

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 107**

51 Int. Cl.:

G16H 50/20 (2008.01)

G16H 50/70 (2008.01)

G16H 30/40 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2017 PCT/AU2017/050172**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.09.2017 WO17147648**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2017 E 17759003 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2024 EP 3423976**

54 Título: **Método y aparato para identificar y cuantificar anomalías**

30 Prioridad:

03.03.2016 AU 2016900806

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

03.07.2024

73 Titular/es:

**CURVEBEAM AL LIMITED (100.0%)
Level 10, 10-16 Queen Street
Melbourne VIC 3000, AU**

72 Inventor/es:

**ZEBAZE, ROGER y
PENG, YU**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 975 107 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

Método y aparato para identificar y cuantificar anomalías

5 **Solicitud relacionada**

Esta solicitud se basa y reivindica el beneficio de las fechas de presentación y prioridad de la solicitud de patente australiana n.º 2016900806 presentada el 3 de marzo de 2016.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método y aparato para identificar y cuantificar anomalías, tal como entre dos o más co-mediciones, y es de aplicación particular, pero de ninguna manera exclusiva, en el análisis de muestras biológicas tales como en huesos. La invención se refiere también a un método y sistema para generar un cuantificador de anomalía, tal como usando dos o más co-mediciones, también de aplicación particular, pero no exclusiva, en el análisis de muestras biológicas.

Antecedentes de la invención

20 En muchos campos, es necesario caracterizar e identificar la distinción entre un grupo de muestra normal y uno anormal, tal como para determinar si algún miembro individual particular de ese grupo (por ejemplo, una persona, producto, lectura geofísica, etc.) es anormal. Esto normalmente implica, en primer lugar, medir la muestra usando un dispositivo adecuado, analizar después los resultados de la medición, normalmente usando métodos estadísticos, para determinar si es anormal. En el ámbito de la asistencia sanitaria (aunque también en muchos ámbitos no médicos), por ejemplo, se requiere comúnmente definir un rango de referencia o intervalo de referencia de medición fisiológica en personas sanas. Esto es relevante para la interpretación de resultados de pruebas u otros resultados como marco de referencia para un tema en particular. Por ejemplo, los sujetos dentro del rango de referencia pueden considerarse normales y aquellos fuera del rango de referencia como anormales (por ejemplo, como enfermos). Es decir, el rango de referencia (en este ejemplo) está definido por un parámetro con límites superior e inferior que delimitan lo que se considera normal, indicándose los anormales por valores por encima o por debajo, respectivamente, de estos límites superior e inferior.

Actualmente se usan varias técnicas para capturar o definir un rango de referencia para una característica biológica o no biológica específica. Por ejemplo, el rango de referencia que caracteriza la normalidad puede definirse por dos valores entre los que se encuentra el 95 % del presunto grupo de referencia; se supone que el 2,5 % de los sujetos normales (aunque de hecho sean normales) tendrán valores del parámetro de referencia que se superpondrán con el rango de los individuos anormales, de modo que el 2,5 % de los sujetos normales tendrán un valor de este parámetro por debajo del límite inferior del rango normal. Del mismo modo, el 2,5 % de los sujetos normales tendrán un valor de este parámetro superior al límite superior. En un sentido, por lo tanto, en este análisis se supondrá que el 5 % de la población normal es anormal pero, más correctamente, el 5 % de la población normal se presume que tiene valores del parámetro característico que son indicativos de anomalías, aunque ese 5 % forma parte de la población normal. En otro ejemplo, normal y anormal se definen como el número de desviaciones estándar por encima o por debajo del valor medio de la población de referencia "normal". Esto puede aplicarse en medicina ósea. En el caso de osteoporosis o hueso frágil, anormal se define como tener una densidad mineral ósea inferior a -2,5 desviaciones estándar por debajo del valor medio de una población joven normal y sana.

En el ámbito de la medicina de los lípidos, los niveles normales o anormales de LDL (lipoproteína de baja densidad) se definen basándose en diferentes valores percentiles: menos del 20 % se considera anormalmente bajo, mientras que más del 95 % de la población de referencia se considera anormalmente alto. A veces, una consideración adicional al definir un rango de referencia y, por ende, lo que es normal y anormal surge de la forma de la curva de distribución de la población relevante. En algunos casos, se usa una distribución log-normal en lugar de una distribución normal aritmética y los umbrales se basan en la distribución seleccionada y/o en la curva de distribución transformada seleccionada. Independientemente de la forma de la curva, los valores usados para definir lo normal frente a lo anormal se eligen todavía basándose en umbrales como un número absoluto, σ , o percentiles.

55 Sin embargo, existe una serie de problemas con los enfoques existentes para definir estos intervalos de referencia y, por ende, normal frente a anormal. Por ejemplo, normalmente sólo un lado de un rango puede ser de interés, por lo que, en efecto, se usa una definición "unilateral". Esto ocurre con ciertos marcadores de patologías: generalmente se considera que el antígeno del cáncer 19-9 no tiene importancia clínica si está por debajo de lo habitual en la población normal; BMD (en el ámbito óseo), si está por encima de un cierto valor, se considera automáticamente normal. Por lo tanto, estos marcadores suelen estar provistos de un solo límite del rango de referencia indicado.

65 En otro enfoque, los valores de un parámetro dado ya sean por encima de un percentil específico (por ejemplo, percentil 5) o por debajo de un percentil específico (por ejemplo, percentil 95) se consideran indicativos de anomalía; los sujetos con valores entre estos percentiles se consideran normales. Esta definición "bilateral" se usa, por ejemplo, para definir la presión arterial normal, mineralización normal del tejido y altura normal. En el caso de la

presión arterial, 'normal' corresponde, por ejemplo, a una presión arterial sistólica de entre 120 y 80 mm Hg; en el caso de la mineralización del tejido, "normal" corresponde a valores de mineralización (fracción de cenizas) entre 62 % y 68 %.

5 Independientemente de si el rango de referencia se define usando un enfoque unilateral o bilateral, es posible que aún no se haya captado bien la distinción entre normal y anormal. Por ejemplo, una altura de 160 m puede estar dentro de un rango normal (es decir, dentro del límite superior e inferior de normalidad) para un individuo de 70 kg, pero anormal para un individuo de 120 kg. La edad está intrínsecamente ligada a la BMD, al igual que la porosidad con respecto a la densidad mineral del tejido. Por tanto, es posible que los valores inferior y superior del rango de referencia no
10 distinguan completamente lo normal de lo anormal. Un valor aún puede estar dentro de los valores superior e inferior pero aun así ser anormal porque algún otro determinante del valor lo hace anormal pero estos otros determinantes de la medición de interés no se consideran. Como consecuencia, las técnicas existentes pueden no facilitar, en algunos casos, de forma fiable la identificación de la enfermedad, sus causas, patogénesis, una manifestación fisiológica, o los efectos de factores influyentes (como un tratamiento) que pueden hacer que una muestra o un sujeto sea más o menos
15 normal, o pase de un estado normal a un estado anormal o viceversa.

Chandola y col. analizan, en Detección de anomalías: Una encuesta (Encuestas de Computación ACM, 41(3) (2009) pág. 1-58), diferentes tipos de anomalías y diversas técnicas de detección de anomalías basadas en clasificaciones, técnicas de detección de anomalías basadas en el vecino más cercano y técnicas de detección
20 de anomalías basadas en agrupaciones.

Yao y col. presentan, en Desenvoltura de la capa cortical para la detección de anomalías del cuerpo vertebral en tomografía computarizada (Graf. de Imag. de Med. Comp., 38(7) (2014) pág. 628-638) un método de desenvolvimiento de la cubierta cortical para examinar un cuerpo vertebral en busca de lesiones, en el que la columna se segmenta y divide en vértebras, y la capa cortical del cuerpo vertebral se extrae usando modelos deformables de doble superficie y se desenvuelve en un mapa 2D. El complejo problema de la detección 3D es, en efecto, convertido a un problema de reconocimiento de patrones en un plano 2D. Los rasgos característicos adaptados para diferentes aplicaciones se calculan y envían a un comité de máquinas de vectores de soporte para su clasificación.
25

30 El documento WO 2011/029153 ("Método y sistema para el análisis de imágenes de estructuras tisulares seleccionadas") divulga un método para analizar una muestra que comprende un primer y un segundo material de diferentes densidades, incluyendo definir una región de interés en una imagen en sección transversal de al menos una porción de la muestra que incluye una unión entre los materiales, determinar un perfil de densidad de la muestra dentro de la región de interés y cruzar la unión, determinar una densidad representativa del segundo material y analizar la muestra usando la unión.
35

La publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2016/042287 ("Sistema y método implementados por ordenador para detectar anomalías mediante la identificación de reglas basada en muestras") divulga un método para detectar anomalías mediante la identificación de reglas basada en muestras. Los datos para el análisis de
40 datos se mantienen en una base de datos y se define un conjunto de reglas de anomalías. Se identifica estadísticamente un patrón poco común en los datos. El patrón poco común se etiqueta como anomalía y/o no anomalía basándose en la verificación realizada por un experto del dominio. El conjunto de reglas de anomalías se ajusta basándose en la anomalía etiquetada, y otras anomalías en los datos se detectan y clasifican aplicando el conjunto ajustado de reglas de anomalías a los datos.
45

Sumario de la invención

De acuerdo con un primer amplio aspecto de la invención, se proporciona un método implementado por ordenador para generar un cuantificador de anomalía configurado para identificar y cuantificar el alcance de la anomalía en una o más mediciones de sujetos o miembros de una cohorte, siendo la anomalía una anomalía ósea u
50 obesidad, comprendiendo el método:

generar al menos un primer conjunto de datos seleccionado que comprende mediciones de una población o muestra normal y al menos un segundo conjunto de datos seleccionado que comprende mediciones de una
55 población o muestra anormal;
generar un mapa creando imágenes de datos (es decir, convirtiendo un conjunto de datos en un mapa), tal como convirtiendo coordenadas virtuales geométricas representativas de un conjunto de datos en una imagen que da como resultado una nube de puntos representativa de sujetos normales o anormales;
identificar una zona de normalidad dentro del mapa usando el primer conjunto de datos;
60 identificar una zona de anomalía dentro del mapa usando el segundo conjunto de datos;
determinar una definición de anomalía (como una definición geométrica basada en la forma, dirección y/u orientación) basándose en una comparación de la zona de normalidad y la zona de anomalía (incluidas sus medidas);
recibir o acceder a al menos un tercer conjunto de datos que comprende mediciones de una población o muestra tanto normal como anormal conocida;
65 probar el rendimiento de la definición de anomalía frente a uno o más criterios de rendimiento preestablecidos,

- usar al menos un tercer conjunto de datos; y
 mejorar el rendimiento modificando las características usadas para identificar una o más de normalidad y anormalidad; y
 generar un cuantificador de anormalidad si se ha alcanzado un umbral de rendimiento preestablecido;
- 5 en donde las mediciones de la población o muestra normal comprenden co-mediciones, que son mediciones que se relacionan con características respectivas de la población o muestra normal, y las mediciones de la población o muestra anormal comprenden co-mediciones, que son mediciones que se relacionan con las características respectivas de la población o muestra anormal (tal como dos o más pares ordenados dimensionales de co-mediciones, de parámetros codependientes o bien no codependientes);
- 10 el cuantificador de anormalidad está configurado para identificar y cuantificar el alcance de la anormalidad en una o más mediciones basándose en la definición de anormalidad;
 las características usadas para identificar la anormalidad comprenden una o más de:
 una forma, dirección, orientación u otra definición geométrica de la zona de anormalidad, características espaciales de la zona de anormalidad, y una forma u orientación de la zona de anormalidad en relación con aquella de la zona de normalidad; y
- 15 las características usadas para identificar la normalidad comprenden cualquiera de una o más de:
 características espaciales de la zona de normalidad, un punto más central en la zona de normalidad, el punto más normal, bordes externos de la zona de normalidad, y un punto cuyas coordenadas son valores promedios de las co-mediciones del primer conjunto de datos.
- 20 En una realización, el método comprende obtener las mediciones de la población o muestra normal midiendo una o más muestras o sujetos normales, y obtener las mediciones de la población o muestra anormal midiendo una o más muestras o sujetos anormales.
- 25 La comparación de la zona de normalidad y la zona de anormalidad podrá basarse en puntos representativos de las respectivas zonas, como el punto medio de la zona de normalidad y el punto máximo anormal (o "MAP") de la zona de anormalidad. El experto en la materia apreciará que en realidad no es necesario visualizar la imagen o mapa generado al visualizar los conjuntos de datos, sino que está en una forma que puede mostrarse como una imagen o mapa (ya sea almacenado en un solo archivo o en una pluralidad de archivos).
- 30 La medición de la muestra o población puede comprender adquirir imágenes mediante tomografía computarizada (CT), imágenes por resonancia magnética (MRI) u otro dispositivo de formación de imágenes, y procesar las imágenes usando una técnica de procesamiento de imágenes, como la divulgada en el documento WO 2011/029153 o cualquier otro dispositivo de procesamiento de imágenes.
- 35 Medir la muestra puede comprender procesar imágenes previamente adquiridas usando una técnica de procesamiento de imágenes como la divulgada en el documento WO 2011/029153 o cualquier otro dispositivo de procesamiento de imágenes.
- 40 Medir la muestra puede comprender analizar una muestra biológica usando una técnica de análisis, como un ensayo. Medir la muestra puede comprender obtener mediciones usando un instrumento de medición. Medir la muestra puede comprender analizar una muestra biológica usando una técnica de análisis que comprende un ensayo.
- 45 Medir la muestra puede comprender obtener mediciones usando un instrumento de medición que comprende un instrumento de medición de ensayo.
- En una realización, el dispositivo de medición es un dispositivo de formación de imágenes. El dispositivo de medición puede configurarse para generar una pluralidad de conjuntos diferentes de parámetros óseos.
- 50 En otra realización, la anormalidad ósea es vulnerabilidad a las fracturas. La vulnerabilidad a fracturas puede deberse a una anormalidad estructural que comprende una cantidad reducida de hueso. En un ejemplo, el método comprende además estimar un período de tiempo (por ejemplo, 2 años) en el que puede producirse una fractura debido a una cantidad de reducción ósea.
- 55 En otro ejemplo, el método comprende además recategorizar un sujeto que ha sido previamente categorizado (tal como por BMD) ajustando la definición de anormalidad (tal como umbral de anormalidad). Una categorización previa por BMD puede ser, por ejemplo, osteopenia o BMD normal. Dichos sujetos podrán tener 70 años o más.
- 60 La anormalidad puede depender de la edad.
- En otra realización, la vulnerabilidad a fracturas se debe a la fragilidad.
- 65 En una realización adicional, el método comprende además determinar un tipo de vulnerabilidad a fracturas que incluye distinguir la vulnerabilidad a fracturas debido a una cantidad reducida de hueso de la vulnerabilidad a fracturas debido a la fragilidad ósea. El método puede comprender además aplicar un tratamiento de acuerdo con el tipo de vulnerabilidad a fracturas, o cambiar un tratamiento basándose en el tipo de vulnerabilidad a fracturas (donde cambiar

el tratamiento puede comprender suspender un tratamiento existente y comenzar un tratamiento nuevo, o modificar un tratamiento existente).

5 El tratamiento puede ser romosuzumab, abaloparatida, teriparatida u otra terapia anabólica, o un Denosumab, Alendronato u otra terapia antirresortiva.

10 El método puede comprender identificar una o más anomalías en una o más mediciones de la muestra. El método puede comprender aplicar, un tratamiento basado en una o más anomalías. El método puede comprender diseñar un tratamiento basado en una o más anomalías. El método puede comprender modificar un tratamiento basado en una o más anomalías.

Una o más anomalías pueden estar en un hueso. La una o más anomalías pueden comprender hueso vulnerable a fracturas. El tratamiento puede comprender una terapia anabólica u otra intervención activa en los huesos.

15 De acuerdo con este aspecto, también se proporciona un aparato configurado para generar un cuantificador de anomalía para identificar y cuantificar el alcance de la anomalía en una o más mediciones de sujetos o miembros de una cohorte, siendo la anomalía una anomalía ósea u obesidad, comprendiendo el sistema:

20 un generador de imágenes de datos configurado para generar un mapa creando imágenes de al menos un primer conjunto de datos seleccionado que comprende mediciones de una población o muestra normal y al menos un segundo conjunto de datos seleccionado que comprende mediciones de una población o muestra anormal; un identificador de zona configurado para identificar una zona de normalidad dentro del mapa usando el primer conjunto de datos, y para identificar una zona de anomalía dentro del mapa usando el segundo conjunto de datos;

25 un definidor de anomalía configurado para determinar una definición de anomalía basándose en una comparación de la zona de normalidad y la zona de anomalía;

un probador de rendimiento configurado para probar el rendimiento de la definición de anomalía frente a uno o más criterios de rendimiento preestablecidos, usando al menos un tercer conjunto de datos que comprende mediciones de una población o muestra tanto normal como anormal conocida;

30 un optimizador de resultados configurado para mejorar el rendimiento modificando las características usadas para identificar una o más de normalidad y anomalía; y

un emisor configurado para emitir un cuantificador de anomalía si se ha alcanzado un umbral de rendimiento preestablecido;

35 en donde las mediciones de la población o muestra normal comprenden co-mediciones, que son mediciones que se relacionan con características respectivas de la población o muestra normal, y las mediciones de la población o muestra anormal comprenden co-mediciones, que son mediciones que se relacionan con las características respectivas de la población o muestra anormal; y

el cuantificador de anomalía está configurado para identificar y cuantificar el alcance de la anomalía en una o más mediciones basándose en la definición de anomalía;

40 las características usadas para identificar la anomalía comprenden una o más de:

una forma, dirección, orientación u otra definición geométrica de la zona de anomalía, características espaciales de la zona de anomalía, y una forma u orientación de la zona de anomalía en relación con aquella de la zona de normalidad; y

45 las características usadas para identificar la normalidad comprenden cualquiera de una o más de:

características espaciales de la zona de normalidad, un punto más central en la zona de normalidad, el punto más normal, bordes externos de la zona de normalidad, y un punto cuyas coordenadas son valores promedios de las co-mediciones del primer conjunto de datos.

