(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 828 728**

(21) Número de solicitud: 201931050

(51) Int. CI.:

A61B 5/055 (2006.01)
A61B 6/03 (2006.01)
G06T 7/00 (2007.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación:

27.11.2019

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

27.05.2021

(71) Solicitantes:

FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA FE DE LA COMUNIDAD VALENCIANA (50.0%)
AVDA. FERNANDO ABRIL MARTORELL, 106
46026 VALENCIA (Valencia) ES;
QUIBIM, S.L. (30.0%) y
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA (20.0%)

(72) Inventor/es:

ALBERICH BAYARRI, Angel;
GARCÍA CASTRO, Fabio;
TEN ESTEVE, Amadeo;
MARTÍ BONMATÍ, Luís y
PÉREZ ANSÓN, María Ángeles

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

(54) Título: **MÉTODO PARA OBTENER UN BIOMARCADOR DE IMAGEN QUE CUANTIFICA LA CALIDAD DE LA ESTRUCTURA TRABECULAR DE LOS HUESOS**

(57) Resumen:

Método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos.

Se divulga un método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos. El método comprende: recuperar (10) unas imágenes trabeculares de alta resolución TC (Tomografía Computarizada) y/o RM (Resonancia Magnética) procedentes de una base de datos de imágenes; pre-procesar (20) y post-procesar (30) las imágenes trabeculares de alta resolución TC y/o RM y obtener (40) el biomarcador de imagen único "QTS". El pre-procesado (20) comprende: calcular la región de interés "ROI"; calcular el mapa de fracción de hueso; eliminar el efecto de volumen parcial; y, binarizar. El post-procesado (30) comprende: la esqueletonización y extracción de las características morfológicas y estructurales. Finalmente, el biomarcador de imagen único "QTS" se define como: QTS=0.7137*Comp1+0.2863*Comp2.

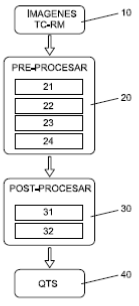


FIG. 1

ES 2 828 728 A1

DESCRIPCIÓN

MÉTODO PARA OBTENER UN BIOMARCADOR DE IMAGEN QUE CUANTIFICA LA CALIDAD DE LA ESTRUCTURA TRABECULAR DE LOS HUESOS

Objeto de la invención

El objeto de la invención es un método que permite obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular, QTS *("Quality of Trabecular Structure")*, a partir de imágenes médicas provenientes de las modalidades de Tomografía Computarizada (TC) y/o Resonancia Magnética (RM) que contengan regiones anatómicas con una significativa presencia de trabécula ósea, generalmente muñeca, vertebras o cabeza femoral.

Antecedentes de la Invención

La técnica más utilizada para el estudio de la Osteoporosis es la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), técnica que proporciona medidas de la densidad mineral ósea (DMO), este método es no-invasivo, preciso y reproducible, pero no proporciona la suficiente información espacial, ni en resolución (no permite apreciar la microestructura trabecular) ni en dimensionalidad (principalmente 2D) como para convertirse en una técnica de diagnóstico completa.

Otras técnicas, como la tomografía computarizada periférica cuantitativa de alta resolución (HR-pQCT) están permitiendo obtener imágenes de muy alta resolución espacial in vivo, llegando incluso a los 80 micrómetros (µm) de tamaño de vóxel isotrópico, pero además de utilizar radiación ionizante, únicamente permiten la adquisición en extremidades distales debido a su reducido tamaño.

La tomografía computarizada (TC) permite valorar tanto la cortical ósea como cierto detalle de la organización trabecular, sin embargo la dosis de radiación requerida no es despreciable y además su resolución espacial máxima proporciona vóxeles de 250 x 250 x 500 µm, que se alejan del detalle requerido para el estudio de la microarquitectura ósea. La Resonancia Magnética (RM) es una técnica de imagen que no utiliza radiación ionizante, con una buena resolución espacial y un elevado contraste entre el hueso y la médula. El uso de la RM para el estudio de los huesos ha

estado tradicionalmente limitado debido a la baja intensidad del tejido óseo en las imágenes de RM. Esta intensidad reducida de señal se debe a la pérdida rápida de la señal producida por el corto tiempo de relajación (250-500μs) del agua que se encuentra en los microporos óseos junto a los cristales de hidroxiapatita (Kuhn et al, 1996). Los equipos modernos de alto campo, como los escáneres de RM de 3 Teslas, equipados con gradientes de alta velocidad y un diseño optimizado de la bobina pueden proporcionar resoluciones espaciales muy altas, en el orden de 100 a 200 micras en las tres direcciones del espacio, manteniendo una relación señal-ruido (SNR) satisfactoria. Varios estudios de RM de alta resolución espacial se han realizado ya in vivo para el estudio de la microarquitectura en humanos (Alberich-Bayarri et al, 2008).

Hoy en día, con el desarrollo que han experimentado los ordenadores y los distintos softwares, el procesado de imagen médica y la simulación computacional se han convertido en herramientas necesarias para la investigación en el campo de la ortopedia y de la mecánica del hueso. En el ámbito de la extracción de biomarcadores de imagen morfológicos, las técnicas de segmentación y de detección de contornos han permitido proporcionar información de un alto valor añadido para la diferenciación de pacientes con Osteoporosis con elevada sensibilidad (Alberich-Bayarri et al, 2010).

En el ámbito del análisis mecánico, la herramienta más usada es el método de los Elementos Finitos (EF) (Burkhart et al., 2013). Este método se viene aplicando al tejido óseo y tejidos blandos para predecir las deformaciones de las estructuras musculoesqueléticas y explorar el estímulo biofísico dentro de los tejidos a nivel celular (Christen et al., 2010; Ascenzi and Reilly, 2011). La contribución del modelado por EF a la comprensión científica de los recambios de las articulaciones se ha revisado extensamente sobre todo en artroplastia total de cadera tanto cementadas como no cementadas (Pérez et al., 2006; Moreo et al. 2007).

Finalmente, la incorporación de modelos de EF para la simulación de procesos biológicos adaptativos abre un importante campo de investigación, permitiendo al científico probar “reglas” o “algoritmos” para el crecimiento de tejidos, adaptación y degeneración (Gómez-Benito et al, 2006). Existen cada vez modelos más complejos, denominados multiescala, que se han desarrollado para unir las distintas escalas (órgano-tejido-célula-molécula) en la simulación de lo que ocurre en el tejido óseo (Hambli, 2011; Barkaoui et al., 2014).

Descripción de la Invención

La presente invención divulga un método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos. Es decir, mediante la presente invención se puede obtener un biomarcador que representa la degeneración de los huesos a partir de imágenes TC y/o RM de un paciente sin intervención ninguna en el propio paciente.

En una forma de realización, el método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos de la presente invención comprende:

- recuperar unas imágenes trabeculares de alta resolución provenientes de una modalidad seleccionada entre Tomografía Computarizada “TC”, Resonancia Magnética “RM” y combinación de “TC” y “RM”, donde las imágenes trabeculares de alta resolución proceden de una base de datos de imágenes médicas, preferiblemente en formato DICOM *(“Digital Imaging and Communications in Medicine*”), con alto contenido de región trabecular;
- pre-procesar las imágenes trabeculares de alta resolución mediante los siguientes sub-pasos:
    - obtener una región de interés “ROI”;
    - calcular un mapa de fracción de hueso;
    - eliminar un efecto de volumen parcial;
    - binarizar;
- post-procesar las imágenes trabeculares de alta resolución mediante los siguientes sub-pasos:
    - esqueletonización; y,
    - extracción de características morfológicas y estructurales;
- obtener un biomarcador de imagen único “QTS”:

$$QTS=0.7137*Comp1+0.2863*Comp2;$$

donde:

$$Comp1=BV/TV_1*BV/TV+TbTh_1*TbTh+TbSp_1*TbSp+TbN_1*TbN+D2D_1*D2D+D3D_1*D3D;$$
$$Comp2=BV/TV_2*BV/TV+TbTh_2*TbTh+TbSp_2*TbSp+TbN_2*TbN+D2D_2*D2D+D3D_2*D3D;$$

con

BV/TV_1=0.255; $TbTh_1$=-0.023; $TbSp_1$=-0.277; TbN_1=0.280; $D2D_1$=0.246; $D3D_1$=0.089;
BV/TV_2=0.331; $TbTh_2$=0.670; $TbSp_2$=0.066; TbN_2=0.123; $D2D_2$=-0.239; $D3D_2$=-0.292;

y,

BV/TV=(BV/TV-media(BV/TV)/desv.std(BV/TV);
TbTh=(TbTh-media (TbTh)/desv.std(TbTh);
TbSp=(TbSp-media(TbSp)/desv.std(TbSp);
TbN=(TbN-media(TbN)/desv.std(TbN);
D2D=(D2D-media(D2D)/desv.std (D2D);
D3D=(D3D-media (D3D)/desv.std(D3D);

y teniendo en cuenta que:

BV/TV: volumen trabecular; TbTh: espesor medio trabecular; TbSp: la separación media entre trabéculas; TbN: número trabecular; D2D: dimensión fractal en 2D; D3D: dimensión fractal en 3D; $NOMBRE_VARIABLE_n$, siendo n=1,2, es el respectivo valor del NOMBRE_VARIABLE para calcular “Comp1” y “Comp2” respectivamente.

Particularmente, las imágenes médicas con alto contenido de región trabecular pueden ser imágenes trabeculares de alta resolución representando una muñeca, una cabeza femoral o una vértebra de un individuo.

En otra forma de realización, el método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos, adicionalmente comprende recuperar las imágenes trabeculares de alta resolución TC, de la base de datos, que cumplan con los siguientes parámetros y sus correspondientes valores:

Parámetro	Valor
kVp	120
Corriente de Tubo (mAs)	<150
Tamaño de “Voxel” [mm]	< 0.3 x 0.3
Grosor de “Slice” [mm]	< 0.3

En otra forma de realización, el método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos, adicionalmente comprende recuperar las imágenes trabeculares de alta resolución RM de la base de

datos. Las imágenes trabeculares de alta resolución RM están generadas por equipos de resonancia magnética con intensidad de campo estático de al menos 3T y bobinas multi-elemento con capacidad de adquisición en paralelo (específicas para la región anatómica que se desee cubrir), y que cumplan con los siguientes parámetros y sus correspondientes valores:

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
Modo de Adquisición	3D	Dirección de Fase	A-P
TR [ms] (1.5T/3.0T)	16	Matriz reconstruida	512x512
TE [ms] (1.5T/3.0T)	5	Ancho de banda [Hz/pix]	220
Ángulo de giro (Flip angle)(º)	25	Factor de imagen paralelo	2
Tamaño de “Voxel” [mm]	<0.3 x 0.3	Número de medias (NSA, NEX)	3
Grosor de “Slice” [mm]	<0.3	Resolución Temporal	-

En otra forma de realización, el primer sub-paso referido al cálculo de la región de interés “ROI” del segundo paso de pre-procesado comprende delimitar una “región de interés” “ROI”, la cual se obtiene detectando las áreas trabeculares. Por su parte, el segundo sub-paso donde se calcula el mapa de fracción de hueso del segundo paso de pre-procesado comprende eliminar las heterogeneidades en la escala de intensidades de la imagen trabecular de alta resolución RM que contiene la ROI delimitada, aplicando un algoritmo de umbral local basado en estadística, el cual, determina el valor de intensidad de la médula en la vecindad de cada vóxel basándose en las estadísticas del vecino más cercano, ajustando el umbral de la imagen trabecular de alta resolución RM y permitiendo escalar la intensidad de los vóxeles parcialmente ocupados por trabécula, produciendo finalmente un mapa de fracción de volumen de hueso. Por su parte, el tercer sub-paso donde se elimina el efecto de volumen parcial comprende dividir cada vóxel en sub-vóxeles, a los cuales se les asigna un valor de intensidad en función del propio vóxel y sus vóxeles vecinos condicionado a que la cantidad de intensidad que debe de conservarse. De forma preferida, cada vóxel se divide en sub-vóxeles iguales (mismo tamaño). Por su parte, el cuarto sub-paso de binarización comprende discretizar en código binario las imágenes trabeculares de alta resolución obtenidas del tercer sub-paso de tal forma

que los vóxeles que representan la trabécula están representados por “1´s” y los vóxeles que representan la médula ósea están representados por “0´s”, aplicando un algoritmo de umbralización bimodal sobre el histograma de un volumen, minimizando la varianza de intensidades intra-clases, obteniéndose un volumen binarizado en 3D compuesto únicamente por “1’s” y “0’s”, representando la trabécula y médula ósea respectivamente. Por su parte el segundo sub-paso de “extracción de características morfológicas y estructurales” comprende:

- calcular, a partir del volumen binarizado, el volumen trabecular “BV/TV” definido como, la fracción o porcentaje entre el número de vóxeles etiquetados como “1’s” y el número total de vóxeles que comprende el volumen binarizado;
- calcular el espesor medio trabecular “TbTh” definido como la media del grosor de todas las trabéculas presentes en el volumen binarizado, para lo cual, se detectan los contornos del volumen binarizado y se realiza una esqueletonización 2D (consistente en erosionar iteravitamente el objeto de modo que los vóxeles de su contorno vayan siendo eliminados sin llegar a romper el objeto) para cada uno de los cortes; posteriormente, mediante el método de la transformada en distancia aplicado a cada punto del esqueleto, se obtiene la mínima distancia de cada punto al contorno y se multiplica por dos, para que represente el espesor de la trabécula en cada punto del esqueleto; finalmente, se promedia, sumando todas las distancias almacenadas en cada punto del esqueleto y se divide por el número de puntos que contiene el esqueleto obteniendo el espesor medio trabecular “TbTh”;
- calcular la separación media entre trabéculas “TbSp” para lo cual, se repiten los dos pasos anteriores, pero partiendo de un volumen binarizado invertido;
- calcular el número trabecular “TbN” mediante la siguiente ecuación:

$$TbN = \frac{BV/TV}{TbTh} \qquad \text{(ecuación 1)}$$

- calcular la dimensión fractal 2D “D2D”, para lo cual:
  - obtener el contorno de la superficie a caracterizar;
  - aplicar un mallado inicial a la superficie a caracterizar, donde cada una de las parcelas contiene contorno;
  - reducir el tamaño de cada lado de parcela a la mitad;
  - repetir la reducción del tamaño de la matriz iterativamente hasta alcanzar el tamaño del píxel;

- resolver la ecuación:

$$\log(N) = -D^{2D} \cdot \log(\lambda) + k \qquad \text{(ecuación 2)}$$

donde la ecuación 2 representa la relación entre el número de parcelas “N” correspondientes a un tamaño “λ”, la dimensión fractal 2D “D2D” y una constante de proporcionalidad;

