(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 328 723**

(51) Int. Cl.:
A61M 5/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06010472 .6**
(96) Fecha de presentación : **10.04.2000**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1695725**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

(54) Título: **Inyector de contraste para inyectar un medio de contraste para generar aumento vascular prolongado uniforme.**

(30) Prioridad: **09.04.1999 US 289289**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.11.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.11.2009

(73) Titular/es: **B.H.B., L.C.**
1801 Aston Way
Chesterfield, Missouri 63005, US
LIEBEL-FLARSHEIM COMPANY

(72) Inventor/es: **Bae, Kyongtae T.;**
Small, James R. y
Tran, Huy Q.

(74) Agente: **Zea Checa, Bernabé**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Inyector de contraste para inyectar un medio de contraste para generar aumento vascular prolongado uniforme.

Antecedentes de la invención

Uno de los inventores de este documento también es el inventor de varias patentes anteriores relacionadas con el aumento mejorado de un órgano de un paciente que es sometido a una exploración tomográfica informatizada controlando la inyección de un medio de contraste de acuerdo con un aumento previsto. Estas patentes incluyen las patentes de EE.UU. números 5.583.902 y 5.687.208. Han sido concedidas otras patentes más relacionadas con inyectores de contraste y su uso para obtener niveles específicos de aumento. Estas incluyen las patentes de EE.UU. números 5.827.219; 5.840.026; 5.383.858; 5.662.612; 5.681.286; 5.456.676; y 5.300.031. Aún otras patentes que han sido concedidas y que se refieren al campo de inyectores de contraste y su uso incluyen las patentes de EE.UU. números 4.006.736; 5.868.710; 4.854.324; 4.210.138; 4.812.724; 5.865.744; 5.279.569; 5.865.805; 4.213.454; 4.695.271; 5.322.511; 5.269.762; y 5.851.184.

US 4854324 describe un dispositivo inyector angiográvico para su uso en fotografía de rayos X para distribuir medios de contraste a un paciente a velocidades y presiones controladas.

DE-A-196 47701 describe un dispositivo para la regulación de la densidad de contraste, en particular de un medio de contraste de rayos X. El dispositivo comprende un sensor que está conectado a una unidad de proceso donde se comparan valores medidos y nominales. Puede conseguirse una densidad de contraste oscilante disminuyendo y seguidamente aumentando la velocidad de flujo durante una fase de observación.

Aunque el uso de inyectores de contraste para inyectar a un paciente con un agente de contraste para aumentar un tejido u órgano para escaneado TC se ha realizado durante años, las primeras dos patentes mencionadas anteriormente, es decir, las patentes '902 y '208, representan uno de los primeros intentos, si no el primero, de resolver científicamente el problema de computar un aumento esperado basado en parámetros físicos de un paciente, suponiendo un protocolo de inyección dado. El trabajo de los inventores en estas patentes anteriores estaba dirigido a resolver este problema para los órganos de un paciente, usando ecuaciones diferenciales complicadas y sus soluciones para ayudar a responder a cómo funciona un cuerpo humano al procesar el agente de contraste, y después calcular una ventana de aumento para la que se supera el umbral de aumento deseado para una exploración satisfactoria, suponiendo un protocolo de inyección típico. Como parte de la patente '208, se describió angiografía TC y sus problemas especiales al obtener exploraciones de alta calidad de vasos sanguíneos.

La angiografía TC (TCA) ha sido ampliamente aceptada, en algunos casos preferida sobre la angiografía convencional, para evaluar la anatomía de vasos sanguíneos principales como la aorta y la arteria pulmonar. En la técnica anterior, los vasos son escaneados usando una técnica de TC de colimación fina espiral, mientras se inyecta un bolo de medio de contraste a una alta velocidad de inyección (3-5 ml/s) para lograr un alto grado de aumento de contraste vascular. Típicamente, el medio de contraste se inyecta a una velocidad de inyección constante, es decir, se usa un protocolo de inyección monofásica. El esquema de inyección tiene como resultado un perfil de aumento de contraste vascular que aumenta a un ritmo constante con un único punto máximo de aumento que se produce poco después de la finalización de la inyección, como se muestra por los datos recopilados a partir de un experimento porcino como se muestra en la fig. 1a. Por consiguiente, el aumento vascular tiende a ser no uniforme durante la adquisición de imagen.

El aumento vascular uniforme a lo largo de todo el periodo de adquisición de imagen es muy deseable para el propósito de procesamiento y visualización de imagen, en el que el postprocesamiento 3D está basado frecuentemente en un valor umbral de atenuación de TC. Además, se espera que el aumento uniforme contribuya a un uso optimizado de medio de contraste. En otras palabras, para un volumen dado de medio de contraste, un aumento de contraste uniforme cuya magnitud es inferior a la de un aumento máximo generado por una inyección monofásica proporcionaría una ventana temporal más larga de aumento vascular adecuado que la inyección monofásica usada actualmente en la técnica anterior, resultando así un intervalo de escaneado óptimo más largo. Alternativamente, se espera que sería necesario un menor volumen de medio de contraste para proporcionar un aumento vascular uniforme para la misma duración de escaneado como el logrado usando un protocolo de inyección monofásica.

Además de un protocolo de inyección monofásica, en la técnica anterior a veces también se usa un protocolo de inyección bifásica. Un protocolo típico de inyección bifásica consta de dos fases: una fase de inyección rápida corta, seguida de una fase de inyección lenta más larga. Un protocolo de inyección bifásica produce aumento más prolongado que un protocolo de inyección monofásica, pero genera dos puntos máximos de aumento con un valle de aumento en medio. Los datos recopilados de otro experimento porcino como se muestra en la fig. 1b apoyan esta conclusión. Cada punto máximo se produce poco después de la finalización de cada fase de inyección, como podría esperarse dados los resultados del primer experimento porcino. Aunque la bifásica podría ser considerada por alguien menos experto como una etapa en la dirección correcta, realmente aumenta la complejidad del problema lograr lo primero de todo un nivel de aumento que supere fiablemente un umbral y después mantener un nivel de aumento por encima de ese umbral durante un periodo de tiempo que será adecuado para captar la imagen. Como la técnica anterior tiene poco que enseñar en relación con la resolución de este problema, aparte del propio trabajo de los inventores que aún no se ha concentrado en el aspecto del problema del protocolo de inyección, parecería que el uso no guiado de un protocolo

de inyección bifásica incrementaría quizá la cantidad agente de contraste inyectado necesario para lograr fiablemente una exploración satisfactoria respecto a un simple protocolo de inyección monofásica cuyo aumento es más fácil de predecir.

La presente invención lleva más lejos el trabajo anterior del inventor concentrándose en el protocolo de inyección para angiografía TC del sistema vascular de un paciente, y más particularmente calculando una solución óptima de un protocolo específico de inyección de contraste para optimizar tanto el nivel de aumento así como la duración temporal del aumento, y un inyector para lograr tal protocolo de inyección. Un subproducto de esta invención es, como antes, la capacidad de minimizar la cantidad de agente de contraste que se necesita inyectar en un paciente para obtener fiablemente una exploración satisfactoria. Esto es importante no sólo desde un punto de vista de coste puesto que el agente de contraste puede ser caro, sino también desde un punto de vista de salud para el paciente. Cuanto menor sea la cantidad de agente de contraste inyectado en el cuerpo de un paciente, menor será el riesgo de efectos secundarios perjudiciales.

La presente invención proporciona un inyector de contraste según la reivindicación 1 y un método para programar un inyector de contraste según la reivindicación 23.

Más particularmente, los inventores en este documento han tenido éxito al desarrollar un inyector de contraste y un protocolo inyector de contraste para implementación en el inyector de contraste que optimiza el uso del agente de contraste para lograr fiablemente un aumento superior a un umbral preseleccionado y para mantener ese nivel "superior" de aumento durante una duración temporal que está cerca del óptimo dada la cantidad de agente de contraste usada. El protocolo de inyección de contraste comprende una velocidad de inyección en pendiente o multifase, o decreciente exponencialmente o que disminuye a un ritmo constante. Una solución ideal es proporcionada por la solución de ecuaciones diferenciales que describen un modelo de compartimiento simplificado en lugar de modelo más complicado de cuerpo entero enseñado en una de las patentes anteriores del inventor mencionadas anteriormente. Esta solución ofrece una velocidad de inyección decreciente exponencialmente que tiene un coeficiente de decrecimiento particular. Sin embargo, se contempla que en el mundo real, esta velocidad de inyección decreciente exponencialmente podría ser aproximada por un decrecimiento lineal, o decrecimiento en pendiente, o incluso decrecimiento en etapas múltiples y aún producir resultados aceptables de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención. En cambio, en el mundo real, algo menos que una verdadera velocidad de inyección decreciente exponencialmente debe ser necesariamente el límite físico de un inyector de contraste, incluso el programable por ordenador enseñado en este documento como parte de la invención. Quizá incluso más ya que el inyector programable por ordenador usa control digital que en realidad es una serie de etapas relativamente pequeñas al cambiar la velocidad de inyección. Aún otro factor que se ha de considerar y que también minimiza la precisión que podría pensarse necesaria es la respuesta psicológica variable entre diferentes pacientes al agente de contraste inyectado. La precisión matemática propiamente dicha no se considera un límite para la presente invención.

El coeficiente de decrecimiento exponencial particular calculado es proporcional al gasto cardiaco por peso corporal del paciente. Los datos experimentales con cerdos sugieren que un coeficiente de decrecimiento de aproximadamente 0,01 sería apropiado para seres humanos. Para ofrecer el inyector más fácil de implementar para un profesional de asistencia típico, podría suponerse de antemano el gasto cardiaco del paciente como promedio, y así no tiene que realizarse entrada especifica de paciente para lograr una exploración aceptable. Los datos experimentales sugirieron que el coeficiente de decrecimiento diseñado para generar un aumento uniforme para gasto cardiaco normal tuvo como resultado un aumento más convexo con una magnitud aumentada para un sujeto con gasto cardiaco perjudicado, demostrando el efecto del gasto cardiaco sobre el aumento de contraste. En teoría, aunque difícil en el mundo real, si el grade de reducción de gasto cardiaco es conocido, puede reproducirse exactamente el mismo aumento vascular uniforme para pacientes con gasto cardiaco reducido. Esto puede lograrse bajando la velocidad de inyección inicial y el coeficiente de decrecimiento calculado para pacientes con gasto cardiaco normal, proporcional a la reducción de gasto cardiaco. Sin embargo, es evidente que un protocolo de inyección multifásica diseñado para lograr un cierto nivel de aumento vascular en pacientes con gasto cardiaco normal no tendrá como resultado una sobreestimación de aumento de medio de contraste en pacientes con gasto cardiaco reducido. Se pretende que el término multifásico se refiera al protocolo de inyección que es el tema de la presente invención. Debe distinguirse de los simples protocolos monofásicos o bifásicos de la técnica anterior, y representa un protocolo que es variable a lo largo del tiempo de una manera decreciente ya sea continua o discontinuamente, en pendiente, lineal, curvilínea, o intermitentemente.

La duración del aumento aórtico puede prolongarse incrementando el volumen de medio de contraste para una velocidad de inyección inicial dada o inyectando lentamente a una velocidad inicial más baja para un volumen de medio de contraste dado. Con una inyección monofásica, la magnitud máxima de aumento aórtico depende de tres factores de inyección, es decir la concentración, velocidad de inyección, y volumen total de medio de contraste. Con un protocolo de inyección multifásica, sin embargo, la magnitud máxima puede ser independiente del volumen total de medio de contraste, siempre que el volumen no sea demasiado pequeño para llegar de un aumento en pendiente ascendente inicial a una meseta o nivel umbral. Por lo tanto, la inyección multifásica es ventajosa respecto a la inyección monofásica cuando se desea una duración prolongada, aunque evitando la subida de aumento de contraste, incrementando el volumen de medio de contraste. Usando las enseñanzas de la presente invención, este protocolo de inyección multifásica representa el protocolo ideal para lograr fiablemente un aumento uniforme superior a un valor umbral para una ventana temporal deseada según sea necesario para una exploración vascular.

Aunque se han explicado brevemente las ventajas y características principales de la presente invención, puede obtenerse una comprensión más completa de la invención haciendo referencia a los dibujos y la descripción detallada de la realización preferida que viene a continuación.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1a y 1b son gráficos de curvas empíricas de aumento-tiempo de un cerdo de 25 kg usando inyecciones (a) monofásicas y (b) bifásicas;

La Figura 2 es un diagrama de bloques que representa un modelo de compartimento para farmacocinética inicial de aumento de contraste;

La Figura 3 es un gráfico de tres perfiles de inyección multifásica con la velocidad de inyección inicial de 2 ml/s y diferentes constantes de decrecimiento exponencial;

La Figura 4 es un gráfico de una curva de aumento aórtico porcino simulado;

Las Figuras 5a y 5b son gráficos de tres inyecciones exponenciales y sus aumentos de contraste aórtico porcino simulado correspondientes;

La Figura 6 es un gráfico de una curva de aumento de contraste aórtico simulado en un modelo humano con inyecciones exponenciales monofásicas y multifásicas;

La Figura 7 es una serie de curvas de aumento de contraste aórtico simulado en un modelo humano con gastos cardiacos normal y reducido;

Las Figuras 8a y 8b son curvas de aumento aórtico porcino empírico usando inyecciones exponenciales multifásicas en un cerdo de 25 kg y un cerdo de 40 kg;

Las Figuras 9a y 9b son gráficos del aumento aórtico porcino empírico con inyecciones monofásicas y multifásicas de 50 ml y 70 ml de medio de contraste;

Las Figuras 10a y 10b son gráficos de curvas de aumento aórtico porcino empírico generadas por diversas inyecciones con 90 ml y 70 ml de medio de contraste; y

La Figura 11 es una vista en perspectiva de un inyector de contraste programado para proporcionar inyecciones multifásicas.

Las Figuras 12A y 12B son diagramas de flujo de implementación;

Las Figuras 13A y 13B son gráficos del flujo frente al tiempo para un volumen calculado de agente de contraste; y

La Figura 13C es un gráfico que muestra el volumen frente al tiempo, siendo mediciones para la validación del inyector.

Descripción detallada de la realización preferida

A continuación se explicará la metodología para calcular la solución multifásica para lograr un aumento vascular uniforme.

