

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 210**

51 Int. Cl.:

G06T 7/00 (2007.01)

G06T 7/20 (2007.01)

G06T 7/215 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2013 PCT/FR2013/052381**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2014 WO14053796**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2013 E 13815012 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 2904582**

54 Título: **Sistema y método para estimar una cantidad de interés en un sistema cinemático mediante tomografía de agente de contraste**

30 Prioridad:

05.10.2012 FR 1259479

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

09.09.2019

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 2 724 210 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 método para estimar una cantidad de interés en un sistema cinemático mediante tomografía de agente de contraste

5 Esta invención se refiere a un método para estimar una cantidad de interés relativa a un flujo dentro de un espacio poliédrico de un sistema cinemático, implementado ventajosamente mediante una unidad de procesamiento de un sistema de formación de imágenes tomográficas. La invención se aplica, específicamente pero sin limitación, a la estimación de flujos volumétricos, o plasma, volúmenes intersticiales o de compuesto relativos al flujo de un agente de contraste dentro de un órgano mediante formación de imágenes de permeabilidad o perfusión. La invención es significativamente diferente de métodos conocidos en que esta consiste en estimar, para cada volumen de interés, por ejemplo un vóxel paralelepípedo, no solo un flujo volumétrico, como se desvela por ejemplo en la patente FR2965951 A1, sino cada uno de los seis flujos - al menos cinco de los cuales son libres - a través de cada cara de dicho vóxel, respectivamente.

15 El documento Vimmr J et al, "Non-Newtonian effects of blood flow in complete coronary and femoral bypasses", Mathematics and computers in simulation, vol. 80, n.º 6, 2010, páginas 1324-1336, y el documento Timothy N Jones et al., "Patient-Specific Analysis of Left Ventricular Blood Flow", International conference on medical image computing and computer-assisted intervention, 1998, páginas 156-166, desvelan métodos para modelar el flujo sanguíneo que implican, en particular, flujos a través de las caras de los vóxeles. A diferencia de la presente invención, esos documentos asumen la sangre como un flujo homogéneo.

20 La invención se basa principalmente en técnicas de formación de imágenes tomográficas, tales como *Formación de Imágenes de Resonancia Magnética Ponderada por Perfusión (PW-MRI)* *Formación de imágenes por Susceptibilidad Dinámica de Contraste (DSC)* *Formación de imágenes de Perfusión por Tomografía Computarizada (CTP)*, *Formación de Imágenes de Perfusión por Tomografía Micro-computarizada*, *Formación de Imágenes de Marcado de Arterial de Espín (ASL)* o *Formación de Imágenes por Perfusión de Ultrasonidos*.

25 La invención también puede estar basada en técnicas de formación de imágenes por permeabilidad, tales como *Formación de Imágenes Potenciada por Contraste Dinámico (DCE)* por *Resonancia Magnética (DCE-MR)* o por *Tomografía Computarizada (DCE-CT)*, *Tomografía de Emisión de Positrones (PET)* o *Tomografía Computarizada de Emisión de Un Solo Fotón (SPECT)*.

30 Estas técnicas hacen posible obtener rápidamente información valiosa sobre las hemodinámicas de órganos, tales como el cerebro o el corazón. Esta información es particularmente crucial para un facultativo que busque hacer un diagnóstico, dar un pronóstico o tomar una decisión terapéutica con respecto al tratamiento de enfermedades, tales como ictus o tumores cancerosos. Por ejemplo, la isquemia cerebral se caracteriza principalmente por un colapso de los flujos sanguíneos en el territorio vascular ocluido; la neoangiogénesis provocada por la expansión de un tumor canceroso puede caracterizarse por un incremento en los flujos sanguíneos, etc.

35 Para implementar estas técnicas, se usa un dispositivo 1 de resonancia magnética nuclear o formación de imágenes tomográficas operado mediante una consola 2 (como se muestra en la Figura 1). Por tanto un usuario puede seleccionar los parámetros 11 para controlar el dispositivo. Este último entrega una pluralidad de secuencias de imágenes digitales 12 de una parte del cuerpo, en particular el cerebro. Para conseguir esto, dicho dispositivo aplica una combinación de ondas electromagnéticas de alta frecuencia sobre la parte del cuerpo en cuestión y mide una señal de intensidad 10 reemitida por determinados átomos. Así, el dispositivo permite determinar la composición química y por lo tanto la naturaleza de los tejidos biológicos en cada volumen elemental del volumen visualizado (normalmente llamado un "vóxel").

45 Las secuencias de imágenes se almacenan opcionalmente en un servidor 3 y normalmente constituyen un archivo médico del paciente 13. Dicho archivo puede contener imágenes de diferentes tipos (perfusión, permeabilidad, etc.). Las secuencias se analizan por medio de una unidad de procesamiento dedicada 4. Por último, esta unidad de procesamiento entrega - por medio de un dispositivo de salida 5 que proporciona una imagen gráfica, acústica o de otro tipo - a un facultativo 6 por medio de una interfaz hombre-máquina adecuada, una estimación de una o más cantidades de interés 14 (posiblemente formateadas en forma de un contenido 14'), tales como parámetros hemodinámicos. Así, el facultativo puede realizar un diagnóstico y decidir sobre la acción terapéutica que considere adecuada. También puede parametrizar la unidad de procesamiento o dispositivo de salida con la ayuda de los comandos de usuario 16. Existe una variación, descrita a modo de ejemplo en la Figura 2, para la cual un sistema de formación de imágenes como se ha descrito previamente también incluye una unidad de pre-procesamiento 7 para analizar la secuencia de imágenes 12 a fin de deducir a partir de las mismas señales experimentales (perfusión o permeabilidad) 15 y entregarlas a la unidad de procesamiento 4 que de este modo se libera de esta tarea.

55 La Figura 3 muestra un ejemplo de una imagen típica 12 de un corte de 5 milímetros de espesor de un cerebro humano. Esta imagen se obtiene mediante Resonancia Magnética Nuclear. Con la ayuda de esta técnica, para cada corte puede obtenerse una matriz de 128 x 128 vóxeles, que miden 1,5 x 1,5 x 5 milímetros. Con la ayuda de una interpolación bilineal, puede obtenerse una imagen plana de 458 x 458 píxeles, tal como la imagen 20.

Se obtienen imágenes dinámicas de permeabilidad o perfusión tanto inyectando por vía intravenosa un agente de

contraste exógeno (tal como un quelato de gadolinio para DSC-MR, yodo para CTP, un radionúclido para PET y SPECT o incluso un gas, tal como xenón) o generando un agente de contraste endógeno (marcando mediante espín la sangre arterial en el caso de ASL) después midiendo a lo largo del tiempo una señal relativa a la concentración de dicho agente de contraste en cada vóxel de la imagen. $s(x, y, z, t)$ es la señal obtenida de este modo para el vóxel

5 de coordenadas espaciales (x, y, z) .

La Figura 4 muestra una imagen 2D similar a la mostrada en la Figura 3. Sin embargo, esta imagen se obtiene después de inyección de un agente de contraste. Esta imagen es un ejemplo de una imagen de perfusión típica de un cerebro. De este modo, las arterias aparecen claramente en contraste con la misma imagen descrita en la Figura 3.

La Figura 5b muestra un ejemplo de una señal de perfusión $s(x, y, z, t)$ por Resonancia Magnética Nuclear, tal como las señales 15 entregadas por la unidad de preprocesamiento 7 descritas junto con la Figura 2. La señal de perfusión es por tanto representativa del desarrollo de la concentración de un agente de contraste en un vóxel a lo largo de un periodo de tiempo t tras una inyección de dicho agente de contraste. A modo de ejemplo, la Figura 5b describe dicha señal a lo largo de un periodo de 50 segundos. El eje y describe la intensidad de la señal cuya unidad es arbitraria. Para obtener esta señal, la unidad de procesamiento 4 en la Figura 1 (o en una variación de la unidad de preprocesamiento 7 en la Figura 2), analiza una secuencia de n imágenes de perfusión de Resonancia Magnética

Nuclear $I_1, I_2, \dots, I_i, \dots, I_n$ en los tiempos $t_1, t_2, \dots, t_i, \dots, t_n$ según se ilustra, a modo de ejemplo, en la Figura 5a.

Las señales $s(x, y, z, t)$ son las primeras de todas en convertirse en curvas de concentración $c(x, y, z, t)$ de dicho agente de contraste. Por ejemplo, en perfusión por tomografía computarizada, se presume típicamente que la señal para cada vóxel es proporcional a la concentración:

$$20 \quad s(x, y, z, t) = k \cdot c(x, y, z, t) + s_0(x, y, z)$$

En formación de imágenes de perfusión por DSC-MR, típicamente se presume que existe una relación exponencial:

$$s(x, y, z, t) = s_0(x, y, z) \cdot e^{-k \cdot TE \cdot c(x, y, z, t)}$$

En ambos casos, $s_0(x, y, z)$ representa la intensidad promedio de la señal antes de la llegada del agente de contraste y k es una constante. Siendo conocido su valor en cada vóxel, este se fija a cualquiera valor arbitrario para todos los vóxeles de interés. De este modo se obtienen estimaciones relativas, no absolutas. Esta información relativa es todavía pertinente, sin embargo, puesto que es de interés principalmente debido a la variación relativa de estos valores en el espacio, particularmente entre los tejidos sanos y los tejidos enfermos.

La Figura 6 muestra una curva de concentración deducida a partir de una señal de perfusión como la descrita en la Figura 5b. Por tanto, la Figura 6 hace posible la visualización a lo largo del tiempo del desarrollo de la concentración de masas de un agente de contraste dentro de un vóxel. Puede observarse un pico de gran amplitud durante el primer paso del agente de contraste en el vóxel, seguido de picos de amplitud más pequeña relacionados con un fenómeno de recirculación (segundo paso) de dicho agente de contraste.

La Figura 7 muestra una función de entrada arterial típica $c_a(t)$ que representa la circulación de un agente de contraste dentro de un vóxel arterial, tal como el vóxel 21 mostrado en la Figura 4. La Figura 7 ilustra en particular que el fenómeno de recirculación después de un primer paso del agente de contraste es muy débil.

Las curvas de concentración $c(x, y, z, t)$ así obtenidas mediante estas técnicas se describen mediante los modelos matemáticos de los fenómenos de transporte del agente de contraste en cada vóxel de interés.

En el caso de formación de imágenes de perfusión, el modelo estándar es el modelo de Meier y Zierler que puede escribirse en forma diferencial:

$$40 \quad \frac{\partial c(x, y, z, t)}{\partial t} = BF(x, y, z) [c_a(x, y, z, t) - c_v(x, y, z, t)]$$

donde $c_a(x, y, z, t)$ es la concentración del agente de contraste en la arteria que suministra el volumen de tejido

contenido en dicho vóxel (Función de Entrada Arterial FEA), $c_v(x, y, z, t)$ es la concentración del agente de contraste en la vena que drena el volumen de tejido contenido en dicho vóxel (Función de Salida Venosa - FSV) y BF es el Flujo de Sangre.

5 Puesto que sistema dinámico de arteria/tejido/vena es lineal y estacionario (Lineal Invariable en el Tiempo – LIT), existe una respuesta de impulso o función de probabilidad de densidad del tiempo de tránsito en el volumen del tejido $h(x, y, z, t)$ por lo que $c_v(x, y, z, t) = c_a(x, y, z, t) \otimes h(x, y, z, t)$ donde \otimes indica el producto de convolución.

Mediante la introducción de la función de distribución adicional del tiempo de tránsito en el volumen del tejido (conocida

como la *función de residuo*) $R(x, y, z, t) = u(t) - \int_0^t h(x, y, z, \tau) d\tau$ donde $u(t)$ es la Función de Escalón de Heviside generalizada, la solución de la ecuación diferencial previa con la condición inicial $c(x, y, z, t = 0) = 0$ se

10 escribe como $c(x, y, z, t) = BF(x, y, z) \cdot c_a(x, y, z, t) \otimes R(x, y, z, t)$, que constituye la forma integral del modelo de perfusión estándar de Meier y Zierler.

Basado en la función de distribución adicional del tiempo de tránsito de la sangre en el volumen de tejido, el Tiempo de Tránsito Medio (MTT) de la sangre en el tejido se define mediante:

$$MTT(x, y, z) = \int_0^{+\infty} t \cdot h(x, y, z, t) dt = \int_0^{+\infty} R(x, y, z, t) dt$$

15 El Volumen de Sangra (**BV**) por unidad de volumen también se define mediante la relación:

$$BV(x, y, z) = \frac{\int_0^{+\infty} c(x, y, z, t) dt}{\int_0^{+\infty} c_a(x, y, z, t) dt}$$

Dando la relación: $BV(x, y, z) = BF(x, y, z) \cdot MTT(x, y, z)$.

Considerando que la medición del desarrollo de la condición del sistema de arteria/tejido/vena es $c(x, y, z, t)$, lo siguiente debe estimarse de forma colectiva:

- 20
- el sistema en sí mismo, en concreto su función de distribución adicional $R(x, y, z, t)$ (o su respuesta de impulso $h(x, y, z, t)$);
 - los parámetros hemodinámicos, tales como **BF**, **MTT** y **BV**;
 - entrada $c_a(x, y, z, t)$ o salida $c_v(x, y, z, t)$ del sistema.

25 Este problema se reduce a un problema convencional de estimación de los parámetros a procesar, por ejemplo, por el método de máxima verosimilitud, el método de mínimos cuadrados o el método de Bayes, si los modelos paramétricos teóricos están disponibles para la entrada arterial $c_a(x, y, z, t)$ y la función de distribución adicional $R(x, y, z, t)$.

30 De hecho, hay disponibles modelos paramétricos probados para funciones de entrada arterial, tales como modelos de distribución Gamma. Sin embargo, el modelo de perfusión de Meier y Zierler puede escribirse de nuevo en la forma equivalente:

$$c(x, y, z, t) = \frac{BF(x, y, z)}{\lambda(x, y, z)} \cdot [\lambda(x, y, z) \cdot c_a(x, y, z, t)] \otimes R(x, y, z, t)$$

para todos los $\lambda(x, y, z)$ distintos de cero. Por tanto, debe añadirse una restricción en el modelo paramétrico de $c_a(x, y, z, t)$ que permita que se fije la constante $\lambda(x, y, z)$ para todos los vóxeles de interés, sin la cual solo puede estimarse el producto $BF(x, y, z) \cdot c_a(x, y, z, t)$ pero no cada uno de sus términos. Por ejemplo, dicha restricción puede ser

$$\forall (x, y, z), \int_0^{+\infty} c_a(x, y, z, t) dt = c_0$$

Por lo tanto, el problema es doble. Por una parte, es difícil ver cómo demostrar que dicha restricción deba verificarse necesariamente. Por otra parte, puesto que las funciones de entrada arterial locales no pueden observarse dentro del modelo de perfusión de Meier y Zierler puesto que no están localizadas espacialmente, es imposible asegurar a posteriori si dicha restricción se verifica o no y, en consecuencia, asegurar la relevancia de las estimaciones de los parámetros resultantes de las mismas.

Por esta razón es habitual ignorar el problema de estimar las funciones de entrada arterial locales para cada vóxel de interés asumiéndolas como conocidas, dadas de antemano. Por lo tanto se ha sugerido diversos enfoques para proporcionar estas funciones.

En el primer enfoque, el facultativo selecciona manualmente una función de entrada arterial global experimental. Puede medirse, por ejemplo, en la arteria cerebral contralateral o en la arteria carótida interna para formación de imágenes de perfusión del cerebro, u obtenerse mediante mediciones adicionales, tales como mediciones ópticas. Aunque esto permite obtener señales con una alta proporción de señal a ruido, este enfoque tiene sin embargo inconvenientes considerables. En primer lugar, requiere intervención humana y/o mediciones adicionales. Esto no es deseable en una situación de emergencia clínica y hace más difícil conseguir los procedimientos y resultados finales. En segundo lugar y más importante, esta función de entrada arterial global no se corresponde con las funciones de entrada arterial locales para cada vóxel. Se diferencia en términos de retraso (puesto que las funciones de entrada arterial locales normalmente quedan atrás de la función de entrada arterial global que a menudo se toma corriente arriba del sistema vascular) y en términos de dispersión (puesto que la propagación del agente de contraste es más lenta corriente abajo que la corriente arriba del sistema vascular, por lo que las funciones de entrada arterial son más escalonadas y están más dispersas corriente abajo del sistema vascular). Es bien sabido que al final estos fenómenos tienen una influencia considerable sobre las estimaciones de los parámetros hemodinámicos puesto que, por la simetría del producto de convolución, estos errores tienen un impacto directo sobre la estimación de la función de distribución adicional. Por tanto, por ejemplo, al final no se obtiene una estimación del tiempo de tránsito medio real **MTT** entre la función de entrada arterial local y la función de entrada venosa local sino únicamente un tiempo de tránsito medio entre la función de entrada arterial global y la función de entrada venosa local. Para compensar estas discrepancias, algunos autores han introducido nuevos parámetros en el modelo de Meier y Zierler, tales como el parámetro

$$TMAX = \operatorname{argmax}_t R(t)$$

que cuantifica el retraso entre la función de entrada arterial global y la función de entrada arterial local, aunque no alteran el modelo de perfusión estándar original (en el que la función de entrada arterial se considera que es la función de entrada arterial local real para cada vóxel). Otros métodos tienden a minimizar la influencia de las diferencias entre las funciones de entrada arterial globales y locales en la estimación de parámetros hemodinámicos. Sin embargo, introducen nueva incógnitas en el problema global y simplemente lo ignoran, como veremos más adelante.

De acuerdo con un segundo enfoque, se obtiene una función de entrada arterial global automáticamente a partir de las imágenes de perfusión a través de técnicas de procesamiento de señal, tales como el agrupamiento de datos o el Análisis de Componentes Independientes (ACI). Aunque este enfoque permite eliminar la intervención humana, no resuelve los problemas de retraso y dispersión inherentes en las funciones de entrada arterial global e introduce nuevas incógnitas (por ejemplo, pueden obtenerse funciones de salida venosa en lugar de funciones de entrada arterial). Además, habitualmente estas funciones se obtienen promediando varias funciones de entrada arterial tomadas en lugares diferentes, por lo que ya no están localizadas en el espacio y, en consecuencia, no tienen ninguna significación física ni fisiológica.

De acuerdo con un tercer enfoque, se obtienen automáticamente funciones de entrada arterial locales a partir de imágenes de perfusión con la ayuda de técnicas de procesamiento de señal y criterios de selección. Por ejemplo, la función "mejor" se busca en el entorno del vóxel de tejido actual donde deseemos estimar los parámetros hemodinámicos. De nuevo, el objeto de este tercer enfoque es obtener básicamente estimaciones menos sesgadas y

más precisas superando, al menos en parte, los problemas de retraso y dispersión. Sin embargo, nada garantiza *a priori* y *a posteriori* que las funciones de entrada arterial locales obtenidas de este modo estén “cercanas” a la “función local real” para el vóxel de interés. Por ejemplo, esta función “real” puede no estar localizada en el entorno en consideración (si este es demasiado pequeño) o, por el contrario, podría confundirse con otra función de entrada arterial (si este es demasiado grande). Además, esta función de entrada arterial local “mejor” se busca entre las funciones de entrada arterial “normales” (es decir, con un tiempo de llegada del agente de contraste corto, una gran amplitud, etc.). Pero, por el contrario, buscamos precisamente identificar y distinguir entre las funciones de entrada arterial normales y las funciones de entrada arterial patológicas, por ejemplo, isquémicas. En consecuencia, incluso si los resultados finales obtenidos con este enfoque local pueden parecer “mejores” que con los enfoques globales descritos previamente, las incertidumbres que rodean a estas funciones de entrada arterial locales, seleccionadas desde la más normal y, con mayor motivo, en las estimaciones de parámetros hemodinámicos o las funciones complementarias de densidad acumulativa o las funciones de residuo resultantes, permanecen en gran medida sin resolver.

Por lo tanto, estos enfoques no son del todo satisfactorios. Además, si puede asumirse que las funciones de entrada arterial se dan *a priori*, entonces ¿por qué, por analogía, no se puede o no se debe asumir que las funciones de salida venosa $c_v(x, y, z, t)$ también sean conocidas *a priori*? Esto tendría al menos el mérito de simplificar en gran medida el problema de estimar los parámetros hemodinámicos puesto que ya no habría ninguna necesidad de deconvolucionar las curvas de concentración por medio de las funciones de entrada arterial. De hecho, el modelo de Meier y Zierler podría ajustarse directamente en su forma diferencial

$$\frac{\partial c(x, y, z, t)}{\partial t} = BF(x, y, z) [c_a(x, y, z, t) - c_v(x, y, z, t)]$$

por ejemplo mediante el método de los cuadrados menos lineales para estimar $BF(x, y, z)$. Sin embargo, si se sigue el primer enfoque descrito previamente $c_a(x, y, z, t)$ y $c_v(x, y, z, t)$ se fijan globalmente para todos los vóxeles de interés, el *MTT* sería constante a través de todos los vóxeles, por lo que ya no sería simplemente un parámetro hemodinámico $BF(x, y, z)$ por vóxel. Evitar el problema de estimar las funciones de entrada arterial locales contradice en cierto modo el modelo de Meier y Zierler.

Además, a diferencia de las funciones de entrada arterial o las funciones de salida venosa, no pueden proporcionarse modelos paramétricos probados para las funciones de distribución adicional $R(t)$ puesto que no pueden, por definición, observarse ni comprobarse directamente. Sin embargo, las simulaciones digitales han mostrado que el más mínimo error de especificación con respecto a la forma del modelo paramétrico de $R(t)$ (o $h(t)$) provoca errores considerables inaceptables en cuanto a parámetros hemodinámicos, tales como BF , MTT o BV . Por esta razón, se han introducido diversos enfoques no paramétricos diferentes, dentro de los cuales no se fija *a priori* la forma de las funciones de distribución adicionales. Por tanto, el problema de estimar los parámetros hemodinámicos vuelve a ser un problema de deconvolución no paramétrica de las curvas de concentración por las funciones de entrada arterial dadas.

Puesto que el problema de deconvolución no paramétrica ha sido intrínsecamente mal resuelto, es por tanto necesario regularizar las soluciones de uno u otro modo, obligándolas en cualquier caso a respetar determinadas restricciones diferentes y variadas. De nuevo, como se ha indicado previamente, es imposible verificar *a posteriori* si estas restricciones son satisfactorias. En consecuencia, es imposible verificar *a posteriori* si las estimaciones de los parámetros resultantes de las mismas son válidas. Esta es la razón por la que existen muchos métodos de deconvolución, que proporcionan estimaciones de parámetros hemodinámicos que podrían ser potencialmente muy diferentes entre sí. Estos métodos tienen numerosos inconvenientes teóricos (que conducen, por ejemplo, a la obtención de estimaciones que contradicen el modelo de perfusión teórico) y crean numerosas dificultades prácticas (principalmente en la determinación de los parámetros de regularización), que llevaría demasiado tiempo describirlos aquí. El resultado de esto es la falta de consenso con respecto a la elección de un método particular cualquiera, impidiendo la estandarización del posprocesamiento de la tomografía de agente de contraste, particularmente en el campo médico.

