(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
10 de marzo de 2016 (10.03.2016)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2016/034749 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
*G06K 9/00* (2006.01) *G06T 11/00* (2006.01)
*G06T 5/00* (2006.01) *G06T 19/00* (2011.01)
*G06K 9/40* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2015/070584

(22) Fecha de presentación internacional:
28 de julio de 2015 (28.07.2015)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201431289
5 de septiembre de 2014 (05.09.2014) ES

(71) Solicitante: **UNIVERSIDAD POLITECNICA DE VALENCIA** [ES/ES]; CTT Edif. 6 G Camino de Vera, s/n, 46022 Valencia (ES).

(72) Inventores: **ESPARZA MANZANO, Miguel**; CTT Edif. 6 G Camino de Vera, s/n, 46022 Valencia (ES). **FUSTER GARCIA, Elies**; CTT Edif. 6 G Camino de Vera, s/n, 46022 Valencia (ES). **GARCIA GOMEZ, Juan Miguel**; CTT Edif. 6 G Camino de Vera, s/n, 46022 Valencia (ES). **JUAN ALBARRACIN, Javier**; CTT Edif. 6 G Camino de Vera, s/n, 46022 Valencia (ES). **MANJON HERRERA, Jose Vicente**; CTT Edif. 6 G Camino de Vera, s/n, 46022 Valencia (ES). **ROBLES VIEJO, Monserrat**; CTT Edif. 6 G Camino de Vera, s/n, 46022 Valencia (ES). **SAEZ SILVESTRE, Carlos**; CTT Edif. 6 G Camino de Vera, s/n, 46022 Valencia (ES).

(74) Mandatario: **MALDONADO JORDAN, Julia**; CL. Orense, 27, Esc. B - 3º Izda, 28020 Madrid (ES).

(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

*[Continúa en la página siguiente]*

(54) **Title**: METHOD AND SYSTEM FOR GENERATING MULTIPARAMETRIC NOSOLOGICAL IMAGES

(54) **Título** : MÉTODO Y SISTEMA DE GENERACIÓN DE IMÁGENES NOSOLÓGICAS MULTIPARAMÉTRICAS

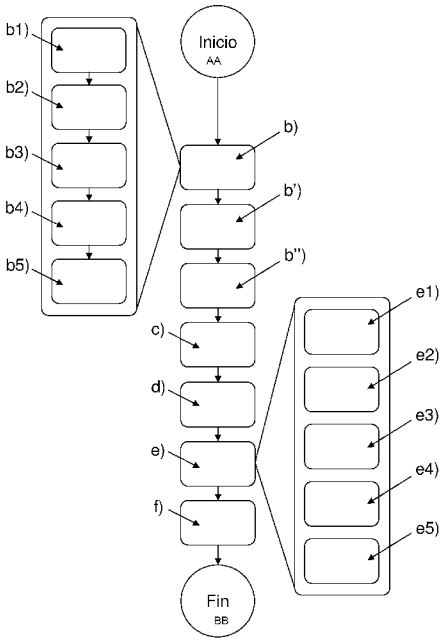



FIG. 1

AA Start
BB End

(57) **Abstract**: The invention relates to a method for generating multiparametric nosological images, comprising the steps of: producing a stack of images; improving said images; reducing the images to a new equivalent representation space; classifying the units of the images produced in a non-supervised manner according to a pre-established number of categories without biological interpretation; automatically assigning multiparametric profiles to the categories obtained; and generating a nosological image by means of the categories obtained. The system comprises an image production unit; an image processing unit for processing the images produced and generating a multiparametric nosological image therefrom by carrying out the steps of the method of the invention; connection means for transmitting the images produced by the image production unit to the image processing unit; and display means for displaying to the user the multiparametric nosological image generated.

(57) **Resumen**: El método de generación de imágenes nosológicas multiparamétricas comprende las etapas de obtener una pila de imágenes; mejorar dichas imágenes; reducir las imágenes a un nuevo espacio de representación equivalente; clasificar de forma no supervisada las unidades de las imágenes obtenidas según un número de clases preestablecido sin interpretación biológica; asignar automáticamente perfiles multiparamétricos a las clases obtenidas; generar una imagen nosológica mediante las clases obtenidas.

*[Continúa en la página siguiente]*

WO 2016/034749 A1

**(84) Estados designados** *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publicada**:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

El sistema comprende una unidad de obtención de imágenes; una unidad de procesamiento de imágenes para procesar las imágenes obtenidas y generar a partir de la misma una imagen nosológica multiparamétrica realizando las etapas del método de la invención; medios de conexión para transmitir las imágenes obtenidas por la unidad de obtención de imágenes a la unidad de procesamiento de imágenes; y medios de visualización para mostrar al usuario la imagen nosológica multiparamétrica generada.

# MÉTODO Y SISTEMA DE GENERACIÓN DE IMÁGENES NOSOLÓGICAS MULTIPARAMÉTRICAS

## Campo de la invención

La presente invención se refiere de manera general al campo de la medicina, más concretamente se refiere a un método y a un sistema para generar imágenes nosológicas multiparamétricas para facilitar el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

## Antecedentes de la invención

En la actualidad, el informe por imagen médica es uno de los elementos fundamentales para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de pacientes. El papel del informe por imagen médica es central para el diagnóstico, la planificación quirúrgica y el tratamiento de pacientes en oncología, neurología y cardiología, entre otros. El conocimiento de los procesos biológicos subyacentes está abriendo una nueva perspectiva al manejo de los pacientes, permitiendo aplicar una medicina más personalizada, preventiva y predictiva a la circunstancia particular de cada paciente.

