

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 957 740**

51 Int. Cl.:

A61B 8/08 (2006.01)
A61B 6/00 (2006.01)
G01R 33/56 (2006.01)
G01S 7/52 (2006.01)
G06T 5/50 (2006.01)
G06T 7/00 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2018** **PCT/EP2018/070383**
87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2019** **WO19020781**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2018** **E 18750370 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2023** **EP 3658038**

54 Título: **Aparato y método para la obtención de imágenes por ultrasonidos con contraste mejorado**

30 Prioridad:

28.07.2017 EP 17183673

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.01.2024

73 Titular/es:

(INSERM) INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET
DE LA RECHERCHE MÉDICALE (20.0%)
101 rue Tolbiac
75013 Paris, FR;
UNIVERSITÉ DE TOURS (20.0%);
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (20.0%);
UNIVERSITÉ DE BORDEAUX (20.0%) y
INSTITUT POLYTECHNIQUE DE BORDEAUX (IPB)
(20.0%)

72 Inventor/es:

DENIS DE SENNEVILLE, BAUDOUIN;
PERROTIN, FRANCK;
ESCOFFRE, JEAN-MICHEL y
BOUAKAZ, AYACHE

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 957 740 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato y método para la obtención de imágenes por ultrasonidos con contraste mejorado

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a ultrasonidos con contraste mejorado, a los que se hace referencia también en su forma abreviada, como "CEUS".

10 **Antecedentes de la invención**

El ultrasonido con contraste mejorado es una técnica no invasiva de obtención de imágenes que se ha usado ampliamente en la obtención de imágenes de diversos órganos con perfusión sanguínea. Esta modalidad se basa en la detección acústica de agentes de contraste de microburbujas llenas de gas usados como trazadores de flujo intravasculares. Estos agentes de contraste hacen que aumente, significativamente, la dispersión de los ultrasonidos en la sangre, permitiendo así la visualización y la valoración de la microcirculación (es decir, velocidad sanguínea, fracciones del volumen sanguíneo) comúnmente indetectable por ultrasonidos Doppler (DUS). La reología de las microburbujas en la microcirculación es similar a la de los glóbulos rojos, lo cual evidencia que las microburbujas no interfieren con la hemodinámica y presentan un buen perfil de seguridad en aplicaciones ecográficas tanto cardíacas como abdominales.

Con el fin de lograr este objetivo, se requieren herramientas informáticas para la valoración espaciotemporal y cuantitativa de la perfusión de órganos. En la práctica, una vez que se ha llevado a cabo la inyección del bolo del agente de contraste ecográfico, el realce en el compartimento vascular se criba utilizando secuencias ecográficas específicas del contraste. Esfuerzos recientes se centran en la cuantificación de parámetros relacionados con este realce y en el uso de estos últimos como indicadores de diversas condiciones patológicas. Con este fin, la intensidad promedio dentro de una región de interés (ROI) se analiza en función del tiempo, en forma de una curva de tiempo-intensidad (TIC). La captación [del inglés, *wash-in*] y el lavado [del inglés, *wash-out*] del agente de contraste dentro de la ROI se cuantifican posteriormente calculando parámetros de amplitud y temporales, tales como el realce de pico (PE), la velocidad de captación (WiR), el tiempo hasta el pico (TTP), el área bajo la curva durante la captación (WiAUC).

Una de las aplicaciones más recientes en este campo es la valoración cuantitativa de la perfusión placentaria. Por contraposición a otros lechos circulatorios de la circulación sistémica en los que la sangre transita desde las arterias, a través de lechos capilares, a las venas, la circulación placentaria actúa como un sistema abierto con las arterias espirales abriéndose en un gran lago de sangre, a saber, el espacio intervelloso, con una impedancia pequeña o inexistente al flujo sanguíneo. De esa manera, usando un ecógrafo para animales pequeños (Vevo®2100), y *software* de posprocesado basado en la TIC (Vevo®CQ) dedicados, un estudio reciente daba a conocer la monitorización en tiempo real de una perfusión de microburbujas en la unidad uteroplacentaria, durante la gestación de ratas (C. J. Arthuis, A. Novell, J. M. Escoffre, F. Patat, A. Bouakaz, y F. Perrotin, "New insights into uteroplacental perfusion: quantitative analysis using doppler and contrast-enhanced ultrasound imaging", *Placenta*, vol. 34, n.º 5, págs. 424-31, 2013; citado, en lo sucesivo, en la presente, como "Arthuis et al. 2013"). El realce del contraste ecográfico en el triángulo mesometrial y en las arterias espirales maternas se visualizó 1 s después de la inyección intravenosa de agentes de contraste. A continuación, estos agentes se detectaron a través del vaso materno en el centro de la placenta sobre la placa coriónica. La perfusión de estos agentes se expandió lentamente en la placenta hacia la placa basal. Durante la gestación de las ratas, el flujo sanguíneo aumentó desde los días 14 a 20 en el triángulo mesometrial y la placenta. En otros estudios recientes, se efectuaron CEUS de perfusión uteroplacentaria en primates no humanos utilizando escáneres clínicos (por ejemplo, Sequoia Systems) y los fabricantes (VueBox®, Bracco, Milan, Italia) proporcionaron un *software* de posprocesado de imágenes o programa de análisis de CEUS diseñado de forma personalizada. Keator et al. dieron a conocer que la CEUS pudo detectar el disco placentario principal y vasos subyacentes dos días antes que la DUS identificase el engrosamiento endometrial (C. S. Keator, J. R., Lindner, J. T. Belcik, C. V. Bishop, y O D. Slayden, "Contrast-enhanced ultrasound reveals real-time spatial changes in vascular perfusion during early implantation in the macaque uterus", *Fertil Steril*, vol. 95, n.º 4, págs. 1316-21 e1-3, 2011). Usando la CEUS, se observaron y cuantificaron diferencias espaciales en la perfusión vascular entre el endometrio, el miometrio y la zona endometrial-miometrial. De este modo, el miometrio presentó un flujo sanguíneo más elevado que el detectado en el endometrio y la zona de unión.

No obstante, usando el planteamiento basado en la TIC, la cuantificación se ve dificultada típicamente por dos razones principales: en primer lugar, la relación exacta entre la señal ecográfica adquirida y la concentración local de microburbujas es obtenible a duras penas. En segundo lugar, la cuantificación se basa de manera intrínseca meramente en variaciones temporales de la intensidad, quedando excluido el transporte espacial explícito del agente de contraste.

Los documentos US 2008/228080 A1 y US 2017/196539 A1 divulgan ejemplos de la valoración de la perfusión de agentes de contraste en obtención de imágenes ecográficas.

Objeto de la invención

Uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar un aparato y un método para la obtención de imágenes por ultrasonidos con contraste mejorado sin los inconvenientes asociados a la técnica anterior.

Sumario de la invención

A ese respecto, la presente invención se refiere a un aparato para la obtención de imágenes por ultrasonidos con contraste mejorado, que comprende:

- unos medios de inyección para inyectar un agente de contraste dentro de una región de interés,
- un sistema de ultrasonidos para propagar ondas ultrasónicas dentro de dicha región de interés y detectar ondas ultrasónicas retrodispersadas dentro de dicha región de interés,
- unos medios de obtención de imágenes para producir una sucesión temporal de imágenes de acuerdo con dichas ondas ultrasónicas retrodispersadas, siendo cada imagen representativa de una configuración espacial de dicho agente de contraste dentro de dicha región de interés.

El agente de contraste puede comprender, preferentemente, microburbujas de gas, preferentemente microburbujas de gas inerte.

En un ejemplo no limitativo, la región de interés puede estar situada dentro de un órgano, tal como la placenta.

Dichas imágenes son preferentemente imágenes de modo B.

Según la invención, este aparato comprende unos medios de cálculo de transporte dispuestos para determinar un transporte espacial del agente de contraste a partir de imágenes sucesivas.

Según la invención, los medios de cálculo de transporte comprenden medios de resolución numérica para la resolución numérica de la siguiente ecuación de transporte:

$$I_t + \vec{V} \cdot \vec{\nabla} I = 0$$

donde I es una intensidad de nivel de gris en dichas imágenes, I_t es una derivada temporal parcial de I entre imágenes sucesivas, $\vec{\nabla}$ es un operador de gradiente espacial, $\vec{\nabla} I$ es el gradiente espacial de I y $\vec{V}$ se corresponde con dicho transporte espacial entre esas imágenes sucesivas.

En la práctica, $\vec{\nabla} I = (I_x, I_y)$ para imágenes 2D y $\vec{\nabla} I = (I_x, I_y, I_z)$ para imágenes 3D, siendo $I_{x,y,z}$ las derivadas parciales espaciales de I .

El transporte espacial calculado con esta ecuación de transporte sigue siendo idéntico con independencia de la función que se use para convertir los niveles de gris de las imágenes. Por lo tanto, no es necesario convertir los niveles de gris de las imágenes.

En esta ecuación de transporte, el transporte se calcula teniendo en cuenta simultáneamente dimensiones tanto espaciales como temporales.

Según otro aspecto de la invención, el aparato puede comprender medios de reajuste dispuestos para compensar movimientos relativos entre dicho sistema de ultrasonidos y dicha región de interés.

En una forma de realización, dichos medios de reajuste pueden estar dispuestos para compensar movimientos relativos entre dicho sistema de ultrasonidos y dicha región de interés utilizando un algoritmo de descenso del gradiente controlado que maximiza un coeficiente de intercorrelación entre imágenes sucesivas.

Según otro aspecto de la invención, el aparato puede comprender un filtro paso bajo espacial dispuesto para filtrar dichas imágenes.

Dicho filtro paso bajo espacial puede ser, preferentemente, un filtro Butterworth paso bajo espacial.

Un filtro paso bajo espacial del tipo mencionado permite mitigar el impacto de estructuras de imágenes locales sobre el transporte espacial determinado usando dicha ecuación de transporte.

La invención se refiere también a un método para la obtención de imágenes por ultrasonidos con contraste

mejorado, comprendiendo este método:

- propagar ondas ultrasónicas dentro de una región de interés y detectar ondas ultrasónicas retrodispersadas dentro de dicha región de interés,
- producir una sucesión temporal de imágenes de acuerdo con dichas ondas ultrasónicas retrodispersadas, siendo cada imagen representativa de una configuración espacial de dicho agente de contraste dentro de dicha región de interés.

Según la invención, este método comprende determinar un transporte espacial del agente de contraste a partir de imágenes sucesivas.

