times c[HbO_2] + \alpha_{HHb}(980nm) \times c[HHb] + \alpha_{H_2O}(980nm) \times c[H_2O]$$

- 15 El procedimiento del pico de absorción de agua está basado en las siguientes suposiciones:

- 1) Con concentraciones típicas de $c[HbO_2]=60\mu M$, $c[HHb]=20\mu M$ y $c[H_2O]=80\%$ de la contribución de agua al coeficiente de absorción a 980nm es predominante;
- 2) El coeficiente de dispersión es linealmente dependiente de la longitud de onda.

- 20 Adicionalmente, para poder comparar la ecuación de difusión [Eq. 1] con una medición experimental, el área y el ángulo de recepción del receptor se deben de tener en cuenta. De hecho, esta ecuación se ha obtenido suponiendo que es puntiforme y tiene un ángulo de recepción de 180°. En una configuración experimental, el receptor está caracterizado por un área de recepción discreta y un ángulo de recepción específico. Para medir esta diferencia, se ha adoptado un procedimiento experimental específico para evaluar una constante de calibración con precisión; este procedimiento explota una serie de mediciones en calibraciones fantasma con propiedades ópticas conocidas.

- 25 Los parámetros de entrada de función son:

- 1) $OD(\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_{n-1}, \lambda_n)$: absorción óptica medida a n longitudes de onda
- 2) d_{SR} : distancia geométrica entre fuente y receptor
- 3) $\alpha_{HbO_2}(\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n)$: coeficientes de extinción específicos para oxihemoglobina a las longitudes de onda requeridas
- 30 4) $\alpha_{HHb}(\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n)$: coeficientes de extinción específicos para desoxihemoglobina a las longitudes de onda requeridas
- 5) $\alpha_{H_2O}(\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n)$: coeficientes de extinción específicos para agua a las longitudes de onda requeridas
- 6) Tipo de tejido: dependiendo de la parte a la que pertenezca (cerebral, músculos superiores o inferiores) se selecciona la pendiente de la relación entre el coeficiente de dispersión y la longitud de onda.
- 35 7) csi : un parámetro que tiene en consideración el área y ángulo de recepción, que difiere de acuerdo con el tipo de receptor
- 8) C_{H_2O} : concentración de agua el nivel de tejido (nivel por defecto de un 80 %)

Las etapas matemáticas para obtener las concentraciones absolutas son:

- 1) Para cada longitud de onda se calcula R_T a disposición como $10^{(-OD)}$
- 40 2) Cada nivel de R_T se multiplica por la constante csi

3) El nivel de μ_a (980nm) se calcula partiendo del coeficiente de extinción específico y a partir de la concentración de agua del tejido (no debería suministrar el software, se usa el instalado por defecto para 80 %)

4) La ecuación [Eq. 1] se invierte con un procedimiento numérico iterativo insertando el nivel de μ_a calculado en la etapa previa, se mide el nivel R_T (980nm) experimentalmente y, por lo tanto, se deduce el coeficiente de dispersión a 980nm

5) El coeficiente de dispersión varía linealmente con la longitud de onda y la pendiente de esta relación depende del tipo de tejido investigado. Usando el coeficiente del nivel de dispersión de 980 nm, también se puede calcular el coeficiente de dispersión de las demás longitudes de onda usando la ecuación:

$$\mu'_s(\lambda_i) = \mu'_s(980nm) + a \times (980 - \lambda_i)$$

6) para cada longitud de onda, salvo para 980nm, teniendo en cuenta el coeficiente de dispersión reducido calculado en la etapa previa, se puede calcular coeficiente de absorción con el nivel de R_T medido experimentalmente y mediante inversión numérica iterativa de la ecuación [Eq. 1].

