

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 223**

51 Int. Cl.:

G01N 15/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2009 E 09740436 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2318820**

54 Título: **Procedimiento y dispositivo de clasificación, de visualización y de exploración de datos biológicos**

30 Prioridad:

05.09.2008 FR 0855986

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

17.04.2013

73 Titular/es:

**HORIBA ABX SAS (100.0%)
Parc Euromédecine Rue du Caducée
34000 Montpellier, FR**

72 Inventor/es:

RAIMBAULT, SÉBASTIEN

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 401 223 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

Procedimiento y dispositivo de clasificación, de visualización y de exploración de datos biológicos

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere al campo general del análisis de líquidos biológicos y, más particularmente, al campo de los autómatas para análisis de líquidos biológicos.

10 Más exactamente, la invención se refiere a los procedimientos de clasificación de poblaciones celulares mediante recuento y discriminación a partir de un tratamiento de datos tales como los procedentes de un dispositivo de análisis de líquido biológico. Dicho procedimiento es para utilizarlo en un autómata de análisis.

15 La posibilidad de analizar gran número de estructuras a escala celular o sub-celular presenta un interés considerable en investigación fundamental, ya sea para estudios de medicamentos o también como herramienta de diagnóstico. El análisis sistemático de gran número de células biológicas permite acercarse a la biología mediante la estadística, es decir que una o más de las propiedades celulares son estudiadas en gran número de células.

20 La citometría de flujo es una de las técnicas adaptadas al estudio estadístico de poblaciones celulares, ya que las células son estudiadas una a una en una muestra de varios cientos o miles de células.

25 Mediante una preparación adaptada de las células, realizada generalmente mediante introducción de un colorante o de un agente fluorescente denominado más habitualmente «sonda molecular», informaciones relativas a estas células son accesibles al biólogo. Se trata normalmente de la determinación del contenido intracelular como ADN, ARN, proteínas, especies iónicas, el contenido de hemoglobina. La utilización de sondas moleculares que asocian, según el principio de los antígenos de superficie, un anticuerpo y un luminóforo permite revelar funciones específicas localizadas en la superficie de las membranas de las células.

30 Los principios de la citometría de flujo son los siguientes. Los objetos microscópicos a analizar son transportados mediante una trayectoria líquida al punto de focalización de un haz de luz, generalmente un láser. Detectores se sitúan según ejes de puntería específicos con el fin de recoger las señales de interacción luz-materia.

35 Un primer detector, colocado en las proximidades del eje del haz láser incidente, mide la difracción en ángulos pequeños: generalmente, tiene unas dimensiones para ser sensible a las frecuencias espaciales reducidas, es decir al volumen de la partícula y a su índice de refracción. El haz láser directo que no haya interactuado con esta partícula es bloqueado por una máscara.

40 Otros detectores pueden estar colocados a 90° del eje del haz incidente. La luz detectada es analizada según uno o más componentes espectrales que corresponden a luces de fluorescencia o de difracción.

45 También se realizan mediciones eléctricas tales como la medición de resistividad mediante el principio de puerta electrónica bien conocido por el experto en la materia. Esta técnica se detalla, por ejemplo, en el artículo de Volker Kachel "Electrical Resistance Pulse Sizing: Coulter Sizing" aparecido en Flow Cytometry and sorting, Segunda Edición, 1990, Wiley-Liss, Inc Editor, p. 45-80.

50 En principio, una puerta electrónica consiste en hacer transitar a cada célula biológica a través de un orificio muy pequeño. Este orificio es atravesado por una corriente constante cuya intensidad está modulada por la variación de resistencia eléctrica inducida por el tránsito de la partícula por dicho orificio. Esta señal es aproximadamente proporcional al volumen de la célula. La puerta electrónica también puede estar alimentada con corriente alterna según el documento US 4.791.355.

Los analizadores de hematología comprenden también, un canal óptico que permite medir la absorbancia de una partícula que pasa por la cubeta de medición.

55 El objetivo de un analizador de hematología, por ejemplo, es contar las diferentes células presentes en una muestra de sangre, diferenciar estas células y, por lo tanto, poder dar una proporción de cada una de las clases celulares con respecto al conjunto de la muestra.

60 La interpretación de las mediciones obtenidas de un contador de glóbulos que funciona en sangre completa y que permite el recuento y la diferenciación de las poblaciones celulares requiere, en la gran mayoría de los casos, una representación gráfica en forma de matriz de dos dimensiones.

65 Con este objetivo, las poblaciones representadas se identifican según dos parámetros físicos que son óptico, eléctrico, o ambos. En el caso preciso de la matriz LMNE que es la representación convencional de sub-poblaciones de leucocitos en los aparatos HORIBA ABX (análisis 5 diff), las dos mediciones utilizadas son la absorbancia y la resistividad. Esta matriz se denomina LMNE ya que permite la diferenciación y el recuento de Linfocitos, Monocitos,

Neutrófilos y Eosinófilos, que son las poblaciones de glóbulos blancos, o leucocitos, normalmente presentes en la sangre.

5 Esta representación permite visualizar la mayoría de las poblaciones de glóbulos blancos, sin embargo esta visualización gráfica solamente tiene en cuenta dos parámetros físicos obtenidos en el analizador.

10 En las nuevas generaciones de analizadores, es posible obtener más parámetros físicos tales como, por ejemplo, la difracción en ángulos pequeños, denominada FSC, la difusión a 90°, denominada SSC, una trayectoria de fluorescencia con, como reactivo, el tiazol naranja, denominada FL1 y finalmente la resistividad denominada RES. También pueden preverse otras fluorescencias con, como reactivo, un anticuerpo marcado con ayuda de un fluoróforo, por ejemplo.

15 Actualmente, cuando se miden más de dos variables por célula o partícula, la visualización en una pantalla bidimensional se realiza tradicionalmente mediante la selección de dos variables. Esto consiste, por lo tanto, en realizar una proyección ortogonal en el plano de estas dos variables.

Sin embargo, según los elementos observados y las mediciones disponibles, estas proyecciones ortogonales no están siempre adaptadas a la visualización y a la discriminación automática de las clases de elementos.

20 La patente US 6.630.990 depositada por la compañía Abbott «Optical method and apparatus for red blood cell differentiation on a cell-by-cell basis, and simultaneous analysis of white blood cell differentiation» propone una proyección de los datos en un espacio tridimensional y se basa en el modelo de Mie para determinar la concentración de hemoglobina, la madurez y la forma de los glóbulos rojos de una muestra.

25 La patente US 6.944.338 de la compañía Becton Dickinson & Co. «System for identifying clusters in scatter plots using smoothed polygons with optimal boundaries» genera histogramas bidimensionales basados en la densidad para discriminar poblaciones.

30 La patente US 6.662.117 de la compañía Sysmex Corp. «Particle analyzer and particle classifying method» describe la utilización de una matriz basada en la varianza y la covarianza de las características de las células a discriminar. El tratamiento utiliza histogramas bidimensionales para realizar una clasificación.

35 La solicitud de patente WO 2006/015056 de la compañía Dako Cytomation «ENHANCING FLOW CYTOMETRY DISCRIMINATION WITH GEOMETRIC TRANSFORMATION» describe una clasificación de dos tipos de partículas en tiempo real gracias a un tratamiento lineal de los datos. Los documentos US 6524793, US 7369696, US 2008/172185 y FR 2733596 representan otros ejemplos de clasificación celulares.

40 Ninguno de los documentos mencionados describe, por lo tanto, un procedimiento o un dispositivo apto para gestionar un número elevado de datos disponibles por célula y apto para realizar una clasificación automática en al menos tres clases celulares. Ninguno de los documentos tampoco describe un tratamiento que permite obtener una visualización en una única pantalla de todas las clases celulares presentes en una muestra, con una diferenciación y un recuento de estas células. Los procedimientos descritos tampoco permiten aislar, por ejemplo, ciertas células anómalas de una clase celular particular.

