

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 944**

51 Int. Cl.:

G01R 33/563 (2006.01) **G06N 7/00** (2006.01)

G01R 33/56 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/02 (2006.01)

A61B 5/026 (2006.01)

A61B 5/055 (2006.01)

A61B 6/00 (2006.01)

A61B 6/03 (2006.01)

G01N 24/08 (2006.01)

G06F 17/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2011 PCT/FR2011/052374**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2012 WO12049421**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2011 E 11832100 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2628018**

54 Título: **Sistema y procedimiento para estimar una cantidad de interés de un sistema dinámico
arteria/tejido/vena**

30 Prioridad:
11.10.2010 FR 1058251

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
28.09.2018

73 Titular/es:
**OLEA MEDICAL (100.0%)
93 Avenue des Sorbiers
13600 La Ciotat, FR**

72 Inventor/es:
PAUTOT, FABRICE

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 683 944 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

Sistema y procedimiento para estimar una cantidad de interés de un sistema dinámico arteria/tejido/vena

5 La invención se refiere a un sistema y un procedimiento para estimar parámetros hemodinámicos por aplicación de métodos probabilísticos blandos a la imagen de perfusión. Dicho procedimiento permite además estimar las funciones de distribución complementaria o de entrada arterial y por lo tanto más generalmente cualquier cantidad de interés. La invención se distingue principalmente de los procedimientos conocidos por que requiere la introducción de informaciones *a priori* blandas de naturaleza fisiológica o hemodinámica sin obligar ni forzar la estimación buscada con hipótesis arbitrarias e indeseables.

10 La invención se basa principalmente en técnicas de imagen de perfusión por resonancia magnética (*Perfusion Weighted Magnetic Resonance Imaging* – PW-MRI- según una terminología anglosajona) o de tomografía de densidad de protones (*Coupled Tomography*- CT- según una terminología anglosajona). Estas técnicas permiten obtener rápidamente informaciones valiosas sobre la hemodinámica de órganos tales como el cerebro o el corazón. Estas informaciones son particularmente cruciales para un facultativo que busca establecer un diagnóstico y tomar una decisión terapéutica en el tratamiento de urgencia de patologías tales como los accidentes vasculares cerebrales.

15 Para aplicar dichas técnicas, se utiliza un aparato de imagen por resonancia magnética nuclear o por tomografía de densidad de protones. Este proporciona una pluralidad de secuencias de imágenes numéricas de una parte del cuerpo, principalmente del cerebro. Para ello, dicho aparato aplica una combinación de ondas electromagnéticas de alta frecuencia en la parte del cuerpo considerada y mide la señal reemitida por ciertos átomos. El aparato permite así determinar la composición química y por lo tanto la naturaleza de los tejidos biológicos en cada punto (o vóxel) del volumen formado con imágenes.

20 Se analizan secuencias de imágenes por medio de una unidad de tratamiento especializado. Esta unidad de tratamiento proporciona al final al facultativo, una estimación de los parámetros hemodinámicos a partir de las imágenes de perfusión, por medio de una interfaz hombre-máquina adaptada. De esta manera, el facultativo puede realizar un diagnóstico y decidir la acción terapéutica que considere adecuada.

25 Se obtienen imágenes de perfusión por resonancia magnética nuclear o por tomografía de densidad de protones inyectando un agente de contraste (por ejemplo una sal de gadolinio para la imagen por resonancia magnética) por vía intravenosa y registrando su bol a lo largo del tiempo a nivel de cada vóxel de la imagen. Por razones de brevedad, se omiten los índices *x, y, z* para identificar los vóxeles. Por ejemplo, en lugar de denominar $S_{x,y,z}(t)$ la señal para un vóxel de coordenadas *x, y, z*, se denominará simplemente $S(t)$. Se entiende que las operaciones y los cálculos descritos a continuación se efectúan generalmente para cada vóxel de interés, de forma que se obtengan al final imágenes o mapas representativos de los parámetros hemodinámicos cuya estimación se busca.

30 Un modelo estándar permite vincular la intensidad de las señales $S(t)$ medida a lo largo del tiempo *t* con la concentración $C(t)$ de dicho agente de contraste.

35 Por ejemplo, en tomografía de densidad de protones de perfusión, la señal para cada vóxel es directamente proporcional a la concentración: $S(t) = k \cdot C(t) + S_0$. En Imagen de perfusión por resonancia magnética nuclear, existe una relación exponencial $S(t) = S_0 \cdot e^{-k \cdot TE \cdot C(t)}$. En los dos casos, S_0 representa la intensidad media de la señal antes de la llegada del agente de contraste. En lo que se refiere a la imagen por Resonancia magnética nuclear, *k* es una constante que depende de la relación entre la susceptibilidad paramagnética y la concentración del agente de contraste en el tejido y *TE* es el tiempo de eco (*echo time* según una terminología anglosajona). Siendo desconocido el valor de la constante *k* para cada vóxel, éste se fija en un valor arbitrario para todos los vóxeles de interés. De esta forma se obtienen estimaciones relativas y no absolutas. Sin embargo, estas informaciones relativas siguen siendo pertinentes ya que interesa principalmente la variación relativa de estos valores en el espacio, en particular entre los tejidos sanos y los tejidos patológicos.

40 De forma general, se denominará $S(t) = \Psi(C(t), \Theta_S)$ el modelo que vincula la señal teórica $S(t)$ con la concentración del agente de contraste teórico $C(t)$, siendo Θ_S el vector de los parámetros libres de este modelo. Por ejemplo, en los casos de la imagen de perfusión por resonancia magnética y de la imagen de perfusión por tomografía de densidad de protones, $\Theta_S = (S_0)$.

45 La conservación de la masa del agente de contraste en el volumen de tejido contenido en cada vóxel a cada instante

se escribe
$$\frac{dC(t)}{dt} = BF \cdot [C_a(t) - C_v(t)] \cdot C_a(t)$$
 $C_a(t)$ es la concentración del agente de contraste en la arteria que alimenta el volumen de tejido (función de entrada arterial o *Arterial Input Function*- AIF – según una terminología anglosajona). *BF* es el flujo sanguíneo en el volumen de tejido (*Blood Flow* según una terminología anglosajona) y $C_v(t)$ es la concentración del agente de contraste en la vena que drena el volumen de tejido (función de salida venosa o *Venous Output Function* – VOF – según una terminología anglosajona).

Suponiendo que el sistema dinámico arteria/tejido/vena es lineal e invariante con el tiempo, se puede escribir

$C_v(t) = C_a(t) \otimes h(t)$ donde $h(t)$ es la respuesta impulsional del sistema- o también función densidad de probabilidad del tiempo de tránsito del agente de contraste en el tejido- y \otimes designa el producto de convolución. Una solución formal de la ecuación diferencial anterior con la condición inicial $C(t=0) = 0$ se escribe entonces $C(t) = BF \cdot C_a(t) \otimes R(t)$ donde $R(t)$ es la función de distribución complementaria del tiempo de tránsito en el volumen de tejido (*residue function*)

$$R(t) = H(t) - \int_0^t h(\tau) d\tau$$

según una terminología anglosajona) definida por donde H es la función generalizada escalón de Heaviside. A partir de la respuesta impulsional y de la función de distribución complementaria, se define un nuevo parámetro hemodinámico, el tiempo de tránsito medio en el tejido (*Mean Transit Time* – *MTT*- según una terminología anglosajona):

$$MTT = \int_0^{+\infty} t \cdot h(t) dt = \int_0^{+\infty} R(t) dt \quad (\text{si } \lim_{t \rightarrow +\infty} t \cdot h(t) = 0).$$

También se puede definir el volumen sanguíneo en el volumen de tejido (*Blood Volume* o *BV* según una terminología anglosajona) por la relación $BV = BF \cdot MTT$.

Los parámetros hemodinámicos tales como BF , MTT o BV así como la función de distribución complementaria $R(t)$ se estiman actualmente como sigue, en el caso de la imagen de perfusión por resonancia magnética nuclear.

Para cada vóxel, la señal de perfusión experimental $S_{exp}(t)$ muestreada en los instantes de medida $t_i, i = 1, N$, se

$$C(t_i) = \frac{1}{k \cdot TE} \ln \left[\frac{S_{exp}(t_i)}{\hat{S}_0} \right].$$

convierte en una curva de concentración $C(t)$ por la relación $\forall i = 1, N$ La constante k se fija para todos los vóxeles en un valor arbitrario no nulo (e.g. $k \cdot TE = 1$). La constante S_0 se estima tomando, por ejemplo, su media antes de que llegue el agente de contraste. Nótese que esto no es posible más que si la adquisición de las señales de perfusión arranca suficientemente pronto en relación al tiempo de llegada del agente de contraste (*Bolus Arrival Time*- *BAT*- según una terminología anglosajona). A partir de la curva de concentración $C(t)$, y suponiendo que se conoce la función de entrada arterial teórica asociada $C_a(t)$, el producto $BF \cdot R(t)$ se estima por deconvolución numérica.

Se han considerado diversas aproximaciones para obtener las funciones de entrada arteriales teóricas $C_a(t)$ para deconvolucionar las curvas de concentración $C(t)$.

En una primera aproximación, el facultativo elige de forma manual una función de entrada arterial global experimental. Se puede medir, por ejemplo, a nivel de la arteria silviana contralateral o la arteria carótida interna para la imagen de perfusión del cerebro u obtenerse por medidas suplementarias, por ejemplo, ópticas. Aunque permite obtener señales con elevadas relaciones señal-ruido, esta aproximación tiene no obstante numerosos inconvenientes. En primer lugar, necesita una intervención humana y/o medidas suplementarias. Esto no es deseable en situación de urgencia clínica y hace que los procedimientos y los resultados finales sean más difícilmente reproducibles. Después y sobre todo, esta función de entrada arterial global no corresponde a las funciones de entrada de arterias locales de cada vóxel. Difiere de ellas en términos de retraso (ya que las funciones de entrada arteriales locales, en general, van con retraso en relación a la función de entrada arterial global tomada antes del sistema vascular) y de dispersión (ya que la propagación del agente de contraste es más lento después que antes del sistema vascular). Ahora bien se sabe que estos fenómenos tienen al final una incidencia considerable sobre las estimaciones de los parámetros hemodinámicos ya que, por simetría del producto de convolución, estos defectos repercuten directamente en la estimación de la función de distribución complementaria. Así, por ejemplo, al final no se obtiene una estimación del verdadero tiempo de tránsito medio (*MTT*) entre la función de entrada arterial local y la función de salida venosa local sino solamente un tiempo de tránsito medio entre la función de entrada arterial global y la función de salida venosa. Para paliar estas discordancias, algunos autores han introducido nuevos

$$TMAX = \arg \max_t R(t)$$

parámetros descriptivos tales como el parámetro t que cuantifica el retraso entre la función de entrada arterial global y las funciones de entrada arteriales globales, aunque no intervengan en el modelo de perfusión estándar original (en el que la función de entrada arterial es la verdadera función de entrada arterial local para cada vóxel). Otros métodos tienden a minimizar la influencia de estas discrepancias de las funciones de entrada arteriales locales sobre la estimación de los parámetros hemodinámicos. Sin embargo, introducen nuevas incógnitas en el problema global y no hacen más que eludirlo.

Según una segunda aproximación, se obtiene de forma automática una función de entrada arterial global a partir de imágenes de perfusión a través de técnicas de tratamiento de la señal tales como la distribución de datos o el análisis en componentes independientes (*Independent Component Analysis* –*ICA*- según una terminología anglosajona). Aunque esta aproximación permite excluir la intervención humana, no resuelve los problemas de

retraso y de dispersión inherentes a las funciones de entrada arteriales globales e introduce nuevas incógnitas (por ejemplo, puede que se obtengan funciones de salida venosas en lugar de las funciones de entrada arteriales.

Según una tercera aproximación, se obtienen automáticamente funciones de entrada arterial locales a partir de imágenes de perfusión por medio de técnicas de tratamiento de la señal y de criterios de selección. Se busca por ejemplo la "mejor" función en la proximidad inmediata del vóxel tisular corriente donde se desean estimar los parámetros hemodinámicos o las funciones de distribución complementarias. El objetivo de esta tercera aproximación es el de obtener al final unas estimaciones menos sesgadas y más precisas excluyendo, al menos en parte, problemas de retraso y de dispersión. Sin embargo, nada garantiza *a priori* y *a posteriori* que las funciones de entrada arterial locales obtenidas de esta forma sean aproximaciones pertinentes de la "verdadera función local" para el vóxel de interés. Por ejemplo, esta "verdadera" función podría no situarse en la proximidad considerada (si es demasiado pequeña) o, por el contrario, se podría confundir con otra función de entrada arterial (si es demasiado grande). Además, esta "mejor" función de entrada arterial local se busca entre funciones de entrada arterial "normales" (es decir, con un tiempo de llegada del agente de contraste de pequeña/gran precocidad, de gran amplitud, etc.). Ahora bien, se trata precisamente de distinguir funciones de entrada arteriales normales y funciones de entrada arteriales patológicas, por ejemplo, isquémicas. En consecuencia, incluso si los resultados finales pueden ser mejores que con una aproximación global, las incertidumbres de estas funciones de entrada arteriales locales y, *a fortiori*, de los parámetros hemodinámicos o las funciones de distribución complementarias permanecen en gran medida.

Para efectuar la operación de deconvolución de la curva de concentración experimental $C(t)$ por la función de entrada arterial $C_a(t)$ teórica dada por los métodos descritos anteriormente, en primer lugar el modelo estándar de convolución $C(t)=BF \cdot C_a(t) \otimes R(t)$ se hace discreta temporalmente, por ejemplo, según la aproximación del método de los rectángulos:

$$C(t_i) = BF \cdot \int_0^{t_i} C_a(\tau) \cdot R(t-\tau) d\tau \approx BF \cdot \Delta t \cdot \sum_{k=0}^i C_a(t_k) \cdot R(t_i - t_k)$$

$\forall i = 1, N,$ donde Δt es el periodo de muestreo. Se lleva entonces a un sistema lineal $Ad = c$ estableciendo:

$$A = \Delta t \cdot \begin{pmatrix} C_a(t_1) & 0 & \dots & 0 \\ C_a(t_2) & C_a(t_1) & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & 0 \\ C_a(t_N) & C_a(t_{N-1}) & \dots & C_a(t_1) \end{pmatrix} \quad b = \begin{pmatrix} R(t_1) \\ R(t_2) \\ \dots \\ R(t_N) \end{pmatrix} \quad c = \begin{pmatrix} C(t_1) \\ C(t_2) \\ \dots \\ C(t_N) \end{pmatrix}$$

$$d = BF \cdot b$$

En la práctica, la matriz A está muy mal condicionada y es casi singular, de forma que no se puede invertir numéricamente este sistema lineal a riesgo de obtener soluciones que no tienen sentido y estimaciones aberrantes. Por lo tanto, hay que recurrir a diversos métodos para obtener por ejemplo una pseudo-inversa \hat{A}^{-1} de la matriz A y en consecuencia una estimación de \hat{d} de d por $\hat{d} = \hat{A}^{-1} \cdot c$. Entre estos métodos de obtención de una pseudo-inversa, se pueden citar los métodos basados en el truncamiento de los valores singulares de A (*Truncated Singular Value Decomposition*, - (T)SVD tal como el método sSVD (*Simple Singular Value Decomposition* - según una terminología anglosajona), el método cSVD (*Circular Singular Value Decomposition*- según una terminología anglosajona) y el método oSVD (*Oscillation index Singular Value Decomposition*- según una terminología anglosajona) o también la deconvolución de Hunt en el campo de frecuencias.

De forma más general, se puede minimizar un criterio del tipo $\|Ad - c\|^2 + \|\Gamma d\|^2$ donde $\|\Gamma d\|^2$ es un término de regularización que privilegia algunas soluciones y obtener una estimación de d por

$$\hat{d} = \arg \min_d \left(\|Ad - c\|^2 + \|\Gamma d\|^2 \right).$$

Entre estos métodos, se puede citar la regularización de Tikhonov, la utilización de la transformada en ondículas, etc.

Una vez obtenida \hat{d} , se puede obtener una estimación \widehat{BF} de BF mediante $\widehat{BF} = \hat{d}(t_1) = \hat{d}(0)$ ya que, por definición

$$\lim_{t \rightarrow 0^-} R(t) = 1.$$

Sin embargo, se constata que a menudo se estima BF por $\widehat{BF} = \max_{i=1}^N \hat{d}(t_i)$, por ejemplo en el marco de los métodos a base de descomposición en valores singulares, para compensar las subestimaciones sistemáticas en $\hat{d}(0)$ inherentes a estos métodos. En consecuencia, se obtiene una estimación \hat{b} de b por

$$\hat{b} = \frac{\hat{d}}{\widehat{BF}}$$

$$MTT = \int_0^{+\infty} R(t) dt \quad \widehat{MTT} = \Delta t \cdot \sum_{i=1}^N \hat{b}(t_i)$$

después una estimación de 0 por $i=1$ siguiendo, por ejemplo, la aproximación por el método de los rectángulos. Finalmente se obtiene generalmente una estimación de BV por $\widehat{BV} = \widehat{BF} \cdot \widehat{MTT}$ incluso aunque la estimación de un producto no es el producto de las estimaciones.

