

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 140**

51 Int. Cl.:

G06T 7/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2007 E 07732826 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2038841**

54 Título: **Método de imagen de perfusión**

30 Prioridad:

15.05.2006 GB 0609610

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2013

73 Titular/es:

**STIFTELSEN UNIVERSITETSFORSKNING
BERGEN (100.0%)
PROF. KEYSERGATE 8, POSTBOKS 7800
5020 BERGEN, NO**

72 Inventor/es:

**TAXT, TORFINN y
GRUNER, RENATE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 431 140 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

Método de imagen de perfusión

Campo de la invención

5 La invención se refiere a un procedimiento de obtención de imágenes de perfusión, además de a procedimientos de manipulación de datos después de la obtención de imágenes y programas para ello.

Antecedentes a la invención

10 La obtención de imágenes de perfusión puede usarse para detectar tanto la estructura física dentro del cuerpo como la función y viabilidad del tejido. Es particularmente útil para estudiar pacientes con lesión de cerebro, corazón o hígado, por ejemplo, como resultado de accidente cerebrovascular, tumores, infarto, etc. Ejemplos de técnicas de obtención de imágenes de perfusión incluyen resonancia magnética nuclear (RMN), ultrasonografía médica (sonografía), tomografía de emisión de positrones (TEP) y tomografía computerizada (TC) .

15 En las técnicas de perfusión por RMN generales, un bolo de un agente de contraste (por ejemplo, un quelato de gadolinio tal como aquellos comercializados como Omniscan® o Magnevist® por Amersham y Schering) se administra al sistema vascular del paciente y las imágenes de la región de interés se recogen durante un periodo que cubre el tránsito del bolo de agente de contraste a través del tejido en la región de interés. Por ejemplo, en RMN se usan secuencias rápidas de adquisición de imágenes, por ejemplo, eco de espín, eco de gradiente (GRASS o FLASH), eco-planar (EPI), RARE, híbrida, excitación media, etc. Tales secuencias y la administración en bolo de agentes de contraste de RM para la obtención de imágenes de perfusión son muy conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, "Biomedical Magnetic Resonance Imaging", Ed. Wehrli y col., VCH, 1988).

20 En la práctica clínica es común que las series de imágenes de perfusión se inspeccionen y los resultados se evalúen cualitativamente.

25 Sin embargo, en muchos casos se desea un resultado cuantificado, por ejemplo, una medición absoluta de circulación sanguínea regional, volumen de sangre regional, tiempo de tránsito medio regional, tiempo de llegada regional, producto de la permeabilidad por la superficie regional y tiempo regional hasta el pico (véase, por ejemplo, Rempp y col., Radiology 193: 637-641 (1994) y Vonken y col., MRM 41: 343-350 (1999)).

El modelado farmacocinético se usa para extraer valores específicos de vóxeles para flujo de plasma sanguíneo, volumen de plasma sanguíneo, tiempo de tránsito medio, volumen extracelular extravascular, producto de la permeabilidad por el área superficial y tiempo hasta el pico o menos parámetros de perfusión fisiológica tales como la constante de transferencia capilar, K_{trans} . Se incluye la recirculación de contraste y fuga de contraste.

30 Un artículo por Renate Grüner y Torfinn Taxt, "Iterative blind deconvolution in magnetic resonance brain perfusion imaging", MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE, vol. 55, nº 4, abril de 2006, páginas 805-815, desvela un procedimiento de obtención de imágenes de perfusión del cerebro por resonancia magnética de primer paso en el que se usa un procedimiento de deconvolución ciega iterativa para estimar las funciones de salida arterial específicas de vóxel y las funciones de residuo de tejido específicas de vóxel. Se usa un modelo de concentración de contraste extendido para separar el bolo de primer paso de las señales de recirculación y de fuga adicionales.

35 El modelo farmacocinético más general introducido hasta la fecha para la obtención de imágenes de perfusión de múltiples pasos por RM es el modelo de aproximación adiabática de Johnson y Wilson (aaJW) [Henderson y col. JMRI, vol. 12: 991-1003(2000)]. Sin embargo, la presencia de múltiples parámetros en el modelo de aaJW lo ha hecho relativamente inestable y altamente sensible a la pobre relación señal con respecto a ruido en los datos subyacentes.

40 La señal de perfusión del trazador observada de cada vóxel es una convolución de una función de entrada arterial específica de vóxel desconocida y de una función de residuo de tejido específica de vóxel desconocida (o función de respuesta a impulso).

45 La función de residuo de tejido describe la fracción de agente de contraste todavía presente en una región de tejido en el tiempo t y es así una función dependiente de los parámetros fisiológicos del tejido, por ejemplo, volumen de sangre y tiempo de tránsito medio. La función de entrada arterial describe cómo el agente de contraste se administra al vóxel de tejido, y como tal da una impresión de la estructura vascular en el órgano.

50 Con el modelado farmacocinético, la función de residuo de tejido específica de vóxel desconocida se supone que tiene una forma paramétrica conocida, pero con valores de parámetros desconocidos. El retardo de tiempo de la llegada del trazador y el tiempo hasta el tico del trazador se especifican por el factor de la función de entrada arterial específica de vóxel solo. Todos los parámetros de perfusión restantes se especifican por el factor de función de residuo de tejido específica de vóxel escalada al flujo.

Todos los procedimientos conocidos usando modelado farmacocinético de múltiples pasos para hallar parámetros de perfusión tienen problemas. Por ejemplo, las funciones de entrada arterial específicas de vóxel desconocidas

5 pueden sustituirse por una única función de entrada arterial conocida. Este valor se encuentra generalmente por identificación manual o automatizada de vóxeles dentro de un vaso. Este vaso puede estar alejado del tejido de interés. Además, se ignoran todo el retardo y dispersión de la función de entrada arterial del vaso usado para el tejido de interés. Estas simplificaciones del modelado pueden inducir grandes errores en los parámetros de perfusión estimados. Idealmente, deben usarse funciones de entrada arterial específicas de vóxel para evitar retardo y dispersión. Además, altas velocidades de flujo, movimientos y saturación inducen una gran variabilidad en la función de entrada arterial de los principales vasos cuando se miden en exámenes en serie del mismo paciente.

Descripción resumida de la invención

10 Los presentes inventores han encontrado ahora sorprendentemente que mediante una combinación del modelo aaJW específico de vóxel y procedimientos de deconvolución ciega es factible la obtención potenciada de imágenes de perfusión, particularmente en el campo de la resonancia magnética nuclear. El uso del procedimiento de la presente invención también proporciona valores significativamente más clínicamente informativos de la función de entrada arterial y la función de residuo de tejido.

15 El procedimiento de la presente invención también proporciona imágenes paramétricas fisiológicas de alta calidad de flujo de plasma, volumen de plasma, tiempo de tránsito medio, fracción de extracción, producto de la permeabilidad por el área superficial, volumen de fluido extracelular extravascular y tiempo hasta el pico. Estas imágenes paramétricas dan cálculos estimados cuantitativos directos de parámetros fisiológicos, es decir, los resultados obtenidos son fisiológicamente precisos. Tales imágenes de alta calidad no se han producido previamente y ningún procedimiento individual conocido permite la derivación de todos estos valores paramétricos. Además, el procedimiento de la presente invención no está significativamente afectado por el ruido experimental.

20 Las funciones de entrada arterial específicas de vóxel estimadas especifican los cambios especiales en la dispersión y retardo del bolo de contraste ya que pasa repetidamente el área de la que se obtienen imágenes. Las funciones de residuo de tejido se encuentran sin los efectos degradantes del retardo y la dispersión introducida usando solo una función de entrada arterial manualmente identificada. Como consecuencia, el esquema de estimación para todos los parámetros vasculares se vuelve lineal, simple y robusto al ruido.

25 Así, visto desde un aspecto, la invención proporciona un procedimiento de procesamiento de datos de imágenes de perfusión que comprende el uso de un algoritmo de deconvolución ciega y el modelo de aproximación adiabática de Johnson y Wilson (aaJW). Preferentemente, los datos se procesan en una base de vóxel por vóxel, es decir, se usan un algoritmo de deconvolución ciega específica de vóxel y un modelo de aaJW específico de vóxel. Preferentemente, los datos que van a procesarse se registran a una serie de valores de tiempo $[t]$. Lo más preferentemente, un algoritmo de deconvolución ciega específica de vóxel y el modelo de aaJW específico de vóxel se aplican a los datos de imágenes de perfusión registrados a una serie de valores de tiempo $[t]$.

30 En una realización preferida de la presente invención, el algoritmo de deconvolución ciega y el modelo aaJW se usan en la generación de valores de los siguientes parámetros: función de entrada arterial específica de vóxel $c_p[t]$ y función de residuo de tejido específica de vóxel $r[t]$.

35 En una realización preferida de la presente invención, al menos también se determina uno de los siguientes parámetros fisiológicos específicos para vóxel: flujo de plasma, volumen de plasma, tiempo de tránsito medio, fracción de extracción, producto de la permeabilidad por el área superficial, volumen de fluido extracelular extravascular y tiempo hasta el pico.

40 En una realización preferida de la presente invención, las imágenes de al menos uno o todos los parámetros anteriores se producen por separado.

45 En una realización preferida de la presente invención, el procedimiento de deconvolución ciega se usa iterativamente, particularmente preferentemente el procedimiento de deconvolución ciega se usa iterativamente para obtener valores de la función de entrada arterial específica de vóxel $c_p[t]$ y la función de residuo de tejido específica de vóxel escalada $u[t]$.

En una realización preferida de la presente invención, el bucle iterativo comprende 4 o más iteraciones, más preferentemente 6 o más iteraciones.

En una realización preferida de la presente invención, aaJW se usa para generar una función de residuo de tejido específica de vóxel $r[t]$ a partir de la función de residuo de tejido específica de vóxel escalada $u[t]$.

50 En una realización preferida de la presente invención, el cálculo estimado inicial de la función de entrada arterial específica de vóxel $c_p[t]$ es la concentración de trazador específica de vóxel observada $c[t]$.

En una realización preferida de la presente invención, el cálculo estimado inicial de la función de entrada arterial específica de vóxel $c_p[t]$ es la función de entrada arterial de primer paso.

En una realización preferida de la presente invención, el cálculo estimado inicial de la función de residuo de tejido específica de vóxel escalada $u[t]$ es 1.

5 En una realización preferida de la presente invención, el procedimiento de obtención de imágenes de perfusión es resonancia magnética nuclear (RMN), ultrasonografía médica (sonografía), tomografía de emisión de positrones (TEP) y tomografía computerizada (TC), lo más preferentemente resonancia magnética nuclear (RMN).

En una realización preferida de la presente invención, el procedimiento de deconvolución ciega es el procedimiento de deconvolución de Lucy-Richardson o una combinación del procedimiento de Landweber y filtro de Wiener, lo más preferido es el procedimiento de deconvolución de Lucy-Richardson.

10 En una realización preferida de la presente invención, un modelo de la lenta pauta de intercambio de agua se incorpora en el modelo de aaJW.

En una realización preferida de la presente invención se generan valores específicos de vóxel del tiempo de residencia intracelular promedio.

