

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 210**

51 Int. Cl.:

G06T 7/00 (2006.01)

G06K 9/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2010 PCT/GB2010/001844**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2011 WO11039515**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2010 E 10763840 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2483863**

54 Título: **Método y aparato para procesar imágenes médicas**

30 Prioridad:

30.09.2009 GB 0917154

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

28.12.2016

73 Titular/es:

IMPERIAL INNOVATIONS LIMITED (100.0%)

**52 Princes Gate
London SW7 2PG, GB**

72 Inventor/es:

**RUECKERT, JAN PAUL DANIEL;
WOLZ, ROBIN y
ALJABAR, PAUL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 595 210 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método y aparato para procesar imágenes médicas

5 Esta invención se refiere a un método y al correspondiente aparato para el procesamiento de imágenes médicas. Es particularmente adecuado, pero de ninguna manera se limita, al procesamiento de imágenes de resonancia magnética, por ejemplo, del cerebro humano.

Antecedentes de la invención

10 La extracción automática de características de imágenes de resonancia magnética (RM) del cerebro es un proceso cada vez más importante en los estudios de imagen en neurología. Dado que la anatomía del cerebro varía significativamente entre los sujetos y puede sufrir cambios significativos, ya sea durante el envejecimiento o durante la progresión de la enfermedad, la búsqueda de una forma adecuada de tratar las diferencias anatómicas durante la extracción de características ha acaparado una creciente atención en los últimos años.

15 Entre los métodos más populares para hacer frente a esta variabilidad están los enfoques basados en atlas. En el contexto del presente trabajo, un "atlas" es un conjunto de datos (que puede ser una imagen 3D, una imagen 2D, imágenes de cualquier dimensión, o un conjunto de imágenes) que tienen anotaciones o etiquetas con el fin de identificar los puntos, las regiones o estructuras dentro de la imagen.

20 Los enfoques basados en atlas suponen que los atlas pueden codificar la variabilidad anatómica, ya sea de una manera probabilística o estadística. Cuando se construyen atlas representativos, es importante registrar todas las imágenes en una plantilla que no está sesgada hacia un subgrupo específico de la población. Se han propuesto dos enfoques que utilizan el ajuste difeomorfo de gran deformación para promediar la forma y la construcción del atlas por Avant y Gee (2004) y Joshi et al. (2004). Los métodos libres de plantilla para el co-registro de imágenes forman un marco establecido para la normalización de la imagen espacial. A diferencia de los enfoques que buscan un solo promedio representativo, dos métodos más recientes describen formas de identificar los modos de diferentes poblaciones en un conjunto de datos de imagen (Blezek y Miller, 2007; Sabuncu et al., 2008).

25 Para diseñar los atlas variables dependientes de la información del sujeto, en los últimos años se han aplicado una variedad de enfoques al problema de caracterizar cambios anatómicos en la forma del cerebro a lo largo del tiempo y durante la progresión de la enfermedad. Davis et al. (2007) describen un método para la regresión adaptada a la población en la que la regresión del núcleo está adaptada a la variedad de difeomorfismos y se utiliza para obtener un atlas dependiente de la edad. Ericsson et al. (2008) proponen un método para la construcción de un atlas específico para cada paciente donde se construyen diferentes atlas cerebrales promedio en un entorno de deformación pequeña de acuerdo con la meta-información como sexo, edad, o factores clínicos.

30 Los métodos para la extracción de características o biomarcadores de los datos de resonancia magnética (RM) de imágenes del cerebro comienzan a menudo de forma automática mediante la segmentación de las regiones de interés. Un método de segmentación muy popular es el uso de la propagación de la etiqueta que transforma etiquetas a partir de una imagen del atlas en una imagen diana no vista por aproximación de ambas imágenes en la alineación. Los atlas generalmente, pero no necesariamente, están etiquetados manualmente. Los primeros trabajos que utilizan este método fueron propuestos por Bajcsy et al. (1983), así como, más recientemente, por Gee et al. (1993) y Collins et al. (1995). La precisión de la propagación de la etiqueta depende en gran medida de la exactitud de la alineación de la imagen subyacente. Para superar la dependencia de una sola segmentación, Warfield et al. (2004) propusieron STAPLE, un método que calcula para una colección de segmentaciones una estimación probabilística de la verdadera segmentación. Rohlfing et al. (2004) demostraron la robustez mejorada y la precisión de un marco multi-clasificador donde las etiquetas propagadas a partir multi-atlas se combinan en una etapa de fusión clasificadora para obtener una segmentación final de la imagen diana. La propagación de la etiqueta en combinación con la fusión del clasificador se utilizó con éxito para segmentar un gran número de estructuras en las imágenes de RM del cerebro de Heckemann et al. (2006).

35 Debido a la amplia gama de variaciones anatómicas, la selección de los atlas se convierte en un tema importante en la segmentación multi-atlas. La selección de los atlas adecuados para un objetivo dado ayuda a asegurar que los registros diana del atlas y la posterior segmentación son lo más precisos posible. Wu et al. (2007) describen diferentes métodos para mejorar los resultados de la segmentación en el caso de un atlas único mediante la integración de la selección del atlas. Aljabar et al. (2009) investigaron las diferentes medidas de similitud para la selección del atlas óptimo durante la segmentación multi-atlas. Van Rikxoort et al. (2008) proponen un método donde la combinación del atlas se lleva a cabo por separado en diferentes sub-ventanas de una imagen hasta que se cumpla un criterio de convergencia. Estos enfoques muestran que es útil seleccionar los atlas adecuados para cada imagen diana de forma individual. Aunque se dispone de un número creciente de imágenes cerebrales de RM, la generación de atlas manuales de alta calidad es una tarea laboriosa y costosa (véase, por ejemplo Hammers et al. (2003)). Esto significa que los atlas son a menudo relativamente limitados en número y, en la mayoría de los casos, están limitados a una población en particular (por ejemplo, sujetos sanos jóvenes). Esto puede limitar la aplicabilidad de la base de datos del atlas incluso si se utiliza un enfoque de selección. Para solventar esto, Tang et al. (2009)

tratan de producir una variedad de imágenes de atlas mediante la utilización de un modelo PCA de deformaciones aprendido de transformaciones entre una única imagen de plantilla y las imágenes de aprendizaje. Los potenciales atlas se generan mediante la transformación de la plantilla inicial con un número de transformaciones extraídas del modelo. El supuesto es que, mediante la búsqueda de un atlas adecuado para una imagen no visualizada, se puede obtener fácilmente un registro rápido y preciso para esta plantilla. Los datos de prueba con un mayor nivel de variación que los datos de entrenamiento representarían, sin embargo, un reto importante para este enfoque. Además, el uso de un conjunto de datos de entrenamiento altamente variable puede conducir a un modelo PCA no representativo, ya que aumenta la probabilidad de errores de registro entre las diversas imágenes y la plantilla individual. Esta restricción hace que este enfoque solo sea aplicable en los casos donde se pueda obtener fácilmente un buen registro de todas las imágenes de entrenamiento de la plantilla inicial individual.

La segmentación basada en un atlas se beneficia de la selección de atlas similares a la imagen diana (Wu et al, 2007; Aljabar et al, 2009). Sin embargo, en la práctica, los atlas iniciales pueden representar solamente un subgrupo específico de la población de imágenes diana.

Por tanto, existe un deseo de ser capaces de propagar un número relativamente pequeño de atlas a través de un conjunto amplio y diverso de imágenes de RM del cerebro que presente una cantidad significativa de variabilidad anatómica.

Los trabajos previos donde se utilizaron imágenes cerebrales etiquetadas de forma automática para etiquetar las imágenes no visualizadas no se tradujeron en una mejora de la precisión de la segmentación respecto a la propagación directa multi-atlas. En (Heckemann et al., 2006), cuando varios atlas relativamente homogéneos se propagaban a imágenes intermedias seleccionadas aleatoriamente que se utilizaban como atlas individuales para la segmentación de imágenes no visualizadas, el promedio de superposición de los datos resultantes con delineaciones manuales era 0:80, en comparación con 0:84 para la propagación directa y fusión multi-atlas. En un segundo experimento, los atlas individuales se propagaron a sujetos intermedios seleccionados al azar que posteriormente fueron utilizados adicionalmente para la segmentación multi-atlas, lo que tiene como resultado la superposición de datos con delineaciones manuales de 0:78 en el mejor de los casos.

Otros antecedentes de la técnica se proporcionan en los documentos US 2007/0053589 A1, US 2008/0154118 A1 y WO 2009/093146 A1, todos los cuales describen métodos para la segmentación de datos de la imagen.

Aljabar, P. et al.: "Automated morphological analysis of magnetic resonance brain imaging using spectral analysis", NeuroImage, Academic Press, Orlando, FL, US, Vol. 43, N.º 2, páginas 225-235 se refiere a la combinación de la segmentación automatizada usando la fusión de etiquetas y la clasificación a través de análisis espectral para explorar la relación entre la morfología de las estructuras neuroanatómicas y el diagnóstico clínico en la demencia. Su marco de referencia se aplica a una cohorte de controles normales y pacientes con demencia leve donde el diagnóstico exacto es notoriamente difícil y se compara y contrasta su capacidad para discriminar los grupos normales de los anormales en base a la morfología estructural con conocimiento (supervisado) y sin conocimiento (no supervisado) del diagnóstico de cada individuo. Se analiza la hipótesis de que las características morfológicas que resultan de los procesos de la enfermedad de Alzheimer son el discriminador más potente entre los grupos.

Sumario de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un método como se define en la reivindicación 1 de las reivindicaciones adjuntas.

El término "etiquetado" debe interpretarse en sentido amplio para abarcar cualquier tipo de delimitación, segmentación o anotación de una característica anatómica. Del mismo modo, la expresión "datos de la etiqueta" debe interpretarse en sentido amplio para abarcar cualquier tipo de codificación que permite delinear, segmentar o anotar en una imagen médica una característica anatómica.