5 Se encuentran numerosas variantes de estos métodos a base de función(funciones) de entrada arterial(es): por ejemplo, las funciones de entrada arteriales experimentales se pueden ajustar previamente a un modelo teórico paramétrico o semiparamétrico $C_a(t, \Theta_a)$ donde Θ_a es un vector de parámetros, para aumentar artificialmente la relación señal/ruido. La señal también se puede sobremuestrear artificialmente para hacer que la deconvolución numérica sea más estable o incluso excluir eventuales problemas debidos al fenómeno de recirculación, cuando hay superposición temporal de la señal de circulación del agente de contraste (*first pass*) y de la señal de recirculación (*second pass*). Pero, estas variantes siguen estando basadas en métodos de deconvolución numérica tales como la descomposición en valores singulares truncada.

10 Según algunos estudios comparados, entre los diferentes métodos ensayados con datos sintéticos que deben simular datos reales típicos, la deconvolución por descomposición en valores singulares y sus variantes (descomposición en valores singulares lineal truncada (sSVD), circular truncada (cSVD) o circular truncada normalizada (oSVD) al final dan los mejores estimaciones de los parámetros BF y MTT en cuanto a sesgo (error sistemático en relación al valor verdadero), precisión (desviación estándar de la estimación en relación al valor verdadero en función de la relación señal/ruido de las señales de entrada) y robustez en relación a las diferentes funciones de distribución complementarias $R(t)$ y a las diferentes funciones de entrada arteriales $C_a(t)$ que se pueden presentar en la práctica según los pacientes, los tipos de tejidos, las patologías, etc.

15 Sin embargo, además de los problemas relativos a la selección de las funciones de entrada arteriales descritos anteriormente, esta familia de métodos numéricos presenta graves problemas inherentes.

20 En primer lugar, las estimaciones \hat{d} de $BF \cdot b$ no son decrecientes con el tiempo sino oscilantes, hasta tal punto que a veces pueden tomar valores negativos. Ahora bien, $R(t)$ que es la cantidad de agente de contraste que queda en el vóxel en un momento t , es una función necesariamente decreciente y positiva. Métodos *ad hoc* tales como la oSVD permiten reducir estas oscilaciones aberrantes pero éstas subsisten ya que son inherentes a la descomposición en valores singulares. Es la razón por la que con esta familia de métodos, se estiman los flujos sanguíneos BF por

$$\widehat{BF} = \max_{i=1}^N \hat{d}(t_i)$$

mientras que en el marco del modelo estándar de perfusión, se debería por el contrario estimarlos por

$$\widehat{BF} = \hat{d}(0) \quad \lim_{t \rightarrow 0^+} R(t) = 1.$$

25 Tomando el máximo en lugar del valor en el origen, se espera solo eliminar el efecto de estas oscilaciones sobre las estimaciones de BF . Por lo tanto, éstas no pueden ser perfectamente satisfactorias. En particular, la precisión de las estimaciones de BF que se pueden alcanzar con métodos más rigurosos de estimación de las funciones de distribución complementarias y por lo tanto de los parámetros hemodinámicos sigue siendo desconocida. Así, estos métodos de deconvolución numérica entran en contradicción con el modelo estándar de la perfusión ya que proporcionan soluciones que no respetan las propiedades de dicho modelo.

30 Para evitar este problema y obtener estimaciones de funciones de distribución complementarias fisiológicamente admisibles, se han introducido modelos paramétricos $R(t, \Theta_R)$ para estas funciones de distribución complementarias, siendo Θ_R el vector de los parámetros de dicho modelo. Estos modelos se ajustan a las señales experimentales, por ejemplo mediante el método de Bayes. Sin embargo, esta aproximación puede parecer prematura a día de hoy. En efecto, haría falta previamente disponer de estimaciones no paramétricas de las funciones de distribución complementarias para determinar modelos paramétricos o semi-paramétricos adecuados para describirlas ya que simulaciones de Monte-Carlo han mostrado que si estos modelos no están perfectamente adaptados para describir correctamente todas las formas de funciones de distribución complementarias que se pueden presentar en la práctica, entonces las estimaciones resultantes de los parámetros hemodinámicos tales como MTT o BF se vuelven aberrantes. Por lo tanto, la elección de los modelos teóricos para las funciones de distribución complementarias es crítica y no se puede hacer de forma conveniente más que confrontando los modelos con datos experimentales. De ahí la necesidad de disponer de métodos no-paramétricos para estimar estas funciones de distribución complementarias, para reemplazarlas eventualmente en un segundo tiempo por métodos paramétricos o semi-paramétricos clásicos que permitan obtener estimaciones fisiológicamente admisibles de las funciones de distribución complementarias.

35 Ahora bien, tal como se ha mencionado anteriormente, las estimaciones obtenidas por métodos de deconvolución tales como los métodos a base de descomposición en valores singulares están en contradicción con la definición

$$R(t) = H(t) - \int_0^t h(\tau) d\tau$$

40 misma de 0 en el marco del modelo estándar de perfusión. No son admisibles ni fisiológica ni

físicamente. Por lo tanto, no es posible ajustar modelos teóricos paramétricos o semi-paramétricos a estas estimaciones. *A fortiori*, no es posible comparar varios modelos y seleccionar los más adaptados para describir las funciones de distribución experimentales. Por lo tanto, no es posible progresar en la modelización y la comprensión de los fenómenos de perfusión a causa de los defectos inherentes a estos métodos numéricos tales como los métodos a base de descomposición en valores singulares.

Por otra parte, resulta que el problema subyacente a la estimación no paramétrica de las funciones de distribución complementarias y los parámetros hemodinámicos no es un "simple" problema de deconvolución de curvas de concentración empíricas por funciones de entrada arteriales empíricas. En efecto, éste podría ser el caso si las funciones de entrada arteriales fuesen realmente datos del problema, conocidos con una certidumbre absoluta y una precisión infinita. Ahora bien, en el mejor de los casos no se dispone más que de señales arteriales experimentales medidas y por lo tanto conocidas solamente de forma aproximada por el ruido de la medida, además hay que convertir previamente en curvas de concentración. Dicho de otra forma, suponiendo que las funciones de entrada arteriales empíricas medidas iguales a las funciones de entrada arteriales teóricas, se desprecian los ruidos de medida en las señales experimentales y las incertidumbres que proceden de la estimación o de la conversión de las curvas de concentración a partir de estas señales.

El modelo estándar de convolución $C(t)=BF \cdot C_a(t) \otimes R(t)$ se refiere solamente a señales teóricas que, en general, no pueden medirse directamente. En realidad, las señales medidas normalmente son la suma de las señales teóricas y del ruido de medida. Así, las señales de perfusión tisular y arterial experimentales se escriben respectivamente

$S_{exp}(t) = S_{th}(t) + \xi_t$ y $S_{aexp}(t) = S_{ath}(t) + \xi_t^a$ donde ξ_t y ξ_t^a son procesos estocásticos de esperanzas matemáticas nulas que modelizan el ruido de medida. Además se tiene $S_{th}(t) = S_0 e^{-C_{th}(t)}$ y $S_{ath}(t) = S_{0a} e^{-C_{ath}(t)}$ donde $C_{th}(t)$ es la curva de concentración teórica y $C_{ath}(t)$ es la función de entrada arterial teórica en el caso de la imagen de perfusión por resonancia magnética o, de forma más general, $S_{th}(t) = \Psi(C_{th}(t), \Theta_s)$ tal como se ha descrito anteriormente. El modelo estándar de perfusión teórico aplicado a las señales experimentales medidas por imagen de perfusión debe por lo tanto escribirse $C_{th}(t) = BF \cdot C_{ath}(t) \otimes R(t)$ es decir, en el caso de la imagen de perfusión por resonancia magnética nuclear:

$$\ln \frac{S_{exp}(t) - \xi_t}{S_0} = BF \cdot \ln \frac{S_{aexp}(t) - \xi_t^a}{S_{0a}} \otimes R(t)$$

o de forma equivalente:

$$\ln \frac{S_{exp}(t) - \xi_t}{S_0} = BF \cdot \ln \frac{S_{aexp}(t) + \xi_t^a}{S_{0a}} \otimes R(t)$$

y no:

$$C_{exp}(t) = CBF \cdot [C_{aexp}(t)] \otimes R(t) + \xi_t$$

donde $C_{exp}(t)$ es la curva de concentración experimental y $C_{aexp}(t)$ es la función de entrada arterial experimental, que es el modelo matemático de convolución implícito erróneo sobre el que se basan la mayoría de los métodos de deconvolución. Se ve, por otra parte, que es preferible escribir el modelo estándar de perfusión en la forma:

$$\begin{cases} S_{exp}(t) = S_0 e^{-C_{th}(t)} + \xi_t \\ S_{aexp}(t) = S_{0a} e^{-C_{ath}(t)} + \xi_t^a \\ C_{th}(t) = BF \cdot C_{ath}(t) \otimes R(t) \end{cases}$$

con el fin de evitar el tener que tomar el logaritmo de variables aleatorias que no siempre son positivas.

Se sabe que las incertidumbres de medida de la señal de deconvolución tienen una influencia considerable sobre el resultado final de la operación de deconvolución: una variación ínfima en la señal de entrada debida a estas incertidumbres puede producir una variación considerable en el resultado final. Por otra parte, es para paliar estos problemas y reducir estas inestabilidades por lo que se han introducido los métodos de deconvolución tales como la regularización de Tikhonov o los métodos a base de descomposición en valores singulares. *A fortiori*, la influencia del ruido de medida y las incertidumbres sobre las funciones de entrada arterial, hoy completamente ignorada, es incluso más considerable: el ruido de medida arterial ξ_t^a y las incertidumbres en S_{0a} intervienen ahora en la matriz de convolución A y por lo tanto se propagan y amplifican. La no consideración de los errores e incertidumbres de las funciones de entrada arterial provoca errores importantes en la estimación de los parámetros hemodinámicos, a la

vez que una ilusión de precisión para estas estimaciones. Algunos métodos apuntan a eliminar el ruido de medida de las funciones de entrada arteriales para minimizar este problema que se sigue eludiendo hasta el día de hoy. Sería preferible disponer de métodos que permitan propagar las incertidumbres de las funciones de entrada arteriales en la estimación de los parámetros hemodinámicos y funciones de distribución complementarias para controlar y cuantificar los errores de estimación.

Por otra parte, convendría también evitar escribir el modelo estándar de la perfusión como $C_{th}(t) = BF \cdot C_{ath}(t) \otimes R(t)$. En efecto, el modelo estándar de la perfusión define en primer lugar la respuesta impulsional $h(t)$ del sistema dinámico arteria/tejido/vena a partir de la que la función de distribución complementaria $R(t)$ se calcula por

$$R(t) = H(t) - \int_0^t h(\tau) d\tau .$$

Conviene por lo tanto escribir el modelo estándar de la perfusión teórica en función de la

$$C_{ih}(t) = BF \cdot C_{ath}(t) \otimes \left[H(t) - \int_0^t h(\tau) d\tau \right] ,$$

respuesta impulsional $h(t)$ como $C_{ih}(t)$ ajustar este modelo para estimar la respuesta impulsional $h(t)$ en los momentos de medida $t_j = 1, N$ por \hat{h} para obtener a continuación una estimación \hat{R}

$$\hat{R}(t_j) = \left[H(t_j) - \Delta t \cdot \sum_{i=2}^j \hat{h}(t_i) \right]$$

de la función de distribución complementaria por, por ejemplo (método de aproximación de rectángulos). En particular, es mejor no estimar la repuesta impulsional $h(t)$ a partir de la estimación de la función de distribución complementaria R . Desde el punto de vista numérico, se comprende fácilmente que es preferible estimar la derivada ($h(t)$) para estimar a continuación la primitiva ($R(t)$) más bien que a la inversa. Sin embargo, se constata que la función de distribución complementaria $R(t)$ se estima directamente en lugar de la respuesta impulsional $h(t)$.

Por otra parte, el problema de la deconvolución está mal planteado y admite *a priori* una infinidad de soluciones posibles. *A fortiori*, el problema mal planteado al que se hace frente en imagen de perfusión para estimar parámetros hemodinámicos, respuestas impulsionales, funciones de distribución complementarias o funciones de entrada arteriales, es un problema de deconvolución triplicado de un problema de propagación del ruido de medida y de un problema de conversión de señales experimentales en curvas de concentración.

Para intentar llegar a un problema bien planteado que admita eventualmente una única solución, se debe añadir *a priori* la información, las restricciones para la solución buscada entre la infinidad de soluciones posibles *a priori*. Esta es la razón por la que se encuentran numerosos métodos de deconvolución y de estimación en el estado de la técnica, inyectando cada método, de forma más o menos explícita, o más o menos directa, un tipo particular de información *a priori*.

El documento XP011248726 (Schmid *et al.*, IEEE Trans. Med. Imaging, vol. 28, pp. 789-798, 2009) ilustra un ejemplo de restricciones *ad hoc* suplementarias y no fisiológicas en un proceso de estimación de los parámetros hemodinámicos que reducen el campo de las soluciones posibles *a priori*.

Así, a modo de ejemplo, se pueden citar la regularización de Tikhonov clásica tal como se ha descrito anteriormente. En su versión más corriente, la matriz Γ vale $\Gamma = \alpha I_N$. Esto perjudica las soluciones de gran norma euclídeana, cuantificando el escalar α el peso de este perjuicio, de esta restricción.

Por su parte, los métodos a base de truncamiento de los valores singulares, clásica en imagen de perfusión, consiste en anular los valores singulares de la matriz de convolución menores que un cierto umbral que por lo tanto desempeña el papel de parámetro de regularización. Estos pequeños valores singulares están vinculados a los componentes de la señal de mayores frecuencias, de forma que el truncamiento de los valores singulares actúa como filtro de paso bajo. Ahora bien, por una parte las funciones de distribución complementarias son señales de banda infinita debido a la discontinuidad en $t = 0$ (se recuerda que las funciones de distribución complementarias se definen para $]-\infty, +\infty[$). Por otra parte, el truncamiento de pequeños valores singulares no corresponde directa y solamente a una adición de información de naturaleza fisiológica sino sobre todo a una adición de información de naturaleza puramente algébrica, en este caso la pertenencia a un subespacio vectorial de una dimensión dada. Por otra parte, se constata que permanecen oscilaciones de frecuencias demasiado altas. En particular, las señales teóricas estimadas reconvolucionando las funciones de distribución complementarias por las funciones de entrada arteriales tienen tendencia a seguir el ruido de medida (fenómeno de reajuste u *overfitting*- según una terminología anglosajona). Además, el umbral de truncamiento que no corresponde al peso de una restricción fisiológica explícita (sino solamente a forzar las soluciones a pertenecer a un cierto subespacio vectorial), es indirecto y complejo y es difícil de dar criterios generales para determinar sus valores más apropiados según los diferentes tipos de señales. Recíprocamente, no se garantiza que se pueda optimizar de forma conveniente dicho criterio, por ejemplo, la rugosidad de la función de distribución complementaria en el caso del método oSVD ya que la acción del truncamiento de los valores singulares sobre el criterio es muy indirecta.

Además, los métodos actuales de estimación de parámetros hemodinámicos o de función de distribución complementarias no permiten obtener una estimación de la precisión de estas estimaciones (es decir, la desviación

estándar del estimador) y todavía menos cuantificar la confianza que se puede tener en las estimaciones y en las estimaciones de la precisión de estas estimaciones. En particular, es difícil cuantificar la calidad del ajuste (*Goodness of fit*, según una terminología anglosajona) del modelo estándar de la perfusión mediante métodos de deconvolución y de estimación. Se puede constatar así que los métodos de estimación a base del truncamiento de los valores singulares tienen tendencia a sobreajustar (*overfitting*, según una terminología anglosajona) las señales experimentales. Las señales estimadas no son lisas sino que, por el contrario, tienen tendencia a seguir el ruido de medida. Por lo tanto, como consecuencia se pueden obtener valores pequeños de medidas de la calidad del ajuste de los modelos tal como la estadística clásica del χ^2 (*Sum of Squared Errors*, según una terminología anglosajona). Estos valores pequeños incitan a pensar que el ajuste es de buena calidad mientras que no lo es debido al sobreajuste. Por lo tanto, estas estadísticas en este caso no están adaptadas y son engañosas y se deberían descartar si se quiere poder detectar y tomar en consideración los fenómenos de sobreajuste. Por lo tanto, no es evidente introducir "buenas" medidas de la calidad del ajuste para los métodos de deconvolución y de estimación de los parámetros hemodinámicos según el estado de la técnica. Por lo tanto, es deseable disponer de métodos para los que dicha medida de ajuste esté definida de forma unívoca, permita tomar en consideración el sobreajuste y cuantificar solamente la adecuación de los datos al modelo estándar de la perfusión.

En resumen, los métodos actuales de estimación de los parámetros hemodinámicos, de las respuestas impulsionales o de las funciones de distribución complementarias están marcadas por numerosos errores metodológicos y de numerosas aproximaciones no controladas. La interpretación de los resultados es así difícil y la imagen de perfusión no está totalmente aprovechada.

El objetivo de la presente invención es responder al conjunto de inconvenientes producidos por la utilización de los métodos conocidos. La invención tiene como principal objetivo proporcionar métodos que permitan buscar la estimación \hat{h} de la respuesta impulsional h entre soluciones que verifiquen ciertas restricciones de naturaleza fisiológica y hemodinámica, sin por ello introducir restricciones *ad hoc* no necesariamente verificadas y sobre todo inverificables mediante el experimento o de naturaleza no fisiológica o hemodinámica. Además, estos métodos permiten determinar los pesos de dichas restricciones de forma automática y unívoca, sin tener que recurrir a métodos *ad hoc*.