La distribución de medio de contraste en un vaso sanguíneo depende del flujo sanguíneo circulante y el volumen de sangre del vaso. Aunque un modelo de cuerpo entero proporciona una descripción completa de la característica de aumento en cada vaso y cada órgano, modelar con un número limitado de compartimentos es menos complicado y más accesible para análisis teórico de diversos parámetros de inyección. Existen diversas maneras de modelar compartimentos corporales. Un modelo óptimo es el que usa el menor número de compartimentos, pero describe adecuadamente el procedimiento farmacocinético subyacente. Un procedimiento usado frecuentemente en estudios de distribución de fármacos de la técnica anterior es modelar el cuerpo entero con dos compartimentos, por lo cual el medio de contraste se introduce en un compartimento de plasma central, se distribuye a un compartimento extracelular periférico, y después se elimina del compartimento de plasma central por excreción renal. Aunque este esquema es suficiente para describir la ultima farmacocinética de medio de contraste (horas), necesita refinamiento adicional para ser aplicado a la descripción de la primera farmacocinética (minutos).

La Figura 2 muestra un modelo de compartimento que está diseñado para simular aumento inicial de contraste en la aorta. En este modelo, el modelo de contraste se inyecta dentro de la vena antecubital y se distribuye al corazón derecho, el compartimento pulmonar, el corazón izquierdo y la aorta. Después recircula de vuelta al corazón derecho por la circulación sistémica. Este esquema de transporte está simplificado específicamente para centrarse en la farma-

cocinética inicial del aumento de contraste aórtico, reduciendo así la complejidad de nuestro análisis. Por ejemplo, una eliminación constante de medio de contraste desde el compartimento sanguíneo central por excreción renal (transporte a orina) es sólo sustancial en la ultima farmacocinética y por lo tanto no se considera en este modelo de compartimento sencillo.

El modelo de la Figura 2 se describe matemáticamente de la siguiente manera. Sean Cv, Cr, Cp, Cl Y Cs las concentraciones de contraste en la vena periférica (de la antecubital al corazón derecho) corazón derecho, pulmonar, corazón izquierdo, y circulación sistémica, respectivamente. Vv, Vr, Vp, VI y Vs representan los volúmenes (de sangre e intersticial) del compartimento correspondiente de la vena periférica, corazón derecho, pulmonar, corazón izquierdo, y circulación sistémica, respectivamente. Qv es el caudal volumétrico de sangre que sale de la vena periférica. Qr, Qp, Ql y Qs son equivalentes y representan el gasto cardiaco del sistema. Cc y Qc son la concentración y caudal volumétrico del medio de contraste inyectado, respectivamente. Durante la inyección de contraste, todos los caudales sanguíneos volumétricos (Qv, Qr, Qp, Ql y Qs) se incrementan en Qc. Las ecuaciones que determinan el modelo se escriben a partir de ecuaciones de equilibrio de masas para cada compartimento (Ecuaciones 1-5).

Las curvas de aumento aórtico fueron simuladas por ordenador resolviendo numéricamente las Ecuaciones 1-6. Los parámetros fisiológicos usados en el modelo para seres humanos incluyen 40 ml para Vv (vena periférica), 250 ml cada uno para Vr (corazón derecho) y para VI (corazón izquierdo), 600 ml para Vp (circulación pulmonar), y 10 l para Vs (circulación sistémica). Los caudales sanguíneos volumétricos asociados son 250 ml/min o 4,2 ml/s para Qv y 6,5 l/min para el gasto cardiaco. Estos valores fueron estimados basándose en datos publicados de fisiología humana para un adulto estándar. Para imitar canales de vasos sanguíneos, el compartimento venoso periférico y el compartimento pulmonar se dividen además en múltiples compartimentos más pequeños en serie (5 compartimentos secundarios para el compartimento venoso periférico y 30 compartimentos secundarios para el compartimento pulmonar).

Como los datos fisiológicos cardiovasculares detallados para modelos porcinos son bastante incompletos comparados con modelos humanos, los inventores cambiaron la escala de los parámetros fisiológicos humanos anteriores para determinar los parámetros fisiológicos para el modelo porcino. Los volúmenes de compartimentos del modelo porcino fueron estimados multiplicando los volúmenes de compartimentos de un modelo humano estándar de 70 kg por la proporción de peso corporal, por ejemplo, para un cerdo de 25 kg, la proporción es 25:70. Se sabe que el gasto cardiaco medio por peso corporal de los cerdos es el doble de alto que el de los seres humanos. Por lo tanto, el gasto cardiaco para un cerdo de 25 kg corresponde al de un ser humano de 50 kg. Aunque existe algo de subjetividad al seleccionar estos parámetros, fueron estimados de datos fisiológicos disponibles y representan simplemente un conjunto de valores de referencia para simulación para comparar con daros experimentales.

Se usó un total de 38 ecuaciones diferenciales ordinarias para describir el modelo de la Figura 2. Estas ecuaciones se resolvieron usando programas de integración numérica del método de Runge-Kutta de quinto orden. Este modelo fue ejecutado en un ordenador personal y tardó menos de una fracción de segundo en ser calculado. La curva de concentración de contraste a lo largo del tiempo fue calculada para cada zona resolviendo estas ecuaciones diferenciales para un protocolo de inyección de contraste dado. Después de que la concentración de contraste en cada compartimento fuera calculada resolviendo las Ecuaciones 1-6, se tradujo en un valor de aumento de TC.

Para un protocolo de inyección de entrada dado, puede usarse el modelo matemático descrito anteriormente para predecir la curva de aumento de contraste de salida de la aorta. A la inversa, puede usarse el modelo para resolver e problema inverso, es decir, para predecir una función de entrada para un perfil dado de aumento de contraste de salida. Resolver un algoritmo de inyección de contraste de entrada que generará un aumento de contraste vascular prolongado, uniforme, es el foco de la presente invención.

El problema inverso puede resolverse directamente por la transformada de Laplace de las ecuaciones determinantes en el modelo con un aumento aórtico constante deseado y condiciones iniciales dados. La manipulación matemática para la solución se detalla más adelante. Esta solución, es decir un perfil de inyección de contraste, se aplicó a su vez como entrada para el modelo matemático para simular y verificar la reproducibilidad del aumento de contraste aórtico constante. La simulación se realizó tanto para modelos matemáticos porcinos y humanos ajustando los valores de entrada fisiológicos. Se probaron diferentes perfiles de inyección para estudiar cómo afectan al aumento de contraste aórtico. Además, se investigó el efecto del gasto cardiaco reducido sobre el aumento. El modelo fue modificado disminuyendo el gasto cardiaco el 20% y el 40%. Fueron simulados aumentos de contraste en este modelo con la inyección de entrada que, cuando se usa en gasto cardiaco normal, produciría un aumento de contraste uniforme. Los patrones de estos aumentos fueron comparados con los del gasto cardiaco normal.

Para probar las soluciones matemáticas, se lIevó a cabo un estudio porcino. Todos los cuidados animales y procedimientos realizados fueron aprobados por el Comité Institucional de Estudios Animales. Cuatro cerdos que pesaban inicialmente 24-26 kg fueron sometidos a exploración en dos o tres sesiones separadas. Cada sesión estuvo separada por al menos dos días. Dos cerdos tuvieron todas sus sesiones en una semana, mientras que los otros dos cerdos tuvieron intervalos de 4-5 semanas entre sus primeras dos y las últimas sesiones, lo que tuvo como resultado un incremento en su peso a 35-40 kg en su última sesión.

En cada sesión, el cerdo fue anestesiado, intubado, y fue sometido a exploración durante tres o cuatro conjuntos de imágenes obtenidas en orden aleatorio. Durante la exploración, cada cerdo fue ventilado con oxígeno y bajo volumen de ventilación pulmonar para minimizar el defecto de imagen producido por el movimiento de respiración. Cada

conjunto de imágenes estaba compuesto de 27 secciones de TC dinámica (colimación de 5 mm) adquiridas a un nivel aórtico fijo a mitad del abdomen, a continuación inyección i.v. de medio de contraste dentro de una vena periférica. Cada conjunto de exploraciones estaba separado 45-60 minutos para minimizar el efecto de la administración de contraste previa. Todas las exploraciones TC fueron realizadas con un escáner Somatom Plus-S (Siemens Medical Systems, Iselin, New Jersey) usando un tiempo de exploración de un segundo y un retardo entre exploraciones de un segundo.

Fueron probados tres tipos de esquemas de inyección: monofásica, bifásica y multifásica. Las inyecciones bifásicas fueron realizadas mediante un inyector de la técnica anterior que se usaba en exploración TC clínica habitual, mientras que las inyecciones monofásica y multifásica se llevaron a cabo con un inyector que se inventó para lograr los protocolos requeridos. Este inyector fue capaz de distribuir medio de contraste en diversos algoritmos de inyección monofásica o multifásica, como se explica con más detalle a continuación. La velocidad de inyección multifásica se determina por una velocidad de inyección inicial y un coeficiente de decrecimiento exponencial, como se muestra en la Figura 3. El volumen total inyectado de medio de contraste corresponde a la suma integrada de la inyección multifásica a lo largo de la duración de inyección.

La mayoría de las inyecciones fueron realizadas con la velocidad inicial de inyección de 2 ml/s. Los volúmenes de medio de contraste usados fueron 50, 70 y 90 ml de iotalmato de meglumina (Conray 60; Mallinckrodt Medical, Sl. Louis, Missouri; 282 mgl/ml). Se probaron tres coeficientes de decrecimiento exponencial diferencial (0,007; 0,017; 0,026). Estos coeficientes estaban diseñados inicialmente como (0,01; 0,02; 0,03), respectivamente, hasta que nueva prueba y verificación revelaron discrepancias entre el diseño y los valores reales. Estos fueron los tres incrementos discretos más pequeños permitidos en el prototipo del inyector inventivo. No se usó coeficiente de decrecimiento superior a 0,03 porque era evidente que un incremento adicional en el coeficiente se apartaría más de los aumentos vasculares uniformes. Se determinó que una inyección monofásica era equivalente a un coeficiente de decrecimiento exponencial cero donde la velocidad de inyección permanece constante en una velocidad de inyección inicial a lo largo de toda la duración de inyección.

Las inyecciones probadas y comparadas más exhaustivamente fueron 50 ml totales de medio de contraste inyectado por una inyección monofásica de 2 ml/s y por una inyección multifásica de 2 ml/s de velocidad inicial que tiene un coeficiente de decrecimiento exponencial de 0,017. Se repitieron los mismos procedimientos de inyección pero con un volumen de medio de contraste total aumentado de 70 ml o tanto con velocidad de inyección aumentada a 3 ml/s como con volumen aumentado a 90 ml. Otras inyecciones estudiadas incluyen inyecciones bifásicas de 50 ml (2 ml/s durante 12 s y después 1,4 ml/s durante 18 s) y 70 ml de medio de contraste (2 ml/s durante 17 s y después 1,0 ml/s durante 36 s). Aproximadamente la mitad del volumen de contraste total fue inyectado en cada fase de las inyecciones bifásicas. La primera y segunda velocidades de inyección de las inyecciones bifásicas fueron determinadas por la velocidades de inyección inicial y final de las inyecciones multifásicas con un coeficiente de decrecimiento exponencial de 0,017 de un volumen de medio de contraste total correspondiente, respectivamente.

Fueron medidos valores de atenuación de la aorta a partir de exploraciones de contraste posterior (al mismo nivel que las exploraciones de contraste previo) usando una zona circular de interés (ROI) en el centro de la aorta. El aumento de contraste fue calculado como la diferencia absoluta en el valor de atenuación entre las exploraciones de contraste previo y posterior. Para el análisis de datos se evaluaron la duración de inyección (ID), la magnitud del aumento aórtico máximo (PA), la uniformidad de aumento (Ia duración del aumento logrado con el 90% del máximo: 90%DCE). También fueron calculadas desviaciones media y típica. A continuación se explican los resultados.

La Figura 4 muestra una curva de aumento aórtico simulado generada a partir del modelo para un cerdo de 25 kg con 50 ml de medio de contraste de 282 mgl/ml inyectado en una monofásica de 2 ml/s. Esta curva concordaba bien con una curva de aumento aórtico empírico observado en un cerdo de 25 kg A (Figura 1A), incluyendo el tiempo hasta y la magnitud del aumento aórtico máximo (simulado frente a empírico: 28 frente a 26 s y 234 frente a 250 HU). Estas curvas diferían notablemente en la parte posterior al máximo cuando la recirculación de contraste se vuelve sustancial con la discontinuidad de inyección de contraste. Esta parte fue simplificada en el modelo que está concentrado principalmente en la parte inicial del protocolo de inyección, es decir, el primer pase de farmacocinética del bolo de contraste.

El algoritmo de inyección de contraste que proporcionó un aumento vascular uniforme prolongado fue resuelto como se muestra más adelante. La solución, es decir el protocolo de inyección de contraste, se expresa como el producto de una velocidad de rechazo inicial y una función exponencial del tiempo, como se muestra en la Ecuación 15. El coeficiente de decrecimiento exponencial es igual a Q/Vs, la relación del gasto cardiaco al volumen sistemático de distribución de medio de contraste, que es en sí mismo proporcional al gasto cardiaco por peso corporal.

La Figura 5a muestra tres perfiles de inyección exponencial con una velocidad de inyección inicial de 2 ml/s y coeficientes de decrecimiento (0,01; 0,02 y 0,03) para una duración de inyección de 120 s. La cantidad total de medio de contraste en cada inyección está representada por el área por debajo de cada curva. Un decrecimiento exponencial más bajo tuvo como resultado una cantidad total más alta de medio de contraste y una velocidad de inyección final más alta a 120 s. Las curvas de aumento de contraste aórtico correspondientes a estos perfiles de inyección exponencial fueron simuladas a partir del modelo matemático (con parámetros fisiológicos porcinos) resolviendo las Ecuaciones 1-6 y se representan en la Figura 5b. Se observó aumento aórtico uniforme plano con una constante de decrecimiento exponencial de 0,02 (Q/Vs=77/3571=0,021). Con coeficientes de decrecimiento 0,01 ó 0,03, el aumento de contraste

sube a un ritmo constante por encima de este nivel plano o desciende después de un punto máximo por debajo del nivel plano, respectivamente.