A modo de ejemplo, la Figura 8 muestra un mapa típico de estimaciones de BF obtenidas mediante DSC-MR. Esta figura muestra un caso de isquemia cerebral. Un área hipo-perfundida 80 es claramente visible en el hemisferio derecho correspondiente al territorio vascular de la arteria bloqueada por un coágulo de sangre.

El modelo de perfusión estándar también plantea numerosas preguntas, tales como:

- si se define un flujo a través de una superficie, ¿desde qué superficie $BF(x, y, z)$ viene el flujo?
- ¿dónde están situadas espacialmente la función de entrada arterial $c_a(x, y, z, t)$ y la función de salida venosa $c_v(x, y, z, t)$ para cada vóxel? En particular, ¿a partir de qué trayecto $MTT(x, y, z)$ se calcula el tiempo de tránsito medio?
- 5 • ¿Es lógico definir solo un tiempo de tránsito medio $MTT(x, y, z)$ para cada vóxel incluso si el último no es cúbico? ¿No deberían definirse al menos tres tiempos de tránsito medios para cada una de las tres direcciones espaciales del vóxel?
- ¿No deberían depender el flujo de sangre $BF(x, y, z)$, el tiempo de tránsito medio $MTT(x, y, z)$ y el volumen de sangre $BV(x, y, z)$ del tamaño del vóxel?

10 Además, en lo que respecta a la formación de imágenes de perfusión donde se asume que el agente de contraste es intravascular, en la formación de imágenes de permeabilidad, se considera que parte de dicho agente de contraste puede pasar a través del medio intravascular hacia el medio extravascular. Por lo tanto, muchos modelos paramétricos conocidos permiten describir las curvas de concentración del agente de contraste en cada vóxel, incluyendo:

- el modelo Kety, escrito normalmente en forma diferencial:
- $$\frac{\partial c(x, y, z, t)}{\partial t} = K_{Trans}(x, y, z) \cdot c_p(x, y, z, t) - k_{ep}(x, y, z) \cdot c(x, y, z, t)$$
- 15 o en forma integral:

$$c(x, y, z, t) = K_{Trans}(x, y, z) \cdot c_p(x, y, z, t) \otimes \exp[-k_{ep}(x, y, z)t]$$

- el modelo ampliado de Kety-Tofts o Tofts-Kermode, escrito normalmente en forma integral:
- $$c(x, y, z, t) = v_p(x, y, z) \cdot c_p(x, y, z, t) + K_{Trans}(x, y, z) \cdot c_p(x, y, z, t) \otimes \exp[-k_{ep}(x, y, z)t]$$
- 20 • el modelo de St Lawrence y Lee, escrito normalmente en forma integral:

$$c(x, y, z, t) = F(x, y, z) \cdot c_p(x, y, z, t) \otimes \left\{ \chi_{[0, T_c]}(t) + \chi_{T_c, +\infty}(t) E(x, y, z) \exp\left[-\frac{F(x, y, z) E(x, y, z)}{v_e(x, y, z)}(t - T_c(x, y, z))\right] \right\}$$

donde:

- $c_p(x, y, z, t)$ indica en todos los casos la concentración en plasma del agente de contraste en la arteria que suministra el volumen de tejido contenido en el vóxel (*Función de entrada arterial plasmática* – PIF);
 - \otimes indica el producto de convolución de Volterra;
 - K_{Trans} , k_{ep} , v_p , F , E , v_e , T_c ... son los parámetros respectivos de los modelos.
- 25

Podemos ver que los modelos de permeabilidad son matemáticamente bastante parecidos al modelo de perfusión de Meier y Zierler en su forma integral (es decir, estos son modelos de convolución).

En consecuencia, también dan lugar a un gran número de preguntas conceptuales, en concreto:

- 30 • como un flujo se define únicamente a través de una superficie, ¿a partir de qué superficies son los flujos $K_{Trans}(x, y, z)$ o $F(x, y, z)$?
- ¿dónde está situada espacialmente la función de entrada plasmática $c_p(x, y, z, t)$?
- ¿por qué ha desaparecido la función de salida venosa $c_v(x, y, z, t)$ del modelo de perfusión estándar en los modelos de permeabilidad, puesto que el hecho de que la sangre ya no esté necesariamente confinada en el sistema vascular no significa necesariamente que ya no haya ninguna salida venosa?
- 35 • puesto que la perfusión intravascular es simplemente un caso particular de permeabilidad, cuando el último es cero, ¿por qué el modelo de perfusión de Meier y Zierler no es un caso particular de diferentes modelos de permeabilidad? ¿Por qué, por el contrario, este incluye los diferentes modelos de permeabilidad paramétrica como

casos particulares cuando no se especifica la función de distribución adicional? ¿Son los modelos de perfusión y permeabilidad sólo compatibles entre sí? ¿Cómo pueden combinarse?

El mismo tipo de dificultades prácticas que se encuentran en la formación de imágenes de perfusión se encuentran en la formación de imágenes de permeabilidad. En particular, las funciones de entrada plasmática $C_p(x, y, z, t)$ deben estimarse localmente añadiendo una restricción para definir claramente el problema. Ahora, aquí también, como este límite no puede verificarse experimentalmente, es de costumbre dar esta o estas funciones de entrada plasmática a priori, como se ha indicado previamente.

Por otra parte, a diferencia del modelo de perfusión de Meier y Zierler, los modelos de permeabilidad son paramétricos. Como se ha indicado previamente, sabemos que si el modelo paramétrico del núcleo de convolución es inadecuado, pueden obtenerse estimaciones aberrantes de parámetros hemodinámicos. Este es un problema particularmente delicado en el modelo de Saint Lawrence y Lee. Habitualmente se prefiere este último a los modelos de Kety y Kety-Tofts-Kermode puesto que permite que se separen las fases intravasculares (durante un intervalo de tiempo $[0, T_c]$) y extravasculares (durante un intervalo de tiempo $]T_c, +\infty[$).

Sin embargo, se presume que el núcleo de convolución intravascular es constante a lo largo de $[0, T_c]$. Esta hipótesis implica entre otras cosas (por analogía con el modelo de perfusión de Meier y Zierler) que el tiempo de tránsito intravascular siempre es estrictamente igual a T_c (es decir, que $h(t) = \delta(t - T_c)$ donde $\delta(\cdot)$ es la función generalizada de Dirac). Esto implica que, en particular, solo hay una ruta microcapilar (a diferencia del baño capilar) entre la entrada arterial y la salida venosa. Ahora, esta hipótesis es altamente improbable. Además, el núcleo de convolución es altamente discontinuo en el momento $t = T_c$ puesto que pasa de 1 para $t \leq T_c$ a E para $t > T_c$. Sin embargo, es de esperar, en virtud del Principio de Continuidad, que se produzca una transición fluida entre las fases intravascular y extravascular.

Las numerosas dificultades, tanto conceptuales como técnicas, inherentes a los modelos de perfusión y permeabilidad del estado de la técnica pueden indicar que son, en cierto modo, inadecuado aunque se hayan usado durante mucho tiempo y tengan una utilidad clínica establecida. Para destacar el origen de esta insuficiencia teórica, comenzaremos recordando algunos conceptos de la Cinemática de Fluidos.

Consideremos un flujo tridimensional en un sistema cinemático, tal como un órgano, por ejemplo. Establecemos un marco de referencia galileano $(O, \bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ típicamente inmóvil para este órgano, después de implementar, por ejemplo, una fase de pre-registro de tiempo rígida (por ejemplo, corrección de movimiento) o no rígida (por ejemplo, para órganos elásticos, tales como el hígado o el corazón). siendo $\vec{v}(x, y, z, t)$ el campo del vector de velocidad de Euler en el momento t en el punto de coordenadas (x, y, z) . siendo Σ una superficie de control orientada dada del vector de superficie local unitario $\vec{d\Sigma}$.

El flujo o caudal volumétrico $\Phi_\Sigma^v(t)$ a través de la superficie Σ en el momento t se define mediante $\Phi_\Sigma^v(t) = \iint_\Sigma \vec{v}(x, y, z, t) \cdot \vec{d\Sigma}$ o, de una manera equivalente, mediante $\Phi_\Sigma^v(t) = \frac{\partial V_\Sigma}{\partial t}(t)$ donde $V_\Sigma(t)$ es el volumen que atraviesa la superficie Σ en el intervalo de tiempo $[t, t + \partial t]$.

Para una superficie cerrada orientada hacia afuera Σ , el teorema de divergencia de Green-Ostrogradsky se escribe:

$$\Phi_\Sigma^v(t) = \iint_\Sigma \vec{v}(x, y, z, t) \cdot \vec{d\Sigma} = \iiint_V \vec{\nabla} \cdot \vec{v}(x, y, z, t) dx dy dz$$

donde V es el volumen delimitado por Σ . Para un flujo incomprensible, homogéneo o no homogéneo, tenemos por definición $\vec{\nabla} \cdot \vec{v}(x, y, z, t) = \text{div} \vec{v}(x, y, z, t) \equiv 0$.

Aplicando el teorema de divergencia de Green-Ostrogradsky, se deduce que el flujo volumétrico de un flujo incomprensible a través una superficie orientada cerrada es cero.

Para un flujo estacionario o permanente, las diferentes cantidades definidas previamente son independientes del tiempo.

Intentemos ahora establecer el modelo de perfusión de Meier y Zierler estándar a partir de estos conceptos básicos. Para ello, consideremos el flujo de un fluido incomprensible que transporta un agente de contraste. siendo

5 $m(x, y, z, t)$ la masa del agente de contraste en un vóxel con las coordenadas (x, y, z) y el volumen V y siendo

$$c(x, y, z, t) = \frac{m(x, y, z, t)}{V}$$

la concentración de masa de dicho agente.

Consideremos, en el modelo de Meier y Zierler, una superficie cerrada orientada hacia afuera Σ fija en relación al marco de referencia galileano $(O, \bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$, que consiste en una superficie de entrada Σ_E y una superficie de salida Σ_S , siendo Σ_R la superficie restante: por tanto tenemos $\Sigma = \Sigma_E \cup \Sigma_S \cup \Sigma_R$. Podemos ver Σ como la superficie

10 de una tubería o un tubo, siendo Σ_E la sección de entrada de la tubería, Σ_S la sección de salida de la tubería y Σ_R la propia superficie de la tubería.

Dejemos que $\Phi_{\Sigma_E}^V(t)$, $\Phi_{\Sigma_S}^V(t)$ y $\Phi_{\Sigma_R}^V(t)$ sean los flujos volumétricos a través de las superficies Σ_E , Σ_S y Σ_R , respectivamente, en el momento t . Mediante aplicación del teorema de divergencia de Green-Ostrogradsky para un flujo y aditividad incomprensibles, tenemos por un lado:

$$\begin{aligned} \Phi_{\Sigma}^V(t) &= \iiint_{\Sigma} \bar{v}(x, y, z, t) \cdot \bar{d}\Sigma = \iint_{\Sigma_E} \bar{v}(x, y, z, t) \cdot \bar{d}\Sigma + \iint_{\Sigma_S} \bar{v}(x, y, z, t) \cdot \bar{d}\Sigma + \iint_{\Sigma_R} \bar{v}(x, y, z, t) \cdot \bar{d}\Sigma \\ &= \Phi_{\Sigma_E}^V(t) + \Phi_{\Sigma_S}^V(t) + \Phi_{\Sigma_R}^V(t) = 0 \end{aligned}$$

15

y por el otro lado $\Phi_{\Sigma_R}^V(t) \equiv 0$ puesto que la velocidad es cero en Σ_R , por lo que $\Phi_{\Sigma_S}^V(t) = -\Phi_{\Sigma_E}^V(t) \equiv \Phi(t)$. Por lo tanto podemos definir un único flujo volumétrico total que no es necesariamente cero $\Phi(t)$ en el momento t para dicho sistema.

20 En general, podemos asumir que el fluido no homogéneo en un vóxel de interés consiste en un fluido que ocupa el espacio extravascular (Fluido Extravascular - EF), en concreto el intersticio, de un fluido que ocupa el espacio intravascular (Fluido Intravascular - IF), en concreto la sangre, así como los propios Vasos Sanguíneos (BV). Por aditividad tenemos, por lo tanto:

$$\Phi(t) = \Phi^{IF+EF+BV}(t) = \Phi^{IF}(t) + \Phi^{EF}(t) + \Phi^{BV}(t)$$

25 Siendo la suposición, dentro del contexto del modelo de Meier y Zierler, que la arteria que suministra el vóxel y la vena que lo drena contienen únicamente sangre intravascular, tenemos *de facto* $\Phi^{EF}(t) = \Phi^{BV}(t) \equiv 0$ por lo que $\Phi(t) = \Phi^{IF}(t)$.

Suponiendo, además, que los vasos son inmóviles en relación al vóxel, el volumen intravascular es constante a lo largo del tiempo: $V^{IF}(t) \equiv V^{IF}$.

30 Puesto que la propia sangre consiste en plasma (P) que transporta el agente de contraste así como los elementos formados (Células Sanguíneas - C), tenemos:

$$\Phi(t) = \Phi^{IF}(t) = \Phi^P(t) + \Phi^C(t)$$

Escribamos ahora el equilibrio de masas del agente de contraste en el sistema delimitado por Σ durante un lapso de tiempo infinitesimal $[t, t + \partial t]$.

La variación de la masa del agente de contraste se escribe como:

$$\partial m(t) = \partial [V \cdot c(t)] = V \cdot \partial c(t) = m_E(t) - m_S(t)$$

donde:

- V es la medición del volumen delimitado por la superficie de control cerrada Σ ;
- 5 • $m_E(t)$ es la masa del agente de contraste que entra a través de la superficie Σ_E ;
- $m_S(t)$ es la masa del agente de contraste que sale a través de la superficie Σ_S ;

Suponiendo que el agente de contraste se diluye uniformemente en el fluido que lo transporta (es decir, el plasma), por lo que la masa es proporcional al volumen, tenemos por definición:

$$m_E(t) = V_E(t) \cdot c_E(t) = c_E(t) \cdot \frac{\partial V_E(t)}{\partial t} \cdot \partial t = c_E(t) \cdot \Phi_E(t) \cdot \partial t$$

- 10 donde $V_E(t)$ es el volumen de plasma que entra a través de Σ_E en el intervalo de tiempo $[t, t + \partial t]$, $c_E(t)$ es la concentración de la masa en el plasma del agente de contraste y $\Phi_E(t)$ su flujo volumétrico a través de Σ_E . De un modo similar: $m_S(t) = V_S(t) \cdot c_S(t) = c_S(t) \cdot \Phi_S(t) \cdot \partial t$.

Puesto que la concentración de la masa del agente de contraste en un volumen V de la arteria que suministra el

- 15 sistema delimitado por Σ , es igual hipotéticamente a $c_a(t)$, tenemos $c_E(t) = \frac{c_a(t) \cdot V}{V_{AIF}^P}$ donde V_{AIF}^P es el subvolumen de plasma contenido en el volumen de medición V de la arteria. Del mismo modo, la concentración del

agente de contraste en el plasma que deja el sistema delimitado por Σ es $c_S(t) = \frac{c(t) \cdot V}{V^P}$ donde V^P es el

subvolumen de plasma contenido en el volumen delimitado por Σ , no $c_S(t) = \frac{c_v(t) \cdot V}{V_{VOF}^P}$ donde V_{VOF}^P es el volumen de plasma contenido en el volumen de medición V de la vena que drena el sistema delimitado por Σ .

Por lo tanto, tenemos:

20

$$\partial m(t) = V \cdot \partial c(t) = m_E(t) - m_S(t) = \left[\frac{c_a(t) \cdot V}{V_{AIF}^P} \cdot \Phi_E(t) - \frac{c(t) \cdot V}{V^P} \cdot \Phi_S(t) \right] \cdot \partial t$$

Supongamos también, en el contexto del modelo de Meier y Zierler, que la proporción $\frac{\Phi^C(t)}{\Phi^{IF}(t)}$ es constante de principio a fin e igual a la fracción hematocítica Ht . Por tanto tenemos $\Phi^P(t) = (1 - Ht) \cdot \Phi^{IF}(t)$, $\Phi^C(t) = Ht \cdot \Phi^{IF}(t)$ y

$$\Phi(t) = \Phi^{IF}(t) = \Phi^P(t) + \Phi^C(t) = \Phi^P(t) + Ht \cdot \frac{\Phi^P(t)}{1 - Ht} = \frac{1}{1 - Ht} \cdot \Phi^P(t)$$

- 25 por lo que existe un solo flujo de plasma señalado $\Phi^P(t)$, que entra a través de Σ_E y que sale a través de Σ_S por lo

que $\Phi_E(t) = \Phi_S(t) = \Phi^P(t) = \Phi(t) \cdot (1 - Ht)$.

Se deduce que $\frac{\partial c}{\partial t}(t) = \Phi^P(t) \cdot \left[\frac{c_a(t)}{V_{AIF}^P} - \frac{c_v(t)}{V^P} \right]$.

Asumiendo por último que el flujo es permanente para que $\Phi^P(t) \equiv \Phi^P$, finalmente tenemos:

$$\frac{\partial c}{\partial t}(t) = \Phi^P \cdot \left[c_a(t) / V_{AIF}^P - c(t) / V^P \right]$$

5 A menos que $c_v(t) = c(t)$ y $V_{AIF}^P = V^P$, que no es necesariamente el caso, este modelo no se corresponde con el modelo diferencial de Meier y Zierler $\frac{\partial c}{\partial t}(t) = BF \cdot [c_a(t) - c_v(t)]$ sino, por el contrario, al modelo de

permeabilidad diferencial de Kety $\frac{\partial c}{\partial t}(t) = K^{trans} \cdot c_a(t) - k_{ep} \cdot c(t)$ si sustituimos $K^{trans} = \frac{\Phi^P}{V_{AIF}^P}$ y $k_{ep} = \frac{\Phi^P}{V^P}$.

Por tanto, podemos ver que el modelo de Meier y Zierler no puede aplicarse a un flujo cuya dirección global sea conocida a priori. De hecho, la concentración de salida del agente de contraste debe ser por tanto una función de la

10 concentración $c(t)$ en el volumen delimitado por Σ y no una función de la concentración $c_v(t)$ en la vena que drena este sistema, que no desempeña ninguna función en absoluto.

El modelo de Meier y Zierler solo puede aplicarse en el mejor de los casos a un flujo cuya dirección global no sea conocida a priori. Sin embargo, el mismo hecho de nombrar, no digamos especificar, la función de entrada arterial y

15 la función de salida venosa como las curvas de concentración respectivas $c_a(t)$ y $c_v(t)$ o el hecho de asumir que BF es positivo implica que uno asume que la dirección global del flujo es conocida a priori, es decir, desde la arteria hacia la vena.

Además, si la dirección del flujo no es conocida a priori, entonces el modelo cinemático se forma mediante dos modelos equiprobables a priori, condicionados por la dirección global del flujo o, de manera equivalente, por el signo del flujo volumétrico Φ^P :

20 M:
$$\begin{cases} M | \Phi^P \geq 0 : \frac{\partial c(t)}{\partial t} = \Phi^P \left[c_a(t) / V_{AIF}^P - c(t) / V^P \right] \\ M | \Phi^P < 0 : \frac{\partial c(t)}{\partial t} = -\Phi^P \left\{ c_v(t) / V_{VOF}^P - c(t) / V^P \right\} \end{cases}$$

Este modelo no siempre se corresponde con el modelo de perfusión estándar de Meier y Zierler. Se deduce que este modelo no es aplicable a ninguno de los casos en cuestión y que debe reemplazarse por el modelo de tipo Kety descrito anteriormente cuando la dirección del flujo es conocida a priori.

25 Sobre la base de la definición del flujo volumétrico en la Cinemática de Fluidos, el teorema de divergencia de Green-Ostrogradsky para un flujo incomprensible y el principio de conservación de la masa, hemos establecido por tanto un modelo diferencial cinético local de tipo Kety para un flujo de agente de contraste intravascular de tipo tubería cuya dirección es conocida a priori.

Por lo tanto podemos concluir que este modelo se aplica como máximo a un flujo en una tubería o tubo con un orificio de entrada y un orificio de salida. Esto es necesario para ser capaces de definir un solo flujo volumétrico que no sea

30 necesariamente cero $\Phi(t)$ para este sistema, siendo entonces necesariamente cero un solo flujo de plasma $\Phi^P(t)$, el flujo volumétrico total, entrante o saliente, debido a la hipótesis de incompresibilidad.

Sin embargo, en la formación de imágenes de perfusión o permeabilidad, el modelo de perfusión de Meier y Zierler o los modelos de permeabilidad, tales como el modelo de Kety, se usan para describir los fenómenos de transporte de un agente de contraste en un vóxel. Este vóxel es un paralelepípedo rectangular cuya superficie cerrada está formada

por seis caras. Por lo tanto, en términos generales, no es posible definir de antemano una superficie de entrada para dicho vóxel no una superficie de salida, por lo que no es posible definir un flujo volumétrico total, no necesariamente

cero, $\Phi(t)$ para este vóxel, como requieren dichos modelos. Por el contrario, el teorema de divergencia de Green-Ostrogradsky para un flujo incomprensible implica que el flujo volumétrico total, entrante o saliente, a través de la superficie cerrada de dicho vóxel es cero.

Por tanto, el flujo volumétrico de plasma Φ^P del modelo de tipo Kety mencionado anteriormente no puede ser el flujo volumétrico de plasma (a través de la superficie cerrada) de un vóxel puesto que normalmente este no es cero. De un modo similar, no hay necesidad de estimar el flujo volumétrico de plasma (a través de la superficie cerrada) de un vóxel puesto que este es cero de acuerdo con la hipótesis del modelo de Meier y Zierler y el modelo de tipo Kety mencionado anteriormente. Se deduce que, en términos generales, todos estos modelos son inadecuados para describir los fenómenos de transporte un agente de contraste en un vóxel puesto que definen un solo flujo distinto de cero mientras que el flujo (a través de la superficie cerrada) de un vóxel es cero. En consecuencia, no pueden constituir modelos de perfusión o permeabilidad admisibles desde el punto de vista de la Cinemática de Fluidos.

