

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 979 046**

51 Int. Cl.:

G01R 33/56 (2006.01)

G01R 33/561 (2006.01)

G01R 33/565 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2017 PCT/EP2017/072868**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2018 WO18050627**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2017 E 17762152 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2024 EP 3513210**

54 Título: **Un procedimiento para posprocesar imágenes de resonancia magnética hepática para obtener un mapa reconstruido de la susceptibilidad magnética interna**

30 Prioridad:

13.09.2016 EP 16306161

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

24.09.2024

73 Titular/es:

**INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE
LARECHERCHE MÉDICALE (INSERM) (20.0%)**

101, rue de Tolbiac

75013 Paris, FR;

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ (20.0%);

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE (20.0%);

ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS

(20.0%) y

UNIVERSITÉ DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-

EN-YVELINES (20.0%)

72 Inventor/es:

LEPORQ, BENJAMIN;

LAMBERT, SIMON y

VAN BEERS, BERNARD

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 979 046 T3

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

DESCRIPCIÓN

Un procedimiento para posprocesar imágenes de resonancia magnética hepática para obtener un mapa reconstruido de la susceptibilidad magnética interna

5

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

[0001] La invención se refiere a un procedimiento de posprocesamiento de imágenes de una región de interés del hígado de un sujeto. La invención se refiere a un procedimiento para predecir que un sujeto corre el riesgo de padecer una enfermedad relacionada con la obesidad. La invención también se refiere a un procedimiento para diagnosticar una enfermedad relacionada con la obesidad. La invención también se refiere a un procedimiento para identificar una diana terapéutica para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con la obesidad. La invención también se refiere a un procedimiento para identificar un biomarcador, siendo el biomarcador un biomarcador de diagnóstico de una enfermedad relacionada con la obesidad, un biomarcador de pronóstico de una enfermedad relacionada con la obesidad o un biomarcador predictivo en respuesta al tratamiento de una enfermedad relacionada con la obesidad. La invención también se refiere a un procedimiento para seleccionar un compuesto útil como medicamento, teniendo el compuesto un efecto sobre una diana terapéutica conocida, para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con la obesidad. La invención también se refiere a los productos de programa informático asociados y a un medio legible por ordenador.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Una enfermedad relacionada con la obesidad es un cáncer, diabetes tipo 2, una enfermedad cardíaca, una enfermedad hepática o una enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD - *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*). Este tipo de enfermedades afecta a un gran número de personas en el mundo.

25

[0003] Por lo tanto, existe la necesidad de poder predecir con precisión el riesgo de que un sujeto sufra esta enfermedad.

[0004] La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y su forma más grave, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH - *nonalcoholic steatohepatitis*), se asocian con una dieta alta en grasas, niveles altos de triglicéridos, obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes de tipo II, y representan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La NAFLD es una acumulación de grasa en el hígado que no es el resultado del consumo excesivo de alcohol. Del 15 % al 25 % de los casos de NAFLD progresan y se asocian con inflamación y daño hepático; esta condición se conoce como NASH. La NASH se asocia a un mayor riesgo de desarrollar cirrosis hepática y complicaciones de subsecuencia, incluido el carcinoma hepatocelular.

35

[0005] Entre las patologías citadas anteriormente, en la última década, se ha observado un aumento epidémico en la prevalencia de NAFLD). La NAFLD está estrechamente asociada con el síndrome metabólico, definido por varias características que incluyen obesidad central, diabetes mellitus, aumento de la presión arterial, aumento de los niveles de triglicéridos y disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad. Hoy en día, en los países occidentales, la NAFLD se encuentra entre las causas más comunes de enfermedad hepática crónica con una prevalencia que oscila entre el 17 y el 46 %. La NAFLD incluye esteatosis simple y NASH. Mientras que la esteatosis pura tiene un buen pronóstico, la NASH está asociada con un mal resultado a largo plazo. Alrededor del 20 % de los pacientes con NASH eventualmente desarrollan cirrosis o carcinoma hepatocelular, por lo que la NASH se ha convertido en la causa de morbilidad/mortalidad relacionada con el hígado de más rápido crecimiento en todo el mundo.

45

[0006] A pesar de estos resultados graves, la NASH a menudo se pasa por alto o se descuida, lo que se explica en parte por las limitaciones de las herramientas de diagnóstico disponibles. En histología, la NASH se caracteriza por esteatosis, balonamiento de hepatocitos, infiltrados inflamatorios, con o sin fibrosis. Los análisis de sangre o procedimientos de imagen no invasivos actualmente disponibles solo evalúan la esteatosis hepática y la fibrosis. La identificación de los pacientes con NASH sería útil para asesorarlos más intensamente sobre los cambios en la dieta y el estilo de vida y proponer nuevos tratamientos farmacológicos.

50

[0007] También es conocido por el resumen de Khaled W. y col. "Distinction between pro and anti-inflammatory macrophages using MRI relaxometry and quantitative susceptibility mapping", *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 23, página 1916 (2015), de que la fibrosis hepática es la respuesta de curación de heridas a una variedad de agresiones, que en última instancia progresan a cirrosis. La evaluación de la inflamación y la fibrosis es de suma importancia para determinar las estrategias de tratamiento, evaluar la respuesta terapéutica y evaluar el pronóstico. Los macrófagos desempeñan un papel clave en este procedimiento fisiopatológico con macrófagos proinflamatorios involucrados en la fibrogénesis y el reclutamiento de células inflamatorias y macrófagos antiinflamatorios involucrados en la degradación de la fibrosis. Se observó que es factible distinguir entre los macrófagos M1 y M2 en la resonancia magnética según la absorción del agente de contraste. Estos resultados sugieren que la absorción de macrófagos de agentes de contraste como Gd³⁺ o USPIO en la resonancia magnética tiene el potencial de convertirse en un biomarcador de inflamación y fibrogénesis.

60

65

RESUMEN DE LA INVENCION

5 **[0008]** La invención tiene como objetivo proporcionar un procedimiento que implique una técnica menos invasiva y proporcione la mejor precisión en la predicción del riesgo de que un sujeto sufra una enfermedad relacionada con la obesidad. En particular, existe una necesidad específica de identificación precisa de los pacientes con NASH.

10 **[0009]** Para este fin, la memoria descriptiva describe un procedimiento de posprocesamiento de imágenes según la reivindicación 1.

[0010] Gracias a la invención, el procedimiento permite cuantificar simultáneamente, en el hígado, el contenido de grasa hepática, la composición de ácidos grasos, el tiempo de relajación transversal y la susceptibilidad magnética a partir de una sola adquisición de retención de la respiración. La susceptibilidad magnética es relevante para distinguir entre la esteatosis simple y la NASH.

15 **[0011]** Por lo tanto, el procedimiento implica una técnica menos invasiva y proporciona la mejor precisión en la predicción del riesgo de que un sujeto sufra una enfermedad relacionada con la obesidad.

20 **[0012]** También debe observarse que las enfermedades neuromusculares se caracterizan comúnmente por una serie de anomalías que afectan al músculo esquelético, como desgaste muscular, inflamación, fibrosis, infiltración grasa micro y macroscópica. En este contexto, este procedimiento puede cuantificar la microinfiltración de grasa muscular (mediante el cálculo de la fracción de grasa), puede detectar la macroinfiltración de grasa muscular, puede evaluar la inflamación (mediante el cálculo del tiempo de relajación transversal, T_2^*) y puede evaluar la fibrosis muscular (mediante el cálculo de la susceptibilidad magnética interna, χ).

25 **[0013]** Según otros aspectos de la invención, que son ventajosos pero no obligatorios, el procedimiento de posprocesamiento de imágenes podría incorporar una o varias de las características según las reivindicaciones 2 a 7, tomadas en cualquier combinación técnicamente admisible.

30 **[0014]** La memoria descriptiva describe un procedimiento para predecir según la reivindicación 8.

[0015] La memoria descriptiva también se refiere a un procedimiento de diagnóstico según la reivindicación 9.

35 **[0016]** La memoria descriptiva también se refiere a un procedimiento de identificación según la reivindicación 10.

[0017] La memoria descriptiva también se refiere a un procedimiento para identificar un biomarcador según la reivindicación 11.

40 **[0018]** La memoria descriptiva también se refiere a un procedimiento de cribado según la reivindicación 12.

[0019] La memoria descriptiva también describe un programa informático según la reivindicación 13.

45 **[0020]** La memoria descriptiva también describe un medio legible por ordenador según la reivindicación 14.

[0021] La memoria descriptiva también se refiere a un dispositivo para analizar según la reivindicación 15.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

50 **[0022]** La invención se entenderá mejor sobre la base de la descripción siguiente que se proporciona en correspondencia con las figuras adjuntas y como un ejemplo ilustrativo, sin restringir el objeto de la invención. En las figuras adjuntas:

- la figura 1 muestra esquemáticamente un dispositivo para analizar una región de interés del hígado de un sujeto,
- 55 - la figura 2 muestra un ejemplo de un diagrama de flujo que ilustra un ejemplo de realización de un procedimiento de posprocesamiento de imágenes de la región de interés, comprendiendo el procedimiento de posprocesamiento una pluralidad de etapas,
- las figuras 3 a 19 ilustran mapas o imágenes obtenidas en diferentes etapas del procedimiento para el posprocesamiento de la figura 2, y
- 60 - las figuras 20 a 28 ilustran los resultados obtenidos mediante un ejemplo de experimento correspondiente a la realización del procedimiento de posprocesamiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE ALGUNAS REALIZACIONES

Descripción de un dispositivo para analizar una región de interés del hígado de un sujeto

- [0023] En la figura 1 se ilustra un dispositivo 10 para analizar una región de interés del hígado de un sujeto.
- [0024] El dispositivo 10 es un dispositivo dedicado a un uso clínico.
- 5 [0025] Según otra realización, el dispositivo 10 está adaptado para un uso preclínico.
- [0026] La región de interés se observa como ROI en el resto de la memoria descriptiva.
- 10 [0027] El dispositivo 10 comprende una calculadora 11, un sistema de imágenes de resonancia magnética 12 y cuatro servidores 13.
- [0028] La calculadora 11 está adaptada para llevar a cabo un procedimiento para posprocesar imágenes de una región de interés ROI del hígado de un sujeto para obtener parámetros determinados.
- 15 [0029] En particular, la calculadora 11 está adaptada para recibir las imágenes obtenidas de la región de interés ROI del sistema de formación de imágenes por resonancia magnética 12, asociando cada imagen a cada píxel de la imagen la amplitud de la señal medida en la técnica de formación de imágenes por resonancia magnética y la fase de la señal medida en la técnica de formación de imágenes por resonancia magnética.
- 20 [0030] La calculadora 11 también está adaptada para obtener el campo magnético heterogéneo en cada imagen.
- [0031] La calculadora 11 está adaptada además para desenvolver la fase de cada imagen, para obtener
25 imágenes desvueleltas.
- [0032] La calculadora 11 también está adaptada para calcular el campo magnético heterogéneo según la fase de primer orden extraída, siendo el campo magnético heterogéneo la suma de un campo magnético interno y un campo magnético externo.
- 30 [0033] La calculadora 11 está adaptada además para separar el campo magnético interno del campo magnético externo en el campo magnético heterogéneo mediante el uso de un procedimiento de proyección sobre campo dipolar.
- [0034] La calculadora 11 también está adaptada para reconstruir un mapa de la susceptibilidad magnética
35 interna según el campo magnético interno mediante el uso de una estrategia de regularización bayesiana para invertir el campo magnético interno, siendo el mapa reconstruido un parámetro determinado.
- [0035] La calculadora 11 proporciona la interfaz del operador que permite introducir las prescripciones de escaneo en el sistema de formación de imágenes por resonancia magnética 30.
- 40 [0036] Según la realización de la figura 1, la calculadora 11 es tal que la interacción entre un programa informático y la calculadora 11 permite llevar a cabo un procedimiento para posprocesar imágenes.
- [0037] La calculadora 11 es un ordenador. En el presente caso, la calculadora 11 es un ordenador portátil.
- 45 [0038] De manera más general, la calculadora 11 es un ordenador o sistema informático, o dispositivo informático electrónico similar adaptado para manipular y/o transformar datos representados como cantidades físicas, tales como electrónicas, dentro de los registros y/o memorias del sistema informático en otros datos representados de manera similar como cantidades físicas dentro de las memorias, registros u otros dispositivos de almacenamiento, transmisión o visualización de información del sistema informático.
- 50 [0039] La calculadora 11 comprende una unidad de visualización 14, un teclado 15 y un procesador 16.
- [0040] El procesador 16 comprende una unidad de procesamiento de datos, memorias y un lector. El lector
55 está adaptado para leer un medio legible por ordenador.
- [0041] El medio legible por ordenador comprende un programa de ordenador.
- [0042] El medio legible por ordenador es un medio que puede ser leído por el lector del procesador. El medio
60 legible por ordenador es un medio adecuado para almacenar instrucciones electrónicas y capaz de acoplarse a un bus del sistema informático.
- [0043] Dicho medio de almacenamiento legible por ordenador es, por ejemplo, un disco, un disquete, discos ópticos, CD-ROM, discos magnéticos-ópticos, memorias de solo lectura (ROM), memorias de acceso aleatorio (RAM),
65 memorias de solo lectura programables eléctricamente (EPROM), memorias de solo lectura programables y borrables

eléctricamente (EEPROM), tarjetas magnéticas u ópticas o cualquier otro tipo de medio adecuado para almacenar instrucciones electrónicas y capaz de acoplarse a un bus del sistema informático.