15 Otro aspecto de la presente invención es un aparato para su uso en el procedimiento de la presente invención, teniendo el aparato medios para recibir como entrada un conjunto de valores de señal de la obtención de imágenes de perfusión para vóxeles de una región de interés para una serie de valores de tiempo (t) y teniendo medios para generar parámetros, preferentemente parámetros farmacocinéticos a partir de los mismos, que comprende el uso de un algoritmo de deconvolución ciega y el modelo de aproximación adiabática de Johnson y Wilson (aaJW).

20 Otro aspecto de la presente invención es un producto de software informático que lleva instrucciones que cuando se ejecutan en un aparato de procesamiento de datos para su uso en un procedimiento de la presente invención hará que el aparato se configure para recibir como entrada un conjunto de valores de señal de la obtención de imágenes de perfusión para vóxeles de una región de interés para una serie de valores de tiempo (t) y tenga medios para generar valores de parámetros, preferentemente parámetros farmacocinéticos a partir de los mismos, que comprende el uso de un algoritmo de deconvolución ciega y el modelo de aproximación adiabática de Johnson y Wilson (aaJW).

25 **Descripción detallada de la invención**

El modelo de dos compartimentos de aaJW tiene en cuenta tanto el tiempo de tránsito capilar como la contribución del trazador intravascular al aumento de tejido. En este modelo, el espacio en el que el trazador se distribuye se divide en dos cilindros, con intercambio de trazador entre ellos.

30 El cilindro interno es el espacio del plasma. La concentración de agente de contraste varía con tanto el tiempo como la distancia a lo largo de este cilindro. El cilindro externo es el espacio extracelular extravascular, y se supone que es un compartimento bien mezclado. La concentración de agente de contraste en este cilindro varía solo con el tiempo. El agente de contraste puede circular entre los dos compartimentos, sin embargo, las dos constantes de velocidad para el intercambio de contraste entre el plasma y el espacio extracelular extravascular no necesitan ser las mismas.

35 Asumiendo la linealidad de la respuesta de medición y que el flujo de plasma sanguíneo sigue siendo constante durante el periodo de medición, la concentración de trazador en un volumen de tejido es:

$$c[t] = F \cdot r[t] * c_p[t] \quad (1)$$

en la que el símbolo $*$ es el operador de convolución unidimensional, F es el flujo de plasma y $t=1, 2, \dots, T$ son las muestras de tiempo discretas. $c[t]$ es la concentración de trazador del tejido, $c_p[t]$ es la concentración de trazador del plasma arterial y $r[t]$ es la función de residuo de tejido.

40 La función de residuo de tejido (la función de respuesta a impulso) para el modelo de aaJW es:

$$r[t] = 1 \quad 1 \leq t < T_c$$

$$r[t] = E \cdot e^{-\frac{k_2 t}{v_e}} \quad t \geq T_c \quad (2)$$

45 en la que T_c es el tiempo de tránsito capilar medio y k_2 es la constante de velocidad para el paso del trazador del espacio extracelular extravascular al espacio intravascular, v_e es el volumen extracelular extravascular por unidad de volumen de tejido (espacio de fuga) y E es la fracción de extracción. Usando el teorema del volumen central, $v_p = F \cdot$

T_c , en la que v_p es el volumen de plasma sanguíneo por unidad de volumen de tejido.

Varias suposiciones referentes al tiempo de transporte medio pueden aplicarse al modelo de aaJW. El tiempo de tránsito capilar medio, T_c , puede ser inferior al tiempo de muestreo de la señal, $s[t]$, entonces el modelo de aaJW se reduce a:

$$\begin{aligned} r[t] &= 1 & t &= 1 \\ r[t] &= E \cdot e^{\frac{-k_2 t}{v_p}} & t &> 1 \end{aligned} \quad (3)$$

5 $T_c = \Delta s$ en la que Δs es el intervalo de muestreo en segundos. Usando el teorema del volumen central de nuevo, $v_p = F \cdot \Delta s$ en este caso. Sin embargo, se pierde toda la información sobre la varianza dependiente del tejido de T_c .

Ignorando el volumen de plasma intravascular por completo (es decir, $T_c = 0$),

$$r[t] = e^{\frac{-k_2 t}{v_p}} \quad t \geq 1 \quad (4)$$

10 Sin embargo, toda la información sobre v_p y T_c se pierde. Otras suposiciones sobre el patrón de perfusión (flujo limitado, difusión limitada) tienen que pedirse para estimar el flujo de plasma o el producto de la permeabilidad por el área superficial.

En una realización preferida de la presente invención, si se supone que la constante de transferencia capilar, $K_{Trans} = F \cdot E$, es la misma que k_2 , la función de residuo del modelo de aaJW para $t \geq T_c$ se convierte en

$$\begin{aligned} r[t] &= 1 & 1 \leq t < T_c \\ r[t] &= E \cdot e^{\frac{K_{Trans} t}{v_p}} & t \geq T_c \end{aligned} \quad (5)$$

15 La fracción de extracción, E , es la fracción del trazador que difunde unidireccionalmente del plasma al tejido de alrededor durante un único tránsito del trazador a través del lecho capilar. Está relacionado con F y el producto de la permeabilidad por el área superficial PS a través de

$$E = 1 - e^{-PS/F} \quad (6)$$

20 Todas estas funciones y parámetros se estiman vóxel por vóxel. Introduciendo una notación específica de vóxel, la Ecuación (1) puede escribirse

$$c^{i,j}[t] = c_p^{i,j}[t] * F^{i,j} \cdot r^{i,j}[t] = c_p^{i,j}[t] * u^{i,j}[t] \quad (7)$$

25 en la que $i=1, 2, \dots, I$ y $j=1, 2, \dots, J$. I y J son el número de vóxeles en la dirección x e y , respectivamente. Esta forma de Ecuación (7) se usa más adelante para hallar los dos factores $c_p^{i,j}[t]$ y $u^{i,j}[t]$ por separado mediante un procedimiento iterativo y de deconvolución ciega. Así, para cada vóxel (i, j) , se encuentran la función de concentración de trazador del arterial plasma, $c_p^{i,j}[t]$, y la función de residuo de tejido escalada correspondiente, $u^{i,j}[t]$.

30 Como $c_p^{i,j}[t]$ se deriva de la función de la concentración de trazador del tejido en el vóxel de interés, todo retardo y dispersión producidos por el paso del bolo de trazador a través del árbol vascular al vóxel de interés están incluidos en $c_p^{i,j}[t]$. Esto es a diferencia de usar $c_p[t]$ no específico de vóxel de una localización anatómica completamente diferente.

La integral $\Omega^{i,j}$, de $c_p^{i,j}[t] = 1, 2, \dots, T$ que pasa a través de cualquier vóxel localizado completamente dentro de cualquier arteria tiene que ser la misma para todos los vóxeles en un modelo de primer paso, es decir,

$$\Omega = \Omega^{ij} = \sum_{t=1}^T c_p^{ij}[t],$$

$i = 1, 2, \dots, I, j = 1, 2, \dots, J$. De la Ecuación (7) se deduce que Ω tiene que conocerse para calcular F^{ij} y los otros parámetros de perfusión del volumen vascular en términos absolutos. A diferencia, los parámetros dependientes del tiempo, tiempo de tránsito medio, T_c^{ij} y tiempo hasta el pico, t^{ij} , pueden siempre facilitarse en valores absolutos tras la deconvolución, sin conocer Ω . En una realización preferida de la presente invención, la integral Ω puede hallarse manualmente dibujando una máscara de la región de interés dentro de una arteria, otro vaso grande o dentro de una cámara del corazón en el lado izquierdo, por ejemplo. Puede encontrarse un mejor cálculo estimado usando una inyección en pre-bolo. Alternativamente, la integral Ω puede hallarse automáticamente, por ejemplo, estimarse a partir de la dosis de trazador aplicada, peso corporal y volumen corporal usando estadísticas de población.

En una realización de la presente invención, $c_p^{ij}[t]$ puede escalarse completamente automáticamente con respecto a la cantidad de trazador total que pasa a través del vóxel de interés fijando $\Omega = \Omega^{ij} = 1, i = 1, 2, \dots, I, j = 1, 2, \dots, J$. Este escalado limitado restringe el cálculo estimado de F^{ij}, v_p^{ij} y v_e^{ij} a valores relativos, pero no absolutos.

Como $c_p^{ij}[t]$ y $F^{ij} \cdot r^{ij}[t]$ se hallan por separado, la estimación de los parámetros farmacocinéticos es directa. No hay retardo en $r^{ij}[t]$, el retardo reside en $c_p^{ij}[t]$. Por tanto, el tiempo hasta el pico para un vóxel, t^{ij} es simplemente el tiempo desde un tiempo de partida fijo común para todos los vóxeles hasta el punto máximo de $c_p^{ij}[t]$.

En una realización de la presente invención, el desarrollo de tiempo de $c_p^{ij}[t]$ para todos los vóxeles al mismo tiempo puede mostrarse de cualquier forma convencional (por ejemplo, mediante un vídeo). Esto permite evaluar visualmente las diferencias regionales en el retardo y la dispersión del trazador.

Los parámetros T_c^{ij}, F^{ij} y K_{trans}^{ij} pueden hallarse simultáneamente a través de un procedimiento de ajuste por mínimos cuadrados de $\log(F^{ij} \cdot r^{ij}[t])$. La función logarítmica, \log , transforma el último factor de $F^{ij} \cdot r^{ij}[t]$ de una función exponencial decreciente esperada en una función lineal. Este procedimiento se ejemplifica con respecto al siguiente ejemplo preferido, se hace el logaritmo de la parte relevante de la Ecuación (5) para el tiempo de tránsito después de T_c dando:

$$\log(r^{i,j}[t]) = -k_{ep}^{i,j} \cdot t + \log(E) \quad (8)$$

en la que k_{ep}^{ij} es igual a k_2^{ij}/v_e^{ij} .

K_{trans}^{ij} se estima a partir de $F^{ij} \cdot E$. Si $K_{trans}^{ij} = k_2^{ij}$, entonces también puede estimarse la fracción de volumen extracelular extravascular, v_e^{ij} .

En el procedimiento de la presente invención pueden encontrarse cálculos estimados mejorados identificando la parte del primer paso de $c_p^{ij}[t]$. Se usa un simple procedimiento de búsqueda para encontrar el primer mínimo local de $c_p^{ij}[t]$ después del punto máximo del primer paso de $c_p^{ij}[t]$. Este mínimo local se toma como el límite de tiempo superior para el segmento del primer paso de $c_p^{ij}[t]$. Entonces, v_p^{ij} es simplemente la integral del tiempo de $c_p^{ij}[t]$ desde el momento de tiempo inicial hasta el momento de tiempo del mínimo local.

Una realización preferida de este procedimiento se ejemplifica del siguiente modo, basándose en la configuración de las grabaciones de RM, puede seleccionarse un cálculo estimado de la duración del pulso del primer paso (por ejemplo, 25 muestras de tiempo). Entonces se halla el máximo absoluto para la $c_p^{ij}[t]$ específica de vóxel dentro de estas $(25 - \Delta)$ muestras, Δ está normalmente en el intervalo 2-8. Este es al tiempo de muestra $t_{m\acute{a}x}$. A continuación se halla el mínimo absoluto para la $c_p^{ij}[t]$ específica de vóxel dentro del intervalo $[t_{m\acute{a}x}, 25]$. Este es al tiempo de muestra $t_{m\acute{i}n}$. Este mínimo se toma como el extremo del pulso del primer paso en el vóxel. Entonces, el volumen de plasma es simplemente la integral del tiempo de $c_p^{ij}[t]$ de $t = 1$ a $t = t_{m\acute{i}n}$.

