(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 969 953**

(51) Int. Cl.:

G16B 45/00 (2009.01)
G16B 50/30 (2009.01)
G06T 7/33 (2007.01)
G06T 7/90 (2007.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2015 PCT/FR2015/050051**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2015 WO15104512**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2015 E 15701558 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2023 EP 3092589**

(54) Título: **Procedimiento de tratamiento de datos de imagenología molecular y servidor de datos correspondiente**

(30) Prioridad:

10.01.2014 FR 1450176

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.05.2024

(73) Titular/es:

ALIRI FRANCE (100.0%)
152, rue du Docteur Yersin
59120 Loos, FR

(72) Inventor/es:

PAMELARD, FABIEN y
STAUBER, JONATHAN M.

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de tratamiento de datos de imagenología molecular y servidor de datos correspondiente

Ámbito técnico de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de datos de imagenología molecular basado en la utilización de una estructura de base de datos de alta volumetría, así como al servidor de datos correspondiente. La imagenología molecular engloba de modo general todas las técnicas de imagenología que permiten esencialmente observar el funcionamiento molecular de los órganos y/u organismos ex vivo o in vivo por medios lo menos invasivos posibles o que perturben lo menos posible los sistemas biológicos o biofísicos observados.

Antecedentes tecnológicos

La imagenología molecular conoce un desarrollo considerable en la evolución del número de tecnologías, en particular en imagenología por espectrometría de masas (MSI de "Mass Spectrometry Imaging" en inglés), imagenología por resonancia magnética (MRI de "Magnetic Resonance Imaging") o también la espectrometría Raman. La utilización de estas tecnologías permite realizar estudios de bio-distribución de compuestos específicos endógenos o exógenos, como los pesticidas, los medicamentos, las proteínas o los lípidos con el fin de estudiar su papel en los sistemas biológicos. Las aplicaciones de estas tecnologías con la ayuda de softwares permiten igualmente buscar biomarcadores potenciales de manera no supervisada.

Sin embargo, el aumento de los datos que haya que analizar e interpretar en imagenología molecular constituye una limitación para los análisis sintéticos de varios conjuntos de datos asociados cada uno a una imagen. Los datos se hacen entonces difícilmente utilizables para representaciones sintéticas o analizables de modo estadístico.

En efecto, el gran volumen de información en los conjuntos de datos suele ser superior al tamaño de la memoria viva de los ordenadores clásicos (a diferencia de los superordenadores). En imagenología por espectrometría de masas, por ejemplo, las imágenes de 50.000 posiciones ya no permiten almacenar en la memoria toda la información bruta y, por tanto, requieren la realización de cálculos para reducir el impacto en la memoria y permitir la utilización de estas imágenes. Los cálculos reducen los datos y por consiguiente inducen un sesgo al no tener en cuenta toda la información disponible. Además, las herramientas de análisis actuales no proporcionan medios de normalización de varios conjuntos de datos entre sí.

Existen numerosos formatos de almacenamiento vinculados principalmente a los fabricantes de máquinas de adquisición de conjuntos de datos. Sin embargo, ninguno de estos formatos está adaptado y optimizado para ser interrogado de modo detallado y rápido. Algunos ámbitos de la imagenología molecular han desarrollado formatos de almacenamiento como el Análisis 7,5 que se encuentra en IRM (Imagenología por Resonancia Magnética) y en imagenología por espectrometría de masas. En la imagenología por espectrometría de masas se encuentra igualmente el formato iMZML el cual, sin embargo, no constituye un sistema de almacenamiento para manipular datos de imagenología.

Recientemente se han utilizado formatos del tipo HDF5 (de "Hierarchical Data Format 5" en inglés) basados en una organización jerárquica de los datos en el almacenamiento de alta volumetría en imagenología por espectrometría de masas. Estos formatos permiten crear interfaces de interrogación a distancia a través de navegadores de Internet. Estos permiten cálculos estadísticos más rápidos que con archivos no jerarquizados. Sin embargo, estos formatos no permiten obtener un análisis comparativo global e interrogable de los datos en estudios de varios conjuntos de datos simultáneamente.

Existe por tanto la necesidad de un procedimiento que permita analizar, comparar e interrogar varios conjuntos de datos uno respecto de otro sin pérdida de información con el fin de evitar introducir sesgos de análisis.

Objeto de la invención

La presente invención tiene como objetivo responder eficazmente a esta necesidad proponiendo un procedimiento de tratamiento por ordenador de datos de imagenología molecular como se define en la reivindicación 1.

De manera más general, la invención propone tratar conjuntos de datos, ventajosamente adquiridos de manera automatizada, cortando en tramos los espectros moleculares asociados a cada una de las posiciones espaciales de los conjuntos de posiciones espaciales que componen los citados conjuntos de datos. A cada espectro corresponde así una sucesión de tramos de espectro, que comprenden el conjunto de las informaciones moleculares del espectro asociado. Según la invención, la etapa de corte en tramos se realiza de manera automatizada, durante la adquisición de los datos espectrales o durante el análisis de los datos espectrales.

En un primer modo de realización, los tramos sucesivos no se superponen y son simplemente adyacentes, de modo que ninguna información molecular de un espectro considerado se pierde o es redundante. En otro modo de realización, algunos de los tramos de un espectro considerado pueden superponerse parcialmente, de modo que algunas informaciones moleculares pueden estar contenidas en dos tramos de espectro sucesivos de un mismo

espectro.