7) Conociendo los coeficientes de absorción a cada longitud de onda, se puede encontrar la concentración de los cromóforos, de acuerdo con la ley de Lambert-Beer, con una inversión por mínimos cuadrados de la siguiente matriz:

$$\begin{cases} \mu_a(\lambda_1) = \alpha_{HbO_2}(\lambda_1) \times c[HbO_2] + \alpha_{HHb}(\lambda_1) \times c[HHb] \\ \mu_a(\lambda_2) = \alpha_{HbO_2}(\lambda_2) \times c[HbO_2] + \alpha_{HHb}(\lambda_2) \times c[HHb] \\ \vdots \\ \mu_a(\lambda_n) = \alpha_{HbO_2}(\lambda_n) \times c[HbO_2] + \alpha_{HHb}(\lambda_n) \times c[HHb] \end{cases} \quad \mathbf{M}$$

8) Conociendo las concentraciones absolutas de oxihemoglobina $c[HbO_2]$ y desoxihemoglobina $c[HHb]$, se puede encontrar la concentración de hemoglobina total $c[tHb]=c[HbO_2]+c[HHb]$ y el índice de oxigenación del tejido $TOI=100 \times c[HbO_2]/c[tHb]$.

A continuación, estos datos se envían a la unidad de control que genera un gráfico como el de la Fig. 8, que ha de visualizarse en un PC, para ofrecer la evolución continua del estado de oxigenación del tejido que se está examinando.

Este instrumento se estudió, en particular, pero no exclusivamente, para su aplicación en medicina deportiva y para el estudio de la oxigenación de tejido muscular. Para suministrar datos que se pueden usar para la evaluación funcional y configuración de una actividad deportiva se estudió y encontró una relación entre la aparición de acumulación de ácido láctico en la sangre y la forma de la traza de oxigenación. De forma específica, se ha establecido que cuando el nivel de oxigenación disminuye de acuerdo con la curva con una pendiente mayor de un nivel límite fijado, establecido a través de experimentos, se puede observar una acumulación simultánea de ácido láctico. El instrumento se puede equipar con medios de señalización acústicos y/o visuales para advertir al usuario cuando la curva de oxigenación comienza a disminuir con una pendiente cercana al nivel límite, al objeto de calibrar la actividad deportiva. La ventaja es que dicho nivel límite no es teórico y no depende, de ningún modo, de la edad o nivel de entrenamiento del usuario, sino que es absolutamente objetivo y, por tanto, el instrumento proporciona una indicación real y no requiere ninguna configuración distinta a la del tipo de músculo que se está examinando.

El instrumento se puede hacer usando una configuración como la descrita previamente, para usarse, por ejemplo, en un centro médico, en un gimnasio o conectado con un equipo de gimnasia, tal como una cinta ergométrica, una bicicleta ergométrica o demás equipos, para mediciones más precisas, en las que la fuente óptica, unidad receptora y unidad de control están colocadas en el interior de una pieza de equipo conectada a la sonda a aplicar al músculo sometido a prueba y a un PC para ver en tiempo real la evolución de oxigenación, los medios de señalización y las diversas visualizaciones para los ajustes iniciales.