La Figura 6 muestra dos curvas de aumento aórtico simulado para un modelo humano usando protocolos de inyección monofásica o multifásica con inyecciones de decrecimiento exponencial de 0,01 (Q/Vs=108/10000) a una velocidad de inyección inicial de 3 ml/s para un total de 160 ml de medio de contraste. Se consiguió un aumento de contraste prolongado uniforme con el protocolo de inyección multifásica. Obsérvese que este coeficiente de decrecimiento exponencial para el modelo humano es aproximadamente la mitad que el del modelo porcino, reflejando los valores fisiológicos usados en el modelo que el gasto cardiaco medio por peso corporal para seres humanos es la mitad que para cerdos.

El efecto del gasto cardiaco reducido en el aumento fue evaluado reduciendo el gasto cardiaco el 20 y el 40% en el modelo. La inyección exponencial con un coeficiente de decrecimiento 0,01, que genera un aumento uniforme para gasto cardiaco normal (Q=108 ml/s), se usó como la inyección de contraste de entrada para este modelo con gasto cardiaco reducido. Los aumentos aórticos simulados de salida se muestran en la Figura 7. Como allí se muestra, las curvas de aumento de contraste se vuelven más convexas con un aumento de magnitud, a medida que disminuye el gasto cardiaco.

La Figura 8 demuestra las curvas de aumento aórtico porcino empírico obtenidas para dos cerdos usando inyecciones exponenciales multifásicas con tres coeficientes de decrecimiento exponencial diferentes (0,007; 0,017; 0,026). Los perfiles de inyección de contraste se describen en la Figura 3. La inyección exponencial con una constante de decrecimiento de 0,017 mostró que el aumento aórtico es más uniforme que con otros protocolos de inyección. Este resultado era compatible con la predicción del modelo teórico de que una inyección exponencial con una constante de decrecimiento de 0,02 proporcionaba un aumento aórtico plano. Las inyecciones con constante de decrecimiento más baja (0,007) o más alta (0,026) tuvieron como resultado aumentos aórticos que suben a un ritmo constante o descienden después de un punta máximo, respectivamente, según predijo el modelo teórico. La magnitud de aumento aórtico en la Figura 8a era sustancialmente más alta que en la Figura 8b, reflejando la diferencia de peso corporal entre dos cerdos (25 kg frente a 40 kg). Sin embargo, los patrones de aumento aórtico producidos por tres coeficientes de decrecimiento exponencial diferentes eran coherentes.

En la Figura 9 se muestran curvas de aumento aórtico en dos cerdos que experimentan inyecciones exponenciales monofásicas y multifásicas para (a) 50 ml y (b) 70 ml de medio de contraste. La inyección monofásica usó una velocidad de inyección de contraste de 2 ml/s, mientras que la inyección multifásica comenzó a 2 ml/s pero descendió exponencialmente con una constante de decrecimiento de 0,017. Los resultados ilustrados demuestran claramente que las inyecciones multifásicas produjeron aumento vascular más prolongado y uniforme que las inyecciones monofásicas. El comportamiento de la inyección multifásica comparado con la monofásica puede resumirse para cuatro cerdos de la siguiente manera. Para una velocidad de inyección inicial de 2 ml/s de 50 ml de medio de contraste, la inyección multifásica incrementó ID el 30%, redujo PA una media del 19%, e incrementó el 90%DCE una media del 81%. Para inyecciones de 70 ml con una velocidad de inyección inicial de 2 ml/s, ID incrementado el 51%, PA disminuido el 18%, y el 90%DCE incrementado el 94%.

La Figura 10a muestra curvas de aumento aórtico empírico en un cerdo de 40 kg obtenidas con inyecciones exponenciales (coeficiente de decrecimiento 0,017) monofásicas y multifásicas con una velocidad de inyección inicial de 3 ml/s y 90 ml de medio de contraste. En este cerdo, el procedimiento de inyección multifásica tuvo como resultado aumento aórtico prolongado uniforme pero Iigeramente descendente. La Figura 10b demuestra tres curvas de aumento aórtico empírico generadas por inyecciones monofásicas, multifásicas y bifásicas de 70 ml de medio de contraste. La inyección monofásica constó de una inyección de 2 ml/s durante 35 s, mientras que la inyección multifásica tuvo una velocidad inicial de 2 ml/s con un coeficiente de decrecimiento de 0,017 durante 53 s. La inyección bifásica se realizó con una velocidad de 2 ml/s durante 17 s y después una velocidad de 1,0 ml/s durante 36 s. Las inyecciones multifásicas produjeron de nuevo aumento vascular más prolongado y uniforme que las inyecciones monofásicas. Una inyección bifásica tuvo como resultado aumento más prolongado que una inyección monofásica pero generó dos puntos máximos de aumento con un valle en medio.

Un aumento vascular prolongado uniforme es deseable en angiografía de TC y algunas aplicaciones de TC de pecho donde los vasos, no el parénquima de los órganos, son el objetivo de interés. Este patrón de aumento es útil para el propósito de procesamiento y visualización de imagen, en el que el postprocesamiento 3D está basado frecuentemente en un valor umbral de atenuación de TC. También puede proporcionar un intervalo de exploración óptima para un volumen dado de medio de contraste más largo que un aumento de contraste de un solo punto máximo generado por una inyección monofásica convencional. Alternativamente, puede permitir el uso de un volumen inferior de material de contraste para una duración de exploración dada.

Pueden lograrse aumentos de contraste aórtico prolongados uniformes mediante inyecciones exponenciales multifásicas con coeficientes de decrecimiento seleccionados adecuadamente de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención. El protocolo de inyección multifásica fue deducido matemáticamente de un modelo farmacocinético basado fisiológicamente, y después se usó un modelo porcino para confirmar las conclusiones observadas en análisis teóricos y simulaciones por ordenador. Aunque están justificados nuevos estudios clínicos para confirmar las conclusiones y el comportamiento del inyector, se espera de las experiencias previas en estudios comparativos y farmacocinética que un modelo humano se comportaría de modo similar.

Se usó un modelo de compartimento simplificado que tiene un número limitado de compartimentos, en lugar de un modelo de cuerpo entero más complicado. El modelo de compartimento actual fue diseñado específicamente para resolver un perfil de inyección de contraste que genere un aumento vascular prolongado uniforme. Este modelo sencillo no proporciona una descripción completa de características de aumento en cada órgano pero puede describir adecuadamente el procedimiento farmacocinético subyacente de interés, es decir, características de aumento al primer pase de la aorta. En este sentido, los resultados simulados guardaban buena correlación con los resultados experimentales procedentes del modelo porcino. Como las ecuaciones 1-5 del modelo en el Apéndice A no incluyen aclaramiento renal ni otro aclaramiento de la circulación sistémica, la concentración de contraste mantiene una meseta estable después del cese de inyección de contraste. Esto puede no ser un factor significativo en exploraciones de menos de 5-10 minutos de duración.

El hecho de que una inyección exponencial multifásica genera un aumento vascular uniforme puede explicarse conceptualmente de la siguiente manera. El aumento de contraste en un sistema es proporcional a la cantidad neta de medio de contraste presente, es decir entrada de flujo menos salida de flujo de medio de contraste. El aumento aórtico refleja una acumulación de medio de contraste en el volumen sanguíneo central (es decir medio de contraste inyectado y recirculado menos medio difundido del vaso). Por lo tanto, el aumento vascular sube cuando la velocidad de infusión de material de contraste dentro del volumen sanguíneo central supera la velocidad a la que se difunde el medio de contraste. Este suceso fisiológico explica ese punto máximo de aumento aórtico poco después de la finalización de la inyección con una inyección monofásica, que representa la acumulación máxima de medio de contraste dentro del compartimento de volumen sanguíneo central. La velocidad a la que el medio de contraste sale del compartimento sanguíneo central hacia el compartimento intersticial es probablemente proporcional al gradiente de concentración entre los dos compartimentos, es decir una función exponencial de tiempo, porque el fenómeno de transporte de contraste está determinado por difusión pasiva y permeabilidad. Por lo tanto, cuando la velocidad de salida de flujo de medio de contraste está equilibrada por la velocidad de infusión de medio de contraste por un protocolo de inyección exponencial multifásica, se produce un aumento vascular uniforme.

Los resultados experimentales mostraron que la selección apropiada de un coeficiente de decrecimiento en inyecciones exponenciales multifásicas era crucial para generar aumento vascular uniforme. El coeficiente de decrecimiento era proporcional al gasto cardiaco por peso corporal. Como el gasto cardiaco por peso corporal en seres humanos es la mitad que el de los cerdos, un coeficiente de decrecimiento de 0,01 seria adecuado para seres humanos. Este valor, que ya está normalizado por peso corporal, es independiente del peso corporal. Por ejemplo, una inyección mutifásica con un coeficiente de decrecimiento de 0,017 tuvo como resultado un patrón de aumento vascular uniforme similar pero con una disminución de magnitud en el mismo cerdo explorado en su peso de línea de base de 25 kg y después tras ganar 15-20 kg.

El coeficiente de decrecimiento diseñado para generar un aumento uniforme para gasto cardiaco normal tuvo como resultado aumento más convexo con magnitud incrementada donde existe un gasto cardiaco reducido, demostrando el efecto del gasto cardiaco sobre el aumento de contraste. En teoría, aunque difícil en la práctica, si el grado de reducción de gasto cardiaco es conocido, puede reproducirse exactamente el mismo aumento vascular uniforme para pacientes con gasto cardiaco reducido. Esto puede lograrse bajando la velocidad de inyección inicial y el coeficiente de decrecimiento calculado para pacientes con gasto cardiaco normal en una cantidad proporcional a la reducción de gasto cardiaco. Sin embargo, es evidente que una inyección multifásica diseñada para lograr un cierto nivel de aumento vascular en pacientes con gasto cardiaco normal no tendrá como resultado una sobreestimación de aumento de medio de contraste en pacientes con gasto cardiaco reducido.

La duración del aumento aórtico puede prolongarse incrementando el volumen de medio de contraste para una velocidad de inyección inicial dada o inyectando lentamente a una velocidad inicial más baja para un volumen de medio de contraste dado. Con una inyección monofásica, la magnitud máxima de aumento aórtico depende de tres factores de inyección, es decir la concentración, velocidad de inyección, y volumen total de medio de contraste. Con una inyección multifásica, sin embargo, la magnitud máxima puede ser independiente del volumen total de medio de contraste, siempre que el volumen no sea demasiado pequeño para llegar de un aumento en pendiente ascendente inicial a un nivel de meseta. Por lo tanto, un protocolo de inyección multifásica es ventajoso respecto a una inyección monofásica cuando se desea una duración prolongada, aunque evitando la subida de aumento de contraste, incrementando el volumen de medio de contraste.

Aunque el análisis teórico indicó que una inyección multifásica debe seguir a un decrecimiento exponencial para generar un aumento vascular prolongado uniforme, pueden usarse otros patrones funcionales para aproximarse a un decrecimiento exponencial. Por ejemplo, un segmento corto de una curva exponencial puede ser aproximado por una función lineal sin mucha disparidad. Esto implica en la práctica que puede usarse un protocolo de inyección lineal o en pendiente en lugar de una inyección estrictamente exponencial cuando la duración de inyección no es demasiado larga y cuando el coeficiente de decrecimiento es relativamente pequeño (por ejemplo, la curva exponencial con coeficiente de decrecimiento de 0,007 en la Figura 3). Además, una leve discrepancia de aumento respecto a una aproximación ligeramente diferente de función exponencial puede ser indiscernible debido a fluctuaciones fisiológicas intrínsecas en el aumento causadas por pulsación vascular y movimiento respirador. Sin embargo, todas estas están incluidas como parte de la presente invención de acuerdo con la enseñanza de este documento.

Los datos demuestran que las inyecciones bifásicas no eran suficientes para generar un aumento vascular uniforme. En el estudio, fueron generadas inyecciones multifásicas con resolución temporal inferior al segundo por el inyector

prototipo. Sin embargo, este grado de alta resolución temporal puede no ser necesario. El número e intervalo de etapas temporales requeridas en la inyección multifásica depende de la duración de inyección y los coeficientes de decrecimiento exponencial. Aunque el efecto de la resolución temporal sobre el aumento producido por inyecciones mutifásicas no ha sido investigado totalmente, la resolución temporal multifásica de 2-3 segundos parece suficiente para generar aumento uniforme debido a fluctuación fisiológica intrínseca. Este factor presenta otra razón por la que la adherencia estricta a toda la función de decrecimiento exponencial no es necesaria para lograr aumento vascular clínicamente satisfactorio y uniforme.

El inyector de contraste o sistema de distribución particular que los inventores piensan que es particularmente útil para implementación de la presente invención incluye un ordenador, u otro control programable digitalmente, para proporcionar entrada y control por parte del operador del protocolo de inyección. En particular, un sistema de distribución de contraste de Liebel-Flarsheim modelo CT 9000 ADV, como el representado en la fig. 11, representa tal inyector de contraste. Como se muestra allí, el sistema de distribución de contraste 20 incluye un cabezal 22 para aceptar la jeringa que contiene el medio de contraste, una consola de control 24 que puede ser una pantalla LCD para proporcionar entrada y control del inyector por parte del operador, y un soporte 26 con una base 28 que contiene el ordenador u otro controlador digital.

En el inyector objeto de la invención, los parámetros de inyección son introducidos en fases. Cada fase tiene un flujo constante, un volumen y un retardo opcional. Estos parámetros se visualizan en la consola de control del inyector 24 y el operador puede cambiar los valores. Típicamente, un operador puede introducir hasta cuatro fases. El inyector realiza entonces la inyección ejecutando estas fases en orden secuencial. Para el inyector de la presente invención, se cambiaron los parámetros de la 2ª fase y se rediseño la pantalla de la consola para permitir al operador introducir los parámetros para una inyección con un caudal decreciente exponencialmente. El operador introduce el coeficiente exponencial y un tiempo transcurrido para definir el protocolo de inyección. El caudal inicial para la 2ª fase es el caudal de la 1ª fase. Esta disposición permite al operador flexibilidad para experimentar con diferentes perfiles de inyección que pueden incluir flujos de estado estacionario antes y/o después del flujo decreciente exponencial. En el inyector prototipo, el 1er flujo se usó para permitir que el caudal seleccionado llegara al estado estacionario (aproximadamente 2 ml de volumen) y la 3ª fase no se usó. En las Figs. 12A, B se incluyen el organigrama y el programa de software particular usados en el inyector prototipo.

