

CAPÍTULO 4. NEUROBIM-MS



VISIÓN GENERAL DEL SISTEMA

La imagen médica se ha convertido hoy día en uno de los más novedosos campos multidisciplinares en investigación traslacional dado el importante papel que juegan dentro del diagnóstico de diferentes patologías.

En esta tesis se define la arquitectura base de Cloud CEIB I+D, un sistema de gestión y extracción de conocimiento que permite la explotación de cualquier banco de imágenes médicas y la posterior transmisión de los informes estructurados que dan valor añadido a los sistemas de información sanitarios.

En este capítulo se define la arquitectura de NeuroBIM-MS, un sistema de gestión y extracción de conocimiento de imágenes de pacientes con esclerosis múltiple diagnosticada, basada en la implementación de una instancia del modelo general Cloud CEIB I+D.

NeuroBIM-MS pretende ofrecer a los sistemas de información sanitarios una serie de informes de valor añadido para el profesional facultativo, que entre otras permita mejorar la calidad de la información de la historia clínica electrónica de los pacientes.

NeuroBIM-MS está formado por cuatro módulos, que enumeramos a continuación: Sistema de información hospitalario, anonimizador/enrutador, gestor de ensayos clínicos y motor de conocimiento.

El primero de estos módulos, denominado NeuroBIM-MS HIS define la comunicación del sistema de información sanitario, demandante de servicios, con el resto del sistema. NeuroBIM-MS trabaja con el sistema de información sanitario de la Agencia Valenciana de Salud (AVS).

Los estudios de imagen de interés para NeuroBIM-MS existentes (pacientes diagnosticados o con sospechas de esclerosis múltiple) se obtienen principalmente mediante dos vías: directamente desde la modalidad o previa consulta al pacs de los estudios de pacientes que cumplen ciertos criterios a través de servicios web al HIS (en este caso concreto IRIS). En ambos casos la imagen es enviada al nodo enrutador-anonimizador para que continúe el flujo establecido.

De igual forma, a través de servicios web, NeuroBIM-MS HIS solicita a GEBID NeuroBIM-MS los informes de valor añadido que se hayan definido en el estudio para incorporarlos a la historia clínica del paciente.

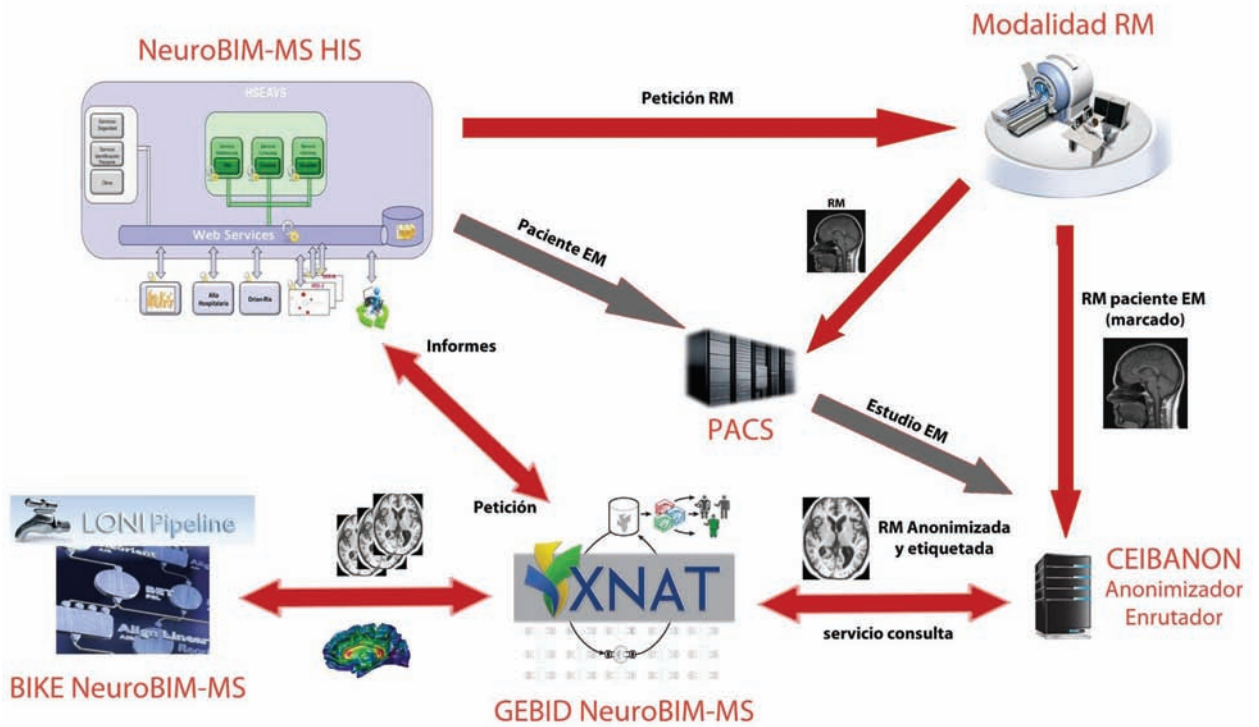


Fig. 4.1. Arquitectura general y flujos identificados en NeuroBIM-MS

El segundo de los módulos corresponde al sistema de enrutamiento y anonimización de imágenes (CEIBANON), que se encarga de recibir las imágenes de resonancia magnética desde la propia modalidad u otras fuentes (sistemas de almacenamiento y transmisión de imágenes (PACS), envíos de otros nodos DICOM, etc.) y dependiendo de si la imagen está marcada o no para su tratamiento, le agrega información de clasificación en tags privados y le aplica los algoritmos de anonimización programados, enrutando la imagen procesada hacia el gestor de ensayos clínicos (GEBID) NeuroBIM-MS.

El tercer módulo es el gestor de ensayos clínicos GEBID NeuroBIM-MS. Este módulo utiliza el gestor GEBID definido en el capítulo tres “Cloud CEIB I+D”.

Dentro de GEBID se ha creado un proyecto denominado NeuroBIM-MS que define el modelo de datos del ensayo clínico y almacena las imágenes procedentes de CEIBANON u otras fuentes etiquetadas para este proyecto. Además, GEBID NeuroBIM-MS dispone de una capa de servicios web que permite al sistema de información sanitaria (SISAN) obtener los informes generados del paciente (previa identificación interna).

El último módulo que define la arquitectura del sistema es BIKE NeuroBIM-MS. Este módulo se encarga de la extracción de conocimiento de las imágenes almacenadas en la plataforma de GEBID NeuroBIM-MS y de proporcionar a dicha plataforma los informes de valor añadido que posteriormente almacenará y servirá al SISAN.

BIKE NeuroBIM-MS está formado por dos submódulos: Postproceso y cuantificación. Ambos están basados en la arquitectura de BIKE-Postproceso y BIKE-Cuantificación respectivamente, personalizando sus funcionalidades a la imagen médica por RM Neuronal.

En los siguientes apartados se detallarán en profundidad cada uno de estos módulos.

NEUROBIM-MS HIS

El Sistema de Información SANitaria (SISAN) engloba a todos los sistemas que gestionan la información referente al área sanitaria, desde los sistemas clínicos que se encargan de la información clínica del paciente hasta los sistemas logísticos, que se encargan de gestionar los servicios administrativos necesarios para el desarrollo de la actividad clínica.

NeuroBIM-MS HIS define la comunicación del sistema de información sanitario, a través de la petición de servicios, con el resto del sistema. En el caso de esta implementación, NeuroBIM-MS HIS utiliza el módulo de informes radiológicos (RIS) del SISAN, ya que es en este sistema donde se gestiona la petición e informado de las pruebas de imagen. En nuestro caso concreto, el sistema de información radiológico utilizado ha sido Orion-RIS (Fuentes D., 2012), de la Agencia Valenciana de Salud.



Fig. 4.2. Proyecto Orion-RIS

La comunicación del sistema de información sanitario con NeuroBIM-MS se realiza en dos sentidos. Por una parte Orion RIS identifica los estudios que desea que formen parte de NeuroBIM-MS, y por otra parte, SISAN consulta el catálogo de servicios web disponibles para la recepción de informes de valor añadido generados a partir de los estudios enviados.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los estudios de imagen para NeuroBIM-MS existentes en el sistema de información sanitario (pacientes diagnosticados o con sospechas de esclerosis múltiple) se obtienen de dos vías: directamente desde la modalidad o previa consulta al pacs de los estudios de pacientes que cumplen ciertos criterios a través de servicios web al HIS (en este caso concreto IRIS). En ambos casos la imagen es enviada al nodo enrutador-anonimizador para que continúe el flujo establecido.

En el caso de obtención directa desde la modalidad, el facultativo selecciona en el sistema de información radiológico de la AVS, Orion RIS, el paciente al que desea realizar una prueba de imagen para completar el diagnóstico o para realizarle un control. Dicha selección se realiza mediante la identificación del paciente mediante el número SIP (que lo identifica dentro de la AVS) (Valenciana, G., 2006) y la generación de una petición de prueba de imagen por RM.

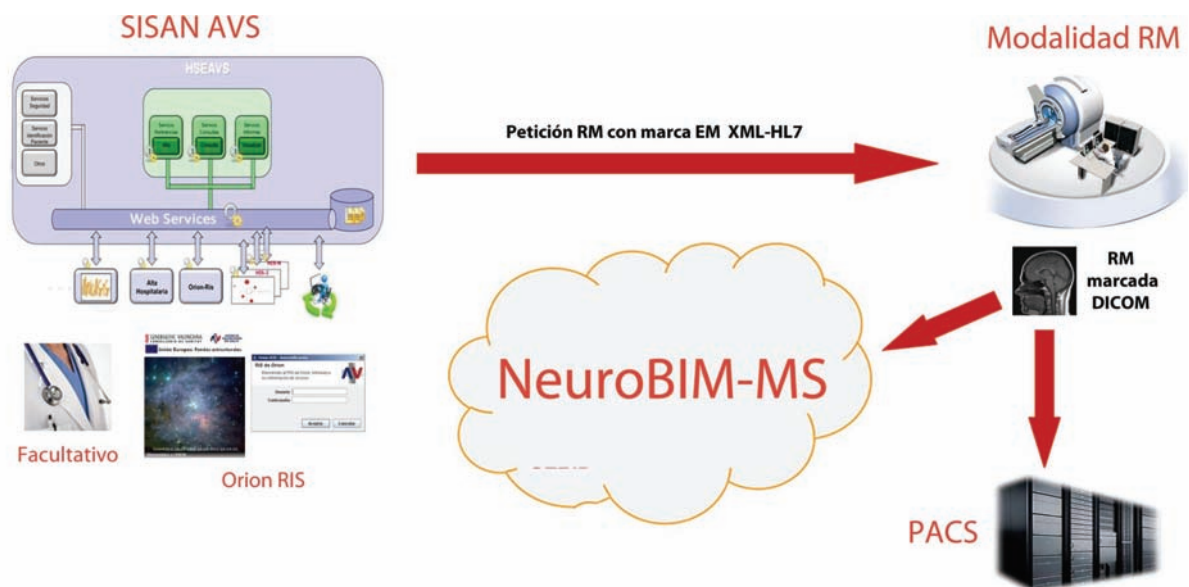


Fig. 4.3. Flujo de información por envío directo

Si el facultativo desea introducir este estudio a realizar del paciente en el sistema NeuroBIM-MS, “marca” una serie de campos clave para que, una vez realizada la prueba, el sistema identifique qué RM debe de enviar al gestor a través del módulo de anonimización y cuáles no.

Esta marca se realiza rellenando uno de los campos de la cita (diagnóstico preliminar, peticionario especial, etc.) e incorporando (en el caso de que no sea un campo estándar) esta información con el resto de campos obligatorios (identificación del paciente, técnica, etc.) al mensaje que Orion RIS envía a la lista de trabajo de la modalidad a través de mensajería XML-HL7 (Oliver, S. R. et al., 2006). Una vez que la modalidad ha recibido en su lista de trabajo esta información la almacena en las cabeceras DICOM establecidas y cuando se termina de generar la imagen por RM se envía a todos los nodos establecidos en su configuración (PACS y CEIBANON).

En el caso que la selección se realice mediante consulta previa al PACS, el sistema de información sanitario utiliza una serie de servicios web que permiten la extracción del HIS de pacientes que cumplen una serie de requisitos (diagnóstico preliminar, definitivo, edad, sexo, etc.).

Una vez obtenida una colección de pacientes identificados mediante el número SIP que cumplen los criterios establecidos, se identifican los episodios de los mismos que generaron estudios de imagen, enviándole una petición al sistema PACS que retorna la lista de estudios RM en formato DICOM.

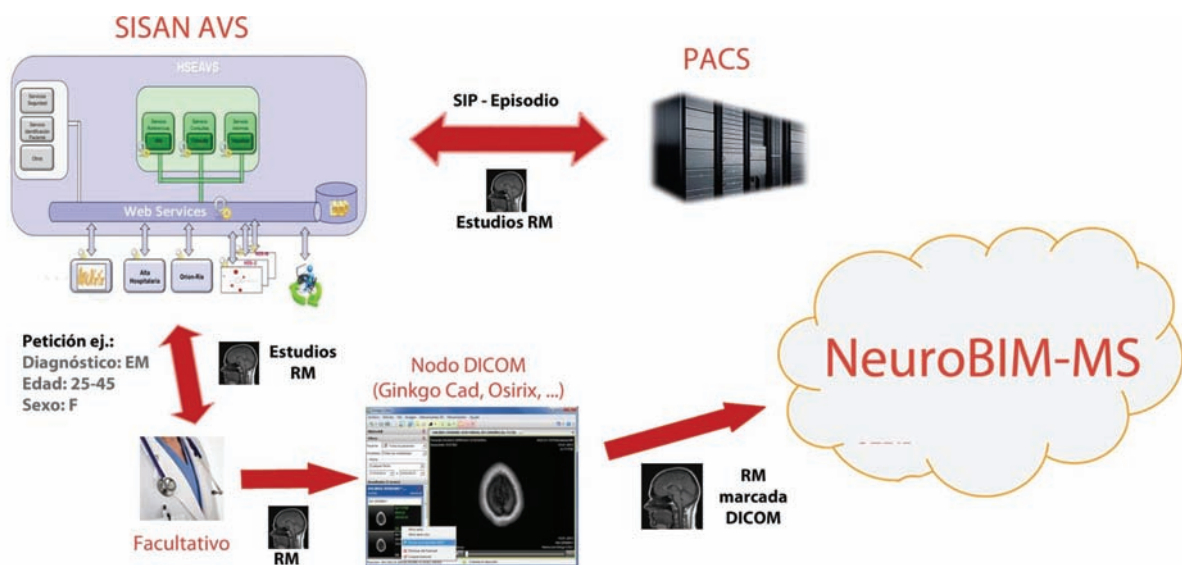


Fig. 4.4. Flujo de información por envío a través de consulta al PACS

Una vez que el facultativo ha recibido estos estudios y los almacena en su sistema local, debe seleccionar qué estudios desea enviar a NeuroBIM-MS. Para la visualización, enriquecimiento las cabeceras DICOM (inclusión de más información en cabeceras específicas) y procediendo al envío de estos estudios a NeuroBIM-MS, el facultativo puede utilizar cualquier visor de imágenes compatible DICOM como por ejemplo Ginkgo CAD (MetaEmotions H., 2013) u Osirix (Amanullah, A. et al., 2012).

Mediante estas aplicaciones, open source, el facultativo puede decidir qué series de los estudios son de interés para el proyecto y enviarlas al sistema NeuroBIM-MS.