45 **Objeto y sumario de la invención**

La presente invención tiene por lo tanto, como objetivo principal paliar dichos inconvenientes proponiendo un procedimiento que será utilizado en un autómata de análisis de líquido biológico apto para detectar células en el líquido y para determinar una n-tupla que comprende al menos cuatro parámetros físicos ($n > 3$) para cada célula detectada, estando el procedimiento destinado a la clasificación por discriminación y al recuento en al menos un conjunto de las clases celulares y a su representación, estando la clasificación y la representación adaptadas ventajosamente a la detección de características distintivas de patología(s), y que comprende las siguientes etapas:

55 a) almacenar, previamente, una pluralidad de transformaciones matemáticas T de una pluralidad de n-tuplas en m-tuplas, $m < n$, cada transformación, asociada a una clasificación particular de los elementos n-tuplas en un conjunto predeterminado de clases celulares y determinada en función de conocimientos estadísticos sobre las células que constituyen estas clases celulares, permitiendo colocar las clases celulares de un líquido biológico que presenta las características estadísticas medias en zonas distintas del espacio compuesto de m dimensiones, permitiendo la pluralidad de transformaciones almacenadas ventajosamente la obtención de diversas colocaciones de las clases celulares apropiadas para discriminaciones particulares útiles para indicar patologías;

60 b) almacenar, previamente, una pluralidad de filtros de discriminación y de reclasificación en al menos dos clases celulares que permiten, en espacios compuestos de m dimensiones, discriminar los m-tuplas de al menos dos clases celulares,

65 c) almacenar, previamente, para la presentación, al menos una transformación de una pluralidad de n-tuplas en 3-

tuplas, en 2-tuplas, o también en 1-tuplas, determinada en función de conocimientos estadísticos sobre las células que constituyen las clases celulares de un líquido biológico normal, permitiendo colocar las clases celulares de un líquido biológico que presentan las características estadísticas medias en zonas distintas del espacio de 3 dimensiones, o de la superficie de 2 dimensiones, o también de un eje de una dimensión;

- 5 d) recibir una pluralidad de n-tuplas, resultados del análisis de un líquido biológico;
- e) asociar una primera clasificación arbitraria a las n-tuplas recibidas;
- 10 f) seleccionar un subconjunto de las n-tuplas en función de sus clases;
- g) seleccionar y aplicar una transformación T en m-tuplas a las n-tuplas seleccionadas;
- 15 h) seleccionar y aplicar un filtro de discriminación a las m-tuplas, lo que conlleva la actualización de las clases de las n-tuplas;
- i) reiterar las etapas f), g) y h) seleccionando un subconjunto de n-tuplas y/o una transformación distinta de la anterior y/o un filtro distinto del anterior, definiendo cada iteración un paso de un algoritmo de discriminación, estando este algoritmo definido por la serie de las aplicaciones de transformaciones y de filtros, estando esta serie ventajosamente adaptada en función de las características distintivas buscadas;
- 20 j) seleccionar un subconjunto de los n-tuplas a mostrar, en m-tuplas, en función de sus clases;
- k) aplicar una etiqueta de presentación particular a las n-tuplas en función de su clase;
- 25 l) aplicar una transformación en 3-tuplas, en 2-tuplas, o incluso en 1-tuplas a las n-tuplas seleccionadas;
- m) mostrar el resultado de la transformación en 3-tuplas, 2-tuplas, o incluso en 1-tuplas en una pantalla, o en cualquier otro soporte de presentación, estando cada clase celular discriminada representada por una nube bidimensional, tridimensional, o en una única dimensión dinámica de puntos que portan etiquetas.
- 30

Se entiende por la expresión «soporte de presentación», una pantalla de ordenador, un soporte en papel, o cualquier otro medio de representación visual, ya sea parte integrante del dispositivo o esté separado.

- 35 Se entiende por el término «etiqueta» un color, un pictograma o cualquier otro elemento gráfico que permita disociar visualmente las n-tuplas correspondientes a clases o clases celulares distintas. Por espacio «3D dinámico», se entiende un espacio 3D mostrado en una pantalla, por lo tanto en dos dimensiones, y que podrá hacerse rotar para observarlo en varios ángulos en esta pantalla.

- 40 La iteración de las etapas f) a h) corresponde a una secuencia de varios pasos de un algoritmo llamado «de clasificación», cada uno de estos pasos concerniendo a un conjunto de las clases consideradas, y comprendiendo al menos una transformación que define un espacio compuesto y un filtro de discriminación y de reclasificación de los elementos observados en al menos dos clases. Cada paso de algoritmo, uno para cada par de clases celulares que deben discriminarse actualiza la clase de cada partícula seleccionada en forma de la n-tupla correspondiente.

- 45 El procedimiento según la invención ofrece un resultado más preciso de discriminación integrando el conjunto de los parámetros físicos medidos en el analizador, por ejemplo los siguientes parámetros FSC, SSC, FL1, RES. En particular, de forma tradicional, la compensación permite sustraer de la intensidad de una fluorescencia dada, la influencia de las otras fluorescencias. Esto solo se utiliza tradicionalmente en el caso de la fluorescencia.
- 50

El procedimiento según la invención permite retirar o añadir proporciones de señal de manera algorítmica para obtener una mejor discriminación de las poblaciones de interés. En particular, esta característica puede aplicarse particularmente, a los resultados de las mediciones morfológicas (SSC, FSC, RES...).

- 55 La invención hace posible una representación mejorada de las sub-poblaciones de glóbulos blancos en forma de una matriz de dos dimensiones. Además de la representación en dos dimensiones, la invención identifica las células en función de su maduración y de sus características físicas, núcleo y citoplasma, con la seguridad de que todas las poblaciones de células son distintas unas de otras para poder clasificarlas en las clases celulares y que los fenómenos de solapamiento son reducidos, en particular en ausencia de patologías. Esto permite, por lo tanto, una interpretación fácil para el experto en la materia.
- 60

Con el procedimiento según la invención, se fusionan las n variables de entrada para crear un espacio compuesto de m dimensiones. En este espacio, es posible entonces realizar proyecciones bidimensionales pertinentes para lo que se quiere mostrar, eventualmente después de haber realizado las rotaciones pertinentes. Una zona de interés puede conformarse a continuación, particularmente mediante funciones de ampliación y de contraste. El espacio compuesto y la conformación están adaptados a la visualización en una proyección o a la discriminación automática

65

de las clases de elementos afectados por la clasificación. La discriminación puede realizarse mediante una búsqueda de picos o de valles en un histograma.

5 El procedimiento según la invención ha permitido en adelante el desarrollo de algoritmos de clasificación automática para los leucocitos y ha proporcionado medios de visualización eficaces para el conjunto de las clases de leucocitos o algunas particularidades celulares, por ejemplo en vista de una detección de varias sub-poblaciones de linfocitos.

10 La invención utiliza estadísticas sobre los parámetros físicos de las clases celulares en cuestión basadas en matrices de varianza/covarianza definidas más arriba. Las transformaciones almacenadas son lineales o no lineales.

Según una característica particular de la invención, los parámetros físicos son valores RES, FSC, FL1, SSC.

Se entiende por valor, la altura máxima del impulso en el canal RES, FSC, FL1 o SSC.

15 Según una característica ventajosa de la invención, se aplica una transformación funcional $T_n \rightarrow m$, lineal o no lineal, que consiste en transformar el vector de mediciones de dimensión n ($n \geq 3$) en un vector compuesto de dimensión $m < n$ mediante:

$$F: \quad R^n \rightarrow R^m$$

$$X \rightarrow Y \quad \text{tq } y_i = f_i(X_1 \dots X_n), \quad 0 < i \leq m$$

20 donde x es el vector de medición inicial de dimensión n , indicado de otro modo $x_i(X_1 \dots X_n)$ e y es el vector de imagen que representa el elemento $y_i(Y_1 \dots Y_m)$ en el espacio vectorial compuesto normalizado de dimensión m .