En otras palabras, si Φ^P es de hecho un flujo en el sentido de la mecánica, entonces este se toma necesariamente a través de una superficie abierta del vóxel puesto que es generalmente distinto de cero. Entonces, puesto que esta superficie no está dada, definida, es decir, localizada en el espacio y en el tiempo, esta cantidad no será un flujo en el sentido de la mecánica. Como no se puede definir, debemos admitir que Φ^P , y más aún el BF del modelo de perfusión estándar, son todo menos flujos. En cualquier caso, la dimensión física de BF en el modelo de Meier y Zierler es T^{-1} , por lo que BF no puede ser un flujo volumétrico de dimensión L^3T^{-1} o un flujo de masas de dimensión MT^{-1} .

Sin embargo, ¿puede el modelo de tipo Kety mencionado anteriormente describir un flujo intravascular de un agente de contraste en un vóxel en determinados casos específicos?

Supongamos que el flujo en el vóxel es del tipo previsto por Meier y Zierler: flujo de tipo tubería que comprende una superficie de entrada Σ_E y una superficie de salida Σ_S . Este es típicamente el caso cuando el vóxel contiene únicamente un vaso sanguíneo cuya sección es pequeña en relación a las dimensiones del vóxel. Supongamos además que la dirección del flujo es conocida a priori.

¿Puede entonces aplicarse el modelo de tipo Kety? Sólo puede ser así sí, y solo sí, dichas superficies de entrada y de salida fueran conocidas y dadas a priori. De hecho, un flujo volumétrico en el sentido de la mecánica de fluidos se define a través de una superficie dada. Un flujo volumétrico a través de una superficie virtual no puede definirse puesto que la mecánica solo se ocupa de magnitudes físicas y, por lo tanto, reales. Sin embargo, en general, estas superficies de entrada y de salida no son conocidas a priori, o en cualquier caso no de una manera precisa (es decir, ni la posición ni la orientación de los vasos sanguíneos son conocidas, o al menos no conocidas de un modo preciso a priori) especialmente si solo hay disponibles imágenes de perfusión o permeabilidad que necesitan ser procesadas adecuadamente para extraer de ellas la información disponible. Por el contrario, desearíamos ser capaces de determinar a posteriori si estas superficies existen y, si lo hacen, determinar entonces sus orientaciones. Por lo tanto, el modelo de tipo Kety tampoco se aplica a un flujo de tipo tubería a menos que estas (es decir, las superficies Σ_E , Σ_S y Σ_R) se den a priori.

Supongamos ahora que la tubería y sus secciones de entrada y de salida se dan a priori. Entonces el modelo de tipo Kety no puede aplicarse, excepto en ciertos casos muy específicos, en concreto cuando dichas superficies de entrada y de salida están cada una situadas en al menos una de las seis caras del vóxel. De hecho, por un lado, los modelos de tipo Kety (o Meier y Zierler) asumen que las concentraciones del agente de contraste son espacialmente uniformes

en el entorno externo inmediato de las superficies de entrada y de salida, iguales a $c_a(t)$ y $c_v(t)$, respectivamente. Por otro lado, se miden las concentraciones supuestamente uniformes del agente de contraste en los seis vóxeles circundantes del vóxel actual. Sin embargo, estas concentraciones no son a priori iguales entre sí. Por lo que, si las superficies de entrada y de salida consisten en varias caras del vóxel, asumimos que las concentraciones son iguales, aunque experimentalmente no lo son necesariamente. Aquí existe una contradicción.

Por lo tanto, podemos ver que el modelo de tipo Kety puede aplicarse únicamente en el caso de flujo de tipo tubería y únicamente cuando dicha tubería es conocida a priori y cada una de sus secciones de entrada y de salida se encuentra únicamente sobre una de las seis caras del vóxel. Además, en virtud del principio de localidad de la física clásica, la

curva de concentración $c_a(t)$ debe tomarse en el entorno inmediatamente externo de la entrada de la tubería de acuerdo con Meier y Zierler. Sin embargo, asumiendo que dicha tubería existe, habitualmente este no es el caso, en

particular cuando se usa una función de entrada arterial global, separada del vóxel actual como se ha explicado previamente.

Por último, debemos tener en mente que la tubería de acuerdo con Meier y Zierler debe estar contenida en el vóxel en cuestión o más generalmente en el volumen elemental definido por la técnica de medición tomográfica adoptada.

- 5 En particular, la superficie Σ_R de la tubería debe estar contenida en el volumen del vóxel, por lo que el flujo a través de la superficie del vóxel sin Σ_E ni Σ_S es cero. Esto implica que la sección de la tubería-vasos debe ser más pequeña que las dimensiones del vóxel, lo que constituye una restricción que se rompe claramente para los grandes vasos, tales como arterias o venas, dado que las dimensiones típicas actuales de vóxeles están en el orden de un milímetro. Si este no es el caso, en otras palabras, si la sección de la tubería se distribuye sobre varios vóxeles circundantes, debe asumirse que el flujo es paralelo a las caras del vóxel (o incluso hipótesis más improbables) por lo que de nuevo el flujo a través de estas caras es cero. Sin embargo, esta condición geométrica tiene una probabilidad de cero.

10 Por lo tanto, el modelo de tipo Kety (e incluso más para el modelo de Meier y Zierler) es inadecuado para describir los fenómenos de transporte de un agente de contraste en los casos de interés principales. Lo mismo se aplica a otros modelos de perfusión conocidos, en particular los modelos usados en ASL, CTP y DSC-MR puesto que, en la medida en que definen únicamente una entrada o un "flujo" por vóxel, también asumen implícitamente un flujo de tipo tubería.

15 Lo mismo se aplica también a modelos de permeabilidad convencionales, tanto a los modelos usados en DCE-MR y DCE-CT como modelos de Kety estándar, modelos extendidos de Kety-Tofts-Kermode y St Lawrence y Lee, u otros modelos usados en SPECT y PET puesto que estos definen también un solo "flujo" (K^{Trans} para modelos de Kety y Kety-Tofts-Kermode, F modelo de Saint Lawrence y Lee y CBF en PET y SPECT) y están basado en una sola función de entrada arterial plasmática.

Por lo tanto, se entienden las limitaciones básicas subyacentes a los modelos de perfusión y permeabilidad conocidos: una aplicación incorrecta del principio de conservación de la masa a los sistemas virtuales, es decir, tuberías, en lugar de la aplicación correcta de este principio a los sistemas físicos dados a priori por técnicas de formación de imágenes tomográficas, es decir, los vóxeles.

- 25 La presente invención permite superar estas limitaciones y resolver los inconvenientes que surgen de adoptar métodos conocidos, proponiendo modelos, por ejemplo, modelos de perfusión o permeabilidad, derivados de, y que no contradice, la cinemática de fluidos.

Entre las numerosas ventajas conferidas por la invención, podemos mencionar, de una manera no limitante, el hecho de:

- 30 – principalmente reconciliar las técnicas de formación de imágenes de perfusión y permeabilidad con la mecánica de fluidos, en particular con el principio de localidad y el principio de conservación de la masa;
- principalmente unificar las técnicas de formación de imágenes de perfusión y permeabilidad en un solo marco teórico;
- 35 – hacer posible una estimación del flujo volumétrico y subvolúmenes en el sentido de la mecánica de fluidos y por tanto prevenir cualquier estimación dudosa del flujo sin superficie, tiempo de tránsito medio sin un punto de salida o punto de llegada e independientemente de la dimensión de los vóxeles (volúmenes elementales definidos por la técnica de medición tomográfica adoptada);
- hacer posible una mejor comprensión de los fenómenos vinculados a un flujo dentro de un sistema cinemático, tales como la circulación de la sangre dentro de un órgano, por ejemplo, por medio de formación de imágenes tomográficas (y en particular, formación de imágenes de perfusión y permeabilidad);
- 40 – conocer los límites de aplicación de un método de acuerdo con la invención especificando las hipótesis en las que se basa cualquier modelo rigurosamente probado;
- eliminar todas las hipótesis superfluas o indeseadas, tales como, por ejemplo, la hipótesis de LIT, que ignora los flujos intersticiales en los modelos de tipo Meier t Zierler y de tipo Ketys, etc.;
- 45 – no adoptar más conceptos virtuales oscuros o incluso dudosos, tales como funciones de entrada arterial y local, pero no localizar funciones de salida venosa, respuestas adicionales de impulso y distribución que las conecten, fenómenos de retraso y dispersión, etc.;
- eliminar numerosos problemas falsos como la determinación o estimación de funciones de entrada arterial o local o global, pero no localizar funciones de salida venosa, la gestión de los fenómenos de retraso y dispersión, volúmenes parciales, etc.;
- 50 – proporcionar estimaciones de cantidades de interés, tales como flujos volumétricos o subvolúmenes cuasi-absolutos de fluidos que transportan un agente de contraste, sea cual sea la técnica de formación de imágenes adoptada;
- definir modelos, tales como modelos de permeabilidad y perfusión tridimensionales simples y completos que no requieran ninguna introducción de cualquier cantidad externa;
- 55 – producir automáticamente estimaciones de la cantidad de interés, tales como flujos volumétricos o volúmenes, sin recurrir a ninguna intervención humana, a fin de aumentar la reproducibilidad y, por lo tanto, la fiabilidad en dicha estimación;

- hacer estimaciones comparables del mismo parámetro que se deriva de diferentes métodos de formación de imágenes, diferentes equipos o diferentes condiciones experimentales;
- facilitar los ensayos clínicos multicéntricos;
- 5 - facilitar y hacer posible estandarizar el posprocesamiento de datos tomográficos, tales como la segmentación de las diferentes partes de un órgano (por ejemplo, materia blanca y gris para el cerebro), la definición y segmentación de áreas patológicas (por ejemplo, el corazón y la penumbra isquémica en el caso de accidentes cerebrovasculares y tumores cancerosos) y el reconocimiento de enfermedades (por ejemplo, clasificación de los tumores cancerosos);
- 10 - producir y mostrar líneas de corriente, trayectorias, líneas de emisión o líneas de fluido, a fin de obtener nuevas técnicas de tractografía y angiografía dinámicas por tomografía utilizando un agente de contraste convencional;
- producir y mostrar nuevas cantidades de interés, tales como el tiempo que tardan los fluidos en viajar a lo largo de las trayectorias, velocidades, aceleraciones, sacudidas o chasquidos de partículas, etc.;
- acelerar considerablemente el proceso de diagnóstico, pronóstico, decisión sobre el tratamiento y atención al paciente;
- 15 - facilitar el diagnóstico y pronóstico del facultativo para el beneficio de los pacientes;
- permitir que la fisiopatología y la anatomopatología progresen sin problemas sobre la base de teorías fiables.

20 A la luz de esto, la invención prevé un método para estimar una cantidad de interés relativa a un flujo de un fluido en un sistema cinemático basado en señales experimentales entregadas por un sistema de medición tomográfico y relacionarla con las concentraciones de un agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados, implementándose dicho método mediante una unidad de procesamiento. De acuerdo con la invención, este método comprende una etapa para estimar dicha cantidad de interés a partir de un modelo cinemático y paramétrico que comprende una pluralidad de parámetros, incluyendo un flujo a través de una cara de uno de dichos volúmenes poliédricos dados.

25 De acuerdo con una realización preferida, la invención prevé que dicho modelo cinético puede comprender una pluralidad de parámetros, incluyendo un flujo a través de cada una de las caras de uno de dichos volúmenes poliédricos dados.

30 Para reducir el tiempo de procesamiento requerido para la estimación de la cantidad de interés, el modelo cinemático y paramétrico puede expresarse ventajosamente en forma de un modelo bilineal por partes en los flujos volumétricos a través de las caras de uno de dichos volúmenes y subvolúmenes poliédricos dados. La etapa para estimar dicha cantidad de interés puede por tanto incluir una etapa de estimar los parámetros del modelo por medio de un método de mínimos cuadrados lineal alternativo.

Para cuantificar la incertidumbre relativa a la estimación de la cantidad de interés o la adecuación del modelo cinético a los datos experimentales, el método puede incluir una etapa para producir una cantidad adicional asociada con la cantidad de interés estimada o asociada con dicho modelo cinético.

35 De acuerdo con una aplicación preferida, el flujo puede ser el de un fluido corporal en un órgano de interés.

40 De acuerdo con la invención, la cantidad de interés puede ser un flujo a través de una cara de un volumen poliédrico dado, un flujo por unidad de superficie, un subvolumen de dicho volumen poliédrico dado, un vector de velocidad de flujo, una velocidad de flujo, un tiempo de tránsito medio local desde un volumen poliédrico dado a uno de sus vecinos, un vector de aceleración de partículas, una aceleración de partículas, un vector de sacudida de partículas, una sacudida de partículas, un vector de chasquido de partículas, un chasquido de partículas, un flujo total cuadrático o absoluto o un flujo máximo cuadrático o absoluto. Dicha cantidad de interés estimada también puede ser un campo de flujos a través de las caras respectivas de volúmenes poliédricos dados, un campo de subvolúmenes de dichos volúmenes poliédricos dados, un campo de vectores de velocidad de flujo, un campo de velocidades de flujo, una posición de un punto material del fluido, un intervalo de tiempos de tránsito medios locales desde un volumen poliédrico dado hasta uno de sus vecinos, un campo de vectores de aceleración de partículas, un campo de aceleraciones de partículas, un campo de vectores de sacudidas de partículas, un campo de sacudidas de partículas, un campo de vectores de chasquidos de partículas, un campo de chasquidos de partículas, un campo de flujos totales absolutos o cuadráticos, un campo de flujos máximos absolutos o cuadráticos o un tiempo de propagación a lo largo de una trayectoria del flujo. En este caso, el método también puede comprender ventajosamente una etapa de estimar una trayectoria, una línea de corriente, una línea de emisión o una línea de fluido basado en un campo de vectores de velocidad previamente estimado.

55 Para facilitar las operaciones de procesamiento del dispositivo encargado de generar una estimación y de hecho poder exportar dicha estimación, un método para producir una estimación de una cantidad de interés de acuerdo con la invención también puede incluir una etapa de producir un contenido que represente dicha cantidad de interés, estando destinado dicho contenido a ser usado por un dispositivo de salida adecuado. Dicho método también puede incluir una etapa para entregar el contenido producido previamente.

Puesto que la invención hace posible estimar nuevas cantidades de interés, su segundo objetivo se refiere a un método de salida para dicha cantidad de interés relativo a un flujo de fluido corporal en un órgano basado en señales experimentales entregadas por un sistema de medición tomográfico y que se refieren a las concentraciones de un

5 agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados. Dicho método se implementa mediante un dispositivo de salida que comprende una interfaz hombre/máquina. En particular, ciertas cantidades de interés se asocian a partir de ahora respectivamente con una cara de un volumen poliédrico. Para dicha cantidad de interés, el método de salida incluye una etapa para generar, a través de dicha interfaz hombre/máquina, una representación de una cara de un volumen poliédrico en función del valor de la cantidad de interés para dicha cara. En una variación, la etapa de salida puede consistir en generar, mediante dicha interfaz hombre/máquina, una representación de una pluralidad de caras de un volumen poliédrico en función de los valores de la cantidad de interés para dichas caras. Esta etapa también puede consistir en generar, a través de dicha interfaz hombre/máquina, una representación de un volumen poliédrico en función del valor de una cantidad de interés asociada con una cara de un volumen poliédrico.

10 Para un vectorial cantidad de interés vectorial asociada con un volumen poliédrico, la etapa de salida puede consistir en generar una flecha cuya longitud sea proporcional a una norma de la cantidad vectorial asociada con dicho volumen y cuya dirección es la de dicha cantidad.

15 En una variación, dicha etapa puede consistir en generar una representación de un volumen poliédrico coloreado a partir de tres colores primarios cuyas intensidades respectivas dependen de los componentes de la cantidad vectorial asociada con dicho volumen.

20 Ventajosamente, un método de estimación de acuerdo con la invención puede incluir una etapa para generar una trayectoria, una línea de corriente, una línea de emisión o una línea de fluido. Para producir este nuevo artículo, un método de producción de acuerdo con la invención puede comprender una etapa para generar, mediante una interfaz hombre/máquina adecuada, una representación de un arco parametrizado correspondiente a la trayectoria o la línea de corriente o la línea de emisión o la línea de fluido. Además, una representación de una posición en el arco parametrizado puede colorearse en cualquier momento con un color dependiendo del valor de una cantidad de interés en ese momento. La invención también prevé que pueda producirse en cualquier momento una representación de la porción del arco parametrizado que ha viajado hasta ese momento.

25 La invención también prevé un nuevo método particular para ayudar a un facultativo a proporcionar un diagnóstico generando, mediante una interfaz hombre/máquina de un dispositivo de salida, una cantidad de interés relativa al flujo de fluido corporal en un órgano en base a las señales experimentales suministradas por un sistema de medición tomográfico y relacionadas con las concentraciones de un agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados. Dicho método incluye ventajosamente una etapa para generar, a través de dicha interfaz hombre/máquina, una representación coroplética de un volumen deformado por anamorfosis de acuerdo con dicha cantidad de interés.

30 Para poder implementar un método de estimación de acuerdo con la invención, este último se refiere a una unidad de procesamiento que comprende medios de almacenamiento, medios para comunicarse con el mundo exterior y medios de procesamiento. Los medios de comunicación de dicha unidad son capaces de recibir señales experimentales desde el mundo exterior entregadas por un sistema de medición tomográfico y relacionadas con las concentraciones de un agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados de un sistema cinemático. Los medios de almacenamiento comprenden instrucciones que pueden ejecutarse por los medios de procesamiento que implementan un método para estimar una cantidad de interés de acuerdo con la invención cuando los ejecutan.

35 La invención prevé que dicha unidad de procesamiento pueda cooperar con un dispositivo de salida para entregar a este último una cantidad de interés estimada posiblemente formateada en forma de un contenido.

40 En este contexto, dicho dispositivo de salida comprende medios de almacenamiento, una interfaz hombre/máquina y medios para comunicar con el mundo exterior en cooperación respectivamente con los medios de procesamiento. De acuerdo con la invención, los medios de comunicación son capaces de recibir desde el mundo exterior (por ejemplo desde una unidad de procesamiento) una cantidad de interés relacionada con un flujo de fluido corporal en un órgano basada en señales experimentales entregadas por un sistema de medición tomográfico y que se refieren a concentraciones de un agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados. La interfaz hombre/máquina de dicho dispositivo es capaz de generar para un usuario una representación de la cantidad de interés. Los medios de almacenamiento contienen instrucciones que pueden ejecutarse por los medios de procesamiento implementando un método de salida cuando los ejecuten.

45 Si una cantidad de interés - relativa a un flujo de fluido corporal en un órgano basada en señales experimentales entregadas por un sistema de medición tomográfico y relacionadas con las concentraciones de un agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados - se estima, después se formatea en forma de un contenido de acuerdo con la invención, los medios de comunicación de dicho dispositivo de salida son capaces de recibir dicho contenido desde el mundo exterior. Los medios de procesamiento del dispositivo están dispuestos para leer dicho contenido y controlar la interfaz hombre/máquina para que esta última genere la representación de la cantidad de interés.

50 También están previsto un sistema de análisis de formación de imágenes tomográficas que comprende una unidad de procesamiento y un dispositivo de salida, todos de acuerdo con la invención, cooperando dicho dispositivo de salida con dicha unidad de procesamiento.

55 Un método de estimación de acuerdo con la invención puede implementarse ventajosamente mediante la unidad de procesamiento por medio de un programa de ordenador ad hoc que puede ser operado por la unidad de procesamiento

y registrado en los medios de almacenamiento, cooperando con los medios de procesamiento de dicha unidad de procesamiento. Dicho programa contiene por tanto instrucciones que pueden ser ejecutadas por dichos medios de procesamiento, implementando el método de estimación cuando los ejecutan.

5 De un modo similar, la invención prevé un programa de ordenador que puede registrarse en los medios de almacenamiento, cooperando con los medios de procesamiento de un dispositivo de salida, conteniendo dicho programa instrucciones que pueden ejecutarse por dichos medios de procesamiento, implementando un método de producción de acuerdo con la invención cuando los ejecutan.

Características y ventajas adicionales de la invención surgirán a partir de la siguiente descripción y un examen de las figuras adjuntas, en donde:

- 10 - Las Figuras 1 y 2 (descritas previamente) muestran dos variaciones de realizaciones de un sistema de análisis de formación de imágenes de perfusión;
- Las Figuras 3 y 4 (descritas previamente) muestran respectivamente una imagen de perfusión, obtenida mediante un dispositivo de formación de imágenes de Resonancia Magnética Nuclear, de un corte de un cerebro humano antes de inyectar un agente de contraste y durante la circulación del mismo en los tejidos de dicho cerebro;
- 15 - Las Figuras 5a y 5b (descritas previamente) muestra una señal de perfusión típica $s(x, y, z, t)$ mediante resonancia magnética nuclear relacionada con un vóxel de un cerebro humano;
- La Figura 6 (descrita previamente) muestra una curva de concentración típica $c(x, y, z, t)$ de un agente de contraste circulando dentro de un vóxel de un cerebro humano;
- La Figura 7 (descrita previamente) muestra una función de entrada arterial típica $c_a(t)$;
- 20 - La Figura 8 muestra un ejemplo de una salida gráfica, entregada por un dispositivo de salida conocido, de una estimación del parámetro CBF , de acuerdo con el estado de la técnica, en forma de un mapa coroplético;
- La Figura 9a muestra un ejemplo de una salida gráfica, entregada por un dispositivo de salida de acuerdo con la invención, de una estimación de flujo de plasma a través de una cara orientada para un conjunto de vóxeles de interés;
- 25 - La Figura 9b muestra un ejemplo de una salida gráfica, entregada por un dispositivo de salida de acuerdo con la invención, de una estimación de seis flujos de plasma a través de cada una de las seis caras orientadas para un conjunto de vóxeles de interés;
- La Figura 10 muestra un ejemplo de una salida gráfica, entregada por un dispositivo de salida de acuerdo con la invención, de la estimación de los volúmenes de plasma para un conjunto de vóxeles de interés;
- 30 - La Figura 11 muestra un ejemplo de una salida gráfica, entregada por un dispositivo de salida de acuerdo con la invención, de la estimación de las velocidades de plasma para un conjunto de vóxeles de interés;
- La Figura 12 muestra un ejemplo de una salida gráfica, entregada por un dispositivo de salida de acuerdo con la invención, de la estimación de un campo de vectores de velocidad de plasma para un conjunto de vóxeles de interés.

35 Como un ejemplo de una aplicación preferida y de acuerdo con la invención, comenzaremos a establecer los nuevos modelos estándar locales de las cinéticas de agentes de contraste puramente intravasculares para cualquier técnica de medición tomográfica de agentes de contraste.