La invención permite de este modo pretender que el problema de la estimación de los parámetros hemodinámicos, de las funciones de distribución complementarias o de las funciones de entrada arteriales, ya está bien planteado. La invención permite aportar la sola y única solución (eventualmente múltiple).

Entre las principales ventajas atribuidas a la invención, se pueden citar, de forma no limitativa, el hecho de poder:

- traducir cuantitativamente informaciones fisiológicas cualitativas o semi-cualitativas blandas sobre los parámetros hemodinámicos, las respuestas impulsionales, las funciones de distribución complementarias o las funciones de entrada arteriales;
- tomar en consideración explícitamente las incertidumbres y los errores de las funciones de entrada arteriales y de las señales experimentales y propagarlas para las estimaciones de las cantidades de interés;
- mejorar la estimación de dichos parámetros, respuestas impulsionales, funciones de distribución complementarias o funciones de entrada arteriales en cuanto a sesgo (error sistemático), precisión (error estadístico), linealidad y robustez frente a diferentes configuraciones que se puedan presentar en la práctica;
- obtener intervalos de confianza- e incluso de posibilidades de dichos intervalos de confianza- de las estimaciones de los parámetros hemodinámicos, de las respuestas impulsionales, de las funciones de distribución complementarias o de las funciones de entrada arteriales, para precisar y aumentar la confianza que se puede conceder a estas estimaciones;
- obtener estimaciones no paramétricas de las respuestas impulsionales, de las funciones de distribución complementarias o de las funciones de entrada arteriales admisibles desde el punto de vista fisiológico y hemodinámico y compatible con el modelo estándar de la perfusión, para permitir en una etapa posterior el ajuste, la comparación y finalmente la selección de modelos teóricos paramétricos o semi-paramétricos para dichas respuestas impulsionales, dichas funciones de distribución complementarias o dichas funciones de entrada arteriales;
- cuantificar en qué medida las funciones de entrada arteriales en entrada pueden ser efectivamente funciones de entrada arteriales admisibles para el tejido en cada vóxel de interés;
- proporcionar medidas objetivas y cuantitativas de la adecuación de un modelo de perfusión global, que permita al final la comparación y la selección de los modelos de perfusión globales más apropiados.

Con este objetivo, está previsto un procedimiento tal como se ha definido en la reivindicación 1 para estimar una cantidad de interés entre una pluralidad de un sistema dinámico arteria/tejido/vena de un volumen elemental – llamado vóxel – de un órgano. Dicho procedimiento está destinado a ser aplicado por una unidad de tratamiento de

un sistema de análisis de imagen de perfusión y comprende una etapa para estimar dicha cantidad de interés a partir de un dato de perfusión experimental. Para buscar dicha cantidad de interés estimada entre soluciones que verifican ciertas restricciones de naturaleza fisiológica y hemodinámica, sin que por ello se introduzcan restricciones *ad hoc* no necesariamente verificadas y sobre todo inverificables por la experimentación o de naturaleza no fisiológica o hemodinámica, la etapa para estimar según la invención consiste en evaluar - según el método de Bayes - una distribución marginal *a posteriori* para dicha cantidad de interés mediante:

- la asignación de una distribución de probabilidad directa del dato de perfusión conociendo los parámetros que intervienen en la estimación de las cantidades de interés del sistema dinámico arteria/tejido/vena del vóxel considerado;

- la asignación de una distribución de probabilidad conjunta *a priori* de dichas cantidades, por la introducción de una información estrictamente blanda sobre la respuesta impulsional de dicho sistema dinámico y por la aplicación del principio de la máxima entropía a dicha respuesta impulsional de dicho sistema dinámico para obtener la distribución de probabilidad *a priori* de dicha respuesta impulsional de dicho sistema dinámico.

La invención prevé además un procedimiento tal como se define en la reivindicación 2 para estimar una cantidad de interés entre una pluralidad de un sistema dinámico arteria/tejido/vena de un volumen elemental - llamado vóxel - de un órgano, siendo dicho sistema dinámico lineal, invariable con el tiempo y determinado formalmente por la relación $C(t)=BF \cdot C_a(t) \otimes R(t)$ donde $C(t)$ es la concentración de un agente de contraste que circula en un vóxel, $C_a(t)$ es la concentración de dicho agente de contraste en la arteria que alimenta dicho vóxel, BF es el flujo sanguíneo en dicho vóxel, \otimes designa el producto de convolución y $R(t)$ es la función de distribución complementaria del tiempo de tránsito en dicho vóxel. Dicho procedimiento está destinado a ser utilizado en una unidad de tratamiento de un sistema de análisis de imagen de perfusión, y que comprende una etapa para estimar dicha cantidad de interés a partir de un dato de perfusión experimental. Según la invención, y tal como anteriormente, dicha etapa para estimar consiste en evaluar, según el método de Bayes, una distribución marginal *a posteriori* para dicha cantidad de interés por:

- la asignación de una distribución de probabilidad directa del dato de perfusión conociendo los parámetros que intervienen en la estimación de las cantidades de interés del sistema dinámico arteria/tejido/vena del vóxel considerado;

- la asignación de una distribución de probabilidad conjunta *a priori* de dichas cantidades, por la introducción de una información estrictamente blanda sobre la función de distribución complementaria del tiempo de tránsito $R(t)$ en dicho vóxel y por la aplicación del principio de la máxima entropía a $R(t)$ para obtener la distribución de probabilidad *a priori* de $R(t)$.

De forma preferida, la invención prevé además que en los dos casos, la asignación de una distribución de probabilidad conjunta *a priori* de dichas cantidades se puede realizar por la introducción de una información estrictamente blanda sobre la curva de concentración de dicho agente de contraste en la arteria que alimenta el vóxel y por la aplicación del principio de la máxima entropía a dicha curva de concentración de dicho agente de contraste para obtener la distribución de probabilidad *a priori* de dicha curva de concentración de dicho agente de contraste. Ventajosamente, un procedimiento según la invención se puede realizar por iteraciones sucesivas para una pluralidad de vóxeles considerados.

Para estimar la precisión de la estimación de una cantidad de interés, un procedimiento según la invención puede comprender una etapa para calcular una información complementaria en forma de un intervalo de confianza asociado a una cantidad de interés estimada.

Según un modo de realización preferido, dicho procedimiento puede comprender además una etapa para calcular una información complementaria en forma de una tasa de posibilidades en un intervalo de confianza asociado a una cantidad de interés estimada.

Además, se puede prever que un procedimiento según la invención pueda comprender una etapa para calcular una información complementaria en forma de una medida de la adecuación del producto de:

- la asignación de la distribución de probabilidad directa del dato de perfusión conociendo los parámetros que intervienen en el problema de la estimación de las cantidades de interés del sistema dinámico arteria/tejido/vena del vóxel considerado;

- la asignación de la distribución de probabilidad conjunta *a priori* de dichas cantidades.

Para suministrar cualquier estimación, un procedimiento según la invención puede comprender una etapa para suministrar una cantidad de interés estimada en una interfaz hombre-máquina apta para restituirla a un usuario.

Según cómo se calcule una información complementaria, dicho procedimiento puede comprender además una etapa para suministrar cualquier información complementaria asociada a dicha cantidad de interés estimada a una interfaz hombre-máquina apta para restituirla a un usuario.

5 Según un modo de aplicación preferido, la invención prevé que el dato de perfusión experimental pueda consistir en un vector de valores de una señal de perfusión experimental o en la conversión de este último en un vector de valores de una curva de concentración.

10 La invención se refiere además- según un segundo objetivo- a una unidad de tratamiento que comprende medios de memorización, medios para comunicar con el mundo exterior y medios de tratamiento. Los medios para comunicar son aptos para recibir del mundo exterior un dato de perfusión experimental. Los medios de tratamiento están adaptados por su parte a aplicar un procedimiento para estimar una cantidad de interés entre una pluralidad de un sistema dinámico arteria/tejido/vena de un volumen elemental- llamado vóxel – de un órgano según la invención.

Para suministrar a un usuario una estimación elaborada según un procedimiento según la invención, los medios para comunicar de dicha unidad de tratamiento pueden suministrar una cantidad de interés estimada según un formato apropiado a una interfaz hombre-máquina apta para restituirla a un usuario.

15 Según un modo de realización, los medios para comunicar pueden suministrar además una información complementaria asociada a una cantidad de interés estimada según un formato apropiado a una interfaz hombre-máquina apta para restituirla a un usuario.

20 Según un tercer objetivo, la invención se refiere además a un sistema de análisis de imagen de perfusión que comprende una unidad de tratamiento según la invención y una interfaz hombre-máquina apta para restituir a un usuario una cantidad estimada según un procedimiento también según la invención y utilizada en dicha unidad de tratamiento.

Otras características y ventajas resultarán más claras con la lectura de la descripción que sigue y con el examen de las figuras que la acompañan entre las que:

- las figuras 1 y 2 presentan dos variantes de realización de un sistema de análisis de imagen de perfusión;
- 25 - las figuras 3 y 4 presentan respectivamente una imagen de perfusión, obtenida mediante un aparato de imagen por resonancia magnética nuclear, de un corte de un cerebro humano antes de la inyección de un agente de contraste y durante la circulación de éste en los tejidos de dicho cerebro;
- las figuras 5a y 5b presentan una señal de perfusión $S(t)$ por resonancia magnética nuclear típica relativa a un vóxel de un cerebro humano;
- 30 - la figura 6 presenta una curva de concentración $C(t)$ típica de un agente de contraste que circula en el seno de un vóxel de un cerebro humano;
- la figura 7 presenta una función de entrada arterial $C_a(t)$ típica;
- la figura 8 presenta un procedimiento según la invención;
- la figura 9 presenta un mapa relativo a volúmenes sanguíneos cerebrales estimados según la invención;
- 35 - la figura 10 presenta un mapa relativo a flujos sanguíneos cerebrales- en caso de isquemia cerebral- estimados según la invención;
- la figura 11 presenta un mapa relativo a tiempos de tránsito medio estimados según la invención;
- la figura 12 se refiere a un mapa relativo a una probabilidad de que un flujo sanguíneo cerebral esté en un intervalo de confianza.

40 La figura 1 permite presentar un sistema de análisis de imágenes de perfusión. Un aparato 1 de imagen por resonancia magnética nuclear o por tomografía por emisión de positrones es controlado por medio de una consola 2. Un usuario puede elegir de esta forma parámetros 11 para controlar el dispositivo 1. A partir de informaciones 10 producidas por el aparato 1, se obtiene una pluralidad de secuencias de imágenes numéricas 12 de una parte de un cuerpo humano o de un animal. A modo de ejemplo preferido, se ilustran soluciones procedentes de la técnica anterior así como de la invención mediante imágenes numéricas procedentes de la observación de un cerebro humano. Se podrían considerar también otros órganos.

45 Las secuencias de imágenes 12 se pueden almacenar opcionalmente en un servidor 3 y formar un archivo médico 13 de un paciente. Dicho archivo 13 puede comprender imágenes de diferentes tipos, tales como imágenes de perfusión o de difusión. Las secuencias de imágenes 12 se analizan por medio de una unidad de tratamiento 4 especializada. Dicha unidad de tratamiento comprende medios para comunicar con el mundo exterior para recoger imágenes. Además, dichos medios para comunicar permiten a la unidad de tratamiento entregar *in fine* a un

- 5 facultativo 6 o a un investigador, una estimación de parámetros hemodinámicos 14 a partir de imágenes de perfusión 12, por medio de una interfaz hombre-máquina adaptada 5. El usuario 6 del sistema de análisis puede así confirmar o modificar un diagnóstico, decidir una acción terapéutica que considerará adecuada, profundizar en los trabajos de investigación... Opcionalmente, este usuario puede parametrizar el funcionamiento de la unidad de tratamiento 4 por medio de parámetros 16. Por ejemplo, puede definir así los umbrales de visualización o elegir los parámetros estimados que desea visualizar.
- 10 La figura 2 ilustra una variante de realización de un sistema de análisis para el que una unidad de pretratamiento 7 analiza secuencias de imágenes 12 para deducir de ellas datos de perfusión 15 por vóxel. La unidad de tratamiento 4 encargada de estimar los parámetros hemodinámicos 14 se libera así de esta acción y emplea un procedimiento de estimación a partir de datos de perfusión 15 recibidos por estos medios para comunicar con el mundo exterior.
- 15 La figura 3 ilustra un ejemplo de imagen típica 12 de un corte de 5 milímetros de espesor de un cerebro humano. Esta imagen se obtiene por resonancia magnética nuclear. Por medio de esta técnica, se puede obtener, para cada tramo, una matriz de 128 x 128 vóxeles cuyas dimensiones son de 1,5 x 1,5 x 5 milímetros. Por medio de una interpolación bilineal se puede producir una imagen plana de 458 x 458 píxeles tal como la imagen 20.
- 20 La figura 4 ilustra una imagen 20 similar a la presentada en relación con la figura 3. Sin embargo, esta imagen se obtiene después de una inyección de un agente de contraste. Esta imagen es un ejemplo de imagen de perfusión típica de un cerebro. Las arterias aparecen así claramente, contrariamente a la misma imagen descrita en la figura 3. Según técnicas conocidas, es posible elegir una o varias funciones de entrada arterial 21 en el hemisferio controlateral al hemisferio patológico para estimar parámetros hemodinámicos.
- 25 La figura 5b permite ilustrar un ejemplo de señal de perfusión $S(t)$ por resonancia magnética nuclear tal como los datos 15 suministrados por la unidad de pretratamiento 7 descrita en relación con la figura 2. La señal de perfusión es así representativa de la evolución de un vóxel a lo largo del tiempo t después de una inyección de un agente de contraste. A modo de ejemplo, la figura 5b describe dicha señal en un tiempo de duración de 50 segundos. El eje de ordenadas describe la intensidad de la señal cuya unidad es arbitraria. Para obtener dicha señal, la unidad de tratamiento 4 según la figura 1 (o como variante la unidad de pretratamiento 7 según la figura 2), analiza una secuencia de n imágenes de perfusión por resonancia magnética nuclear I_1, I_2, \dots, I_n en los instantes t_1, t_2, \dots, t_n tal como se describe, a modo de ejemplo, en la figura 5a. Para un vóxel dado, por ejemplo para el vóxel V , se determina una señal de perfusión $S(t)$ representativa de la evolución del vóxel a lo largo del tiempo t después de una inyección de un agente de contraste.
- 30 La figura 6 presenta una curva de concentración deducida de una señal de perfusión tal como la descrita en la figura 5b. Tal como se ha mencionado anteriormente, existe una relación entre una señal de perfusión y una curva de concentración asociada. Así, en imagen de perfusión por resonancia magnética nuclear, existe una relación exponencial $S(t) = S_0 \cdot e^{-k \cdot TE \cdot C(t)}$ donde S_0 es la intensidad media de la señal antes de la llegada del agente de contraste, TE es el tiempo de eco (*echo time*) y k es una constante que depende de la relación entre la susceptibilidad paramagnética y la concentración del agente de contraste en el tejido.
- 35 La figura 6 permite así visualizar a lo largo del tiempo, la evolución de la concentración de un agente de contraste en el seno de un vóxel. Se observa un pico de gran amplitud durante el primer paso (*first pass*, en lengua inglesa) del agente de contraste en el vóxel seguido de picos de amplitudes menores ligados a un fenómeno de recirculación (*second pass*, en lengua inglesa) de dicho agente de contraste.
- 40 La figura 7 ilustra, por su parte, una función de entrada arterial típica $C_a(t)$ representativa de la circulación de un agente de contraste en el seno de un vóxel arterial tal como el vóxel 21 presentado en relación con la figura 4. La figura 7 permite constatar principalmente que el fenómeno de recirculación después de un primer paso del agente de contraste es muy débil.
- 45 La figura 8 describe un ejemplo de procedimiento - según la invención - para estimar una cantidad de interés entre una pluralidad de un sistema dinámico arteria/tejido/vena de un vóxel de un órgano. Dicho procedimiento puede ser aplicado por una unidad de tratamiento de un sistema de análisis de imagen de perfusión tal como el sistema descrito en relación con las figuras 1 ó 2 y adaptado en consecuencia.
- 50 Un procedimiento según la invención comprende principalmente una etapa 56 para asignar una o varias distribuciones marginales *a posteriori* de diferentes cantidades de interés que se busca estimar, tales como parámetros hemodinámicos, los valores de la respuesta impulsional teórica en los momentos de la medida o los de la función de distribución complementaria. Además, comprende una etapa 57 para calcular dicha estimación.
- 55 Para asignar dicha distribución marginal *a posteriori*, es necesario configurar 50 la unidad de tratamiento. Esta configuración se puede realizar preferentemente mediante la unidad de tratamiento misma, a partir de uno o varios parámetros de configuración. La configuración se puede traducir también por la constitución de una biblioteca de una o varias distribuciones marginales *a posteriori*, biblioteca preestablecida y memorizada en una memoria de programa de dicha unidad. La invención prevé que dicha biblioteca se pueda enriquecer a medida de su utilización incluso ser suministrada por una unidad de cálculo externa apta para realizar dicha configuración a partir del o de los parámetros de configuración y apta para cooperar con la unidad de tratamiento para suministrar dicha biblioteca.