Según la invención, la etapa de determinar dicho transporte espacial comprende la resolución numérica de la siguiente ecuación de transporte:

$$I_t + \vec{V} \cdot \vec{\nabla} I = 0$$

donde I es una intensidad de nivel de gris en dichas imágenes, I_t es una derivada temporal parcial de I entre imágenes sucesivas, $\vec{\nabla}$ es un operador de gradiente espacial, $\vec{\nabla} I$ es el gradiente espacial de I y $\vec{V}$ se corresponde con dicho transporte espacial entre esas imágenes.

Según otro aspecto de la invención, el método puede comprender compensar movimientos relativos entre dicho sistema de ultrasonidos y dicha región de interés usando unos medios de reajuste.

Más específicamente, la etapa de compensar dichos movimientos relativos puede comprender maximizar un coeficiente de intercorrelación entre imágenes sucesivas usando un algoritmo de descenso del gradiente controlado.

Según otro aspecto de la invención, el método comprende filtrar dichas imágenes usando un filtro paso bajo espacial.

Breve descripción de los dibujos

Las características, detalles y ventajas anteriores y otros de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de la siguiente descripción detallada y de los dibujos adjuntos, en los cuales:

- la figura 1 es un diagrama que representa diferentes tareas de un método según la invención;
- las figuras 2a a 2d muestran los resultados obtenidos a partir de experimentos *in vitro*:
 - o las figuras 2a y 2b muestran un ejemplo típico de imágenes de DCEUS de una entubación de silicona sujeta a un caudal de 4.8 mL/min con diluciones de burbujas de 1:1000 (figura 2a) y 1:2000 (figura 2b) – para visualizarlas más fácilmente, únicamente se muestran las flechas asociadas a píxeles con intensidad de DCEUS superior a 10% del valor de saturación máximo;
 - o las figuras 2c y 2d muestran estimaciones del caudal de transportes basadas en DCEUS, en función del caudal de la bomba, reproducidas independientemente ($N = 3$) para diluciones de burbujas de 1:1000 (figura 2c) y 1:2000 (figura 2d). La línea de trazos representa la línea de regresión lineal; su ecuación y el coeficiente de correlación se indican en el cuadro de texto de la parte inferior derecha de cada gráfica;
- las figuras 3a a 3h proporcionan un ejemplo de estimaciones del transporte de microburbujas a partir de la DCEUS de dos ratas usando el planteamiento propuesto, obtenida a partir de experimentos *in vivo*. Las figuras 3a a 3d presentan resultados asociados a una rata control y las figuras 3e a 3h presentan resultados asociados a una rata con ligadura. Las figuras 3a y 3e muestran una imagen de modo B con la máscara dibujada manualmente superpuesta (línea de trazos) recalcando la placenta. Las figuras 3b y 3f, 3c y 3g, y 3d y 3h muestran imágenes de DCEUS adquiridas 10 s, 15 s y 20 s después de la llegada de microburbujas determinada a la placenta, respectivamente, las estimaciones correspondientes del campo de transporte se superponen. En estos resultados, ΔT , δt , α y f_c se fijaron a valores típicos comunes de, respectivamente, 60 s, 3 s, 0.1 y $f_0/16$;
- las figuras 4a y 4b muestran la evolución temporal de la velocidad del bolo (promediada sobre la ROI que abarca la placenta, y ponderada según la cantidad de intensidad de nivel de gris de la imagen de DCEUS) estimada para cada rata control (figura 4a) y con ligadura (figura 4b), obtenida a partir de experimentos *in vivo*;

- las figuras 5a a 5h proporcionan una valoración de planteamientos propuestos y basados en la TIC para la clasificación de las dos poblaciones de ratas (es decir, control y con ligadura):
 - 5 o figura 5a: diagramas de caja de velocidades de microburbujas totales estimadas sobre cada una de las poblaciones de ratas usando el planteamiento propuesto;
 - 10 o figuras 5b a 5e: distribuciones de PE, WiR, TTP y WIAUC estimadas sobre la placenta para las dos poblaciones de ratas usando el planteamiento existente basado en la TIC. La mediana se muestra con la marca central, el primer y el tercer cuartil se dan a conocer con los bordes de la caja, los bigotes se extienden hasta los instantes de tiempo más extremos que no se consideran como valores atípicos y los valores atípicos se representan individualmente en rojo;
 - 15 o figura 5f: curva ROC obtenida con γ ;
 - o figuras 5g: curvas ROC obtenidas con PE y WiR;
 - o figura 5h: curvas ROC obtenidas con TTP y WIAUC.
- las figuras 6a y 6b proporcionan un análisis del impacto del tamaño de la ventana temporal (ΔT) y del paso de derivada temporal (δT) sobre los resultados globales obtenidos en los experimentos. Se estimula la velocidad del bolo para diversos valores de ΔT y δT (fijándose α y f_c a valores típicos de 0.1 y $f_0 / 16$, respectivamente). La significación de la diferencia entre velocidades de los bolos obtenidas para las dos poblaciones de ratas (es decir, con ligadura y control) se da a conocer usando el valor p de una prueba U de Mann-Whitney no pareada (figura 6a) y la AUROC (figura 6b);
 - 25 o figura 7a: velocidades del bolo estimadas para diversos valores de f_c (fijándose ΔT , δT y α a valores típicos, respectivamente, de 60 s, 3 s y 0.1);
 - 30 o figura 7b: velocidades del bolo estimadas para diversos valores de α (fijándose ΔT , δT y f_c a valores típicos, respectivamente, de 60 s, 3 s y $f_0/16$). La significación de la diferencia entre las velocidades del bolo obtenidas para las dos poblaciones de ratas (es decir, con ligadura y control) se da a conocer usando la AUROC.

En todas las figuras, los elementos idénticos o similares se señalan con símbolos de referencia idénticos.

40 Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un aparato y un método para la obtención de imágenes por ultrasonidos con contraste mejorado.

- 45 El aparato comprende unos medios de inyección para inyectar un agente de contraste dentro de una región de interés. Por ejemplo, se pueden inyectar microburbujas Definity® (Lantheus Medical Imaging, Billerica, MA) dentro de un tejido o un órgano, tal como la placenta.

50 El aparato comprende, también, un sistema de ultrasonidos. Este sistema de ultrasonidos está dispuesto para propagar ondas ultrasónicas dentro de dicha región de interés. Este sistema de ultrasonidos está dispuesto, también, para detectar ondas ultrasónicas que se retrodispersan dentro de dicha región de interés. En este ejemplo, el sistema de ultrasonidos comprende una sonda MS-250 (frecuencia central de 21 MHz, ancho de banda de 13-24 MHz, resoluciones axial de 75 μm y lateral de 165 μm) y un ecógrafo Vevo®2100 (VisualSonics Inc., Toronto, Canadá). El sistema de ultrasonidos permite que el método de la invención lleve a cabo una etapa de propagación de dichas sondas ultrasónicas dentro de dicha región de interés y una etapa de detección de ondas ultrasónicas retrodispersadas dentro de dicha región de interés.

60 El aparato comprende, también, medios de obtención de imágenes para producir una sucesión temporal de imágenes de acuerdo con dichas ondas ultrasónicas retrodispersadas. Cada imagen es representativa de una configuración espacial de dicho agente de contraste dentro de dicha región de interés. Los medios de obtención de imágenes permiten que el método de la invención lleve a cabo una etapa de producción de dicha sucesión temporal de imágenes de acuerdo con dichas ondas ultrasónicas retrodispersadas. Dichas imágenes son, preferentemente, imágenes de modo B.

Básicamente, en este ejemplo, el método de la invención aprovecha:

- la adquisición simultánea de ultrasonidos dinámicos con contraste mejorado, a las que se hace referencia también, en su forma abreviada, como "DCEUS", e
- imágenes de modo B.

En particular, el transporte aparente instantáneo de grupos de microburbujas se estima usando una ecuación de continuidad de la dinámica de fluidos aplicada en cada imagen de DCEUS adquirida (véase más adelante). Las imágenes de modo B están dedicadas a la delineación manual del tejido representado en imagen y a la estimación de posibles desplazamientos periódicos, espontáneos o de deriva del tejido. Estos últimos pueden ser inducidos o bien por una actividad fisiológica (respiración o peristáltica) o bien por el movimiento de la onda de ultrasonidos.

La figura 1 ilustra una forma de llevar a cabo algunas etapas del método de la invención, y describe, más específicamente, seis etapas, o tareas, particulares que se describen a continuación. A esas etapas o tareas se les hace referencia como "tarea n.º 1", "tarea n.º 2" ... "tarea n.º 6".

En la tarea # 1, dicha región de interés que abarca el tejido representado en imagen se dibuja manualmente sobre una imagen de modo B, y se construye una máscara binaria (indicada como Γ). Los píxeles de la imagen dentro de la máscara tienen un valor de uno, y fuera un valor de cero.

A continuación, durante las tareas sucesivas n.º 2 a n.º 4, se puede estimar el transporte de microburbujas por el tejido representado en imagen entre la imagen de DCEUS procesada actual (sea t el tiempo de adquisición correspondiente) y la imagen de DCEUS adquirida en $t + \delta t$ (siendo δt un intervalo de tiempo predefinido).

En la tarea # 2, la actividad fisiológica y el movimiento de la sonda de ultrasonidos se compensan en las imágenes de DCEUS, ya que esos movimientos relativos pueden dificultar la estimación del transporte de microburbujas aparente. En otras palabras, la tarea n.º 2 está destinada a compensar movimientos relativos entre dicho sistema de ultrasonidos y dicha región de interés.

Al usar el método propuesto de estimación del transporte de microburbujas, se producen alteraciones de manera predominante cuando el campo de transporte real infringe el modelo físico usado para su estimación. De hecho, es probable que cualquier cambio temporal en la intensidad de la imagen sea atribuido al transporte de microburbujas. Los cambios de la intensidad de imágenes de DCEUS no solamente pueden ser debidos al cambio del contraste durante el paso del bolo sino también a la actividad fisiológica.

En este ejemplo, el proceso de estimación de movimiento entre t y $t + \delta t$ es un algoritmo de descenso del gradiente controlado que maximiza un coeficiente de intercorrelación y se aplica sobre imágenes de modo B, considerando un desplazamiento de traslación limitado a la máscara binaria Γ que abarca el tejido representado en imagen. Posteriormente, la transformación espacial estimada se utiliza para compensar movimientos del tejido representado en imagen sobre la imagen de DCEUS adquirida $t + \delta t$.

