

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 907 287**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2015 PCT/US2015/042283**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2016 WO16015052**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2015 E 15824495 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.12.2021 EP 3171766**

54 Título: **Aparato para imagenología y diagnóstico *in vivo***

30 Prioridad:

**25.07.2014 US 201462029007 P**

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

**22.04.2022**

73 Titular/es:

**THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION  
(100.0%)  
55 Fruit Street  
Boston, MA 02114, US**

72 Inventor/es:

**WANG, HAO;  
GARDECKI, JOSEPH A. y  
TEARNEY, GUILLERMO J.**

74 Agente/Representante:

**ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María**

**ES 2 907 287 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

Aparato para imagenología y diagnóstico *in vivo*

5 **CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN**

La presente descripción se refiere a imagenología médica, y, más particularmente, a realizaciones ejemplares de aparatos, procedimientos y aparatos para imagenología y diagnóstico, e incluso más particularmente, por ejemplo, para imagenología molecular de inflamación y estrés oxidativo mediante autofluorescencia de infrarrojo cercano (NIRAF - Near Infrared Autofluorescence),

**INFORMACIÓN DE ANTECEDENTES**

La imagenología molecular está atrayendo la atención de la investigación, que puede revelar expresiones moleculares importantes en el cuerpo humano, tales como, por ejemplo, inflamación, estrés oxidativo (ver, p.ej., Ref. 2), vía de señalización celular, actividades enzimáticas, etc. La información molecular puede ser importante para el diagnóstico de diversas enfermedades, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurodegenerativas y las enfermedades oftalmológicas. Las herramientas de imagenología médica utilizadas clínicamente, como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), el ultrasonido (IVUS), la tomografía de coherencia óptica (TCO), pueden adquirir información morfológica de las estructuras anatómicas, pero se limitan a la detección de información molecular. Como herramientas de imagenología de función clínicamente utilizadas, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de un solo fotón (SPECT) se basan en radiofármacos medicinales, que tampoco están dirigidos a detectar información molecular nativa de las estructuras anatómicas.

Para obtener imágenes de biomarcadores de inflamación en el tejido, por ejemplo, se pueden emplear reactivos exógenos para marcar diferentes receptores celulares y especies moleculares dentro del cuerpo humano, tal como flujo sanguíneo y órganos lumbales. Por ejemplo, los tintes fluorescentes de infrarrojo cercano (NIRF) están diseñados específicamente para etiquetar células, químicos y enzimas asociadas con la inflamación, tales como macrófagos, fibrina y cisteína proteasa. Sin embargo, la toxicidad, la absorción y la eliminación de dichos reactivos pueden causar un alto riesgo potencial para la seguridad y la salud de los pacientes. La aprobación regulatoria de reactivos exógenos puede llevar mucho tiempo e inhibir significativamente la aplicación clínica.

Los procedimientos de imagenología endógena también se están investigando intensamente, tales como autofluorescencia ultravioleta/visible, fluorescencia de resolución temporal/imagenología de vida útil de fluorescencia, espectroscopía de infrarrojo cercano (NIRS), espectroscopía de reflectancia difusiva y espectroscopía Raman. Si bien estas técnicas ejemplares pueden detectar determinada información química, tal como, p. ej., colesterol, éster de colesterol, colágeno y elastina, pueden no ser suficientes para evaluar biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo. Por lo tanto, es difícil correlacionar la información proporcionada por las modalidades de imagenología endógena anteriores con la inflamación y el estrés oxidativo directamente.

El artículo "Intra-arterial catheter for simultaneous microstructural and molecular imaging *in vivo*", escrito por Hongki Yoo y col. y publicado en "Nature Medicine", vol. 17, no. 12, páginas 1680 - 1684, se refiere a un catéter intra-arterial de doble modalidad para imagenología microestructural y molecular simultánea *in vivo* utilizando una combinación de imagenología de dominio de frecuencia óptica (OFDI - Optical Frequency Domain Imaging) e imagenología de fluorescencia de infrarrojo cercano (NIRF).

El artículo de revisión "Intravascular near-infrared fluorescence molecular imaging of atherosclerosis", escrito por Arun K, Thukkani y col. y publicado en el "American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging", 2013, vol. 3(3), páginas 217 - 231, se refiere a nuevas modalidades de imagenología para identificar mejor placas ateroscleróticas vulnerables antes de sus graves consecuencias de infarto de miocardio, muerte súbita y accidente cerebrovascular.

El artículo "Two-Dimensional Intravascular Near-Infrared Fluorescence Molecular Imaging of Inflammation in Atherosclerosis and Stent-Induced Vascular Injury", escrito por Farouc A. Jaffer y col. y publicado en el "Journal of the American College of Cardiology", vol. 57, no. 25, páginas 2516 - 2526, se refiere a un catéter de imagenología 2D de retroceso automático giratorio para la visualización de imagenología NIRF intravascular en 360°.

El artículo "Real-Time Catheter Molecular Sensing of Inflammation in Proteolytically Active Atherosclerosis", escrito por F. A. Jaffer y col. y publicado en "Circulation", vol. 118, no. 18, páginas 1802 - 1809, se refiere a un diseño de catéter NIRF que se basa en un alambre guía clínico de la arteria coronaria.

El artículo "Dual modality instrument for simultaneous optical coherence tomography imaging and fluorescence spectroscopy", escrito por Jennifer Kehlet Barton y col. y publicado en el Journal of Biomedical Optics, páginas 618 a 623, se refiere a un dispositivo de doble modalidad que combina las capacidades de imagenología anatómica de la

tomografía de coherencia óptica (TCO) con las capacidades funcionales de la espectroscopía de fluorescencia inducida por láser (LIF).

5 El documento WO 2010/054330 A2 se refiere a colorantes simétricos de carbocianina y precursores de colorantes útiles para la microscopía de fluorescencia.

10 Por consiguiente, puede haber una necesidad de abordar y superar al menos dichas deficiencias descritas anteriormente en esta invención. Por ejemplo, esto se puede hacer, p. ej., proporcionando otra modalidad de imagenología (p. ej., molecular libre de etiquetas) para detectar una inflamación en el tejido.

Esta necesidad se satisface mediante el objeto de la reivindicaciones independientes.

### **RESUMEN DE REALIZACIONES EJEMPLARES**

15 Abordar y/o superar los problemas y/o deficiencias descritos anteriormente , realizaciones ejemplares de dispositivo, procedimiento y aparato para determinar información molecular asociada con eventos fisiológicos importantes tales como inflamación y estrés oxidativo usando autofluorescencia de infrarrojo cercano (NIRAF). Por ejemplo, dicho aparato, dispositivo y procedimiento se puede emplear para detectar placas ateroscleróticas vulnerables usando NIRAF.

20 De acuerdo con una realización ejemplar de la presente descripción, se pueden proporcionar aparatos, dispositivos y procedimientos para detectar la presencia de autofluorescencia natural a partir de características anatómicas que se han modificado mediante procedimientos oxidativos de origen natural dentro del cuerpo que incluyen el procedimiento de inflamación.

25 Por ejemplo, la autofluorescencia excitada usando luz u otra radiación electromagnética, en la región roja e infrarroja cercana del espectro óptico se puede producir automáticamente en tejidos biológicos o en la modificación de tejidos biológicos, donde la modificación puede ser el resultado del estrés oxidativo y la actividad inflamatoria.

30 NIRAF se puede generar por la absorción óptica de la luz por los tejidos biológicos, que a continuación pueden volver a irradiar la luz por NIRAF u otra radiación electromagnética a una longitud de onda más larga que la luz de excitación.

35 Una de las características ejemplares de la NIRAF es que la radiación/salida utilizada y/o producida de este modo se proporciona en una región de longitud de onda donde la hemoglobina y el agua tienen secciones transversales de baja absorción molecular.

Esta característica ejemplar facilita una penetración más profunda de la excitación de la NIRAF y una mejor transmisión de la emisión de NIRAF de retorno, y puede reducir el riesgo de daño tisular biológico.

40 Debido a una baja absorción óptica por parte del agua y la hemoglobina, el espectro de NIRAF puede proporcionar una cantidad baja de atenuación dependiente de la longitud de onda. Los niveles de señal de NIRAF se pueden correlacionar directamente con la concentración del resto de autofluorescencia. Es posible que no se requieran procedimientos, aparatos y dispositivos ejemplares adicionales requeridos para corregir la dependencia de la longitud de onda de la absorción, tal como espectroscopía de reflectancia difusa, para recuperar el espectro de NIRAF intrínseco para producir un resultado válido desde el punto de vista diagnóstico.

Una característica ejemplar de la NIRAF es que se puede lograr un resultado válido desde el punto de vista diagnóstico sin el requisito de detección de longitud de onda múltiple y procedimientos de procesamiento espectral adicionales.

50 Una selección ejemplar de longitud de onda de NIRAF puede reducir las señales de fluorescencia de interferencia de proteínas estructurales y otras moléculas autofluorescentes biológicas conocidas tales como NADH y FAD. Mediante el uso del procedimiento de NIRAF ejemplar, es posible detectar placas ateroscleróticas que contienen material necrótico con alta sensibilidad y especificidad contra placas ricas en lípidos, por ejemplo, que no son necróticas, y otras placas ateroscleróticas.

55 Una característica ejemplar de la señal de NIRAF es que la señal puede estar relacionada con modificaciones de proteínas y lipo-proteínas a través del mecanismo de estrés oxidativo.

Los enlaces cruzados de ditirosina pueden ser una característica ejemplar que puede producir la señal de NIRAF.

60 De acuerdo con una realización ejemplar de la presente descripción, la implementación de los procedimientos, aparatos y dispositivos de NIRAF ejemplares puede combinarse con otras modalidades de imagenología estructural tales como OCT, OFDI, SD-OCT, TD-OCT, SECM, SEE, fotoacústica, endoscopia confocal, ultrasonido, angioscopia, broncoscopia , colonoscopia y eye-box. Los datos de NIRAF se pueden analizar por intensidad, relación espectral, por

ejemplo, entre 2 o más bandas, análisis de componentes principales, mínimos cuadrados lineales, transformación de ondículas, máquinas de vectores de soporte y/o redes neuronales.

5 De acuerdo con realizaciones ejemplares adicionales de la presente descripción, mediante el uso del resultado del análisis de NIRAF, se pueden obtener predicciones diagnósticas mediante el uso de regresión logística, análisis discriminante, análisis de conglomerados, análisis de factores y otras herramientas de decisión supervisadas y no supervisadas.

10 Por lo tanto, se puede proporcionar un procedimiento y aparato ejemplar para diagnosticar o caracterizar una inflamación dentro de una estructura anatómica según una realización ejemplar de la presente descripción. Por ejemplo, usando al menos una disposición de fuente, es posible proporcionar al menos una primera radiación electromagnética a la estructura anatómica a al menos una primera longitud de onda in vivo. Con al menos una disposición de detector, es posible detectar al menos una segunda radiación electromagnética a al menos una segunda longitud de onda proporcionada desde la estructura anatómica. La segunda radiación puede estar asociada con la primera radiación, y la primera longitud de onda puede ser más corta que la segunda longitud de onda. La segunda radiación puede proporcionarse desde la estructura anatómica debido a al menos un cambio en la estructura anatómica causado por la inflamación sin proporcionar una sustancia de fluorescencia artificial. Se puede utilizar al menos una disposición informática para determinar al menos una característica de la estructura basada en la segunda radiación para diagnosticar o caracterizar la inflamación dentro de la estructura anatómica.

20 De acuerdo con otra realización ejemplar de la presente descripción, se pueden proporcionar el aparato y el procedimiento. Por ejemplo, un catéter puede configurarse y estructurarse para insertarse en un vaso sanguíneo. Con una disposición de fuente de energía, es posible proporcionar al menos una primera radiación luminosa a través del catéter hasta el vaso sanguíneo a al menos una primera longitud de onda. Además, con una disposición de detector, es posible detectar al menos una segunda radiación luminosa a través del catéter a al menos una segunda longitud de onda que es diferente de la primera longitud de onda. La segunda radiación luminosa puede basarse en una autofluorescencia de al menos una parte del vaso sanguíneo que se ve impactada por la al menos una primera radiación luminosa.

30 Además, con una disposición informática, es posible determinar al menos una característica del vaso sanguíneo basado en la segunda radiación luminosa para diagnosticar o caracterizar al menos una característica del vaso sanguíneo.

35 De acuerdo con aun otra realización ejemplar de la presente descripción, se pueden proporcionar 5 aparatos y procedimientos. Por ejemplo, un catéter configurado y estructurado para insertarse en un vaso sanguíneo. Con una disposición de fuente de energía, a través del catéter, se puede proporcionar al menos una primera radiación luminosa al vaso sanguíneo a al menos una primera longitud de onda que está entre 550 nm y 800 nm. Con una disposición de detector, es posible detectar, a través del catéter, al menos una segunda radiación luminosa a al menos una segunda longitud de onda que está entre 640 nm y 900 nm. La segunda radiación luminosa puede basarse en una autofluorescencia de al menos una parte del vaso sanguíneo que se ve impactada por la primera radiación luminosa. Además, con una disposición informática, es posible determinar al menos uno de estrés oxidativo, calcio, hemorragia intraplaca, modificación de proteína, modificación de lipo-proteína, modificación de lípidos y/o actividad enzimática basado en la segunda radiación luminosa.

45 En otra realización ejemplar de la presente descripción, la primera longitud de onda puede estar entre 600nm y 90nm, entre 600 y 800 nm, entre 650 nm y 750 nm y/o entre 650 nm y 700 nm. La segunda longitud de onda puede estar entre 640 nm y 1000 nm, y/o entre 640 nm y 800 nm. La segunda longitud de onda se puede seleccionar para estar fuera de un intervalo de longitudes de onda de la emisión de fondo de una fibra óptica de doble revestimiento. Un extremo superior del intervalo de longitudes de onda puede ser más de 20nm o 40nm. La segunda longitud de onda puede ser una pluralidad de segundas longitudes de onda, y la detección se puede realizar basado en las segundas longitudes de onda. La detección puede incluir una manipulación matemática de un espectro de emisión de la segunda radiación para especificar adicionalmente la caracterización de la inflamación.

55 Como se indica en esta invención, la característica puede ser al menos una de estrés oxidativo, calcio, hemorragia intraplaca, modificación de proteína, modificación de lipo-proteína, modificación de lípidos y/o actividad enzimática. La modificación de proteína puede ser ditirosina o nitrotirosina, la modificación de lipo-proteína puede ser LDL oxidada, la hemorragia intraplaca puede contener porfirinas endógenas. Se puede proporcionar al menos una tercera radiación a la muestra y al menos una cuarta radiación a una referencia. Se puede recibir al menos una quinta radiación que es una interferencia entre la tercera y cuarta radiación, y la determinación se puede realizar como una función adicional de la quinta radiación. La primera radiación puede estar al menos parcialmente co-localizada con la primera radiación.

60 En una realización ejemplar adicional de la presente descripción, donde la estructura puede ser una arteria coronaria. El primer electro-magnético se puede proporcionar dentro de la arteria coronaria. La arteria coronaria puede estar en un paciente sospechoso de tener placa necrótica.

De acuerdo con una realización ejemplar adicional de la presente descripción, la determinación se puede realizar mediante la detección de al menos dos segundos intervalos de longitudes de onda, caracterizando un dato de forma espectral o un dato de intensidad relativa con los al menos dos segundos intervalos de longitudes de onda, y comparando la forma espectral o los datos de intensidad relativa con un conjunto de datos de entrenamiento. Los datos de forma espectral se pueden comparar como una relación de los segundos intervalos de longitudes de onda. Los datos de forma espectral o los datos de intensidad relativa se pueden calibrar con parámetros de ruido o sensor. El procedimiento de caracterización puede comprender el análisis con un procedimiento de análisis de componentes principales.

En aun otra realización ejemplar de la presente descripción, la determinación puede incluir detectar la pluralidad de segundas longitudes de onda, puntuar una forma espectral e intensidad relativa con las segundas longitudes de onda y comparar una tercera puntuación con un conjunto de datos de entrenamiento. Además, la segunda radiación puede proporcionarse en un primer intervalo que está entre 640 nm y 600 nm y en un segundo intervalo que está entre 660 nm y 900 nm, y la determinación puede comprender comparar una relación del primer y segundo intervalo con un conjunto de datos de entrenamiento.

De acuerdo con aun otra realización ejemplar de la presente descripción, se puede proporcionar un aparato y un procedimiento. Por ejemplo, con una fuente de energía, es posible proporcionar al menos una primera radiación luminosa a una estructura a al menos una primera longitud de onda. La longitud de onda puede ser controlada para estar entre 400 nm y 900 nm. Con una disposición de detector, es posible detectar al menos una segunda radiación luminosa a al menos una segunda longitud de onda que es diferente de la primera longitud de onda. La segunda radiación luminosa puede basarse en una autofluorescencia de al menos una parte de la estructura que se ve impactada por la primera radiación luminosa. Además, con una disposición informática, es posible generar al menos una primera imagen de la o las porciones de la estructura y al menos una segunda imagen de gradiente basado en la segunda radiación luminosa.

Por ejemplo, la primera o la segunda imagen pueden ser corregristadas. El procedimiento de generación puede comprender obtener una imagen de TCO, una imagen de IVIS, una imagen angiográfica, una imagen de TC o una imagen de IRM. La segunda imagen puede incluir una visualización de una relación de al menos dos intervalos de longitudes de onda de la segunda radiación luminosa.

En aun otra realización ejemplar de la presente descripción, se puede proporcionar un aparato que comprende una estructura de fibra de doble revestimiento que está configurada para facilitar al menos una de una tomografía de coherencia óptica y/o fluorescencia en el infrarrojo cercano (NIR - Near Infra Red) y transmitir una señal de fluorescencia. La estructura de fibra con doble revestimiento puede incluir al menos un núcleo y al menos un revestimiento. Se puede proporcionar una configuración del núcleo y del revestimiento de modo que una relación del núcleo con respecto al revestimiento provoque una reducción o una minimización de una pérdida de flexión de la señal de fluorescencia, y donde la configuración efectúe además una reducción o una minimización de una fluorescencia de fondo. Se puede proporcionar un ordenador que calibre la señal de fondo de fluorescencia basado en la fluorescencia de fondo de la fibra de doble revestimiento.

Realizaciones ejemplares de la presente descripción pueden ser ventajosas en el sentido de que no es necesario agregar una etiqueta exógena. Generalmente, con la detección de fluorescencia, se puede requerir la adición de un resto fluorescente artificial o exógeno, lo que puede aumentar el tiempo y la complejidad de un procedimiento diagnóstico o terapéutico. De acuerdo con las realizaciones ejemplares de la presente descripción, el uso de ditirosina u otros fluoróforos encontrados en una estructura anatómica puede facilitar el diagnóstico o la caracterización sin la necesidad de agregar un resto fluorescente exógeno en la estructura anatómica.