También se incluyen los datos de validación que incluyen los datos obtenidos midiendo durante una inyección el volumen de la jeringa frente al tiempo usando un transductor de posición lineal. Se incluye un diagrama de estos datos, y se compara con un gráfico calculado de la curva exponencial que se desea obtener. Según se muestra, la curva de resultado real es una aproximación casi igual a la curva teórica.

Aunque la invención ha sido desvelada y descrita en forma de una realización preferida, los inventores contemplan que pueden preverse diversos cambios y variaciones por parte de quienes tengan conocimientos normales de la materia sin apartarse de la invención. Por ejemplo, el control digital y los caprichos de los dispositivos actuales pueden resultar bien en protocolos de inyección que no son curvas verdaderamente exponenciales. Además, como se mencionó anteriormente, otros factores pueden servir para limitar lo cerca que una velocidad de inyección puede aproximarse a una curva exponencial. Sin embargo, tales variaciones están incluidas dentro de la enseñanza de la presente invención así como otras modificaciones que incluyen cambios en el inyector particular. Por ejemplo, virtualmente cualquier inyector controlado lógicamente podría realizar un protocolo de inyección multifásica y no debe considerarse que la invención está limitada a un inyector controlado por ordenador, o incluso un inyector controlado digitalmente. Aunque normalmente se considera como deseable la entrada por parte del operador, también se considera que es parte de la presente invención un inyector preprogramado o mandado o cableado que es configurado para realizar un protocolo de inyección multifásica. En cambio, debe considerarse que la invención sólo está limitada por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Para desarrollar ecuaciones determinantes para el modelo en la Figura 2, se escriben ecuaciones de equilibrio de masas para cada compartimento con flujo de contraste de entrada y salida.

$$Vv\frac{dCv}{dt} = Qc(t)Cc - QvCv(t) \quad [1]$$

$$Vr\frac{dCr}{dt} = QvCv(t) + QsCs(t) - QrCr(t) \quad [2]$$

$$Vp\frac{dCp}{dt} = QrCr(t) - QpCp(t) \quad [3]$$

$$Vl\frac{dCl}{dt} = QpCp(t) - QlCl(t) \quad [4]$$

$$Vs\frac{dCs}{dt} = QlCl(t) - QsCs(t) \quad [5]$$

sujeto a las condiciones iniciales en el momento t=0:

$$Cv(0) = 0, Cr(0) = 0, Cp(0) = 0, Cl(0) = 0, Cs(0) = 0 \quad [6]$$

donde Cv(t), Cr(t), Cp(t), Cl(t), y Cs(t) representan la concentración del contraste respecto al tiempo t, dentro de los compartimentos venoso periférico, corazón derecho, pulmonar, corazón izquierdo (aorta) y sistémico, respectivamente. Vv, Vr, Vp, VI y Vs son los volúmenes de los diversos compartimentos, que se suponen constantes. Este flujo sanguíneo y volumen de cada compartimento se determinan a partir de datos fisiológicos conocidos. Qv, Qr, Qp, Ql y Qs representan los flujos. Qc(t) y Cc son el flujo dependiente del tiempo y la concentración del material de contraste inyectado. El flujo en cada compartimento es igual al gasto cardiaco, Q:

$$\underline{Q} = \underline{Qr} = \underline{Qp} = \underline{Ql} = \underline{Qs}$$

Las ecuaciones 1-6 pueden resolverse numéricamente para predecir y simular una curva de aumento aórtico para una condición dada de inyección de contraste. En la Figura 4 se muestra un ejemplo en un modelo porcino con inyección monofásica de 2 ml/s.

A la inversa, estas ecuaciones diferenciales pueden usarse para estimar un algoritmo de inyección de contraste de entrada que genera un aumento vascular uniforme prolongado, es decir resolver un problema inverso, como se muestra más adelante. Como las concentraciones iniciales de contraste en los compartimentos corporales son iguales acero, tomando la transformada de Laplace de las ecuaciones [1]-[5] se obtiene

$$s(Vs\underline{Cv}(s)) = \underline{Qc}(s)Cc - Qv\underline{Cv}(s) \quad [7]$$

$$s(Vr\underline{Cr}(s)) = Qv\underline{Cv}(s) + Q(\underline{Cs}(s) - \underline{Cr}(s)) \quad [8]$$

$$s(Vp\underline{Cp}(s)) = Q(\underline{Cr}(s) - \underline{Cp}(s)) \quad [9]$$

$$s(Vl\underline{Cl}(s)) = Q(\underline{Cp}(s) - \underline{Cl}(s)) \quad [10]$$

$$s(Vs\underline{Cs}(s)) = Q(\underline{Cl}(s) - \underline{Cs}(s)) \quad [11]$$

donde Cv(s), Cr(s), Cp(s), Cl(s), Cs(s) y Qc(s) son las transformadas de Laplace de Cv(t), Cr(t), Cp(t), Cl(t), Cs(t) y Qc(t), respectivamente. Un perfil de aumento aórtico uniforme, es decir constante Cl(t), puede modelarse eficazmente suponiendo

$$\underline{Cl}(s) = a\underline{H}(s) = \frac{\alpha}{s} \quad [12]$$

donde a es una constante de escala y H(s) es la transformada de Laplace de la función escalonada de Heaviside, H(t):

$$H(t) = \begin{cases} 0, & t < 0 \\ 1, & t \geq 0 \end{cases}$$

Combinando [12] y [7]-[11],

$$\underline{Qc}(s) = \frac{(sVv + \underline{Q})\alpha}{sCcQv}\left\{\frac{(sVr + \underline{Q})(sVp + \underline{Q})(sVl + \underline{Q})}{\underline{Q}^2} - \frac{\underline{Q}^2}{(sVs + \underline{Q})}\right\} \qquad [13]$$

La transformada inversa de Laplace de [13] da el siguiente resultado:

$$Qc(t) = \frac{\alpha}{Cc\,Qv}\left\{QQv - \frac{Q^2 Vv\, E^{\frac{-Qt}{Vs}}}{Vs} - \left(1 - E^{\frac{-Qt}{Vs}}\right)QQv + (QvVl + QvVp + QvVr + QVv)\delta(t)\right.$$

$$+\left(\frac{(QvVlVp + QvVlVr + QvVpVr)}{Q} + VlVv + VpVv + VrVv\right)\delta(t)$$

$$\left.+\left(\frac{QvVlVpVr}{Q} + VlVpVr + VlVrVv + VpVrVv\right)\frac{\delta^{(2)}(t)}{Q} + \frac{VlVpVrVv\,\delta^{(3)}(t)}{Q^2}\right\} \qquad [14]$$

La ecuación [14] puede ser aproximada eliminando los términos que implican la función delta de Dirac, d(t), y sus derivadas, ya que estos términos sólo contribuyen al aumento de impulso en la concentración de contraste inmediatamente después de t=0 y no al comportamiento del estado estacionario. Sin estos términos, [14] se simplifica a

$$Qc(t) \cong \frac{\underline{Q}\alpha(QvVs - \underline{Q}Vv)}{CcQvVs}E^{\frac{-Qt}{Vs}} = (\text{velocidad de inyección inicial}) * E^{\frac{-Qt}{Vs}} \qquad [15]$$

Los parámetros que forman términos de multiplicación fuera del término exponencial en esta ecuación son independientes del tiempo y están normalizados por la constante de normalización "α" para establecer como la velocidad de inyección inicial.

El diagrama de flujo de implementación se muestra en las figuras 12A y 12B.

Inyector con caudal decreciente exponencialmente

Ejemplos de archivo (10 páginas)

(Nota: los añadidos al código se muestran en negrita)

```
int tybreak,tyflow[300],tyspeed[300],tytime;
float tyramp;
*************************************************************
*
* Highlights the phase that is currently running and displays current phase
*  injection parameters.
*
*
*/

void PhaseTo(byte style,byte phase)
{
int i, index;

i = (phase >= 1) ? phase - 1 : 0;

sprintf(parm_line[(i*4)].parmpos,"%1.1d",i+1);
if (i==1)
     sprintf(parm_line[(i*4+1)].parmpos,"%01.2f",(tyramp/*0.01*edit_parms.phase
                                                  [index].flow*/));

else
     sprintf(parm_line[(i*4+1)].parmpos,"%01.1f",(0.1*run_parms.phase[i].flow));
     sprintf(parm_line[(i*4+2)].parmpos,"%3.3d",run_parms.phase[i].vol);
if ((i == 3) || ((i < 3) && (i!=1)&& (TestRunPhase(i+1) == FALSE)))
     sprintf(parm_line[(i*4+3)].parmpos,"%1s",justblank);

else if (i==1)
     {
          sprintf(parm_line[(i*4+3)].parmpos,"%3.3d",tytime);
          tydiag(8);
     }
else
     sprintf(parm_line[(i*4+3)].parmpos,"%3.3d",run_parms.phase[i].idly);
```

Inyector con caudal decreciente exponencialmente

```
/**********************TyPhaseParams  xty
*  Calculates  parameters for  inject by exponential delay
*
*/
 void TyPhaseParms(void)
 {
  float k;
  int tytime,j;
  for (j=0;j<200;j++) tyflow[j]=1;
  tyramp=(float)run_parms.phase[1].flow*.01;
  run_parms.phase[1].flow=run_parms.phase[0].flow;
  tytime=run_parms.phase[1].idly;
  run_parms.phase[1].vol=0;
  for (j=0;j<=2*tytime;)
       {
        k=(float)((j+1)/2);
        tyflow[j]=(int)(((float)run_parms.phase[1].flow/exp(k*tyramp))+0.5);
        run_parms.phase[1].vol+=(int)((float)tyflow[j]/2);
        if (tyflow[j] < 1 ) tyflow[j]=1;
        tyspeed[j] = (int)(((float)ref_period / (float)tyflow[j])+0.5);
        switch (tyflow[j])   /*set the rate multiplier for low speed */
              {
               case 1: ratemult =0.60; break;
               case 2: ratemult =0.85; break;
               default: ratemult = 1.0; break;
              }
         tyspeed[j] = (unsigned int)(tyspeed[j] * ratemult);
         j++;
        }
        run_parms.phase[1].vol=run_parms.phase[1].vol/10;
        servo_data[1].phase_delay=0;
        brakecomp=0;
        servo_data[1].speedx=tyspeed[0];
        run_parms.phase[1].flow=tyflow[0];
        DisplayRunParms();
        run_parms.phase[1].idly=0;

      if (j=GetRunProgVol() > syringe_vol)
        {
         EnableLamp(OFF);
         ChangeStateTo(OVERRIDE);
        }
  }
```

Inyector con caudal decreciente exponencialmente

```
/***** CalcPhaseParms ***************************************************
 *
 * Calculate the parameters for the SERVO task based on the previous destination
 * position.
 *
 * Input: void
 * Return: void
 * Called By: MonitorInjection
 *
 */

void CalcPhaseParms(void)
{
int i;
brakecomp = 0;
for (i = 0; (i < MAX_PHASES) && (run_parms.phase[i].validity); i++)
    {
    brakecomp = (run_parms.phase[i].flow * run_parms.phase[i].flow) / 60;
    if (i == 0)
        servo_data[0].destpos = encoder_cnt - (run_parms.phase[0].vol * cnts_per_ml)
+ brakecomp;
    else if (i==1)
        {
        TyPhaseParms();
        brakecomp=0;
        servo_data[1].destpos = servo_data[0].destpos - (run_parms.phase[1].vol *
                                                cnts_per_ml) + brakecomp;
        }

i = GetRunProgVol();
vol_check = (ph_atod - (i * atod_factor)) - 3;
}
```

Inyector con caudal decreciente exponencialmente

```
/***** TestRunPhase ***********************************************
*
* This will test the validity of a given phase in the run parameters.
*
* Input: phase number
* Return: TRUE | FALSE   where TRUE = valid
* Called By: DisplayRunParms
*
*/

int TestRunPhase(int i)
{
if (((run_parms.phase[i].vol == 0) && (i!=1)) || (run_parms.phase[i].flow == 0))
      return (FALSE);
else
      return (TRUE);
}
```

Inyector con caudal decreciente exponencialmente

```
/**** DisplayRunParms ************************************************
 *
 * Display the injection parameters currently in "run_parms". If this isn't a valid
 * injection, then this function should not have been called, eventually this will cause
 * an error or warning. This should only be called from the "start_inj" state.
 *
 * It is assumed that there is some set of parameters already displayed.
 *
 * Input: void
 * Return: void
 * Called By: StartInjection
 *
 */
void DisplayRunParms(void)
{
int injvol;
byte index;

InitMainLines();          /* blank out the main window buffer */

DrawStrings(10,parmlabels);
```

```
for (injvol = 0,index = 0; index < MAX_PHASES; index++)
    {
    if (run_parms.phase[index].validity)
        {
        sprintf(parm_line[(index*4)].parmpos,"%1.1d",index+1);
            if(index==1)
                sprintf(parm_line[(index*4+1)].parmpos,"%01.2f",
                                    (tyramp/*0.01*edit_parms.phase[index].flow*/));
            else
                sprintf(parm_line[(index*4+1)].parmpos,"%01.1f",
                                        (0.1*run_parms.phase[index].flow));
        sprintf(parm_line[(index*4+2)].parmpos,"%3.3d",run_parms.phase[index].vol);

        if ((index == 3) || ((index < 3) && (index!=1) && (TestRunPhase(index+1) ==
                                                            FALSE)))
            {
            sprintf(parm_line[(index*4+3)].parmpos,"%1s",justablank);
            }
        else
        sprintf(parm_line[(index*4+3)].parmpos,"%3.3d",run_parms.phase[index].idly);
        injvol += run_parms.phase[index].vol;
        }

    }
```

inyector con caudal decreciente exponencialmente

```
int TestPhase(int i)
{
 if (((edit_parms.phase[i].vol == 0) && (i!=1)) || (edit_parms.phase[i].flow == 0) )
      return (FALSE);
 else
      return (TRUE);
}

void ValidSetClr(void)
{
short i,vol,flow;
for (i = 0; i < MAX_PHASES; i++)          /* check the validity of each phase */
    {
     vol = edit_parms.phase[i].vol;  /* get the volume and flow values for the phase */
     flow = edit_parms.phase[i].flow;    /* if the values are in range */
     if (((vol > 0)||(i==1&&vol==0)) && (vol <= 200) && ((flow > 0) && (flow <=
                                                    FLOW_MAX_200)||(i==1&&flow<=99)))
       edit_parms.phase[i].validity = 0xff;
     else
          edit_parms.phase[i].validity = 0;          /* ...else, indicate invalid */
     }
}
```