En la tarea n # 3, se aplica un filtro paso bajo espacial sobre cada imagen de DCEUS para mitigar el impacto de estructuras de imágenes locales sobre la ecuación de continuidad de dinámica de fluidos utilizada.

En este ejemplo, se aplica un filtro Butterworth paso bajo espacial (orden 1) sobre imágenes de DCEUS adquiridas en los instantes t y $t + \delta t$ con el fin de mitigar el impacto de estructuras de imágenes locales sobre el transporte de microburbujas estimado, debido a la naturaleza diferencial de los términos involucrados en la ecuación de continuidad utilizada posteriormente (véase más adelante).

En la tarea n # 4, se estima el transporte aparente instantáneo de microburbujas a nivel de píxeles. Al paso de la derivada temporal se le hace referencia como δt . Se estima el transporte entre imágenes de DCEUS adquiridas en los instantes t y $t + \delta t$.

Para estimar el transporte de grupos de microburbujas (indicado como $\vec{V}$) que se produce durante la DCEUS entre dos instantes próximos (es decir, t y $t + \delta t$), se puede utilizar la siguiente ecuación de continuidad en un entorno homogéneo: $I_t + \vec{\nabla} \cdot (I\vec{V}) = 0$, donde I indica la intensidad del nivel de gris en imágenes de DCEUS e I_t la derivada temporal parcial de I . La parte izquierda de esta ecuación está compuesta por un término transitorio (I_t) y un término de convección ($\vec{\nabla} \cdot (I\vec{V})$), que representan, respectivamente, cualesquiera variaciones de intensidad de gris temporal y espacial. De este modo, el campo de transporte estimado $\vec{V}$ responde de las variaciones espaciotemporales de la intensidad del nivel de gris que se producen durante la secuencia de obtención de imágenes dinámica.

Para asociar cualesquiera variaciones espaciotemporales de intensidades de los píxeles al "transporte", sin consideraciones adicionales insertas en la vinculación entre la concentración de dosis de microburbujas e

intensidades de nivel de gris, se excluye la contribución asociada a la divergencia del campo de velocidad (es decir, $I\vec{\nabla} \cdot \vec{V}$). Esto simplifica la ecuación de continuidad de masa de la última ecuación a la siguiente ecuación de transporte:

$$I_t + \vec{V} \cdot \vec{\nabla} I = 0$$

Resumiendo, el método de la invención comprende determinar un transporte espacial del agente de contraste a partir de imágenes sucesivas. En este ejemplo, la etapa de determinar dicho transporte espacial comprende la resolución numérica de esta última ecuación de transporte.

El modelo de transporte de esta última ecuación de transporte está intrínsecamente subdeterminado, y por lo tanto, conduce a un esquema numérico mal condicionado. Por lo tanto, el campo de transporte $\vec{V}$ buscado se puede estimar basándose en cada píxel individual a través del siguiente proceso de minimización:

$$\arg \min_{\vec{V}} \int_{\Omega} |I_t + \vec{V} \cdot \vec{\nabla} I| + \alpha (\|\vec{\nabla} u\|_2^2 + \|\vec{\nabla} v\|_2^2) d\vec{r}$$

donde $\Omega \subseteq \mathbb{R}^2$ es el dominio de las coordenadas de la imagen, (u, v) los componentes estimados del vector de transporte a nivel de píxel y $\vec{r} \in \Omega$ la ubicación espacial. El funcional minimizado responde de las dos siguientes contribuciones aditivas:

- Un término de fidelidad de datos (parte izquierda de la integral en esta última ecuación) que optimiza, a través de una norma L^1 , el modelo de transporte de dicha ecuación de transporte. Dado que se utiliza un penalizador L^1 , las variaciones transitorias actúan de forma idéntica con independencia de la cantidad de intensidad del nivel de gris.
- Un término de regularización (parte derecha de la integral en esta última ecuación) diseñado para proporcionar un condicionamiento suficiente en el esquema numérico. El término de regularización viene dado por $\|\vec{\nabla} u\|_2^2 = u_x^2 + u_y^2$ y $\|\vec{\nabla} v\|_2^2 = v_x^2 + v_y^2$, siendo u_x, u_y, v_x y v_y las derivadas espaciales parciales de, respectivamente, u y v . Físicamente, este término de regularización supone que el transporte entre píxeles vecinos es moderado.

α es un factor de ponderación predefinido diseñado para vincular estas dos contribuciones.

Para hacer que esta última ecuación sea diferenciable, $|s| = |I_t + \vec{V} \cdot \vec{\nabla} I|$ se puede sustituir por $\psi(s) = \sqrt{s^2 + \varepsilon^2}$ con $\varepsilon = 10^{-3}$.

A continuación, aplicando las ecuaciones de Euler-Lagrange en esta última ecuación sobre la base de cada píxel individual, se puede obtener el siguiente sistema de ecuaciones para cada $\vec{r} \in \Omega$:

$$\begin{cases} \frac{s}{\psi(s)} I_x - 2 \alpha \Delta u = 0 \\ \frac{s}{\psi(s)} I_y - 2 \alpha \Delta v = 0 \end{cases}$$

donde $I_{x,y}$ indica las derivadas espaciales parciales de I , y $\Delta(\cdot)$ el operador Laplaciano. Pueden utilizarse condiciones de contorno de Neumann.

A partir de aquí, disponemos de un conjunto de 2 * ecuaciones no lineales $|\Omega|$ con incógnitas comunes u y v .

Se puede obtener una aproximación de $\Delta(\cdot)$ en el dominio discreto con $\Delta u = \bar{u} - u$, siendo $\bar{u}$ el promedio local 3×3 de u . De esta manera, se obtienen dos contribuciones lineales implícitas adicionales (según, respectivamente, u y v). Esta aproximación permite linealizar el sistema de la forma siguiente:

$$\begin{cases} A u + B v = C \\ D u + E v = F \end{cases}$$

con $A \approx I_x^2 + 2\alpha\psi(s)$, $B \approx I_x I_y$, $C \approx 2\alpha\psi(s)\bar{u} - I_x I_t$, $D \approx I_x I_y$, $E \approx I_y^2 + 2\alpha\psi(s)$, y $F \approx 2\alpha\psi(s)\bar{v} - I_y I_t$.

Las soluciones u y v se pueden encontrar a través de un esquema de punto fijo para el cual se calculan explícitamente A, B, C, D, E y F, de la forma siguiente:

5

$$\begin{cases} u^{n+1} = \bar{u}^n - I_x \frac{\bar{u}^n I_x + \bar{v}^n I_y + I_t}{I_x^2 + I_y^2 + 2\alpha\sqrt{(I_t + I_x \bar{u}^n + I_y \bar{v}^n)^2 + \varepsilon^2}} \\ v^{n+1} = \bar{v}^n - I_y \frac{\bar{u}^n I_x + \bar{v}^n I_y + I_t}{I_x^2 + I_y^2 + 2\alpha\sqrt{(I_t + I_x \bar{u}^n + I_y \bar{v}^n)^2 + \varepsilon^2}} \end{cases}$$

donde $n + 1$ indica una iteración nueva.

10 Obsérvese que el esquema de punto fijo de esta última ecuación está diseñado para obtener el beneficio máximo a partir de términos implícitos que se pueden expresar linealmente según u y v , al tiempo que dejando una expresión explícita para $\bar{u}$, $\bar{v}$ y $\sqrt{(I_t + I_x \bar{u}^n + I_y \bar{v}^n)^2 + \varepsilon^2}$. El residuo $\|\bar{v}^{n+1} - \bar{v}^n\|_2$ se puede comparar con una tolerancia permitida máxima de 10^{-3} con el fin de garantizar la convergencia.

15 La naturaleza diferencial de los términos involucrados en dicha ecuación de transporte dificulta la estimación del transporte de amplitud elevada. No se pueden estimar desplazamientos que sean mayores que el tamaño de un píxel. Para superar esta limitación, se puede adoptar una estrategia de menor a mayor precisión según se describe en el siguiente documento: de I. Pratikakis, C. Barillot, P. Hellier, y E. Memin, "Robust multiscale deformable registration of 3d ultrasound images", International Journal of Image and Graphics, vol. 3, n.º 4, págs. 547-565, 2003. Según esta estrategia, se pueden realizar iteraciones del algoritmo de registro a partir de una imagen submuestreada x16 paso a paso hasta la resolución de la imagen original.

25 Además, dentro de cada resolución se puede llevar a cabo un refinamiento iterativo de las estimaciones del transporte. Esto implica pasar el algoritmo varias veces a la misma resolución, inicializando el campo de desplazamiento en la pasada actual del algoritmo con el campo de desplazamiento que se obtuvo como resultado durante la pasada previa. De esta manera, se puede mejorar la estabilidad del esquema numérico y, al mismo tiempo, puede obtenerse una mejor calidad de las estimaciones. Se considera que el esquema numérico en esta última ecuación es convergente cuando la variación promedio de la magnitud del transporte de una iteración a la siguiente es menor de 10^{-3} píxeles.

30

En la tarea n.º 5, se estima el tiempo instantáneo de la llegada de las microburbujas, que, por razones prácticas, es probable que varíe de un experimento al otro.

35 Con este fin, cada imagen adquirida dinámicamente se puede enumerar de forma iterativa, y se puede calcular la intensidad promedio de los píxeles sobre la máscara binaria Γ que abarca el tejido representado en imagen. Una vez que este valor supere un umbral predefinido típico del 1% del valor máximo de saturación de la intensidad, el instante de tiempo asociado se considera como el tiempo de llegada (al que se hace referencia como t_0 en la totalidad del presente documento).

40 En la tarea n.º 6, puede valorarse la amplitud cuantitativa del transporte de microburbujas durante el bolo.

45 En esta fase, se obtiene un conjunto de campos de transporte a nivel de píxel, estando asociado cada uno de ellos a cada imagen ecográfica. El transporte de microburbujas promediado espaciotemporal (indicado como γ), sobre el tejido representado en imagen y durante una ventana de tiempo (que cubre una duración ΔT , a partir del tiempo de llegada del bolo t_0) puede calcularse entonces de la manera siguiente:

$$\gamma = \frac{\sum_{t=t_0}^{t_0+\Delta t} \sum_{\vec{r} \in \Gamma} I(\vec{r}, t) |\vec{V}(\vec{r}, t)|}{\sum_{t=t_0}^{t_0+\Delta t} \sum_{\vec{r} \in \Gamma} I(\vec{r}, t)}$$

50 Obsérvese que el módulo de cada vector de transporte $\vec{V}(\vec{r}, t)$ se pondera con la cantidad de intensidad de nivel de gris de la imagen de DCEUS $I(\vec{r}, t)$. De esa manera, se obtienen valores de γ similares para escenarios con transportes de microburbujas idénticos, pero intensidades de píxel diversas y/o cantidades diversas de píxeles que presentan microburbujas. $\vec{V}(\vec{r}, t)$ se convierte en mm/s de antemano para expresar γ en una unidad métrica común.