5 **[0044]** Un programa informático se almacena en el medio de almacenamiento legible por ordenador. El programa informático comprende una o más secuencias almacenadas de instrucciones de programa.

[0045] El programa de ordenador puede cargarse en la unidad de procesamiento de datos y está adaptado para provocar la ejecución del procedimiento de posprocesamiento de imágenes cuando el programa de ordenador es ejecutado por la unidad de procesamiento de datos.

10 **[0046]** La calculadora 11 está acoplada a los cuatro servidores 13.

[0047] Los cuatro servidores son un servidor de secuencia de pulsos 18, un servidor de adquisición de datos 20, un servidor de procesamiento de datos 22 y un servidor de almacenamiento de datos 23.

15 **[0048]** Según el ejemplo de la figura 1, el servidor de almacenamiento de datos 23 es realizado por el procesador 16 y los circuitos de interfaz de unidad de disco asociados.

[0049] Los tres servidores restantes 18, 20 y 22 se realizan mediante procesadores separados montados en una sola carcasa e interconectados mediante un bus de placa base de 64 bits. El servidor de secuencia de pulsos 18 emplea un microprocesador disponible en el mercado y un controlador de comunicación cuádruple disponible en el mercado. El servidor de adquisición de datos 20 y el servidor de procesamiento de datos 22 emplean el mismo microprocesador disponible comercialmente y el servidor de procesamiento de datos 22 incluye además uno o más procesadores de matriz basados en procesadores de vectores paralelos disponibles comercialmente.

25 **[0050]** La calculadora 11 y cada procesador para los servidores 18, 20 y 22 están conectados a una red de comunicaciones en serie. Esta red serie transmite datos que se descargan a los servidores 18, 20 y 22 desde la calculadora 11. La red transmite datos de etiquetas que se comunican entre los servidores 18, 20, 22 y 23 y entre la calculadora 11. Además, se proporciona un enlace de datos de alta velocidad entre el servidor de procesamiento de datos 22 y la calculadora 1A para transportar datos de imagen al servidor de almacenamiento de datos 23.

[0051] El servidor de secuencia de pulsos 18 funciona en respuesta a los elementos de programa descargados de la calculadora 11 para operar un sistema de gradiente 24 y un sistema de RF 26. Las formas de onda de gradiente necesarias para realizar el escaneo prescrito se producen y aplican al sistema de gradiente 24 que excita las bobinas de gradiente en un conjunto 30 para producir los gradientes de campo magnético G_x , G_y y G_z utilizados para la codificación de posición de las señales de resonancia magnética nuclear RMN. La RMN es una propiedad física según la cual los núcleos de los átomos absorben y reemiten energía electromagnética a una frecuencia de resonancia específica en presencia de un campo magnético.

40 **[0052]** El conjunto de bobina de gradiente 30 forma parte de un conjunto de imán que incluye un imán de polarización 32 y una bobina de RF de cuerpo entero 34.

[0053] El sistema de RF 26 aplica formas de onda de excitación de RF a la bobina de RF 34 para realizar la secuencia de pulsos de resonancia magnética prescrita. Las señales de RMN de respuesta detectadas por la bobina de RF 34 son recibidas por el sistema de RF 26, amplificadas, demoduladas, filtradas y digitalizadas bajo la dirección de comandos producidos por el servidor de secuencia de pulsos 18. El sistema de RF 26 incluye un transmisor de RF para producir una amplia variedad de pulsos de RF utilizados en secuencias de pulsos de RM. El transmisor de RF responde a la prescripción y dirección de exploración del servidor de secuencia de pulsos 18 para producir pulsos de RF de la frecuencia, fase y forma de onda de amplitud de pulso deseadas. Los pulsos de RF generados se pueden aplicar a la bobina de RF de cuerpo entero 34 o a una o más bobinas locales o conjuntos de bobinas.

[0054] El sistema de RF 26 también incluye uno o más canales receptores de RF. Cada canal receptor de RF incluye un amplificador de RF que amplifica la señal de RMN recibida por la bobina a la que está conectado y un detector de cuadratura que detecta y digitaliza los componentes de cuadratura I y Q de la señal de RMN recibida.

55 **[0055]** Por lo tanto, la magnitud de la señal de RMN recibida puede determinarse en cualquier punto muestreado por la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de los componentes I y Q:

$$M = \sqrt{I^2 + Q^2}$$

60 y la fase de la señal de RMN recibida también puede determinarse mediante la siguiente ecuación:

$$\Phi = \tan^{-1} \left(\frac{Q}{I} \right)$$

[0056] El servidor de secuencia de pulsos 18 también recibe opcionalmente datos del paciente de un controlador de adquisición fisiológica 36. El controlador 36 recibe señales de una serie de sensores diferentes conectados al sujeto, tales como señales de electroencefalograma (ECG) de electrodos o señales respiratorias de un
 5 fuelle. Dichas señales son utilizadas típicamente por el servidor de secuencia de pulsos 18 para sincronizar, o "regular", la realización de la exploración con la respiración o los latidos cardíacos del sujeto.

[0057] El servidor de secuencia de pulsos 18 también se conecta a un circuito de interfaz de sala de exploración 38 que recibe señales de varios sensores asociados con el estado del sujeto y el sistema de imanes. También es a
 10 través del circuito de interfaz de la sala de exploración 38 que un sistema de posicionamiento del sujeto 40 recibe comandos para mover el sujeto a las posiciones deseadas durante la exploración.

[0058] Debe ser evidente que el servidor de secuencia de pulsos 18 realiza el control en tiempo real de los elementos del sistema de formación de imágenes por resonancia magnética durante una exploración. Como resultado,
 15 los elementos de hardware del servidor de secuencia de pulsos 18 funcionan con instrucciones de programa que se ejecutan de manera oportuna por programas en tiempo de ejecución. Los componentes de descripción para una prescripción de escaneo se descargan de la calculadora 11 en forma de objetos. El servidor de secuencia de pulsos 18 contiene programas que reciben estos objetos y los convierten en objetos que son empleados por los programas en tiempo de ejecución.

[0059] Las muestras de señal de RMN digitalizadas producidas por el sistema de RF 26 son recibidas por el servidor de adquisición de datos 20. El servidor de adquisición de datos 20 funciona en respuesta a los componentes de descripción descargados de la calculadora 11 para recibir los datos de RMN en tiempo real y proporcionar almacenamiento en memoria intermedia de modo que no se pierdan datos por desbordamiento de datos. En algunas
 25 exploraciones, el servidor de adquisición de datos 20 hace poco más que pasar los datos de RMN adquiridos al servidor del procesador de datos 22. Sin embargo, en las exploraciones que requieren información derivada de los datos de RMN adquiridos para controlar el rendimiento adicional de la exploración, el servidor de adquisición de datos 20 está programado para producir dicha información y transmitirla al servidor de secuencia de pulsos 18. Por ejemplo, durante las exploraciones previas, se adquieren datos de RMN y se utilizan para calibrar la secuencia de pulsos realizada por
 30 el servidor de secuencias de pulsos 18. Además, las señales del navegador se pueden adquirir durante un escaneo y utilizarse para ajustar los parámetros de funcionamiento del sistema de gradiente o RF o para controlar el orden de visualización donde se muestrea el espacio k. Y, el servidor de adquisición de datos 20 puede emplearse para procesar las señales de RMN utilizadas para detectar la llegada del agente de contraste en una exploración de MRA. En todos estos ejemplos, el servidor de adquisición de datos 20 adquiere datos de RMN y los procesa en tiempo real para
 35 producir información que se utiliza para controlar el escaneo.

[0060] El servidor de procesamiento de datos 22 recibe datos de RMN del servidor de adquisición de datos 20 y los procesa según los componentes de descripción descargados de la calculadora 11. Dicho procesamiento puede incluir la transformación de Fourier de datos de RMN de espacio k sin procesar para producir imágenes
 40 bidimensionales o tridimensionales.

[0061] Las imágenes reconstruidas por el servidor de procesamiento de datos 22 se devuelven a la calculadora 11 donde se almacenan. Las imágenes en tiempo real se almacenan en una caché de memoria de base de datos (no se muestra) desde la cual se pueden enviar a la pantalla del operador 14 o a una pantalla 42 que se encuentra cerca
 45 del conjunto de imanes 30 para su uso por parte de los médicos tratantes. Las imágenes en modo por lotes o las imágenes seleccionadas en tiempo real se almacenan en una base de datos host en el almacenamiento en disco 44. Cuando dichas imágenes se han reconstruido y transferido al almacenamiento, el servidor de procesamiento de datos 22 notifica al servidor de almacenamiento de datos 23 en la calculadora 11.

[0062] El sistema de formación de imágenes por resonancia magnética 12 está adaptado para formar imágenes de la región de interés ROI en el hígado del sujeto mediante el uso de una técnica de formación de imágenes por resonancia magnética, la técnica de formación de imágenes por resonancia magnética implica ecos sucesivos de una secuencia de eco de gradiente múltiple, para obtener imágenes.

[0063] En el caso de un uso preclínico, el sistema de formación de imágenes por resonancia magnética 12 está adaptado además para aplicar un campo magnético cuyo valor de campo magnético está comprendido entre 1,0 T y 15,2 T.

[0064] En caso de un uso clínico, el sistema de formación de imágenes por resonancia magnética 12 está adaptado además para aplicar un campo magnético cuyo valor de campo magnético está comprendido entre 1,0 T y 7,0 T.

[0065] Según una realización específica, el sistema de formación de imágenes por resonancia magnética 12 está adaptado para aplicar un campo magnético cuyo valor de campo magnético está comprendido entre 1,5 T y 3,0
 65 T.

Funcionamiento del dispositivo 10

- 5 [0066] El funcionamiento del dispositivo 10 se describe ahora ilustrando un ejemplo de realización del procedimiento para posprocesar imágenes como se ilustra en el diagrama de flujo de la figura 2.
- [0067] Las imágenes posprocesadas en el procedimiento para el posprocesamiento de imágenes son imágenes de la región de interés ROI del hígado de un sujeto.
- 10 [0068] El sujeto suele ser el ser humano.
- [0069] En las imágenes/mapas de las figuras 3 a 19 y en la experiencia descrita en referencia con las figuras 20 a 28, los sujetos son seres humanos.
- 15 [0070] Las imágenes se adquieren con una técnica de resonancia magnética.
- [0071] La técnica de imagen de resonancia magnética que implica ecos sucesivos de una secuencia de eco de gradiente múltiple.
- 20 [0072] Según la realización específica descrita, la secuencia de eco de gradiente múltiple es una secuencia de eco de gradiente deteriorado.
- [0073] Además, la técnica de imagen por resonancia magnética se lleva a cabo mediante un sistema clínico que funciona a campo magnético con una magnitud de 3,0 Tesla (T).
- 25 [0074] Cada imagen asocia a cada píxel de la imagen la amplitud de la señal medida en la técnica de obtención de imágenes por resonancia magnética y la fase de la señal medida en la técnica de obtención de imágenes por resonancia magnética.
- 30 [0075] En otras palabras, para cada imagen, se puede definir un mapa de magnitud y un mapa de fase. La figura 3 es un ejemplo de un mapa de magnitud, mientras que la figura 4 es un ejemplo de un mapa de fase.
- [0076] El procedimiento para el posprocesamiento de imágenes permite obtener determinados parámetros que se detallan a continuación.
- 35 [0077] El procedimiento de posprocesamiento de imágenes comprende una etapa de obtención S10 del campo magnético heterogéneo, una etapa de determinación S20, una etapa de separación S30 y una etapa de reconstrucción S40.
- 40 En la etapa de obtención de S10
- [0078] En la etapa de obtención de S10, se obtiene el campo magnético heterogéneo en cada imagen.
- [0079] En el ejemplo de la figura 2, la etapa de obtención de S10 comprende una primera subetapa de desenvolver SS101, una segunda subetapa de extraer SS102 y una tercera subetapa de calcular SS103.
- 45 [0080] En la primera subetapa de desenvolver SS101, se desenvuelve la fase de cada imagen, para obtener imágenes desenvueltas.
- 50 [0081] Por ejemplo, en esta primera subetapa SS101, se construye una máscara de segmentación de dos grupos a partir de las imágenes de magnitud para suprimir las cavidades de fondo y de aire con una estrategia de k medias y se aplica sobre las imágenes de fase.
- [0082] Luego, las imágenes de fase de eco múltiple se desenvuelven añadiendo múltiplos de $\pm 2\pi$ cuando los saltos absolutos entre elementos consecutivos de la matriz son mayores o iguales a una tolerancia de salto de n radianes.
- 55 [0083] En la segunda subetapa de extracción SS102, la fase de primer orden se extrae de las imágenes sin envolver.
- 60 [0084] De las imágenes de fase desenvuelta, se extraen píxel a píxel la fase de orden cero (vinculada a la penetración de radiofrecuencia y al efecto de corriente de Foucault) y la fase de primer orden (vinculada a las heterogeneidades locales en el campo magnético).
- 65 [0085] Este procedimiento se logra con un ajuste lineal ponderado de mínimos cuadrados teniendo en cuenta

la diferencia de relación de fase a ruido que ocurre con el tiempo de eco T_E y utilizando el modelo de secuencia de eco de gradiente estropeado para la fase de señal de RM $\varphi(T_E)$:

$$\varphi(T_E) = \varphi_0 + \varphi_1 T_E$$

5

donde:

- φ_0 representa la fase de orden cero (en rad), y
- φ_1 para la fase de primer orden (en rad.s⁻¹).