Inyector con caudal decreciente exponencialmente

```
void ActiveParmTo(byte style)
{
  byte i, j;
  j = (b_phs_pnt - 1);
  i = j * 4;

if (b_phs_pnt==2)
  sprintf(parm_line[(i+1)].parmpos,"%01.2f",(0.01*edit_parms.phase[j].flow));
else
  sprintf(parm_line[(i+1)].parmpos,"%01.1f",(0.1*edit_parms.phase[j].flow));
  sprintf(parm_line[(i+2)].parmpos,"%3.3d",edit_parms.phase[j].vol);
  sprintf(parm_line[(i+3)].parmpos,"%3.3d",edit_parms.phase[j].idly);
  sprintf(parm_line[16].parmpos,"%3.3d",edit_parms.sdly);

if (active_parm == SDLY_KEY)          /* if active parm is scan delay */
     {
     i = 16;                          /* ...then it's at a fixed location in parm_line */
     DrawString(10,font_type_4);      /* ...and it uses a smaller font size */
     }
else
     {
     i += (active_parm+1);            /* ...else get the active parameter (add 1 to bypass
phase #) */
     DrawString(10,font_type_5);      /* ...and use a larger font size */
     }

TextStyle(style);                     /* output the active parameter in the selected style */
DrawString(10,parm_line[i].parmstart);
DrawString(10,parm_line[i].parmpos);
DrawString(10,font_type_4);
DrawString(10,style_plain);
}
```

Inyector con caudal decreciente exponencialmente

```
void DoActiveParm(int direction,int count)
{
 ainjd = edit_parms.phase[b_phs_pnt-1].idly;  /* load inject delay */
 avol =  edit_parms.phase[b_phs_pnt-1].vol;   /* load volume */
 aflow = edit_parms.phase[b_phs_pnt-1].flow;  /* load flow rate */

 switch(active_parm)     /* the active_parm value is set in PEMODE when a key ispressed*/
      {
      case IDLY_KEY:    if (direction == INCREMENT)
                          ainjd = (ainjd < (INJD_MAX-(INJD_DELTA*count))) ?
                                                ainjd+(INJD_DELTA*count) : INJD_MAX;
                        else
                          ainjd = (ainjd < (INJD_DELTA*count)) ? 0 : ainjd-
                                                                (INJD_DELTA*count);
      break;

      case FLOW_KEY:     if (direction == INCREMENT)
                          {
                           if (b_phs_pnt==2)
                               aflow = (aflow < (99-(FLOW_DELTA*count))) ?
                                                       aflow+(FLOW_DELTA*count) : 99;
                           else
                               aflow = (aflow < (flow_max-(FLOW_DELTA*count))) ?
                                                    aflow+(FLOW_DELTA*count) : flow_max;
                          }
                         else
                          aflow = (aflow < (FLOW_DELTA*count)) ? 0 : aflow-
                                                                (FLOW_DELTA*count);
                         break;
```

```
case  VOL_KEY:    if (direction == INCREMENT)
                    avol = (avol < (max_ph_vol-(VOL_DELTA*count))) ?
                                          avol+(VOL_DELTA*count)  : max_ph_vol;
                  else
                   avol = (avol < (VOL_DELTA*count)) ? 0 : avol-(VOL_DELTA*count);
                  break;

case SDLY_KEY:    if (direction == INCREMENT)
                    edit_parms.sdly=(edit_parms.sdly<(SCAN_MAX-(SCAN_DELTA*count)))?
                                    edit_parms.sdly+(SCAN_DELTA*count) : SCAN_MAX;
                  else
                    edit_parms.sdly = (edit_parms.sdly < (SCAN_DELTA*count)) ? 0 :
                                                edit_parms.sdly-(SCAN_DELTA*count);
                  break;
                  }

edit_parms.phase[b_phs_pnt-1].idly = ainjd;     /* store inject delay */
edit_parms.phase[b_phs_pnt-1].vol = avol; /* store volume */
edit_parms.phase[b_phs_pnt-1].flow = aflow;     /* store flow rate */
```

Inyector con caudal decreciente exponencialmente

```
for (injvol = 0,index = 0; index < MAX_PHASES; index++)
        {
        if (edit_parms.phase[index].validity)
                {
                  sprintf(parm_line[(index*4)].parmpos,"%1.1d",index+1);
                  if (index==1)
                  sprintf(parm_line[(index*4+1)].parmpos,"%01.2f",
                                                  (0.01*edit_parms.phase[index].flow));
                  else
                   sprintf(parm_line[(index*4+1)].parmpos,"%01.1f",
                                                  (0.1*edit_parms.phase[index].flow));

                  sprintf(parm_line[(index*4+2)].parmpos,"%3.3d",
                                                  edit_parms.phase[index].vol);

                  if ((index == 3) || ((index < 3) && (index!=1) &&
                                  (TestPhase(index+1) == FALSE) &&
                                                  (new_state!=EDINJ)))
                      sprintf(parm_line[(index*4+3)].parmpos,"%1s",justablank);
                  else
                      sprintf(parm_line[(index*4+3)].parmpos,"%3.3d",
                                                  edit_parms.phase[index].idly);
                  injvol += edit_parms.phase[index].vol;
```

Inyector con caudal decreciente exponencialmente

```
extern void tydiag(int);
unsigned short servo_state_key;        * V1.16 servo variable to indicate PH relay i open*/
extern int SetTySpeed(int);
int tycnt,tysec;  extern int tytime,tyflow[],tyspeed[];
/***** Servo
**********************************************************************
*
* This is servo controller task. It is responsible for controlling the PWM and brake
* circuits to produce the desired velocity and distance movements as required by an
* injection, fill or purge command.
*
*/
unsigned short lcheck_value,lcheck_value2;

void Servo(void)
{
int i,j;
short a;
tycnt=tysec=0;

while(TRUE)
    {
```

```
_clrevt(RUN_SERVO);          /* ensure that the servo isn't told to run yet */
_wtreset(RUN_SERVO);             /* wait till I'm told to move */

while ((servo_flags.stop == 0) && (fault_buffer[0] == 0))
      {
          UZSETOPB = 0x40;  /* use to measure time in servo loop */

          ToggleFailSafe();  /*    toggle failsafe on DS1239 */
          CheckServvoOK();

          p_index++;                    /* increment phase time counter */
          if ((phs_pnt==2)&&(p_index % 21==0))
             {
              tysec=(p_index/21);

              run_parms.phase[1].flow=tyflow[tysec];
              servo_data[1].speedx =tyspeed[tysec];

             }

          if (run_time == (servo_data[phs_pnt-1].start_time + risetime))
                                  servo_data[phs_pnt-1].rise_count = encoder_cnt;
          if (start_timing == TRUE)          /* if it's OK to start timing i.e.
                                                    seen encoder counts */
              {
              run_time++;          /* ...increment complete injection counter */

              if ((run_parms.phase[phs_pnt-1].flow <= 5) && !fill_hold &&
                                  !doing_auto && (calib_press == CALIBRATED))
                  {
```

Inyector con caudal decreciente exponencialmente

```
                sec_cnt = p_index / 43;
                sec_trip = p_index % 43;
                if (!sec_trip)
                    {
                        if (((servo_data[phs_pnt-1].start_count-
                            encoder_cnt)/sec_cnt) < onesec_cnt)
                                                /* if too slow */
                            {
                                if (ratemult > 0.85)
                                    ratemult -= 0.01;
                            }
                        else                    /* if too fast */
                            {
                                if (ratemult < 1.15) ratemult += 0.01;
                            }
                        servo_data[phs_pnt-1].speedx =
                                    (unsigned int)(start_speed * ratemult);
                            }
                    }
                }
            StopServo(3);       /* always stop when exiting the control loop */
        }
    }
StopServo(7);               /* just in case we exit the positioning loop without stopping */
while (TRUE)                /* if we somehow terminate the infinite loop, then sit here
                                                                    forever */;
}
```

$t := 1,2..40 \qquad a := .026 \qquad v := \int_{0}^{40} 2 \cdot e^{-a \cdot t}\, dt \qquad v = 49.734$

$t := 1,2..40$

$f_t := 2 \cdot e^{-a \cdot t} \qquad v_t := \sum_{t=1}^{t} f_{t-1} \qquad V_t := 198 - v_t$

	f_t	v_t	V_t
1	1,949	0	198
2	1,899	1,949	196,051
3	1.85	3,847	194,153
4	1,802	5,697	192,303
5	1.756	7,5	190,5
6	1.711	9,256	188,744
7	1.667	10,967	187,033
8	1.624	12,634	185,366
9	1.583	14,259	183,741
10	1.542	15,841	182,159
11	1.503	17,383	180,617
12	1,464	18,886	179,114
13	1,426	20,35	177,65
14	1.39	21,776	176,224
15	1,354	23,166	174,834
16	1,319	24,52	173,48
17	1,285	25,84	172,16
18	1,253	27,125	170,875
19	1,22	28,378	169,622
20	1,189	29,598	168,402
21	1,159	30,787	167,213
22	1,129	31,946	166,054
23	1,1	33,074	164,926
24	1,072	34,174	163,826
25	1,044	35,246	162,754
26	1,017	36,29	161,71
27	0,991	37,307	160,693

28	0,966	38,298	159,702
29	0,941	39,264	158,736
30	0,917	40,205	157,795
31	0,893	41,122	156,878
32	0,87	42,015	155,985
33	0,848	42,885	155,115
34	0,826	43,733	154,267
35	0,805	44,56	153,44
36	0,784	45,365	152,635
37	0,764	46,149	151,851
38	0,745	46,913	151,087
39	0,726	47,658	150,342
40	0,707	48,384	149,616

Validación

Para validar el inyector, se midió el volumen de la jeringa frente al tiempo durante una inyección, usando un transductor de posición lineal. Esta medición se muestra en la figura 13C como un diagrama de volumen frente a tiempo.

Este diagrama se comparó contra el volumen calculado mostrado en la figura 13B.

En la figura 13A se muestra un diagrama de flujo frente a tiempo.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 5583902 A [0001]
- US 5687208 A [0001]
- US 5827219 A [0001]
- US 5840026 A [0001]
- US 5383858 A [0001]
- US 5662612 A [0001]
- US 5681286 A [0001]
- US 5456676 A [0001]
- US 5300031 A [0001]
- US 4006736 A [0001]
- US 5868710 A [0001]
- US 4854324 A [0001] [0002]
- US 4210138 A [0001]
- US 4812724 A [0001]
- US 5865744 A [0001]
- US 5279569 A [0001]
- US 5865805 A [0001]
- US 4213454 A [0001]
- US 4695271 A [0001]
- US 5322511 A [0001]
- US 5269762 A [0001]
- US 5851184 A [0001]
- DE 19647701 A [0003]

REIVINDICACIONES

1. Un inyector de contraste para inyectar a un paciente un agente de contraste para lograr sustancialmente un nivel deseado de un aumento vascular durante un intervalo deseado de una rutina de inyección, comprendiendo el inyector de contraste u control de velocidad, **caracterizado** porque el control de velocidad, en uso, proporciona una rutina de inyección multifásica, donde la rutina de inyección multifásica comprende una reducción de la velocidad de inyección entre cada fase sucesiva de la rutina de inyección multifásica.

2. Un inyector de contraste según la reivindicación 1, en el que el intervalo deseado es al menos un período entero de la adquisición de imagen.

3. Un inyector de contraste según la reivindicación 1, en el que el intervalo deseado es una porción sustancial de la rutina de inyección.

4. Un inyector de contraste según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el control de velocidad, en uso, reduce de manera controlable la velocidad de inyección a una velocidad calculada de forma que sea adecuada para mantener sustancialmente un aumento vascular mínimo durante el intervalo deseado de la rutina de inyección.

5. Un inyector de contraste según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el control de velocidad, en uso, disminuye a un ritmo constante la velocidad de inyección durante el intervalo deseado de la rutina de inyección.

6. Un inyector de contraste según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el control de velocidad, en uso, reduce de manera controlable la velocidad de inyección a una aproximación curvilínea de una velocidad exponencial.

7. Un inyector de contraste según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el control de velocidad, en uso, reduce de manera controlable la velocidad de inyección a una velocidad exponencial durante el intervalo deseado de la rutina de inyección.

8. Un inyector de contraste según la reivindicación 6 o 7, en el que la velocidad exponencial comprende un coeficiente de decrecimiento.

9. Un inyector de contraste según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el protocolo de inyección multifásico comprende un coeficiente de decrecimiento.

10. Un inyector de contraste según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el control de velocidad, en uso, hace una rampa de la velocidad de inyección durante el intervalo deseado de la rutina de inyección.

11. Un inyector de contraste según la reivindicación 10, en el que el control de velocidad, en uso, hace una rampa de la velocidad de inyección a una velocidad igual a una aproximación sustancialmente lineal de una función exponencial.

12. Un inyector de contraste según la reivindicación 11, en el que el control de velocidad, en uso, hace una rampa de la velocidad de inyección durante el intervalo deseado de la rutina de inyección a una velocidad variable.

13. Un inyector de contraste según la reivindicación 11, en el que el control de velocidad, en uso, hace una rampa de la velocidad de inyección durante el intervalo deseado de la rutina de inyección a una velocidad controlada.

14. Un inyector de contraste según la reivindicación 11, en el que el control de velocidad, en uso, hace una rampa de forma continuada de la velocidad de inyección durante el intervalo deseado de la rutina de inyección.

15. Un inyector de contraste según la reivindicación 11, en el que el control de velocidad, en uso, hace una rampa de la velocidad de inyección durante el intervalo deseado de la rutina de inyección a una velocidad calculada para que sea adecuada para mantener sustancialmente un aumento vascular mínimo.

16. Un inyector de contraste según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el nivel de aumento de contraste es sustancialmente uniforme a lo largo de todo el intervalo deseado.

17. Un inyector de contraste según la reivindicación 16, en el que una magnitud del aumento de contraste sustancialmente uniforme es menor que la de un aumento en pico generado por una inyección unifásica.