En virtud de la propagación iterativa de los datos de la etiqueta de las imágenes etiquetadas más próximas a las imágenes no etiquetadas, cada imagen sin etiquetar se puede segmentar usando atlas estructuralmente similares. Como consecuencia, se pueden desglosar diferencias relativamente grandes entre una imagen etiquetada y una imagen no etiquetada en una serie de pequeñas diferencias entre imágenes no etiquetadas inicialmente comparativamente similares a través de las cuales se propagan los datos de la etiqueta, permitiendo así reducir los errores de registro.

En las reivindicaciones dependientes se definen características preferibles, opcionales.

Por lo tanto, preferiblemente la etapa de comparar las imágenes etiquetadas y no etiquetadas comprende integrar las imágenes en un sistema de coordenadas de baja dimensionalidad. Esto permite comparar las imágenes etiquetadas y no etiquetadas y evaluar las diferencias cuantitativamente de manera computacionalmente eficiente. En ciertas realizaciones, el sistema de coordenadas de baja dimensionalidad puede ser un espacio de coordenadas bidimensional, lo que simplifica aún más el análisis y el procesamiento de las diferencias entre las imágenes.

5 Preferiblemente, la etapa de comparar las imágenes etiquetadas y no etiquetadas comprende la definición de un conjunto de medidas de similitud por pares mediante la comparación de una o más características anatómicas respectivas para cada par de imágenes en el conjunto de imágenes. Particularmente preferiblemente esta etapa comprende además realizar una operación de análisis espectral en las medidas por pares de la similitud, aunque los expertos en la técnica apreciarán que hay otras maneras de conseguir esto.

Las medidas por pares de la similitud pueden representar la similitud de intensidad entre un par de imágenes y/o la cantidad de deformación entre un par de imágenes.

10 Preferiblemente, la etapa de propagación de datos de la etiqueta comprende la propagación de datos de la etiqueta a partir de una pluralidad de los más cercanos de las imágenes etiquetadas, basado en una técnica de fusión del clasificador. Esto permite que la imagen(es) seleccionadas sean etiquetadas con una mayor precisión.

15 Preferiblemente el método comprende además, después de la etapa (d) y antes de la etapa (e), una etapa de realizar una operación de refinamiento basado en la intensidad de los datos de la etiqueta reproducidos recientemente, con el fin de minimizar aún más la acumulación de errores de registro durante el proceso de etiquetado.

20 Las imágenes pueden ser de diferentes sujetos. Como alternativa, al menos algunas de las imágenes pueden ser del mismo sujeto, pero tomadas en diferentes puntos en el tiempo, permitiendo de este modo identificar y estudiar la variación intra-sujeto.

25 Las imágenes pueden ser imágenes de resonancia magnética, u otras imágenes médicas familiares para los expertos en la técnica.

30 El método puede comprender además el etiquetado de una característica representativa anatómica de la presencia o ausencia de una afección y el uso de esa característica para derivar un biomarcador para esa afección. Basándose en el biomarcador, el método puede comprender además la asignación de un sujeto a una categoría de diagnóstico y/o cuantificar la respuesta de un sujeto al tratamiento y/o seleccionar el tratamiento de un sujeto.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención se proporciona un aparato para el estudio de imágenes dispuesto para implementar un método de acuerdo con la primera realización de la invención. El aparato para el estudio de imágenes puede ser un escáner médico, tal como un escáner de RM o algún otro tipo.

35 De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un medio legible por ordenador o señal portadora física que codifica un programa informático de acuerdo con la quinta forma de realización de la invención.

Breve descripción de los dibujos

40 Las realizaciones de la invención se describirán ahora por medio solo de ejemplos y con referencia a los dibujos en los cuales:

La Figura 1 ilustra el proceso de propagación del atlas usando nuestro nuevo método;

45 La Figura 2 ilustra los resultados que muestran la capacidad de discriminación de diferentes dimensiones de características elegidas entre los cuatro grupos de sujetos (jóvenes sanos, controles de edad avanzada, DCL (deterioro cognitivo leve), EA (enfermedad de Alzheimer);

La Figura 3 ilustra el atlas cerebral MNI152 que muestra la región de interés alrededor del hipocampo que se utilizó para la evaluación de similitudes de la imagen por pares;

50 La Figura 4 ilustra la integración de las coordenadas de 30 atlas basados en sujetos sanos y 796 imágenes de pacientes de edad avanzada con demencia y sujetos control emparejados por edad;

La Figura 5 ilustra una comparación de resultados de segmentación para el hipocampo derecho en un corte transversal;

55 La Figura 6 ilustra el desarrollo de la exactitud de segmentación al aumentar la distancia del conjunto original de atlas, representándose cada subconjunto de las imágenes utilizadas para la evaluación por un diagrama de barras;

La Figura 7 ilustra los volúmenes promedio del hipocampo para la segmentación manual y automática y

La Figura 8 es una representación gráfica de Bland-Altman que muestra la concordancia entre la medición del volumen basada en la segmentación manual y automática del hipocampo.

60 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Las presentes realizaciones representan las mejores formas conocidas para los solicitantes de poner en práctica la invención. Sin embargo, no son las únicas formas en que esto se puede lograr.

65 En primer lugar, las presentes realizaciones tienen la forma de un método o algoritmo para el procesamiento de imágenes médicas (u otras). El método o algoritmo puede incorporarse en un programa informático o un conjunto de

código de instrucción capaz de ser ejecutado por un procesador del ordenador. El procesador del ordenador puede ser el de un ordenador convencional (rendimiento suficientemente alto), o algún otro aparato o sistema informático de procesamiento de imágenes. Como alternativa, el procesador del ordenador puede incorporarse en, o en comunicación con, una pieza del equipo de obtención de imágenes médicas, tales como un escáner de resonancia magnética.

El programa informático o conjunto de código de instrucciones puede ser suministrado en un medio legible por un ordenador o soporte de datos, tal como un CD-ROM, DVD o un dispositivo de memoria de estado sólido. Como alternativa, puede ser descargable como una señal digital desde un ordenador conectado, o a través de una red de área local o una red de área ancha, tal como Internet. Como una alternativa adicional, el programa informático o conjunto de código de instrucciones puede ser programado en forma fija en el procesador del ordenador (o en la memoria asociada con el mismo) dispuesto para ejecutarlo.

Visión general inicial

Nuestro método comienza con la obtención de uno o más atlas preexistentes, en los cuales un conjunto de imágenes digitales ya han sido etiquetadas o tienen anotaciones. También se obtuvo un conjunto de imágenes en las que las etiquetas o anotaciones han de ser propagadas, por ejemplo a partir de un escáner de RM u otra pieza del equipo de obtención de imágenes médicas. Las imágenes en cuestión pueden ser del cerebro. Como alternativa, pueden ser de otras partes del cuerpo humano (o animal), tales como la rodilla, por ejemplo, con el fin de diagnosticar la artrosis.

En la Figura 1 se representa la propagación del atlas y el proceso de segmentación usando nuestro nuevo método, mostrando dicha figura cinco etapas. En primer lugar, en la etapa (1), todas las imágenes etiquetadas (es decir atlas) y las imágenes no etiquetadas, se integran en una variedad de baja dimensionalidad. En la etapa (2), se seleccionan las N imágenes no etiquetadas más cercanas a las imágenes etiquetadas para la segmentación. A continuación, en la etapa (3), se registran las M imágenes más cercanas etiquetadas para cada una de las imágenes seleccionadas (se ilustra un ejemplo de una imagen seleccionada). En la etapa (4), se utiliza el refinamiento de la intensidad para obtener los mapas de las etiquetas para cada una de las imágenes seleccionadas. A continuación, en la etapa (5), se repiten las etapas (2) - (4) hasta que las nuevas imágenes (y preferiblemente todas ellas) están etiquetadas.

Como se mencionó anteriormente, la segmentación basada en un atlas se beneficia de la selección de atlas similares a los de la imagen diana. Nuestro método proporciona un marco de referencia en el que esto se garantiza integrando primero todas las imágenes en un sistema de coordenadas de baja dimensionalidad, que proporciona una medida de la distancia entre las imágenes y que permite identificar las inmediateces de las imágenes. En la variedad aprendida de la integración en el sistema de coordenadas, se puede identificar un marco de propagación y los atlas etiquetados se pueden propagar de una manera gradual, comenzando con los atlas iniciales, hasta que toda la población se divide en segmentos. Cada imagen se divide en segmentos usando atlas que están dentro de su vecindad, lo que significa que las deformaciones entre imágenes diferentes se descomponen en varias deformaciones pequeñas entre imágenes comparativamente similares y se reducen los errores de registro. Para minimizar aún más la acumulación de errores de registro, después de cada etapa de propagación de la etiqueta se realiza un refinamiento basado en la intensidad de la segmentación. Una vez segmentada, una imagen puede a su vez ser utilizada como un atlas en las etapas de segmentación posteriores. Después de que todas las imágenes de la población se hayan dividido en segmentos, estas representan una base de datos del atlas grande de la cual se pueden seleccionar subconjuntos adecuados para la segmentación de imágenes no visualizadas. El sistema de coordenadas en el que se integran las imágenes se obtiene por la aplicación de una etapa de análisis espectral a sus similitudes por pares. A medida que los atlas etiquetados se propagan y se fusionan para una imagen diana particular, la información que proporcionan se combina con un modelo basado en las intensidades de la imagen diana para generar la segmentación final.

Por lo tanto, para propagar un conjunto inicial de atlas a través de un conjunto de datos de imágenes con un alto nivel de variación inter-individual, se aprende una representación de la variedad del conjunto de datos donde las imágenes dentro las inmediateces son similares entre sí. La variedad está representada por una integración de coordenadas de todas las imágenes. Esta integración se obtiene mediante la aplicación de una etapa de análisis espectral al gráfico completo en el que cada vértice representa una imagen y todas las similitudes por pares entre las imágenes se utilizan para definir los pesos de las aristas en el gráfico. Las similitudes por pares se pueden medir como la similitud de intensidad entre las imágenes o la cantidad de deformación entre las imágenes o como una combinación de los dos.