10

[0086] En la tercera subetapa de cálculo de SS103, el campo magnético heterogéneo se basa en la fase de primer orden extraída.

15

[0087] El campo magnético heterogéneo B_0 se deduce utilizando $B_0 = T_1/2\pi$.

[0088] La figura 9 ilustra un ejemplo de un mapa del campo magnético heterogéneo B_0 en el ROI de un sujeto.

En la etapa de determinación S20

20

[0089] En la etapa de determinación S20, se obtienen los parámetros de caracterización de la grasa. Los parámetros de caracterización de grasas son parámetros determinados obtenidos por el procedimiento de posprocesamiento.

25

[0090] Como un ejemplo específico, la etapa de determinar S20 comprende una subetapa de corrección, una subetapa de extracción, una subetapa de cálculo y una subetapa de cuantificación.

[0091] En la subetapa de corrección, se corrige la fase de cada imagen.

30

[0092] Por ejemplo, mediante el uso de los resultados de la etapa de obtener S10, se obtienen la fase de orden cero T_0 y la fase de primer orden T_1 .

35

[0093] La obtención de la fase de orden cero p_0 y la fase de primer orden p_1 permite corregir múltiples imágenes de fase de ecos para la fase de orden cero y de primer orden. Luego, se generan imágenes de partes reales a partir de las imágenes de magnitud nativa y las imágenes de fase corregida.

[0094] Al final de la subetapa de corrección, se obtienen imágenes reales corregidas.

40

[0095] Opcionalmente, en la subetapa de corrección, también se corrigen las imágenes de fase para los desfases cero (independiente del tiempo) y de primer orden (dependiente del tiempo).

[0096] Alternativamente, la etapa de determinar S20 comprende una subetapa de proporcionar imágenes reales corregidas para ser procesadas posteriormente.

45

[0097] En la subetapa de extracción, se extrae una señal real sobre el tiempo de eco T_E para al menos un píxel de las imágenes sin envolver.

[0098] Un ejemplo de un mapa correspondiente a la señal real se ilustra en la figura 8.

50

[0099] Según la realización específica descrita, a partir de múltiples imágenes reales sin envolver de eco, se extrae una señal real sobre el tiempo de eco $S(T_E)$ píxel por píxel.

[0100] Al final de la subetapa de extracción, para cada píxel, se conoce la señal real sobre el tiempo de eco $S(T_E)$.

55

[0101] En la subetapa de cálculo, los parámetros de caracterización de la grasa se calculan mediante el uso de una técnica de ajuste aplicada en un modelo.

60

[0102] El modelo es un modelo para la señal de eco de gradiente real en el tiempo T_E de un píxel que contiene agua y grasa con un número desconocido de componentes espectrales.

[0103] En otras palabras, dicho modelo es una función que se asocia a una pluralidad de parámetros de cada

señal real extraída.

[0104] Esto significa que el modelo se ajusta a la señal real extraída para obtener una pluralidad de parámetros. La pluralidad de parámetros comprende al menos dos parámetros de caracterización de grasa.

5

[0105] Según una realización específica, los parámetros de caracterización de grasas se seleccionan en el grupo que consiste en el número de dobles límites ndb, el número de dobles límites interrumpidos por metileno nmdb y la longitud de cadena CL.

10 **[0106]** El modelo se basa en ocho resonancias de grasa separadas.

[0107] La subetapa de cálculo comprende varias operaciones de cálculo utilizando el modelo donde se fija al menos un parámetro.

15 **[0108]** Por lo general, los parámetros fijos difieren de una operación a otra.

[0109] En otras palabras, se propone una estrategia de ajuste gradual para reducir y mantener un grado de libertad u constante.

20 **[0110]** Más precisamente, la subetapa de cálculo comprende tres operaciones de cálculo en el ejemplo ilustrado.

[0111] Durante la primera operación de cálculo, la separación de las densidades de protones de grasa y agua (PD_f y PD_w) se realiza con un modelo biexponencial de 3 parámetros de la parte real de la señal (S_{real}) que integra el modelado de ocho resonancias de grasa.

25

[0112] La ecuación de S_{real} sobre TE en condiciones de estado estacionario con la contribución de T_1 descuidada y las inhomogeneidades magnéticas corregidas es:

$$S_{real}(TE) = \text{Re} \left(\left(PD_w + PD_f \times \sum_{k=1}^8 C_k e^{2\pi i f_k TE} \right) \times e^{-\frac{TE}{T_2^*}} \right)$$

30

donde:

- $S_{real}(TE)$ es la parte real de la señal según el tiempo de eco;

35 - $\text{Re}(x)$ designa la parte real de x ;

- T_2^* es la disminución transversal o el tiempo de relajación transversal;

- C_k son coeficientes iguales a la relación de la señal de resonancia de grasa k respecto a la señal de grasa total, y

- f_k corresponde al cambio de frecuencia entre el agua y cada resonancia de grasa k .

40 **[0113]** A partir de esta primera operación se calcula la fracción grasa de densidad protónica (PDFF) como $PDFF = [PD_f / (PD_f + PD_w)] \times 100$.

[0114] Durante la segunda operación, el modelo de espectro de grasa se modifica de la siguiente manera: los componentes de grasa se expresan según su número de protones y a ndb, nmdb y CL.

45

[0115] La ecuación de S_{real} sobre el tiempo de eco en condiciones de estado estacionario con la contribución de T_1 descuidada y la heterogeneidad de B_0 corregida puede expresarse de la siguiente manera:

$$S_{real}(TE) = \text{Re} \left(\left(w \times n_{water} + f \times \sum_{k=1}^8 n_k(n_{db}, CL, n_{mdb}) e^{2\pi i f_k TE} \right) \times e^{-\frac{TE}{T_2^*}} \right)$$

50

Donde

- w y f representan respectivamente el número de moléculas de agua y el número de moléculas de triglicéridos,

- $n_k(n_{db}, CL, n_{mdb})$ el número de protones en el componente del espectro de grasa k según ndb, CL y nmdb,

55 - f_k el desplazamiento de frecuencia entre el agua y cada componente del espectro de grasa k , y

- n_{agua} el número de protones en una molécula de agua.

[0116] Durante la segunda operación, CL y nmdb se expresan según ndb utilizando las dos aproximaciones

heurísticas tales como:

$$CL = 16.8 + 0.25 \times ndb,$$

y

$$nmidb = 0.093 \times ndb^2.$$

5

[0117] Además, se utilizó el valor T_2^* de la etapa anterior.

[0118] Por lo tanto, los parámetros ajustados son w , f y ndb .

10

[0119] Durante la tercera operación, se reitera el procedimiento de ajuste para ajustar w , f y $nmidb$. El valor T_2^* se obtiene de la primera subetapa y el valor ndb de la segunda etapa. No se realiza ningún procedimiento de ajuste para extraer CL porque este parámetro no proporciona información adicional sobre la saturación de la composición de ácidos grasos.

15

[0120] Para cada operación de cálculo, la técnica de ajuste se realiza con una técnica de ajuste por mínimos cuadrados no lineal utilizando condiciones iniciales pseudoaleatorias.

20

[0121] Como ejemplo, los parámetros se derivan mediante el uso de un ajuste de mínimos cuadrados no lineal utilizando el algoritmo de Levenberg-Marquardt de inicio múltiple.

[0122] En matemáticas e informática, el algoritmo de Levenberg-Marquardt (LMA), también conocido como el procedimiento de mínimos cuadrados amortiguados, se utiliza para resolver problemas de mínimos cuadrados no lineales. Estos problemas de minimización surgen especialmente en el ajuste de curvas de mínimos cuadrados.

25

[0123] El LMA interpola entre el algoritmo de Gauss-Newton (GNA) y el procedimiento de descenso de gradiente. El LMA es más robusto que el GNA, lo que significa que en muchos casos encuentra una solución, incluso si comienza muy lejos del mínimo final. Para funciones de buen comportamiento y parámetros de inicio razonables, el LMA tiende a ser un poco más lento que el GNA. LMA también se puede ver como Gauss-Newton utilizando una estrategia de región de confianza.

30

[0124] El LMA es un algoritmo de ajuste de curvas muy popular utilizado en muchas aplicaciones de software para resolver problemas de ajuste de curvas genéricos. Sin embargo, en cuanto a muchos algoritmos de ajuste, el LMA encuentra solo un mínimo local, que no es necesariamente el mínimo global.

35

[0125] Una técnica de inicio múltiple o el uso de condiciones iniciales pseudoaleatorias corresponde al uso de una cuadrícula de condiciones iniciales pseudoaleatorias. Esto permite mejorar la robustez de la optimización y evitar múltiples problemas de mínimos locales.

40

[0126] En otras palabras, la técnica de ajuste se lleva a cabo un cierto número de veces, correspondiendo cada vez a diferentes condiciones iniciales.

[0127] Por ejemplo, el número de veces es superior o igual a cinco, preferiblemente superior o igual a diez, más preferiblemente superior o igual a veinte.

45

[0128] Según un ejemplo específico, el número de veces es igual a cincuenta. Esto permite mejorar la solidez y la fiabilidad de la optimización, pero también evita múltiples problemas de mínimos locales.

[0129] Al final de la subetapa de cálculo, se obtienen los parámetros de caracterización de la grasa.

50

[0130] En la subetapa de cuantificación, la proporción de ácidos grasos insaturados y la proporción de ácidos grasos saturados en la región de interés ROI del sujeto se obtienen según los parámetros de caracterización de grasas calculados.

55

[0131] Preferentemente, en la subetapa de cuantificación, las proporciones de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados en la región de interés ROI en el sujeto se cuantifican según los parámetros de caracterización de grasas calculados.

60

[0132] Como ejemplo, la subetapa de cuantificación comprende determinar la composición de ácidos grasos según los parámetros de caracterización de grasas calculados.

[0133] Para determinar la composición de ácidos grasos, se propone usar las siguientes relaciones:

$$F_{UFA} = \frac{ndb - nmidb}{3} \qquad F_{PUFA} = \frac{nmidb}{3}$$

Donde:

5

- F_{UFA} es la fracción de ácidos grasos insaturados en %, y
- F_{PUFA} es la fracción de ácidos grasos poliinsaturados en %.

[0134] Opcionalmente, determinar la composición de ácidos grasos también comprende deducir la fracción de ácidos grasos monoinsaturados, que generalmente se etiqueta F_{MUFA} . Para esto, se puede usar la siguiente ecuación:

$$F_{MUFA} = F_{UFA} - F_{PUFA}$$

[0135] Opcionalmente, determinar la composición de ácidos grasos también comprende calcular la fracción de ácidos grasos saturados, que generalmente se etiqueta F_{SFA} . Para esto, se puede usar la siguiente ecuación:

15

$$F_{SFA} = 100 - F_{UFA}$$

[0136] En resumen, la etapa de determinar S20 permite lograr la separación de agua grasa y obtener la composición de ácidos grasos. Para esto, se utiliza un algoritmo de corrección de fase específico para desenvolver y corregir las imágenes de fase nativa para la fase de orden cero y la fase de primer orden y reconstruir las imágenes de partes reales B_0 demoduladas. Luego, se utiliza un modelo de un espectro de RM 1H de grasa que integra ocho componentes para derivar el número de enlaces dobles ndb , el número de enlaces dobles interrumpidos por metileno $nmidb$ y T_2^* . Las fracciones de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados se calculan a partir de ndb y $nmidb$.