55 La invención se refiere también a una herramienta del procesado de imágenes que implementa dicho método.

Evaluación experimental

Se llevó a cabo una evaluación experimental utilizando una estación de trabajo i7 de 2.5 GHz (8 núcleos) con 32 GB de RAM. La implementación se llevó a cabo en C++ y se paralelizó por multihilo.

Como agente de contraste ecográfico se usaron microburbujas Definity® (Lantheus Medical Imaging, Billerica, MA). Las microburbujas Definity® son un agente de contraste aprobado clínicamente de segunda generación, compuesto por gas octafluoropropano encapsulado en una monocapa delgada y flexible de fosfolípidos PEGilados. El diámetro medio oscila de 1.1 a 3.3 μm . Se prepararon microburbujas Definity® de acuerdo con las instrucciones del fabricante. De manera breve, un vial individual de Definity® se calentó a temperatura ambiente y, a continuación, se activó usando un dispositivo Capmix® (3M-ESPE, Cergy-Pontoise, Francia) para el ciclo de activación de 45 segundos completo.

Se usó un ecógrafo de alta frecuencia. Más específicamente, se usó una sonda MS-250 (frecuencia central de 21 MHz, ancho de banda de 13-24 MHz, resoluciones axial de 75 μm y lateral de 165 μm) conectado al ecógrafo Vevo®2100 (VisualSonics Inc., Toronto, Canadá) para adquirir imágenes in vitro e in vivo.

En relación con los experimentos in vitro, el sistema de flujo realizado en laboratorio fue un circuito abierto que consistía en una entubación de silicona flexible con un diámetro interno de 3.59 mm, a través de la cual circulaba una suspensión de microburbujas Definity®. El sistema de flujo en entubación se sumergió en un tanque de agua desgasificada. Uno de los extremos se conectó a un depósito lleno de agua desgasificada, en el cual se diluyeron microburbujas Definity® en suero fisiológico. Posteriormente, la solución de microburbujas diluida se suministró con una bomba peristáltica (MCP Process IP65, Cole-Parmer GmbH, Wertheim, Alemania). El centro del tubo del flujo se posicionó a una distancia de 21 mm con respecto a la sonda MS-250. Para cada condición experimental, se registró un fragmento de vídeo de 30 s a 20 cuadros por segundo (tamaño de píxel = 0.027 x 0.027 mm²) utilizando el ecógrafo Vevo®2100.

Después de la adquisición de las imágenes, se analizó cuantitativamente la perfusión de microburbujas de la forma siguiente. Se calculó el transporte de microburbujas basado en DCEUS (γ) para cuatro caudales muestreados regularmente y suministrados por la bomba peristáltica, es decir, 1.2, 2.4, 3.6 y 4.8 mL/min. Todos los experimentos se reprodujeron de manera independiente ($N = 3$). A continuación, se calcularon un coeficiente de correlación (R^2) y la ordenada en el origen de una regresión lineal para valorar cuantitativamente la relación entre el transporte de microburbujas basado en DCEUS y el caudal suministrado. El proceso de evaluación completo se repitió para dos concentraciones de microburbujas diferentes: 1:1000 y 1:2000 (diluidas en suero fisiológico).

Las figuras 2a a 2d dan a conocer hallazgos típicos obtenidos con el uso de la plataforma experimental in vitro utilizada. Aquí se utilizó un tamaño de ventana temporal $\Delta T = 15$ s. Para aportar en la mayor medida posible la elevada velocidad inherente de la microburbuja en la entubación de silicona, se estimó el transporte entre imágenes consecutivas. En otros términos, puesto que la frecuencia de cuadro de obtención de imágenes era igual a 20 Hz, el paso de derivada temporal δt se fijó a un valor de 1/20 s. Usando la implementación propuesta para $\alpha < 0.3$ se observaron inestabilidades elevadas de los esquemas numéricos. Por lo tanto, se utilizó un valor de $\alpha = 0.3$ para generar los resultados presentados. Las frecuencias de corte f_c del filtrado paso bajo espacial de imágenes de DCEUS se fijó a la frecuencia de muestreo de imágenes original f_0 (es decir, no se aplicó ningún filtrado de imágenes) para mitigar el deterioro de las formas locales aparentes de los grupos de microburbujas. Las figuras 2a y 2b muestran ejemplos típicos de campos de transporte de microburbujas basados en DCEUS (mostrados en forma de campos vectoriales) estimados utilizando la metodología propuesta para diluciones de microburbujas de 1:1000 (figura 2a) y 1:2000 (figura 2b). Para cada dilución de burbujas sometida a prueba son observables vectores de amplitud homogénea y orientados según una dirección horizontal común (que coincide de manera precisa con la del flujo de microburbujas suministrado). Como se muestra en las figuras 2c y 2d, la amplitud estimada del transporte basado en DCEUS propuesto (γ) es un buen indicador cuantitativo del caudal dentro del tubo, para las dos concentraciones de burbujas sometidas a prueba ($R^2 > 0.96$, ordenada en el origen < 1 mm/s). Puede observarse que, para una dilución de burbujas 1:2000, la precisión de γ disminuyó, especialmente para caudales suministrados bajos (es decir, 1.2 y 2.4 mL/min). En este caso, el proceso de estimación de microburbujas basado en DCEUS se vio perjudicado por pocos contrastes locales en la imagen (véase el reducido contraste ecográfico dentro del tubo en la figura 2b, en comparación con la figura 2a), lo cual, a su vez, dificultó ocasionalmente el condicionamiento del esquema numérico utilizado.

En relación con los experimentos in vivo, todos los procedimientos se llevaron a cabo según las directrices éticas y fueron aprobados por el Comité Francés (n.º 19) para *Animal Care and Ethics in Animal Experiments*, (APAFIS#3879-2016020117195710). Se compraron once ratas Sprague-Dawley preñadas en Janvier Labs CERJ (Le Genest Saint-Isle, Francia). Se mantuvieron a temperatura ambiente constante con un ciclo de luz de 12 h. Las ratas tenían una edad de 10-12 semanas en el inicio de los experimentos, con un peso promedio de 377 ± 17 g. Se llevó a cabo una ligadura del pedículo uterino para inducir una IUGR a los diecisiete días de gestación. Bajo anestesia gaseosa (Aerrane®, Baxter, Deerfield, IL), las ratas preñadas se colocaron en una esterilla controlada termostáticamente para mantener la temperatura corporal a aproximadamente 37 °C. Antes de la cirugía, se aplicó analgesia mediante inyección intraperitoneal (i.p.) de buprenorfina (0.05 mg/kg: Buprecare®, Axience SAS, Pantin,

Francia). Después de afeitar el abdomen, un cirujano llevó a cabo una incisión laparotómica en la línea media con precauciones estériles. Se verificó el número de sitios de implantación en cada cuerno uterino. En torno a los vasos uterinos cerca del extremo inferior de un cuerno se colocó una sutura de nailon Ethilon 5-0 (Ethicon, Somerville, NJ). El cuerno no ligado actuó como control. La incisión abdominal se reparó por capas utilizando procedimientos quirúrgicos convencionales. Cinco horas más tarde, se administró intraperitonealmente una dosis individual de buprenorfina de 5 mg/kg para controlar el dolor postoperatorio.

Bajo anestesia gaseosa (Aerrane®), las ratas preñadas se colocaron en una esterilla controlada termostáticamente y sus abdómenes se afeitaron antes de un examen por CEUS el decimonoveno día de gestación. En una vena de la cola se aplicó un catéter de calibre 24 para inyectar microburbujas de contraste Definity®. Se usaron ultrasonidos en modo B para obtener imágenes de la unidad fetoplacentaria en sección transversal. Se inyectó intravenosamente un bolo de 200 μ L de agente de contraste (0.5 mL/kg). Posteriormente, se registró un fragmento de vídeo de 150 s a 10 cuadros por segundo (tamaño de píxel = 0.035 x 0.035 mm²) para investigar la perfusión uteroplacentaria.

Después de la adquisición de las imágenes, se analizó cuantitativamente la perfusión uteroplacentaria a partir de los datos de vídeo de DICOM utilizando la metodología propuesta. La perfusión también se analizó usando el planteamiento existente basado en la TIC. Con este fin, usamos el *software* de análisis de CEUS Vevo-CQ™, que está integrado directamente en el ecógrafo. A partir de la TIC se extrajeron los cuatro parámetros siguientes: PE, WiR, TTP y WIAUC. El siguiente documento proporciona una descripción completa de los parámetros basados en TIC antes mencionados: de F. Tranquart, L. Mercier, P. Frinking, E. Gaud, y M. Arditi, "Perfusion quantification in contrast-enhanced ultrasound (CEUS)-ready for research projects and routine clinical use", *Ultraschall Med*, vol. 33 Suppl 1, págs. S31-8, 2012. Obsérvese que, tanto para nuestro planteamiento como para los métodos basados en la TIC sometidos a prueba, el análisis de DEUS se llevó a cabo sobre una ROI idéntica que abarcaba el tejido representado en imagen (véase la Tarea n.º 1 en la figura 1) con el fin de clarificar las ventajas en los resultados finales.

Para las dos poblaciones de ratas, todos los indicadores (es decir, la amplitud de transporte de microburbujas total y así como los cuatro parámetros extraídos a partir de la TIC) se expresaron en forma de medianas y rangos intercuartílicos, y se compararon usando la prueba U de Mann-Whitney no pareada. Los resultados se consideraron significativos cuando el valor de p fue inferior a 0.025. Además, considerando cada indicador como un criterio de clasificación, también se valoró el rendimiento de un sistema clasificador binario usando una curva de "característica operativa del receptor" (ROC). Posteriormente se calculó el área bajo la curva ROC (AUROC): aunque un clasificador binario actúa como una suposición completamente aleatoria para AUROC = 0.5, el mejor método de predicción posible se obtendría con un valor de 1.