50 De acuerdo con un segundo amplio aspecto de la invención, se proporciona un método implementado por ordenador para identificar anomalías en una o más mediciones de sujetos o miembros de una cohorte, siendo la anomalía una anomalía ósea u obesidad, comprendiendo el método:

recibir o acceder a una definición de anomalía generada por un cuantificador de anomalía generado de acuerdo con un método que comprende:

55 generar un mapa creando imágenes de al menos un primer conjunto de datos que comprende mediciones de una población o muestra normal y al menos un segundo conjunto de datos que comprende mediciones de una población o muestra anormal (tal como, crear imágenes de los conjuntos de datos comprende convertir coordenadas virtuales geométricas representativas de un conjunto de datos en una imagen que resulta en una nube de puntos representativos de sujetos normales o anormales); identificar una zona de normalidad dentro del mapa usando el primer conjunto de datos; identificar una zona de anomalía dentro del mapa usando el segundo conjunto de datos; determinar una definición de anomalía basándose en una comparación de la zona de normalidad y la zona de anomalía; probar el rendimiento de la definición de anomalía frente a uno o más criterios de rendimiento preestablecidos, usando al menos un tercer conjunto de datos que comprende mediciones de una población o muestra tanto normal como anormal conocida; y mejorar el rendimiento modificando características usadas para identificar una o más de normalidad y anomalía; y

60

65 determinar a partir de la definición de anomalía cuál de la una o más mediciones corresponden a anomalía.

Las mediciones de la población o muestra normal comprenden co-mediciones, que son mediciones que se relacionan con características respectivas de la población o muestra normal, y las mediciones de la población o muestra anormal comprenden co-mediciones, que son mediciones que se relacionan con las características respectivas de la población o muestra anormal; las características usadas para identificar la anomalía comprenden una o más de:

una forma, dirección, orientación u otra definición geométrica de la zona de anomalía, características espaciales de la zona de anomalía, y una forma u orientación de la zona de anomalía en relación con aquella de la zona de normalidad; y

las características usadas para identificar la normalidad comprenden cualquiera de una o más de:

características espaciales de la zona de normalidad, un punto más central en la zona de normalidad, el punto más normal, bordes externos de la zona de normalidad, y un punto cuyas coordenadas son valores promedios de las co-mediciones del primer conjunto de datos.

La determinación de una definición de anomalía puede incluir la definición de normalidad. Las mediciones pueden comprender pares ordenados de dos o más dimensiones de co-mediciones (de parámetros codependientes o no codependientes).

De acuerdo con este aspecto, también se proporciona un aparato para identificar anomalías en una o más mediciones de sujetos o miembros de una cohorte, siendo la anomalía una anomalía ósea u obesidad, comprendiendo el aparato:

un procesador;

una memoria;

un generador de imágenes de datos configurado para generar un mapa creando imágenes de al menos un primer y un segundo conjunto de datos, comprendiendo el primer conjunto de datos mediciones de una población o muestra normal y comprendiendo el segundo conjunto de datos mediciones de una población o muestra anormal;

un identificador de zona configurado para identificar una zona de normalidad dentro del mapa usando el primer conjunto de datos y para identificar una zona de anomalía dentro del mapa usando el segundo conjunto de datos;

un definidor de anomalía configurado para determinar una definición de anomalía basándose en una comparación de la zona de normalidad y la zona de anomalía;

un probador de rendimiento configurado para probar el rendimiento de la definición de anomalía frente a uno o más criterios de rendimiento preestablecidos, usando al menos un tercer conjunto de datos que comprende mediciones de una población o muestra tanto normal como anormal conocida;

un optimizador de resultados configurado para mejorar el rendimiento modificando las características usadas para identificar una o más de normalidad y anomalía

un emisor para emitir al menos un resultado;

en donde el primer y segundo conjunto de datos comprenden co-mediciones, siendo las mediciones de la población o muestra normal mediciones que se relacionan con características respectivas de la población o muestra normal, y siendo las mediciones de la población o muestra anormal mediciones que se relacionan con características respectivas de la población o muestra anormal;

el aparato está configurado para determinar a partir de la definición de anomalía cuál de la una o más mediciones corresponde a una anomalía;

las características usadas para identificar la anomalía comprenden una o más de:

una forma, dirección, orientación u otra definición geométrica de la zona de anomalía, características espaciales de la zona de anomalía, y una forma u orientación de la zona de anomalía en relación con aquella de la zona de normalidad; y

las características usadas para identificar la normalidad comprenden cualquiera de una o más de:

características espaciales de la zona de normalidad, un punto más central en la zona de normalidad, el punto más normal, bordes externos de la zona de normalidad, y un punto cuyas coordenadas son valores promedios de las co-mediciones del primer conjunto de datos.

De acuerdo con un tercer amplio aspecto de la invención, se proporciona un método implementado por ordenador para generar un dispositivo de software que puede usarse para definir y cuantificar la anomalía de una medición. El dispositivo puede (tal como en un modo predeterminado) definir y cuantificar también el grado de anomalía de una medición.

El método de este aspecto comprende: recibir o acceder a al menos un primer conjunto de datos que comprende mediciones de una población o muestra normal y al menos un segundo conjunto de datos que comprende mediciones de una población o muestra anormal; generar o asignar creando imágenes de los conjuntos de datos (tal como crear imágenes del conjunto de datos comprende convertir coordenadas virtuales geométricas representativas de un conjunto de datos en una imagen que da como resultado una nube de puntos representativos de sujetos normales o anormales); identificar una zona de normalidad dentro del mapa usando el primer conjunto de datos; identificar una zona de anomalía dentro de la imagen usando el segundo conjunto de datos; determinar una definición de anomalía basándose en una comparación de la zona de normalidad y la zona de anomalía; y generar un

dispositivo de software adaptado para definir y cuantificar el grado de anormalidad de las mediciones en uno o más conjuntos de datos. Las mediciones de la población o muestra normal y las mediciones de la población anormal comprenden co-mediciones.

5 En una realización, el método comprende obtener las mediciones de la población o muestra normal midiendo una o más muestras o sujetos normales, y obtener las mediciones de la población o muestra anormal midiendo una o más muestras o sujetos anormales.

10 El dispositivo (o "cuantificador de anormalidad") puede tener la forma de una aplicación de software discreta (por ejemplo, descargable en un dispositivo informático), un programa de software, una página web o cualquier calculadora. El dispositivo, una vez autoentrenado, se puede usar también para definir y cuantificar el alcance de las anormalidades en otros conjuntos de datos.

15 El dispositivo (o "cuantificador de anormalidad") puede tener la forma de un dispositivo informático o una aplicación de software discreta (por ejemplo, descargable en un dispositivo informático), un programa de software, una página web o cualquier calculadora; en forma de dispositivo de formación de imágenes como una tomografía computarizada (CT), una máquina de resonancia magnética (MRI), un dispositivo de análisis de sangre como un recuento Coulter, un dispositivo de análisis de orina o saliva o un ultrasonido. El dispositivo, una vez autoentrenado, se puede usar también para definir y cuantificar el alcance de las anormalidades en otros conjuntos de datos.

20 Cada método de estos aspectos puede incluir las siguientes características.

25 Por ejemplo, el método puede incluir binarizar el conjunto de datos en imágenes usando un binarizador de imágenes antes de identificar las zonas. En una realización, determinar la zona de normalidad comprende segmentar la zona espacial correspondiente al conjunto de datos normales en imágenes (usando cualquier técnica de segmentación espacial adecuada).

30 En una realización, la zona de anormalidad comprende segmentar la zona espacial correspondiente al conjunto de datos anormales en imágenes (usando cualquier técnica de segmentación espacial adecuada).

En una realización, el método comprende segmentar las zonas de normalidad y anormalidad usando un método de segmentación basado en umbral o un método de segmentación por detección de bordes.

35 En otra realización, el método comprende segmentar las zonas de normalidad y anormalidad usando agrupación espacial de aplicaciones con ruido basada en densidad (DBSCAN). En otra realización, el método comprende segmentar las zonas de normalidad o anormalidad usando un análisis de perfil de densidad, tal como el divulgado en la publicación de solicitud de patente internacional no. WO 2011/029153.

40 En esta realización, los puntos correspondientes a la zona se tratan como primer material y los puntos no ocupados se tratan como segundo material. El método comprende entonces segmentar la zona de normalidad usando un enfoque comparable al divulgado en el documento WO 2011/029153. Esto comprende

- (i) identificar todos los contornos "aproximados" o externos de la zona (normal o anormal), es decir, usando todos los puntos normales o anormales respectivamente dentro de la imagen;
- 45 (ii) a partir del contorno aproximado, definir automáticamente una pluralidad de regiones de interés dentro de la imagen, teniendo cada una de las regiones de interés una anchura de uno o más puntos (píxeles o vóxeles);
- (iii) determinar los perfiles de densidad, intensidad o atenuación respectivos dentro de las regiones de interés;
- (iv) determinar una ubicación de la unión incluyendo definir un primer punto de referencia dentro de uno del primer y segundo materiales y emplear el primer punto de referencia como punto de referencia actual;
- 50 (v) determinar un punto más cercano al punto de referencia actual que se encuentra en el perfil respectivo y en el otro del primer y segundo materiales con respecto al del punto de referencia actual;
- (vi) localizar la mayor diferencia en valores del perfil respectivo entre un pico y un valle adyacentes en un segmento del perfil respectivo entre el punto de referencia actual y el punto más cercano;
- (vii) localizar un punto de inflexión en el segmento;
- 55 (viii) usar la recta correspondiente al punto de inflexión (valor x) como nuevo punto de referencia;
- (ix) usar el nuevo punto de referencia para identificar el borde externo de la zona en la región de interés analizada;
- (x) repetir las etapas (i) a (ix) después de girar la región de interés seleccionada 360° alrededor de cada uno de los puntos de referencia propuestos en el borde externo por turno;
- 60 (xi) fusionar todas las regiones de interés analizadas para identificar los bordes externos de posición de la zona de normalidad o anormalidad entre la medición (A) y la medición (B).

El método puede comprender definir y cuantificar el grado de normalidad mediante un definidor de normalidad.

65 El método puede comprender definir y cuantificar el alcance de la anormalidad mediante un definidor de anormalidad.

En una realización, el definidor de normalidad define la normalidad usando las características espaciales de la zona

normal, como los bordes externos y el punto más central de la zona. El punto central es el más representativo de la normalidad, definido por cualquier criterio adecuado; en esta realización, puede ser el centroide, un centro geométrico, o un punto cuyas coordenadas son los valores medios tanto de la medición como de la co-medición. La elección del valor más central resalta la intención de capturar el valor más normal en la zona de normalidad (punto más normal).

5 En una realización, el definidor de anomalía define la anomalía usando las características espaciales de la zona anormal, como su forma en relación con la de la zona normal.

10 En una realización, un definidor de anomalía define la anomalía usando un vector de salida lineal cuyo origen es el punto más normal determinado por un definidor de normalidad y una dirección es la de la suma de los vectores que se extienden desde el punto más normal hasta los puntos respectivos en la zona anormal correspondiente al conjunto de datos anormal (que puede o no estar en una zona que se superpone con la zona normal).

15 En otra realización, un definidor de anomalía puede definir y cuantificar la anomalía usando una trayectoria en lugar de un vector de salida lineal. Una trayectoria puede definirse como una serie de vectores consecutivos, el primero originándose en cualquier punto de la zona normal y siendo el final del vector puntos en la subzona más cercana de la zona anormal y correspondientes al conjunto de datos anormales (pueden o no puede estar en una zona que se superponga con la zona normal).

20 El vector posterior tiene su origen donde terminó el primer vector y termina en la subzona cercana de la anomalía hasta que se hayan cubierto todas las subzonas de la zona de anomalía.

25 De acuerdo con un aspecto, la invención proporciona un método en el que la anomalía se define según una posición espacial, que puede expresarse como una dirección angular (de 0 a 360°, por ejemplo) sobre un centro de normalidad de los puntos anormales o de la concentración principal de los puntos anormales. Es decir, los puntos del conjunto de datos anormales, que deberían estar predominantemente fuera de la zona de normalidad, pueden posicionarse espacialmente en cualquier ángulo en un marco de referencia con un origen en el punto más central de normalidad y coordenadas similares a las del centro de normalidad o punto más normal.

30 Por ejemplo, para una condición particular de anomalía (que puede estar relacionada con una enfermedad particular), los puntos anormales pueden estar predominantemente en y alrededor de -45°; en otras condiciones de anomalía pueden estar alrededor de +45° o -90° o no. El vector de salida descrito anteriormente identifica o coincide con esta dirección de anomalía.

35 Esta dirección espacial de la anomalía puede identificarse usando, por ejemplo, la forma de la zona de anomalía, un vector de salida, o una trayectoria de salida que comienza en la zona de normalidad (como en el punto más normal).

40 Un método en el que una anomalía máxima se define como el punto más alejado del punto normal identificado por el identificador de normalidad (por ejemplo, punto medio o centroide) y la dirección espacial en la que se produce la anomalía según lo identificado por el identificador de anomalía.

45 Un método en el que la magnitud de la anomalía se cuantifica mediante el cuantificador de anomalía es una función de su posición espacial en relación con la anomalía máxima identificada. Esto puede ser en un área cuadrada, un área rectangular, un área triangular o un área elíptica cerca del punto máximo de enfermedad.

50 En una realización, la anomalía se cuantifica como una distancia desde la anomalía máxima identificada. En otra realización, el método comprende tratar la anomalía como una distancia ponderada desde una anomalía máxima. En otra realización, el método comprende cuantificar la anomalía como una distancia ponderada desde la anomalía máxima y la desviación de la trayectoria de salida o la trayectoria de salida.

El método puede comprender optimizar los resultados del identificador de anomalía probando el rendimiento de los valores anormales identificados.

55 El método puede comprender controlar el identificador de normalidad para modificar las características usadas para identificar la normalidad (por ejemplo, punto más normal, bordes, etc.) y/o controlar el definidor de anomalía para modificar las características usadas para identificar anomalías (por ejemplo, forma, vector lineal, trayectoria de salida, etc.).

60 El método puede comprender volver a probar el rendimiento de la caracterización de anomalía determinada de acuerdo con este método para identificar valores anormales hasta que se haya alcanzado el rendimiento adecuado. El rendimiento adecuado puede ser un valor preestablecido.

El método puede comprender que el definidor de anomalía defina la anomalía en otro conjunto de dos o más co-mediciones.

65 Fusionar los resultados entre dos o más resultados optimizados puede incluir definir como anormal un sujeto que tiene

una medición que parece anormal en al menos una matriz (que representa una co-medición), representado por dos o más conjuntos de datos en imágenes, o definiendo como anormal un sujeto que tiene una medición que parece anormal en la mayoría de las matrices (que representan una co-medición), representado por dos o más conjuntos de datos en imágenes.

5 En una realización, el generador de cuantificador de anormalidad se puede configurar de modo que todas las co-mediciones normales ocupen una escala predefinida (por ejemplo, 0 a 100). En esta realización, la anormalidad máxima (o punto de enfermedad) se establece en 0 independientemente de la anormalidad. Por tanto, esto proporciona una definición universal de anormalidad.

10 El generador de cuantificador de anormalidad emite después un "cuantificador de anormalidad". En una realización, este cuantificador de anormalidad se materializa como software.

15 En otra realización, el cuantificador de anormalidad se materializa como una aplicación de software discreta, se proporciona a través de una página web que cuantifica una anormalidad específica o cualquier otra calculadora.

En otra realización, el cuantificador de anormalidad establece una salida que define y cuantifica el alcance de la anormalidad para la medición que él mismo ha autoentrenado.

20 De acuerdo con otros amplios aspectos, la invención proporciona aparatos configurados para implementar cualquiera de los métodos descritos anteriormente.

25 Por ejemplo, en un aspecto, la invención proporciona un aparato para identificar anomalías en una o más mediciones (tales como de sujetos o miembros de una cohorte), comprendiendo el aparato: un procesador; una memoria; un generador de imágenes de datos configurado para generar una imagen o mapa creando imágenes de al menos un primer y un segundo conjunto de datos (tal como crear imágenes de los conjuntos de datos comprende convertir coordenadas virtuales geométricas representativas de un conjunto de datos en una imagen que da como resultado una nube de puntos representativa de sujetos normales o anormales); un identificador de zona configurado para identificar una zona de normalidad dentro de la imagen usando el primer conjunto de datos y para identificar una zona de anomalía dentro de la imagen usando el segundo conjunto de datos; un definidor de anomalía configurado para determinar una definición de anomalía basándose en una comparación de la zona de normalidad y la zona de anomalía; y un emisor para emitir al menos un resultado. El primer y segundo conjuntos de datos comprenden co-mediciones. Crear imágenes del primer y segundo conjunto de datos puede comprender convertir coordenadas virtuales geométricas representativas de un conjunto de datos en una imagen que da como resultado una nube de puntos representativos de sujetos normales o anormales.

El aparato puede incluir un definidor de normalidad configurado para determinar una definición de normalidad. El aparato puede incluir un binarizador.

40 De acuerdo con un amplio aspecto adicional, la invención proporciona instrucciones o software ejecutables (tales como incorporados en un medio legible por ordenador, por ejemplo, con las instrucciones ejecutables o el software incorporado o almacenado permanentemente en el mismo), que, cuando son ejecutadas por un dispositivo informático o procesador de un dispositivo informático, hacen que el ordenador o el procesador realice cualquiera de los métodos de los aspectos anteriores.

45 El resultado de la etapa de análisis se emitirá generalmente para que pueda usarse para definir normal frente a anormal, pero puede enviarse a una memoria o medio de memoria para su uso posterior.

50 De acuerdo con otro amplio aspecto, la invención proporciona un dispositivo informático provisto de instrucciones ejecutables o software que, cuando se ejecutan por el dispositivo informático o por un procesador del dispositivo informático, hacen que el dispositivo informático o el procesador del dispositivo informático realice cualquiera de los métodos de los aspectos anteriores.

55 Cabe señalar que cualquiera de las diversas características individuales de cada uno de los aspectos anteriores de la invención, y cualquiera de las diversas características individuales de las realizaciones descritas en el presente documento, incluidas las reivindicaciones, se pueden combinar según convenga y se desee.