La invención permite así reducir de manera sustancial la duración de carga de los datos que haya que analizar, en la medida en que es posible recuperar, por selección de tramos, la información útil en la base de datos. Es igualmente posible trocear los datos espectrales tan pronto como se registran los datos, durante su adquisición, de modo que los tramos de datos espectrales se integran directamente durante el análisis de la muestra por un procedimiento de imagenología molecular.

Debido a la división en tramos de la señal, sin reducción del espectro, la invención permite además trabajar sin reducción de información en el marco de estudios combinados de farmacocinética, de farmacodinámica y de cuantificación de moléculas endógenas o exógenas en un mismo análisis con el fin de observar eventos fisiológicos en su conjunto, como métodos de evaluación (comparación de la distribución de varios medicamentos candidatos), métodos de cuantificación, métodos de estudio de ocupación de receptores o de cribado de tejidos, de estudio de metabolismo o de reconstrucción 3D. La invención permite igualmente optimizar la utilización de la memoria necesaria para los tratamientos estadísticos y para las representaciones de datos de imagenología molecular en varios conjuntos de datos.

Según una implementación, el procedimiento de tratamiento o de registro de datos de la invención comprende la etapa de visualizar la información molecular de interés en forma de un conjunto de cartografías de datos, correspondientes cada una a un conjunto de datos.

Ventajosamente, los espectros moleculares son cortados según un paso determinado, que puede ser idéntico o diferente de un espectro a otro.

Según una implementación, el procedimiento de tratamiento o de registro de datos de la invención comprende las etapas siguientes:

- cortar el conjunto de informaciones moleculares en tramos de espectro según al menos un paso predeterminado,
- insertar un eje de referencia que establezca una correspondencia entre índices de puntos de los diferentes tramos del espectro y la información molecular correspondiente, y
- seleccionar el tramo de espectro que contenga la información molecular de interés en función del eje de referencia y del paso predeterminado.

Según una implementación, antes o después de la inserción de los tramos en la base de datos, el citado procedimiento comprende al menos una etapa de pretratamiento que consiste en una alineación espectral y/o una sustracción del ruido de fondo y/o una normalización dentro del conjunto de datos.

Según una implementación, el procedimiento de tratamiento o de registro de datos de la invención comprende la etapa de redimensionar las posiciones espaciales de los conjuntos de datos que tienen tamaños espaciales diferentes de manera que se alineen con el conjunto de datos que tiene el tamaño espacial más fino.

Según una implementación, el procedimiento de tratamiento o de registro de datos de la invención comprende además la etapa de extraer un conjunto de datos, tales como una intensidad máxima, una intensidad media, un área bajo un pico, una relación entre señal y ruido de cada pico de interés en el conjunto de informaciones moleculares.

Según una implementación, la extracción se efectúa en función de criterios de selección de picos definidos por un criterio de calidad de una relación entre señal y ruido y/o una resolución espectral.

Según una implementación, el procedimiento de tratamiento o de registro de datos de la invención comprende la etapa de normalizar entre ellos los conjuntos de informaciones moleculares de la pluralidad de los conjuntos de datos para poder comparar entre ellos los diferentes conjuntos de datos.

Según una implementación, para realizar la etapa de normalización, el citado procedimiento puede comprender las etapas siguientes:

- elegir una molécula o varias moléculas de referencia endógenas o exógenas comunes al conjunto de los conjuntos de datos,
- calcular, para cada conjunto de datos, un factor de normalización en función de esta o estas moléculas de referencia, y
- corregir la información molecular de interés con este factor de normalización para obtener un conjunto de conjuntos de datos normalizados.

Según una implementación, el factor de normalización se define a partir de al menos una molécula de referencia presente en un conjunto de muestras correspondientes a los conjuntos de datos o en una zona de referencia particular de las muestras correspondientes a los conjuntos de datos.

Según una implementación, el procedimiento de tratamiento o de registro de datos de la invención comprende la etapa de visualizar, comparar y analizar, en forma de una pluralidad de cartografías de datos provenientes cada una de un conjunto de datos normalizado, la información molecular de interés con una escala de color común al conjunto de los cartografías.

En una implementación, la escala de color común se basa en la intensidad más pequeña y más grande de todos los conjuntos de datos para la molécula de interés.

Según una implementación, los citados conjuntos de datos se obtienen por un procedimiento de espectrometría de masas.

Según una implementación, los citados conjuntos de datos se obtienen por un procedimiento de Imagenología de tipo Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) o de Imagenología por Resonancia Magnética (IRM).

La invención tiene por objeto igualmente un servidor de datos como se define en la reivindicación 14.

Breve descripción de las figuras

La invención se comprenderá mejor con la lectura de la descripción que sigue y el examen de las figuras que la acompañan. Estas figuras se dan únicamente a título ilustrativo pero en modo alguno limitativo de la invención.

La figura 1 representa de manera esquemática las diferentes etapas de un procedimiento de espectroscopia de masas para la obtención de conjuntos de datos utilizados por el procedimiento según la presente invención;

la figura 2 es un esquema sinóptico del sistema integrado de gestión de base de datos que permite la implementación del procedimiento de tratamiento de datos según la presente invención;

la figura 3 es una representación esquemática de la etapa que permite obtener los tramos de los espectros asociados a cada posición de un conjunto de datos;

la figura 4 representa las etapas que permiten establecer la correspondencia entre la información molecular y el tramo de espectro correspondiente;

la figura 5 muestra de manera esquemática las etapas de normalización entre imágenes que permiten comparar entre sí de manera precisa varias imágenes.

