

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 803**

51 Int. Cl.:

**G06T 7/00** (2007.01)

**G06T 7/60** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2016 PCT/NL2016/050499**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2017 WO17010873**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2016 E 16751029 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3320520**

54 Título: **Aparato, sistema y método para ayudar a proporcionar un diagnóstico de una condición médica de un cerebro de mamífero, así como un medio legible por computadora que comprende un programa para llevar a cabo el método**

30 Prioridad:  
**10.07.2015 WO PCT/NL2015/050505**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.05.2020**

73 Titular/es:  
**ERASMUS UNIVERSITY MEDICAL CENTER  
ROTTERDAM (100.0%)  
Dr. Molewaterplein 50  
3015 GE Rotterdam, NL**

72 Inventor/es:  
**JASPERSE, BAS;  
KOEK, MARCEL;  
KRESTIN, GABRIEL y  
NIESSEN, WIRO**

74 Agente/Representante:  
**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 759 803 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**

Aparato, sistema y método para ayudar a proporcionar un diagnóstico de una condición médica de un cerebro de mamífero, así como un medio legible por computadora que comprende un programa para llevar a cabo el método.

5

Antecedentes de la Invención

El documento WO2008069762 describe un método para identificar una región patológica dentro de un escáner. El escáner puede ser de cualquier tipo en el que haya una diferencia de intensidad entre las regiones normales y las patológicas. Particularmente se refiere a un método para identificar cortes de escáner cerebral que pueden incluir una región de accidente cerebrovascular isquémico agudo, a un método para distinguir un hemisferio cerebral que tiene la región de accidente cerebrovascular y a sistemas y software para realizar los métodos. El método analiza la distribución de intensidad de los valores de los píxeles obtenidos como resultado del escaneo mediante un procedimiento que incluye las siguientes etapas.

10

15

Primero se determina la distribución de intensidad de cada corte, obteniendo con ello un histograma que especifica la frecuencia con la que se produce una determinada intensidad del píxel. Después se determinan los valores de percentil, es decir, los que indican la intensidad del píxel por debajo del cual un porcentaje dado de todas las intensidades del píxel medidas, cae en el histograma obtenido. La siguiente expresión extrae un único parámetro R de estos valores de percentil:

20

$$R = P_{50} \left[ \frac{P_{b+20} - P_b}{P_{d+20} - P_d} \right]$$

25

Donde  $P_x$  indica un percentil para un porcentaje x, y además  $b > 50$  y  $d < 50$ . El valor  $P_{b+20} - P_b$  denota la "diferencia de banda brillante", en referencia a la diferencia de intensidad entre el extremo superior e inferior de la "banda brillante" del histograma y el valor  $P_{d+20} - P_d$  denota la "diferencia de banda oscura" en referencia a la diferencia de intensidad entre el extremo superior e inferior de la "banda oscura" del histograma. Subsecuentemente, la diferencia obtenida entre el valor del parámetro para el hemisferio izquierdo y el hemisferio derecho en un mismo corte se usa como una indicación de la presencia de una condición patológica.

30

Mientras que el método conocido puede proporcionar resultados aceptables para el tipo de condición patológica como se considera en el documento mencionado anteriormente WO2008069762, otras condiciones patológicas pueden ser menos claramente visibles, tal como en las primeras etapas de la demencia.

35

Se observa que el documento WO 2011/142725 A1 describe el análisis de la funcionalidad del cerebro mediante la comparación de distribuciones de intensidad entre hemisferios cerebrales. Además de las distribuciones de intensidad, otras características incluyen parámetros numéricos indicativos de las características de una región del cuerpo, tal como percentiles y relaciones de percentiles indicativos de tales distribuciones de intensidad.

40

Se observa además que Yoon y otros en "Quantitative analysis of groups-specific brain tissue probability map for schizophrenic patients", describe mapas de probabilidad de tejido cerebral de grupos específicos derivados de sujetos de control sanos y pacientes esquizofrénicos. Este artículo se publicó en NeuroImage 26 (2005), pp 502-512.

45

Resumen

Es un objeto de la presente invención proporcionar un aparato mejorado para ayudar a un profesional médico a proporcionar un diagnóstico de una condición médica de un cerebro de mamífero.

50

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un sistema mejorado que incluye un aparato mejorado para ayudar a un profesional médico a proporcionar un diagnóstico de una condición médica de un cerebro de mamífero.

Es aún un objeto adicional de la presente invención proporcionar un método mejorado para ayudar a un profesional médico a proporcionar un diagnóstico de una condición médica de un cerebro de mamífero.

55

Es aún un objeto adicional de la presente invención proporcionar un medio accesible por computadora que comprenda un programa informático con instrucciones para hacer que una computadora programable ejecute cada una de las etapas del método mejorado.

60

De acuerdo con el primer objeto mencionado, como una primera modalidad, se proporciona un aparato de acuerdo con la reivindicación 1 para ayudar a proporcionar un diagnóstico de una condición médica de un cerebro de mamífero, teniendo el cerebro una primera y una segunda parte. El aparato incluye una facilidad de entrada, una facilidad de conversión y un dispositivo de salida. El aparato se configura y se dispone de manera que, en un modo operativo del aparato, la facilidad de entrada recibe al menos un par de valores y al menos un par de valores de referencia.

65

El al menos un par de valores incluye:

-- un primer valor indicativo de una característica cerebral de una porción de la primera parte del cerebro de un punto en el tiempo;  
-- un segundo valor indicativo de una característica cerebral médica de una porción correspondiente de la segunda parte del cerebro de dicho punto en el tiempo.

5

El al menos un par de valores de referencia incluye:

-- primeros datos de referencia indicativos de una distribución acumulativa de dicho primer valor para dicha porción en una población de referencia; y  
-- segundos datos de referencia indicativos de una distribución acumulativa de dicho segundo valor de dicha porción correspondiente en dicha población de referencia.

10

La facilidad de conversión determina un tercer valor, que indica la probabilidad acumulativa de dicho primer valor de acuerdo con dichos primeros datos de referencia y un cuarto valor, que indica la probabilidad acumulativa de dicho segundo valor de acuerdo con dichos segundos datos de referencia. El dispositivo de salida genera una señal de salida accesible para humanos que es indicativa de una función sustancialmente creciente monotónicamente de una diferencia entre el tercer y el cuarto valor.

15

Los inventores reconocieron que la señal de salida accesible para humanos generada por el aparato tal como se proporciona aquí permite al profesional médico reconocer antes un trastorno médico del cerebro con más confianza.

20

El aparato puede proporcionarse como un dispositivo separado. El dispositivo separado puede recibir el primer valor y el segundo valor, así como también los primer y segundos datos de referencia desde otra ubicación, por ejemplo, mediante una conexión a internet.

25

Alternativamente, el dispositivo separado puede acoplarse con un dispositivo de escaneo, tal como un escáner MRI dispuesto en la vecindad del dispositivo separado que está equipado con medios de análisis de imagen para proporcionar el primer valor y el segundo valor de al menos un par de valores por análisis de datos de imágenes obtenidos con el dispositivo de escaneo. Tal dispositivo de escaneo con medios de análisis de imagen también puede haberse usado para recopilar los primer y segundos datos de referencia y tener un espacio de almacenamiento para almacenar estos datos de referencia que se proporcionarán al dispositivo separado.

30

Alternativamente, el espacio de almacenamiento para almacenar los datos de referencia puede proporcionarse en una ubicación remota, y los datos de referencia pueden (además) proporcionarse mediante análisis de imagen de datos de imagen obtenidos de otros dispositivos de escaneo, tal como un escáner CT.

35

De acuerdo con los objetos mencionados anteriormente, como una segunda modalidad se proporciona un sistema de acuerdo con la reivindicación 12 que comprende un aparato de acuerdo con la primera modalidad y que comprende además uno o más de un dispositivo de escaneo con funcionalidad de análisis de imagen para determinar el primer valor y el segundo valor; y una facilidad de almacenamiento para almacenar y proporcionar dichos primeros y dichos segundos datos de referencia.

40

De acuerdo con los objetos mencionados anteriormente, como una tercera modalidad, se proporciona un método de acuerdo con la reivindicación 13 para ayudar a un profesional médico a proporcionar un diagnóstico de una condición médica de un cerebro de mamífero, teniendo el cerebro una primera y una segunda parte.

45

El método de acuerdo con esta tercera modalidad incluye:

recibir al menos un par de valores y al menos un par de valores de referencia.

50

El al menos un par de valores incluye:

-- un primer valor indicativo de una característica cerebral de una porción de la primera parte del cerebro de un punto en el tiempo;

-- un segundo valor indicativo de una característica cerebral de una porción correspondiente de la segunda parte del cerebro de dicho punto en el tiempo.

55

El al menos un par de valores de referencia incluye:

-- primeros datos de referencia indicativos de una distribución acumulativa de dicho primer valor para dicha porción en una población de referencia; y

-- segundos datos de referencia indicativos de una distribución acumulativa de dicho segundo valor de dicha porción correspondiente en dicha población de referencia.

60

Habiendo recibido el al menos un par de valores y el al menos un par de valores de referencia, el método procede de la siguiente manera:

- determinar un tercer valor, que indica la probabilidad acumulativa de dicho primer valor de acuerdo con dichos primeros datos de referencia y un cuarto valor, que indica la probabilidad acumulativa de dicho segundo valor de acuerdo con dichos segundos datos de referencia, y

65

- generar una señal de salida accesible para humanos que es indicativa de una función sustancialmente creciente monotónicamente de una diferencia entre el tercer y el cuarto valor.

5 De acuerdo con los objetos mencionados anteriormente, como una cuarta modalidad de acuerdo con la reivindicación 14, se proporciona un medio accesible por computadora que comprende un programa informático con instrucciones para hacer que una computadora programable ejecute cada una de las etapas del método de acuerdo con la tercera modalidad.