- calcular la dimensión fractal 3D “D3D”, para lo cual:
  - obtener volumen 3D a caracterizar;
  - aplicar un mallado de cubos inicial sobre la superficie a caracterizar;
  - reducir el tamaño de los cubos iterativamente hasta alcanzar el tamaño del vóxel;
  - resolver la ecuación:

$$\log(N) = -D^{3D} \cdot \log(\lambda) + k \qquad \text{(ecuación 3)}$$

En resumen, para cada estudio, se lleva a cabo una valoración de calidad de hueso, y los parámetros extraídos (BV/TV, TbTh, TbSp, TbN, D2D y D3D). Por tanto, para N estudios analizados, se obtienen sus correspondientes valoraciones de calidad de hueso y sus parámetros extraídos (BV/TV, TbTh, TbSp, TbN, D2D y D3D). El método de la presente invención, por tanto, tiene como objetivo tener únicamente un parámetro (“QTS”) que se correlacione con la valoración de calidad de hueso en lugar de tener seis parámetros (BV/TV, TbTh, TbSp, TbN, D2D y D3D). Para ello, mediante un análisis de componentes principales, se encuentra que la información que aportan los seis parámetros extraídos de cada estudio, se puede expresar únicamente con dos parámetros “Comp1” y “Comp2”, multiplicados cada uno de ellos por un coeficiente (0.7137 y 0.2863). Cada uno de estos nuevos parámetros, “Comp1” y “Comp2” surgen como una combinación lineal de los seis parámetros extraídos. Es decir, si se multiplica BV/TV por un valor en concreto / coeficiente + TbTh por otro valor en concreto / coeficiente + TbSp por otro valor en concreto / coeficiente +TbN por otro valor en concreto / coeficiente + D2D por otro valor en concreto / coeficiente + D3D por otro valor en concreto / coeficiente se obtiene Comp1. A esos coeficientes, en la presente invención, se les ha nombrado como “nombre del parametro1”. Es decir, BV/TV1, TbTh1, TbSp1, TbN1, D2D1, D3D1. Del mismo modo, pero con otros coeficientes se obtiene el parámetro “Comp2”. Multiplicando los parámetros “Comp1” y “Comp2” por sus respectivos coeficientes y sumando el resultado de ambas multiplicaciones, se obtiene la calidad del hueso trabecular “QTS”.

Breve descripción de las Figuras

La figura 1 muestra un diagrama de flujo de los pasos del método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos de la presente invención.

La figura 2(a) muestra dentro del paso de pre-procesar las imágenes de alta resolución TC y/o RM recuperadas, sobre la región de interés “ROI”, la cual contiene exclusivamente trabécula (oscuro) y médula ósea (brillante);

La figura 2(b) muestra dentro del paso de pre-procesar las imágenes de alta resolución TC y/o RM recuperadas, el cálculo del mapa de fracción de hueso tras la corrección de heterogeneidades, donde la intensidad del vóxel es proporcional a la cantidad de hueso contenida en el vóxel.

La figura 2(c) muestra dentro del paso de pre-procesar las imágenes de alta resolución TC y/o RM recuperadas, una imagen interpolada tras incrementar la resolución para eliminar los efectos de volumen parcial;

La figura 2(d) muestra dentro del paso de pre-procesar las imágenes de alta resolución TC y/o RM recuperadas, la discretización binaria, donde los vóxeles han sido clasificados en trabécula (blanco) y en médula (negro).

La figura 3 muestra dentro del paso de post-procesar las imágenes trabeculares de alta resolución TC y/o RM recuperadas, el resultado de la “esqueletonización”, línea más fina que preserva la conectividad y forma de un objeto sin llegar a romperlo superpuesto sobre el contorno de la trabécula.

La figura 4 muestra el diagrama de obtención del espesor trabecular a partir de un volumen binarizado.

La figura 5 muestra el proceso descrito para el cálculo de la dimensión fractal 2D, donde: (a) muestra los contornos de las trabéculas sobre la superficie a caracterizar; (b) muestra un mallado inicial de la superficie; (c) tras reducir el tamaño de cada lado de parcela a la mitad, se encuentran seis parcelas que no contienen ningún contorno; y, (d) reduciendo de nuevo el lado de cada parcela a la mitad aparecen múltiples parcelas que no contienen contorno.

Descripción de una forma de realización

A continuación, se describen las formas de realización de la invención en relación con las figuras.

En la figura 1 se muestra el método de la presente invención, donde se muestran los diferentes pasos necesarios para la obtención del biomarcador de imagen QTS (*Quality of Trabecular Structure*).

Inicialmente, se trata de recuperar imágenes de una base de datos de imágenes médicas, preferiblemente en formato DICOM. Actualmente, las imágenes tomadas por los dispositivos médicos se archivan y transmiten a través del "PACS" que son las siglas anglosajonas de "*Picture Archiving and communication system*". El PACS es un sistema computarizado para el archivado digital de imágenes médicas (medicina nuclear, tomografía computada, ecografía, mamografía...) y para la transmisión de éstas a estaciones de visualización dedicadas o entre éstas a través de una red informática. Por tanto, el primer paso del método **10** es la recuperación de imágenes de alta resolución TC (Tomografía Computarizada) y RM (Resonancia Magnética) de la base de datos de imágenes médicas.

Las imágenes en alta resolución TC deben de cumplir con unos parámetros mínimos que son los que se muestran en la siguiente tabla (Tabla 1).

Tabla 1:

kVp	120
Corriente de Tubo (mAs)	<150
Tamaño de "Voxel" [mm]	< 0.3 x 0.3
Grosor de "Slice" [mm]	< 0.3

Las imágenes en alta resolución RM deben de cumplir con unos parámetros mínimos que son los que se muestran en la siguiente tabla (Tabla 2). Las imágenes en alta resolución RM deberán haber sido generadas por equipos de resonancia magnética de uso clínico con intensidad de campo estático igual o superior a 3T y bobinas multi-elemento con capacidad de adquisición en paralelo específicas para la región anatómica que se desee cubrir.

Tabla 2:

Modo de Adquisición	3D	Dirección de Fase	A-P
TR [ms] (1.5T/3.0T)	16	Matriz reconstruida	512x512
TE [ms] (1.5T/3.0T)	5	Ancho de banda [Hz/pix]	220
Ángulo de giro (Flip angle)(º)	25	Factor de imagen paralelo	2
Tamaño de “Voxel” [mm]	<0.3 x 0.3	Número de medias (NSA, NEX)	3
Grosor de “Slice” [mm]	<0.3	Resolución Temporal	-

De forma preferida, las imágenes de alta resolución TC y RM deben contener la mayor cantidad de trabécula. La mayor cantidad de trabécula se concentra en las regiones indicadas en la Tabla 3.

Tabla 3:

Muñeca	Nivel de la metáfisis distal del radio
Cabeza Femoral	Metáfisis, cabeza y cuello femoral
Vertebra	Cuerpo de la vertebra

Una vez se han recuperado **10** las imágenes de alta resolución TC y RM, se aplica un pre-procesado **20** y un post-procesado **30** que se explican a continuación.

Por tanto, el segundo paso del método de la presente invención es pre-procesar **20** las imágenes de alta resolución TC y/o RM recuperadas. Este segundo paso del método comprende a su vez cuatro sub-pasos que se enumeran a continuación:

- Obtener **21** la región de interés “ROI” (Figura 2a);
- Calcular **22** el mapa de fracción de hueso (Figura 2b);
- Eliminar **23** el efecto de volumen parcial (Figura 2c);
- Binarizar **24** (Figura 2d).

El primer sub-paso **21** donde se obtiene la región de interés “ROI” (Figura 2a) del segundo paso, pre-procesado **20**, consiste en la delimitación de la “región de interés” “ROI”, la cual deberá de contener únicamente volumen trabecular. Para calcular el volumen trabecular es necesario calcular el contorno de la trabécula. Para calcular el contorno de la trabécula, se delinea el contorno interno del hueso cortical. El contorno interno del hueso cortical se obtiene detectando las áreas en las que se observa una gran variación de intensidad para esos mismos vóxeles en cortes adyacentes.

El segundo sub-paso **22** donde se calcula el mapa de fracción de hueso (Figura 2b) del segundo paso, pre-procesado **20**, consiste en la eliminación de las heterogeneidades en la escala de intensidades de la imagen de RM que contiene la ROI delimitada. Debido a la alta resolución de las imágenes RM, ligeras modulaciones de intensidad aparecen producidas por pequeñas inhomogeneidades del campo local en RM. Esto implica que, vóxeles pertenecientes a la misma clase ubicados en regiones diferentes del volumen, puedan ser clasificados en clases diferentes por presentar diferentes intensidades de señal, produciendo una detección errónea de la trabécula ósea en el sub-paso posterior de binarización. Para corregirlo, se aplica un algoritmo de umbral local basado en estadística, el cual, determina el valor de intensidad de la médula en la vecindad de cada vóxel basándose en las estadísticas del vecino más cercano. De este modo se ajusta el umbral de la imagen y permite escalar la intensidad de los vóxeles parcialmente ocupados por trabécula, produciendo finalmente un mapa de fracción de volumen de hueso. Este paso no es necesario en el caso de imágenes de TC.