Elementos idénticos, similares o análogos conservan las mismas referencias de una figura a otra.

Descripción de un ejemplo de realización de la invención

El ejemplo de implementación del procedimiento según la invención que sigue se describe para un método de espectrometría de masas de tipo MALDI. Naturalmente, se podría utilizar de manera sensiblemente idéntica otro dispositivo de imagenología distinto del MALDI, tal como por ejemplo las fuentes: SIMS, DESI, LAESI, DIOS, ICP, Microscope MALDI, SNOM, SMALDI, LA-ICP, ESI (extracción líquido en tejido), MILDI, JEDI, ELDI, etc. El procedimiento es aplicable igualmente a cualquier otro método que permita producir datos utilizables por un método de imagenología molecular como, por ejemplo, TEP ("Tomografía por Emisión de Positrones") o el IMR (Imagenología por Resonancia Magnética).

La figura 1 muestra de manera esquemática las diferentes etapas implementadas por un procedimiento de espectrometría de masas MALDI. Una primera etapa E1 consiste en cortar, generalmente mediante crio-corte, una porción de tejido 1 que a continuación es colocado sobre una placa 2. En una etapa E2, se deposita a continuación una capa fina uniforme de matriz ionizante 3 sobre la porción de tejido 1. La etapa de adquisición E3 consiste en generar impulsos láser automatizados 4 que tienen un tamaño predefinido, por ejemplo del orden de 100 micrómetros por zona de adquisición, con el fin de ionizar las moléculas de la matriz 3. Las moléculas así ionizadas son analizadas de manera en sí conocida por un espectrómetro de masas. Se podrá consultar el documento FR2973112 para más detalles sobre la implementación del procedimiento.

Se obtiene entonces un conjunto de datos Jk definido por un conjunto de posiciones espaciales (Xi, Yj) a cada una de las cuales se asocia un conjunto de información molecular. Las posiciones espaciales se definen según un sistema de referencia de ejes X e Y. El conjunto de información molecular está formado en este caso en particular por un espectro bidimensional S que indica una intensidad en función de una masa molecular. Por ejemplo, el conjunto de datos Jk obtenido presenta 50.000 intensidades (es decir, 50.000 puntos) por espectro en 20.000 posiciones espaciales Xi, Yj. El procedimiento según la invención se basa en el tratamiento de una pluralidad de conjuntos de datos J1-Jn.

Como se muestra en la figura 3, para cada conjunto de datos Jk susceptible de ser representado en forma de imagen, el espectro molecular S(Xi, Yj) asociado a cada posición (Xi, Yj) es cortado en varios tramos de espectros T1-Tm. Los tramos T1-Tm son cortados según un paso predeterminado P'. Por ejemplo, para cada espectro de 50.000 puntos por posición espacial, cada espectro podría ser cortado según un paso P' de 10.000 puntos. Es decir, el espectro S(Xi, Yj) es cortado en cinco tramos T1-T5 de 10.000 puntos cada uno. En variante, el paso P' utilizado puede ser variable.

Se define además un eje de referencia Aref, mostrado en la figura 4, estableciendo una correspondencia entre los índices puntuales de los diferentes tramos T1-Tm y la masa molecular correspondiente.

Preferentemente, antes de la inserción en una base de datos BDD, el procedimiento implementa al menos una etapa de pretratamiento de los espectros S(Xi, Yj) a través de un módulo 100. Esta etapa de pretratamiento puede consistir en una alineación espectral. A tal efecto, se consideran picos de referencia y se desplaza el espectro para posicionar los valores de pico correspondientes sobre estos picos de referencia. Será posible igualmente efectuar una sustracción del ruido de fondo reajustando el espectro en función de una diferencia entre el valor mínimo del espectro y un valor de referencia al cual debería corresponder el valor mínimo del espectro.

Además, se podrán realizar diferentes tipos de normalización de la señal (normalización interna) (por una norma interna, utilizando las intensidades totales, etc.). En otras palabras, se realiza aquí una normalización dentro del conjunto de datos, es decir una normalización para cada conjunto de datos independientemente de los demás conjuntos de datos, lo que corresponde a etapas en sí conocidas por el experto en la materia. Esta normalización dentro del conjunto de datos se efectúa como complemento de las etapas de normalización posteriores entre los conjuntos de datos J1-Jn que se detallan a continuación (normalización entre conjuntos de datos) que permitirán comparar entre sí, de manera precisa y segura, los conjuntos de datos J1.

Además, el procedimiento comprende la etapa de extraer un conjunto de datos, tales como una intensidad máxima Pk1-Pkl, una intensidad media, un área bajo un pico, una relación entre señal y ruido de cada pico de interés de los espectros S(Xi, Yj). De este modo, es posible extraer la intensidad máxima de cada pico Pk1-Pkl del espectro S(Xi, Yj) siguiendo un método denominado "PeakPicking" en inglés. La extracción se realiza según criterios de selección de picos definidos por un criterio de calidad de la relación entre señal y ruido y/o de la resolución espectral.