40 Como se ha indicado previamente, deben identificarse las superficies abiertas sobre el vóxel a priori para definir los flujos asociados no necesariamente nulos. Cualquier superficie puede identificarse a priori pero, así como el vóxel es la unidad de volumen, también son sus caras las unidades de superficie en nuestro problema. Por lo tanto,

consideremos las seis caras $F_i, i=1,6$ del vóxel. Démosles a todas una orientación de salida.

$\Phi_i^v(t) = \iint_{F_i} \vec{v}(x, y, z, t) \cdot \vec{d\Sigma}$ será el flujo volumétrico total a través de la cara orientada F_i en el momento t . Aplicando el teorema de divergencia de Green-Ostrogradsky para un flujo y actividad incomprensibles, el flujo

volumétrico total a través de la superficie cerrada del vóxel $\Sigma = \bigcup_{i=1}^6 F_i$ se escribe en el momento t como:

$$\Phi_{\Sigma}^v(t) = \iint_{\Sigma} \vec{v}(x, y, z, t) \cdot \vec{d\Sigma} = \sum_{i=1}^6 \iint_{F_i} \vec{v}(x, y, z, t) \cdot \vec{d\Sigma} = \sum_{i=1}^6 \Phi_i^v(t) = 0$$

45 Además, también tenemos $\Phi_i^v(t) = \Phi_i^{IF}(t) + \Phi_i^{EF}(t) + \Phi_i^{BV}(t) \cdot c(t)$ será la concentración de masa del agente

de contraste en el vóxel actual, V^p el subvolumen de plasma en este vóxel, $c_i(t), i=1,6$ las concentraciones de masa en los seis vóxeles que rodean al vóxel actual que comparten con el su cara F_i respectivamente y por último $V_i^p, i=1,6$ los subvolumenes de plasma respectivos en estos vóxeles circundantes.

El equilibrio de masas del agente de contraste en el volumen del vóxel de la medición V delimitado por Σ se realiza de la manera anterior. Indicando $m_i(t)$ la masa señalada del agente de contraste que sale a través de la cara F_i en el intervalo de tiempo $[t, t + \partial t]$, tenemos:

$$\partial m(t) = V \cdot \partial c(t) = - \sum_{i=1}^6 m_i(t)$$

Por otra parte, asumiendo que como anteriormente el agente de contraste está diluido uniformemente en el fluido que lo está transportando, en concreto el plasma, por lo que la masa es proporcional al volumen, tenemos:

$$m_i(t) = V_i(t) \cdot c_i^S(t) = c_i^S(t) \cdot \Phi_i^p(t) \cdot \partial t$$

donde $V_i(t)$ es el subvolumen señalado de fluido de plasma que sale a través de la cara F_i en el intervalo de tiempo $[t, t + \partial t]$, $\Phi_i^p(t)$ es su flujo volumétrico y $c_i^S(t)$ la concentración de masa en plasma del agente de contraste en el entorno inmediato de F_i .

Todas las superficies que están orientadas como salientes, el flujo a través de una cara F_i de un vóxel es igual al opuesto del flujo a través de la misma cara para el vóxel colindante que comparte esta cara con este vóxel:

$$\Phi_i(t)_{\text{colindante}} = -\Phi_i(t)_{\text{actual}}$$

Como se ha descrito previamente, el modelo cinético local está condicionado a las seis direcciones generales del flujo a través de cada una de las seis caras o, de manera equivalente, a los signos de los seis flujos volumétricos a través de dichas caras. Las concentraciones de masa salientes del agente de contraste en las caras F_i se escriben por tanto para $i=1,6$:

$$c_i^S(t) = \begin{cases} c(t)V/V^p & \text{iff } \Phi_i^p(t) \geq 0 \\ c_i(t)V/V_i^p & \text{iff } \Phi_i^p(t) < 0 \end{cases}$$

Por lo tanto, el modelo cinético local se escribe como

$$\frac{\partial c}{\partial t}(t) = -\frac{1}{V} \cdot \sum_{i=1}^6 \Phi_i^p(t) \cdot c_i^S(t)$$

Si asumimos que el flujo es permanente únicamente durante la duración de la adquisición de señal D , en concreto $\forall i \forall t \in [0, D]$, $\Phi_i^p(t) \equiv \Phi_i^p$, entonces tenemos un primer modelo cinético local con siete compartimentos:

$$\frac{\partial c}{\partial t}(t) = -\frac{1}{V} \cdot \sum_{i=1}^6 \Phi_i^p \cdot c_i^S(t) = -\sum_{i=1}^6 \Phi_i^p \cdot \begin{cases} c(t)/V^p & \text{iff } \Phi_i^p(t) \geq 0 \\ c_i(t)/V_i^p & \text{iff } \Phi_i^p(t) < 0 \end{cases}$$

cuyos parámetros son, en términos generales, los seis flujos volumétricos de plasma $\Phi_j^p, j=1,6$ y los siete

subvolúmenes de plasma $V_i^P, i = 1, 6$ y V^P . Además, si asumimos que el flujo es siempre permanente, en

concreto $\forall i \forall t, \Phi_i^P(t) \equiv \Phi_i^P$, y no infinitamente comprensible, entonces el flujo de plasma total $\sum_{i=1}^6 \Phi_i^P$ es necesariamente idénticamente cero puesto que el vóxel no puede llenarse o vaciarse indefinidamente. Por lo tanto, tenemos solo cinco flujos libres de plasma, y un segundo modelo cinético local con siete compartimentos se escribe,

5 por ejemplo, si eliminamos Φ_6^P :

$$\frac{\partial c}{\partial t}(t) = -\frac{1}{V} \cdot \sum_{i=1}^5 \Phi_i^P \cdot c_i^S(t) + \frac{1}{V} \cdot c_6^S(t) \cdot \sum_{i=1}^5 \Phi_i^P$$

Los parámetros de este modelo son, en términos generales, los cinco flujos volumétricos de plasma $\Phi_i^P, i = 1, 5$ y

los siete subvolúmenes de plasma $V_i^P, i = 1, 6$ y V^P .

10 Este segundo modelo se refiere a un flujo permanente en un vóxel mientras que el modelo de tipo Kety, según hemos establecido en base a la cinemática de fluidos, se refiere a un flujo en una tubería cuya dirección global es conocida

a priori, por ejemplo $\Phi_1^P < 0$. De hecho, si el vóxel tiene únicamente dos vóxeles colindantes $i = 1, 2$, podríamos tener muy bien $c_1^S(t) = c_1(t)V/V_1^P$ puesto que $\Phi_1^P < 0$ y $c_2^S(t) = c(t)V/V^P$ puesto que $\Phi_2^P = -\Phi_1^P > 0$, por lo que:

$$\frac{\partial c}{\partial t}(t) = -c_1(t)\Phi_1^P/V_1^P + c(t)\Phi_1^P/V^P = -\Phi_1^P \left[c_1(t)/V_1^P - c(t)/V^P \right]$$

15 Estos dos modelos locales son relevantes a priori. Si se asume que el flujo es permanente únicamente durante la

duración de la adquisición, el valor absoluto del flujo de plasma total $\left| \sum_{i=1}^6 \Phi_i^P \right|$ es una cantidad de interés que proporciona una medición de la no estacionalidad del flujo para cada vóxel de interés.

20 Los modelos locales establecidos previamente son todos también válidos para agentes de contraste puramente extravasculares como también para agentes de contraste puramente intravasculares: si el agente de contraste se transporta únicamente por el intersticio y se diluye uniformemente en el mismo, es suficiente reemplazar los flujos volumétricos y los subvolúmenes de plasma son sus equivalentes intersticiales. Por tanto, el primer modelo local de cinemáticas de un agente de contraste puramente extravascular se escribe por ejemplo como:

$$\frac{\partial c}{\partial t}(t) = -\frac{1}{V} \cdot \sum_{i=1}^6 \Phi_i^I \cdot c_i^S(t) = -\sum_{i=1}^6 \Phi_i^I \cdot \begin{cases} c(t)/V^I & \text{ssi } \Phi_i^I(t) \geq 0 \\ c_i(t)/V_i^I & \text{ssi } \Phi_i^I(t) < 0 \end{cases}$$

cuyos parámetros son, en términos generales, los seis flujos volumétricos intersticiales $\Phi_i^I, i = 1, 6$ y los siete

25 subvolúmenes intersticiales $V_i^I, i = 1, 6$ y V^I .

Más precisamente y sin pérdida de generalidad, indicemos ahora un a vóxel mediante sus coordenadas enteras

(i, j, k) en el marco de referencia galileano $(O, \vec{x}, \vec{y}, \vec{z})$. Por tanto indicamos $c_{i,j,k}(t)$ como la concentración de masa del agente de contraste en este vóxel y $V_{i,j,k}$ como el subvolumen, plasmático en la formación de imágenes intravasculares o intersticial en la formación de imágenes extravasculares, en el vóxel.

30 Ahora orientamos las seis caras del vóxel y el flujo correspondiente a los largos de los ejes del marco de referencia

$(O, \vec{x}, \vec{y}, \vec{z})$ y los indicamos por sus coordenadas semi enteras $(i - \frac{1}{2}, j, k)$, $(i + \frac{1}{2}, j, k)$, $(i, j - \frac{1}{2}, k)$,

$(i, j + \frac{1}{2}, k)$, $(i, j, k - \frac{1}{2})$ y $(i, j, k + \frac{1}{2})$. Por ejemplo, indicamos $\Phi_{i+\frac{1}{2},j,k}$ como el flujo volumétrico estacionario a través de la cara del vóxel con las coordenadas (i, j, k) orientadas como salientes de acuerdo con el vector \vec{X} y $\Phi_{i-\frac{1}{2},j,k}$, el flujo a través de la cara opuesta al vóxel que se orienta de acuerdo con el mismo vector \vec{X} , etc.

De este modo, el flujo a través de la superficie orientada como saliente de acuerdo con el vector \vec{X} para el vóxel con

5 las coordenadas $(i-1, j, k)$ es de hecho $\Phi_{(i-1)+\frac{1}{2},j,k} = \Phi_{i-\frac{1}{2},j,k}$ de acuerdo con la condición $\Phi_i(t)_{\text{colindante}} = -\Phi_i(t)_{\text{actual}}$. En concreto $\alpha_{i,j,k} = 1/V_{i,j,k}$ y

$$\left\{ \begin{array}{l} \mathbf{c}_{i+\frac{1}{2},j,k}^S(t) = \begin{cases} \mathbf{c}_{i,j,k}(t)V\alpha_{i,j,k} & \text{iff } \Phi_{i+\frac{1}{2},j,k}(t) \geq 0 \\ \mathbf{c}_{i+1,j,k}(t)V\alpha_{i+1,j,k} & \text{iff } \Phi_{i+\frac{1}{2},j,k}(t) < 0 \end{cases} \\ \mathbf{c}_{i-\frac{1}{2},j,k}^S(t) = \begin{cases} \mathbf{c}_{i,j,k}(t)V\alpha_{i,j,k} & \text{iff } \Phi_{i-\frac{1}{2},j,k}(t) < 0 \\ \mathbf{c}_{i-1,j,k}(t)V\alpha_{i-1,j,k} & \text{iff } \Phi_{i-\frac{1}{2},j,k}(t) \geq 0 \end{cases} \\ \mathbf{c}_{i,j+\frac{1}{2},k}^S(t) = \begin{cases} \mathbf{c}_{i,j,k}(t)V\alpha_{i,j,k} & \text{iff } \Phi_{i,j+\frac{1}{2},k}(t) \geq 0 \\ \mathbf{c}_{i,j+1,k}(t)V\alpha_{i,j+1,k} & \text{iff } \Phi_{i,j+\frac{1}{2},k}(t) < 0 \end{cases} \\ \mathbf{c}_{i,j-\frac{1}{2},k}^S(t) = \begin{cases} \mathbf{c}_{i,j,k}(t)V\alpha_{i,j,k} & \text{iff } \Phi_{i,j-\frac{1}{2},k}(t) < 0 \\ \mathbf{c}_{i,j-1,k}(t)V\alpha_{i,j-1,k} & \text{iff } \Phi_{i,j-\frac{1}{2},k}(t) \geq 0 \end{cases} \\ \mathbf{c}_{i,j,k+\frac{1}{2}}^S(t) = \begin{cases} \mathbf{c}_{i,j,k}(t)V\alpha_{i,j,k} & \text{iff } \Phi_{i,j,k+\frac{1}{2}}(t) \geq 0 \\ \mathbf{c}_{i,j,k+1}(t)V\alpha_{i,j,k+1} & \text{iff } \Phi_{i,j,k+\frac{1}{2}}(t) < 0 \end{cases} \\ \mathbf{c}_{i,j,k-\frac{1}{2}}^S(t) = \begin{cases} \mathbf{c}_{i,j,k}(t)V\alpha_{i,j,k} & \text{iff } \Phi_{i,j,k-\frac{1}{2}}(t) < 0 \\ \mathbf{c}_{i,j,k-1}(t)V\alpha_{i,j,k-1} & \text{iff } \Phi_{i,j,k-\frac{1}{2}}(t) \geq 0 \end{cases} \end{array} \right.$$

Con esta nueva convención para la orientación, el primer modelo cinético local

$$\frac{\partial \mathbf{c}}{\partial t}(t) = -\frac{1}{V} \cdot \sum_{i=1}^6 \Phi_i^P \cdot \mathbf{c}_i^S(t) = -\sum_{i=1}^6 \Phi_i^P \cdot \begin{cases} \mathbf{c}(t)/V^P & \text{iff } \Phi_i^P(t) > 0 \\ \mathbf{c}_i(t)/V_i^P & \text{iff } \Phi_i^P(t) < 0 \end{cases}$$

10 debe reescribirse como

$$\frac{\partial \mathbf{c}_{i,j,k}}{\partial t}(t) = -\frac{1}{V} \cdot \left\{ \begin{array}{l} \Phi_{i+\frac{1}{2},j,k} \mathbf{c}_{i+\frac{1}{2},j,k}^S(t) - \Phi_{i-\frac{1}{2},j,k} \mathbf{c}_{i-\frac{1}{2},j,k}^S(t) + \\ \Phi_{i,j+\frac{1}{2},k} \mathbf{c}_{i,j+\frac{1}{2},k}^S(t) - \Phi_{i,j-\frac{1}{2},k} \mathbf{c}_{i,j-\frac{1}{2},k}^S(t) + \\ \Phi_{i,j,k+\frac{1}{2}} \mathbf{c}_{i,j,k+\frac{1}{2}}^S(t) - \Phi_{i,j,k-\frac{1}{2}} \mathbf{c}_{i,j,k-\frac{1}{2}}^S(t) \end{array} \right\}$$

para cada uno de los vóxeles de coordenadas (i, j, k) que tienen seis vóxeles colindantes, que llamaremos vóxeles interiores. De un modo similar, si se eliminan los flujos $\Phi_{i,j,k+\frac{1}{2}}$, el segundo modelo cinético local

$$\frac{\partial \mathbf{c}}{\partial t}(t) = -\frac{1}{V} \cdot \sum_{i=1}^5 \Phi_i^p \cdot \mathbf{c}_i^S(t) + \frac{1}{V} \cdot \mathbf{c}_6^S(t) \cdot \sum_{i=1}^5 \Phi_i^p$$

5 debe reescribirse como

$$\frac{\partial \mathbf{c}_{i,j,k}}{\partial t}(t) = -\frac{1}{V} \cdot \left[\begin{array}{l} \Phi_{i+\frac{1}{2},j,k} \mathbf{c}_{i+\frac{1}{2},j,k}^S(t) - \Phi_{i-\frac{1}{2},j,k} \mathbf{c}_{i-\frac{1}{2},j,k}^S(t) + \\ \Phi_{i,j+\frac{1}{2},k} \mathbf{c}_{i,j+\frac{1}{2},k}^S(t) - \Phi_{i,j-\frac{1}{2},k} \mathbf{c}_{i,j-\frac{1}{2},k}^S(t) + \\ \left(\Phi_{i,j,k-\frac{1}{2}} - \Phi_{i+\frac{1}{2},j,k} + \Phi_{i-\frac{1}{2},j,k} - \Phi_{i,j+\frac{1}{2},k} + \Phi_{i,j-\frac{1}{2},k} \right) \mathbf{c}_{i,j,k+\frac{1}{2}}^S(t) - \\ \Phi_{i,j,k-\frac{1}{2}} \mathbf{c}_{i,j,k-\frac{1}{2}}^S(t) \end{array} \right]$$

o como

$$\frac{\partial \mathbf{c}_{i,j,k}}{\partial t}(t) = -\frac{1}{V} \cdot \left\{ \begin{array}{l} \Phi_{i+\frac{1}{2},j,k} \left[\mathbf{c}_{i+\frac{1}{2},j,k}^S(t) - \mathbf{c}_{i,j,k+\frac{1}{2}}^S(t) \right] - \Phi_{i-\frac{1}{2},j,k} \left[\mathbf{c}_{i-\frac{1}{2},j,k}^S(t) - \mathbf{c}_{i,j,k+\frac{1}{2}}^S(t) \right] + \\ \Phi_{i,j+\frac{1}{2},k} \left[\mathbf{c}_{i,j+\frac{1}{2},k}^S(t) - \mathbf{c}_{i,j,k+\frac{1}{2}}^S(t) \right] - \Phi_{i,j-\frac{1}{2},k} \left[\mathbf{c}_{i,j-\frac{1}{2},k}^S(t) - \mathbf{c}_{i,j,k+\frac{1}{2}}^S(t) \right] - \\ \Phi_{i,j,k-\frac{1}{2}} \left[\mathbf{c}_{i,j,k-\frac{1}{2}}^S(t) - \mathbf{c}_{i,j,k+\frac{1}{2}}^S(t) \right] \end{array} \right\}$$

10 Para vóxeles exteriores, en concreto aquellos que tienen más de cinco vóxeles colindantes, hay dos escenarios posibles:

- o bien sabemos a priori, por ejemplo gracias a la anatomía, que todos los flujos a través de cada una de las caras donde el vóxel exterior no tiene ningún vecino son necesariamente cero. A estos vóxeles interiores les llamamos vóxeles fronterizos. En este caso tenemos ecuaciones similares a aquellas para los vóxeles interiores pero con ciertos flujos nulos. Por ejemplo, para un vóxel fronterizo sin ningún vecino $(i-1, j, k)$, $(i, j-1, k)$ y $(i, j, k-1)$ (es decir, situado en una esquina del volumen mostrado en la imagen), tendremos, por ejemplo, la ecuación de forma reducida para el segundo modelo local

15

$$\frac{\partial c_{i,j,k}}{\partial t}(t) = -\frac{1}{V} \cdot \left[\begin{array}{c} \Phi_{i+\frac{1}{2},j,k} c_{i+\frac{1}{2},j,k}^S(t) + \Phi_{i,j+\frac{1}{2},k} c_{i,j+\frac{1}{2},k}^S(t) - \\ \left(\Phi_{i+\frac{1}{2},j,k} + \Phi_{i,j+\frac{1}{2},k} \right) c_{i,j,k}^S(t) \end{array} \right]$$

- o al menos un flujo a través de una cara donde el vóxel exterior no tienen ningún vóxel colindante no es necesariamente nulo o al menos conocido a priori. En este caso, no hay ninguna ecuación para este vóxel exterior puesto que el sistema de ecuaciones resultante sería entonces indeterminado. Sólo la concentración del agente

5 de contraste $c_{i,j,k}(t)$ en este vóxel se incluiría en el sistema de ecuaciones, como vóxeles colindantes de este vóxel, interiores o fronterizos. Por lo tanto, estos vóxeles exteriores no fronterizos desempeñan la función de entradas o salidas en el sistema cinemático. Puede decirse que son, para todo el sistema cinemático representado, los análogos tridimensionales de las funciones de entrada arterial y funciones de salida venosa para cada vóxel de los modelos de perfusión y permeabilidad del estado de la técnica.

10 Para los dos modelos locales descritos previamente, las ecuaciones locales para todos los vóxeles interiores y fronterizos con flujos volumétricos fijos constituyen un primer orden sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no homogéneas, lineales, de primer orden con coeficientes constantes. Esto puede ponerse en el formato de una matriz

$$\frac{\partial \mathbf{c}}{\partial t}(t) = \mathbf{A} \cdot \mathbf{c}(t) + \mathbf{b}_E(t) \quad \text{donde } \mathbf{c}(t) \text{ es el vector de todas las concentraciones en el momento } t \text{ en los vóxeles}$$

interiores o fronterizos, $\mathbf{b}_E(t)$ es el vector correspondiente para los vóxeles exteriores no fronterizos y \mathbf{A} es una
15 matriz simétrica dispersa cuyos coeficientes dependen de los flujos volumétricos, subvolúmenes y geometría del volumen representado. La solución analítica de este sistema con condición inicial $\mathbf{c}(t_0) = \mathbf{c}_0$ se da mediante:

$$\mathbf{c}(t) = e^{\mathbf{A}(t-t_0)} \cdot \mathbf{c}_0 + e^{\mathbf{A}(t-t_0)} \cdot \int_{t_0}^t e^{-\mathbf{A}(\tau-t_0)} \cdot \mathbf{b}_E(\tau) d\tau$$

En particular, si $\mathbf{c}_0 = \mathbf{0}$, tenemos:

$$\mathbf{c}(t) = e^{\mathbf{A}(t-t_0)} \cdot \int_{t_0}^t e^{-\mathbf{A}(\tau-t_0)} \cdot \mathbf{b}_E(\tau) d\tau = \int_{t_0}^t e^{\mathbf{A}(t-\tau)} \cdot \mathbf{b}_E(\tau) d\tau = e^{\mathbf{A}t} \otimes \mathbf{b}_E$$

20 Reconocemos un modelo cinético global monoexponencial e integral de tipo Kety, pero con una estructura de matriz y tridimensional.

Estas soluciones analíticas constituyen respectivamente los dos modelos globales de las cinéticas de agentes de contraste puramente intravasculares o puramente extravasculares de acuerdo con la invención, según se deduce mediante la aplicación estricta del principio de conservación de la masa.

25 A diferencia de los modelos del estado de la técnica que describen las cinéticas de un agente de contraste en cada vóxel de un modo completamente independiente de los otros vóxeles, como si no hubiera circulación de un vóxel a otro sino únicamente a través de funciones de salida venosa y de entrada arterial oscuras y virtuales locales pero no localizadas, los modelos local y global de acuerdo con la invención se basan en el principio de localidad de la física clásica que estipula que un sistema únicamente está condicionado por su entorno inmediato y que en consecuencia la circulación en un vóxel sucede necesariamente a través de los seis vóxeles colindantes de dicho vóxel (a lo sumo).
30 En otras palabras, para utilizar la terminología establecida, dichos modelos están basados en el hecho de que la entrada arterial y la salida venosa de un vóxel puede de hecho consistir únicamente en las curvas de concentración en los seis vóxeles colindantes. En resumen, quien dice vóxel dice seis caras, por lo tanto seis flujos (a través de cada cara de dicho vóxel) y por lo tanto seis funciones de entrada arterial (FEA) o funciones de salida venosa (FSV).