Ventajosamente, las funciones f_i tienen la forma:

25 $f_i(x) = (A_i \cdot x + b_i) / (C_i \cdot x + d_i)$

30 donde A_i (respectivamente C_i) es la i -ésima fila de la matriz A (respectivamente C) que tiene m filas y n columnas y b_i (respectivamente d_i) es el i -ésimo elemento del vector B (respectivamente D) de dimensión m . La transformación se caracteriza por lo tanto por estas dos matrices A y C y estos dos vectores B y D . Si la matriz C es nula y todos los elementos de D son no nulos, entonces estamos en un caso lineal.

35 Esta característica permite asegurar una distribución de las diferentes clases celulares en zonas distintas del espacio compuesto, ya que todos los factores en las matrices A y C y en los vectores B y D se determinan con ayuda de conocimientos estadísticos sobre las clases celulares observadas en un líquido biológico normal.

40 Las transformaciones en el espacio de m dimensiones son entonces tales que, en presencia de una sangre normal, las nubes de puntos de las diferentes clases celulares se localizan en zonas distintas. Se comprende, por lo tanto, bien que, ya que un líquido biológico tendrá una composición fuera de lo normal, por ejemplo durante una patología, la distribución en zonas distintas y/o limitadas no se obtendrá y el trastorno biológico podrá demostrarse.

45 Según una característica particular de la invención, la aplicación de una misma transformación seguida de la aplicación de un mismo filtro puede repetirse para afinar la discriminación.

En particular, dicha repetición se realiza ventajosamente después de otras transformaciones distintas que habrán permitido una o varias discriminaciones según criterios diferentes a los de dicha transformación repetida.

50 Según una característica ventajosa de la invención, la serie de transformaciones utilizadas está asociada a una clasificación particular de un conjunto predeterminado de clases celulares reveladoras de una patología, estando esta serie determinada en función de conocimientos estadísticos sobre las células que constituyen estas clases celulares, que permite colocar las clases celulares de un líquido biológico que presenta las características estadísticas medias de la patología en zonas distintas del espacio compuesto de m dimensiones, permitiendo la transformación de patología disociar un líquido biológico normal de un líquido biológico que presenta una patología particular.

55 Según otra característica particular de la invención, la serie de las transformaciones utilizadas en las etapas f) y g) y la transformación, en el espacio bi- o tridimensional, es tal que las clases celulares se clasifican por grado de madurez.

60 Esto permite de un vistazo a la pantalla observar la presencia de degradación anómala de células o anomalía en la madurez de las células presentes en el líquido biológico.

La invención también se refiere a un dispositivo de clasificación mediante discriminación y recuento de al menos un conjunto de tres clases celulares que estará conectado a un autómata de análisis de líquido biológico apto para

detectar células en el líquido y apto para determinar una n-tupla que comprende al menos cuatro parámetros físicos ($n > 3$) para cada célula detectada, comprendiendo dicho dispositivo:

- una memoria para almacenar:

5 - una pluralidad de transformaciones matemáticas T de una pluralidad de n-tuplas en m-tuplas, $m < n$, cada transformación, asociada a una clasificación particular de un conjunto predeterminado de clases celulares y determinada en función de conocimientos estadísticos sobre las células que constituyen estas clases celulares, que permite colocar las clases celulares de un líquido biológico que presenta las características estadísticas medias en zonas distintas del espacio compuesto de m dimensiones;

10 - una pluralidad de filtros de discriminación que permite, en espacios compuestos de m dimensiones, discriminar las m-tuplas de cada clase celular del conjunto predeterminado,

15 - al menos una transformación de una pluralidad de n-tuplas en 3-tuplas, en 2-tuplas, o incluso en 1-tuplas, determinada en función de conocimientos estadísticos sobre las células que constituyen las clases celulares de un líquido biológico normal, que permite colocar las clases celulares de un líquido biológico que presenta las características estadísticas medias en zonas distintas del espacio de 3 dimensiones, o de la superficie de 2 dimensiones, o incluso de un eje de una dimensión;

- medios de recepción de una pluralidad de n-tuplas resultados del análisis de un líquido biológico;

- medios para asociar una primera clasificación arbitraria a cada n-tupla,

25 • medios para seleccionar un subconjunto de las n-tuplas en función de sus clases;

- medios de selección de al menos una transformación T entre la pluralidad de transformaciones y al menos un filtro de discriminación entre la pluralidad de filtros de discriminación;

30 • medios de procesamiento de datos para aplicar al menos la transformación T seleccionada y el filtro de discriminación a las n-tuplas seleccionadas;

- medios de procesamiento de datos para asociar una etiqueta particular a las m-tuplas según su clase;

35 • medios de procesamiento de datos para aplicar la transformación de la pluralidad de n-tuplas en 3-tuplas, 2-tuplas, o 1-tuplas;

- medios para mostrar el resultado de la transformación en 3-tuplas, 2-tuplas, o 1-tuplas en una pantalla.

40 Según una implementación preferida, las diferentes etapas del procedimiento según la invención están determinadas por instrucciones de programas informáticos.

En consecuencia, la invención también se refiere a un programa informático en un soporte de información, siendo este programa susceptible de ser empleado en un ordenador, un medio de procesamiento de tipo material, tal como un FPGA («field programmable gate array» en inglés [matriz de puertas programables in situ]) o cualquier otro tipo de dispositivo electrónico programable, comprendiendo este programa instrucciones adaptadas para el desarrollo de las etapas del procedimiento según la invención.

50 Este programa puede utilizar cualquier lenguaje de programación, y estar en forma de código fuente, código máquina, o de código intermedio entre código fuente y código máquina, tal como en una forma parcialmente compilada, o en cualquier otra forma deseable.

La invención también se refiere a un soporte de información legible por un ordenador, y que comprende instrucciones de un programa informático tal como se ha mencionado anteriormente.

55 El soporte de información puede ser cualquier entidad o dispositivo capaz de almacenar el programa. Por ejemplo, el soporte puede comprender un medio de almacenamiento, tal como una ROM, por ejemplo un CD, o un DVD ya sean regrabables o no,... o una ROM de circuito microelectrónico, o también un medio de grabación magnética, por ejemplo un disquete (floppy disc), un disco duro, una memoria no volátil (memoria flash por ejemplo tal como una memoria USB, etc.).

60 Por otro lado, el soporte de información puede ser un soporte transmisible tal como una señal eléctrica u óptica, que puede transmitirse mediante un cable eléctrico u óptico, mediante radio o mediante otros medios. El programa según la invención puede, en particular, descargarse desde una red de tipo Internet.

65

Como alternativa, el soporte de información puede ser un circuito integrado en el cual está incorporado el programa, estando el circuito adaptado para ejecutar o para ser utilizado en la ejecución del procedimiento en cuestión.

Breve descripción de los dibujos

5 Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción que se realiza a continuación, en referencia a los dibujos adjuntos que ilustran en ellos un ejemplo de realización desprovista de cualquier carácter limitante. En las figuras:

- 10 - la figura 1 representa esquemáticamente un dispositivo según la invención;
- las figuras 2a a 2c muestran los resultados obtenidos mediante el procedimiento según la invención para sangre normal;
- 15 - la figura 3 muestra, en forma de bloques, las posiciones esperadas de las poblaciones de la figura 2b;
- las figuras 4a a 4j muestran los resultados obtenidos mediante el procedimiento según la invención para sangre normal (5a) y sangres patológicas (5b a 5j).