Finalmente, el teorema del volumen central puede usarse para estimar T_c^{ij} a partir de $T_c^{ij} = v_p^{ij}/F^{ij}$.

Una vez se han determinado los valores de uno cualquiera de estos parámetros, pueden producirse imágenes paramétricas (o "mapas") de los mismos por cualquiera de los procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Las imágenes paramétricas individuales pueden producirse por separado y automáticamente, por ejemplo, por el aparato de la presente invención. Como el presente procedimiento está significativamente sin afectar por el ruido experimental y permite la precisa determinación de estos parámetros, las imágenes producidas son de una alta calidad no previamente producida en la técnica anterior.

En una realización de la presente invención, la lenta pauta de intercambio de agua puede incorporarse en el modelo de aaJW (T. Yankelev y col., ISMTM conference, Seattle, 2006, Incorporating the effects of transcytolemmal water exchange in the reference region model for DCE-MRI analysis). En esta realización es posible generar adicionalmente valores específicos de vóxel del tiempo de residencia intracelular promedio e imágenes paramétricas de los mismos. Esta extensión también mejora la precisión de los valores específicos de vóxel y mapas paramétricos

para los otros parámetros, en particular cuando la región de interés es un tumor.

En el procedimiento de la presente invención se usan procedimientos de deconvolución ciega para separar la función de entrada arterial, $c_p^{ij}[t]$, y la función de residuo de tejido escalada correspondiente, $u^j[t]$, de cada vóxel. Procedimientos de deconvolución ciega preferidos de la presente invención comprenden el procedimiento de deconvolución de Lucy-Richardson o una combinación del procedimiento de Landweber y el filtro de Wiener. En la realización más preferida se aplica el procedimiento de deconvolución de Lucy-Richardson.

El procedimiento de deconvolución de Lucy-Richardson tiene varias ventajas con respecto a otros procedimientos de deconvolución cuando se aplican a la obtención de imágenes de perfusión, particularmente obtención de imágenes de perfusión por RM. Satisface automáticamente las limitaciones de las imágenes de positividad, conservación y soporte de energía. Y, lo que es más importante, las limitaciones de positividad inherentes para tanto la función de entrada arterial como la función de residuo de tejido reducen sustancialmente el espacio de solución y así hacen el procedimiento robusto al ruido.

El algoritmo de deconvolución de Lucy-Robertson trabaja en el dominio espacial para imágenes con ruido distribuido de Poisson aditivo. Es un algoritmo de maximización de la esperanza (EM) para $u^{ij}[t]$ y $c_p^{ij}[t]$ facilitado por

$$u^{s+1}[t] = \left\{ \left[\frac{c[t]}{u^s[t] * c_p^s[t]} \right] * c_p^s[-t] \right\} u^s[t] \quad (9)$$

$$c_p^{s+1}[t] = \left\{ \left[\frac{c[t]}{u^{s+1}[t] * c_p^s[t]} \right] * u^{s+1}[-t] \right\} c_p^s[t] \quad (10)$$

en las que s es el número de iteraciones. Se han suprimido los índices (i, j) , que indican el vóxel. Como es un algoritmo de EM, se garantiza que converge a un óptimo, cuando se usa solo. El óptimo es la verosimilitud posterior máxima o verosimilitud, facilitada por las funciones de entrada.

Su distancia del máximo global se determina por los cálculos estimados iniciales de la función de entrada arterial. El algoritmo puede usarse dos veces en un bucle iterativo. El óptimo será normalmente local. Primero se estima la función de residuo de tejido escalada al flujo. En segundo lugar, este nuevo cálculo estimado se usa para encontrar un nuevo cálculo estimado de la función de entrada arterial con el mismo algoritmo. Para empezar las iteraciones, el valor inicial de $u^0[t]$ se fija constante para los primeros 40-100 periodos de tiempo y en periodos posteriores a cero. La integral de $u^0[t]$ se fija a 1,0. Para la función de entrada arterial, $c_p^0[t] = c_i[t]$ para cualquier t .

Los parámetros vasculares de la función de residuo escalada al flujo pueden estimarse después de completarse la estimación no paramétrica iterativa de los dos factores de la convolución. Sin embargo, estos parámetros también pueden estimarse justo después de cada actualización iterativa de la función de residuo escalada. Los valores de parámetros se usan entonces para construir un cálculo estimado paramétrico actualizado de la función de residuo escalada. Este algoritmo disminuye la función de verosimilitud logarítmica más que el algoritmo no paramétrico; probablemente mediante la elevada robustez al ruido.

El bucle iterativo externo puede comprender 4 o más iteraciones, preferentemente 6 o más iteraciones. Por ejemplo, entre 4 y 100, preferentemente entre 4 y 10, más preferentemente entre 6 y 10, y lo más preferentemente entre 6 y 8.

El número preferido de iteraciones para los dos bucles internos es uno, sin embargo, puede estar entre 1 y 10.

Mientras que los procedimientos de la presente invención pueden usarse en datos de un solo paso y de múltiples pasos, se usan preferentemente datos de múltiples pasos. Por múltiples pasos se indica 2 o más pasos, por ejemplo entre 2 y 10 pasos, del agente de contraste a través del tejido de interés

El procedimiento de la presente invención puede usarse en el procesamiento de datos de imágenes de perfusión para generar la fracción expulsada directa que comprende el uso de un modelo de consenso farmacocinético y un algoritmo de deconvolución ciega. Esto se ilustra más adelante.

En una realización de la presente invención, la función de concentración de trazador del ventrículo cardíaco izquierdo puede modelarse como una convolución de la función de entrada arterial de múltiples pasos y la respuesta de impulso del ventrículo izquierdo para un único compartimento bien mezclado. Esta respuesta de impulso puede interpolarse por un modelo exponencial monocompartmental para la evaluación de la fracción expulsada directa

cuando se conoce la frecuencia del pulso. Esto es equivalente a decir que el modelo farmacocinético de la Ecuación (4) (un modelo de consenso farmacocinético) es válido dentro del ventrículo para un modelo exponencial monocompartimental para la estimación de la fracción expulsada directa.

5 Se deduce que dentro del ventrículo izquierdo el esquema de deconvolución ciega doble conduce a la estimación de la función de entrada del ventrículo izquierdo de múltiples pasos y la función de respuesta a impulso exponencial del ventrículo izquierdo. El único cambio necesario es sustituir la constante compuesta $-k_2/v_e$ con una única constante $1/\tau$, Ecuación (4), dando

$$r[t] = E \cdot e^{-\frac{k}{\tau} t}, \quad t \geq 1 \quad (11)$$

10 en la que t es el número de muestra. Si el intervalo de pulso es Δt y el intervalo de muestreo es Δs , la fracción expulsada, ef , es

$$ef = 1 - e^{-\frac{\Delta t}{\tau_1}} \quad (12)$$

en la que $\tau_1 = \tau \Delta s$.

15 Puede hacerse modelado correspondiente para la aurícula izquierda, que también puede considerarse un compartimento único bien mezclado. Con una inyección venosa periférica, la aurícula derecha y el ventrículo derecho pueden no mezclarse bien.

Cualquiera de los procedimientos de deconvolución ciega descritos anteriormente en este documento o conocidos en la técnica puede usarse en combinación con el modelo de consenso farmacocinético para determinar la fracción expulsada. También puede producirse una imagen paramétrica de la fracción expulsada como se describe en el presente documento o por cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica.

20 Para la realización del procedimiento de la presente invención solo es necesario que los valores de los parámetros usados en los algoritmos en el presente documento se fijen según las características del dispositivo de obtención de imágenes y la secuencia de obtención de imágenes, y opcionalmente el agente de contraste. Parámetros apropiados pueden así cargarse previamente en el programa informático usado para realizar la generación de imágenes de perfusión paramétricas de forma que el cirujano solo necesite especificar al ordenador la naturaleza del agente de
25 contraste usado. En efecto, el programa suministrado por el fabricante de la máquina puede contener una tabla de consulta de manera que los valores apropiados de los parámetros necesarios para el cálculo puedan entonces seleccionarse automáticamente. Por tanto, pueden producirse fácilmente imágenes paramétricas individuales de alta calidad de los parámetros proporcionados mediante el procedimiento de la presente invención.

30 Ejemplos de técnicas de obtención de imágenes de perfusión aplicables al uso en el procedimiento de la presente invención incluyen resonancia magnética nuclear (RMN), ultrasonografía médica (sonografía), tomografía de emisión de positrones (TEP) y tomografía computerizada (TC). Particularmente se prefiere el uso de RMN.

Si se aplica RMN, se prefiere el uso de secuencias eco-planares basadas en la generación de señales eco de espín (obtención de imágenes T_1 o T_2) o eco de gradiente (obtención de imágenes T_2^*).

35 Cualquier técnica convencional conocida en el estado de la materia puede combinarse con los procedimientos de la presente invención para mejorar la calidad de los datos observados. Por ejemplo, puede mejorarse la resolución por medio de relleno con ceros (también conocido como interpolación sincrónica). El relleno con ceros simplemente implica añadir ceros a los datos sin procesar antes de la transformada de Fourier. La aplicación de relleno con ceros evita la aparición de efectos de envoltura alrededor de la convolución entre la función de entrada arterial y la función de residuo de tejido que de otro modo tiene lugar en el dominio de Fourier.

40 Los artefactos de borde en la imagen de RM pueden minimizarse extrapolando el conjunto de datos de la secuencia de tiempo observado a próximo a cero aproximando la última parte de la secuencia observada con una función gamma. Tanto el relleno con ceros como el uso de una función gamma son procedimientos muy conocidos, pero son de particular valor en combinación con los procedimientos descritos en el presente documento.

45 Los procedimientos de la presente invención pueden aplicarse a grabaciones espaciales tanto bi como tridimensionales. Los conjuntos de datos tridimensionales pueden fraccionarse en conjuntos de datos bidimensionales ("rebanadas") con el tiempo como tercera dimensión. En una realización preferida no hay interacción entre las diversas localizaciones durante los cálculos, es decir, los cálculos para cada "rebanada" y para cada vóxel son independientes de otras rebanadas u otros vóxeles.

