

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 908**

51 Int. Cl.:

**G06K 9/00** (2006.01)

**G06T 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2003 PCT/US2003/13674**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2003 WO03096264**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2003 E 03728655 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 1504403**

54 Título: **Reconstrucción tomográfica de pequeños objetos usando conocimiento a priori**

30 Prioridad:

**10.05.2002 US 143064**

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

**14.12.2016**

73 Titular/es:

**VISIONGATE, INC. (100.0%)  
10220 S. 51st Street, Suite 2  
Phoenix, AZ 85044, US**

72 Inventor/es:

**NELSON, ALAN C.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 593 908 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

Reconstrucción tomográfica de pequeños objetos usando conocimiento *a priori*

### Campo de la invención

5 La presente invención versa en general sobre sistemas de formaciones de imágenes tridimensionales (3D) y, más en particular, sobre sistemas de formación de imágenes tridimensionales (3D) que usan un conocimiento *a priori* sobre un objeto de interés que está siendo sometido a una reconstrucción de imágenes usando tomografía computarizada.

### Antecedentes de la invención

10 Los algoritmos de reconstrucción de imágenes actualmente en uso calculan la estructura normalmente tridimensional (3D) de un objeto a partir de sus proyecciones uni o bidimensionales sin usar información adicional sobre el objeto. Los algoritmos de reconstrucción conocidos en el campo de la tomografía, y especialmente en el campo de la tomografía óptica, son deficientes en el uso de un conocimiento *a priori* para mejorar la reconstrucción del objeto.

15 El documento EP 1006370 A2 describe un procedimiento iterativo para la reconstrucción de imágenes para tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), tomografía de emisión positrónica (PET) y la tomografía por ultrasonidos, que usa una reconstrucción de máxima verosimilitud y maximización de expectativas (ML-EM). Se usa ML-EM para encontrar el objeto (es decir, la imagen o el mapa de emisión) para el cual una proyección matemática produce resultados comparables al conjunto de proyecciones de emisión medidas.

### Sumario de la invención

20 La invención está definida en las reivindicaciones independientes 1 y 9.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la reconstrucción tridimensional (3D) de un objeto de interés, tal como una célula, que incluye el ajuste de un conjunto actual de imágenes de proyección según un conocimiento *a priori* para producir imágenes de proyección ajustadas, basado, por ejemplo, en máscaras de probabilidad simples o análisis bayesiano de múltiples objetos similares en la misma muestra. Se usa un algoritmo de reconstrucción en las imágenes de proyección ajustadas para generar una imagen tridimensional. La imagen tridimensional es ajustada adicionalmente según el conocimiento *a priori* para generar una imagen tridimensional ajustada. Se aplican criterios para la finalización del procedimiento para determinar si la imagen tridimensional ajustada es adecuada. En caso contrario, se crea computacionalmente un conjunto de pseudoproyecciones con los mismos ángulos de proyección que el conjunto actual de imágenes de proyección y luego se lo compara con el conjunto actual de imágenes de proyección para producir un conjunto de nuevas proyecciones más realista, volviendo a introducirse las nuevas proyecciones en el algoritmo de reconstrucción, y repitiéndose las etapas del procedimiento hasta que se satisfacen los criterios de adecuación.

25  
30

### Breve descripción de los dibujos

35 La FIG. 1 muestra una ilustración de una célula biológica idealizada que puede servir de máscara de probabilidad y puede ser mejorada a través de un análisis bayesiano de células similares de la muestra según las enseñanzas de la presente invención.

La FIG. 2 es una ilustración de un diagrama de flujo que muestra el uso de un conocimiento *a priori* y un procedimiento iterativo contemplado por una realización de la presente invención.

40 La FIG. 3 muestra esquemáticamente un ejemplo de diversas formas de información estadística que pueden ser utilizadas en un procedimiento de reconstrucción de imágenes para proporcionar una medida de confianza para cada vóxel de una imagen tridimensional contemplado por una realización de la presente invención.

La FIG. 4 muestra esquemáticamente un diagrama de bloques de un ejemplo de un sistema para la reconstrucción tomográfica de pequeños objetos contemplado por una realización de la presente invención.

### Descripción detallada de las realizaciones preferentes

La presente invención describe el uso ventajoso de un conocimiento *a priori* sobre un objeto de interés que está experimentando una reconstrucción de imágenes usando tomografía computarizada. En la mayoría de los casos, existe cierta información sobre un objeto observado que puede ser utilizado en la reconstrucción de imágenes para calcular reconstrucciones tridimensionales más precisas o más realistas. Tal conocimiento *a priori* sirve para limitar la reconstrucción dentro de las cotas de las características admisibles (es decir, lo que "puede ser") y de las características inadmisibles (es decir, lo que "no puede ser"). En una imagen con ruido, conocer un conjunto de características inadmisibles (es decir, lo que "no puede ser") puede mejorar significativamente la precisión y, como consecuencia adicional, la velocidad y la eficiencia de la reconstrucción de imágenes informatizada. El ejemplo usado para ilustrar los principios de la reconstrucción de imágenes usando un conocimiento *a priori* es la célula biológica, pero los expertos en la técnica reconocerán que estos principios pueden ser aplicados de forma general a

50  
55

cualquier objeto sometido a una reconstrucción de imágenes cuando se conozca cierta información relativa a la forma y a la estructura del objeto.