20 Descripción detallada de una realización

La figura 1 ilustra esquemáticamente un dispositivo para realizar la invención. Este dispositivo comprende medios de recepción 9 para recibir datos procedentes de un analizador de líquido biológico 1 que permiten determinar n parámetros físicos X_1 a X_n , $n > 3$, por célula x_i detectada. Estos n parámetros definen un n-tupla o vector de medición $x_i(X_1...X_n)$.

Este analizador es, ventajosamente, un citómetro de flujo y suministra, por ejemplo, al menos los cuatro parámetros que son la difracción en ángulos pequeños, indicada como $X_1 = FSC$ en lo sucesivo, la difusión a 90° , indicada como $X_2 = SSC$, al menos una trayectoria de fluorescencia, indicada como $X_3 = FL1$, y la resistividad, indicada como $X_4 = RES$. En el ejemplo particular descrito, se utiliza el Tiazol naranja que se une a los ácidos nucleicos intracelulares, permitiendo de este modo resaltar las células nucleadas, en particular en este caso, los glóbulos blancos.

En medios de atribución arbitraria de clase 10, el conocimiento de estos parámetros permite atribuir una clase arbitraria a cada una de las n-tuplas. Sin embargo, en lo sucesivo, como las transformaciones utilizadas no modifican la clase C_i asociada a cada n-tupla, se hablará de transformaciones de un espacio de n dimensiones hacia un espacio de m dimensiones y se seguirá hablando de n-tuplas.

En el ejemplo descrito, el dispositivo comprende medios de selección 11 de un grupo de n-tuplas que pertenece a un sub-conjunto de clases llamadas de entrada utilizadas en el paso C_{si} .

El dispositivo comprende una memoria 18 en la que se almacenan elementos de software que permiten transformaciones T del conjunto de datos recibido $x_i(X_1...X_n, C_{si})$ hacia espacios que presentan un número de dimensiones estrictamente inferior a n y, en el ejemplo propuesto, el empleo de filtros A de discriminación de sub-conjuntos de clases celulares de salida designadas en el paso C_{di} .

El dispositivo comprende también medios de selección 12 de una transformación $T_n \rightarrow m$ de una constelación de datos en el espacio de n dimensiones en una constelación en un espacio de m dimensiones. Según la invención, cada transformación puede estar asociada a una o más clasificaciones particulares de un conjunto predeterminado de clases celulares y determinada en función de conocimientos estadísticos sobre las células que constituyen las poblaciones celulares que corresponden a estas clases celulares.

Se entiende por clasificación particular cualquier conjunto de clases celulares en las cuales se querrá clasificar las células detectadas. En función del objetivo del análisis, estas clasificaciones son diferentes.

En efecto, durante un simple análisis de sangre, el primer objetivo es saber si la sangre analizada presenta una composición en las horquillas de la normalidad. La invención permite acceder a esta información asegurando una disociación de las clases celulares a discriminar en el caso de una sangre normal y permite también su visualización durante una presentación en una pantalla.

Otro objetivo será confirmar las características típicas de una sangre patológica. Siendo los elementos típicos de dicha sangre para una patología particular conocidos por otro lado de manera estadística, la transformación asociada $T_n \rightarrow m$ permitirá disociar las clases celulares correspondientes durante una presentación en una pantalla. Además, los cálculos obtenidos permitirán dar el resultado sobre el estado patológico de la sangre estudiada.

Cada transformación permite, de este modo, colocar las clases celulares de la clasificación particular buscada de un

líquido biológico que presenta características estadísticas medias en zonas distintas del espacio compuesto de m dimensiones.

5 Los medios de procesamiento 13 realizan la transformación $T_n \rightarrow m$ seleccionada en el conjunto de datos $x_i(X_1 \dots X_n)$ para producir un conjunto de datos $y_i(Y_1 \dots Y_m)$ en un espacio de m dimensiones.

Esta transformación funcional $T_n \rightarrow m$, lineal o no lineal, consiste en transformar el vector de mediciones de dimensión n ($n > 3$) en un vector compuesto de dimensión $m < n$ mediante una transformación funcional:

$$F: \quad R^n \rightarrow R^m$$

$$X \rightarrow y \quad \text{tq } y_i = f_i(X_1 \dots X_n), \quad 0 < i \leq m$$

10 donde x es el vector de medición inicial de dimensión n, indicado de otro modo $x_i(X_1 \dots X_n)$ e y es el vector de imagen que representa el elemento $y_i(Y_1 \dots Y_m)$ en el espacio vectorial compuesto normalizado de dimensión m.

Ventajosamente, las funciones f_i son de forma:

$$15 \quad f_i(x) = (A_i \cdot x + b_i) / (C_i \cdot x + d_i)$$

donde A_i (respectivamente C_i) es la i-ésima fila de la matriz A (respectivamente C) que tiene m filas y n columnas y b_i (respectivamente d_i) es el i-ésimo elemento del vector B (respectivamente D) de dimensión m.

20 La transformación se caracteriza, por lo tanto, por las dos matrices A y C y los dos vectores B y D. Si la matriz C es nula y todos los elementos de D no son nulos, entonces estamos en un caso lineal.

25 Otros tipos de transformaciones almacenadas permiten, ventajosamente, multiplicar dos parámetros asociados a la misma célula, siendo el objetivo reducir el número m de dimensiones del espacio compuesto al mínimo necesario según el objetivo previsto.

Las clases celulares cuya discriminación se desea se colocan entonces en el espacio de m dimensiones en forma de una pluralidad de constelaciones disociadas unas de otras.

30 Medios de selección 14 de los filtros de discriminación permiten entonces seleccionar el filtro A para el paso en curso. Se entiende que cada paso está definido por un filtro de selección - un sub-conjunto de clases -, una transformación, y un filtro de discriminación que reclasificará en un sub-conjunto de clases las m-tuplas en el espacio compuesto. La selección puede ser manual, realizada por un usuario, o preprogramada y por lo tanto automática. En
35 medios de procesamiento 15, estos filtros A se utilizan entonces para la observación de las constelaciones que permiten la mejor de las discriminaciones entre las células de varias poblaciones distintas. A continuación, se realizan cierto número de discriminaciones de células en el espacio de m dimensiones. La elección del filtro está asociada, para cada paso, a la elección de la transformación $T_n \rightarrow m$ que ha sido realizada anteriormente. Pueden utilizarse uno o más filtros con la misma transformación. De manera similar, el mismo filtro puede emplearse
40 después de dos transformaciones distintas.

Los mismos filtros y transformaciones pueden actuar también sobre sub-conjuntos de n-tuplas seleccionadas distintas.

45 El conjunto formado por la selección de un sub-conjunto de n-tuplas (o n+1 tuplas ya que una clase está asociada a la n-tupla propiamente dicha), la selección y la aplicación de una transformación y la selección y la aplicación de uno o más filtros constituye un paso del algoritmo de discriminación utilizado según la invención. Realizando el conjunto de los pasos, cada uno, una selección de n-tuplas, una transformación y al menos un filtro constituye el algoritmo de discriminación propiamente dicho a partir del cual todas las células se asocian a una de las clases que se desea
50 discriminar.

Ventajosamente, puede emplearse un principio de repetición de los pasos de corrección de poblaciones. Una primera clasificación inicial se realiza mediante un proceso de selección de zonas predefinidas.

55 En un ejemplo ilustrativo, cada paso utiliza una transformación de cada vector de medición hacia un espacio de dimensión $m=1$, cada vector de medición se reduce entonces a un único valor. Un filtro de discriminación hacia un sub-conjunto de clases se aplica a continuación. Solamente se consideran los vectores que tienen una clasificación inicial que pertenece al sub-conjunto de vectores seleccionados.

60 Ventajosamente, las fronteras de separación, o de reclasificación se fijan previamente, por lo tanto se almacenan o determinan con ayuda de histogramas según criterios previamente establecidos y estadísticos.