Breve descripción de los dibujos

60 Para que la invención pueda determinarse más claramente, a continuación se describirán las realizaciones, a modo de ejemplo, haciendo referencia al dibujo adjunto, en el que:

la figura 1A es una vista esquemática de un generador de cuantificador de anomalía de acuerdo con una realización de la presente invención;

65 la figura 1B es una representación esquemática del funcionamiento del generador de cuantificador de anomalía de la figura 1A para generar un cuantificador de anomalía;

la figura 2 es una vista esquemática del dispositivo de medición del generador de cuantificador de anomalía de la figura 1A;

la figura 3A es una vista esquemática de un sistema para identificar y cuantificar valores anormales de acuerdo con una realización de la presente invención;

5 la figura 3B es una vista esquemática más detallada del sistema de la figura 3A de acuerdo con una realización de la presente invención;

la figura 3C es una vista esquemática de la memoria del controlador de procesamiento del procesador de imágenes del sistema de la figura 3A de acuerdo con una realización de la presente invención;

10 la figura 4 es una vista esquemática del controlador de procesamiento del procesador de imágenes del sistema de la figura 3A de acuerdo con una realización de la presente invención;

la figura 5 es una vista esquemática del funcionamiento del controlador de procesamiento del generador de cuantificador de anomalía del sistema de la figura 3A de acuerdo con una realización de la presente invención;

la figura 6 ilustra esquemáticamente la manera en que las mediciones pueden hacerse sin unidades en la aplicación del sistema de la figura 3A de acuerdo con una realización de la presente invención;

15 las figuras 7A a 7D ilustran el análisis, mediante el sistema de la figura 3A, de conjuntos de datos que comprenden valores de densidad trabecular y de porosidad ósea para una población de referencia de sujetos normales y anormales;

la figura 8 ilustra la identificación de anomalía de acuerdo con una realización de la presente invención, basándose en una definición de anomalía obtenida con el generador de cuantificador de anomalía del sistema de la figura 3A de acuerdo con una realización de la presente invención;

las figuras 9A a 9C ilustran ejemplos de una imagen de conjuntos de datos producidos usando las mediciones de la porosidad del hueso cortical y la mineralización ósea de una población de referencia y su análisis de acuerdo con una realización de la presente invención para determinar lo normal y lo anormal;

25 las Figuras 10A a 10C ilustran el uso del sistema de la figura 3A para medir una interacción y un cambio en la interacción entre dos mediciones cuando los métodos estadísticos no muestran ninguna interacción según lo definido por el coeficiente de correlación no diferente de cero.

Descripción detallada

30 Un generador de cuantificador de anomalía 4 de acuerdo con una realización de la presente invención funciona como se muestra esquemáticamente en 2 en la figura 1A, mientras que la figura 1B es una representación esquemática 6 más detallada del funcionamiento del generador de cuantificador de anomalía 4 al generar un cuantificador de anomalía. En términos generales, los conjuntos de muestras A, B, C, ... , N se cargan en el generador de cuantificador de anomalía 4, que genera después un identificador de anomalía para esos conjuntos de muestras.

35 El cuantificador de anomalía generado está diseñado para cuantificar anomalías en uno o más conjuntos de muestras.

40 Con referencia a la figura 1B, el generador de cuantificador de anomalía 4 funciona de la siguiente manera. El conjunto de muestra A puede relacionarse, por ejemplo, con un individuo, una parte anatómica del individuo tal como un hueso, corazón, cerebro, riñón, o una muestra biológica como saliva, sangre u orina. La muestra puede ser también un material no biológico como una roca. El conjunto de muestra puede comprender también una imagen o imágenes de cualquiera de los materiales antes mencionados.

45 El generador de cuantificador de anomalía 4 divide el conjunto de muestras en dos poblaciones: una primera población de muestras normales ('conjunto de muestras A1') y una segunda población de muestras anormales ('conjunto de muestras A2'). El conjunto de muestra A1 no presenta anomalías, pero el conjunto de muestra A2 puede tener muchos tipos de anomalías. El generador de cuantificador de anomalía 4 genera un cuantificador de anomalía que puede cuantificar la anomalía específica existente en el conjunto de muestras A.

50 El controlador 8 del generador de cuantificador de anomalía 4 controla un dispositivo de medición 12 del generador de cuantificador de anomalía 4 para emitir uno o más conjuntos seleccionados de resultados de medición para los conjuntos de muestras tanto normales A1 como anormales A2. Estos conjuntos de resultados de medición se seleccionan basándose en la capacidad probable de distinguir lo normal de lo anormal para una anomalía específica. Por ejemplo, el conjunto de resultados de medición puede ser la porosidad del hueso cortical y la densidad del hueso trabecular si la anomalía es un hueso vulnerable a fracturas, o la altura y el peso si la anomalía es la

55 obesidad.

60 El generador de cuantificador de anomalía 4 puede estar también preestablecido para generar el cuantificador de anomalía para una o más muestras específicas y para anomalías específicas en esa o aquellas muestras. En ese caso, el generador de cuantificador de anomalía 4 reconoce automáticamente el conjunto de muestras y realiza las mediciones específicas deseadas sin la entrada del controlador 8.

65 Los resultados de la medición se cargan después (normalmente automáticamente) en un identificador de anomalía 13 del generador de cuantificador de anomalía 4. En otras circunstancias, el controlador 8 puede cargar los resultados de la medición en el identificador de anomalía 13 si los resultados de la medición fueron realizados por un dispositivo de medición distinto del dispositivo de medición 12 del generador de cuantificador de anomalía 4.

El identificador de anomalía 13 procesa después los conjuntos de mediciones normales y anormales, y define la anomalía. A continuación, el generador de cuantificador de anomalía 4 solicita una tercera población de muestras (conjunto de muestras A3). El conjunto de muestra A3 es la población de prueba. La misma contiene
 5 ejemplos tanto normales como anormales conocidos del tipo de conjunto de muestras A. El dispositivo de medición 12 mide y proporciona las mediciones preseleccionadas que probablemente distingan muestras normales y anormales al cuantificador de anomalía generado. El cuantificador de anomalía prueba y modifica su propio rendimiento. Si no se puede alcanzar el rendimiento deseado, entonces, el generador de cuantificador de anomalía 4 emite al controlador 8 que no se pudo generar un cuantificador de anomalía aceptable para el conjunto de muestras y la
 10 anomalía, al nivel de rendimiento deseado. Si se alcanza el rendimiento deseado, entonces el generador de cuantificador de anomalía 4 emite el cuantificador de anomalía para el conjunto de muestras A y la anomalía específica.

La figura 3A es una vista esquemática del dispositivo de medición 12. El dispositivo de medición 12 incluye un dispositivo de adquisición de imágenes 15, un procesador de imágenes 16, un analizador de muestras biológicas 17, uno o más instrumentos de medición 18, y software de control 19.

Un sistema para identificar y cuantificar anomalía (que puede denominarse identificador de anomalía), generado por el generador de cuantificador de anomalía 4, de acuerdo con una realización de la presente invención, se muestra esquemáticamente en 20 en la figura 3A, mostrado con una fuente de datos 21. El sistema 20 incluye una entrada de datos 22 y un procesador de imágenes 23. El procesador de imágenes 23 incluye un controlador de procesamiento 24; el controlador de procesamiento 24 incluye varios componentes, que se describen a continuación. El procesador de imágenes 23 incluye también una interfaz de usuario 25. La interfaz de usuario 25 comprende, en este ejemplo, una pantalla 26 y un teclado 27, pero se apreciará que se pueden emplear otras interfaces de usuario
 25 conocidas o combinaciones de las mismas, incluyendo un ratón de ordenador, una pantalla táctil, un escáner, una impresora y otro dispositivo informático.

La fuente de datos 21 puede comprender, por ejemplo, un dispositivo de recopilación/creación de datos (como un escáner CT con capacidad de análisis de datos), una base de datos, medio de datos legible por ordenador, un
 30 dispositivo informático con interfaz de usuario, o una conexión de red a cualquiera de estos.

Las figuras 3B y 3C son vistas esquemáticas más detalladas de los componentes del sistema 10. Con referencia a la figura 3B, el controlador de procesamiento 24 incluye un procesador 30 y una memoria 34 en comunicación de datos entre sí. Con referencia a la figura 3C, la memoria 34 incluye RAM 36, EPROM 38 y un dispositivo de almacenamiento masivo 40. Un conjunto de instrucciones puede almacenarse en el dispositivo de almacenamiento masivo 40 y, cuando se requiera, cargarse en la RAM 36 para su ejecución por el procesador 30. El conjunto de instrucciones está adaptado al sistema de control 10 para realizar las etapas del método de esta realización, como se describe a continuación.

La entrada de datos 22 está adaptada para recibir conjuntos de datos desde la fuente de datos 21. Estos conjuntos de datos incluyen, como se describe con mayor detalle a continuación, uno o más conjuntos de datos de valores normales (es decir, los datos corresponden a una cohorte o cohortes de sujetos normales) y uno o más conjuntos de datos de valores anormales (es decir, los datos corresponden a una cohorte o cohortes de sujetos anormales). Cada conjunto de datos comprende, en este ejemplo, puntos de datos bidimensionales, es decir, comprendiendo pares ordenados de valores. Estos valores se relacionan con las respectivas características físicas de los sujetos. Se apreciará que los datos de otras dimensiones (ya sean uno, tres o más) pueden emplearse, cada uno comprendiendo uno, tres o más valores respectivamente que se relacionan con las características respectivas de los sujetos. En este ejemplo, en el que cada punto de datos comprende un par ordenado de valores, el primer valor puede denominarse "la medición" y el segundo valor "la co-medición", o el primero puede denominarse "medida A" y el segundo como "medición B". Si, por ejemplo, un conjunto de datos comprende valores para la medición de la altura y el peso (como cuando la anomalía es la obesidad) de una cohorte de sujetos, uno podría referirse a la altura como la medición y al peso como la co-medición, o viceversa; o uno podría referirse a la medida de la altura como medida A y a la medida del peso como medida B, o viceversa. Esta terminología no pretende sugerir, sin embargo, que existe necesariamente una correlación entre la medición y la co-medición (o mediciones A y B). En algunos contextos, el término "co-medición" se refiere a un conjunto de pares ordenados (o tripletes, etc.) de mediciones, pero esto será evidente a partir del
 50 contexto.

Estos datos se pueden cargar en un generador de cuantificador de anomalía (véase figura 5), que crea un cuantificador de anomalía, que se emite en forma de página web, una aplicación de software discreta, software o cualquier forma de calculadora. El cuantificador de anomalía puede emitir también resultados como medidas cuantificadas de anomalía en lugar de un dispositivo cuantificador de anomalía.
 60

La figura 4 es una vista esquemática del controlador de procesamiento 24 del procesador de imágenes 23, junto con la interfaz de usuario 25. El controlador de procesamiento 24 incluye el procesador 30 y la memoria 34. El procesador 30 incluye un generador de imágenes de datos 48, un binarizador 50, un identificador de zona 52, un definidor de normalidad 54, un definidor de anomalía 56, un probador de rendimiento 58, un optimizador de resultados 60, un emisor 62, un fusionador de salida 64 y un emisor final 66.

El generador de imágenes de datos 48, el binarizador 50, el identificador de zona 52, el definidor de normalidad 54, el definidor de anomalidad 56, el probador de rendimiento 58, el optimizador de resultados 60 y el emisor 62 pueden proporcionarse también como o constituir un generador de cuantificador de anomalidad 68, cuyas características y funcionamiento se describen a continuación. Cabe señalar, sin embargo, que ese generador de cuantificador de anomalidad 68 está configurado también para generar un dispositivo de software basado en conjuntos de datos de ejemplo que se sabe que se derivan de, respectivamente, poblaciones normales y anormales, de modo que el generador de cuantificador de anomalidad 68 pueda usarse después con conjuntos de datos futuros derivados de poblaciones similares y determinar cuáles puntos en los conjuntos de datos futuros son "normales" y cuáles son "anormales".

La memoria 34 incluye el conjunto de instrucciones 70 antes mencionado, almacenamiento de conjuntos de datos 72 de los conjuntos de datos 1, 2, ... , n (para almacenar los conjuntos de datos respectivos), almacenamiento de imágenes 74 (para almacenar imágenes generadas por el generador de imágenes de datos), almacenamiento de subsalidas 76 (para almacenar subsalidas 1, 2, ... , n), y almacenamiento de resultados 78.

El generador de imágenes de datos 48 está adaptado para transformar los valores normales y anormales en una imagen o mapa (que, en este contexto pueden considerarse sinónimos). Este proceso puede denominarse creación de imágenes de los conjuntos de datos. El generador de imágenes de datos 48 puede entonces controlar el sistema 10 para emitir la imagen o mapa resultante (véase, por ejemplo, aquellos ilustrados en las figuras 7A a 7D y 8), tal como para mostrarse 26 para una inspección por parte de un usuario, pero se debe tener en cuenta que no es esencial que se emita la imagen o el mapa.

El proceso de visualización mediante el generador de imágenes de datos 48 puede implicar opcionalmente la binarización. La binarización tiene como objetivo facilitar el procesamiento de imágenes (incluida la identificación de zonas dentro de la imagen) con un efecto perjudicial mínimo sobre la precisión. Puede emplearse cualquier técnica de binarización adecuada.

La imagen, una vez binarizada, se procesa para identificar las zonas normales y anormales de la siguiente manera. A todos los puntos de los conjuntos de datos normales y anormales se les asigna respectivamente el mismo valor, lo que da como resultado una imagen donde los puntos que pertenecen a la población propuesta (normal o anormal) están en primer plano y los que no pertenecen a ningún conjunto de datos están en segundo plano.

Una vez que el conjunto de datos ha sido creado en imágenes (y opcionalmente binarizado), entonces, el identificador de zona 52 procesa las imágenes (es decir, el conjunto de datos en imágenes) para identificar las zonas normales y anormales correspondientes respectivamente a la zona producida por el conjunto de datos de datos normales y la zona producida por el conjunto de datos de datos anormales.

Cabe señalar que no es necesario ver la imagen para que el identificador de zona 52 identifique las zonas de normalidad y anomalidad de la imagen.

En una realización, el identificador de zona 52 usa la técnica de "agrupación espacial basada en densidad de aplicaciones con ruido" (DBSCAN). Esta técnica agrupa puntos que están muy juntos, marcando los puntos que se encuentran solos en regiones de baja densidad como valores atípicos. El algoritmo clasifica un conjunto de puntos en tres tipos: puntos centrales, puntos alcanzables de densidad y valores atípicos, de la siguiente forma:

- i) Una proximidad de un punto p es el rango dentro de una distancia r del mismo. Un punto p es un punto central si hay al menos m puntos en su proximidad. Se dice que estos puntos son directamente accesibles desde la p . No se puede acceder directamente a ningún punto desde un punto no central.
- ii) Un punto q es accesible desde p hay una trayectoria p_1, \dots, p_n con $p_1 = p$ y $p_n = q$, donde cada p_{i+1} es directamente accesible desde p_i .
- iii) Todos los puntos a los que no se puede acceder desde ningún otro punto se consideran valores atípicos

Sin embargo, en la presente realización, el identificador de zona 52 usa la técnica de procesamiento de imágenes divulgada en el documento WO 2011/029153. Esta técnica incluye:

- (xii) identificar todos los contornos "aproximados" o externos de la zona (normal o anormal), es decir, usando todos los puntos normales o anormales respectivamente dentro de la imagen;
- (xiii) a partir del contorno aproximado, definir automáticamente una pluralidad de regiones de interés dentro de la imagen, teniendo cada una de las regiones de interés una anchura de uno o más puntos (píxeles o vóxeles);
- (xiv) determinar los perfiles de densidad, intensidad o atenuación respectivos dentro de las regiones de interés;
- (xv) determinar una ubicación de la unión incluyendo definir un primer punto de referencia dentro de uno del primer y segundo materiales y emplear el primer punto de referencia como punto de referencia actual;
- (xvi) determinar un punto más cercano al punto de referencia actual que se encuentra en el perfil respectivo y en el otro del primer y segundo materiales con respecto al del punto de referencia actual;
- (xvii) localizar la mayor diferencia en valores del perfil respectivo entre un pico y un valle adyacentes en un

- segmento del perfil respectivo entre el punto de referencia actual y el punto más cercano;
 (xviii) localizar un punto de inflexión en el segmento;
 (xix) usar la recta correspondiente al punto de inflexión (valor x) como nuevo punto de referencia;
 (xx) usar el nuevo punto de referencia para identificar el borde externo de la zona en la región de interés analizada;
 5 (xxi) repetir las etapas (i) a (ix) después de girar la región de interés seleccionada 360° alrededor de cada uno de los puntos de referencia propuestos en el borde externo por turno;
 (xxii) fusionar todas las regiones de interés analizadas para identificar los bordes externos de posición de la zona de normalidad o anormalidad entre la medición (A) y la medición (B).
- 10 De acuerdo con esta realización, después de que el identificador de zona 52 haya definido las zonas de normalidad o anormalidad mediante la segmentación del conjunto de datos en imágenes, el definidor de normalidad 54 y el definidor de anormalidad 56 definen normalidad y anormalidad, y el definidor de anormalidad 56 cuantifica el alcance de la anormalidad.
- 15 En esta realización, el definidor de normalidad 54 define la normalidad usando la geometría espacial de la zona normal segmentada.
- Para definir la normalidad, el definidor de normalidad 54 puede hacerlo en términos del borde externo o del punto más central en la zona de normalidad. El punto más central puede ser el centroide, o un punto con coordenadas que son los valores promedio tanto de la medición como de la co-mediación. El generador de cuantificador de anormalidad 68 elige el punto más central para garantizar que captura el valor más normal en la zona de normalidad (es decir, el "punto más normal").
- 20 Después de que el definidor de normalidad 54 haya definido la normalidad, el definidor de anormalidad 56 usa los valores definidos de normalidad y las características de la zona de anormalidad para definir la anormalidad. Las características de la zona de anormalidad usadas para definir la anormalidad pueden comprender la forma, en particular la forma en relación con la de la zona de normalidad. Por defecto, en esta realización, el definidor de anormalidad 56 emplea el vector de salida definido como la dirección de la anormalidad (por ejemplo, " -45° ", tal como es aproximadamente el caso en, por ejemplo, la figura 7A) como cuantificador de anormalidad.
- 25 La forma de la zona de anormalidad y su orientación en relación con las características de la zona de normalidad (por ejemplo, (el punto más normal, como el centroide) se puede usar para definir la anormalidad. La orientación espacial de la zona de anormalidad puede usarse para definir anormalidad porque los puntos que salen de la zona de normalidad pueden salir en cualquier punto del perímetro de la zona de normalidad.
- 30 Para determinar la orientación espacial de la anormalidad, el definidor de anormalidad 56 puede determinar que la zona de anomalías tiene una forma generalmente elíptica o puede caracterizarse bastante con una elipse, así, el eje mayor de la elipse que se origina en el punto más normal (es decir, representativo) de la zona normal puede usarse para caracterizar la orientación espacial de la zona de anormalidad.
- 35 El definidor de anormalidad 56 puede determinar que la zona de anomalías tiene otras formas, pero en cada caso esa forma y su orientación pueden servir para caracterizar la zona de anormalidad y su orientación espacial.
- 40 En esta realización, el definidor de anormalidad 56 define la anormalidad usando un vector de salida lineal cuyo origen es el punto más normal determinado por el definidor de normalidad 54 y una dirección es la de la suma de los vectores que se extienden desde el punto más normal hasta los puntos respectivos en la zona anormal correspondiente al conjunto de datos anormal (que puede o no estar en una zona que se superpone con la zona normal).
- 45 En otra realización, el definidor de anormalidad 56 puede definir y cuantificar la anormalidad usando una trayectoria en lugar de un vector de salida lineal. Una trayectoria puede definirse como una serie de vectores consecutivos, el primero originándose en cualquier punto de la zona normal y siendo el final del vector puntos en la subzona más cercana de la zona anormal y correspondientes al conjunto de datos anormales (pueden o no puede estar en una zona que se superponga con la zona normal). El vector posterior tiene su origen donde terminó el primer vector y termina en la subzona cercana de la anormalidad hasta que se hayan cubierto todas las subzonas de la zona de anormalidad.
- 50 El definidor de anormalidad 56 puede definir la anormalidad mediante otras técnicas según se desee, pero independientemente del método empleado por el definidor de anormalidad 56 para definir la anormalidad, el definidor de anormalidad 56 usa después la dirección de anormalidad para encontrar el punto de anormalidad máxima.
- 55 En esta realización, la anormalidad máxima se define como el punto más alejado del punto normal identificado por el identificador de normalidad 54 en la dirección que fue definida como la dirección de la anormalidad por el definidor de anormalidad 56. El punto de normalidad puede ser un punto correspondiente a los valores medios de ambas co-mediciones.
- 60 Después de identificar el punto de anormalidad máxima, el definidor de anormalidad 56 cuantifica la magnitud de la anormalidad como una función de la posición espacial relativa a la anormalidad máxima identificada. Esta puede ser
- 65

un área cuadrada, área rectangular, área triangular o área elíptica cerca del punto de anomalía máxima.