En los siguientes apartados, se detallará el flujo que sigue la imagen tras seleccionarse y enviarse al sistema de enrutamiento y anonimización.

INCLUSIÓN DE INFORMES EN LA HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE

Una vez que los estudios de pacientes son incorporados al proyecto NeuroBIM-MS, el resto del flujo de información, que se detallará más adelante, postprocesa la imagen, extrae biomarcadores de interés y como resultado final genera una serie de informes de valor añadido para el estudio de la esclerosis múltiple y que el facultativo puede utilizar a la hora de diagnosticar la enfermedad, incluyéndose dichos informes en la historia clínica electrónica del paciente.

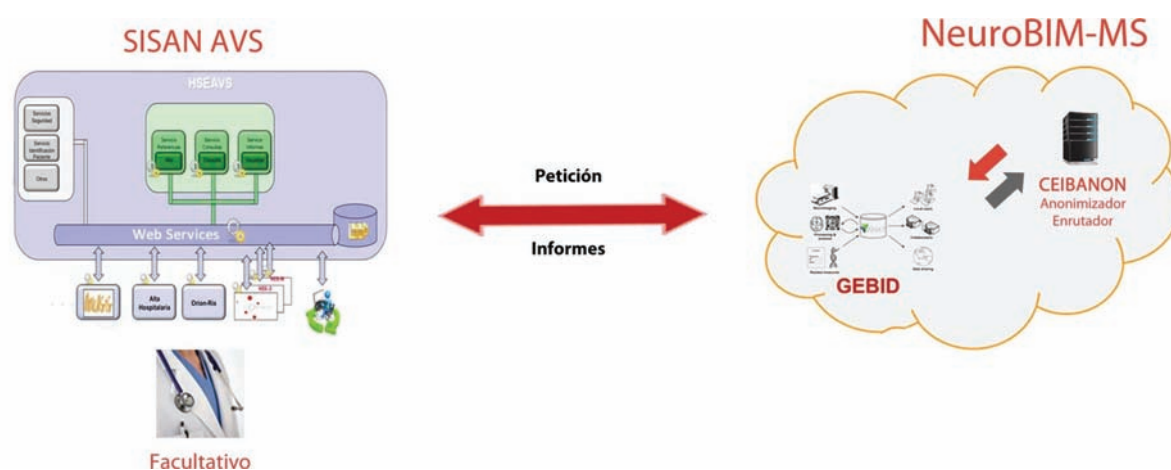


Fig. 4.5. Flujo de información para la inclusión de los informes de valor añadido en la historia clínica del paciente

NeuroBIM-MS HIS dispone de un módulo que permite, a través de servicios web, comunicarse con el gestor de ensayos clínicos GEBID NeuroBIM-MS y recuperar dichos informes. En este caso, y al estar la información anonimizada en el gestor de ensayos clínicos el proceso no es inmediato, ya que precisa traducir previamente las peticiones con la información de desanonimización almacenada en el sistema CEIBANON.

El facultativo, una vez incorporado los informes de valor añadido a la historia clínica electrónica del paciente, puede consultar dichos informes y utilizarlos en el resto del proceso asistencial.

SISTEMA DE ENRUTAMIENTO Y ANONIMIZACIÓN CEIBANON

Las imágenes médicas en formato DICOM almacenan además de la imagen, información que identifica al paciente, por lo que para poder cumplir la ley de protección de datos, toda imagen suministrada al proyecto NeuroBIM-MS proveniente de cualquiera de las fuentes vistas hasta ahora debe ofrecerse de forma anonimizada, preservando en todo momento el anonimato del paciente.

Recordemos que, como hemos visto anteriormente, la fuente de los estudios es el SISAN por lo que la imagen no está anonimizada. Para realizar este proceso, NeuroBIM-MS implementa una instancia de CEIBANON, definido en Cloud CEIB I+D.

La función de CEIBANON dentro de NeuroBIM-MS es doble: enrutamiento y anonimización.

Dado que el sistema gestor de ensayos clínicos no está ubicado en la misma red que las modalidades ni en la misma red que el HIS, para tener un mayor control de seguridad, CEIBANON realiza funciones de enrutador de la información, enviando los estudios procesados hacia el gestor de ensayos clínicos. Dicha comunicación se realiza mediante los protocolos estándar definidos en el protocolo DICOM.

La función de anonimización o en este caso de-identificación implementada permite realizar un procesamiento de las cabeceras de texto DICOM (Avrin, D., 2008) de los estudios recibidos, rellenando algunos tags específicos con información de interés para el gestor de ensayos clínicos, destino final de los estudios.

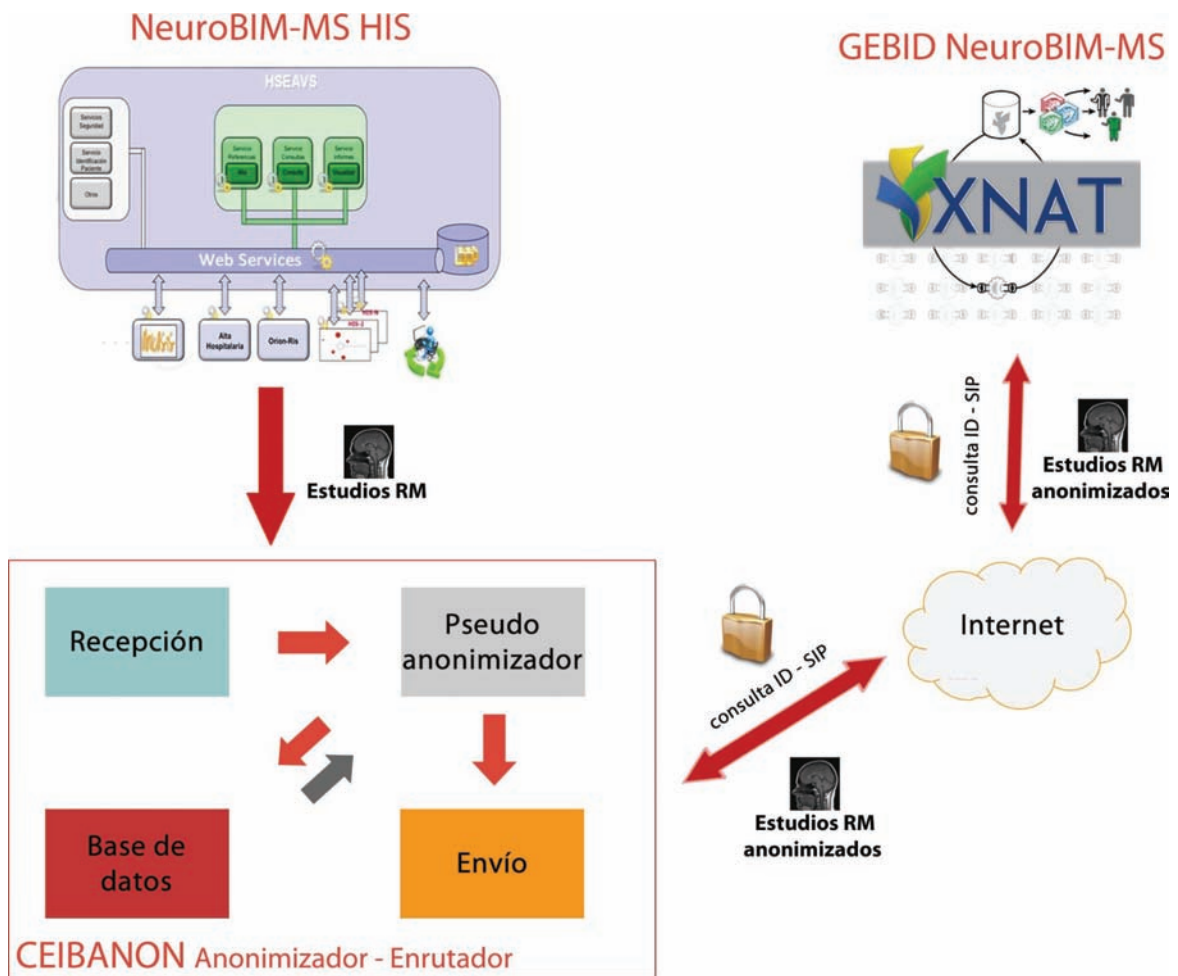


Fig. 4.6. Arquitectura de CEIBANON dentro del proyecto NeuroBIM-MS

Técnicamente CEIBANON se ha desarrollado a partir de una instancia del Clinical Trial Processor (CTP) (Rodríguez D. et al., 2010), una herramienta open source desarrollada en el proyecto RSNA MIRC (Tchoyoson Lim, C. C., 2003) desplegada en un servidor Linux Debian con 4 procesadores y 2 GB de RAM dedicada y alojada en la infraestructura virtualizada Vmware de servidores del Hospital Universitario San Juan de Alicante.

CEIBANON se encuentra dentro de la red Arterias y por lo tanto tiene visibilidad con las modalidades y con los HIS corporativos de la AVS. Además está configurado para tener visibilidad con el GEBID NeuroBIM-MS, ubicado en la red GVA dentro del Centro de Investigación Príncipe Felipe.

CEIBANON está basado en tecnología java y permite desplegar diferentes aplicaciones en forma de servicios de importación, exportación, almacenamiento y procesamiento. Dentro de este último bloque de servicios de procesamiento se permite la configuración vía script de algoritmos de de-identificación de ficheros DICOM.

Debido a que, como hemos comentado en apartados anteriores, es necesario guardar las transformaciones realizadas en el proceso de anonimización para su posterior consulta a la hora de donar los informes de valor añadido, CEIBANON no realiza una de-identificación completa (eliminación total de la información del tag DICOM), sino que realiza una pseudoanonimización del tag reemplazando su contenido por una identificación única.

A través de servicios web seguros, CEIBANON es capaz de devolver el identificador del paciente (SIP) a partir de un identificador único almacenado en el tag (0010,0020) "Patient ID".

En la siguiente figura se muestra la configuración base de CEIBANON dentro del proyecto NeuroBIM-MS.

```

<Configuration>
  <Server port="80" />
  <Pipeline name="NeuroBIM-MS">
    <ImportService
      name="Receptor DICOM"
      class="org.rsna.ctp.stdstages.DicomImportService"
      root="test/roots/client/dicom-import"
      port="1104"
      quarantine="test/quarantines/client/dicom-import" />
    <DicomAnonymizer
      name="Anonimizador"
      class="org.rsna.ctp.stdstages.DicomAnonymizer"
      root="test/roots/client/dicom-anonymizer"
      lookupTable="scripts/lookup-table.properties"
      script="scripts/dicom-anonymizer-neurobim-ms.properties"
      quarantine="test/quarantines/client/dicom-anonymizer" />
    <IDMap
      name="BD Transformaciones"
      class="org.rsna.ctp.stdstages.IDMap"
      root="test/roots/client/idmap-neurobim-ms" />
    <DicomExportService
      name="Exporta DICOM a GEBID_PRE"
      class="org.rsna.ctp.stdstages.DicomExportService"
      root="test/roots/client/GEBID_PRE"
      url="dicom://XNAT:XNAT@ceibtest.bioinfo.cipf.es:8105"
      quarantine="test/quarantines/client/dicom-export" />
    <DicomExportService
      name="Exporta DICOM a GEBID_PRO"
      class="org.rsna.ctp.stdstages.DicomExportService"
      root="test/roots/client/GEBID_PRO"
      url="dicom://XNAT:XNAT@ceib.bioinfo.cipf.es:8104"
      quarantine="test/quarantines/client/dicom-export" />
  </Pipeline>
</Configuration>

```

Fig. 4.7. Archivo config.xml de la instancia CEIBANON (CTP)

El servicio de importación de datos “Receptor DICOM” se encarga de recepcionar por el puerto 1104 los estudios enviados por el SISAN (de manera directa o indirecta). Una vez que se han recibido estos datos, el sistema pasa a la fase de anonimización, donde se aplican las transformaciones establecidas en los ficheros de configuración `scripts/dicom-anonimizer-neurobim-ms.properties` y `scripts/lookup-table.properties`.

A continuación, la fase de “BD Transformaciones”, almacena las transformaciones realizadas en los campos de identificación más importantes (PatientID, AccessionNumber, etc.). Estas transformaciones se almacenan en formato de objetos java que más tarde, a través del servicio IDMap (sólo accesible para usuarios administradores) podrán ser consultados y devueltos como respuesta a las peticiones del servicio web que ofrece CEIBANON a GEBID NeuroBIM-MS.

Una vez que ya se tiene el objeto anonimizado, CEIBANON utiliza los servicios de exportación de estudios para enviar las imágenes al entorno de pruebas “Exporta DICOM a GEBID_PRE” o al entorno de producción “Exporta DICOM a GEBID_PRO”.

GESTOR DE ENSAYO CLÍNICO GEBID NEUROBIM-MS

Dentro del proyecto NeuroBIM-MS se gestionan multitud de datos e imágenes por lo que se hace necesario dotar al sistema de un gestor que permita organizar, publicar y compartir toda esta información.

A este módulo se le ha denominado GEBID NeuroBIM-MS y se ha construido mediante la inclusión de un proyecto propio dentro de la plataforma GEBID definida en capítulos anteriores dentro del sistema general Cloud CEIB I+D, basada a su vez en una instancia personalizada de XNAT (eXtensible Neuroimaging Archive Toolkit), una herramienta opensource desarrollada por el Grupo de Investigación en Neuroinformática de la Universidad de Washington (Marcus et al., 2006-2007).

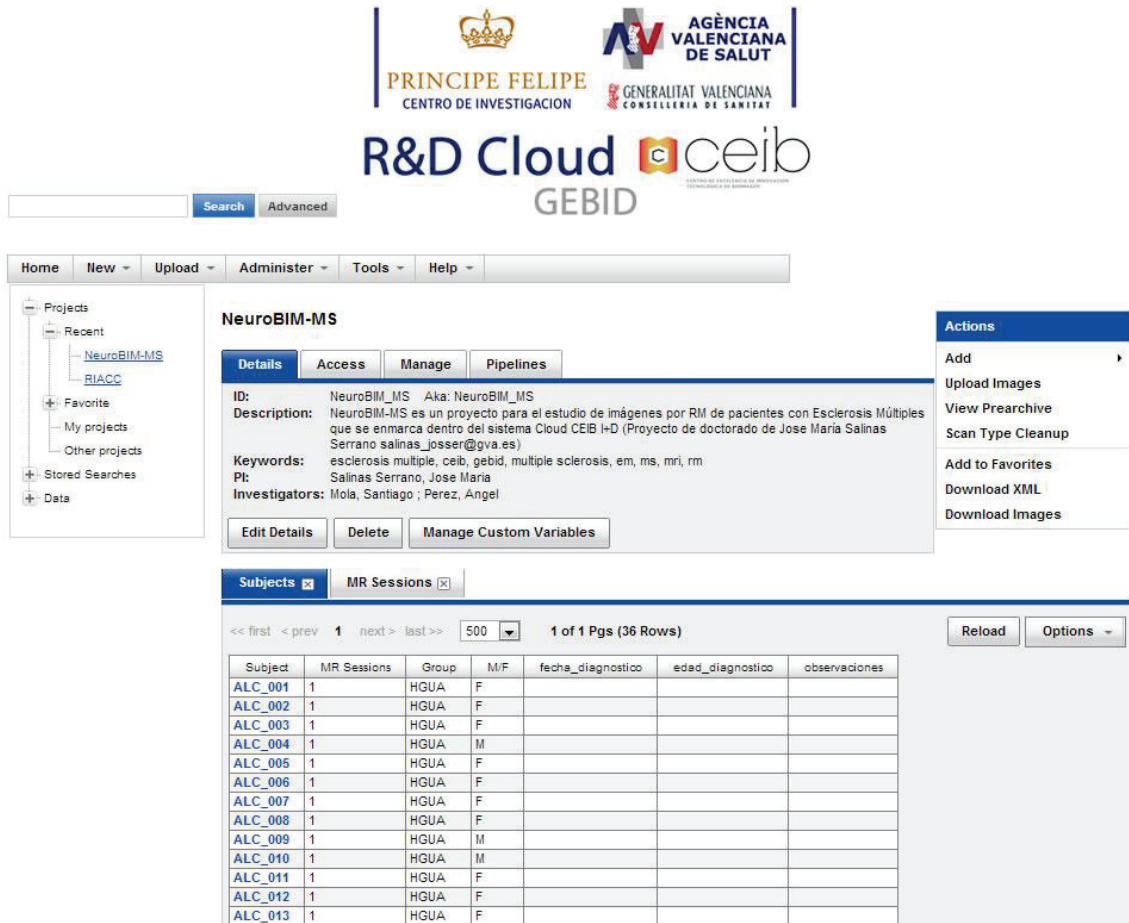


Fig. 4.8. Proyecto GEBID NeuroBIM-MS

Esta plataforma facilita la gestión común de los proyectos vía web, controla la productividad y la realización de tareas de control de calidad sobre las imágenes y los datos que se envían al proyecto NeuroBIM-MS desde CEIBANON.