Según los pasos, se utilizan transformaciones, filtros y clases de resultados adaptadas, definiendo el conjunto de estas operaciones un algoritmo de discriminación en el sentido de la invención.

- 5 Un módulo de control 16 verifica al concluir la aplicación del paso de algoritmo en curso si se han realizado la totalidad de los pasos previstos. Si éste no es el caso, se realiza otro paso de algoritmo. Si éste es el caso, entonces el conjunto de las n-tuplas es enviado hacia medios de procesamiento 17.

10 La clasificación realizada por las discriminaciones asocia una distinción gráfica COLk diferente en cada clase celular Ck que debe discriminarse, por ejemplo un color de punto o una forma de punto. De este modo se obtiene un conjunto de puntos yi(Y1...Ym,COLk) en el espacio de m dimensiones a los cuales les corresponde un conjunto de puntos xi(X1...Xn,COLk) en el espacio de n dimensiones.

15 Finalmente, estos medios de procesamiento 17 aplican una transformación Tn->1, Tn->2 o Tn->3 al conjunto de puntos xi(X1...Xn,COLk) en un conjunto de vectores compuestos Ei(Z1,Z2,COLk) en un espacio bidimensional o tridimensional. El resultado es entonces una distribución de las clases celulares en constelaciones planas o tridimensionales coloreadas. La transformación Tn->1, Tn->2 o Tn->3 es tal que, en el caso en el que el líquido biológico presenta las características medias de una sangre normal, las nubes de puntos no presentan o presentan poco solapamiento cuando los puntos Ei(Z1,Z2,COLk) se muestran en medios de presentación 19 de manera plana, en particular, en el caso de una dimensión, puede añadirse la densidad del canal para representar el histograma, o con espacio 3D dinámico. Éste no es el caso de las proyecciones bidimensionales ortogonales generalmente utilizadas.

20 Esta presentación en dos dimensiones en una pantalla permitirá al usuario obtener una información muy rápidamente, ya que la transformación en un espacio de m dimensiones y a continuación la transformación hacia un espacio bidimensional se habrán seleccionado con respecto a la pregunta a la que se quería responder: por ejemplo, ¿es una sangre normal? ¿es una sangre que revela dicha patología? etc.

25 Un punto esencial de la invención es que la pluralidad de transformaciones almacenadas según la invención en una memoria del dispositivo según la invención permite la obtención de matrices más apropiadas para cada pregunta prevista.

30 Con la invención, en general, son necesarias tres etapas para obtener una representación en dos dimensiones de cuatro parámetros físicos X1, X2, X3, X4 según la invención.

35 Además de la asociación previa de una clase arbitraria, la primera etapa 1 consiste en aplicar una transformación de los datos X1, X2, X3, X4 medidos que constituyen la n-tupla asociada a cada célula para obtener, para cada célula, coordenadas Y1, Y2 y Y3 en función de los valores medidos de X1, X2, X3 y X4 y de tres constantes dependientes de la calibración de los bancos de medición y del sistema de adquisición.

40 A continuación, en una segunda etapa 2, se aplica un filtro y se seleccionará el sub-conjunto de los puntos que pertenecen a las clases que se presentarán.

45 La tercera etapa consiste en aplicar una transformación de las n-tuplas hacia un espacio uni-, bi- o tridimensional, en este caso bidimensional para la presentación. Para cada uno de estos puntos indicados entonces como Ei, dos coordenadas Z1 y Z2 se asocian entonces a cada célula con, por ejemplo, un color COLk correspondiente a la clase Ck determinada gracias a la clasificación.

50 La figura 2 representa tres ejemplos de resultados de dichas transformaciones hacia un espacio bidimensional que permiten una visualización específica de las clases celulares en función de las necesidades de análisis. La figura 2A es una de estas representaciones, ésta se describirá a continuación. La figura 2B corresponde a otra transformación que permite una visualización privilegiada de los estados de maduración de líneas celulares, ésta se describirá también a continuación. La figura 2C permite una visualización privilegiada de patologías de la línea de linfocitos, en particular la leucemia linfocítica crónica (LLC).

55 En una realización de la invención, las transformaciones disponibles se utilizan ventajosamente sucesivamente en un mismo conjunto de puntos xi(X1...Xn).

60 De este modo, una primera transformación puede permitir responder a una pregunta básica: ¿es la sangre normal o no?

Si el usuario observa que las nubes de puntos no están disociadas, puede pensar en un problema técnico o en una patología. También tiene acceso en paralelo a un desglose de las células de cada clase celular, así como a su proporción relativa.

65 Además, incluso aunque las clases celulares, por ejemplo marcadas con colores diferentes, se solapen en la

representación final obtenida, es posible llegar a una conclusión sobre la sangre. En efecto, la clasificación se realizó por medio de diferentes transformaciones, en espacios que no son los mostrados en 2D. La separación puede ser, por lo tanto, exacta incluso aunque las poblaciones celulares se proyecten una sobre la otra en el plano de visualización.

5 Es interesante indicar que es posible poder seleccionar enmascarar ciertas clases celulares sin interés para el análisis, para simplificar la presentación, o demostrar ciertas características particulares.

10 En este caso, o si los valores de proporción o de recuento están fuera de la normalidad, o si una alarma particular ha sido activada por el algoritmo precedente, el procedimiento puede comenzar de nuevo con una transformación asociada a una clasificación particular correspondiente, por ejemplo, a una patología particular o a una edad particular del paciente.

15 La nueva transformación genera un conjunto de puntos en un espacio de m dimensiones que puede ser semejante o diferente de la útil para la primera transformación utilizada. En esta transformación correspondiente a una clasificación particular, las poblaciones de células a contemplar de forma más precisa son similares o, más generalmente, diferentes de aquellas cuya clasificación se buscaba durante la primera transformación.

20 Las transformaciones incluyen cálculos lineales y/o no lineales que permiten obtener la mejor representación posible de los resultados según un ángulo favorable para el acceso a la información buscada. Este ángulo está asociado a la patología a demostrar a partir de los datos brutos recibidos.

La invención permite también emplear medios de explotación interactiva.

25 Tal como se ha presentado anteriormente, se utiliza una transformación hacia un espacio compuesto de dimensión $m=3$. La transformación $T_n \rightarrow m$ y el sub-conjunto de filtro están adaptados a la observación, por ejemplo de una línea celular, de una familia de patologías u otra.

30 A continuación pueden emplearse elementos de geometría clásica en 3D tales como rotaciones, afinidades, etc., como transformaciones secundarias para observar, mediante proyección sobre sub-variedades, las anomalías y/o reclasificar los vectores de medición. Si la transformación $T_n \rightarrow m$ es lineal, es fácil agregar estas transformaciones secundarias a la transformación primaria $T_n \rightarrow m$ para dar una nueva transformación T' .

35 En esta realización, se obtienen, por lo tanto, cuatro mediciones físicas en un analizador de sangre en forma de cuatro magnitudes físicas: X_1 , X_2 , X_3 , X_4 que corresponden respectivamente a la difracción en ángulos pequeños, a la difusión a 90° , a una trayectoria de fluorescencia con, como reactivo, el tiazol naranja y a la resistividad.

40 Un ejemplo de dicha transformación, la representada en la figura 2A, permite pasar de un espacio de medición en 4D, cuyas mediciones disponibles para cada célula son los parámetros X_1 , X_2 , X_3 y X_4 hacia un espacio compuesto de 2D se define mediante las siguientes ecuaciones:

$$y_1 = C_{11}.X_1 + C_{12}.X_2 + C_{13}.X_3 + C_{14}.X_4 + C_{15}$$

45 $y_2 = C_{21}.X_1 + C_{22}.X_2 + C_{23}.X_3 + C_{24}.X_4 + C_{25}$

Esta transformación permite la visualización de todas las poblaciones de una sangre normal y la detección de numerosas patologías de la línea de linfocitos. Las constantes C_{1i} y C_{2i} se definen en función de las características del analizador, en particular las del banco óptico.