Con referencia ahora a la FIG. 1, se muestra una ilustración de una célula biológica idealizada. Existe cierta información en forma de conocimiento sobre una célula 1 que es útil en un procedimiento de reconstrucción contemplado por un ejemplo del procedimiento de la invención. Por ejemplo, los biólogos ya saben que una célula típica 1 consiste en una membrana limitante externa 2 (por ejemplo, la membrana citoplasmática), una membrana limitante interna 3 (por ejemplo, la membrana nuclear), y estas dos superficies membranosas pueden normalmente ser uniformemente continuas y aproximadamente concéntricas. Las dos membranas limitantes definen tres compartimentos: el compartimento nuclear 5 dentro de la membrana nuclear, el compartimento citoplasmático 4 fuera de la membrana nuclear pero dentro de la membrana citoplasmática y el espacio exterior 6 fuera de la membrana citoplasmática. El espacio exterior 6 no tiene ninguna estructura biológica, a no ser que sea contiguo con otra célula.

Además, al aplicar un ejemplo del procedimiento de la invención, se puede suponer ventajosamente que las dos membranas separadas son, ciertamente, continuas y que no hay ninguna información útil en el espacio exterior, pudiendo fijarse los valores de contraste en ese espacio exterior a cualquiera de los dos extremos del intervalo de contraste, dependiendo de la naturaleza del sistema de formación de imágenes. En un sistema de tomografía óptica, se puede asignar al espacio exterior 6 un valor de gris en cualquiera de los dos extremos de la distribución de contraste; en la práctica, el espacio exterior 6 es sustancialmente transparente en el sistema de formación de imágenes. Este conocimiento *a priori* es útil para mejorar el conjunto de datos reconstruidos en un conjunto de datos imperfectos de proyección. El conocimiento *a priori* puede normalmente estar en forma de una máscara de probabilidad que se aplica a cada imagen de proyección y, asimismo, a cada imagen de pseudoproyección subsiguiente. Por ejemplo, la máscara de probabilidad puede ser binaria como una primera aproximación simple en la eliminación del ruido de fondo fuera de la membrana citoplasmática y puede ser combada para encajar óptimamente en la imagen de proyección.

En operación, un sistema tomográfico de formación de imágenes diseñado para reconstruir la imagen tridimensional de una célula a partir de sus proyecciones bidimensionales (2D) puede usar un conocimiento *a priori* sobre la célula en la reconstrucción de imágenes calculada de esa célula. Un ejemplo de tal sistema tomográfico se describe, por ejemplo, en la solicitud estadounidense número 09/927.151 de Alan C. Nelson, presentada el 10/08/2001, titulada "APPARATUS AND METHOD FOR IMAGING SMALL OBJECTS IN A FLOW STREAM USING OPTICAL TOMOGRAPHY" (denominada en lo sucesivo "diseño FOT"). En el referido diseño FOT, el movimiento de las células se produce en una corriente de flujo en la que las células en suspensión se mueven a velocidad constante a lo largo del eje único de flujo de un tubo capilar.

Se describe otro ejemplo de tal sistema tomográfico, por ejemplo, en la solicitud estadounidense número 10/126026 de Alan C. Nelson, presentada el 19/04/2002, titulada "VARIABLE-MOTION OPTICAL TOMOGRAPHY OF SMALL OBJECTS" (denominada en lo sucesivo "diseño VOT"). En el referido diseño VOT, el movimiento de las células se produce en un sistema de movimiento variable.

Cada proyección radial bidimensional de la célula comprende un diagrama de sombras independiente a través de la célula y contendrá ruido. En este caso, la información *a priori* sobre el ruido incluye normalmente el hecho de que el ruido introduce una incertidumbre tanto en la ubicación de un elemento de contraste con en el valor real de la densidad de ese elemento de contraste. La información *a priori* también puede incluir datos representativos del hecho de que, debido al ruido, habrá presentes en la proyección ciertas características inadmisibles. En algunos casos, por ejemplo, los bordes que deberían ser continuos, tales como los bordes de las membranas, pueden aparecer fragmentados y discontinuos. Puede parecer que hay estructura, debido a la dispersión y la difracción de la luz, en el espacio exterior, donde no debería existir estructura alguna. Dentro de la propia célula, pueden aparecer valores de contraste en cualquiera de los dos extremos del intervalo de contrastes y, como tales, son sumamente improbables, etc. Las características inadmisibles pueden identificarse usando muchas técnicas de tratamiento de imágenes unidimensionales (1D) y bidimensionales (2D), incluyendo el uso de máscaras, umbrales, histogramas, morfología matemática, coincidencia de plantillas, procesamiento adaptativo, procedimientos estadísticos y otros disponibles para los expertos en la técnica. Por lo tanto, es posible ajustar la imagen de proyección para representar mejor las características admisibles y eliminar las características inadmisibles antes de la imagen sea enviada a un algoritmo de reconstrucción. Una vez que las características inadmisibles son identificadas usando un conocimiento *a priori*, las características inadmisibles pueden ser eliminadas de la imagen usando técnicas estándar de tratamiento de imágenes.