Actualmente, los protocolos de obtención de imagen médica realzan características anatómicas cada vez más específicas de los tejidos. Además, ciertos protocolos permiten cuantificar biomarcadores de imagen relacionados con características funcionales de los tejidos. La información obtenida individualmente por cada uno de estos tipos de imágenes puede combinarse de tal forma que permita describir información derivada más cercana a los procesos biológicos de interés para el estudio de la enfermedad.

Las áreas clínicas de imagen médica necesitan herramientas que ofrezcan a los médicos segmentaciones de

los tejidos relacionadas con los procesos biológicos subyacentes al diagnóstico y/o al pronóstico de la enfermedad. Esta capacidad permitiría informar de la progresión esperada del paciente y por lo tanto elegir el tratamiento específico que mejor utilidad esperada ofrezca al estado del paciente.

La medicina cuantitativa es una tendencia mundial que busca aportar información precisa para las decisiones médicas. Las aproximaciones actuales pasan por la extracción de biomarcadores. Sin embargo, los biomarcadores actuales se basan únicamente en una imagen médica, lo que limita la información que dichos biomarcadores aportan de los procesos biológicos que están ocurriendo en los tejidos del paciente. La definición de biomarcadores a partir de múltiples imágenes médicas complementarias puede aportar mayor y mejor información sobre los procesos biológicos de los tejidos. Se denominan biomarcadores multiparamétricos a los biomarcadores extraídos a partir de varías imágenes médicas. Existen diversas complicaciones técnicas en la obtención de biomarcadores multiparamétricos.

Por ejemplo, para ciertos problemas médicos, se ha constatado que la observación de características cercanas a los procesos biológicos y al pronóstico de la enfermedad no es posible basándose en el procedimiento habitual seguido por los profesionales de la imagen médica. Esto se debe a que la solución se deriva de la combinación de varias imágenes médicas, y no puede observarse por medio de una sola secuencia. Tal dificultad descarta el diseño de sistemas de segmentación automática basados en casos segmentados por expertos, ya que generar el conjunto de casos presenta las siguientes limitaciones:

1) requiere mucho tiempo para el profesional(y aún más en volúmenes 3D), lo que limita la obtención de conjuntos

de casos etiquetados,

2) no resulta óptimo para algunos problemas médicos difíciles, donde no es posible proporcionar etiquetas para todos los tejidos,
3) resulta tedioso para el profesional, lo que lleva al rechazo o laxitud de la tarea,
4) es poco reproducible, debido a fronteras irregulares y/o difusas, y
5) consigue resultados similares a los que ya consiguen los expertos, por lo que no aporta valor añadido para la mejora del informe radiológico.

Por tanto, resulta deseable disponer de herramientas que permitan obtener imágenes multiparamétricas de manera automática y no supervisada que faciliten el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

En la técnica ya se conocen algunos sistemas que permiten obtener imágenes de este tipo. Por ejemplo, Schad L *et al.* (MR tissue characterization of intracranial tumors by means of texture analysis. Magn. Reson. Imaging; 11 889-96; 1993) introdujeron por primera vez los modelos no supervisados mediante agrupación (*"clustering"*). El gran avance en el desarrollo de técnicas de ML (aprendizaje automático, *"machine learning"*) ha derivado en algoritmos de clasificación más potentes que rápidamente han sido aplicados a imagen médica. Cai H *et al.* (Probabilistic segmentation of brain tumors based on multi-modality MRI. 4th IEEE Int. Symp. on Biomedical Imaging 600-3; 2007), entre otros, aplicaron máquinas de soporte vectorial (SVM) sobre conjuntos de imágenes de RM multiparamétricas para obtener mapas de segmentación de tejidos sanos y sub-compartimentos dentro del área tumoral. Jensen T y Schmainda K. (Computer-aided detection of brain tumor invasion using multiparametric MRI; J. Magn. Reson.

Imaging; 30 481-9; 2009) exploraron diferentes aproximaciones basadas en redes neuronales también con una combinación multiparamétrica de imágenes de RM, tanto anatómicas como funcionales.

Sin embargo, todas estas aproximaciones (y otras) empleadas actualmente asumen que los datos son independientes e idénticamente distribuidos (i.i.d.). Esta fuerte asunción implica considerar independencia entre los vóxeles de la imagen, lo que conduce a modelos sencillos pero que generalmente derivan en imágenes de segmentación espacialmente no consistentes, puesto que no hacen uso de la información estructural que proporcionan las imágenes.

El documento US20130094743 A1 se refiere a un método para evaluar lesiones tumorales mediante la comparación de imágenes adquiridas en distintos momentos. El método puede usarse en distintos tipos de imágenes y modalidades y realiza el registro, segmentación radial y cuantificación de áreas o volúmenes junto a la presentación visual de resultados.

El documento WO2008014340 A3 da a conocer un método de obtención de imágenes de RM de difusión para crear márgenes no simétricos para la radioterapia.

Sin embargo, estos y otros métodos similares conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, no logran realizar un análisis multiparamétrico ni una segmentación que permita el estudio de partes de los tejidos relacionados con características biológicas, diagnóstico, respuesta a tratamiento y pronóstico. Tampoco permiten obtener una única imagen nosológica multiparamétrica a partir de una pila de múltiples imágenes médicas.

Por tanto, existe en la técnica la necesidad de disponer de un método y un sistema de generación de imágenes nosológicas multiparamétricas, a partir de una

pila de imágenes médicas, que permitan identificar fácilmente subtipos de tejidos relacionados con la biología, el diagnóstico, pronóstico y/o respuesta a tratamiento.

Sumario de la invención

Para solucionar los problemas de la técnica anterior, la presente invención da a conocer un método y un sistema de generación de imágenes nosológicas multiparamétricas.