En etapas sucesivas, los atlas se propagan dentro del sistema de coordenadas recién definido. En la primera etapa, el conjunto inicial de los atlas se propaga a una serie de imágenes en sus inmediateces locales y se utiliza para etiquetarlas. Las imágenes etiquetadas de esta manera se convierten ellas mismas en atlas y, en etapas posteriores, son propagadas por todo el conjunto de datos. De este modo, cada imagen se etiqueta con un número de atlas en su estrecha proximidad que tiene la ventaja de disminuir el error de registro.

En una extensión de esta técnica, se puede etiquetar una o más exploraciones obtenidas a partir del mismo sujeto pero en momentos diferentes (las llamadas exploraciones “longitudinales”).

5 Después de la propagación multi-atlas a cada exploración basal, se pueden utilizar las priorizaciones espaciales obtenidas a partir de los múltiples atlas para dividir en segmentos no solo las exploraciones basales (como se hizo inicialmente), sino también las exploraciones longitudinales. Por lo tanto, esta técnica extendida permite la segmentación simultánea de diferentes puntos temporales (por ejemplo, el día 0, día 3, día 15, etc.), lo que a su vez permite una medición de las diferencias entre los puntos temporales.

10 Por lo tanto, las imágenes de un sujeto tomadas en puntos temporales posteriores respecto a las imágenes de la línea de base se pueden segmentar de forma simultánea y utilizar para identificar la varianza intra-sujeto (es decir, las diferencias en la estructura anatómica en un solo sujeto, pero en diferentes puntos de tiempo).

15 *Construcción del gráfico e integración de la variedad*

Con el fin de determinar las etapas de propagación del atlas intermedio, todas las imágenes están integradas en una variedad representada por un sistema de coordenadas que se obtiene mediante la aplicación de una etapa de análisis espectral. Las técnicas analíticas espectrales tienen la ventaja de generar coordenadas de las características basadas en las medidas de similitud por pares entre los elementos de datos tales como imágenes. Esto se diferencia de los métodos que requieren medidas de la distancia entre elementos de datos tales como el escalamiento multidimensional (MDS). Después de una etapa de análisis espectral, la distancia entre dos imágenes en el sistema de coordenadas aprendido depende no solo de la similitud por pares original entre ellas, sino también de todas las similitudes por pares que tiene cada imagen con el resto de la población. Esto hace que las distancias en el sistema de coordenadas incruste una medida más robusta de proximidad que las medidas por pares individuales de similitud, las cuales pueden ser susceptibles de ruido. Una buena introducción a los métodos de análisis espectral se puede encontrar en von Luxburg (2007) y más detalles están disponibles en Chung (1997).

La etapa de análisis espectral se aplica a la gráfica completa, ponderada y no dirigida $G = (V, E)$ donde cada imagen en el conjunto de datos está representada por un vértice v_i . Las ponderaciones no negativas w_{ij} entre dos vértices v_i y v_j se definen por la similitud s_{ij} entre las respectivas imágenes. En el presente trabajo se utilizan las similitudes basadas en la intensidad. Se obtiene una matriz de ponderaciones W para G mediante la recopilación de las ponderaciones de las aristas $w_{ij} = s_{ij}$ para cada par de imágenes y una matriz diagonal T contiene las sumas de

$$\text{grado para cada vértice } d_{ii} = \sum_j w_{ij} .$$

35 La dimensión de los datos de una característica derivados de una etapa de análisis espectral puede ser elegida por el usuario. En nuestro trabajo, hemos probado a su vez cada dimensión de los datos de la característica y evaluado la capacidad para discriminar entre los cuatro grupos de sujetos (jóvenes, EA, DCL y sujetos control de edad avanzada). La capacidad de discriminación se midió utilizando la distancia media entre grupos basado en los centroides de cada grupo para cada dimensión de la característica. Para los grupos estudiados, esta fue máxima cuando se utilizan características bidimensionales y posteriormente reducida (véase la Figura 2). Por lo tanto, se optó por utilizar las características espectrales 2D como un espacio de coordenadas en el que se integran los datos.

40 *Similitudes de la imagen*

45 En la realización preferida de nuestro método, se utiliza una similitud basada en la intensidad entre un par de imágenes I_i e I_j . Esta similitud se basa en la información mutua normalizada (NMI) (Studholme et al., 1999), que es con la entropía $H(I)$ de una imagen I y la entropía conjunta $H(I_i; I_j)$ de dos imágenes definida como

$$NMI_{ij} = \frac{H(I_i) + H(I_j)}{H(I_i, I_j)} .$$

50 Por ejemplo, cuando se segmenta el hipocampo, se calcula la medida de similitud entre un par de imágenes como la NMI sobre una región de interés (ROI) en todo el hipocampo. El marco es, sin embargo, general y un usuario puede elegir la medida de similitud y la región de interés correspondiente a la región o estructura que se va a segmentar. Para definir la ROI, todas las imágenes de entrenamiento se dividen en segmentos de forma automática utilizando la segmentación multi-atlas estándar (Heckemann et al., 2006). Las etiquetas del hipocampo resultantes se alinean a un atlas cerebral conocido (por ejemplo, el atlas T1 cerebral MNI152 (Mazziotta et al., 1995)), utilizando un registro no rígido grosero modelado por las deformaciones de forma libre (FFD) con un espaciado de punto control B-spline de 10 mm (Rueckert et al., 1999) entre la correspondiente imagen y el atlas. La ROI del hipocampo se define entonces a través de la dilatación de la región definida por todos los vóxeles que se etiquetan como hipocampo en al menos 2 % de las segmentaciones. Para evaluar las similitudes por pares, todas las imágenes se alinean con el atlas conocido utilizando los mismos registros usados para la construcción de la máscara. La Figura 3 muestra la ROI alrededor del hipocampo superpuesta sobre el atlas del cerebro que se utiliza para la normalización de la imagen.

Propagación de la segmentación en la variedad aprendida

5 Con el fin de propagar las segmentaciones del atlas a través del conjunto de datos utilizando la variedad aprendida, todas las imágenes $I \in I$ están separadas en dos grupos, que contienen las imágenes etiquetadas y no etiquetadas. Estos grupos son indexados por los conjuntos L y U respectivamente. Inicialmente, L representa las imágenes del atlas inicial y U representa todas las demás imágenes. $d(I_i, I_j)$ representa la distancia euclidiana entre imágenes I_i y I_j en la variedad. La distancia media desde una imagen no etiquetada I_u a todas las imágenes etiquetadas es:

$$\bar{d}(I_u, L) = \frac{1}{|L|} \sum_{I \in L} d(I_u, I_l).$$

10 En cada iteración, se eligen como dianas para la propagación las imágenes I_u , $u \in U$ con las distancias medias $\bar{d}(I_u)$ promedio N más pequeñas. Para cada una de estas imágenes, se seleccionan las imágenes M más cercanas extraídas de I_l , $l \in L$ como los atlas a ser propagados. A continuación, se actualizan los conjuntos de índices U y L para indicar que las imágenes diana en la iteración actual han sido etiquetadas. La propagación por pasos se lleva a cabo de esta manera hasta que se etiquetan todas las imágenes en el conjunto de datos.

15 N es un parámetro importante, ya que determina el número de imágenes etiquetadas durante cada iteración y, por lo tanto, afecta de manera considerable al número esperado de etapas intermedias que se realizan antes de que se segmente una imagen diana. M define el número de imágenes del atlas utilizadas para cada aplicación de segmentación multi-atlas. Una elección natural es establecer M como el número de atlas iniciales. Independientemente de la elección de N , el número de registros necesarios para segmentar K imágenes es $M \times K$. El proceso de la propagación de la segmentación en la variedad aprendida se resume en el Algoritmo 1:

25 *Algoritmo 1: Propagación de la segmentación en la variedad aprendida*

- L representa el conjunto inicial de atlas
- U representa todas las imágenes restantes

mientras $|\mathbf{U}| > 0$ hacer

para todo $I_u \in \mathbf{U}$ hacer

calcular $\bar{d}(I_u, \mathbf{L})$

finalizar para

Reordenar el índice fijado \mathbf{U} para que coincida con el orden de $\bar{d}(I_u, \mathbf{L})$

para $i = 1$ a N hacer

Seleccionar M imágenes de $I_l, l \in \mathbf{L}$ que están más cerca de I_{u_i}

Registrar los atlas seleccionados en I_{u_i}

Generar una estimación de la segmentación multi-atlas de I_{u_i}

finalizar para

Transferir los índices $\{u_1, \dots, u_N\}$ de \mathbf{U} a \mathbf{L}

finalizar mientras

Propagación multi-atlas y refinamiento de la segmentación

5 Cada propagación de la etiqueta se lleva a cabo mediante la aplicación de una versión modificada del método para la segmentación del hipocampo descrita en van der Lijn et al. (2008). En este método las segmentaciones $f_j, j = 1, \dots, M$ obtenidas del registro de M atlas no se fusionan con la segmentación dura como en Heckemann et al. (2006) sino que en su lugar sirven para formar un atlas probabilístico en el sistema de coordenadas de la imagen diana I . Este es un ejemplo de una técnica de "fusión clasificadora".

10 En el trabajo original, este atlas específico del sujeto se combina con los modelos de intensidad previamente aprendidos para el primer plano y de fondo para dar una característica de energía que está optimizada por los recortes del gráfico. Anteriormente hemos ampliado este método de una manera que calcula directamente los modelos de intensidad de la imagen no visualizada y que generaliza el enfoque a más de una estructura (Wolz et al., 2009). Se estima una distribución gaussiana para una estructura particular a partir de todos los vóxeles que al menos el 95 % de los atlas asignan a esta estructura particular. La distribución de fondo para una estructura particular i con la etiqueta f_i se estima a partir de las distribuciones de la intensidad Gaussiana de todas las otras estructuras con etiqueta $f_j, j \neq i$ y de las distribuciones gaussianas para las clases de tejido $T_k, k = 1, \dots, 3$ en áreas donde no se define ninguna estructura particular.