10 En una modalidad, la primera y la segunda parte son el hemisferio izquierdo y derecho del cerebro. No obstante, las partes a partir de las cuales se seleccionan las porciones a comparar también pueden ser otras partes. Además, la comparación puede implicar una combinación de porciones mutuamente correspondientes del hemisferio izquierdo y derecho del cerebro y porciones mutuamente correspondientes de un par de partes del cerebro definidas de cualquier otra manera.

15 El aparato y el método inventivo facilitan a un especialista médico en establecer un diagnóstico de un sujeto. Por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer (AD) tiende a una atrofia generalmente simétrica en múltiples partes del cerebro, en particular las áreas temporal, parietal e hipocampo. La atrofia de las regiones frontal y temporal en caso de demencia frontotemporal (FTD) ocurre a menudo de forma asimétrica. La Degeneración Corticobasal también tiende a ocurrir de manera asimétrica. Por otro lado, la demencia de Cuerpos de Lewy es típicamente visible como una atrofia sustancialmente simétrica.

20 Breve descripción de los dibujos

Estos y otros aspectos se describirán con más detalles con referencia a los dibujos. Las partes mutuamente correspondientes se indican aquí con la misma referencia.

25 En los dibujos acompañantes, los cuales ilustran una o más modalidades ilustrativas:

La Figura 1 muestra esquemáticamente un aparato para ayudar a proporcionar un diagnóstico de una característica cerebral de un cerebro de mamífero,

La Figura 2 muestra esquemáticamente un método para ayudar a proporcionar un diagnóstico de una condición médica de un cerebro de mamífero,

30 La Figura 3 muestra parte de una modalidad del aparato de la Figura 1,

La Figura 4 ilustra un estado operativo de la modalidad del aparato de las Figuras 1 y 3,

La Figura 4A ilustra un estado operativo de una modalidad alternativa del aparato de las Figuras 1 y 3,

La Figura 5 muestra datos estadísticos obtenidos de grupos de sujetos que tienen diversos impedimentos mentales,

La Figura 6 ilustra otro estado operativo de la modalidad del aparato de las Figuras 1 y 3,

35 La Figura 7 ilustra de nuevo otro estado operativo de la modalidad del aparato de las Figuras 1 y 3,

La Figura 8 ilustra un estado operativo de otra modalidad del aparato de las Figuras 1 y 3,

La Figura 9 ilustra con más detalle un método ilustrativo de la preparación de datos de referencia,

La Figura 10 ilustra con más detalle un método para preparar datos para su uso en el diagnóstico de un individuo.

40 Descripción detallada de las modalidades

45 La Figura 1 muestra esquemáticamente un aparato 10 para ayudar a proporcionar un diagnóstico de una característica cerebral de un cerebro de mamífero. El aparato 10 incluye una facilidad de entrada 12, una facilidad de conversión 14L, 14R y un dispositivo de salida 16. El aparato se configura y se dispone de manera que, en un modo operativo del aparato, la facilidad de entrada 12 recibe un par de valores VL, VR y un par de valores de referencia VRL, VRR. El par de valores incluye un primer valor VL indicativo de una característica cerebral de una porción de una primera parte del cerebro, aquí el hemisferio izquierdo (también denotado como parte izquierda) de un punto en el tiempo y un segundo valor VR indicativo de una característica cerebral de una porción correspondiente de una segunda parte del cerebro, aquí el hemisferio derecho (también denotado como parte derecha) de ese punto en el tiempo.

50 En relación con esto, se observa que una porción de la parte izquierda del cerebro puede comprender uno de los lóbulos frontales izquierdos, el lóbulo parietal izquierdo, el lóbulo occipital izquierdo, el lóbulo temporal izquierdo, el lóbulo límbico izquierdo y el hipocampo izquierdo. Todavía pueden identificarse regiones neuroanatómicas más específicas en el cerebro. Por ejemplo, la corteza puede subdividirse en 49 "unidades de parcelación" (PUs), que están unidas mutuamente por un surco, es decir, una depresión o fisura entre los pliegues de la materia gris cortical (circunvolución). Una porción correspondiente de la parte derecha del cerebro es aquella parte que se dispone simétricamente con respecto a la porción de la parte izquierda del cerebro que se considera. Por ejemplo, la porción correspondiente del lóbulo frontal izquierdo es el lóbulo frontal derecho.

60 Una característica cerebral puede ser cualquier característica que pueda describir (fenotipo) el cerebro. Ejemplos son

- morfología cerebral [1,2,5,6,7]. Esto puede incluir características para la descripción del volumen y la forma de tejidos cerebrales, lóbulos cerebrales y neuroestructuras individuales (por ejemplo, el hipocampo)

- función cerebral [11]. Esto incluye, por ejemplo, mediciones de fMRI en estado de reposo, mediciones de MR funcionales y perfusión cerebral, por ejemplo, según lo determinado por el etiquetado de espín arterial (ASL),

65 • conectividad cerebral [8,9,10]. Las características indicativas de la conectividad cerebral son, por ejemplo, medidas de difusión, como la anisotropía fraccional y la difusividad media, por región o tracto, y

- patología cerebral [3,4]. Algunos ejemplos son la integridad de la materia blanca, por ejemplo, en términos de lesiones de la materia blanca, micro hemorragias, espacios de Virchow y Robin ampliados, etc. en ciertas regiones.

5 La literatura que discute más estas características y los métodos de medición correspondientes se especifica mediante el número entre corchetes en la lista de referencias adjuntas.

10 El par de valores de referencia incluye primer y segundos datos de referencia. Los primeros datos de referencia VRL indican una distribución acumulativa del primer valor para la porción, por ejemplo, para el lóbulo frontal izquierdo, en una población de referencia. Los segundos datos de referencia VRR indican una distribución acumulativa del segundo valor para la porción correspondiente, por ejemplo, el lóbulo frontal derecho, en la población de referencia. La facilidad de conversión 14L, 14R determina un tercer valor VPL que indica la probabilidad acumulativa del primer valor VL de acuerdo con los primeros datos de referencia VRL. La facilidad de conversión 14L, 14R determina además un cuarto valor VPR que indica la probabilidad acumulativa del segundo valor VR de acuerdo con los segundos datos de referencia VRR. El dispositivo de salida 16 genera una señal de salida accesible para humanos SH que es indicativa de una función sustancialmente creciente monótonicamente de una diferencia entre el tercer y el cuarto valor VPL, VPR.

15 En la modalidad que se muestra, el aparato 10 es parte de un sistema 50, que comprende además uno o más de:

- un dispositivo de escaneo 52L, 52R con funcionalidad de análisis de imagen para determinar el primer valor VL y el segundo valor VR; y
- una facilidad de almacenamiento 54L, 54R para almacenar y proporcionar dichos primeros y dichos segundos datos de referencia VRL, VRR.

20 El aparato también se conecta a un medio accesible por computadora 30.

25 Aunque algunos elementos del sistema se muestran como partes separadas, pueden implementarse en la práctica como una sola parte. Por ejemplo, la facilidad de conversión 14L, 14R puede ser una instalación única que aplica la conversión tanto al primer valor VL como al segundo valor VR. Igualmente, el dispositivo de escaneo 52L, 52R con funcionalidad de análisis de imagen puede ser una instalación única y la facilidad de almacenamiento 54L, 54R puede ser una instalación única.

30 La Figura 2 muestra esquemáticamente un método para ayudar a proporcionar un diagnóstico de una condición médica de un cerebro de mamífero, el cerebro tiene una parte izquierda y una parte derecha.

35 En una primera etapa S1 del método de la Figura 2, se recibe al menos un par de valores VL, VR así como también al menos un par de valores de referencia VRL, VRR.

El al menos un par de valores incluye un primer valor VL indicativo de una característica cerebral de una porción de la parte izquierda del cerebro de un punto en el tiempo y un segundo valor VR indicativo de una característica cerebral de una porción correspondiente de la parte derecha del cerebro de ese punto en el tiempo.

40 El al menos un par de valores de referencia incluye los primeros datos de referencia VRL indicativos de una distribución acumulativa del valor para dicha porción en una población de referencia y los segundos datos de referencia VRR indicativos de una distribución acumulativa del segundo valor para la porción correspondiente en la población de referencia.

45 El método puede incluir una etapa S01 para establecer al menos un par de valores VL, VR, por ejemplo mediante el uso de un dispositivo de escaneo, tal como un dispositivo de MRI o un escáner CT para obtener datos de imágenes tridimensionales y usar herramientas de análisis de imágenes para derivar el par de valores de los datos de imagen tridimensionales obtenidos. Los datos de imagen tridimensional pueden representarse como píxeles en una serie de imágenes bidimensionales, o como vóxeles en una sola imagen tridimensional. Los datos de imagen tridimensionales pueden almacenarse, por ejemplo, en un formato comprimido. Alternativamente, los datos de la imagen pueden eliminarse después de que el al menos un par de valores VL, VR se deriva de los datos de la imagen.

50 Alternativamente, estos datos pueden estar disponibles en un portador de datos y recuperarse en la etapa S1, por ejemplo, mediante el uso de una conexión de datos por cable o inalámbrica. Típicamente, los datos de referencia VRL, VRR ya se obtendrán en la etapa S02 en investigaciones anteriores y estarán disponibles en un portador de datos, de manera que puedan recuperarse a partir de ellos mediante el uso de una conexión de datos por cable o inalámbrica. Pueden contemplarse ciertas modalidades en donde los datos de referencia se obtienen localmente.

55 Por ejemplo, el método podría realizarse mediante un dispositivo de escaneo capaz de obtener datos de imagen tridimensionales equipados con herramientas de análisis de imágenes para generar los datos de referencia a partir de los datos de imágenes tridimensionales como entrada para la etapa S02.

60 Como se indicó anteriormente, el al menos un par de valores de referencia incluye datos de referencia indicativos de una distribución acumulativa de los valores en una población de referencia. La distribución de cada valor para la población de referencia puede indicarse de varias maneras.