35 En términos generales, la invención se aplica a cualquier pavimento por volúmenes poliédricos del volumen representado. Por lo tanto, tenemos al menos cuatro flujos y cuatro FEA/FSV por poliedro en el caso de un volumen tetraédrico que comprende cuatro caras planas.

Mientras que los modelos del estado de la técnica son meramente modelos de perfusión y permeabilidad en cada elemento volumétrico local, tal como un vóxel paralelepípedo, de modo que no sería cierto referirse a ellos como que

tienen una dimensión espacial, los modelos cinéticos globales de acuerdo con la invención describen la circulación en todo el volumen tridimensional de interés determinado por todos estos elementos volumétricos. Por lo tanto, la invención finalmente permite la implementación de técnicas de tomografía utilizando un agente de contraste tridimensional.

- 5 Examinemos ahora el caso general de las cinemáticas de un agente de contraste intravascular y extravascular. Justo después de su inyección, el agente de contraste es transportado inicialmente por el plasma intravascular según pasa en primer lugar a un volumen poliédrico (por ejemplo un vóxel). Posteriormente, su concentración en plasma disminuye por excreción aunque parte de este pasa desde el medio intravascular al medio extravascular, es decir, en el fluido intersticial. En primer lugar, tenemos por tanto una fase intravascular donde el fluido que transporta el agente de contraste es plasma (*wash-in*), seguido de una fase extravascular donde el fluido que transporta el agente de contraste se convierte en el intersticio (*wash-out*), seguido posiblemente de una fase en la que parte del agente de contraste pasa de nuevo desde el entorno extravascular hacia el entorno intravascular.

Aún tenemos $\partial m(t) = V \cdot \partial c(t) = -\sum_{i=1}^6 m_i(t)$ pero ahora con $m_i(t) = m_i^p(t) + m_i^l(t)$ donde $m_i^l(t)$ es la masa del agente de contraste transportada por el intersticio que sale a través de la cara F_i durante el lapso de tiempo

- 15 $[t, t + \partial t]$. Aún tenemos $m_i^p(t) = c_i^{SP}(t) \cdot \Phi_i^p(t) \cdot \partial t$ y $c_i^{SP}(t) = \begin{cases} c^p(t) & \text{iff } \Phi_i^p(t) \geq 0 \\ c_i^p(t) & \text{iff } \Phi_i^p(t) < 0 \end{cases}$ si el agente de contraste está diluido uniformemente en el plasma. De un modo similar $m_i^l(t) = c_i^{SI}(t) \cdot \Phi_i^l(t) \cdot \partial t$ con $c_i^{SI}(t) = \begin{cases} c^l(t) & \text{iff } \Phi_i^l(t) > 0 \\ c_i^l(t) & \text{iff } \Phi_i^l(t) < 0 \end{cases}$ si el agente de contraste también está diluido uniformemente en el intersticio.

En el momento t , la masa total del agente de contraste en el vóxel es $m(t) = c(t)V = m^p(t) + m^l(t) = c^p(t)V^p + c^l(t)V^l$.

- 20 Ignorando el volumen de los vasos en comparación con los volúmenes intravascular y extravascular, tenemos $V = V^{IF} + V^{EF} = V^p(t) + V^c(t) + V^l(t) + V^{EC}(t)$ donde $V^l(t)$ es el subvolumen intersticial y $V^{EC}(t)$ es el subvolumen celular extravascular.

Asumiendo las que las funciones volumétricas de hematocrito $V^c(t)/V^l \equiv \rho^p$ e intersticiales $V^{EC}(t)/V^{EF} \equiv \rho^l$ son constantes, tenemos

- 25
$$\begin{cases} c^p(t) = [c(t)V - c^l(t)V^l] / [V - V^l / (1 - \rho^l)] / (1 - \rho^p) \\ c_i^p(t) = [c_i(t)V - c_i^l(t)V_i^l] / [V - V_i^l / (1 - \rho^l)] / (1 - \rho^p) \end{cases}$$

por lo que tenemos el primer modelo cinético local

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial t}(t) &= -\frac{1}{V} \sum_{i=1}^6 c_i^{SP}(t) \Phi_i^p(t) + c_i^{SI}(t) \Phi_i^l(t) = \\ &= -\frac{1}{V} \sum_{i=1}^6 \Phi_i^p(t) \begin{cases} c^p(t) & \text{ssi } \Phi_i^p(t) \geq 0 \\ c_i^p(t) & \text{ssi } \Phi_i^p(t) < 0 \end{cases} + \Phi_i^l(t) \begin{cases} c^l(t) & \text{iff } \Phi_i^l(t) \geq 0 \\ c_i^l(t) & \text{iff } \Phi_i^l(t) < 0 \end{cases} = \\ &= -\frac{1}{V} \sum_{i=1}^6 \Phi_i^p(t) \begin{cases} [c(t)V - c^l(t)V^l] / [V - V^l / (1 - \rho^l)] / (1 - \rho^p) & \text{iff } \Phi_i^p(t) \geq 0 \\ [c_i(t)V - c_i^l(t)V_i^l] / [V - V_i^l / (1 - \rho^l)] / (1 - \rho^p) & \text{iff } \Phi_i^p(t) < 0 \end{cases} + \Phi_i^l(t) \begin{cases} c^l(t) & \text{iff } \Phi_i^l(t) \geq 0 \\ c_i^l(t) & \text{iff } \Phi_i^l(t) < 0 \end{cases} \end{aligned}$$

Asumiendo que el flujo siempre es permanente, los flujos volumétricos intersticial y plasmático totales se anulan entre sí y tendremos únicamente cinco flujos volumétricos de plasma y cinco flujos volumétricos intersticiales libres,

satisfaciendo, por ejemplo, si eliminamos los seis flujos volumétricos, el segundo modelo cinemático local:

$$\frac{\partial \mathbf{c}}{\partial t}(t) = -\frac{1}{V} \sum_{i=1}^6 \mathbf{c}_i^{\text{SP}}(t) \Phi_i^{\text{P}}(t) + \mathbf{c}_i^{\text{SI}}(t) \Phi_i^{\text{I}}(t) =$$

$$-\frac{1}{V} \sum_{i=1}^5 \mathbf{c}_i^{\text{SP}}(t) \Phi_i^{\text{P}}(t) + \mathbf{c}_i^{\text{SI}}(t) \Phi_i^{\text{I}}(t) + \frac{1}{V} \mathbf{c}_6^{\text{SP}}(t) \sum_{i=1}^5 \Phi_i^{\text{P}}(t) + \frac{1}{V} \mathbf{c}_6^{\text{SI}}(t) \sum_{i=1}^5 \Phi_i^{\text{I}}(t)$$

5 Nótese que en todos los casos, las ecuaciones ahora incluyen las curvas de concentración de masas intersticiales (o plasmáticas) desconocidas en los vóxeles. En términos generales, es por tanto necesario añadir información o ecuaciones que hagan posible separar los componentes plasmáticos e intersticiales. Ya que todo lo que tenemos que hacer aquí es expresar el principio de conservación de la masa, no iremos más allá.

10 Sin embargo, los modelos de las cinéticas de agentes de contraste puramente extravasculares descritos previamente pueden aplicarse a datos de formación de imágenes de permeabilidad (por ejemplo, DCE-MR) desde el momento en que pueden separarse las fases intravascular y extravascular. Este es el caso, por ejemplo, para órganos que tienen una barrera intra/extravascular, tales como el cerebro. De hecho, el final de la fase intravascular puede determinarse como el tiempo más corto t en el que las curvas de concentración, siempre que no se rompa la barrera, vuelven a cero. Entonces podemos aplicar un modelo de cinemática extravascular a las curvas de concentración donde hay una ruptura de la barrera en el intervalo de tiempo $[t, +\infty]$ para determinar los flujos y subvolúmenes extravasculares.

15 En cualquier caso, siempre podemos dejar de intentar separar los componentes intravasculares y extravasculares y trabajar con el plasma compuesto y los subvolúmenes y flujos intersticiales $\Phi_i^{\text{P}\cup\text{I}}$ y $V_i^{\text{P}\cup\text{I}}$ que, bajo las mismas hipótesis de antes, satisfacen, por ejemplo, el primer modelo cinemático local

$$\frac{\partial \mathbf{c}}{\partial t}(t) = -\frac{1}{V} \sum_{i=1}^6 \Phi_i^{\text{P}\cup\text{I}} \mathbf{c}_i^{\text{S}}(t)$$

con $\mathbf{c}_i^{\text{S}}(t) = \begin{cases} \mathbf{c}(t)V / V_i^{\text{P}\cup\text{I}} & \text{iff } \Phi_i^{\text{P}\cup\text{I}}(t) \geq 0 \\ \mathbf{c}_i(t)V / V_i^{\text{P}\cup\text{I}} & \text{iff } \Phi_i^{\text{P}\cup\text{I}}(t) < 0 \end{cases}$. Asumiendo que las fracciones volumétricas de hematocrito e

20 intersticial son constantes en el espacio, los subvolúmenes compuestos $V_i^{\text{P}\cup\text{I}}$ son constantes de principio a fin por lo que solo es necesario estimar los flujos volumétricos $\Phi_i^{\text{P}\cup\text{I}}$.

La invención nos permite estimar los parámetros de los modelos cinéticos tridimensionales descritos previamente, en concreto los flujos volumétricos $\Phi = \{\Phi_{\dots}\}$, los subvolúmenes de fluido que transporta el agente de contraste o

25 sus inversos $\alpha = \{\alpha_{\dots}\}$ y el tiempo t_0 (o únicamente (Φ, t_0) si se asume que son constantes los subvolúmenes compuestos plasmáticos e intersticiales $V_i^{\text{P}\cup\text{I}}$). En sentido estricto, los modelos analíticos de tiempo continuo obtenidos previamente en modelos de tiempo discreto deberían transformarse ventajosamente en primer lugar puesto que las concentraciones son muestreadas en rejillas de tiempo. En particular, deberíamos abordar el caso en el que estas muestras son de hecho integrales de tiempo de concentraciones durante el periodo de muestreo (*datos de flujo* para utilizar terminología econométrica). Por brevedad, ignoraremos este paso en lo que sigue y asumiremos, como es habitual, que la simple discretización de un modelo de tiempo continuo proporciona una aproximación adecuada de un modelo de tiempo discreto.

30 También debemos mencionar que el vector de los flujos Φ y el vector de los inversos de los volúmenes α están globalmente subdeterminados a una constante multiplicativa cercana puesto que los modelos cinéticos globales son

$$(\Phi, \alpha) \mapsto \left(\lambda \Phi, \frac{\alpha}{\lambda} \right)$$

invariantes por la transformación para todos los $\lambda \neq 0$. Para establecer λ en la tomografía intravascular, es particularmente ventajoso restringir el subvolumen de plasma en los vóxeles que sabemos a priori

$$V_{\max}^P = \frac{1}{\alpha_{\min}} = (1 - Ht') \cdot V^{IF} = (1 - Ht') \cdot V \quad \text{donde} \quad Ht' \equiv \frac{V^C}{V^{BV}}$$

que contienen sangre únicamente por fracción de hematocrito que se supone que está en todas partes y es siempre constante. El mismo enfoque puede adoptarse para la tomografía extravascular restringiendo el volumen intersticial en al menos un vóxel que sabemos a priori que no contiene sangre.

5 Se asume que existe un modelo paramétrico M que une la señal tomográfica teórica $s_{i,j,k}(t)$ a la concentración de masa del agente de contraste $c_{i,j,k}(t)$ en el vóxel de coordenadas (i,j,k) por lo que $M: s_{i,j,k}(t) = f[c_{i,j,k}(t), \Theta_{i,j,k}]$ donde $\Theta_{i,j,k}$ es el vector de los parámetros desconocidos del modelo que va a estimarse.

Por ejemplo, como se ha descrito previamente, tenemos típicamente $M: s_{i,j,k}(t) = kc_{i,j,k}(t) + s_{i,j,k}^0, \Theta = s_{i,j,k}^0$

10 en perfusión por tomografía computarizada y $M: s_{i,j,k}(t) = s_{i,j,k}^0 e^{-kTEc_{i,j,k}(t)}, \Theta = s_{i,j,k}^0$ en DSC-MR, fijándose las constantes desconocidas k de una vez por todas. De este modo, se obtiene un modelo teórico global de las señales

tomográficas $s_{i,j,k}(t)$. Es evidente, en sentido estricto, que debemos ajustar este modelo a las señales experimentales medidas, y no ajustar el modelo de las curvas de concentración a las curvas de concentración “experimentales” obtenidas después de convertir estas señales experimentales. Sin embargo, por brevedad, más adelante trataremos el problema del ajuste de curvas de concentración experimentales, dado que el ajuste de señales medidas se realiza de un modo similar.

Suponiendo, por ejemplo, que el ruido de medición en las curvas de concentración experimentales sea aditivo, tenemos por tanto un modelo global de las curvas de concentración experimentales en los vóxeles interiores y

fronterizos $c^{\text{exp}}(t) = c(t) + \xi(t)$ donde $\xi(t)$ es el vector del ruido de medición en el momento t . El ajuste de la

20 solución analítica $c(t)$ como se ha descrito previamente en las curvas de concentración experimentales $c^{\text{exp}}(t)$ para todos los vóxeles interiores y fronterizos puede hacerse de un modo convencional aplicando el método de Bayes o el método de máxima verosimilitud.

La invención recomienda ventajosamente utilizar el método de Bayes porque, además de estimaciones permisibles de los parámetros, tales como el estimador de varianza mínima de Bayes, permite obtener cantidades de interés adicionales, tales como sus distribuciones de probabilidad conjuntas y marginales posteriores, intervalos de confianza en estas estimaciones, probabilidades de pronósticos en estos intervalos de confianza y, por último, la probabilidad de los modelos conociendo los datos de perfusión o permeabilidad. Además, en un sentido estricto, las curvas de concentración teóricas deben estimarse conjuntamente de forma no paramétrica sobre la base de las curvas de concentración experimentales en los vóxeles exteriores no fronterizos, lo que solo puede hacerse con precisión aplicando el método de Bayes.

Observamos que Θ es el conjunto de todos los parámetros del modelo global de señales experimentales, incluyendo en particular todos los flujos volumétricos y todos los subvolúmenes de plasma, y que $\theta \in \Theta$ es una cantidad de interés entre estos parámetros. El estimador Bayes de varianza mínima $\hat{\theta}$ de θ se obtiene mediante

$$\hat{\theta} = \int_{\theta} p(\theta | s^{\text{exp}}(t)) d\theta = \int_{\theta} \int_{\Theta \setminus \theta} p(\Theta | s^{\text{exp}}(t)) d\Theta d\theta$$

35 donde $s^{\text{exp}}(t)$ es el vector de todas las señales experimentales en el sistema cinemático de interés.

Podemos ver que la estimación de una cantidad de interés requiere la evaluación de una integral múltiple muy grande (la resolución espacial máxima actual en perfusión por tomografía computarizada es $512 \times 512 \times 320 \approx 84 \times 10^6$, siendo el cardinal de Θ en líneas generales proporcional al número de vóxeles). Dado su tamaño, la evaluación de estas integrales puede requerir una unidad de procesamiento que comprenda software y hardware dedicados, principalmente para satisfacer las restricciones de tiempo de cálculo.

La invención también se refiere a dos realizaciones adecuadas particulares de un método para producir una estimación de una cantidad de interés, tal como un flujo volumétrico o un subvolumen relacionado con un flujo de fluido en un sistema cinemático basado en señales experimentales entregadas por un sistema de medición tomográfico y relacionadas con la concentraciones de un agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados. Dicho método se implementa mediante una unidad de procesamiento, tal como la unidad 4, descrita junto con las figuras 1 y 2. Dicho método incluye una etapa para estimar dicha cantidad de interés basada en un modelo cinemático y paramétrico que comprende una pluralidad de parámetros incluyendo un flujo a través de una cara de uno de dichos volúmenes poliédricos dados.

De acuerdo con una primera realización de la invención cuya implementación mediante una unidad de procesamiento es particularmente fácil, sin los ruidos de medición $\xi(t)$ son aditivos, blancos, estacionarios, homoscedásticos, no correlacionados y gaussianos, la etapa para estimar una cantidad de interés de acuerdo con el método posterior máximo, verosimilitud máxima o mínimos cuadrados no lineales consiste en determinar el mínimo global en (Φ, α, t_0)

(o posiblemente (Φ, t_0)) de una función, tal como
$$\chi^2(\Phi, \alpha, t_0) = \sum_{(i,j,k)} \sum_{l=1}^N [c_{i,j,k}^{\text{exp}}(t_l) - c_{i,j,k}(t_l)]^2$$
 para mínimos

cuadrados no lineales donde $c_{i,j,k}^{\text{exp}}(t_l), l=1, N$ son las mediciones experimentales de la concentración del agente de contraste en el elemento volumétrico interior o fronterizo de coordenadas (i, j, k) y $t_l, l=1, N$ son los tiempos de medición.

La función $\chi^2(\Phi, \alpha, t_0)$ es no lineal en flujos Φ y los subvolúmenes o sus inversas α , que son, como se ha indicado previamente, potencialmente muy numerosos. La minimización de esta función podría ser problemática en la práctica si no fuera escasa: si los volúmenes poliédricos son vóxeles paralelepípedos, cada flujo está implicado como máximo en las ecuaciones para dos vóxeles y cada subvolumen está implicado en las ecuaciones para siete vóxeles, no en cada ecuación para cada vóxel. Sólo el tiempo t_0 está implicado en todas las ecuaciones. Sin embargo, su estimación no plantea ningún problema puesto que se trata de un parámetro discreto que tiene un número moderado de valores posibles. Sin embargo, existen métodos muy eficaces dedicados a minimizar las funciones no lineales dispersas de un gran número de variables, tales como los métodos de mínimos cuadrados no lineales dispersos a

gran escala. Entonces, la minimización de $\chi^2(\Phi, \alpha, t_0)$ puede realizarse en la práctica mediante una unidad de procesamiento sin que el tiempo de cálculo sea prohibitivo utilizando métodos digitales adecuados.

Sin embargo, una segunda realización de la invención puede hacer incluso más fácil la etapa de estimar una cantidad de interés. Por tanto, para un tiempo de cálculo dado, esta realización permite optimizar los recursos materiales necesarios de la unidad de procesamiento implementando el método relativo a otra realización de la invención, tal como el descrito previamente. Por el contrario, para determinados recursos materiales, la unidad de procesamiento adaptada de acuerdo con esta segunda realización permite optimizar el tiempo de cálculo necesario para estimar la cantidad de interés.

Para hacer esto se trata simplemente de no integrar analíticamente el sistema diferencial obtenido a partir de los modelos cinéticos locales para todos los vóxeles interiores o fronterizos. Comenzamos reescribiendo las ecuaciones diferenciales locales en una forma integral.

Asumiendo que $\forall(i, j, k), c_{i,j,k}(t_0) = 0$, tenemos por ejemplo el segundo modelo cinético local:

$$c_{i,j,k}(t) = -\frac{1}{V} \left\{ \begin{array}{l} \Phi_{i+\frac{1}{2},j,k} \left[C_{i+\frac{1}{2},j,k}^S(t) - C_{i,j,k+\frac{1}{2}}^S(t) \right] - \Phi_{i-\frac{1}{2},j,k} \left[C_{i-\frac{1}{2},j,k}^S(t) - C_{i,j,k+\frac{1}{2}}^S(t) \right] + \\ \Phi_{i,j+\frac{1}{2},k} \left[C_{i,j+\frac{1}{2},k}^S(t) - C_{i,j,k+\frac{1}{2}}^S(t) \right] - \Phi_{i,j-\frac{1}{2},k} \left[C_{i,j-\frac{1}{2},k}^S(t) - C_{i,j,k+\frac{1}{2}}^S(t) \right] - \\ \Phi_{i,j,k-\frac{1}{2}} \left[C_{i,j,k-\frac{1}{2}}^S(t) - C_{i,j,k+\frac{1}{2}}^S(t) \right] \end{array} \right\}$$

$$C_{\dots}^S(t) \equiv \int_{t_0}^t c_{\dots}^S(\tau) d\tau$$

donde . Reemplazando entonces en la expresión de la derecha las primitivas teóricas

$C_{i,j,k}^{S,\text{exp}}(t)$ con sus análogos experimentales $C_{i,j,k}^{S,\text{exp}}(t) \equiv \int_{t_0}^t c_{i,j,k}^{S,\text{exp}}(\tau) d\tau$, obtenemos un modelo (o más precisamente un pseudo-modelo) para las curvas de concentración teóricas:

$$c_{i,j,k}(t) = -\frac{1}{V} \cdot \left\{ \begin{array}{l} \Phi_{i+\frac{1}{2},j,k} \left[C_{i+\frac{1}{2},j,k}^{S,\text{exp}}(t) - C_{i,j,k+\frac{1}{2}}^{S,\text{exp}}(t) \right] - \Phi_{i-\frac{1}{2},j,k} \left[C_{i-\frac{1}{2},j,k}^{S,\text{exp}}(t) - C_{i,j,k+\frac{1}{2}}^{S,\text{exp}}(t) \right] + \\ \Phi_{i,j+\frac{1}{2},k} \left[C_{i,j+\frac{1}{2},k}^{S,\text{exp}}(t) - C_{i,j,k+\frac{1}{2}}^{S,\text{exp}}(t) \right] - \Phi_{i,j-\frac{1}{2},k} \left[C_{i,j-\frac{1}{2},k}^{S,\text{exp}}(t) - C_{i,j,k+\frac{1}{2}}^{S,\text{exp}}(t) \right] - \\ \Phi_{i,j,k-\frac{1}{2}} \left[C_{i,j,k-\frac{1}{2}}^{S,\text{exp}}(t) - C_{i,j,k+\frac{1}{2}}^{S,\text{exp}}(t) \right] \end{array} \right\}$$

5 En comparación con los modelos cinéticos analíticos que son no lineales en todos sus parámetros, estos modelos tienen la ventaja de ser bilineales por partes en los flujos volumétricos Φ y las inversas de subvolúmenes α en el sentido de que:

- con los valores de ajuste $\alpha_{i,j,k}$, son lineales por partes en los flujos;
- con flujos volumétricos ajustados, son lineales en los valores $\alpha_{i,j,k}$.