20 Cada registro utilizado para construir el atlas probabilístico específico del sujeto se puede llevar a cabo en tres etapas: rígida, afín y no rígida. Los registros rígidos y afines se llevan a cabo para corregir las diferencias globales entre las imágenes. En la tercera etapa, dos imágenes se alinean no rígidamente utilizando un modelo de deformación de forma libre en el que un entramado regular de vectores de puntos de control se ponderan utilizando funciones de base B-spline para proporcionar desplazamientos en cada ubicación en la imagen (Rueckert et al., 25 1999). La deformación está determinada por la información mutua normalizada (Studholme et al., 1999) del par de imágenes. El espaciamiento de los puntos de control B-spline define la flexibilidad local del registro no rígido. Una secuencia de separaciones de puntos de control se puede utilizar de una manera multi-resolución (20 mm, 10 mm, 5 mm y 2,5 mm).

30

Se apreciará que, en nuestro método, se utiliza la segmentación multi-atlas para etiquetar sistemáticamente atlas intermedios que luego se utilizan para la segmentación multi-atlas de imágenes diana que se seleccionan en función de su similitud con las imágenes del atlas previamente etiquetadas. En comparación con trabajos anteriores, aquí se trata de un conjunto muy diverso de imágenes. En tal escenario, el beneficio de registrar solo imágenes similares tiene más probabilidades de contrarrestar la acumulación de errores de registro.

Validación experimental

Hemos validado nuestro nuevo método experimental de la siguiente manera: Empezamos tomando un conjunto inicial de atlas etiquetados de forma manual que consisten en 30 imágenes de RM de sujetos jóvenes y sanos (intervalo de edad 20-54, mediana de la edad 30,5 años), junto con mapas de etiquetas manuales que definen 83 estructuras anatómicas de interés. En este conjunto, las imágenes de RM ponderadas en T1 se habían adquirido con un escáner de RM GE usando una secuencia eco de gradiente con destrucción rápida preparada de inversión (TI) 450 ms, ángulo de inclinación 20°, para obtener 124 cortes de 1,5 mm de grosor con un campo de visión de 18 x 24 cm con una matriz de imagen 192 x 256.

A continuación, utilizamos nuestro método para propagar este conjunto inicial de los atlas a un conjunto de datos de 796 imágenes de RM adquiridas de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y deterioro cognitivo leve (DCL), así como controles emparejados por edad de la base de datos Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (www.loni.ucla.edu/ADNI). En el estudio ADNI las imágenes de RM cerebrales se habían adquirido en el momento basal y a intervalos regulares en aproximadamente 200 sujetos de edad avanzada cognitivamente normales, 400 sujetos con DCL y 200 sujetos con EA precoz.

De los resultados analizados a continuación, se verá que este enfoque proporciona segmentaciones más precisas debido, al menos en parte, a las reducciones asociadas en el error de registro entre sujetos.

Integración del sistema de coordenadas

Se aplicó el método para la integración del sistema de coordenadas descrito anteriormente a un conjunto de imágenes que contienen los 30 atlas iniciales y las 796 imágenes de ADNI. Utilizamos las dos primeras funciones del análisis del gráfico espectral para integrar todas las imágenes en un sistema de coordenadas 2D. Los resultados de la integración del sistema de coordenadas se muestran en la Figura 4. Los atlas originales forman un grupo distinto en el lado izquierdo de la gráfica con bajos valores de la primera característica. Además se puede observar que los sujetos de control se sitúan principalmente en valores más bajos, mientras que la mayoría de los sujetos con EA se sitúan en valores más altos. El área del hipocampo para los sujetos de ejemplo elegidos se muestra en la Figura 4. Estos tipos de observaciones apoyan la impresión de que las imediaciones en la integración del sistema de coordenadas representan imágenes que son similares en cuanto a la apariencia del hipocampo.

Las 796 imágenes se dividieron en segmentos utilizando cinco enfoques diferentes:

- I. Segmentación directa usando la segmentación multi-atlas estándar.
- II. Segmentación directa usando la segmentación multi-atlas en combinación con un refinamiento de la intensidad basado en cortes de gráficos.
- III. Nuestro nuevo método, con M = 30 y N = 300 y sin refinamiento de la intensidad después de la segmentación multi-atlas.
- IV. Nuestro nuevo método, con M = 30 y N = 1.
- V. Nuestro nuevo método, con M = 30 y N = 300.

Evaluación de las segmentaciones

Para la evaluación se comparó la segmentación automática de las imágenes de ADNI con una segmentación del hipocampo manual. Esta comparación se llevó a cabo para todas las imágenes para las que ADNI proporciona una segmentación manual (182 de 796). La comparación de estos 182 sujetos (Tabla 1) con toda la población de 796 sujetos (Tabla 2) muestra que el subgrupo es característico de toda la población en términos de edad, sexo, MMSE y patología.

Tabla 1: Características de los sujetos utilizados para la comparación entre la segmentación manual y automática

	N	M/F	Edad	MMSE
Normal	57	27/30	77,10 ± 4,60 [70-89]	29,29 ± 0,76 [26-30]
DCL	84	66/18	76,05 ± 6,77 [60-89]	27,29 ± 3,22 [24-30]
EA	41	21/20	76,08 ± 12,80 [57-88]	23,12 ± 1,79 [20-26]

Tabla 2: Información relativa a los sujetos cuyas imágenes se utilizaron en este trabajo

	N	M/F	Edad	MMSE
Normal	222	106/216	76,00 ± 5,08 [60-90]	29,11 ± 0,99 [25-30]
DCL	392	138/254	74,68 ± 7,39 [55-90]	27,02 ± 1,79 [23-30]
EA	182	91/91	75,84 ± 7,63 [55-91]	23,35 ± 2,00 [18-27]

En la Figura 5 se muestra un ejemplo de la segmentación del hipocampo derecho de un sujeto con EA, donde las imágenes (b), (c), (d), (e) corresponden a los métodos I, II, III y V, respectivamente. Se puede observar una clara hiper-segmentación en el espacio sobre el LCR y especialmente una infra-segmentación en la parte anterior del hipocampo, tanto en el caso de la segmentación multi-atlas con y sin refinamiento basado en la intensidad (métodos I y II). El hecho de que el refinamiento basado en la intensidad no puede compensar este error es debido a la alta prioridad espacial en esta zona que es causada por una desalineación importante de la mayoría de los atlas en esta área. La elevada priorización espacial resultante no puede ser superada por el esquema de corrección basado en la intensidad. Cuando se usa el marco propuesto, sin refinamiento de la intensidad (método III), se pueden evitar los errores topológicos, pero la hiper-segmentación en el espacio sobre el LCR está todavía presente. La figura también muestra que todos los problemas observados se pueden evitar usando el marco propuesto. En la Figura 5 (y también en la figura 6 y en la Tabla 3 a continuación), los resultados obtenidos usando nuestro nuevo método se identifican con el término "LEAP" (abreviatura de *Learning Embeddings for Atlas Propagation*).

El promedio de la superposición, medida por el coeficiente de Dice o el índice de similitud (SI) (Dice, 1945) para la segmentación del hipocampo izquierdo y derecho en las 182 imágenes usadas para la evaluación se muestra en la Tabla 3. La diferencia entre todos los pares de los cinco métodos es estadísticamente significativa con $p < 0,001$ en la prueba t de Student para muestras pareadas de dos colas.

Tabla 3: Superposiciones de Dice para la segmentación del hipocampo

	Hipocampo izquierdo	Hipocampo derecho
Directa	0,775 ± 0,087 [0,470-0,904]	0,820 ± 0,080 [0,440-0,900]
Directa, GC	0,820 ± 0,064 [0,461-0,903]	0,825 ± 0,065 [0,477-0,901]
LEAP, N = 300, sin GC	0,820 ± 0,054 [0,626-0,904]	0,814 ± 0,053 [0,626-0,900]
LEAP, N = 1	0,838 ± 0,023 [0,774-0,888]	0,820 ± 0,024 [0,753-0,882]
LEAP, N = 300	0,820 ± 0,033 [0,676-0,903]	0,848 ± 0,030 [0,729-0,905]

Estos resultados muestran claramente una precisión y robustez de la segmentación mejoradas para el método propuesto. Nuestra hipótesis es que al evitar el registro directo de las imágenes cuya distancia en el espacio integrado es demasiado grande, y en su lugar registrar las imágenes a través de múltiples imágenes intermedias mejora significativamente la exactitud de segmentación y la robustez de la segmentación multi-atlas. Para probar esta hipótesis hemos investigado el desarrollo de la exactitud de la segmentación como una función de las distancias en la integración en el sistema de coordenadas, así como el número de etapas intermedias. La Figura 6 muestra esto para los cinco métodos de segmentación en forma de diez gráficos de barras: cada gráfico de barras corresponde a la superposición media SI de 18 imágenes (20 en el último gráfico). El primer gráfico representa las 18 imágenes más cercanas a los atlas originales, el siguiente gráfico representa imágenes ligeramente más distanciadas de los atlas originales y así sucesivamente. Estos resultados muestran la superioridad del método propuesto sobre los enfoques de segmentación directa multi-atlas directa en la segmentación de imágenes que son diferentes del conjunto de atlas originales.