20

25

[0137] Llevar a cabo la etapa de determinar S20 proporciona imágenes solo de grasa y agua, así como varios mapas paramétricos, de T_2^* , inhomogeneidad de campo, fracción de grasa y fracciones de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados.

30

[0138] Los mapas paramétricos se ilustran notablemente en las figuras 10 a 16. El mapa de la figura 10 corresponde al mapa de solo agua; el mapa de la figura 11 corresponde al mapa de solo grasa; el mapa de la figura 12 corresponde al mapa de la fracción de grasa (FF); el mapa de la figura 13 corresponde al mapa de tiempo de relajación transversal T_2^* ; el mapa de la figura 14 corresponde al mapa SFA; el mapa de la figura 15 corresponde al mapa MUFA y el mapa de la figura 16 corresponde al mapa PUFA.

35

[0139] Al final de la etapa de determinación de S20, se obtienen los parámetros de caracterización de la grasa.

[0140] Como se explicó anteriormente, los parámetros de caracterización de grasas pueden ser las fracciones de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados.

40

En la etapa de separación S30

[0141] Este campo magnético heterogéneo B_0 es la suma de un campo magnético interno B_{int} y un campo magnético externo B_{ext} .

45

[0142] En la etapa de separación S30, el campo magnético interno se separa del campo magnético externo en el campo magnético heterogéneo B_0 .

[0143] El campo interno está relacionado con la susceptibilidad interna χ_{int} , mientras que el campo externo está relacionado con las heterogeneidades del campo externo causadas por las cuñas, la falta de homogeneidad B_1 o las interfaces aire-tejido.

50

es necesario separar el campo interno en la ROI del campo externo. Este campo externo surge de varias fuentes, incluido el calce imperfecto y las fuentes de susceptibilidad magnética fuera de la ROI.

55

[0144] La etapa de separar S30 proporciona un procedimiento de proyección en campos dipolares para proyectar el campo heterogéneo B_0 medido en la ROI en el subespacio abarcado por campos dipolares unitarios externos. Se puede usar el campo heterogéneo B_0 medido en la ROI y todos los campos dipolares de la unidad externa.

[0145] La etapa de separar S30 se proporciona para eliminar el campo externo de la ROI. La etapa de separar S30 incluye calcular el campo externo descomponiendo el campo medido dentro de la región de interés ROI en un

60

campo generado por dipolos fuera de la región de interés ROI y restando el campo externo calculado del campo heterogéneo B_0 . Esto permite obtener el campo magnético B_{int} .

5 **[0146]** Según una realización, la descomposición puede incluir además el uso de una proyección en el espacio de Hilbert.

[0147] El procedimiento de proyección en campos dipolares se basa en el hecho de que el producto interno del campo de un dipolo externo fuera de la ROI y el campo de un dipolo interno dentro de la ROI es casi cero en la ROI, excepto para los dipolos internos cerca del límite. Esta constatación constituye la base del procedimiento PDF para 10 diferenciar los campos interno y externo.

[0148] Más precisamente, según la ecuación del dipolo, la fuerza de un campo dipolar decae en el orden de r^{-3} , donde r es la distancia al dipolo, de modo que el impacto del dipolo es fuerte dentro de su vecindad inmediata y disminuye rápidamente. Por lo tanto, si un dipolo interno y uno externo están lejos en el espacio, su superposición 15 espacial, medida por el producto interno normalizado, es muy pequeña. La separación entre campos internos y externos puede explicarse fundamentalmente por la ecuación de Maxwell, que establece que el campo generado por los dipolos externos es una función armónica dentro de la ROI, pero el campo generado por los dipolos internos no es armónico. Por lo tanto, los campos externos e internos pueden separarse en un espacio de función armónica ideal, lo que garantiza el procedimiento de proyección en campos dipolares.

20 **[0149]** A continuación, se proporcionan algunos elementos que explican el procedimiento de proyección en campos dipolares.

[0150] Para la ROI, el campo interno B_{int} se define como el campo magnético generado por la distribución de 25 susceptibilidad X_{int} dentro de una ROI M , y el campo externo B_{ext} se define como el campo magnético generado por la distribución de susceptibilidad X_{ext} en la región M , que está fuera de la ROI y dentro de un campo de visión (FOV) suficientemente grande del sistema de formación de imágenes por resonancia magnética 12. El campo externo B_{ext} se extiende hacia la ROI, al igual que el campo interno B_{int} se extiende fuera de la ROI. Para la RM humana, la susceptibilidad tisular satisface $|x| \ll 1$, lo que hace que los campos magnéticos generados por la variación de la 30 susceptibilidad tisular humana sean órdenes de magnitud más pequeños que el campo principal. Teniendo esto en cuenta, el campo magnético total se escribe como la siguiente ecuación:

$$B_0 = B_{int} + B_{ext} = d \otimes (\chi_{int} + \chi_{ext})$$

donde:

35

- \otimes denota convolución, y

- d es el campo dipolar unitario, que es el campo magnético creado por un dipolo unitario en el origen con la corrección de esfera de Lorentz.

40 **[0151]** En una realización, la etapa de separación comprende proyectar el campo heterogéneo total medido en la ROI en el subespacio abarcado por los campos dipolares de la unidad externa. Puede usarse el campo heterogéneo total medido en la ROI. Se pueden usar todos los campos dipolares de la unidad externa. Esto está relacionado con el teorema de proyección en el espacio de Hilbert, que se revisa brevemente a continuación.

45 **[0152]** Sea T un espacio de producto interno abarcado por todas las respuestas de dipolo unitario $\{d_r | r \in M \cup \bar{M}\}$, donde d_r denota el campo magnético inducido por un dipolo unitario ubicado en r . Por lo tanto, el campo heterogéneo $B_0 \in T$. El producto interno entre cualquier $B_1, B_2 \in T$ se define como la suma de la multiplicación por elementos entre B_1 y B_2 solo dentro de la ROI. Siguiendo la ecuación anterior, el componente de campo externo B_{ext} está formado por funciones base $\{d_r | r \in M \cup \bar{M}\}$, que representan campos creados por dipolos de unidades externas.

50 El subespacio abarcado por todos los campos dipolares de la unidad externa se denota entonces como EXT. De manera similar, las funciones base del componente de campo interno B_{int} son $\{d_{int} | r_{int} \in M\}$ y el subespacio abarcado por todos los campos dipolares unitarios internos se denota como INT. Según el teorema de proyección,

$\arg\min_{B \in EXT} \|B - B_{ext}\|_2$ tiene un valor único B^*_B , y $B - B^*_B$ es ortogonal a EXT; si INT es ortogonal a INT, $B - B_{ext} = B_{int}$ es ortogonal a EXT, por lo que B^*_B obtenido por la minimización es exactamente B_{ext} , el verdadero campo externo. En 55 otras palabras, la etapa de separar S30 estima el campo externo como:

$$\arg\min_{B \in EXT} \|B_0 - d \otimes \chi_{ext}\|_2$$

[0153] Esta observación se basa en el supuesto de ortogonalidad que requiere que, para cada campo dipolar 60 unitario interno dado, su producto interno con cualquier posible campo dipolar unitario externo sea cero.

[0154] En una realización, el cálculo del campo heterogéneo B_0 a partir de datos de fase MR se basa en datos de fase de múltiples datos de eco seguidos por un algoritmo de desvoltura guiado por imagen de magnitud. Para corregir un campo externo grande de un calce potencialmente deficiente, se estiman los términos armónicos esféricos 5 cero y de primer orden en la expansión del campo y se eliminan del campo heterogéneo medido B_0 utilizando una minimización ponderada de mínimos cuadrados. El campo heterogéneo corregido B_0 se utilizó en todos los siguientes procedimientos de eliminación externos.

[0155] Las variaciones espaciales de ruido en los mapas de campo de RM añadiendo un peso a la última 10 ecuación para normalizar el ruido a una distribución normal $N(0,1)$. El peso w se derivó de imágenes de magnitud a través de múltiples ecos. La minimización resultante se convierte en:

$$\chi_B = \underset{\chi_B}{\operatorname{argmin}} \|w(B_0 - d \otimes \chi_B)\|_2$$

15 donde la norma en la ecuación anterior se calcula nuevamente solo sobre la ROI, que puede definirse utilizando la segmentación de imágenes, y el símbolo de punto indica la multiplicación puntual entre vectores.

[0156] Dejamos que N sea el número de vóxeles en el conjunto de datos de imágenes de RM, y expresamos el campo heterogéneo medido f y la distribución de susceptibilidad total x como $N \times 1$ vectores de columna. Sea I una 20 matriz de identidad $N \times N$ y M una matriz diagonal $N \times N$, donde los elementos diagonales son iguales a la unidad cuando corresponden a vóxeles dentro de la ROI y son iguales a cero de lo contrario. Luego, la susceptibilidad externa se escribió como $x_{\text{ext}} = (I-M)x$. D denota una matriz de $N \times N$ que representa la convolución con el campo dipolar unitario d , y W denota una matriz diagonal de $N \times N$ formada al colocar la ponderación w en la diagonal. Con esta notación, el minimizador en la ecuación anterior se encontró resolviendo:

25
$$MWD(I-M)x = MWf$$

[0157] Para simplemente almacenar el cálculo, se utilizó un algoritmo de gradiente conjugado donde la convolución se calcula de manera eficiente en el dominio de Fourier.

30 **[0158]** El procedimiento del gradiente conjugado es un algoritmo iterativo que proporciona la solución numérica de sistemas de ecuaciones lineales dispersas cuya matriz es simétrica y positiva definida.

[0159] El sistema directo en el lado izquierdo de $MWD(I-M)x = MWf$ se hizo semidefinido positivo aplicando el 35 conjugado hermítico de la matriz $A = MWD(I-M)$ a ambos lados. Esto da como resultado la ecuación $A^H A = A^H p$ donde $p = MWf$.

[0160] La iteración del algoritmo de gradiente conjugado se detiene cuando la norma del residuo es inferior al 50 % del nivel de ruido esperado $\|A^H \mu\|_2$, donde μ es un vector de columna que contiene unos. Una vez que se ha 40 estimado x^* , el campo externo se calcula como $B_{\text{ext}} = D x_{\text{int}}^* = D(I-M)x^*$ y se resta del campo heterogéneo medido B_0 para estimar el campo interno B_{int} .

[0161] Al final de la etapa de separación S30, el campo externo B_{ext} y el campo interno B_{int} se conocen como se ilustra respectivamente en el mapa de la figura 18 y la figura 17.

45 En la etapa de reconstrucción S40

[0162] En la etapa de reconstrucción S40, se reconstruye un mapa de la susceptibilidad magnética interna

50 **[0163]** Un ejemplo de dicho mapa se ilustra en la figura 19.

[0164] Esta etapa de reconstrucción de S40 se logra según el campo magnético interno B_{int} mediante el uso de una estrategia de regularización bayesiana para invertir el campo magnético interno B_{int}

55 **[0165]** El mapa reconstruido es un parámetro determinado para el procedimiento de posprocesamiento.

[0166] A partir de la integración de las ecuaciones magnetostáticas de Maxwell, el campo interno B_{int} generado por un núcleo (que se supone que está en una esfera lorentziana pequeña) se puede expresar como el producto de convolución entre una distribución de susceptibilidad arbitraria χ_{int} y el campo generado por el dipolo unitario d como:

$$B_{int}(\vec{r}) = B_{static} \int_r \frac{3 \cos^2(\theta_r) - 1}{4\pi\|\vec{r}\|^3} \chi_{int}(\vec{r}) d^3r = B_{static} (d \otimes \chi_{int})(\vec{r})$$

Donde:

- θ_r es el ángulo desde la dirección del campo magnético estático,
- 5 - r son las posiciones del vector, y
- B_{static} la intensidad del campo magnético estático-

[0167] En el dominio de Fourier, la expresión no local dada por la ecuación anterior se convierte en un producto de frecuencia puntual:

10

$$F(B_{int})(\vec{k}) = B_{static} \times F(\chi_{int})(\vec{k}) \times \left(\frac{1}{3} - \frac{k_z^2}{k^2} \right) = F(\chi_{int})(\vec{k}) \times B_{static} \times F(d)(\vec{k})$$

Donde:

- F corresponde a la transformada de Fourier,
- 15 - $d(k)$ es el núcleo dipolar en el espacio k , y
- k es el vector espacial recíproco ($k = (k_x^2, k_y^2, k_z^2)^{1/2}$).

[0168] Esta ecuación se puede reescribir en forma de vector de matriz:

20

$$B_{int} = C \cdot \widehat{\chi_{int}}$$

Donde:

- C es una matriz de Toeplitz dispersa que representa el núcleo de convolución $B_0 \times F(d(k))$ y

$\widehat{\chi_{int}}$

- 25 - es la distribución de susceptibilidad expresada como un vector de columna.