Así, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un método de generación de imágenes nosológicas multiparamétricas, que comprende las etapas de:

a) obtener una pila de imágenes médicas;

b) mejorar dicha pila de imágenes médicas, mediante las etapas de:

b1) someter cada una de las imágenes de la pila a un filtrado de ruido;

b2) registrar todas las imágenes de la pila a un espacio de referencia;

b3) eliminar de las imágenes las áreas correspondientes a tejidos periféricos de la región de interés;

b4) corregir inhomogeneidades de las imágenes; y

b5) opcionalmente, mejorar la resolución de las imágenes;

c) reducir la pila de imágenes a un nuevo espacio de representación de menor dimensión, que mantiene o aumenta las propiedades discriminativas de los datos originales;

d) clasificar de forma no supervisada las unidades de la pila de imágenes obtenida en la etapa c) de acuerdo a un número de clases preestablecido sin interpretación biológica;

e) asignar automáticamente perfiles multiparamétricos a las clases obtenidas en la etapa d), mediante las etapas de:

e1) registrar de manera no lineal una plantilla de referencia de la región de interés a la pila de imágenes;

e2) corregir los mapas de probabilidad de los tejidos sanos de la plantilla de referencia en las zonas patológicas;

e3) identificar qué clases obtenidas en la etapa d) representan los tejidos no patológicos usando los mapas de probabilidad de tejidos sanos corregidos en la etapa e2);

e4) eliminar clases periféricas y mínimas del conjunto de clases obtenido en la etapa d); y

e5) unir en las zonas patológicas las clases restantes de la etapa d) mediante clasificación jerárquica aglomerativa usando las distancias entre sus funciones de densidad de probabilidad; y

f) generar una imagen nosológica mediante las clases obtenidas en las etapas e3) y e5).

El método de la presente invención soluciona el problema técnico planteado, es decir, permite obtener una imagen nosológica multiparamétrica de manera automática y no supervisada a partir de una pila de imágenes médicas, y proporciona por tanto varias ventajas con respecto a los métodos de la técnica anterior:

- Permite realizar un seguimiento personalizado de pacientes con procesos clínicos complejos;
- Mejora el informe por imagen médica de los pacientes;
- Permite realizar subsegmentaciones de tejidos con

respecto a procesos biológicos, diagnóstico, respuesta a tratamiento y/o pronóstico del paciente;

- Permite la detección de nuevas regiones de interés en los casos de estudio;
- Mejora los tiempos para informar de cada caso;
- Aumenta la eficacia de los dispositivos de adquisición de imágenes médicas para adquirir las pilas de imágenes médicas;
- Mantiene o incluso reduce el coste por caso de estudio.

Según un segundo aspecto de la presente invención, se da a conocer un sistema de generación de imágenes nosológicas multiparamétricas que comprende:

- una unidad de obtención de una pila de imágenes de un paciente;
- una unidad de procesamiento de imágenes para procesar la pila de imágenes obtenida por la unidad de obtención de imágenes y generar a partir de la misma una imagen nosológica multiparamétrica, realizando las etapas del método según el primer aspecto de la presente invención;
- medios de conexión entre la unidad de obtención de imágenes y la unidad de procesamiento de imágenes, que permiten transmitir las imágenes obtenidas por la unidad de obtención de imágenes a la unidad de procesamiento de imágenes; y
- medios de visualización para mostrar al usuario la imagen nosológica multiparamétrica generada por la unidad de procesamiento de imágenes.

Breve descripción de las figuras

La presente invención se entenderá mejor con referencia al siguiente dibujo que ilustra una realización preferida de la invención, proporcionada a modo de ejemplo, y que no debe interpretarse como limitativa de la invención de ninguna manera.

La figura 1 es un diagrama que muestra de manera esquemática las etapas del método según una realización preferida de la presente invención.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Tal como se emplea en el presente documento, se pretende que el término "unidad" en las expresiones "unidad de imagen", "unidad de la pila de imágenes" y similares abarque tanto a píxeles (en el caso de tratarse de imágenes en 2D) como a vóxeles (en el caso de tratarse de imágenes en 3D).

A continuación se proporciona una descripción detallada de una realización preferida de un método según la presente invención. Según esta realización preferida de la invención, se aplica el método de generación de imágenes nosológicas multiparamétricas a un caso de tumores gliales de alto grado. En este caso, las imágenes médicas son imágenes anatómicas y de perfusión obtenidas mediante resonancia magnética (RM), aunque debe entenderse que en otros casos puede resultar útil aplicar el método de la presente invención al procesamiento de imágenes médicas obtenidas mediante otras técnicas diferentes.

La segmentación del área tumoral y peritumoral así como la clasificación de los diferentes subtipos de tejidos anormales, tales como edema o necrosis, es crucial para el seguimiento de la evolución del tumor durante la terapia. La técnica de imagen estándar para el diagnóstico de tumor cerebral es la obtención de imágenes por resonancia

magnética (RM). La RM proporciona imágenes en detalle de los diferentes tipos de tejidos en el cerebro de manera no invasiva. Entre las secuencias de RM para el diagnóstico y seguimiento de tumores cerebrales se incluyen imágenes potenciadas en T1, imágenes potenciadas en T2, imágenes potenciadas en T2 con atenuación de líquidos (FLAIR) e imágenes potenciadas en T1 con contraste, además de una serie T2 potenciada en perfusión.

Esta información puede permitir caracterizar de forma anatomo-funcional las distintas firmas biológicas de las distintas áreas del volumen de interés relacionado con el tumor, proporcionando una mejor valoración radiológica de la situación del paciente.