El tercer sub-paso **23** donde se elimina el efecto de volumen parcial (Figura 2c) consiste en dividir cada vóxel en sub-vóxeles, a los cuales se les asigna un valor de intensidad en función del propio vóxel y sus vecinos, bajo la asunción que la cantidad de intensidad debe de conservarse. El efecto del volumen parcial se muestra como un emborronamiento en las imágenes el cual es producido como consecuencia de la variación espacial de la muestra, la cual es comparable en magnitud a la de la resolución empleada durante la toma de imágenes de alta resolución TC y RM. La utilización de una resolución del mismo orden o superior que la estructura que se desea adquirir junto con una baja relación señal/ruido debido a la alta resolución, produce que la intensidad de cada vóxel represente la fracción de hueso contenida en el propio hueso, por lo que el tercer sub-paso descrito incrementa la resolución espacial reconstruida. De forma preferida, se divide cada voxel en 8 sub-vóxeles, a los cuales se les asigna un valor de intensidad en función del propio vóxel y sus vecinos,

bajo la asunción que la cantidad de intensidad debe de conservarse. El incremento de resolución tras este sub-paso tiene como resultado un volumen filtrado y con vóxeles isométricos (si el vóxel original ya era isométrico; de lo contrario los vóxeles no serían isométricos), los cuales indican con un nivel de intensidad, la fracción de hueso que les ocupa. Hay que tener en cuenta que si un vóxel se divide en 8 sub-vóxeles, cada uno de ellos tendrá de tamaño la mitad que el original en cada una de sus tres dimensiones espaciales.

El cuarto sub-paso **24** de binarización (Figura 2d) consiste en discretizar en código binario las imágenes de alta resolución obtenidas del tercer sub-paso de tal forma que los vóxeles que representan la trabécula están representados por “1´s” y los vóxeles que representan la médula ósea están representados por “0´s”. Es decir, aplica un método de umbralización bimodal basado en minimización de varianza intraclase, para seleccionar únicamente aquellos vóxeles correspondientes a la trabécula ósea. El método es implementado sobre el histograma del volumen 3D, minimizando la varianza de intensidades intra-clases, lo cual maximiza la varianza entre clases. El resultado es un volumen lógico 3D compuesto únicamente por “1’s” y “0’s”, representando la trabécula y médula ósea respectivamente. El volumen lógico 3D compuesto únicamente por “1’s” y “0’s” se denomina “volumen binarizado”.

Después del pre-procesado **20**, se aplica el post-procesado **30**. Por tanto, el tercer paso del método de la presente invención es post-procesar **30** las imágenes de alta resolución TC y/o RM recuperadas.

Este tercer paso **30** del método comprende a su vez dos sub-pasos que se enumeran a continuación:

- Esqueletonización **31**; y,
- Extracción de características morfológicas y estructurales **32**.

El primer sub-paso **31** de “esqueletonización” tiene por objetivo producir la estructura interior de mínimo espesor conectada de un objeto, preservando su topología y manteniendo la forma del objeto lo máximo posible. La esqueletonización, ver figura 3, consiste en erosionar iterativamente el objeto de modo que los vóxeles de su contorno vayan siendo eliminados sin llegar a romper el objeto. La figura 3 muestra el esqueleto **311**, línea más fina que preserva la conectividad y forma de un objeto sin llegar a romperlo. La figura 3 también muestra el contorno **312** que rodea al esqueleto.

El segundo sub-paso **32** de “extracción de características morfológicas y estructurales” sirve para caracterizar estructuralmente la trabécula ósea. La caracterización estructural de la trabécula ósea viene determinada en gran medida por la extracción del volumen trabecular o porcentaje de volumen de hueso respecto el volumen total bajo análisis (BV/TV, “*Bone Volume to Total Volume”*) y otros parámetros morfológicos como el espesor medio trabecular (TbTh, “*Trabecular Thickness”*), la separación media entre trabéculas (TbSp, “*Trabecular Separation”*) o tamaño de poro trabecular y el número trabecular (TbN, “*Trabecular Number”*) o índice trabecular. El volumen trabecular BV/TV es obtenido como, la fracción o porcentaje entre el número de vóxeles etiquetados como “1’s”, en el volumen lógico obtenido del paso anterior, y el número total vóxeles que comprende el volumen lógico. El espesor medio trabecular TbTh representa la media del grosor de todas las trabéculas presentes en el volumen. El proceso de obtención del espesor medio trabecular, queda esquematizado en la figura 4. Para ello, partiendo del volumen binarizado 321, se detectan los contornos 322 y se realiza una esqueletonización 2D 323 para cada uno de los cortes. Posteriormente, se aplica el método de la transformada en distancia 324 a todo el corte, y esta transformada se multiplica por el esqueleto, obteniendo así la mínima distancia de cada punto al contorno 325. Multiplicando esta distancia mínima por dos, obtenemos en cada punto del esqueleto el espesor trabecular para ese punto. Finalmente sumando el espesor trabecular obtenido para cada punto del esqueleto y dividiéndolo entre el número de vóxeles que componen el esqueleto, se obtiene el espesor medio trabecular. La separación media entre trabéculas TbSp viene determinada por el tamaño de poros, o espesor medio de la médula ósea presente entre trabéculas, por lo que su proceso de obtención es complementario al del espesor medio trabecular. Para su obtención, se invierte el volumen binarizado y se aplica el proceso anterior. El número trabecular TbN ofrece una idea del número de trabéculas presentes en el volumen, por lo que, para su obtención, se establece la ratio entre el volumen de trabécula presente en el volumen y el espesor medio trabecular, por medio de la ecuación 1:

$$TbN = \frac{BV/TV}{TbTh} \qquad \text{(ecuación 1)}$$

La caracterización fractal de estructuras permite cuantificar las irregularidades espaciales de la formación de estructuras complejas, presentando una significante correlación con su resistencia a la fractura y la dirección de propagación de las grietas, siendo por tanto, importante su obtención para la determinación de la calidad ósea

trabecular. En el presente método, se han implementado un enfoque 2D y 3D para la caracterización in vivo de la estructura trabecular. Para el enfoque 2D, se utiliza un algoritmo convencional de conteo de cuadros o parcelas el cual consiste en primer lugar, en la obtención del contorno de la estructura, corte a corte, posteriormente cada corte se divide en parcelas más pequeñas en cada iteración, recogiendo en un vector el número de pacerlas que contiene contorno para cada iteración, tal y como se muestra en la figura 5. La figura 5 muestra el proceso descrito para el cálculo de la dimensión fractal 2D, en primer lugar (figura 5a) se obtiene el contorno **3251** de la superficie a caracterizar. Posteriormente, se realiza un mallado **3252** inicial de la superficie (figura 5b), donde cada una de las parcelas contiene contorno. Tras reducir **3253** el tamaño de cada lado de parcela a la mitad (figura 5c), se encuentran seis parcelas que no contienen ningún contorno. Reduciendo **3254** de nuevo el lado de cada parcela a la mitad (figura 5d) aparecen múltiples parcelas que no contienen contorno.

Finalmente, utilizando un ajuste por mínimos cuadrados, se obtiene el valor de la dimensión fractal 2D **325** siguiendo la ecuación 2:

$$\log(N) = -D^{2D} \cdot \log(\lambda) + k \qquad \text{(ecuación 2)}$$

La ecuación 2 representa la relación entre el número de parcelas (N) correspondientes a un tamaño (λ), dimensión fractal 2D y una constante de proporcionalidad.