[0169] En el ángulo mágico ($54,7^\circ$), $k^2 = 3k_z^2$ y la función de respuesta dipolar incluye valores iguales o cercanos a cero. Dado que en el espacio k , esto conduce a la amplificación del ruido y a artefactos de rayado, C no se puede invertir directamente. Para superar este problema mal planteado, se realiza una regularización bayesiana añadiendo

30 términos de regularización que penalizan los bordes en la distribución de susceptibilidad estimada e incluyen condiciones de límite.

[0170] En otras palabras, una inversión dipolar se varía mediante el uso de una regularización bayesiana de orientación única que incluye los anteriores espaciales derivados de las imágenes de magnitud para las condiciones

35 de límite, el error y la ponderación de suavidad. Las imágenes de magnitud para las condiciones de contorno, el error y la ponderación de suavidad se ilustran respectivamente en las figuras 5 a 7.

[0171] Una regularización bayesiana es una regularización similar a la de Tikhonov.

- 40 **[0172]** En el primer término de regularización, la máscara invertida permite una minimización de bordes y, por lo tanto, impone la condición de límite.

[0173] Cuando se hace referencia a "condiciones límite" en la presente memoria descriptiva, se hace referencia a las condiciones límite de la región de interés que son las fronteras que delimitan la región de interés.

45

[0174] En el segundo término de regularización, la minimización del gradiente de la solución se pondera mediante una función que preserve los bordes y, por lo tanto, impone restricciones de suavidad de las imágenes de magnitud.

- 50 **[0175]** El error se contabiliza añadiendo un peso basado en la relación señal/ruido de las imágenes en el término de minimización.

[0176] En consecuencia, el problema de la matriz se resuelve minimizando la siguiente expresión:

$$\min_{\hat{\chi}} (\|W_0 \cdot (C \cdot \hat{\chi} - B_{int})\|_2^2 + \alpha^2 \cdot \|M \cdot \hat{\chi}\|_2^2 + \beta^2 \cdot \|W_1 \nabla \cdot \hat{\chi}\|_2^2)$$

[0177] Las imágenes del primer término $\|W_0 \cdot (C \cdot \hat{\chi} - B_{int})\|_2^2$ en el sentido de mínimos cuadrados.

[0178] W_0 la matriz que pondera el error en la imagen según la relación señal a ruido (SNR - *signal-to-noise ratio*). Dado que la desviación estándar del ruido en el mapa de campo interno es inversamente proporcional a la SNR de las imágenes de magnitud, la raíz de la suma de cuadrados de las imágenes de magnitud se utiliza como sustituto de la normalización de la SNR de modo que el valor máximo de W_0 sea igual a uno:

$$W_0 = \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^6 \text{Imag}_i^2} - \max\left(\sqrt{\sum_{i=1}^6 \text{Imag}_i^2}\right)}{\max\left(\sqrt{\sum_{i=1}^6 \text{Imag}_i^2}\right)}$$

10 donde Imag_i , es la imagen de magnitud del i -ésimo eco.

[0179] El segundo término $\alpha^2 \cdot \|M \cdot \hat{\chi}\|_2^2$ es similar a imponer condiciones de contorno tipo Dirichlet.

[0180] M es una matriz diagonal que representa las condiciones de contorno con unos fuera del volumen de interés y ceros dentro del volumen de interés.

[0181] Dicha matriz se denomina máscara invertida.

[0182] La influencia relativa de este segundo término está controlada por un primer parámetro α

[0183] El tercer término $\beta^2 \cdot \|W_1 \nabla \hat{\chi}\|_2^2$ es similar a imponer condiciones de límite similares a las de Neumann.

[0184] ∇ denota el operador de gradiente en las tres direcciones y la matriz W_1 es una matriz diagonal que describe las restricciones de suavidad en la distribución de susceptibilidad.

[0185] Por ejemplo, la matriz W_1 se elige como la inversa del gradiente de imagen de magnitud.

[0186] La influencia relativa de este segundo término está controlada por un segundo parámetro β .

[0187] Ambos parámetros α y β son, por lo tanto, escalares que controlan la fuerza relativa de los términos de regularización.

[0188] Por ejemplo, la relación del primer parámetro α al segundo parámetro β está comprendida entre 1 y 3, preferentemente entre 1,5 y 2,5.

[0189] En el resto de la memoria descriptiva, el primer parámetro α es igual a 15 y el segundo parámetro β es igual a 5.

[0190] Para evitar formar explícitamente las matrices C y ∇ , C se interpreta como una multiplicación puntual en el dominio de frecuencia y el operador de gradiente ∇ se realiza mediante convolución [-1,1] en el dominio espacial.

[0191] En tal caso, la ecuación anterior se convierte en minimizar $A \cdot \chi - B$ con:

$$A = C^T W_0^T W_0 C + \alpha^2 M^T M + \beta^2 \nabla^T W_1^T W_1 \nabla$$

$$B = C^T W_0^T W_0 C \cdot B_{int}$$

donde T es la transposición hermitiana de la matriz.

[0192] La solución de este problema de minimización se calculó iterativamente utilizando gradientes conjugados con un alto número de iteraciones.

5

[0193] Por "número alto", se entiende al menos 100 iteraciones por menos de 1000 iteraciones.

[0194] Al final de la etapa de reconstrucción S40, se obtiene el mapa de la figura 19.

10 Ventajas del procedimiento propuesto

[0195] El procedimiento propuesto permite obtener los datos deseados en una sola adquisición de RM. Por lo tanto, el procedimiento es menos invasivo.

15 **[0196]** Por otra parte, el procedimiento propuesto es el primero en permitir cuantificar simultáneamente el contenido de grasa hepática, la composición de ácidos grasos, el tiempo de relajación transversal y la susceptibilidad magnética a partir de una sola adquisición de MR de retención de la respiración.

20 **[0197]** En otras palabras, el procedimiento muestra que la determinación de la susceptibilidad magnética interna es factible en el hígado y que su implementación puede realizarse en una secuencia de imágenes que proporciona la cuantificación del porcentaje de grasa y la composición de ácidos grasos.

[0198] Tal procedimiento es particularmente aplicable a pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico.

25

[0199] Dicho procedimiento se basa en una combinación de técnicas, entre las cuales una separación de grasa-agua basada en modelos y la cuantificación de la composición de FA, la proyección en la técnica de dipolo y la regularización bayesiana de orientación única en el espacio k , incluidos los antecedentes espaciales resueltos iterativamente por gradientes conjugados.

30

[0200] Los experimentos realizados por el Solicitante (véase la sección experimental) muestran que dicho procedimiento es relevante y proporciona un tiempo de cálculo reducido compatible con una observación in vivo.

35 **[0201]** Se debe tener en cuenta que algunas de las técnicas utilizadas en el procedimiento de posprocesamiento se transponen desde otra región de interés, especialmente el cerebro.

[0202] Sin embargo, la transposición es difícil por varios motivos.

40 **[0203]** Las imágenes deben ser compatibles con la apnea para el hígado, lo que no es problemático para el cerebro.

[0204] Además, el tiempo de relajación transversal para el hígado es más corto que para el cerebro, lo que requiere una adquisición específica de las imágenes.

45 **[0205]** Otra dificultad es la presencia de grasa en el hígado en casos patológicos, lo que resulta en una mayor falta de homogeneidad en el campo magnético. Esta dificultad se evita por el hecho de que la etapa de corrección de fase incluida en la tubería de separación de grasa-agua y cuantificación de la composición de ácidos grasos es útil para la cuantificación magnética, ya que proporciona un mapa de falta de homogeneidad B_0 independiente de los efectos de la grasa.

50

[0206] El hecho de que la cavidad abdominal tenga múltiples interfaces aire-tejido e interfaz lípido-tejido también plantea problemas de alto gradiente local en la susceptibilidad (esto da como resultado la complejización de la separación del campo interno y externo).

55 **[0207]** Además, se debe considerar el hecho de que el abdomen es un órgano voluminoso y no homogéneo.

[0208] El procedimiento para el posprocesamiento puede usarse ventajosamente en otros procedimientos, siendo la adaptación a estos procedimientos inmediata.

60 **[0209]** En particular, el procedimiento de posprocesamiento también puede adaptarse para un procedimiento de diagnóstico de una enfermedad relacionada con la obesidad, un procedimiento de identificación de una diana terapéutica para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con la obesidad, un procedimiento de identificación de un biomarcador, siendo el biomarcador un biomarcador de diagnóstico de una enfermedad relacionada con la obesidad, un biomarcador de pronóstico de una enfermedad relacionada con la obesidad o un biomarcador predictivo
65 en respuesta al tratamiento de una enfermedad relacionada con la obesidad y un procedimiento de cribado de un

compuesto útil como probiótico, prebiótico o medicamento, teniendo el compuesto un efecto sobre una diana terapéutica conocida, para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con la obesidad.

5 [0210] Las realizaciones y las realizaciones alternativas consideradas anteriormente en esta invención se pueden combinar para generar nuevas realizaciones de la invención.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

10 [0211] Los experimentos fueron llevados a cabo por un Solicitante y se ilustran en las figuras 20 a 28. Estos experimentos se detallan a continuación.

15 [0212] Uno de los objetivos de este estudio era desarrollar una estrategia multiparamétrica para combinar la cuantificación del contenido de grasa, la composición de ácidos grasos, el tiempo de relajación transversal y la susceptibilidad magnética con una sola adquisición de RM. Se evaluó la viabilidad de diferenciar entre pacientes con esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

Materiales y procedimientos

Pacientes

20

[0213] La resonancia magnética se realizó en 31 pacientes consecutivos con hígado graso no alcohólico comprobado por biopsia. El retraso máximo entre la resonancia magnética y la biopsia fue de dos meses. Once pacientes (5 mujeres, 6 hombres) tenían esteatosis simple y 20 pacientes (3 mujeres, 17 hombres) tenían NASH.

25 *Adquisición de RM*

[0214] Las adquisiciones se realizaron en un sistema Philips Ingenia 3.0 T (Philips, Best, Países Bajos) con 40 mT.m⁻¹ de amplitud de gradiente. Se utilizó una secuencia de eco múltiple de gradiente estropeado 3D (3D T₁ FFE) con codificación de sensibilidad e imágenes paralelas (SENSE), así como una bobina de cuerpo de matriz de fase de 30 32 canales y tecnología de transmisión de radiofrecuencia paralela multitransmisión. Los parámetros de adquisición fueron:

- Ángulo TR/flip igual a 10 ms/3°;
- factores SENSE, 1.5 y 1.8 según la dirección del corte y la fase, respectivamente;
- 35 - 2000 Hz.pixel⁻¹ ancho de banda del receptor y
- 2 medias de señal.

[0215] Los parámetros geométricos fueron:

- 40 - campo de visión, 420 x 380 x 160 mm³;
- matriz de adquisición, 140 x 128 x 20 ((256 x 256 x 40) después de la interpolación).

[0216] Se adquirieron veinte cortes de 8 mm de espesor (40 de 4 mm después de la interpolación) en el plano transversal utilizando ocho ecos: n x 1,15 ms con n = 1,,...,8. La duración total del escaneo fue de 20 s. Las imágenes 45 de fase y magnitud se guardaron sistemáticamente.

Reconstrucción de imágenes

[0217] El procedimiento de reconstrucción se implementó utilizando Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA, 50 EE. UU.) y corresponde a llevar a cabo el procedimiento descrito anteriormente.

Análisis estadístico

[0218] Para todos los sujetos, el hígado fue segmentado manualmente por el usuario a partir de las imágenes 55 nativas de magnitud y la máscara se aplicó en cada mapa paramétrico para derivar los valores medios de fracción de grasa, tiempo de relajación transversal, susceptibilidad magnética, fracciones saturadas, monoinsaturadas y poliinsaturadas.

[0219] La significación estadística de cada parámetro de RMN para discriminar la esteatosis simple y la NASH 60 se evaluó con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Para evaluar el valor diagnóstico del procedimiento para discriminar entre NASH y esteatosis simple, se realizó un análisis de las características operativas del receptor (ROC). Las correlaciones se evaluaron con coeficientes de Spearman no paramétricos. Los valores de p < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

65

RESULTADOS

[0220] Los resultados se pueden encontrar en la Tabla 1 y en las figuras 20 a 28. La Tabla 1 se reproduce a continuación.