65

De acuerdo con un primer enfoque, la distribución acumulativa de un valor de una característica cerebral de una porción de una población de referencia puede indicarse mediante un conjunto de valores de percentiles. Aquí cada valor de percentil  $P_x$  especifica que para un porcentaje particular de la población de referencia se determina un valor de dicha característica cerebral inferior a dicho valor de percentil. Por ejemplo: el 50% de la población de referencia tiene un valor para dicha característica cerebral inferior a  $P_{50}$  y el 10% de la población de referencia tiene un valor para dicha característica cerebral inferior a  $P_{10}$ .

Alternativamente, puede contemplarse especificar la distribución de referencia en otros términos. Por ejemplo, si se sabe que la característica cerebral de la población de referencia siempre se distribuye de acuerdo con un tipo particular de distribución, es suficiente conocer los valores de los parámetros de la distribución y los valores de percentil pueden calcularse subsecuentemente mediante el uso de estos valores de parámetros. Por ejemplo, si se sabe que la distribución de referencia es una distribución normal acumulativa, es suficiente para proporcionar una media y una desviación estándar de esa distribución normal. Para algún tipo de distribuciones, por ejemplo, una distribución de Poisson, un solo parámetro es suficiente para este propósito.

En la etapa S2 se determina un tercer valor VPL, que indica la probabilidad acumulativa del primer valor VL de acuerdo con los primeros datos de referencia VRL. También se determina un cuarto valor VPR, que indica la probabilidad acumulativa del segundo valor VR de acuerdo con dichos segundos datos de referencia VRR. Por ejemplo, el tercer valor VPL indica el porcentaje de la población de referencia que tiene un valor para la característica cerebral de una porción del cerebro menor que el valor VL. Igualmente, el cuarto valor VPR indica el porcentaje de la población de referencia que tiene un valor para la característica cerebral de una porción del cerebro menor que el valor VR. Se debe entender que, en lugar de porcentaje, puede usarse otro indicador equivalente. Por ejemplo, en lugar de un porcentaje, puede indicarse una fracción. Aun alternativamente, el tercer valor o el cuarto valor pueden indicar respectivamente el porcentaje o la fracción de la población de referencia para la que se encontró un valor superior al valor medido VL o VR.

Se observa que el tercer y cuarto valor VPL, VPR no necesitan indicar exactamente las fracciones o porcentajes respectivos. Por ejemplo, mediante el uso de un conjunto de diez valores de percentil  $P_{10}, P_{20}, \dots, P_{100}$ , puede seleccionarse un porcentaje  $x$  de los valores correspondientes 10, 20, ..., 100 como el tercer o el cuarto valor. Por ejemplo, si el valor VL es menor que  $P_{30}$ , pero mayor que  $P_{20}$ , el valor correspondiente 30 se devuelve como el valor VPL.

Mediante el uso de los datos obtenidos en la segunda etapa S2, se realiza una tercera etapa S3, en donde se genera una señal de salida accesible para humanos SH que es indicativa de una función sustancialmente creciente monotónicamente de una diferencia entre el tercer y el cuarto valor.

En la modalidad que se muestra en la Figura 1, el aparato comprende una computadora programable y se proporciona un medio accesible por computadora 30 que comprende un programa informático con instrucciones para hacer que la computadora programable ejecute las etapas como se especifica. Alternativamente, las etapas especificadas pueden ejecutarse por hardware dedicado, en cuyo caso no es necesario proporcionar instrucciones. En otra modalidad, algunos componentes pueden proporcionarse como hardware dedicado, mientras que otros componentes son programables.

La Figura 3 muestra parte de una modalidad del aparato. En la modalidad que se muestra aquí, el dispositivo de salida 16 comprende una unidad de visualización 161 y una unidad de control 162 que genera señales de control SC para la unidad de visualización.

La Figura 4 ilustra un estado operativo de la modalidad del aparato de las Figuras 1 y 3. Aquí, la unidad de control 162 (ver figura 3) hace que la unidad de visualización 161 (ver figura 3) muestre un icono IC, por ejemplo una línea, que tiene un primer vértice IV1 que está determinado por el tercer valor VPL y un segundo vértice IV2 que está determinado por el cuarto valor VPR.

En la modalidad de la Figura 4, la unidad de control 162 hace que la unidad de visualización 161 muestre una pluralidad de iconos IC, IC'. Además del icono IC, que está asociado con los lóbulos temporales izquierdo y derecho, por ejemplo, se muestra un icono IC' adicional, que está asociado con los lóbulos frontales izquierdo y derecho.

Como el tercer valor VPL indica la probabilidad acumulativa del primer valor VL de acuerdo con los primeros datos de referencia y el cuarto valor VPR indica la probabilidad acumulativa del segundo valor VR de acuerdo con los segundos datos de referencia (VRR), el icono IC tiene un tamaño que es indicativo de una función sustancialmente creciente monotónicamente de una diferencia entre el tercer y el cuarto valor VPL, VPR. En otras palabras, el dispositivo de salida 16 genera con ello una señal de salida accesible para humanos (SH) que es indicativa de una función sustancialmente creciente monotónicamente de una diferencia entre el tercer y el cuarto valor VPL, VPR. Esto se aplica de manera similar a otros iconos que se muestran en esta modalidad, por ejemplo, el icono IC'. Con ello, la imagen renderizada por el dispositivo de salida 16 proporciona, en una única descripción, información sobre el alcance de la asimetría para diversas características cerebrales en términos de su distribución conocida de la población de referencia. Esto puede usarse como información cuantitativa y objetiva para soportar el diagnóstico de un amplio intervalo de enfermedades neurológicas, como se expone con más detalle más abajo. Los valores VL, VR, VPL, VPR indican un volumen de una porción cerebral particular. Además la Figura 4 muestra otros dos iconos ICw1 e ICw2. ICw1 indica la probabilidad acumulativa de un valor determinado para el volumen combinado del tejido de la materia gris y blanca, de acuerdo con los datos de referencia que

indican la distribución de ese valor para una población de referencia. ICw2 indica la probabilidad acumulativa de un valor determinado para todo el volumen de la lesión de la materia blanca del cerebro, de acuerdo con los datos de referencia que indican la distribución de ese valor para una población de referencia.

5 En la modalidad que se ilustra por la Figura 4 la pluralidad de iconos son IC, IC' se disponen en regiones espaciales mutuamente distintas. En este caso, las regiones espaciales se disponen una al lado de la otra en una dirección horizontal. En consecuencia, los iconos pueden identificarse por su posición en la pantalla.

10 La Figura 4A ilustra un estado operativo de una modalidad alternativa del aparato de las Figuras 1 y 3. En esta modalidad, los iconos comparten una región espacial común. Esto permite una comparación aún mejor entre las diversas porciones del cerebro. En la modalidad que se muestra, los iconos individuales IV1, IV2, IV1', IV2', IV1", IV2", ICw1, ICw2 pueden identificarse por sus etiquetas. A modo de ejemplo, los iconos IV1, IV2, IV1', IV2' y IV1", IV2" también pueden reconocerse por su apariencia, aquí como una línea continua, una línea discontinua y una línea de puntos. Los iconos ICw1, ICw2 se muestran como un punto oscuro y un punto claro. Alternativa o adicionalmente, los diferentes iconos pueden mostrarse en colores mutuamente diferentes.

15 Se ha encontrado que la señal de salida accesible para humanos SH obtenida de esta manera es fuertemente indicativa de la presencia de ciertos trastornos mentales. A manera de ejemplo la Figura 5 muestra datos estadísticos obtenidos de grupos de sujetos con enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve (MCI) y demencia frontotemporal (FTD). El diagnóstico de estos sujetos se basa en la revisión de consenso de expertos de datos clínicos, de laboratorio y de imágenes nucleares en combinación con la inspección visual de imágenes MRI cerebral.

20 La Figura 9 ilustra esquemáticamente cómo se obtuvieron los datos de referencia de un grupo de referencia sano de 5000 participantes que no estaban dementes en el momento de la MRI, como parte de los criterios de exclusión del estudio De Leeuw y otros, *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Jan;70(1):9-14., Ikram y otros, *Eur J Epidemiol*. 2011 Oct;26(10):811-24. Epub 2011 Oct 16, and Hofman y otros, *Eur J Epidemiol*. 1991 Jul;7(4):403-22.

25 Se obtuvieron imágenes MRI de cada uno de los 5000 sujetos de referencia como se muestra en la etapa S1 mediante el uso de un sistema MRI de 1,5 T (General Electric Healthcare, Milwaukee, Wisconsin). El protocolo de imagen incluyó un gradiente estropeado por radiofrecuencia rápido tridimensional ponderado T1 que recuperó la adquisición en estado estacionario con una secuencia de prepulso de recuperación de inversión (TR = 13,8 milisegundos, TE = 2,8 milisegundos, tiempo de inversión = 400 milisegundos, FOV = 25 x 17,5 cm2, matriz = 416 x 256 [interpolada a 512 x 512], ángulo de giro = 20°, NEX = 1, ancho de banda [BW] = 12,50 kHz, 96 cortes con un espesor = 1,6 mm con relleno de cero en el dominio de frecuencia a 0,8 mm, tamaño de vóxel interpolado = 0,5 x 0,5 x 0,8 = 0,2 mm3), una secuencia ponderada por densidad de protones (PD) (TR = 12 300 milisegundos, TE = 17,3 milisegundos, FOV = 25 x 17,5 cm2, matriz = 416 x 256, NEX = 1, BW = 17,86 kHz, 90 cortes con espesor de corte = 1,6 mm), y una secuencia de recuperación de inversión atenuada por fluido (FLAIR) (TR = 8000 milisegundos, TE = 120 milisegundos, tiempo de inversión = 2000 milisegundos, FOV = 25 x 25 cm2, matriz = 320 x 224, NEX = 1, BW = 31,25 kHz, 64 cortes con grosor de corte = 2,5 mm). Todos los cortes fueron contiguos.