La invención es definida por las reivindicaciones adjuntas.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

Otros objetos, características y ventajas de la presente descripción se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada tomada junto con las figuras adjuntas que muestran realizaciones ilustrativas de la presente descripción, en las que:

La FIG. 1 es un diagrama de bloques esquemático de una realización ejemplar de una disposición/ sistema de autofluorescencia en el infrarrojo cercano (NIR) según la presente descripción;

La FIG. 2 es un diagrama de flujo de una realización ejemplar del procedimiento para recopilar, procesar y analizar datos de acuerdo con la presente descripción;

La FIG. 3 es un gráfico de espectros de autofluorescencia ejemplares de la presente descripción adquiridos por un aparato/sistema ejemplar de NIRAF que se muestra en la FIG. 1;

- Las FIG. 4(a)-4(l) son un conjunto de ilustraciones de comparaciones de patología macroscópica (FIG. 4(a)-4(d)) y el mapa NIRAF asociado (FIG. 4(i)-4(l)) a partir de cuatro placas representativas, utilizando las realizaciones ejemplares del aparato, dispositivo y procedimiento según la presente descripción;
- 5 La FIG. 5 es una gráfica que proporciona una comparación ejemplar de la intensidad de NIRAF recogida de 67 placas ateroscleróticas;
- 10 Las FIG. 6(a)-6(b) son gráficas que proporcionan resultados ejemplares de un análisis de componentes principales de espectros de NIRAF adquiridos de 67 placas ateroscleróticas;
- La FIG. 7 es un diagrama de dispersión que ilustra un esquema de clasificación patológica ejemplar basado en el análisis de componentes principales de todas las patologías adquiridas a partir de 67 placas ateroscleróticas;
- 15 La FIG. 8 es un diagrama de dispersión que ilustra la discriminación entre el núcleo necrótico y las patologías patológicas de engrosamiento íntimo clasificadas por análisis de componentes principales usando análisis discriminante para construir la línea de decisión, usando las realizaciones ejemplares de la presente descripción;
- 20 La FIG. 9 es otro diagrama de dispersión que ilustra una clasificación patológica ejemplar basada en la aplicación del análisis del componente principal aplicado a los datos espectrales simulados ejemplares en el espectro inferior usando las realizaciones ejemplares de la presente descripción;
- 25 La FIG. 10 es una gráfica que ilustra la posición de la banda espectral con respecto a los espectros de autofluorescencia ejemplares obtenidos de placas clasificadas como núcleo necrótico y espesamiento íntimo patológico;
- La FIG. 11 es otro diagrama de dispersión que ilustra otro esquema de clasificación patológica basado en la correlación de intensidades de banda espectral integradas usando las realizaciones ejemplares de la presente descripción;
- 30 La FIG. 12 es un gráfico que ilustra los niveles de señales de NIRAF ejemplares para 5 patologías diferentes en dos longitudes de onda de excitación ejemplares, utilizando las realizaciones ejemplares de la presente descripción;
- 35 Las FIG. 13(a)-13(b) son imágenes de NIRAF ejemplares y datos histológicos obtenidos a partir de una sección delgada fresca y no fijada usando las realizaciones ejemplares de la presente descripción;
- 40 Las FIG. 14(a)-14(b) son gráficas que ilustran los niveles de relación espectral y señal integrados adquiridos a partir de placas ateroscleróticas representativas obtenidas a partir de secciones delgadas aórticas frescas no fijadas con patologías correlacionadas usando las realizaciones ejemplares de la presente descripción;
- 45 Las FIG. 15(a)-15(d) son imágenes que ilustran la intensidad integrada y las puntuaciones del componente principal para los primeros tres componentes principales obtenidos a partir de secciones delgadas aórticas frescas y no fijadas utilizando las realizaciones ejemplares de la presente descripción;
- 50 Las FIG. 16(a)-16(b) son gráficas que ilustran los cambios espectrales ejemplares en la autofluorescencia cuando el tejido aórtico humano se expone a un agente oxidante;
- Las FIG. 17(a)-17(b) son gráficos que muestran las diferencias de absorción espectral y de emisión ejemplares de ditirosina, un biomarcador fuertemente autofluorescente de modificación de proteínas y estrés oxidativo;
- 55 La FIG. 18 es un diagrama de bloques esquemático del dispositivo/sistema/aparato ejemplar de acuerdo con aun otra realización ejemplar de la presente descripción;
- Las FIG. 19(a)-19(b) son un conjunto de gráficos que ilustran una medición ejemplar de espectros de NIRAF a partir de placas ricas en lípidos, placas calcificadas y trazos grasos a través de una sonda de lente esférica de acuerdo con la realización ejemplar de la presente descripción;
- 60 La FIG. 20 es una gráfica de una relación de resultados ejemplar de señales de fondo de fibra y autofluorescencia integradas generadas por dos longitudes de onda de excitación de NIRAF ejemplares de acuerdo con la realización ejemplar de la presente descripción;
- La FIG. 21 muestra un diagrama de bloques esquemático de un sistema de imagenología por catéter OCT-NIRAF 5 multimodal según una realización ejemplar de la presente descripción;

La FIG. 22 muestra un diagrama de bloques esquemático de un sistema de imagenología por catéter de NIRAF con detección multicanal según una realización ejemplar de la presente descripción;

5 La FIG. 23 muestra un diagrama de bloques esquemático de un sistema de imagenología por catéter de NIRAF con múltiples espejos dicróicos para la adquisición de la relación espectral;

La FIG. 24 muestra una imagen representativa de un mapa de intensidad en face 2D-NIRAF según una realización ejemplar de la presente descripción;

10 Las FIG. 25(a)-25(b) son una imagen compuesta OCT-NIRAF ejemplar y la histología correspondiente obtenida a partir de una placa de núcleo necrótico rota de acuerdo con una realización ejemplar de la presente descripción;

La FIG. 26 es un diagrama de caja de bigotes (whisker box plot) que ilustra la intensidad de NIRAF obtenida a través de un catéter intracoronario para diferentes clasificaciones patológicas;

15 La FIG. 27 es un diagrama de bloques ejemplar de un sistema ejemplar de acuerdo con determinadas realizaciones ejemplares de la presente descripción; y

20 La FIG. 28 es un diagrama de flujo ejemplar de otro procedimiento según una realización ejemplar adicional de la presente descripción.

A lo largo de las figuras se usan los mismos caracteres y números de referencia, a menos que se indique lo contrario, para denotar características, elementos, componentes o porciones similares de los 20 p ejemplos y realizaciones ilustrados. La invención es definida por las reivindicaciones adjuntas.

25

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES EJEMPLARES**

Como se muestra en un diagrama de la FIG. 1, el dispositivo ejemplar según una realización ejemplar de la presente descripción puede estar compuesto por una fuente de energía, por ejemplo, un láser de diodo de banda estrecha (0,1 nm) 110 que emite luz a una longitud de onda ejemplar de 740 nm. Un conjunto de lente 115 puede usarse para producir luz colimada que puede pasar a través de un filtro de paso corto 120 para eliminar la emisión espuria de la fuente de láser, reflejada de un filtro divisor de haz dicróico 125 y enfocada por un segundo conjunto de lente 130 sobre el espécimen arterial u otra muestra 140. El espécimen arterial se monta en una etapa tridimensional controlada por ordenador con un dispositivo de control de temperatura 150. La luz emitida desde el espécimen arterial 140 se recoge mediante el mismo conjunto de lente 130 en, p. ej., una geometría de retrodispersión de 180 grados y aproximadamente colimada, transmitida a través de un divisor de haz dicróico 125, enfocado por un segundo conjunto de lente 160, que contiene un filtro de paso largo. El conjunto 160 enfoca la luz emitida en un detector óptico 170. Un ordenador 180 (p. ej., una realización ejemplar del cual se ilustra en un diagrama de bloques de la FIG. 27) puede controlar el movimiento de la etapa y el funcionamiento de la fuente de energía 110, y puede adquirir y/o procesar la señal de NIRAF. Debe entenderse que el tejido/muestra descrito en esta invención puede incluir diversas estructuras anatómicas y/o tejidos biológicos tales como, por ejemplo, tejido arterial, vasos sanguíneos.

La FIG. 2 muestra un diagrama de flujo de una realización ejemplar del procedimiento según la presente descripción para la recopilación y el procesamiento de datos, que puede implementarse mediante el ordenador 180 que se muestra en las FIG. 1 y 27. En particular, se puede proporcionar el procedimiento ejemplar para recopilar conjuntos de datos de autofluorescencia de NIR y OFDI. En general, las marcas fiduciarias se pueden colocar en las esquinas o el escaneo de autofluorescencia que indica la región de interés (RDI) después de escanear el tejido. El haz de OFDI está alineado con la RDI y escaneado. Se pueden emplear procedimientos de procesamiento de datos estándar para condicionar la señal de autofluorescencia. Los espectros de NIRAF se adquieren desde el lado luminal en la medición en masa y a menos que se indique lo contrario en el texto. Por ejemplo, de acuerdo con la realización ejemplar mostrada en la FIG. 2, se pueden obtener datos post-autopsia y pre-procesarlos (procedimiento 201). A continuación, se puede alinear el haz de OFDI y realizar un escaneo de trama de NIRAF (procedimiento 202). La RDI se puede etiquetar y se puede tomar una imagen/fotografía (procedimiento 203). Se puede realizar histología (procedimiento 204). Además, se pueden eliminar el ruido y el fondo del detector oscuro (procedimiento 205), y se puede eliminar el ruido, por ejemplo, usando un filtro de paso bajo (procedimiento 206). Se puede generar un mapa de intensidad pico (procedimiento 207) que puede funcionar en conjunción o junto con la histología (procedimiento 204). Más adelante, Se puede realizar el análisis de componentes principales y la calificación del análisis de discriminación de cuadrantes (PCA/QDA), y se puede formar el mapa de PCA (procedimiento 208) y compararlo con la histología.

60 La FIG. 3 muestra una gráfica de espectros de autofluorescencia ejemplares representativos obtenidos de diferentes patologías ateroscleróticas usando el aparato, dispositivo y procedimiento según realizaciones ejemplares de la presente descripción. Los espectros representativos, que se normalizan a la máxima intensidad, se pueden obtener de sitios específicos ubicados en hiperplasia íntima (IH), calcificada(CA), espesamiento íntimo patológico (PIT) y placas de núcleo necrótico (NC). Los espectros normalizados pueden ilustrar una diferencia en la forma espectral en

la región 760- 820 nm, lo que puede indicar un cambio ejemplar en la composición molecular entre los tipos de placa.

Las FIG. 4(a)-4(l) muestran un conjunto de ilustraciones que comparan la patología macroscópica (fila superior - FIG. 4(a)-4(d)) y mapa de NIRAF asociado (fila media - FIG. 4(e)-4(h)) a la histología estándar preferible (filas inferiores FIG. 4(i)-4(l)) a partir de 4 placas representativas, utilizando el aparato, dispositivo y procedimiento según las realizaciones ejemplares según la presente descripción. Por ejemplo, los mapas de intensidad de NIRAF se pueden normalizar a la intensidad máxima para el conjunto de datos. Las siguientes figuras ejemplares corresponden a patologías proporcionadas en esta figura: hiperplasia íntima (ver FIG. 4(a), 4(e), 4(i)); placa fibrocalcifica (ver FIG. 4(b), 4(f) y 4(j)); espesamiento íntimo patológico (ver FIG. 4(c), 4(g), 4(k)); núcleo necrótico (ver FIG. 4(d), 4(h), 4(l)). Estas placas ejemplares se pueden diagnosticar por histología.

La FIG. 5 ilustra un gráfico ejemplar que proporciona una comparación ejemplar de la intensidad de NIRAF entre 67 placas. Por ejemplo, en este gráfico, hay 13 placas de núcleo necrótico, 21 de espesamiento íntimo patológico, 10 placas fibrocalcificas, 9 placas de hiperplasia íntima y 14 placas fibrosas. Mediante el análisis de varianza unidireccional (ANOVA), las intensidades de NIRAF de NC, PIT y CA pueden ser significativamente diferentes de IH y FB ( $p < 0,0001$ ). Esto puede significar que la NIRAF puede diferenciar diferentes tipos de placas basado en la información de intensidad.

Las FIG. 6(a) y 6(b) muestran resultados ejemplares obtenidos mediante la aplicación del análisis del componente principal (PCA) a un conjunto de datos compuesto por 67 placas de acuerdo con la realización ejemplar de la presente descripción. En este ejemplo, los espectros de autofluorescencia se preprocesan a través de la normalización basado en la intensidad del pico (se pueden emplear otras métricas de normalización ) y a continuación se centran en la media antes de aplicar el algoritmo/procedimiento de PCA estándar con el ordenador especialmente programada (p. ej., el ordenador 180). Resultados ejemplares del algoritmo/procedimiento de PCA son las puntuaciones de PCA (ver FIG. 6(a)) y vectores de carga o componentes principales (ver FIG. 6(b)). En este ejemplo, los dos primeros componentes principales o vectores de carga pueden representar más del 98 % de la varianza espectral. El segundo componente principal ilustra una característica ejemplar entre aproximadamente 760 nm y 820 nm, que probablemente concuerda con la variación de forma espectral ejemplar.

La FIG. 7 muestra un diagrama de dispersión ejemplar basado en la 1ª y 2ª puntuaciones de PCA proporcionadas usando el aparato, dispositivo y procedimiento de acuerdo con las realizaciones ejemplares de la presente descripción, junto con una tabla que proporciona los resultados ejemplares. Por ejemplo, cada tipo de placa puede tener una distribución específica. Usando el análisis de discriminación de cuadrante (QDA), por ejemplo, el plano de puntuación de PCA se puede dividir en, por ejemplo, cuatro subespacios, que representan cuatro categorías diferentes: NC/PIT/CA/IH. Siguiendo una estrategia ejemplar de exclusión, la sensibilidad y la especificidad se pueden analizar para diferenciar los tipos de placa. Consulte la Tabla 1 a continuación para obtener resultados ejemplares.

Conjunto de entrenamiento	NC	PIT	CA	FB	Sensibilidad	Especificidad
NC(128 sitios)	102	14	8	4	79,76 %	95,06 %
PIT(332 sitios)	49	264	3	16	79,50 %	81,32 %
CA(84 sitios)	0	1	83	0	98,81 %	99,8 %
FB(84 sitios)	2	0	0	82	97,62 %	99,6 %

Tabla 1 - Clasificación PCA-QDA de 4 tipos de placa

La FIG. 8 ilustra otro diagrama de dispersión ejemplar basado en una primera y segunda puntuaciones de PCA ejemplares que proporcionan un núcleo necrótico diferenciado del espesamiento íntimo patológico proporcionado usando el aparato, dispositivo y procedimiento de acuerdo con las realizaciones ejemplares de la presente descripción, junto con una tabla que proporciona los resultados ejemplares. Por ejemplo, la precisión general ejemplar puede ser de aproximadamente 85 %. Este análisis puede demostrar el valor diagnóstico para utilizar espectros de NIRAF no solo para detectar placas ricas en lípidos, sino también para evaluar su potencial de riesgo. En otras palabras, este análisis de NIRAF parece más sensible a la diferenciación de placas de núcleo necrótico que las placas ricas en lípidos estables tales como el espesamiento íntimo patológico y el trazo grueso que otras tecnologías espectroscópicas ejemplares. Consulte la Tabla 2 a continuación para obtener resultados ejemplares.

Conjunto de entrenamiento	Clasificado como PIT	Clasificado como NC	Resultado
PIT(332 sitios)	281	51	SP=84,6 %
NC(128 sitios)	19	109	SE=85,2 %

Tabla 2 - Clasificación PCA-QDA de NC y PIT

La FIG. 9 muestra otro diagrama de dispersión ejemplar basado en las puntuaciones de 1ª y 2ª PCA 15 de datos espectrales ejemplares con resolución espectral reducida proporcionada usando el aparato, dispositivo y procedimiento de acuerdo con las realizaciones ejemplares de la presente descripción, junto con una tabla que proporciona los resultados ejemplares. Por ejemplo, cada tipo de placa puede tener una distribución específica. Mediante el uso de un análisis de discriminación de cuadrantes (QDA), el plano de puntuación de PCA se puede dividir en, p. ej., cuatro subespacios, que representan cuatro categorías diferentes: lípidos (LPD), erosión (ERO), calcificación (CA) y fibrosos (FB). Siguiendo una estrategia ejemplar de dejar-uno-fuera, la sensibilidad y la especificidad se pueden analizar para diferenciar los tipos de placa. Los resultados pueden mostrar que el ancho de banda espectral integrado detectado de cada canal puede variar entre 0,1 nm y 10 nm sin pérdida de capacidad de diagnóstico. Consulte la Tabla 3 a continuación para obtener resultados ejemplares.

	LPD	ERO	CA	FB
LPD	39	0	1	0
ERO	0	35	1	4
CA	9	0	31	0
FB	0	0	1	39

Tabla 3 - PCA-QDA basado en PMT multicanal

Una relación de banda espectral puede proporcionar un procedimiento ejemplar para monitorear los cambios en un conjunto de espectros de NIRAF sin el requisito de modelos espectrales o estadísticos. La relación de banda espectral se construye integrando la intensidad recibida en una banda espectral que tiene un intervalo espectral definido por la intensidad integrada de una segunda banda espectral con su intervalo espectral único. La FIG. 10 muestra una gráfica que ilustra las regiones de integración espectral ejemplares en comparación con espectros de NIRAF ejemplares de placas de núcleo necrótico (NC) representativas y de espesamiento íntimo patológico (PIT). En este ejemplo, la banda de longitud de onda más corta (canal azul) abarca la región de longitud de onda de 642-650 nm y la banda de longitud de onda más larga (canal rojo) abarca la región entre 680-700 nm. Las señales integradas de cada banda espectral ejemplar se pueden dividir para construir una relación espectral, que puede proporcionar otro ejemplo del contraste de diagnóstico.

Los parámetros espectrales que pueden usarse para definir las bandas espectrales pueden optimizarse para proporcionar los criterios de diagnóstico más sensibles basado en los cambios en los espectros basado en el estado patológico, la presencia de interferencias espectrales y la emisión de fondo. La FIG. 11 muestra un diagrama de dispersión que ilustra un algoritmo de diagnóstico ejemplar basado en una comparación de la intensidad espectral integrada y la relación espectral proporcionada usando el aparato, dispositivo y procedimiento según la presente descripción, junto con una tabla que proporciona los resultados ejemplares. Por ejemplo, se puede aplicar un análisis discriminante lineal para generar una línea de decisión que pueda discriminar entre el núcleo necrótico y las patologías de espesamiento íntimo patológico. Los resultados ejemplares muestran que los parámetros espectrales que definen las bandas azul y roja discriminan entre las patologías NC y PIT con alta sensibilidad y especificidad. Consulte la Tabla 4 a continuación para obtener resultados ejemplares.