Un procedimiento según la invención puede comprender así etapas de configuración puestas en marcha previamente a la asignación 56, entre las que son necesarias y suficientes:

- 5 - la asignación 54 de la distribución directa de probabilidad de las señales experimentales conociendo todos los parámetros que intervienen en el problema de la estimación de las cantidades de interés del sistema dinámico arteria/tejido/vena del vóxel considerado;
- la asignación 53 de la distribución de probabilidad conjunta *a priori* de todos estos parámetros.

La invención permite estimar una o varias cantidades de interés en diversos casos de aplicación:

- las funciones de entrada arteriales teóricas se supone que son conocidas con una certidumbre absoluta y una precisión infinita;
- 10 - las funciones de entrada arteriales locales diferentes de la función de entrada arterial global dada principalmente por un plazo temporal desconocido que se tratará también de estimar;
- la señal de entrada arterial se mide solamente, de forma eventual en un retraso temporal próximo;
- las funciones de entrada arteriales no son dadas y las señales de entrada arteriales no son medidas- caso concreto *a priori* más próximo al real.

15 Las etapas de configuración pueden depender del caso de aplicación considerado.

La figura 8 permite utilizar un procedimiento según la invención según un primer ejemplo de aplicación para el que se mide una señal de entrada arterial, eventualmente en un retraso τ temporal próximo.

Un modelo de perfusión experimental M se puede escribir como:

$$M : \begin{cases} s = \Psi(c, \Theta_S) + \xi \\ s_a = \Psi(a, \Theta_{S_a}) + \xi_a \\ c = BF \cdot Ab(t - \tau) = BF \cdot B(t - \tau) a \end{cases}$$

20 $b = [R(t_1), \dots, R(t_N)]^T$ es un vector de los valores de la función de distribución complementaria teórica desconocida.

Tal como se ha explicado anteriormente, este vector se puede expresar eventualmente a partir del vector de los valores de la respuesta impulsional $h = [h(t_1) = 0, \dots, h(t_N)]^T$. Por ejemplo,

$$b = \left[1, 1 - \Delta t \cdot h(t_2), \dots, 1 - \Delta t \cdot \sum_{i=1}^{N-1} h(t_N) \right]^T \text{ siguiendo el método de aproximación de rectángulos a izquierda o}$$

$$b = \left[1, 1 - \Delta t \cdot h(t_2), \dots, 1 - \Delta t \cdot \sum_{i=2}^N h(t_N) \right]^T \text{ siguiendo el método de aproximación de los rectángulos a derecha:}$$

25 $c = [C(t_1), \dots, C(t_N)]^T$ es un vector de los valores de la concentración teórica desconocida del agente de contraste en el vóxel,

$s = [S(t_1), \dots, S(t_N)]^T$ es un vector de medidas experimentales de la señal de la intensidad por imagen de perfusión, real o compleja;

Θ_S un vector de los parámetros que relacionan $S(t)$ y $C(t)$;

30 $\xi = [\xi(t_1), \dots, \xi(t_N)]^T$ es un vector del ruido de medida de dicha señal medida;

$s_a = [S_a(t_1), \dots, S_a(t_N)]^T$ es un vector de las medidas de la señal de entrada arterial experimental $S_a(t)$;

Θ_{S_a} es un vector de los parámetros que relacionan $S_a(t)$ y $C_a(t)$;

$\xi_a = [\xi_a(t_1), \dots, \xi_a(t_N)]^T$ es un vector del ruido de medida de dicha señal arterial;

35 $a = [C_a(t_1), \dots, C_a(t_N)]^T$ es un vector de los valores de la función de entrada arterial teórica $C_a(t)$ desconocida; A es una matriz de convolución asociada al vector de los valores de la función de entrada arterial teórica desconocida a obtenida aproximando numéricamente la integral de convolución mediante el método de aproximación de rectángulos, trapecios o mediante métodos de orden superior tal como los métodos de Simpson, de Boole, de

Gauss-Legendre, etc. A también puede ser una matriz de convolución circulante, tales como las utilizadas en el marco de los métodos de deconvolución por truncamiento de los valores singulares cSVD y oSVD.

Se denominará Θ el vector de los parámetros hemodinámicos del modelo M , aquí por ejemplo $\Theta = (BF, \tau)$.

- 5 En relación con las figuras 1, 2 y 8, un procedimiento aplicado por una unidad de tratamiento 4 puede comprender dos primeras etapas de configuración 51d y 51e que consisten en introducir respectivamente una información I_S en el vector de las medidas de la señal experimental s y una información I_{S_a} en el vector de las medidas de la señal de entrada arterial experimental s_a .

- 10 Si solamente se consideran, por ejemplo, los dos primeros momentos $E(\xi, \xi_a) \equiv (0, 0)$ y $E(\xi^2, \xi_a^2) = (\sigma_S, \sigma_{S_a})$ del par de vectores del ruido de medida reales correspondientes, entonces el principio de la máxima entropía (entropía de Shannon diferencial en la medida de referencia de Lebesgue) requiere que los vectores ξ y ξ_a se deben ver como procesos estocásticos mutuamente independientes, blancos, estacionarios gaussianos y desviaciones estándar respectivas σ_S y σ_{S_a} .

De forma más general, se denominará (E_S, E_{S_a}) los parámetros que caracterizan el par de vectores del ruido de medida (ξ, ξ_a) . Por ejemplo $(E_S, E_{S_a}) = (\sigma_S, \sigma_{S_a})$.

- 15 Un procedimiento según la invención comprende una etapa de configuración 54 para asignar una distribución de probabilidad conjunta directa del par de vectores de las medidas (s, s_a) conociendo los vectores a y b , el vector Θ , los vectores de parámetros Θ_S et Θ_{S_a} , y finalmente el par de vectores (E_S, E_{S_a}) . Dicha distribución de probabilidad conjunta directa se escribe entonces $p(s, s_a | a, b, \Theta, \Theta_S, \Theta_{S_a}, E_S, E_{S_a}, I_S, I_{S_a}, M)$.

Por ejemplo, se tiene:

20
$$p(s, s_a | a, b, \Theta, \Theta_S, \Theta_{S_a}, \sigma_S, \sigma_{S_a}, I_S, I_{S_a}, M) \propto (\sigma \sigma_a)^{-N} \exp \left\{ \sum_{i=1}^N \left[\frac{[S(t_i) - \Psi(BF \cdot Ab(t_i - \tau), \Theta_S)]^2}{2\sigma^2} + \frac{[S_a(t_i) - \Psi(a(t_i), \Theta_{S_a})]^2}{2\sigma_a^2} \right] \right\}$$

- 25 si se consideran ξ y ξ_a como procesos estocásticos mutuamente independientes, blancos, estacionarios gaussianos y de desviaciones estándar respectivas σ_S y σ_{S_a} . La invención permite como variante, poder expresar de forma diferente dicha distribución de probabilidad conjunta directa en el caso en el que se interese, no directamente en el vector b de los valores de la función de distribución complementaria teórica desconocida, sino en el vector de los valores h de la respuesta impulsional. Para ello, basta con expresar b en función de h . La distribución de probabilidad conjunta directa 54 se escribe entonces, por ejemplo

30
$$p(s, s_a | a, h, \Theta, \Theta_S, \Theta_{S_a}, \sigma_S, \sigma_{S_a}, I_S, I_{S_a}, M) \propto (\sigma \sigma_a)^{-N} \exp \left\{ \sum_{i=1}^N \left[\frac{[S(t_i) - \Psi(BF \cdot Ab(t_i - \tau), \Theta_S)]^{-2}}{2\sigma^2} + \frac{[S_a(t_i) - \Psi(a(t_i), \Theta_{S_a})]^{-2}}{2\sigma_a^2} \right] \right\}$$

- 30 Se considerará a continuación, sin limitar su alcance, que se interesa preferentemente por el vector h por las razones expuestas anteriormente.

Además, se podría asignar de la misma forma la distribución de probabilidad conjunta directa del par de los vectores de las medidas de señales complejas, multiplicando las distribuciones de probabilidad directas de sus partes reales e imaginarias.

- 35 La invención prevé también una variante cuando los vectores de los valores de las señales de perfusión s y s_a se pueden convertir precisamente en vectores de valores de curvas de concentración c_{exp} , por ejemplo mediante

$$c_{\text{exp}}(t_i) = -\frac{1}{k \cdot TE} \ln \frac{s(t_i)}{\hat{S}_0}, \quad i = 1, N$$

- 40 en imagen de perfusión por resonancia magnética nuclear. Es posible proceder así, por ejemplo, cuando las intensidades medias S_0 de las señales de perfusión por resonancia magnética nuclear antes de la llegada del agente de contraste se pueden estimar con precisión y de forma independiente de los otros parámetros. Según esta variante, se puede mostrar que es legítimo asignar una distribución de probabilidad gaussiana para el par de vectores $(c_{\text{exp}}, c_{\text{exp}a})$ conociendo todos los parámetros tales como:

$$p(c_{\text{exp}}, c_{\text{exp}a} | a, h, \Theta, \sigma, \sigma_a, I_S, I_{S_a}, M) \propto$$

$$(\sigma_{\sigma_a})^{-N} \exp \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{[c_{\text{exp}}(t_i) - BF \cdot Ab(t_i)]^2}{2\sigma^2} - \frac{[c_{\text{exp}a}(t_i) - a(t_i)]^2}{2\sigma_a^2} \right\}$$

σ y σ_a son ahora las desviaciones estándar del ruido de medida para c_{exp} y $c_{\text{exp}a}$ respectivamente.

Más generalmente, se utilizará el término "dato de perfusión experimental" para designar de forma indiferente un vector de valores de una señal de perfusión experimental s o su conversión en un vector de los valores de una curva de concentración c_{exp} . En adelante se denominará, sin limitar su alcance, s y s_a a los datos de perfusión experimentales.

Por otra parte, el procedimiento comprende tres etapas de configuración 51a, 51b y 51c que consisten en introducir respectivamente una información I_{Θ} en los parámetros hemodinámicos Θ del modelo M , una información I_h en la respuesta impulsional h y una información I_a en la función de entrada arterial a . Las informaciones introducidas en las etapas 51a a 51e constituyen, en el sentido de la invención, parámetros de configuración para configurar - es decir, hacer apta una unidad de tratamiento para asignar 56 una distribución marginal *a posteriori* y así estimar 57 una cantidad de interés. A partir de estas informaciones - o parámetros de configuración - un procedimiento según la invención puede comprender una etapa 53 para asignar una distribución de probabilidad conjunta *a priori* que se expresa en la forma $p(a, h, \Theta, \Theta_{S_a}, E_S, E_{S_a} | I_{\Theta}, I_h, I_a, I_S, I_{S_a}, M)$.

15 Aplicando el principio de la máxima entropía, esta distribución puede factorizarse normalmente en:

$$p(a, h, \Theta, \Theta_{S_a}, E_S, E_{S_a} | I_{\Theta}, I_h, I_a, I_S, I_{S_a}, M) \\ - p(\Theta | I_{\Theta}, M) \cdot p(h, E_S | I_h, I_S, M) \cdot p(a, E_{S_a} | I_a, I_{S_a}, M) \cdot p(\Theta_S, \Theta_{S_a} | I_S, I_{S_a}, M)$$

Dicho procedimiento comprende así una etapa 52a que consiste en asignar la distribución de probabilidad *a priori* $p(\Theta | I_{\Theta}, M)$.

A modo de ejemplo, se puede asignar una distribución *a priori* no informativa. Por ejemplo, si la información I_{Θ} consiste solamente en saber que BF y τ pertenecen a los intervalos respectivos $[BF_{\min}, BF_{\max}]$ y $[\tau_{\min}, \tau_{\max}]$, entonces la distribución de probabilidad *a priori* $p(\Theta | I_{\Theta}, M)$ puede ser una distribución *a priori* de la forma:

$$p(\Theta | I_{\Theta}, M) = p(BF, \tau | I_{\Theta}, M) = \\ \chi_{[BF_{\min}, BF_{\max}]}(BF) \cdot \chi_{[\tau_{\min}, \tau_{\max}]}(\tau) / [\log(BF_{\max}) - \log(BF_{\min})] \cdot (\tau_{\max} - \tau_{\min}) / BF$$

En el otro extremo, también se pueden asignar distribuciones de probabilidad informativas tales como las distribuciones de las frecuencias relativas empíricas o las distribuciones de probabilidad marginales *a posteriori* obtenidas a partir de experiencias anteriores, por ejemplo a partir de técnicas de imagen de perfusión cuantitativas tales como la tomografía por emisión de positrones (*Positron Emission Tomography*, PET según una terminología anglosajona) o el ASTL (*Arterial Spin Labelling*).

Un procedimiento según la invención comprende además una etapa de configuración 52b que consiste en asignar la distribución de probabilidad *a priori* $p(h, E_S | I_h, I_S, M) = p(h | E_S, I_h, M) \cdot p(E_S | I_S, M)$ a partir de la información I_h (o I_b si interesa solamente por la función de distribución complementaria). Esta información está formada por informaciones duras y blandas.

En el sentido de la invención, se distingue una información dura de una información blanda. Una información dura corresponde a cualquier expresión booleana considerada como cierta - es decir cuya probabilidad vale 1. Por ejemplo, las expresiones booleanas tales como "esta curva es lisa" y "esta señal sigue este modelo" constituyen informaciones duras. En contraposición, una información blanda se refiere a cualquier expresión booleana que consiste en indicar, y solo indicar con una cierta probabilidad tales expresiones booleanas. Al final, esto significa introducir expresiones booleanas tales como "esta curva es más o menos lisa" o "esta señal sigue más o menos este modelo". En lo sucesivo, se denomina "información estrictamente blanda" a cualquier información blanda que no es dura.

Para mostrar la diferencia entre información dura e información blanda, se considerará el caso más simple y el más extremo. Se supone que se desea estimar una magnitud real x a partir de muestras x_1, \dots, x_n independientes e idénticamente distribuidos según una ley normal $N(x, \sigma^2)$. Se fija un número real a . Se considera la información *a priori* cuantitativa dura " $x = a$ ". Esta información dura se traduce en la diversificación de probabilidad *a priori* de Dirac $p(x|a) = \delta(x-a)$, es decir $p(x|a) = 1$ si $x = a$ y $p(x|a) = 0$ si $x \neq a$.

45 Se considera ahora la información cuantitativa blanda correspondiente: " x es más o menos próxima a a ", es decir " $\|x-a\|^2 = (x-a)^2$ es más o menos grande" donde $\| \cdot \|$ es la norma euclidiana.

Por aplicación del principio de la máxima entropía, esta información cuantitativa blanda se traduce por la distribución de probabilidad *a priori* normal:

$$p(x|a, \varepsilon) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\varepsilon}} \exp\left[-\frac{(x-a)^2}{2\varepsilon^2}\right] \quad \text{con } \varepsilon > 0$$

5 Por lo tanto, se constata que la información dura y la información blanda correspondiente se traducen en distribuciones de probabilidad *a priori* diferentes. En particular, en la distribución *a priori* para la información blanda, aparece un nuevo (hiper)parámetro ε que permite traducir *a priori*, de forma cuantitativa, el "más o menos" por la asignación de una distribución de probabilidad *a priori* $p(\varepsilon)$. En particular, se encuentra la información dura como caso límite de la información blanda haciendo tender ε hacia 0. Sin embargo, la invención no se refiere más que a informaciones estrictamente blandas para las que $\varepsilon > 0$.

10 Siendo las distribuciones *a priori* duras y estrictamente blandas correspondientes que siempre son diferentes, se obtienen al final de forma general de las estimaciones de las cantidades de interés diferentes. En el ejemplo extremo, de hecho, no es necesario estimar x en el caso duro ya que ya se sabe que $x = a$. En cambio, en el caso blando, se va a un problema clásico de estimación de la esperanza matemática de una ley normal.