En otra realización, el definidor de anomalía 56 puede cuantificar la anomalía como una distancia desde la anomalía máxima identificada. En otra realización más, el definidor de anomalía 56 puede cuantificar la anomalía como una distancia ponderada desde la anomalía máxima, o como una distancia ponderada desde la anomalía máxima y la desviación del vector de salida o trayectoria de salida. Por ejemplo, hay un vector de salida (digamos, -45°), cuanto más lejos esté un punto de salida de este ángulo de salida óptimo, es menos probable que sea anormal.

A continuación, el optimizador de resultados 60 optimiza los resultados del identificador de anomalía 56 probando el rendimiento de los valores anormales identificados. El identificador de anomalía 56 proporciona los resultados al optimizador de resultados 60, que determina después si los resultados son aceptables o no. Se puede emplear un valor preestablecido del rendimiento mínimo aceptable del identificador de anomalía 56. Por ejemplo, el valor preestablecido puede ser del 70 %, lo que significa que se debe encontrar que el identificador de anomalía 56 identifica correctamente como anormal el 70 % de los puntos anormales para que se considere satisfactorio.

Para optimizar los resultados, el optimizador de resultados 60 prueba el rendimiento de los resultados. Esto se puede hacer usando cualquier prueba adecuada de rendimiento de la salida de una medición, como la característica operativa del receptor (ROC) o la curva ROC, una razón impar o cualquier otra forma de prueba de evaluación del rendimiento.

El generador de cuantificador de anomalía 68 puede tener un umbral de rendimiento preestablecido. Si éste se ha alcanzado entonces, el generador de cuantificador de anomalía 68 se puede controlar para generar un dispositivo listo para definir la anomalía entre las mediciones y las co-mediciones.

Si no se ha alcanzado el umbral de rendimiento preestablecido, el optimizador de resultados 60 puede mejorar los resultados controlando el definidor de normalidad 54 para modificar las características usadas para identificar la normalidad (por ejemplo, punto más normal, bordes, etc.) y/o controlar el definidor de anomalía 56 para modificar las características usadas para identificar anomalías (por ejemplo, la forma, vector lineal, trayectoria de salida, etc.).

Cuando esto esté hecho, el probador de rendimiento 58 vuelve a probar el rendimiento del definidor de anomalía 56. Esto puede incluir pruebas con un valor de normalidad preestablecido. El proceso se puede repetir un número predeterminado de veces (por ejemplo, 10 veces). Cuando todas las opciones preestablecidas posibles (por ejemplo, formas que van desde un círculo hasta una elipse con eje menor $\cong 0$) se han examinado, el optimizador de resultados 60 proporciona los resultados de las co-mediciones al generador 62.

El emisor 62 evalúa si otros conjuntos de datos requieren procesamiento. En caso negativo, el emisor 62 emite los resultados; en caso positivo, se analizan los conjuntos de otros conjuntos de datos, es decir, el procesamiento regresa al generador de imágenes de datos 48 donde comienza el procesamiento del siguiente conjunto de datos (que puede estar relacionado con una condición anormal diferente o con un conjunto adicional de mediciones de un conjunto de datos anterior).

Una vez analizadas todas las co-mediciones, el fusionador de salida 64 fusiona los resultados de la anomalía. El fusionador de salida 64 puede fusionar los resultados de la anomalía de acuerdo con, por ejemplo, cualquiera de estos criterios:

- mediciones que aparecen como anormales en al menos una matriz (que representa una co-medición), representado por dos más conjuntos de datos en imágenes;
- mediciones que aparecen como anormales en la mayoría de estas matrices; y/o mediciones que aparecen como anormales es la menor de dichas matrices.

Haciendo referencia a la figura 6, en una realización, el generador de cuantificador de anomalía 68 se puede configurar de manera que todas las mediciones normales (A, B) están en una escala predeterminada (por ejemplo, de 0 a 100), tan efectivamente sin unidades. En este ejemplo, el punto anormal máximo (que puede corresponder a un punto de enfermedad) se establece en 0 independientemente de la anomalía. Por tanto, esto proporciona una definición universal de anomalía. La figura 6 representa este concepto esquemáticamente.

El generador de cuantificador de anomalía 68 genera entonces un "cuantificador de anomalía". En una realización, un "cuantificador de anomalía" es un software. En otra realización, el cuantificador de anomalía es una aplicación de software discreta, una página web que cuantifique una anomalía específica, o cualquier otra calculadora adecuada. En otra realización más, el cuantificador de anomalía es un dispositivo de formación de imágenes, un dispositivo que analiza una muestra biológica, o un dispositivo de ultrasonido.

En otra realización, el cuantificador de anomalía define y cuantifica el alcance de la anomalía para la medición que se ha autoentrenado para cuantificar.

En una realización, el cuantificador de anomalía es un dispositivo médico tal como un dispositivo de obtención de imágenes, siendo el dispositivo de medición un escáner de tomografía computarizada (CT) con un software de procesamiento de imágenes incorporado. En otra realización, el cuantificador de anomalía es un dispositivo médico con un dispositivo de medición en forma de dispositivo de procesamiento de imágenes. El dispositivo de procesamiento de imágenes puede usar cualquier técnica de procesamiento de imágenes adecuada (como la divulgada en la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2011/029153). En otra realización, el dispositivo médico es un analizador de muestras biológicas, como un ensayo. El dispositivo médico puede identificar anomalías como las producidas por enfermedades o procesos fisiológicos normales como el envejecimiento o el ejercicio físico. En estas circunstancias, el dispositivo médico puede usarse como ayuda en el diagnóstico de una enfermedad en un individuo. El dispositivo médico puede cuantificar los cambios en el alcance de la anomalía tales como los producidos por tratamientos o factores influyentes tales como factores de estilo de vida (fumar, consumo de alcohol, ejercicio físico, etc.). En estas circunstancias, el dispositivo médico puede usarse como ayuda en el seguimiento de los efectos de los tratamientos o factores influyentes en un individuo.

En la presente descripción, el dispositivo médico creado por el generador del cuantificador de anomalía es un dispositivo que identifica y cuantifica el alcance de la anomalía en el hueso (véase los ejemplos a continuación). La anomalía puede ser un hueso vulnerable a fracturas y, por lo tanto, requiere tratamiento para disminuir el alcance de la anomalía en el hueso. En estas circunstancias, se puede usar una cuantificación repetida del alcance de la anomalía para controlar el tratamiento. Existen muchos tratamientos que pueden usarse para ello, como antirresortivos (por ejemplo, alendronato, denosumab, risedronato, modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM) y odanacatib). El tratamiento puede comprender una terapia anabólica, como con teriparatida (hormona paratiroidea intermitente) o proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH rp), como abaloparatida o anticuerpo monoclonal antiesclerostina humanizado como romosozumab. El tratamiento puede implicar también la modificación de factores de estilo de vida como el ejercicio físico, dieta, ingesta de calcio y vitamina D.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona instrucciones o software ejecutables (tales como incorporados en un medio legible por ordenador, por ejemplo, con las instrucciones ejecutables o el software incorporado o almacenado permanentemente en el mismo), que, cuando son ejecutados por un ordenador o procesador de un ordenador, hacen que el ordenador o el procesador del ordenador realice el método para analizar un conjunto de mediciones (opcionalmente codependientes) como se ha descrito anteriormente para generar el grado de anomalía entre dos co-mediciones o dispositivos que se pueden usar para definir y cuantificar la grado de anomalía entre dos co-mediciones.

El resultado de la etapa de análisis se emitirá generalmente para que pueda usarse para definir normal frente a anormal, pero puede enviarse a una memoria o medio de memoria para su uso posterior, puede generarse como un dispositivo (una aplicación, software, una página web o cualquier otra calculadora).

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un dispositivo informático provisto de instrucciones ejecutables o software que, cuando se ejecutan por el dispositivo informático o por un procesador del dispositivo informático, hacen que el dispositivo informático o el procesador del dispositivo informático realice el método para analizar datos de la variable codependiente como se describe anteriormente.

Por tanto, esta realización intenta abordar al menos algunos de los problemas que surgen de las deficiencias de algunos enfoques existentes. Tiene en cuenta la posición espacial de un punto de datos para determinar si el punto específico es normal o anormal, y define la anomalía mediante una dirección espacial donde la salida del punto y la magnitud de la salida se definen como relacionadas con la enfermedad, de modo que la magnitud de la anomalía esté relacionada con la desviación de la posición esperada independientemente del valor absoluto.

Ejemplos

Ejemplo 1. En este ejemplo, la muestra era hueso y la anomalía era fragilidad ósea (es decir, hueso vulnerable a fracturas) debido a una cantidad reducida de hueso o "muy poco hueso", comúnmente conocida como osteoporosis.

Se recogieron imágenes del hueso mediante un escáner CT. El dispositivo de medición del generador de cuantificador de anomalía 4 fue el procesador de imágenes que usa la técnica de procesamiento de imágenes descrita en la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2011/029153. El procesador había sido preestablecido para generar automáticamente la porosidad ósea (determinada como porcentaje) y la densidad trabecular (determinada en unidades de mgHA/cc) para el identificador de anomalía. Estas mediciones fueron preseleccionadas basándose en el supuesto de que, si se reduce la cantidad de hueso, tal reducción sería evidente tanto en el compartimento cortical como en el trabecular. Esto hace que estas mediciones sean buenos marcadores de fragilidad ósea debido a la reducción de la cantidad de hueso. Si la suposición de que estas mediciones son buenos marcadores del tipo de fragilidad ósea es errónea o incorrecta, entonces no se esperaría que el generador de cuantificador de anomalía 4 construyera un cuantificador de anomalía para este tipo de anomalía ósea; esto se debe a que se esperaría que cualquier intento de generar un cuantificador de anomalía no cumpliera con los criterios de aceptación, independientemente del nivel de optimización en la definición de anomalía por parte del cuantificador de anomalía. Si este fuera el caso, sería necesario seleccionar (o preseleccionar) diferentes parámetros que

probablemente serían sustitutos de una cantidad reducida de hueso y usarlos por el generador de cuantificador de anomalía 4 hasta que se pueda generar un cuantificador de anomalía. La selección o preselección de otros parámetros probables podría automatizarse o introducirse mediante el controlador, según se desee. Sin embargo, si se asume que la porosidad ósea y la densidad trabecular son buenos marcadores de fragilidad ósea, el generador de cuantificador de anomalía podrá generar un cuantificador de anomalía para este tipo de fragilidad ósea.

Las figuras 7A a 7D muestran ejemplos de una imagen de conjuntos de datos creados por el generador de cuantificador de anomalía 4 a partir de los valores medidos de porosidad y densidad trabecular de una población de referencia y su análisis de acuerdo con una realización de la presente invención para determinar lo normal y lo anormal. La figura 7A es una imagen 120 derivada de conjuntos de datos que comprenden valores de densidad trabecular y porosidad ósea para una población de referencia de sujetos normales y anormales.

En la figura, los puntos sólidos indican sujetos normales, y la zona de normalidad está indicada por la curva 122. El 'punto medio de normalidad' A se determinó como el 'centro de masa' de todos los puntos normales. El punto medio de normalidad A define cuatro cuadrantes en la imagen 120, con límites definidos por los ejes horizontal y vertical 124, 126 hasta el punto medio de normalidad A.

Sujetos con hueso fracturado debido a una cantidad reducida de hueso documentada, de los cuales hay 35, se muestran con círculos huecos: los sujetos pueden ser descritos como enfermos o "anormales".

Si la identificación de sujetos anormales se basa únicamente en la alta porosidad (el umbral entre la porosidad normal y alta se indica mediante la línea vertical discontinua 128 en aproximadamente el 43,9 %), 25 de los 35 sujetos anormales (sólo el 71,4 %) se identifican como anormales y 17 sujetos normales serían identificados como anormales. Esto da un valor predictivo positivo de $17+25/52 = 59,5 \%$.

Si la identificación de sujetos anormales se basara únicamente en un umbral de densidad trabecular baja del percentil 5 de jóvenes normales (indicado por la línea discontinua horizontal 130), 13 de los 35 sujetos anormales (sólo el 37,1 %) serían identificados como anormales y 18 sujetos normales serían identificados como anormales. Esto da un valor predictivo positivo de $13/(13+18) = 41,9 \%$.

Al combinar ambas pruebas de manera umbralizada, 32 de los 35 sujetos anormales (91,4 %) se identifican como anormales pero 35 sujetos normales serían identificados como anormales, dando un valor predictivo general bajo del 50 %.

De acuerdo con la presente realización, el definidor de anomalía usa el punto en la imagen 120 que corresponde a la anomalía (es decir, 'punto medio de normalidad' A) para encontrar un vector de salida (o anomalía) (V). Con referencia a la figura 7B, los vectores V1, V2, ... , Vn se determinan como los vectores desde el punto medio de normalidad A hasta los respectivos puntos anormales. El vector de salida V se determina entonces como la suma de todos los vectores V1, V2, ... , Vn; es decir, $V = V1 + V2 + \dots + Vn$.

El definidor de anomalía determina después un punto anormal máximo (MAP), usando el vector de salida V. El punto anormal máximo se muestra en la figura.

Entonces, la anomalía se puede cuantificar basándose en la magnitud de la diferencia entre el MAP y otros puntos. Se pueden usar varios enfoques.

En esta realización, todos los puntos se proyectan sobre el vector de salida V. La anomalía se cuantifica como una distancia desde el punto anormal máximo MAP. En el ejemplo ilustrado, esto da un valor predictivo positivo de 27/31 (87,1 %).

La figura 8 ilustra una imagen 140 de un conjunto de datos que comprende los datos mostrados en las figuras 7A a 7D así como datos relacionados con una cohorte independiente de 77 sujetos con una fractura ósea (mostrados como círculos sombreados). La figura 8 ilustra la identificación de anomalía de acuerdo con una realización de la presente invención.

Como en las figuras 7A a 7D, los datos de salida o de referencia se muestran como círculos huecos; el vector de salida V, derivado del análisis de la imagen 120 de la figura 7A también se muestra en la figura 8. El método de esta realización, una vez aplicado a la cohorte de sujetos con una fractura ósea, captura a 57 de los 77 pacientes con fracturas como anormales, y sólo 4 valores normales como anormales. Se trata de un valor predictivo positivo del 93,4 %, lo que supone un rendimiento satisfactorio.

Por tanto, el generador de cuantificador de anomalía 4 ha creado un cuantificador de anomalía para cuantificar la vulnerabilidad a las fracturas debido a "muy poco hueso". Esto puede ayudar en la identificación de sujetos con vulnerabilidad a las fracturas debido a este tipo de anomalía, de modo que se puedan usar factores modificadores, como el tratamiento, para disminuir el nivel de anomalía.

Quando el identificador de anomalía identifica una anomalía, se puede iniciar un tratamiento para modificar el grado de la anomalía. Antirresortivos tales como alendronato o denosumab, terapias anabólicas como PTH, PTHrp y Romosozumab se sabe que disminuyen la porosidad y aumentan la densidad trabecular. Estos tratamientos harán que la porosidad de la muestra y la densidad trabecular se alejen más del MAP y este efecto se puede usar para

5 ayudar en el seguimiento de la eficacia de estos tratamientos. El ritmo de movimiento de la muestra en relación con el MAP con el tiempo y la magnitud del cambio en la posición espacial de estas mediciones de la muestra, se pueden usar no sólo para ayudar en el seguimiento del tratamiento sino también para evaluar las diferencias en la eficacia de diferentes tratamientos. Un tratamiento más eficaz o más potente alejará las mediciones de las muestras del MAP a un ritmo con el tiempo y/o a la magnitud más alta.

10 También, diferentes tratamientos tienen diferentes potencias o efectividad. Por ejemplo, las terapias anabólicas fortalecen los huesos y son más potentes que los antirresortivos, un mayor grado de anomalía (es decir, la reducción en la cantidad de hueso es grave), tal como se cuantifica mediante este cuantificador de anomalía ósea, puede ayudar a que el profesional de la salud use terapias anabólicas, mientras que un menor grado de anomalía

15 (la reducción en la cantidad de hueso es menos grave) puede ayudar a que el profesional de la salud use antirresortivos en su lugar. Por tanto, la cuantificación de esta anomalía puede ayudar en la elección del tratamiento.

Ejemplo 2. Como en el ejemplo 1, en este ejemplo, la muestra o población es ósea nuevamente. Sin embargo, la anomalía es la fragilidad ósea (es decir, hueso vulnerable a fracturas), no el debido a una cantidad reducida de hueso ("muy poco hueso" u osteoporosis) sino el debido a un hueso con una cantidad relativamente normal pero que es frágil.

20

Se recogieron imágenes del hueso mediante un escáner CT. El dispositivo de medición del generador de cuantificador de anomalía 4 fue también como en el ejemplo 1: un procesador de imágenes que usa la técnica de procesamiento de imágenes descrita en la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2011/029153. El procesador ha sido preseleccionado para generar automáticamente la porosidad ósea (determinada como porcentaje) y la mineralización (determinada en unidades como porcentaje) para el identificador de anomalía. Estas mediciones fueron preseleccionadas basándose en el supuesto de que, si se reduce la cantidad de hueso y se aumenta el nivel de mineralización, entonces las microfisuras pueden iniciarse y propagarse más fácilmente, llegando al punto de falla catastrófica (es decir, fractura). Por ende, estas dos mediciones pueden ser buenos marcadores de este tipo de fragilidad ósea. Si esta suposición fuera incorrecta, el generador de cuantificador de anomalía 4 no podría generar un cuantificador de anomalía para este tipo de fragilidad ósea midiendo estos dos parámetros. El generador de cuantificador de anomalía 4 estaría preestablecido (es decir, preprogramado) para medir otras mediciones candidatas probables hasta que se construya un cuantificador de anomalía o el controlador pueda ingresar otros

25 candidatos probables en el generador.