Las figuras 3a a 3h muestran campos de transporte de microburbujas típicos obtenidos a partir de dos experimentos con contraste mejorado dinámicos (un fragmento se seleccionó en el control y el otro en la población con ligadura, respectivamente). Para cada rata, en las figuras 3a y 3e se muestra la máscara que abarca la placenta, dibujada manualmente en la Tarea n.º 1. Los transportes de microburbujas estimados son visualmente mayores para la población de control (figuras 3b, d) en comparación con la población con ligadura (figuras 3f-h) (obsérvese que los campos vectoriales estimados siguen visualmente el realce con contraste dinámico en imágenes de DCEUS asociadas). Esta observación se confirma en las figuras 4a y 4b: el transporte instantáneo de la microburbuja aparente fue mayor para ratas sin ligadura, especialmente para imágenes adquiridas durante los primeros 10 segundos tras la llegada del bolo a la placenta. La amplitud del transporte de microburbujas promediado espaciotemporalmente (es decir, el coeficiente γ) fue significativamente mayor (valor $p = 1.1 \times 10^{-3}$) en el grupo de control en comparación con el grupo con ligadura (véase la figura 5a). La AUROC asociada, que se muestra en la figura 5f, fue igual a 0.9343. Por otro lado, ninguno de los parámetros basados en la TIC sometidos a prueba condujo a una diferencia significativa entre las poblaciones de control y con ligadura (los valores de p obtenidos usando PE, WiR, TTP y WIAUC fueron iguales, respectivamente, a 0.098, 0.348, 0.972 y 0.285), como se muestra en las figuras 5b a 5e. La mejor AUROC alcanzable se obtuvo usando PE (AUROC = 0.72), como se muestra en las figuras 5g y 5h.

Las figuras 6a y 6b y las figuras 7a y 7b analizan la sensibilidad de la metodología propuesta con respecto a los cuatro parámetros de calibración siguiente:

- la duración de la ventana de observación ΔT , que determina el intervalo de tiempo después de la llegada del bolo;
- el paso de la derivada temporal δT , que determina el intervalo de tiempo para la estimación del transporte de microburbujas instantáneo;
- la frecuencia de corte f_c del filtro paso bajo aplicado sobre las imágenes de DCEUS de entrada. En el presente documento, f_c se expresa como una fracción de la frecuencia de muestreo de imágenes original f_0 ;
- la regularización de la ecuación de transporte α , que apunta a la estabilidad del esquema numérico.

En las figuras 6a y 6b, puede observarse que γ (es decir, la amplitud del transporte de microburbujas total) es un buen criterio de clasificación de las dos poblaciones de ratas para todo tamaño de ventana temporal (ΔT) y el paso de derivada temporal (δt) sometidos a prueba (valor de p constantemente $< 10^{-2}$, AUROC > 0.89), especialmente para valores bajos de ΔT (es decir, < 20 s). La figura 7a muestra que el comportamiento de γ como criterio de clasificación para las dos poblaciones de ratas mejoraba cuando se utilizaban frecuencias de corte f_c reducidas en el filtrado paso bajo espacial de imágenes de DCEUS. Esto justifica la elección de fijar $f_c = f_0 / 16$ en los resultados previamente mostrados. Además, es importante dar a conocer que se observaron inestabilidades elevadas de los esquemas numéricos para $\alpha < 0.1$. Esto justifica la elección de fijar un valor de 0.1 como parámetro por defecto para α en el alcance de este experimento. La figura 7b muestra que se valoraron comportamientos de clasificación comparables para un valor de α quince veces mayor.

De esta evaluación experimental se desprende que el transporte estimado presenta una alta correlación con la velocidad de las microburbujas dentro de nuestro sistema in vitro, para los caudales suministrados, con independencia de la concentración de microburbujas sometida a prueba (véanse las figuras 2c y 2d). Por otra parte, se demostró que el criterio de clasificación propuesto γ , estimado a partir de un ultrasonido de DCEUS, era un buen criterio de clasificación binaria para placentas de ratas con/sin ligadura. En particular, presentó un mejor rendimiento que los métodos basados en la TIC los cuales proporcionaron los mejores resultados usando el parámetro PE (AUROC = 0.72, como se muestra en las figuras 5g y 5h), aunque, sin embargo, siguieron estando claramente por debajo de nuestro planteamiento dinámico fluido (véase la figura 5f).

Conceptualmente, el planteamiento dinámico fluido propuesto analiza campos de velocidad de microburbujas a nivel de píxel (en dicha ecuación de transporte se ve implicada simultáneamente la derivada tanto espacial como temporal de la intensidad de la imagen de DCEUS). Mientras que los modelos compartimentales o los planteamientos basados en la TIC existentes se basan de manera intrínseca meramente en variaciones temporales de la intensidad (promediándose estas últimas dentro de una máscara que abarca el órgano de interés), el método de la invención realiza un análisis espaciotemporal simultáneo. Consecuentemente, este método proporciona una información adicional para el análisis cinético de DCEUS (véanse las estimaciones cuantitativas sobre el caudal suministrado en las figuras 2c y 2d, que no son accesibles cuando se usa el planteamiento basado en la TIC junto con una infusión continua de microburbujas). Dicho esto, aunque, cuando se usa el planteamiento basado en la TIC, existente, es un prerequisite necesario común la difícil conversión de la intensidad del nivel de gris a la concentración de las microburbujas, esta tarea se elude aquí.

Esta ventaja de la metodología propuesta se ilustra en el experimento in vitro presentado (véanse las figuras 2a-d), para el cual se podrían estimar con precisión indicadores cuantitativos del caudal, con independencia de la concentración de microburbujas sometida a prueba. En la práctica, las microburbujas generan una señal hiperintensa, que satura las intensidades de nivel de gris. El histograma de las imágenes de DCEUS dentro del órgano representado en imagen representa de forma consistente dos picos principales: mientras que los valores altos se corresponden con píxeles en los que hay presencia de microburbujas, los valores bajos están asociados a los otros. Por lo tanto, se obtienen imágenes de DCEUS "binarias" que permiten la estimación de un desplazamiento de frente de onda usando la metodología propuesta, con independencia de consideraciones sobre la concentración de las microburbujas.

La metodología propuesta es sensible a los cuatro parámetros de calibración antes mencionados. Las figuras 6a y 6b y las figuras 7a y 7b demuestran que debe encontrarse un compromiso para cada parámetro, de la forma siguiente. En primer lugar, aunque la duración de la ventana de observación (ΔT) debe ser suficientemente alta para cribar un bolo de microburbujas significativo (se observó que era suficiente con aproximadamente 10 segundos), este valor también se debe reducir con el fin de disminuir un potencial sesgo del movimiento a largo plazo (por ejemplo, movimiento de la sonda de ultrasonidos, movimiento del feto ...). En segundo lugar, aunque el paso de la derivada temporal (δt) debe ser suficientemente alto para observar un transporte de microburbujas significativo entre los instantes t y $t + \delta t$ (unos cuantos segundos proporcionaron resultados buenos en la configuración experimental utilizada), este valor también se debe reducir con el fin de disminuir la posible aparición de movimientos fisiológicos entre los mismos instantes. En tercer lugar, aunque la frecuencia de corte de un filtro paso bajo aplicado en las imágenes de entrada (f_c) debe ser suficientemente baja para filtrar artefactos ultrasónicos regionalizados que se pueden atribuir a un "transporte falso" ($f_c = f_0 / 16$ proporciona los mejores resultados en los datos in vivo presentados), este valor también debe ser suficientemente alto para evitar la eliminación de información precisa sobre las microburbujas. Finalmente, el parámetro de regularización (α) en el funcional optimizado debe ser suficientemente alto para evitar un mal condicionamiento del esquema numérico (≥ 0.1 con la implementación propuesta para el protocolo in vivo propuesto), también debe ser suficientemente bajo para permitir la estimación de transportes locales. Las figuras 6a y 6b y las figuras 7a y 7b demuestran que los cuatro parámetros de calibración δt , Δt , α y f_c se pueden fijar permanentemente para un protocolo específico de obtención de imágenes por DCEUS. Consecuentemente, una ventaja importante de la invención es que solamente se requiere una intervención del usuario para la determinación manual de la ROI que abarca el tejido representado en imagen.

Usando el planteamiento propuesto, se evidencia la obligatoriedad de una duración moderada de la sesión de obtención de imágenes (< 20 segundos después de la llegada del bolo a la placenta, como se muestra en las

figuras 6a y 6b). Esta es una ventaja importante ya que disminuye la posible aparición de un sesgo a largo plazo, incluidos el movimiento de la sonda de ultrasonidos, el movimiento de feto, etcétera...

Debe subrayarse también que la implementación propuesta abre buenas perspectivas con respecto a un diagnóstico en tiempo real: la función de coste variacional utilizada se hace compatible con un esquema numérico lineal rápido, al tiempo que proporcionando un campo de transporte denso a nivel de píxeles. Consecuentemente, los cálculos consumen poco tiempo: en la plataforma de prueba usada para esta evaluación experimental, se requerían menos de 100 ms para el procesamiento completo de un único cuadro. Teniendo en cuenta que la frecuencia de cuadro utilizada para la obtención de imágenes era igual a 10 Hz para los experimentos in vivo, el procesamiento de una imagen podía conseguirse dentro del intervalo de tiempo disponible entre dos adquisiciones sucesivas. Por lo tanto, utilizando *hardware* disponible, es concebible una implementación integrada en un sistema de ultrasonidos para diagnóstico inmediato.

Ejemplos de aplicaciones

La invención comprende numerosas aplicaciones, tales como, por ejemplo, el diagnóstico clínico de trastornos obstétricos, el análisis cuantitativo de la vascularización de un órgano, tal como la placenta, o un tumor, la valoración de la vascularización en una perfusión placentaria anómala o la valoración de la eficacia terapéutica.