Con referencia ahora a la FIG. 2, se muestra una ilustración de un diagrama de flujo que muestra el uso de un conocimiento *a priori* y de un procesamiento iterativo para generar imagen tridimensional según contempla una realización de la presente invención. Las imágenes 8 de proyección sin tratar son ajustadas según un conocimiento *a priori* en la etapa 9, y luego introducidas en el algoritmo de reconstrucción para generar la primera imagen tridimensional en la etapa 10. Esta, a su vez, es ajustada adicionalmente eliminando las características inadmisibles y conformando la imagen a las características admisibles según un conocimiento *a priori* en la etapa 11. Se aplican criterios para la finalización del procedimiento para determinar, en la etapa 12, si la reconstrucción actual es

adecuada. Los criterios para la finalización del procedimiento pueden ser criterios útiles cualesquiera relativos a la formación de imágenes, tales como, por ejemplo, un nivel seleccionado de valores de confianza asignados a los vóxeles o a los píxeles, según se expone a continuación. En caso contrario, se crea computacionalmente un conjunto de pseudoproyecciones generando proyecciones artificiales a través del volumen de datos tridimensionales con los mismos ángulos de proyección que el conjunto actual de imágenes de proyección, y el conjunto actual de imágenes de proyección es comparado con las imágenes de pseudoproyección calculadas para producir un conjunto de nuevas proyecciones más óptimo en la etapa 14. Estas nuevas proyecciones son ajustadas nuevamente para conformarlas con el conocimiento *a priori*, luego introducidas de nuevo en el algoritmo de reconstrucción en la etapa 9 para generar una imagen tridimensional subsiguiente. El procedimiento continúa hasta que se satisfacen los criterios de adecuación, produciendo el resultado de una imagen tridimensional acabada en la etapa 15.

Dado que las imágenes bidimensionales 8 de proyección introducidas son ajustadas en la etapa 9 según el conocimiento *a priori* antes de calcular la reconstrucción tridimensional en la etapa 10, la imagen tridimensional reconstruida será más realista y será más probable que represente la auténtica estructura de la célula, a diferencia de otros procedimientos de reconstrucción. Sin embargo, una vez que la reconstrucción esté completa, la imagen tridimensional volverá a contener ruido en forma de incertidumbre en el valor de contraste y en su ubicación. Como en el caso de las imágenes bidimensionales de proyección, el ruido puede crear la apariencia de discontinuidades en superficies que deberían ser continuas y dar como resultado valores asignados de contraste que se encuentren fuera del intervalo de probabilidad. Por lo tanto, la imagen tridimensional reconstruida puede, ventajosamente, ser ajustada adicionalmente en la etapa 11 para conformarla al conocimiento *a priori*. Estos ajustes son normalmente técnicas de tratamiento de imágenes aplicadas en 3D para evaluar características tales como superficies, volúmenes y texturas. Habiendo ajustado la imagen tridimensional, en la etapa 13 se generan pseudoproyecciones bidimensionales con los mismos ángulos de proyección que las proyecciones reales originales y ahora se comparan y se ajustan los pares de imágenes de pseudoproyección con respecto a las imágenes reales de proyección, luego se reintroducen en el algoritmo de reconstrucción tridimensional en la etapa 14. Claramente, las etapas 9-14 comprenden un procedimiento iterativo que puede ser repetido varios ciclos, pero, en la práctica, se logrará una mejora sustancial después de la segunda reconstrucción tridimensional usando la primera reconstrucción tridimensional para generar el primer conjunto de pseudoproyecciones, que, cuando se compara y se ajusta con respecto a las proyecciones reales originales, es introducido en la segunda reconstrucción tridimensional.

En aras de la velocidad y/o de la facilidad de los cálculos, un conocimiento *a priori* aplicado a las imágenes bidimensionales 8 de proyección ajustadas en la etapa 9 puede comprender un primer subconjunto de todo el conocimiento *a priori* disponible. De modo similar, el conocimiento *a priori* aplicado a la imagen tridimensional puede comprender un segundo subconjunto de todo el conocimiento *a priori* disponible. Los subconjuntos primero y segundo pueden comprender parte o la totalidad del mismo conocimiento *a priori*, dependiendo de la aplicación.

Con referencia ahora a la FIG. 3, se muestran ejemplos de una pluralidad de formas de información estadística que puede ser utilizadas ventajosamente en un procedimiento de reconstrucción de imágenes para proporcionar una medida de confianza para cada píxel en una imagen 21 de proyección dada y para cada vóxel en una imagen tridimensional reconstruida 22, según contempla una realización de la presente invención. Dado que normalmente se analizarían poblaciones de tipos similares de células en el sistema de tomografía óptica, puede usarse un análisis bayesiano 16 para mejorar el conocimiento *a priori* en función de la información acumulada en una muestra constituida por muchas células similares. Además del conocimiento *a priori* 17, otras fuentes de variación estadística provienen de la función de transferencia de modulación (MTF) del propio sistema 18 de formación de imágenes, de la química de la preparación y la tinción de las células 19 y la propagación de errores por el algoritmo 20 de reconstrucción de imágenes.