30 Las imágenes cerebrales MRI de tipo T1, PD y FLAIR así obtenidas se cargaron en una estación de trabajo Linux. La segmentación del tejido cerebral en materia gris (GM), materia blanca (WM), lesiones de la materia blanca (WML) y fluido cefalorraquídeo (CSF) se realizó mediante el uso de un algoritmo automatizado como se describió por Cocosco y otros. *Med Image Anal* 7 (4), 513-527 and Vrooman y otros. *Neuroimage*. 2007 agosto 1;37(1):71-81. Epub 2007 Mayo 21, con una extensión para la segmentación WML desarrollada por de Boer y otros. *Neuroimage*. 2009 mayo 1;45(4):1151-61.

35 En resumen, en la etapa S2, las imágenes de resonancia magnética T1, PD y FLAIR se registraron y se segmentaron en GM, WM y CSF mediante el uso de un clasificador K-vecino más cercano (Knn) entrenado automáticamente. El entrenamiento automático se logró mediante el registro no rígido de los atlas de probabilidad GM, WM y CSF, proporcionando muestras de entrenamiento específicas del sujeto para la subsecuente clasificación Knn.

40 Después de la clasificación Knn, el resultado de la segmentación de GM se usó en la etapa S3 para realizar un umbral automático en las imágenes FLAIR para segmentar WML. Los resultados de la segmentación se multiplicaron por las dimensiones del vóxel para obtener los volúmenes WM, GM, WML y CSF en ml para todo el cerebro. El volumen total del cerebro WB se calculó en la etapa S4 mediante la adición de los volúmenes WM, GM y WML. El volumen intracraneal IV se calculó en la etapa S5 agregando los volúmenes WM, GM, WML y CSF.

45 Los volúmenes del hipocampo se determinaron mediante el uso de FreeSurfer, es decir, un paquete de software de imágenes cerebrales desarrollado por el Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging at Massachusetts General Hospital para analizar datos de escaneo de imágenes por resonancia magnética (MRI). También pueden usarse otros métodos para determinar los datos de referencia para los datos de referencia del volumen del hipocampo, siempre y cuando se use el mismo método para determinar los datos del volumen del hipocampo del individuo que se va a comparar con los datos de referencia.

50 Se preparó un atlas cerebral MAP al delinear regiones en imágenes de MRI cerebrales de 12 individuos sanos mediante el uso de puntos de referencia anatómicos proporcionados por Bokde y otros, *Brain Res Brain Res Protoc*. 2005 Abril;

14(3): 135-45. Todos los atlas anatómicos resultantes se registraron de manera no rígida en las imágenes de MRI cerebrales del sujeto bajo investigación con el kit de herramientas Elastix, Ver Klein y otros. IEEE Trans Med Imaging. 2010 enero;29(1):196-205. El eventual atlas anatómico MAP adaptado al sujeto se obtuvo fusionando los 12 atlas anatómicos, mediante el uso del voto mayoritario para la etiqueta definitiva de cada vóxel. El atlas anatómico definitivo MAP se usó en la etapa S6 para enmascarar los resultados de segmentación originales, de los cuales se calcularon los volúmenes  $V_1, \dots, V_n$ , para cada lóbulo cerebral. Todos los volúmenes resultantes se dividieron por el volumen intracraneal IV en la etapa S7, para obtener volúmenes relativos  $v_1, \dots, v_n$ .

En la etapa S8, se generaron curvas de percentil específicas por edad y sexo  $p_1, \dots, p_n$  para cada parámetro cuantificado (volumen cerebral total, volúmenes cerebrales lobulares, volúmenes hipocampales y volumen WML) a partir de los datos obtenidos en la etapa y mediante el uso de además los datos bibliográficos BD de los sujetos de referencia. La etapa S8 se realizó con un algoritmo basado en el método LMS (Cole y otros, 1992).

En resumen, el método LMS estima la transformación de energía box-cox ( $\lambda$ ), la media ( $\mu$ ) y el coeficiente de variación ( $\sigma$ ) para el volumen apropiado en cada valor de la edad de la covariable. A partir de estos parámetros, pueden estimarse las líneas de percentiles para el intervalo de edad apropiado.

De manera similar, el volumen relativo de datos  $v_1, \dots, v_n$  se obtiene de individuos a diagnosticar, como se indica esquemáticamente en la Figura 10. Con esto, cada etapa  $S_k$  corresponde a una etapa  $S_{k-10}$  en la Figura 9. Es decir, las etapas S11 a S17 en la Figura 10 corresponden a las etapas S1 a S7 de la Figura 9, respectivamente. El volumen relativo de datos  $v_1, \dots, v_n$  obtenido con ello sirve como los valores VL, VR indicativos de una característica cerebral de una porción cerebral del individuo de un punto en el tiempo.

Las líneas percentiles  $p_1, \dots, p_n$  obtenidas así en la etapa S8 de la Figura 9 sirven como datos de referencia VRL, VRR indicativos de una distribución acumulativa de los valores VL, VR en una población de referencia.

En la siguiente tabla se proporciona una descripción general de los datos estadísticos de 42 personas que tienen un diagnóstico de deterioro cognitivo. Aquí, el tamaño N de cada uno de estos grupos se indica entre paréntesis, deterioro cognitivo leve (MCI), enfermedad de Alzheimer (AD), demencia frontotemporal (FTD). La tabla indica además para cada uno de estos grupos la media y la desviación estándar (SD) de la edad de los sujetos, la relación entre los géneros, la duración promedio del tiempo transcurrido desde el diagnóstico. La tabla indica además los valores evaluados por un examen de estado mental mínimo (MMSE). La indicación incluye el valor medio, así como también el intervalo intercuartil (IQR).

Tabla 1: Descripción general de los datos estadísticos de 42 personas que tienen un deterioro cognitivo.

	MCI (N=6)	AD (N=21)	FTD (N=15)	Total (N=42)
Edad	63,2 (8,5)	66,1 (8,5)	60,0 (6,5)	63,5 (8,1)
Media (SD)				
Género	2:4	12:9	9:6	23:19
M;F				
Duración (años)	1,1 (1,8-3,6)	2,1 (1,1-3,3)	2,1 (1,5-3,0)	2,1 (1,3-3,2)
media (SD)				
MMSE	25,5 (23,0-26,8)	24,0 (22,0-25,0)	25,5 (22,5-29,0)	24,5 (22,3-27,0)
mediana, IQR				

La Figura 5 muestra para cada uno de estos grupos de sujetos cómo se distribuye el valor característico del cerebro para una porción particular del hemisferio cerebral izquierdo en comparación con la distribución de referencia para ese valor para la misma porción particular del hemisferio cerebral izquierdo obtenido del grupo de referencia sano de 5000 participantes.

Igualmente, esta comparación se muestra para el valor característico del cerebro para la porción particular correspondiente del hemisferio cerebral derecho. Las porciones particulares consideradas en este caso son el lóbulo frontal izquierdo y el derecho, el lóbulo temporal izquierdo y derecho, el lóbulo parietal izquierdo y derecho, el lóbulo occipital izquierdo y derecho, y el hipocampo izquierdo y derecho mutuamente correspondientes. Además, se hace una comparación para el "tejido cerebral total" (volumen de materia blanca y gris) y el volumen de la lesión de materia blanca cerebral total. En la Figura 5, el límite inferior y superior de los cuadros indica respectivamente los percentiles 25 y 75. Los bigotes indican los percentiles correspondientes a 1,5 veces el intervalo intercuartil (IQR).

A manera de ejemplo, puede verse que en los datos obtenidos para el grupo AD para el lóbulo frontal derecho, el valor medio corresponde a  $P_{10}$  de la distribución de referencia. Además el intervalo de valores entre  $P_{25}$  y  $P_{75}$  de la distribución obtenida para este grupo corresponde al intervalo  $P_{05}$  a  $P_{47}$  del grupo de referencia.

5 Volviendo ahora al ejemplo de la Figura 4, se apreciará que la señal de salida SH accesible para humanos, tal como se proporciona aquí, muestra una notable asimetría. En particular, el vértice IV1 de la señal SH indica que el tercer valor VPL = 85, lo que indica que la probabilidad acumulativa del primer valor de acuerdo con los primeros datos de referencia es relativamente alta. Contrariamente a esto, el vértice IV2 de la señal SH indica que el cuarto valor VPR = 0 para la probabilidad acumulativa del segundo valor de acuerdo con los segundos datos de referencia lo que indica que es relativamente bajo para los lóbulos temporales.

10 El especialista médico tenderá a considerar el diagnóstico de demencia temporal frontal como una posible explicación para esta señal SH particular. Este posible diagnóstico se ve soportado por la observación relativa a los lóbulos frontales. Para el lóbulo frontal izquierdo, el vértice IV1' de la señal SH indica que el tercer valor VPL = 70, es decir, la probabilidad acumulativa del primer valor de acuerdo con los primeros datos de referencia es relativamente alta. Contrariamente a esto, para el lóbulo frontal derecho, el vértice IV2' de la señal SH indica que el cuarto valor VPR = 0, es decir, la probabilidad acumulativa del segundo valor de acuerdo con los segundos datos de referencia es relativamente baja.

15 Como otro ejemplo, la Figura 6 muestra la señal de salida SH accesible para humanos generada por el presente método para otra persona. En este caso, los vértices IV1, IV2 de la señal de salida SH accesible para humanos para los lóbulos temporales muestran que el tercer valor VPL y el cuarto valor VPR son muy bajos, es decir, aproximadamente 5% y 10% respectivamente. Es decir, una atrofia sustancial en comparación con la población de referencia se indica para ambos lóbulos temporales.

20 Lo mismo se determina para cada una de las otras partes del cerebro. En particular, la señal de salida accesible para humanos SH' indica por los vértices IV1', IV2', que también ocurrió una atrofia simétrica sustancial, en el hipocampo. También una atrofia simétrica en los lóbulos parietales soportaría este diagnóstico, en particular para pacientes más jóvenes con Alzheimer. Al tener en cuenta la edad de la población de referencia al generar los primer y segundos datos de referencia, puede darse un diagnóstico más confiable. Por un lado, se evita que la atrofia normal que ocurre con los ancianos resulte erróneamente en el diagnóstico de Alzheimer. Por otro lado, se evita que un cierto grado de atrofia que, como tal, sea normal para una persona mayor no se reconozca como una indicación de Alzheimer al diagnosticar a una persona más joven.