50 Por ejemplo, $C_{11}=0,1431$, $C_{12}=0,1496$, $C_{13}=-0,8895$, $C_{14}=-0,1261$, $C_{15}=4155$, $C_{21}=-0,3713$, $C_{22}=0,0279$, $C_{23}=-0,0877$, $C_{24}=0,7925$ y $C_{25}=682,8$.

La figura 5 representa, en forma de superficies bidimensionales, las diferentes poblaciones observadas en una sangre de tipo normal y en sangres patológicas con la transformación tal como se ha expuesto anteriormente.

55 La invención hace posible la visualización de cinco poblaciones de leucocitos, que comprenden los basófilos. Los tipos de representaciones presentadas en estas figuras son ejemplos para dar una idea de la disposición de las diferentes poblaciones de leucocitos según la invención en función de muestras de sangre patológicas o no.

60 La figura 4A corresponde a una sangre normal. La figura 4B corresponde a una sangre indicativa de una leucemia de tricoleucocitos. La figura 4C corresponde a una sangre indicativa de un mieloma. La figura 4D corresponde a una sangre indicativa de un síndrome de Sezary. Las figuras 4E y 4F corresponden a sangres indicativas de una leucemia con leucocitos de tipo LAL (Leucemia Linfocítica Aguda) B2. La figura 4G corresponde a una sangre indicativa de una leucemia LAL Burkitt/LAL B3. La figura 4H corresponde a una sangre indicativa de una leucemia LAL T. La figura 4I corresponde a una sangre indicativa de una leucemia LAM (Leucemia Mieloide Aguda). La figura 65 4J corresponde a una sangre indicativa de una patología LLC (Leucemia Linfocítica Crónica).

En otro ejemplo, el resultado de dicha transformación será entonces una representación tal como la representada en la figura 2B.

5 En el ejemplo propuesto, los valores de los factores son entonces:

$$A = \begin{pmatrix} -1551 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -100 & 0 & 0 \\ -100 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$B = \begin{pmatrix} 6351345 \\ 409500 \\ 409500 \end{pmatrix}$$

10

$$C = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$D = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

15 La segunda etapa 2 consiste en una transformación gráfica que contiene una traslación y una matriz de rotación (matriz de Euler) tal que los ángulos de rotación en nuestro caso son 130°, 51° y 209° alrededor de un centro situado en (2048, 2048, 2048).

A continuación se obtienen las siguientes ecuaciones:

20

$$Y'1 = [0, 1161*(Y1-2048)-0.91899*(Y2-2048)-0.37677*(Y3-2048)]+ 2048$$

$$Y'2 = [-0,92118*(Y1-2048)-0.24152*(Y2-2048)+0.30510*(Y3-2048)]+ 2048$$

$$Y'3 = [-0,37138*(Y1-2048)+0,31163*(Y2-2048)-0.87461*(Y3-2048)]+ 2048$$

25

La tercera etapa 3 consiste en una adaptación gráfica para optimizar la visualización de las familias de células en un gráfico 4096 X 4096 tal que:

30

$$Y''1 = Y'1*3-10500$$

$$Y''2 = Y'2$$

35

En definitiva, las ecuaciones finales en las que están integradas el conjunto de las etapas son entonces:

$$Y''1 = 540,6*(4095 - X1)/(1+ X3) - 275,7*(4095 - X2)/(1+ X4) - 113,04*(4095 - X1)/(1+ X2) +2892 ;$$

Y

$$Y''^2 = -1429*(4095 - X1)/(1+ X3) - 24,15*(4095 - X2)/(1+ X4) + 30.51*(4095 - X1)/(1+ X2) + 3805.$$

Para una representación en X e Y comprendida entre 0 y 4095, puede añadirse la saturación en los límites:

5 Si $X < 0$ entonces $X = 0$

Si $X > 4095$ entonces $X = 4095$

Si $Y < 0$ entonces $Y = 0$

10 Si $Y > 4095$ entonces $Y = 4095$

15 La representación de las clases celulares obtenida en esta forma de matriz permite ver de una sola vez el conjunto de las sub-poblaciones de leucocitos presentes en la muestra de sangre completa. Las sub-poblaciones son visibles y están bien separadas y hay poco solapamiento entre las diferentes poblaciones excepto en el caso de sangres anómalas. En la representación obtenida en la figura 2B, las abscisas y las ordenadas no tienen un sentido concreto. Por el contrario, la disposición de las poblaciones en la matriz es importante.

20 Con la ecuación presentada anteriormente, las posiciones en el espacio bidimensional de las clases celulares están ordenadas a lo largo de la vertical (ordenadas) comenzando por las células más inmaduras seguidas por las células maduras y que a continuación se descomponen en sentido horizontal (abscisas) entre las células que tienen una estructura mononucleada y las que tienen una estructura polinucleada.

25 Esta representación se asemeja a la visión esquemática del árbol de clasificación de las células de la sangre a partir de las células madre. Esta permite una interpretación más fácil y más directa de las diferentes sub-poblaciones de leucocitos por el facultativo o el biólogo.

30 La figura 3 representa esquemáticamente zonas distintas en las que es posible colocar las diferentes poblaciones de leucocitos que se supone que se encuentran en la matriz bidimensional descrita anteriormente. La presencia o no de las poblaciones en la pantalla depende de las sangres analizadas, normales o anómalas/patológicas.