La misma metodología de análisis para el cálculo de la dimensión fractal 2D se ha extrapolado a la dimensión fractal 3D por medio del conteo de cubos en este caso. El número de cubos que contienen trabécula se almacenan en un vector para finalmente mediante el método de ajuste por mínimos cuadrados despejar la dimensión fractal 3D.

Con los pasos anteriormente descritos de obtienen los valores BV/TV, TbTh, TbSp, TbN, D2D (dimensión fractal en 2D) y D3D (dimensión fractal en 3D) de una estudio de TC y/o RM de las regiones indicadas en la tabla 3. Con el fin de obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular “QTS”, se aplica un análisis multivariante de componentes principales sobre el conjunto de parámetros extraídos para un conjunto de N estudios analizados de la misma región (“ROI”). El objetivo del cual es reducir la dimensionalidad del conjunto de parámetros extraídos (BV/TV, TbTh, TbSp, TbN, D2D y D3D) a un único parámetro que cuantifica

la calidad de la estructura trabecular denominado en el presente invención como “QTS”.

Por tanto, el último paso del método se realiza tras extraer los parámetros anteriores (BV/TV, TbTh, TbSp, TbN, D2D y D3D) de una muestra de N estudios.

Para ello, en primer lugar, se normalizan y centran los parámetros extraídos anteriormente, mediante la substracción del valor medio (expresado matemáticamente como “media(X)”) y la división por la desviación estándar (expresado matemáticamente como “desv.std(X)”) de cada parámetro.

BV/TV=(BV/TV-media(BV/TV)/desv.std(BV/TV);
TbTh=(TbTh-media (TbTh)/desv.std(TbTh);
TbSp=(TbSp-media(TbSp)/desv.std(TbSp);
TbN=(TbN-media(TbN)/desv.std(TbN);
D2D=(D2D-media(D2D)/desv.std (D2D);
D3D=(D3D-media (D3D)/desv.std(D3D);

Tras normalizar los parámetros, mediante el estudio de la matriz de correlación de los parámetros anteriores, se obtienen dos componentes o factores principales, a los que se han denominado “Comp1” y “Comp2”, de modo que “Comp1” recoge la mayor proporción de variabilidad original y “Comp2” la máxima variabilidad posible no recogida por “Comp1”. Cada uno de estos factores principales, es expresado como combinación lineal de los parámetros originales con peso $NOMBRE_VARIABLE_n$, siendo n=1,2 para “Comp1” y “Comp2” respectivamente, tal y como muestra la siguiente expresión.

$Comp1=BV/TV_1*BV/TV+TbTh_1*TbTh+TbSp_1*TbSp+TbN_1*TbN+D2D_1*D2D+D3D_1*D3D;$
$Comp2=BV/TV_2*BV/TV+TbTh_2*TbTh+TbSp_2*TbSp+TbN_2*TbN+D2D_2*D2D+D3D_2*D3D;$

con

$BV/TV_1=0.255;$
$TbTh_1=-0.023;$
$TbSp_1=-0.277;$
$TbN_1=0.280;$
$D2D_1=0.246;$
$D3D_1=0.089;$

BV/TV_2=0.331;

$TbTh_2$=0.670;

$TbSp_2$=0.066;

TbN_2=0.123;

$D2D_2$=-0.239;

$D3D_2$=-0.292;

Los valores antes indicados para cada uno de los coeficientes pueden variar en poblaciones significativamente diferentes, incluso podrían sufrir leves variaciones conforme se fuera ampliando la muestra del estudio.

Finalmente, el biomarcador de imagen único que expresa la calidad del hueso trabecular “QTS” es obtenido mediante la expresión final:

QTS=0.7137*Comp1+0.2863*Comp2;

REIVINDICACIONES

1.- Método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos, caracterizado porque comprende:

- recuperar (10) unas imágenes trabeculares de alta resolución provenientes de una modalidad seleccionada entre Tomografía Computarizada “TC”, Resonancia Magnética “RM” y combinación de “TC” y “RM”, donde las imágenes trabeculares de alta resolución proceden de una base de datos de imágenes médicas con alto contenido de región trabecular;
- pre-procesar (20) las imágenes trabeculares de alta resolución mediante los siguientes sub-pasos:
  - obtener una región de interés “ROI” (21);
  - calcular un mapa de fracción de hueso (22);
  - eliminar un efecto de volumen parcial (23);
  - binarizar (24);
- post-procesar (30) las imágenes trabeculares de alta resolución mediante los siguientes sub-pasos:
  - esqueletonización (31); y,
  - extracción de características morfológicas y estructurales (32);
- obtener (40) un biomarcador de imagen único “QTS”:

$$QTS=0.7137*Comp1+0.2863*Comp2;$$

donde:

$$Comp1=BV/TV_1*BV/TV+TbTh_1*TbTh+TbSp_1*TbSp+TbN_1*TbN+D2D_1*D2D+D3D_1*D3D;$$
$$Comp2=BV/TV_2*BV/TV+TbTh_2*TbTh+TbSp_2*TbSp+TbN_2*TbN+D2D_2*D2D+D3D_2*D3D;$$

con

$$BV/TV_1=0.255;\ TbTh_1=-0.023;\ TbSp_1=-0.277;\ TbN_1=0.280;\ D2D_1=0.246;\ D3D_1=0.089;$$
$$BV/TV_2=0.331;\ TbTh_2=0.670;\ TbSp_2=0.066;\ TbN_2=0.123;\ D2D_2=-0.239;\ D3D_2=-0.292;$$

y,

$$BV/TV=(BV/TV-media(BV/TV)/desv.std(BV/TV);$$
$$TbTh=(TbTh-media\ (TbTh)/desv.std(TbTh);$$
$$TbSp=(TbSp-media(TbSp)/desv.std(TbSp);$$
$$TbN=(TbN-media(TbN)/desv.std(TbN);$$
$$D2D=(D2D-media(D2D)/desv.std\ (D2D);$$

D3D=(D3D-media (D3D)/desv.std(D3D);

y teniendo en cuenta que:

BV/TV: volumen trabecular; TbTh: espesor medio trabecular; TbSp: la separación media entre trabéculas; TbN: número trabecular; D2D: dimensión fractal en 2D; D3D: dimensión fractal en 3D; $NOMBRE_VARIABLE_n$, siendo n=1,2, es el respectivo valor del NOMBRE_VARIABLE para calcular “Comp1” y “Comp2” respectivamente.

2.- Método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos, según la reivindicación 1, caracterizado porque adicionalmente comprende recuperar las imágenes trabeculares de alta resolución TC con los siguientes parámetros y sus correspondientes valores:

Parámetro	Valor
kVp	120
Corriente de Tubo (mAs)	<150
Tamaño de “Voxel” [mm]	< 0.3 x 0.3
Grosor de “Slice” [mm]	< 0.3

3.- Método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque adicionalmente comprende recuperar las imágenes trabeculares de alta resolución RM por equipos de resonancia magnética con intensidad de campo estático de al menos 3T y bobinas multi-elemento con capacidad de adquisición en paralelo, y que cumplan con los siguientes parámetros y sus correspondientes valores:

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
Modo de Adquisición	3D	Dirección de Fase	A-P
TR [ms] (1.5T/3.0T)	16	Matriz reconstruida	512x512
TE [ms] (1.5T/3.0T)	5	Ancho de banda [Hz/pix]	220
Ángulo de giro (Flip angle)(º)	25	Factor de imagen paralelo	2
Tamaño de “Voxel” [mm]	<0.3 x 0.3	Número de medias (NSA, NEX)	3
Grosor de “Slice” [mm]	<0.3	Resolución Temporal	-

4.- Método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos, según la reivindicación 1, caracterizado porque las imágenes médicas con alto contenido de región trabecular representan una muñeca, una cabeza femoral o una vértebra de un individuo.

5.- Método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos, según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, caracterizado porque el primer sub-paso (21) referido al cálculo de la región de interés “ROI” del segundo paso (20) de pre-procesado comprende delimitar una “región de interés” “ROI”, la cual se obtiene detectando las áreas trabeculares.