Conjunto de entrenamiento	Clasificado como NC	Clasificado como PIT	Parámetros
NC(128)	127	1	SE=99,2 %
PIT(332)	14	318	SP=95,7 %
Total (460)	141	319	Precisión=97,46 %

Tabla 4 - Clasificación de doble canal

Se pueden usar diferentes longitudes de onda de excitación en la región del infrarrojo cercano para generar espectros

- de autofluorescencia cuyas propiedades espectrales se pueden usar para discriminar entre diferentes placas ateroscleróticas. Por ejemplo, la FIG. 12 muestra una gráfica que evalúa los niveles de señal de tejido ejemplares entre dos longitudes de onda de excitación ejemplares a 633nm y 740nm usando el aparato, dispositivo y procedimiento según la presente descripción. En la FIG. 12, el eje Y se proporciona en escala logarítmica. En esta comparación ejemplar de intensidades de señal dependientes de la excitación, las intensidades de emisión de autofluorescencia se han normalizado por la respuesta espectral dependiente de la longitud de onda del espectrómetro y del detector. Ambas longitudes de onda de excitación ilustran un contraste de NIRAF similar entre las placas. Además, la luz de excitación a 633 nm puede proporcionar niveles de señal de tejido ejemplares más fuertes.
- 5
- 10 La longitud de onda de excitación (primera radiación luminosa o primera radiación electromagnética) que se puede usar para diagnosticar o caracterizar la inflamación puede ser, por ejemplo, entre 600 nm y 900 nm, o entre 600 nm y 850 nm, o entre 620 nm y 770 nm, o entre 630 nm y 750 nm, o entre 650 nm y 700 nm. En otras realizaciones, la primera longitud de onda es de entre 400 y 600 nm o de entre 550 y 600 nm. Esta longitud de onda se puede seleccionar, por ejemplo, donde la diferencia de absorción entre el núcleo necrótico y el tejido normal es grande o en un pico de absorción del tejido necrótico. Para algunas realizaciones, la longitud de onda de excitación se puede seleccionar basado en la absorbancia de un tejido indicador diferente, tal como tejido de espesamiento íntimo patológico.
- 15
- 20 La longitud de onda que se detecta (por ejemplo, la segunda radiación luminosa o segunda radiación electromagnética) se selecciona para, por ejemplo, optimizar la emisión diagnósticamente relevante del resto autofluorescente y minimizar la radiación de fondo, tanto del tejido como de la fibra óptica. Un ejemplo de emisión tiene un intervalo de longitud de onda de 640 nm a 1000 nm, hasta 900 nm, o hasta 800 nm. En algunas realizaciones, la segunda radiación luminosa tiene un intervalo de longitud de onda de 640 nm a 800 nm o de 680 a 770 nm. El límite superior de 1000 nm se basa en la sensibilidad de los detectores basados en Si y se puede ampliar, por ejemplo, con el uso de detectores basados en InGaS. Por lo tanto, para otros detectores, se puede indicar un límite superior diferente. En algunas realizaciones, la segunda radiación luminosa se selecciona para tener un intervalo de longitudes de onda que es mayor que 20 nm o mayor que 40 nm. En algunas otras realizaciones, la segunda radiación luminosa se selecciona para tener dos, tres o más intervalos de longitudes de onda. En algunas realizaciones, la segunda radiación luminosa se selecciona para omitir los mínimos locales del fondo de Si. Por ejemplo, la segunda radiación luminosa puede seleccionarse para excluir las longitudes de onda en y alrededor de  $600\text{ cm}^{-1}$  y/u  $800\text{ cm}^{-1}$ .
- 25
- 30
- La imagenología de NIRAF también se puede realizar en secciones delgadas histológicas cortadas de tejido arterial fresco y no fijo cuyo espesor puede estar entre aproximadamente 5-10  $\mu\text{m}$ . Las FIG. 13(a) y 13(b) muestran una imagen ejemplar y un mapa de intensidad integrado de NIRAF ejemplar, respectivamente, generado usando el aparato, dispositivo y procedimiento de acuerdo con las realizaciones ejemplares de la presente descripción y una sección delgada cortada en serie que se ha teñido con una tinción histológica estándar, tal como Trichrome. El mapa de NIRAF ejemplar se muestra en una escala gris lineal donde las regiones de alta intensidad espectral aparecen blancas.
- 35
- 40 La imagenología de NIRAF ejemplar permite obtener espectros de autofluorescencia a partir de características morfológicas específicas. El registro entre el mapa de NIRAF y la histología teñida puede permitir asignar propiedades espectrales a características morfológicas específicas, como el casquete fibroso delgado, la región del núcleo necrótico, las células espumosas, los macrófagos, los neutrófilos, las fibras de colágeno y elastina, las fisuras de colesterol, la calcificación y los depósitos de ceroides. La región de alta intensidad espectral se asigna a la región necrótica de una placa central necrótica confirmando que la autofluorescencia observada a partir de mediciones de tejido en masa se genera en la región necrótica donde existen procedimientos de niveles moleculares bien establecidos que responden a la inflamación y al estrés oxidativo, tales como modificaciones de proteínas y lípidos.
- 45
- 50 La FIG. 14(a) muestra una gráfica de la relación de banda espectral que se puede generar, de acuerdo con una realización ejemplar de la presente descripción, a partir del análisis de 16 secciones delgadas de diferentes patologías. La barra de error es una desviación estándar, donde NC - núcleo necrótico, PIT - espesamiento íntimo patológico, IH - hiperplasia íntima completa y las regiones íntima y media se pueden reportar a partir de placas de PIT y de NC. Usando ANOVA unidireccional, el intervalo de intensidad de alto a bajo es  $\text{NC} > \text{Media} > \text{IH} \approx \text{PIT} > \text{Íntima}$ . Aunque el NC es muy heterogéneo, su intensidad es significativamente mayor que las otras cuatro categorías ( $p < 0,01$ ). Media tiene la segunda intensidad más alta, que probablemente se debe a la elastina densamente alineada y las fibras del músculo liso. El grupo de lípidos extracelulares tiene una intensidad de NIRAF similar a la íntima e IH, lo que sugiere que la deposición de lípidos por sí misma no contribuye a la NIRAF.
- 55
- 60 La FIG. 14(b) muestra una gráfica de la relación de banda espectral, que se puede usar mediante un procedimiento ejemplar para evaluar la diferencia en la forma espectral entre diferentes características morfológicas. Por ejemplo, el intervalo de relación espectral (azul/rojo) de alto a bajo puede ser  $\text{NC} > \text{PIT} > \text{Íntima} \approx \text{Media} > \text{IH}$ . NC muestra un desplazamiento rojo significativamente más fuerte que las otras cuatro categorías ( $p < 0,01$ ). Esto concuerda con la observación de la medición del tejido en masa. PIT tiene la segunda relación rojo/azul más fuerte, lo que sugiere que, como una transición entre el tejido normal y NC, PIT experimenta ciertas reacciones químicas y procedimientos

fisiológicos, que conducen a la generación de fluoróforo de NIRAF. Íntima y media tienen una relación rojo/azul similar, lo que concuerda con el hecho de que ambas tienen colágeno y elastina como componentes principales. IH es ligeramente más baja que íntima/media de las placas. Una posible razón puede ser que las actividades inflamatorias presentes en NC y PIT podrían modificar las proteínas y lipo-proteínas en íntima y media.

5 Las FIG. 15(a)-15(d) muestran un conjunto de imágenes que ilustran resultados ejemplares obtenidos mediante la realización de análisis de componentes principales en todos los espectros de autofluorescencia recogidos de una sección delgada de una placa de núcleo necrótico utilizando el aparato, dispositivo y procedimiento de acuerdo con la realización ejemplar de la presente descripción. La sección delgada ejemplar se cortó de tejido congelado sin fijación de formalina o incrustación de parafina. Los espectros de autofluorescencia se adquirieron usando las realizaciones ejemplares según la presente descripción. Los espectros se sustrajeron de fondo, se normalizaron por la longitud del vector antes de aplicar el algoritmo de PCA. Por ejemplo, la FIG. 15(a) se construye a partir de la intensidad de espectros integrados y puede mostrar una alta intensidad ubicada en regiones tanto del núcleo necrótico como de media. Las imágenes restantes se construyen a partir de las puntuaciones resultantes de los tres primeros componentes principales. La imagen ejemplar en la FIG. 15(b) se basa en las puntuaciones derivadas del primer componente principal. Esta imagen ejemplar puede delinear claramente la región central necrótica y también puede mostrar regiones focales de alta intensidad. Por ejemplo, el primer componente principal representa más de aproximadamente el 95 % de la variación espectral. A modo de comparación, las imágenes de PCA basadas en el segundo y el tercer componentes, que se muestran en la FIG. 15(c) y en la FIG. 15(d), respectivamente, también pueden resaltar las diferencias espectrales y en conjunto representan aproximadamente el 3 % de la variación espectral. Las imágenes derivadas de PCA destacan regiones morfológicas que pueden estar relacionadas con variaciones en la composición molecular a diferencia de la imagen basada en la intensidad.

25 Las FIG. 16(a)-16(b) muestran un conjunto de gráficos que ilustran los cambios ejemplares a las propiedades espectrales de autofluorescencia generadas usando el aparato, dispositivo y procedimiento de acuerdo con las realizaciones ejemplares de la presente descripción. Por ejemplo, una sección arterial humana ejemplar no enferma se puede dividir uniformemente en dos mitades donde una mitad se incubó a aproximadamente 37 °C durante más de 12 horas en solución salina tamponada con fosfato al 10 % y donde la segunda mitad también se incubó a la misma temperatura durante el mismo tiempo en una solución oxidativa compuesta por acetato de manganeso (III) saturado disuelto en solución salina tamponada con fosfato al 10 %. Los espectros de NIRAF de las muestras se recogieron antes de la incubación (original) y después de la incubación (control y oxidado). Las intensidades integradas de NIRAF se comparan en la FIG. 16(a), donde la barra de error indica una desviación estándar. La intensidad del original no es homogénea como se indica en la FIG. 16(a). La intensidad del tejido oxidado expuesto al acetato de manganeso (III) puede ser ligeramente mayor que el control, lo que ilustra que la autofluorescencia tisular puede aumentarse mediante agentes oxidantes que modifican las proteínas. Las relaciones espectrales de NIRAF también se comparan en la FIG. 16(b). La relación espectral ejemplar construida como desplazamiento rojo/azul ilustra el desplazamiento rojo esperado en los espectros de autofluorescencia del tejido oxidado con respecto al tejido de control. El hecho de que la muestra de control presente un pequeño desplazamiento al rojo espectral sugiere que la degradación u oxidación del tejido menor ocurre durante el período de incubación. Sin embargo, la muestra incubada en solución de acetato de manganeso (III) saturado muestra un desplazamiento al rojo espectral significativamente más fuerte. Esto demuestra que las propiedades espectrales de NIRAF pueden ser sensibles a la presencia de productos de oxidación como modificaciones de proteínas.

45 Los reticulados de ditirosina son uno de los biomarcadores endógenos bien establecidos para las modificaciones de proteínas y emiten una fuerte autofluorescencia. Las FIG. 17(a)-17(b) muestran un conjunto de gráficos que ilustran las diferencias espectrales de absorción y autofluorescencia de ditirosina en comparación con tirosina y placas ateroscleróticas humanas. Por ejemplo, la ditirosina tiene una absorción máxima a 280 nm y puede tener una absorción significativa a través de la región visible donde la tirosina se limita a la absorción UV (FIG. 17(a)). Cuando se excita a una longitud de onda de excitación ejemplar de 633 nm, la fluorescencia de ditirosina y la autofluorescencia del núcleo necrótico (NC) ejemplar y las placas de hiperplasia íntima (IH) se pueden comparar en la FIG. 17(b). El espectro de ditirosina parece significativamente desplazado al rojo y puede explicar la emisión desplazada al rojo que se puede ver a medida que avanza la aterosclerosis.

55 Además de los reticulados de ditirosina, las estructuras morfológicas/histológicas adicionales tales como fibrina, fibrinógeno, lipofuscina, ceroides, también pueden generar señales de NIRAF. Los productos oxidativos bien conocidos, tales como clorotirosina, nitrotirosina, biliverdina, 4-hidroxi-2-nonenal, hidroximiinodihidropirrol y porfirinas, pueden contribuir a la señal de NIRAF.

60 Como se muestra en un diagrama de la FIG. 18, el dispositivo ejemplar de acuerdo con una realización ejemplar de la presente descripción se puede utilizar para evaluar fibras con doble revestimiento de acuerdo con otra realización ejemplar de la presente descripción. Este dispositivo/sistema ejemplar que se muestra en la FIG. 18 puede incluir una fuente de energía/luz/láser 1810, que puede ser o incluir, p. ej., un láser de diodo de banda estrecha (0,1 nm) que emite luz a una longitud de onda ejemplar de, p. ej., alrededor de 633 nm producido, p. ej., por un láser helio:neón u otra fuente de luz. La luz colimada de la fuente 1810 puede pasar a través de un filtro de paso corto 1815 para eliminar

la emisión espuria de la fuente de láser, reflejada en un filtro divisor de haz dicróico 1820 y enfocada por un conjunto de lente 1825 en una sonda de lente esférica de fibra de doble revestimiento 1830. La fluorescencia reflejada de vuelta y generada por fibra se puede recolectar por la misma lente 1830 en, por ejemplo, una geometría de retrodispersión de 180 grados y colimada, filtrada por el divisor de haz dicróico 1820 y el filtro de paso largo 1840 y se enfoca en un detector 1850, que puede ser un detector de un solo canal, una disposición de detectores y/o un espectrómetro NIR f/2 equipado con un CCD de bajo nivel de luz. El control informático se puede lograr usando un ordenador 1860, que puede ser un ordenador especialmente programado descrito en esta invención.

Las FIG. 19(a)-19(b) muestran un conjunto de gráficos que ilustran una medición ejemplar de espectros de NIRAF a partir de placas de núcleo necrótico representativas, calcificadas y de trazos grasos a través de una sonda de lente esférica de fibra con doble revestimiento de acuerdo con la realización ejemplar de la presente descripción. Los espectros brutos ejemplares se muestran en la FIG. 19(a). Los espectros de NIRAF de tejido extraído se muestran en la FIG. 19(b), dentro de una ventana de emisión ejemplar de alrededor de 680-750 nm. Las placas de núcleo necrótico pueden tener una señal mucho más fuerte que el fondo de fibra.

La FIG. 20 muestra una gráfica de la relación ejemplar de intensidades de autofluorescencia integradas de placas ateroscleróticas representativas que contienen lípidos(LPD), erosivas(Erosivas), calcificadas(CA) y fibrosas(FB) generadas por dos longitudes de onda ejemplares a 633 nm y 740 nm. La señal de autofluorescencia tisular se integra a través de la ventana espectral de 680-750 nm para, p. ej., excluir la dispersión Raman de sílice fuerte generada en la fibra de doble revestimiento. La ventana de integración se seleccionó para maximizar la relación de autofluorescencia tisular a fondo de fibra.

El sistema de catéter de imagenología molecular de NIRAF se puede acoplar con otras modalidades de imagenología microestructural que pueden proporcionar una vista más completa del estado patológico del tejido biológico. Un diagrama de bloques esquemático de una realización ejemplar del sistema de catéter de imagenología de NIRAF multimodal según la presente descripción es mostrado en la FIG. 21. Este aparato ejemplar de la FIG. 21 puede incluir, por ejemplo, un sistema de imagenología microestructural 2105 (que puede generar imágenes usando uno o más procesadores, como se describe en esta invención), una fibra óptica de modo único 2110, una fuente de energía, por ejemplo, un láser de infrarrojo cercano 2115, una fibra óptica 2120, una unión giratoria de doble modalidad 2125, una vaina de imagenología transparente 2130, un catéter de imagenología óptica de doble modalidad 2135, una fibra multimodo 2145, un detector óptico 2150, un sistema de adquisición de datos 2155 y un conjunto/disposición de procesamiento y almacenamiento de datos 2160. Debe entenderse que se puede incluir una pluralidad de cada uno de estos sistemas, disposiciones y elementos descritos, o dispositivos similares y/o implementados en o junto con el aparato ejemplar de la FIG. 21.

El sistema de imagenología microestructural 2105 (por ejemplo, uno o más sistemas que implementan una o más de las modalidades de imagenología de dominio de frecuencia óptica, tomografía de coherencia óptica, microscopía confocal codificada espectralmente, etc.) puede detectar una luz reflejada de vuelta de un tejido 2140 para adquirir información y señales con respecto a las microestructuras del tejido. El sistema de imagenología molecular de NIRAF puede detectar información molecular específica del tejido 2140. El sistema de imagenología microestructural 2105 se puede conectar a la unión giratoria de doble modalidad 2125 mediante la fibra monomodo 2110. Se puede usar una fibra monomodo o multimodo 2120 para conectar el láser de NIRAF 2115 a la unión giratoria de doble modalidad 2125. Una fibra multimodo 2145 puede ser una fibra óptica preferida para conectar la unión giratoria de doble modalidad 2125 al detector óptico 2150 para, por ejemplo, que la modalidad de imagenología molecular de NIRAF logre un alto rendimiento de luz.

La unión giratoria de modalidad dual 2125 puede combinar dos haces ópticos diferentes y servir como la interfaz entre los sistemas de imagenología estacionarios y el catéter de imagenología giratorio y de traslación 2135. El catéter multimodal puede incluir una fibra con doble revestimiento 2165, un eje motor 2170 y una óptica de enfoque distal 2175 encerrada en una vaina de imagenología transparente 2130. La vaina de imagenología 2130 puede usarse para proteger el catéter de imagenología 2135 y el tejido 2140, mientras que el catéter de imagenología 2135 gira y se traslada y realiza un escaneo helicoidal del tejido 2140. El haz de imagenología óptica 2143 se puede enfocar mediante el catéter de imagenología óptica de modalidad dual 2135 en el tejido 2140. Las señales de luz de retorno del tejido 2140 son detectadas por el sistema de imagenología microestructural 2105 y el detector óptico 2150 del sistema de imagenología molecular de NIRAF. Tanto el sistema de NIRAF como el microestructural 2105 se pueden sincronizar, y las señales se pueden adquirir simultáneamente por el sistema de adquisición de datos 2155. El conjunto/disposición/aparato de procesamiento y almacenamiento de datos 2160 puede registrar y/o procesar los datos en tiempo real para el funcionamiento adecuado y para la visualización y análisis posteriores.

El sistema de imagenología molecular de NIRAF tiene flexibilidad en la elección de los componentes. La fuente 2115 (por ejemplo, fuente láser NIR) se puede operar en onda continua o modo pulsado y se puede acoplar en una fibra óptica 2120 que sea simple o multimodo. Las fibras 2120, 2145 deben seleccionarse para tener una baja emisión de fondo, por ejemplo, para mejorar la relación de señal de tejido a señal de fondo. El detector óptico 2150 puede incluir un filtro óptico, un conjunto óptico y una detección de un solo canal o multicanal. La detección de un solo canal puede

incluir el uso de un fotodiodo, fotodiodo de avalancha o tubo fotomultiplicador, que puede ser una realización preferida de la invención. En el caso de la detección de un solo canal, el conjunto óptico puede incluir una primera lente para colimar, un filtro óptico intermedio y una segunda lente para enfocar la luz al detector. Una segunda realización del conjunto óptico puede consistir en una primera lente para colimar la luz, un elemento de dispersión, por ejemplo, un prisma o rejilla, etc., una segunda lente para enfocar la luz dispersa y una rendija para seleccionar el ancho de banda espectral antes de la detección óptica. Los esquemas y/o la configuración de detección multicanal pueden incluir el uso de un elemento de dispersión espectral, por ejemplo, rejilla, prisma, espectrómetro o serie de filtros, etc., y detector óptico. Una realización de un esquema de detección multicanal puede incluir un espectrómetro, rejilla o prisma para dispersar la emisión de NIRAF y un detector acoplado a carga (CCD), dispositivos acoplados a carga multiplicadora de electrones (EMCCD), cámara CMOS o fotomultiplicadores multicanal para hacer la detección. Una segunda realización es utilizar una serie de filtros dicróicos dispuestos de manera que la banda de longitud de onda más corta se refleje primero, seguida por la siguiente banda más corta. Estas bandas espectrales son a continuación detectadas por múltiples detectores de un solo canal.

Debe entenderse para un experto en la materia que, de acuerdo con la realización ejemplar de la presente descripción, el sistema de imagenología molecular ejemplar 2105 puede acoplarse y/o integrarse con otros sistemas que pueden utilizar modalidades de imagenología no ópticas, que incluyen, pero no se limitan a, ultrasonido, imagenología fotoacústica, etc., para mejorar la imagenología y su comparación.

Un diagrama esquemático de una realización ejemplar del sistema de catéter de NIRAF según otra realización ejemplar de la presente descripción es mostrado en la FIG. 22. Este aparato ejemplar puede incluir un láser u otra fuente de radiación electromagnética 2210, unión rotatoria óptica 2220, catéter de NIRAF 2230, espectrómetro 2260, detector multicanal 2270 y sistema de adquisición y almacenamiento de datos 2280. Debe entenderse que se puede incluir y/o implementar una pluralidad de cada uno de estos sistemas, disposiciones y elementos descritos, o aquellos similares, en o junto con el aparato ejemplar que se muestra en la FIG. 22.