25 Como otro ejemplo, la Figura 8 muestra la señal de salida SH accesible para humanos generada por el presente método para, nuevamente, otra persona. Se apreciará en el ejemplo que se muestra que la señal de salida SH accesible para humanos indica que tanto el tercer valor VPL como el cuarto valor VPR según lo determinado para los lóbulos temporales es extremadamente alto, es decir, aproximadamente el 100%. Esto proporciona una indicación de una discapacidad distinta de Alzheimer o demencia frontotemporal. En ese sentido, el especialista médico puede considerar el diagnóstico de MCI, ya que esta es una clase adicional importante de trastornos mentales que ocurren con los ancianos. Para verificar esto, el especialista médico puede observar otras señales de salida accesibles para humanos, tal como una señal que indica una función sustancialmente creciente monotónicamente de una diferencia entre el tercer y el cuarto valor para los lóbulos frontales. En ese caso, el especialista médico observa que los valores tercero y cuarto de los lóbulos frontales son muy bajos, es decir, 10% y 25% en comparación con el grupo de referencia. En vista del bajo valor indicado para ambos lados, se refuerza la sospecha de que la persona sufre un Deterioro Cognitivo Leve.

30 La Figura 8 muestra el funcionamiento de otra modalidad. En particular, en la modalidad que se muestra, el dispositivo de salida genera una primera y una segunda señal de salida accesible para humanos, cada una de las cuales es indicativa de una función sustancialmente creciente monotónicamente de una diferencia entre el tercer y el cuarto valor. En particular, el dispositivo de salida genera la primera y la segunda señal de salida accesible para humanos para los lóbulos frontales y los lóbulos temporales respectivamente.

35 Para ese fin, el dispositivo de salida genera una imagen de un rectángulo. Su lado horizontal se extiende sobre una trayectoria determinada por el tercer valor VPL y el cuarto valor VPR para los lóbulos frontales. Más en particular, el lado horizontal se extiende desde una primera coordenada que indica la más baja hasta una segunda coordenada que indica la más alta de este tercer valor VPL y este cuarto valor VPR. El lado vertical del rectángulo se extiende sobre una trayectoria determinada por el tercer valor VPL y el cuarto valor VPR para los lóbulos temporales. Más en particular, el lado vertical se extiende desde una primera coordenada que indica la más baja hasta una segunda coordenada que indica la más alta de este tercer valor VPL y este cuarto valor VPR.

40 Se debe entender que durante el funcionamiento normal, el dispositivo de salida 16 solo muestra señales de salida accesibles para humanos SH, SH' según lo determinado para una persona particular para la que debe hacerse un diagnóstico. Con fines ilustrativos, la Figura 8 muestra las señales de salida accesibles para humanos SH, SH' que serían generadas por el aparato para cada uno de los tres casos presentados con referencia a la Figura 4, 6 y 7, respectivamente. Desde esta vista combinada, queda claro inmediatamente que el rectángulo representado por el dispositivo de salida 16 basado en la combinación de señales de salida accesibles para humanos SH, SH' es fuertemente indicativo del tipo de trastorno mental.

65

Particularmente notificable es el rectángulo denotado como FTD, que se representa sobre la base de los mismos datos usados para la Figura 4. En este caso, la primera señal de salida accesible para humanos SH indica una diferencia sustancial entre el tercer y el cuarto valor para los lóbulos frontales. La segunda señal de salida accesible para humanos SH' indica una diferencia sustancial entre el tercer y el cuarto valor para los lóbulos temporales. Con ello, la naturaleza generalmente asimétrica de la atrofia que ocurre con la demencia fronto temporal se visualiza claramente por el dispositivo de salida 16 como un rectángulo que tiene un área grande.

Como otro ejemplo, se muestra el rectángulo denotado como AD, que se representa sobre la base de los mismos datos usados para la Figura 6. En este caso, la primera señal de salida accesible para humanos SH indica que el tercer y el cuarto valor para los lóbulos frontales son extremadamente bajos. La segunda señal de salida accesible para humanos SH' indica además que el tercer y el cuarto valor para los lóbulos temporales son extremadamente bajos. Con ello, la naturaleza generalmente simétrica de la atrofia que ocurre con la enfermedad de Alzheimer en múltiples partes del cerebro visualiza claramente por el dispositivo de salida 16 como un pequeño rectángulo en la parte inferior izquierda de la imagen.

Como otro ejemplo más, se muestra el rectángulo denotado como MCI, que se representa sobre la base de los mismos datos que se usaron para la Figura 7. En este caso, la primera señal de salida accesible para humanos SH indica que el tercer y el cuarto valor para los lóbulos frontales son extremadamente bajos. Contrariamente a esto, la segunda señal de salida accesible para humanos SH' indica que el tercer y el cuarto valor para los lóbulos temporales son extremadamente altos. Con ello, la naturaleza generalmente simétrica de la atrofia que ocurre con un deterioro cognitivo leve en partes seleccionadas del cerebro se visualiza claramente por el dispositivo de salida 16 como un pequeño rectángulo en la parte superior izquierda de la imagen.

Lista de los documentos citados

[1] de Boer R, Vrooman HA, Ikram MA, Vernooij MW, Breteler MMB, van der Lugt A, Niessen WJ. Accuracy and reproducibility study of automatic MRI brain tissue segmentation methods. *NeuroImage*. 2010;51(3):1047-56.

[2] Vrooman HA, Cocosco CA, van der Lijn F, Stokking R, Ikram MA, Vernooij MW, Breteler MMB, Niessen WJ. Multi-spectral brain tissue segmentation using automatically trained k-Nearest-Neighbor classification. *NeuroImage*. 2007;37(1):71-81.

[3] de Boer R, Vrooman HA, van der Lijn F, Vernooij MW, Ikram MA, van der Lugt A, Breteler MMB, Niessen WJ. White matter lesion extension to automatic brain tissue segmentation on MRI. *NeuroImage*. 2009;45(4):1151-61.

[4] Van der Lijn F, Verhaaren BFJ, Ikram MA, Klein S, De Bruijne M, Vrooman HA, Vernooij MW, Hammers A, Rueckert D, Van der Lugt A, Breteler MMB, Niessen WJ. Automated measurement of local white matter lesion volume. *NeuroImage*. 2012;59(4):3901-8.

[5] Van Der Lijn F, De Bruijne M, Klein S, Den Heijer T, Hoogendam YY, Van Der Lugt A, Breteler MMB, Niessen WJ. Automated brain structure segmentation based on atlas registration and appearance models. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2012;31(2):276-86.

[6] van der Lijn F, den Heijer T, Breteler MMB, Niessen WJ. Hippocampus segmentation in MR images using atlas registration, voxel classification, and graph cuts. *NeuroImage*. 2008;43(4):708-20.

[7] Achterberg HC, van der Lijn F, den Heijer T, Vernooij MW, Ikram MA, Niessen WJ, de Bruijne M. Hippocampal shape is predictive for the development of dementia in a normal, elderly population. *Human Brain Mapping*. 2014;35(5):2359-71.

[8] de Groot M, Ikram MA, Akoudad S, Krestin GP, Hofman A, van der Lugt A, y otros. Tract-specific white matter degeneration in aging. *The Rotterdam Study. Alzheimer's and Dementia*. 2014.

[9] De Groot M, Vernooij MW, Klein S, Ikram MA, Vos FM, Smith SM, Niessen WJ, Andersson JLR. Improving alignment in Tract-based spatial statistics: Evaluation and optimization of image registration. *NeuroImage*. 2013;76:400-11.

[10] de Boer R, Schaap M, van der Lijn F, Vrooman HA, de Groot M, van der Lugt A, Ikram MA, Vernooij MW, Breteler MMB, Niessen WJ. Statistical analysis of minimum cost path based structural brain connectivity. *NeuroImage*. 2011;55(2):557-65.

[11] Bron EE, Steketee RM, Houston GC, Oliver RA, Achterberg HC, Loog M, van Swieten JC, Hammers A, Niessen WJ, Smits M, Klein S. Diagnostic classification of arterial spin labeling and structural MRI in presenile early stage dementia. *Human Brain Mapping*. 2014.