Una vez que la información llega a GEBID pasa por un circuito de calidad que conforman un flujo lógico de estados: Recepción y prearchivo, clasificación, validación, archivo, postprocesado básico y publicación.

Cada una de estas fases implica una serie de acciones adicionales, algunas de ellas semi automatizadas como el caso de la recepción y clasificación (analizando la información incorporada por CEIBANON a las cabeceras DICOM del estudio a la hora del envío) y tareas de postproceso básico (por ejemplo, la generación automática de ficheros en formato NIFTI para facilitar el postproceso), y otros que requieren la actuación de profesionales expertos (con rol de administradores de sistema), como la validación (para asegurar la calidad de las imágenes recibidas), publicación y gestión de permisos.

MODELO DE DATOS NEUROBIM-MS

Dentro del proyecto GEBID NeuroBIM-MS se ha definido un modelo escalable de datos que permite almacenar la información básica del paciente y de los estudios de RM incorporados .

Para modelar la información del paciente se habilitan los siguientes campos:

- **Identificador de paciente.** Valor alfanumérico que permite identificar al sujeto de manera única dentro del gestor. Este identificador viene asignado de antemano por CEIBANON, ya que es el dato que genera en el proceso de anonimización para preservar la privacidad del paciente real.
- **Grupo.** Este campo permite al profesional clasificar los sujetos provenientes de diferentes fuentes (hospital, grado, etc.).
- **Sexo.** Identifica el sexo del paciente: M para masculino, F para femenino y U para casos en los que no se conozca (fuentes anonimizadas a gran nivel).
- **Fecha de diagnóstico.** Fecha en la que se diagnosticó por primera vez la enfermedad de esclerosis múltiple al paciente. Nulo en el caso de no conocerse o de tratarse de un sujeto de sospecha.
- **Edad de diagnóstico.** Edad del paciente en la fecha de diagnóstico.
- **Observaciones.** Un campo de texto en el que el profesional puede anotar los comentarios que desee sobre ese paciente en el estudio.

Cada paciente o sujeto puede incorporar una serie de sesiones de imagen. Cada sesión se compone de un conjunto de series que a su vez contienen las imágenes médicas por RM en formato DICOM. La entidad sesión dentro del gestor equivale a la entidad estudio dentro del SISAN.

Para modelar la información de estas sesiones se habilitan los siguientes campos (Rovira, A. et al., 2010) :

- **Identificación de sesión.** Valor alfanumérico que permite identificar de manera única la sesión dentro del gestor.
- **Fecha.** Este campo permite conocer la fecha de realización del estudio.
- **Sujeto-Grupo.** Identifica el sujeto y la agrupación a la que pertenece la sesión.
- **Volumen de sustancia blanca en T1.** Almacena el cálculo obtenido del volumen en cc de la sustancia blanca en la secuencia de T1.
- **Volumen de sustancia gris en T1.** Almacena el cálculo obtenido del volumen en cc de la sustancia gris en la secuencia de T1.
- **Volumen de carga lesional DP-T2.** Almacena el cálculo obtenido del volumen en cc de la carga lesional de sustancia blanca en la secuencia de DP-T2.
- **Número total de lesiones en DP-T2.** Almacena el número total de lesiones calculadas en la secuencia DP-T2.
- **Forma de lesiones en DP-T2.** Describe brevemente la forma general que tienen las lesiones detectadas.
- **Número de lesiones periventriculares en DP-T2.** Almacena el número de lesiones calculadas en la secuencia DP-T2 con la localización periventricular.
- **Número de lesiones yuxtacorticales en DP-T2.** Almacena el número de lesiones calculadas en la secuencia DP-T2 con la localización yuxtacortical.
- **Número de lesiones infratentoriales en DP-T2.** Almacena el número de lesiones calculadas en la secuencia DP-T2 con la localización infratentorial.
- **Número de lesiones en cuerpo calloso en DP-T2.** Almacena el número de lesiones calculadas en la secuencia DP-T2 con la localización en el cuerpo calloso.

- **Volumen de carga lesional T1-Gd.** Almacena el cálculo obtenido del volumen en cc de la carga lesional de sustancia blanca en la secuencia T1 con contraste de gadolinio.
- **Número de lesiones en T1-Gd.** Almacena el número de lesiones calculadas en la secuencia T1 con contraste de gadolinio.
- **BPF.** Almacena el parámetro BPF (brain parenchymal volume) que indica la relación entre la sustancia blanca (más la carga lesional) y sustancia gris con el resto del volumen intracraneal (Rudick, R. A et al., 1999).

Además del modelo particular de datos para pacientes y sesiones, el proyecto GEBID NeuroBIM-MS incorpora para cada sesión una estructura de carpetas que almacena de manera organizada los archivos físicos.

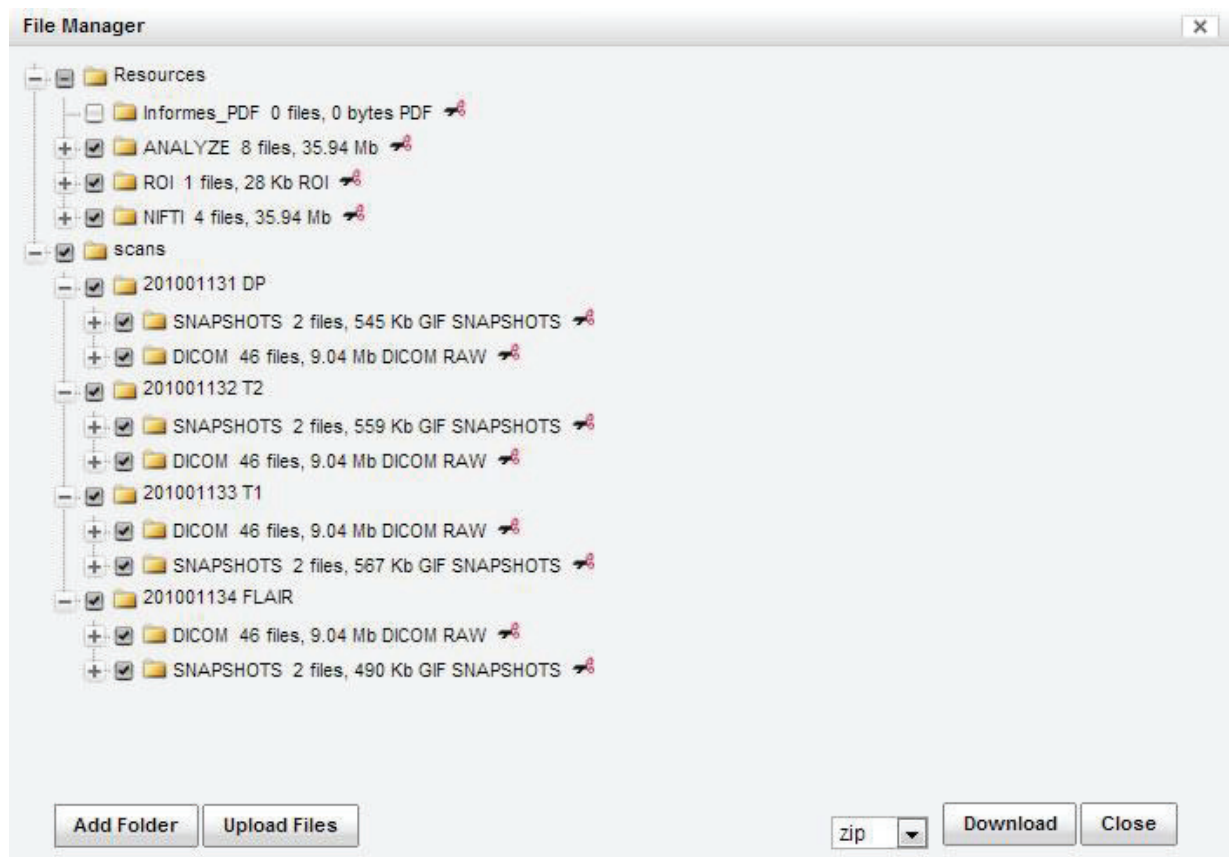


Fig. 4.9. Modelo de organización de carpetas en la entidad sesión

Cada sesión dispone de dos carpetas base: Resources y scans.

Resources almacena los archivos de postprocesado que se van generando (formato nifti, analyze, ficheros específicos, etc.) así como los informes en formato PDF que se obtienen de terceras aplicaciones.

En la carpeta Scans se almacena la información procesada tras su recepción desde CEIBANON en formato DICOM organizada por series. Cada serie dispone de una carpeta DICOM con las imágenes y otra carpeta SNAPSHOTS con el recurso miniatura que se muestra en la interfaz web.

SERVICIOS WEB

GEBID implementa una capa de servicios web que permite recuperar cualquier tipo de información a nivel de proyecto, paciente, estudio, recurso, etc.

Mediante esta capa de servicios web y utilizando el cliente XNATRestClient ([Schwartz, Y. et al., 2012](#)) de una manera sencilla podemos, a través de identificación a nivel de usuario y contraseña, obtener una serie de ficheros en formato de intercambio XML, CSV con los recursos deseados para su descarga.

Con estos servicios, y previa consulta a CEIBANON para seleccionar el identificador del paciente objetivo dentro de GEBID, SISAN puede recuperar los informes generados por el postproceso de los estudios que se enviaron al sistema y así poder incorporarlos a la historia clínica del paciente.

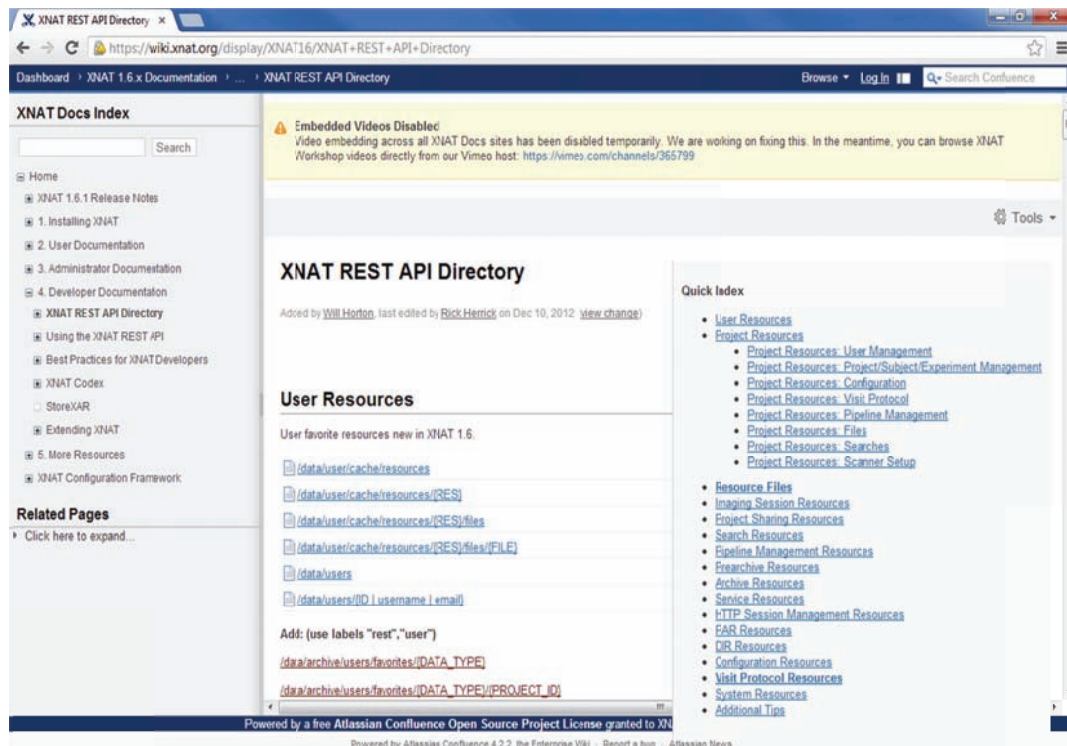


Fig. 4.10. Portal de documentación del REST API de XNAT

Toda la interfaz, manuales y descripción de servicios, métodos y descargas se detalla en la documentación online de XNAT en:

<https://wiki.xnat.org/display/XNAT16/Using+the+XNAT+REST+API>
<https://wiki.xnat.org/display/XNAT16/XNAT+REST+API+Directory>

BIKE NEUROBIM-MS

Siguiendo la arquitectura modelo de Cloud CEIB I+D, el subsistema BIKE NeuroBIM-MS (dentro de la suite BIKE) representa el módulo encargado de la extracción de conocimiento de las imágenes almacenadas en la plataforma de GEBID NeuroBIM-MS y además proporciona a dicha plataforma los informes de valor añadido que posteriormente almacenará y servirá al SISAN.

BIKE NeuroBIM-MS está formado por dos submódulos: Postproceso y cuantificación. Ambos están basados en la arquitectura de BIKE-Postproceso y BIKE-Cuantificación respectivamente, definida en el sistema general Cloud CEIB I+D, personalizando sus funcionalidades a la neuroimagen.

A continuación detallamos el desarrollo de cada uno de ellos.

BIKE-POSTPROCESO

El procesado digital de los datos obtenidos por resonancia magnética es un campo de estudio en continua expansión ya que permite extraer una información complementaria de valor añadido a la simple observación de las imágenes en los dispositivos de visionado de los servicios de radiología y que ayuda de manera significativa al facultativo a la hora de diagnosticar enfermedades.

BIKE-Postproceso aporta al sistema NeuroBIM-MS una serie de servicios basados en herramientas y librerías gráficas open source que ayudarán a realizar el postprocesado de la neuroimagen. Dichas herramientas se pueden utilizar de manera directa o bien agrupada secuencialmente a través de la aplicación de gestión de flujo de procesos que se incorpora.

La arquitectura de sistema de BIKE-Postproceso se detalla en el capítulo tres de esta tesis, centrando la operativa de uso en la suite de postproceso FSL ([Jenkinson M. et al., 2012](#)).

Para la ejecución de procesos, el ingeniero de visión dispone de este servicio en entorno de preproducción para testear nuevas herramientas y funcionalidades así como un entorno de producción para ejecutar de manera manual (vía scripting) tareas de postprocesado de neuroimagen.