El método de la presente invención permite analizar la pila de imágenes anatomo-funcionales de un paciente para lograr la subsegmentación de un volumen de interés en distintos tipos de tejido relacionados con el diagnóstico, el pronóstico y/o la respuesta a tratamiento, como por ejemplo tejidos de tipo tumoral de mayor agresividad, tumoral de menor agresividad, parénquima normal, vasos, edema, necrosis y líquido cefalorraquídeo.

En este caso la propia adquisición de las imágenes implica un sesgo que puede variar los contrastes de los tejidos. Además, las imágenes suelen presentar artefactos de ruido producidos por la propia adquisición de las imágenes y pueden presentar inhomogeneidades de campo magnético producido por la máquina de RM. Adicionalmente, para el análisis multiparamétrico, es necesario que todas las imágenes estén en un espacio de resolución común y definir un espacio de referencia sobre el que las imágenes estén registradas. Como consecuencia del apilamiento de imágenes y la extracción de características, el espacio puede ser de gran dimensión, por lo que para una correcta

clasificación no supervisada (es decir, la asignación de etiquetas a un conjunto de casos sin haber obtenido previamente un modelo mediante un conjunto de casos similares etiquetados manualmente por expertos) es necesaria la reducción de la dimensionalidad. Por último, se necesita una última etapa para eliminar las clases correspondientes a artefactos y la unificación de clases similares.

El la figura 1 adjunta se muestran esquemáticamente las etapas del método según la realización preferida de la presente invención, en el caso concreto del procesamiento de imágenes de RM de un paciente con tumor glial. Este método permite obtener imágenes nosológicas compatibles con el conocimiento experto que resumen la presencia de subregiones de tejidos y lesiones en una sola imagen codificada, por ejemplo mediante colores, acorde a procesos biológicos, diagnósticos y/o pronósticos de los pacientes. Para ello, se analizan los casos médicos a partir de pilas de imágenes adquiridas o cuantificadas con diferentes resoluciones sin utilizar modelos basados en segmentaciones previas.

De forma resumida, dada una pila de imágenes de un mismo paciente, el método de la realización preferida obtiene una imagen nosológica relacionada con los procesos biológicos subyacentes, al diagnóstico y/o al pronóstico de la enfermedad.

Así, la primera etapa a) del método, no mostrada en la figura 1, consiste en obtener una pila de imágenes médicas (en este caso imágenes de RM), de un paciente dado.

La segunda etapa b) del método consiste en mejorar la pila de imágenes médicas obtenida. Tal como se observa en la figura 1, esta etapa se divide además en una serie de subetapas, en concreto:

b1) Filtrado de ruido

Para eliminar el ruido y mejorar la calidad de las imágenes obtenidas, se somete cada una de las imágenes de la pila a un filtrado de ruido. Para ello puede utilizarse, por ejemplo, la versión adaptativa del filtro NLM (medias no locales, *"Non-Local Means"*) para imágenes anatómicas. En el caso de imágenes funcionales, como por ejemplo, imágenes de perfusión, puede usarse el método PCA local para aprovechar la información temporal además de la espacial durante el filtrado.

b2) Registro al espacio de referencia.

En esta etapa se registran todas las imágenes de la pila a un espacio de referencia común. En el caso de una imagen neurológica, puede usarse el espacio MNI (Montreal Neurological Institute space) mediante interpolación. Por tanto, se realiza un registro afín sin deformación de todas las imágenes al espacio común MNI152 mediante el algoritmo SyN implementado en la suite ANTS (Advanced Normalization Tools) para preservar la morfología del tumor y las regiones afectadas. Según realizaciones adicionales pueden aplicarse otros métodos de registro, tales como por ejemplo registros mediante transformaciones no lineales (i.e. registro difeomórfico).

En el caso de secuencias funcionales (como por ejemplo en caso de perfusión) se puede realizar un registro de todos los dinámicos a una imagen de referencia o realizar un registro por etapas. La primera etapa consiste en el registro del primer dinámico de la secuencia a una imagen anatómica de referencia. La segunda etapa consiste en el registro del resto de dinámicos de la secuencia al primer dinámico, y la posterior aplicación de la matriz de transformación obtenida del registro del primer dinámico a la imagen anatómica de referencia, calculada en la etapa 1.

b3) Eliminación de cráneo y tejidos extra-meníngeos

En esta etapa se eliminan de las imágenes las áreas correspondientes al cráneo, tejidos extra-meníngeos y tejidos no cerebrales de la región de interés. En el caso de una imagen neurológica puede emplearse, por ejemplo, el método ROBEX (Iglesias JE, Liu CY, Thompson P, Tu Z: "Robust Brain Extraction Across Datasets and Comparison with Publicly Available Methods", IEEE Transactions on Medical Imaging, 30(9), 2011, 1617-1634).

b4) Corrección de inhomogeneidades de campo magnético

En esta etapa se corrigen las inhomogenidades de campo magnético de las imágenes. Para ello, puede usarse por ejemplo el método N4 (Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, *et al*. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010;29(6):1310-1320. doi:10.1109/TMI.2010.2046908), una evolución del popular método N3 conocido en la técnica y que se ha demostrado que es robusto para la corrección de este tipo de artefactos en distintas condiciones. Debido a que N4 está orientado a tejidos sanos y a correcciones de un solo volumen, en el método según la presente invención debe controlarse el método N4. En efecto, para la corrección de inhomogeneidades de campo en imágenes que contienen anomalías patológicas (por ejemplo tumores cerebrales), es necesario no confundir la información patológica con las inhomogeneidades del campo magnético y eliminar así dicha información erróneamente. Para solucionar este posible error, se realiza un ajuste del número de iteraciones y se fija un umbral bajo de convergencia del método N4.

b5) Superresolución (Opcional)