Con referencia ahora a la FIG. 4, se muestra esquemáticamente un diagrama de bloques de un ejemplo de un sistema para la reconstrucción tomográfica de pequeños objetos. El sistema incluye un banco de conocimiento *a priori* 24, acoplado con un ordenador 26 por medio de un primer enlace 25 de comunicaciones. El ordenador 26 está acoplado, a su vez con un sistema 28 de proyección por medio de un segundo enlace 27 de comunicaciones. El sistema 28 de proyección recibe objetos muestra 30 a través de un conducto convencional 29. En un ejemplo, el sistema 29 de proyección puede comprender el diseño FOT o el diseño VOT de Nelson. El banco de conocimiento *a priori* 24 puede estar almacenado en cualquier formato de memoria conveniente e incluye el conocimiento *a priori* expuesto anteriormente con referencia a la FIG. 3. El ordenador 26 puede comprender ventajosamente, por ejemplo, programas de soporte lógico para llevar a cabo un análisis bayesiano 16, un análisis del nivel de confianza para cada píxel, un análisis del nivel de confianza para cada vóxel y ajustes de imagen. El procedimiento de reconstrucción tomográfica que usa un conocimiento *a priori* 17 se presta fácilmente al análisis estadístico. El conocimiento *a priori* puede ser ajustado de forma adicional ventajosamente mediante un procedimiento bayesiano 16, con el que mejora la probabilidad de que el conocimiento *a priori* se aproxime a la verdad a través del análisis de múltiples células similares procedentes de la misma muestra que ha sido sometida al procedimiento tomográfico tridimensional. Además, el conocimiento de las funciones 18 de transferencia de modulación del sistema de formación de imágenes, las cuales pueden ser medidas directamente usando técnicas convencionales, establecerán ciertas distribuciones de expectativas en valores de contraste y de localización espacial que son independientes de la célula.

Según se emplea en una realización ejemplar de la invención, un conocimiento *a priori* comprende, por ejemplo, la química de preparación de la célula y el uso de agentes 19 de contraste, que resultarán, además, en ciertas distribuciones conocidas de contraste. Y, por último, el algoritmo de reconstrucción de imágenes tridimensionales propaga y crea errores de una manera conocida y/o comprobable 20. Generalmente, estas distribuciones de probabilidad, salvo las impuestas por el algoritmo de reconstrucción de imágenes, se combinarán multiplicativamente en las imágenes de proyección y proporcionarán un medio para evaluar el nivel de confianza de un píxel particular en el contexto de los píxeles circundantes. Al final, se asignan niveles de confianza a cada píxel de una imagen de proyección, y los ajustes al mismo, con respecto al valor de gris, a la ubicación y al contexto 21. Asimismo, en la imagen tridimensional reconstruida final se asigna un nivel de confianza a cada vóxel con respecto al valor de gris, a la ubicación y al contexto 22.

### *Reconstrucción de imágenes*

Los algoritmos de reconstrucción más comunes y más fáciles de implementar, denominados procedimientos de retroproyección filtrada, se derivan de un paradigma similar de la tomografía de rayos X computarizada (CT) usando geometrías de haz cónico y de haz en abanico (véanse, por ejemplo, las referencias siguientes: Kak, AC y Slaney, M, Principles of Computerized Topographic Imaging, IEEE Press, Nueva York, 1988, y Herman, G, Image Reconstruction from Projections: The Fundamentals of Computerized Tomography. Academic Press, Nueva York, 1980). Estos procedimientos se basan en teoremas de transformadas de Radon con modificaciones que reflejan la geometría particular de la configuración fuente/detector y las trayectorias de los rayos en el haz de irradiación. Sin embargo, en el caso de la CT clínica de rayos X, para la adquisición rebanada a rebanada, el sujeto humano suele mantenerse inmóvil mientras la fuente de rayos X y los conjuntos detectores se mueven describiendo un arco en torno al paciente para recoger datos de múltiples ángulos de proyección dentro de la rebanada dada. Luego el sujeto humano es colocado nuevamente en el eje z y se recoge otra rebanada de datos, etc. Alternativamente, en la CT clínica helicoidal, más moderna, el paciente puede ser trasladado continuamente en la dirección z mientras el conjunto fuente-detector gira continuamente, proporcionando datos de proyección helicoidal, que luego se interpolan para proporcionar proyecciones ortogonales al eje z del paciente. En la tomografía óptica de flujo o de movimiento variable, se mueve al sujeto (una célula) con respecto a las fuentes y los conjuntos detectores estacionarios, adquiriendo la pluralidad de sistemas fuente/detectores datos en sincronía con puntos temporales controlados específicos a lo largo del vector de velocidad de la célula, de una manera que genera múltiples datos de ángulos de proyección dentro de una rebanada o un volumen dados. Para un barrido rebanada a rebanada usando una geometría de haz en abanico, el algoritmo de reconstrucción calculará una imagen bidimensional de un plano perpendicular al eje de movimiento, y el apilamiento en serie de múltiples rebanadas generará la imagen tridimensional del sujo, en la que el contraste es una función de las variaciones en el coeficiente de atenuación de los rayos X o en el coeficiente de absorción óptica dentro del sujeto para la CT o la tomografía óptica, respectivamente. Para el barrido volumétrico de haz cónico, el algoritmo de reconstrucción calcula una imagen tridimensional de un volumen dentro de la célula u otro objeto directamente de las proyecciones ópticas planarias de transmisión o emisión, en las que el contraste es una función de la densidad óptica y/o de la distribución de la densidad de la sonda marcada, respectivamente, dentro del objeto sometido a formación de imágenes.

Puede resultar deseable o bien que los datos de transmisión produzcan la reconstrucción de la densidad de la célula o que los datos de emisión reconstruyan la distribución de la sonda marcada, o ambos, para emplear algoritmos de reconstrucción de imágenes distintos de la retroproyección filtrada. La clase general denominada algoritmos de reconstrucción iterativos es más eficaz en algunos casos, especialmente para la tomografía de emisión o, cuando es posible, como en el caso de la actual invención cuando son conocidas la simetría axial y la naturaleza tricompartmental del objeto, para incorporar información *a priori* en el algoritmo de reconstrucción para mejorar la calidad de la reconstrucción (véanse, por ejemplo, Gilbert, P, "Iterative Methods for the Three-dimensional Reconstruction of an Object from Projections", Journal of Theoretical Biology 36:105-17,1972, y otras referencias que se han hecho notar en lo que antecede en la presente memoria).