**REIVINDICACIONES**

1. Un aparato para ayudar a proporcionar un diagnóstico de una condición médica de un cerebro de mamífero, el cerebro tiene una primera y una segunda parte, el aparato incluye una facilidad de entrada, una facilidad de conversión y un dispositivo de salida que comprende una unidad de visualización para generar una señal de salida, el aparato se configura y se dispone de manera que en un modo operativo del aparato la facilidad de entrada recibe de un dispositivo de escaneo con funcionalidad de análisis de imagen al menos un par de valores determinados por la funcionalidad de análisis de imagen, y recibe de una facilidad de almacenamiento al menos un par de valores de referencia, al menos un par de valores que incluyen:
  - un primer valor indicativo de una característica cerebral de una porción de la primera parte del cerebro de un punto en el tiempo;
  - un segundo valor indicativo de una característica cerebral de una porción correspondiente de la segunda parte del cerebro para dicho punto en el tiempo;
 el al menos un par de valores de referencia incluyen:
  - primeros datos de referencia indicativos de una distribución acumulativa de dicho primer valor para dicha porción en una población de referencia; y
  - segundos datos de referencia indicativos de una distribución acumulativa de dicho segundo valor para dicha porción correspondiente en dicha población de referencia;
 en donde la facilidad de conversión determina un tercer valor, que indica la probabilidad acumulativa de dicho primer valor de acuerdo con dichos primeros datos de referencia y un cuarto valor, que indica la probabilidad acumulativa de dicho segundo valor de acuerdo con dichos segundos datos de referencia, y en donde la unidad de visualización genera como la señal de salida una señal de salida que es indicativa de una función sustancialmente creciente monotónicamente de una diferencia entre el tercer y el cuarto valor.
2. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la primera parte es el hemisferio izquierdo del cerebro y la segunda parte es el hemisferio derecho del cerebro.
3. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el dispositivo de salida comprende una unidad de control para dicha unidad de visualización.
4. El aparato de acuerdo con la reivindicación 3, en donde en un estado operativo del aparato dicha unidad de control hace que dicha unidad de visualización muestre un icono que tiene un primer vértice que está determinado por el tercer valor y un segundo vértice que está determinado por el cuarto valor.
5. El aparato de acuerdo con la reivindicación 4, en donde en un estado operativo del aparato, dicha unidad de control hace que dicha unidad de visualización muestre una pluralidad de iconos que tienen un par respectivo de un primer vértice y un segundo vértice, cada par de vértices respectivos de cada icono está asociado con una porción respectiva de la primera parte del cerebro y su porción correspondiente de la segunda parte del cerebro, el primer vértice está determinado por el tercer valor para dicha porción y el segundo vértice está determinado por el cuarto valor para dicha porción.
6. El aparato de acuerdo con la reivindicación 4, en donde en un estado operativo del aparato, dicha unidad de control hace que dicha unidad de visualización muestre un rectángulo, con los primeros lados y los segundos lados transversales a dichos primeros lados, cuyos primeros lados se extienden sobre una trayectoria determinada por el tercer valor determinado por una primera porción de la primera parte del cerebro y el cuarto valor determinado por la porción correspondiente a dicha primera porción en la segunda parte del cerebro, cuyos segundos lados se extienden sobre una trayectoria determinada por el tercer valor determinado por una segunda porción de la primera parte del cerebro y el cuarto valor determinado para la porción correspondiente a dicha segunda porción en la segunda parte del cerebro,
7. El aparato de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el lado horizontal se extiende desde una primera coordenada a una segunda coordenada, la primera y la segunda coordenada respectivamente indican la más baja y la más alta del tercer valor VPL para dicha primera porción y el cuarto valor VPR para dicha porción correspondiente a la primera porción, y en donde el lado vertical se extiende desde una tercera coordenada a una cuarta coordenada, la tercera y la cuarta coordenada respectivamente indican la más baja y la más alta del tercer valor VPL para dicha segunda porción y la cuarto valor VPR para dicha porción correspondiente a la segunda porción.
8. El aparato de acuerdo con la reivindicación 3, en donde en un estado operativo del aparato, dicha unidad de control hace que dicha unidad de visualización muestre una imagen virtual del cerebro humano e indique en dicha porción con un color y/o brillo determinado por dicho tercer valor y dicha porción correspondiente con un color y/o brillo determinado por dicho cuarto valor.
9. El aparato de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en donde en un estado operativo del aparato, se obtiene al menos un par de valores de al menos un primer y un segundo par de un primer valor y un segundo valor, el primer y el segundo par de valores que se obtienen en puntos de tiempo mutuamente diferentes, en donde la

- 5 facilidad de conversión determina para cada uno de dichos puntos de tiempo mutuamente diferentes un par de un tercer valor y un cuarto valor asociado con el primer y el segundo par de valores obtenidos para dicho punto de tiempo mutuamente diferente, y en donde el dispositivo de salida genera una primera señal de salida accesible para humanos que es indicativa de una función sustancialmente creciente monotónicamente de una diferencia entre el tercer y el cuarto valor de dicho al menos un primer par del tercer y cuarto valor y un segunda señal de salida accesible para humanos que es indicativa de una función sustancialmente creciente monotónicamente de una diferencia entre el tercer y el cuarto valor de dicho al menos un segundo par del tercer y cuarto valor.
- 10 10. El aparato de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el dispositivo de salida genera de manera simultánea la primera señal de salida accesible para humanos y la segunda señal de salida accesible para humanos.
- 15 11. El aparato de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el dispositivo de salida genera secuencialmente la primera señal de salida accesible para humanos y la segunda señal de salida accesible para humanos en un orden correspondiente al orden en el tiempo en el que el primer y el segundo par de un primer valor y un segundo valor fueron obtenidos y separados por un intervalo de tiempo que es menor que el intervalo de tiempo entre dichos puntos de tiempo mutuamente diferentes.
- 20 12. Un sistema que comprende un aparato de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, y que comprende además uno o más de:  
 - un dispositivo de escaneo equipado con herramientas de análisis de imágenes para determinar el primer valor y el segundo valor; y  
 - una facilidad de almacenamiento para almacenar y proporcionar dichos primeros y dichos segundos datos de referencia.
- 25 13. Un método para ayudar a proporcionar un diagnóstico de una condición médica de un cerebro de mamífero, el cerebro tiene una primera y una parte derecha, el método incluye: recibir de un dispositivo de escaneo con funcionalidad de análisis de imagen al menos un par de valores determinados por la funcionalidad de análisis de imagen, y recibir de una facilidad de almacenamiento al menos un par de valores de referencia, al menos un par de valores que incluyen:  
 30 - un primer valor indicativo de una característica cerebral de una porción de la primera parte del cerebro de un punto en el tiempo;  
 - un segundo valor indicativo de una característica cerebral de una porción correspondiente de la parte derecha del cerebro para dicho punto en el tiempo;  
 el al menos un par de valores de referencia incluyen:  
 35 - primeros datos de referencia indicativos de una distribución acumulativa de dicho primer valor para dicha porción en una población de referencia; y  
 - segundos datos de referencia indicativos de una distribución acumulativa de dicho segundo valor para dicha porción correspondiente en dicha población de referencia;  
 40 - determinar un tercer valor, que indica la probabilidad acumulativa de dicho primer valor de acuerdo con dichos primeros datos de referencia y un cuarto valor, que indica la probabilidad acumulativa de dicho segundo valor de acuerdo con dichos segundos datos de referencia, y  
 - visualizar una señal de salida que es indicativa de una función creciente monotónicamente de una diferencia entre el tercer y el cuarto valor.
- 45 14. Un medio accesible por computadora que comprende un programa informático con instrucciones para hacer que una computadora programable ejecute cada una de las etapas del método de la reivindicación 13.