Los tramos T1-Tm obtenidos para cada posición (Xi, Yj) de cada conjunto de datos J1-Jn así como el eje de referencia Aref y los picos Pk1-PKl previamente extraídos se insertan en la base de datos BDD como se muestra en la figura 2. Así, a cada posición (Xi, Yj) de cada conjunto de datos J1-Jn están asociados un conjunto de tramos indexados T1-TM y un conjunto de picos Pkl-PKl y los datos complementarios antes mencionados (intensidades medias, áreas de cada pico).

La base de datos BDD es una base de datos de alta volumetría del tipo NoSQL (de "Not only Structured Query Language" en inglés) o SQL que permite la visualización, la gestión, la interpretación y el análisis estadístico de los datos insertados. El sistema de gestión de base de datos puede ser elegido, por ejemplo, entre los siguientes sistemas no exhaustivos: Hypertable, Haddoop, Cassandra, MongoDB, PolyBase, Hadoop on Azure, Hive, Pig. El sistema de base de datos asegura la coherencia, la fiabilidad y la relevancia de los datos contenidos. Técnicas de replicación y respaldo pueden permitir garantizar la fiabilidad de la información.

Se describen ahora las etapas que permiten la selección de información relevante en la base de datos BDD. Tras una solicitud relativa a una información molecular de interés, se seleccionan el o los tramos de posiciones de los conjuntos de conjunto de datos J1-Jn que contienen la información molecular solicitada. Con ese fin, para cada posición Xi, Yj de cada conjunto de datos J1-Jn, se selecciona el tramo Tp que contiene la información molecular solicitada en función del eje de referencia Aref y de la información molecular solicitada.

Así, en la figura 4, se ha ilustrado un corte de un espectro en tramos según un paso P' de cinco puntos para facilitar la comprensión de esta etapa. Como es a menudo el caso en los espectros provenientes de un método de espectrometría de masas, la escala de masas moleculares no es lineal. En el caso en que el usuario requiera informaciones relativas a una molécula que tenga por ejemplo una masa molecular de valor 3 m/z, el eje de referencia Aref permite establecer que el índice del punto correspondiente a este valor de masa molecular es 9, de modo que se puede deducir con la ayuda del paso P' que el tramo Tp que contiene la intensidad de la masa molecular de interés es el segundo tramo T2.

Alternativamente, se puede utilizar una tabla que almacene los límites mínimo y máximo de las masas moleculares y la indexación de los puntos de cada tramo T1-Tm correspondiente. En este caso, para una información molecular solicitada, se selecciona el identificador del tramo T1-Tm según estos límites mínimo y máximo.

Dentro de cada tramo T1-Tm seleccionado para cada uno de los puntos del conjunto de los conjuntos de datos J1-Jn, se selecciona entonces la intensidad correspondiente de la masa molecular solicitada. Se hace posible entonces visualizar, en forma de un conjunto de cartografías de datos C1-CN, correspondientes cada una a un conjunto de datos J1-Jn, la distribución de la intensidad de presencia de la molécula de interés en las diferentes cartografías C1-CN. Se asigna un color en función de la intensidad de la información molecular en una escala de colores. Alternativamente, o de forma complementaria, una extracción de los picos Pk1-PK1 permite producir rápidamente imágenes que proporcionan un análisis inicial de la distribución de la intensidad de una molécula de interés.

Preferentemente, el procedimiento comprende la tapa de normalizar las informaciones moleculares de los conjuntos de datos J1-Jn con el fin de poder comparar entre sí varios conjuntos de datos (ver módulo 101). A tal efecto, se elige una molécula de referencia Mref común a todos los conjuntos de datos J1-Jn. Alternativamente, se eligen varias moléculas endógenas o exógenas comunes al conjunto de los conjuntos de datos J1-Jn. Es posible tener en cuenta la presencia de la o de las moléculas de referencia Mref en las muestras completas o más específicamente en una

zona de referencia de las muestras correspondientes.

Más concretamente, para cada conjunto de datos J1-Jn, se calcula un factor de normalización Fnor en función de esta o estas moléculas de referencia Mref. Las informaciones moleculares de interés se corrigen entonces con este factor de normalización Fnor de manera que se obtenga un conjunto de conjuntos de datos J1-Jn normalizados.

Por ejemplo, para tres conjuntos de datos correspondientes a las cartografías C1-C3 que se muestran en la figura 5, se elige una molécula de referencia Mref = 500 m/z como molécula normalizadora (estándar de normalización). Esta molécula Mref presenta respectivamente un valor de 5, 10 y 15 en la zona Z de las cartografías C1-C3. Para cada cartografía C1-C3, se calcula un factor de normalización Fnor en base a cada uno de estos valores de Mref:

Fnor = Media de los valores de Mref para C1-C3 / Valor de Mref de la cartografía considerada. En el ejemplo representado en la figura 5, se obtiene un factor de normalización Fnor de 2, 1 y 10/15 respectivamente para los cartografías C1, C2 y C3. Este coeficiente se aplica entonces al conjunto de los valores de intensidad de los espectros asociados a las diferentes posiciones del conjunto de los conjuntos de datos J1-Jn y en particular a los valores de intensidad de una molécula de interés Mi=300 m/z en la posición Xi; Yj. Se obtienen entonces cartografías C1'-C3' normalizadas, que pueden compararse directamente entre sí.