10 Si se asume que el ruido de medición $\xi(t)$ es aditivo, blanco, estacionario, homoscedástico, no correlacionado y gaussiano, la etapa de estimar la cantidad de interés de un método de acuerdo con esta segunda realización comprende:

- una subetapa que implica, en el conjunto t_0 , producir un estimador de los mínimos cuadrados $\Phi^{LS}(\alpha)$ de los flujos volumétricos como una función de los valores α resolviendo el sistema lineal anulando, por ejemplo, las

15 derivadas parciales $\frac{\partial \chi^2}{\partial \Phi_{\dots}}$ de

$$\chi^2(\Phi, \alpha, t_0) = \sum_{(i,j,k)} \sum_{l=1}^N \left\{ \begin{array}{l} V \cdot C_{i,j,k}^{\text{exp}}(t_l) + \\ \Phi_{i+\frac{1}{2},j,k} \left[C_{i+\frac{1}{2},j,k}^{S,\text{exp}}(t) - C_{i,j,k+\frac{1}{2}}^{S,\text{exp}}(t) \right] - \Phi_{i-\frac{1}{2},j,k} \left[C_{i-\frac{1}{2},j,k}^{S,\text{exp}}(t) - C_{i,j,k+\frac{1}{2}}^{S,\text{exp}}(t) \right] + \\ \Phi_{i,j+\frac{1}{2},k} \left[C_{i,j+\frac{1}{2},k}^{S,\text{exp}}(t) - C_{i,j,k+\frac{1}{2}}^{S,\text{exp}}(t) \right] - \Phi_{i,j-\frac{1}{2},k} \left[C_{i,j-\frac{1}{2},k}^{S,\text{exp}}(t) - C_{i,j,k+\frac{1}{2}}^{S,\text{exp}}(t) \right] - \\ \Phi_{i,j,k-\frac{1}{2}} \left[C_{i,j,k-\frac{1}{2}}^{S,\text{exp}}(t) - C_{i,j,k+\frac{1}{2}}^{S,\text{exp}}(t) \right] \end{array} \right\}^2$$

dentro del segundo modelo cinético local.

- una subetapa que implica, un conjunto t_0 , que produce el estimador de los mínimos cuadrados lineal $\alpha^{LS}(\Phi)$ de los valores α como una función de los valores Φ resolviendo el sistema lineal obtenido anulando las

derivadas parciales $\frac{\partial \chi^2}{\partial \alpha_{\dots}}$.

La etapa de estimar la cantidad de interés implica entonces implementar por medio de la unidad de procesamiento un método iterativo de alternancia de mínimos cuadrados lineal del tipo:

Para cada $t_l, l = 1, n$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha(t_l) \leftarrow \alpha_0 \\ \text{Repetir} \\ \quad \left\{ \begin{array}{l} \Phi(t_l) \leftarrow \Phi^{\text{LS}}[\alpha(t_l)] \\ \alpha(t_l) \leftarrow \alpha^{\text{LS}}[\Phi(t_l)] \end{array} \right. \\ \text{Hasta que } [\Phi(t_l), \alpha(t_l)] \text{ converja} \\ \text{Calcular } \chi^2[\Phi(t_l), \alpha(t_l), t_l] \end{array} \right.$$

Estimar (Φ, α, t_0) mediante $\arg \min_{l=1, n} \chi^2[\Phi(t_l), \alpha(t_l), t_l]$

5 mediante lo cual se demuestra la convergencia hacia el mínimo local de $\chi^2(\Phi, \alpha, t_0)$.

En la práctica, el mayor problema radica en la etapa de estimar los flujos volumétricos por medio de

$\Phi(t_l) \leftarrow \Phi^{\text{LS}}[\alpha(t_l)]$. De hecho, anulando las derivadas parciales $\frac{\partial \chi^2}{\partial \Phi_{\dots}}$, tenemos para cada flujo Φ_{\dots} dos

condiciones posibles: $\frac{\partial \chi^2}{\partial \Phi_{\dots}} = 0$ con $\Phi_{\dots} \geq 0$, $\frac{\partial \chi^2}{\partial \Phi_{\dots}} = 0$ con $\Phi_{\dots} < 0$.

Por tanto, para cada valor de t_l , la etapa de estimar los flujos Φ mediante el método de mínimos cuadrados lineal

10 por partes en el sentido estricto requiere la resolución de los sistemas 2^{N_Φ} de las ecuaciones lineales normales

donde N_Φ es el número de flujos volumétricos que va a estimarse. Es evidente que esto es imposible de hacer en la práctica, incluso para un número moderado de flujos. Para superar esta dificultad, una etapa de acuerdo con la invención puede consistir entonces en determinar de antemano un submodelo cinético global adecuado entre los submodelos posibles 2^{N_Φ} basados en las señales de los flujos volumétricos N_Φ .

15 Para conseguir esto, de acuerdo con una primera variación de esta realización, estimamos en primera instancia el signo de cada flujo, ajustando los modelos cinemáticos locales para todos los elementos de volumen interiores y fronterizos. Tenemos, por ejemplo, de acuerdo con los signos de los flujos volumétricos existentes a través de cada cara de un vóxel actual, como máximo $2^6 = 64$ submodelos posibles de la cinética en este vóxel. Por ejemplo, si todos los flujos son entrantes, tenemos, en el contexto del primer modelo cinético local, el submodelo local

$$\frac{\partial \mathbf{c}_{i,j,k}}{\partial t}(t) = - \left\{ \begin{array}{l} \Phi_{i+\frac{1}{2},j,k} \alpha_{i+1,j,k} \mathbf{c}_{i+1,j,k}(t) - \Phi_{i-\frac{1}{2},j,k} \alpha_{i-1,j,k} \mathbf{c}_{i-1,j,k}(t) + \\ \Phi_{i,j+\frac{1}{2},k} \alpha_{i,j+1,k} \mathbf{c}_{i,j+1,k}(t) - \Phi_{i,j-\frac{1}{2},k} \alpha_{i,j-1,k} \mathbf{c}_{i,j-1,k}(t) + \\ \Phi_{i,j,k+\frac{1}{2}} \alpha_{i,j,k+1} \mathbf{c}_{i,j,k+1}(t) - \Phi_{i,j,k-\frac{1}{2}} \alpha_{i,j,k-1} \mathbf{c}_{i,j,k-1}(t) \end{array} \right\}$$

20

De un modo similar, si todos los flujos son salientes, tenemos el submodelo local

$$\frac{\partial \mathbf{c}_{i,j,k}}{\partial t}(\mathbf{t}) = -\alpha_{i,j,k} \mathbf{c}_{i,j,k}(\mathbf{t}) \left(\Phi_{i+\frac{1}{2},j,k} - \Phi_{i-\frac{1}{2},j,k} + \Phi_{i,j+\frac{1}{2},k} - \Phi_{i,j-\frac{1}{2},k} + \Phi_{i,j,k+\frac{1}{2}} - \Phi_{i,j,k-\frac{1}{2}} \right)$$

Por tanto podemos estimar localmente de antemano el parámetro identificable de estos 64 (como máximo) submodelos

para todos los vóxeles interiores y fronterizos (por ejemplo los términos $\Phi_{i+\frac{1}{2},j,k} \alpha_{i+1,j,k}$, $\Phi_{i-\frac{1}{2},j,k} \alpha_{i-1,j,k}$... para el

submodelo de flujo entrante, el término $\alpha_{i,j,k} \left(\Phi_{i+\frac{1}{2},j,k} - \Phi_{i-\frac{1}{2},j,k} + \Phi_{i,j+\frac{1}{2},k} - \Phi_{i,j-\frac{1}{2},k} + \Phi_{i,j,k+\frac{1}{2}} - \Phi_{i,j,k-\frac{1}{2}} \right)$ para el submodelo de flujo saliente) ajustando por ejemplo los submodelos bilineales correspondientes sobre la base

de mínimos cuadrados lineal que pueden estar limitados en \mathbb{R}^- o \mathbb{R}^+ si el signo del parámetro identificable es

conocido a priori (por ejemplo, $\Phi_{i+\frac{1}{2},j,k} \alpha_{i+1,j,k} < 0$, $\Phi_{i-\frac{1}{2},j,k} \alpha_{i-1,j,k} > 0$... para el submodelo con flujos entrantes).

Una vez ajustado así cada modelo, podemos calcular una cantidad como la probabilidad de los datos conociendo el submodelo, el AIC (Criterio de Información de Akaike) o el BIC (criterio de información bayesiano) para cada submodelo para determinar el mejor submodelo de ajuste y en consecuencia el signo de los seis flujos volumétricos en cada vóxel interior o fronterizo.

Así se obtienen dos estimaciones del signo de un flujo volumétrico a través de una cara cuando dicha cara esta compartida por dos vóxeles interiores o fronterizos. Si estas dos estimaciones del signo del flujo volumétrico coinciden, entonces los dos submodelos locales correspondientes se eligen para obtener el modelo cinético global que va a ajustarse en una etapa posterior. Si estas dos estimaciones no coinciden, entonces podemos ajustar convenientemente el modelo cinético local para el par de vóxeles interiores o fronterizos que comparten la cara a

través de la cual se toma el flujo volumétrico. Entonces tenemos por ejemplo $2^{12-1} = 2048$ submodelos de acuerdo con los signos de los once flujos volumétricos a través de las once caras de este par de vóxeles. El ajuste de este modelo cinético local se consigue como se ha descrito previamente, ajustando, por ejemplo, los submodelos bilineales correspondientes mediante mínimos cuadrados lineal que pueden estar restringidos. Se determina así el signo de estos once flujos volumétricos, en particular aquel cuyo signo no coincidió al completar la primera etapa de estimación.

Evidentemente, a pesar de esta segunda etapa de estimación de los signos de flujo volumétrico, podrían existir algunos desajustes y, en consecuencia, el modelo cinético global resultante podría no estar perfectamente especificado localmente. Sin embargo, estos inevitables errores de especificación local solo tienen un efecto local y moderado puesto que, por definición, aparecen para pequeños flujos volumétricos en términos de valor absoluto, de modo que los términos locales incorrectos en el modelo cinético global son en sí mismos pequeños en términos de valor absoluto.

Aparte de su simplicidad, la ventaja de esta realización comparada con el ajuste de un modelo cinético analítico global radica principalmente en el hecho de que en la práctica esto permite estimar un número de parámetros arbitrariamente grande con medios de cálculo convencionales. Además, esta realización puede usarse ventajosamente para iniciar un método de estimación de una cantidad de interés a partir de un modelo cinético analítico global, tal como el descrito previamente. También podemos restringir ventajosamente los valores α para que sean mayores a

$\alpha_{\min} = \frac{1}{V \cdot (1 - Ht')}$ estableciendo $\alpha' = \alpha - \alpha_{\min}$ y estimando los valores α' en cada etapa

$\alpha(t_l) \leftarrow \alpha^{\text{LS}}[\Phi(t_l)]$ de método de mínimos cuadrados lineal alterno descrito previamente adoptando un método de mínimos cuadrados lineal no negativo restringido. De un modo similar, podemos restringir los flujos volumétricos para que sus signos sean los mismos que los estimados previamente localmente, utilizando de nuevo un método de mínimos cuadrados lineal restringido.

Si el ruido de medición es aditivo, blanco, estacionario, no correlacionado, gaussiano y heteroscedástico, de acuerdo con una tercera realización de la invención, los mínimos cuadrados descritos previamente pueden reemplazarse por

$$\chi^2(\Phi, \alpha, t_0) = \sum_{(i,j,k)} \sum_{l=1}^N \left[\mathbf{c}_{i,j,k}^{\text{exp}}(t_l) - \mathbf{c}_{i,j,k}(t_l) \right]^2 / \sigma_{i,j,k}^2$$

medios cuadrados ponderados . La etapa de estimar la cantidad de interés usando un método de acuerdo con la invención puede entonces implicar la implementación de un

método de mínimos cuadrados ponderado factible con la condición de que los valores $\sigma_{i,j,k}$ puedan estimarse por separado.

De acuerdo con una segunda variación de esta realización, un modelo cinemático global adecuado se determina de nuevo de antemano entre los posibles modelos a priori 2^{N_v} estimando los signos del flujo volumétrico para todos los vóxeles interiores o fronterizos, ajustando los modelos cinéticos locales invariables de acuerdo con la dirección del flujo a través de seis caras de dichos vóxeles.

5 Dicho modelo invariable se obtiene de la siguiente manera. La masa señalada existente a través de la cara F_i durante el lapso de tiempo $[t, t + \partial t]$ se escribe $m_i(t) = V_i(t) \cdot c_i^S(t) = c_i^S(t) \cdot \Phi_i^P(t) \cdot \partial t$. Como el flujo $\Phi_i^P(t)$ es por definición invariable, excepto por el signo, invirtiendo la dirección del flujo a través de la cara F_i , la masa señalada $m_i(t)$ es en sí misma invariable, excepto por el signo, por dicha inversión si, y solo si, la concentración de masa $c_i^S(t)$ es en sí misma invariable por esta inversión, es decir, si es una función simétrica de las concentraciones de plasma $c^P(t)$ y $c_i^P(t)$ únicamente. Por el principio de continuidad, deberíamos poner entonces

$$c_i^S(t) = \frac{c_i^P(t) + c^P(t)}{2}$$

10 . Así obtenemos un primer modelo local invariable de acuerdo con las direcciones del flujo:

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial t}(t) &= -\frac{1}{V} \cdot \sum_{i=1}^6 \Phi_i^P(t) \cdot \frac{c_i^P(t) + c^P(t)}{2} = \\ &= -\frac{1}{2} \cdot \sum_{i=1}^6 \Phi_i^P(t) \cdot \left[\frac{c_i(t)}{V_i^P} + \frac{c(t)}{V^P} \right] = \\ &= -\frac{1}{2} \cdot \sum_{i=1}^6 \frac{\Phi_i^P(t)}{V_i^P} \cdot c_i(t) - \frac{c(t)}{2 \cdot V^P} \cdot \sum_{i=1}^6 \Phi_i^P(t) \end{aligned}$$

si asumimos que el flujo es permanente durante el tiempo de adquisición y un segundo modelo cinético local invariable del tipo

$$\frac{\partial c}{\partial t}(t) = -\frac{1}{2} \cdot \sum_{i=1}^5 \frac{\Phi_i^P}{V_i^P} \cdot c_i(t) + \frac{1}{2} \cdot \frac{c_6(t)}{V_6^P} \cdot \sum_{i=1}^5 \Phi_i^P$$

15

si asumimos que el flujo siempre es permanente.

Estos dos modelos pueden expresarse, como se ha descrito previamente, en forma de modelos que ahora son bilineales, y no solo bilineales por partes, en sus flujos volumétricos y subvolúmenes. Por lo tanto, podemos ajustarlos ventajosamente a los datos experimentales en todos los vóxeles interiores o fronterizos adoptando un método de mínimos cuadrados lineal alternativo como se ha descrito previamente. Así podemos obtener en particular una estimación del signo de cada flujo que va a estimarse, lo que nos permite determinar un modelo cinético global adecuado no invariable que debe ajustarse por un método como los descritos anteriormente.

20

Todas las realizaciones de acuerdo con la invención son aplicables inmediatamente a los datos de las técnicas de formación de imágenes de perfusión o permeabilidad actualmente disponibles una vez sean volumétricas. Específicamente, no debe haber ningún vacío entre cortes, de lo contrario no había vóxel interior. Un método de estimación de acuerdo con la invención puede incluir ventajosamente una etapa de corrección de tiempo previo de las señales para cada corte tomográfico del volumen representado si sus adquisiciones no son simultáneas. Si se ajusta un modelo global analítico, esto puede hacerse estimando las curvas de concentración teóricas para cada corte en la misma rejilla de tiempo fino. Si se ajusta un modelo, esto puede hacerse pre-interpolando todas las señales en la misma rejilla de tiempo fino. Además, un método de estimación de acuerdo con la invención puede incluir ventajosamente una etapa de pre-segmentar el volumen del órgano de interés para determinar los vóxeles exteriores y fronterizos.

25

30

Cabe señalar que, a diferencia de los métodos del estado de la técnica conocidos que permiten, como máximo, obtener valores relativos definidos hasta una constante multiplicativa (es decir, *flujo de sangre relativo* - rBF , *volumen de sangre relativo* - rBV), las estimaciones de flujos volumétricos y los subvolúmenes del fluido que transporta el agente de contraste en un vóxel de acuerdo con la invención son casi absolutos particularmente cuando el vóxel está localizado en un área de tejido homogéneo, cualquiera que sea la técnica tomográfica de agente de contraste utilizada,

35

en particular técnicas de formación de imágenes de resonancia magnética nuclear. De hecho, el método no está ya sujeto al problema de los volúmenes parciales, ya que estos se tienen en cuenta en la construcción. Además, en un área de tejido homogéneo, es razonable considerar que la relación entre las señales obtenidas por las técnicas de formación de imágenes y las curvas de concentración (en particular los valores de las constantes k descritos previamente) es casi la misma para todos los vóxeles en esta área. La estimación de los flujos y volúmenes en un vóxel depende básicamente de las concentraciones en este vóxel y de sus seis vecinos como máximo, si las concentraciones están claramente determinadas hasta dicha constante k para estos siete vóxeles, son de hecho casi absolutas.

5 Además de los flujos volumétricos y los subvolúmenes estimados como se ha descrito previamente para cada elemento de volumen, la invención nos permite determinar otras cantidades de interés. Por brevedad, consideraremos el caso en el que dichos elementos de volumen son vóxeles paralelepípedos pero las cantidades de interés están generalizadas para cualquier pavimento de poliedros.

Como las caras de un vóxel son superficies planas, tenemos por ejemplo para la cara F orientada de acuerdo con el vector \vec{X}

$$\Phi_i^v = \iint_F \vec{v}(x, y, z) \cdot \vec{d\Sigma} = \iint_F \vec{v}(x, y, z) \cdot \vec{x} dS = \iint_F v_x(y, z) dy dz = S_x \langle v_x \rangle$$

15 $S_x = \iint_F dy dz$
 donde es la medición de F y $\langle v_x \rangle$ es el componente promedio a lo largo del eje \vec{X} de la velocidad del fluido que transporta el agente de contraste que pasa a través de él.

Usando las convenciones y notaciones de orientación precedentes, la unidad de procesamiento de acuerdo con la invención puede de este modo calcular una cantidad de interés vectorial en forma de un campo vectorial de velocidad media canónica en los vóxeles interiores o fronterizos mediante

$$\vec{v}_{i,j,k} \equiv (v_x, v_y, v_z)_{i,j,k} \equiv \left(\frac{\Phi_{i-\frac{1}{2},j,k} + \Phi_{i+\frac{1}{2},j,k}}{2S_x}, \frac{\Phi_{i,j-\frac{1}{2},k} + \Phi_{i,j+\frac{1}{2},k}}{2S_y}, \frac{\Phi_{i,j,k-\frac{1}{2}} + \Phi_{i,j,k+\frac{1}{2}}}{2S_z} \right)$$

o en forma de una velocidad de flujo media tomando una norma como la norma euclídea $\langle v_{i,j,k} \rangle = \sqrt{v_x^2 + v_y^2 + v_z^2}$ de dicho vector de velocidad.

25 S_i será el área de la cara $F_i, i = 1, 6$ del vóxel y L_i la longitud del vóxel en la dirección ortogonal a F_i . La invención también prevé que la unidad de procesamiento puede calcular una cantidad de interés en forma de un Tiempo de Tránsito Medio local señalado (MTT) del agente de contraste desde el centro del vóxel actual hasta el centro del

vóxel colindante a través de la F_i por $MTT_i = \frac{L_i}{\langle v_i \rangle} = \frac{L_i S_i}{\Phi_i^v} = \frac{V}{\Phi_i^v}$ donde V es la medición del volumen del vóxel y Φ_i^v es el flujo volumétrico existente a través de la cara estimada previamente F_i .

Además, de acuerdo con la invención, la unidad de procesamiento puede estimar cantidades de interés en forma de

30 vectores o campos vectoriales, tales como aceleración de partículas $(\vec{v} \cdot \vec{\nabla}) \vec{v}$ para un flujo permanente, sacudidas de partículas o chasquidos de partículas, o cantidades escalares, tales como una normal de dichos vectores.

En base al campo vectorial $\vec{v}_{i,j,k}$ en todos los vóxeles interiores o fronterizos, la invención también prevé además que la unidad de procesamiento pueda estimar otras cantidades de interés en forma de líneas de corriente del flujo del fluido que transporta el agente de contraste, trayectorias, líneas de emisión desde un punto material dado o incluso líneas de fluido.

En particular, la etapa de estimar las líneas de corriente puede implementarse determinando las soluciones de la

$$\frac{dx}{V_x} = \frac{dy}{V_y} = \frac{dz}{V_z}$$

ecuación diferencial como es una práctica habitual en tractografía, por ejemplo en el contexto de la formación de imágenes del tensor de difusión para mostrar axones. (*seguimiento de fibras*). Si el flujo es permanente, las líneas de corriente estimadas se confunden con las trayectorias del fluido que transporta el agente de contraste y las líneas de emisión.

- 5 En particular, la unidad de procesamiento de acuerdo con la invención puede estimar un tiempo de propagación desde un punto corriente arriba hasta un punto corriente abajo a lo largo de la trayectoria previamente estimada.

Por último, aunque la pregunta “¿cómo se perfunde el tejido?” está mal formulada porque no se define la superficie abierta de perfusión, sin embargo, podemos intentar satisfacer la necesidad de una sola medición de perfusión por

vóxel introduciendo el flujo total absoluto $\sum_{i=1}^6 |\Phi_i|$, el flujo absoluto máximo $\max_{i=1,6} |\Phi_i|$, el flujo cuadrático total $\sum_{i=1}^6 \Phi_i^2$

- 10 o el flujo cuadrático máximo $\max_{i=1,6} \Phi_i^2$. Sólo necesitamos tener en mente que estas cantidades ya no son parámetros físicos definidos en el contexto de la cinemática de fluidos.

- 15 La invención también prevé que la unidad de procesamiento pueda calcular cantidades adicionales asociadas con las cantidades de interés descritas previamente, tales como un intervalo de confianza para una estimación de una cantidad de interés, probabilidades de pronósticos para dicho intervalo de confianza, una probabilidad posterior conjunta o marginal, una estimación de la probabilidad de un modelo cinético conociendo los datos, una estimación de una curva de concentración teórica, residuos entre una curva de concentración teórica estimada y una curva de concentración experimental y su suma cuadrática, una estimación de una señal teórica, residuos entre una señal teórica estimada y una señal experimental y su suma cuadrática.

- 20 La invención prevé ventajosamente que la unidad de procesamiento pueda formatear e incluso codificar una cantidad de interés estimada 14 en forma de un contenido 14' que pueda usarse mediante un dispositivo de salida posiblemente remoto. La producción de dicho contenido puede depender de la interfaz hombre/máquina proporcionada para generar la cantidad o de la manera en la que el usuario desee hacer uso de ella.