18. Un inyector de contraste según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además un dispositivo de entrada para que un operador introduzca varios parámetros del paciente para usar en el cálculo de al menos una de una velocidad exponencial y una aproximación curvilínea de una velocidad exponencial.

19. Un inyector de contraste según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el control de velocidad, en uso, empieza la rutina de inyección a una velocidad de inyección inicial seleccionada para que esté en proporción a una salida cardiaca seleccionada que tipifica a un paciente con una salida cardiaca reducida.

20. Un inyector de contraste según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la velocidad de control es programable mediante software.

21. Un inyector de contraste según la reivindicación 20, en el que el control de velocidad comprende un microprocesador programable mediante software.

22. Un inyector de contraste según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inyector es programado para conseguir sustancialmente un nivel deseado de aumento vascular durante un intervalo deseado de una rutina de inyección, **caracterizado** porque el inyector de contraste comprende un control de velocidad programado para reducir de manera controlable la velocidad de inyección a lo largo de todo el intervalo deseado de la rutina de inyección para mantener sustancialmente dicho nivel deseado de aumento vascular.

23. Un método para programar un inyector de contraste, siendo el inyector de contraste para inyectar a un paciente un agente de contraste para conseguir sustancialmente un nivel deseado de aumento vascular durante un intervalo deseado de una rutina de inyección, **caracterizado** porque el método comprende:

programar el inyector con una rutina de inyección multifásica, donde la rutina de inyección multifásica comprende una reducción de la velocidad de inyección entre cada fase sucesiva de la rutina de inyección multifásica.

24. Un método según la reivindicación 23, donde el intervalo deseado es tal como se ha definido en la reivindicación 2 o en la reivindicación 3.

25. Un método según la reivindicación 23, en el que el método incluye la etapa de programar el inyector para proporcionar los parámetros de inyección tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 22.

26. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 23-25, que comprende además:

entrar varios parámetros del paciente en el inyector.

27. Un método según la reivindicación 26, que comprende además:

en el inyector, calcular al menos una de una velocidad exponencial y una aproximación curvilínea de una velocidad exponencial.

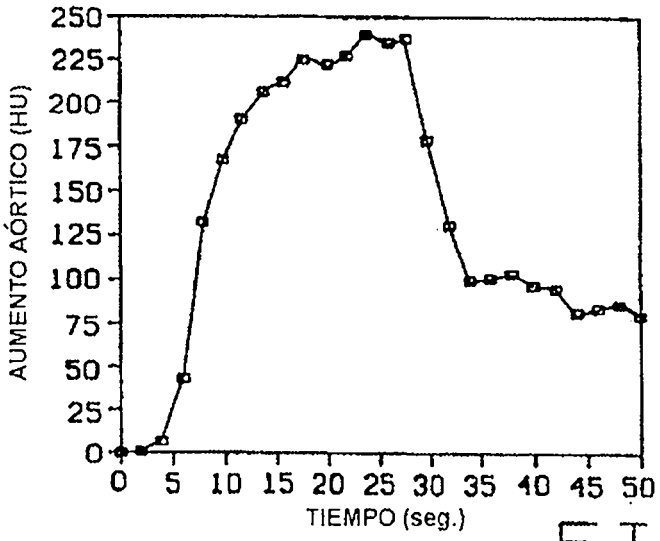


FIG. 1A

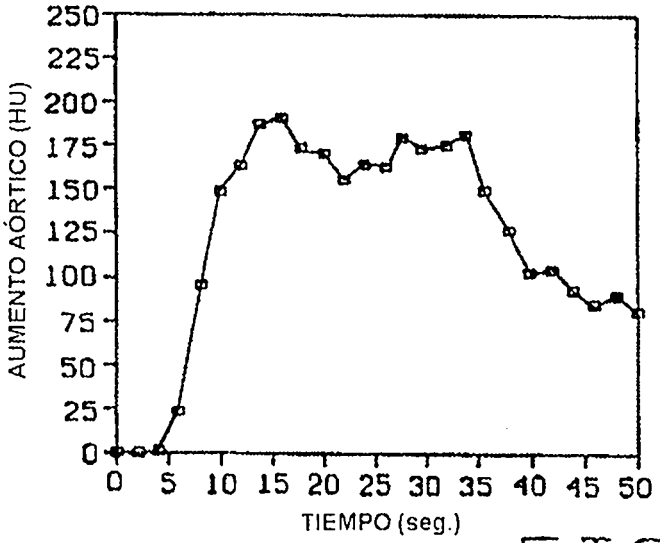


FIG. 1B

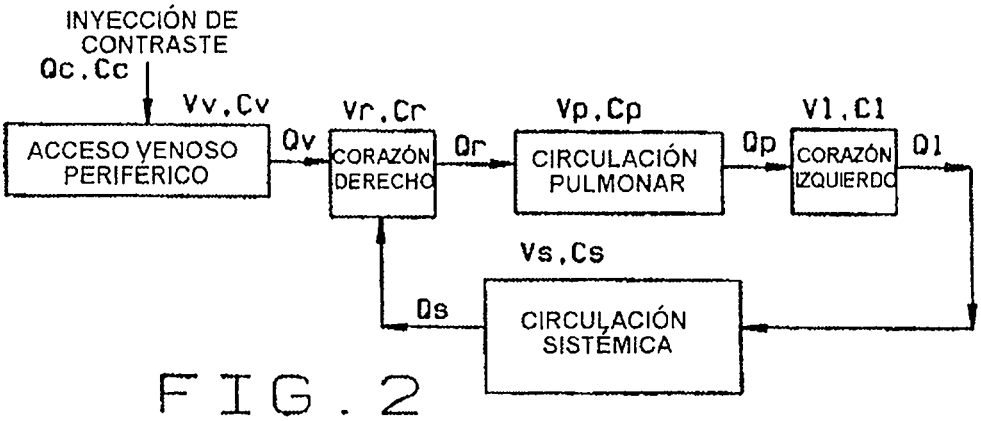


FIG. 2

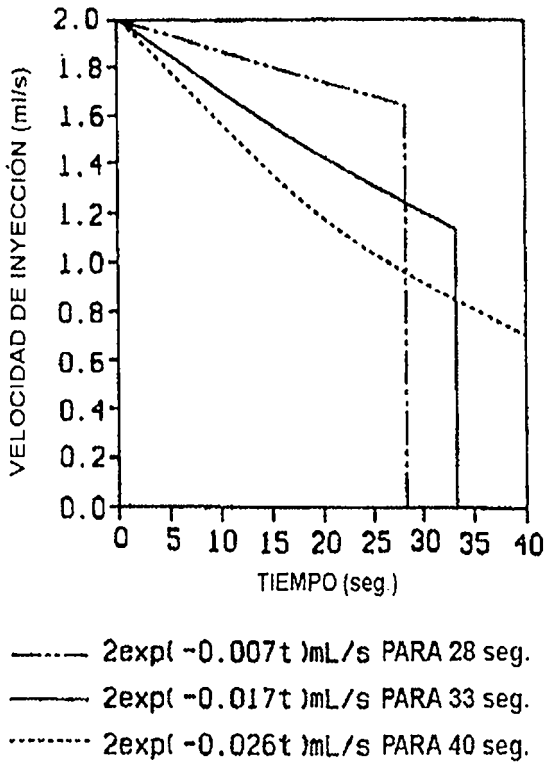

VELOCIDAD DE INYECCIÓN (ml/s)
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 5 10 15 20 25 30 35 40
TIEMPO (seg.)
2exp(-0.007t)mL/s PARA 28 seg.
2exp(-0.017t)mL/s PARA 33 seg.
2exp(-0.026t)mL/s PARA 40 seg.

FIG. 3

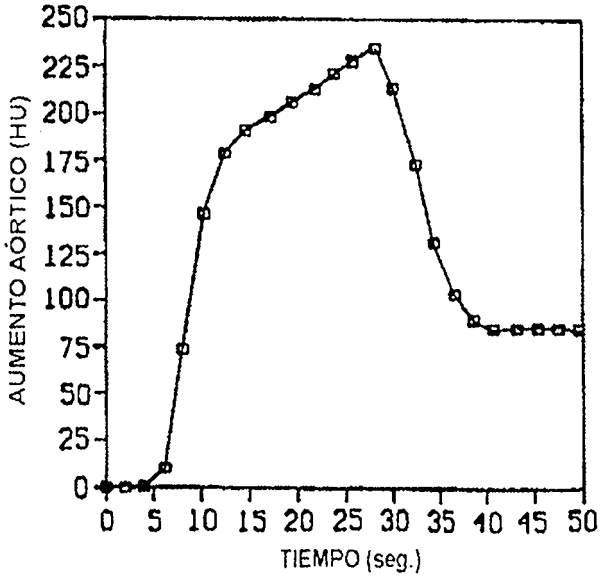

AUMENTO AÓRTICO (HU)
250
225
200
175
150
125
100
75
50
25
0
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
TIEMPO (seg.)

FIG. 4

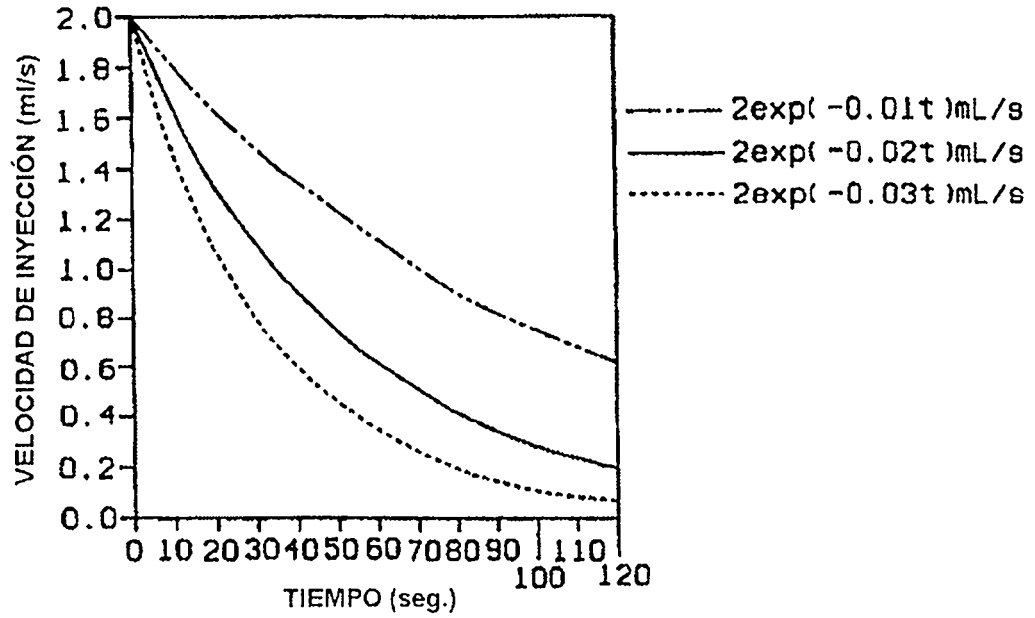

VELOCIDAD DE INYECCIÓN (ml/s)
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120
TIEMPO (seg.)
2exp(-0.01t)mL/s
2exp(-0.02t)mL/s
2exp(-0.03t)mL/s

FIG. 5A

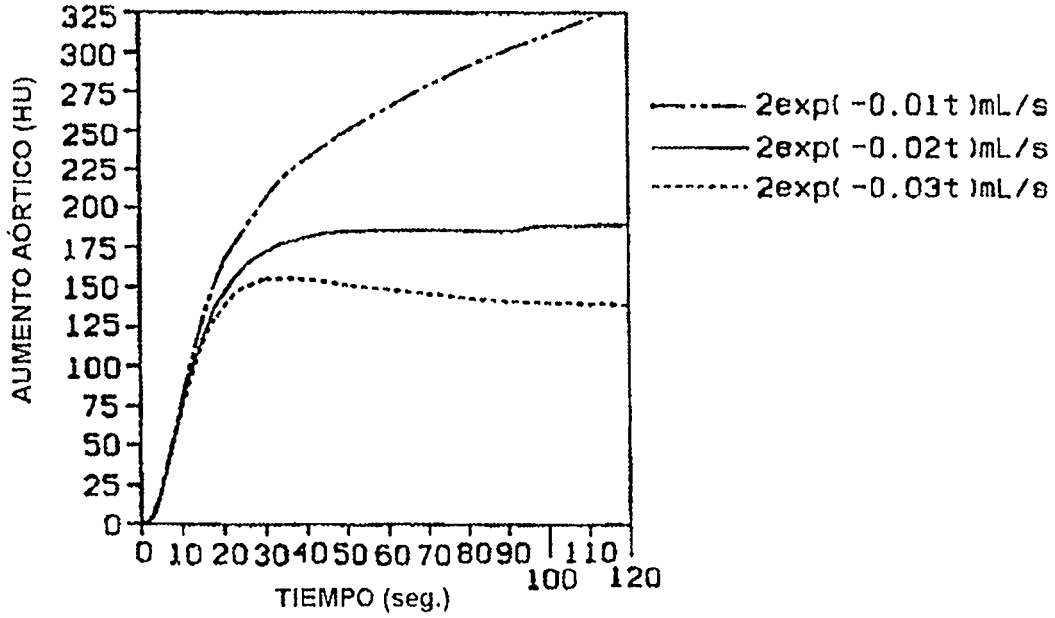

AUMENTO AÓRTICO (HU)
325
300
275
250
225
200
175
150
125
100
75
50
25
0
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120
TIEMPO (seg.)
2exp(-0.01t)mL/s
2exp(-0.02t)mL/s
2exp(-0.03t)mL/s