Por ejemplo, la fuente (p. ej., un láser de NIRAF (láser 2210) puede conectarse a la unión rotatoria óptica 2220 mediante una fibra óptica 2215, que puede ser monomodo o multimodo. La unión rotatoria óptica 2220 puede servir como la interfaz entre el sistema estacionario de imagenología y el catéter de NIRAF giratorio y de traslación 2230. En la unión giratoria 2220, la luz es colimada por una lente 2222, filtrada por un espejo dicróico 2224 para eliminar la emisión espuria del láser, y enfocada por una segunda lente 2226 en el catéter de imagenología de NIRAF 2230. El catéter de NIRAF 2230 puede incluir una fibra óptica 2232, un eje motor 2234 y una óptica de enfoque distal 2236 encerrada en una vaina de imagenología transparente 2238. La fibra óptica 2232 puede ser una fibra con doble revestimiento o una fibra multimodo. La vaina de imagenología 2238 puede usarse para proteger el catéter de imagenología 2230 y el tejido 2240, mientras que el catéter de NIRAF 2230 gira y se traslada y realiza un escaneo helicoidal del tejido 2240. El haz óptico de imagenología 2242 se puede enfocar mediante el catéter de NIRAF 2230 en el tejido 2240. Las señales de luz de retorno del tejido 2240 se devuelven a través de la unión giratoria óptica 2230, se filtran por el espejo dicróico 2224, se acoplan por una tercera lente 2228 en una fibra multimodo 2250, se suministran al espectrómetro 2260 y se detecta en un detector multicanal 2270. El detector multicanal 2270 puede ser o puede incluir un tubo fotomultiplicador multicanal, un dispositivo de acoplamiento de carga (CCD), un dispositivo de acoplamiento de carga de multiplicación de electrones (EMCCD) y/o una cámara CMOS. El aparato/sistema de procesamiento y almacenamiento de datos 2280 se puede conectar al detector multicanal 2270 y a la unión giratoria óptica 2230. El aparato/sistema de procesamiento y almacenamiento de datos 2280 puede registrar y/o procesar los datos en tiempo real para el funcionamiento adecuado y para la visualización y análisis posteriores.

Los cálculos/determinaciones ejemplares de la relación espectral se pueden lograr utilizando un espejo dicróico múltiple y un esquema de detector de canal único donde la posición y el ancho de la banda espectral detectada se controla mediante la selección de las propiedades de transmisión y reflexión dependientes de la longitud de onda del espejo dicróico dispuesto en serie. Un diagrama esquemático de otra realización ejemplar del sistema de catéter de NIRAF según la presente descripción se muestra en la FIG. 23. Este aparato ejemplar puede incluir un láser o una fuente de radiación electromagnética 2310, unión giratoria óptica 2320, catéter de NIRAF 2330, conjunto de filtro múltiple, detectores de múltiples canales individuales 2370, 2372, 2374 y sistema de adquisición y almacenamiento de datos 2380. Debe entenderse que una pluralidad de cada uno de estos sistemas, disposiciones y elementos descritos, o aquellos similares a estos, puede incluirse y/o implementarse en y/o junto con el aparato ejemplar que se muestra en la FIG. 23.

Similar a la realización ejemplar mostrada en la FIG. 22, la fuente (p. ej., un láser de NIRAF) 2310 está conectada a la unión rotatoria óptica 2320 mediante una fibra óptica 2315, que puede ser monomodo o multimodo. La unión rotatoria óptica 2320 puede servir como la interfaz entre el sistema estacionario de imagenología y el catéter de NIRAF giratorio y de traslación 2330. El haz óptico de imagenología 2342 se puede enfocar mediante el catéter de NIRAF 2330 en el tejido 2340. Las señales de luz de retorno del tejido 2340 se devuelven a través de la unión giratoria óptica 2330, se acoplan a una fibra multimodo 2350 y se suministran al conjunto de filtro múltiple. El conjunto de filtro múltiple puede incluir una lente de colimación 2360, un filtro de paso largo 2362, un espejo dicróico en un corte de longitud de onda más corto 2364 y un espejo dicróico en un corte de longitud de onda más largo 2366. Cada espejo dicróico 2364, 2366

se puede emparejar con un detector de canal único 2372,2374 y un detector adicional 2376, que recibe las longitudes de onda más largas. La FIG. 23 ilustra un ejemplo de sistema de detección de tres canales. No obstante, debe entenderse que es posible aumentar el número de canales aumentando el número de etapas de filtrado y detectores. El aparato/sistema de procesamiento y almacenamiento de datos 2380 se puede conectar a los múltiples detectores y a la unión giratoria óptica 2320. El aparato/sistema de procesamiento y almacenamiento de datos 2280 puede registrar y/o procesar los datos en tiempo real para el funcionamiento adecuado y para la visualización y análisis posteriores.

La FIG. 24 muestra una imagenología representativa de un mapa de intensidad *en face* NIRAF 2-D obtenido de una arteria coronaria humana ejemplar usando un sistema y catéter de OCT-NIRAF multimodal como se describe en esta invención con referencia al diagrama de la FIG. 21. En este ejemplo, se utilizó un corazón humano de explante fresco en imágenes dentro de las 24 horas posteriores al procedimiento de recogida en el estudio de imagenología *ex vivo*. Antes de la imagenología de OCT-NIRAF, el lumen se enjuagó con solución salina tamponada con fosfato al 10 % para facilitar el acceso al catéter y mantener el diámetro natural del lumen coronario. El eje x del mapa de intensidad 2D de NIRAF corresponde a la posición longitudinal de retroceso, y el eje y, al ángulo de escaneo (es decir, 0 a 360 grados). En la imagen, la línea discontinua corresponde a la hiperplasia íntima mientras que la línea punteada es una placa calcificada. El eje vertical es el ángulo de imagenología (0 a 360 grados) y el eje horizontal es la dirección de retroceso (0 a 50 mm). La orientación de la imagen es distal (lado izquierdo) a la porción proximal (lado derecho) del vaso. El mapa de color varía de azul (baja intensidad de NIRAF) a verde, amarillo y blanco (intensidad de NIRAF más alta).

Las FIG. 25(a) y 25(b) ilustran un conjunto de imágenes ejemplares de una imagen compuesta de OCT-NIRAF extraída de una arteria coronaria escaneada de forma exhaustiva y la sección de histología correspondiente para una placa de núcleo necrótico rota. La imagenología de OCT-NIRAF se generó usando un sistema y catéter de OCT-NIRAF de multimodalidad como se describe en esta invención y se muestra en la FIG. 21. En la imagen de OCT-NIRAF ejemplar (ver FIG. 25(a)), la imagen de TCO indica la presencia de una ruptura de placa (flecha) y un área de alta atenuación que sugiere un grupo de lípidos o núcleo necrótico (estrella). La señal de NIRAF es alta sobre la ubicación del núcleo necrótico con buen contraste. En la imagen histológica correspondiente (ver FIG. 25(b)), la sección teñida con H&E confirma que la placa es un fibroateroma de casquete fino roto. Las barras de escala para ambas imágenes son de 1 mm. Este resultado ejemplar puede demostrar imagenología intracoronaria de TCO y NIRAF corregistrada en pacientes humanos vivos sometidos a cateterismo percutáneo como estándar de cuidado y proporciona imagenología microestructural y de fluorescencia de biomarcadores relacionados con respuestas inflamatorias y estrés oxidativo.

La FIG. 26 muestra un diagrama de caja de bigotes (whisker box plot) de la representación ejemplar de las intensidades de señal de NIRAF basadas en catéter para diferentes tipos de lesiones coronarias que incluyen núcleo necrótico (NC), espesamiento íntimo patológico (PIT), calcificación (CA) e hiperplasia íntima (IH). Las intensidades de NIRAF se adquirieron de arterias coronarias humanas enfermas *ex vivo* como se describe usando un sistema OCT-NIRAF multimodal y un catéter como se describe en esta invención y se muestra en la FIG. 21. Las intensidades de NIRAF de NC, PIT, CA e IH, fueron estadísticamente significativamente diferentes según ANOVA unidireccional ( $p < 0,0005$ ). Mediante la prueba t de Student, la intensidad de NIRAF de las placas NC fue significativamente mayor que la de las lesiones no necróticas ( $p < 0,0005$ ). Las placas calcificadas en las arterias coronarias mostraron NIRAF ligeramente más alto que PIT. Una posible razón para este resultado es que las placas coronarias calcificadas en este estudio estaban avanzadas y coexistían con lípidos extracelulares significativos. Estos resultados indican que NIRAF puede diferenciar las placas NC y no NC (CA y PIT) en las arterias coronarias

Además, las realizaciones ejemplares de la presente descripción se pueden utilizar para el análisis y/o tratamiento de otras enfermedades, que incluyen, por ejemplo, cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

La FIG. 27 muestra un diagrama de bloques de una realización ejemplar de un sistema según la presente descripción. Por ejemplo, los procedimientos ejemplares de acuerdo con la presente descripción descritos en esta invención se pueden realizar mediante una disposición de procesamiento y/o una disposición informática 2702. Dicha disposición/sistema de procesamiento/informática 2702 puede ser, por ejemplo, en su totalidad o parte de, o incluir, pero no limitado a, un ordenador/procesador 2704 que puede incluir, por ejemplo, uno o más microprocesadores, y usar instrucciones almacenadas en un medio accesible por ordenador (por ejemplo, RAM, ROM, disco duro u otro dispositivo de almacenamiento).

Como se muestra en la FIG. 27, por ejemplo, se puede proporcionar un medio accesible por ordenador 2706 (por ejemplo, como se describió anteriormente en esta invención, un dispositivo de almacenamiento tal como un disco duro, disquete, conjunto de memoria, CD-ROM, RAM, ROM, un disco óptico (tal como un disco compacto (CD), disco versátil digital (DVD) o disco Blu-ray (BD) (TM)), un dispositivo de memoria flash, una tarjeta de memoria y similares, etc., o una colección de estos) (por ejemplo, en comunicación con la disposición de procesamiento 2702). El medio accesible por ordenador 2706 puede contener instrucciones ejecutables 2708 en este. Además o alternativamente, se puede proporcionar una disposición de almacenamiento 2710 por separado del medio accesible por ordenador 2706, que puede proporcionar las instrucciones a la disposición de procesamiento 2702 para configurar la disposición de

procesamiento para ejecutar determinados procedimientos ejemplares, como se describió anteriormente en esta invención, por ejemplo.

5 Además, la disposición de procesamiento ejemplar 2702 puede proporcionarse o incluir una interfaz/disposición de entrada/salida 2714, que puede incluir, por ejemplo, una red cableada, una red inalámbrica, Internet, una intranet, una sonda de recopilación de datos, un sensor, etc.

10 Una interfaz/disposición de E/S 2714 se puede utilizar para proporcionar interfaces de comunicación a dispositivos de entrada y salida, que pueden incluir un teclado, una pantalla, un ratón, una pantalla táctil, una interfaz sin contacto (por ejemplo, un dispositivo de reconocimiento de gestos), un dispositivo de impresión, un lápiz de luz, un dispositivo de almacenamiento óptico, un escáner, un micrófono, una cámara, un disco, un cable de comunicación y una red (ya sea por cable o inalámbrica). Como se muestra en la FIG. 27, la disposición de procesamiento ejemplar 2702 puede estar en comunicación con una disposición de visualización ejemplar 2712, que, de acuerdo con determinadas realizaciones ejemplares de la presente descripción, puede ser una pantalla táctil configurada para ingresar información a la disposición de procesamiento además de emitir información de la disposición de procesamiento, por ejemplo. Además, la pantalla ejemplar 2712 y/o una disposición de almacenamiento 2710 se puede utilizar para mostrar y/o almacenar datos en un formato accesible por el usuario y/o un formato legible por el usuario.

20 También se puede proporcionar una interfaz de detector para trabajar con las interfaces de E/S a los dispositivos de entrada y salida. El detector puede incluir, por ejemplo, un tubo fotomultiplicador (PMT), un fotodiodo, un detector de fotodiodo de avalancha (APD), un dispositivo de acoplamiento de carga (CCD), contadores de fotones de múltiples píxeles (MPPC) u otro. Además, la función de detector se puede realizar mediante instrucciones ejecutables por ordenador (por ejemplo, uno o más programas) grabados en el medio accesible por ordenador 2706.

25 De acuerdo con aun otra realización ejemplar de la presente descripción, se puede proporcionar un aparato y procedimiento, como se muestra en un diagrama de flujo de la FIG. 28. Por ejemplo, con una fuente de energía, es posible proporcionar al menos una primera radiación luminosa a una estructura a al menos una primera longitud de onda (procedimiento 2810). La longitud de onda se puede controlar entre 400 nm y 800 nm (procedimiento 2820). Con un dispositivo detector, es posible detectar al menos una segunda radiación luminosa a al menos una segunda longitud de onda que es diferente de la primera longitud de onda (procedimiento 2830). La segunda radiación luminosa puede basarse en una autofluorescencia de al menos una parte de la estructura que se ve impactada por la primera radiación luminosa. Además, con una disposición informática, es posible generar al menos una primera imagen de la o las porciones de la estructura y al menos una segunda imagen de gradiente basada en la segunda radiación luminosa (procedimiento 2840).

35 Por ejemplo, la primera o la segunda imagen pueden ser corregistradas. El procedimiento de generación puede comprender obtener una imagen de TCO, una imagen de IVIS, una imagen angiográfica, una imagen de TC o una imagen de IRM. La segunda imagen puede incluir una visualización de una relación de al menos dos intervalos de longitudes de onda de la segunda radiación luminosa.

40 Lo anterior simplemente ilustra los principios de la descripción. Diversas modificaciones y alteraciones a las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la materia en vista de las enseñanzas en esta invención. De hecho, las disposiciones, sistemas y procedimientos de acuerdo con las realizaciones ejemplares de la presente descripción se pueden utilizar con y/o implementar en cualquier sistema de TCO, sistema OFDT, sistema SD-OCT u otros sistemas de imagenología, y, por ejemplo, con los descritos en la solicitud de patente internacional PCT/US2004/029148, depositada el 8 de septiembre de 2004 que se publicó como publicación de patente internacional nº WO 2005/047813 el 26 de mayo de 2005, Solicitud de patente de EE. UU. No. 11/266.779, depositada el 2 de noviembre de 2005, que se publicó como publicación de patente de EE. UU. No. 2006/0093276 el 4 de mayo de 2006, y solicitud de patente de EE. UU. No. 10/501,276, depositada el 9 de julio de 2004, que se publicó como publicación de patente de EE. UU. No. 2005/0018201 el 27 de enero de 2005, y publicación de patente de EE. UU. No. 2002/0122246, publicada el 9 de mayo de 2002.

55 Además, las realizaciones ejemplares descritas en esta invención pueden funcionar juntas entre sí e indistintamente con las mismas.

## **REFERENCIAS EJEMPLARES**

1. Signore A, Mather SJ, Piaggio G, Malviya G and Dierckx RA. Molecular Imaging of Inflammation/Infection: Nuclear Medicine and Optical Imaging Agents and Methods. Chemical Reviews. 2010;110:3112-3145.
- 60 2. Su HS, Nahrendorf M, Panizzi P, Breckwoldt MO, Rodriguez E, Iwamoto Y, Aikawa E, Weissleder R and Chen JW. Vasculitis: Molecular Imaging by Targeting the Inflammatory Enzyme Myeloperoxidase. Radiology. 2012;262:181-190.

**REIVINDICACIONES**

1. Un aparato, que comprende:

5 un catéter (2135, 2230, 2330) configurado y estructurado para insertarse en un vaso sanguíneo;  
una disposición de fuente de energía (2115, 2210, 2310) configurada para proporcionar al menos una primera radiación luminosa a través del catéter al vaso sanguíneo a al menos una primera longitud de onda que está entre 550 nm y 900 nm;  
10 una disposición de detector (2150, 2270, 2372-2376) configurada para detectar al menos una segunda radiación luminosa a través del catéter en una pluralidad de segundas longitudes de onda que son diferentes de la al menos una primera longitud de onda, donde la segunda radiación luminosa se basa en una autofluorescencia de al menos una porción del vaso sanguíneo que se ve impactada por la al menos una primera radiación luminosa; y  
una disposición informática (2160, 2280, 2380) configurada para determinar al menos una característica del vaso sanguíneo indicativa de inflamación que comprende al menos uno de estrés oxidativo, calcio, modificación de proteína, modificación de lipo-proteína, modificación de lípidos o actividad enzimática;  
15 donde el aparato está configurado de modo que la determinación de al menos una característica del vaso sanguíneo comprende:  
detectar al menos dos segundos intervalos de longitudes de onda dentro de un intervalo de entre 640 y 900 nm;  
caracterizar, mediante la disposición informática, datos de forma espectral o datos de intensidad relativa con los al  
20 menos dos segundos intervalos de longitudes de onda.

2. El aparato según la reivindicación 1, donde una de las siguientes afirmaciones (a) y (b) es verdadera:

25 (a) la determinación de la al menos una característica comprende la caracterización de los datos de forma espectral, donde los datos de forma espectral se comparan como una relación de los al menos dos segundos intervalos de longitudes de onda; o

(b) la caracterización de los datos de forma espectral o los datos de intensidad relativa comprende el análisis con un procedimiento de análisis de componentes principales.

30 3. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el aparato 5 comprende un sistema de tomografía de coherencia óptica o un sistema de dominio de frecuencia óptica, donde el sistema de tomografía de coherencia óptica o sistema de dominio de frecuencia óptica está configurado para proporcionar al menos una tercera radiación a la muestra y al menos una cuarta radiación a una referencia, y para recibir al menos una quinta radiación que es una interferencia entre la tercera y la cuarta radiación, donde la  
35 determinación de al menos una característica del vaso sanguíneo se realiza como una función adicional de la quinta radiación.