El experto en la materia sabe que la tasa de muestreo necesaria y el número de muestras de tiempo dependen de

- una serie de factores. Por ejemplo, la naturaleza del procedimiento de obtención de imágenes y el agente de contraste usado, el grado al que un “bolo” aislado de agente de contraste puede administrarse, y las propiedades vasculares del tejido de interés, tienen todos un impacto. Teoremas de muestreo conocidos, tales como el teorema de muestreo de Nyquist-Shannon, pueden aplicarse para garantizar una tasa de muestreo apropiada. Por tanto, del conocimiento ya disponible en el estado de la materia, el experto podría seleccionar un número apropiado de muestras de tiempo tomadas a una tasa de muestreo apropiada basada en la región de interés, y la técnica de obtención de imágenes de perfusión que va a usarse, sin excesiva carga.
- En general, preferentemente puede aplicarse una tasa de muestreo de una muestra de tiempo cada 0,1 a 5 segundos, más preferentemente una tasa de una muestra de tiempo cada 1 a 3 segundos, más preferentemente cada 1,5 a 3 segundos. En general, cuanto mayor sea la tasa de muestreo, mejor serán los cálculos estimados resultantes, sujetos a la obtención de imágenes y capacidades de procesamiento del equipo disponible.
- El número de muestras tomadas puede estar entre 100 y 1000, más preferentemente entre 100 y 500, por ejemplo, 150, 200, 300 etc. En general, a una tasa de muestreo dada, cuanto más lentas sean las propiedades vasculares, más muestras se requerirán. Por ejemplo, para un tejido con propiedades tumorales vasculares lentas, 300 muestras a una tasa de muestra de 1,5 por segundo normalmente dan excelentes resultados para la obtención de imágenes de RMN con un agente de contraste de quelato de gadolinio. Para un tejido con propiedades vasculares rápidas medias bajo circunstancia similar, una tasa de muestreo de 1,5 segundos, y 150-200 muestras es aplicable. Estas propiedades pueden usarse como guía para los parámetros necesarios para otras técnicas de obtención de imágenes de perfusión. El experto podrá seleccionar fácilmente los parámetros necesarios sin excesiva carga.
- En una realización de la presente invención, el procedimiento de la presente invención se lleva a cabo en un sujeto previamente administrado con un agente de contraste, preferentemente en forma de un bolo. El experto podrá seleccionar un agente de contraste conocido adecuado basándose en el procedimiento de obtención de imágenes de perfusión aplicado.
- Agentes de contraste convencionales, tales como Gd DTPA, Gd DTPA-BMA y Gd HPD03A, que se distribuyen en el fluido extracelular, pueden usarse en el procedimiento de la invención para permitir la estimación del producto de la permeabilidad por la superficie y del volumen de fluido extravascular extracelular, además de los otros parámetros fisiológicos mencionados anteriormente. Tales agentes están bien documentados en las publicaciones de patente de los fabricantes de agentes de contraste para RM, por ejemplo Schering, Amersham, Nycomed, etc.
- Los agentes de contraste de acumulación en sangre, es decir, aquellos que permanecen dentro de la vasculatura, no permitirán la estimación del producto de la permeabilidad por la superficie o del volumen de fluido extravascular extracelular debido a que el agente de acumulación en sangre no pasa a través de la pared capilar. Sin embargo, todos los otros parámetros fisiológicos anteriormente mencionados pueden estimarse usando agentes de contraste de acumulación en sangre (por ejemplo, Vasovist de Schering).
- Un producto de software informático para su uso en la implementación de la invención puede proporcionarse en forma de un soporte físico tal como un disco, cinta o cualquier dispositivo de memoria, o puede proporcionarse como señales transmitidas de una localización remota, por ejemplo, mediante una red tal como internet.
- La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos y los dibujos adjuntos en los que:
- Figura 1: Imágenes anatómicas de grabaciones de perfusión a) Sección axial de la mama izquierda con carcinoma *in situ* en la parte posterior izquierda. b) Sección axial de corazón con antiguo infarto en la pared ventricular izquierda. c) Sección de la corona de riñón normal izquierdo.
- Figura 2: Carcinoma intraductal mamario *in situ*. Escala lineal. Abscisas: 0-1. Ordenadas: 0-276 s. a) Media de la concentración de trazador observada en 48 vóxeles de tumor. b) La concentración de trazador estimada de los mismos vóxeles. c) La función de entrada arterial estimada de los mismos vóxeles. d) La función de residuo de tejido de los mismos vóxeles.
- Figura 3: Mama con carcinoma *in situ* en la parte posterior izquierda. a) Flujo de plasma en ml (ventana 0-200 ml) por 100 ml de tejido y minuto. b) Volumen de plasma en ml (ventana 0-15 ml) por 100 ml de tejido. c) Volumen de fluido extracelular extravascular en ml (ventana 0-7 ml) por 100 ml de tejido. d) Fracción de extracción en ml por ml (ventana 0-0,4). e) Tiempo de tránsito medio en segundos (intervalo 0-5,4 s). f) Tiempo hasta el pico en segundos (intervalo 0-52 s).
- Figura 4: Corazón con antiguo infarto. Escala lineal. Abscisas: 0-1. Ordenadas: 0-65,5 s. a) Media de la concentración de trazador observada en 62 vóxeles de miocardio normal. b) La concentración de trazador estimada de los mismos vóxeles. c) La función de entrada arterial estimada de los mismos vóxeles. d) La función de residuo de tejido de los mismos vóxeles.
- Figura 5: Ventrículo izquierdo cardíaco con un infarto lateral. a) Flujo de plasma en ml (ventana 0-400 ml) por 100 ml de tejido y minuto. b) Volumen de plasma en ml (ventana 0-12 ml) por 100 ml de tejido. c) Volumen de fluido extracelular extravascular en ml (ventana 0-8 ml) por 100 ml de tejido. d) Fracción de extracción en ml por ml

(ventana 0-0,4). e) Tiempo de tránsito medio en segundos (intervalo 0-2,08 s). f) Tiempo hasta el pico en segundos (ventana 0-20 s).

Figura 6: Corteza renal normal. Escala lineal. Abscisas: 0-1. Ordenadas: 0-186 s. a) Media de la concentración de trazador observada en 73 vóxeles de la corteza. b) La concentración de trazador estimada de los mismos vóxeles. c) La función de entrada arterial estimada de los mismos vóxeles. d) La función de residuo de tejido de los mismos vóxeles.

Figura 7: Corteza renal normal - obsérvese que los resultados no son válidos para médula y pelvis. a) Flujo de plasma en ml (ventana 0-400 ml) por 100 ml de tejido y minuto. b) Volumen de plasma en ml (ventana 0-25 ml) por 100 ml de tejido. c) Constante de transferencia capilar, $F \cdot E$ (en la tasa de filtración glomerular de la corteza (TFG)) en ml (intervalo 0-127 ml) por 100 ml de tejido. d) Fracción de extracción en ml por ml (ventana 0-0,4). e) Tiempo de tránsito medio en segundos (ventana 0-4,0 s). f) Tiempo hasta el pico en segundos (ventana 7,0-15,0 s).

Ejemplos

Los exámenes de paciente fueron autorizados por el comité de ética regional. Las mamas de una mujer (57 años) con un tumor *in situ* por carcinoma intraductal de la mama izquierda se examinaron en posición decúbito prono con una bobina transmisora de mama y un procesamiento paralelo (Sense) que recibe la bobina del cuerpo en una unidad de cuerpo completo de 1,5 Tesla (Intera, Philips). El corazón de una mujer (46 años) con un antiguo infarto de corazón y los riñones de un voluntario (hombre de 54 años) se examinaron en posición supina usando una bobina transmisora superficial de 8 canales y un procesamiento paralelo (Sense) que recibe la bobina del cuerpo en una unidad de cuerpo completo de 3,0 Tesla (GE Signa Excite, Milwaukee, EE.UU.). El movimiento de las mamas durante la grabación fue inferior a un vóxel. No fue necesario registro. Para minimizar el registro erróneo de imágenes del corazón y los riñones, las secuencias de imágenes previas al contraste se registraron con la respiración completa contenida a inspiración media. Las secuencias de imágenes posteriores al contraste se registraron después de algunas inspiraciones y espiraciones energéticas a inspiración media. Cuando se necesitó, el voluntario examinado tomó algunas respiraciones durante la grabación y continuó conteniendo su respiración a media inspiración. Se administró oxígeno ($3 \text{ litros} \cdot \text{min}^{-1}$) por un catéter nasal durante todo el examen para reducir la respiración en la medida de lo posible.

Los datos de imágenes se transportaron a un ordenador fuera de línea para el procesamiento posterior. Los procedimientos se implementaron en C, que incluye varias rutinas Numerical Recipes. Se usaron herramientas de procesamiento de imágenes basadas en el paquete gratuito XITE (Dept. de Informática, Universidad de Oslo, Noruega) y MATLAB (Mathworks, Natic, MA, EE.UU.) para la manipulación, visualización y evaluación de imágenes. Para reducir los artefactos de movimiento en la medida de lo posible, todas las imágenes previas al contraste y posteriores al contraste del volumen del que obtuvieron imágenes se fusionaron en una única secuencia de volumen-imagen-tiempo y se registró para el movimiento traslacional automáticamente usando un algoritmo de registro de verosimilitud máxima. La máxima traducción en ambas direcciones en el plano fue de 10 a 20 vóxeles. Todas las posibles traducciones para cada volumen de imagen se probaron por fuerza bruta, dando un tiempo de cálculo de 12-24 horas en un ordenador de sobremesa moderno.

Se desecharon las imágenes del corazón o riñón en las que la respiración tuvo lugar. Se hicieron nuevas imágenes correspondientes sin respiración por interpolación lineal usando las imágenes de volumen precedentes y siguientes. Se dibujó manualmente una región de volumen de interés para el registro.

Tras el registro, el mismo filtro de paso bajo de Butterworth se hizo en cada secuencia de tiempo para reducirlo del ruido de banda. Las frecuencias de corte fueron $-\pi/2$ y $\pi/2$ radianes y la frecuencia de corte relativo fue 0:3 radianes.

Ejemplo I: Grabaciones

Mama Para la obtención de imágenes de perfusión de contraste potenciado de susceptibilidad se usó una secuencia de adquisición de imágenes paralelas ponderada en T_2^* de eco dual eco-planar de múltiple disparo bidimensional de múltiples secciones (ST_1/T_2^* . PERF) en el plano axial de las mamas, ángulo de giro $\alpha = 40$ grados, $TR = 1210$ ms, $TE_1 = 6,0$ ms, $TE_2 = 30,0$ ms para todas las secciones. Las 24 secciones paralelas tuvieron un espesor de rebanada de 5 mm y un tamaño de vóxel en plano de $1,1 \times 1,1 \text{ mm}^2$, correspondiente a volumen de vóxel de $6,05 \text{ mm}^3$. El tamaño de la matriz de adquisición tuvo 85 etapas codificadoras de fase y 256 etapas codificadoras de frecuencia y la matriz de imágenes final tuvo 256×256 píxeles. La fase codificante estuvo en la dirección de filas.

Para convertir la señal de RM en la concentración de trazador y eliminar los efectos de T_1 no se necesitan secuencias de imágenes pre-contraste con la secuencia ponderada en T_2^* de eco dual (véase más adelante). Después de la inyección en bolo de Gd-DTPA (Magnevist) ($0,1 \text{ mmoles/kg}$) con un inyector de corriente (2 ml/s , $7,5$ s), seguido inmediatamente de un lavado con 30 ml de solución salina, el pase del bolo se monitorizó por las 80 imágenes siguientes de cada sección con el intervalo de muestreo $3,63$ s.

Corazón Para la obtención de imágenes de perfusión de contraste potenciado de relajatividad se usó una secuencia de adquisición de imágenes paralelas de eco de gradiente inversión-recuperación ponderada en T_1 (SPGR) en el plano axial del corazón con $TI = 10$ ms, $TR = 6:32$ ms, $TE = 1:192$ ms para todas las secciones. Las 6 secciones

paralelas tuvieron un espesor de rebanada de 8 mm y la separación de la intersección de 17 mm y un tamaño de vóxel en el plano de $1,25 \times 1,25 \text{ mm}^2$, correspondiente a un volumen de vóxel de $12,5 \text{ mm}^3$. El tamaño de la matriz de adquisición fue 128×128 y el tamaño de la matriz de imágenes fue 256×256 . El campo de vista fue $320 \times 320 \text{ mm}$ y la fase codificante estuvo en la dirección de filas.