En los siguientes documentos se describen ejemplos no limitativos de aplicaciones:

- Arthuis et al. 2013.
- C. Bailey, T.A.G.M. Huisman, R.M. de Jong, y M. Hwang, "Contrast-Enhanced Ultrasound and Elastography Imaging of the Neonatal Brain: A Review" American Society of Neuroimaging, 2017.
- K.S. Mehta, J.J. Lee, A.A. Taha, E. Avgerinos, y R.A. Chaer, "Vascular applications of contrast-enhanced ultrasound imaging", Society for Vascular Surgery, vol. 66, n.º 1, págs. 266-74, 2017.
- A.F.L. Schinkel, M. Kaspar, y D. Staub, "Contrast-enhanced ultrasound: clinical applications in patients with atherosclerosis", Int J Cardiovasc Imaging, vol. 32, págs. 35-48, 2016.
- Y. Hu, J. Zhu, Y. Jiang, y B. Hu, "Ultrasound Microbubble Contrast Agents: Application to Therapy for Peripheral Vascular Disease", vol. 26, n.º 4, págs. 425-34, 2009.
- M. Kaspar, S. Partovi, M. Aschwanden, S. Imfeld, T. Baldi, H. Uthoff, y D. Staub, "Assessment of microcirculation by contrast-enhanced ultrasound: a new approach in vascular medicine", Swiss Medical Weekly, 145:w14047, 2015.
- Y. Fei, y W. Li, "Effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis", Digestive and Liver Disease, vol. 49, págs. 623-29, 2017.
- V. Rafailidis, A. Charitanti, T. Tegos, E. Destanis, y I. Chrysosgonidis, "Contrast-enhanced ultrasound of the carotid system: a review of the current literature", J Ultrasound, vol. 20, págs. 97-109, 2017.
- B. Braden, A. Ignee, M. Hocke, R.M. Palmer, y C. Dietrich, "Diagnostic value and clinical utility of contrast enhanced ultrasound in intestinal diseases", Digestive and Liver Disease, vol. 42, págs. 667-74, 2010.

Evidentemente, la invención no se limita a las formas de realización precisas que se han descrito anteriormente en la presente, y pueden llevarse a cabo diversas adaptaciones sin desviarse con respecto al alcance de la invención que se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Aparato para la obtención de imágenes por ultrasonidos con contraste mejorado, que comprende:

- 5 - unos medios de inyección para inyectar un agente de contraste dentro de una región de interés,
- un sistema de ultrasonidos para propagar ondas ultrasónicas dentro de dicha región de interés y detectar ondas ultrasónicas retrodispersadas dentro de dicha región de interés,
- 10 - unos medios de obtención de imágenes para producir una sucesión temporal de imágenes de acuerdo con dichas ondas ultrasónicas retrodispersadas, siendo cada imagen representativa de una configuración espacial de dicho agente de contraste dentro de dicha región de interés,

caracterizado por que comprende unos medios de cálculo de transporte dispuestos para determinar un transporte espacial del agente de contraste a partir de imágenes sucesivas, en el que los medios de cálculo de transporte comprenden unos medios de resolución numérica para la resolución numérica de la siguiente ecuación de transporte:

$$I_t + \vec{V} \cdot \vec{\nabla} I = 0$$

donde I es una intensidad de nivel de gris en dichas imágenes, I_t es una derivada temporal parcial de I entre imágenes sucesivas, $\vec{V}$ es un operador de gradiente espacial, $\vec{\nabla} I$ es el gradiente espacial de I y $\vec{V}$ se corresponde con dicho transporte espacial entre esas imágenes sucesivas.

2. Aparato según la reivindicación 1, que comprende unos medios de reajuste dispuestos para compensar movimientos relativos entre dicho sistema de ultrasonidos y dicha región de interés.

3. Aparato según la reivindicación 2, en el que dichos medios de reajuste están dispuestos para compensar unos movimientos relativos entre dicho sistema de ultrasonidos y dicha región de interés utilizando un algoritmo de descenso del gradiente controlado que maximiza un coeficiente de intercorrelación entre imágenes sucesivas.

4. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un filtro paso bajo espacial dispuesto para filtrar dichas imágenes.

5. Método para la obtención de imágenes por ultrasonidos con contraste mejorado, que comprende:

- propagar ondas ultrasónicas dentro de una región de interés y detectar ondas ultrasónicas retrodispersadas dentro de dicha región de interés,
- producir una sucesión temporal de imágenes de acuerdo con dichas ondas ultrasónicas retrodispersadas, siendo cada imagen representativa de una configuración espacial de un agente de contraste dentro de dicha región de interés,

caracterizado por que comprende determinar mediante un procesador un transporte espacial del agente de contraste a partir de imágenes sucesivas, en el que determinar dicho transporte espacial comprende la resolución numérica de la siguiente ecuación de transporte:

$$I_t + \vec{V} \cdot \vec{\nabla} I = 0$$

donde I es una intensidad de nivel de gris en dichas imágenes, I_t es una derivada temporal parcial de I entre imágenes sucesivas, $\vec{V}$ es un operador de gradiente espacial, $\vec{\nabla} I$ es el gradiente espacial de I y $\vec{V}$ se corresponde con dicho transporte espacial entre esas imágenes.

6. Método según la reivindicación 5, que comprende compensar movimientos relativos entre dicho sistema de ultrasonidos y dicha región de interés usando unos medios de reajuste.

7. Método según la reivindicación 6, en el que compensar dichos movimientos relativos comprende maximizar un coeficiente de intercorrelación entre imágenes sucesivas usando un algoritmo de descenso del gradiente controlado.

8. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende filtrar dichas imágenes usando un filtro paso bajo espacial.

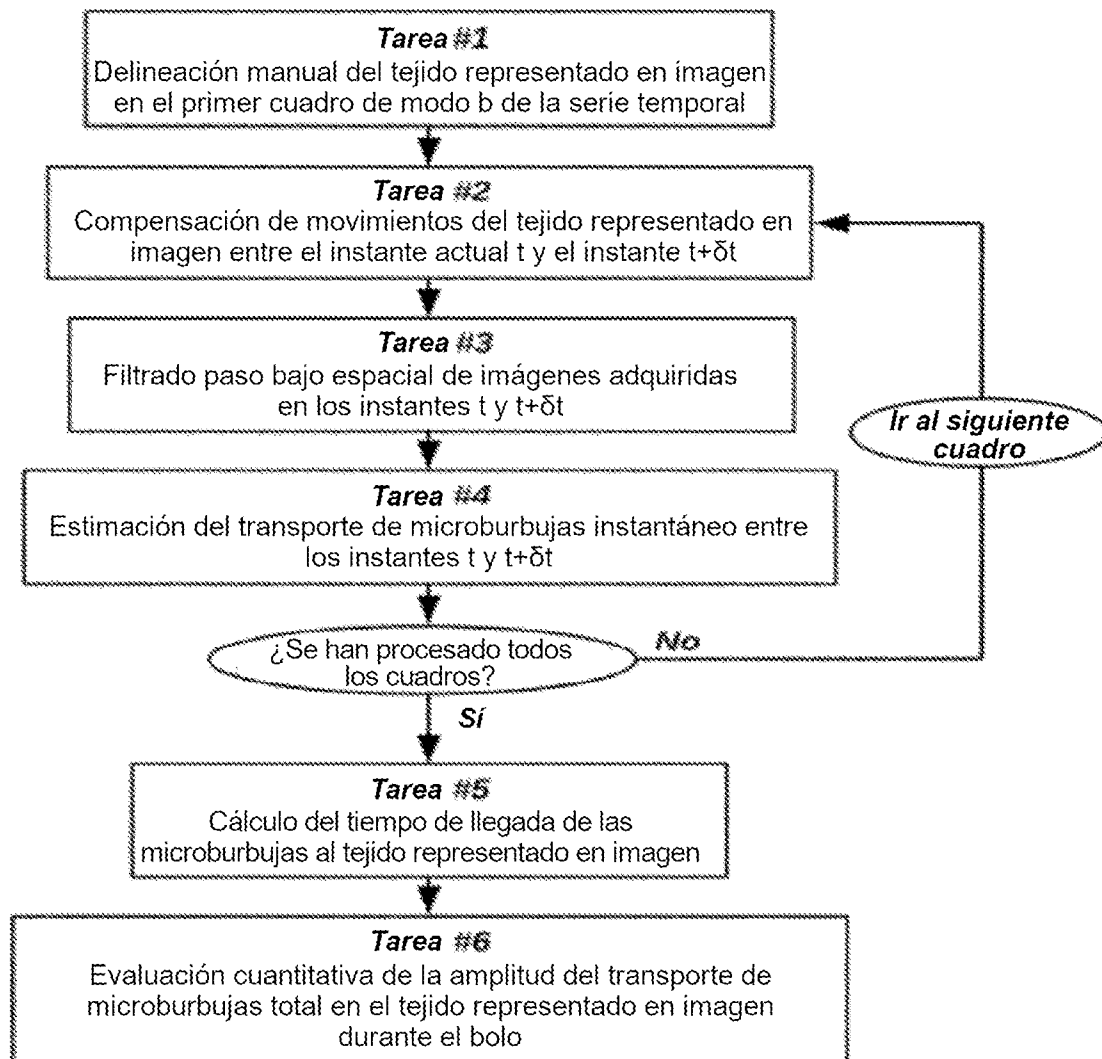
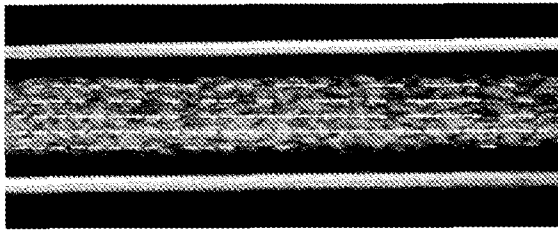
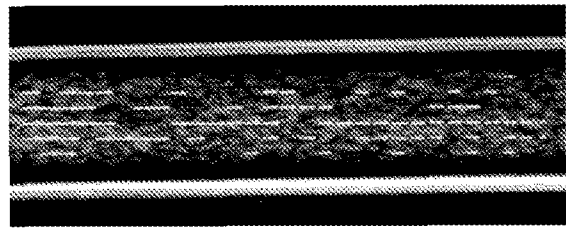