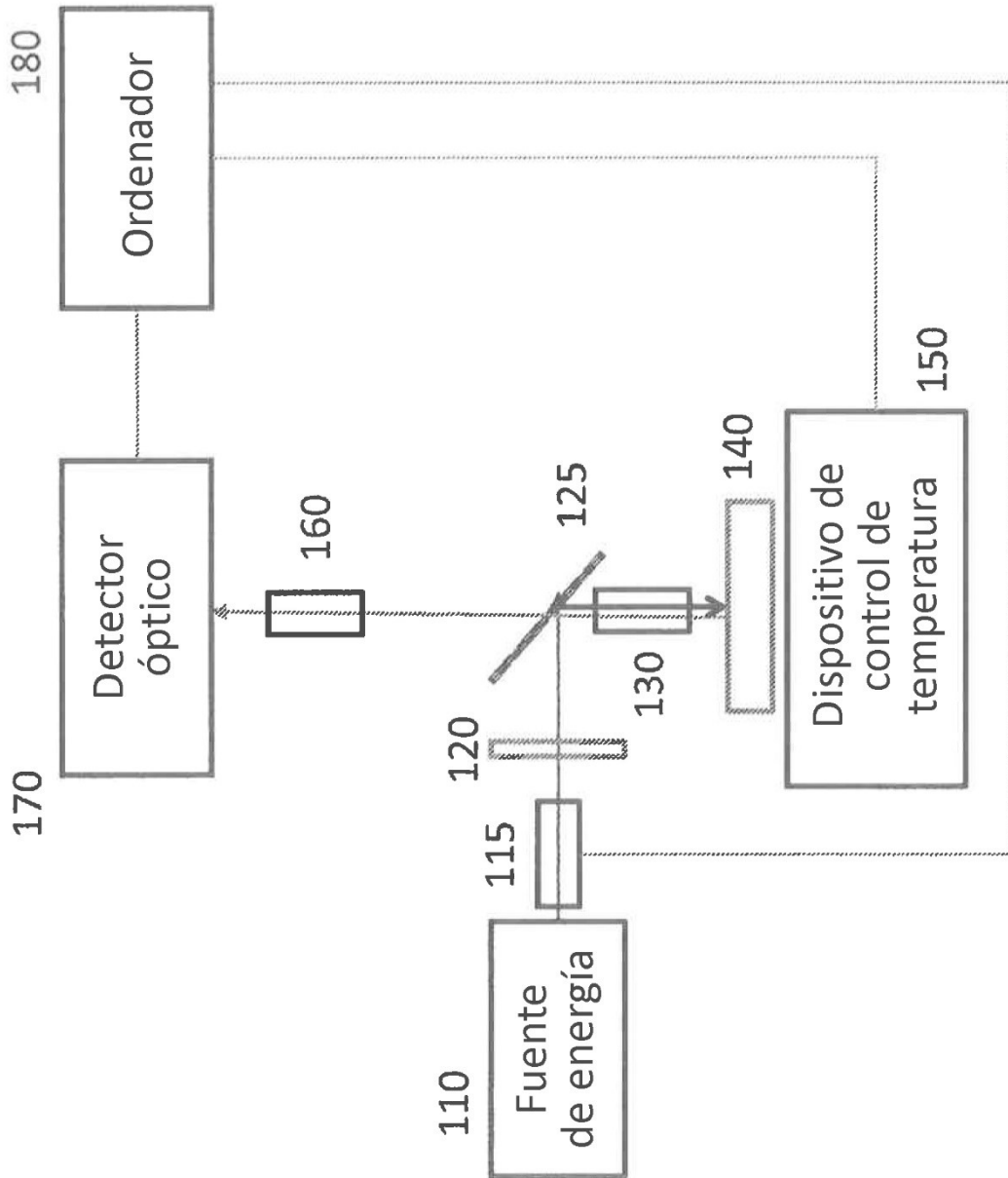
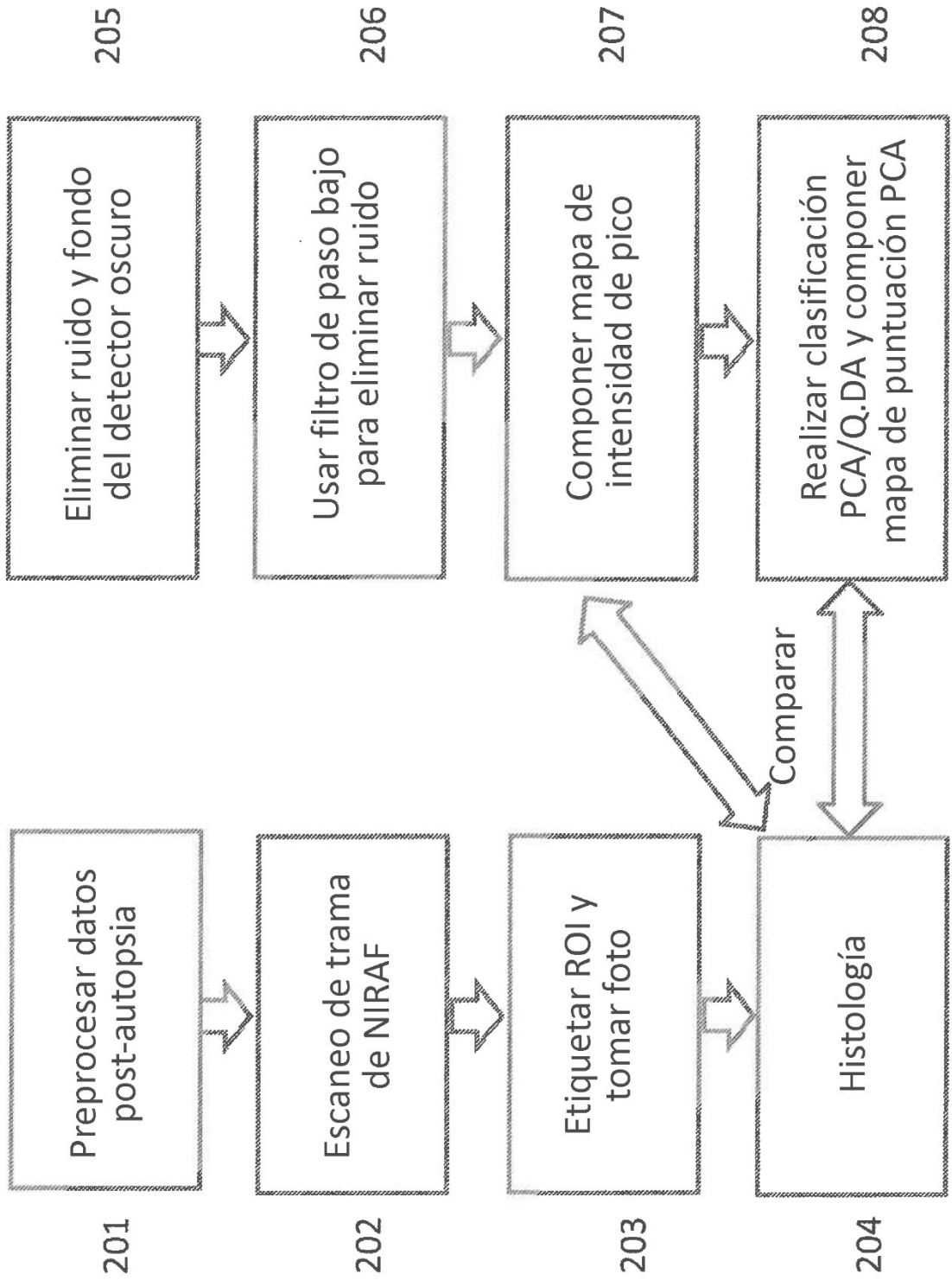


FIG. 1

FIG. 2



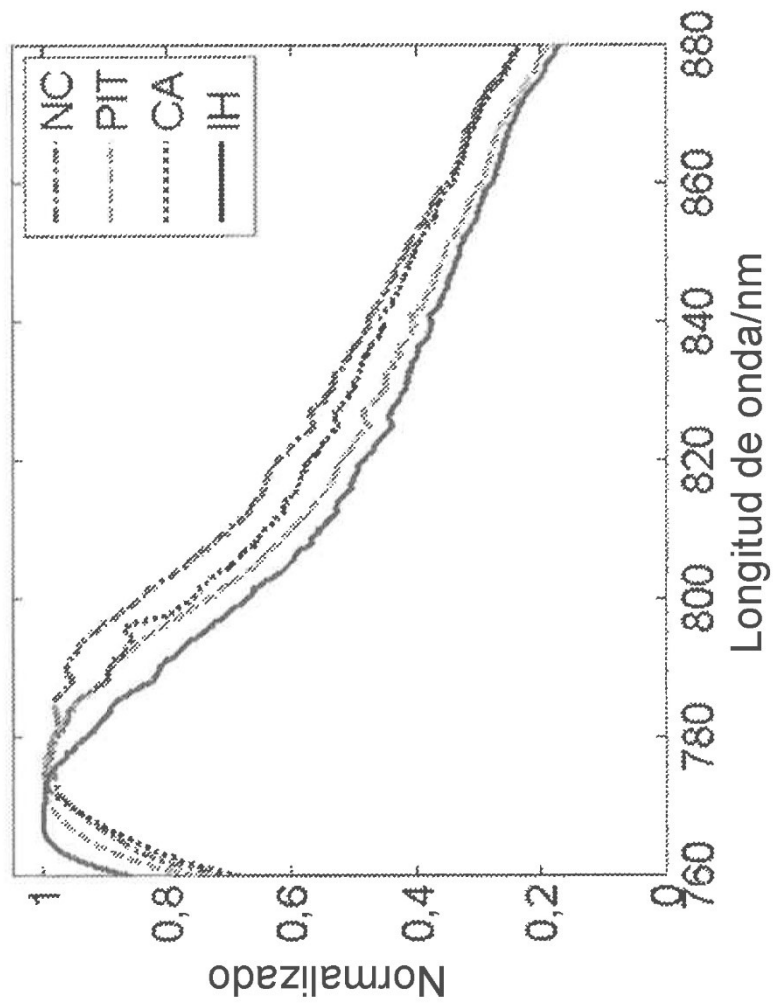


FIG. 3

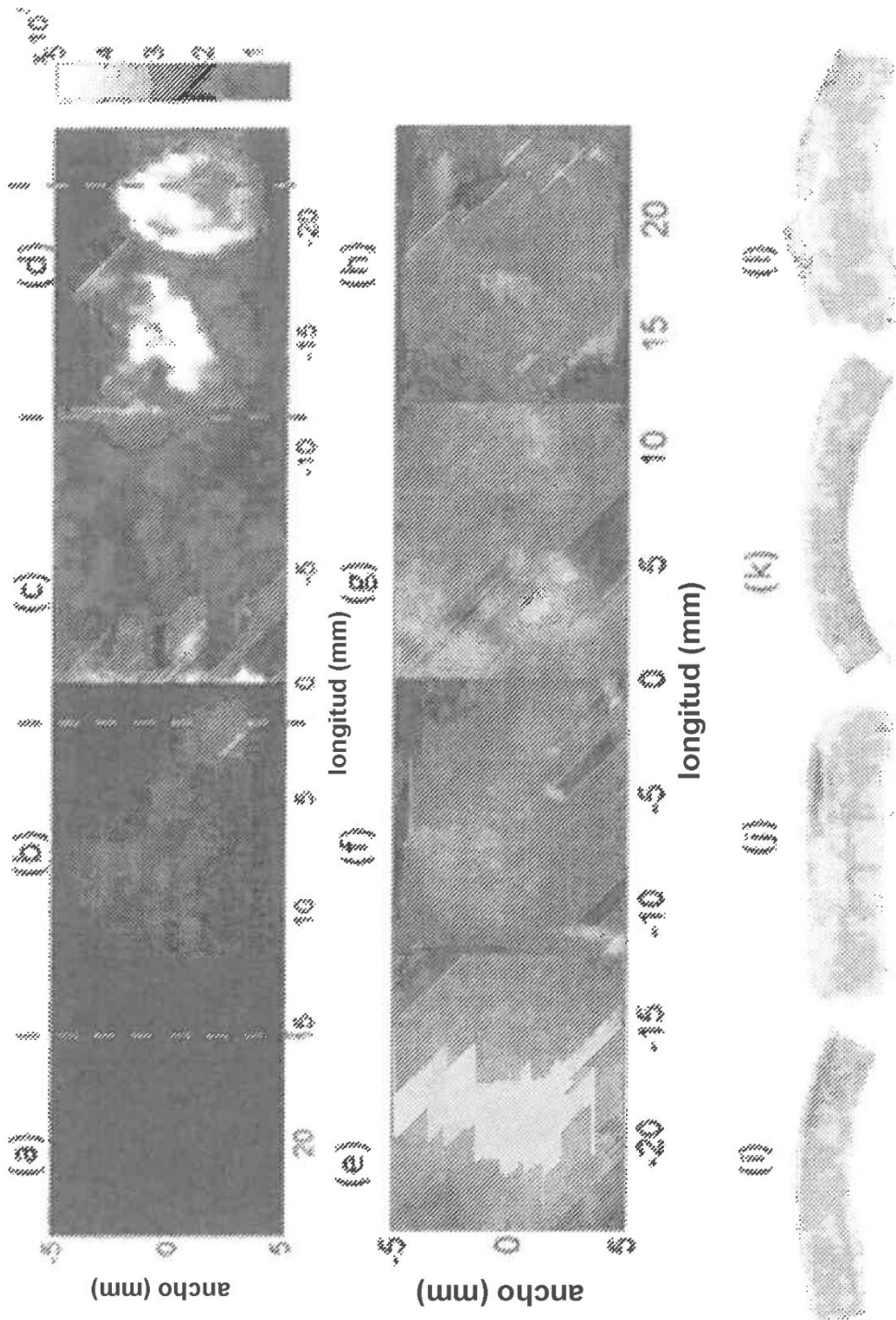


FIG. 4

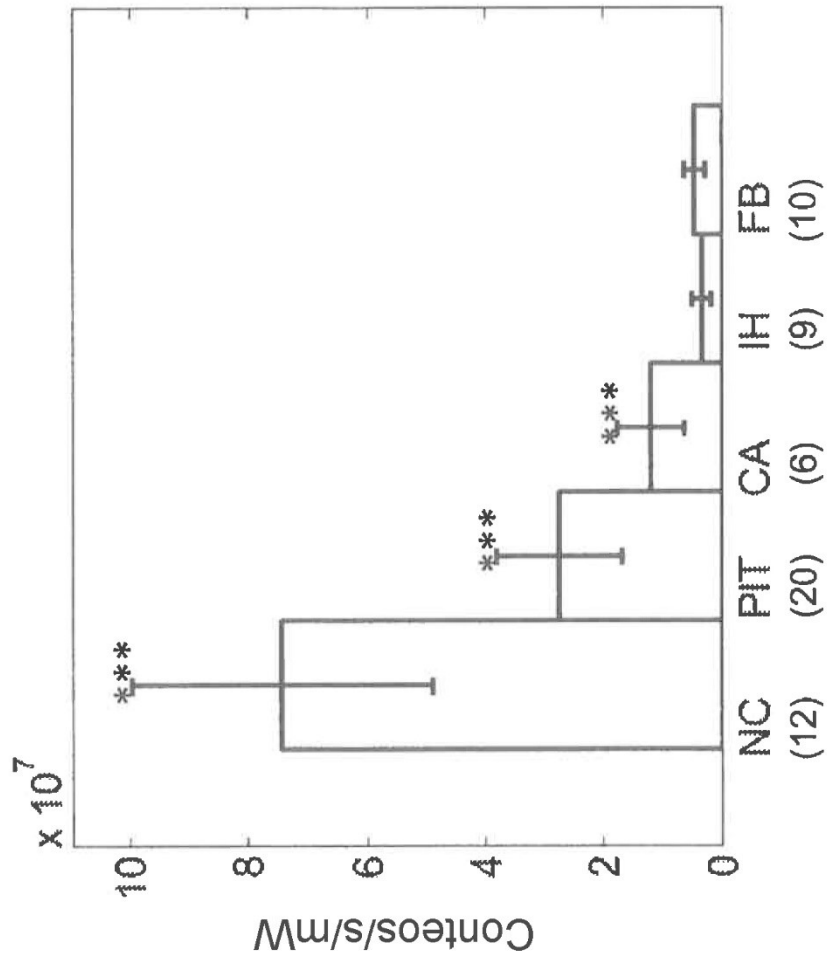


FIG. 5

Auto-valor

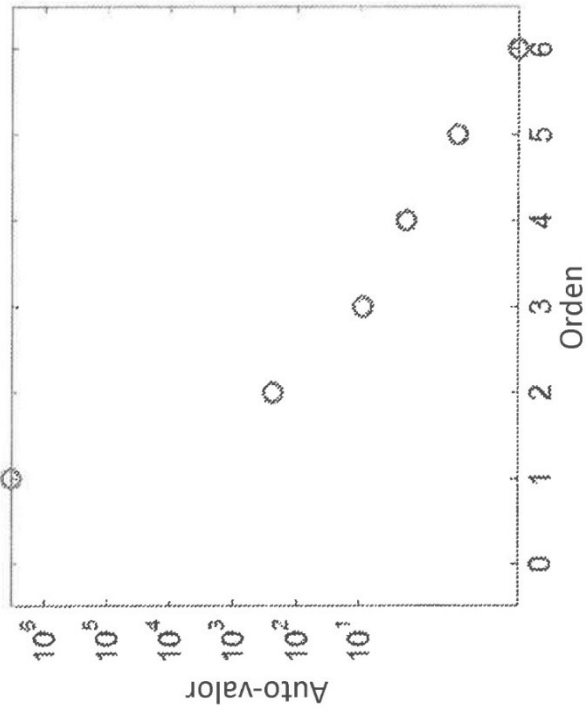


FIG. 6(a)

Cargas PCA

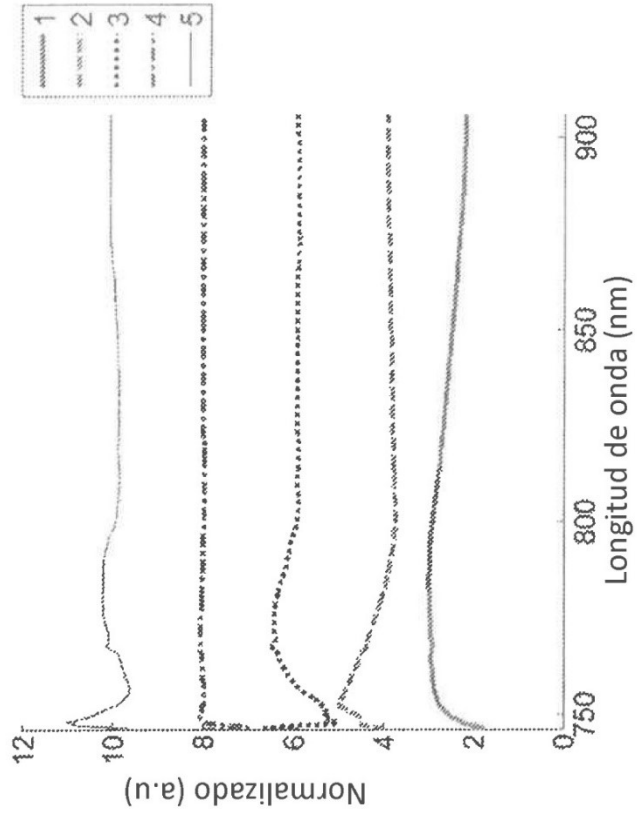


FIG. 6(b)