5 Para poder convertir la señal de RM en la concentración de trazador se registraron tres secuencias de imágenes pre-contraste cortas de 10 marcos cada una con giro $\alpha = 10, 25, 30$ grados. Después de la inyección en bolo de gadodiamida (Omniscan) (0,1 mmoles/kg) con un inyector de corriente (4 ml/s, 5 s), seguido inmediatamente de un lavado con 20 ml de solución salina, el pase del bolo se monitorizó por las 115 imágenes siguientes de cada sección con el intervalo de muestreo 1,71 s y ángulo de giro $\alpha = 25$ grados.

10 **Riñón** Para la obtención de imágenes de perfusión de contraste potenciado de relajatividad se usó una secuencia de adquisición de imágenes LAVA ponderada en T_1 en el plano de la corona con un $TR = 2:668 \text{ ms}$, $TE = 1,132 \text{ ms}$ para todas las secciones. LAVA es una secuencia eco de gradiente saturación-recuperación de bajo ángulo rápida con un factor de sentido de 2 en ambas direcciones en el plano. Las 14 secciones paralelas tuvieron un espesor de rebanada de 5 mm y un tamaño de vóxel en el plano de $1:3672 \times 1:3673 \text{ mm}^2$, correspondiente a un volumen de vóxel de $9:35 \text{ mm}^3$. El tamaño de la matriz de adquisición fue 128×128 y el tamaño de la matriz de imágenes fue 256×256 . El campo de vista fue $350 \times 350 \text{ mm}$. El intervalo de muestreo entre dos marcos de imágenes consecutivos de la misma sección fue 1,856 s. Se usaron almohadillas grandes con sulfato de manganeso entre las bobinas superficiales y el cuerpo para reducir los efectos dieléctricos de degradación en la medida de lo posible.

20 Para poder convertir la señal de RM en la concentración de trazador se registraron cuatro secuencias de imágenes pre-contraste cortas de 10 marcos cada una con ángulos de giro $\alpha = 4, 8, 12, 15$ grados. Después de la inyección en bolo de una baja dosis de gadobutrol (Gadovist) (0,01 mmoles/kg) con un inyector de corriente (3 ml/s, 5 s), seguido inmediatamente de un lavado de 20 ml de solución salina, el paso del bolo se monitorizó por las 112 imágenes siguientes de cada sección con el intervalo de muestreo 1,856 s y ángulo de giro $\alpha = 12$ grados.

Ejemplo 2: Estimación de la concentración de trazador

25 Para evitar combinar efectos de la función de residuo de tejido en el dominio de tiempo, se fijó a cero para las 25 últimas muestras de tiempo de cada secuencia de tiempo del trazador. Las tres primeras imágenes de cada secuencia de imágenes se desecharon para asegurar las intensidades de señal en estado estacionario. Se asumieron una relajatividad constante en sangre y tejido y rápido intercambio de agua transcitolemal para los órganos investigados. Los valores de relajatividad de los trazadores de gadolinio no fueron necesarios para la cuantificación de los parámetros vasculares. Sin embargo, la misma relajatividad tiene que asumirse para todos los tejidos durante el mismo examen.

De la relajatividad de tejido se calculó la concentración de trazador. El valor de relajatividad del trazador de gadolinio gadodiamida (Omniscan), a $B_0 = 3,0 \text{ Tesla}$ es $3,2 \text{ s}^{-1} \text{ mmol}^{-1}$. Esto da la concentración de trazador

$$c^{i,j}[t] = \kappa \cdot (R_1^{i,j}[t] - R_1^{i,j}[0]) \quad (13)$$

35 en la que κ es el valor de relajatividad del medio de contraste a la concentración dada del campo magnético estático, B_0 .

Mama La obtención de imágenes ponderadas en T_2^* de eco dual permite la cuantificación directa de la tasa de relajatividad, $R_2^*[t] = T_2^{*-1}[t]$ sin suposiciones referentes a T_1 . La señal registrada, $s[t]$, de la secuencia de pulso eco-planar se facilita por

$$s_i[t] = s[0] f(R_1[t]) \cdot e^{-R_2^*[t]TE_m}, \quad m=1, 2 \quad (14)$$

Manipulando la Ecuación (14) resulta que el cambio de relajatividad transversal es

$$\Delta R_2^*[t] = \frac{\ln(S_1[t]/S_2[t]) - \ln(S_{1,pre}/S_{2,pre})}{TE_2 - TE_1} \quad (15)$$

en la que el subíndice pre indica la señal pre-contraste correspondiente. Los índices de vóxel en el plano (i, j) se han suprimido por claridad.

45 **Corazón** La tasa de relajación, $R_1[t] = T_1^{-1}[t]$ se calculó para cada vóxel $i, j; i = 1, 2, \dots, 256, j = 1, 2, \dots, 256$ en cada imagen $t; t = 1, 2, \dots, T$ a partir de la señal registrada (s) según la Ecuación:

$$s[t] = s[0] \left[(1 - 2e^{-R_1 \cdot TI}) + (1 - E) \frac{1 - a^{n-1}}{1 - a} \right] \quad (16)$$

en la que $a = E \cos \alpha$, $E = e^{-R_1 \cdot TR}$, α : ángulo de giro y n es la n -línea codificante de fase que se corresponde con el centro del k -espacio. Aquí solo se usó $n = 1$. Los índices en el plano (i, j) se han suprimido por claridad. TI es el tiempo de inversión y TR es el tiempo de repetición.

$$s[t] = s[0] \frac{1 - e^{-TR \cdot R_1[t]}}{1 - \cos(\alpha) e^{-TR \cdot R_1[t]}} \quad (17)$$

5 $s[0] = \text{con} \cdot \rho \cdot \text{sen}(\alpha)$ es una constante de calibración dependiente del ángulo de giro, que incluye la ganancia del receptor con y la densidad protónica del vóxel, ρ . La ganancia del receptor con también es específica de vóxel debido a faltas de homogeneidad del campo B_1 y sensibilidad del receptor espacialmente variable. Los valores con y ρ específicos de vóxel se supusieron constantes durante el experimento del trazador. Usando los valores de con específicos de vóxel estimados y la Ecuación (16), la tasa de relajación, $R_1[t]$, de cada vóxel se estimó usando una versión linealizada de la Ecuación (16). (Press y col., Numerical Recipes in C).

Riñón La tasa de relajación, $R_1[t] = T_1^{-1}[t]$ se calculó para cada vóxel i, j ; $i = 1, 2, \dots, 256$; $j = 1, 2, \dots, 256$ en cada imagen t ; $t = 1, 2, \dots, T$ a partir de la señal grabada, $s[t]$ según la Ecuación:

$$s[t] = s[0] \frac{1 - e^{-TR \cdot R_1[t]}}{1 - \cos(\alpha) e^{-TR \cdot R_1[t]}} \quad (17)$$

15 en la que α es el ángulo de giro y los índices en el plano (i, j) se han suprimido por claridad. $s[0] = \text{con} \cdot \rho \cdot \text{sen}(\alpha)$ es una constante de calibración dependiente del ángulo de giro, que incluye la ganancia del receptor con y la densidad protónica del vóxel, ρ . La ganancia del receptor con también es específica de vóxel debido a faltas de homogeneidad del campo B_1 y sensibilidad del receptor espacialmente variable. Los valores con y ρ específicos de vóxel se supusieron constantes durante el experimento del trazador. Los valores se estimaron usando el procedimiento simplex de Downhill en multidimensiones de Nelder y Mead.

20 **Función de entrada arterial** La integral de la función de entrada arterial de vóxeles con solo sangre, $c_p[t]$, se estimó dibujando una región de interés dentro de una gran arteria en el volumen del que se obtenía la imagen. Altas velocidades de flujo, movimientos, saturación y efectos de T_2^* inducen gran variabilidad en la función de entrada arterial de grandes vasos cuando se miden en exámenes en serie del mismo paciente. Por tanto, se usó una única función de entrada arterial de una sección para todas las secciones del mismo examen. Para las grabaciones de mama y corazón se dibujaron máscaras dentro de la arteria pulmonar y el ventrículo cardíaco izquierdo, respectivamente. Para las grabaciones de riñón se dibujó una máscara dentro de la aorta descendente lumbar.

Ejemplo 3: Experimentos *in vivo*

30 Para dar una visión general de los órganos investigados se obtuvieron imágenes anatómicas tomando el valor de tiempo medio de las series de perfusión con contraste (Fig. 1 a, c) o sin contraste (Fig. 1 b).

35 **Mama con tumor** Para el modelo de aaJW se solaparon el transcurso de tiempo observado del contraste dentro de una región de interés del tumor y la convolución de la función de entrada arterial estimada y la función de residuo de tejido correspondientes (Fig. 2a, b). La excepción fue la última parte de las dos curvas, en la que la concentración de contraste estimada disminuyó bruscamente. Esta disminución se produjo por efectos límite de la convolución discreta. El solapamiento indica que se han encontrado funciones de entrada arterial y funciones de residuo de tejido bastante realistas (Fig. 2c, d).

40 Usando el modelo de aaJW, el flujo de plasma y el volumen de plasma (Fig. 3a, b) no fueron diferentes para mama normal y carcinoma *in situ* (Tabla 1; 1a, 1d). A diferencia, el tiempo de tránsito (Fig. 3e), la fracción de extracción (Fig. 3d), el producto de la permeabilidad por el área superficial y el espacio extracelular extravascular (Fig. 3c) fueron claramente más pequeños para el tejido mamario normal que para el carcinoma *in situ* (Tabla 1; 1a, 1d). Estos resultados se ajustan a la observación de que capilares muy permeables están presentes en carcinomas mamaros.

Finalmente, el tiempo hasta el pico fue más corto para el carcinoma *in situ* que el tejido mamario normal (Tabla 1; 1a, 1d, Fig. 3f). Esto debe significar que las células tumorales tienen un efecto retrógrado sobre el suministro arterial.

45 El modelo de consenso con deconvolución ciega dio cálculos estimados mucho menores para flujo de plasma y

volumen de plasma que el modelo de aaJW. Sin embargo, los cambios más sustanciales se observaron en el tiempo de tránsito medio y la constante de transferencia capilar (Tabla 1; 1a, 1b, 1d, 1e). Estas grandes diferencias se produjeron probablemente por los errores de aproximación que pueden inducirse por las simplificaciones presentes en el modelo de consenso.

- 5 El flujo de plasma y el tiempo de tránsito del modelo de consenso con y sin deconvolución ciega se diferenció por un factor de aproximadamente 2 en dirección opuesta, mientras que los volúmenes de plasma fueron similares (Tabla 1; 1b, 1c). Estas diferencias pueden explicarse mejor por la eliminación de dispersión adicional sustancial en la función de residuo de tejido del modelo de consenso ciego. No se encontraron diferencias significativas en la relación D.E./media.
- 10 Comparando los valores de parámetros vasculares de mama normal y carcinoma *in situ* usando el modelo de consenso hubo cambios progresivamente mayores en los valores (Tabla 1; 1c, 1f). Esto es lo que cabe esperar cuando el carcinoma se vuelve mayor e invade el tejido del estroma subyacente.