15 Se considera ahora - a modo de segundo ejemplo - la información cuantitativa dura clásica "y real sigue un modelo (semi-)paramétrico $M(x, \Theta)$ ", siendo Θ el vector de los parámetros de M y siendo y real. Por definición, esta información cuantitativa se traduce en la distribución de probabilidad *a priori* de Dirac."

$$p(y|x, \Theta, M) = \delta[y - M(x, \Theta)]$$

Si ahora z es un dato experimental con ruido tal que $z \sim N(y, \sigma^2)$ entonces se tiene la función de verosimilitud o distribución de probabilidad directa

20

$$p(z|x, \Theta, \sigma, M) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \exp\left\{-\frac{[z - M(x, \Theta)]^2}{2\sigma^2}\right\}$$

a partir de la que se pueden estimar las cantidades de interés Θ y σ aplicando por ejemplo la regla de Bayes

$$p(\Theta, \sigma|z, x, M) \propto p(\Theta, \sigma|M) p(z|x, \Theta, \sigma, M)$$

Se considera ahora la información cuantitativa blanda correspondiente "y sigue más o menos un modelo (semi)paramétrico $M(x, \Theta)$ ". Esta información blanda se traduce en:

25 "|| $y - M(x, \Theta)$ ||² = $[y - M(x, \Theta)]^2$ es más o menos grande"

Por aplicación del principio de la máxima entropía, esta información se traduce en la distribución de probabilidad *a priori*

$$p(y|x, \varepsilon, \Theta, M) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\varepsilon}} \exp\left\{-\frac{[y - M(x, \Theta)]^2}{2\varepsilon^2}\right\} \quad \text{con } \varepsilon > 0$$

30 Si $z \sim N(y, \sigma^2)$ como anteriormente, se tiene la función de verosimilitud o función de distribución de probabilidad directa

$$\begin{aligned} p(z|x, \varepsilon, \Theta, \sigma, M) &= \int p(z, y|x, \varepsilon, \Theta, \sigma, M) dy = \\ &= \int p(z|y, \sigma, M) p(y|x, \varepsilon, \Theta, M) dy = \\ &= \int \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \exp\left[-\frac{(z-y)^2}{2\sigma^2}\right] \frac{1}{\sqrt{2\pi\varepsilon}} \exp\left[-\frac{[y - M(x, \Theta)]^2}{2\varepsilon^2}\right] dy \end{aligned}$$

a partir de la que se pueden estimar las cantidades de interés aplicando por ejemplo la regla de Bayes:

$$p(\varepsilon, \Theta, \sigma|z, x, M) \propto p(\varepsilon, \Theta, \sigma|M) p(z|x, \varepsilon, \Theta, \sigma, M)$$

35 Se puede constatar – a través de este segundo ejemplo – que, las informaciones duras y estrictamente blandas correspondientes se pueden distinguir no solo a nivel de las distribuciones de probabilidad *a priori*, como en el primer ejemplo, sino también a nivel de las funciones de verosimilitud. De nuevo, se obtienen al final de forma general estimaciones de las cantidades de interés diferentes. Este ejemplo muestra así cómo se pueden, de forma general

“ablandar” modelos (semi-)paramétricos y métodos duros de estimación de parámetros hemodinámicos en el sentido de la invención.

Se toma un tercer ejemplo para ilustrar una información cualitativa. Sea $S(t)$ una señal real y $s = [S(t_1), \dots, S(t_N)]$ un vector de sus valores. Se considera la información cualitativa dura “ $S(t)$ es lisa”. Esta información cualitativa se

5 convierte canónicamente en información cuantitativa “ $\left\| \frac{d^2 S}{dt^2} \right\|_2 = 0$ ” donde $\|\cdot\|_2$ es la norma funcional L^2 . Se deduce que $S(t)$ es lineal o incluso que existe (a,b) tal que $S(t) = at+b$. Efectivamente, no existe nada más liso que una recta. Por lo tanto, esta información dura se traduce al final en la distribución de probabilidad *a priori* $p(S(t)|t,a,b) = \delta[S(t)-at-b]$. Por lo tanto, en la práctica se reduce a estimar el par (a,b) .

Se considera ahora la información cualitativa estrictamente blanda correspondiente “ $S(t)$ es más o menos lisa”. Esto

10 se traduce por la información cuantitativa estrictamente blanda “ $\left\| \frac{d^2 S}{dt^2} \right\|_2$ es más o menos grande”. Estando en un espacio funcional, parece que no se puede aplicar directamente el principio de la máxima entropía para obtener un proceso estocástico *a priori* que traduce esta información blanda. En cambio, se puede considerar la versión discreta

temporal de la información cuantitativa “ $\left\| \frac{d^2 s}{dt^2} \right\|_2$ es más o menos grande” donde $\frac{d^2 s}{dt^2}$ se obtiene a partir de s mediante un esquema de aproximación numérica de diferencias finitas de tipo $\frac{d^2 s}{dt^2} = Ds$ de la derivada segunda.

15 Por lo tanto, se tiene $\left\| \frac{d^2 s}{dt^2} \right\|_2^2 = (Ds)^T (Ds) = s^T (D^T D) s \equiv s^T \Sigma s$

Entonces, una aplicación del principio de la máxima entropía proporciona la distribución de probabilidad *a priori* normal multivariada para el vector s :

$$p(s|\varepsilon) \propto \exp\left(-\frac{s^T \Sigma s}{2\varepsilon^2}\right)$$

20 Por lo tanto se puede medir la diferencia entre información dura e información estrictamente blanda. En el caso de una información blanda, las s_i están obligadas a estar sobre una recta $y = at+b$ mientras que en el caso de una información estrictamente blanda, se alejan de ella más o menos siguiendo el valor de $\varepsilon > 0$ que se trata de estimar. El primer caso se lleva a un problema de estimación de dos parámetros (a,b) mientras que el segundo caso se lleva a un problema de estimación de $N+1$ parámetros (N parámetros para el vector s más el hiper-parámetro ε).

25 Estando claramente definidas las nociones de información blanda y estrictamente blanda según la invención, se vuelve a las informaciones duras y blandas de la respuesta impulsional $h(t)$.

Las informaciones cuantitativas duras incluyen $h(t_1) = h(0) = 0$ y por ejemplo $\int_0^{+\infty} h(t) dt \cong \Delta t \cdot \sum_{i=2}^N h(t_i) = 1$ según el método de los rectángulos a la derecha. Estas dos informaciones permiten reducir a $N-2$ el número de valores/parámetros que se van a estimar. Tal como se verá, una elección sensata puede consistir en conservar los

$$h(t_N) = 1 / \Delta t \sum_{i=2}^{N-1} h(t_i).$$

30 valores $h' = [h(t_2), \dots, h(t_{N-1})]^T$ y en expresar $h(t_N)$ por $h(t_i) \geq 0$. Queda por lo tanto asignar la distribución de probabilidad conjunta *a priori* del vector h' combinando estas informaciones cuantitativas duras con una información puramente cualitativa y estrictamente blanda. Se considera - como se ha indicado anteriormente - por ejemplo la información cualitativa estrictamente blanda I_h^1 “ $h(t)$ es más o menos liso”. Tal como se ha visto anteriormente, esta información

35 cualitativa I_h^1 se puede traducir en primer lugar en la información cuantitativa estrictamente blanda “ $\left\| \frac{d^2 h}{dt^2} \right\|_2$ es más o menos grande”.

Después de discretización temporal en los momentos de medida $t_i = 1, N$, una aproximación numérica de orden 2 de la derivada segunda de h está dada por ejemplo por:

$$\forall i = 2, N-1, \quad \frac{d^2 h(t_i)}{dt^2} = \frac{h(t_{i-1}) + h(t_{i+1}) - 2h(t_i)}{\Delta t^2} + O(\Delta t^2)$$

También se pueden utilizar aproximaciones numéricas de orden superior, por ejemplo la fórmula de orden 4:

$\forall i = 3, N-2,$

$$\frac{d^2 h(t_i)}{dt^2} = \frac{-\frac{1}{12}h(t_{i-2}) + \frac{4}{3}h(t_{i-1}) - \frac{5}{2}h(t_i) + \frac{4}{3}h(t_{i+1}) - \frac{1}{12}h(t_{i+2})}{\Delta t^2} + O(\Delta t^4)$$

- 5 Estas aproximaciones numéricas se pueden escribir en una forma matricial $\frac{d^2 h'}{dt^2} = Dh$ donde D es por ejemplo la matriz cuadrada

$$D = \frac{1}{\Delta t^2} \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \dots & \dots & 0 \\ 1 & -2 & 1 & 0 & \ddots & & & \vdots \\ 0 & 1 & -2 & 1 & 0 & \ddots & & \vdots \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ \vdots & & \ddots & 0 & 1 & -2 & 1 & 0 \\ \vdots & & & \ddots & 0 & 1 & -2 & 1 \\ 0 & \dots & \dots & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

de dimensión N en el caso de la aproximación de orden 2 y h' es tal como se ha definido anteriormente.

El cuadrado de la norma euclidiana de la derivada segunda de h' se puede escribir entonces

$$\left\| \frac{d^2 h'}{dt^2} \right\|^2 = (Dh)^T (Dh) = h^T (D^T D) h \equiv h^T W_1 h.$$

- 10 Suponer cualitativamente la respuesta impulsional $h(t)$ más o menos lisa se puede traducir de forma cuantitativa

suponiendo que $\left\| \frac{d^2 h'}{dt^2} \right\| = \sqrt{h^T W_1 h}$ es más o menos grande. Se busca por lo tanto la distribución de probabilidad a priori $p(h|h(t_1), h(t_N), I)$ – debiendo tratarse de forma separada los puntos extremos $h(t_1)$ y $h(t_N)$ – entre todas las

- 15 distribuciones de probabilidad continuas de la misma norma euclidiana $\left\| \frac{d^2 h'}{dt^2} \right\|$. Aplicando entonces el principio de la máxima entropía – que consiste en elegir entre todas estas distribuciones de soporte el hiper-cuadrante $[0, +\infty]^{N-2}$ la que tiene la mayor entropía de Shannon diferencial (en la medida de referencia de Lebesgue) ya que es la más incierta y por lo tanto la más razonable – se obtiene la distribución condicional gaussiana multivariada truncada en

- 20 $[0, +\infty]^{N-2}$ de esperanza matemática vectorial constante $M = (\mu_1, \dots, \mu_1)^T$ y de matriz de varianza-covarianza $\frac{\varepsilon_1^2}{\sigma^2} W_1^{-1}$ (o la gaussiana multivariada truncada en $[0, 1]^{N-2}$ para el vector de los valores de la función de distribución complementaria):

$$p(h|h(t_1), h(t_N), \mu_1, \varepsilon_1, E_S, I_h^1, M) = C_1(\mu_1, \varepsilon_1, \sigma_S) \exp \left\{ -\frac{\varepsilon_1^2 (h-M)^T W_1 (h-M)}{2\sigma_S^2} \right\}$$

donde $C_1(\mu_1, \varepsilon_1, \sigma_S)$ es la constante de normalización

$$C_1(\mu_1, \varepsilon_1, \sigma_S) = \left[\int_{h \in [0, +\infty]^{N-2}} \exp \left\{ -\frac{\varepsilon_1^2 (h-M)^T W_1 (h-M)}{2\sigma_S^2} \right\} dh' \right]^{-1}$$

Por lo tanto, aparecen dos nuevos hiper-parámetros en el modelo global de perfusión, la esperanza matemática escalar μ_1 y la varianza fraccionaria inversa ε_1 que desempeña un papel de parámetro de regularización para este modelo de perfusión. ε_1 cuantifica lo blanda que es la información *a priori* cualitativa blanda I_h^1 en relación a la información cuantitativa dura proporcionada por los datos experimentales s y s_a .

5 Por otra parte, por definición:

$$p\left(h(t_1), h(t_N) \mid E_S, I_h^1, M\right) = p\left(h(t_1) \mid E_S, I_h^1, M\right) p\left(h(t_N) \mid E_S, I_h^1, M\right) = \delta\left[h(t_1)\right] \cdot \delta\left[h(t_N) - 1/\Delta t \cdot \sum_{i=2}^{N-1} h(t_i)\right]$$

Sin embargo, para tener en cuenta el hecho de que el retraso τ casi nunca es igual a un instante de medida $t_i, i = 1, N$, se podrá plantear

$$p\left(h(t_1) \mid \mu_{1,1}, \varepsilon_{1,1}, E_S, I_h^1, M\right) = C_{1,1}(\mu_{1,1}, \varepsilon_{1,1}, \sigma_S) \exp\left\{-\frac{\varepsilon_{1,1}^2 [h(t_1) - \mu_{1,1}]^2}{2\sigma_S^2}\right\}$$

10 donde $h(t_i) \in [0, 1]$ y $C_{1,1}(\mu_{1,1}, \varepsilon_{1,1}, \sigma_S)$ es la constante de normalización

$$C_{1,1}(\mu_{1,1}, \varepsilon_{1,1}, \sigma_S) = \left[\int_{h(t_i) \in [0, 1]} \exp\left\{-\frac{\varepsilon_{1,1}^2 [h(t_i) - \mu_{1,1}]^2}{2\sigma_S^2}\right\} dh(t_i) \right]^{-1}$$

de forma que se indique y solamente se indique que $h(\tau) \cong 0^+$.

Al final la distribución de probabilidad *a priori* de h de soporte hiper-cuadrante $[0, +\infty]^N$ para la información I_h^1 se puede escribir:

$$p\left(h \mid \mu_1, \varepsilon_1, E_S, I_h^1, M\right) = \delta\left[h(t_1)\right] \delta\left[h(t_N) - 1/\Delta t + \sum_{i=2}^{N-1} h(t_i)\right] C_1(\mu_1, \varepsilon_1, \sigma_S) \exp\left\{-\frac{\varepsilon_1^2 (h - M)^T W_1 (h - M)}{2\sigma_S^2}\right\}$$

15

De forma general, se denominará E_h (o E_b) el vector de los hiper-parámetros de la distribución *a priori* para h , por ejemplo $E_h = (\mu_1, \varepsilon_1)$ o $E_h = (\mu_1, \varepsilon_1, \mu_{1,1}, \varepsilon_{1,1})$.

Todavía queda por asignar una distribución de probabilidad *a priori* para E_h . Se puede asignar por ejemplo la distribución no informativa impropia de Bayes-Laplace-Lhoste-Jeffreys $p(\mu_1, \varepsilon_1 \mid I_h^1, M) \propto \varepsilon_1^{-1}$ o

$$p(\mu_1, \varepsilon_1, \mu_{1,1}, \varepsilon_{1,1} \mid I_h^1, M) \propto \varepsilon_1^{-1} \varepsilon_{1,1}^{-1}$$

20

De la misma forma, se puede introducir la información cuantitativa estrictamente blanda $I_h^2 \ll \left\| \frac{dh}{dt} \right\|_2^2$ es más o $I_h^k, k = 1, 2, \dots \ll \left\| \frac{d^k h}{dt^k} \right\|_2^2$ es más o *menos grande»* y de forma más general las informaciones estrictamente blandas *menos grande»*.

Se obtienen así al final nuevas distribuciones de probabilidad *a priori* gaussianas multivariadas truncadas para h por aplicación del principio de la máxima entropía.

25

Conviene observar que las informaciones blandas I_h^1, I_h^2, \dots tal como se han descrito anteriormente son las únicas informaciones estrictamente blandas, las únicas restricciones que es totalmente legítimo introducir en el problema: no son hipótesis arbitrarias que se pueden verificar o no por el experimento sino, por el contrario, se trata solo de la expresión de propiedades fisiológicas fundamentales sin las que el problema de la estimación de los parámetros hemodinámicos, de las respuestas impulsionales o de las funciones de distribución complementarias no

30

tendría, en efecto, ningún sentido: lógicamente son necesarias y suficientes para este problema. Cualquier otra información sería a la inversa una simple hipótesis potencialmente verificable por el experimento.

5 Sin embargo, según la invención, se pueden introducir otras informaciones estrictamente blandas que serán simples hipótesis de trabajo. Por ejemplo, se puede indicar y solamente indicar que la respuesta impulsional sigue más o menos una cierta forma funcional sin por ello restringirla – por medio de una información dura – a seguir exactamente esta forma. La adición de este tipo de informaciones semi-cuantitativas y estrictamente blandas permite determinar en qué medida las respuestas impulsionales se pueden describir por las formas funcionales propuestas. Se supone por lo tanto, por ejemplo, que se desea introducir la información estrictamente blanda – tal como se ha planteado anteriormente – I_h^3 “ $h(t)$ sigue más o menos un modelo paramétrico o semi-paramétrico $M_h: f(t, \Theta_h)$ ”, siendo Θ_h el vector de los parámetros de dicho modelo. Tal como se ha dicho anteriormente, dichos modelos paramétricos se han propuesto, por ejemplo el modelo Γ de dos parámetros dado por:

$$M_h : \begin{cases} f(t, \Theta_h) = t^{\frac{MTT-1}{\beta}} e^{-t/\beta} / \beta^{\frac{MTT}{\beta}} / \Gamma\left(\frac{MTT}{\beta}\right) & MTT > 0, \beta > 0 \\ \Theta_h = (MTT, \beta) \end{cases}$$

$\Gamma(\)$: función Gamma de Euler

15 Nótese que en este caso, el parámetro MTT se puede estimar directamente, sin tener que estimar numéricamente el primer momento de la respuesta impulsional (o la integral de la función de distribución complementaria) tal como se ha descrito anteriormente.