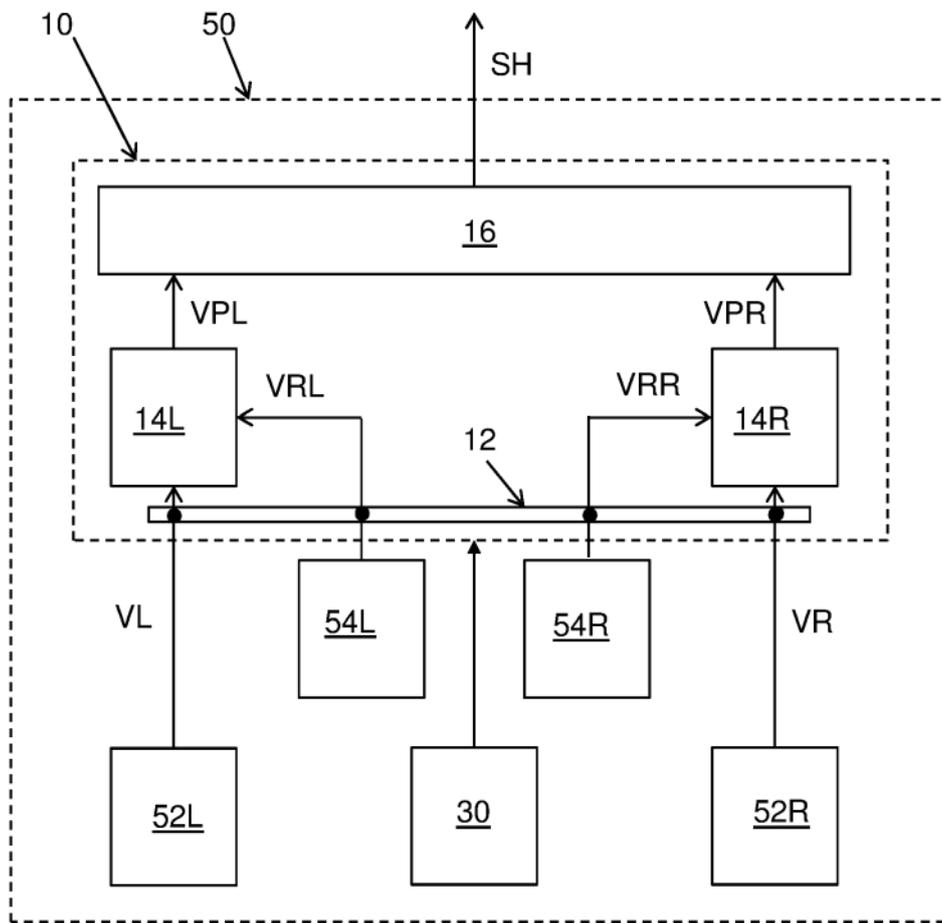


Figura 1

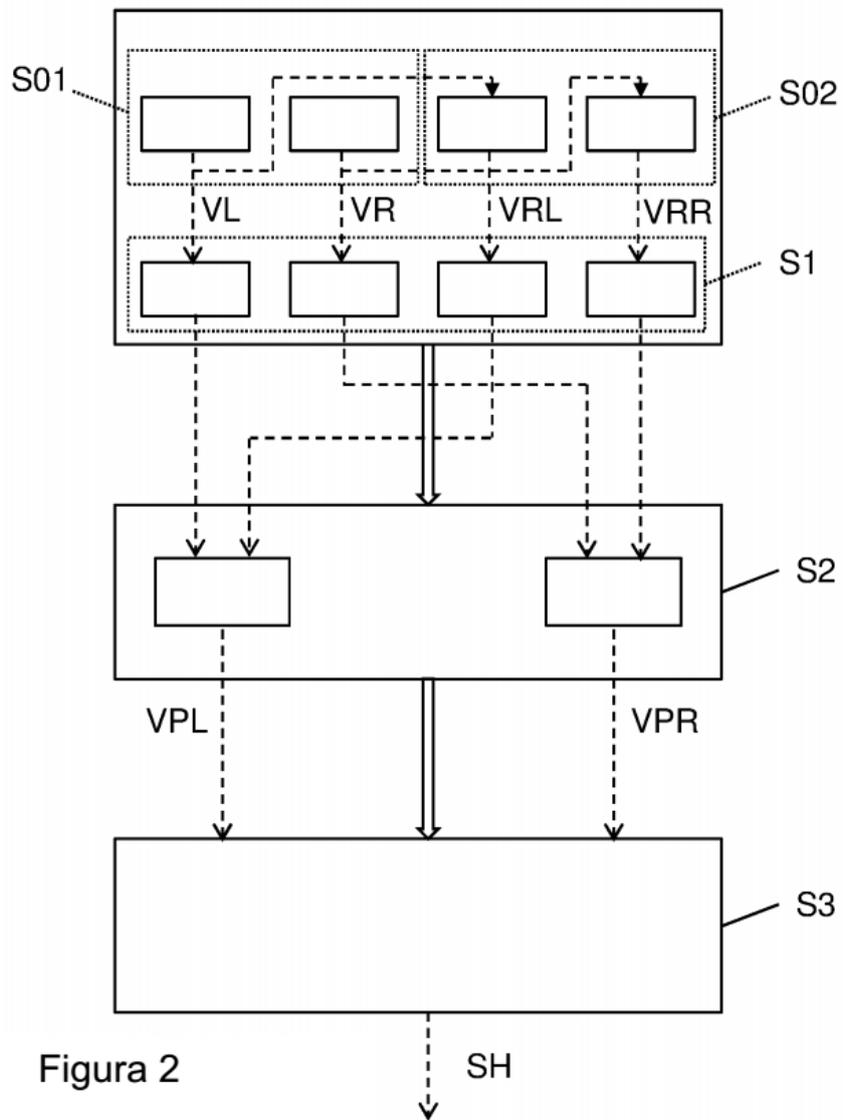


Figura 2

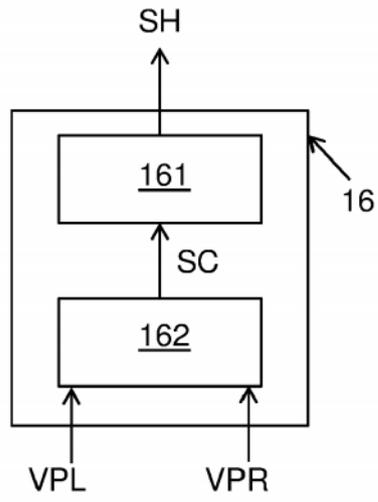


Figura 3

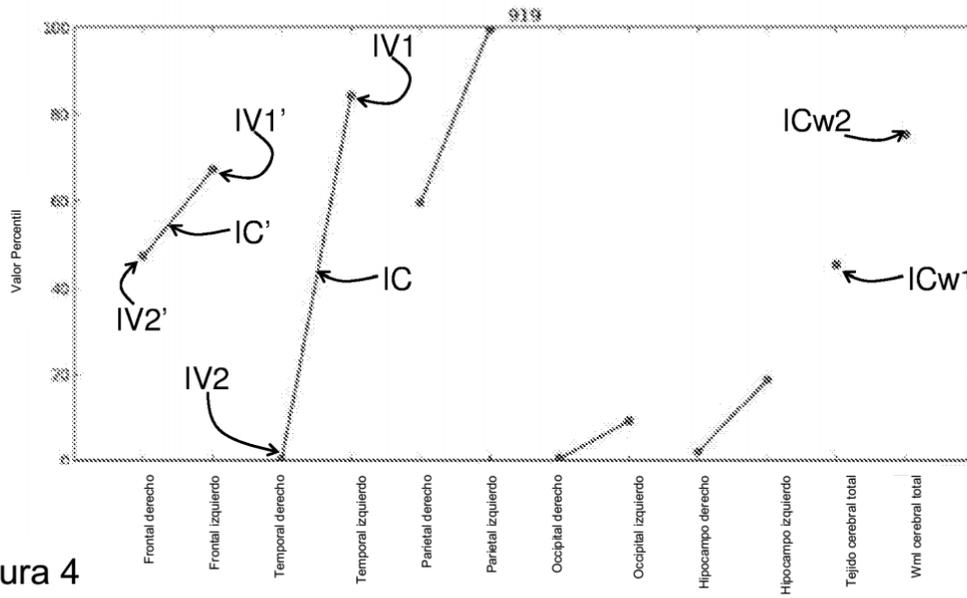


Figura 4

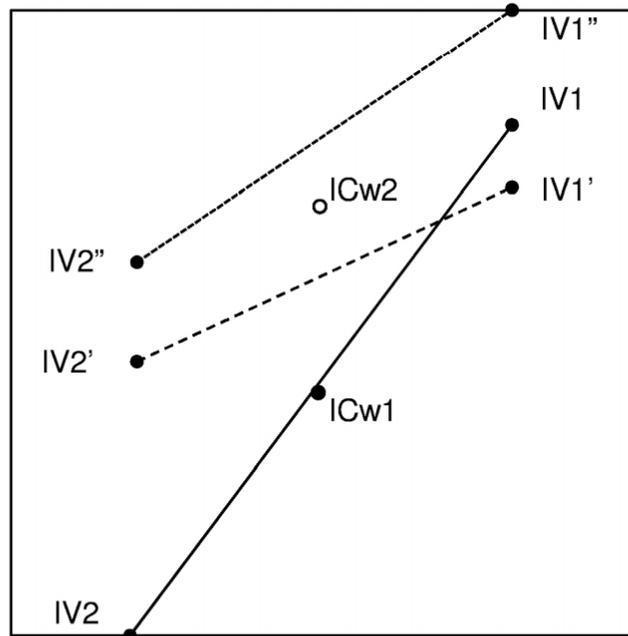


Figura 4A