BIKE-CUANTIFICACIÓN

En los últimos años se ha demostrado que los biomarcadores de imagen ofrecen una información complementaria muy útil al diagnóstico radiológico tradicional para establecer la presencia de una alteración o lesión; medir su situación biológica; definir su historia natural y progreso; estratificar las anomalías en fenotipos y evaluar los efectos de un tratamiento.

Siguiendo la arquitectura definida en Cloud CEIB I+D dentro del capítulo tres, BIKE-Cuantificador proporciona todas las herramientas necesarias para poder llevar a cabo de manera efectiva todos los procesos necesarios en la generación de biomarcadores relacionados con la enfermedad que se estudia en NeuroBIM-MS, la esclerosis múltiple.

Para la adquisición de imágenes, BIKE-Cuantificador utiliza como fuente principal el sistema gestor de ensayos clínicos GEBID NeuroBIM-MS. Los procesos de estandarización e indicadores de calidad analizados en el proceso de carga en el gestor de ensayos aseguran que las imágenes recibidas cumplen los criterios necesarios para su uso a la hora de cuantificar el biomarcador estudiado.

Para el procesado, análisis y modelado de la señal de las imágenes, BIKE-Cuantificador utiliza el gestor de procesos definido en BIKE-Postproceso para construir los flujos de postproceso necesarios para extraer la información cuantitativa / cualitativa necesaria de las imágenes.

Estos resultados cuantitativos obtenidos retornan al gestor de ensayos clínicos donde se incluyen en el modelo de datos definido para el proyecto NeuroBIM-MS.

En el capítulo cinco, “Caso de uso con NeuroBIM-MS”, se detallarán los biomarcadores que ofrece este módulo.

CONCLUSIONES

En este capítulo se ha definido la arquitectura de NeuroBIM-MS, un sistema de gestión y extracción de conocimiento de imágenes de pacientes con esclerosis múltiple diagnosticada, basada en la implementación de una instancia del modelo general Cloud CEIB I+D.

El objetivo principal de NeuroBIM-MS es ofrecer a los sistemas de información sanitarios una serie de informes de valor añadido para el profesional facultativo que permitan mejorar la calidad de la información de la historia clínica electrónica de este tipo de pacientes.

En el primer apartado se ha definido la arquitectura general de NeuroBIM-MS, dando una visión global de la interacción de cada uno de sus módulos.

En el segundo apartado se analiza el papel del sistema de información sanitario dentro del sistema. Tomando como ejemplo los sistemas de información de la Agencia Valenciana de Salud, se describe la interacción de estos con NeuroBIM-MS.

En el tercer apartado se define la arquitectura del módulo de enrutamiento y anonimización utilizado en NeuroBIM-MS. Este módulo tiene como base el sistema CEIBANON definido en la arquitectura general de Cloud CEIB I+D y basado en el proyecto Clinical Trial Processor de la RSNA, personalizando los niveles de anonimización acorde al proyecto.

En el cuarto apartado se define el proyecto y el modelo de datos utilizado en NeuroBIM-MS dentro de GEBID, la plataforma gestora de ensayos y proyectos de investigación de Cloud CEIB I+D. Dicha plataforma almacenará los datos e imágenes del proyecto, sirviendo de fuente para el resto de módulos del sistema. Además GEBID NeuroBIM-MS define una capa de servicios web que permite la donación de informes al sistema de información sanitario.

En el último apartado se define BIKE NeuroBIM-MS, plataforma de extracción de conocimiento utilizada basada en el motor de conocimiento de Cloud CEIB I+D (BIKE) y que permite al sistema la extracción de biomarcadores y la generación de informes. BIKE NeuroBIM-MS contiene los módulos de postproceso y cuantificación, construidos a partir de los definidos en el sistema general de Cloud CEIB I+D y que permiten la explotación de las imágenes y la generación de informes de valor añadido que se almacenarán en GEBID.

CAPÍTULO 5. CASO DE USO CON NEUROBIM-MS



INTRODUCCIÓN.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica que se suele presentar en adultos jóvenes. Hoy en día, los nuevos logros en la investigación y el tratamiento de la EM son fundamentales para mejorar la calidad de vida de las personas con esclerosis múltiple, ya que no hay tratamiento definitivo para esta patología.

La esclerosis múltiple es una enfermedad heterogénea en su presentación y evolución. Afecta más a las mujeres que a los hombres y el trastorno se diagnostica con mayor frecuencia entre los 20 y 40 años de edad, observándose a cualquier edad.

La mayoría de los pacientes (80-90%) presenta un curso remitente-recidivante (EMRR), y tras 10-15 años de evolución, el 50% pasa a presentar un curso secundariamente progresivo (EMSP) de incremento de la discapacidad. Un 10-20% de los pacientes, sin embargo, se mantiene sin secuelas importantes 15 años después del inicio (EM benigna), pero en un 1-3% de los casos los pacientes acumulan una gran discapacidad en muy poco tiempo (EM maligna). Si bien el pronóstico es difícil de predecir, los estudios de historia natural muestran que la esperanza de vida de los pacientes se reduce en 10 años cuando se compara con la población normal apareada por edad y sexo (Fernández, Ó. et al., 2003).

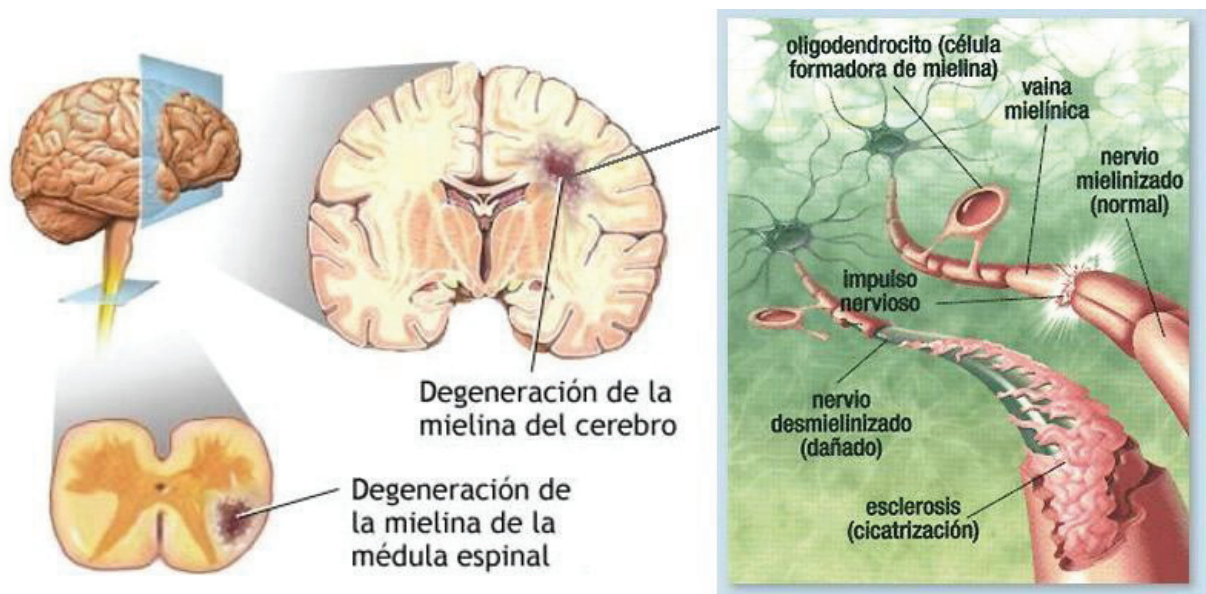


Fig. 5.1. Esquema visual de las lesiones desmielinizantes del nervio en pacientes con EM

La esclerosis múltiple es causada por el daño a la vaina de mielina (Casanova B. et al., 1999), la cubierta protectora que rodea las neuronas. Cuando esta cubierta de los nervios se daña, los impulsos nerviosos disminuyen o se detienen.

El daño al nervio es causado por inflamación, la cual ocurre cuando las células inmunitarias del propio cuerpo atacan el sistema nervioso. Esto puede ocurrir a lo largo de cualquier área del cerebro, el nervio óptico o la médula espinal.

No se sabe exactamente qué hace que esto suceda. El pensamiento más frecuente es que los culpables son un virus o un defecto genético, o ambos. Es posible que los factores ambientales tengan alguna influencia.

La evolución de la enfermedad varía mucho: mientras en unos casos permite realizar una vida prácticamente "normal", en otros la calidad de vida puede verse condicionada. Se puede decir que la EM es una enfermedad caprichosa, enigmática e impredecible.

En España hay 40.000 personas con Esclerosis Múltiple, en Europa 500.000 y más de dos millones en el mundo ([fuente: FELEM - Federación Española para la Lucha contra la Esclerosis Múltiple, 2010](#)).

DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

Los síntomas de la esclerosis múltiple pueden simular los de muchos otros trastornos neurológicos. La enfermedad se diagnostica descartando otras afecciones ([Polman, C. et al., 2011](#)).

El médico puede sospechar de esclerosis múltiple si hay disminución en el funcionamiento de dos partes diferentes del sistema nervioso central en dos momentos diferentes.

Un examen neurológico puede mostrar disminución en la función nerviosa en un área del cuerpo o diseminación sobre muchas partes del cuerpo. Esto puede abarcar:

- Reflejos nerviosos anormales
- Disminución de la capacidad para mover una parte del cuerpo
- Sensibilidad anormal o disminuida
- Otra pérdida de funciones neurológicas

Un examen ocular puede mostrar:

- Respuestas anormales de la pupila
- Cambios en los campos visuales o en los movimientos oculares
- Disminución de la agudeza visual
- Problemas con las partes internas del ojo
- Movimientos oculares rápidos provocados por movimiento del ojo

Los exámenes para diagnosticar la esclerosis múltiple abarcan:

- Punción lumbar (punción raquídea) para exámenes del líquido cefalorraquídeo, incluyendo bandas oligoclonales en LCR
- Las resonancias magnéticas del cerebro y de la columna son importantes para ayudar a diagnosticar y hacerle seguimiento a la EM
- Estudio de la función neurológica (examen de los potenciales provocados)

Dentro de estos tipos de exámenes nos centraremos en el estudio de las imágenes por resonancia magnética.

LA IMAGEN MÉDICA POR RM APLICADA AL ESTUDIO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

La resonancia magnética (RM) es la técnica más sensible en la detección de lesiones desmielinizantes en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con esclerosis múltiple (EM) (Fazekas, F. et al., 1999). Por ello, la RM se ha convertido hoy en día en una técnica esencial no sólo enfocada al diagnóstico de la EM, sino también como base de las herramientas de extracción de biomarcadores pronóstico en la fase inicial de la enfermedad. Además, la RM contribuye de forma relevante a una mejor comprensión de su historia natural y a la valoración de la eficacia de nuevos tratamientos contra esta enfermedad al permitir cuantificar la mejora producida por estos.

Antiguamente, los criterios de diagnóstico de la EM se basaban exclusivamente en la clínica del paciente (Schumacher, G. A. et al., 1965). Con el avance de la imagen médica por RM, los nuevos criterios diagnósticos propuestos por McDonald (McDonald, W. I. et al., 2001) dan una gran importancia a los hallazgos encontrados en el análisis de los estudios de RM, ya que se admite la posibilidad de establecer el diagnóstico de EM en pacientes con un único episodio clínico cuando se demuestra por RM las lesiones desmielinizantes en el SNC diseminadas en espacio y tiempo.

Por ello, dado el alto valor que tiene la RM para el diagnóstico actual de la EM, y debido a las terapias introducidas en los últimos años para paliar y modificar el curso de la enfermedad, especialmente desde sus etapas más iniciales, diversos expertos han establecido recomendaciones sobre la forma de utilizar e interpretar la RM de manera eficaz no sólo en el diagnóstico inicial de la enfermedad, sino también en su seguimiento (Filippi, M. et al., 2002).

En este capítulo nos centraremos en el estudio de resonancias magnéticas cerebrales para la detección y cuantificación de varios biomarcadores relacionados con la enfermedad, tales como atrofia cerebral (Miller, D. H. et al., 2002) y detección de carga lesional en sustancia blanca (Fernández, Ó., et al., 2013).

Al tratarse de un caso de uso no orientado al diagnóstico, sino al estudio de la generación de procesos de extracción de biomarcadores a partir del postproceso de las imágenes incluidas a través de la plataforma NeuroBIM-MS, alguna de estas técnicas y protocolos utilizados pueden distar de los criterios y recomendaciones establecidas para el diagnóstico clínico.

CASOS DE ESTUDIO

Dentro del caso de uso propuesto en este capítulo se pretende calcular, de manera pseudo automática dos biomarcadores relacionados con la enfermedad de esclerosis múltiple: nivel de atrofia cerebral y cálculo de carga lesional de sustancia blanca (Fernández, Ó., et al., 2013).

Todos los estudios que se han utilizado en NeuroBIM-MS, aún estando anonimizados en la plataforma GEBID, han sido autorizados por el comité ético de investigación de cada uno de los hospitales participantes, además de disponer del consentimiento informado de los pacientes.

Las imágenes incluidas en cada uno de los casos de estudio planteados se obtienen a partir de fuentes de imagen existentes como los sistemas de almacenamiento y transmisión de imágenes (PACS), no directamente de peticiones de estudios a realizar.

Por lo tanto, la comunicación y el envío al sistema de gestión de ensayos clínicos y proyectos de investigación (GEBID) se realiza a través de programas de visionado de estudios que permiten el envío a nodos DICOM.

Para este caso de uso se ha optado por la aplicación open source Ginkgo CADx v. 2.14 (MetaEmotions H., 2013), que permite la configuración de diferentes nodos DICOM de exportación de estudios. Dentro de NeuroBIM-MS el nodo de exportación DICOM corresponde al sistema de enrutamiento y anonimización (CEIBANON), el cual, al recibir los estudios, les aplica las reglas de anonimización y procesado definidas en el proyecto NeuroBIM-MS y los redirecciona a GEBID.



Fig. 5.2. Ginkgo Cadx, visor DICOM con capacidad de envío a otro nodo DICOM

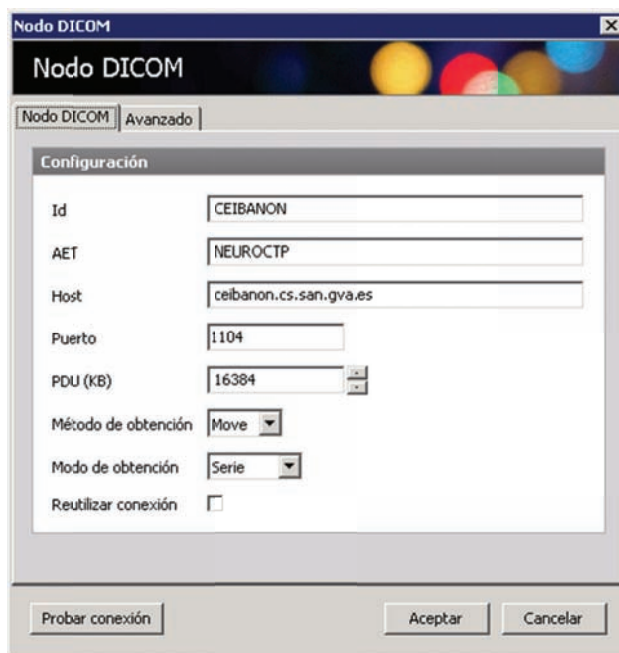


Fig. 5.3. Configuración de nodo DICOM CEIBANON en Ginkgo Cadx

Una vez que se reciben los estudios en NeuroBIM-MS GEBID se gestionan en el prearchivo del proyecto NeuroBIM-MS y tras la comprobación de que todas las imágenes cumplen los criterios de calidad mínimos se incorporan al archivo del proyecto. En este punto ya tenemos la información dentro del gestor. El siguiente paso consiste en la generación de los recursos necesarios para el postproceso de imagen.