En esta etapa se mejora (aumenta), de forma opcional, la resolución espacial de la pila de imágenes utilizadas en el estudio. Se pueden aplicar diferentes técnicas de

aumento de la resolución de la pila de imágenes. Según la realización preferida, se usa una técnica de superresolución para imágenes de RM basada en el algoritmo "Non-Local Means" (Buades A., Coll B., Morel J.-M. A non-local algorithm for image denoising. Computer Vision and Pattern Recognition, 2005. CVPR 2005. IEEE Computer Society Conference. doi: 10.1109/CVPR.2005.38) para filtrado de ruido. En concreto se proponen dos técnicas para mejorar la resolución de las imágenes: Superresolución a partir de una imagen complementaria de alta resolución del mismo paciente (José V. Manjón, Pierrick Coupé, Antonio Buades, D. Louis Collins and Montserrat Robles. MRI Superresolution Using Self-Similarity and Image Priors. International Journal of Biomedical Imaging, 2010. doi: 10.1155/2010/425891) o superresolución basada en correlación de patrones de la propia imagen de baja resolución (José V. Manjón, Pierrick Coupé, Antonio Buades, V Fonov, D. Louis Collins and Montserrat Robles. Non-local MRI upsampling. Med Image Anal, 2010. doi: 10.1016/j.media.2010.05.010). Esto permite aprovechar la similitud presente en las imágenes mediante reconstrucción basada en parches de patrones no locales.

En la siguiente etapa del método (etapa b')), se realiza la normalización de la intensidad de las imágenes de la pila, de modo que se obtienen los mismos rasgos de intensidad entre diferentes estudios.

La realización de esta etapa b') es preferible según la realización preferida de la presente invención, pero no es obligatoria y por tanto pueden concebirse realizaciones del método de la presente invención que carecen de dicha etapa b'). Esta etapa permite extraer perfiles más ajustados y comparables entre pacientes. Puede realizarse, por ejemplo, mediante correspondencia de histogramas.

A continuación, en la etapa b''), se realiza la

extracción de características a partir de la pila de imágenes. Al igual que en el caso anterior, esta etapa b'') tampoco es imprescindible para la correcta aplicación del método de la invención, y por tanto el experto en la técnica podrá concebir realizaciones adicionales de la presente invención que carecen de esta etapa b'').

La etapa b'') consiste por tanto en aplicar diversos métodos de extracción de características con objeto de aumentar la información empleada por el método para realizar la segmentación. Cada una de las características extraídas constituye entonces una nueva imagen que se añade a la pila de imágenes. La extracción de características puede realizarse mediante diversos métodos, tales como por ejemplo:

- cuantificación de biomarcadores de imagen a partir de imágenes funcionales,
- extracción de características mediante operaciones sobre las imágenes anatómicas o de biomarcadores de imagen
- extracción de características de textura de primer orden de imágenes anatómicas o de biomarcadores de imagen. Específicamente se permite el cálculo de la media ($\mu$), varianza ($\sigma$), asimetría ($\gamma$) y curtosis (K) de pequeñas subregiones centradas en cada uno de los vóxeles de las imágenes.

También puede aplicarse una combinación de dos o más de cualquiera de los métodos anteriores.

En la siguiente etapa c) se procede a la reducción del espacio. En este caso se emplean métodos de reducción de la dimensionalidad (tales como, por ejemplo, PCA (Principal Component Analysis)) para reducir la pila de imágenes a un nuevo espacio de imágenes equivalentes que retiene al menos el 90% de la varianza original, acumulando la variabilidad de la información en un número reducido de componentes.

A continuación, en la etapa d), se procede a la clasificación no supervisada de los vóxeles de las imágenes obtenidas en la etapa anterior. Para ello, según la realización preferida de la presente invención, se asume un modelo estructurado de mixturas de distribuciones gaussianas que representan las clases de los tejidos. Por lo tanto, la asignación de una clase a cada vóxel depende de la asignación de las clases de sus vecinos inmediatos (modelo de Ising). Para no depender del conocimiento de un experto que proporcione un conjunto etiquetado manualmente sobre el cual realizar el aprendizaje, se realiza un aprendizaje no supervisado mediante el algoritmo de esperanza-maximización (hard EM). La información usada por este método es el resultado de la etapa c) y la situación espacial (x, y, z) de cada vóxel.

Según otras realizaciones alternativas de la presente invención, se asume independencia entre vóxeles y se aplican métodos no supervisados, tales como K-means, Fuzzy K-Means y EM sobre mixturas de distribuciones gaussianas.

A continuación el método pasa a la etapa e) que consiste en asignar automáticamente perfiles multipamétricos a las clases obtenidas en la etapa d) anterior. Tal como se observa en la figura 1, esta etapa e) se divide a su vez en varias subetapas:

e1) Registro no lineal de la plantilla de referencia del cerebro sano a la pila de imágenes.

Para realizar la asignación automática de perfiles multipamétricos, en primer lugar se buscan las zonas de la imagen con tejidos sanos. Para ello, se usan mapas de probabilidad de tejidos sanos. Dado que las imágenes de tejidos patológicos suelen estar deformadas, se realiza previamente un registro no lineal de una plantilla a una imagen de referencia del paciente (por ejemplo, registro no

lineal de la plantilla MNI a una imagen anatómica del caso en estudio, es decir la deformación de un cerebro medio de referencia a la forma específica del caso en estudio). Con la matriz de transformación obtenida, se deforman los mapas de probabilidad de los tejidos sanos, con lo que puede conocerse la probabilidad de que cada vóxel de la imagen en estudio pertenezca a un tejido no patológico.