- 25 De acuerdo con un segundo objeto, la invención se refiere, como la técnica anterior, a un sistema de análisis de formación de imágenes tomográficas como se describe en conexión con las Figuras 1 y 2. Este comprende una unidad de procesamiento 4 como se ha descrito previamente que coopera con un dispositivo de salida 5 que comprende una interfaz hombre/máquina. Dicho sistema es capaz de generar imágenes para un usuario 6 de una cantidad estimada 14 usando un método de acuerdo con la invención implementado por dicha unidad de procesamiento 4. Esta cantidad puede ser una traducción en forma de un contenido 14' procesada por la unidad de procesamiento 4 en un forma adecuado para la interfaz hombre/máquina de dicho dispositivo de salida 5.

- 30 Aunque las cantidades de interés estimadas de acuerdo con la invención son todas nuevas, algunas de ellas pueden ser generadas para el usuario 6 de una manera similar a la de ciertas cantidades estimadas de acuerdo con la técnica anterior. Por tanto, el dispositivo de salida 5 implementa un método para generar una cantidad de interés relacionada con un flujo de fluido corporal en un órgano en base a las señales experimentales 15 entregadas por un sistema de medición tomográfico y relacionadas con las concentraciones de un agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados. Dicho método comprende una etapa para leer una cantidad de interés 14 (o un contenido 14' que
- 35 la representa) y mostrarla mediante una interfaz hombre/máquina adecuada. El mapa paramétrico **BF** descrito en conexión con la Figura 8 es un ejemplo clásico de dicha representación.

Además, la invención permite la estimación de cantidades de interés que requieren de representación, también nueva. En este caso, la invención también se refiere a un nuevo método de representación.

- 40 Las Figuras 9a, 9b, 10, 11 y 12 ilustran algunos ejemplos de representación de nuevas cantidades de interés estimadas de acuerdo con la invención a partir del mismo caso de paciente que el relativo a la figura 8. Estas representaciones pueden usarse actualmente por un facultativo mediante un dispositivo de salida que comprende una interfaz hombre/máquina adecuada e implementando un método de producción de acuerdo con la invención.

- 45 Por tanto, la invención prevé un dispositivo de salida para mostrar estimaciones de parámetros escalares, tales como subvolúmenes, normas de vectores de velocidad o vectores de aceleración, sacudidas o chasquidos de partículas, flujos absoluto o cuadrático totales, flujos absolutos o cuadráticos máximos en forma de “mapas paramétricos” tomográficos coropléticos o imágenes tridimensionales donde la intensidad o color de cada píxel o vóxel depende del valor estimado e ese píxel o vóxel, por ejemplo de una manera lineal. Como un ejemplo, la Figura 11 muestra un mapa de estimación de las normas euclídeas de los vectores de velocidad de plasma de acuerdo con la invención. Un claro colapso de dichas velocidades de plasma puede verse en la misma área hipoperfundida 80 que está delimitada más
- 50 claramente que en la Figura 8 de acuerdo con la técnica anterior. De un modo similar, la Figura 10 muestra un mapa

de estimación de subvolúmenes de plasma procesados por un dispositivo de salida de acuerdo con la invención. Cada píxel está coloreados por un color dependiendo del valor estimado del subvolumen. Aquí también se observa el colapso de dichos subvolúmenes en el área hipoperfundida 80 en comparación con el hemisferio contralateral.

5 Para una cantidad asociada de interés de acuerdo con la invención, un volumen poliédrico, tal como un flujo volumétrico, una velocidad media o un tiempo de tránsito medio a través de dicha cara, la invención prevé la implementación mediante un dispositivo de salida 5 de un método de salida que comprende una etapa para generar una representación de dicha cara dependiendo del valor de la cantidad de interés para dicha cara. A modo de ejemplo,

la Figura 9a describe una representación en forma de un mapa coroplético $MF_{i-\frac{1}{2},j,k}$ de los flujos de plasma

volumétricos a través de las caras respectivas $i-\frac{1}{2},j,k$ obtenida coloreando cada píxel de coordenadas (i,j,k)

10 del mapa de un color dependiendo del valor de $\Phi_{i-\frac{1}{2},j,k}$. De un modo similar, la cantidad de interés puede modular la longitud, espesor, textura o más generalmente la geometría de la topología de la representación de dicha cara.

La invención también prevé que el método de salida pueda consiste en representar una pluralidad de mapas coropléticos asociados respectivamente con una de las caras de los volúmenes poliédricos. Por tanto, la Figura 9b muestra una representación de los flujos volumétricos de plasma a través de las seis caras de los volúmenes paralelepípedos en forma de seis mapas coropléticos.

$MF_{i+\frac{1}{2},j,k}$, $MF_{i-\frac{1}{2},j,k}$, $MF_{i,j+\frac{1}{2},k}$, $MF_{i,j-\frac{1}{2},k}$, $MF_{i,j,k+\frac{1}{2}}$, $MF_{i,j,k-\frac{1}{2}}$ obtenidos de una manera similar al

mapa $MF_{i-\frac{1}{2},j,k}$ descrito en conexión con la Figura 9a. Por tanto, el mapa $MF_{i,j,k-\frac{1}{2}}$ representa los flujos

20 $\Phi_{i,j,k-\frac{1}{2}}$ a través de las caras respectivas $i,j,k-\frac{1}{2}$. Par cada uno de los seis mapas, la Figura 8 muestra un colapso de flujos en valor absoluto en el mismo área hipoperfundido 80, mostrado aquí en gris (no negro como en la Figura 9) puesto que los flujos ahora pueden ser positivos o negativos. Podemos ver, gracias a una interfaz adecuada, que los flujos volumétricos de plasma estimados de acuerdo con la invención permiten identificar áreas hipoperfundidas. Lo mismo se aplica a los flujos de plasma mostrados en el mapa en la Figura 9a. La invención prevé que el usuario pueda elegir los mapas que desee mostrar por medio de comandos de usuario.

25 En lugar de generar las cantidades de interés para cada cara como se describe, por ejemplo, en la Figura 9b, un método de producción de acuerdo con la invención prevé asociar colores base a las caras de un volumen poliédrico y colorear una representación de dicho volumen en un color sintetizado mezclando dichos colores base, dependiendo las intensidades respectivas de dichos colores de los valores de la cantidad de interés estimada para cada una de dichas caras. Por ejemplo, una representación de un volumen paralelepípedo (por ejemplo un vóxel) puede colorearse mediante hexacromía (ventajosamente por medio de un modelo de color CcMmYK) con un color base por cara de dicho volumen, dichos colores de acuerdo con los valores respectivos de seis flujos volumétricos o seis tiempos de tránsito medios o seis velocidades a través de cada una de las seis caras de dicho volumen paralelepípedo. Más generalmente, la invención prevé poder generar una representación de un volumen poliédrico dependiendo del valor de una cantidad de interés asociado con una cara de dicho volumen, por ejemplo modulando la longitud, espesor, textura o más generalmente la geometría o topología de la representación de dicho volumen en lugar del color.

35 Algunas de las nuevas cantidades de interés estimadas de acuerdo con la invención son vectoriales, por ejemplo los vectores de velocidad, los vectores de aceleración de partículas, los vectores de sacudida de partículas o los vectores de chasqueo de partículas. Un método de representar dicha cantidad vectorial de interés de acuerdo con la invención puede implicar representar mediante una interfaz hombre/máquina adecuada (tal como un monitor, una impresora, etc.), para un volumen poliédrico dado, una flecha basada en una representación de dicho volumen cuya longitud es proporcional a una norma de la cantidad vectorial asociada con dicho volumen y cuya dirección es la de dicha cantidad vectorial (conocido como gráfico de *temblor* o *velocidad*). La Figura 12 muestra dicha representación para las

proyecciones de los vectores de velocidad de plasma en el plano de corte (x,y) en forma de un mapa. El área hipoperfundida 80 todavía es claramente visible: de hecho podemos ver que las velocidades son significativamente inferiores que en cualquier otra parte, en línea con lo que se esperaría desde un punto de vista fisiopatológico.

45 Como una variación, un método de generar dicha cantidad vectorial de interés de acuerdo con la invención puede consistir en asociar respectivamente tres colores primarios, tales como rojo, verde y azul con los tres colores básicos \vec{X} , \vec{Y} y \vec{Z} , coloreando después una representación de un volumen poliédrico en base a dichos colores primarios cuyas

intensidades respectivas dependen de los componentes de dicha cantidad.

Además, la invención permite la estimación de trayectorias, líneas de corriente, líneas de emisión o incluso línea de fluido. La invención por tanto prevé un método de salida que consiste en representar una de dichas estimaciones en forma de una representación de un arco parametrizado tridimensional en el espacio euclídeo. En particular, la invención prevé que un dispositivo de salida pueda mostrar ventajosamente sobre un monitor en cualquier momento una representación de la porción de dicho arco parametrizado recorrida hasta ese momento. Esta imagen u otra salida cualquiera puede realizarse, por ejemplo, de forma animada o de una manera estática yuxtaponiendo las representaciones de porciones de dicho arco en momentos diferentes.

Además, la invención prevé que una representación de una posición en dicho arco parametrizado en un momento dado pueda depender del valor estimado de una cantidad de interés de acuerdo con la invención en dicho momento. Por ejemplo, un método de salida implementado por un dispositivo de acuerdo con la invención puede consistir en colorear dicha representación de una posición con un color dependiendo del tiempo de recorrido estimado requerido para alcanzar su posición desde una posición dada de salida situada corriente arriba de dicho arco parametrizado. De un modo similar, la longitud de una representación de una posición en un arco parametrizado en un momento dado puede depender del valor estimado de una cantidad de interés en dicho momento, tal como la velocidad de flujo o la aceleración de partículas en esa posición en el caso de un flujo permanente.

Más generalmente, la invención también prevé un método de salida que consiste en generar mediante una interfaz hombre/máquina adecuada, cartogramas de distancia obtenidos mediante anamorfosis de acuerdo con una cantidad de interés de una representación gráfica de interés. Por ejemplo, dicha representación gráfica puede ser una salida bi o tridimensional de la anatomía de un órgano de interés mostrada/impresa en un monitor u otro soporte cualquiera deformada de acuerdo con el tiempo de recorrido de la sangre en el sistema vascular de este órgano.

Además, la invención también prevé generar cantidades adicionales, tales como intervalos de confianza para estas estimaciones, por ejemplo en forma de "mapas o resultados tridimensionales de confianza" así como probabilidades de pronósticos para dichos intervalos de confianza en forma de "mapas o resultados tridimensionales de probabilidades de pronósticos". La invención también prevé a modo de una realización preferida generar distancias entre curvas de concentración de señales teóricas estimadas y experimentales, tales como la suma de errores cuadrados (SSE) o la probabilidad de la curva de concentración o señal experimental conociendo el modelo en forma de "mapas o salidas de error tridimensionales". Con respecto a las estimaciones de curvas de concentración teóricas, señales teóricas o incluso errores entre curvas de concentración o señales teóricas y experimentales, la invención prevé su visualización en forma de series temporales para cada vóxel cuando el usuario así lo solicite.

Gracias a los ejemplos de salida descritos anteriormente, la invención proporciona al usuario un conjunto completo de información que es particularmente útil, por ejemplo, para un facultativo cuando trabaja en un diagnóstico o toma una decisión sobre un tratamiento, información que no podría estar disponible usando técnicas conocidas del estado de la técnica. Esto se ha hecho posible adaptando la unidad de procesamiento 4 y el dispositivo de salida 5 que cooperan con dicha unidad de acuerdo con las Figuras 1 o 2, respectivamente, para estimar una cantidad de interés 14 (o entregar un contenido 14' que representa dicha cantidad) y mostrar esta última al usuario 6 por medio de una interfaz hombre/máquina, por ejemplo, en forma de mapas o representaciones tridimensionales como se ilustra en las Figuras 9a, 9b, 10, 11 y 12. Esta adaptación puede conseguirse de una vez por todas por medio de programas informáticos dedicados ad hoc cuyas instrucciones, que pueden ejecutarse por los medios de procesamiento de la unidad de procesamiento 4 y el dispositivo de salida 5, implementan una estimación y/o método de salida de acuerdo con la invención durante su ejecución.

Gracias a la invención, la información entregada es por tanto más abundante y más precisa. Así, la información proporcionada al facultativo puede aumentar su confianza a la hora de hacer un diagnóstico o decidir sobre un tratamiento.

Para mejorar el rendimiento del sistema de acuerdo con la invención, este último prevé que la unidad de procesamiento pueda equiparse con medios de cálculo de materiales dedicados, tales como microprocesadores gráficos (conocidos como unidades de Procesamiento Gráfico - GPU), circuitos lógicos programables, tales como FPGA (matriz de puertas programables) o grupos de cálculo. Como una variación, la unidad de procesamiento de acuerdo con la invención puede estar apoyada por medios de cálculo remotos. Así, puede reducirse considerablemente el tiempo de cálculo adicionalmente, si fuera necesario. Lo mismo se aplica a un dispositivo de salida previsto por la invención. Además, una unidad de procesamiento y una unidad de salida de acuerdo con la invención pueden existir como una sola entidad.

Como un ejemplo de aplicación, podemos listar las etapas principales de implementación de la invención por medio de un sistema de análisis de formación de imágenes tomográficas, tal como el descrito en conexión con las Figuras 1 o 2:

- abrir un archivo de paciente o tomar en cuenta secuencias de imágenes por la unidad de procesador (o pre-procesador 7) 4 para seleccionar secuencias de imágenes de interés - en particular, seleccionar imágenes de perfusión o permeabilidad I1 a In a lo largo del tiempo, en base a las cuales se obtienen las señales de perfusión

- o permeabilidad $s(x, y, z, t)$ para cada vóxel, como se muestra en la Figura 5a;
- previsualizar, por medio de una interfaz hombre-máquina, imágenes para que el usuario 6 pueda identificar cortes o áreas de interés;
 - 5 - configurar la unidad de procesamiento 4 sobre la base de un programa informático dedicado y configuración de parámetros (información de entrada para permitir que se implemente el método de estimación de acuerdo con la invención);
 - elegir la cantidad (o cantidades) de interés que van a estimarse;
 - 10 - estimar por medio de la unidad de procesamiento 4 cantidades de interés, tales como flujos volumétricos, subvolúmenes, tiempos de tránsito medios, flujos totales absolutos o cuadráticos, flujos máximos absolutos o cuadráticos, velocidades, aceleraciones, sacudidas, chasquidos de partículas o su norma euclídea, trayectorias, líneas de corriente, líneas de emisión o líneas de fluido, etc.;
 - estimar cantidades de interés adicionales, tales como intervalos de confianza para las estimaciones de dichas cantidades de interés, pronósticos de probabilidades para dichos intervalos de confianza, distribuciones de probabilidad posterior conjunta o marginal, la probabilidad del modelo conociendo los datos, curvas de concentración teóricas estimadas, residuos entre curvas teóricas estimadas y curvas experimentales y sus sumas cuadráticas, señales de intensidad teóricas estimadas, residuos entre las señales teóricas estimadas y las señales experimentales y sus sumas cuadráticas, etc.;
 - 15 - entregar dichas cantidades de interés estimadas 14 a un dispositivo de salida 5 (si fuera necesario, adaptadas previamente por medio de un programa informático dedicado de acuerdo con la invención) de modo que este último las muestre por medio de una interfaz hombre/máquina adecuada, por ejemplo, en forma de mapas o imágenes tridimensionales;
 - opcionalmente mostrar mapas o salidas de confianza tridimensionales o pronósticos de probabilidades para estos intervalos de confianza, mapas de errores cuadráticos, señales o curvas de concentración teóricas estimadas (etc.) para determinados vóxeles seleccionados por el usuario (comandos 16) mediante una interfaz del dispositivo 5;
 - 25 - selección asistida por el facultativo de dicha área de interés patológico, caracterizada por una anomalía en la distribución de una o más cantidades de interés;
 - identificar un área de tejidos anormalmente perfundidos que puede estar conectada con un área lesionada y para la cual el facultativo será capaz de afinar su diagnóstico y será asistido eficazmente cuando tome su decisión sobre el tratamiento (por ejemplo, trombólisis intravenosa para reabsorber el coágulo de sangre, por ejemplo, en el
 - 30 - tratamiento de determinados accidentes cerebrovasculares);
 - producir, mediante la unidad de procesamiento 4 o mediante la unidad de salida 5, determinadas cantidades adicionales, tales como una proporción de los volúmenes de áreas lesionadas y anormalmente perfundidas.

La invención se ha descrito preferiblemente a través de una aplicación relacionada con la formación de imágenes médicas (en particular formación de imágenes de perfusión permeabilidad). Sin embargo, la invención no se limita a este ejemplo de aplicación preferido. Por tanto, la invención se refiere a cualquier método o sistema para estimar una cantidad de interés relacionada con un flujo dentro de un sistema cinemático. La invención podría usarse para estimar y entregar una imagen relativa al flujo de un fluido dentro de, por ejemplo, un sistema subterráneo o dentro de otro cuerpo cualquiera a través del cual pase un fluido y para el que se requiere caracterización.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para estimar una cantidad de interés (14) relacionado con un flujo de un fluido no homogéneo en un sistema dinámico arteria/tejido/vena basado en señales experimentales (15) entregadas por un sistema de medición tomográfico y relacionadas con las concentraciones de un agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados, implementándose dicho método por una unidad de procesamiento (4), estando el método **caracterizado por que** incluye una etapa de estimar dicha cantidad de interés a partir de un modelo cinemático y paramétrico que incluye una pluralidad de parámetros, incluyendo un caudal a través de una cara de uno de dichos volúmenes poliédricos dados.
- 10 2. Método de acuerdo con la reivindicación precedente, **caracterizado porque** dicho modelo cinemático incluye una pluralidad de parámetros, incluyendo un caudal a través de cada una de las caras de uno de dichos volúmenes poliédricos dados.
3. Método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el modelo cinemático y paramétrico se expresa como un modelo bilineal por partes de los caudales volumétricos a través de las caras de uno de dichos volúmenes poliédricos dados y de los subvolúmenes de una de ellas de dichos volúmenes poliédricos dados.
- 15 4. Método de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que la etapa de estimar dicha cantidad de interés incluye una etapa de estimar los parámetros del modelo mediante un método de mínimos cuadrados lineal alterno.
5. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el método también incluye una etapa de producir una cantidad adicional asociada con la cantidad de interés estimada o asociada con el modelo cinemático.
- 20 6. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, siendo el flujo un flujo de un fluido corporal dentro de un órgano de interés.
- 25 7. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cantidad de interés estimada es un caudal a través de una cara de un volumen poliédrico dado, un caudal por unidad de superficie, un subvolumen de dicho volumen poliédrico dado, un vector de velocidad de flujo, un valor de velocidad de flujo, un tiempo de tránsito medio local desde un volumen poliédrico a uno de sus vecinos, un vector de aceleración de partículas, un valor de aceleración de partículas, un vector de sacudida de partículas, un valor de sacudida de partículas, un vector de chasquido de partículas, un valor de chasquido de partículas, un flujo total cuadrático o absoluto o un flujo máximo cuadrático o absoluto.
- 30 8. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la cantidad de interés estimada es un campo de caudales a través de las caras respectivas de volúmenes poliédricos dados, un campo de subvolúmenes de dichos volúmenes poliédricos dados, un campo de vectores de velocidad de flujo, un campo de valores de velocidad de flujo, una posición de un punto material del fluido, un campo de tiempos de tránsitos medios locales desde un volumen poliédrico a uno de sus vecinos, un campo de vectores de aceleración particulares, un campo de valores de aceleración particulares, un campo de vectores de sacudida particulares, un campo de valores de sacudida particulares, un campo de vectores de chasquido particulares, un campo de valores de chasquido particulares, un campo de caudales totales cuadráticos o absolutos, un campo de caudales máximos absolutos o cuadráticos, o un tiempo de propagación a lo largo de una trayectoria de flujo.
- 35 9. Método de acuerdo con la reivindicación precedente, siendo la cantidad de interés estimada un campo de vectores de velocidad de flujo, **caracterizado porque** también incluye una etapa de estimar una trayectoria, una línea de corriente, una línea de emisión o una línea de fluido en base a dicho campo de vectores de velocidad de flujo estimado.
- 40 10. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, incluyendo dicho método una etapa de producir un contenido (14') que representa dicha cantidad de interés, estando destinado dicho contenido para su uso por un aparato de salida adecuado.
- 45 11. Método de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que el método también incluye una etapa de entregar el contenido previamente producido (14').
- 50 12. Método para generar una cantidad de interés estimada usando un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, estando dicha cantidad de interés relacionada con un flujo de un fluido corporal dentro de un órgano, en base a señales experimentales (15) entregadas por un sistema de medición tomográfico y relacionadas con las concentraciones de un agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados, implementándose dicho método de salida mediante un aparato de salida (5) que incluye una interfaz hombre-máquina, y está **caracterizado porque** incluye una etapa de generar, por medio de dicha interfaz hombre-máquina, una representación de una cara de un volumen poliédrico de acuerdo con el valor de la cantidad de interés para dicha cara.
- 55 13. Método para generar una cantidad de interés estimada usando un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, estando relacionada dicha cantidad de interés con un flujo de un fluido corporal dentro de un órgano, en base a las señales experimentales (15) entregadas por un sistema de medición tomográfico y relacionadas con las concentraciones de un agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados, implementándose dicho

me entrega mediante un aparato de salida (5) que incluye una interfaz hombre-máquina, y que está **caracterizado porque** incluye una etapa de generar, por medio de dicha interfaz hombre-máquina, una representación de una pluralidad de caras de un volumen poliédrico de acuerdo con los valores de la cantidad de interés para dichas caras.

5 14. Método para generar una cantidad de interés estimada usando un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, estando relacionada dicha cantidad de interés con un flujo de un fluido corporal dentro de un órgano, en base a las señales experimentales (15) entregadas por un sistema de medición tomográfico y relacionadas con las concentraciones de un agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados, implementándose dicho método de salida mediante un aparato de salida (5) que incluye una interfaz hombre-máquina, y que está **caracterizado porque** incluye una etapa de generar, por medio de dicha interfaz hombre-máquina, una representación de un volumen poliédrico de acuerdo con el valor de dicha cantidad de interés asociada con una cara de dicho volumen poliédrico.

10 15. Método de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que la cantidad de interés es vectorial y la etapa saluda por medio de la interfaz hombre-máquina consiste en generar una flecha cuya longitud sea proporcional a una norma de la cantidad vectorial asociada con dicho volumen y cuya dirección es la de dicha cantidad.