Las figuras 9A a 9C muestran ejemplos de una imagen de conjuntos de datos producidos usando las mediciones de la porosidad del hueso cortical y la mineralización ósea de una población de referencia y su análisis de acuerdo con una realización de la presente invención para determinar lo normal y lo anormal.

40 El generador de cuantificador de anomalía 4 usa un proceso similar al descrito en el ejemplo 1 para generar un cuantificador de anomalía pero para este tipo de fragilidad ósea. Sin embargo, cabe señalar que procesos diferentes descritos anteriormente, como usando una forma, una trayectoria de salida en lugar de un vector se podrían usar.

45 La figura 9A es un gráfico de mineralización (%) (o MN) frente a porosidad, y representa un cuantificador de anomalía debida a la fragilidad. En la figura 9A, los puntos grises indican sujetos normales, y la zona de normalidad está delineada por la curva 132. El 'punto medio de normalidad' A se determinó como el promedio de porosidad y mineralización de todos los puntos normales. El punto medio de normalidad A define cuatro cuadrantes en la imagen, con límites definidos por ejes horizontales y verticales discontinuos que pasan por el punto medio de normalidad A.

50

Sujetos con hueso fracturado debido a fragilidad ósea documentada que han sufrido un tipo inusual de fractura, ninguna como fractura femoral atípica (AFF), de los cuales hay 49, se muestran con círculos oscuros: de acuerdo con la presente realización, el definidor de anomalía 56 usa el punto en la imagen que corresponde a la anomalía (es decir, 'punto medio de normalidad' A) para encontrar un vector de salida (o anomalía) (V). Con referencia a la figura 9A, los vectores V1, V2, ..., Vn se determinan como los vectores desde el punto medio de normalidad A hasta los respectivos puntos anormales. El vector de salida V se determina entonces como la suma de todos los vectores V1, V2, ..., Vn; es decir, $V = V1 + V2 + \dots + Vn$.

55

El definidor de anomalía 56 determina entonces un punto anormal máximo (MAP), usando el vector de salida V. El punto anormal máximo se muestra en la figura. Entonces, la anomalía se puede cuantificar basándose en la magnitud de la diferencia entre el MAP y otros puntos.

60

En esta realización, el rendimiento del definidor de anomalía 56 se prueba aún más usando terceros conjuntos de datos que contienen una mezcla de sujetos anormales con fracturas femorales atípicas (debido a fragilidad ósea) y otro conjunto de sujetos anormales con esta vez una fractura clásica o típica que se sabe que se debe a una cantidad

65

reducida de hueso (véase figura 9B). Los sujetos con huesos vulnerables a fracturas debido a una mayor fragilidad y aquellos con huesos vulnerables a fracturas debido a una cantidad reducida de hueso tienen la misma edad. Esto es para garantizar que el cuantificador de anomalía esté generado con un rendimiento mejorado para que pueda distinguir con un grado razonable de precisión a sujetos con huesos vulnerables a fracturas debido a una mayor fragilidad frente a sujetos con huesos vulnerables a fracturas debido a una cantidad reducida de hueso "muy poco hueso".

En la figura 9B, se puede ver que los sujetos con huesos vulnerables a fracturas debido a una cantidad reducida de hueso están más alejados del vector de salida (V) como se muestra con la distancia (D_1) y también más lejos del MAP como se muestra con la distancia (D_2). Una combinación simple de $D_1 + D_2$ (denotado como puntuación de fragilidad material, MFS) permite distinguir sujetos con hueso vulnerable a fracturas debido a un aumento de la fragilidad de aquellos con hueso vulnerable a fracturas debido a una cantidad reducida con un grado razonable de precisión, como lo muestra la característica operativa del receptor (ROC) o curva ROC (figura 9C). Cabe señalar que para lograr esto otras combinaciones de D_1 y D_2 pueden usarse.

El cuantificador de anomalía creado por el generador de cuantificador de anomalía 4, como en el Ejemplo 2, puede ayudar en el diagnóstico de vulnerabilidad a fracturas, decisión de tratar, seguimiento del tratamiento y decisión de tratamiento. En cuanto a la decisión de tratamiento, se particular importancia es su capacidad para distinguir los dos tipos de huesos vulnerables a fracturas.

Los enfoques actuales para identificar pacientes con huesos vulnerables a fracturas, iniciar el tratamiento y supervisar el tratamiento, se basan en mediciones que son compuestas, es decir, una mezcla de la cantidad de hueso y la densidad del material de la matriz que forma ese hueso; por lo tanto, los hace incapaces de determinar con precisión qué tipo de anomalía es responsable de la fractura en un sujeto. Estos enfoques incluyen, entre otros, la densidad mineral ósea (el estándar de oro actual para el diagnóstico de la fragilidad ósea), análisis de elementos finitos, como el que se usa para evaluar la resistencia ósea; medidas de textura ósea, u otra densidad ósea medida a nivel compartimental, como solo la densidad cortical o densidad trabecular, o medición de la resistencia ósea basada en ultrasonido. Como ejemplo de las deficiencias de estas pruebas, un sujeto con una cantidad normal de hueso que esté altamente mineralizado hasta el punto de ser frágil se consideraría normal porque la densidad promedio sería normal o alta. La suposición de que cuanto mayor sea la densidad, más fuerte será el hueso, que es la base de técnicas como el análisis de elementos finitos, sugerirá también incorrectamente que el hueso es más fuerte. Por el contrario, el cuantificador de anomalía generado en la presente invención identificará este hueso como vulnerable a fracturas debido a una mayor fragilidad independientemente de su densidad promedio.

La distinción entre los dos tipos de vulnerabilidad a las fracturas es importante para las decisiones de tratamiento. Los diferentes medicamentos usados para tratar un hueso vulnerable a fracturas tienen diferentes efectos sobre la mineralización ósea y, por tanto, puede influir o cambiar la probabilidad de que un hueso se vuelva quebradizo.

Antirresortivos como el alendronato, risedronato o denosumab inhiben la remodelación (es decir, congelan el hueso) y permiten así que continúe la mineralización; con estos medicamentos actualmente se permite continuar sin control por parte del profesional de la salud. Por tanto, con estos fármacos, la mineralización puede progresar hasta el punto de que el hueso se vuelva frágil. De hecho, hay casos documentados de fracturas debido a una mayor fragilidad en pacientes que toman antirresortivos, que se cree que probablemente se debieron a cambios injustificados en la mineralización. El cuantificador de anomalía generado por el generador de cuantificador de anomalía puede ayudar en la decisión de tratamiento cuando se trata con antirresortivos de las siguientes maneras:

- (i) si el identificador de anomalía identifica que el sujeto tiene un alto nivel de anomalía que predispone a aumentar la fragilidad ósea, entonces el profesional de la salud podrá decidir no iniciar el sujeto con antirresortivos;
- (ii) si el sujeto ya ha comenzado a tomar antirresortivos y la anomalía identifica al sujeto como un alto nivel de anomalía que predispone a aumentar la fragilidad, entonces el profesional de la salud podrá decidir suspender el tratamiento, ajustar la dosis de antirresortivos o considerar tratamientos alternativos;
- (iii) si durante mediciones repetidas, cuando se supervisa a los pacientes, el nivel de anomalía que predispone a aumentar la fragilidad ósea muestra que está aumentando, entonces esto puede ayudar al profesional de la salud a decidir cuándo suspender el antirresortivo, modificar el régimen de tratamiento (dosis y/o intervalo de administración), o considerar otras opciones de tratamiento antes de que el nivel llegue a ser tan alto que el sujeto tenga un alto riesgo de sufrir una fractura debido al aumento de la fragilidad resultante del tratamiento antirresortivo.

Terapias anabólicas como romosozumab, la teriparatida o la abaloparatida forman hueso más nuevo y/o eliminan el hueso más viejo y lo reemplazan con hueso más nuevo. Cualquiera que sea el caso, el hueso más nuevo está menos mineralizado. Por tanto, tienen el efecto opuesto a los antirresortivos sobre la mineralización ósea. El cuantificador de anomalía generado por el generador de cuantificador de anomalía puede ayudar en la decisión de tratamiento cuando se trata con terapia anabólica de las siguientes maneras:

- (i) si el identificador de anomalía identifica que el sujeto tiene un alto nivel de anomalía que predispone a aumentar la fragilidad ósea y puede tener una fractura debido a esta anomalía, entonces el profesional de la salud podrá decidir iniciar terapia anabólica-No antirresortivos;

(ii) si el sujeto ya ha comenzado a tomar antirresortivos y la anomalía identifica que el sujeto tiene un alto nivel de anomalía que predispone aumentar la fragilidad y puede haber tenido una fractura debido al aumento de la fragilidad ósea, entonces el profesional de la salud puede decidir cambiar de antirresortivos a una de las terapias anabólicas disponibles.

5 Al cuantificar los dos tipos de anomalías que conducen a un hueso vulnerable a fracturas, la anomalía generada por el generador de cuantificador de anomalía ofrece la oportunidad de una medicina personalizada, y particularmente en el ámbito de la medicina ósea. Los siguientes son ejemplos:

10 - **Sujeto 1** tiene una fractura debido a una cantidad reducida de hueso cuantificada mediante el cuantificador de anomalía descrito en el Ejemplo 1 (anterior). Si la magnitud de la anomalía no es demasiado grave, el sujeto puede comenzar a tomar antirresortivos siempre que la anomalía que conduce a un aumento de la fragilidad ósea cuantificada mediante el cuantificador de anomalía en el Ejemplo 2 (anterior) muestre que la fractura no se debe a fragilidad ósea. Sin embargo, el cuantificador de anomalía podría usarse para supervisar ambas posibles anomalías; la existente (cantidad reducida de hueso) y la que es probable que ocurra con el

15 tratamiento (aumento de la fragilidad ósea). Si la cantidad de hueso se mantiene o aumenta ligeramente como resultado de la terapia antirresortiva pero la anomalía debida al aumento de fragilidad aumenta hasta el punto de predisponer al sujeto a una fractura debido al aumento de fragilidad, entonces se puede ajustar la dosis del antirresortivo, o se pueden suspender los antirresortivos o reemplazarlos por una terapia anabólica en la medida en que la anomalía que produce una mayor fragilidad permanezca a un nivel seguro. El tratamiento podrá continuarse durante el tiempo necesario y a la dosis permitida, siempre que esta anomalía se mantenga al mismo nivel.

25 - **Sujeto 2** tiene una fractura debido a una cantidad reducida de hueso cuantificada mediante el cuantificador de anomalía descrito en el Ejemplo 1 (anterior). La cantidad de la anomalía es grave. Por tanto, el sujeto puede iniciar una terapia anabólica como la opción más adecuada y cuando estos agentes formadores de hueso hayan formado más hueso, el sujeto puede cambiar a antirresortivos. Cuando se toman antirresortivos, la dosis de tratamiento, el ajuste de la dosis de tratamiento, la duración del tratamiento, se pueden adaptar basándose en el nivel de anomalía que produce un aumento de la fragilidad ósea, según se cuantifica mediante el cuantificador de anomalía del Ejemplo 2 (anterior).

30

- Los sujetos con anomalía debido a una cantidad reducida de hueso cuantificada mediante el cuantificador de anomalía descrito en el Ejemplo 1 tienen más probabilidades de (i.) Sufrir una fractura unos años después de la cuantificación de la anomalía (como dentro de 2 años) (ii.) tienen más probabilidades de sufrir el tipo más grave de fractura, como fracturas de cadera, de columna vertebral, muñeca o húmero (iii.) tienen más probabilidades de ser mayores, por ejemplo, mayores de 70 años. Cuanto más grave sea la reducción en la cantidad de hueso cuantificada por el cuantificador de anomalía del Ejemplo 1, mayor será la probabilidad de que ocurran estas fracturas, ya que estas fracturas están en general, asociadas con la mayor anomalía.

35

40 - **Sujeto 3** tiene una fractura y la anomalía es un aumento de la fragilidad ósea según se cuantifica mediante el cuantificador de anomalía del Ejemplo 2. Los antirresortivos aumentan el nivel de esta anomalía; por tanto, la mejor opción de tratamiento puede ser la terapia anabólica que reduzca el nivel de esta anomalía. Se pueden iniciar anabólicos para disminuir esta anomalía hasta un punto en el que sea seguro detener o cambiar a la intervención. Durante el tratamiento con terapia anabólica, el nivel de la anomalía que conduce al aumento de la fragilidad ósea se puede medir en un rango de tiempo designado para adaptar la dosis del anabólico y su duración a las necesidades individuales del paciente, con el objetivo de lograr un hueso que no esté en riesgo de fractura debido a fragilidad.

45

Las anomalías óseas cuantificadas mediante el cuantificador de anomalía de los Ejemplos 1 y 2 proporcionan un cambio fundamental con respecto a los enfoques actuales en el diagnóstico, decisión de tratamiento, implementación de tratamiento y seguimiento de enfermedades óseas. Pone a disposición un método único de tratamiento para enfermedades óseas. Aunque estos ejemplos se describen en el contexto de enfermedades óseas, el generador de cuantificador de anomalía similares puede generar cuantificadores de anomalías para otras enfermedades o anomalías.

50

55 **Ejemplo 3.**

El método se puede usar para medir una interacción y un cambio en la interacción entre dos mediciones cuando los métodos estadísticos no muestran ninguna interacción según lo definido por el coeficiente de correlación no diferente de cero, como se muestra en las figuras 10A a 10C. El método se puede usar para evaluar el cambio en la interacción entre dos mediciones (A) y (B) producidas por un factor influyente (como una enfermedad) incluso cuando estadísticamente la correlación entre estas dos variables no lo hace ni en un estado normal, ni en un nuevo estado después del efecto de un factor influyente (por ejemplo, Enfermedad).

60

65 La magnitud de la anomalía se cuantificará aún como una desviación de la posición espacial relativa a la de la población de referencia normal, incluso si los parámetros estadísticos usados para cuantificar la relación entre las dos

mediciones no han cambiado.

5 Los expertos en la técnica pueden realizar fácilmente modificaciones dentro del alcance de la invención. Debe entenderse, por lo tanto, que la presente invención no se limita a las realizaciones particulares descritas a modo de ejemplo anteriormente.

10 En las reivindicaciones que siguen y en la descripción anterior de la invención, excepto cuando el contexto requiera lo contrario debido al lenguaje expreso o la implicación necesaria, la palabra "comprender" o variaciones tales como "comprende" o "comprendiendo" se usa en un sentido inclusivo, es decir, para especificar la presencia de las características indicadas pero no para excluir la presencia o adición de características adicionales en diversas realizaciones de la invención.

Además, cualquier referencia aquí a la técnica anterior no pretende implicar que dicha técnica anterior forme parte del conocimiento general común en cualquier país.

REIVINDICACIONES

1. Un método implementado por ordenador para generar un cuantificador de anomalía configurado para identificar y cuantificar el alcance de la anomalía en una o más mediciones de sujetos o miembros de una cohorte, siendo la anomalía una anomalía ósea u obesidad, comprendiendo el método:
- generar al menos un primer conjunto de datos (A1) seleccionado que comprende mediciones de una población o muestra normal y al menos un segundo conjunto de datos (A2) seleccionado que comprende mediciones de una población o muestra anormal;
- generar un mapa (120; 140) creando imágenes de los conjuntos de datos;
- identificar una zona de normalidad (122; 132) dentro del mapa (120; 140) usando el primer conjunto de datos (A1);
- identificar una zona de anomalía dentro del mapa (120; 140) usando el segundo conjunto de datos (A2);
- determinar una definición de anomalía basándose en una comparación de la zona de normalidad (122; 132) y la zona de anomalía;
- recibir o acceder a al menos un tercer conjunto de datos (A3) que comprende mediciones de una población o muestra tanto normal como anormal conocida;
- probar el rendimiento de la definición de anomalía frente a uno o más criterios de rendimiento preestablecidos, usar al menos un tercer conjunto de datos (A3);
- mejorar el rendimiento modificando características usadas para identificar una o más de normalidad y anomalía;
- y
- generar un cuantificador de anomalía cuando se ha alcanzado un umbral de rendimiento preestablecido;
- en donde las mediciones de la población o muestra normal comprenden co-mediciones, que son mediciones que se relacionan con características respectivas de la población o muestra normal, y las mediciones de la población o muestra anormal comprenden co-mediciones, que son mediciones que se relacionan con las características respectivas de la población o muestra anormal;
- el cuantificador de anomalía está configurado para identificar y cuantificar el alcance de la anomalía en una muestra basándose en la definición mejorada de anomalía;
- las características usadas para identificar la anomalía comprenden una o más de:
- una forma, dirección, orientación u otra definición geométrica de la zona de anomalía, características espaciales de la zona de anomalía, y una forma u orientación de la zona de anomalía en relación con aquella de la zona de normalidad; y
- las características usadas para identificar la normalidad comprenden cualquiera de una o más de:
- características espaciales de la zona de normalidad, un punto más central en la zona de normalidad, el punto más normal, bordes externos de la zona de normalidad, y un punto cuyas coordenadas son valores promedios de las co-mediciones del primer conjunto de datos (A1).
2. Un método como se reivindica en la reivindicación 1, comprendiendo obtener las mediciones de la población o muestra normal midiendo una o más muestras o sujetos normales, y obtener las mediciones de la población o muestra anormal midiendo una o más muestras o sujetos anormales.
3. Un método como se reivindica en cualquiera de la reivindicación 1 o 2, en donde crear imágenes del primer y segundo conjuntos de datos comprende convertir coordenadas virtuales geométricas representativas de un conjunto de datos en el mapa como una nube de puntos representativos de sujetos normales o anormales.
4. Un método como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde medir la muestra o población comprende:
- adquirir imágenes mediante tomografía computarizada (CT), imágenes por resonancia magnética (MRI) u otro dispositivo de formación de imágenes, y procesar las imágenes usando una técnica de procesamiento de imágenes; o
- procesar imágenes previamente adquiridas usando una técnica de procesamiento de imágenes.
5. Un método como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde medir la muestra comprende analizar una muestra biológica usando una técnica de análisis y/u obtener mediciones usando un instrumento de medición, comprendiendo preferiblemente un instrumento de medición del ensayo.
6. Un método como se reivindica en cualquiera de la reivindicación 4 o 5, que comprende además identificar una o más anomalías en una o más mediciones de la población o muestra.
7. Un método como se reivindica en la reivindicación 1, en donde las mediciones se obtienen con un dispositivo de formación de imágenes configurado para emitir una pluralidad de conjuntos diferentes de parámetros óseos, y preferiblemente la anomalía ósea es vulnerabilidad a fracturas, y preferiblemente la vulnerabilidad a fracturas se debe a una anomalía estructural que comprende una cantidad reducida de hueso, y opcionalmente, el método comprende además estimar un período de tiempo en el que puede ocurrir una fractura debido a una cantidad de reducción ósea.