Por ejemplo, en el caso de tumores cerebrales, se emplea la plantilla ICBM 2009c simétrica, no lineal, con una resolución isotrópica de 1 $mm^3$, del McConnell Brain Imaging Centre. Para ello, en primer lugar se registra la imagen T1 de referencia de la plantilla a la imagen T1 en la resolución de la imagen nosológica. Con la matriz de transformación conseguida por el registro, se realiza la transformación de los mapas de probabilidad de la sustancia blanca, sustancia gris y líquido cefalorraquídeo.

e2) Corrección de mapas de probabilidad de tejidos sanos en regiones patológicas

En la etapa e1) anterior se obtiene la probabilidad de cada tipo de tejido normal para cada vóxel. Sin embargo, dado que el método de la presente invención se aplica a casos de estudios patológicos, debe asignarse a las regiones patológicas una probabilidad baja de pertenecer a tejidos normales. Para ello, se genera una máscara que incluye los vóxeles cuya intensidad en varias imágenes anatómicas de referencia supera un umbral. Posteriormente se rellenan los huecos que aparecen en los planos de la máscara y se eliminan los vóxeles situados en el perímetro del volumen. Se corrigen los mapas de probabilidad de la etapa e1) poniendo a 0 aquellos vóxeles incluidos en la máscara.

e3) Identificación de clases de la segmentación con tejidos no patológicos

Gracias a los mapas de probabilidad corregidos en la etapa e2), se calcula un indicador equivalente a la masa de probabilidad que tiene cada clase obtenida en la etapa d) de pertenecer a una clase no patológica. De esta forma, las clases de la etapa d) con mayor masa de pertenecer a clases no patológicas, se asignan a tejido sano hasta completar un 80% del total de masa de probabilidad de las clases no patológicas.

e4) Eliminación de clases periféricas y mínimas

Algunas clases de la etapa d) se producen por artefactos de frontera. Por ello, en esta etapa del método de la realización preferida de la presente invención se calcula una máscara que abarca la zona periférica de la región estudiada en las imágenes y se eliminan aquellas clases con más de un 50% de sus vóxeles activados en dicha región. Posteriormente, se eliminan las clases con menos del 1% de los vóxeles del estudio, por considerarse clases mínimas.

e5) Unión de clases estadísticamente similares.

Se obtiene la distancia de Jensen-Shannon entre las funciones de densidad de probabilidad de las clases restantes obtenidas en la etapa d). Para estimar las funciones de densidad de probabilidad se emplea una estimación mediante kernels gaussianos. Se realiza una clasificación jerárquica aglomerativa con las distancias entre distribuciones y enlace promedio (UPGMA) para fusionar las clases. Se fusionan las clases hasta alcanzar un número preestablecido por el usuario.

Por último, la etapa f) consiste en la generación de la imagen nosológica mediante las clases obtenidas en las etapas e3) y e5). La imagen nosológica multiparamétrica final se genera como máscara de falso color, por ejemplo en formatos NIfTI y DICOM, en la que cada color representa un

perfil multiparamétrico.

El experto en la técnica apreciará que el método según la realización preferida de la presente invención descrito anteriormente en el presente documento proporciona varias ventajas con respecto a otros métodos similares conocidos en la técnica anterior. Por ejemplo, gracias al método de la presente invención es posible trabajar con imágenes médicas iniciales de cualquier tipo, incluidas imágenes de perfusión que aportan información vascular muy relevante, por ejemplo, para la segmentación de tumores. Así, el método de la invención permite obtener una imagen nosológica multiparamétrica de manera automática y no supervisada, a partir de imágenes obtenidas de manera convencional. Por tanto, el método de la invención permite un mejor tratamiento y diagnóstico del paciente con respecto al uso de una única imagen convencional (por ejemplo, una imagen de RM), y permite un ahorro de tiempo considerable con respecto a la generación de imágenes multiparamétricas obtenidas de manera supervisada por parte de un profesional.

Tal como entenderá el experto en la técnica, el método de la presente invención puede aplicarse tanto a imágenes en 2D como a imágenes en 3D, y permite obtener como resultado imágenes nosológicas multiparamétricas en 2D y en 3D, respectivamente.

Tal como se mencionó anteriormente, la presente invención se refiere, en un segundo aspecto, a un sistema de generación de imágenes nosológicas multiparamétricas. Según la realización preferida de este segundo aspecto de la presente invención, el sistema de comprende:

- una unidad de obtención de una pila de imágenes de un paciente;
- una unidad de procesamiento de imágenes;

- medios de conexión entre la unidad de obtención de imágenes y la unidad de procesamiento de imágenes, que permiten transmitir las imágenes obtenidas por la unidad de obtención de imágenes a la unidad de procesamiento de imágenes; y
- medios de visualización para mostrar al usuario la imagen nosológica multiparamétrica generada por la unidad de procesamiento de imágenes.

Según la realización preferida del sistema de la presente invención, la unidad de obtención de la pila de imágenes es una unidad de obtención de imágenes de resonancia magnética convencional.

La unidad de procesamiento de imágenes recibe, a través de los medios de conexión, la pila de imágenes obtenida por la unidad de obtención de imágenes. A continuación, procesa dicha pila de imágenes aplicando las etapas b) a e) del método según el primer aspecto de la invención, descrito con detalle anteriormente en el presente documento, y genera, según la etapa f) del método del primer aspecto de la presente invención, una imagen nosológica multiparamétrica a partir de dicha pila de imágenes obtenidas.

La imagen nosológica multiparamétrica obtenida se le presenta visualmente al usuario (al médico encargado) a través de medios de visualización apropiados (por ejemplo, en una pantalla de ordenador).