La invención ha sido descrita en la presente memoria con considerable detalle para acatar los estatutos de patentes y proporcionar a los expertos en la técnica información necesaria para aplicar los principios novedosos de la presente invención, y para construir y usar tales componentes ejemplares y especializados según se requiera. Sin embargo, ha de entenderse que la invención puede llevarse a cabo mediante equipos, dispositivos y algoritmos de reconstrucción específicamente diferentes y que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas pueden realizarse diversas modificaciones, tanto en los detalles de los equipos como en los procedimientos operativos.

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento de reconstrucción tomográfica tridimensional (3D) de una muestra (30) que incluye al menos un objeto de interés, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
  - a) obtener un conjunto actual de imágenes de proyección de un sistema (8, 28) de tomografía óptica;
  - 5 b) ajustar el conjunto actual de imágenes de proyección de la muestra (30) según un conocimiento a priori (24) para producir imágenes de proyección ajustadas eliminando características inadmisibles y conformando el conjunto actual de imágenes de proyección a características admisibles según el conocimiento a priori, en el que el conocimiento a priori (24) incluye un conocimiento a priori (17) seleccionado del grupo que consiste en la química (19) de preparación de las células, las características celulares, los límites de las células, los agentes de contraste que tienen distribuciones de contraste conocidas, una función de transferencia de modulación medida del sistema (8, 28) de proyección, el análisis bayesiano (16) de múltiples objetos similares en la muestra (30), y los errores resultantes de un algoritmo de reconstrucción de imágenes tridimensionales;
  - 10 c) usar un algoritmo de reconstrucción en las imágenes de proyección ajustadas para generar una imagen tridimensional (10);
  - 15 d) ajustar también la imagen tridimensional según el conocimiento a priori (24) para generar una imagen tridimensional ajustada (11);
  - e) aplicar criterios para la finalización del procedimiento para determinar si la imagen tridimensional ajustada satisface un nivel seleccionado de valores (12) de confianza; y,
  - 20 f) si la imagen tridimensional ajustada no satisface el nivel seleccionado de valores de confianza, entonces crear computacionalmente un conjunto de pseudoproyecciones, creándose el conjunto de pseudoproyecciones computacionalmente generando proyecciones artificiales a través del volumen de datos tridimensionales con los mismos ángulos de proyección que el conjunto actual de imágenes (13) de proyección y comparando el conjunto actual de imágenes de proyección con las imágenes de pseudoproyección para producir un conjunto de nuevas proyecciones (14), en el que las nuevas proyecciones vuelven a introducirse en la etapa a) como un conjunto actual de imágenes de proyección, y se repiten las etapas a) a e) hasta que se satisfaga (15) el nivel seleccionado de valores de confianza (15).
2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el al menos un objeto de interés comprende al menos una célula (1).
- 30 3. El procedimiento de la reivindicación 2 en el que la etapa de ajuste de un conjunto actual de imágenes (9) de proyección está basado en una máscara de probabilidad, comprendiendo la máscara de probabilidad una máscara binaria como una aproximación para la eliminación de ruido de fondo fuera de la membrana citoplasmática de la al menos una célula.
- 35 4. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que las distribuciones conocidas se combinan multiplicativamente en el conjunto actual de imágenes (8) de proyección para proporcionar un medio para evaluar un nivel de confianza de un píxel particular en el contexto de los píxeles circundantes (21).
5. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que una imagen de proyección incluye una pluralidad de píxeles, comprendiendo el procedimiento, además, la etapa de asignación de niveles de confianza en función del valor de gris, de la ubicación y del contexto de cada píxel (21).
- 40 6. El procedimiento de la reivindicación 5 en el que una imagen de proyección ajustada incluye una pluralidad de píxeles ajustados, comprendiendo además la etapa de asignación de niveles de confianza en función del valor de gris, de la ubicación y del contexto de cada píxel ajustado (21).
7. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la imagen tridimensional incluye una pluralidad de vóxeles, comprendiendo además la etapa de asignación de niveles de confianza en función del valor de gris, de la ubicación y del contexto de cada vóxel (22).
- 45 8. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que la imagen tridimensional ajustada incluye una pluralidad de vóxeles ajustados, comprendiendo además la etapa de asignación de niveles de confianza en función del valor de gris, de la ubicación y del contexto de cada vóxel ajustado (22).
- 50 9. Un sistema de reconstrucción tomográfica tridimensional (3D) de un objeto de interés en una muestra (30), que comprende:
  - a) un sistema (28) de tomografía óptica para generar un conjunto actual de imágenes (8) de proyección a partir de la muestra (30);
  - b) medios, acoplados para recibir el conjunto actual de imágenes (8) de proyección, para ajustar el conjunto actual de imágenes (8) de proyección de la muestra (30) según un conocimiento a priori (24) para producir imágenes (9) de proyección ajustadas eliminando características inadmisibles y conformando el conjunto actual de imágenes de proyección a características admisibles según el conocimiento a priori, en el que el
  - 55