Corazón con infarto Para el corazón usando el modelo de aaJW también se solaparon bien el transcurso de tiempo observado del contraste dentro de una región de interés del tumor y la convolución de la función de entrada arterial estimada y la función de residuo de tejido correspondientes (Fig. 4a, b). Esta observación indica que se han encontrado funciones de entrada arterial y funciones de residuo de tejido bastante realistas (Fig. 4c, d).

- Usando el modelo de aaJW, el flujo de plasma, el volumen de plasma, la fracción de extracción (Fig. 5a, b, d), el producto de la permeabilidad por el área superficial y el volumen extracelular extravascular (Fig. 5c) fueron claramente más pequeños en la antigua área de infarto que en el miocardio normal. A diferencia, el tiempo hasta el pico fue sustancialmente más largo en la antigua área de infarto que en miocardio normal (Tabla 2; 1a, 1d, Fig. 5f). No hubo diferencia en el tiempo de tránsito (Fig. 5e). Todos estos cambios en los parámetros vasculares concuerdan con las diferencias en las propiedades microvasculares de miocardio normal y antiguo tejido cicatricial.
- 20

- Los tiempos de tránsito medio fueron claramente más cortos y las desviaciones estándares correspondientes más pequeñas para el modelo de aaJW que para el modelo de consenso (Tabla 2; 1a, 1b, 1d, 1e). Estas grandes diferencias se produjeron probablemente por los errores de aproximación que pueden inducirse por las simplificaciones presentes en el modelo de consenso. El valor medio de la fracción expulsada directa dentro de una máscara del ventrículo izquierdo (450 vóxeles) fue $0:21 \pm 0:00$.
- 25

- Corteza renal** Para el modelo de aaJW se solaparon completamente el transcurso de tiempo observado del contraste dentro de una región de interés de la corteza y la convolución de la función de entrada arterial estimada y función de residuo de tejido correspondientes (Fig. 6a, b). De nuevo, esta observación indica que se han encontrado funciones de entrada arterial y funciones de residuo de tejido bastante realistas (Fig. 6c, d).
- 30

- Usando el modelo de aaJW, la tasa de filtración glomerular media fue 56 ml/100 ml de tejido/minuto (Fig. 6c). Cada riñón de hombres sanos adultos pesa aproximadamente 150 g y la corteza constituye aproximadamente el 70% del riñón. Usando estos valores y una densidad de tejido de 1,03 g/ml, la tasa de filtración glomerular total fue 114 ml/min.
- 35

El corto tiempo de tránsito medio se explica por la eliminación de la dispersión adicional de las funciones de entrada arterial producidas por el paso de sangre de la arteria del riñón a la corteza del riñón (Fig. 7e) (Tabla 3; 1a). El pequeño volumen de plasma se produce por el uso del volumen central en su interior (Tabla 3; 1a, Fig. 7b).

- La fracción de extracción (Fig. 7d) debe ser menos dependiente de la deconvolución o procedimiento de estimación de parámetros usado, ya que el término fuga y el término fracción de plasma intravascular están afectados al mismo grado por el flujo de plasma y la función de entrada arterial (Ecuaciones (1, 2)). El producto de la permeabilidad por el área superficial de la corteza del riñón es grande (Tabla 3; 1a, Fig. 7b).
- 40

Ejemplo 4: Estudio del ventrículo cardíaco izquierdo

- Los ventrículos cardíacos izquierdos de dos voluntarios administrados con una inyección en bolo de SonoVue® se examinaron usando un escáner de ultrasonidos GE convencional y un escáner de ultrasonidos Philips convencional. Se llevaron a cabo 4 barridos usando el escáner GE y 1 barrido usando el escáner Philips y se grabaron los conjuntos de datos.
- 45

- Las fracciones expulsadas directas para el ventrículo cardíaco izquierdo se calcularon a partir de los conjuntos de datos grabados usando deconvolución ciega y un modelo de consenso farmacocinético y también usando el conocido procedimiento convencional de delineación de la frontera endocardial en sístole y diástole. Usando el procedimiento de la presente invención para calcular la fracción expulsada directa se obtuvo una buena concordancia para todas las grabaciones.
- 50

- Por primera vez se ha presentado un procedimiento para deconvolución ciega de funciones de entrada arterial específicas de vóxel y funciones de residuo de tejido en obtención de imágenes de perfusión de contraste potenciado dinámico de múltiples pasos. La presente invención permite la estimación de parámetros vasculares que
- 55

se volvieron lineales, simples y robustos al ruido. El procedimiento de la presente invención proporciona la derivación de parámetros vasculares que son clínicamente más realistas que aquellos obtenidos en procedimientos conocidos.

Estudio	Flujo de plasma	Volumen de plasma	Tiempo de tránsito	Fracc. de ext.
1a - Invención	69 ± 53	4 ± 3	32,0 ± 0,5	0,04 ± 0,06
1b - Comparativo	20 ± 17	4 ± 3	10,0 ± 4,8	-
1c - Comparativo	10 ± 11	3 ± 3	27,8 ± 15,0	-
1d - Invención	172 ± 21	5 ± 2	4,4 ± 0,1	0,26 ± 0,03
1e - Comparativo	27 ± 8	5 ± 2	11,6 ± 0,7	-
1f - Comparativo	14 ± 5	5 ± 2	22,7 ± 2,7	-

5

Tabla 1a. Parámetros de perfusión de mama. Media ± D.E. Flujo de plasma en ml/100 ml de tejido/min. Volumen de plasma en ml/100 ml de tejido con modelo de aaJW. Estudio 1b: Resultados de tejido mamario normal con modelo de consenso. Estudio 1c: Resultados de tejido mamario normal con modelo de consenso y función de entrada arterial conocida. Estudio 1c: Resultados de tejido mamario normal con modelo de consenso y función de entrada arterial conocida. Estudio 1d: Resultados de un tumor por carcinoma intraductal mamario *in situ* con modelo de aaJW. Estudio 1e: Resultados de un tumor por carcinoma intraductal mamario *in situ* con modelo de consenso. Estudio 1f: Resultados de un tumor por carcinoma intraductal mamario *in situ* con modelo de consenso y función de entrada arterial conocida. Las desviaciones estándares en el grupo 1 se refieren a la variabilidad dentro de 220 vóxeles de la mama normal y a la variabilidad dentro de 48 vóxeles de un tumor por carcinoma intraductal mamario *in situ*. La densidad de tejido supuesta es igual a 1,03 g/ml usada en la conversión a unidades dadas por 100 ml de tejido en el grupo 2, 3, 4 y 6. Flujo de plasma en el grupo 5 y volumen de plasma en el grupo 6 estimados usando hematocrito en capilares = 0,75.

10

15

Estudio	Producto de PS	VEE	FE	Tiempo hasta el pico
1a	6 ± 9	1 ± 2	5 ± 9	22,9 ± 16,0
1b	-	4 ± 6	18 ± 16	31,2 ± 16,3
1c	-	4 ± 4	9 ± 10	36,3 ± 16,1
1d	21 ± 7	4 ± 1	18 ± 6	10,8 ± 4,7
1e	-	6 ± 5	24 ± 7	21,8 ± 2,8
1f	-	6 ± 2	13 ± 4	27,8 ± 7,1

Tabla 1b. Parámetros de perfusión de mama - continuación. Producto de la permeabilidad por el área superficial (PS) en ml/100 ml de tejido/min. Volumen de fluido extracelular extravascular (VEE) en ml/100 ml de tejido. FE en ml/100 ml/min tejido. Tiempo hasta el pico en segundos.

20

Estudio	Flujo de plasma	Volumen de plasma	Tiempo de tránsito	Fracc. de ext.
1a - Invención	129 ± 29	4 ± 1	1,8 ± 0,1	0,18 ± 0,11
1b - Comparativo	55 ± 21	3 ± 1	4,0 ± 1,5	-
1c - Comparativo	77 ± 42	3 ± 1	3,3 ± 1,4	-
1d - Invención	42 ± 17	1 ± 0	1,7 ± 0,2	0,02 ± 0,03
1e - Comparativo	11 ± 9	1 ± 1	2,8 ± 0,7	-
1f - Comparativo	21 ± 18	1 ± 1	2,2 ± 0,7	-

5 Tabla 2a. Parámetros de perfusión del corazón. Mismas unidades que en la Tabla 1. Estudio 1a: Presentes resultados en miocardio normal de un corazón humano con infarto en la pared del ventrículo izquierdo lateral usando el modelo de aaJW. Estudio 1b: Presentes resultados en miocardio normal de un corazón humano con infarto en la pared del ventrículo izquierdo lateral usando el modelo de consenso. Estudio 1c: Presentes resultados en miocardio normal de un corazón humano con infarto en la pared del ventrículo izquierdo lateral usando el modelo de consenso con función de entrada arterial conocida. Estudio 1d: Presentes resultados en miocardio infartado de la pared del ventrículo izquierdo lateral en un corazón humano usando el modelo de aaJW. Estudio 1e: Presentes resultados en miocardio infartado de la pared del ventrículo izquierdo lateral en un corazón humano usando el modelo de consenso. Estudio 1f: Presentes resultados en miocardio infartado de la pared del ventrículo izquierdo lateral en un corazón humano usando el modelo de consenso con función de entrada arterial conocida. Las desviaciones estándares en el grupo 1 se refieren a la variabilidad dentro de 62 vóxeles del miocardio normal y a la variabilidad dentro de 85 vóxeles de un corazón con un gran infarto. Las otras desviaciones estándares expresan variabilidad entre pacientes. La densidad de tejido asumida es igual a 1,03 g/ml usada en la conversión a unidades dadas por 100 ml de tejido en el grupo 2, 3, 4, 6 y 7. Flujo de plasma en el grupo 5 y volumen de plasma en el grupo 6 10 estimados usando hematocrito en capilares = 0,75. 15

Estudio	Producto de PS	VEE	FE	Tiempo hasta el pico
1a - Invención	28 ± 21	2 ± 1	24 ± 17	9,8 ± 5,1
1b - Comparativo	-	4 ± 2	55 ± 21	7,6 ± 5,3
1c - Comparativo	-	6 ± 4	77 ± 42	28,5 ± 9,4
1d - Invención	1 ± 2	0 ± 0	1 ± 2	17,1 ± 5,3
1e - Comparativo	-	1 ± 1	10 ± 8	13,9 ± 6,1
1f - Comparativo	-	2 ± 1	19 ± 16	18,5 ± 12,4

Tabla 2b. Parámetros de perfusión del corazón - continuación.

Estudio	Flujo de plasma	Volumen de plasma	Tiempo de tránsito	Fracc. de ext.
1a - Invención	257 ± 65	15 ± 3	3,6 ± 0,2	0,22 ± 0,06
1b - Comparativo	80 ± 20	15 ± 3	11,7 ± 1,7	-
1c - Comparativo	52 ± 13	15 ± 4	17,3 ± 2,3	-

20 Tabla 3a. Parámetros de perfusión de la corteza renal humana. Media ± D.E. Mismas unidades que en la Tabla 1. 73 vóxeles en la máscara de la corteza. Estudio 1a: Presenta los resultados de la corteza renal humana normal con el modelo de aaJW. Estudio 1b: Presenta los resultados de la corteza renal humana normal con el modelo de consenso. Estudio 1c: Presenta los resultados de la corteza renal humana normal con el modelo de consenso con 25 función de la entrada arterial conocida.