Aunque se ha descrito la presente invención con referencia a realizaciones específicas de la misma, el experto en la técnica entenderá que pueden aplicarse modificaciones y variaciones a dichas realizaciones sin por ello apartarse del alcance de la presente invención, definido únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Método de generación de imágenes nosológicas multiparamétricas, que comprende las etapas de:

a) obtener una pila de imágenes médicas;

b) procesar dicha pila de imágenes médicas, mediante las etapas de:

b1) someter cada una de las imágenes de la pila a un filtrado de ruido;

b2) registrar todas las imágenes de la pila a un espacio de referencia;

b3) eliminar de las imágenes las áreas correspondientes a tejidos periféricos de la región de interés; y

b4) corregir inhomogeneidades de las imágenes;

c) reducir la pila de imágenes a un nuevo espacio de representación de menor dimensión, que mantiene o aumenta las propiedades discriminativas de los datos originales;

d) clasificar de forma no supervisada las unidades de la pila de imágenes obtenida en la etapa c) de acuerdo a un número de clases preestablecido sin interpretación biológica;

e) asignar automáticamente perfiles multiparamétricos a las clases obtenidas en la etapa d), mediante las etapas de:

e1) registrar de manera no lineal una plantilla de referencia de la región de interés a la pila de imágenes;

e2) corregir los mapas de probabilidad de los tejidos sanos de la plantilla de referencia en las zonas patológicas;

e3) identificar qué clases obtenidas en la etapa d) representan los tejidos no patológicos, usando

los mapas de probabilidad de tejidos sanos corregidos en la etapa e2);

e4) eliminar clases periféricas y mínimas del conjunto de clases obtenido en la etapa d); y

e5) unir en las zonas patológicas las clases restantes de la etapa d) mediante clasificación jerárquica aglomerativa usando las distancias entre sus funciones de densidad de probabilidad; y

f) generar una imagen nosológica mediante las clases obtenidas en las etapas e3) y e5).

2. Método según la reivindicación 1, caracterizado por que, tras la etapa b4, comprende además la etapa b5) de mejorar la resolución de la pila de imágenes mediante una etapa de superresolución.

3. Método según la reivindicación 2, caracterizado por que, tras la etapa b5, comprende además la etapa b') de normalizar la intensidad de las imágenes de la pila para obtener los mismos rangos de intensidad entre diferentes estudios.

4. Método según la reivindicación 3, caracterizado por que, tras la etapa b'), comprende además la etapa b'') de extraer características a partir de la pila de imágenes, siendo cada característica una nueva imagen añadida a la pila de imágenes.

5. Método según la reivindicación 4, caracterizado por que la etapa b'') consiste en uno cualquiera de cuantificar biomarcadores de imagen a partir de imágenes funcionales, extraer características mediante operaciones sobre imágenes, extraer características de textura de primer o segundo orden de imágenes o cualquier combinación de los mismos.

6. Método según cualquiera de las reivindicaciones

anteriores, caracterizado por que las imágenes se seleccionan del grupo constituido por imágenes en 2D e imágenes en 3D, obteniéndose como resultado imágenes nosológicas multiparamétricas en 2D y 3D, respectivamente.

7. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa d) se realiza una clasificación estructurada.

8. Sistema de generación de imágenes nosológicas multiparamétricas, caracterizado por que comprende:

- una unidad de obtención de una pila de imágenes de un paciente;
- una unidad de procesamiento de imágenes para procesar la pila de imágenes obtenida por la unidad de obtención de imágenes y generar a partir de la misma una imagen nosológica multiparamétrica, realizando las etapas del método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;
- medios de conexión entre la unidad de obtención de imágenes y la unidad de procesamiento de imágenes, que permiten transmitir las imágenes obtenidas por la unidad de obtención de imágenes a la unidad de procesamiento de imágenes; y
- medios de visualización para mostrar al usuario la imagen nosológica multiparamétrica generada por la unidad de procesamiento de imágenes.