35 Se destaca finalmente que pueden realizarse diversas realizaciones según los principios de la invención. Particularmente, diferentes formas de representación de las poblaciones de leucocitos en forma de conjuntos de constelaciones son accesibles según la invención.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para ser utilizado en un autómata de análisis de líquido biológico apto para detectar células en el líquido y para determinar una n-tupla ($x_i(X_1...X_n, C_i)$) que comprende al menos cuatro parámetros físicos ($n > 3$) medidos para cada célula detectada, siendo dicho procedimiento para la clasificación por discriminación y para el recuento en un conjunto de al menos tres clases celulares (C_i) y para su representación y que comprende las siguientes etapas:
- 5 a) almacenar, previamente, una pluralidad de transformaciones matemáticas ($T_n \rightarrow m$) de una pluralidad de n-tuplas en m-tuplas ($y_j(Y_1...Y_m, C_j)$), $m < n$, cada transformación, asociada a una clasificación particular de los elementos de n-tuplas en un conjunto predeterminado de clases celulares (C_{di}) y determinada en función de conocimientos estadísticos sobre las células que constituyen estas clases celulares, que permite colocar las clases celulares (C_{di}) de un líquido biológico que presenta las características estadísticas medias en zonas distintas del espacio compuesto de m dimensiones;
- 10 b) almacenar, previamente, una pluralidad de filtros de discriminación y de reclasificación (A) en al menos dos clases celulares (C_{d1} , C_{d2}) que permiten, en espacios compuestos de m dimensiones, discriminar las m-tuplas de al menos dos clases celulares,
- 15 c) almacenar, previamente, para la presentación, al menos una transformación ($T \rightarrow 1,2,3$) de una pluralidad de n-tuplas ($x_i(X_1...X_n, C_i)$) en 3-tuplas, 2-tuplas, o 1-tuplas, determinada en función de conocimientos estadísticos sobre las células que constituyen las clases celulares de un líquido biológico normal, que permite colocar las clases celulares (C_{di}) de un líquido biológico que presenta las características estadísticas medias en zonas distintas del espacio de 3 dimensiones, de superficie de 2 dimensiones, o del eje de una dimensión;
- 20 d) recibir una pluralidad de n-tuplas ($x_i(X_1...X_n, C_i)$), como resultados del análisis de un líquido biológico;
- e) asociar una primera clasificación arbitraria (C_{si}) a las n-tuplas recibidas;
- 25 f) seleccionar un subconjunto de las n-tuplas en función de sus clases (C_{si});
- g) seleccionar y aplicar una transformación ($T_n \rightarrow m$) en m-tuplas a las n-tuplas seleccionadas;
- 30 h) seleccionar y aplicar un filtro de discriminación (A) a las m-tuplas, lo que conlleva la actualización de las clases (C_{di}) de las n-tuplas;
- 35 i) reiterar las etapas f), g) y h) seleccionando un subconjunto de n-tuplas (C_{si}) y/o una transformación distinta de la anterior y/o un filtro distinto del anterior, definiendo cada iteración un paso de un algoritmo de discriminación, estando este algoritmo definido por la serie de las aplicaciones de transformaciones y de filtros;
- 40 j) seleccionar un subconjunto de las n-tuplas a mostrar, en m-tuplas, en función de sus clases;
- k) aplicar una etiqueta de presentación particular (COL_k) a las n-tuplas en función de su clase (C_k);
- 45 l) aplicar una transformación en 3-tuplas o 2-tuplas a las n-tuplas, o incluso en 1-tuplas ($T_n \rightarrow 1,2,3$) a las n-tuplas seleccionadas;
- m) mostrar el resultado de la transformación en 3-tuplas o 2-tuplas en una pantalla (18), o cualquier otro soporte de presentación, estando cada clase celular discriminada representada por una nube bidimensional o tridimensional dinámica de puntos que llevan etiquetas.
- 50 2. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los parámetros físicos son RES, FSC, FL1, SSC.
- 55 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la transformación de n-tuplas en 2-tuplas asocia a cada célula un vector compuesto de la forma $Y_1 = C_{11}.FSC + C_{12}.SSC + C_{13}.FL1 + C_{14}.RES + C_{15}$ e $Y_2 = C_{21}.FSC + C_{22}.SSC + C_{23}.FL1 + C_{24}.RES + C_{25}$.
- 60 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque al menos ciertos pasos del algoritmo de discriminación se repiten para afinar la discriminación.
- 65 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende una etapa de almacenamiento de una transformación llamada de patología de una pluralidad de n-tuplas en m-tuplas, $m < n$, asociada a una clasificación particular de un conjunto predeterminado de clases celulares reveladoras de la patología y determinada en función de conocimientos estadísticos sobre las células que constituyen estas clases celulares, que permite colocar las clases celulares de un líquido biológico que presenta las características

estadísticas medias de la patología en zonas distintas del espacio compuesto de m dimensiones, permitiendo, la transformación de patología, disociar un líquido biológico normal de un líquido biológico que presenta una patología particular.

5 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la transformación de las n -tuplas en 2-tuplas permite colocar las clases celulares de un líquido biológico que presenta las características estadísticas medias de la patología en zonas distintas del espacio compuesto de 2 dimensiones.

10 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la transformación hacia un espacio bidimensional es tal que las clases celulares se clasifican por grado de madurez.

15 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la transformación de las n -tuplas en 3-tuplas permite colocar las clases celulares de un líquido biológico que presenta las características estadísticas medias de la patología en zonas distintas de un espacio compuesto de 3 dimensiones dinámico en la presentación.

20 9. Dispositivo de clasificación mediante discriminación y recuento en un conjunto de al menos tres clases celulares que se conectará a un autómata de análisis de líquido biológico apto para detectar células en el líquido y apto para determinar una n -tupla que comprende al menos cuatro parámetros físicos ($n > 3$) para cada célula detectada, comprendiendo dicho dispositivo:

- una memoria para almacenar:

25 - una pluralidad de transformaciones matemáticas de una pluralidad de n -tuplas en m -tuplas, $m < n$, cada transformación, asociada a una clasificación particular de un conjunto predeterminado de clases celulares y determinada en función de conocimientos estadísticos sobre las células que constituyen estas clases celulares, que permite colocar las clases celulares de un líquido biológico que presenta las características estadísticas medias en zonas distintas del espacio compuesto de m dimensiones;

30 - una pluralidad de filtros de discriminación y de reclasificación en al menos dos clases celulares que permiten, en espacios compuestos de m dimensiones, discriminar las m -tuplas de al menos dos clases celulares,

35 - para la presentación, al menos una transformación de una pluralidad de n -tuplas en 3-tuplas, 2-tuplas, o 1-tuplas, determinada en función de conocimientos estadísticos sobre las células que constituyen las clases celulares de un líquido biológico normal, que permite colocar las clases celulares de un líquido biológico que presenta las características estadísticas medias en zonas distintas del espacio de 3 dimensiones, de la superficie de 2 dimensiones, o del eje de una dimensión;

- medios de recepción de una pluralidad de n -tuplas como resultados del análisis de un líquido biológico;

40 • medios para asociar una primera clasificación arbitraria a cada n -tupla,

- medios para seleccionar un subconjunto de las n -tuplas en función de sus clases;

45 • medios de selección de al menos una transformación entre la pluralidad de transformaciones y de al menos un filtro de discriminación entre la pluralidad de los filtros de discriminación;

- medios de procesamiento de datos para aplicar al menos la transformación seleccionada y el filtro de discriminación a las n -tuplas seleccionadas y reiterar estas aplicaciones;

50 • medios de selección de un sub-conjunto de las n -tuplas a mostrar, en m -tuplas, en función de sus clases

- medios de procesamiento de datos para asociar una etiqueta particular a las m -tuplas según su clase;

55 • medios de procesamiento de datos para aplicar la transformación de la pluralidad de n -tuplas en 3-tuplas, 2-tuplas, o 1-tuplas;

- medios para mostrar el resultado de la transformación en 3-tuplas, 2-tuplas, o 1-tuplas en una pantalla.

60 10. Programa informático que será empleado por un ordenador, un medio de procesamiento de tipo material, tal como un *field programmable gate array*, o cualquier otro tipo de elemento electrónico programable, que comprende instrucciones para la ejecución de las etapas del procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, cuando dicho programa es ejecutado por un ordenador.

65 11. Soporte de grabación legible por un ordenador en que está grabado un programa informático que comprende instrucciones para la ejecución de las etapas del procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