Fig. 1

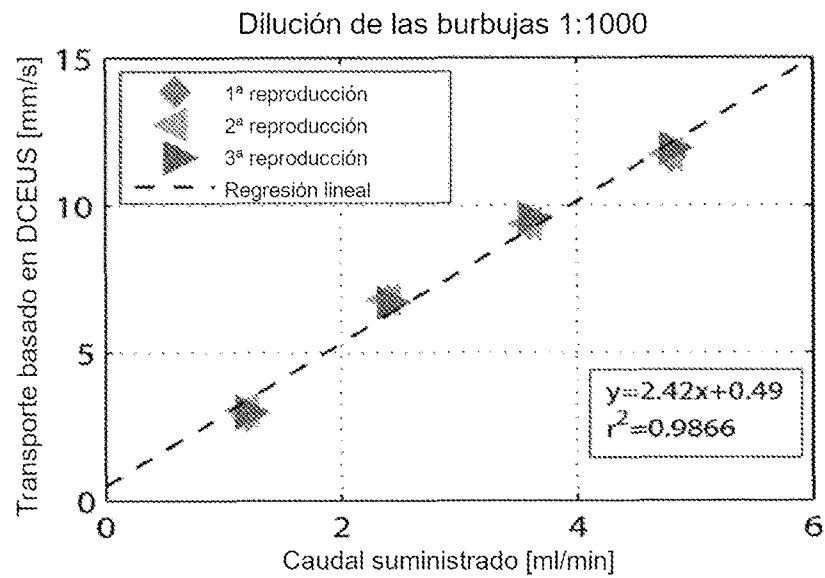
Fig. 2



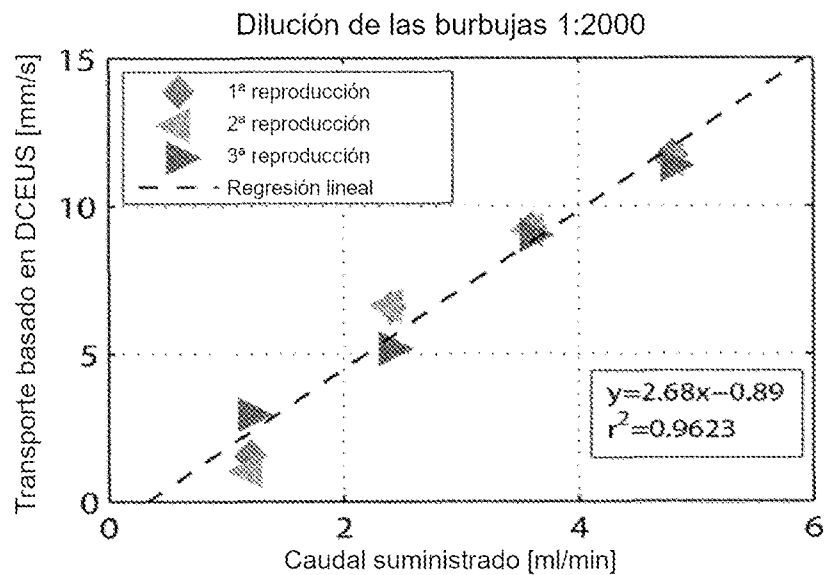
(a)



(b)



(c)



(d)

Fig. 3

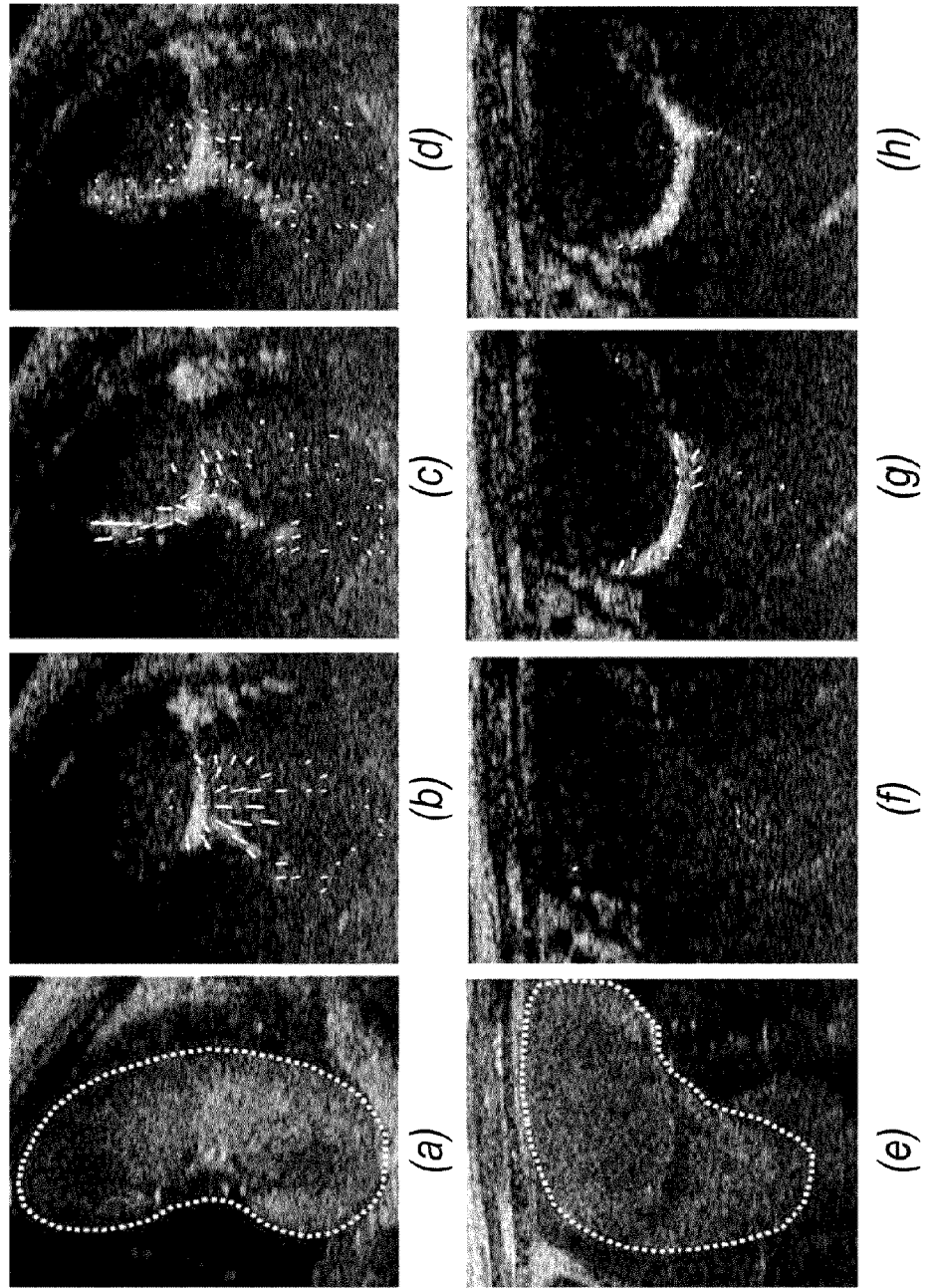


Fig. 4

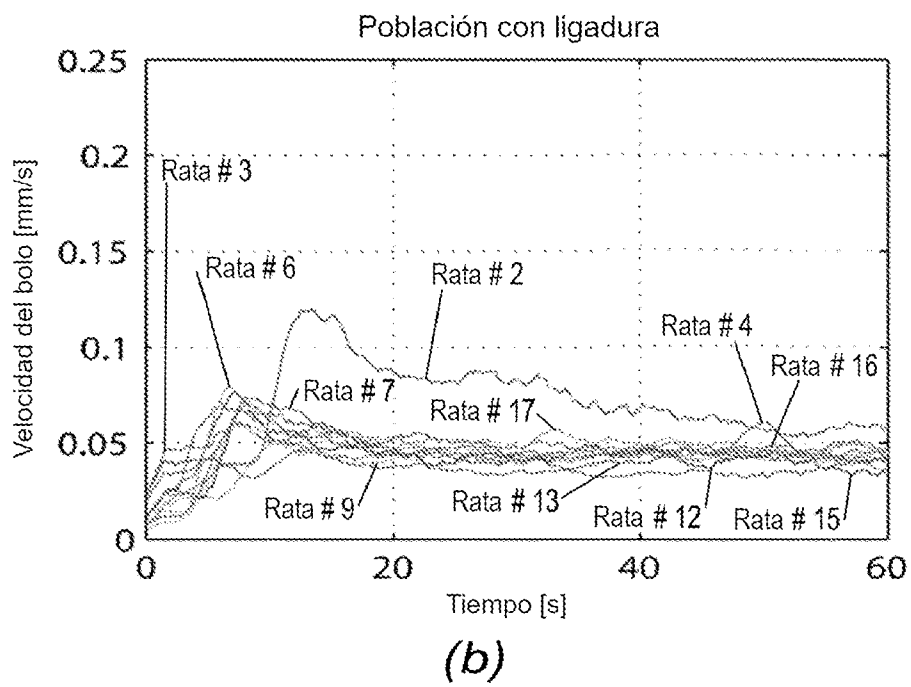
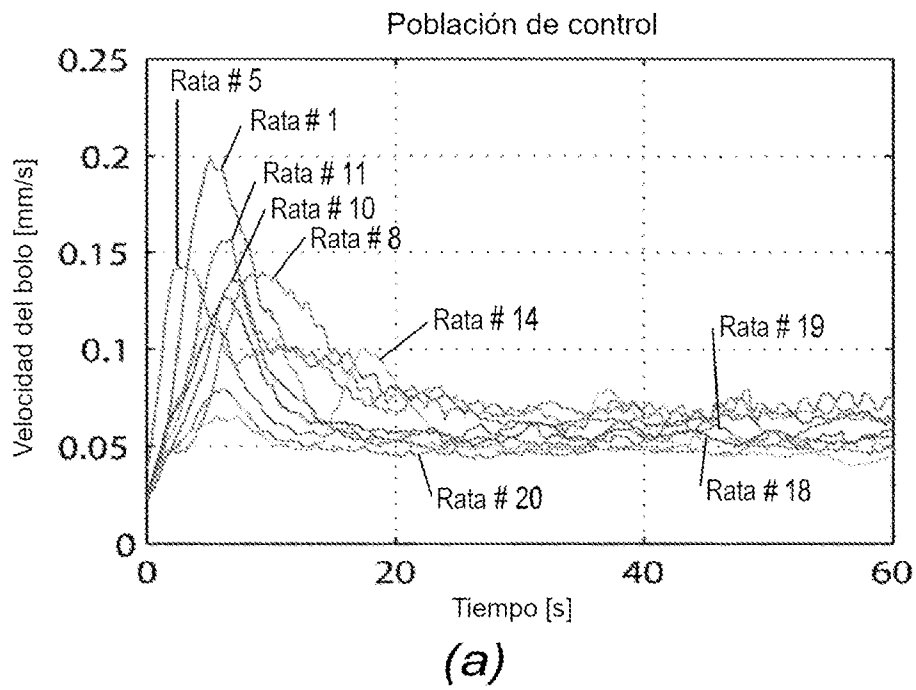