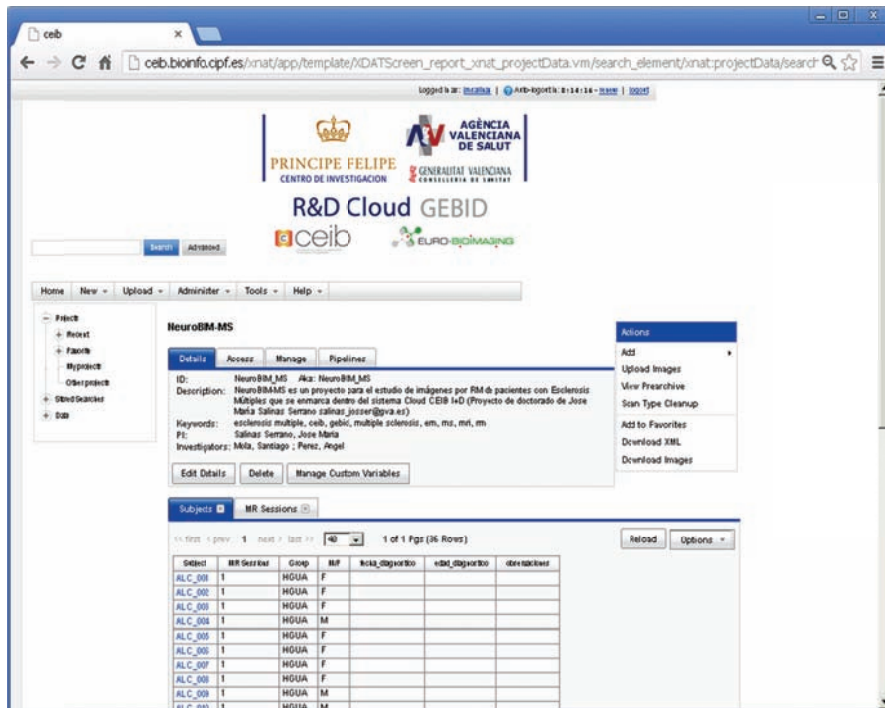


Fig. 5.4. Pacientes y estudios dentro del proyecto NeuroBIM-MS

Una vez que se incluyen los estudios dentro del proyecto se generan las carpetas donde se almacenarán los recursos para el postproceso de la imagen: Informes PDF (que almacenará los informes generados con los resultados obtenidos del postproceso y cálculo de biomarcadores), NIFTI y ANALIZE (Whitcher, B., et al. 2011) (que almacenará los estudios DICOM en formato válido para su uso con herramientas de procesamiento de imagen) y ROI (para almacenar ficheros intermedios de regiones de interés obtenidos con diferentes herramientas).

Una vez se tienen estas carpetas, se generan, utilizando herramientas proporcionadas por el módulo de ayuda al postproceso de imagen médica de NeuroBIM-MS (BIKE-Postproceso) como dcm2nii y dcm2analyze (Zeilinger G., 2009), los recursos necesarios para comenzar el postproceso. Obtenemos pues los estudios en formato NIFTI y ANALYZE.

A continuación describiremos el cálculo de los dos biomarcadores indicados anteriormente, remarcando que no se trata de ensayos clínicos sino de pruebas de concepto de uso de la plataforma para el cálculo de Biomarcadores.

ATROFIA CEREBRAL

Introducción

La atrofia cerebral (AC) es un fenómeno neurológico que ocurre cuando algunas neuronas (células cerebrales) mueren y pierden la conexión entre ellas. Puede ocurrir en todo el cerebro o sólo en un sector. Si el daño abarca la mayor parte del cerebro, éste comienza a encogerse; pero si el daño ocurre sólo en un sector, las funciones cerebrales que se verán afectadas son las que se encuentran en la zona dañada.

La AC se diagnostica a través del estudio estructural de las imágenes por resonancia magnética, calculando la volumetría cerebral. El cálculo de la AC se puede llevar a cabo de manera transversal (comparando las volumetrías de estudio individuales contra las de un modelo predefinido de cerebro sano) o de manera longitudinal (comparando las volumetrías de estudios del mismo paciente a lo largo del tiempo obteniendo la medición de los cambios producidos) (Rovira, A., et al. 2000).

Los estudios transversales de la atrofia del cerebro normalmente tratan de relacionar el tamaño del cerebro en un punto dado con el tamaño del cerebro en la madurez. La estrecha relación entre el cráneo normal y el crecimiento del cerebro hace de éste un marcador fiable. Los estudios longitudinales permiten conocer dicha relación de cambio en las diferentes zonas del mismo paciente en diferentes momentos en el tiempo.

Por lo tanto, el objetivo para la determinación de la atrofia cerebral relativa es definir con precisión el tamaño del cerebro con respecto al tamaño del cráneo, normalizado a una plantilla estándar (Smith, S.M. et al. 2002).

La medición del volumen cerebral no se utiliza en la práctica clínica habitual, pero en el caso de la EM se convierte en un biomarcador muy atractivo ya que es relevante, robusto y permite tener una medida in vivo de la neurodegeneración del paciente (Riley, C. et al. 2012).

A continuación se expondrán los casos seleccionados para el estudio y la metodología utilizada a la hora de calcular la atrofia cerebral y se expondrán y discutirán los resultados obtenidos.

Material y métodos

Aspectos técnicos de la adquisición de imagen

Los aspectos principales de adquisición de imagen que influyen en la eficacia de las mediciones de volumen, y por lo tanto, de cualquier medición de atrofia derivada de los mismos, son la resolución y contraste de la imagen.

La conveniencia de exploraciones de alta resolución para reducir los errores de volumen parcial hacen que las adquisiciones a partir de secuencias 3D (Liu et al., 1999) sean las más recomendadas, aunque las secuencias 2D se han utilizado también en estudios de éxito (Molyneux et al., 2000) para calcular medidas de volumetría en el sistema nervioso central (SNC).

La elección de contraste de la imagen también es importante a la hora de realizar las mediciones de volumen. Para las mediciones de la atrofia de todo el cerebro es necesario realizar una segmentación del mismo, lo que significa eliminar el líquido cefalorraquídeo (LCR) por lo que se hace necesario tener una clara distinción en la señal entre la materia cerebral y extra-cerebral. Por esta razón, la secuencia 3D más utilizada es la T1 ponderada. Esta secuencia permite vóxeles con dimensiones del orden de 1 x 1 x 1 mm, y se puede completar en aproximadamente 10 min.

Los estudios centrados en la medición de la atrofia de las estructuras individuales en el SNC pueden requerir estrategias de imagen alternativas. Por ejemplo, un estudio de la atrofia de la sustancia blanca requiere un buen contraste entre la sustancia blanca, sustancia gris, LCR y posiblemente lesiones. La segmentación puede ayudarse de secuencias que permitan la adquisición por contraste múltiple (multi-espectral). Por lo general se suelen utilizar para ello las secuencias T2 y densidad protónica DP (las cuales deben tener la misma resolución y alineamiento).

Pacientes

Para el caso del cálculo de la atrofia cerebral en pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple a través de un estudio transversal es necesario disponer de una serie de estudios de resonancia magnética de pacientes diagnosticados con esta enfermedad y otra serie, de pacientes sanos con los que comparar las medidas volumétricas obtenidas entre los dos grupos.

Por cortesía del Dr. Santiago Mola, facultativo especialista y jefe de sección del servicio de neurología del Hospital Vega Baja de Orihuela, y el Dr. Ángel Pérez, facultativo especialista del Hospital General Universitario de Alicante se han seleccionado los veintinueve estudios de veintiséis pacientes de estos hospitales diagnosticados con esclerosis múltiple.

Además, se dispone de diez estudios de pacientes sanos, necesarios para la comparación de resultados. Todos estos estudios se han realizado con una máquina de 1,5 T.

De cada estudio se dispone de al menos las series de secuencia T1, secuencia T2 y secuencia FLAIR, aunque el estudio de la atrofia se realizará únicamente mediante el postproceso de la secuencia T1, ideal para medición de indicadores estructurales (Rojas, J., et al., 2010).

En nuestro caso de uso, el estudio longitudinal de volumetría no es posible realizarlo debido a que de los pacientes de los que disponemos de estudios de resonancia magnética en diferentes fechas de control, estos están realizados con protocolos (tipo de secuencia, número de cortes, resolución, etc) heterogéneos por lo que no son válidos para este tipo de cálculo. Utilizaremos por tanto estos estudios adicionales en el estudio transversal.

En la siguiente tabla se muestran las agrupaciones por sexo y edad del diagnóstico de EM realizadas para el caso de uso:

GRUPO/ SUBGRUPO	SEXO	EDAD DIAG	ESTUDIOS EM
A / AM	HOMBRE	<= 5 años	5
A / AF	MUJER	<= 5 años	7
B / BM	HOMBRE	> 5 años	4
B / BF	MUJER	> 5 años	13
SANOS	H / M		10

No se tiene en cuenta para la agrupación ni la edad del paciente ni la escala del estado de incapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS) (Kurtzke, J. F., 1983), la cual se asume menor o igual a 6.

El objetivo de este apartado es demostrar la definición y ejecución del cálculo de este biomarcador a través de la plataforma propuesta en esta tesis. Para la realización de un estudio clínico de atrofia cerebral es necesario disponer de muchos más estudios protocolizados y de una muestra más numerosa de sujetos, tanto de pacientes como de sujetos sanos.

Cálculo de volumetría

Las técnicas utilizadas para el cálculo de volumetría de cada uno de los tejidos cerebrales deben de ser reproducibles, sensibles al cambio, precisas y prácticas de implementar. De estos requisitos, la precisión es el menos fácil de verificar, ya que pequeños errores de precisión son probablemente insignificantes en el estudio de la atrofia, siempre y cuando sean constantes entre los sujetos y con el tiempo.

Para el estudio transversal de atrofia cerebral, el subsistema BIKE-Postproceso incluye el algoritmo SIENAX (Smith, S.M. et al., 2001) dentro de la librería FSL (Jenkinson M., et al., 2012).

SIENAX intenta estimar el volumen total del cerebro normalizado (TBV Norm) a partir de una sola imagen, con respecto a una imagen estándar.

El algoritmo de SIENAX se inicia con la extracción del cráneo y del cerebro de la imagen de entrada utilizando la herramienta de FSL Brain Extraction Tool (BET) (Smith, S. M., 2002). La imagen del cerebro obtenida es entonces registrada linealmente al espacio de la plantilla estándar MNI152 (Mazziotta, J.C. et al., 1999) utilizando la herramienta de FSL FMRIB's Linear Image Registration Tool (FLIRT) (Jenkinson, M. et al., 2001) (Jenkinson, M. et al., 2002), utilizando la imagen de cráneo para determinar la escala de registro. El objetivo principal es obtener el factor de escala volumétrica, para utilizarlo como factor de normalización del tamaño de cabeza/cráneo.

Una vez se dispone de la imagen registrada, se realiza la segmentación de tejidos (sustancia gris {GM}, sustancia blanca {WM} y líquido cefalorraquídeo {CSF}) a través de la herramienta de FSL FMRIB's Automated Segmentation Tool (FAST) (Zhang, Y. et al., 2001).

A continuación, de cada tejido segmentado se calcula el volumen parcial estimado (PVE) (Zhang, Y. et al., 2001) a partir del coeficiente de normalización calculado previamente con el fin de calcular el volumen total de tejido cerebral normalizado (incluyendo estimaciones separadas de volúmenes de GM, WM, la materia gris periférica {PG} y CSF ventricular {CSFV}).

En la figura 5.5 se expresa visualmente el algoritmo SIENAX.

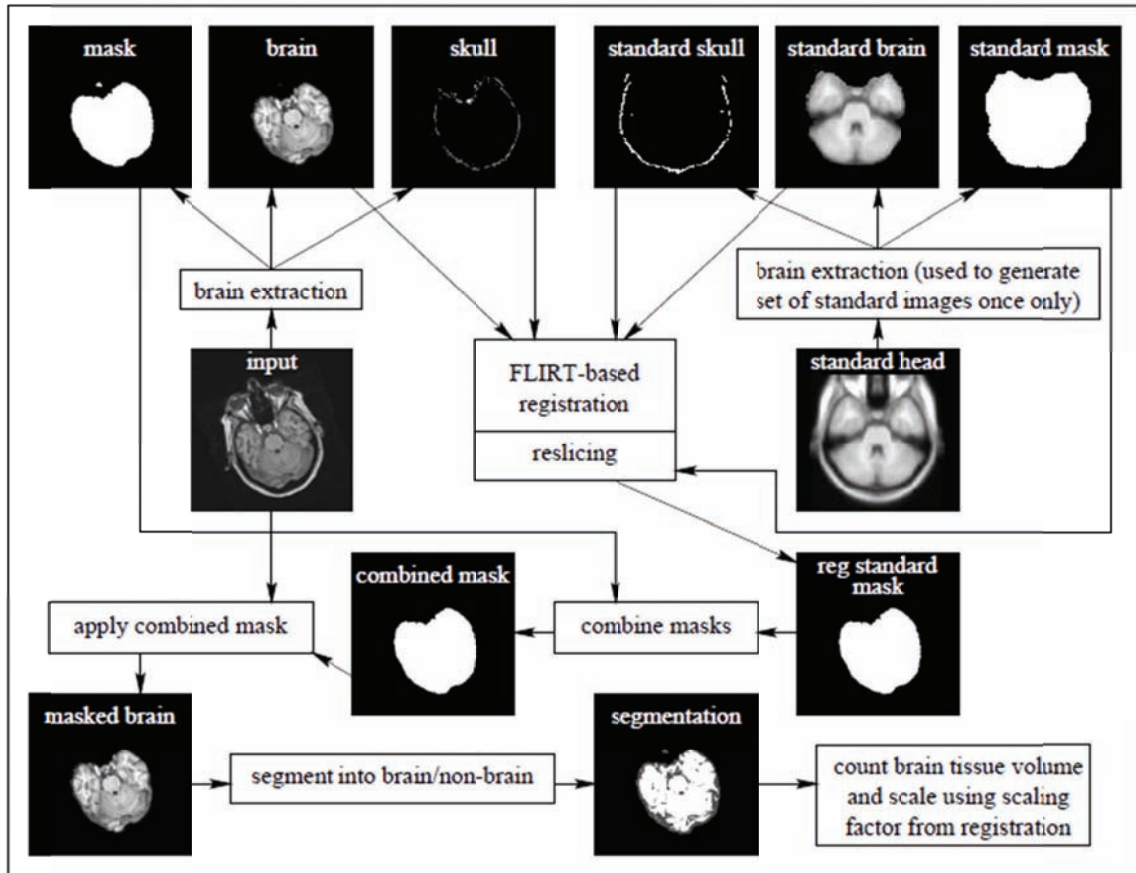


Fig. 5.5. Esquema general del algoritmo SIENAX (Smith, S.M. et al., 2002)

Para obtener los datos de volumetría normalizada necesarios para el cálculo de la atrofia se ha ejecutado el algoritmo SIENAX v 2.6 con cada uno de los estudios seleccionados, tanto de pacientes sanos como de pacientes enfermos.