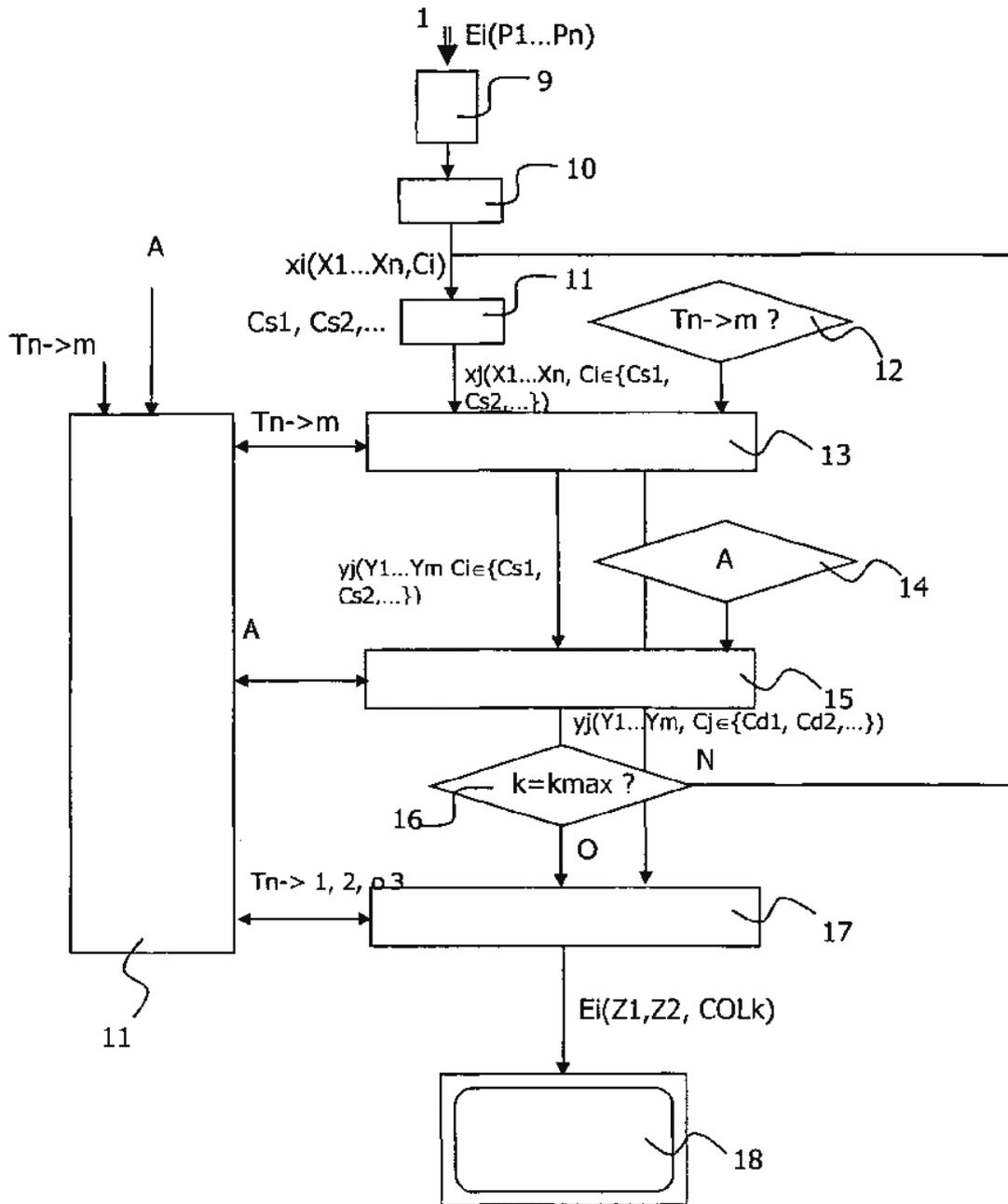


FIG.1

FIG.2A



FIG.2B

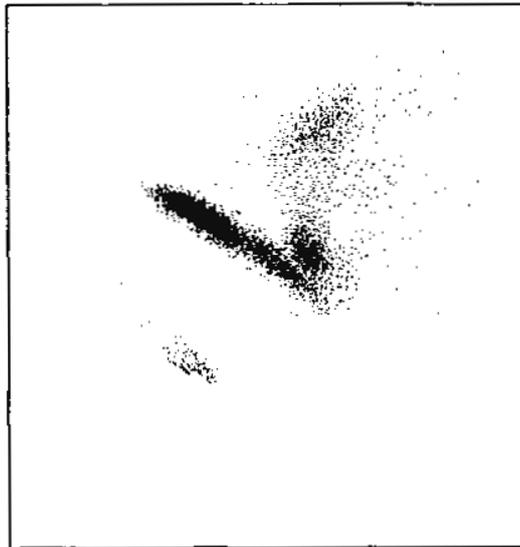
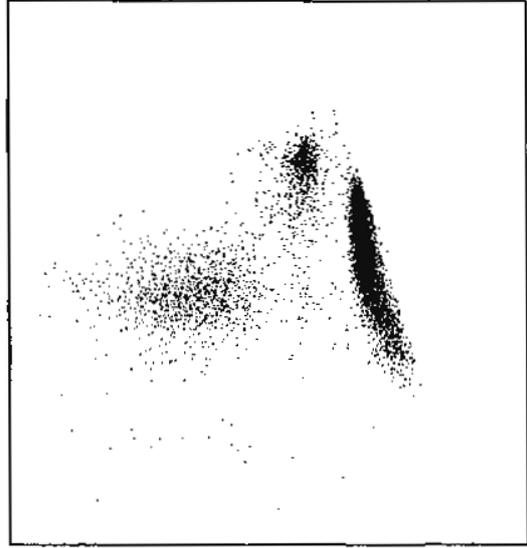


FIG.2C

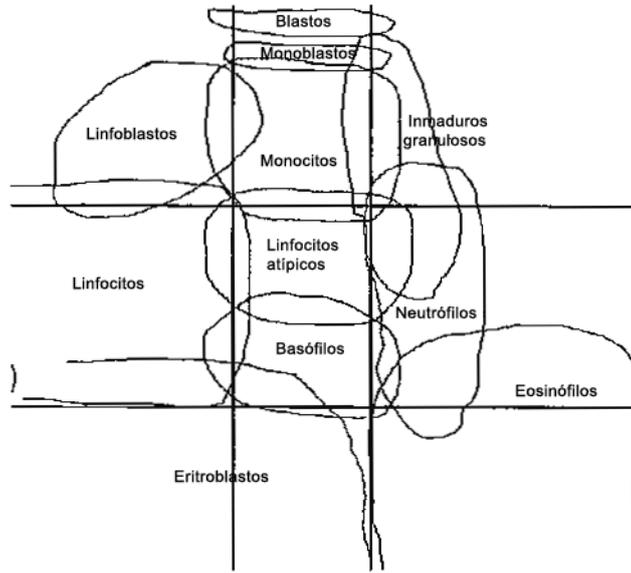


FIG.3



FIG.4A

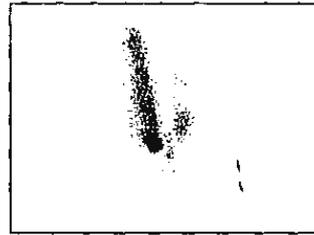


FIG.4B

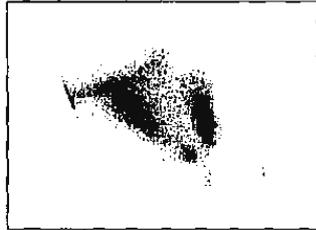


FIG.4C

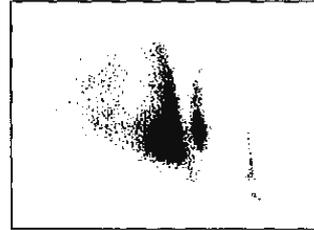


FIG.4D

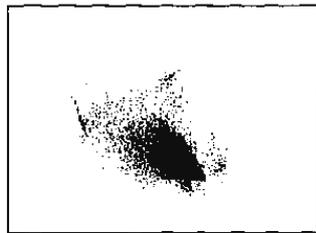


FIG.4E

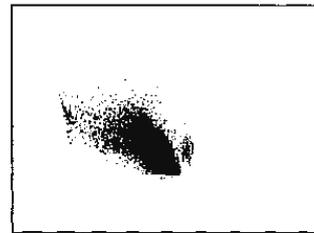


FIG.4F

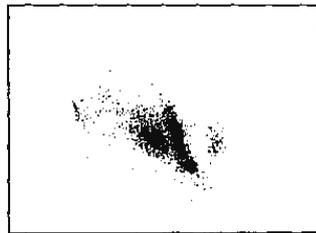


FIG.4G



FIG.4H

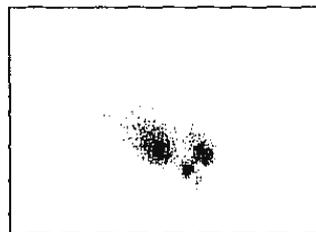


FIG.4I

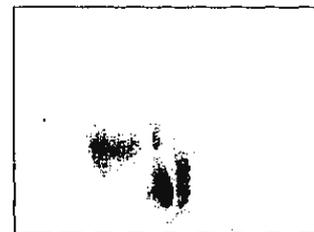


FIG.4J