- 5 conocimiento a priori (24) incluye un conocimiento a priori (17) seleccionado del grupo que consiste en la química (19) de preparación de las células, las características celulares, los límites de las células, los agentes de contraste que tienen distribuciones de contraste conocidas, una función de transferencia de modulación medida del sistema (8, 28) de proyección, el análisis bayesiano (16) de múltiples objetos similares en la muestra (30), y los errores resultantes de un algoritmo de reconstrucción de imágenes tridimensionales;
- 10 c) medios, acoplados para recibir las imágenes de proyección ajustadas, para usar un algoritmo de reconstrucción en las imágenes de proyección ajustadas para generar una imagen tridimensional (10);
- d) medios, acoplados para recibir la imagen tridimensional, para ajustar también la imagen tridimensional según el conocimiento a priori (24) para generar una imagen tridimensional ajustada (11);
- 15 e) medios, acoplados para recibir la imagen tridimensional ajustada, para aplicar criterios para la finalización del procedimiento para determinar si la imagen tridimensional ajustada satisface un nivel seleccionado de valores (12) de confianza; y,
- f) medios, acoplados para recibir la imagen tridimensional ajustada si la imagen tridimensional ajustada no satisface el nivel seleccionado de valores de confianza, creando de otro modo un conjunto de pseudoproyecciones, creándose el conjunto de pseudoproyecciones computacionalmente generando proyecciones artificiales a través del volumen de datos tridimensionales con los mismos ángulos de proyección que el conjunto actual de imágenes (8, 13) de proyección y comparando el conjunto actual de imágenes de proyección con las imágenes de pseudoproyección para generar un conjunto de nuevas proyecciones, en el que las nuevas proyecciones vuelven a introducirse a los medios de ajuste del conjunto actual de imágenes (9) de proyección como un conjunto actual de imágenes (8) de proyección.
- 20
10. El sistema de la reivindicación 9 en el que el objeto de interés es una célula (1).
11. El sistema de la reivindicación 10, en el que los medios de ajuste del conjunto actual de imágenes (9) de proyección está basado en una máscara de probabilidad, en el que la máscara de probabilidad comprende una máscara binaria como una aproximación para la eliminación de ruido de fondo fuera de la membrana citoplasmática de la célula.
- 25
12. El sistema de la reivindicación 9 en el que las distribuciones conocidas se combinan multiplicativamente en el conjunto actual de imágenes (8) de proyección para proporcionar un medio para evaluar un nivel de confianza de un píxel particular en el contexto de los píxeles circundantes (21).
- 30
13. El sistema de la reivindicación 9 en el que cada imagen de proyección incluye una pluralidad de píxeles, comprendiendo el sistema, además, un medio para la asignación de niveles de confianza en función del valor de gris, de la ubicación y del contexto de cada píxel (21).
- 35
14. El sistema de la reivindicación 13 en el que cada imagen de proyección ajustada incluye una pluralidad de píxeles ajustados, comprendiendo además el sistema un medio para la asignación de niveles de confianza en función del valor de gris, de la ubicación y del contexto de cada píxel ajustado (21).
15. El sistema de la reivindicación 13 en el que la imagen tridimensional incluye una pluralidad de vóxeles, comprendiendo el sistema, además, un medio para la asignación de niveles de confianza en función del valor de gris, de la ubicación y del contexto de cada vóxel (22).
- 40
16. El sistema de la reivindicación 15 en el que la imagen tridimensional incluye una pluralidad de vóxeles ajustados, comprendiendo además un medio para la asignación de niveles de confianza en función del valor de gris, de la ubicación y del contexto de cada vóxel ajustado (22).