6.- Método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos, según la reivindicación 5, caracterizado porque el segundo sub-paso (22) donde se calcula el mapa de fracción de hueso del segundo paso de pre-procesado (20) comprende eliminar unas heterogeneidades en la escala de intensidades de la imagen trabecular de alta resolución RM que contiene a la ROI delimitada, aplicando un algoritmo de umbral local basado en estadística, el cual, determina el valor de intensidad de la médula en la vecindad de cada vóxel basándose en las estadísticas del vecino más cercano, ajustando el umbral de la imagen trabecular de alta resolución RM y permitiendo escalar la intensidad de los vóxeles parcialmente ocupados por trabécula, produciendo finalmente un mapa de fracción de volumen de hueso.

7.- Método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos, según la reivindicación 5, caracterizado porque el tercer sub-paso (23) donde se elimina el efecto de volumen parcial comprende dividir cada vóxel en sub-vóxeles, a los cuales se les asigna un valor de intensidad en función del propio vóxel y sus vóxeles vecinos condicionado a que la cantidad de intensidad que debe de conservarse.

8.- Método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos, según la reivindicación 7, caracterizado porque cada vóxel se divide en sub-vóxeles iguales.

9.- Método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos, según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, caracterizado porque el cuarto sub-paso (24) de binarización comprende discretizar en código binario las imágenes trabeculares de alta resolución obtenidas del tercer sub-paso (23) de tal forma que los vóxeles que representan la trabécula están representados por “1´s” y los vóxeles que representan la médula ósea están representados por “0´s”, aplicando un algoritmo de umbralización bimodal sobre el histograma de un volumen, minimizando la varianza de intensidades intra-clases, obteniéndose un volumen binarizado (321) en 3D compuesto únicamente por “1’s” y “0’s”.

10.- Método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos, según la reivindicación 1, caracterizado porque el primer sub-paso de “esqueletonización” (31) comprende erosionar iterativamente el objeto de modo que los vóxeles de su contorno vayan siendo eliminados sin llegar a romper el objeto.

11.- Método para obtener un biomarcador de imagen que cuantifica la calidad de la estructura trabecular de los huesos, según la reivindicación 9, caracterizado porque el segundo sub-paso de “extracción de características morfológicas y estructurales” (32) comprende:

- calcular, a partir del volumen binarizado (321), el volumen trabecular “BV/TV” definido como, la fracción o porcentaje entre el número de vóxeles etiquetados como “1’s” y el número total de vóxeles que comprende el volumen binarizado;

- calcular el espesor medio trabecular “TbTh” definido como la media del grosor de todas las trabéculas presentes en el volumen binarizado, para lo cual, se detectan los contornos del volumen binarizado (322) y se realiza una esqueletonización 2D (323) para cada uno de los cortes; posteriormente, mediante el método de la transformada en distancia (324) aplicado a cada punto del esqueleto, se obtiene la mínima distancia de cada punto al contorno (325) y se multiplica por dos, para que represente el espesor de la trabécula en cada punto del esqueleto; finalmente, se promedia, sumando todas las distancias almacenadas en cada punto del esqueleto y se divide por el número de puntos que contiene el esqueleto obteniendo el espesor medio trabecular “TbTh”;
- calcular la separación media entre trabéculas “TbSp” para lo cual, se repiten los dos pasos anteriores, pero partiendo de un volumen binarizado (321) invertido;
- calcular el número trabecular “TbN” mediante la siguiente ecuación:

$$TbN = \frac{BV/TV}{TbTh} \qquad \text{(ecuación 1)}$$

- calcular (325) la dimensión fractal 2D “D2D”, para lo cual:
  - obtener (3251) el contorno de la superficie a caracterizar;
  - aplicar (3252) un mallado inicial a la superficie a caracterizar, donde cada una de las parcelas contiene contorno;
  - reducir (3253) el tamaño de cada lado de parcela a la mitad;
  - repetir la reducción del tamaño de la matriz iterativamente hasta alcanzar el tamaño del píxel (3254);
  - resolver la ecuación:

$$\log(N) = -D^{2D} \cdot \log(\lambda) + k \qquad \text{(ecuación 2)}$$

donde la ecuación 2 representa la relación entre el número de parcelas “N” correspondientes a un tamaño “λ”, la dimensión fractal 2D “D2D” y una constante de proporcionalidad;

- calcular la dimensión fractal 3D “D3D”, para lo cual:
    - obtener volumen 3D a caracterizar;
    - aplicar un mallado de cubos inicial sobre la superficie a caracterizar;
    - reducir el tamaño de los cubos iterativamente hasta alcanzar el tamaño del vóxel;
    - resolver la ecuación:

$$\log(N) = -D^{3D} \cdot \log(\lambda) + k \qquad \text{(ecuación 3)}$$

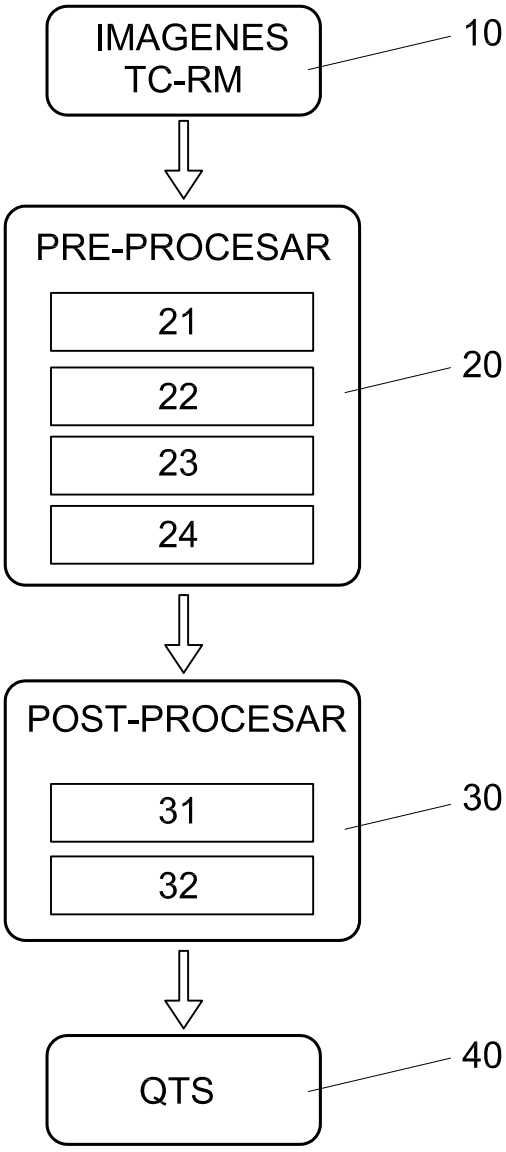

IMAGENES
TC-RM
10
PRE-PROCESAR
21
22
23
24
20
POST-PROCESAR
31
32
30
QTS
40

FIG. 1

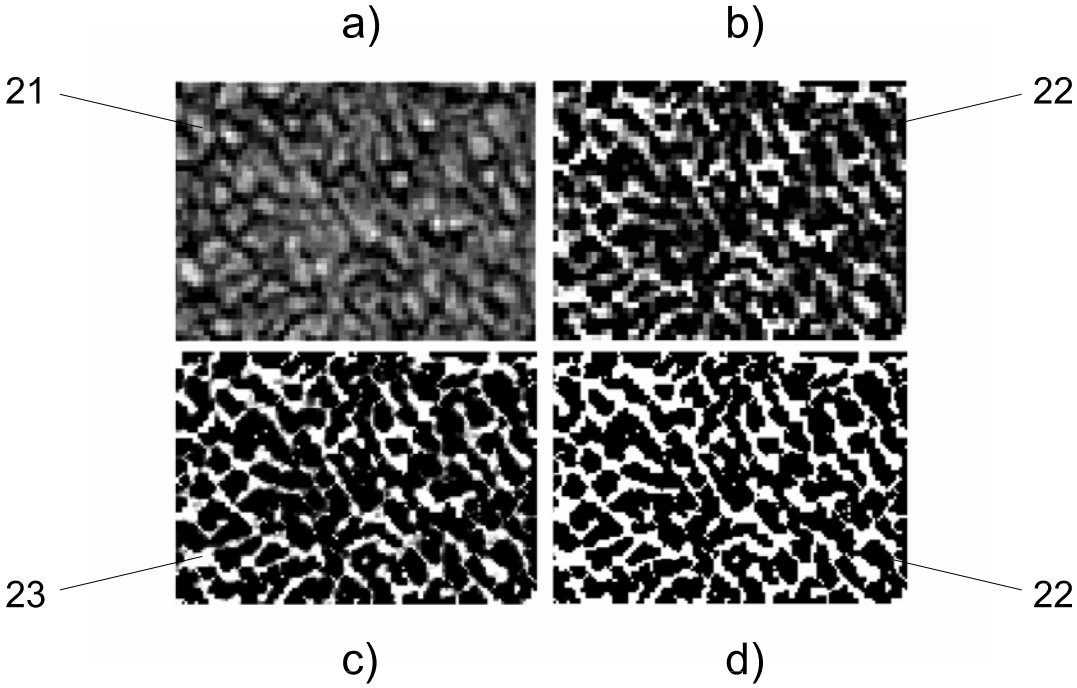


FIG. 2

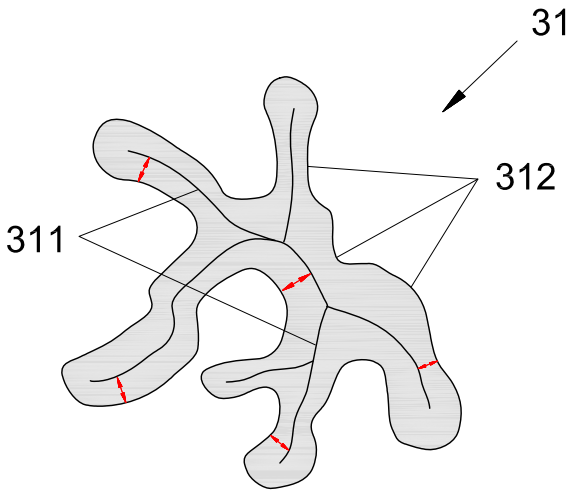


FIG. 3

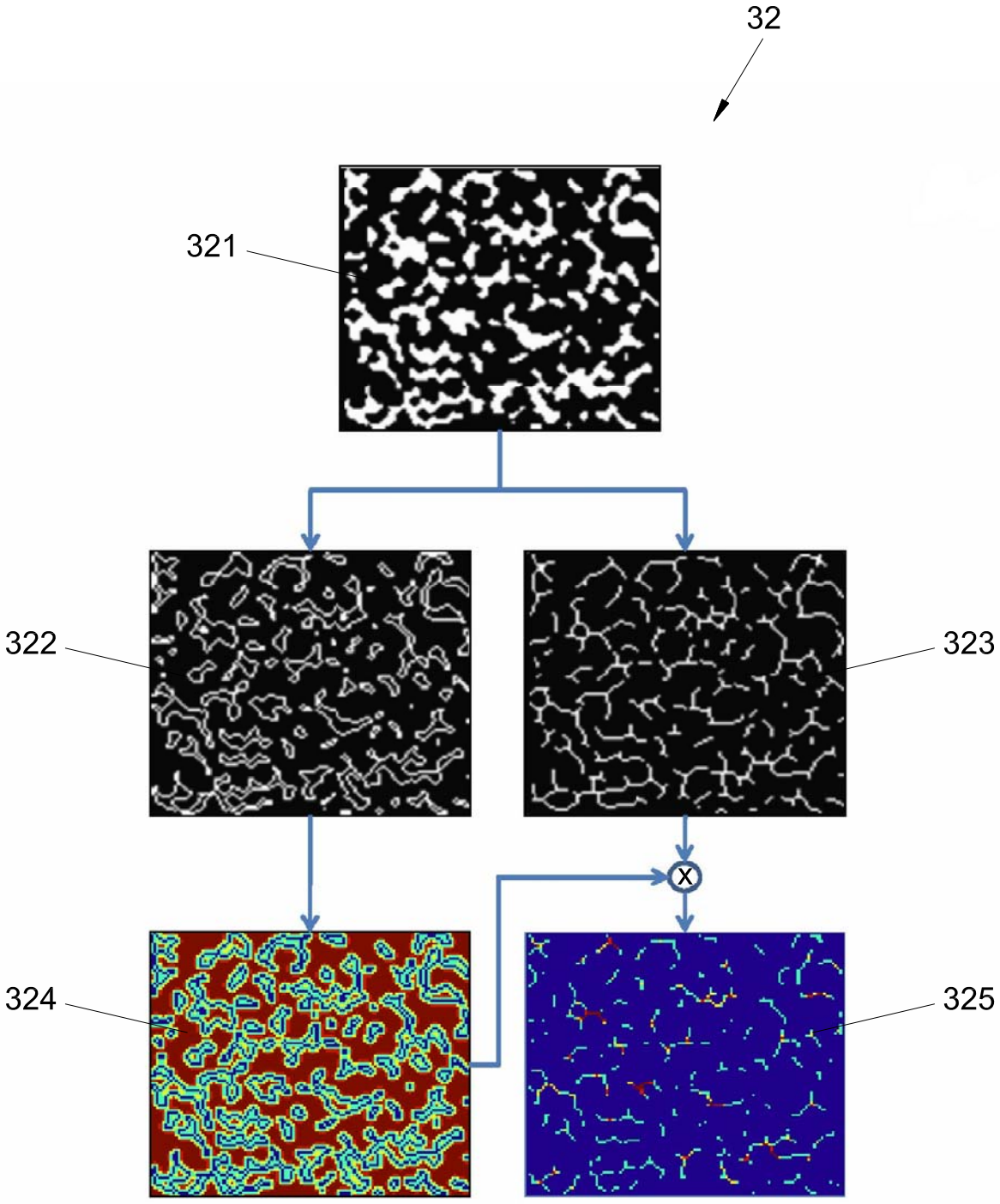


FIG. 4

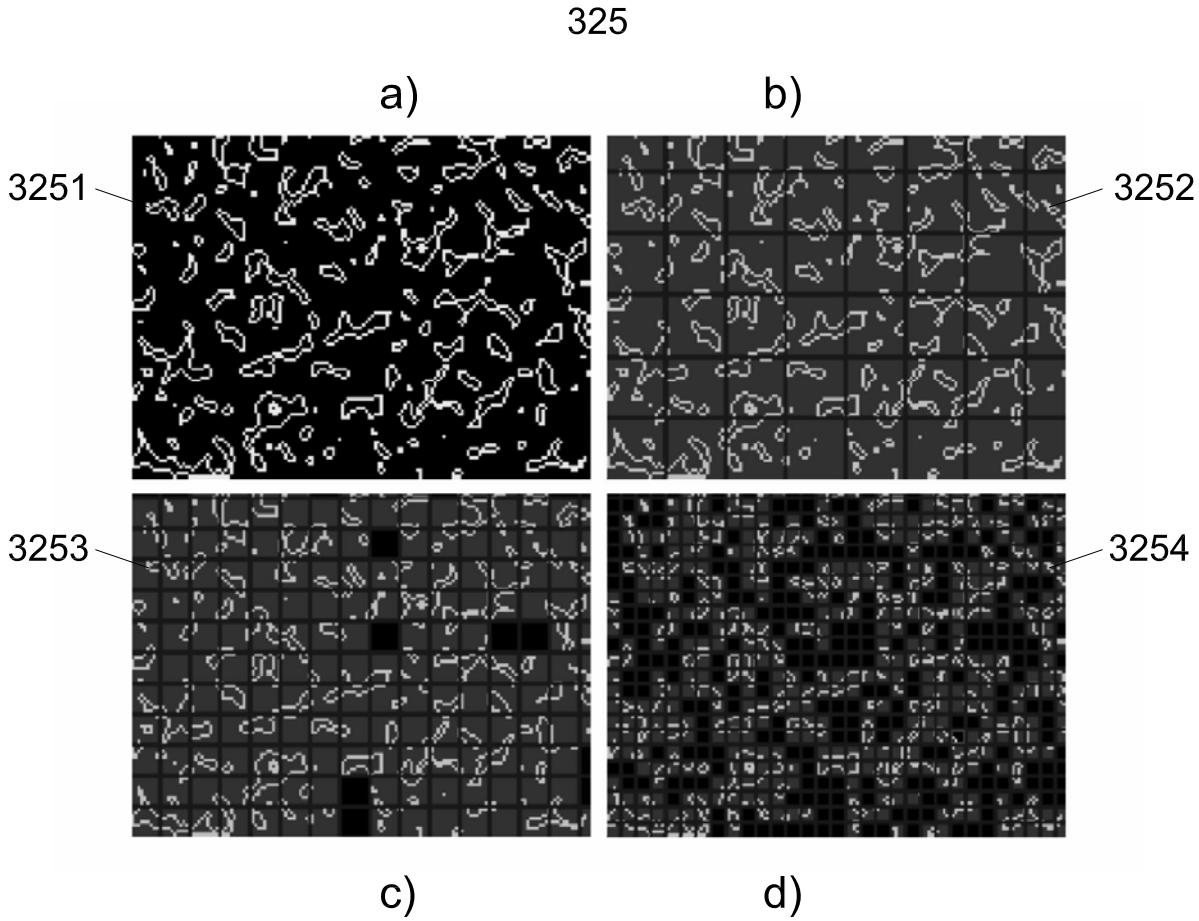


FIG. 5

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201931050

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 27.11.2019

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) **Documentos citados**	**Reivindicaciones afectadas**
X	ALBERICH-BAYARRI ANGEL et al. Assessment of 2D and 3D fractal dimension measurements of trabecular bone from high-spatial resolution magnetic resonance images at 3 T. MEDICAL PHYSICS, 20100826 AIP, MELVILLE, NY, US. , 26/08/2010, Vol. 37, Nº 9, Páginas 4930 - 4937, ISSN 0094-2405, <DOI: doi:10.1118/1.3481509>. aptdo. purpose, conclusions, pág. 4930; col. 1; párr. 1-2, col. 2, pág. 4931; párr.2-4, col. 1; col. 2, pág. 4932; col. 1; párr. 2, col. 2, pág. 4933; fig. 1-2;	1-11
A	GALATEIA J KAZAKIA, BENEDICT HYUN, ANDREW J BURGHARDT, ROLAND KRUG, DAVID C NEWITT, ANNE E DE PAPP, THOMAS M LINK, AND SHARMILA MAJUMDAR. In Vivo Determination of Bone Structure in Postmenopausal Women: A Comparison of HR pQCT and High Field MR Imaging. Journal Of Bone And Mineral Research, 26/11/2007, Vol. 23, Nº 4, Páginas 463-474 [en línea][recuperado el 22/07/2020]. Recuperado de Internet <URL: https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1359/jbmr.071116>. abstract; párr. 3, col. 1; párr. 1, col. 2, pág. 465;	1-11
A	WIKIPEDIA. Medial axis.30/03/2017 [en línea][recuperado el 22/07/2020]. Recuperado de Internet <URL: https://web.archive.org/web/20170330230000/https://en.wikipedia.org/wiki/Medial_axis>. párr. 1;	1-11
A	WALDIR L ROQUE et al. Mechanical Competence of Bone: A New Parameter to Grade Trabecular Bone Fragility From Tortuosity and Elasticity. IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, 20130501 IEEE SERVICE CENTER, PISCATAWAY, NJ, USA. , 01/05/2013, Vol. 60, Nº 5, Páginas 1363 - 1370, ISSN 0018-9294, <DOI: doi:10.1109/TBME.2012.2234457>. abstract; párr. 2, col. 2, pág. 1364; párr. 4, col. 2, pág. 1366;	1-11
A	WIKIPEDIA. Principal Component Analysis.28/12/2018 [en línea][recuperado el 22/07/2020]. Recuperado de Internet <URL: https://web.archive.org/web/20181228081728/ https://en.wikipedia.org/wiki/Principal_component_analysis>. párr. 1-4;	1-11
A	WIKIPEDIA. Convex Combination.19/05/2018 [en línea][recuperado el 22/07/2020]. Recuperado de Internet <URL: https://web.archive.org/web/20180519005251/ https://en.wikipedia.org/wiki/Convex_combination>. párr. 1;	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	**Examinador**	**Página**