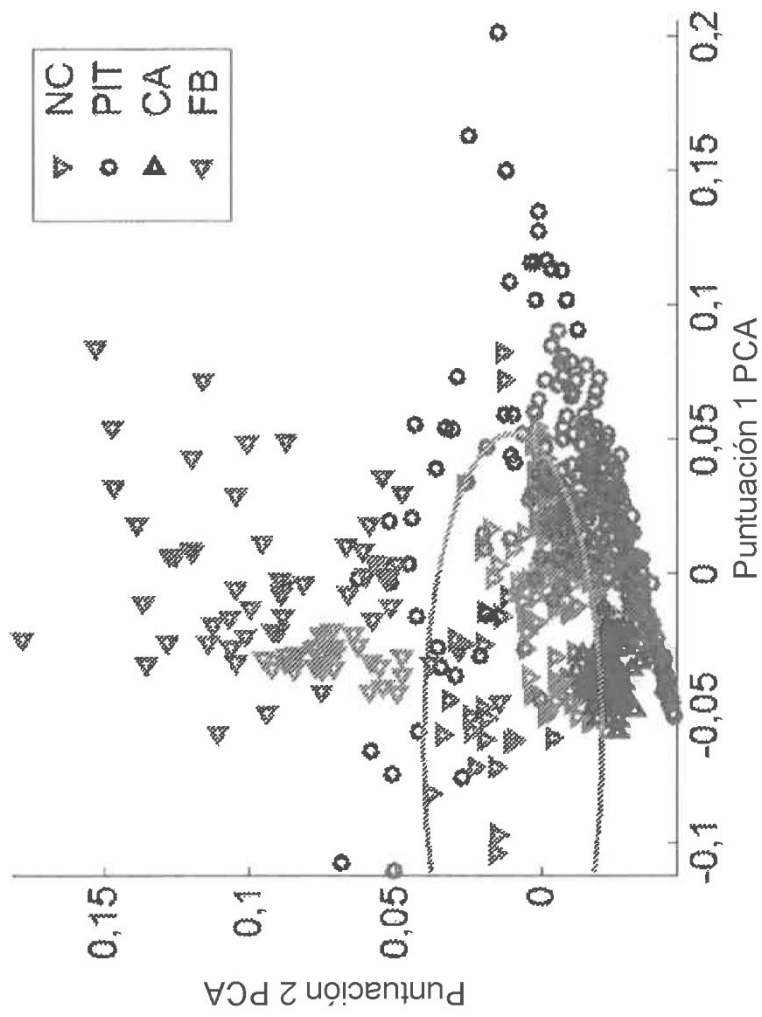


FIG. 7

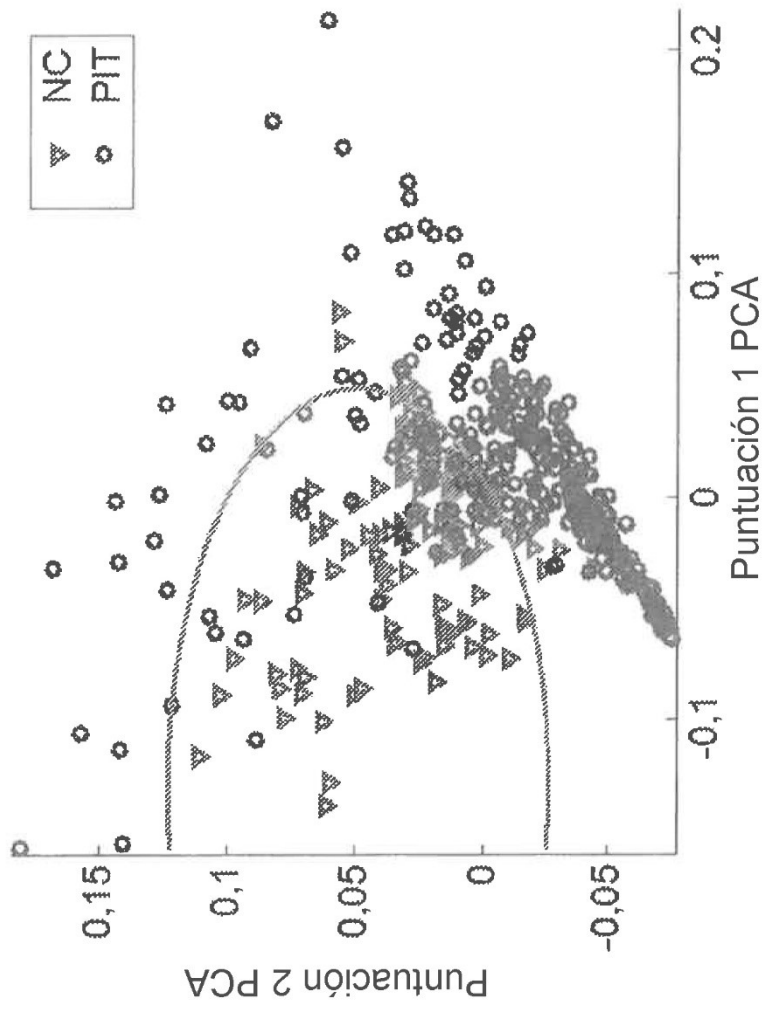
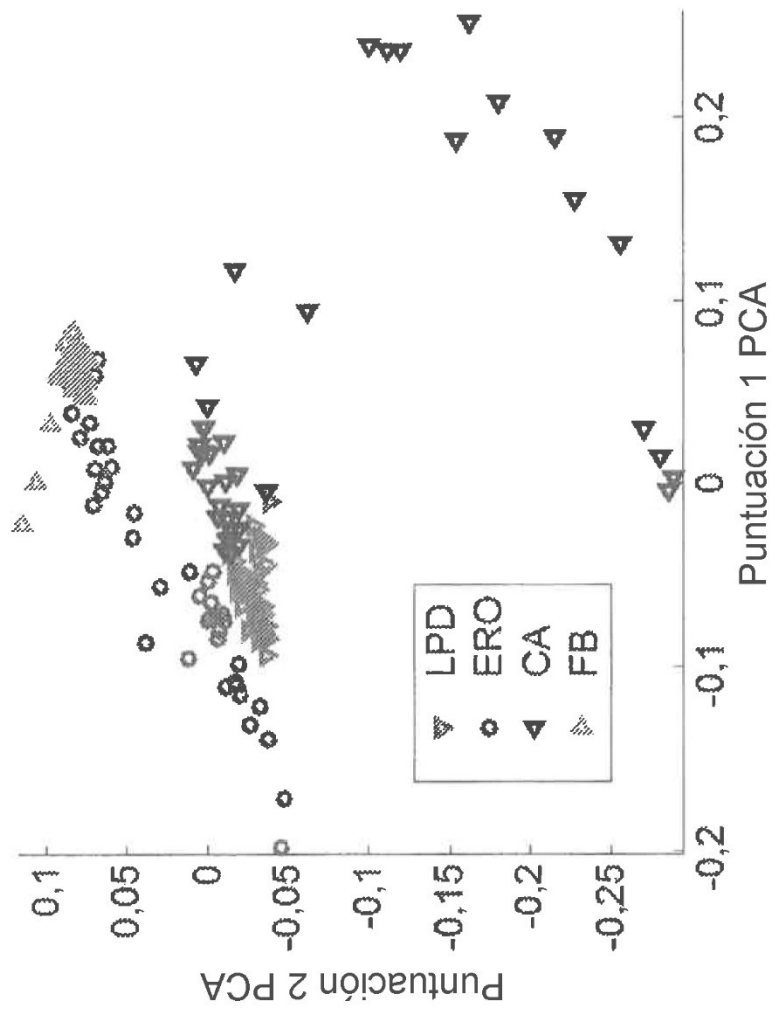


FIG. 8



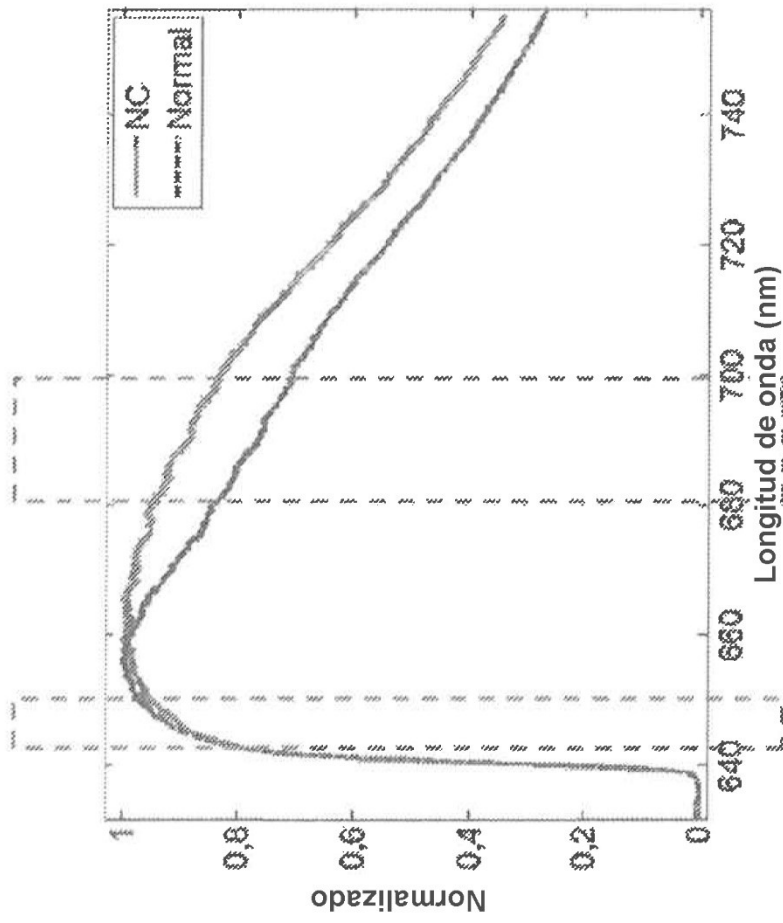


FIG. 10

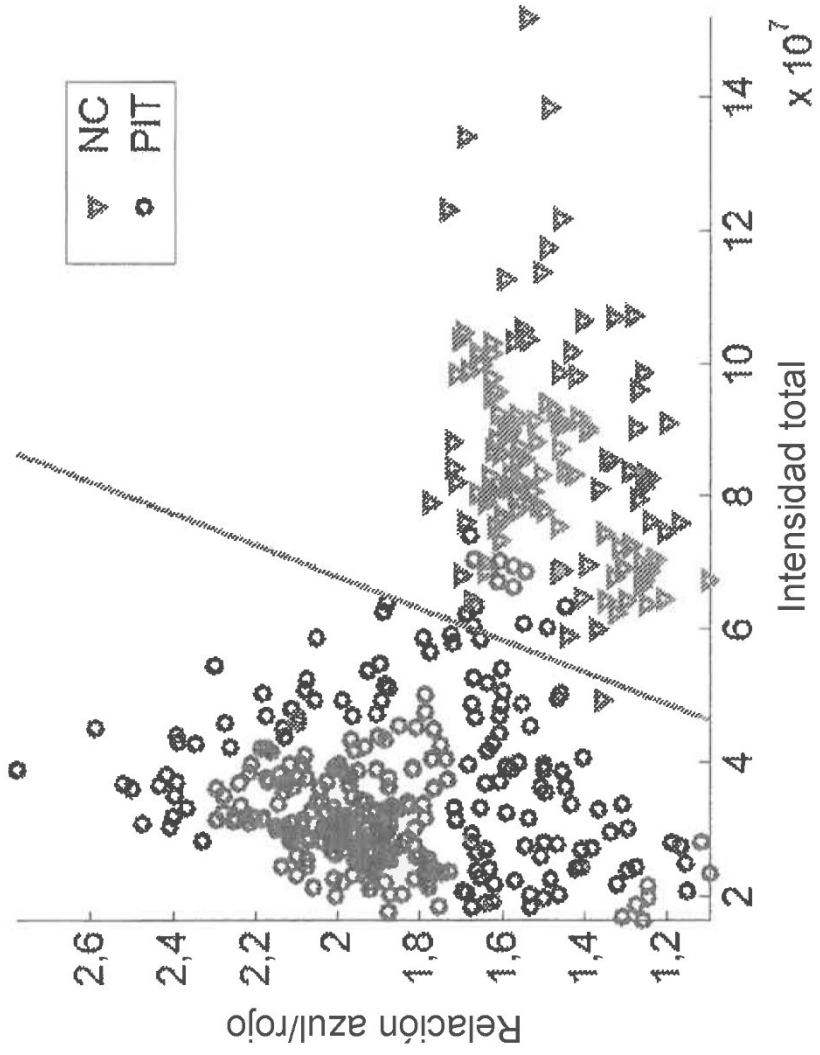


FIG. 11

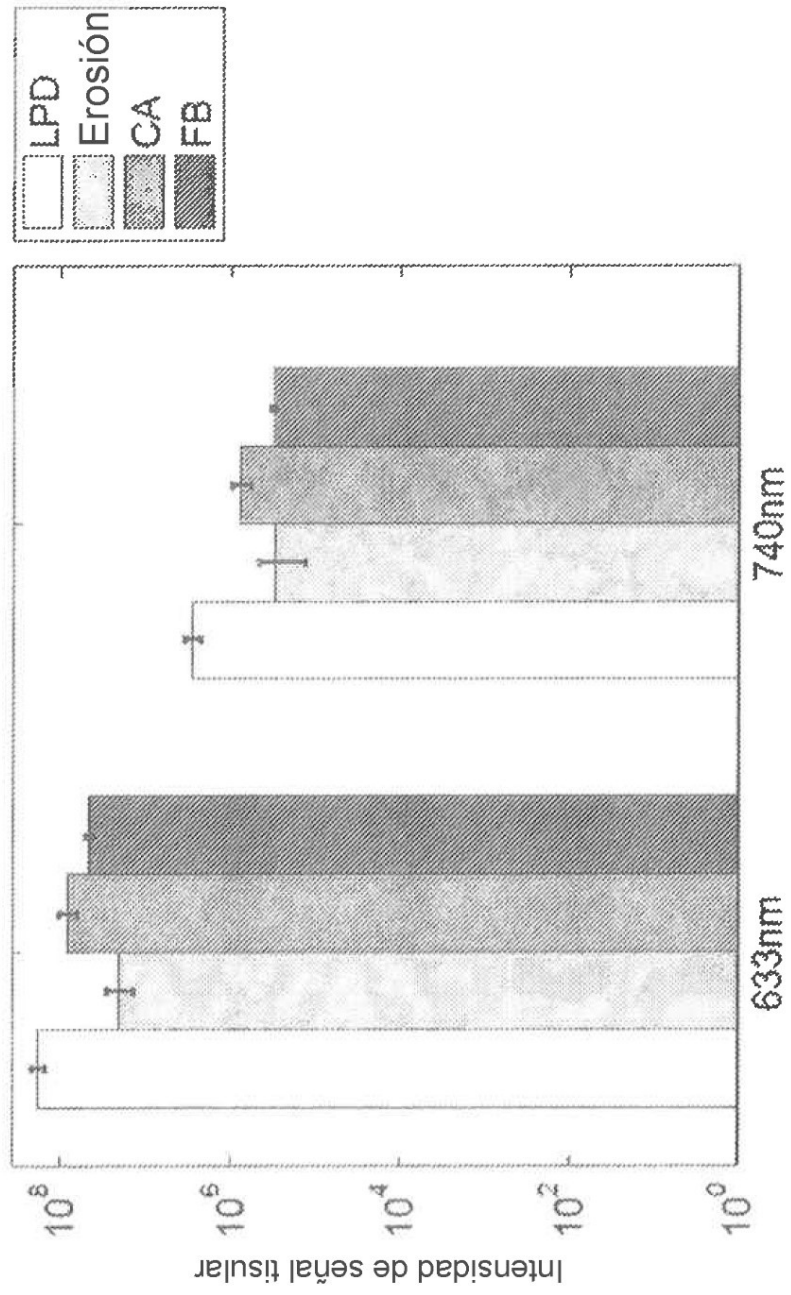


FIG. 12

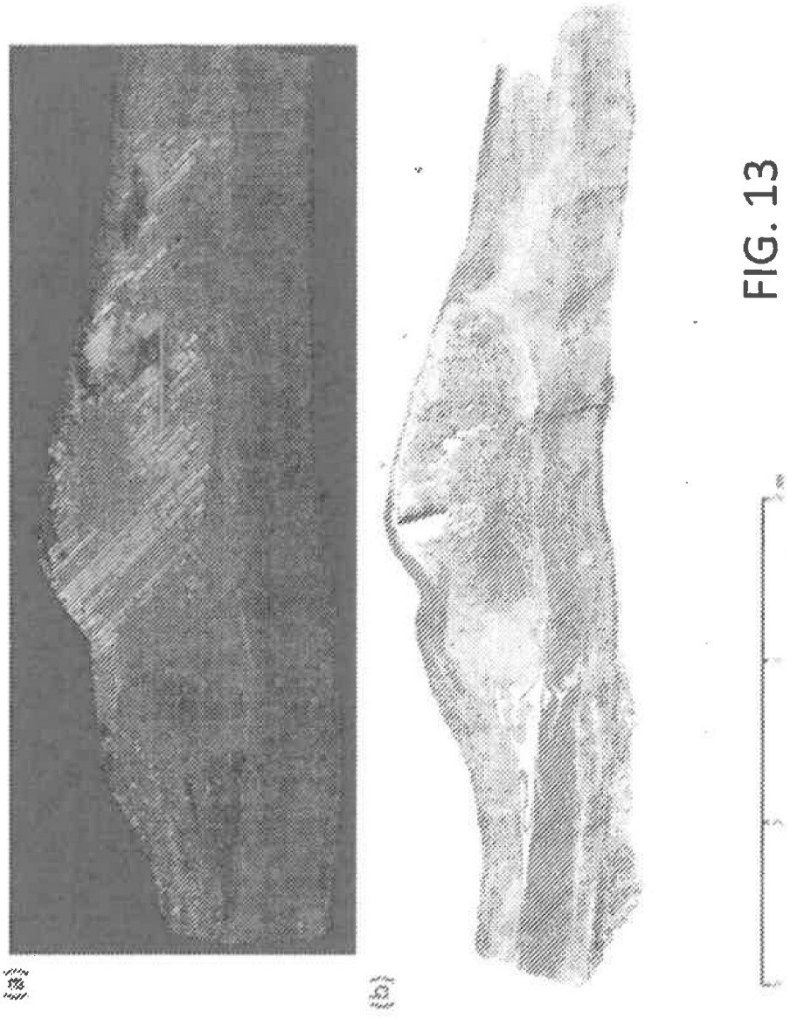


FIG. 13

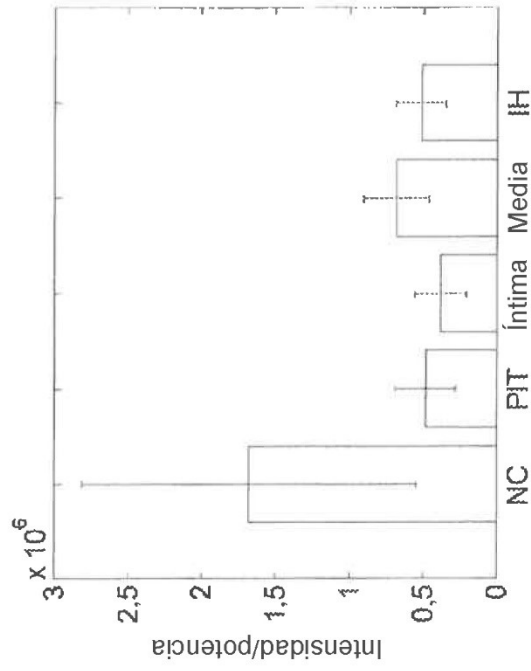


FIG. 14(a)

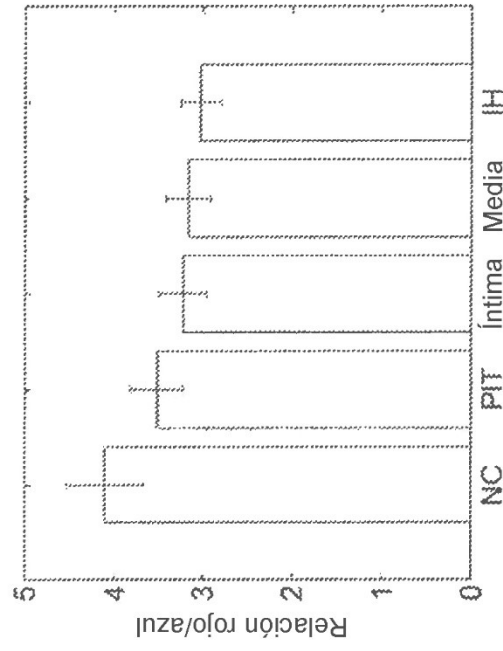
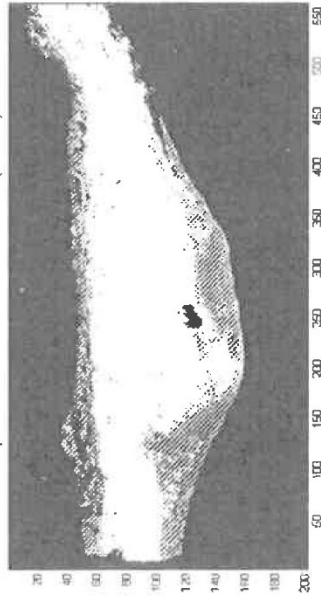