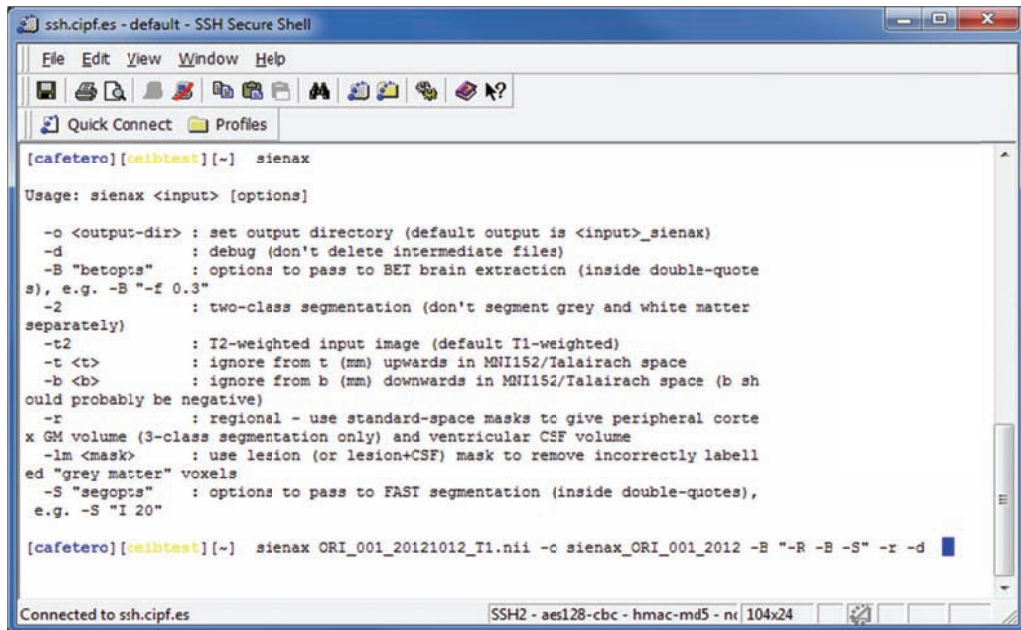


Fig. 5.6. Ejemplo de ejecución del algoritmo SIENAX sobre un paciente determinado

Los argumentos de entrada del algoritmo SIENAX permiten parametrizar algunas de las herramientas que se utilizan dentro del proceso como BET y FAST, optimizando el proceso de extracción y segmentación de los diferentes tejidos. Tras el estudio visual de los efectos de los diferentes parámetros al tipo de imagen trabajada (secuencia T1 de 48 cortes de 1,5T) se determinan que los parámetros óptimos para la herramienta BET son:

- -R . Ejecuta el algoritmo de extracción del cerebro utilizando un método más robusto para la estimación del centro cerebral. Mejora considerablemente los resultados cuando la imagen contiene mucha materia no cerebral.
- -S . Con este parámetro BET intenta limpiar la parte residual del nervio óptico que pueda quedar de la primera extracción.
- -B . Con este parámetro BET intenta reducir el efecto BIAS de la imagen y eliminar vóxeles correspondientes al cuello.

Para la ejecución se cargaron en el entorno de postproceso shell de BIKE-Postproceso, desarrollado en el capítulo tres, los estudios de los pacientes seleccionados en formato NIFTI, obtenidos desde la plataforma de GEBID NeuroBIM-MS y se generó un script que ejecuta de manera secuencial el cálculo de la volumetría de cada estudio con los parámetros específicos anteriormente citados.

Resultados

De la ejecución de todos los procesos anteriormente mencionados sobre la totalidad de los pacientes del estudio se obtuvieron diferentes informes en los cuales se pueden consultar de manera visual los resultados de cada uno de los pasos de ejecución del algoritmo, así como las medidas cuantitativas volumétricas de cada tejido y obtener los archivos intermedios en formato NIFTI (gracias al parámetro -d de SIENAX) para su visualización y/o postproceso adicional para corrección manual de algún elemento en el caso de que fuese necesario.

Los informes, convertidos a formato PDF se incluyeron en la carpeta resources - Informes PDF que cada estudio de cada paciente dispone en la plataforma GEBID NeuroBIM-MS para su posterior donación bajo petición al SISAN.

A continuación se muestran algunos de los recursos gráficos incluidos en el informe PDF obtenido de la ejecución del algoritmo SIENAX al sujeto ORI_001 (ver figura 5.6).

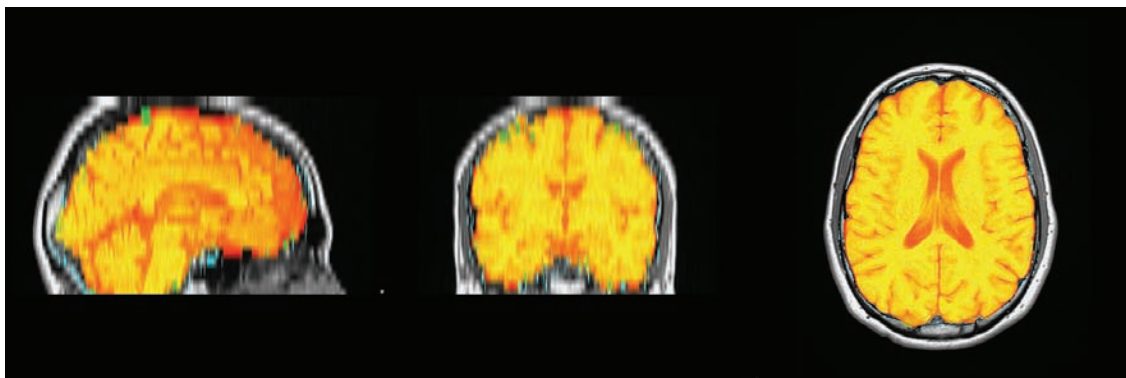


Fig. 5.7. Resultado de la extracción del cerebro y máscara del cráneo mediante la herramienta BET

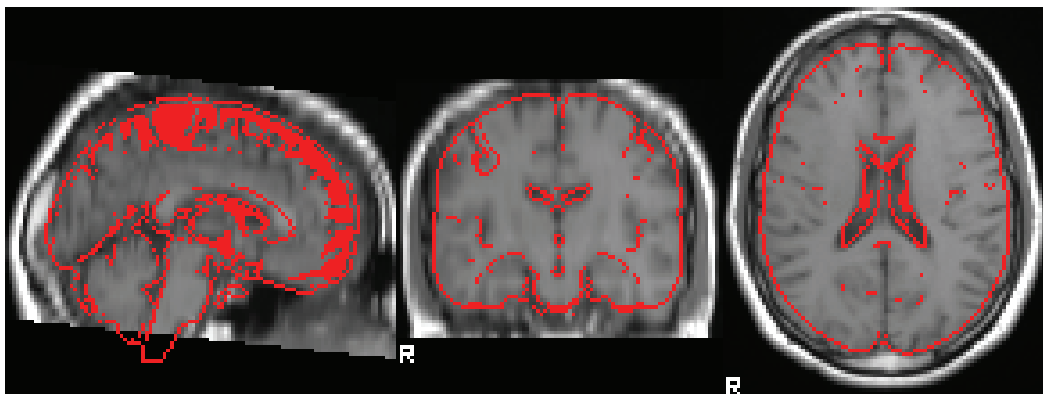


Fig. 5.8. Resultado del registro al espacio estándar de la plantilla MNI152 mediante la herramienta FLIRT

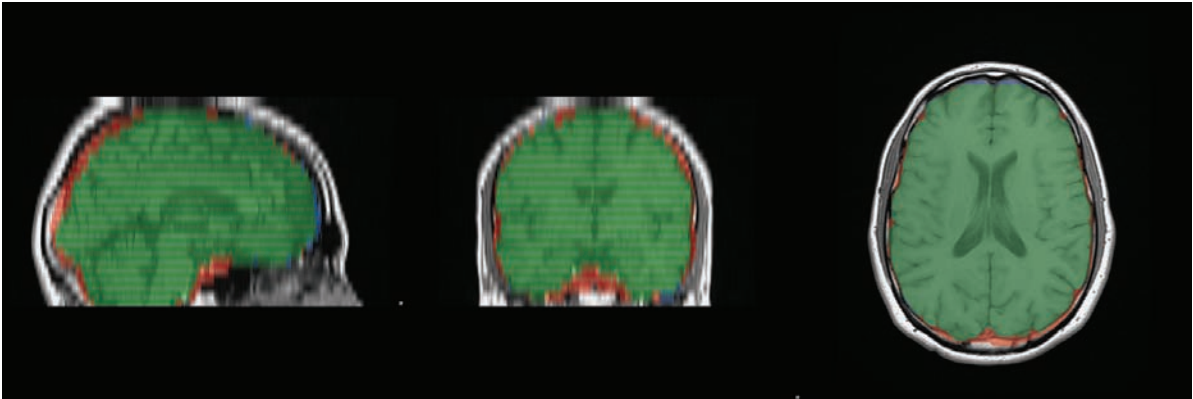


Fig. 5.9. Resultado de la superposición del cerebro del paciente contra la máscara de la plantilla registrada. Los valores en rojo muestran los píxeles de la plantilla del cerebro estándar, los valores azules los del cerebro del paciente y los valores verdes la intersección entre ambas máscaras.

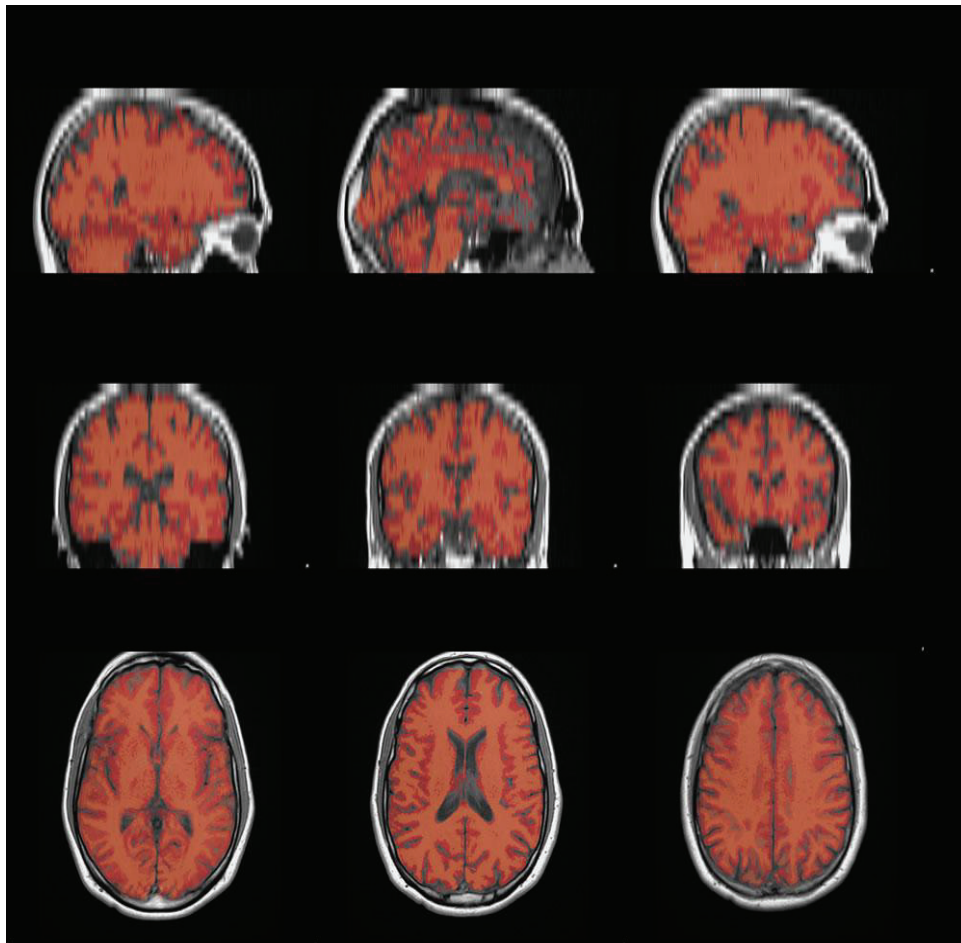


Fig. 5.10. Resultado de la segmentación completa del cerebro

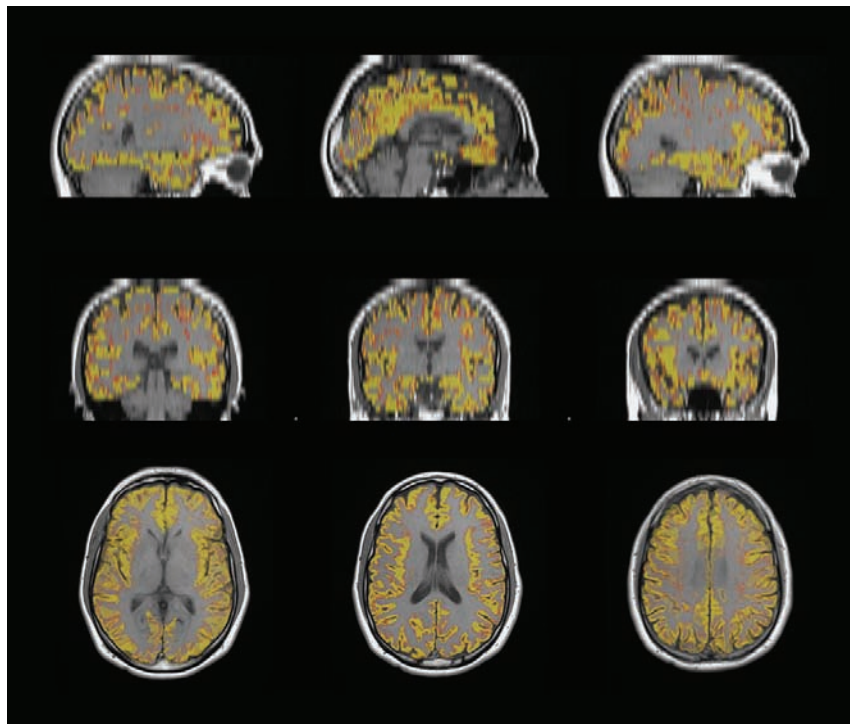


Fig. 5.11. Resultado de la segmentación del cortex cerebral (PG)

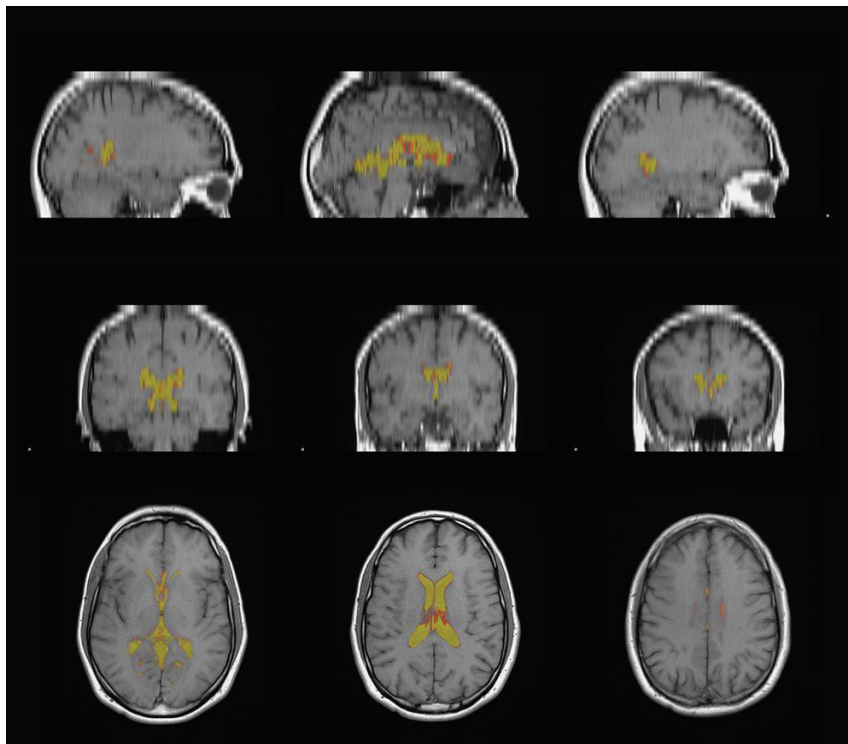


Fig. 5.12. Resultado de la segmentación de los ventrículos cerebrales (CSFV)