Indicar que h sigue más o menos una cierta forma funcional $f(t, \Theta_h)$ viene entonces a indicar cuantitativamente que la

norma euclidiana del vector de los residuos $\|h - f(t, \Theta_h)\|^2 = \sum_{i=1}^N [h(t_i) - f(t_i, \Theta_h)]^2$ es más o menos grande. Aplicando de nuevo el principio de la máxima entropía, se encuentra de la misma forma que la distribución de probabilidad *a priori* de h es la gaussiana multivariada truncada sobre el hiper-cuadrante $[0, +\infty]^N$

$$20 \quad p(h | E_h, E_S, \Theta_h, I_h^3, M_h, M) = C_3(\varepsilon_3, \sigma_S, \Theta_h) \exp \left\{ -\frac{\varepsilon_3^2}{2\sigma_S^2} \sum_{i=1}^N [h(t_i) - f(t_i, \Theta_h)]^2 \right\}$$

donde $C_3(\varepsilon_3, \sigma_S, \Theta_h)$ es la constante de normalización

$$C_3(\varepsilon_3, \sigma_S, \Theta_h) = \left[\int_{h \in [0, +\infty]^N} \exp \left\{ -\frac{\varepsilon_3}{2\sigma_S^2} \|h - f(t, \Theta_h)\|^2 \right\} dh \right]^{-1}$$

De forma equivalente, se podría introducir una información blanda I_h^4 tal como “ $h(t)$ sigue más o menos un vector de valores dado”. $\bar{h} = [\bar{h}(t_1), \dots, \bar{h}(t_N)]^T$:

25 Por aplicación del principio de la máxima entropía, se obtiene entonces la distribución de probabilidad *a priori*:

$$p(h | E_h, E_S, I_h^4, M) \propto C_4(\varepsilon_4, \sigma_S, \bar{h}) \exp \left\{ -\frac{\varepsilon_4^2}{2\sigma_S^2} \sum_{i=1}^N [h(t_i) - \bar{h}(t_i)]^2 \right\}$$

donde $C_4(\varepsilon_4, \sigma_S, \bar{h})$ es la constante de normalización

$$C_4(\varepsilon_4, \sigma_S, \bar{h}) = \left[\int_{h \in [0, +\infty]^N} \exp \left\{ -\frac{\varepsilon_4^2}{2\sigma_S^2} \|h - \bar{h}\|^2 \right\} dh \right]^{-1}$$

30 La invención permite también poder combinar varias informaciones blandas sobre la respuesta impulsional $h(t)$ (o la función de distribución complementaria) y sus distribuciones de probabilidad *a priori* correspondientes. Así, si

$p(h|E_h^1, I_h^1, M), \dots, p(h|E_h^n, I_h^n, M)$ son n distribuciones de probabilidad *a priori* que traducen informaciones I_h^1, \dots, I_h^n ,

de parámetros de regularización respectivos E_h^1, \dots, E_h^n (con por ejemplo $E_h^1 = (\varepsilon_1, \mu_1)$, $E_h^3 = (\varepsilon_3, \Theta_h)$, etc.), entonces una distribución *a priori* para h que tenga en cuenta estas n informaciones se puede escribir

$$p(h|E_h, I_h, M) = \prod_{k=1}^n p(h|E_h^k, I_h^k, M) \quad \text{denominando } E_h = (E_h^1, \dots, E_h^n) \text{ y } I_h = I_h^1 \wedge \dots \wedge I_h^n.$$

- 5 Para codificar una información I_a en la función de entrada arterial local, un procedimiento según la invención comprende además una etapa 52c que consiste en asignar una distribución de probabilidad *a priori* $p(a, E_{Sa}|I_a, I_{Sa}, M) = p(a|E_{Sa}, I_a, M) \cdot p(E_{Sa}|I_{Sa}, M)$. Dicha distribución se asigna de la misma forma que la relativa a la respuesta impulsional h , introduciendo y combinando informaciones duras y/o blandas en la función de entrada arterial. Por ejemplo, se puede especificar que la función de entrada arterial es más o menos lisa, positiva, unimodal, bimodal, nula en el origen, asintóticamente nula, de área dada o también indicar y solamente indicar que sigue más o menos un cierto modelo paramétrico o semi-paramétrico $C_a(t, \Theta_a)$ o Θ_a es un vector de parámetros, por ejemplo el modelo "tri-Gamma" de once parámetros:

$$M_a : \begin{cases} C_a(t, \Theta_a) = \frac{a(t-t_0)^{\alpha_0-1} e^{-(t-t_0)/\beta_0}}{\beta_0^{\alpha_0} \Gamma(\alpha_0)} + \frac{b(t-t_1)^{\alpha_1-1} e^{-(t-t_1)/\beta_1}}{\beta_1^{\alpha_1} \Gamma(\alpha_1)} + \frac{(1-a-b)(t-t_2)^{\alpha_2-1} e^{-(t-t_2)/\beta_2}}{\beta_2^{\alpha_2} \Gamma(\alpha_2)} \\ \Theta_a = (a, b, \alpha_0, \beta_0, t_0, \alpha_1, \beta_1, t_1, \alpha_2, \beta_2, t_2) \\ \Gamma(\cdot) : \text{función Gamma de Euler} \end{cases}$$

Tal como se ha descrito anteriormente se obtiene una distribución de probabilidad *a priori* gaussiana

15
$$p(a|E_a^1, E_{S_a}, \Theta_a, I_a^1, M_a, M) = C(\varepsilon_a^1, \sigma_{S_a}, \Theta_a) \exp \left\{ -\frac{(\varepsilon_a^1)^2}{2\sigma_{S_a}^2} \sum_{i=1}^N [a(t_i) - C_a(t_i, \Theta_a)]^2 \right\}$$

donde $C(\varepsilon_a^1, \sigma_{S_a}, \Theta_a)$ es la constante de normalización

$$C(\varepsilon_a^1, \sigma_{S_a}, \Theta_a) = \left[\int_{a \in [0, \infty]^N} \exp \left\{ -\frac{(\varepsilon_a^1)^2}{2\sigma_{S_a}^2} \|a - C_a(t, \Theta_a)\|^2 \right\} da \right]^{-1}.$$

- 20 Igualmente es posible indicar y solamente indicar (si no se recurre al caso en el que la función de entrada arterial está dada) que el vector a sigue más o menos a un vector de valores dado $\bar{a} = [\bar{a}(t_1), \dots, \bar{a}(t_N)]^T$ tal como una función de entrada arterial local: se obtiene la distribución de probabilidad *a priori*

$$p(a|E_a^2, E_{S_a}, I_a^2, M) = C_a(\varepsilon_a^2, \sigma_{S_a}, \bar{a}) \exp \left\{ -\frac{(\varepsilon_a^2)^2}{2\sigma_{S_a}^2} \sum_{i=1}^N [a(t_i) - \bar{a}(t_i)]^2 \right\}$$

donde $C(\varepsilon_a, \sigma_a, \bar{a})$ es la constante de normalización

$$C_a(\varepsilon_a^2, \sigma_{S_a}, \bar{a}) = \left[\int_{a \in [0, \infty]^N} \exp \left\{ -\frac{(\varepsilon_a^2)^2}{2\sigma_{S_a}^2} \|a - \bar{a}\|^2 \right\} da \right]^{-1}.$$

- 25 Un procedimiento según la invención comprende además una etapa de configuración 52d que consiste en asignar una distribución de probabilidad *a priori* $p(E_s, E_{Sa}, \Theta_s, \Theta_{Sa}|I_s, I_{Sa}, M)$ que normalmente se puede factorizar en:

$$\begin{aligned}
 & p(E_S, E_{S_a}, \Theta_S, \Theta_{S_a} | I_S, I_{S_a}, M) \\
 &= p(E_S | I_S, M) \cdot p(E_{S_a} | I_{S_a}, M) \cdot p(\Theta_S | I_S, M) \cdot p(\Theta_{S_a} | I_{S_a}, M)
 \end{aligned}$$

Por ejemplo, se tiene la distribución de probabilidad *a priori* no informativa:

$$\begin{aligned}
 & p(E_S, E_{S_a}, \Theta_S, \Theta_{S_a} | I_S, I_{S_a}, M) \\
 &= p(\sigma_S | I_S, M) \cdot p(\sigma_{S_a} | I_{S_a}, M) \cdot p(S_0 | I_S, M) \cdot p(S_{0_a} | I_{S_a}, M) \\
 &= (\sigma_S \cdot \sigma_{S_a})^{-1} / (S_0^{\max} - S_0^{\min}) / (S_{0_a}^{\max} - S_{0_a}^{\min})
 \end{aligned}$$

5 Teniendo en cuenta diferentes hiper-parámetros introducidos en las etapas 52b a 52d, la distribución de probabilidad conjunta *a priori* 53 se puede reescribir como $p(a, E_a, h, E_h, \Theta, \Theta_S, \Theta_{S_a}, E_S, E_{S_a} | I_\Theta, I_h, I_a, I_S, I_{S_a}, M)$.

Para simplificar las siguientes expresiones, se denominará $I = (I_\Theta, I_h, I_a, I_S, I_{S_a}, M)$ al conjunto de informaciones introducidas como parámetros de configuración de la unidad de tratamiento.

10 Dadas una distribución de probabilidad directa 54 y una distribución de probabilidad conjunta *a priori* 53 tales como se han descrito anteriormente, se obtiene la distribución de probabilidad conjunta *a posteriori* 55 de todos los parámetros aplicando la regla de Bayes:

$$\begin{aligned}
 & p(a, E_a, h, E_h, \Theta, \Theta_S, \Theta_{S_a}, E_S, E_{S_a} | s, s_a, I) = \\
 & \frac{p(a, E_a, h, E_h, \Theta, \Theta_S, \Theta_{S_a}, E_S, E_{S_a} | I) \cdot p(s, s_a | a, h, \Theta, \Theta_S, \Theta_{S_a}, E_S, E_{S_a}, I)}{p(s, s_a | I)} \cdot \\
 & p(a, E_a, h, E_h, \Theta, \Theta_S, \Theta_{S_a}, E_S, E_{S_a} | I) \cdot p(s, s_a | a, h, \Theta, \Theta_S, \Theta_{S_a}, E_S, E_{S_a}, I)
 \end{aligned}$$

Realizada la configuración previa, la invención permite ahora estimar una cantidad de interés que se denominará θ entre los elementos del vector $\Xi = (a, E_a, h, E_h, \Theta, \Theta_S, \Theta_{S_a}, E_S, E_{S_a})$. Por ejemplo, $\theta = BF$ o $\theta = \tau$, o bien también $\theta = h(t_i)$, etc.

15 Por lo tanto, un procedimiento según la invención comprende una etapa 56 que consiste en evaluar la distribución

$$p(\theta | s, s_a, I) = \int_{\Xi \setminus \theta} p(\Xi | s, s_a, I) d(\Xi \setminus \theta)$$

marginal *a posteriori* para θ , es decir

A partir de esta distribución marginal *a posteriori*, se pueden obtener 57 estimaciones $\hat{\theta}$ de θ . Por ejemplo, se obtiene el estimador de Bayes como función de coste cuadrático $L(\theta, \hat{\theta}^Q) = \|\theta - \hat{\theta}^Q\|^2$ donde $\|\cdot\|$ es la norma euclidiana

$$\hat{\theta}^Q = \int_{\theta} \theta \cdot p(\theta | s, s_a, I) d\theta$$

tomando la esperanza matemática de esta distribución Del mismo modo, se puede

20 obtener el estimador del máximo *a posteriori* $\hat{\theta}^P$ (*Maximum a posteriori Estimator*, MAP según una terminología

$$\hat{\theta}^P = \arg \max_{\theta} p(\theta | s, s_a, I)$$

anglosajona) mediante

A modo de ejemplo, se puede obtener la distribución de probabilidad marginal *a posteriori* del valor $h(t_i), i = 1, N$ de la respuesta impulsional en cada instante de medida t_i , marginalizando todos los demás instantes:

$$\forall i = 1, N, \quad p(h(t_i) | s, s_a, I) = \int_{\substack{h(t_j) \\ j \neq i}} p(h | s, s_a, I) dh(t_1) \dots dh(t_{j \neq i}) \dots dh(t_N)$$

25 y por tanto obtener estimaciones de estos valores tales como $\hat{h}^Q(t_i)$ ou $\hat{h}^P(t_i)$.

De la misma forma, también es posible obtener 57 una estimación $\hat{h}(x)$ (o $R(x)$) del valor de la respuesta impulsional $h(x)$ en un instante x cualquiera, no necesariamente coincidente con un instante de medida t_i . Para ello basta con introducir $h(x)$ en la expresión de los valores de la función de distribución complementaria $R(t)$ tal como se ha descrito anteriormente y calcular su distribución marginal de probabilidad. También es deseable introducir dichos

instantes suplementarios x_1, \dots, x_L en el problema de estimación ya que las aproximaciones numéricas de las integrales tales como

$$\int_0^t h(\tau) d\tau \quad \int_0^{+\infty} h(\tau) d\tau = 1 \quad \int_0^t C_a(\tau) \cdot \left[H(t-\tau) \int_0^{t-\tau} h(v) dv \right] d\tau$$

$$\frac{d^2 h}{dt^2} \quad \frac{dh}{dt}$$

así como la aproximación numérica de $\frac{d^2 h}{dt^2}$ o $\frac{dh}{dt}$ serán tanto mejores cuanto mayor sea el número de instantes considerados. Por lo tanto, también serán mejores las estimaciones resultantes.

Luego, ya que $MTT = Eh = \int_0^{+\infty} t \cdot h(t) dt$, se pueden obtener estimaciones de este parámetro tal como la estimación

"en promedio" $\widehat{MTT}^Q = \Delta t \cdot \sum_{i=2}^N t_i \cdot \hat{h}^Q(t_i)$ o la estimación más probable $\widehat{MTT}^P = \Delta t \cdot \sum_{i=2}^N t_i \cdot \hat{h}^P(t_i)$ aplicando un método de integración numérica, por ejemplo aquí, el método de los rectángulos a derecha.

Además, un procedimiento según la invención puede comprender una etapa 58 para obtener una estimación de la precisión de la estimación del parámetro θ , incluso intervalos de confianza para estas estimaciones. La invención prevé que dicho procedimiento pueda comprender además una etapa 59 para obtener posibilidades en dichos intervalos de confianza. Por ejemplo, la precisión de la estimación $\hat{\theta}^Q$ se puede cuantificar por la matriz varianza-covarianza de la distribución marginal a posteriori para θ :

$$\hat{\sigma}_{\hat{\theta}^Q}^2 = \int_{\theta} \left(\theta - \hat{\theta}^Q \right) \left(\theta - \hat{\theta}^Q \right)^T p(\theta | s, s_a, I) d\theta$$

Se tiene por ejemplo un (hiper-)intervalo de confianza a "un sigma" para $\theta \in J = [\hat{\theta}^Q - \text{diag}(\hat{\sigma}_{\hat{\theta}^Q}^Q), \hat{\theta}^Q + \text{diag}(\hat{\sigma}_{\hat{\theta}^Q}^Q)]$ la

probabilidad de que θ pertenezca a este intervalo $p_J = \int_{\theta \in J} p(\theta | s, s_a, I) d\theta$ o, de forma equivalente, la tasa de posibilidades $\frac{p_J}{1-p_J}$ (odds según una terminología anglosajona).

También es posible obtener estimaciones, intervalos de confianza y posibilidades en estos intervalos de confianza para el parámetro $BV = BF \cdot MTT$, el vector de los valores de la función de distribución complementaria b , el vector de los valores de la función de salida venosa $v = Ah$ o incluso el vector $c = BF \cdot Ab$ de los valores de la curva de concentración teórica ya que, conociendo la distribución de probabilidad conjunta de varias variables aleatorias, se puede calcular la función densidad de probabilidad de una función cualquiera que dependa de ella. Por ejemplo, por linealidad de la esperanza matemática, se obtienen inmediatamente las estimaciones de los valores de la función de distribución complementaria $R(t)$ a partir de las de la respuesta impulsional

$\hat{b}^Q = \left(1, 1 - \Delta t \cdot \hat{h}^Q(t_2), \dots, 1 - \Delta t \cdot \sum_{i=2}^N \hat{h}^Q(t_N) \right)^T$ y $\hat{b}^P = \left(1, 1 - \Delta t \cdot \hat{h}^P(t_2), \dots, 1 - \Delta t \cdot \sum_{i=2}^N \hat{h}^P(t_N) \right)^T$ siguiendo por

ejemplo el método de los rectángulos a derecha. De la misma forma, de la distribución de probabilidad conjunta $p(c, \Theta | s, s_a, I)$ de c y Θ_s , se puede deducir también la del vector $s_{th} = [S_{th}(t_1), \dots, S_{th}(t_N)]^T$ de los valores de la señal de perfusión teórica $S_{th}(t)$ ya que $s_{th} = \Psi(c, \Theta_s)$. A partir de esta distribución, se pueden obtener finalmente

estimaciones \widehat{S}^{th} así como hiper-intervalos de confianza 58 y posibilidades 59 en estos hiper-intervalos según un método similar al descrito anteriormente.

La invención prevé que los intervalos de confianzas o de posibilidades en dichos intervalos de confianza, puedan permitir ajustar 62 la configuración de la unidad de tratamiento. Así, es posible modificar los parámetros de configuración y proponer estimaciones de mejor calidad.

La invención prevé además, que un procedimiento pueda comprender una etapa 60 para calcular residuos $r(t_i) = S(t_i) - \widehat{S}^{th}(t_i)$, $i = 1, N$ entre las señales por imagen de perfusión teóricas y experimentales. La invención

permite por lo tanto calcular diversas estadísticas o distancias $D(s, \widehat{s_{th}})$ entre estos vectores, siendo la más clásica

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N r(t_i)^2$$

la suma de los cuadrados de los residuos (*Sum of Squared Errors*, SSE según una terminología anglosajona). Estas diferentes estadísticas permiten cuantificar la adecuación del modelo de perfusión a los datos experimentales. Se obtienen así "mapas de error" para el modelo para cada vóxel de interés. Por las razones planteadas anteriormente (es decir, el problema de sobre-ajuste), la cuantificación de la adecuación del modelo de perfusión a los datos experimentales s y s_a podrá hacerse de forma particularmente ventajosa calculando la probabilidad de los datos experimentales (s, s_a) conociendo el modelo de perfusión de cada vóxel de interés:

$$p(s, s_a | I) = \int_{\Xi} p(s, s_a | \Xi, I) p(\Xi | I) d\Xi$$

En este caso, el mapa de error estaría basado en $1-p(s, s_a | I)$.