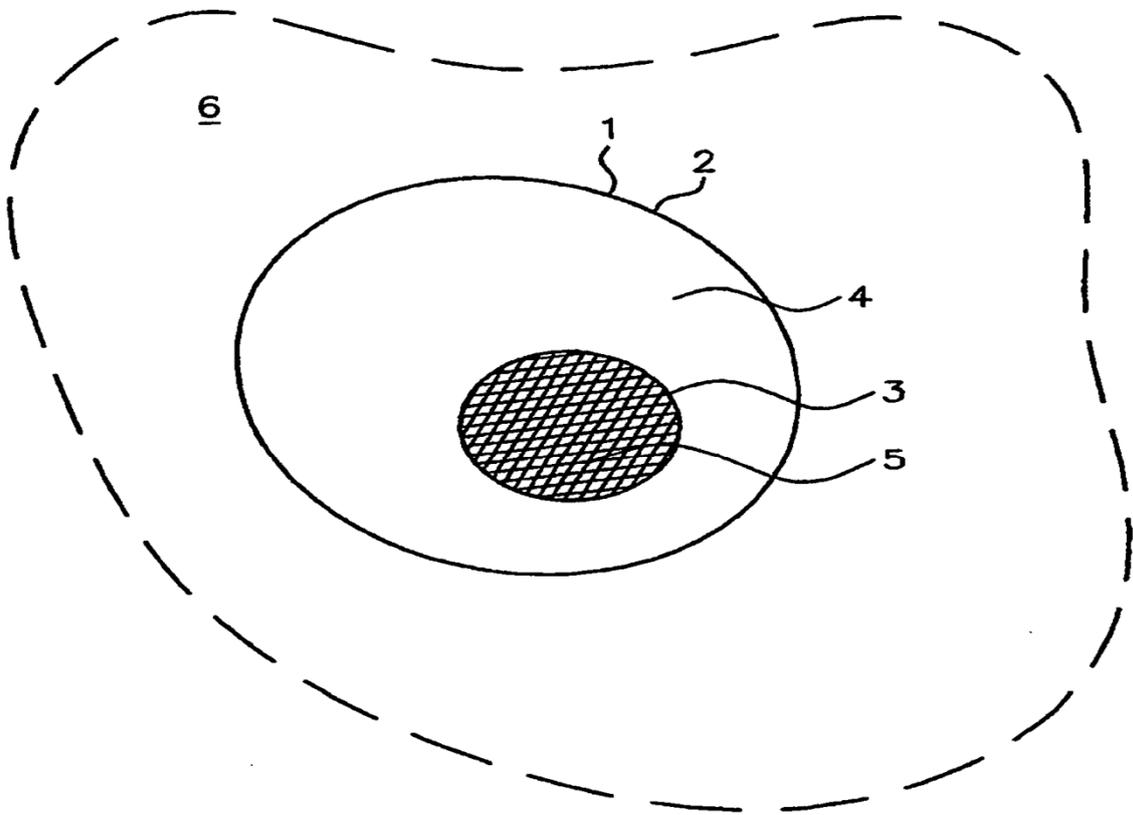
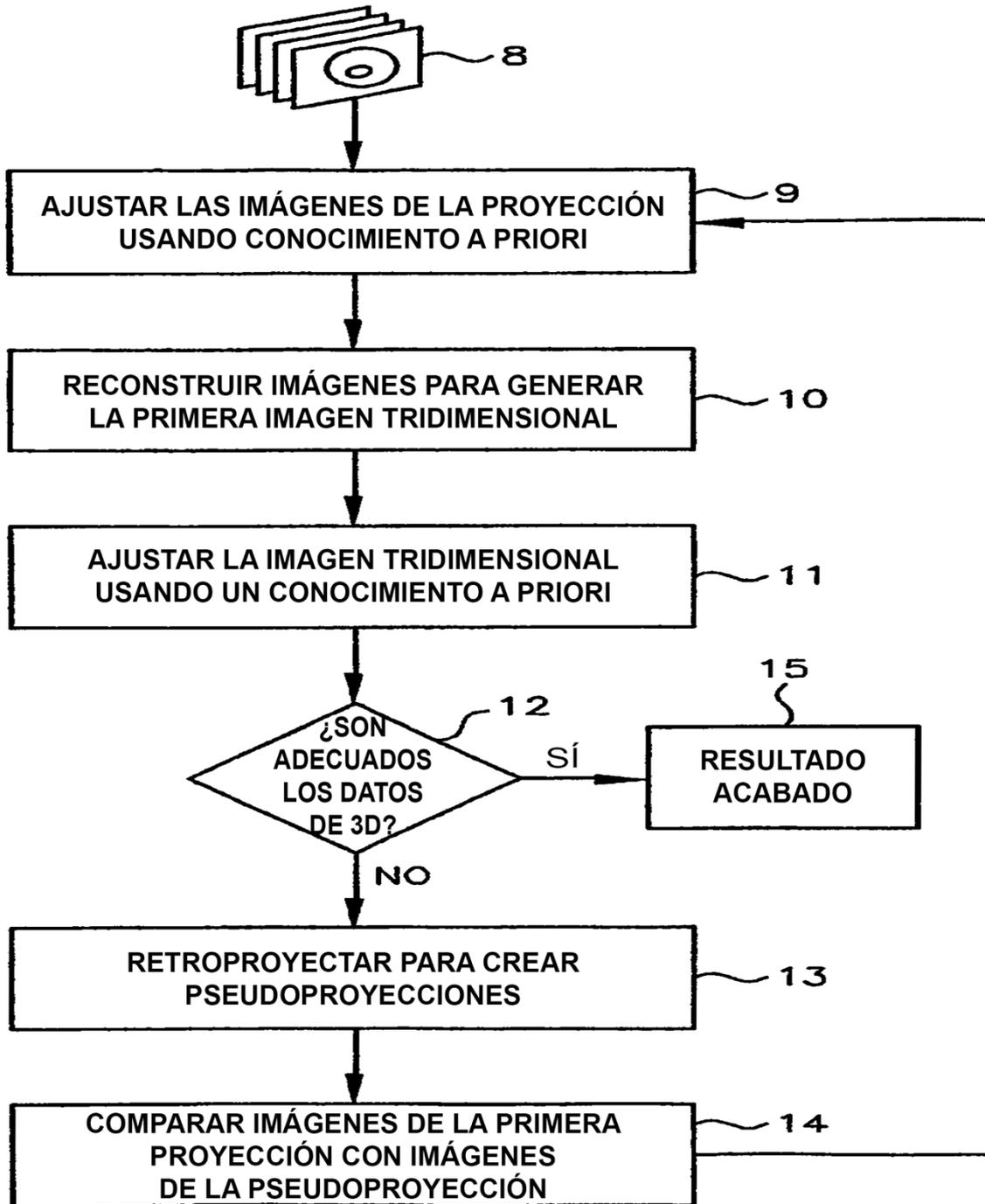
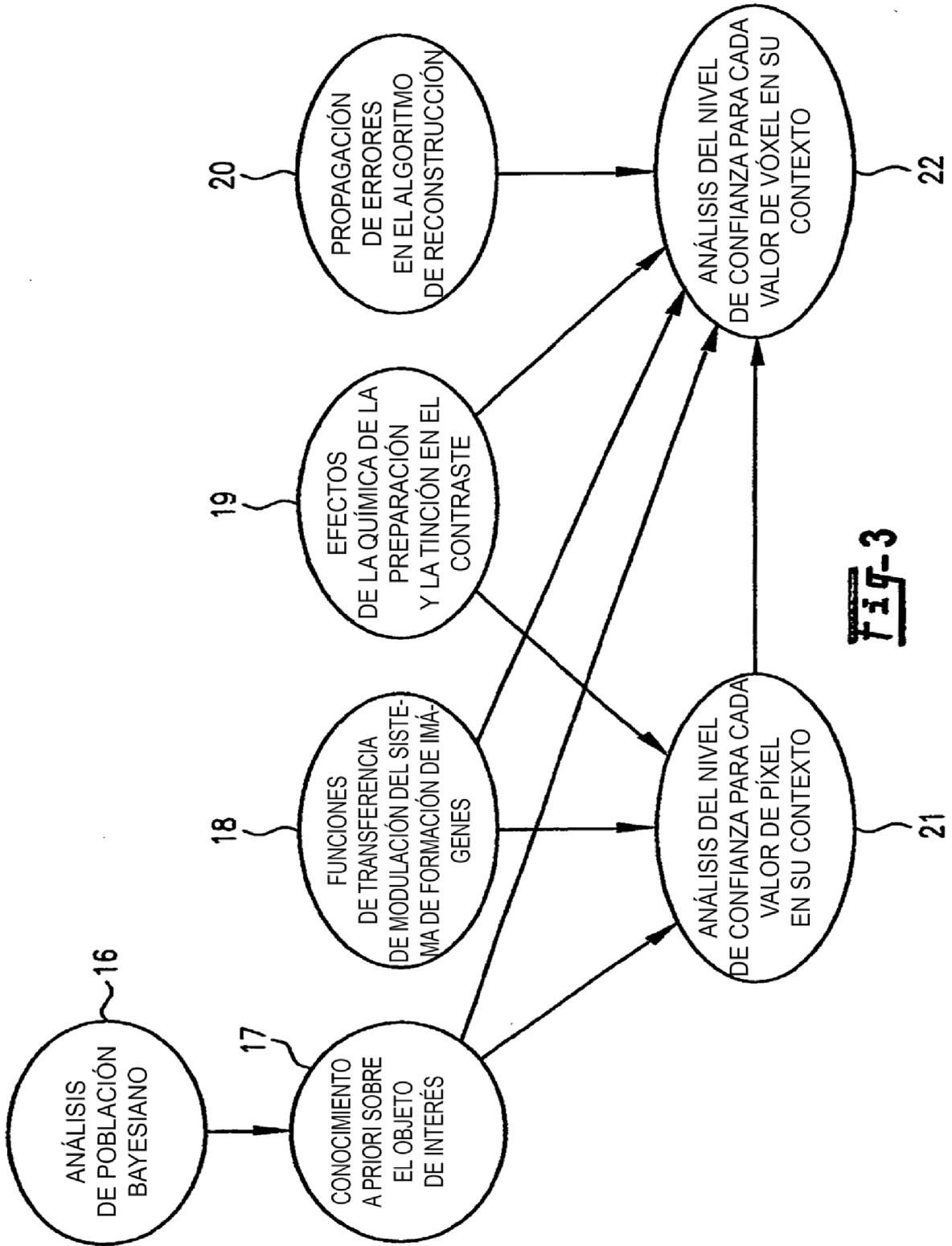