24.07.2020	A. Oropesa García	1/3

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201931050

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 27.11.2019

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) **Documentos citados**	**Reivindicaciones afectadas**
A	MASAKO ITO, KYOJI IKEDA, MASAHIKO NISHIGUCHI, HIROYUKI SHINDO, MASATAKA UETANI, TAKAYUKI HOSOI, AND HAJIME ORIMO. Multi Detector Row CT Imaging of Vertebral Microstructure for Evaluation of Fracture Risk. Journal Of Bone And Mineral Research, , 20/06/2005, Vol. 20, Nº 10, Páginas 1828-1836 [en línea][recuperado el 22/07/2020]. . abstract; párr. 3, col. 2, pág. 1831; párr. 1, col. 1, pág. 1834;	5-9, 11
A	THOMAS M. LINK. Osteoporosis Imaging: State of the Art and Advanced Imaging. Radiology, 30/04/2012, Vol. 263, Nº 1 [en línea][recuperado el 22/07/2020]. . abstract; párr. 1, subaptdo. High-Resolution Peripheral Quantitave CT, aptdo. Diagnostic Techniques to Measure Bone Quality;	5-9, 11
A	STEPHANIE BOUTROY, MARY L. BOUXSEIN, FRANÇOISE MUÑOZ, AND PIERRE D. DELMAS. In Vivo Assessment of Trabecular Bone Microarchitecture by High Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism, 16/04/2008, Vol. 90, Nº 12, Páginas 6508-6515 [en línea][recuperado el 22/07/2020]. . párr. 6, col. 1, pág. 6509;	5-9, 11
A	SCOTT N. HWANG, FELIX W. WEHRLI. Subvoxel processing: A method for reducing partial volumen blurring with application to in vivo MR images of trabecular bone . Magnetic Resonance In Medicine, 22/04/2002, Vol. 47, Nº 5, Páginas 948-957 [en línea][recuperado el 22/07/2020]. . fig. 1;	8-9, 11
A	WIKIPEDIA. Box counting algorithm.29/02/2017 [en línea][recuperado el 22/07/2020]. Recuperado de Internet <URL: https://web.archive.org/web/2017/0129071217 https://en.wikipedia.org/wiki/Box_counting>. párr. 1; párr. 1, aptdo. 1.1;	11
A	WIKIPEDIA. Topological skeleton.01/04/2019 [en línea][recuperado el 22/07/2020]. Recuperado de Internet <URL: https://web.archive.org/web/20190401092232/ https://en.wikipedia.org/wiki/Topological_skeleton>. párr. 1, aptdo. 2;	11
A	WIKIPEDIA. Mathematical morphology.13/02/2019 [en línea][recuperado el 22/04/2020]. Recuperado de Internet <URL: https://web.archive.org/web/20190213194509/ https://en.wikipedia.org/wiki/Mathematical_morphology#Basic_operators>. aptdo. 2.2.1	11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	**Examinador**	**Página**
24.07.2020	A. Oropesa García	2/3

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61B5/055 (2006.01)
A61B6/03 (2006.01)
G06T7/00 (2017.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61B, G06T

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

INVENES, EPODOC