5

Tabla 1: Parámetros cuantitativos de RM en pacientes con esteatosis simple y NASH

	Esteatosis simple	NASH	valor de p
Fracción grasa (%)	10 ± 6,3	11,4 ± 6,5	0,20
T₂* (ms)	19,5 ± 4,1	19,6 ± 4,5	0,32
Susceptibilidad (ppm)	0,1 ± 0,08	-0,30 ± 0,30	< 0,001
Ácidos grasos saturados (%)	43,8 ± 4,8	50,5 ± 5,7	< 0,05
Ácidos grasos monoinsaturados (%)	36,8 ± 1,5	35,0 ± 2,2	0,16
Ácidos grasos poliinsaturados (%)	19,4 ± 3,4	14,6 ± 3,8	0,10

[0221] Entre la esteatosis simple y la NASH, la fracción de grasa hepática y T₂* fueron similares (fracción de grasa: 10,0 ± 6,3 % y 11,4 ± 6,5 %; tiempo de relajación transversal: 19,5 ± 4,1 ms y 19,6 ± 4,5 ms en grupos de esteatosis simple y NASH respectivamente). Debido a la falta de sensibilidad, la cuantificación de la composición de ácidos grasos no se puede realizar en pacientes con bajo contenido de grasa hepática (es decir, PDFF < 15 %). El umbral del 15 % corresponde aproximadamente al valor de PDFF que separa entre el grado histológico 1 y el grado 2 de la esteatosis hepática.

[0222] Finalmente, se cuantificó la composición de ácidos grasos en 5 pacientes con esteatosis simple y 5 pacientes con NASH. Sin embargo, a pesar del pequeño número de mediciones en los dos grupos, se observaron diferencias en la composición de ácidos grasos. La fracción de ácidos grasos saturados fue significativamente menor en la esteatosis simple que en la NASH (43,8 ± 4,8 % frente a 50,5 ± 5,7 %; p < 0,05), mientras que la fracción de ácidos grasos poliinsaturados tendió a aumentar (19,4 ± 3,4 % frente a 14,5 ± 3,8 %; p = 0,1). Las fracciones de ácidos grasos monoinsaturados fueron similares en los dos grupos (36,8 ± 1,5 y 35,0 ± 2,2 %; p = 0,16 en los grupos de esteatosis simple y NASH respectivamente).

[0223] Se observó una disminución significativa de la susceptibilidad magnética en pacientes con NASH en relación con pacientes con esteatosis simple (-0,30 ± 0,30 ppm frente a 0,10 ± 0,08 ppm; p < 0,001).

[0224] Dicha disminución aparece al contemplar las figuras 20 a 25. Las figuras son diagramas de cuadros de parámetros cuantitativos de RM en pacientes con esteatosis simple y NASH. Mientras que no se observan variaciones significativas de la fracción de grasa o T₂* entre la esteatosis simple y la NASH, la susceptibilidad magnética disminuye significativamente en la NASH y la fracción de ácidos grasos saturados aumenta significativamente. Las líneas dentro de los cuadros representan la mediana; los límites inferior y superior de los cuadros representan los percentiles 25 y 75 y los bigotes representan los percentiles 10 y 90.

[0225] También se analizaron las posibles relaciones entre el contenido de grasa hepática y la susceptibilidad magnética o T₂*. No se encontró correlación entre la fracción grasa y la susceptibilidad magnética (p = 0,04, [IC del 95 %: -0,33 - 0,39], p = 0,84), así como entre la fracción grasa y T₂* (p = -0,15, [IC del 95 %: -0,48 - 0,23], p = 0,43).

[0226] Esto se ilustra notablemente en las figuras 26 y 27, que muestran la correlación entre el PDFF hepático y la susceptibilidad magnética o T₂* hepática. Se encontró cualquier correlación entre el T₂* hepático y el PDFF, así como entre la susceptibilidad magnética hepática y el PDFF, lo que sugiere que los cambios en la susceptibilidad magnética hepática no están relacionados con el contenido de grasa y que la medición del T₂* no dependía del contenido de grasa.

[0227] Las áreas bajo las curvas ROC de susceptibilidad magnética para distinguir entre esteatosis simple y NASH fueron: 0,91 (95 % CI: 0,79 - 1,03). No se encontró correlación entre la fracción de grasa hepática y la susceptibilidad magnética (r = 0,04, [95 % CI: -0,33 - 0,39], p = 0,84).

[0228] AUROC [Por favor, háganos saber el significado de AUROC] para la susceptibilidad magnética ya que el marcador NASH fue 0,91 (95 % CI: 0,79 - 1,03). Esto es notablemente visible en la figura 28 que muestra la curva característica de funcionamiento del receptor para evaluar el rendimiento de la susceptibilidad magnética en el diagnóstico de NASH.

DISCUSIÓN

[0229] Hasta donde sabemos, somos los primeros en informar un procedimiento para cuantificar simultáneamente el contenido de grasa hepática, la composición de ácidos grasos, el tiempo de relajación transversal y la susceptibilidad magnética a partir de una sola adquisición de RM con retención de la respiración. Nuestros resultados muestran que QSI es factible en el hígado y que su implementación se puede realizar en una secuencia de imágenes que proporciona la cuantificación del porcentaje de grasa y la composición de ácidos grasos. El corto espacio de eco que se necesita para una separación precisa de grasa y agua es útil para la reconstrucción de QSI porque se reducen las envolturas entre ecos. El inconveniente del procedimiento es que la relación fase-ruido no es óptima porque la longitud del tren de eco es más corta que T_2^* . Sin embargo, este efecto está limitado por el alto número de ecos y porque el T_2^* del hígado es corto.

[0230] Como se observa en nuestro estudio, la susceptibilidad magnética es relevante para distinguir entre la esteatosis simple y la NASH. Como se informó anteriormente, la disminución de la susceptibilidad observada en NASH puede estar relacionada con el alto contenido de proteína diamagnética causado por la inflamación y la fibrosis (34, 38, 39). Por el contrario, los cambios de susceptibilidad magnética entre la esteatosis simple y la NASH no pueden estar relacionados con el contenido de grasa hepática porque la fracción de grasa hepática fue similar en la esteatosis simple y la NASH y no se encontró correlación entre la fracción de grasa hepática y la susceptibilidad magnética.

[0231] Con respecto a la composición de ácidos grasos, se han observado cambios entre NASH y esteatosis simple, con un aumento del equilibrio de ácidos grasos saturados a poliinsaturados. Estos resultados están según el resultado informado anteriormente según el cual un agotamiento de ácidos grasos poliinsaturados n-3 y n-6 en NASH en comparación con la esteatosis simple.

[0232] En conclusión, la cuantificación simultánea del contenido de grasa, la composición de ácidos grasos, T_2^* y la susceptibilidad magnética es factible en el hígado y puede proporcionar información multiparamétrica relevante en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico.

LISTA DE ABREVIATURAS

[0233] En la descripción, se usan las siguientes abreviaturas:

- CL: Longitud de cadena
- FA: Ácidos grasos
- FF: Fracción de grasa
- 35 - IRM: Imágenes por resonancia magnética
- MUFA: Ácidos grasos monoinsaturados
- NAFLD: Enfermedad del hígado graso no alcohólico
- NASH: Esteatohepatitis no alcohólica
- NDB: Número de dobles enlaces
- 40 - NMIDB: Número de dobles enlaces interrumpidos por metileno
- PDFF: Fracción de grasa por densidad de protones
- PUFA: Ácidos grasos poliinsaturados
- ROC: Característica operativa del receptor
- ROI: Región de interés
- 45 - SAT: Tejido adiposo subcutáneo
- SFA: Ácidos grasos saturados
- SNR: Relación señal/ruido
- VAT: Tejido adiposo visceral

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento implementado por ordenador para posprocesar imágenes de una región de interés (ROI) del hígado de un sujeto para obtener parámetros determinados, donde las imágenes se adquieren con una técnica de imagen por resonancia magnética, donde la técnica de imagen por resonancia magnética implica ecos sucesivos de una secuencia de ecos multi-gradiente, donde cada imagen asocia a cada píxel de la imagen la amplitud de la señal medida en la técnica de imagen por resonancia magnética y la fase de la señal medida en la técnica de imagen por resonancia magnética, donde el procedimiento de posprocesamiento comprende al menos la etapa de:
- 5
- 10 - obtener en cada imagen el campo magnético heterogéneo, siendo el campo magnético heterogéneo la suma de un campo magnético interno y un campo magnético externo, mediante:
- desenvolver la fase de cada imagen, para obtener imágenes desenvueltas,
 - extraer la fase de primer orden de las imágenes sin envolver,
- 15 - calcular el campo magnético heterogéneo según la fase de primer orden extraída,
- separar el campo magnético interno del campo magnético externo en el campo magnético heterogéneo mediante:
- calcular el campo magnético externo descomponiendo el campo magnético heterogéneo en un campo generado por dipolos fuera de la región de interés (ROI); y
 - restar el campo magnético externo calculado del campo magnético heterogéneo utilizando un procedimiento de proyección sobre campo dipolar, para obtener el campo magnético interno, siendo el mapa reconstruido un parámetro determinado,
 - reconstruir un mapa de la susceptibilidad magnética interna según el campo magnético interno, siendo el mapa reconstruido un parámetro determinado
- 20
- 25
- estando el procedimiento **caracterizado porque** el mapa de la susceptibilidad magnética interna se reconstruye mediante el uso de una estrategia de regularización bayesiana para invertir el campo magnético interno.
- 30 2. Un procedimiento para posprocesar imágenes según la reivindicación 1, donde dicha descomposición del campo magnético heterogéneo comprende usar una proyección en el espacio de Hilbert y minimizar una distancia entre el campo generado por los dipolos fuera de la región de interés y el campo magnético heterogéneo.
3. Un procedimiento para posprocesar imágenes según la reivindicación 2, donde la distancia se considera
- 35 mediante una distribución normal.
4. Un procedimiento para posprocesar imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la estrategia de regularización bayesiana comprende un primer término de regularización que tiene en cuenta la relación señal/ruido de cada imagen.
- 40
5. Un procedimiento para posprocesar imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la estrategia de regularización bayesiana comprende un segundo término de regularización que tiene en cuenta las condiciones de límite de la región de interés.
- 45 6. Un procedimiento para posprocesar imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la estrategia de regularización bayesiana comprende un tercer término de regularización que depende de la inversa del gradiente de imagen de amplitud.
7. Un procedimiento para posprocesar imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde las etapas de separación y reconstrucción de ambas implican una minimización, llevándose a cabo la minimización mediante el uso de una técnica de gradiente conjugado.
- 50
8. Un procedimiento para predecir que un sujeto está en riesgo de padecer una enfermedad relacionada con la obesidad, comprendiendo el procedimiento predecir al menos la etapa de:
- 55
- llevar a cabo las etapas de un procedimiento para el posprocesamiento de imágenes del sujeto, para obtener parámetros determinados, siendo el procedimiento para el posprocesamiento de imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
 - predecir que el sujeto está en riesgo de padecer la enfermedad relacionada con la obesidad según los parámetros
- 60 determinados.
9. Un procedimiento para diagnosticar una enfermedad relacionada con la obesidad, comprendiendo el procedimiento diagnosticar al menos la etapa de:
- 65 - llevar a cabo las etapas de un procedimiento para el posprocesamiento de imágenes del sujeto, para obtener

parámetros determinados, siendo el procedimiento para el posprocesamiento de imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y

- diagnosticar la enfermedad relacionada con la obesidad según los parámetros determinados.

5 10. Un procedimiento para identificar una diana terapéutica para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con la obesidad, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

10 - llevar a cabo las etapas de un procedimiento para el posprocesamiento de imágenes de un primer sujeto, para obtener primeros parámetros determinados, siendo el procedimiento para el posprocesamiento de imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y siendo el primer sujeto un sujeto que padece la enfermedad relacionada con la obesidad,

15 - llevar a cabo las etapas del procedimiento para el posprocesamiento de imágenes de un segundo sujeto, para obtener segundos parámetros determinados, siendo el procedimiento para el posprocesamiento de imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y siendo el segundo sujeto un sujeto que no padece la enfermedad relacionada con la obesidad,

- seleccionar una diana terapéutica según la comparación del primer y segundo parámetros determinados.

20 11. Un procedimiento para identificar un biomarcador, siendo el biomarcador un biomarcador de diagnóstico de una enfermedad relacionada con la obesidad, un biomarcador de pronóstico de una enfermedad relacionada con la obesidad o un biomarcador predictivo en respuesta al tratamiento de una enfermedad relacionada con la obesidad, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

25 - llevar a cabo las etapas de un procedimiento para el posprocesamiento de imágenes de un primer sujeto, para obtener primeros parámetros determinados, siendo el procedimiento para el posprocesamiento de imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y siendo el primer sujeto un sujeto que padece la enfermedad relacionada con la obesidad,

30 - llevar a cabo las etapas del procedimiento para el posprocesamiento de imágenes de un segundo sujeto, para obtener segundos parámetros determinados, siendo el procedimiento para el posprocesamiento de imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y siendo el segundo sujeto un sujeto que no padece la enfermedad relacionada con la obesidad,

- seleccionar un biomarcador según la comparación del primer y segundo parámetros determinados.