Fig. 5

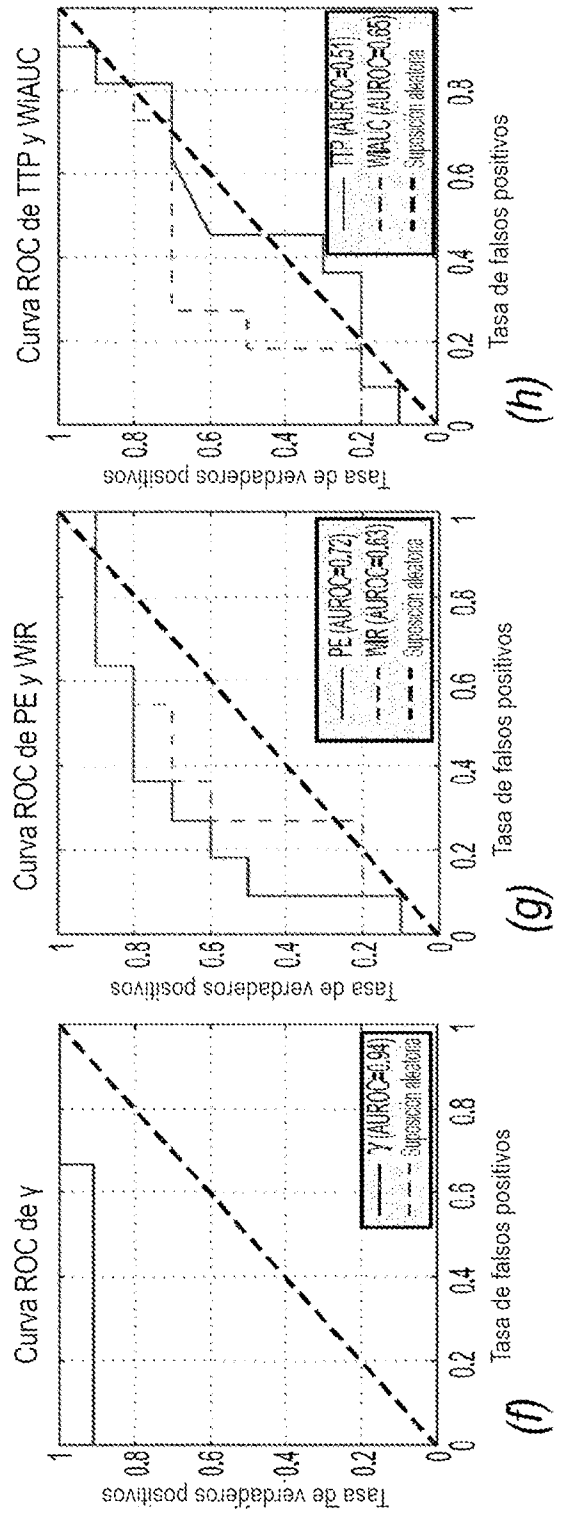
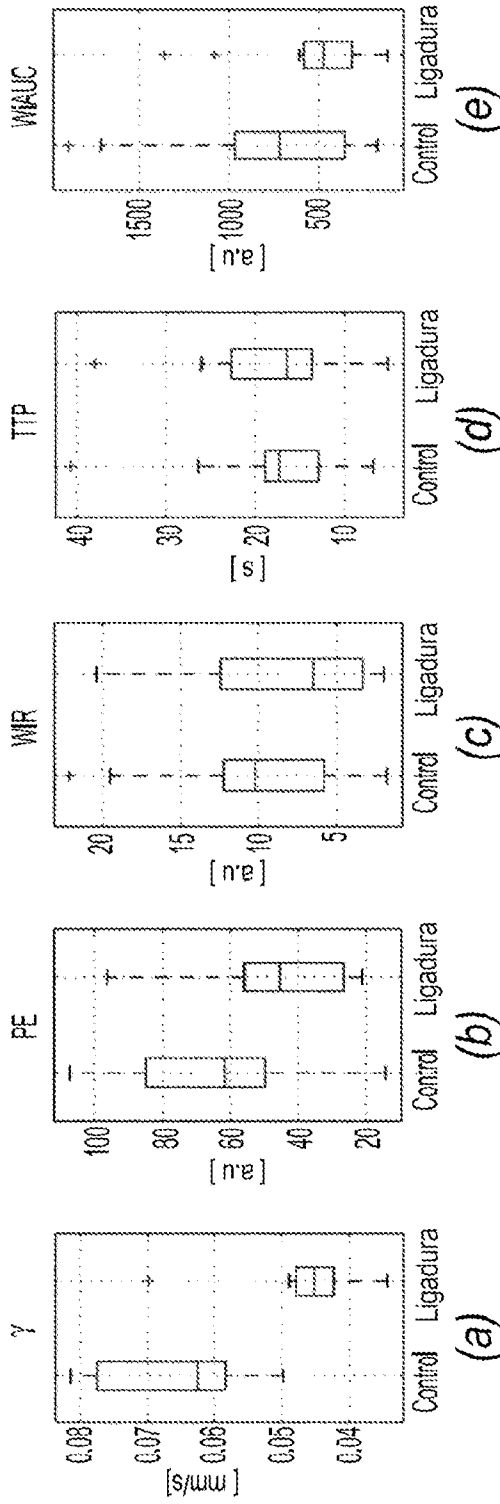


Fig. 6

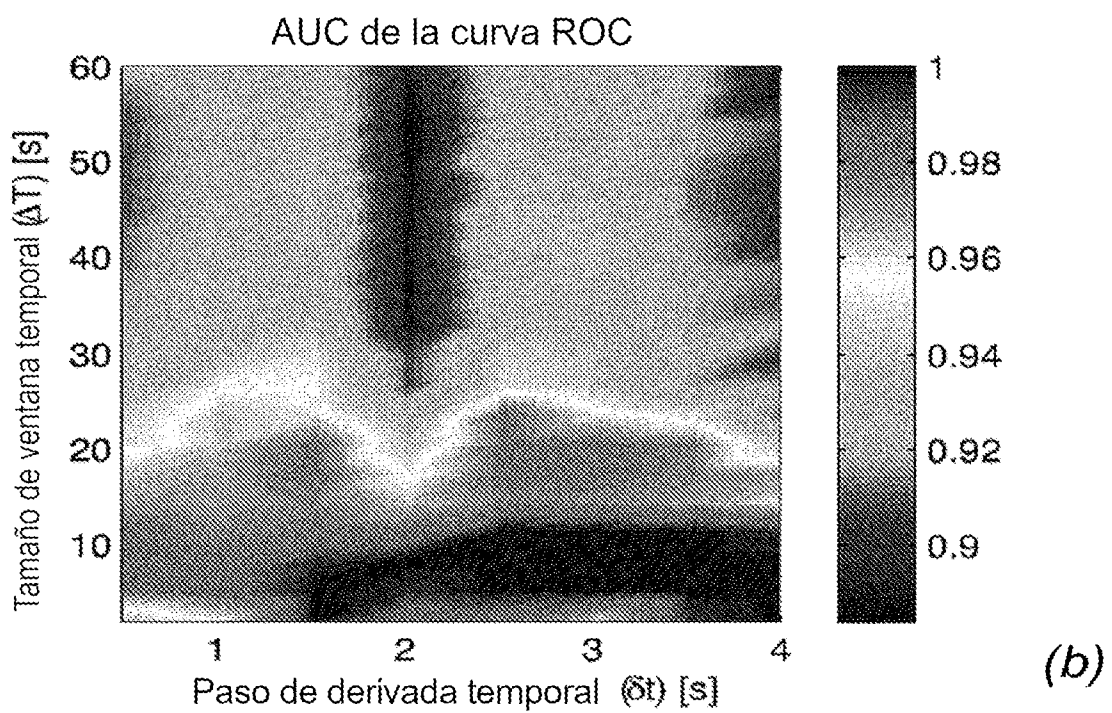
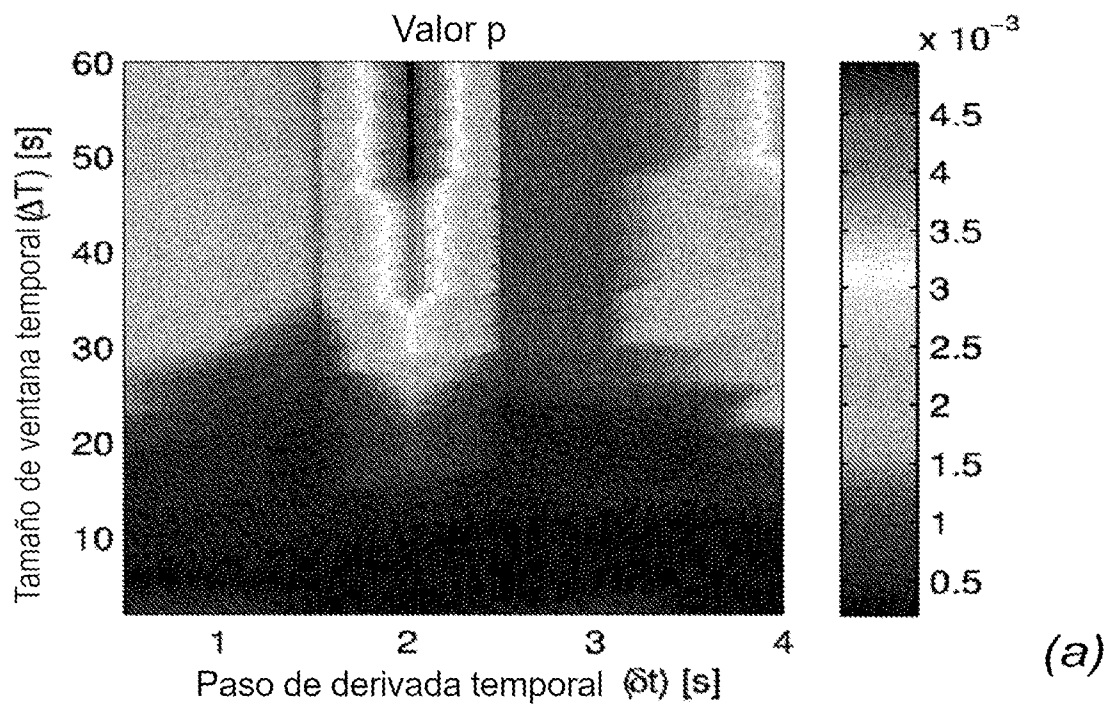


Fig. 7