FIG. 14(b)

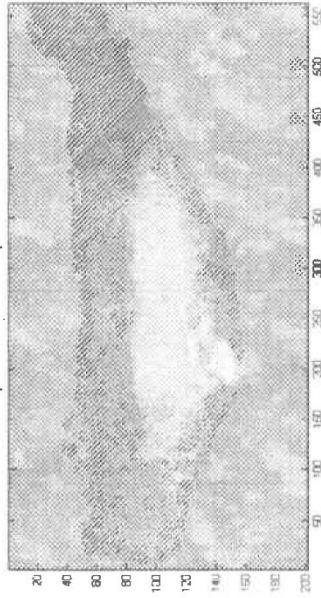
**FIG. 15(a)**

Mapa de intensidad - escalado (1.150)



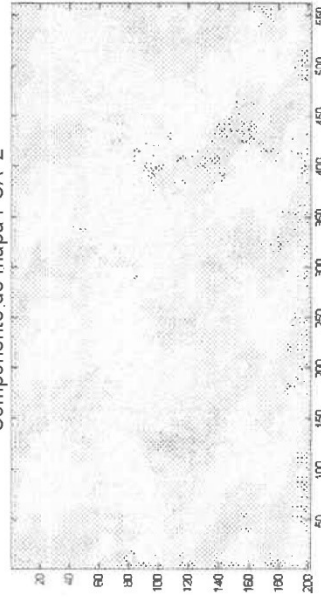
**FIG. 15(b)**

Componente de mapa PCA 2



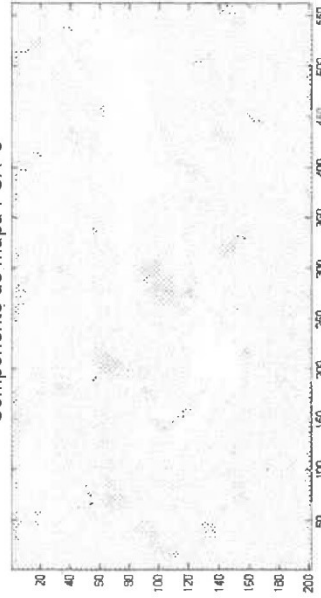
**FIG. 15(c)**

Componente de mapa PCA 2



**FIG. 15(d)**

Componente de mapa PCA 3



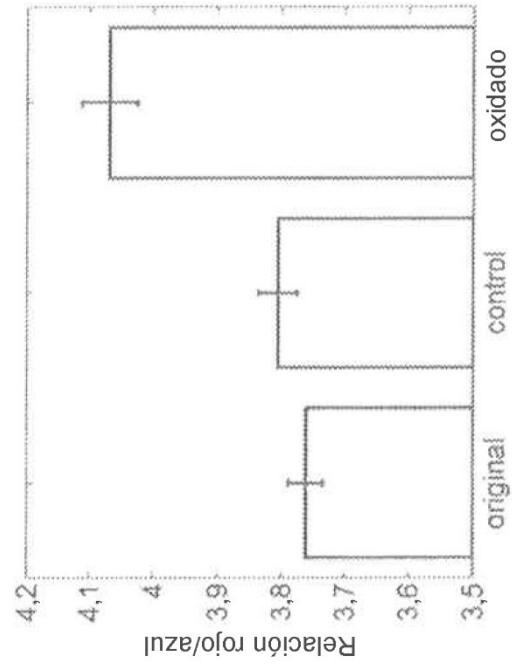


FIG. 16(b)

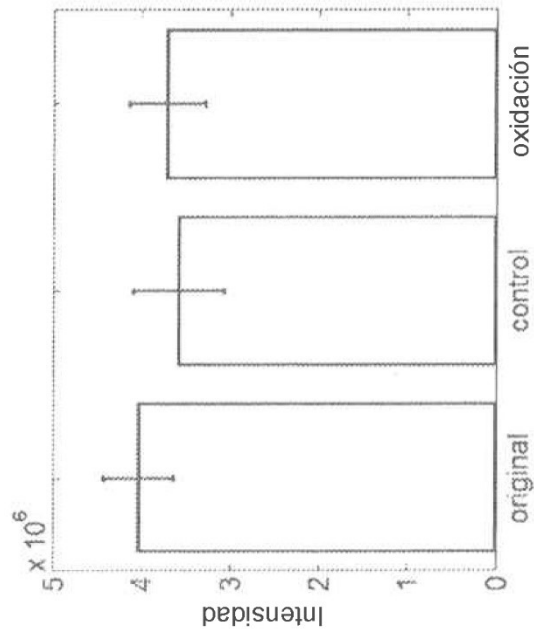


FIG. 16(a)

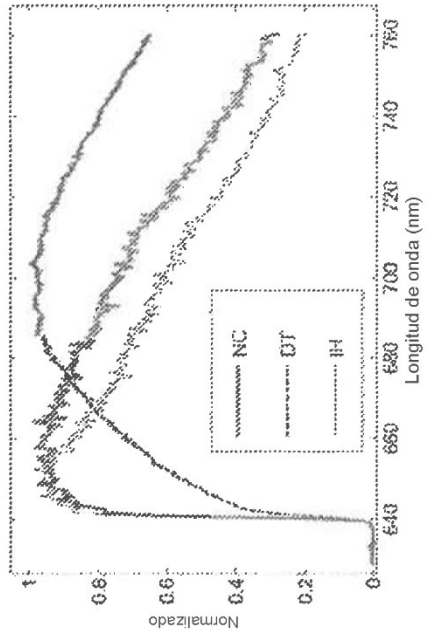


FIG. 17(b)

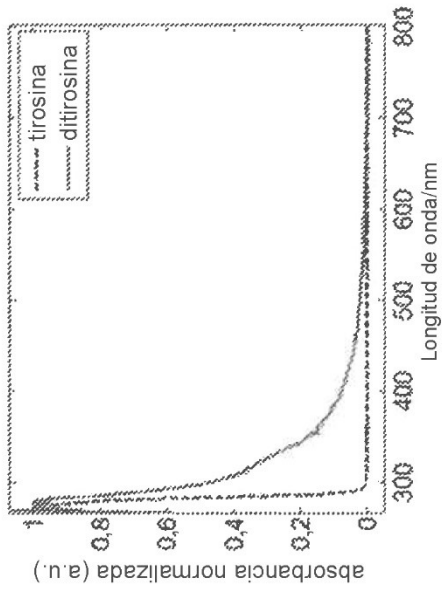


FIG. 17(a)

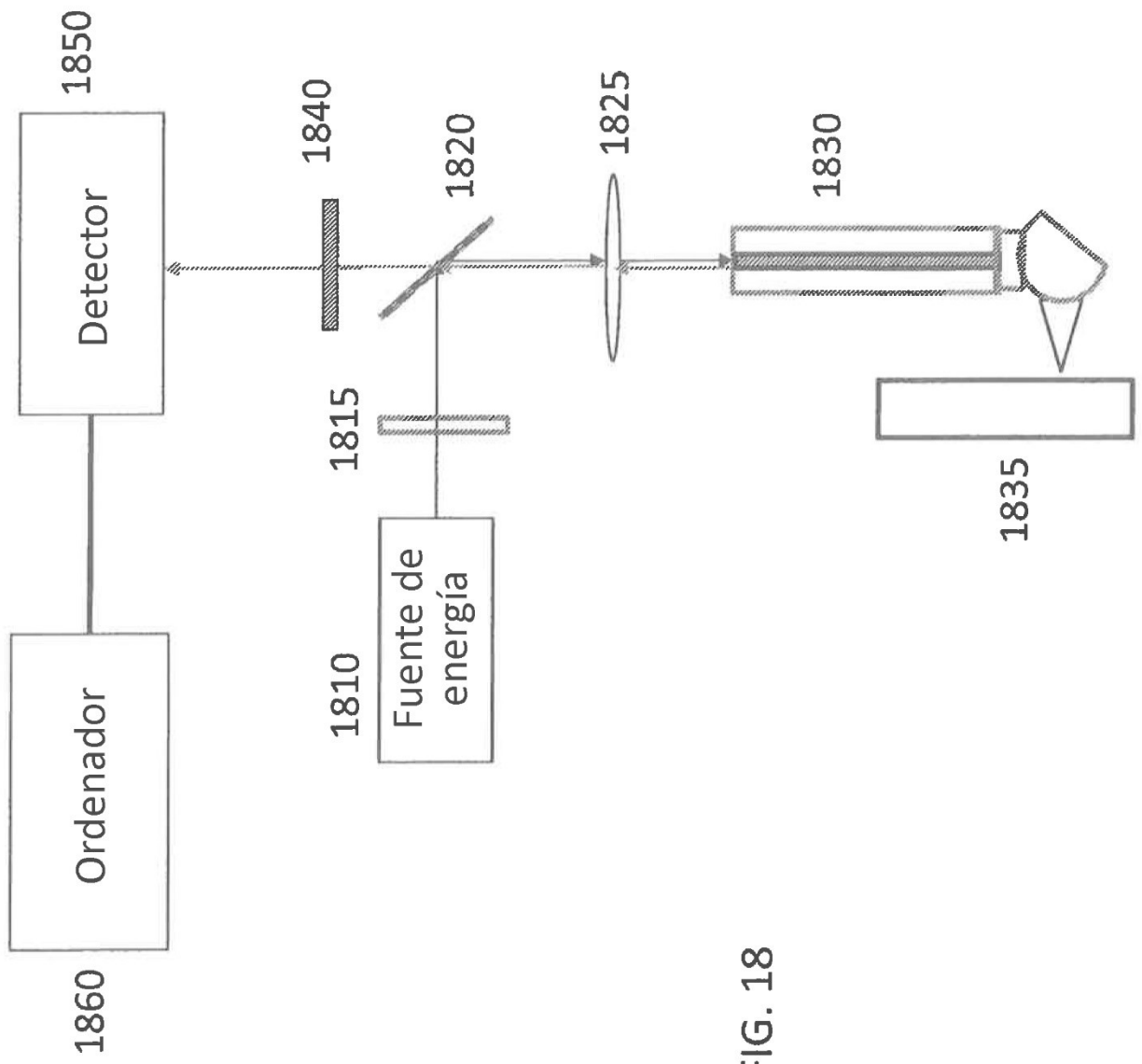


FIG. 18

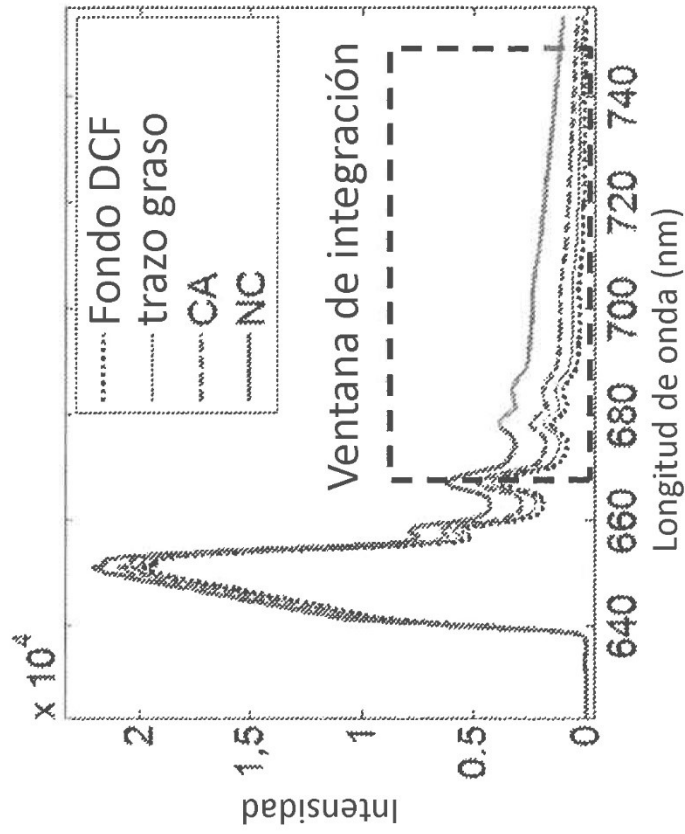


FIG. 19(a)

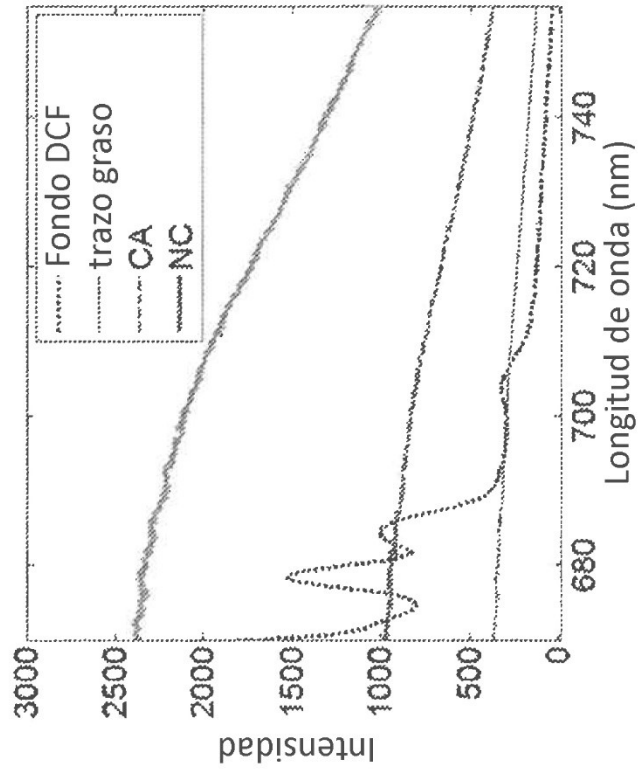


FIG. 19(b)