La normalización permite así corregir las intensidades vinculadas a cambios en las condiciones experimentales debidos a la preparación de la muestra y a su análisis. En efecto, en el ejemplo precedente, se observa que habría sido posible llegar a una conclusión errónea de una presencia más fuerte de la molécula de interés Mi=300 m/z en la muestra correspondiente a la cartografía C3, mientras que tras la aplicación del factor de normalización Fnor, el estudio revela una presencia homogénea de la molécula de interés Mi en las tres muestras con una intensidad de 200 en la posición Xi; Yj.

Tras esta normalización, es entonces posible visualizar, comparar y analizar, en forma de cartografías de datos C1'-C3' estandarizadas, la información molecular con una escala de colores común al conjunto de las cartografías C1'-C3' (ver módulo 102). La escala obtenida se basa en la intensidad más pequeña y más grande determinadas en todos los conjuntos de datos para la molécula de interés Mi.

Naturalmente, es posible producir más de tres conjuntos de datos y cartografías correspondientes para analizar por reagrupamientos estadísticos varios conjuntos de datos J1-Jn de manera transversal sin necesidad de cargarlos todos en la memoria. Se puede entonces comparar los datos de imagenología para resaltar marcadores potenciales. Es igualmente posible realizar reagrupamientos de posiciones que tengan un comportamiento común con el fin de permitir una nueva interpretación de los datos.

En otras palabras, la invención permite así, en una única herramienta, comparar e interrogar los datos para la obtención de una información más relevante, estandarizada y cuya calidad es cuantificable. Varios conjuntos de datos pueden ser cargados con controles de calidad insertados en cada una de las imágenes, permitiendo así normalizar los datos entre ellos.

Además, el procedimiento puede, si es necesario, permitir redimensionar las posiciones de los conjuntos de datos J1 y J2 de la misma muestra biológica que tengan tamaños espaciales diferentes de manera que se alineen con el conjunto de datos que tengan el tamaño espacial más fino. Es entonces posible combinar el tratamiento de una cartografía proveniente del espectrómetro de masas (imagenología MALDI) con el tratamiento de una cartografía proveniente de un sistema tipo PET (Tomografía por Emisión de Positrones) o IRM (Imagenología por Resonancia Magnética).

Es posible igualmente representar varios conjuntos de datos J1-Jn en codistribución en una sola imagen. Es posible realizar entonces solicitudes del tipo "seleccionar todos los valores v, w de todas las posiciones x e y (del mismo tamaño espacial) para el campo z y a de la cartografía actual". Los campos z y a representan los valores de dos tecnologías de imagenología diferentes.

Es posible igualmente realizar tratamientos estadísticos temporales que podrán ser añadidos por solicitudes de inserción en la base de datos BDD. Así, el procedimiento según la invención aporta una gran flexibilidad en la medida en que es posible añadir información sobre cada posición de la imagen en cualquier momento del procedimiento de análisis.

El procedimiento se basa en una arquitectura cliente/servidor. La base de datos BDD es interrogable por una única interfaz. El dato es almacenado e interrogado en una arquitectura de estación única o en un grupo de servidores accesibles localmente o a través de una red (interna o externa). La interfaz del software cliente puede estar instalada en el puesto de trabajo o en versión de interfaz web. La invención tiene por objeto igualmente el servidor de datos 10 que comprende una memoria que almacena instrucciones de software para la implementación de al menos una parte de las etapas del procedimiento de tratamiento de una pluralidad de conjuntos de datos J1-Jn.

Además, la cantidad de datos tratada puede crecer fácilmente, de modo que la volumetría de datos que haya que analizar ya no sea una limitación para el análisis. La inserción de datos es eficiente independientemente del tamaño de la base de datos BDD.

Naturalmente, la descripción que precede se ha dado únicamente a modo de ejemplo y no limita el ámbito de la invención del cual no se saldría reemplazando los detalles de ejecución por otros cualesquiera equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de tratamiento por ordenador de datos de imagenología molecular que comprenden una pluralidad de conjuntos de datos espectrales (J1-Jn), estando definido cada conjunto de datos espectrales (J1-Jn) por un conjunto de posiciones espaciales (Xi, Yj), a cada una de las cuales está asociado un espectro molecular de al menos dos dimensiones que contiene un conjunto de informaciones moleculares (S(Xi, Yj)), caracterizado por que comprende las etapas siguientes

- para cada conjunto de datos (J1-Jn), cortar de manera automatizada el espectro molecular asociado a cada posición (Xi, Yj) en varios tramos de espectro (T1-Tm) que contienen cada uno una parte de las informaciones moleculares del citado espectro, comprendiendo todos los citados tramos de espectro el conjunto de las informaciones moleculares del espectro molecular asociado

- insertar los tramos (T1-Tm) obtenidos para cada posición (Xi, Yj) de cada conjunto de datos (J1-Jn) en una base de datos (BDD), de modo que a cada posición (Xi, Yj) de cada conjunto de datos (J1-Jn) se asocie un conjunto de tramos de espectro indexados (T1-Tm),

- seleccionar en la base de datos (BDD), tras una solicitud relativa a una información molecular de interés, el o los tramos (T1-Tm) que contengan la información molecular de interés, y

- seleccionar, dentro de cada tramo (T1-Tm), la citada información molecular de interés.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que comprende la etapa de visualizar la información molecular de interés en forma de un conjunto de cartografías de datos (C1-Cn), correspondientes cada una a un conjunto de datos (J1-Jn).