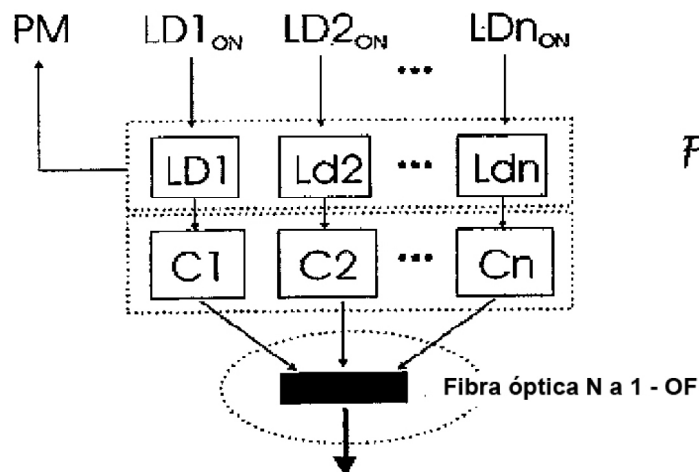
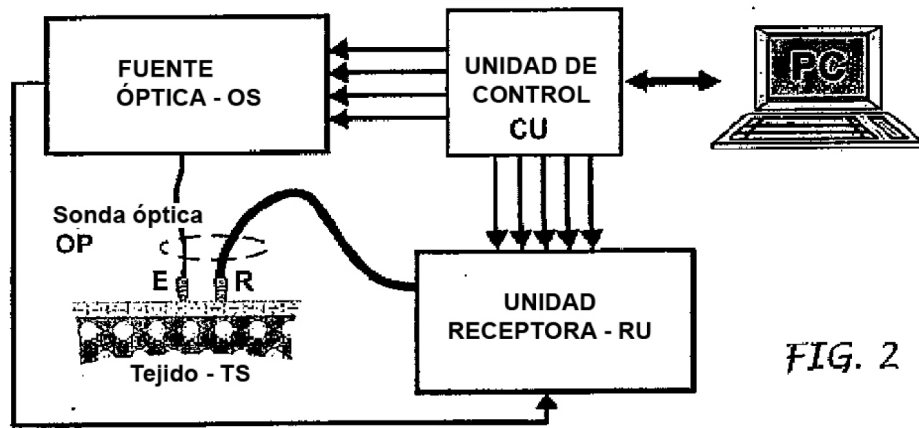
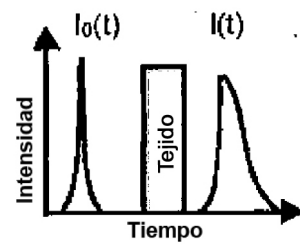
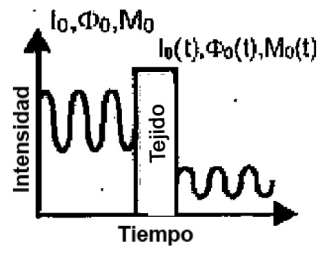
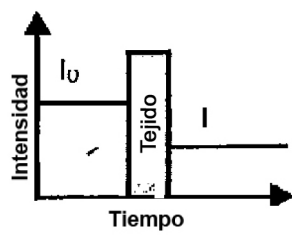
También está programada una versión "portátil" para el uso directo durante una actividad, donde tanto la unidad receptora como fuente óptica están colocadas en el interior de la sonda que se ha de aplicar al músculo que se está examinando, mientras que unidad de control está colocada en una pieza de equipo con dimensiones reducidas, que se comunica, por medio de una conexión con o sin cables, con la unidad receptora y que contienen medios para fijar y visualizar los parámetros iniciales y un señalizador acústico y/o visual. En segundo lugar, esta pieza de equipo se puede conectar a un PC para "descargar" el gráfico de la actividad deportiva y visualizarlo por medio de un software apropiado.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la medida no invasiva del estado de la oxigenación/saturación de un tejido humano o animal (TS) que tiene una concentración de agua dada, tal como, el cerebro o un músculo, que comprende, tras la elección del tejido a analizar, las etapas:

- 5 -proporcionar un instrumento para la medición no invasiva de la oxigenación/saturación de tejido biológico que comprende al menos una fuente óptica (OS) que genera radiaciones luminosas de intensidad continua, una sonda óptica (OP) que comprende un emisor (E) para llevar las radiaciones de luz generadas por al menos una fuente óptica (OS) en una parte del tejido (TS) y un receptor (R) para recibir las radiaciones retrodispersadas del tejido, una unidad receptora (RU) usada para convertir y amplificar una señal óptica procedente de dicho receptor (R) en una señal eléctrica de salida (MIS), en el que la unidad receptora (RU) es un subsistema electrónico para detectar señales ópticas de bajo nivel y comprende un fotodetector (PD) para la conversión de radiaciones ópticas que proceden del tejido al receptor (R) en una señal de corriente proporcional a ellas, un preamplificador (PREAMPLI) para convertir y amplificar la corriente en una señal de tensión, y un bloque de procesamiento analógico (SHAPER) adaptado para filtrar y maximizar la proporción de señal frente a ruido y suministrar una señal de salida proporcional a la intensidad óptica retrodispersada del tejido y que comprende un circuito de ajuste de ganancia para el ajuste automático de la ganancia para adaptar el instrumento para medir tejidos con diferentes niveles de absorción, y un circuito de compensación adaptado para minimizar el efecto de luz externa en tiempo real añadiendo una señal igual a ella, pero de signo opuesto, y una etapa de integración sincronizada con la propia señal, una unidad de control electrónica (CU) adaptada para gestionar las temporizaciones, señales medidas y una interfaz de un ordenador personal externo (PC) a través de un software para el procesamiento de las señales eléctricas recibidas
- 10 para obtener niveles absolutos de la oxigenación del tejido;
- configurar y ajustar el instrumento de acuerdo con el tipo de tejido:
- poner el emisor (E) y receptor (R) de la sonda óptica (OP) en contacto con el tejido (TS);
- 15 - comenzar el ciclo de medida usando una señal apropiada;
- el emisor (E) que emite radiaciones luminosas a una intensidad óptica dada y al menos a tres diferentes longitudes de onda en el espectro de infrarrojo cercano, donde al menos una es 980 nm, correspondiente a un pico de absorción de agua para una iluminación localizada del tejido;
- el circuito de ajuste de ganancia que ajusta automáticamente la ganancia electrónica por medio de un potenciómetro digital, para adaptar la sensibilidad del instrumento al nivel de absorción del tejido examinado, y compensar el desplazamiento por medio de dicho circuito de compensación, para minimizar la intensidad de luz externa añadiendo una señal igual a esta, pero de signo opuesto,
- 20 - el receptor (R) que recibe las radiaciones luminosas retrodispersadas del tejido a una distancia establecida de la zona iluminada;
- 25 - transformar la radiación retrodispersada detectada en una señal eléctrica por medio de dicho fotodetector (PD) y amplificar la señal eléctrica por medio de dicho preamplificador de bajo nivel de ruido (PREAMPLI); la unidad de control electrónica (CU):
- calcular la absorción óptica, expresada en densidad óptica, para cada longitud de onda dependiendo de la intensidad óptica incidente sobre el tejido y
- 30 retrodispersar la intensidad óptica;
- calcular la reflectancia para cada longitud de onda de la radiaciones emitidas;
- multiplicar cada reflectancia por una constante dependiendo del tipo de receptor;
- calcular el coeficiente de absorción a los 980 nm de longitud de onda, de acuerdo con la concentración y coeficiente de absorción específicos del agua;
- 35 - calcular el nivel de reflectancia de acuerdo con la teoría migración de fotones en tejidos y con dependencia de su dispersión en el interior del tejido;
- invertir el procedimiento de calcular la reflectancia en base al coeficiente y la reflectancia medida a la longitud de onda de 980 nm para recuperar el coeficiente de difusión (dispersión) en el tejido a dicha longitud de onda;
- usar el coeficiente de dispersión calculado para deducir el coeficiente de dispersión de las demás longitudes de onda también;
- 40
- 45
- 50