A medida que aumenta la distancia de los atlas originales en la variedad aprendida, la precisión de la segmentación directa multi-atlas (método I), así como la segmentación multi-atlas con refinamiento basado en la intensidad (método II) disminuye de forma constante. Por el contrario, nuestro nuevo método con los dos ajustes de parámetros muestra un nivel constante de precisión de la segmentación. Es interesante ver que nuestro método con un ancho de paso de $N = 1$ (método IV) conduce a peores resultados que los métodos directos multi-atlas hasta una cierta distancia de los atlas originales. Esto se puede explicar por los errores de registro acumulados a través de muchas etapas de registro. Al aumentar la distancia de los atlas, sin embargo, el beneficio de la utilización de plantillas intermedias, contrarresta este error de registro. Por otra parte, no parece que los errores de registro acumulados aumenten drásticamente después de un cierto número de registros. Esto se debe en parte a la corrección basada en la intensidad en cada etapa de segmentación multi-atlas que corrige los errores de registro pequeños. La segmentación de las 300 imágenes más cercanas con nuestro nuevo método antes de realizar la siguiente etapa intermedia ($N = 300$, método V), conduce a resultados al menos tan buenos como y a menudo mejores que los obtenidos con los métodos directos para las imágenes en todas las distancias respecto al atlas inicial. La importancia de una etapa de refinamiento basada en la intensidad después de la segmentación multi-atlas también se ve subrayada por los resultados del método III. Al aplicar nuestro nuevo método sin esta etapa, el beneficio en comparación con el método I se vuelve más y más significativo con más etapas intermedias, pero la precisión todavía disminuye significativamente, lo que puede explicarse por un deterioro de los atlas propagados (téngase en cuenta que para las 300 primeras imágenes, el método II y el método V son idénticos, como lo son los métodos I y III). La influencia de N en la precisión de la segmentación se rige por el equilibrio entre el uso de los atlas que están

lo más cercanos posible a la imagen diana (N pequeño) y el uso de un diseño en el que se utilizan un número mínimo de etapas intermedias para evitar la acumulación de errores de registro (N grande). Debido a la complejidad computacional de la evaluación del marco, se ha limitado la evaluación a dos valores.

5 Mediciones del volumen

Una reducción en el volumen del hipocampo es un factor bien conocido asociado con el deterioro cognitivo (por ejemplo, Jack et al. (1999); Reiman et al. (1998)). Para medir la capacidad de nuestro método para discriminar grupos clínicos por el volumen del hipocampo, se compararon los volúmenes medidos en las 182 imágenes etiquetadas manualmente con los obtenidos a partir de nuestro método automático (método V, LEAP con $M = 30$ y $N = 300$). Los diagramas de caja que muestran estos volúmenes del hipocampo izquierdo y derecho se presentan en la Figura 7, la cual muestra los volúmenes promedio del hipocampo para la segmentación manual y automática, utilizando el método IV. La potencia discriminatoria para el volumen del hipocampo izquierdo y derecho entre todos los pares de grupos clínicos es estadísticamente significativa con $p < 0,05$ en la prueba t de Student, pero es un poco menos significativa que la discriminación manual.

La Figura 8 es una representación gráfica de Bland-Altman que muestra la concordancia entre la medición del volumen basada en la segmentación manual y automática del hipocampo (Método IV), donde la línea continua representa la media y las líneas discontinuas representan desviaciones estándar de $\pm 1,96$. Esta gráfica respalda la impresión de las medidas de volumen de la Figura 7 de que el método automatizado tiende a sobrestimar ligeramente los volúmenes del hipocampo. Esta hiper-segmentación es más significativa para los hipocampos pequeños. El mismo fenómeno se ha descrito para un método de segmentación automática antes de Hammers et al. (2007). El coeficiente de correlación intraclass (CCI) entre las mediciones del volumen basadas en la segmentación manual y automática es 0:898 (ICC (3,1) fiabilidad Shrout-Fleiss (Shrout y Fleiss, 1979)). Este valor es comparable con el valor de 0:929 referido en Niemann et al. (2000) para la fiabilidad entre calificadoros.

Discusión y conclusión

En este trabajo hemos descrito nuestro nuevo método para la propagación de un conjunto inicial de atlas del cerebro a una población diversa de imágenes no visualizadas a través de la segmentación multi-atlas. Comenzamos con la integración de todos los atlas y las imágenes diana en un sistema de coordenadas donde las imágenes similares de acuerdo con una medida elegida se encuentran cerca. El conjunto inicial de atlas se propaga a continuación en varias etapas a través de la variedad representada por este sistema de coordenadas. Esto evita la necesidad de estimar grandes deformaciones entre las imágenes con una anatomía significativamente diferente y la correspondencia entre ellas se divide en una secuencia de deformaciones comparativamente pequeñas. La formulación del marco es general y no está vinculada a ninguna medida de similitud en particular, integración en las coordenadas o algoritmo de registro.

Hemos aplicado nuestro nuevo método a un conjunto de datos diana de 796 imágenes tomadas de pacientes de edad avanzada con demencia y controles emparejados por edad utilizando un conjunto de 30 atlas de sujetos jóvenes sanos. En esta primera aplicación del método, lo hemos aplicado a la tarea de segmentación del hipocampo a pesar de que el marco propuesto también se puede aplicar a otras estructuras anatómicas. El método propuesto muestra resultados de segmentación constantemente mejorados en comparación con la segmentación multi-atlas estándar. También hemos demostrado un nivel constante de precisión para el enfoque propuesto al aumentar la distancia del conjunto inicial de atlas y por tanto con más etapas de registro intermedias. La precisión de la segmentación multi-atlas estándar, por otra parte, disminuye de forma constante. Esta observación sugiere tres conclusiones principales:

(1) La precisión decreciente de la segmentación multi-atlas estándar sugiere que la integración en el sistema de coordenadas utilizada tiene importancia. Los atlas iniciales son cada vez menos adecuados para la segmentación al aumentar la distancia.

(2) La precisión casi constante del método propuesto sugiere que, mediante el uso de varias deformaciones pequeñas, es posible deformar indirectamente un atlas apropiadamente a una diana de una manera que no se corresponde con una deformación directa dentro del marco de segmentación multi-atlas utilizado.

(3) El beneficio de restringir registros a imágenes similares contrarresta la acumulación de errores cuando se utilizan pequeñas deformaciones sucesivas.

Nuestros resultados indican que, si se utilizan muchos registros intermedios, la precisión de la segmentación inicialmente disminuye rápidamente, pero a continuación, se mantiene relativamente constante al aumentar la distancia de los atlas iniciales. La disminución inicial puede explicarse por una acumulación de errores de registro que resulta de muchas etapas intermedias de registro. La razón por la que la precisión no disminuye monótonamente es probable que sea debido a la integración del modelo de intensidad durante cada etapa de segmentación multi-atlas. Al corregir automáticamente la segmentación propagada basada en las intensidades de imagen, la calidad de los atlas se puede conservar a un cierto nivel.

Aparte de la aplicación obvia de la segmentación de un conjunto de datos de diversas imágenes con un conjunto de atlas basado en una sub-población, el método propuesto puede ser considerado como un método automático para generar un gran repositorio de atlas para la posterior segmentación multi-atlas con la selección de un atlas (Aljabar et al., 2009). Dado que la generación manual de las grandes bases de datos de atlas es cara, consume tiempo y en muchos casos inviable, el método propuesto podría utilizarse potencialmente para generar automáticamente una base de datos tal.

No obstante el desafío representado por la variabilidad debida a los protocolos de adquisición de imágenes y la variabilidad inter-individual en un conjunto de datos tan grande y tan diverso como el del estudio ADNI, los resultados obtenidos con nuestro método se comparan bien con los métodos del estado de la técnica aplicados a conjuntos de datos más restringidos (van der Lijn et al, 2008., Morra et al, 2008., Chupin et al., 2009; Hammers y col., 2007) en términos de precisión y robustez.

Resumen

Hemos presentado un nuevo marco para la propagación automática de un conjunto de atlas cerebrales etiquetados manualmente a un conjunto diverso de imágenes de una población de sujetos. Se aprende una variedad de la integración en un sistema de coordenadas que permite la identificación de las inmediateces que contienen imágenes que son similares en base a un criterio elegido. Dentro del nuevo sistema de coordenadas, el conjunto inicial de atlas se propaga a todas las imágenes a través de una sucesión de etapas de segmentación multi-atlas. Esto transforma el problema del registro de imágenes que son muy “diferentes” en un problema de registrar una serie de imágenes que son “similares”. Al mismo tiempo permite potencialmente una gran deformación entre las imágenes que se han de modelar como una secuencia de varias deformaciones más pequeñas.

Reconocimiento

El trabajo que ha conducido a esta invención ha recibido financiación del Séptimo Programa Marco de la Comunidad Europea (FP7 / 2007-2011) en virtud del acuerdo de subvención N.º 224.328.

Referencias

Aljabar, P., Heckemann, R., Hammers, A., Hajnal, J., Rueckert, D., 2009. Multi-atlas based segmentation of brain images: Atlas selection and its effect on accuracy. *NeuroImage* 46 (3), 726 - 738.

Avants, B., Gee, J. C., 2004. Geodesic estimation for large deformation anatomical shape averaging and interpolation. *NeuroImage* 23 (Supplement 1), S139 - S150, *Mathematics in Brain Imaging*.

Bajcsy, R., Lieberman, R., Reivich, M., Aug. 1983. A computerized system for the elastic matching of deformed radiographic images to idealized atlas images. *J. Comput. Assisted Tomogr.* 7, 618 - 625.

Blezek, D. J., Miller, J. V., 2007. Atlas stratification. *Medical Image Analysis* 11 (5), 443 - 457.

Chung, F. R. K., 1997. Spectral graph theory. *Regional Conference Series in Mathematics*, American Mathematical Society 92, 1 - 212.

Chupin, M., Hammers, A., Liu, R., Colliot, O., Burdett, J., Bardinet, E., Duncan, J., Garnero, L., Lemieux, L., 2009. Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: Method and validation. *NeuroImage* 46 (3), 749 - 761.

Collins, D. L., Holmes, C. J., Peters, T. M., Evans, A. C., 1995. Automatic 3-D model-based neuroanatomical segmentation. *Human Brain Mapping* 3 (3), 190 - 208.

Davis, B. C., Fletcher, P. T., Bullitt, E., Joshi, S., 2007. Population shape regression from random design data. In: *ICCV*. pp. 1 - 7.

Dice, L. R., 1945. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology* 26 (3), 297 - 302.

Ericsson, A., Aljabar, P., Rueckert, D., 2008. Construction of a patient-specific atlas of the brain: Application to normal aging. In: *ISBI. IEEE*, pp. 480 - 483.