Estudio	Producto de PS	FE (TFG)	Tiempo hasta el pico
1a - Invención	64 ± 22	56 ± 18	9,0 ± 0,7
1b - Comparativo	-	80 ± 20	7,9 ± 0,9
1c - Comparativo	-	52 ± 13	18,6 ± 23,6

Tabla 3b. Parámetros de perfusión de la corteza renal humana - continuación. Tasa de filtración glomerular (TFG) en ml/100 ml de tejido/min.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento de procesamiento de datos de imágenes de perfusión para vóxeles de una región de interés para una serie de valores de tiempo (t) que comprende el uso de un algoritmo de deconvolución ciega y la aproximación adiabática al modelo de Johnson y Wilson, aaJW, en el que dichos datos son datos de múltiples pasos y en el que el algoritmo de deconvolución ciega y el modelo de aaJW se usan en la generación de valores de los siguientes parámetros: función de entrada arterial específica de vóxel $c_p[t]$ y función de residuo de tejido específica de vóxel $r[t]$ utilizando la relación:

$$c[t] = F \cdot r[t] * c_p[t] = u[t] * c_p[t]$$

- 10 en la que $c[t]$ es la concentración de trazador del tejido, el símbolo "*" es el operador de convolución unidimensional y $u[t]$ es la función de residuo de tejido específica de vóxel escalada;

en el que el procedimiento de deconvolución ciega se usa iterativamente para obtener valores de la función de entrada arterial específica de vóxel $c_p[t]$ y la función de residuo de tejido específica de vóxel escalada $u[t]$; y

en el que el modelo de aaJW se usa para generar una función de residuo de tejido específica de vóxel $r[t]$ a partir de la función de residuo de tejido específica de vóxel escalada $u[t]$.

- 15 2. Un procedimiento de la reivindicación 1 que comprende además la generación de al menos uno de los siguientes parámetros específicos de vóxel: flujo de plasma, volumen de plasma, tiempo de tránsito medio, fracción de extracción, producto de la permeabilidad por el área superficial, volumen de fluido extracelular extravascular y tiempo hasta el pico.
- 20 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que se generan flujo de plasma, volumen de plasma, tiempo de tránsito medio, fracción de extracción, producto de la permeabilidad por el área superficial, volumen de fluido extracelular extravascular y tiempo hasta el pico.
4. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que se produce una imagen individual de uno cualquiera de dichos parámetros.
- 25 5. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que se producen imágenes individuales de todos los parámetros citados en la reivindicación 1 o la reivindicación 3.
6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el bucle iterativo comprende 4 o más iteraciones.
7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que el bucle iterativo comprende 6 a 10 iteraciones.
8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el cálculo estimado inicial de la función de entrada arterial específica de vóxel $c_p[t]$ es la concentración de trazador específica de vóxel observada $c[t]$.
- 30 9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el cálculo estimado inicial de la función de entrada arterial específica de vóxel $c_p[t]$ es la integral de la función de entrada arterial de primer paso.
10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el cálculo estimado inicial de la integral de la función de residuo de tejido específica de vóxel escalada $u[t]$ es 1.
- 35 11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el procedimiento de obtención de imágenes de perfusión es resonancia magnética nuclear (RMN), ultrasonografía médica (sonografía), tomografía de emisión de positrones (TEP) y tomografía computerizada (TC).
12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que el procedimiento de obtención de imágenes de perfusión es resonancia magnética nuclear (RMN).
- 40 13. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el procedimiento de deconvolución ciega es el procedimiento de deconvolución de Lucy-Richardson o una combinación del procedimiento de Landweber y filtro de Wiener.
14. Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que el procedimiento de deconvolución ciega es el procedimiento de deconvolución de Lucy-Richardson.
- 45 15. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que un modelo de la lenta pauta de intercambio de agua se incorpora en el modelo de aaJW.
16. Un procedimiento según la reivindicación 15, en el que se generan valores específicos de vóxel del tiempo de residencia intracelular promedio.
17. Un procedimiento según la reivindicación 16, en el que se produce una imagen individual del tiempo de

residencia intracelular promedio específico de vóxel.

5 18. Aparato de procesamiento de datos para su uso en un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, teniendo el aparato medios para recibir como entrada un conjunto de valores de señal de la obtención de imágenes de perfusión y teniendo medios para generar parámetros a partir de los mismos que comprende el uso de un algoritmo de deconvolución ciega y la aproximación adiabática al modelo de Johnson y Wilson, aaJW.

10 19. Un producto de software informático que lleva instrucciones que cuando se ejecutan en un aparato de procesamiento de datos para su uso en un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 hará que el aparato se configure para recibir como entrada un conjunto de valores de señal de la obtención de imágenes de perfusión para vóxeles de una región de interés para una serie de valores de tiempo (t) y tenga medios para generar valores de parámetros a partir de los mismos que comprende el uso de un algoritmo de deconvolución ciega y la aproximación adiabática al modelo de Johnson y Wilson, aaJW.