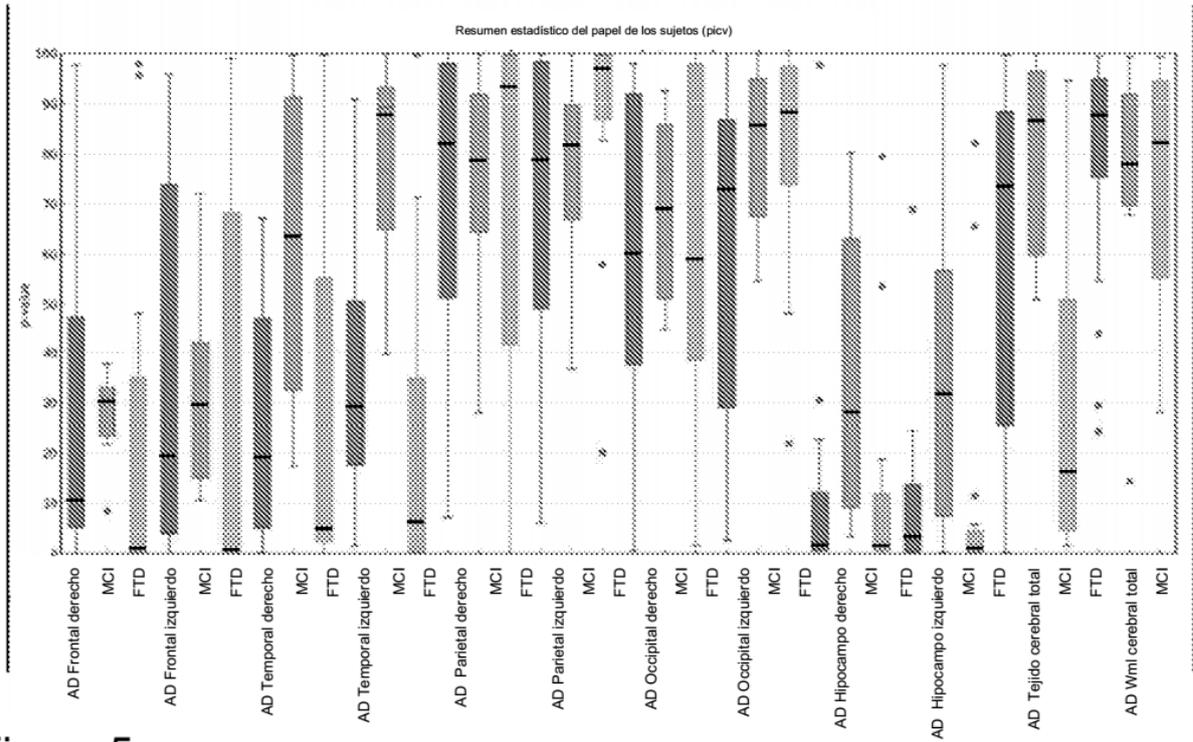


Figura 5

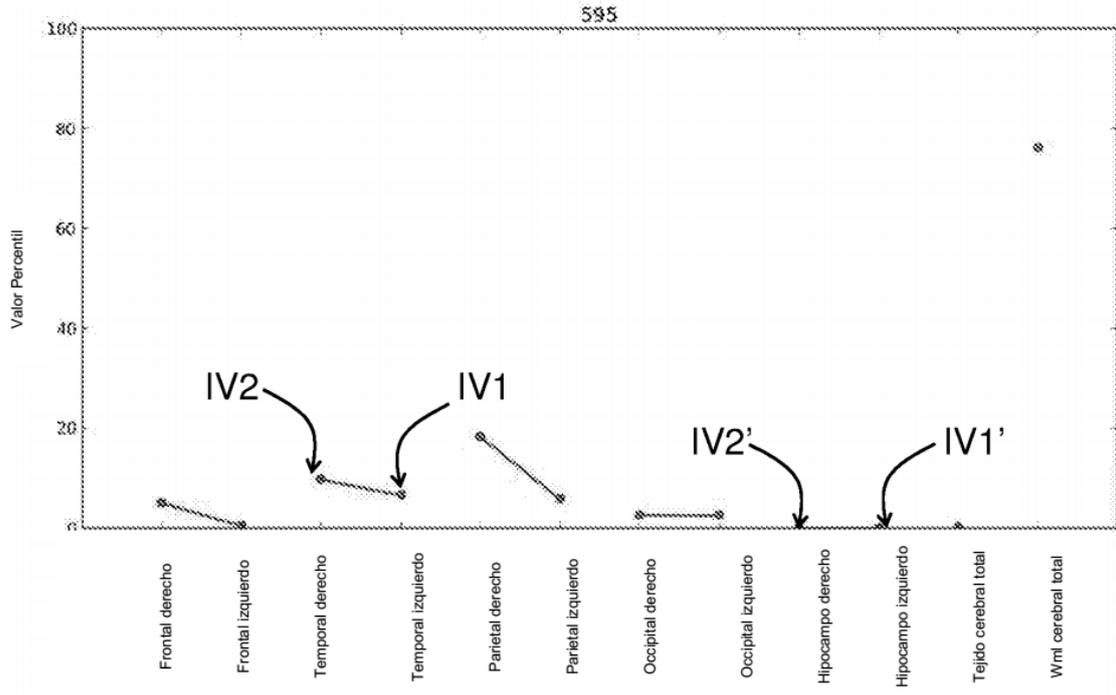


Figura 6

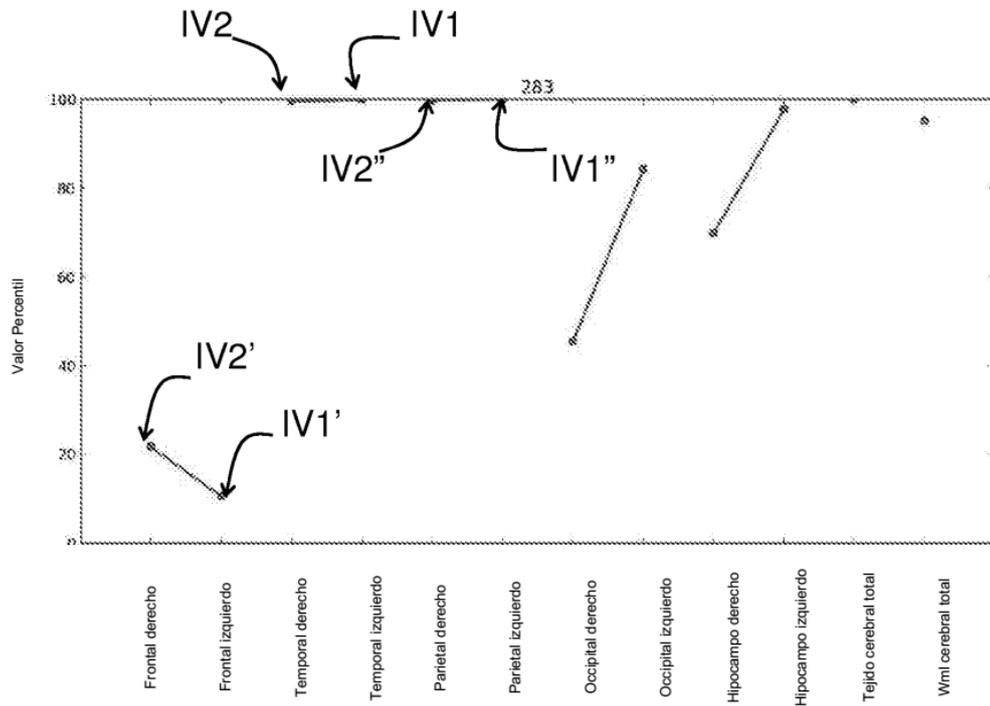


Figura 7

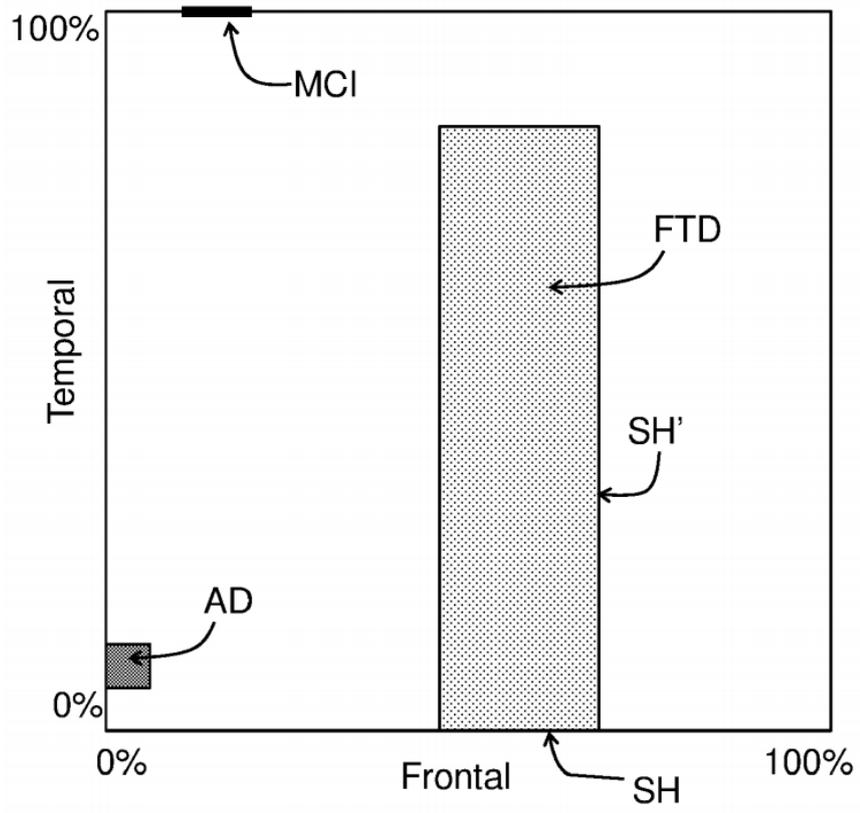


Figura 8



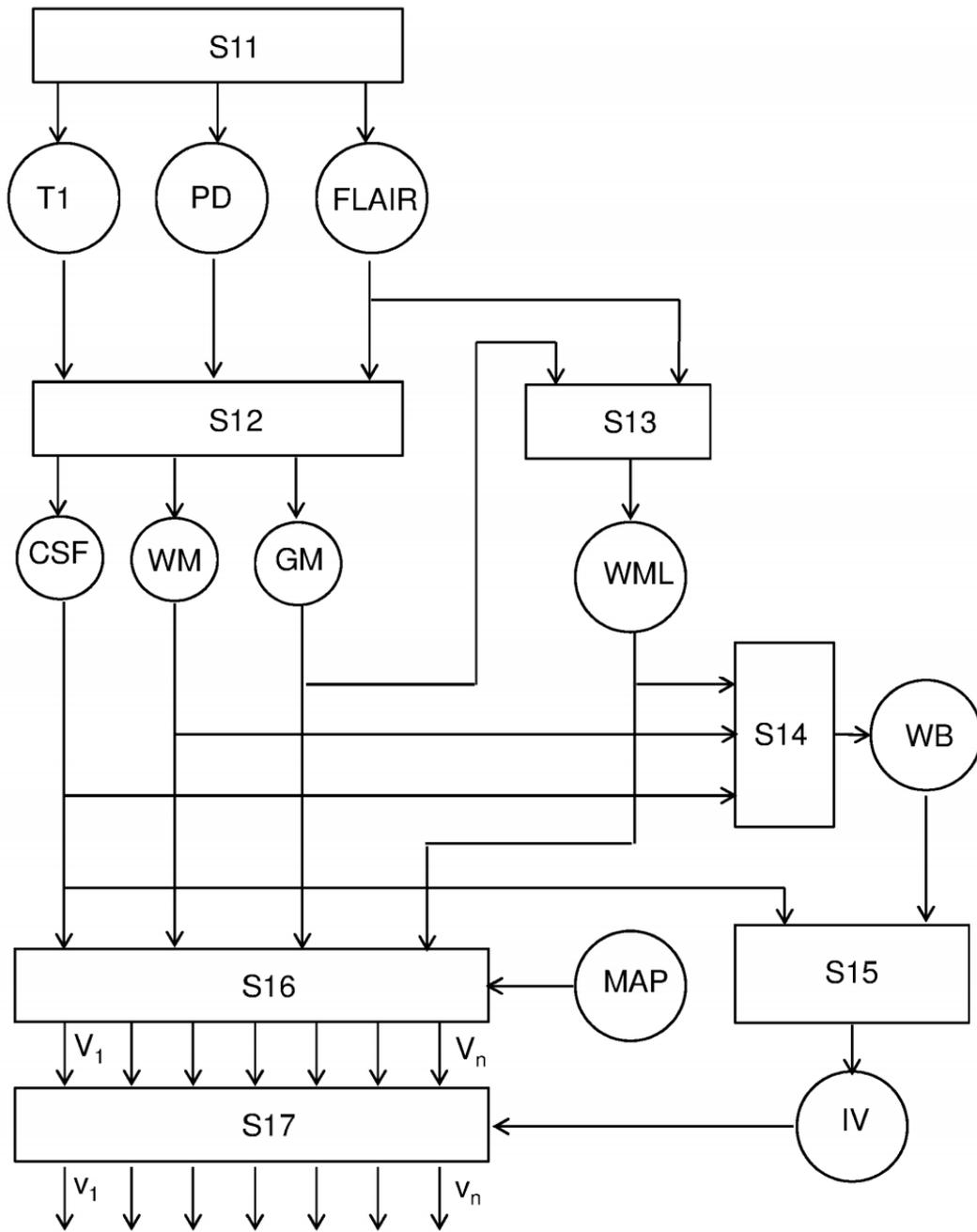


Figura 10