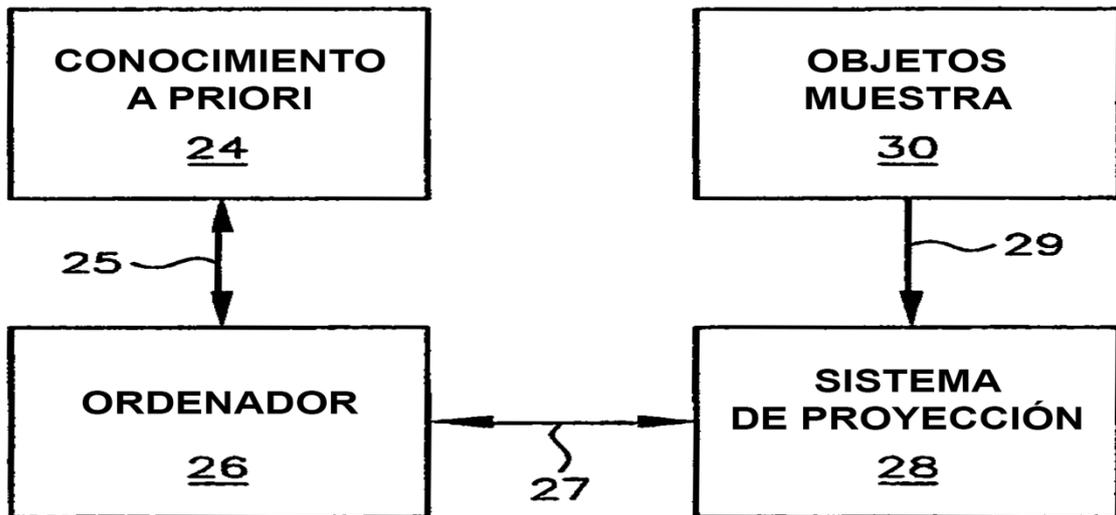
Fig-1



**Fig-2**



**Fig-3**



**Fig-4**