La normalización de los volúmenes permite minimizar las variaciones en el tamaño de la cabeza de los pacientes en un estudio transversal (Mathalon, D.H. et al., 1993; Whitwell, J.L. et al., 2001). A continuación se detallan los valores medios obtenidos de los treinta y nueve estudios analizados normalizados contra el atlas MNI152/Talairach:

GRUPO	TBV	GMV	WMV	PG	CSFV
AM	$1,77 \times 10^6$	$8,27 \times 10^5$	$9,51 \times 10^5$	$6,40 \times 10^5$	$4,87 \times 10^4$
AF	$1,73 \times 10^6$	$7,98 \times 10^5$	$9,40 \times 10^5$	$5,89 \times 10^5$	$4,63 \times 10^4$
BM	$1,73 \times 10^6$	$7,90 \times 10^5$	$9,44 \times 10^5$	$6,06 \times 10^5$	$5,13 \times 10^4$
BF	$1,66 \times 10^6$	$7,30 \times 10^5$	$9,35 \times 10^5$	$5,68 \times 10^5$	$6,54 \times 10^4$
SANOS	$1,80 \times 10^6$	$8,47 \times 10^5$	$9,54 \times 10^5$	$6,54 \times 10^5$	$3,14 \times 10^4$

TBV - Volumen cerebral normalizado

GMV - Volumen de sustancia gris normalizado

WMV - Volumen de sustancia blanca normalizado

PG - Volumen sustancia gris periférica normalizado

CSFV - Volumen ventricular normalizado

Discusión

El caso de estudio se ha realizado con una muestra pequeña de pacientes en cada uno de los grupos, pero de los resultados obtenidos se pueden extraer las siguientes conclusiones:

Volumen general

Se aprecia más atrofia general en B (5,97%) que en A (2,45%) en relación con los sujetos sanos (Chard, D. T. et al., 2002).

Por sexos, en el grupo A se aprecia más atrofia en las mujeres (3,62%) que en los hombres (1,29%). En los pacientes del grupo B esta diferencia se acentúa más siendo mayor en mujeres (8,17%) que en hombres (3,86%). (Fox, N. C., et al., 2000).

Sustancia gris

Se detecta atrofia en sustancia gris, siendo mayor en los pacientes del grupo B (11,45%) frente a los del grupo A (4,25%) (Fisniku, L. K., et al., 2008).

Por sexos, también se aprecia una clara diferencia entre hombres y mujeres, siendo en el grupo A más pequeña en términos absolutos pero mayor en términos relativos (6,14% en mujeres frente al 2,42% en hombres del grupo A y 16,03% en mujeres frente al 7,22% en hombres del grupo B) (Carone, D. A., et al., 2006).

Sustancia blanca

Se detecta una atrofia en sustancia blanca pequeña en los pacientes del grupo A (0,90%) y del grupo B (1,54%). (Guttmann, C. R. et al., 1998).

Por sexos también se observa una clara afectación mayor a las mujeres que a los hombres de ambos grupos A y B (1,49% frente a 0,32% en el grupo A y de 2,03% frente al 1,06% en el grupo B).

Sustancia gris periférica

Se aprecia la misma relación que la sustancia gris global (De Stefano, N. et al., 2003).

Volumen ventricular

Se aprecia un incremento del 34% en sujetos del grupo A y de un 46,2% en sujetos del grupo B con respecto a pacientes sanos, más notable en las mujeres que en los hombres del grupo B (52% frente a un 38%) (Dalton, C. M. et al., 2002).

Todos estos resultados obtenidos con el análisis de los datos concuerdan, dentro de las limitaciones establecidas con la bibliografía existente en materia de atrofia cerebral en pacientes con esclerosis múltiple por lo que queda demostrado que el uso general de la plataforma es válido y positivo para la realización de estudios clínicos.



CARGA LESIONAL EN SUSTANCIA BLANCA

Introducción

Las lesiones de sustancia blanca son pequeñas áreas de células muertas que se encuentran en partes del cerebro que actúan como conectores. Los casos leves se encuentran comúnmente en los cerebros de las personas mayores de 65 años de edad y se asocia generalmente a un resultado normal del envejecimiento, aunque la edad no es el único factor ya que también aparecen en algunos casos especialmente graves de migrañas, en los cerebros que han sufrido derrames cerebrales o que tienen enfermedades neurológicas progresivas, como la esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer, que hacen que el cerebro y el sistema nervioso central degeneren.

Las células de la sustancia blanca en realidad son de color rosa, pero recibieron su nombre debido a que se convierten en blanco cuando se deja en formaldehído. Las lesiones en la sustancia blanca coincidentemente también aparecen como parches de color blanco, o un gris muy claro, en las secuencias DP, T2 y FLAIR de la resonancia magnética.

Se sabe que la delineación basada en expertos de las lesiones cerebrales es difícil de reproducir a través de los evaluadores, o incluso dentro del mismo evaluador, y esa combinación de lecturas por evaluadores independientes puede ser necesaria en un estudio longitudinal.

La mayoría de los métodos de éxito en la literatura se han desarrollado para la detección de lesiones de sustancia blanca en pacientes con esclerosis múltiple. Los métodos iniciales, donde la obtención de varias secuencias diferentes era difícil, se plantean el uso de clasificadores de distancia mínima, bayesianos, árboles de decisión, etc. (Kamber, M, et al., 1995) para la realización de modelos probabilísticos (Udupa, J. K., et al., 1996).

La mayoría de los estudios de imagen actuales ofrecen la posibilidad de combinar imágenes por resonancia magnética multiparamétricas (es decir, imágenes que se obtienen vía diferentes protocolos de resonancia magnética). La ventaja de integrar la información de secuencias múltiples es que puede reducir la incertidumbre y aumentar la precisión de la segmentación (Van Leemput, K., et al., 2001).

A continuación se expondrán la metodología utilizada y los casos seleccionados para el estudio a la hora de calcular la carga lesional a partir de varias secuencias diferentes de resonancia magnética. Se expondrán y discutirán los resultados obtenidos.

Material y métodos

Aspectos técnicos de la adquisición de imagen

Dentro de las recomendaciones establecidas por (Rovira, À. et al., 2010) los estudios de RM destinados al estudio de la carga lesional en la sustancia blanca se deben efectuar de forma óptima en equipos de alto campo (1,5T - 3,0T) si bien son aceptables los de campo medio (1,0T).

En los estudios cerebrales, las secuencias en eco de espín rápidas (fast/turbo) para la obtención de imágenes ponderadas en densidad protónica (DP) y T2 son preferibles a las secuencias en eco de espín convencionales (Filippi, M. et al., 1996). El motivo principal radica en la menor duración en la adquisición de las primeras, lo cual minimiza los artefactos de movimiento.

Las secuencias fast-FLAIR (planos sagital y transversal) se utilizan de forma complementaria a las secuencias T2 por su alta sensibilidad en la detección de lesiones en la zona supratentorial (Hashemi, R. H. et al., 1995). Para obtener un mejor resultado sensibilidad-tiempo la estrategia a seguir es la combinación de secuencias fast-T2 de doble eco y fast-FLAIR (Yousry, T. A. et al., 1997).

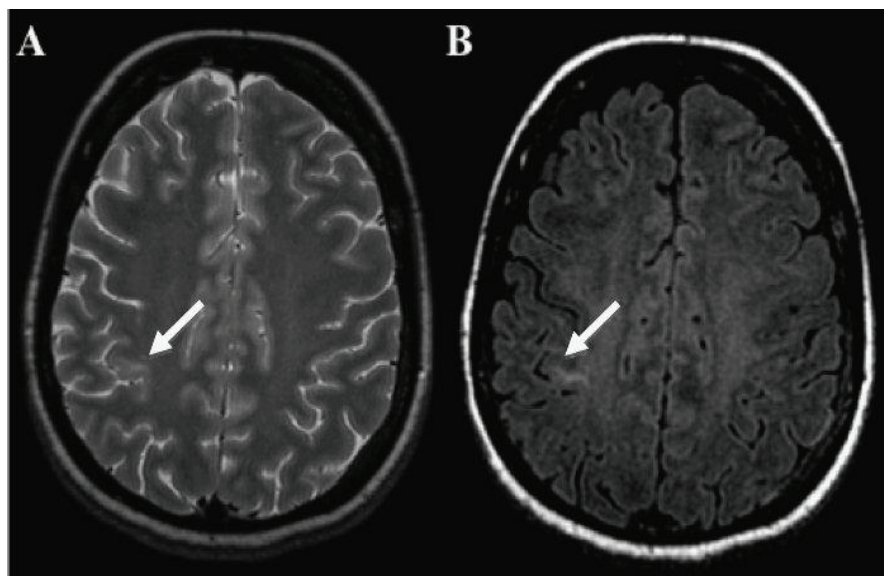


Fig. 5.13. Secuencias T2 (A) y FLAIR (B)

Pacientes

Para el caso del cálculo de carga lesional en sustancia blanca, se hace necesario disponer de una serie de estudios previamente analizados por expertos clínicos donde poder comparar los resultados del cálculo obtenidos y de esta forma optimizar el algoritmo de postproceso diseñado.

Por cortesía del equipo investigador del Institut de Diagnòstic per l'Imatge del Hospital Vall D'Hebrón liderado por el Dr. Alex Rovira se disponen de once estudios de resonancia magnética de pacientes totalmente anonimizados y tres mapas probabilísticos.

Los estudios de resonancia magnética proporcionados se corresponden con pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple. Todos estos estudios se han realizado siguiendo las mismas técnicas y protocolos (Rovira, À. et al., 2010).

De los once estudios, cinco se realizaron en el equipo Siemens Magnetom Trio con tecnología de 3 teslas y los seis restantes en el equipo Siemens Magnetom Avanto con tecnología de 1,5 teslas. De cada estudio de RM se aportan las siguientes secuencias: Densidad protónica (DP), secuencia T1, secuencia T2 y secuencia FLAIR.

De cada estudio de pacientes con esclerosis múltiple se proporciona un fichero de descripción (ROI) de la carga lesional detectada corte a corte tras el análisis manual de varios técnicos radiólogos especialistas en esta enfermedad usando el software de postprocesado de imagen JIM (<http://www.xinapse.com>) sobre la secuencia de DP. Estos ficheros servirán de base de comparación con la salida del algoritmo diseñado para el cálculo de la carga lesional.

Además de los estudios de pacientes descritos anteriormente, se dispone de tres mapas probabilísticos en formato ANALYZE. El primero de ellos, ofrece la probabilidad en cada parte del cerebro de la carga lesional en pacientes de esclerosis múltiple con síndrome clínico aislado (Giorgio, A. et al., 2013). El segundo y tercero ofrecen la probabilidad de tejido de sustancia gris y sustancia blanca respectivamente.

Descripción del algoritmo de detección de carga lesional

Con el objetivo de aislar la carga lesional en la imagen RM del sujeto, se ha diseñado una rutina de procesamiento que hace uso de diversos algoritmos incluidos en la librería FSL (Jenkinson M., et al., 2012), disponible en el subsistema BIKE-Postproceso.

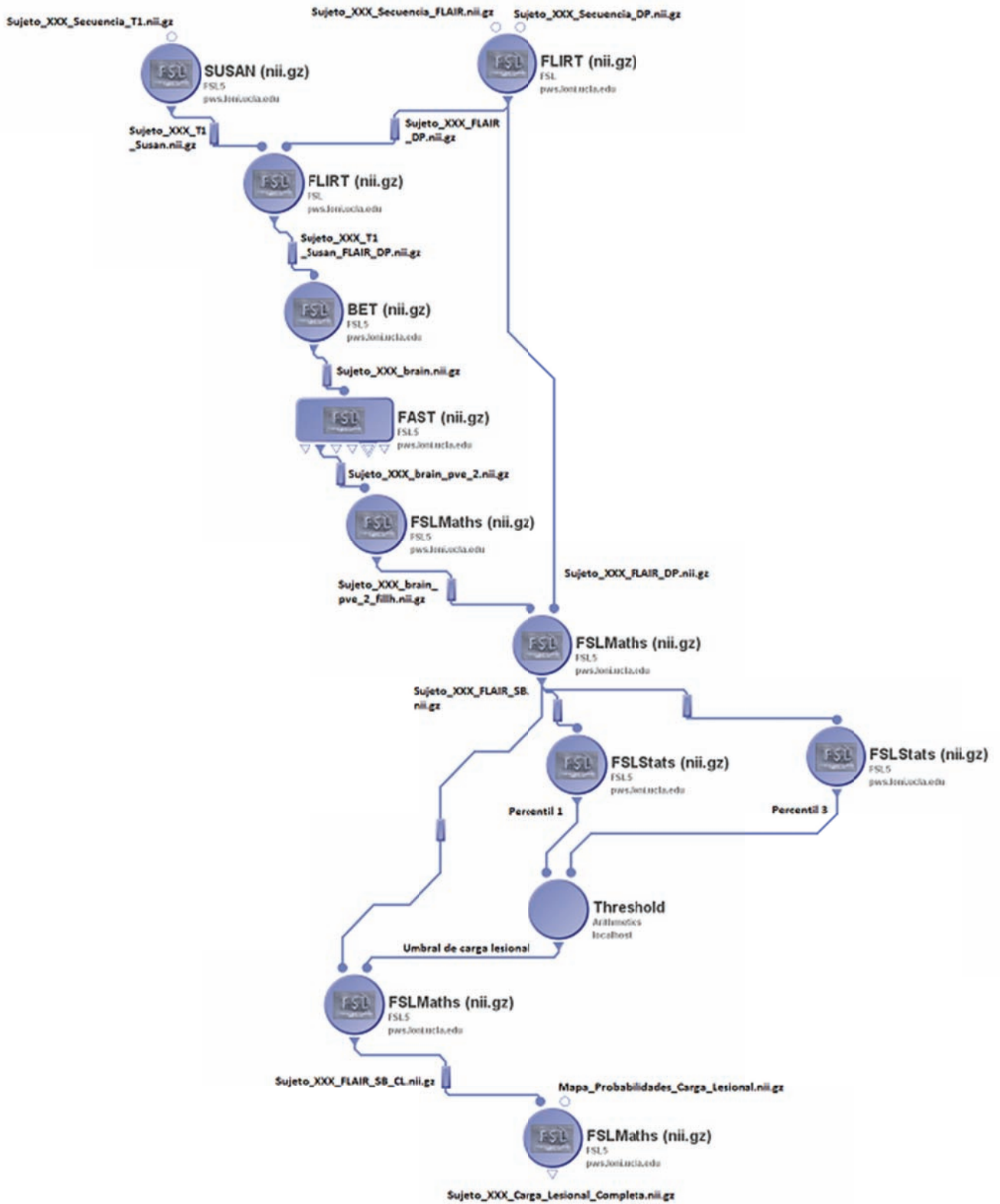


Fig. 5.14. Postproceso de obtención de la carga lesional completa probabilística.