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado por que comprende las etapas siguientes:

- cortar los espectros moleculares (S(Xi, Yj)) en tramos de espectro (T1-Tm) según al menos un paso predeterminado (P'),

- insertar un eje de referencia (Aref) que establece una correspondencia entre índices de puntos de los diferentes tramos (T1-Tm) y la información molecular correspondiente, y

- seleccionar el tramo (T1-Tm) que contiene la información molecular de interés en función del eje de referencia (Aref) y del paso predeterminado (P').

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que, antes o después de la inserción de los tramos (T1-Tm) en la base de datos (BDD), el citado procedimiento comprende al menos una etapa de pretratamiento que consiste en una alineación espectral y/o una sustracción de ruido de fondo y/o una normalización dentro del conjunto de datos (J1-Jn).

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que comprende la etapa de redimensionar las posiciones espaciales (Xi, Yj) de los conjuntos de datos (J1-Jn) que tengan tamaños espaciales diferentes de manera que se alineen con el conjunto de datos (J1-Jn) que tenga el tamaño espacial más fino.

6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que comprende además la etapa de extraer un conjunto de datos, tales como una intensidad máxima (Pk1-Pkl), una intensidad media, un área bajo un pico, una relación entre señal y ruido de cada pico de interés de todos los espectros moleculares, y eventualmente caracterizado por que la extracción se efectúa en función de criterios de selección de pico definidos por un criterio de calidad de una relación entre señal y ruido y/o una resolución espectral.

7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que comprende la etapa de normalizar entre sí los espectros moleculares de la pluralidad de conjuntos de datos (J1-Jn) para poder comparar entre sí los diferentes conjuntos de datos (J1-Jn).

8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que para realizar la etapa de normalización, el citado procedimiento comprende las etapas siguientes:

- seleccionar una molécula o varias moléculas de referencia endógenas o exógenas (Mref) comunes a todos los conjuntos de datos (J1-Jn),

- calcular, para cada conjunto de datos (J1-Jn), un factor de normalización (Fnor) en función de esta o estas moléculas de referencia (Mref), y

- corregir la información molecular de interés con este factor de normalización para obtener un conjunto de conjuntos de datos normalizados (J1-Jn).

9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por que el factor de normalización (Fnor) se define a partir de al menos una molécula de referencia (Mref) presente en un conjunto de muestras correspondientes a los conjuntos de datos (J1-Jn) o en una zona de referencia particular (Z) de las muestras correspondientes a los conjuntos de datos (J1-Jn).

10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado por que comprende la etapa de visualizar, comparar y analizar, en forma de una pluralidad de cartografías de datos (Cl'-Cn') provenientes cada una de un conjunto de datos normalizado (J1-Jn), la información molecular de interés con una escala de colores común a todas las cartografías.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por que la escala de color común se basa en la intensidad más pequeña y más grande de todos los conjuntos de datos (J1-Jn) para la molécula de interés.

12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que los citados conjuntos de datos (J1-Jn) se obtienen por un procedimiento de espectrometría de masas.

13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que los citados conjuntos de datos (J1-Jn) se obtienen por un procedimiento de imagenología de tipo Tomografía por Emisión de Positrones (PET) o de Imagenología por Resonancia Magnética (IRM).

14. Servidor de datos (10) que comprende una memoria que almacena instrucciones de software para implementar etapas del procedimiento de tratamiento de una pluralidad de conjuntos de datos (J1-Jn) definido según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