Gee, J. C., Reivich, M., Bajcsy, R., Mar.-Apr. 1993. Elastically deforming 3D atlas to match anatomical brain images. *Journal of Computer Assisted Tomography* 17 (2), 225 - 236.

Hammers, A., Allom, R., Koepp et al., M. J., Aug 2003. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Human Brain Mapping* 19 (4), 224 - 247.

Hammers, A., Heckemann, R., Koepp, M. J., Duncan, J. S., Hajnal, J. V., Rueckert, D., Aljabar, P., 2007.

- Automatic detection and quantification of hippocampal atrophy on MRI in temporal lobe epilepsy: A proof-of-principle study. *NeuroImage* 36 (1), 38 - 47.
- 5 Heckemann, R. A., Hajnal, J. V., Aljabar, P., Rueckert, D., Hammers, A., 2006. Automatic anatomical brain MRI segmentation combining label propagation and decision fusion. *NeuroImage* 33 (1), 115 - 126.
- Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Boeve, B. F., Waring, S. C., Tangalos, E. G., Kokmen, E., 1999. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 52 (7), 1397 - 1407.
- 10 Joshi, S., Davis, B., Jomier, M., Gerig, G., 2004. Unbiased diffeomorphic atlas construction for computational anatomy. *NeuroImage* 23 (Supplement 1), 151 - 160, mathematics in Brain Imaging.
- 15 Mazziotta, J. C., Toga, A. W., Evans, A. C., Fox, P. T., Lancaster, J. L., Jun. 1995. A probabilistic atlas of the human brain: Theory and rationale for its development. the international consortium for brain mapping (ICBM). *NeuroImage* 2 (2a), 89 - 101.
- Morra, J. H., Tu, Z., Apostolova, L. G., Green, A. E., Avedissian, C., Madsen, S. K., Parikshak, N., Hua, X., Toga, A. W., Jr., C. R. J., Weiner, M. W., Thompson, P. M., 2008. Validation of a fully automated 3D hippocampal segmentation method using subjects with Alzheimer's disease mild cognitive impairment, and elderly controls. *NeuroImage* 43 (1), 59 - 68.
- 20 Niemann, K., Hammers, A., Coenen, V. A., Thron, A., Klosterkötter, J., 2000. Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 99 (2), 93 - 110.
- 25 Reiman, E. M., Uecker, A., Caselli, R. J., Lewis, S., Bandy, D., de Leon, M. J., Santi, S. D., Convit, A., Osborne, D., Weaver, A., Thibodeau, S. N., Aug. 1998. Hippocampal volumes in cognitively normal persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 44 (2), 288 - 291.
- 30 Rohlfing, T., Russakoff, D. B., Jr, C. R. M., 2004. Performance-based classifier combination in atlas-based image segmentation using expectation-maximization parameter estimation. *IEEE Trans. Med. Imaging* 23 (8), 983 - 994.
- 35 Rueckert, D., Sonoda, L. I., Hayes, C., Hill, D. L. G., Leach, M. O., Hawkes, D. J., Aug. 1999. Nonrigid registration using free-form deformations: Application to breast MR images. *IEEE Trans. Medical Imaging* 18 (8), 712 - 721.
- Sabuncu, M. R., Balci, S. K., Golland, P., 2008. Discovering modes of an image population through mixture modeling. In: *MICCAI* (2). Vol. 5242 of Lecture Notes in Computer Science. Springer, pp. 381 - 389.
- 40 Shrout, P., Fleiss, J., 1979. Intraclass correlation: uses in assessing rater reliability. *Psychological Bulletin* 86, 420 - 428.
- 45 Studholme, C., Hill, D. L. G., Hawkes, D. J., Jan. 1999. An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. *Pattern Recognition* 32 (1), 71 - 86.
- Tang, S., Fan, Y., Kim, M., Shen, D., Feb. 2009. RABBIT: rapid alignment of brains by building intermediate templates. In: *SPIE*. Vol. 7259.
- 50 van der Lijn, F., den Heijer, T., Breteler, M. M., Niessen, W. J., 2008. Hippocampus segmentation in MR images using atlas registration, voxel classification, and graph cuts. *NeuroImage* 43 (4), 708 - 720.
- van Rikxoort, E. M., Isgum, I., Staring, M., Klein, S., van Ginneken, B., 2008. Adaptive local multi-atlas segmentation: application to heart segmentation in chest CT scans. Vol. 6914. *SPIE*, p. 691407.
- 55 von Luxburg, U., 2007. A tutorial on spectral clustering. *Statistics and Computing* 17 (4), 395 - 416.
- Warfield, S. K., Zou, K. H., Wells III, W. M., 2004. Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE): an algorithm for the validation of image segmentation. *IEEE Trans. Med. Imaging* 23 (7), 903 - 921.
- 60 Wolz, R., Aljabar, P., Heckemann, R. A., Hammers, A., Rueckert, D., 2009. Segmentation of subcortical structures and the hippocampus in brain MRI using graph-cuts and subject-specific a-priori information. *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging - ISBI 2009*.
- 65 Wu, M., Rosano, C., Lopez-Garcia, P., Carter, C. S., Aizenstein, H. J., 2007. Optimum template selection for atlas-based segmentation. *NeuroImage* 34 (4), 1612 - 1618.

REIVINDICACIONES

1. Un método implementado por ordenador de procesamiento de imágenes médicas, realizado por un procesador de ordenador y que comprende las etapas de:
- 5 a) obtener uno o más atlas, comprendiendo cada atlas una o más imágenes en las cuales una o más características anatómicas se han etiquetado con datos de la etiqueta;
- b) obtener una pluralidad de imágenes no etiquetadas;
- 10 c) comparar las imágenes etiquetadas y no etiquetadas y seleccionar una o más imágenes no etiquetadas que se asemejan más estrechamente a una o más de las imágenes etiquetadas;
- d) propagar, a cada una de estas una o más imágenes seleccionadas, los datos de la etiqueta de una o más de las imágenes etiquetadas más relacionadas, etiquetando de este modo la una o más características anatómicas correspondientes de cada una de la una o más imágenes seleccionadas y hacer que la una o más imágenes seleccionadas se conviertan en una o más imágenes etiquetadas y
- 15 e) repetir de forma iterativa a partir de la etapa c), etiquetando de esta manera otras de las imágenes no etiquetadas.
2. Un método como se reivindica en la reivindicación 1, en el que la etapa de comparar las imágenes etiquetadas y no etiquetadas comprende la integración de las imágenes en un sistema de coordenadas de baja dimensionalidad.
- 20 3. Un método como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que la etapa de comparar las imágenes etiquetadas y no etiquetadas comprende definir un conjunto de medidas de similitud por pares mediante la comparación de una o más características anatómicas respectivas para cada par de imágenes en el conjunto de imágenes.
- 25 4. Un método como se reivindica en la reivindicación 3, en el que la etapa de comparar las imágenes etiquetadas y no etiquetadas comprende además realizar una operación de análisis espectral en las medidas de similitud por pares.
- 30 5. Un método como se reivindica en la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que las medidas de similitud por pares representan la similitud de intensidad entre un par de imágenes.
6. Un método como se reivindica en la reivindicación 3, la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que las medidas de similitud por pares representan la cantidad de deformación entre un par de imágenes.
- 35 7. Un método como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que la etapa de propagación de los datos de la etiqueta comprende la propagación de los datos de la etiqueta a partir de una pluralidad de las imágenes etiquetadas más cercanas, basado en una técnica de fusión clasificadora.
- 40 8. Un método como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, que adicionalmente comprende, después de la etapa d) y antes de la etapa e), una etapa de realizar una operación de refinamiento basada en la intensidad en los datos de la etiqueta propagados recientemente.
9. Un método como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que las imágenes son de diferentes sujetos.
- 45 10. Un método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que al menos algunas de las imágenes, son del mismo sujeto, pero tomadas en diferentes puntos en el tiempo.
- 50 11. Un método como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que las imágenes son imágenes de resonancia magnética.
12. Un método como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, que adicionalmente comprende etiquetar una característica anatómica representativa de la presencia o ausencia de una afección y el uso de esa característica para derivar un biomarcador para esa afección.
- 55 13. Un método como se reivindica en la reivindicación 12, que adicionalmente comprende al menos uno de:
- 60 asignar un sujeto a una categoría diagnóstica sobre la base del biomarcador
cuantificar una respuesta del sujeto a un tratamiento sobre la base del biomarcador y
seleccionar un tratamiento del sujeto sobre la base del biomarcador.
14. Un aparato dispuesto para implementar un método según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, siendo el aparato, opcionalmente, un escáner médico, siendo el aparato además opcionalmente un escáner de resonancia magnética.
- 65

15. Un medio legible por ordenador que codifica un programa informático que comprende instrucciones codificadas para implementar un método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 cuando se ejecuta en un procesador de ordenador.