8. Un método como se reivindica en la reivindicación 7, que comprende además recategorizar un tema previamente categorizado ajustando la definición de anomalía.

9. Un método como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la anomalía depende de la edad.

10. Un método como se reivindica en la reivindicación 1, comprendiendo además determinar un tipo de vulnerabilidad a la fractura que incluye distinguir la vulnerabilidad a la fractura debido a una cantidad reducida de hueso de la vulnerabilidad a la fractura debido a la fragilidad ósea.

11. Un aparato configurado para generar un cuantificador de anomalía para identificar y cuantificar el alcance de la anomalía en una o más mediciones de sujetos o miembros de una cohorte, siendo la anomalía una anomalía ósea u obesidad, comprendiendo el aparato:

un generador de imágenes de datos (48) configurado para generar un mapa (120; 140) creando imágenes de al menos un primer conjunto de datos seleccionado (A1) que comprende mediciones de una población o muestra normal y al menos un segundo conjunto de datos seleccionado (A2) que comprende mediciones de una población o muestra anormal;

un identificador de zona (21) configurado para identificar una zona de normalidad dentro del mapa (120; 140) usando el primer conjunto de datos (A1), y para identificar una zona de anomalía dentro del mapa (120; 140) usando el segundo conjunto de datos (A2);

un definidor de anomalía (56) configurado para determinar una definición de anomalía basándose en una comparación de la zona de normalidad (122; 132) y la zona de anomalía;

un probador de rendimiento (58) configurado para probar el rendimiento de la definición de anomalía frente a uno o más criterios de rendimiento preestablecidos, usando al menos un tercer conjunto de datos (A3) que comprende mediciones de una población o muestra tanto normal como anormal conocida;

un optimizador de resultados (60) configurado para mejorar el rendimiento modificando las características usadas para identificar una o más de normalidad y anomalía; y

un emisor (62) configurado para emitir un cuantificador de anomalía cuando se ha alcanzado un umbral de rendimiento preestablecido;

en donde las mediciones de la población o muestra normal comprenden co-mediciones, que son mediciones que se relacionan con características respectivas de la población o muestra normal, y las mediciones de la población o muestra anormal comprenden co-mediciones,

que son mediciones que se relacionan con las características respectivas de la población o muestra anormal;

el cuantificador de anomalía está configurado para identificar y cuantificar el alcance de la anomalía en una población o muestra basándose en la definición mejorada de anomalía;

las características usadas para identificar la anomalía comprenden una o más de:

una forma, dirección, orientación u otra definición geométrica de la zona de anomalía, características espaciales de la zona de anomalía, y una forma u orientación de la zona de anomalía en relación con aquella de la zona de normalidad; y

las características usadas para identificar la normalidad comprenden cualquiera de una o más de:

características espaciales de la zona de normalidad, un punto más central en la zona de normalidad, el punto más normal, bordes externos de la zona de normalidad, y un punto cuyas coordenadas son valores promedios de las co-mediciones del primer conjunto de datos (A1).

12. Un método implementado por ordenador para identificar anomalías en una o más mediciones de sujetos o miembros de una cohorte, siendo la anomalía una anomalía ósea u obesidad, comprendiendo el método:

recibir o acceder a una definición de anomalía generada por un cuantificador de anomalía generado de acuerdo con un método que comprende:

generar un mapa (120; 140) creando imágenes de al menos un primer conjunto de datos seleccionado (A1) que comprende mediciones de una población o muestra normal y al menos un segundo conjunto de datos seleccionado (A2) que comprende mediciones de una población o muestra anormal;

identificar una zona de normalidad (122; 132) dentro del mapa (120; 140) usando el primer conjunto de datos seleccionado (A1);

identificar una zona de anomalía dentro del mapa (120; 140) usando el segundo conjunto de datos seleccionado (A2);

determinar una definición de anomalía basándose en una comparación de la zona de normalidad y la zona de anomalía;

probar el rendimiento de la definición de anomalía frente a uno o más criterios de rendimiento preestablecidos, usando al menos un tercer conjunto de datos (A3) que comprende mediciones de una población o muestra tanto normal como anormal conocida; y

mejorar el rendimiento modificando características usadas para identificar una o más de normalidad y anomalía; y

- determinar a partir de la definición de anomalía cuál de la una o más mediciones corresponden a anomalía; en donde las mediciones de la población o muestra normal comprenden co-mediciones, que son mediciones que se relacionan con características respectivas de la población o muestra normal, y comprendiendo las mediciones de la población o muestra anormal co-mediciones,
- 5 que son mediciones que se relacionan con las características respectivas de la población o muestra anormal; las características usadas para identificar la anomalía comprenden una o más de:
una forma, dirección, orientación u otra definición geométrica de la zona de anomalía, características espaciales de la zona de anomalía, y una forma u orientación de la zona de anomalía en relación con aquella de la zona de normalidad; y
- 10 las características usadas para identificar la normalidad comprenden cualquiera de una o más de:
características espaciales de la zona de normalidad, un punto más central en la zona de normalidad, el punto más normal, bordes externos de la zona de normalidad, y un punto cuyas coordenadas son valores promedios de las co-mediciones del primer conjunto de datos (A1).
- 15 13. Un aparato para identificar anomalías en una o más mediciones de sujetos o miembros de una cohorte, siendo la anomalía una anomalía ósea u obesidad, comprendiendo el aparato:
- un procesador (30);
una memoria (34);
- 20 un generador de imágenes de datos (48) configurado para generar un mapa (120; 140) creando imágenes de al menos un primer y un segundo conjunto de datos (A1, A2), comprendiendo el primer conjunto de datos (A1) mediciones de una población o muestra normal y comprendiendo el segundo conjunto de datos (A2) mediciones de una población o muestra anormal;
- 25 un identificador de zona (21) configurado para identificar una zona de normalidad dentro del mapa (120; 140) usando el primer conjunto de datos (A1) e identificar una zona de anomalía dentro del mapa (120; 140) usando el segundo conjunto de datos (A2);
un definidor de anomalía (56) configurado para determinar una definición de anomalía basándose en una comparación de la zona de normalidad (122; 132) y la zona de anomalía;
- 30 un probador de rendimiento (58) configurado para probar el rendimiento de la definición de anomalía frente a uno o más criterios de rendimiento preestablecidos, usando al menos un tercer conjunto de datos (A3) que comprende mediciones de una población o muestra tanto normal como anormal conocida;
- un optimizador de resultados (60) configurado para mejorar el rendimiento modificando las características usadas para identificar una o más de normalidad y anomalía; y
un emisor (62) para emitir al menos un resultado;
- 35 en donde el primer y segundo conjuntos de datos (A1, A2) comprenden co-mediciones, siendo las mediciones de la población o muestra normal mediciones que se relacionan con características respectivas de la población o muestra normal, y siendo las mediciones de la población o muestra anormal mediciones que se relacionan con características respectivas de la población o muestra anormal; y
el aparato está configurado para determinar a partir de la definición de anomalía cuál de la una o más mediciones corresponde a una anomalía;
- 40 las características usadas para identificar la anomalía comprenden una o más de:
una forma, dirección, orientación u otra definición geométrica de la zona de anomalía, características espaciales de la zona de anomalía, y una forma u orientación de la zona de anomalía en relación con aquella de la zona de normalidad; y
- 45 las características usadas para identificar la normalidad comprenden cualquiera de una o más de:
características espaciales de la zona de normalidad, un punto más central en la zona de normalidad, el punto más normal, bordes externos de la zona de normalidad, y un punto cuyas coordenadas son valores promedios de las co-mediciones del primer conjunto de datos (A1).
- 50 14. Un aparato como se reivindica en la reivindicación 13, en donde crear imágenes del primer y segundo conjuntos de datos comprende convertir coordenadas virtuales geométricas representativas de un conjunto de datos en el mapa como una nube de puntos representativos de sujetos normales o anormales, incluyendo preferiblemente el aparato un definidor de normalidad configurado para determinar una definición de normalidad.
- 55 15. Un aparato como se reivindica en cualquiera de la reivindicación 11 o 13, incluyendo un binarizador (50).