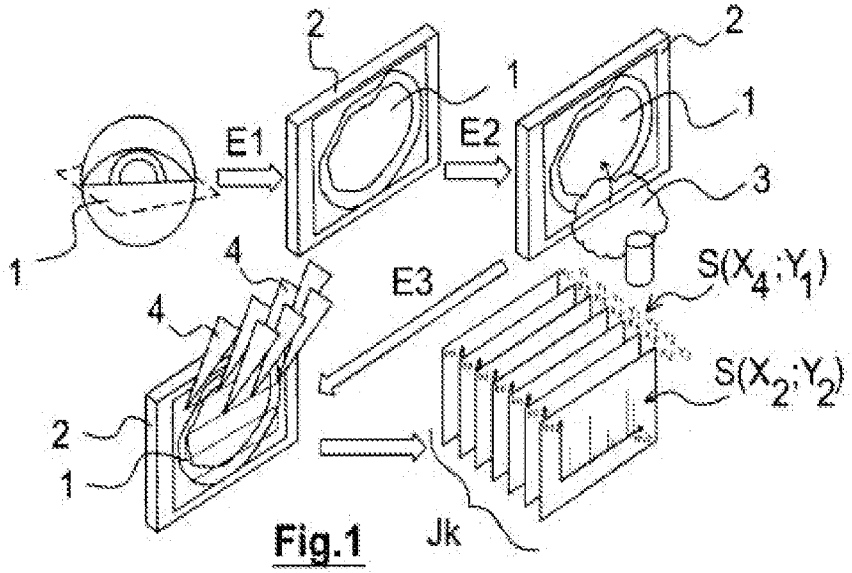

2
1
2
1
E1
E2
3
1
4
E3
$S(X_4;Y_1)$
4
$S(X_2;Y_2)$
2
1
Jk

Fig.1

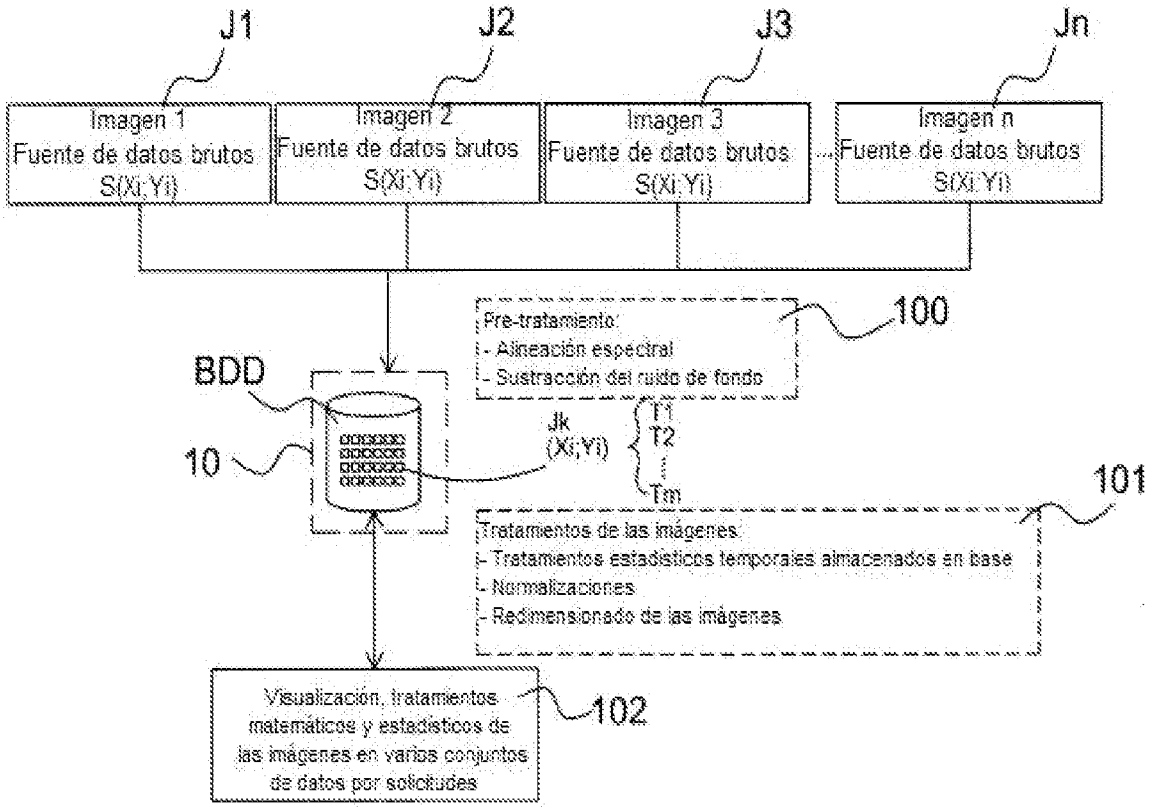

J1
J2
J3
Jn
Imagen 1
Fuente de datos brutos
S(Xi;Yi)
Imagen 2
Fuente de datos brutos
S(Xi;Yi)
Imagen 3
Fuente de datos brutos
S(Xi;Yi)
Imagen n
Fuente de datos brutos
S(Xi;Yi)
Pre-tratamiento
- Alineación espectral
- Sustracción del ruido de fondo
100
BDD
10
Jk
(Xi;Yi)
T1
T2
Tm
101
Tratamientos de las imágenes
- Tratamientos estadísticos temporales almacenados en base
- Normalizaciones
- Redimensionado de las imágenes
Visualización, tratamientos matemáticos y estadísticos de las imágenes en varios conjuntos de datos por solicitudes
102

Fig.2

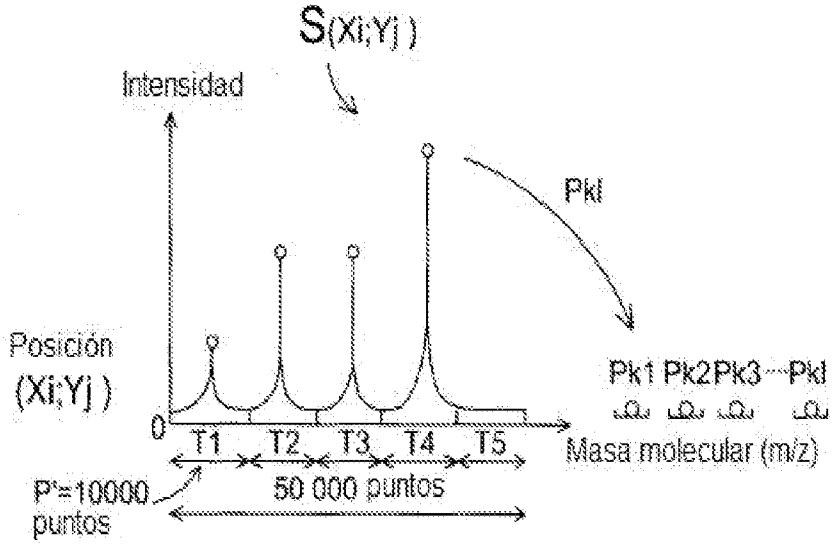

S(Xi;Yj)
Intensidad
Pkl
Posición
(Xi;Yj)
Pk1 Pk2Pk3···Pkl
0
T1
T2
T3
T4
T5
Masa molecular (m/z)
P'=10000
puntos
50 000 puntos