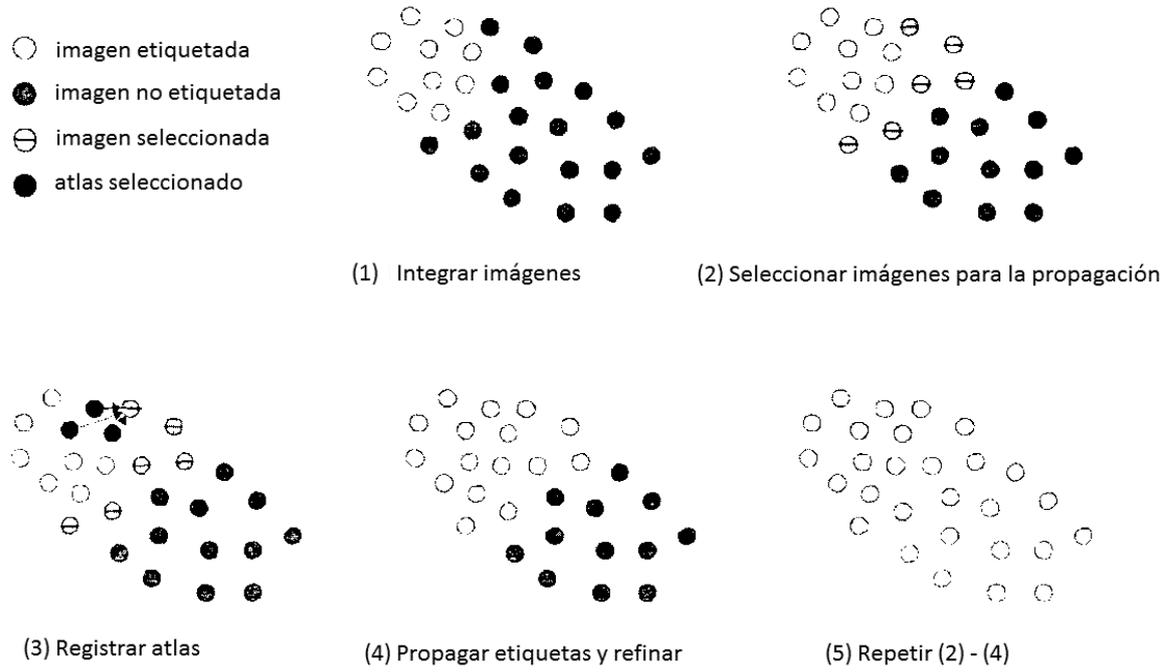


Figura 1

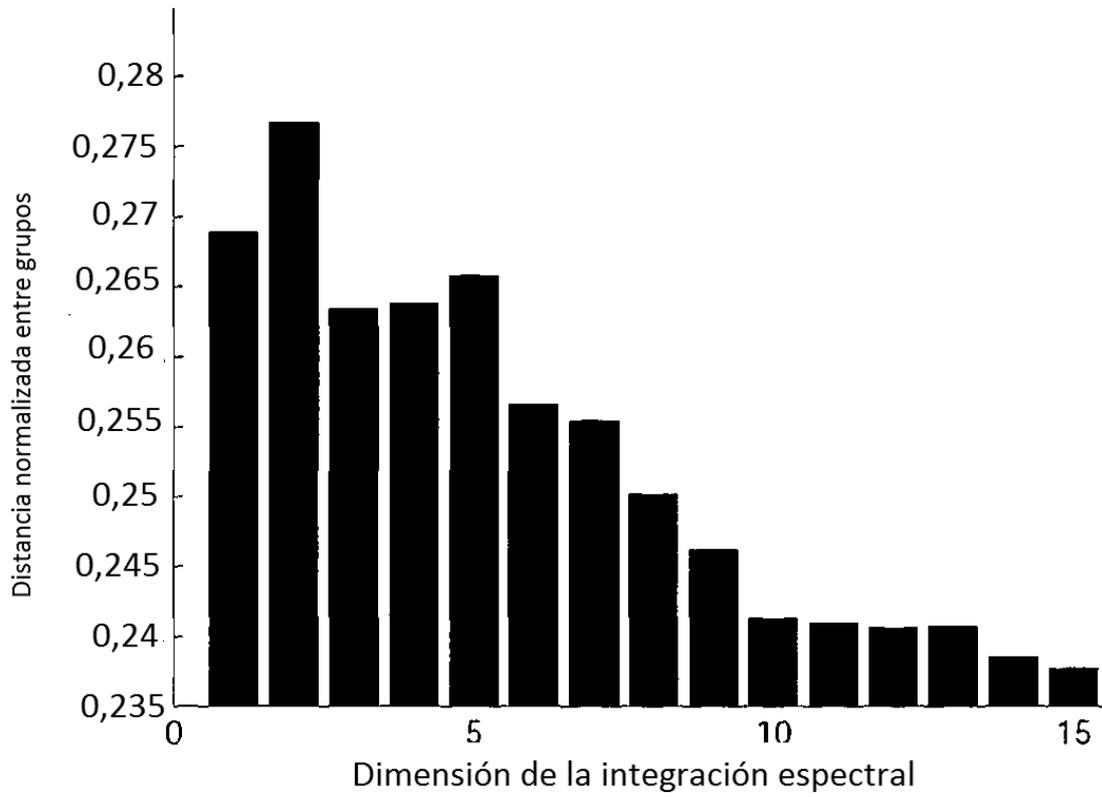
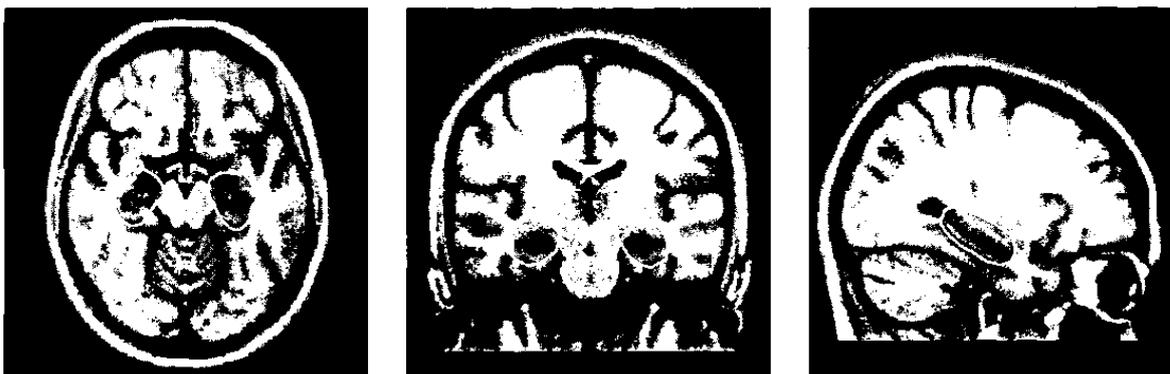