35 12. Un procedimiento para seleccionar un compuesto útil como probiótico, prebiótico o medicamento, teniendo el compuesto un efecto sobre una diana terapéutica conocida, para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con la obesidad, comprendiendo el procedimiento las etapas de

40 - llevar a cabo las etapas de un procedimiento para el posprocesamiento de imágenes de un primer sujeto, para obtener primeros parámetros determinados, siendo el procedimiento para el posprocesamiento de imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y siendo el primer sujeto un sujeto que padece la enfermedad relacionada con la obesidad y que ha recibido el compuesto,

45 - llevar a cabo las etapas del procedimiento para el posprocesamiento de imágenes de un segundo sujeto, para obtener segundos parámetros determinados, siendo el procedimiento para el posprocesamiento de imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y siendo el segundo sujeto un sujeto que padece la enfermedad relacionada con la obesidad y que no ha recibido el compuesto,

- seleccionar un compuesto según la comparación del primer y segundo parámetros determinados.

50 13. Un programa informático que comprende instrucciones para llevar a cabo las etapas de un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 cuando dicho programa informático se ejecuta en un dispositivo informático adecuado.

14. Un medio legible por ordenador que tiene codificado en él un programa de ordenador según la reivindicación 13.

55 15. Un dispositivo (10) para analizar una región de interés del hígado de un sujeto, comprendiendo el dispositivo una calculadora (11) adaptada para llevar a cabo un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