- invertir el procedimiento de cálculo de la reflectancia sobre la base del coeficiente de dispersión calculado y la reflectancia medida para cada longitud de onda para recuperar el coeficiente de absorción para cada longitud de onda;
 - calcular las concentraciones absolutas de oxihemoglobina y desoxihemoglobina, de acuerdo con la ley de Lambert-Beer usando el coeficiente de absorción calculado previamente;
 - calcular la concentración absoluta de hemoglobina total como una suma de las concentraciones de oxígeno en hemoglobina y desoxihemoglobina y el índice de oxigenación del tejido como la proporción de la concentración de oxihemoglobina frente a la concentración de hemoglobina total;
 - memorizar y posiblemente visualizar en tiempo real en la pantalla de un ordenador personal (PC) las concentraciones calculadas.
2. Un instrumento para la medición no invasiva del estado de la oxigenación/ saturación de tejido biológico bien de un tejido humano o animal, tal como, el cerebro o un músculo, mediante el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende al menos una fuente óptica (OS) que genera radiaciones luminosas de intensidad continua, una sonda óptica (OP) que comprende un emisor (E) para llevar las radiaciones de luz generadas por al menos una fuente óptica (OS) en una parte del tejido y un receptor (R) para recibir las radiaciones retrodispersadas del tejido, una unidad receptora (RU) usada para convertir y amplificar la señal óptica procedente de dicho receptor (R) en una señal eléctrica de salida (MIS), en el que la unidad receptora (RU) es un subsistema electrónico para detectar señales ópticas de bajo nivel y comprende un fotodetector (PD) para la conversión de radiaciones ópticas que proceden del tejido al receptor (R) en una señal de corriente proporcional a ellas, un preamplificador (PREAMPLI) para convertir y amplificar la corriente en una señal de tensión, y un bloque de procesamiento analógico (SHAPER) adaptado para filtrar y maximizar la proporción de señal frente a ruido y suministrar una señal de salida proporcional a la intensidad óptica retrodispersada del tejido y que comprende un circuito de ajuste de ganancia para el ajuste automático de la ganancia para adaptar el instrumento para medir tejidos con diferentes niveles de absorción, y un circuito de compensación adaptado para minimizar el efecto de luz externa en tiempo real añadiendo una señal igual a ella, pero de signo opuesto, y una etapa de integración sincronizada con la propia señal, una unidad de control electrónica (CU) adaptada para gestionar las temporizaciones, señales medidas y una interfaz de un ordenador personal externo (PC) a través de un software para el procesamiento de las señales eléctricas recibidas para obtener niveles absolutos de la oxigenación del tejido para visualizar en tiempo real los niveles absolutos obtenidos, en el que la fuente óptica (OS) está compuesta de al menos tres módulos ópticos independientes (LD1 +C1, LD2+C2, ..., LDn+Cn) para la emisión de diferentes radiaciones luminosas respectivas con longitudes de onda que pertenecen al espectro de infrarrojo cercano, donde al menos una de dichas radiaciones se corresponde con un pico de absorción de agua a 980 nm, y donde el emisor (E) y receptor (R) están a una distancia fijada de acuerdo con el nivel de potencia de la fuente óptica.
 3. Un instrumento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la fuente óptica (OS) comprende cuatro módulos ópticos independientes, siendo dos de los cuales para emisión de radiaciones luminosas con longitudes de onda correspondientes con picos de absorción de agua respectivos y siendo dos de los cuales para una emisión de radiación de luz respectiva con longitudes de onda no correspondientes con los picos de absorción de agua.
 4. Un instrumento de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, en el que cada módulo óptico de la fuente óptica (OS) comprende un diodo láser (LD), controlado por una señal digital, un acoplador óptico (C) para acoplar las señales ópticas generadas en una fibra óptica (OF), para enviar todas las señales que abandonan cada módulo a un único punto, y un sistema para medir la potencia óptica generada para suministrar una señal de tensión de salida proporcional a la unidad de control electrónica (CU).
 5. Un instrumento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el receptor (R) incluye una guía de luz líquida (LG) para incrementar el área de recepción y sensibilidad del instrumento.
 6. Un instrumento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que el emisor y receptor ópticos están sobre el mismo soporte y la fuente óptica y la unidad receptora están colocadas en el interior de la sonda óptica, comunicándose la unidad receptora con la unidad de control electrónica por medio de una conexión alámbrica o inalámbrica.
 7. Un instrumento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, para su uso, en combinación con dispositivos de visualización y/o dispositivos de alarma acústicos y/o visuales indicativos de niveles extremos de la evolución de oxigenación, en el seguimiento de la evolución de oxigenación incluso en tiempo real durante una actividad deportiva.