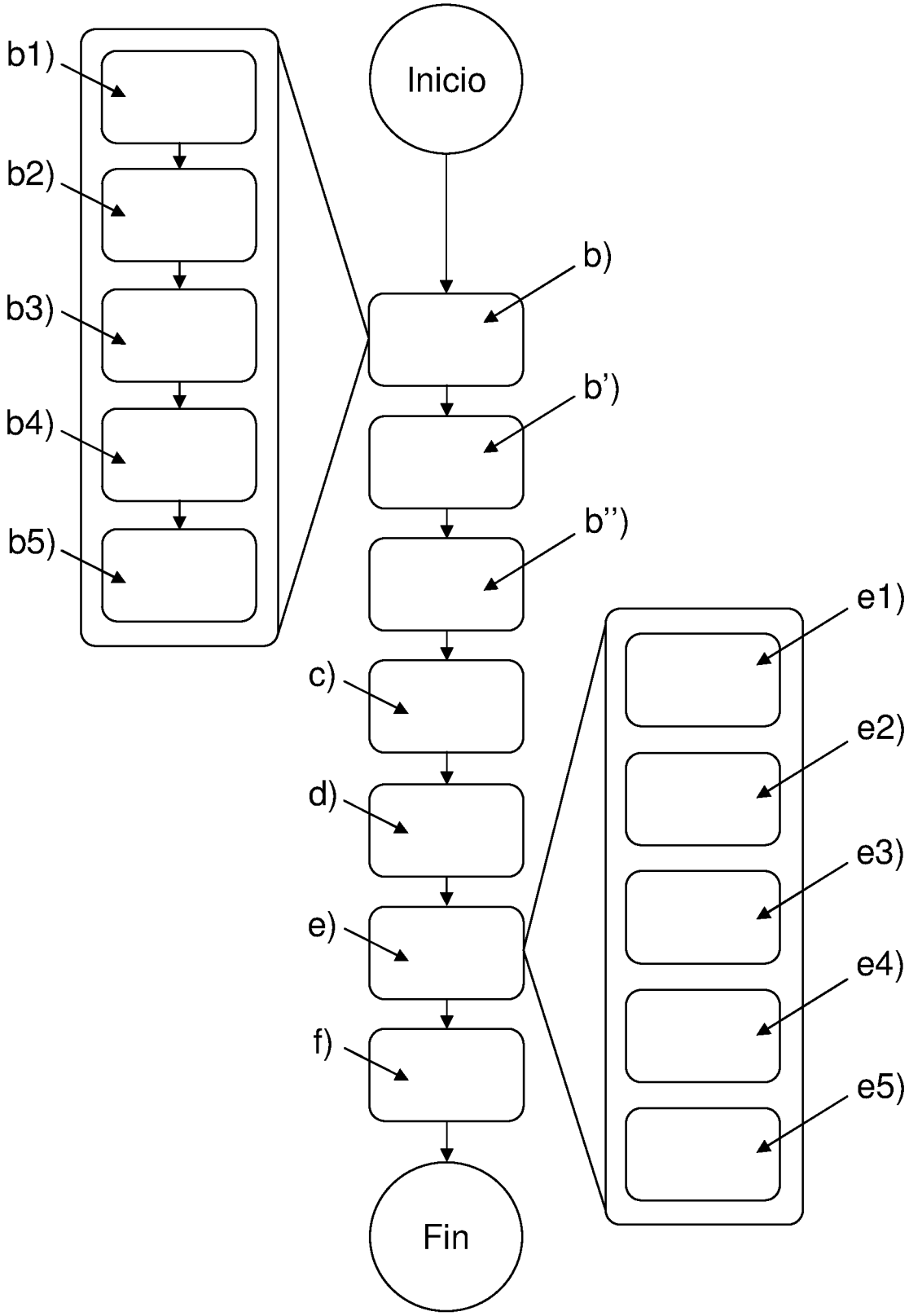



FIG. 1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2015/070584

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**See extra sheet**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G06K, G06T

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | US 7433520 B1 (DAVID RONALD B) 07/10/2008, | 1 |
| A | US 2012127297 A1 (BAXI VIPUL A ET AL.) 24/05/2012, | 1 |
| A | WO 2009006696 A1 (MOLECULAR DISCOVERY SYSTEMS ET AL.) 15/01/2009, | 1 |
| A | US 5909515 A (MAKRAM-EBEID SHERIF) 01/06/1999, | 1 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 22/10/2015 | **(26/10/2015)** |
| Name and mailing address of the ISA/<br><br>OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS<br>Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)<br>Facsimile No.: 91 349 53 04 | Authorized officer<br>M. González Vasserot<br><br><br>Telephone No. 91 3493087 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/ES2015/070584

| Patent document cited in the search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| US7433520 B1 | 07.10.2008 | US2009083068 A1 | 26.03.2009 |
| | | US7613343 B2 | 03.11.2009 |
| US2012127297 A1 | 24.05.2012 | WO2012071448 A1 | 31.05.2012 |
| WO2009006696 A1 | 15.01.2009 | NONE | |
| US5909515 A | 01.06.1999 | JPH09147103 A | 06.06.1997 |
| | | JP3865821B B2 | 10.01.2007 |
| | | FR2736181 A1 | 03.01.1997 |
| | | EP0751482 A1 | 02.01.1997 |
| | | EP0751482 B1 | 02.05.2003 |
| | | DE69627755T T2 | 11.03.2004 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2015/070584

## CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

***G06K9/00*** (2006.01)
***G06T5/00*** (2006.01)
***G06K9/40*** (2006.01)
***G06T11/00*** (2006.01)
***G06T19/00*** (2011.01)

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2015/070584

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD
**Ver Hoja Adicional**

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
G06K, G06T

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
EPODOC, INVENES, WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría* | Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes | Relevante para las reivindicaciones nº |
|---|---|---|
| A | US 7433520 B1 (DAVID RONALD B) 07/10/2008, | 1 |
| A | US 2012127297 A1 (BAXI VIPUL A ET AL.) 24/05/2012, | 1 |
| A | WO 2009006696 A1 (MOLECULAR DISCOVERY SYSTEMS ET AL.) 15/01/2009, | 1 |
| A | US 5909515 A (MAKRAM-EBEID SHERIF) 01/06/1999, | 1 |

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

| Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. | Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional. |
|---|---|
| 22/10/2015 | **26 de octubre de 2015 (26/10/2015)** |
| Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional<br>OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS<br>Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)<br>Nº de fax: 91 349 53 04 | Funcionario autorizado<br>M. González Vasserot<br><br>Nº de teléfono 91 3493087 |

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2015/070584

| Documento de patente citado en el informe de búsqueda | Fecha de Publicación | Miembro(s) de la familia de patentes | Fecha de Publicación |
|---|---|---|---|
| US7433520 B1 | 07.10.2008 | US2009083068 A1 | 26.03.2009 |
| | | US7613343 B2 | 03.11.2009 |
| US2012127297 A1 | 24.05.2012 | WO2012071448 A1 | 31.05.2012 |
| WO2009006696 A1 | 15.01.2009 | NINGUNO | |
| US5909515 A | 01.06.1999 | JPH09147103 A | 06.06.1997 |
| | | JP3865821B B2 | 10.01.2007 |
| | | FR2736181 A1 | 03.01.1997 |
| | | EP0751482 A1 | 02.01.1997 |
| | | EP0751482 B1 | 02.05.2003 |
| | | DE69627755T T2 | 11.03.2004 |

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2015/070584

## CLASIFICACIONES DE INVENCIÓN

***G06K9/00*** (2006.01)
***G06T5/00*** (2006.01)
***G06K9/40*** (2006.01)
***G06T11/00*** (2006.01)
***G06T19/00*** (2011.01)