Figura 2



(a) Transversal

(b) Coronal

(c) Sagital

Figura 3

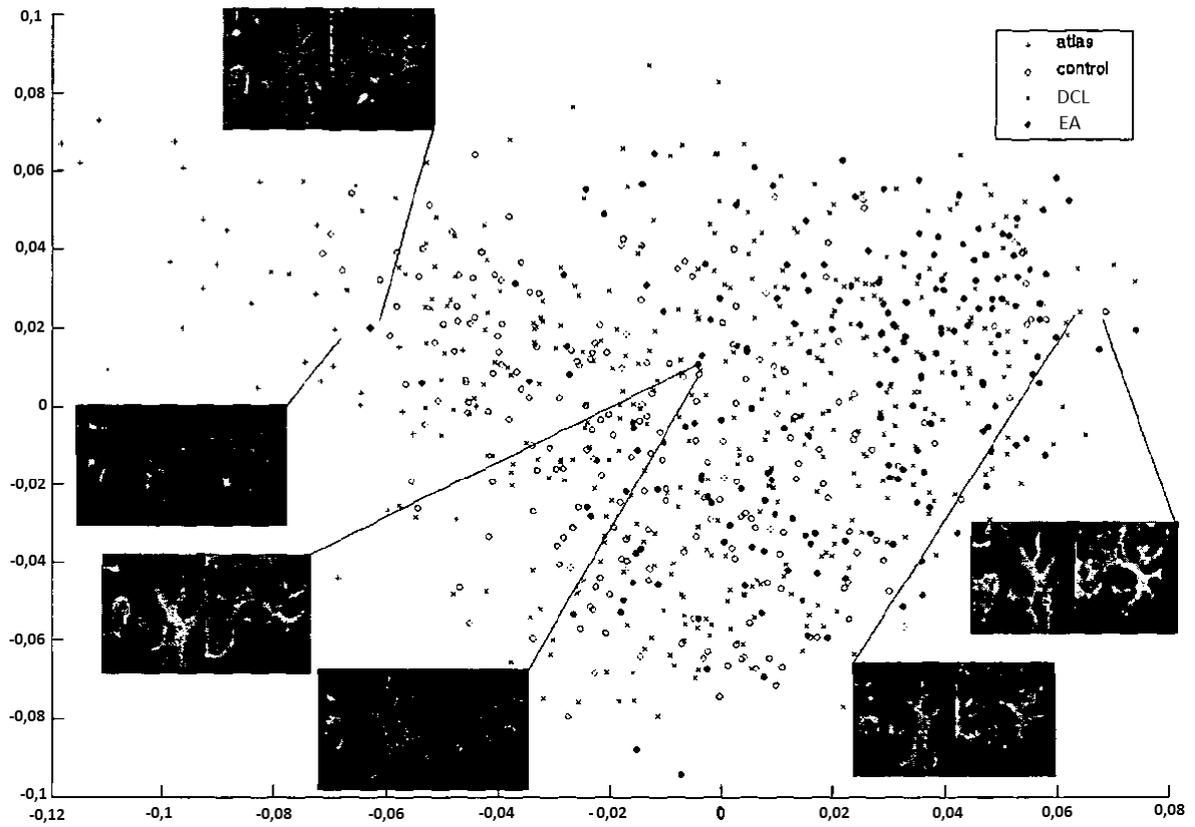


Figura 4

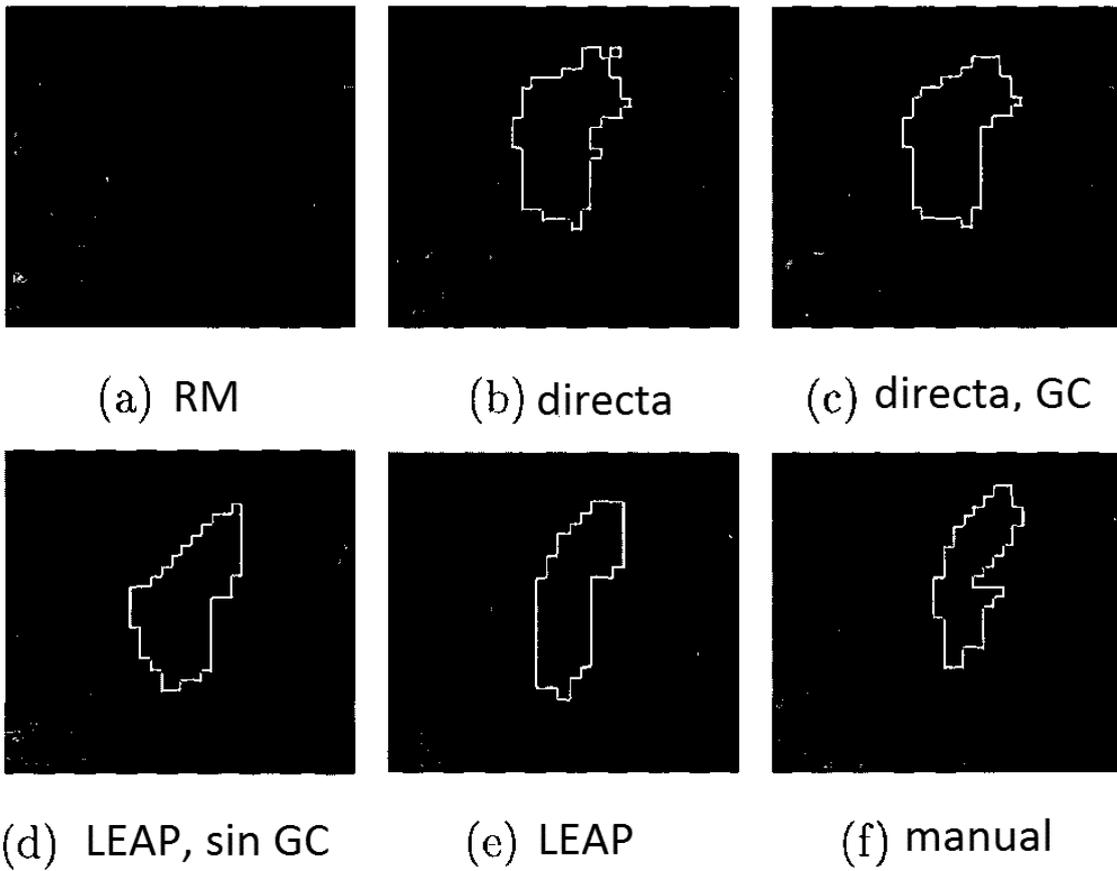


Figura 5

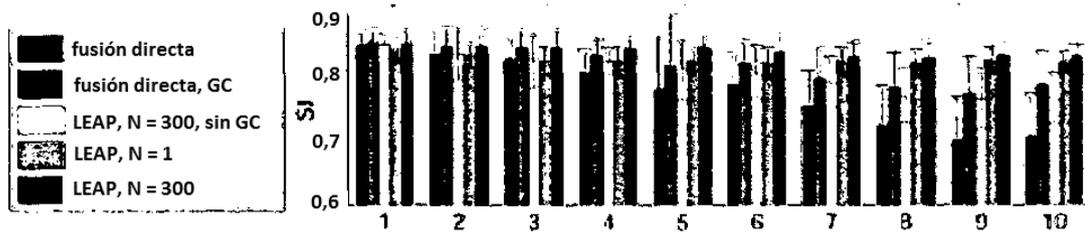


Figura 6

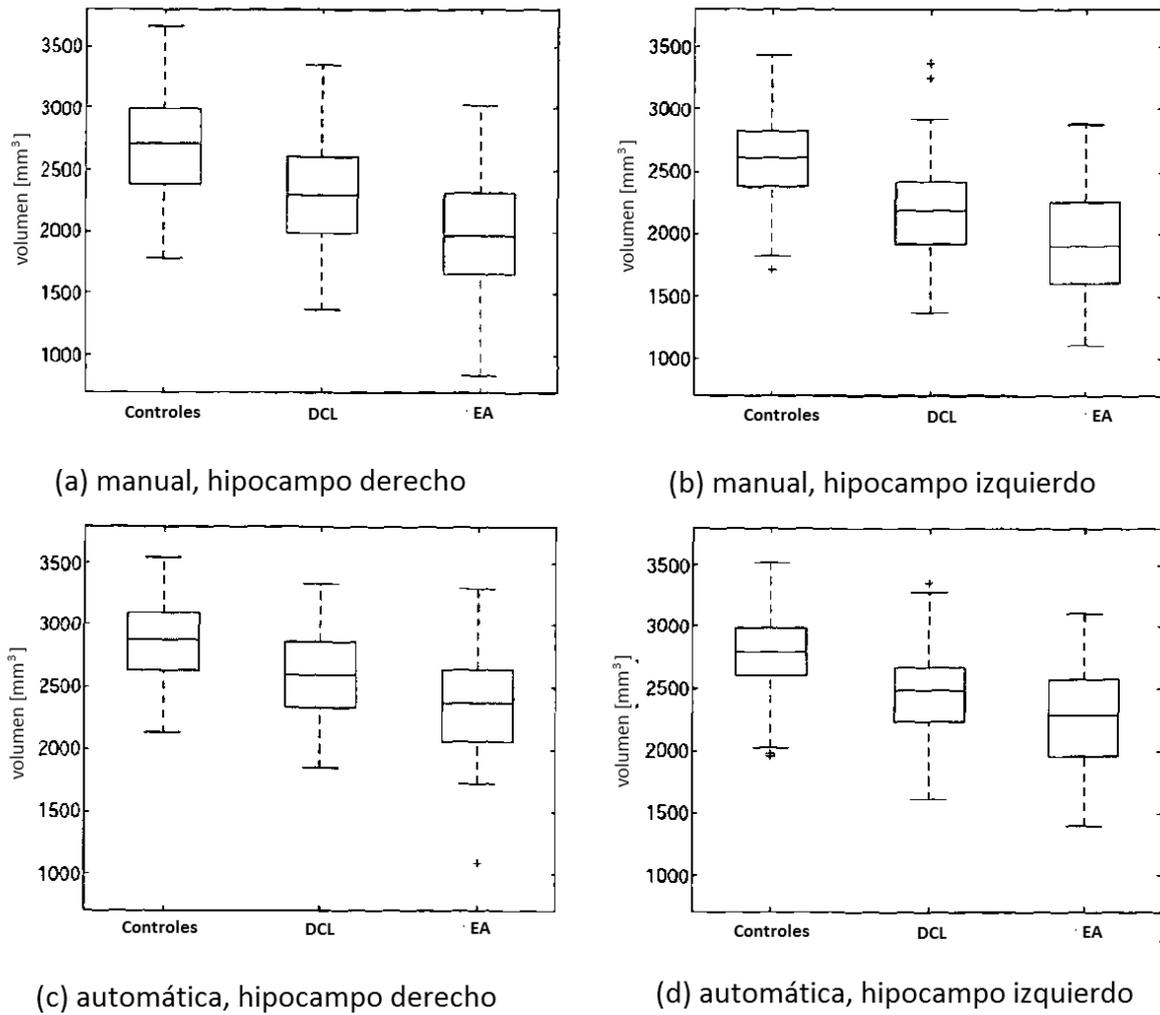


Figura 7

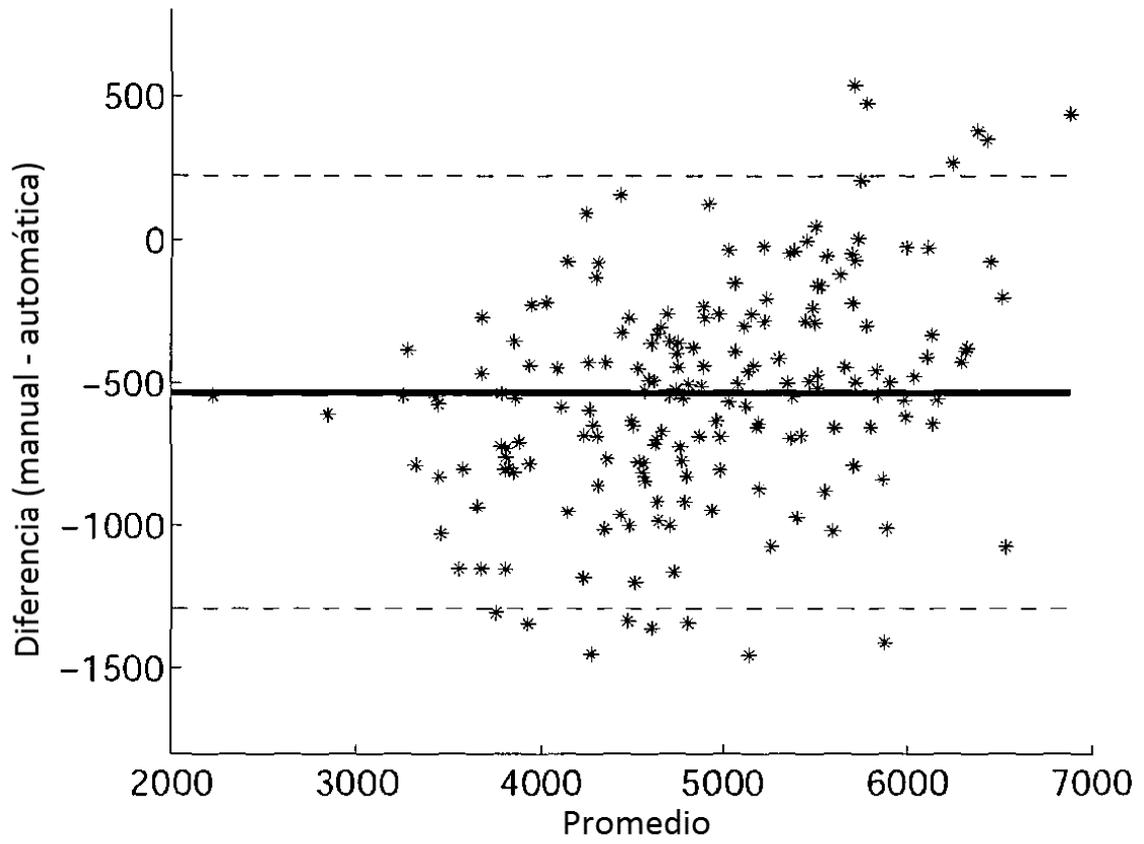


Figura 8