Fig.3

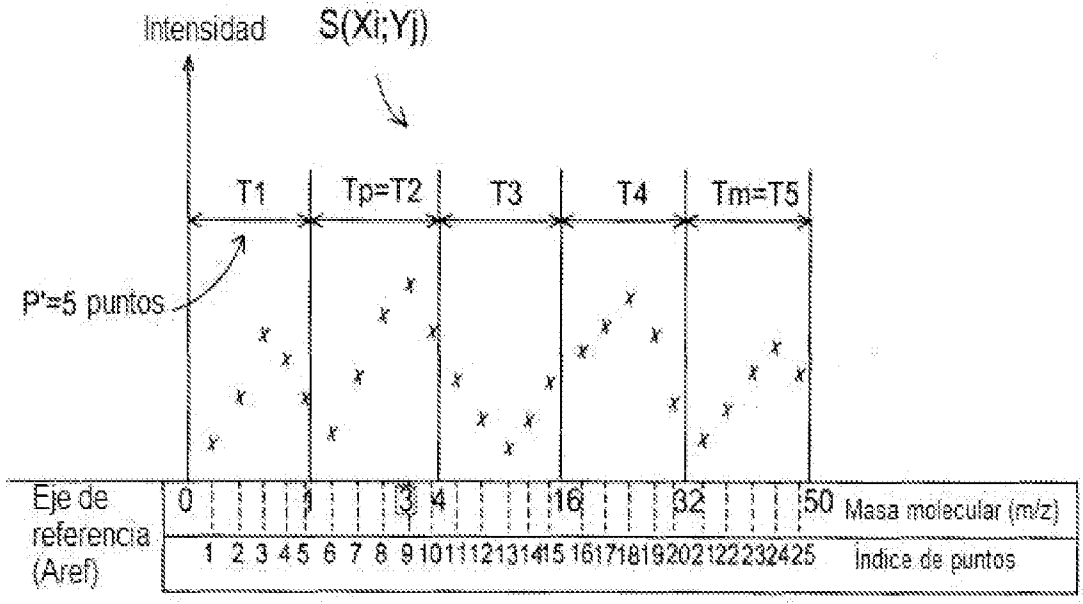

Intensidad
S(Xi;Yj)
T1
Tp=T2
T3
T4
Tm=T5
P'=5 puntos
Eje de
referencia
(Aref)
0
1
3
4
16
32
50
Masa molecular (m/z)
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25
Índice de puntos

Fig.4

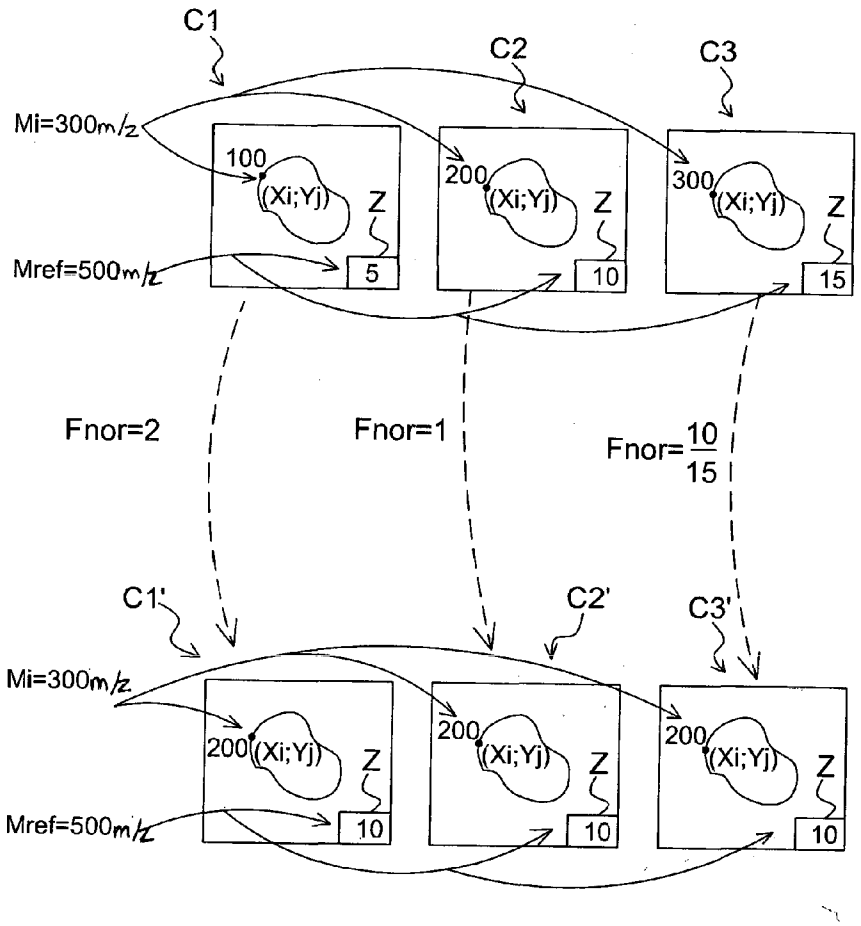

C1
C2
C3
Mi=300m/z
100
(Xi;Yj)
Z
5
200
(Xi;Yj)
Z
10
300
(Xi;Yj)
Z
15
Mref=500m/z
Fnor=2
Fnor=1
Fnor=10/15
C1'
C2'
C3'
Mi=300m/z
200
(Xi;Yj)
Z
10
200
(Xi;Yj)
Z
10
200
(Xi;Yj)
Z
10
Mref=500m/z

Fig.5