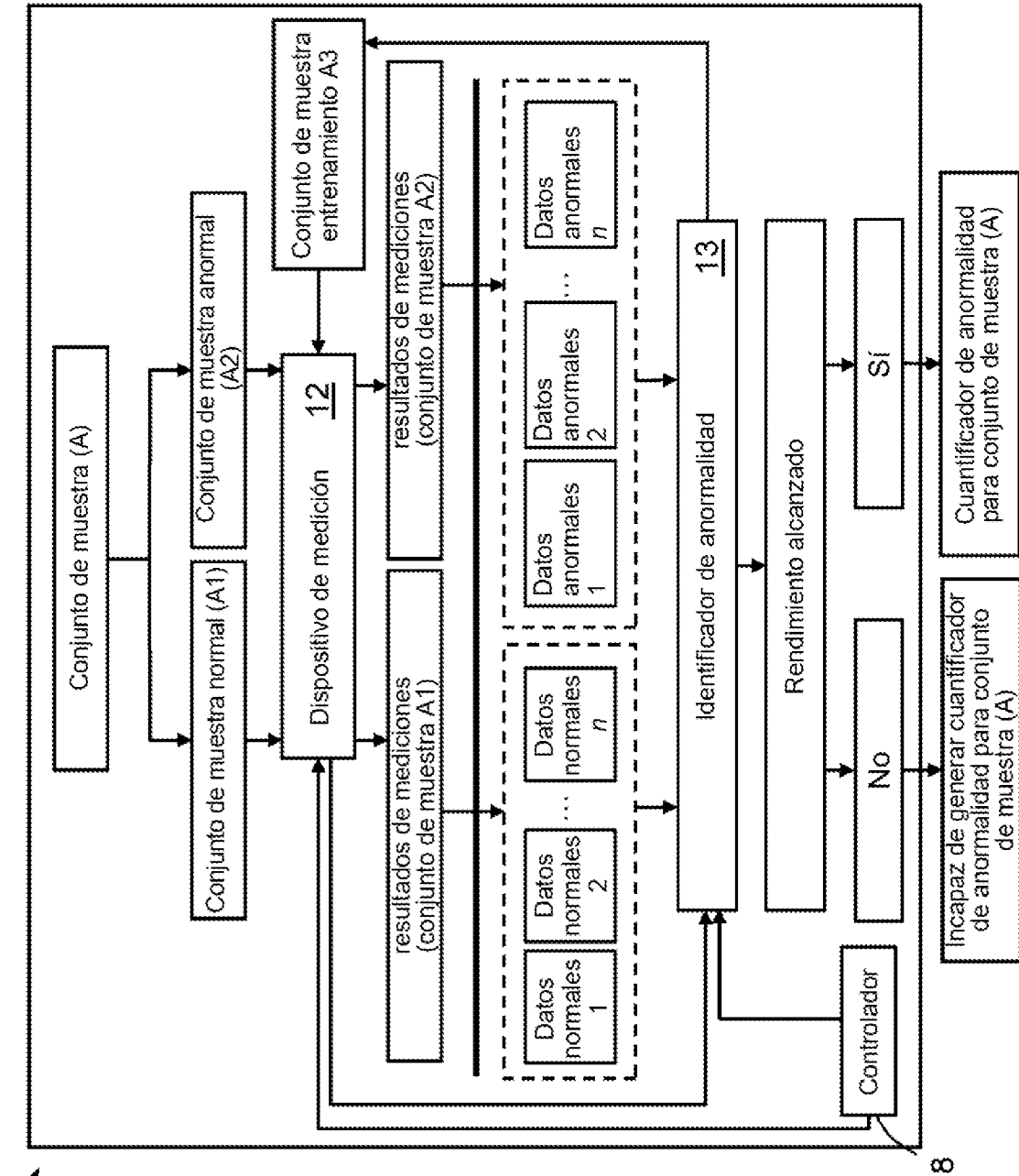


Figura 1B

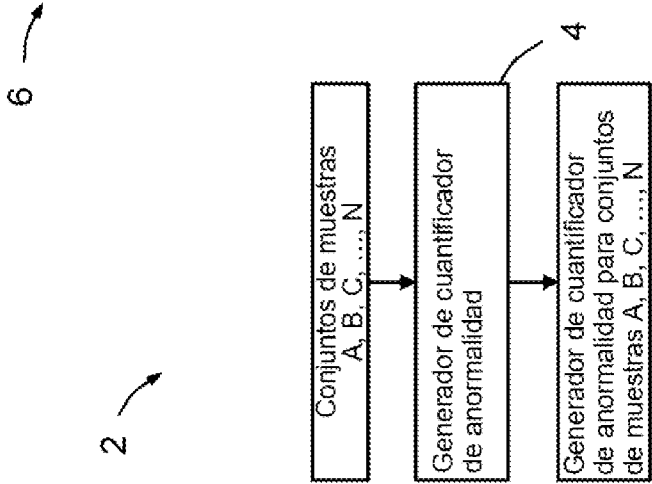


Figura 1A

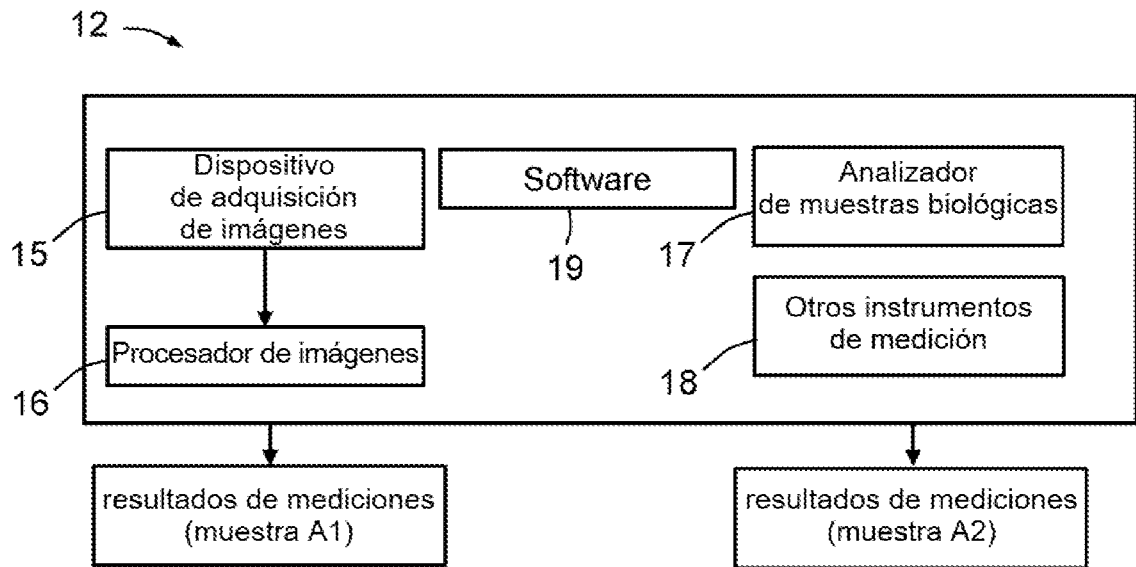


Figura 2

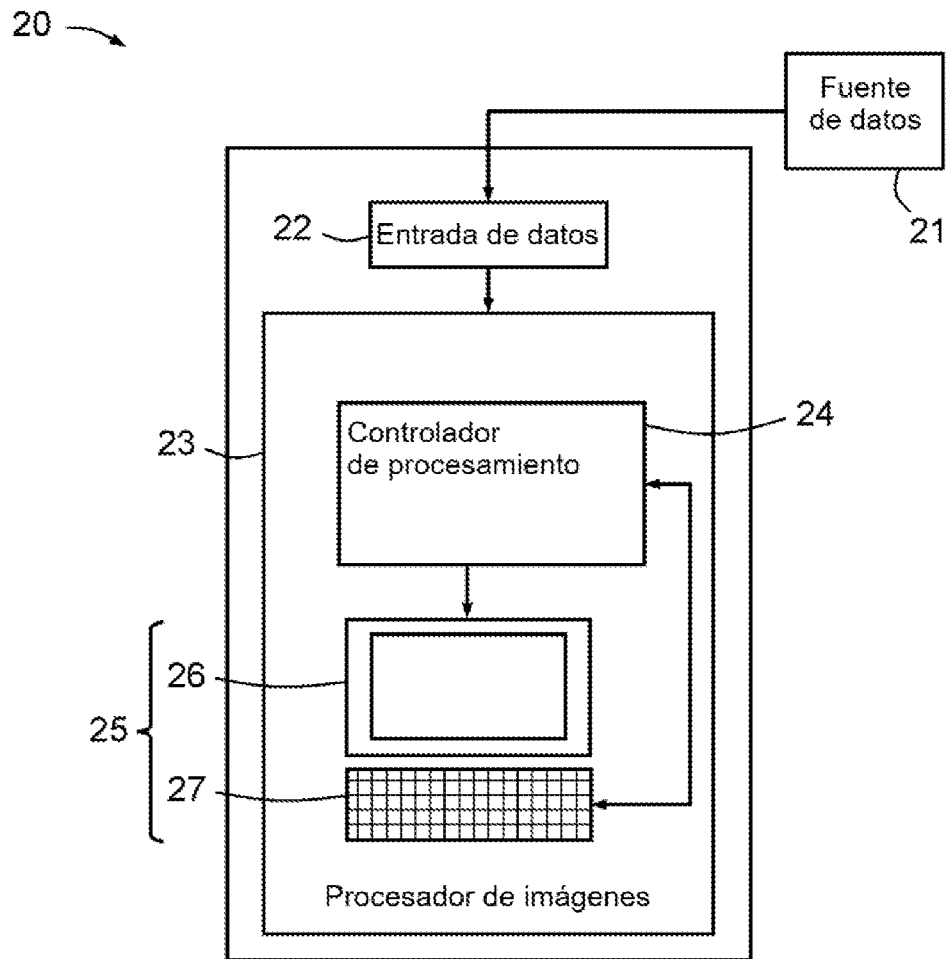


Figura 3A

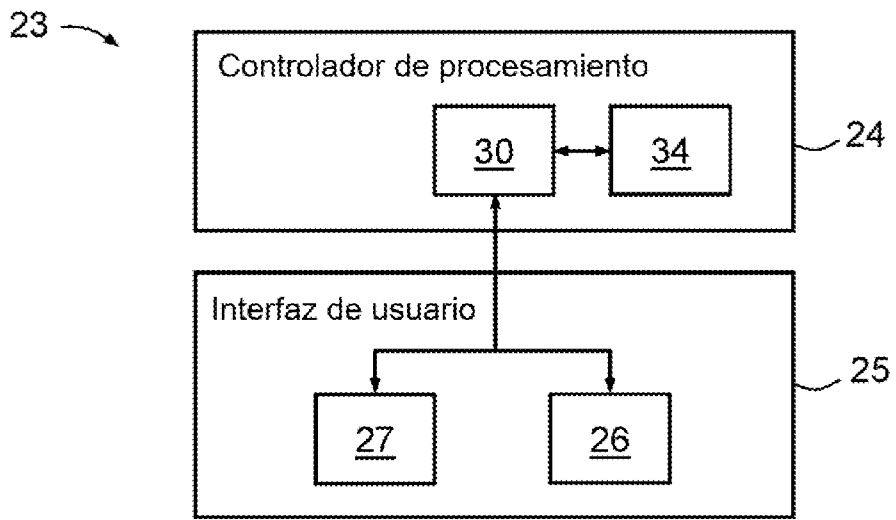


Figura 3B

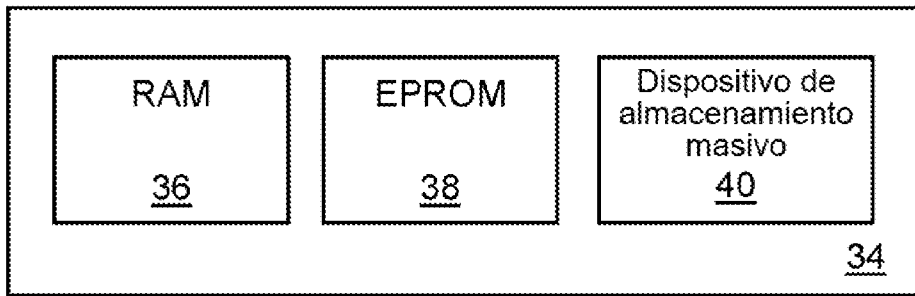


Figura 3C

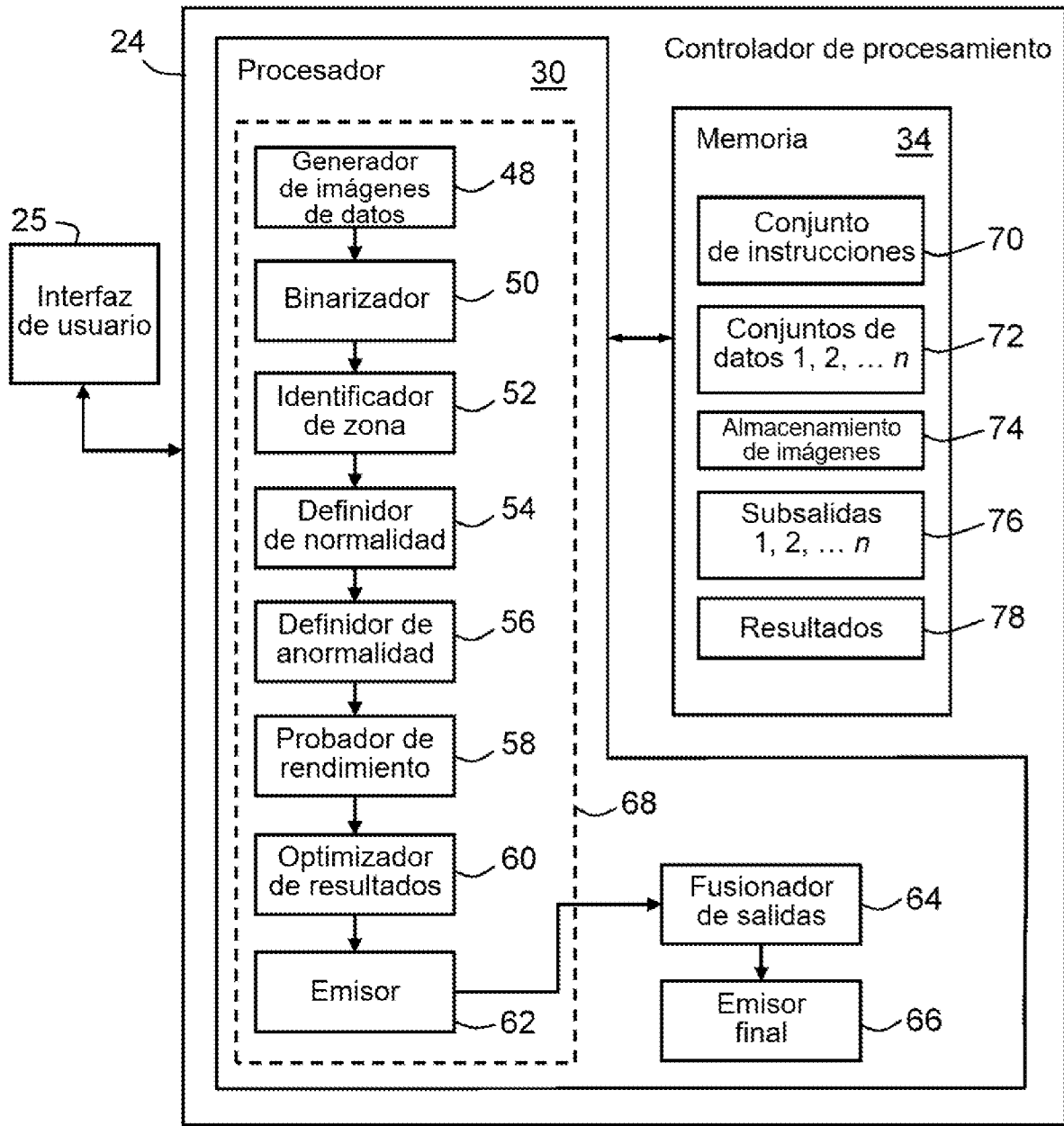


Figura 4

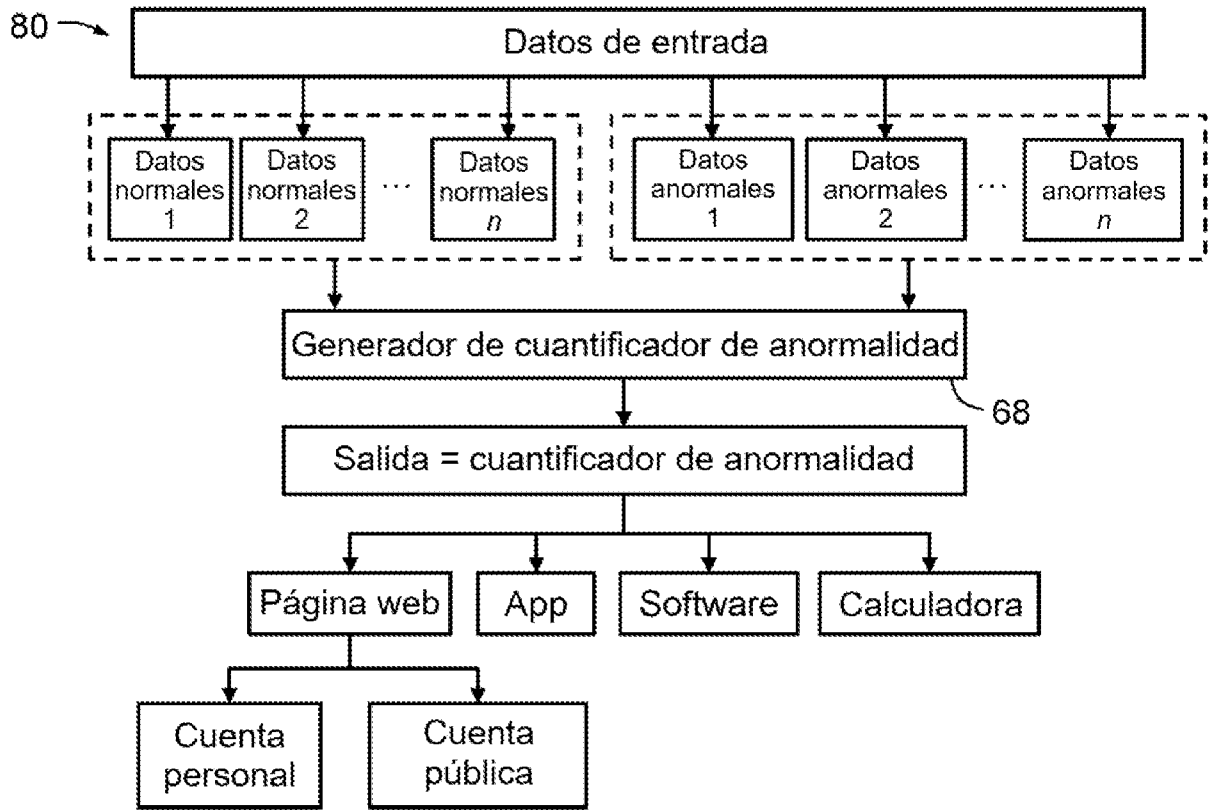


Figura 5

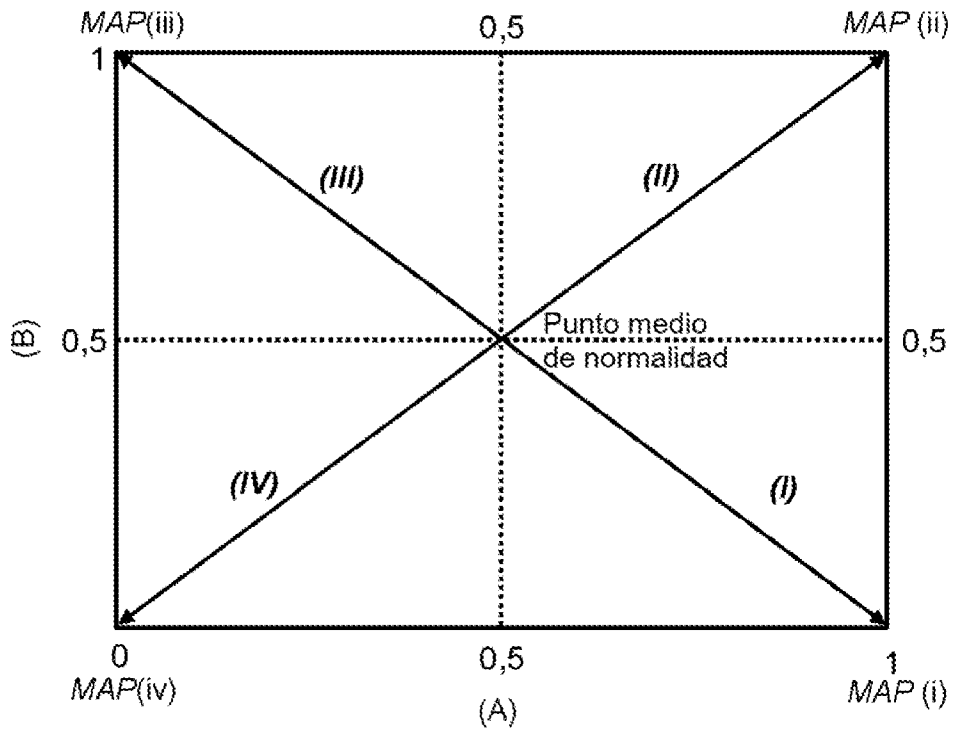


Figura 6

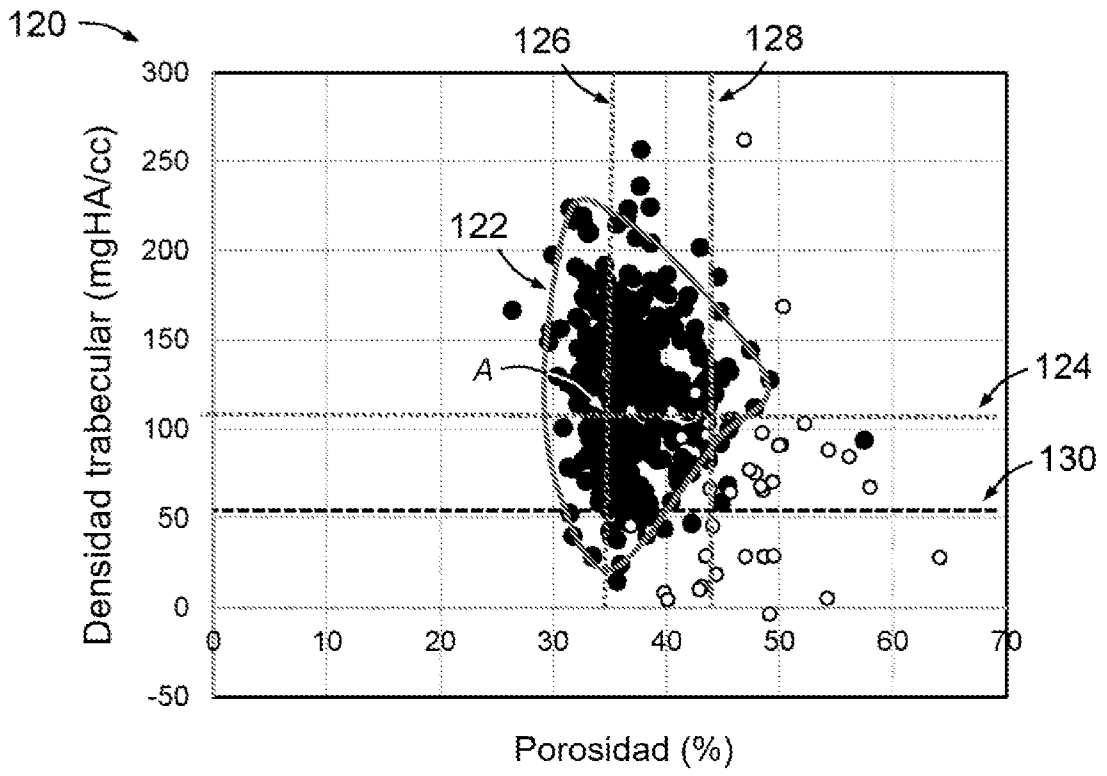


Figura 7A