FIG. 5B

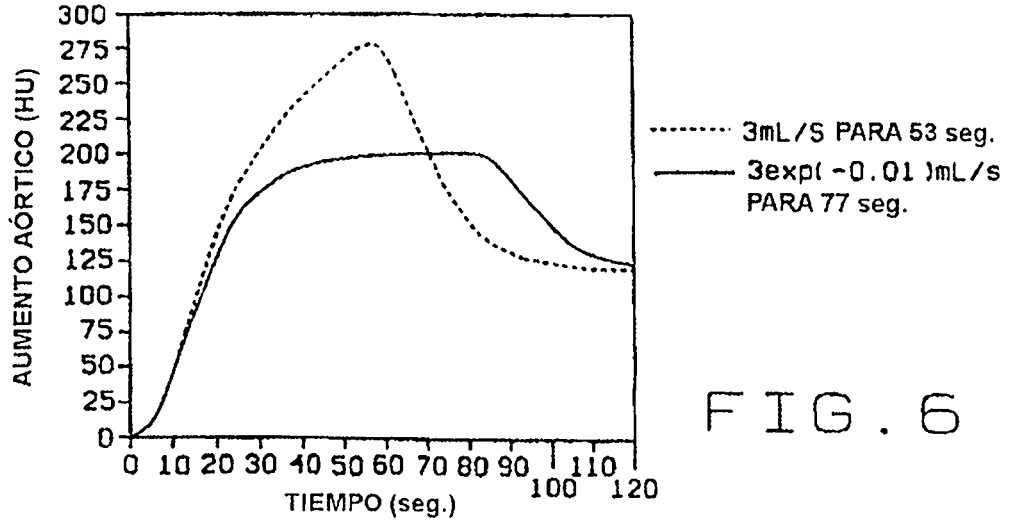


FIG. 6

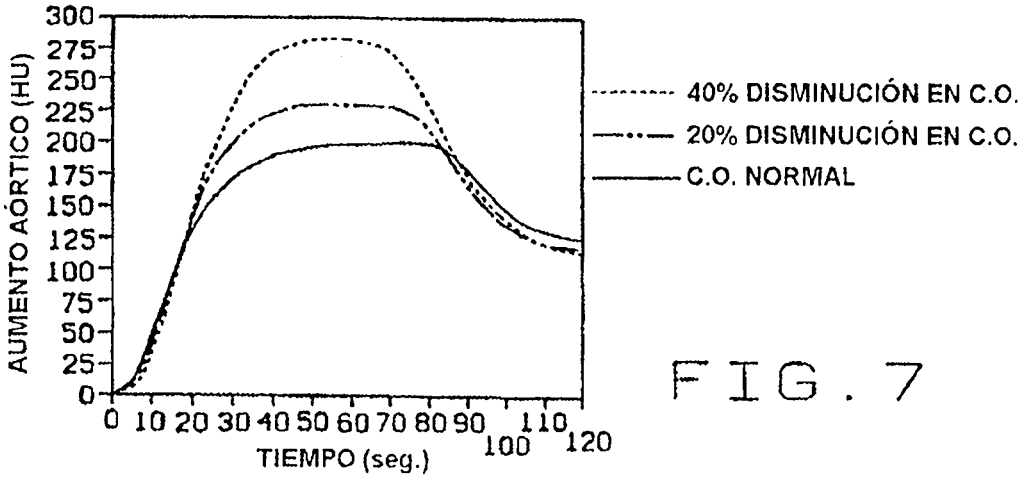


FIG. 7

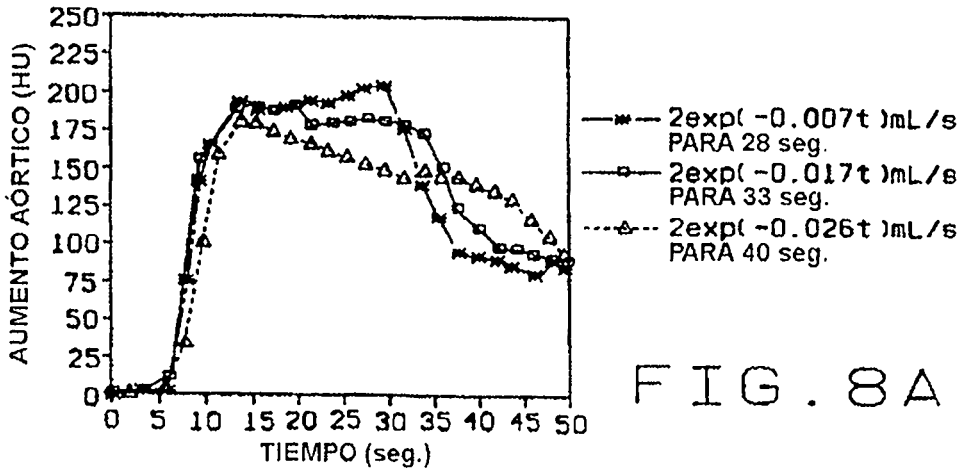


FIG. 8A

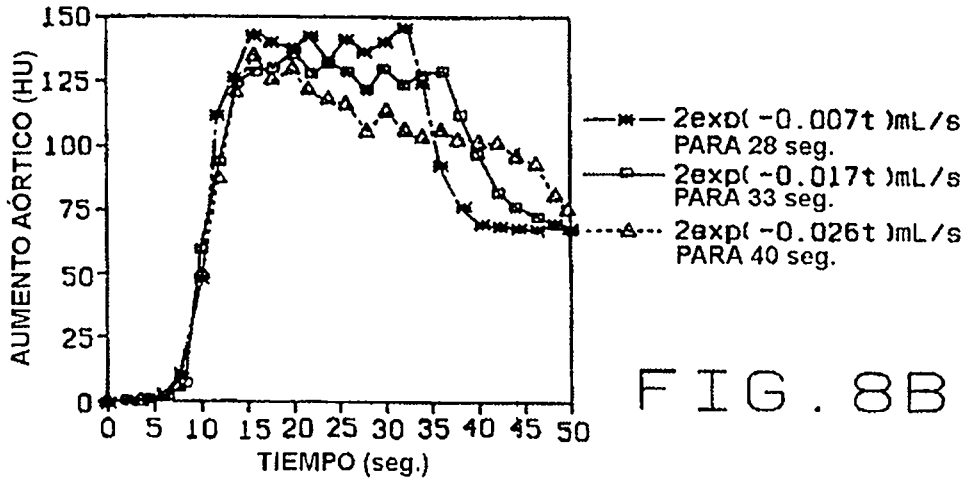


FIG. 8B

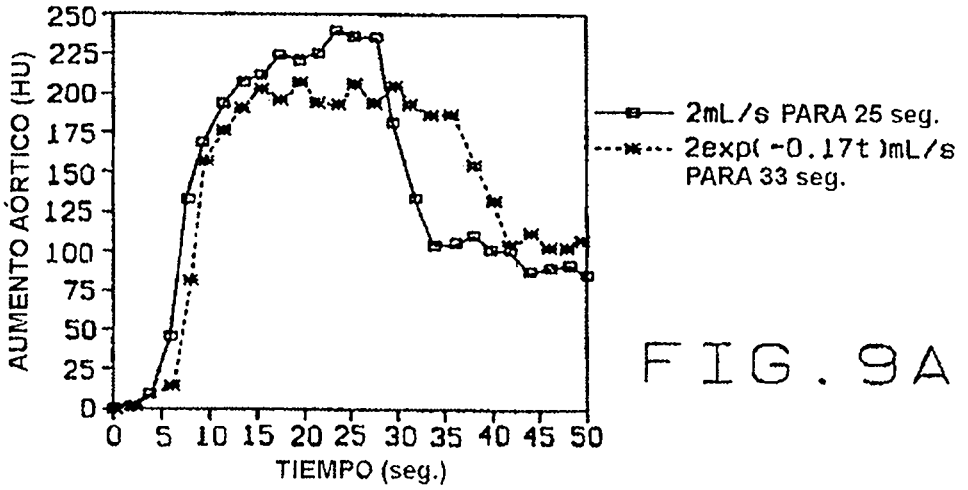


FIG. 9A

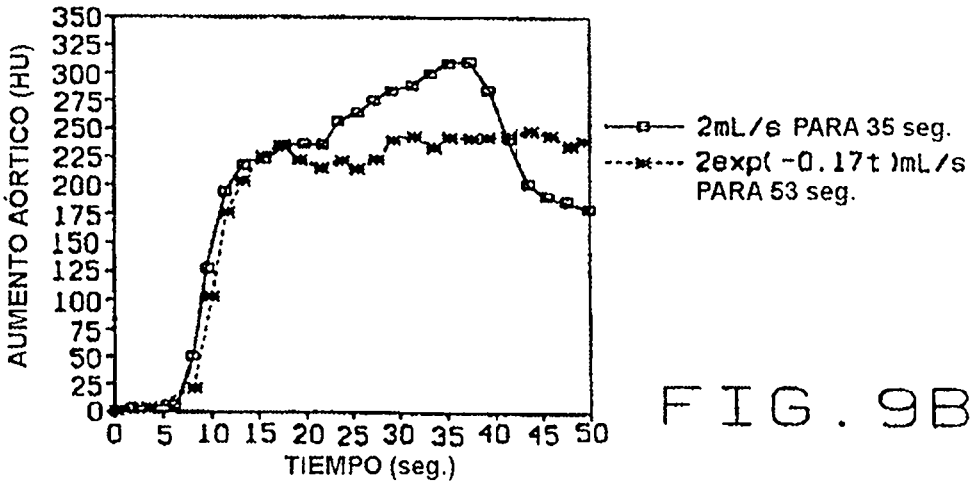


FIG. 9B

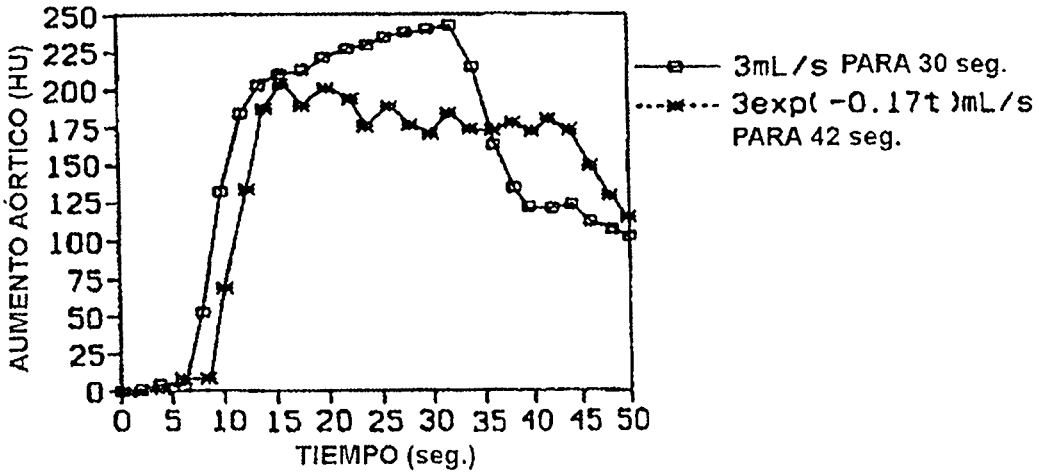


FIG. 10A

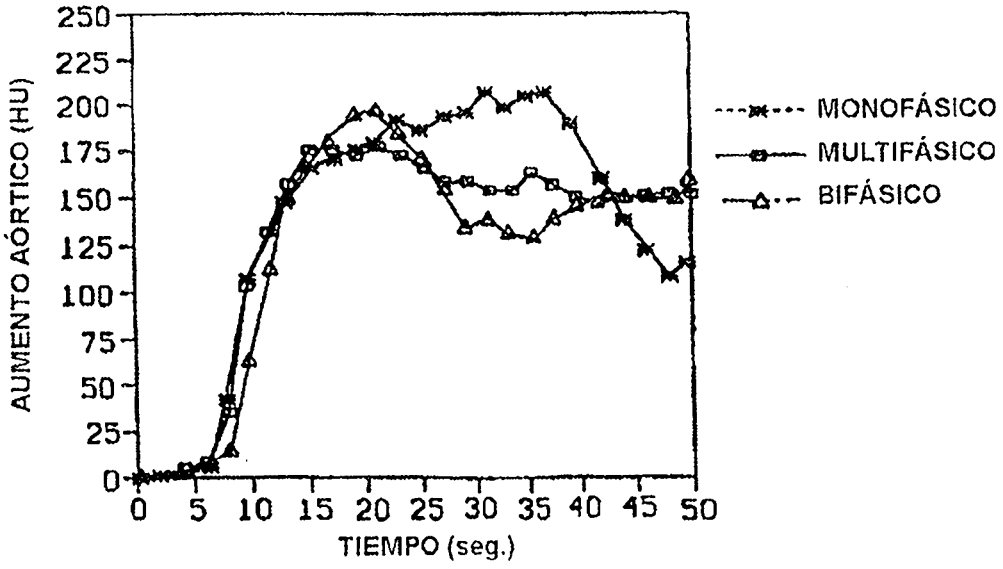


FIG. 10B

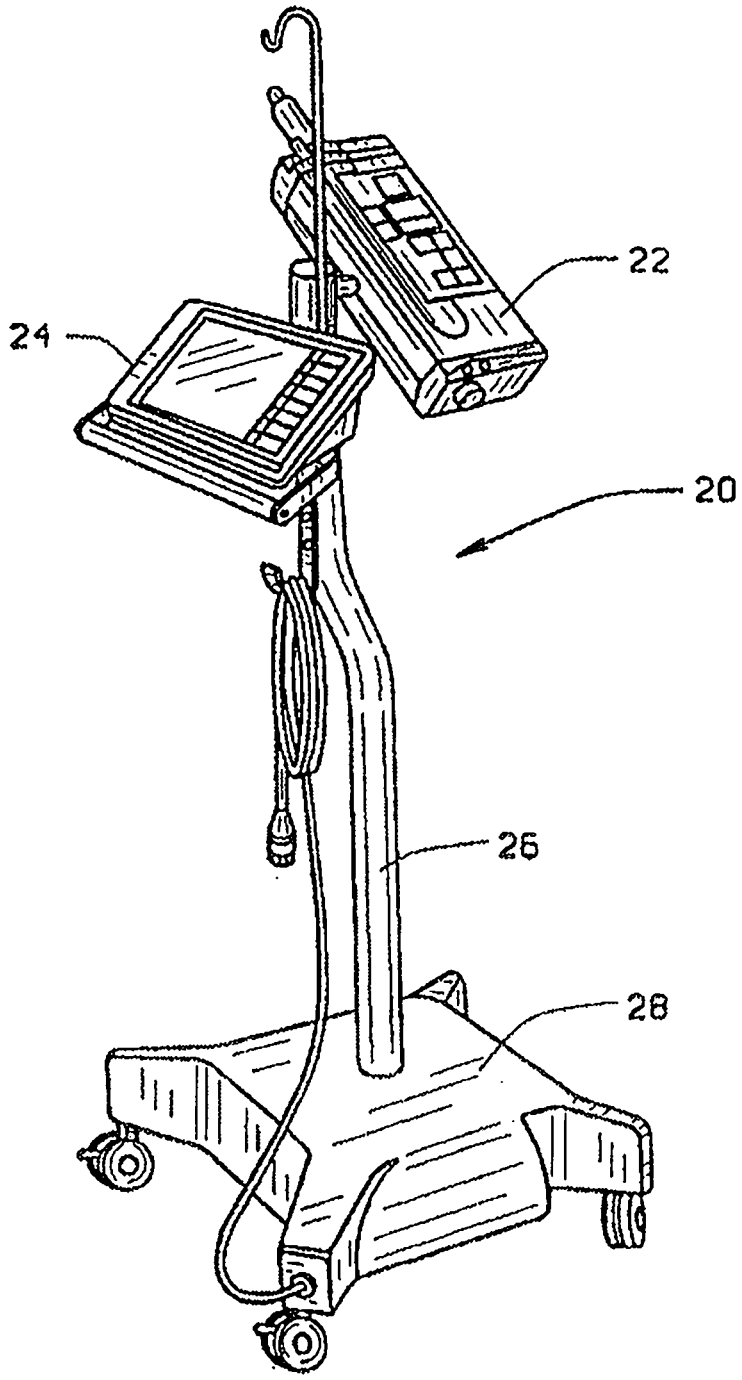


FIG. 11

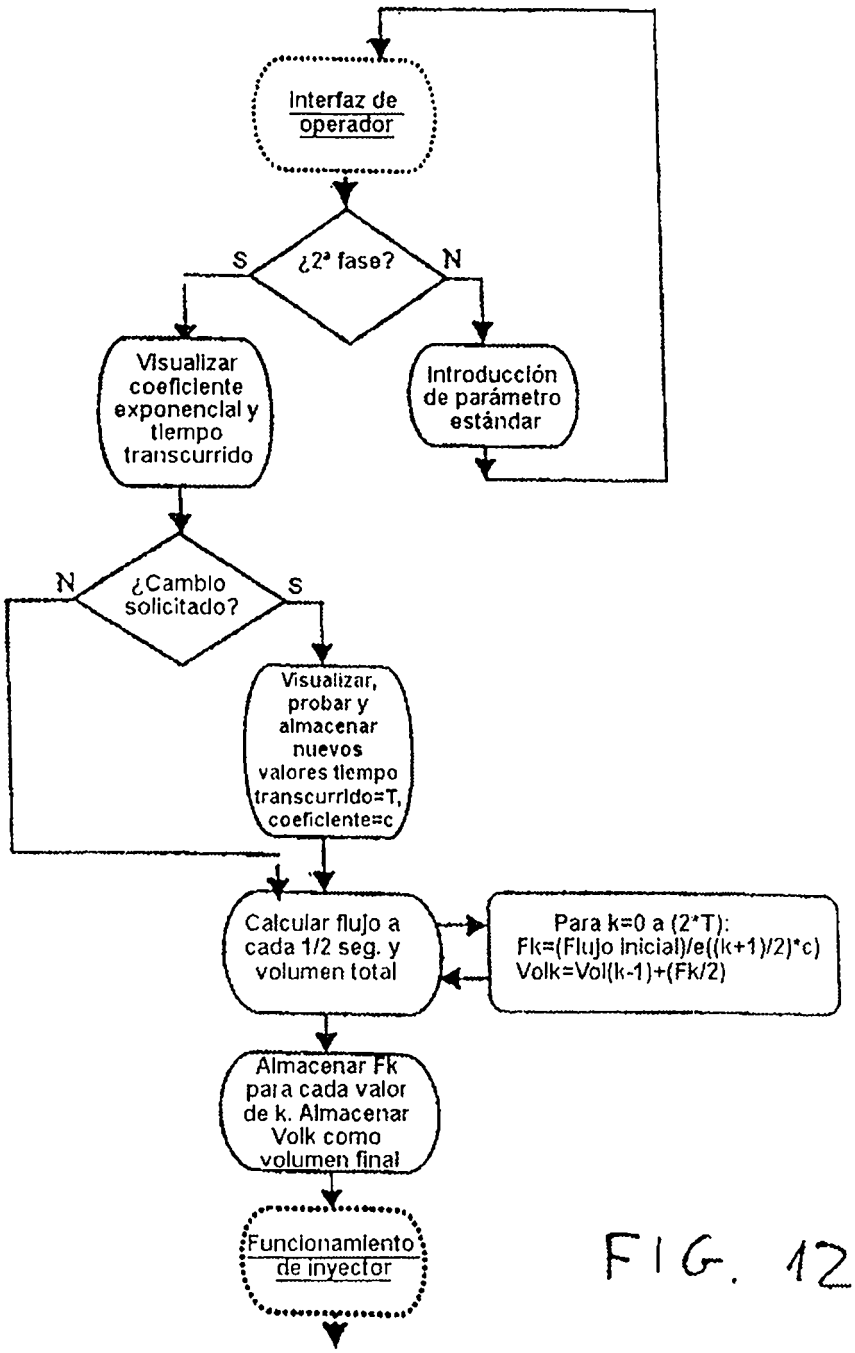

Interfaz de operador
¿2ª fase?
S
N
Visualizar coeficiente exponencial y tiempo transcurrido
Introducción de parámetro estándar
¿Cambio solicitado?
N
S
Visualizar, probar y almacenar nuevos valores tiempo transcurrido=T, coeficiente=c
Calcular flujo a cada 1/2 seg. y volumen total
Para k=0 a (2*T):
Fk=(Flujo inicial)/e((k+1)/2)*c)
Volk=Vol(k-1)+(Fk/2)