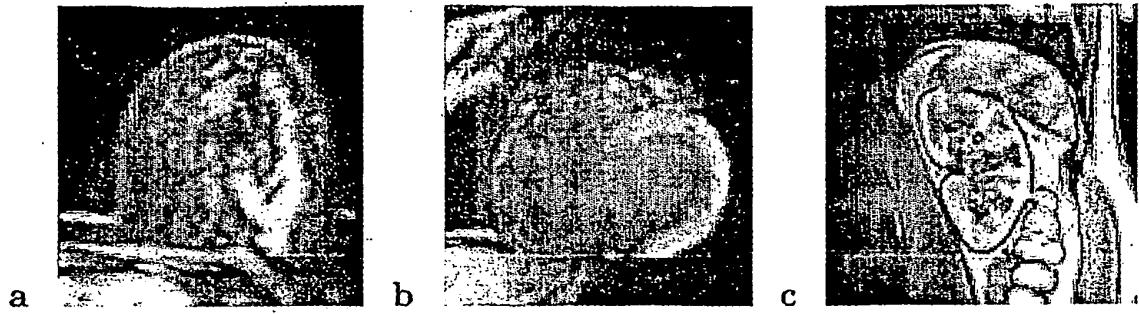


Figura 1: Figuras anatómicas de grabaciones de perfusión

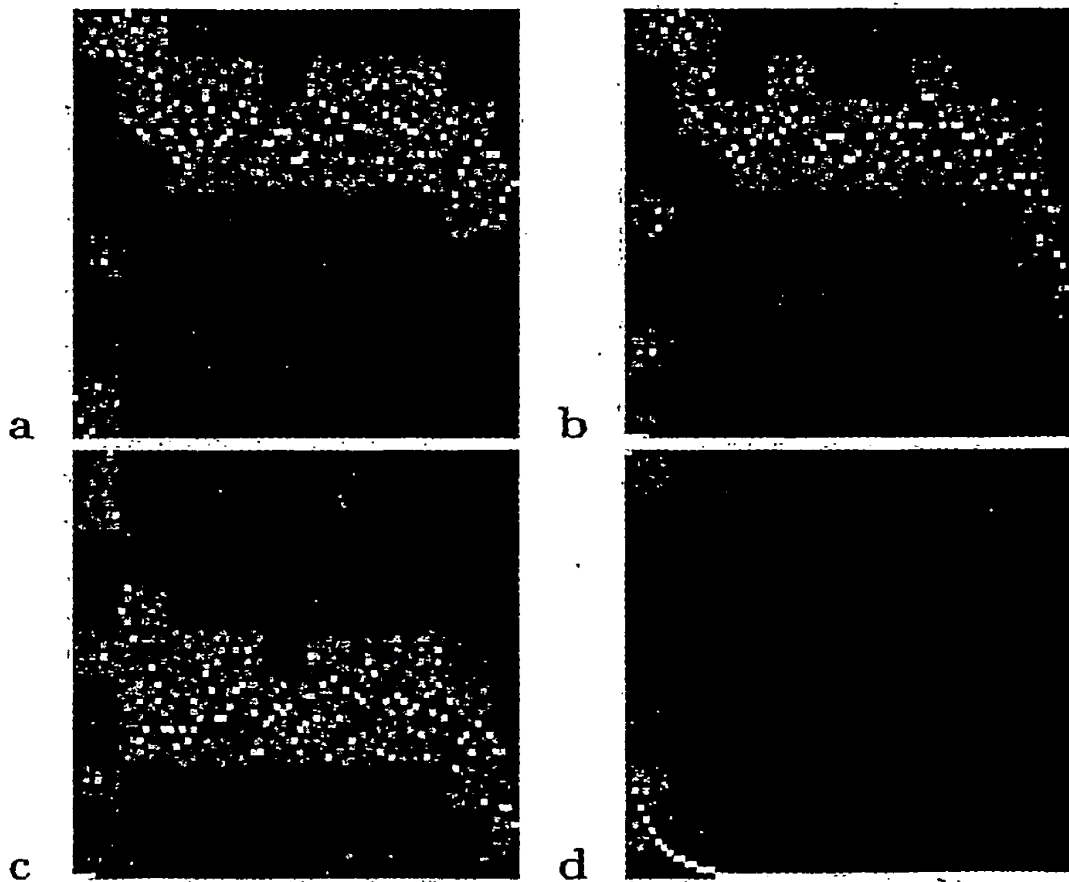


Figura 2: Carcinoma intraductal mamario *in situ*

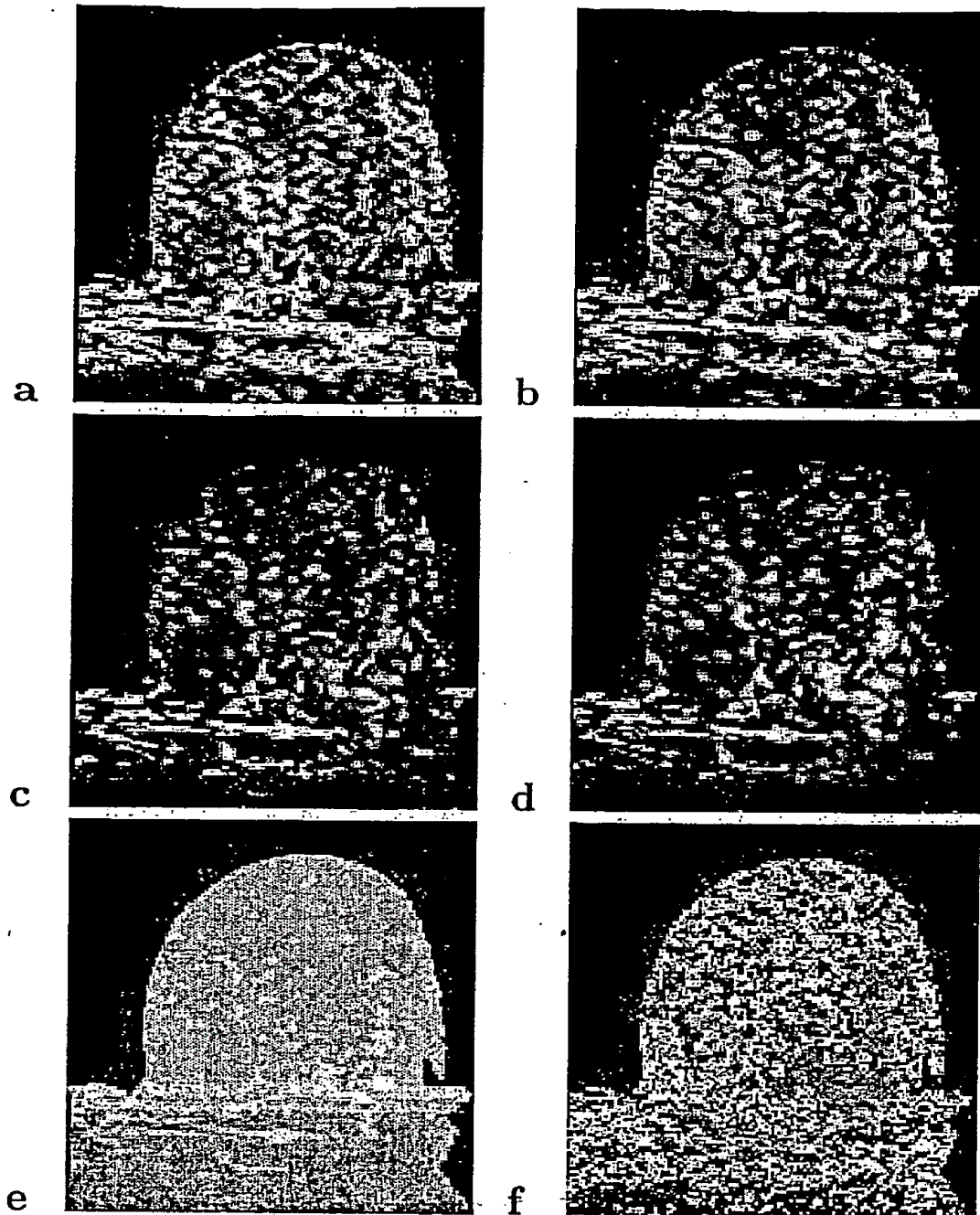


Figura 3: Mama con carcinoma *in situ* en la parte posterior izquierda

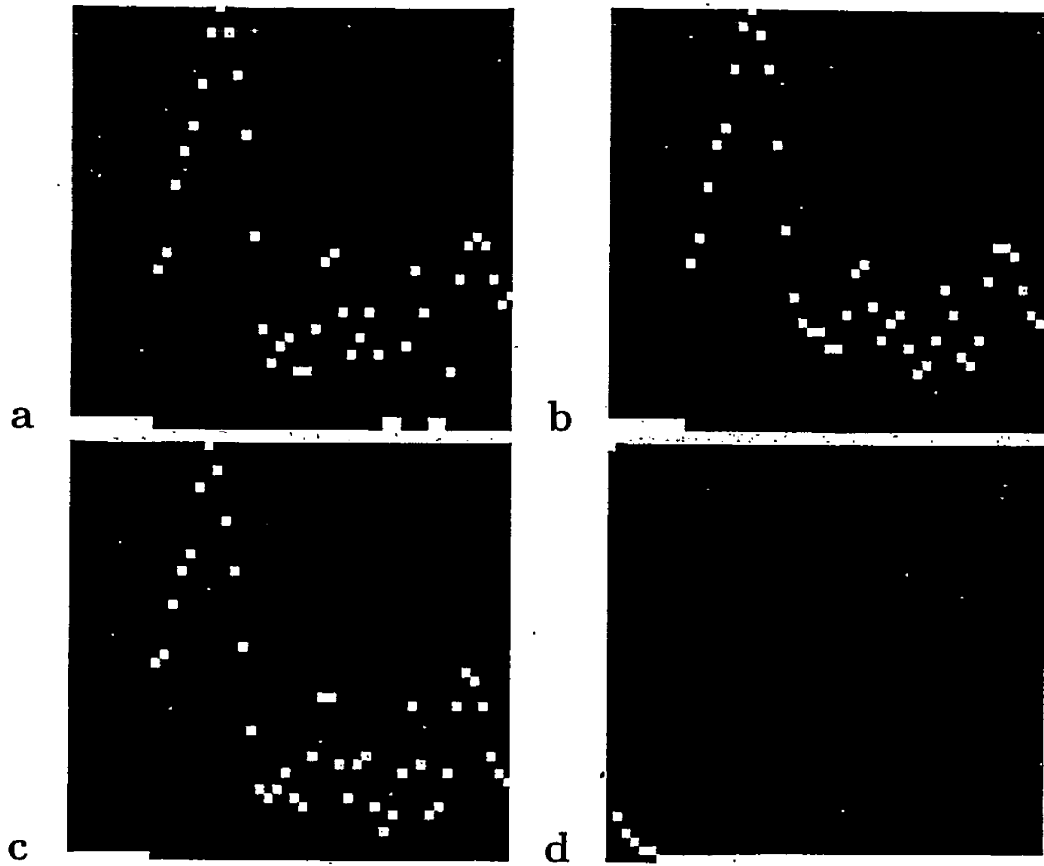


Figura 4: Corazón con antiguo infarto

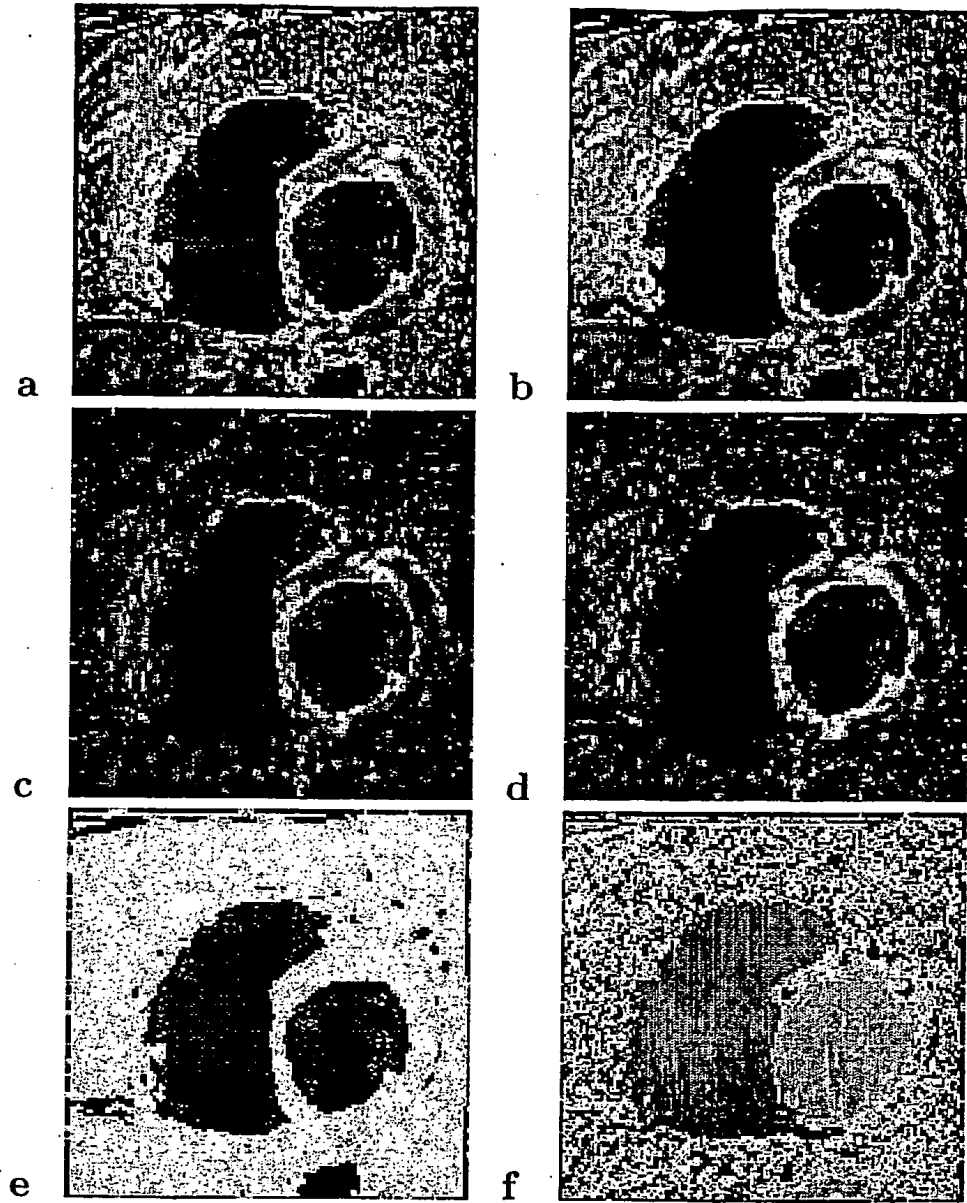


Figura 5: Ventriculo izquierdo cardiaco con un infarto lateral

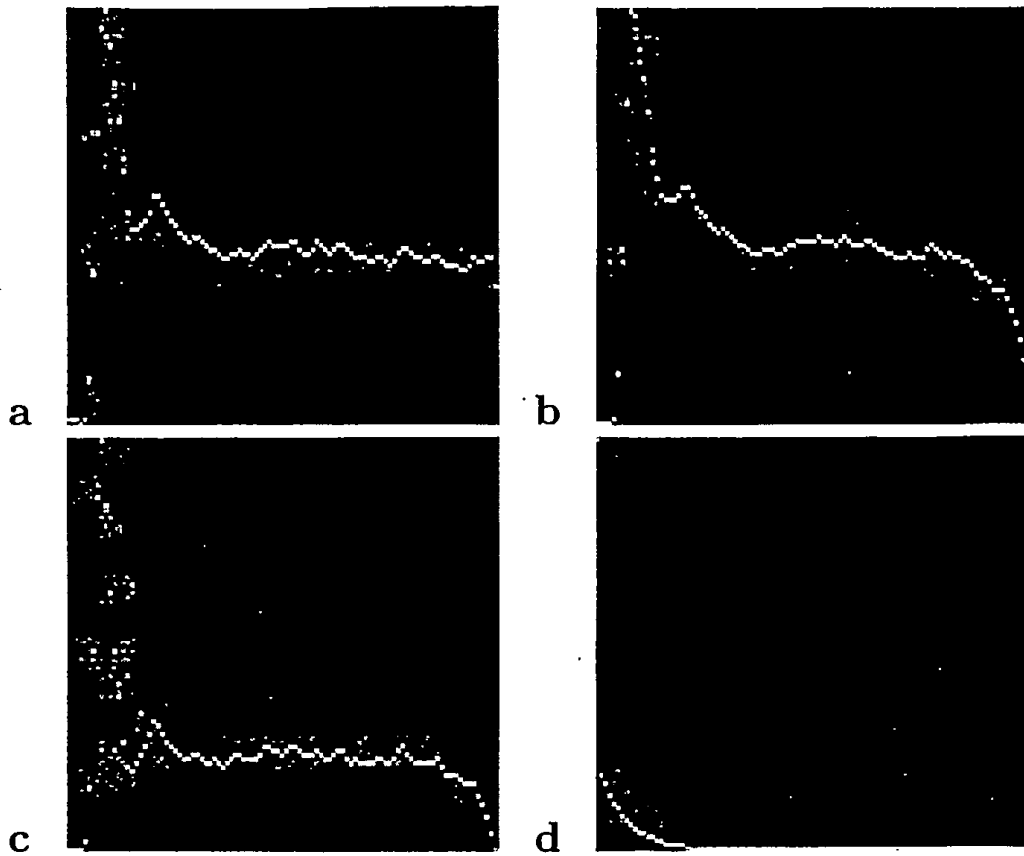


Figura 6: Corteza renal normal



Figura 7: Corteza renal normal