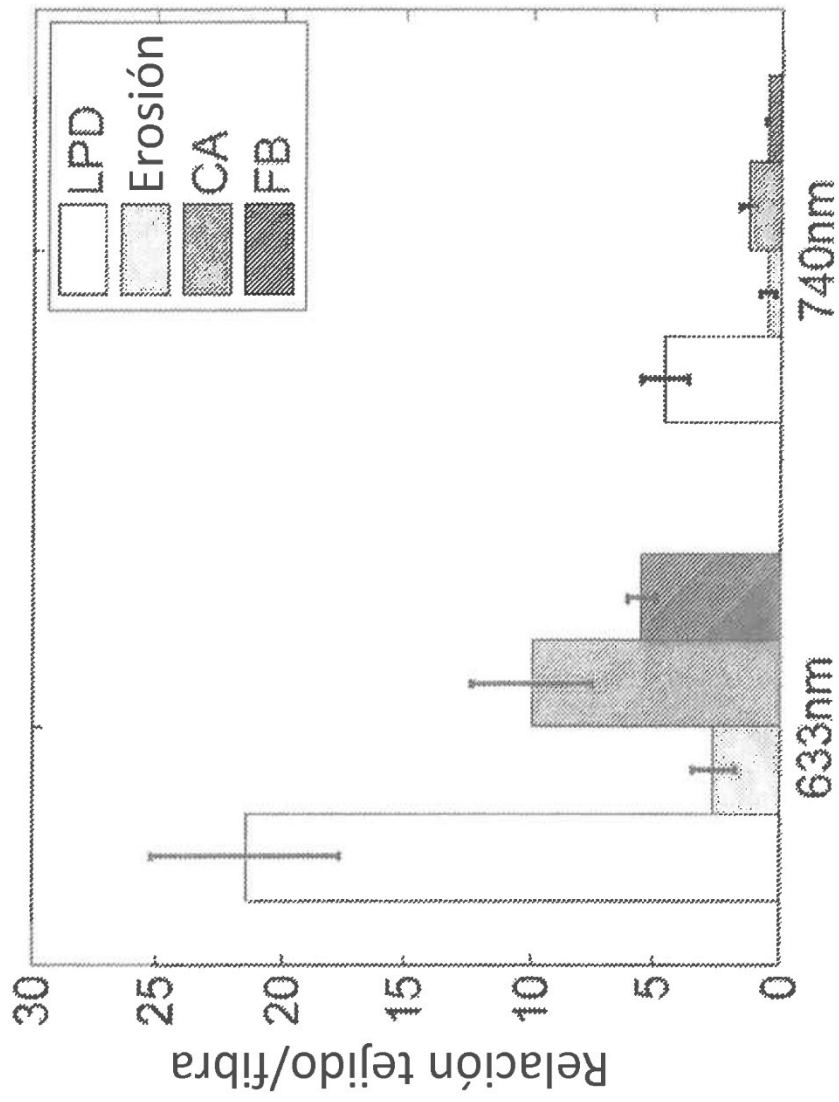


FIG. 20

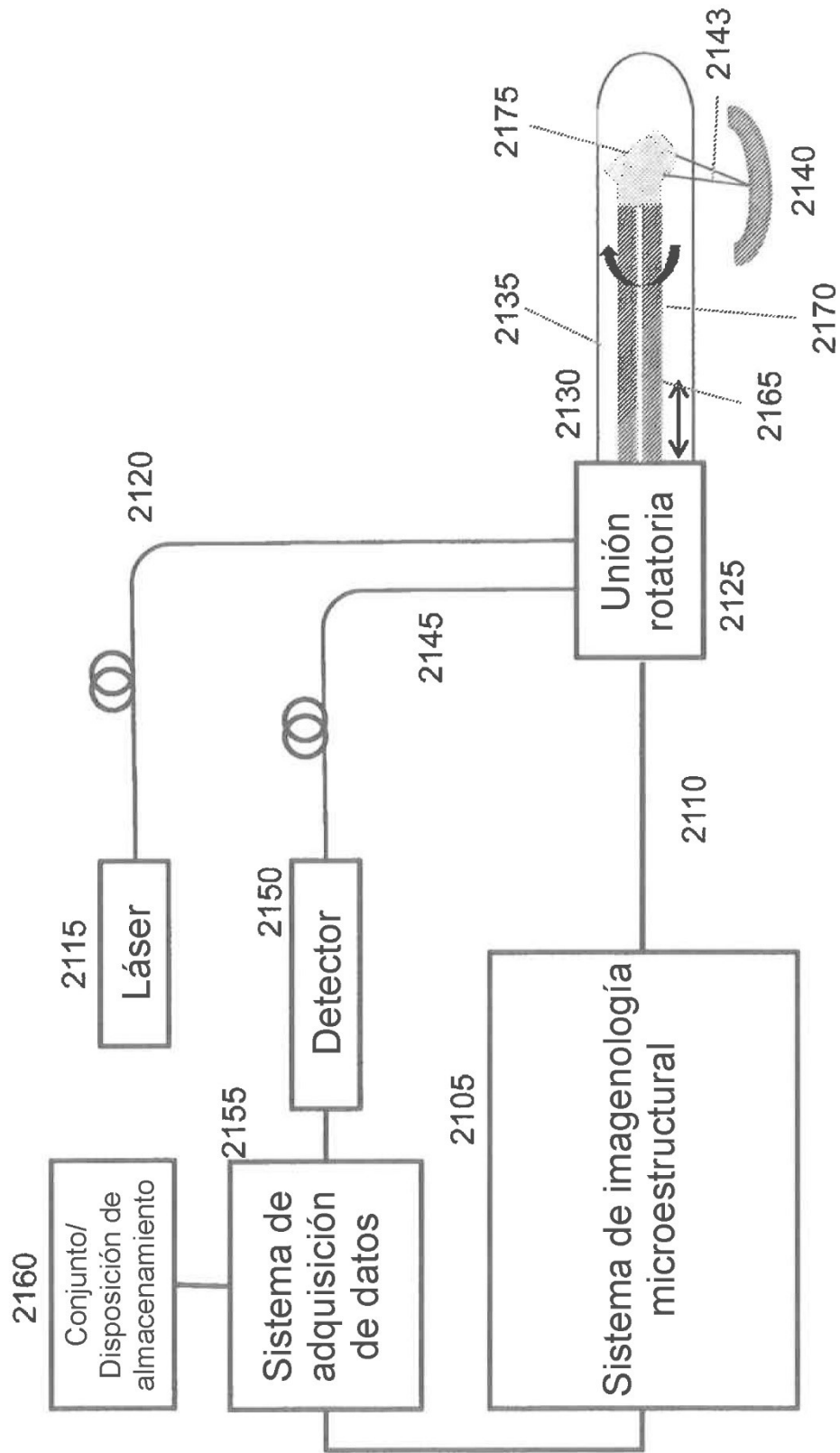
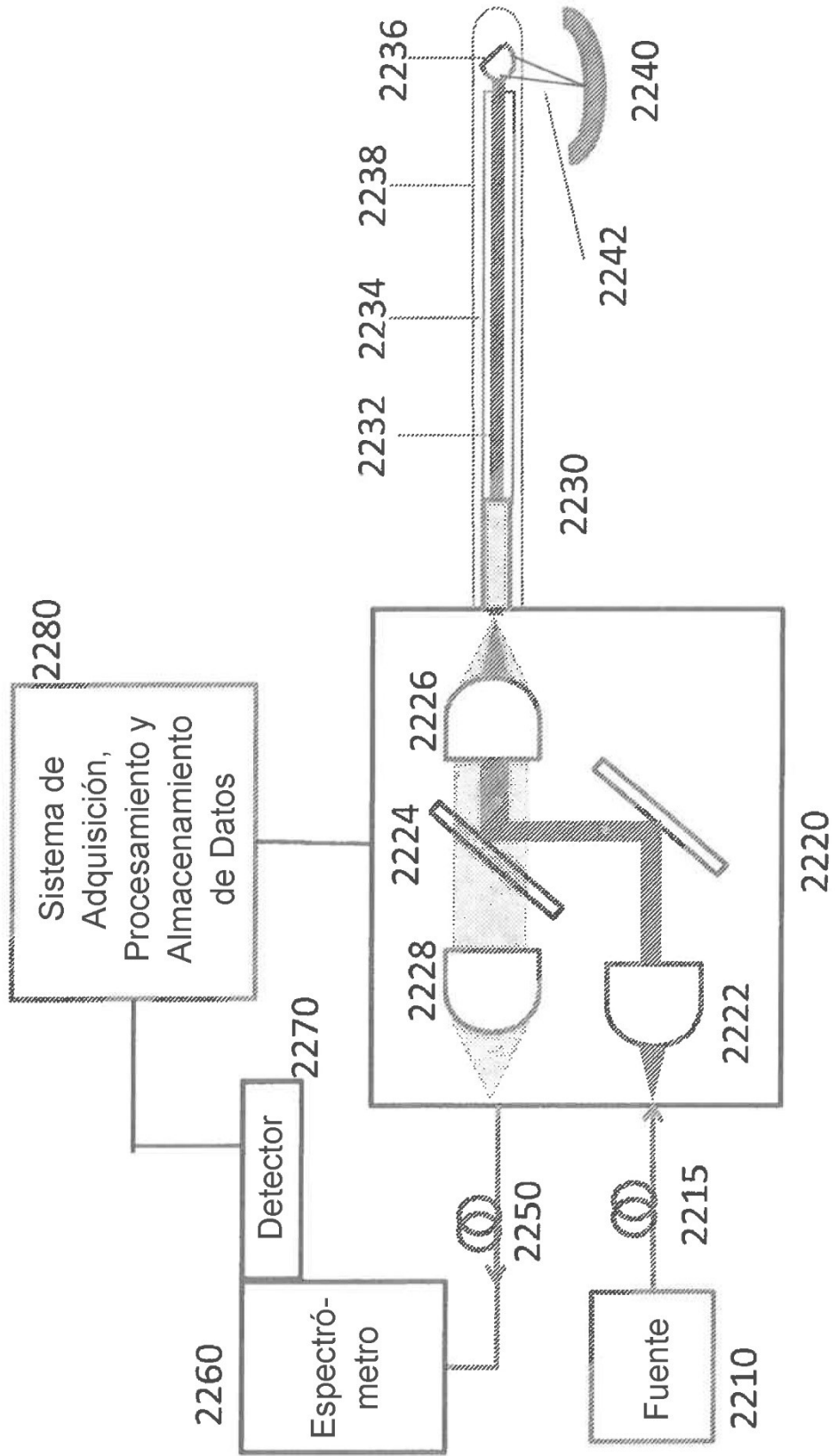


FIG. 21

FIG. 22



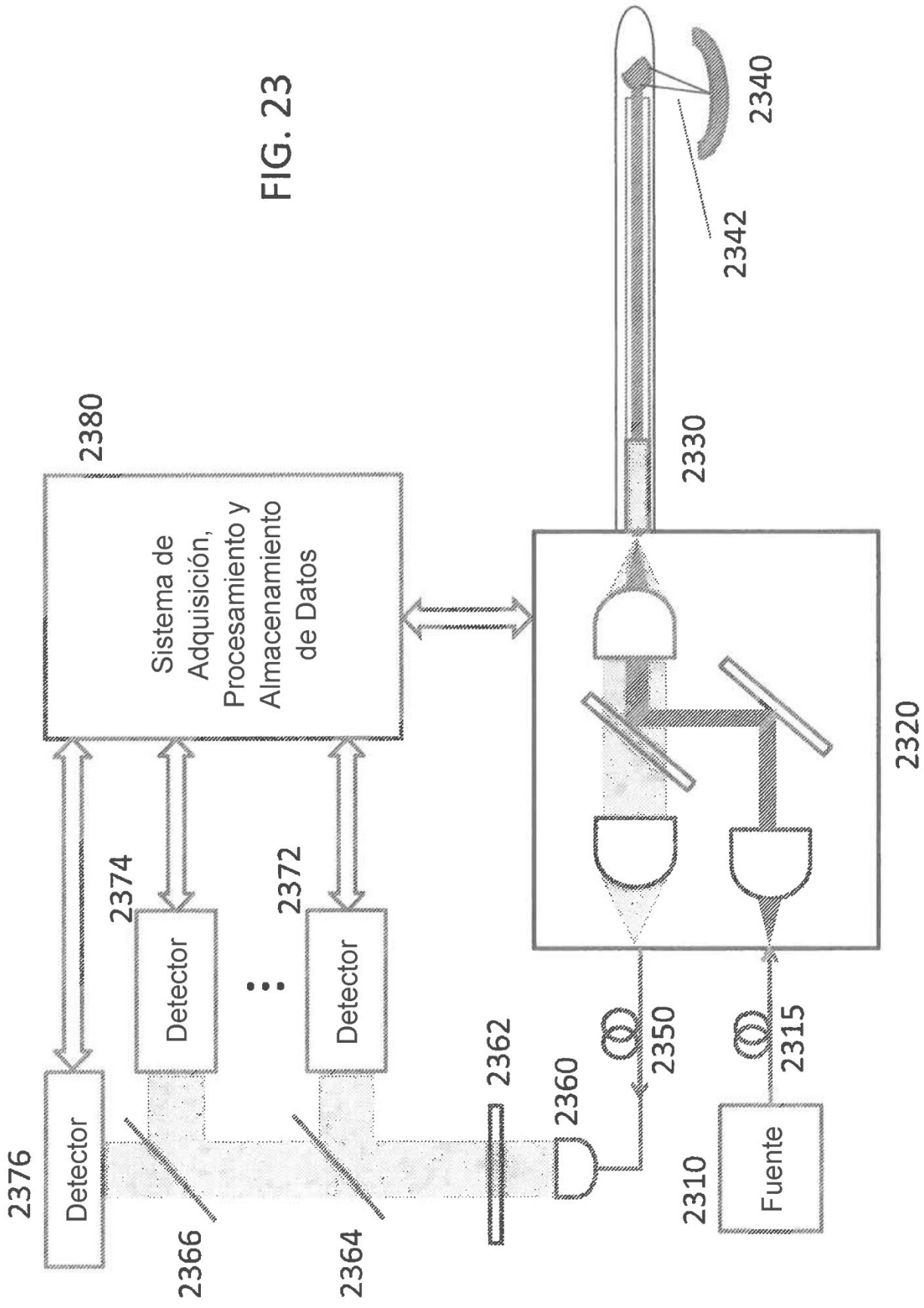


FIG. 23

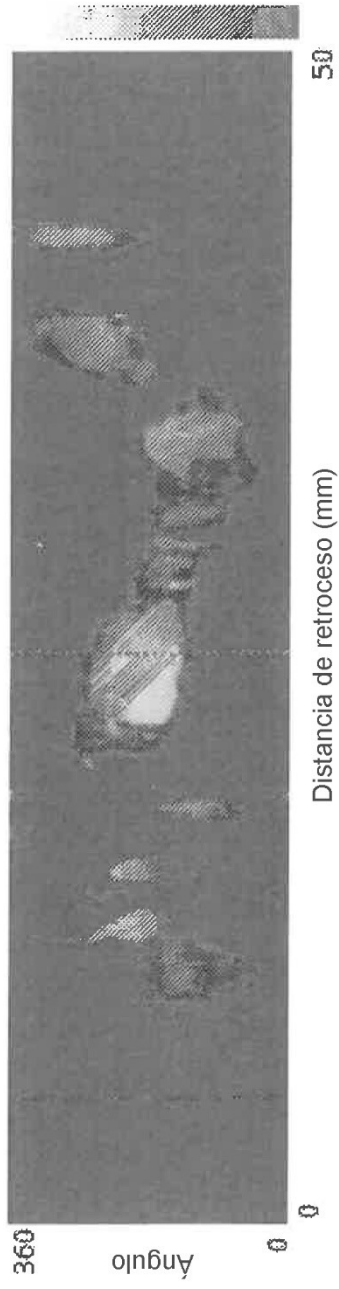


FIG. 24

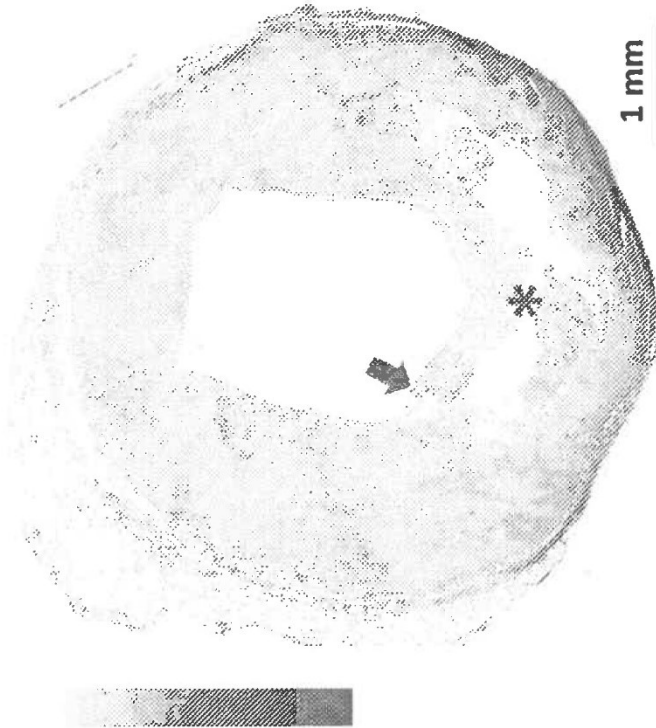


FIG. 25(b)

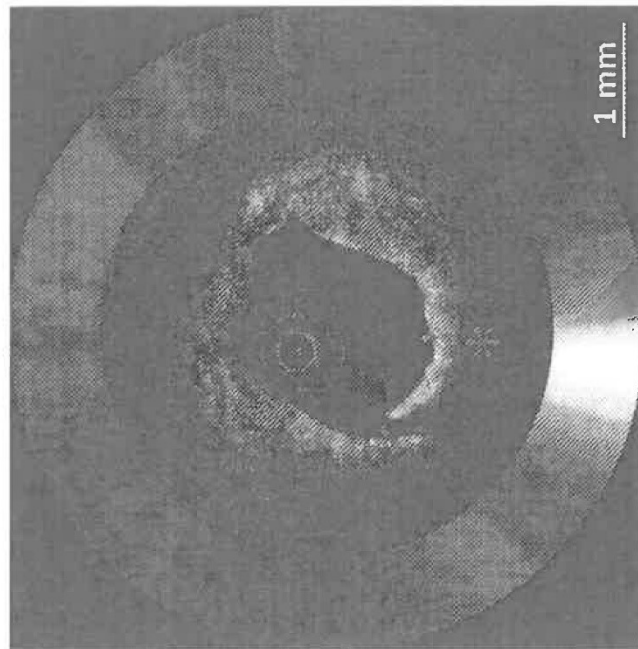


FIG. 25(a)

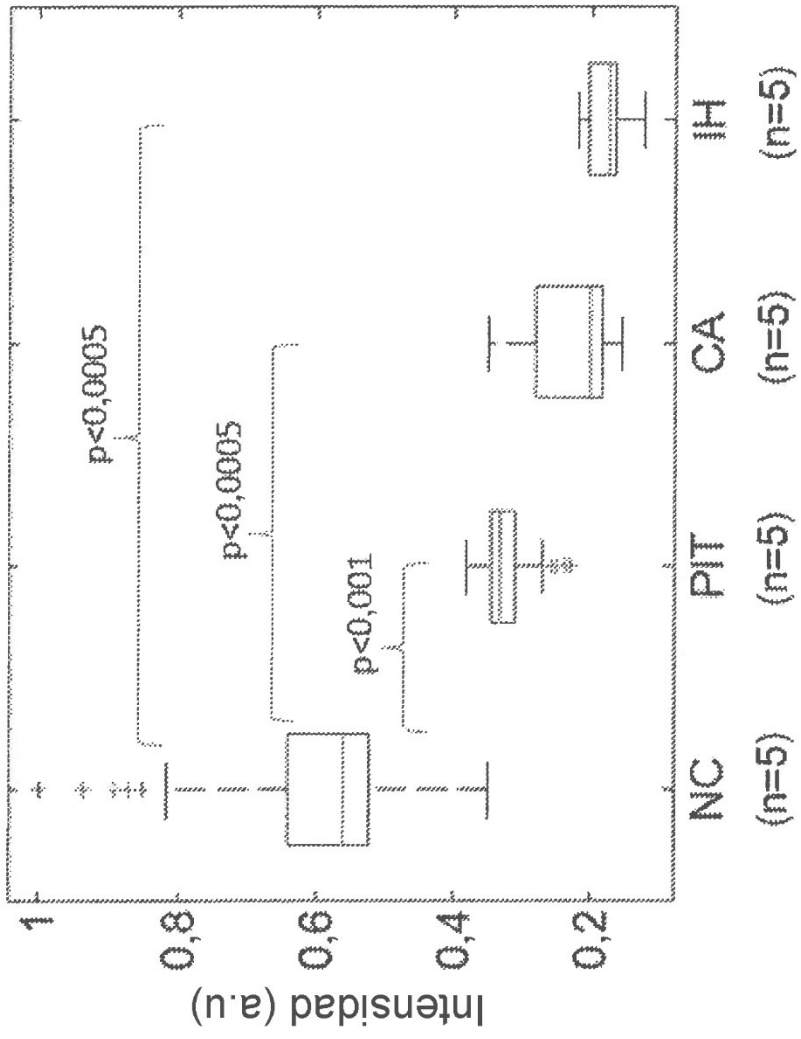


FIG. 26

FIG. 27

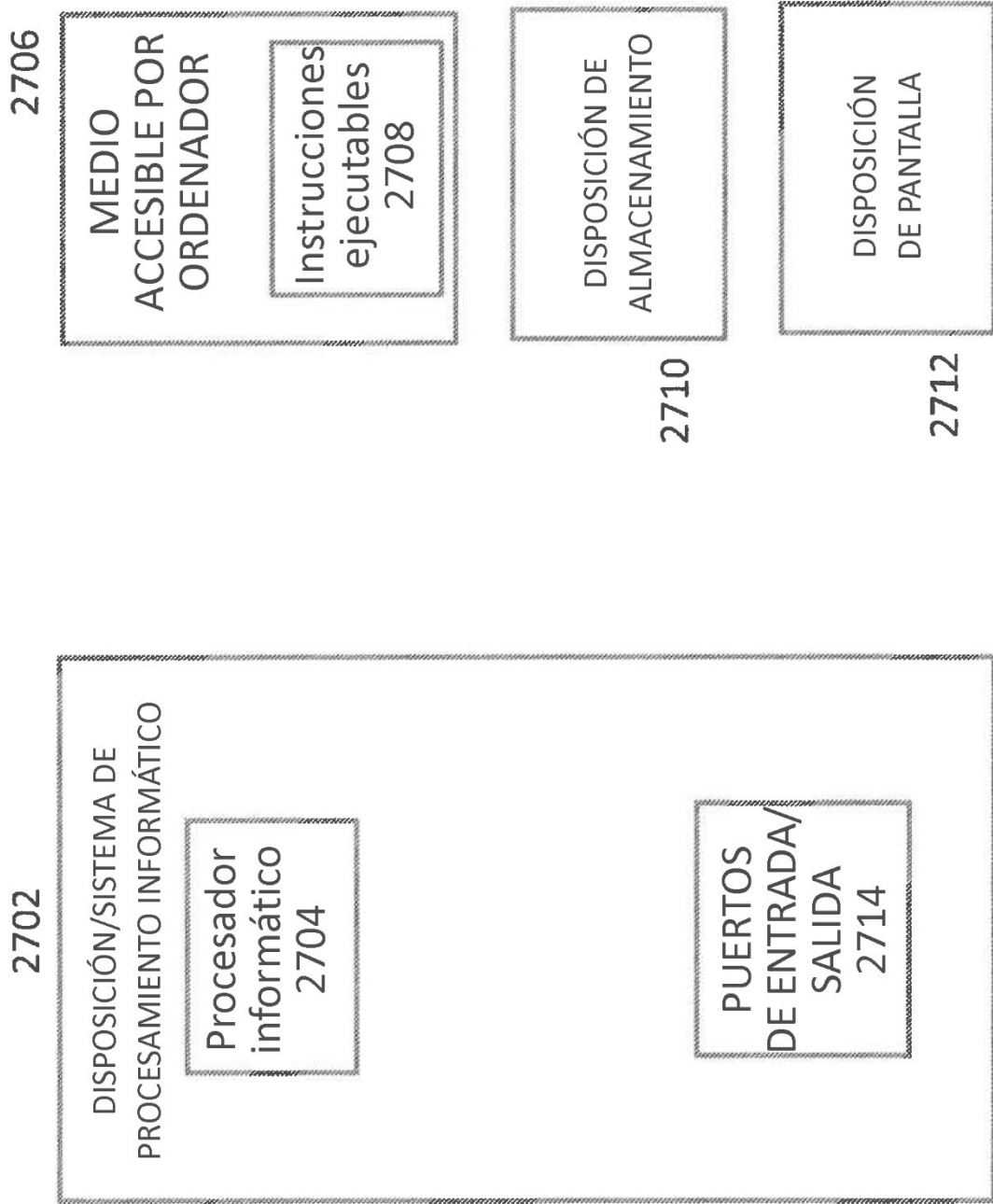


FIG. 28