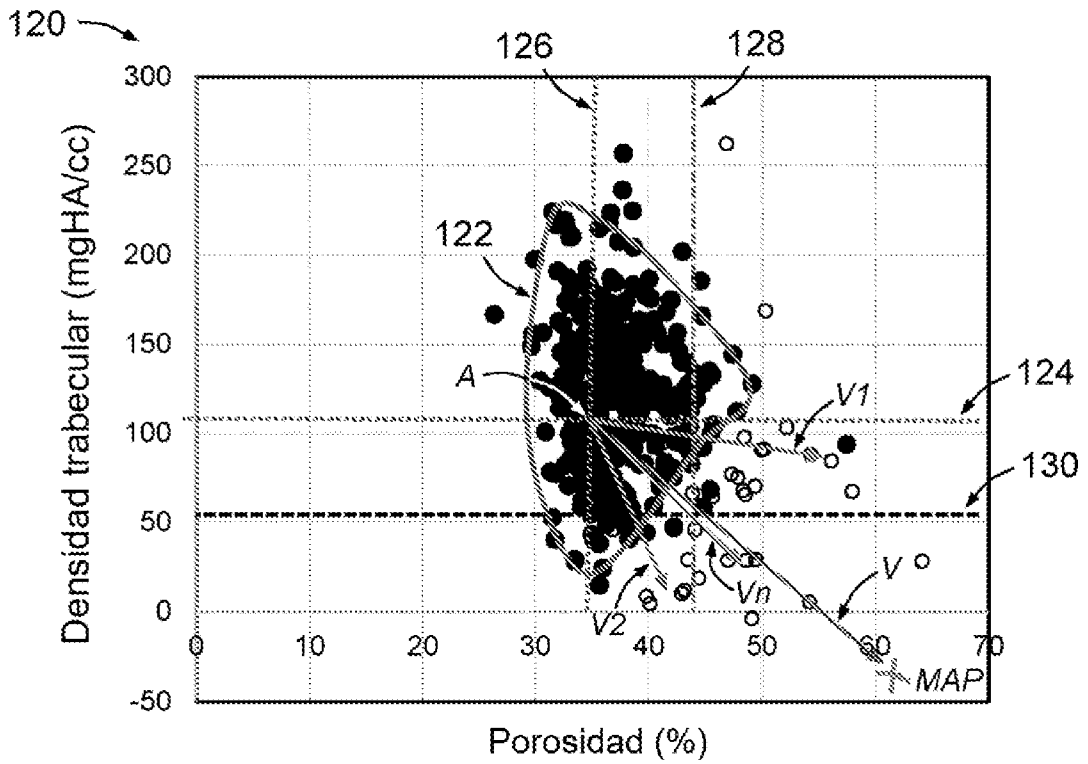


Figura 7B

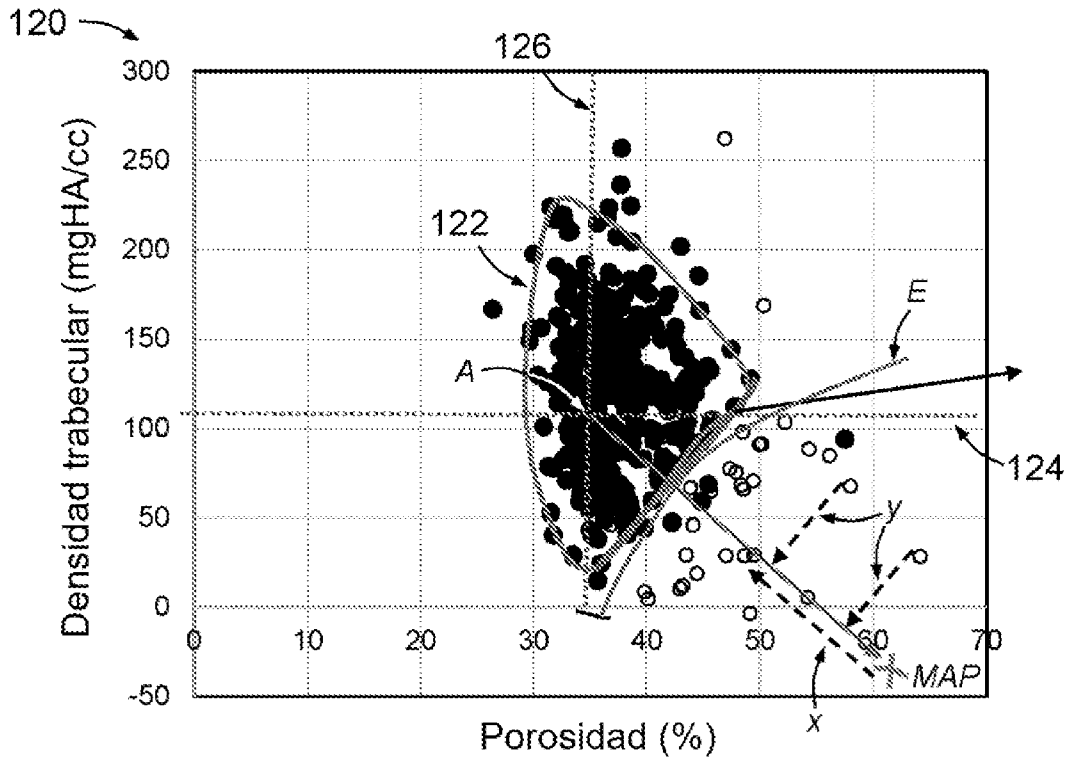


Figura 7C

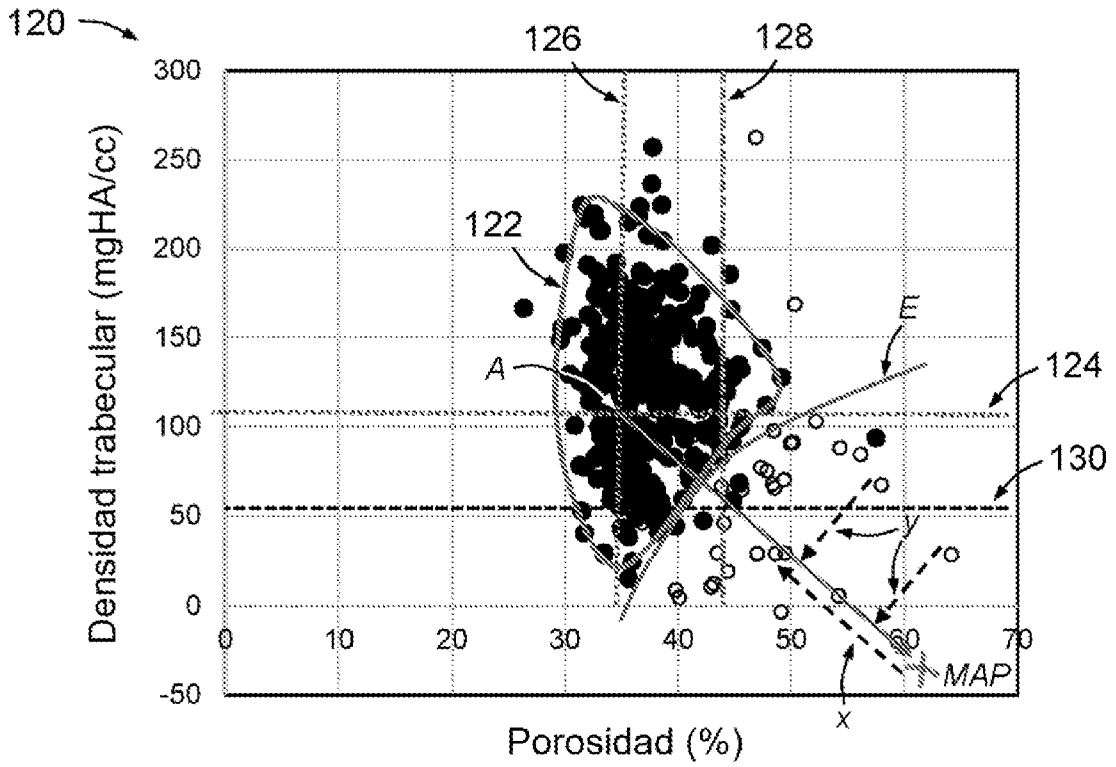


Figura 7D

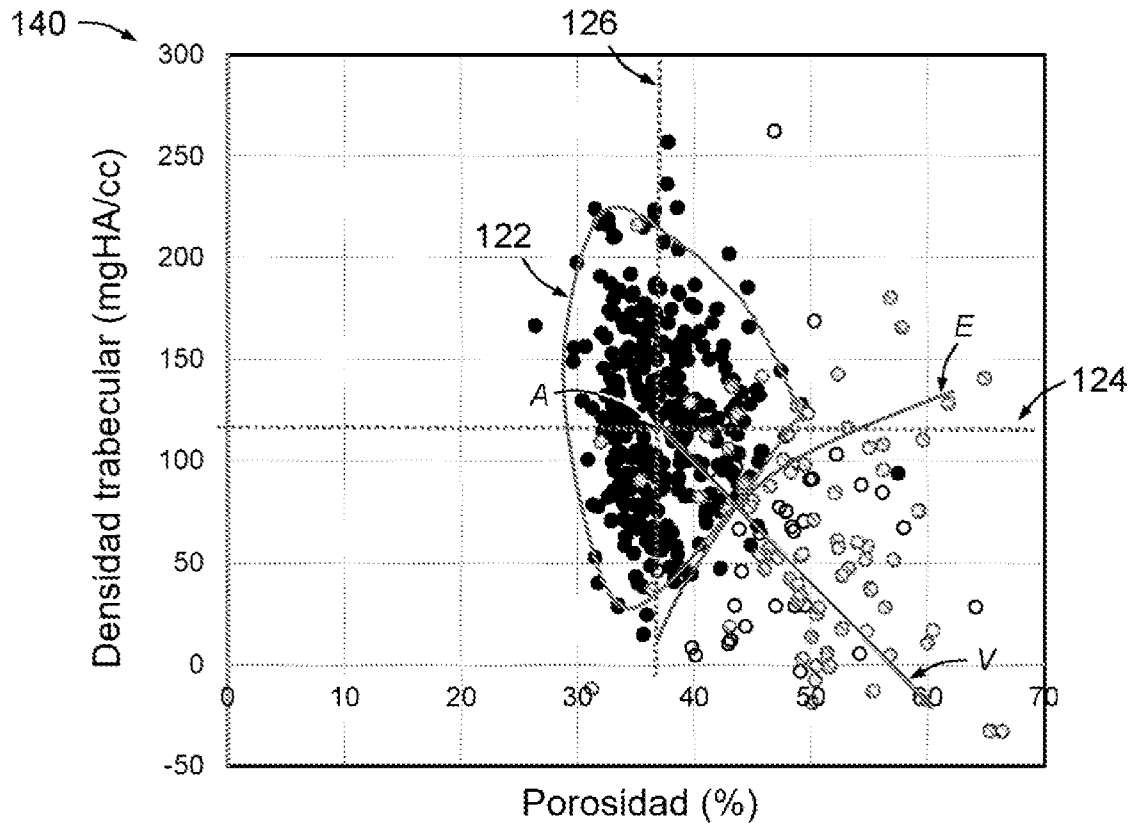


Figura 8

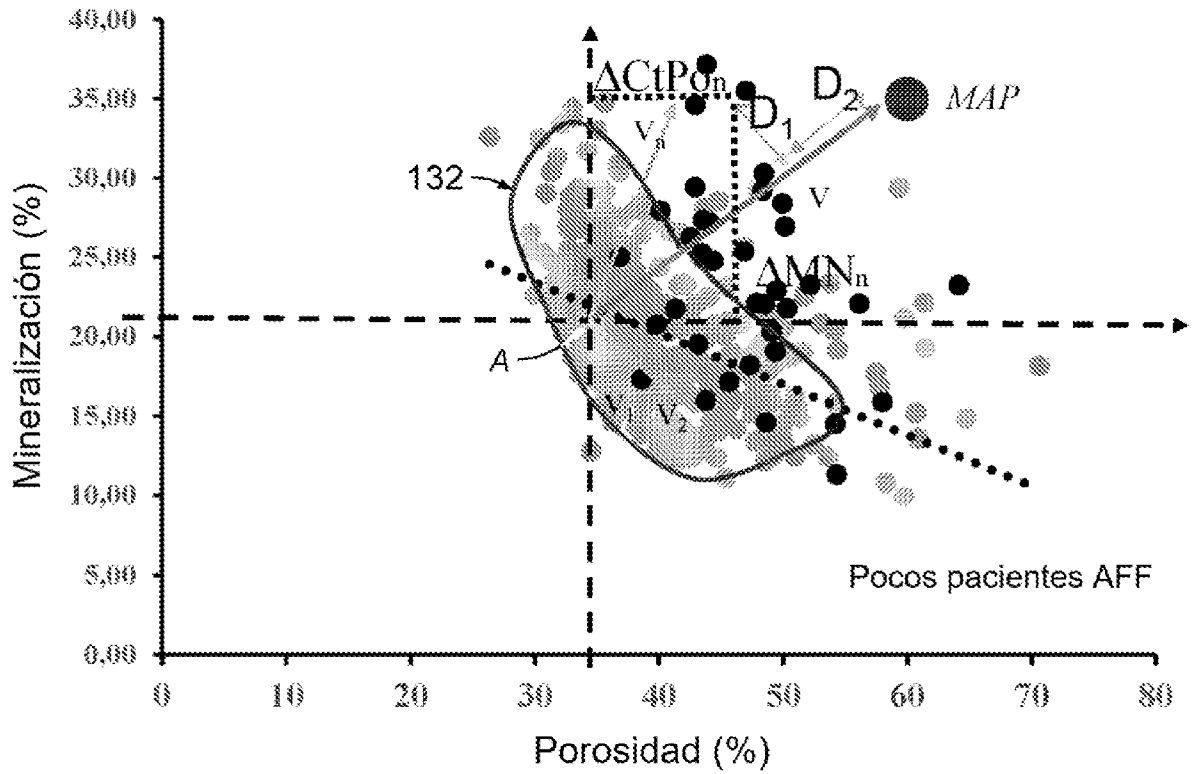


Figura 9A

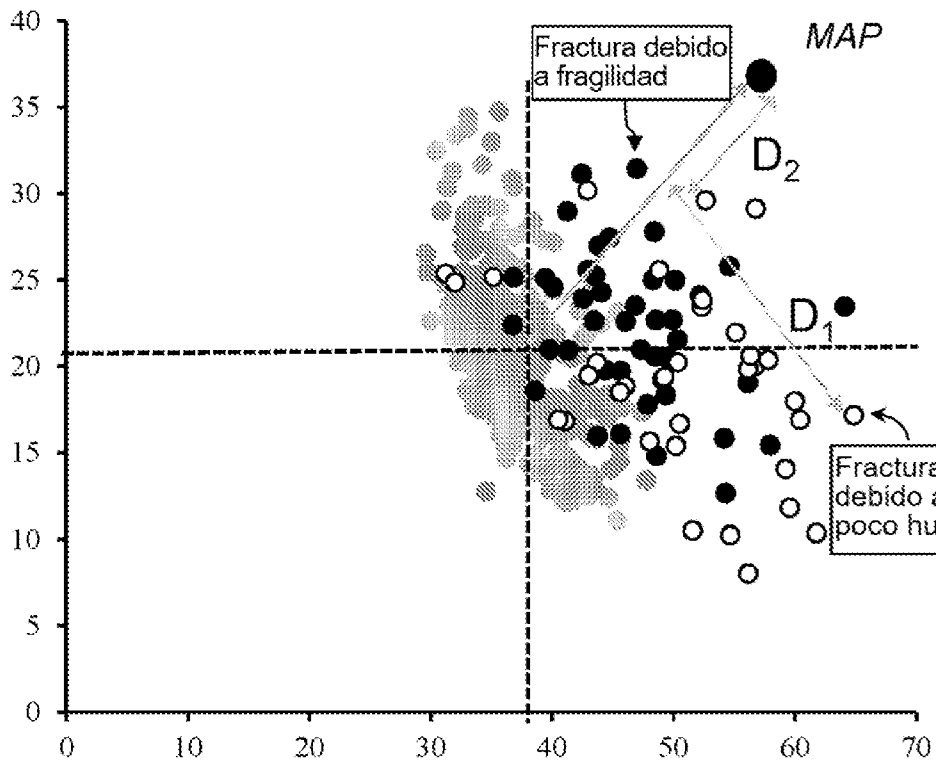


Figura 9B

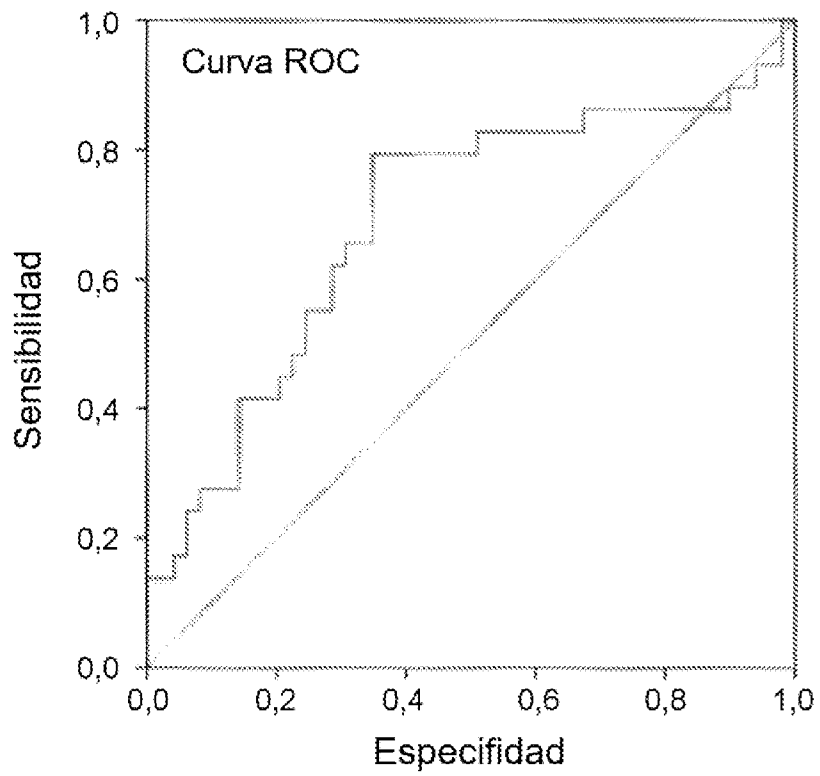


Figura 9C

150

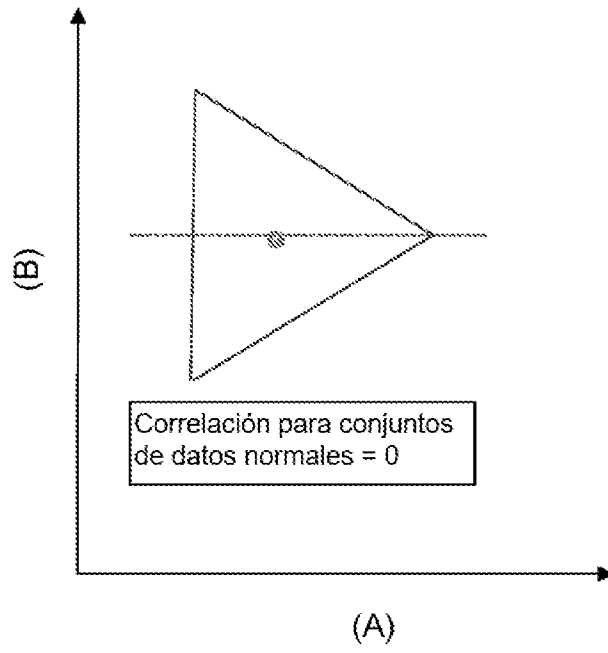


Figura 10A

160

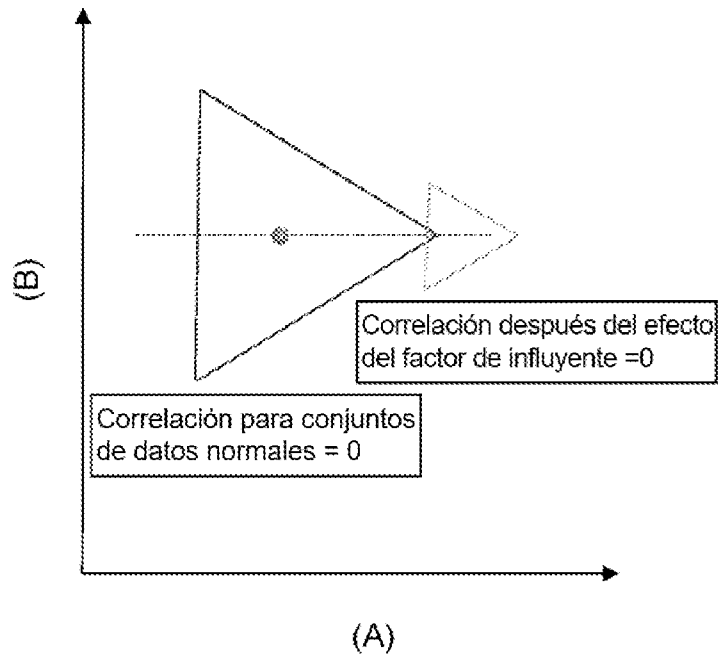


Figura 10B

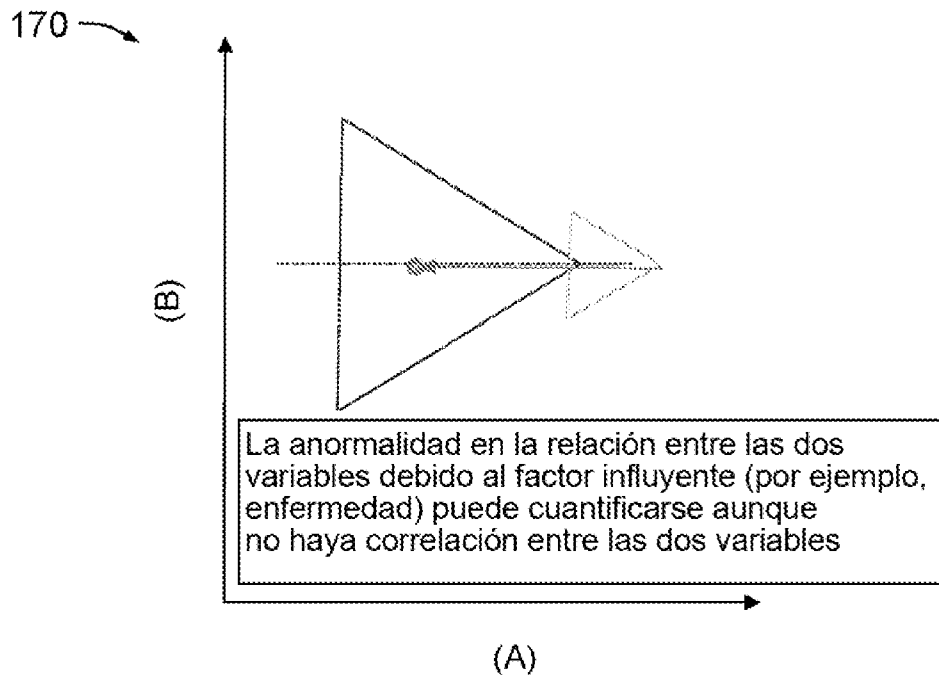


Figura 10C