15 16. Método de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la cantidad de interés es vectorial y la etapa de salida por medio de la interfaz hombre-máquina consiste en generar una representación de un volumen poliédrico coloreado en base a tres colores primarios, cuyas intensidades respectivas dependen de los componentes de la cantidad vectorial asociada con dicho volumen.

20 17. Método para generar una trayectoria, una línea de corriente, una línea de emisión o una línea de fluido, estimadas respectivamente usando un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 y que están relacionadas con un flujo de un fluido corporal dentro de un órgano, en base a señales experimentales (15) entregadas por un sistema de medición tomográfico y que están relacionadas con las concentraciones de un agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados, implementándose dicho método de salida mediante un aparato de salida (5) que incluye una interfaz hombre-máquina, y que incluye una etapa de generar, por medio de dicha interfaz hombre-máquina, una representación de una curva parametrizada correspondiente a la trayectoria, la línea de corriente, la línea de emisión o la línea de fluido.

25 18. Método de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que una representación de una posición en la curva parametrizada en cada momento depende del valor de una cantidad de interés en dicho momento.

30 19. Método de acuerdo con la reivindicación 17 o la reivindicación 18, en el que, en cada momento, se genera una representación de la porción de la curva parametrizada que se ha recorrido hasta ese momento.

35 20. Método para generar una cantidad de interés estimada usando un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, estando relacionada dicha cantidad de interés con un flujo de un fluido corporal dentro de un órgano, en base a señales experimentales (15) entregadas por un sistema de medición tomográfico y relacionadas con las concentraciones de un agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados, implementándose dicho método de salida mediante un aparato de salida (5) que incluye una interfaz hombre-máquina, y que está caracterizado porque incluye una etapa de generar, por medio de dicha interfaz hombre-máquina, una representación cloroplética de un volumen distorsionado por anamorfosis según dicha cantidad de interés.

40 21. Unidad de procesamiento (4) que incluye medios de almacenamiento y medios para comunicar con el mundo exterior que cooperan con los medios de procesamiento, **caracterizado porque:**

- los medios de comunicación son capaces de recibir, desde el mundo exterior, señales experimentales (15) entregadas por un sistema de medición tomográfico, estando relacionadas dichas señales con las concentraciones de un agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados de un sistema cinemático;
- los medios de almacenamiento incluyen instrucciones ejecutables por los medios de procesamiento que, cuando ejecutan dichas instrucciones, implementan un método para estimar una cantidad de interés (14) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

45 22. Unidad de procesamiento de acuerdo con la reivindicación precedente, en la que:

- los medios de comunicación son, además, capaces de suministrar al mundo exterior un contenido (14') que representa una cantidad de interés;
- los medios de almacenamiento incluyen instrucciones ejecutables por los medios de procesamiento que, cuando ejecutan dichas instrucciones, implementan un método para estimar una cantidad de interés (14) de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11.

50 23. Aparato de salida (5) que incluye medios de almacenamiento, una interfaz hombre-máquina y medios para comunicación con el mundo exterior que cooperan respectivamente con los medios de procesamiento, **caracterizado porque:**

- los medios de comunicación son capaces de recibir, desde el mundo exterior, una cantidad de interés (14)

relacionada con un flujo de un fluido corporal dentro de un órgano, en base a señales experimentales (15) entregadas por un sistema de medición tomográfico y relacionadas con las concentraciones de un agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados;

- 5 - la interfaz hombre-máquina es capaz de generar para un usuario (6) una representación de la cantidad de interés;
- los medios de almacenamiento incluyen instrucciones ejecutables por los medios de procesamiento que, cuando ejecutan dichas instrucciones, implementan un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 20.

24. Aparato de salida (5) que incluye una interfaz hombre-máquina y medios para comunicación con el mundo exterior que cooperan respectivamente con medios de procesamiento, **caracterizado porque:**

- 10 - los medios de comunicación son capaces de recibir, desde el mundo exterior, un contenido (14') producido de acuerdo con la reivindicación 10 y representar una cantidad de interés (14) relacionada con un flujo de un fluido corporal dentro de un órgano, en base a señales experimentales (15) entregadas por un sistema de medición tomográfico y relacionadas con las concentraciones de un agente de contraste dentro de volúmenes poliédricos dados;
- 15 - los medios de procesamiento están diseñados para leer dicho contenido y controlan la interfaz hombre-máquina de tal manera que genera la representación de un volumen poliédrico de acuerdo con el valor de dicha cantidad de interés asociada con una cara de dicho volumen poliédrico.

25. Sistema de análisis de formación de imágenes tomográficas que incluye una unidad de procesamiento (4) de acuerdo con la reivindicación 21 o la reivindicación 22 y un aparato de salida (5) de acuerdo con la reivindicación 23 o la reivindicación 24 que coopera con dicha unidad.

26. Método de análisis de formación de imágenes tomográficas, implementado por un sistema de acuerdo con la reivindicación precedente, que incluye una primera etapa de estimar una cantidad de interés usando un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y una etapa de generar dicha cantidad de interés usando un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 20.

25 27. Programa informático registrable en medios de almacenamiento y que coopera con los medios de procesamiento de una unidad de procesamiento (4) de acuerdo con la reivindicación 21, incluyendo dicho programa instrucciones ejecutables por dichos medios de procesamiento que, cuando ejecutan dichas instrucciones, implementan un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

30 28. Programa informático registrable en medios de almacenamiento y que coopera con medios de procesamiento de una unidad de procesamiento (4) de acuerdo con la reivindicación 22, incluyendo dicho programa instrucciones ejecutables por dichos medios de procesamiento que, cuando ejecutan dichas instrucciones, implementan un método de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11.

35 29. Programa informático registrable en medios de almacenamiento y que cooperan con medios de procesamiento de un aparato de salida (5) de acuerdo con la reivindicación 23, incluyendo dicho programa instrucciones ejecutables por dichos medios de procesamiento que, cuando ejecutan dichas instrucciones, implementan un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 20.

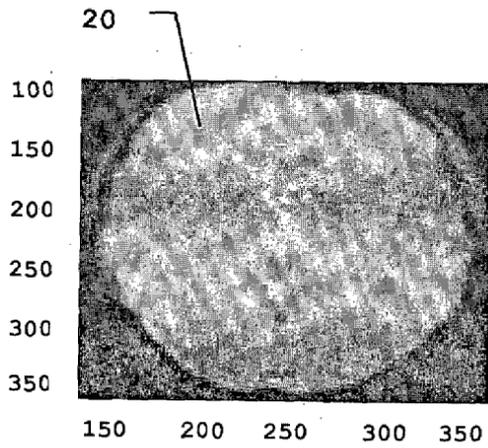
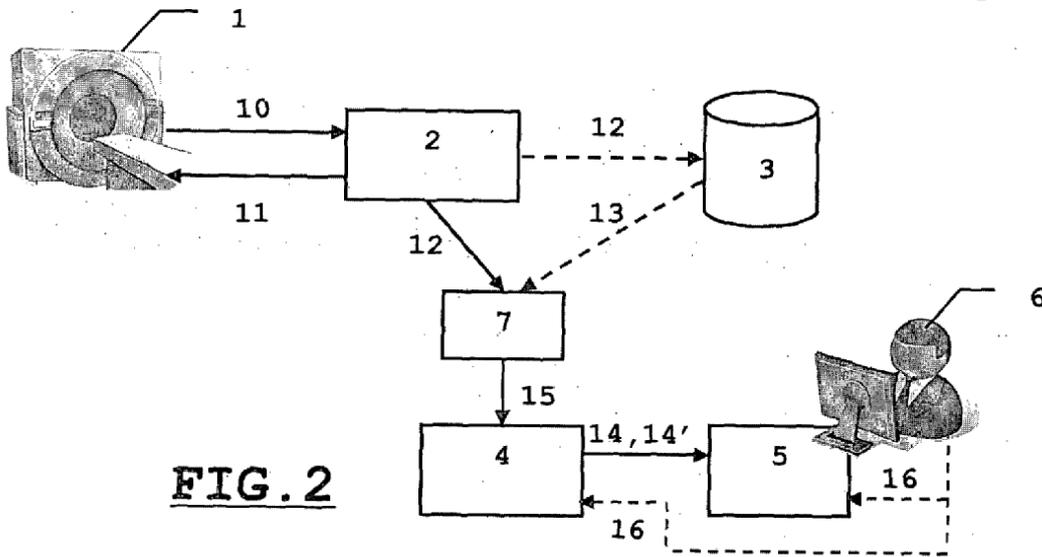
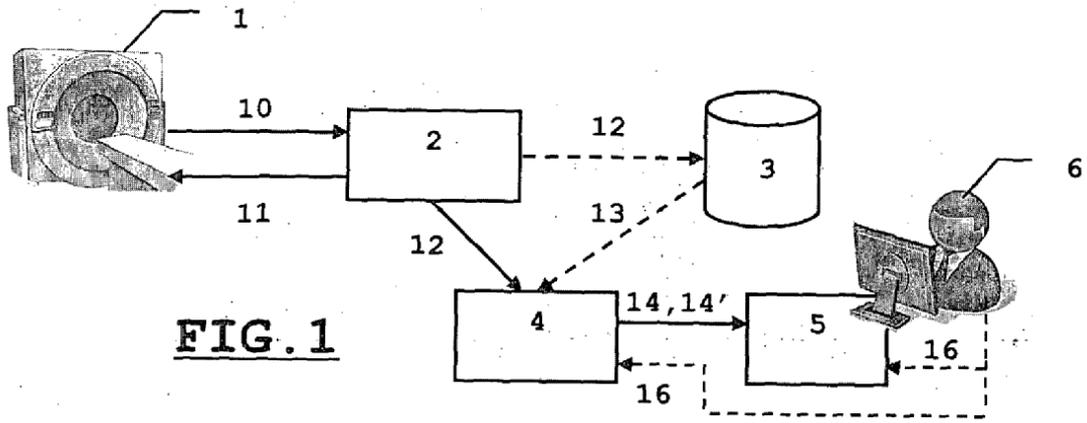


FIG. 3

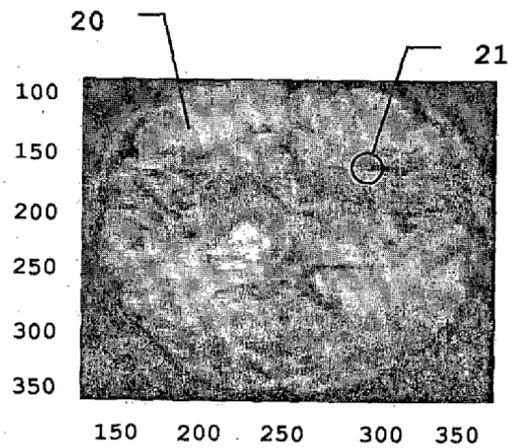
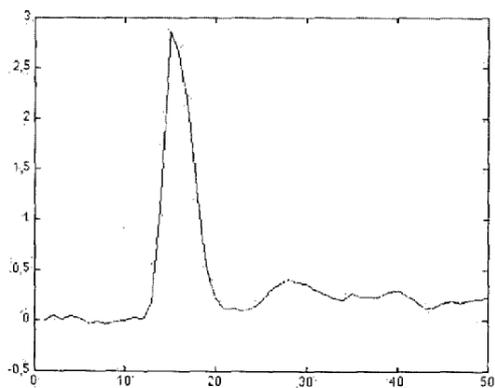
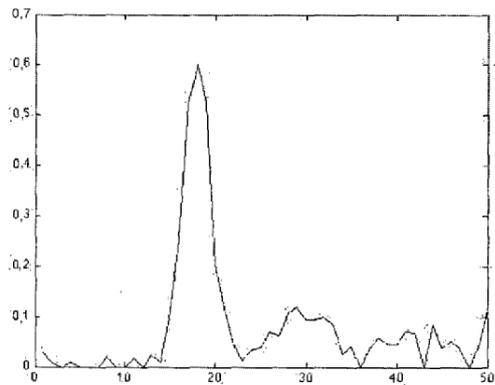
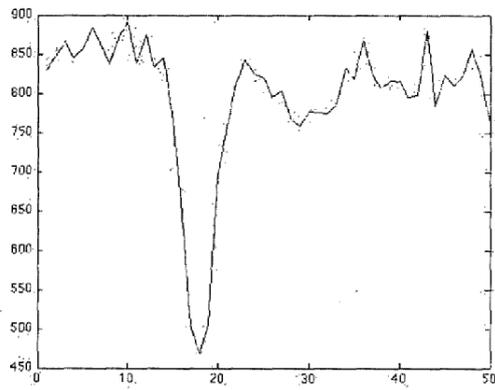
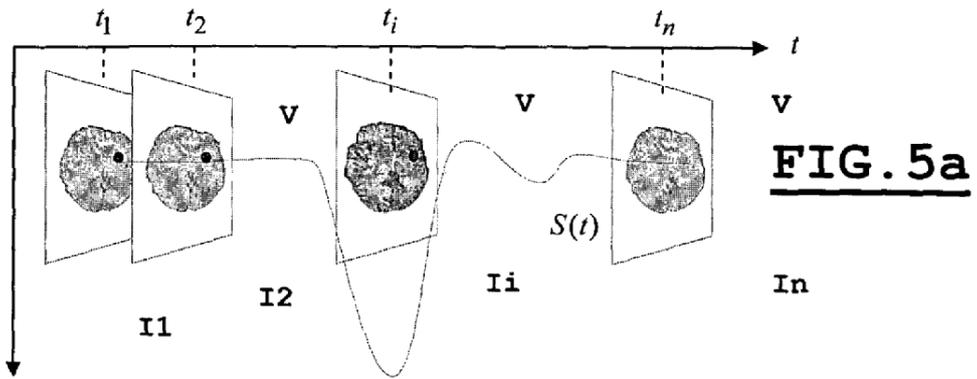
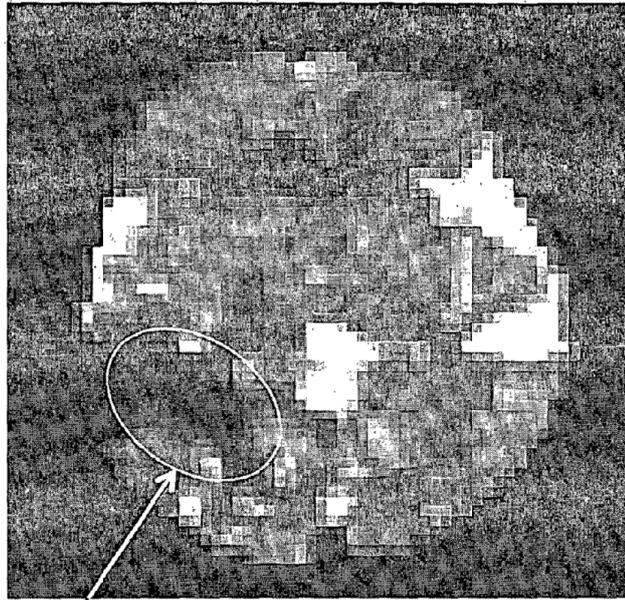


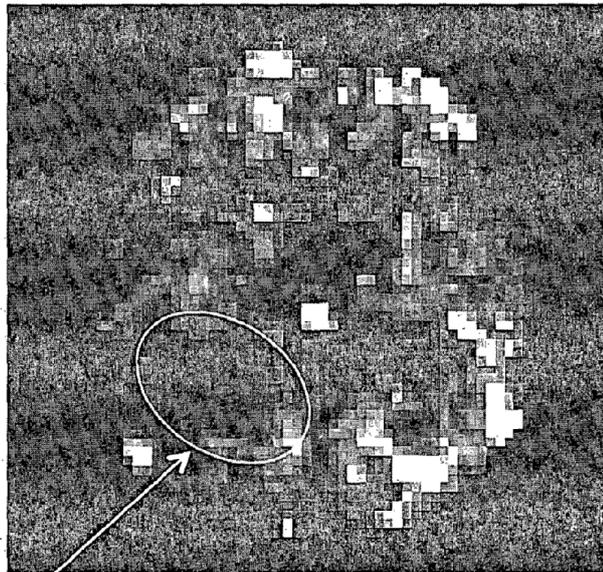
FIG. 4





80

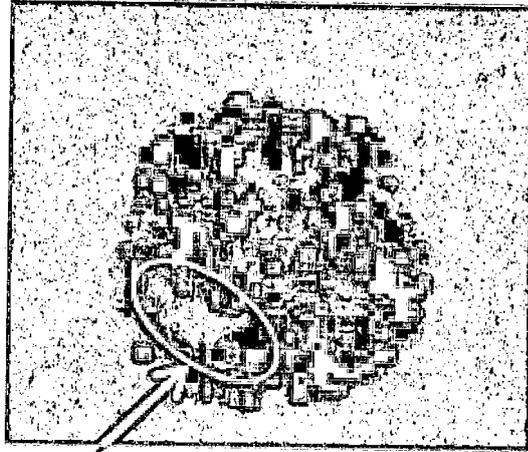
FIG. 8



80

FIG. 11

$$MF_{i-\frac{1}{2},j,k}$$



80

FIG. 9a

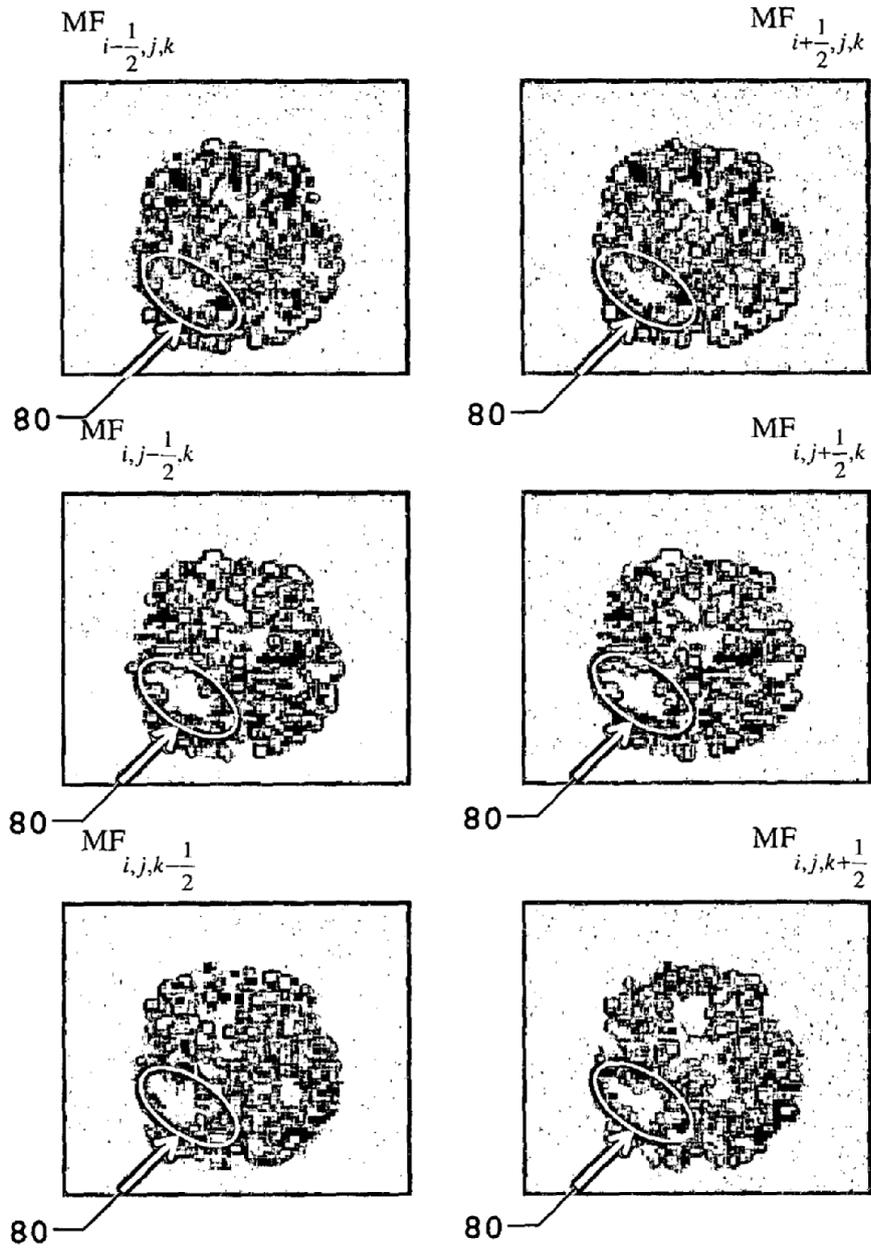


FIG. 9b

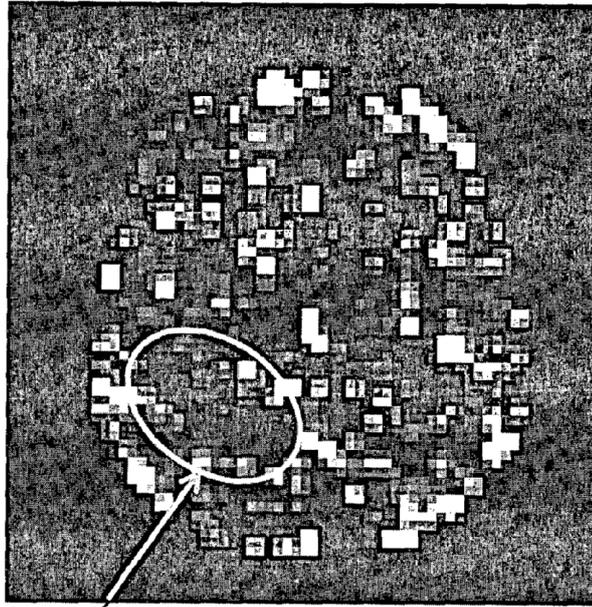


FIG. 10

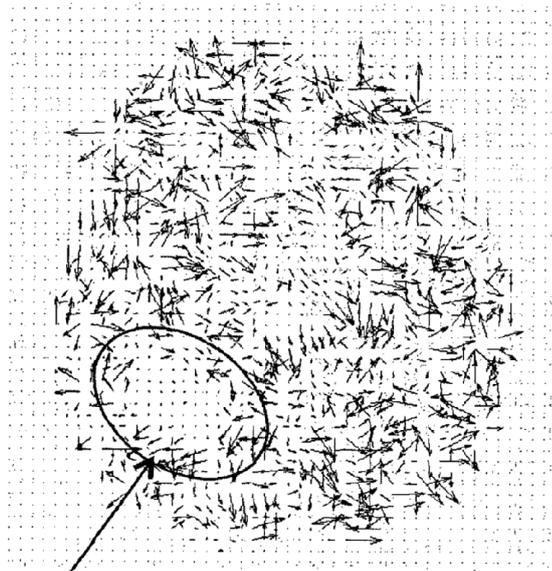


FIG. 12