10 La invención prevé también que se puedan aplicar 61 diferentes ensayos estadísticos o diferentes técnicas de diagnóstico gráfico tales como las curvas de Henri (*Q-Q plot* según una terminología anglosajona) o los mapas de Poincaré (*return maps* según una terminología anglosajona) para verificar si los residuos $r(t_i)$ son independientes, idénticamente distribuidos y gaussianos, etc. La invención prevé así, mediante un procedimiento iterativo y ensayos sucesivos, poder corregir y afinar 62 el procedimiento 50 de configuración, principalmente corregir y afinar modelos de perfusión teóricos para progresar en la modelización, la comprensión y el tratamiento de los fenómenos de perfusión y obtener *in fine* mejores estimaciones de los parámetros hemodinámicos, las respuestas impulsionales, las funciones de distribución complementarias, las funciones de entrada arteriales o también las funciones de entrada venosas).

20 En relación con la figura 8, se propone describir ahora un procedimiento según la invención según un segundo ejemplo de aplicación para el que se supone que las funciones de entrada arteriales teóricas son dadas con una certitud absoluta y una precisión infinita con un retraso temporal τ próximo.

Un modelo de perfusión experimental M se puede escribir entonces como:

$$M : \begin{cases} s = \Psi(c, \Theta_S) + \xi \\ c = BF \cdot Ab(t - \tau) = BF \cdot B(t - \tau)a \end{cases}$$

25 donde todas las cantidades son tales como se han definido anteriormente salvo $a = [C_a(t_1), \dots, C_a(t_N)]^T$ que es el vector de los valores de la función de entrada arterial teórica que en adelante se supone conocida.

La distribución de probabilidad conjunta directa se escribe entonces $p(s|a, h, \Theta, \Theta_S, E_S, I)$ y la distribución de probabilidad conjunta *a priori* $p(h, E_h, \Theta, \Theta_S, E_S | I)$ con $I = (I_\Theta, I_h, I_a, I_S, M)$. Estas distribuciones se asignan tal como se ha descrito anteriormente. La regla de Bayes será

$$p(h, E_h, \Theta, \Theta_S, E_S | s, a, I) \propto p(h, E_h, \Theta, \Theta_S, E_S | a, I) \cdot p(s | a, h, \Theta, \Theta_S, E_S, I)$$

30 A continuación, se obtienen estimaciones, intervalos de confianza y posibilidades en estos intervalos de confianza para cualquier parámetro $\theta \in \Xi = (h, E_h, \Theta, \Theta_S, E_S)$ de la misma forma que la descrita anteriormente.

En relación con la figura 8, se propone describir ahora un procedimiento según la invención según un tercer ejemplo de aplicación para el que las funciones de entrada arteriales teóricas no están dadas y donde las señales de entrada arteriales no se miden.

35 Un modelo de perfusión experimental M se puede escribir entonces como:

$$M : \begin{cases} s = \Psi(c, \Theta_S) + \xi \\ c = BF \cdot Ab(t) = BF \cdot B(t)a \end{cases}$$

donde todas las cantidades son tales como se han definido anteriormente.

La distribución de probabilidad conjunta directa se escribe siempre $p(s|a, h, \Theta, \Theta_S, E_S, I)$ y la distribución de probabilidad conjunta *a priori* se escribe en adelante $p(a, E_a, h, E_h, \Theta, \Theta_S, E_S | I)$ con $I = (I_\Theta, I_h, I_a, I_S, M)$. La regla de Bayes será

$$40 \quad p(a, E_a, h, E_h, \Theta, \Theta_S, E_S | s, I) \propto p(a, E_a, h, E_h, \Theta, \Theta_S, E_S | I) \cdot p(s | a, h, \Theta, \Theta_S, E_S, I)$$

A continuación se obtienen estimaciones, intervalos de confianza y posibilidades en estos intervalos de confianza para cualquier parámetro $\theta \in \Xi = (a, E_{no}, h, E_h, \Theta, \Theta_S, E_S)$ de la misma forma que se ha descrito anteriormente.

Conviene destacar, sea cual sea el ejemplo de aplicación seleccionado, que al contrario que los métodos conocidos, un procedimiento de estimación según la invención es un método exacto, en el sentido de que consiste y consiste solamente en traducir informaciones cualitativas, cuantitativas o semi-cuantitativas de las que se dispone *a priori* sobre las cantidades de interés en la teoría de probabilidad bayesiana para determinar unívocamente la información *a posteriori* en estas mismas cantidades, obtenida mediante medidas experimentales. Ninguna hipótesis arbitraria que pudiese no ser verificada (si pudiera serlo) - en particular sobre las respuestas impulsionales o las funciones de distribución complementarias - es necesaria ya que la invención introduce solamente las distribuciones de probabilidades más inciertas que codifican las diferentes restricciones cualitativas blandas lógicamente necesarias y suficientes para resolver el problema.

Se deduce que, en el caso en que las funciones de entrada arteriales no se supongan dadas sino como máximo medidas, estos métodos permiten comprobar si las señales de entrada arteriales propuestas pueden corresponder efectivamente a las "verdaderas" funciones de entrada arteriales locales para cada vóxel considerado: en efecto, si las señales de entrada arteriales no son adecuadas y no corresponden a las verdaderas funciones de entrada arteriales locales, puede que no haya un juego de parámetros (parámetros hemodinámicos, función de distribución complementaria, etc.) que sea solución del problema a la vez que se respetan las diferentes restricciones planteadas *a priori* (o al menos cuya probabilidad no sea despreciable *a priori*). En este caso, la Teoría de las Probabilidades interpretará las señales de entrada arteriales propuestas como ruido: las desviaciones estándar σ_a/ϵ_a serán mucho mayores en relación a las normalmente obtenidas a partir de señales de entrada arteriales más adecuadas.

La invención encuentra así una aplicación particularmente interesante para comprobar los diferentes métodos de selección o de estimación de funciones de entrada arteriales global o locales según el estado de la técnica. Si resulta que las estimaciones, en particular aquellas sobre sus parámetros de regularización E_a , obtenidas a partir de estas funciones de entrada arteriales global o locales son demasiado a menudo aberrantes de un vóxel a otro, se podrá concluir que hace falta bien introducir nuevos métodos (locales) de selección más apropiados para estas funciones o bien recurrir a métodos que no necesiten el dato de funciones de entrada arteriales o la medida previa de señales de entrada arteriales, lo que es precisamente el objetivo del tercer método descrito anteriormente.

A modo de ejemplo de aplicación, se pueden citar las principales etapas de realización de la invención por medio de un sistema de análisis de imagen de perfusión adaptado, tal como el descrito en las figuras 1 ó 2:

- apertura de un informe del paciente o consideración de secuencias de imágenes por la unidad de tratamiento 4 (o de pretratamiento 7) para seleccionar secuencias de imágenes de interés- en particular, selección de las imágenes I_1 a I_n de perfusión a lo largo del tiempo a partir de las que se obtienen las señales de perfusión $S(t)$ para cada vóxel tal como se ilustra en la figura 5a;
- previsualización por medio de una interfaz hombre-máquina 5 de las imágenes para permitir a un usuario 6 identificar los cortes o zonas de interés;
- configuración de la unidad de tratamiento 4 a partir de los parámetros de configuración (informaciones introducidas) para permitir la realización del procedimiento de estimación según la invención;
- elección de la (o de las) cantidad(es) de interés a estimar;
- estimación mediante la unidad de tratamiento 4 de parámetros hemodinámicos 14, tales como \widehat{BF} , $\hat{\tau}$ o \widehat{MTT} , para un órgano tal como el cerebro humano;
- estimación opcional de otros parámetros tales como E_h , E_S , Θ_S o también E_a , E_{Sa} o Θ_{Sa} cuando la función de entrada arterial no viene dada;
- estimación opcional de los vectores de los valores de las respuestas impulsionales \hat{h} , de las funciones de distribución complementarias \hat{b} , de los vectores de los valores de las funciones de entrada arteriales \hat{a} , de los vectores de los valores de las funciones de salida venosas \hat{V} , de los vectores de los valores de las concentraciones teóricas \hat{c} , de las señales teóricas \hat{s}_{th} o también de los residuos \hat{r} ;
- suministro de dichas cantidades de interés estimadas 14 a la interfaz hombre-máquina 5 para que ésta las presente *in fine* por ejemplo en forma de mapas donde la intensidad o el color de cada píxel depende del valor calculado para restituir el contenido al facultativo;
- visualización opcional de las estimaciones de las respuestas impulsionales, de las funciones de distribución complementarias, de las funciones de entrada arteriales, de las funciones de salida venosas, de las

concentraciones teóricas, de las señales teóricas o incluso de los residuos para algunos vóxeles de interés elegidos por el usuario;

- visualización opcional de mapas de confianza o de mapas de posibilidades para uno o varios parámetros de interés tales como los parámetros hemodinámicos;
- 5 - visualización opcional de intervalos de confianza o de posibilidades en estos intervalos de confianza para algunas respuestas impulsionales, funciones de distribución complementarias, funciones de entrada arteriales, etc. para algunos vóxeles de interés elegidos por el usuario;
- visualización opcional de mapas de error para una o viarias distancias entre datos experimentales y modelo de perfusión no paramétrico global, en particular visualización de la probabilidad de los datos experimentales conociendo el modelo de perfusión global;
- 10 - selección asistida de dicha zona patológica de interés por el facultativo, caracterizada por una anomalía de la distribución de uno o varios parámetros hemodinámicos, de las respuestas impulsionales (o de las funciones de distribución complementarias) o de las funciones de entrada arteriales locales;
- estimación, por la unidad de tratamiento, del volumen de la zona de tejidos anormalmente perfusionada eventualmente conexas con una zona perjudicada y para la que el facultativo podría decidir una acción terapéutica (trombolisis intravenosa para reabsorber el coágulo sanguíneo, por ejemplo);
- 15 - estimación, por la unidad de tratamiento, de ciertas cantidades, tales como la relación entre los volúmenes de las zonas perjudicadas y anormalmente perfusionadas, en las que un facultativo podría perfeccionar su diagnóstico y la toma de una decisión terapéutica (trombolisis intravenosa para reabsorber un coágulo sanguíneo, por ejemplo).

Tal como se ha descrito anteriormente, el procedimiento de configuración 50 de la unidad de tratamiento 4 se puede realizar mediante la unidad misma (realización del proceso 50). Como variante, dicha configuración puede consistir en memorizar y seleccionar una biblioteca de distribuciones de probabilidad conjuntas *a posteriori* según las cantidades de interés que se desee estimar. La elaboración de esta biblioteca se puede realizar por medio de una unidad dedicada y apta para cooperar con la unidad de tratamiento 4.

Como variante, pueden existir iteraciones después de la estimación de intervalos de confianza, posibilidades de estos intervalos de confianza para ciertas cantidades de interés para afinar dicha configuración. La elaboración de distancias entre datos experimentales y modelo de perfusión no paramétrico global, en particular visualización de la probabilidad de los datos experimentales conociendo el modelo de perfusión global, también puede inducir una actualización de la configuración.

Por lo tanto, la invención prevé visualizar estimaciones de los parámetros en forma de "mapas de parámetros" donde la intensidad o el color de cada vóxel dependen del valor calculado, por ejemplo, de forma lineal. De igual modo, la invención prevé eventualmente visualizar las desviaciones estándar de estas estimaciones en forma de "mapas de confianza" así como las posibilidades en los intervalos de confianza correspondiente en forma de "mapas de posibilidades". Para estimaciones de vectores de valores de las respuestas impulsionales, funciones de distribución complementarias, funciones de entrada arteriales, funciones de salida venosas, curvas de concentración, señales de perfusión o incluso residuos, la invención prevé su visualización en forma de series temporales para cada vóxel en que lo solicite el usuario. Finalmente, la invención prevé la visualización de distancias entre señales experimentales y modelo de perfusión no paramétrico o de la probabilidad de los datos experimentales conociendo este modelo en forma de "mapas de error".

Las figuras 9 a 12 permiten ilustrar un modo de visualización en forma de mapas, de ciertas cantidades de interés tales como parámetros hemodinámicos 14 estimados según la invención incluso desviaciones estándar o probabilidades que están asociados a ellos.

Así para un cerebro humano analizado por medio de imagen por resonancia magnética nuclear, la figura 9 permite visualizar una estimación de los volúmenes sanguíneos cerebrales (*cerebral blood volumes, CBV* según una terminología anglosajona). Dicho mapa (458 x 458 píxeles) permite poner de manifiesto una zona isquémica probable 80. En efecto, es posible constatar por medio de una interfaz 6 adaptada, un aumento neto del parámetro *CBV* en el territorio de la arteria cerebral posterior derecha con respecto al hemisferio controlateral. Una vasodilatación consecutiva a la isquemia se puede revelar mediante la lectura del mapa tal como se ilustra en la figura 9.

La figura 10 permite ilustrar un mapa (458 x 458 píxeles) relativo a la estimación de los flujos sanguíneos cerebrales en caso de isquemia cerebral. Se puede constatar analizando el mapa, una disminución del parámetro (*cerebral blood volumes, CBF* según una terminología anglosajona) en el territorio de la arteria cerebral posterior derecha con respecto al hemisferio controlateral consecutivo a la isquemia. Dicho mapa permite poner de manifiesto una zona isquémica probable 80.

La figura 11 permite ilustrar un mapa (458 x 458 píxeles) relativo a la estimación de los tiempos de tránsito medio *MTT*. Se puede constatar analizando el mapa, un aumento neto de los *MTT* en el territorio 81 de la arteria cerebral posterior derecha con respecto al hemisferio controlateral consecutivo a la isquemia.

La figura 12 permite describir un mapa (458 x 458 píxeles) relativo a la estimación de la probabilidad de que el flujo

- 5 sanguíneo cerebral esté en el intervalo de confianza $\left[\widehat{CBF} - \hat{\sigma}_{CBF}, \widehat{CBF} + \hat{\sigma}_{CBF} \right]$. Se puede constatar analizando el mapa que, aparte de los ajustes aberrantes, las probabilidades se centran alrededor de 0,68. Es un valor que se puede esperar si la distribución de probabilidad *a posteriori* de *CBF* sigue una ley normal.

- 10 Mediante los mapas presentados anteriormente, la invención permite poner a disposición de un usuario un conjunto de informaciones útiles, informaciones que no podían estar disponibles por medio de las técnicas conocidas del estado de la técnica. Esta disponibilidad se hace posible mediante una adaptación de la unidad de tratamiento 4 según las figuras 1 ó 2 ya que sus medios para comunicar con el mundo exterior de la unidad 4 son aptos para suministrar los parámetros estimados 14 según un formato apropiado para una interfaz hombre-máquina 5 apta para restituir a un usuario 6 dichos parámetros estimados en forma por ejemplo de mapas tales como se ilustran en las figuras 9 a 13.

- 15 Mediante la invención, las informaciones suministradas son así más numerosas y exactas. Las informaciones de las que dispone el facultativo contribuirán así a aumentar la confianza del facultativo en su determinación de un diagnóstico y su toma de decisión terapéutica.