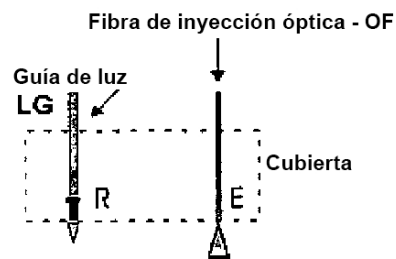


FIG. 4

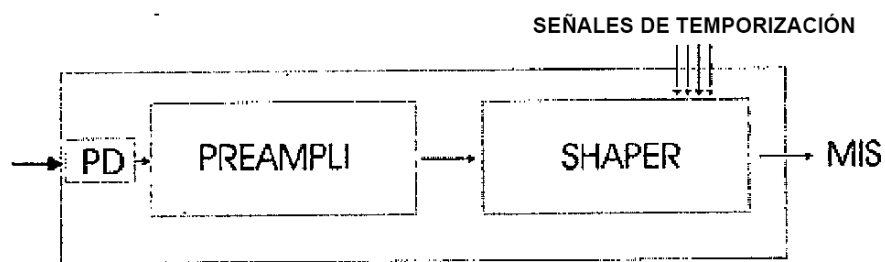


FIG. 5

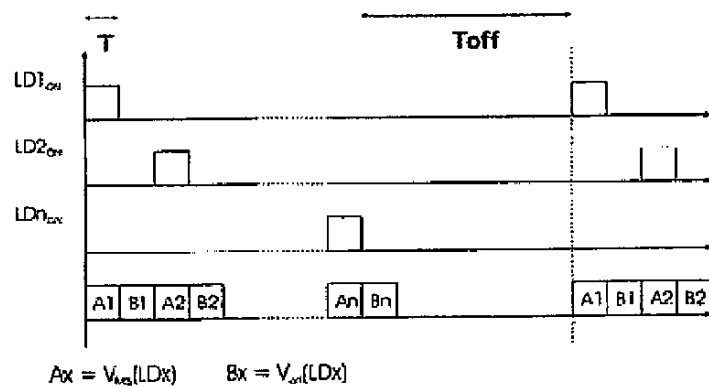


FIG. 6

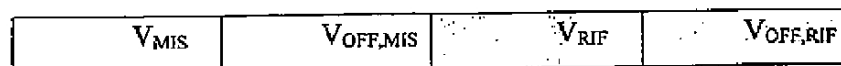


FIG. 9

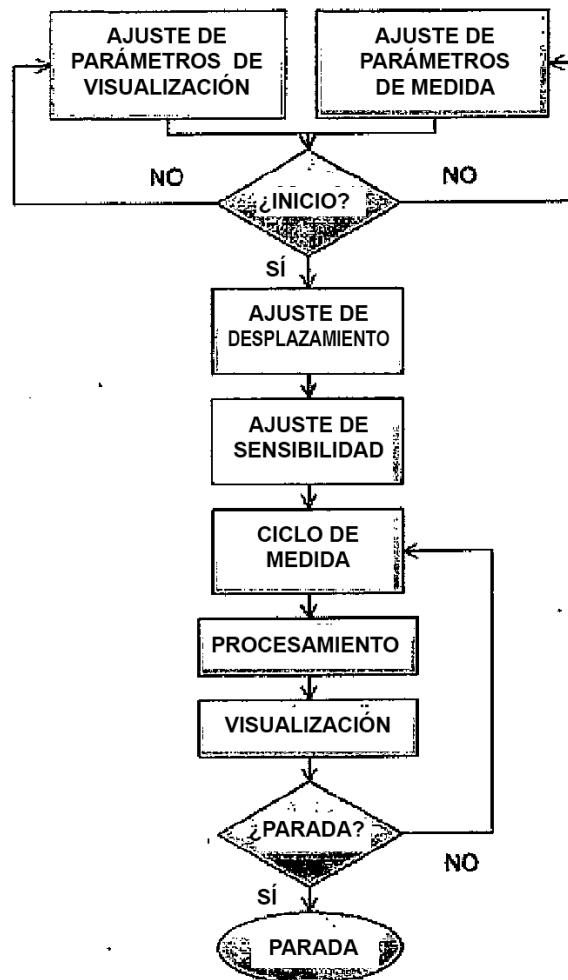


FIG. 7

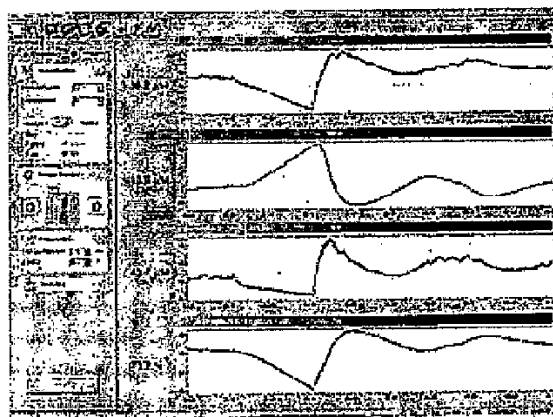


FIG. 8