Almacenar Fk para cada valor de k. Almacenar Volk como volumen final
Funcionamiento de inyector

FIG. 12A

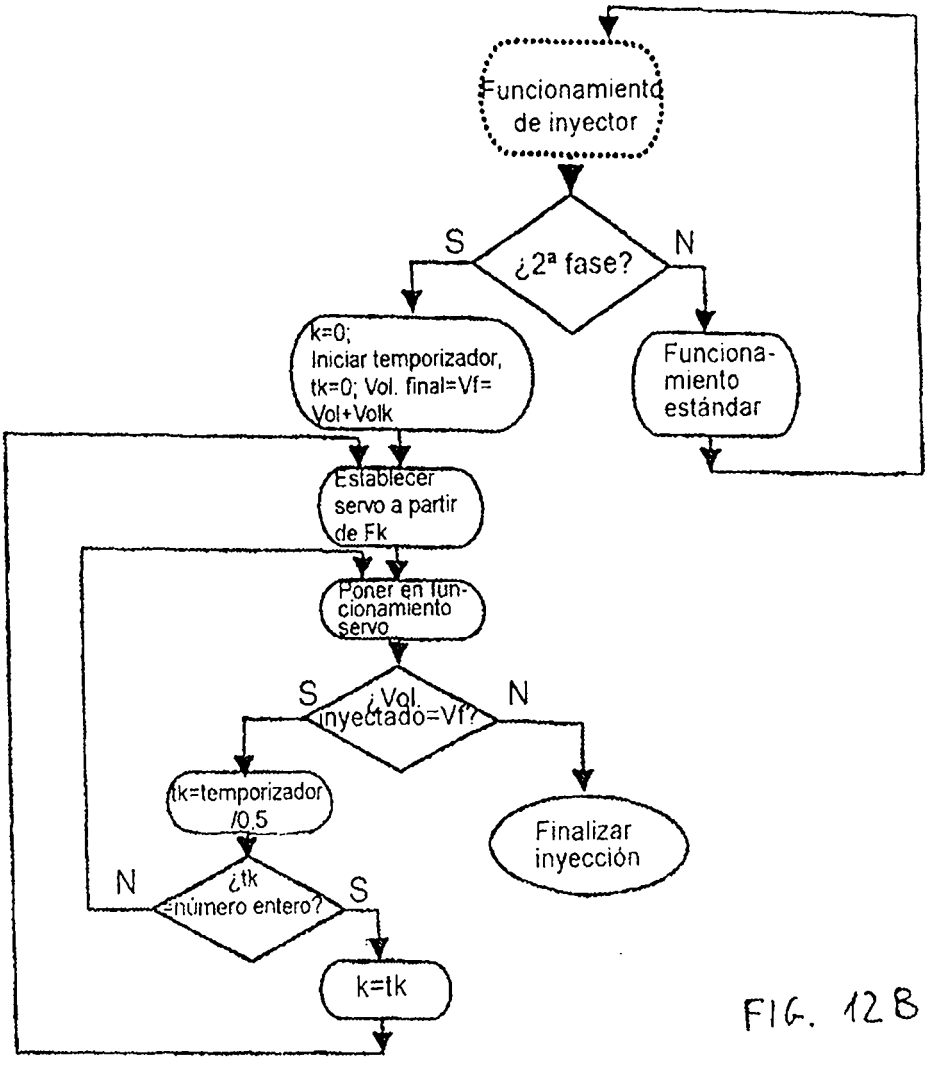

Funcionamiento de inyector
¿2ª fase?
S
N
k=0;
Iniciar temporizador,
tk=0; Vol. final=Vf=
Vol+Volk
Funciona-
miento
estándar
Establecer
servo a partir
de Fk
Poner en fun-
cionamiento
servo
¿Vol.
inyectado=Vf?
tk=temporizador
/0.5
Finalizar
inyección
¿tk
=número entero?
k=tk

FIG. 12B

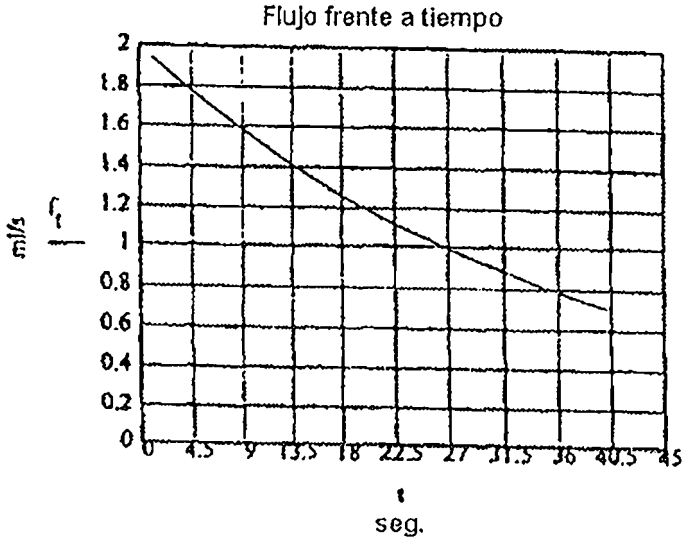

Flujo frente a tiempo
m/s
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
4.5
9
13.5
18
22.5
27
31.5
36
40.5
45
t
seg.

FIG. 13A

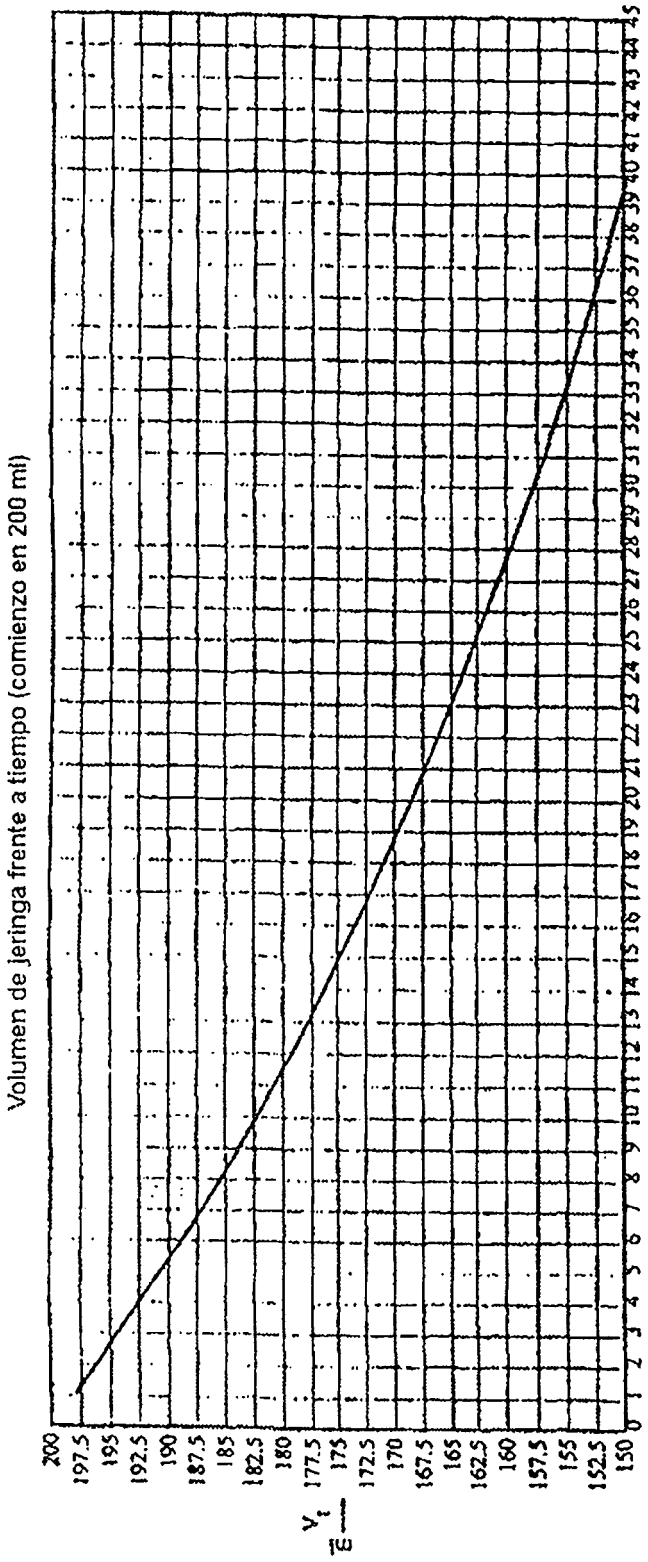

Volumen de jeringa frente a tiempo (comienzo en 200 ml)
$\frac{V_t}{E}$
200
197.5
195
192.5
190
187.5
185
182.5
180
177.5
175
172.5
170
167.5
165
162.5
160
157.5
155
152.5
150
t
seg.

FIG. 13B

FIG. 13C