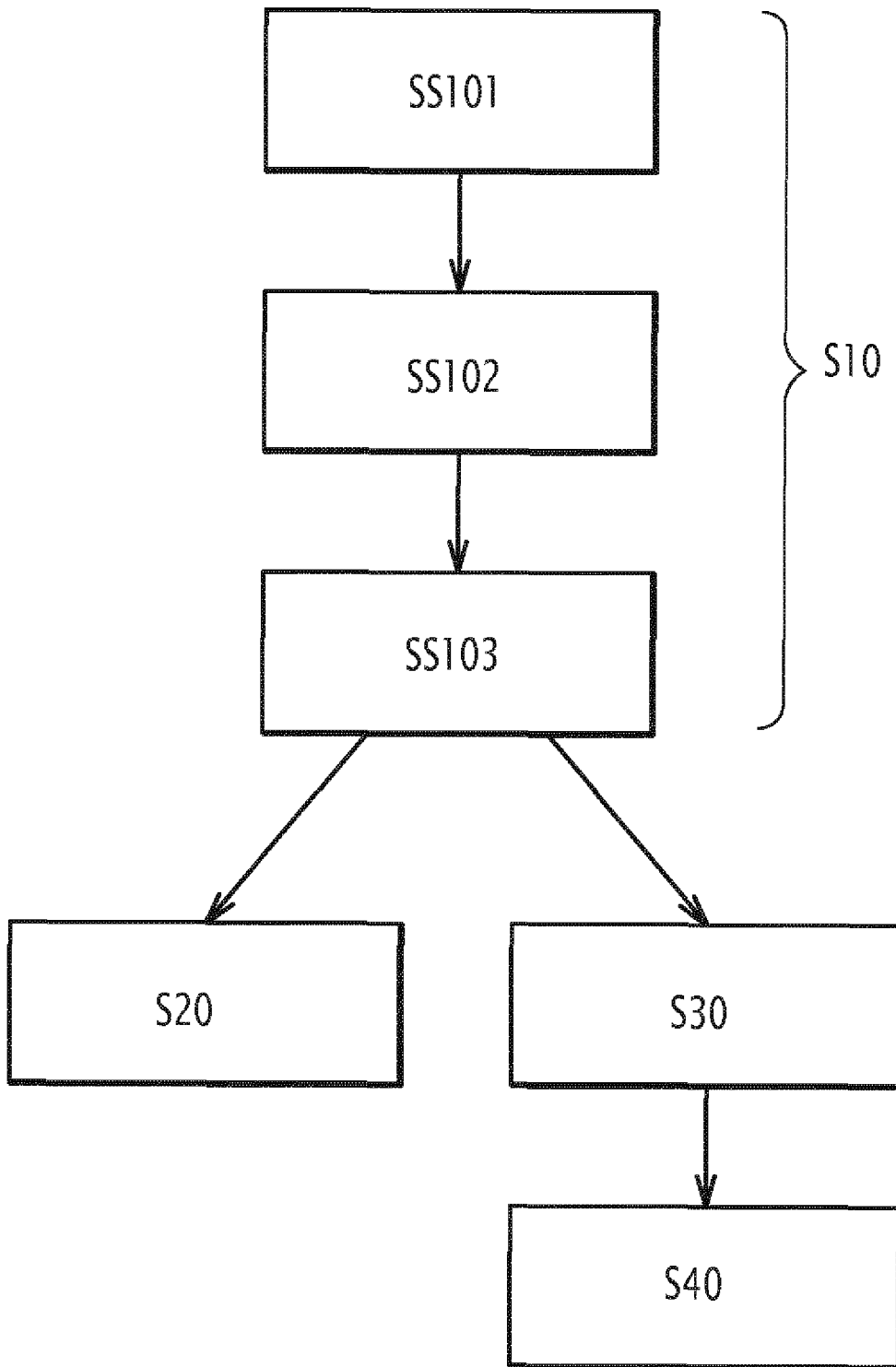


FIG.2

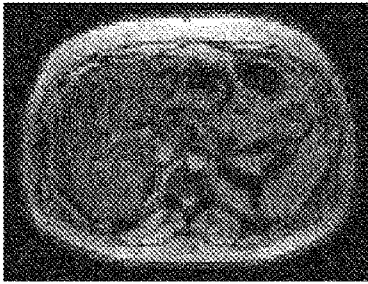


FIG.3

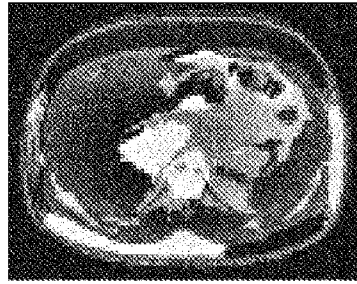


FIG.4

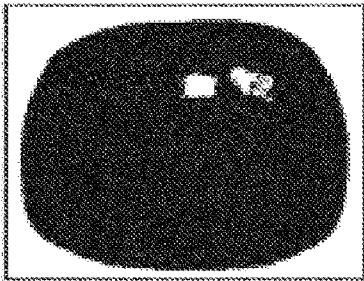


FIG.5

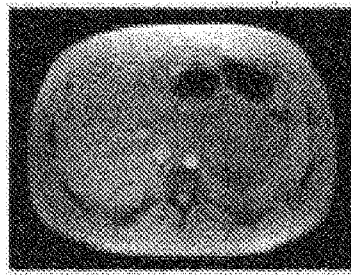


FIG.6

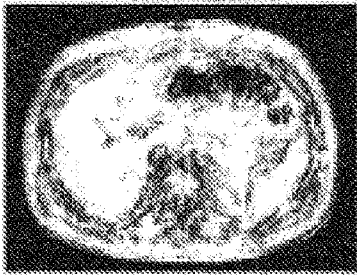


FIG.7

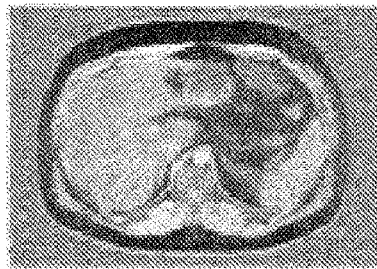


FIG.8

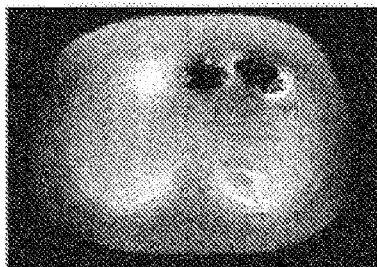


FIG.9



FIG.10



FIG.11

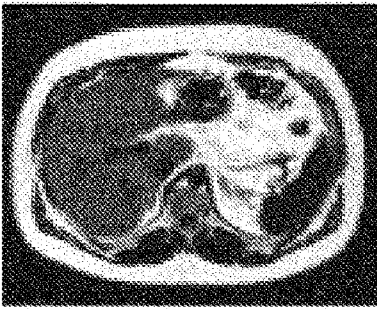


FIG.12

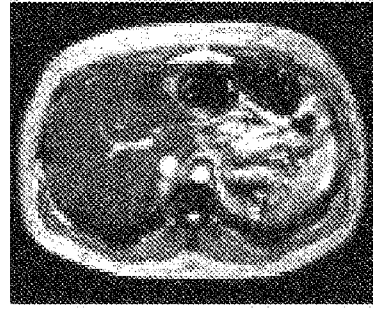


FIG.13

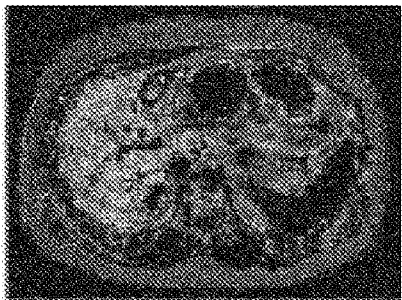


FIG.14

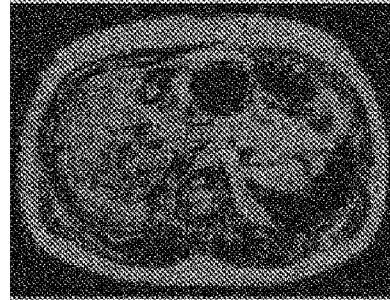


FIG.15

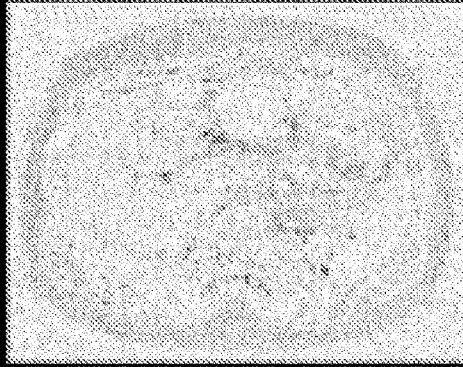


FIG.16

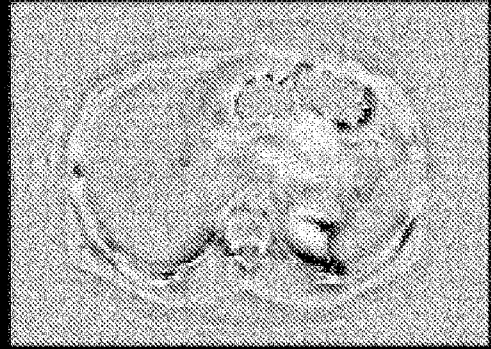


FIG.17

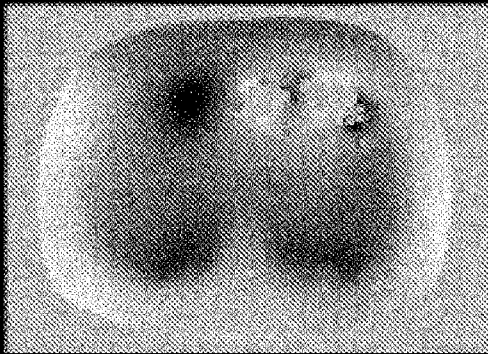


FIG.18



FIG.19

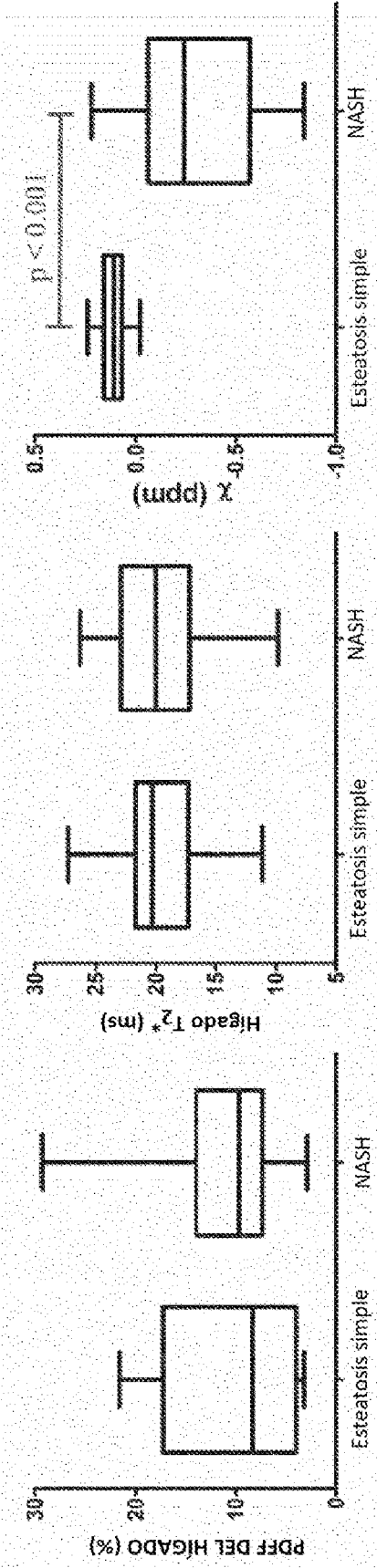


FIG. 20

FIG. 21

FIG. 22

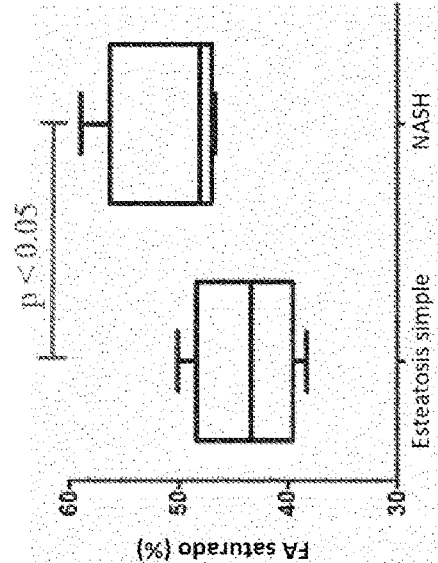


FIG. 23

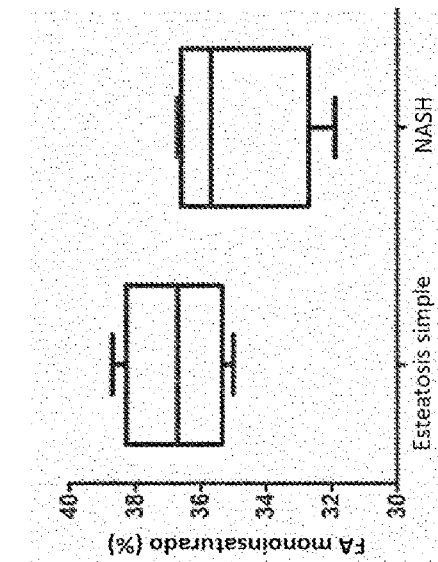


FIG. 24

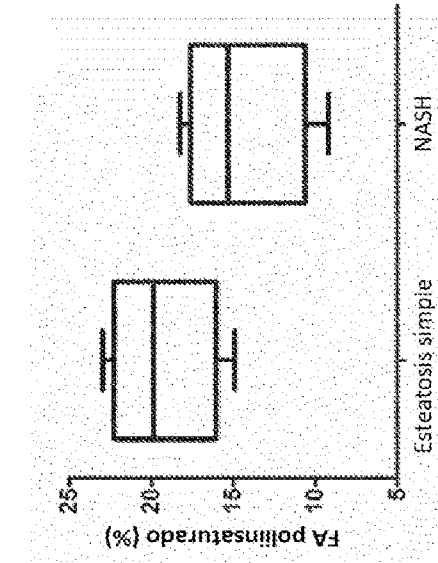


FIG. 25

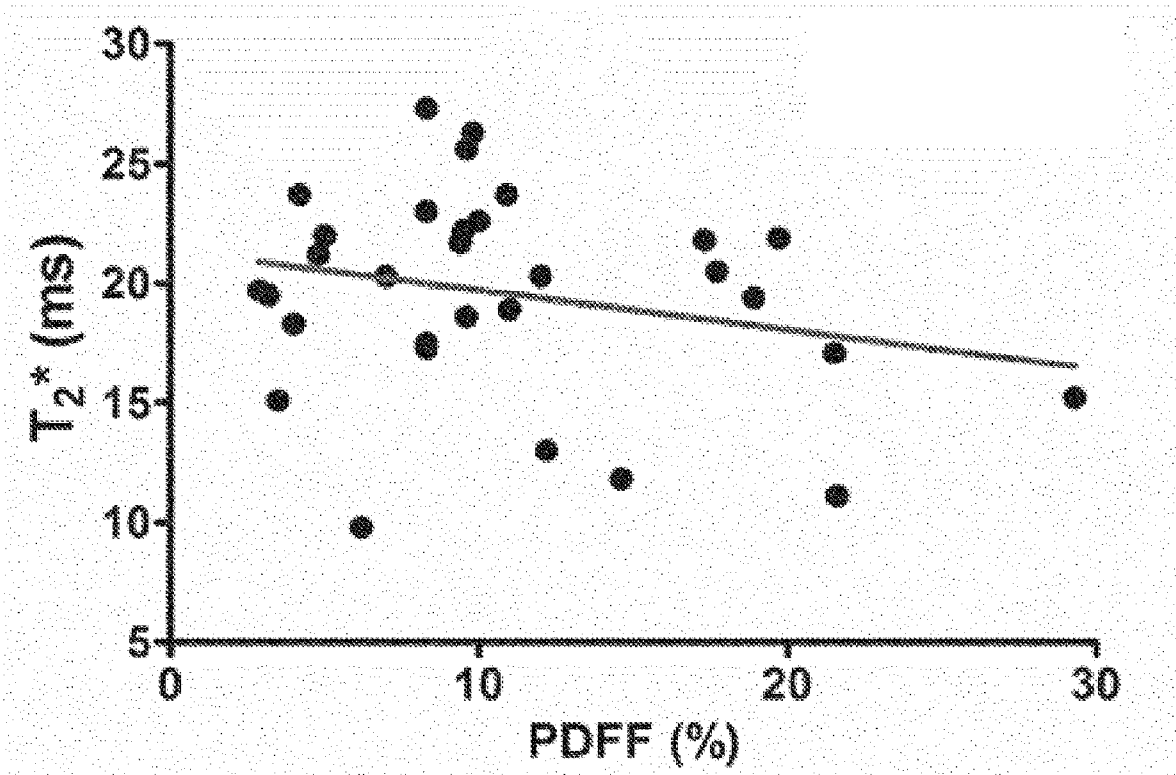


FIG.26

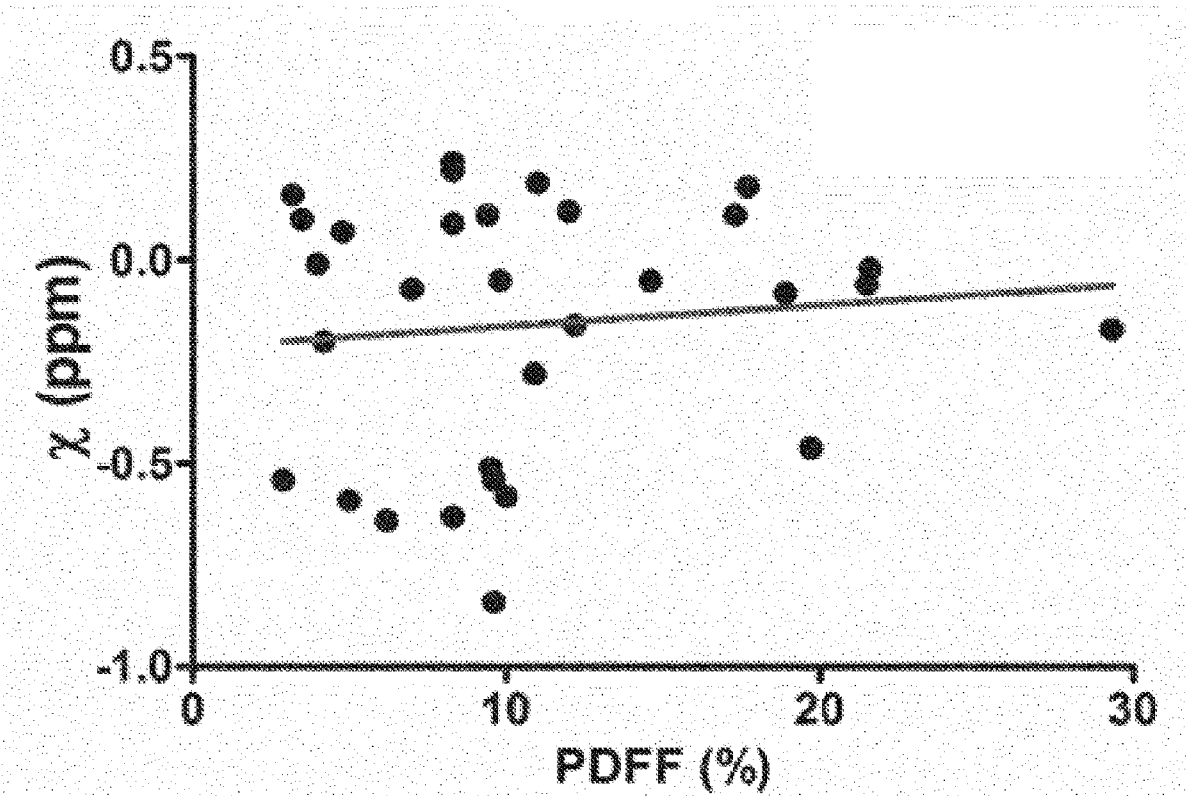


FIG.27

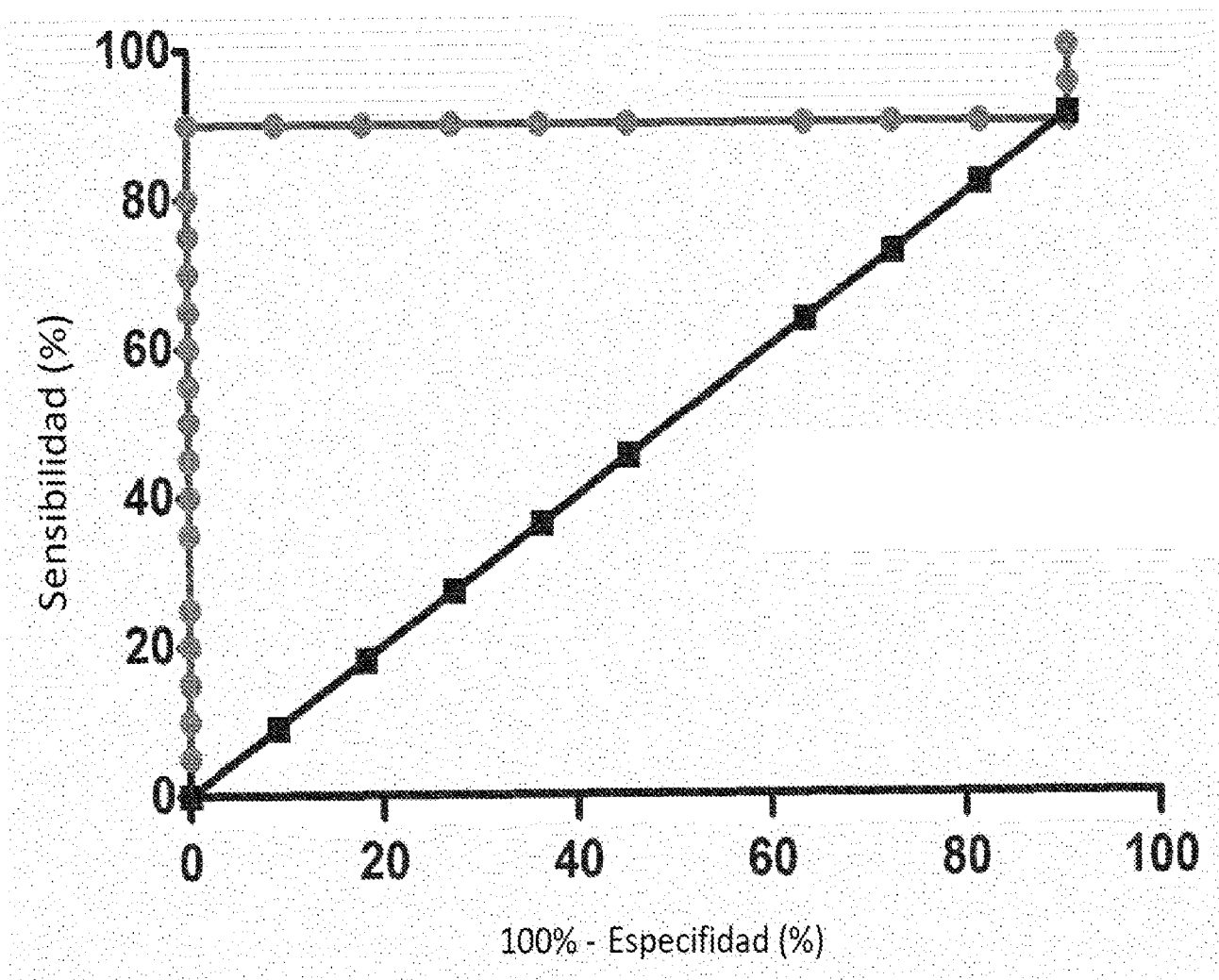


FIG.28