- 20 Para mejorar las prestaciones del sistema según la invención, ésta prevé que la unidad de tratamiento pueda estar dotada de medios para paralelizar cálculos en los vóxeles de la imagen para los que se requiere la estimación de los parámetros hemodinámicos, las funciones de distribución complementarias o las funciones de entrada arteriales. Esto se puede efectuar utilizando tecnologías materiales tales como los microprocesadores gráficos (*Graphical Processor Unit* o GPU, según una terminología anglosajona) o los grupos de cálculo (*clusters*) o programas informáticos tales como el método de Monte-Carlo paralelos, etc. Como variante, la unidad de tratamiento según la invención se puede apoyar en medios de cálculos distantes. Los tiempos de cálculos se pueden así reducir todavía
- 25 considerablemente.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para estimar (57) una cantidad de interés (14) entre una pluralidad de un sistema dinámico arteria/tejido/vena de un volumen elemental - llamado vóxel - de un órgano, siendo implementado dicho procedimiento mediante una unidad de tratamiento (4) de un sistema de análisis de imagen de perfusión, y comprendiendo una etapa para estimar dicha cantidad de interés a partir de un dato (15) de perfusión experimental, consistiendo dicha etapa en evaluar - según el método de Bayes - una distribución marginal *a posteriori* (56) para dicha cantidad de interés mediante:
- la asignación (54) de una distribución de probabilidad directa del dato de perfusión conociendo los parámetros que intervienen en la estimación de las cantidades de interés del sistema dinámico arteria/tejido/vena del vóxel considerado;
 - la asignación (53) de una distribución de probabilidad conjunta *a priori* de dichas cantidades, mediante la introducción (51b) de una información estrictamente blanda en la respuesta impulsional de dicho sistema dinámico y mediante la aplicación del principio de la máxima entropía en dicha respuesta impulsional de dicho sistema dinámico para obtener la distribución de probabilidad *a priori* de dicha respuesta impulsional de dicho sistema dinámico.
2. Procedimiento para estimar (57) una cantidad de interés (14) entre una pluralidad de un sistema dinámico arteria/tejido/vena de un volumen elemental - llamado vóxel - de un órgano, siendo dicho sistema dinámico lineal, invariable en el tiempo y determinado formalmente por la relación $C(t) = BF \cdot C_a(t) \otimes R(t)$ donde $C(t)$ es la concentración de un agente de contraste que circula en un vóxel, $C_a(t)$ es la concentración de dicho agente de contraste en la arteria que alimenta dicho vóxel, BF es el flujo sanguíneo en dicho vóxel, \otimes designa el producto de convolución y $R(t)$ es la función de distribución complementaria del tiempo de tránsito en dicho vóxel, siendo implementado dicho procedimiento mediante una unidad de tratamiento (4) de un sistema de análisis de imagen de perfusión, y comprendiendo una etapa para estimar dicha cantidad de interés a partir de un dato (15) de perfusión experimental, consistiendo dicha etapa en evaluar (56), según un método de Bayes, una distribución marginal *a posteriori* para dicha cantidad de interés mediante:
- la asignación (54) de una distribución de probabilidad directa del dato de perfusión conociendo los parámetros que intervienen en la estimación de las cantidades de interés del sistema dinámico arteria/tejido/vena del vóxel considerado;
 - la asignación (53) de una distribución de probabilidad conjunta *a priori* de dichas cantidades, mediante la introducción (51b) de una información estrictamente blanda sobre la función de distribución complementaria del tiempo de tránsito $R(t)$ en dicho vóxel y mediante la aplicación del principio de la máxima entropía a $R(t)$ para obtener la distribución de probabilidad *a priori* de $R(t)$.
3. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la asignación (53) de una distribución de probabilidad conjunta *a priori* de dichas cantidades se realiza además mediante la introducción (51c) de una información estrictamente blanda en la curva de concentración de dicho agente de contraste en la arteria que alimenta el vóxel y mediante la aplicación del principio de la máxima entropía a dicha curva de concentración de dicho agente de contraste para obtener la distribución de probabilidad *a priori* de dicha curva de concentración de dicho agente de contraste.
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se implementa mediante iteraciones sucesivas para una pluralidad de vóxeles considerados.
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que comprende una etapa para calcular (58) una información complementaria en forma de un intervalo de confianza asociado a una cantidad de interés estimada.
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que comprende una etapa para calcular (59) una información complementaria en forma de una tasa de posibilidades en un intervalo de confianza asociado a una cantidad de interés estimada.
7. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por que comprende una etapa para calcular (60) una información complementaria en forma de una medida de la adecuación del producto de:
- la asignación (54) de la distribución de probabilidad directa del dato de perfusión conociendo los parámetros que intervienen en el problema de la estimación de las cantidades de interés del sistema dinámico arteria/tejido/vena del vóxel considerado;
 - la asignación (53) de la distribución de probabilidad conjunta *a priori* de dichas cantidades.

8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizado por que comprende una etapa para suministrar una cantidad de interés estimada (14) en una interfaz hombre-máquina (5) apta para restituirla a un usuario (6).
- 5 9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizado por que comprende una etapa para suministrar cualquier información complementaria asociada a dicha cantidad de interés estimada, a una interfaz hombre-máquina (5) apta para restituirla a un usuario (6).
- 10 10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el dato de perfusión experimental consiste en un vector de valores de una señal de perfusión experimental o en la conversión de este último en un vector de valores de una curva de concentración.
- 10 11. Unidad de tratamiento (4) que comprende medios de memorización, medios para comunicar con el mundo exterior y medios de tratamiento, caracterizada por que:
- los medios para comunicar son aptos para recibir del mundo exterior un dato de perfusión experimental (15);
 - los medios de tratamiento están adaptados para implementar un procedimiento para estimar una cantidad
- 15 de interés (14) entre una pluralidad de un sistema dinámico arteria/tejido/vena de un volumen elemental - llamado vóxel - de un órgano, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Unidad de tratamiento según la reivindicación precedente, caracterizada por que los medios para comunicar suministran (57) una cantidad de interés estimada (14) según un formato apropiado a una interfaz hombre-máquina (5) apta para restituirla a un usuario (6).
- 20 13. Unidad de tratamiento según la reivindicación precedente, caracterizada por que los medios para comunicar suministran (58, 59) una información complementaria asociada a una cantidad de interés estimada (14) según un formato apropiado a una interfaz hombre-máquina (5) apta para restituirla a un usuario (6).
- 25 14. Sistema de análisis de imagen de perfusión que comprende una unidad de tratamiento (4) según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 y una interfaz hombre-máquina (5) apta para restituir a un usuario (6) una cantidad estimada (14) según un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y implementado mediante dicha unidad de tratamiento (4).

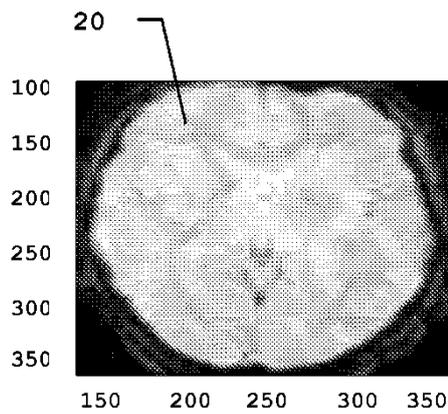
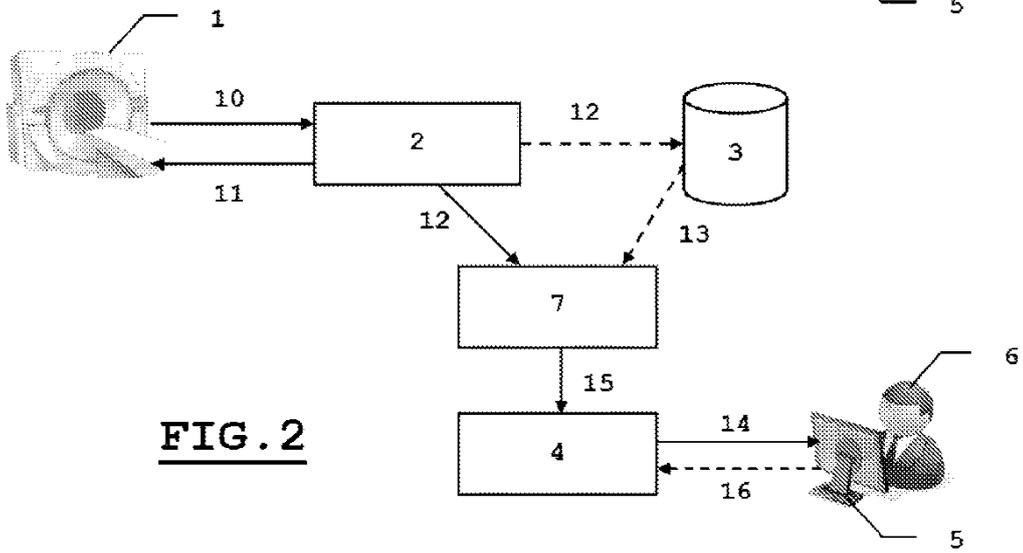
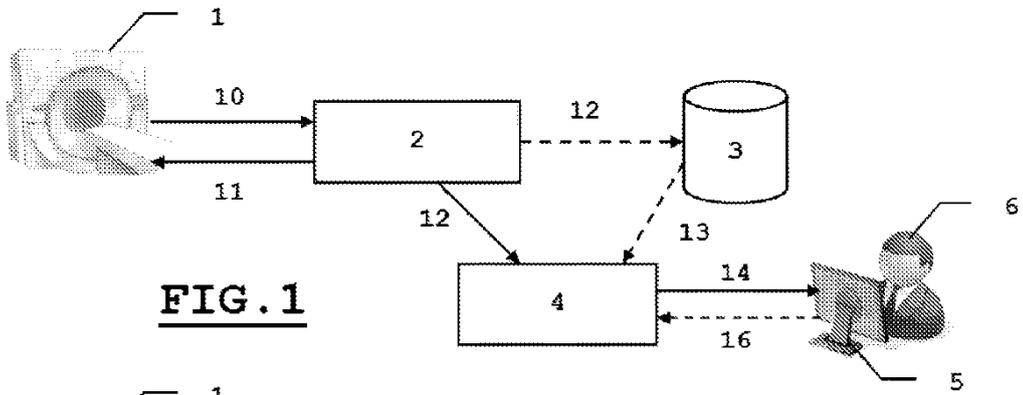


FIG. 3

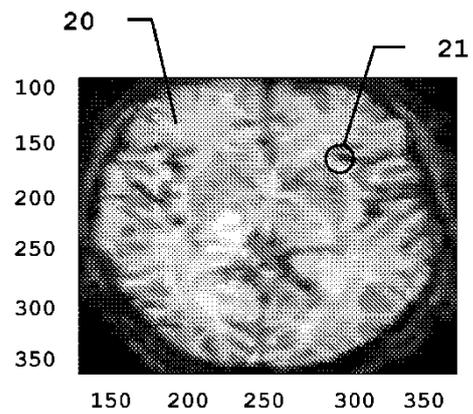


FIG. 4

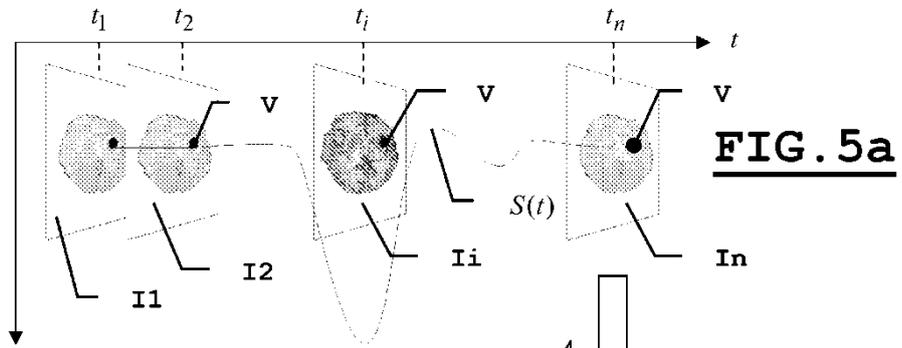


FIG. 5a

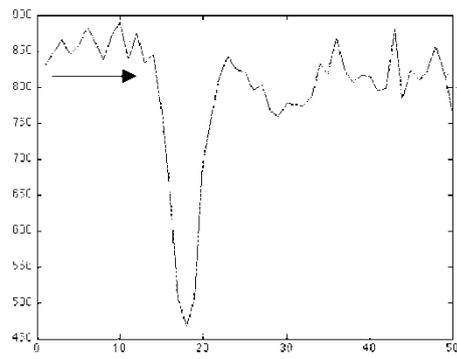


FIG. 5b

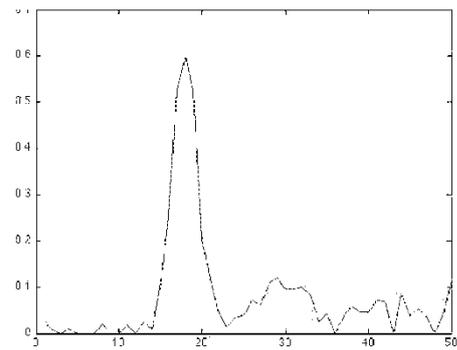


FIG. 6

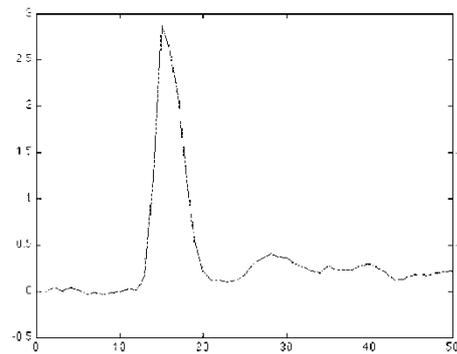


FIG. 7

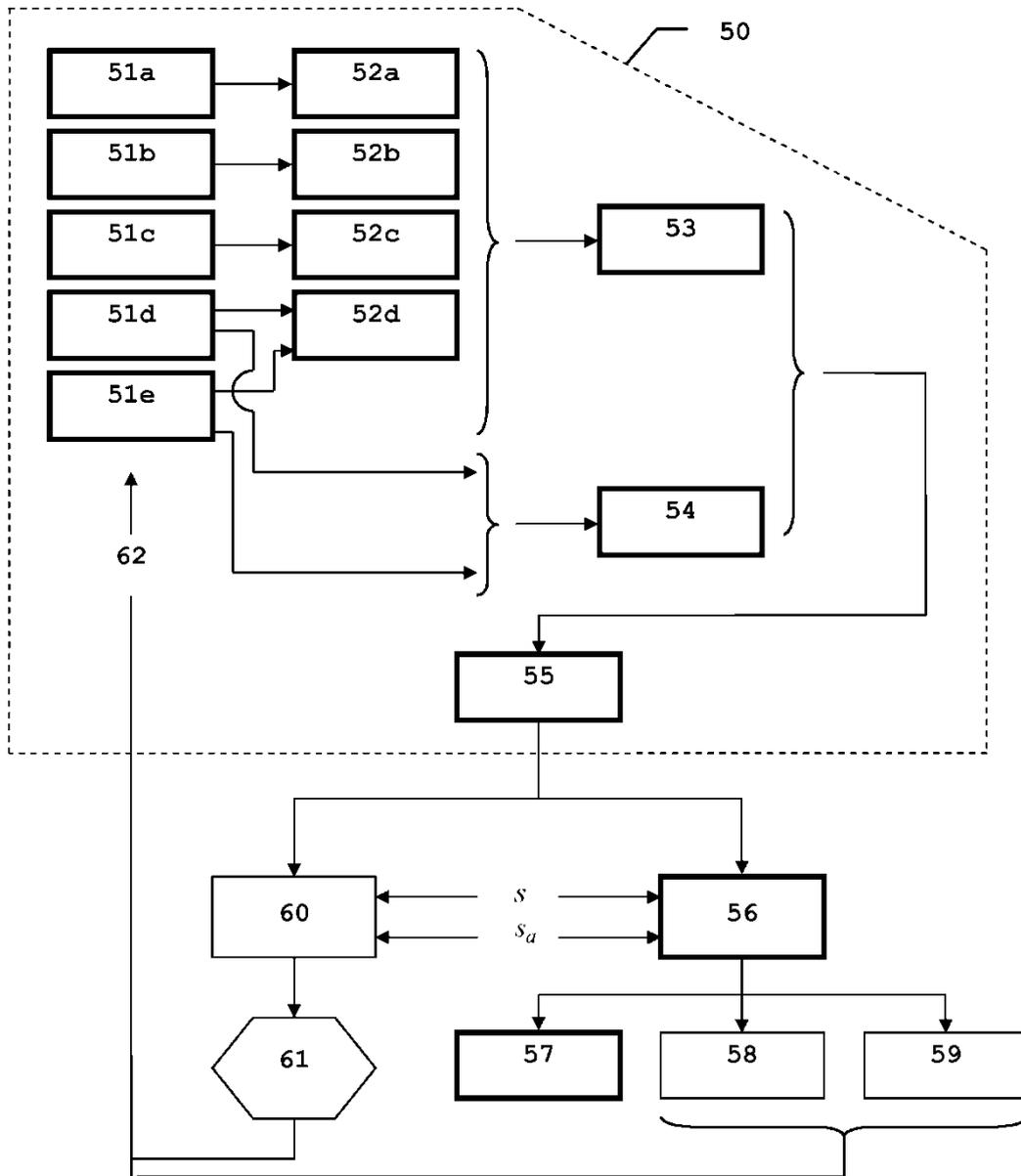


FIG. 8

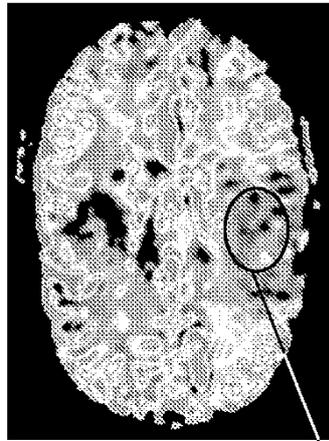


FIG. 9

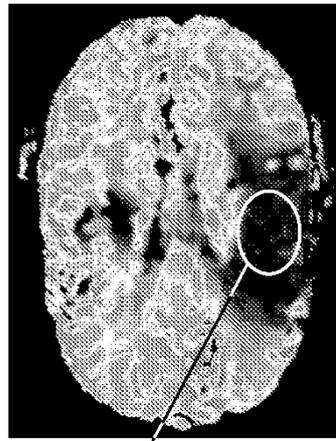


FIG. 10

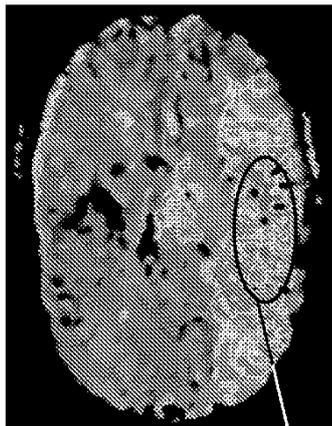


FIG. 11

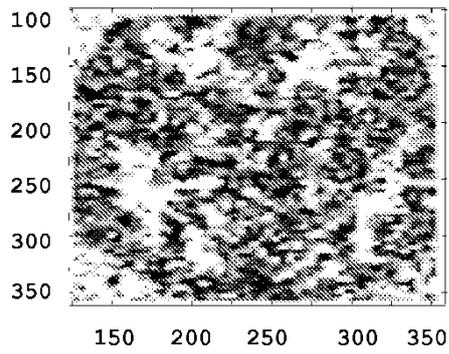


FIG. 12