En la figura 5.14 se detalla un diagrama del postproceso propuesto. El algoritmo utiliza las secuencias T1, FLAIR y DP del sujeto para aislar la carga lesional.

En primer lugar, se suaviza la secuencia T1 mediante Smallest Univalued Segment Assimilating Nucleus (SUSAN) (Smith, S.M. et al., 1997), herramienta incluida en la librería FSL y basada en algoritmos de localización de bordes, detección de esquinas y reducción de ruido preservando las estructuras de la imagen. Es importante destacar que la carga lesional de los sujetos delimitada manualmente, que más adelante se utilizará para validar los resultados, está marcada sobre la secuencia DP. Por este motivo, es necesario que las imágenes involucradas en el postproceso estén debidamente alineadas entre sí.

El paso siguiente consiste por tanto en alinear estas secuencias con la ayuda del algoritmo FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool) (Jenkinson, M. et al., 2001) (Jenkinson, M. et al., 2002). Este algoritmo permite corregir una imagen tomando otra como referencia, de forma que aplicándolo dos veces se registra en primer lugar la secuencia FLAIR con la DP como referencia, y en segundo lugar la secuencia T1 suavizada obtenida previamente, utilizando esta vez el resultado del primer registro como referencia. Una vez realizados estos pasos se obtiene como imagen resultante la secuencia T1 suavizada y debidamente alineada con las secuencias FLAIR y DP.

El proceso continúa con la extracción de cráneo y cerebro, aplicando el algoritmo de FSL Brain Extraction Tool (BET) (Smith, S. M., 2002), y separando el cerebro registrado en tres bloques, correspondientes al líquido cefalorraquídeo y los tejidos de sustancia gris y sustancia blanca. La separación descrita se realiza mediante el algoritmo FMRIB's Automated Segmentation Tool (FAST) (Zhang, Y. et al., 2001), de la librería FSL.

Entre las imágenes obtenidas como resultado se encuentra la máscara probabilística de la sustancia blanca. Sobre ésta, conviene aplicar operaciones morfológicas para rellenar aquellas regiones que conforman huecos o agujeros en la imagen, dando lugar a una máscara de sustancia blanca más completa y recuperando aquellas zonas que la operación FAST haya podido eliminar, a pesar de formar parte de la sustancia blanca.

La herramienta FSLMATHS, disponible en el paquete software FSLUTILS de la librería FSL, permite realizar esta operación morfológica y otras operaciones matemáticas matriciales, tales como el producto, la suma, la resta o la aplicación de umbrales de intensidad. Esta herramienta se emplea para aislar la sustancia blanca de la secuencia FLAIR alineada con DP, obtenida en los pasos iniciales del postproceso, al multiplicarla por la máscara probabilística con las regiones huecas debidamente rellenadas obtenida en el paso anterior.

Tras aislar la sustancia blanca, comienza el análisis estadístico que da lugar al umbral a partir del cual se considera carga lesional la sustancia blanca.

El cálculo se realiza con la herramienta FSLSTATS de la librería FSL, y consiste en obtener el primer y tercer percentil de la imagen, para posteriormente calcular el rango intercuartil (IQR), resultado de la diferencia entre el tercer y el primer percentil.

Finalmente, la carga lesional viene dada por todos aquellos voxels de sustancia blanca cuya intensidad supere un valor umbral, determinado por la suma del tercer percentil más el 150% del rango intercuartil. Se utiliza de nuevo la herramienta FSLMATHS para aplicar dicho umbral y posteriormente se ejecuta un último paso en el que, mediante la misma herramienta, se multiplica la imagen recién filtrada con un mapa probabilístico de carga lesional obtenido previamente a partir del registro de diversas muestras, dando lugar a la carga lesional del sujeto debidamente aislada como resultado final del postproceso. Sin embargo, la carga lesional en la esclerosis múltiple no es un valor discreto, y mucho menos binario, donde sólo cabe el sí o no, más bien se trata de localizar determinadas áreas más susceptibles de contener carga lesional, y es difuso el límite de aquellas zonas que colindan con dichas áreas.

En la práctica clínica, los límites de dichas zonas son establecidos mediante la opinión de un experto. Por los motivos expuestos, es razonable ofrecer el resultado de localización de carga lesional en forma de mapa de probabilidades, indicando una mayor probabilidad de carga lesional con una intensidad de color más fuerte, mientras que las zonas con probabilidad más baja de ser carga lesional aparecen con intensidades más suaves. La obtención de dichas zonas es realizada mediante operaciones morfológicas de dilatación, haciendo uso de la herramienta `bwmorph` del software Matlab R2012a ([Matlab, 2012](#)), se dilatan las regiones de carga lesional hasta alcanzar un umbral máximo de número de regiones conexas. Tras alcanzar dicho umbral, se utiliza de máscara la figura resultante por el mapa de probabilidades de sustancia blanca obtenido para el paciente.

Proceso de validación

La importancia de un método que facilite la validación de los resultados obtenidos radica en la necesidad de discriminar si posteriores modificaciones del postproceso propuesto dan lugar a una mejora en la identificación de la carga lesional completa, o si por el contrario los resultados se alejan de los valores esperados.

Para obtener la rutina de validación, se dispone de la carga lesional de cada sujeto delimitada de forma manual por técnicos radiólogos especialistas en esclerosis múltiple. Tras una serie de operaciones entre el mapa de probabilidades de carga lesional obtenido tras el postproceso y la carga lesional delimitada manualmente, se cuantifican como verdaderos positivos (VP) las regiones de carga lesional identificadas en ambos conjuntos, mientras que aquellas regiones pertenecientes a la carga lesional delimitada manualmente, que no se incluyen en el mapa probabilístico de carga lesional postprocesado, son cuantificadas como falsos negativos (FN).

El cálculo del conjunto de regiones conexas en cada una de las imágenes de entrada se realiza mediante las funciones “bwconncomp”, utilizada para localizar componentes conexas en matrices binarias, y “labelmatrix”, que permite etiquetar cada componente conexo localizado por “bwconncomp” con un valor distinto, de manera que posteriormente se utiliza el etiquetado para comprobar individualmente si cada una de las regiones de la carga lesional delimitada manualmente está localizada en el mapa probabilístico resultante del postproceso. Tanto “bwconncomp” como “labelmatrix” son funciones contenidas en el paquete software Matlab R2012a (Matlab, 2012), y mediante ambas funciones se obtienen los valores VP y FN descritos anteriormente. Una vez obtenidos, se calcula el parámetro que permite conocer la bondad del método de postproceso en cada caso. Este parámetro recibe el nombre de CLL (Carga Lesional Localizada), se obtiene dividiendo los verdaderos positivos entre la suma de verdaderos positivos y falsos negativos: $CLL = VP / (VP + FN)$

Su valor es devuelto en tanto por ciento.

Resultados

Se ha ejecutado el algoritmo de postproceso sobre los once pacientes con esclerosis múltiple descritos en el apartado “Pacientes”, variando entre ejecuciones el intervalo de cortes de las secuencias del paciente que eran incluidos en los diferentes postprocesos, con el objetivo de localizar la región donde el método de postproceso logra un mejor comportamiento. Entre las opciones que el método de postproceso ofrece para configurarlo, está la posibilidad de indicar el número máximo de regiones conexas independientes que debe alcanzar en la fase de dilatación de carga lesional. Con este parámetro, se ha comprobado como al reducir al mínimo su valor, y obligar al postproceso a obtener una única región conexas, se alcanzan valores de carga lesional localizada muy altos, en algunos casos cercanos al 100%, como muestra la siguiente tabla:

PACIENTE	VP	FN	CLL (%)
001	81	18	81.818 %
002	14	3	82.353 %
003	13	1	94.118 %
004	59	9	86.765 %
005	9	3	75.000 %
006	40	28	58.824 %
007	4	0	100.000 %
008	117	33	78.000 %
009	2	8	20.000 %
010	20	9	68.966 %
011	2	4	33.333 %

Además, el postprocesado se ha ejecutado en diferentes ocasiones con distintos valores máximos de número de regiones conexas para el mapa probabilístico de carga lesional, obteniendo un resultado óptimo al limitar este valor a diez regiones conexas como máximo.

Las figuras 5.15 y 5.16 muestran dos ejemplos de los resultados obtenidos visualmente en las condiciones descritas.

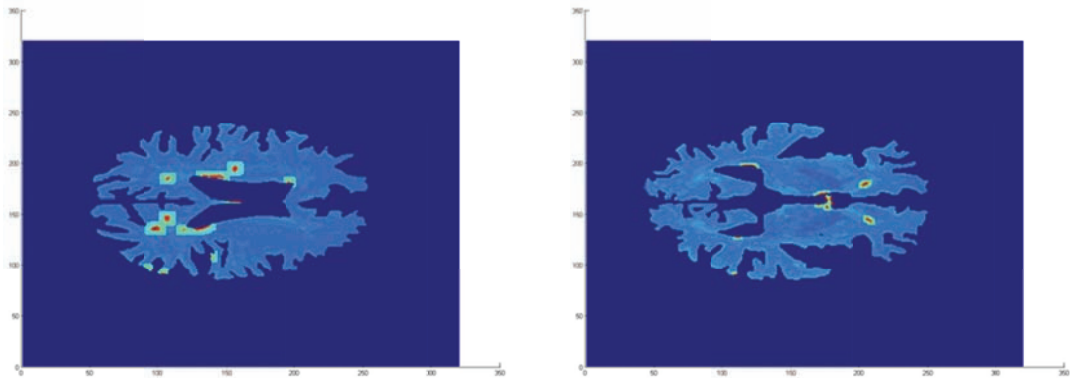


Fig. 5.15. Paciente 001. Mapa lesional probabilístico de dos cortes ejemplo

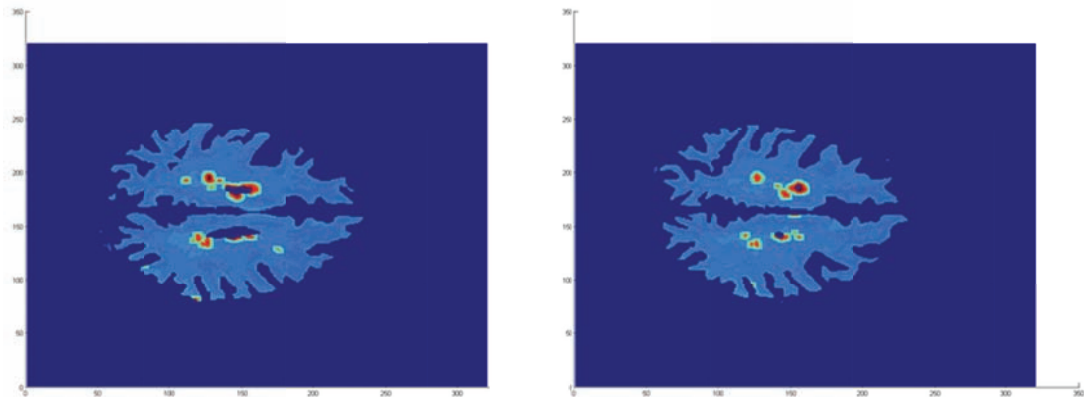


Fig. 5.16. Paciente 005. Mapa lesional probabilístico de dos cortes ejemplo

Como puede apreciarse, el algoritmo de postprocesado da lugar a una distribución 3D de probabilidades de existencia de carga lesional, mostrándola en formato de corte y en formato 3D, e indicando mediante la variación de intensidades las zonas más susceptibles de contener carga lesional.

Toda esta información generada se incluye en la ficha del paciente dentro del gestor GEBID en NeuroBIM-MS a través de la subida de los archivos NIFTI con la máscara probabilística y de un informe PDF con la información visual impresa.

Discusión

En vista de los resultados obtenidos, se puede confirmar que los peores diagnósticos se localizan en las regiones correspondientes a los siete primeros cortes y a la zona infratentorial. Por consiguiente, el método es más efectivo en la región central de la secuencia, concretamente entre los cortes siete y treinta y siete.

En el caso del sujeto 007 se localizó satisfactoriamente toda la carga lesional, mientras que en los sujetos 009 y 011 se obtuvieron peores resultados, debido mayoritariamente a que la carga lesional en ambos sujetos está localizada en las regiones correspondientes a los últimos cortes, que se dejaron fuera del postproceso por las razones expuestas anteriormente. El valor promedio de carga lesional localizada (CLL) obtenido para todos los pacientes se encuentra alrededor del 70%.

Sin embargo, al realizar el mismo promediado sin tener en cuenta estos dos sujetos, cuya carga lesional queda fuera de los cortes evaluados, el valor de carga lesional localizada promedio asciende hasta el 80%. El postproceso por tanto localiza una cantidad de carga lesional importante, y sin duda uno de los puntos que deberán ser mejorados en trabajos futuros será la incorporación de técnicas de análisis que permitan al método propuesto funcionar adecuadamente en las regiones infratentorial y los cortes más alejados de la región supratentorial. Con una modificación de semejantes características, el postproceso puede llegar a mejorar su rendimiento en un 10%, otorgando un resultado final más fiable.

A pesar de que los resultados expuestos en la tabla localizan en su mayoría hasta el 75% de la carga lesional satisfactoriamente, es importante destacar que la consecuencia directa de dilatar la carga lesional del postproceso es que se amplía en la misma medida el alcance del mapa de probabilidades de carga lesional resultante, y por consiguiente se pierde parte de la precisión en las zonas más susceptibles de contener carga lesional, puesto que en la fase de dilatación son las primeras áreas en ampliarse.

Por esta razón, es necesario encontrar un equilibrio entre la precisión de los resultados esperados y la garantía de que el método abarque todas las áreas correspondientes a la carga lesional. Empíricamente, se ha averiguado que 10 regiones conexas como máximo constituye un buen umbral para continuar localizando la mayoría de carga lesional y ganar cierta precisión en las regiones más afectadas por la esclerosis múltiple.

CONCLUSIONES.

En este capítulo se ha descrito un caso de uso de NeuroBIM-MS, un sistema de gestión y extracción de conocimiento para el estudio de la esclerosis múltiple basado en el modelo Cloud CEIB I+D, en el que se muestra el funcionamiento de todos los módulos del sistema a partir del cálculo de dos biomarcadores relacionados con la enfermedad mediante el postproceso de imagen por resonancia magnética: Atrofia cerebral y carga lesional de sustancia blanca.

El capítulo se inicia con una breve introducción a la enfermedad de esclerosis múltiple en la que se fundamentan las causas generales de la misma, las principales técnicas diagnósticas y el papel de la imagen por resonancia magnética en el proceso de diagnóstico de la enfermedad.

Los casos de estudio se han desarrollado sin propósito de ensayo clínico, únicamente como ejemplo de uso y validez de la plataforma.

El primer caso de estudio, atrofia cerebral, comienza con una breve descripción del concepto de atrofia cerebral. A continuación se realiza una descripción de los pacientes seleccionados para el estudio. Dicha selección de los pacientes ha sido realizada por los facultativos Dr. Santiago Mola, jefe de la sección de neurología del Hospital Vega Baja de Orihuela y Dr. Ángel Pérez, facultativo especialista del servicio de neurología del Hospital General Universitario de Alicante. Todos estos pacientes se incluyen en la plataforma GEBID NeuroBIM-MS a partir del envío a través de CEIBANON desde un visor DICOM open source como Ginkgo Cadx v.2.14.

Debido a la naturaleza de los casos seleccionados, sobre todo en materia de unificación de protocolos de captura de resonancia magnética, no ha sido posible realizar un cálculo longitudinal de atrofia de estos pacientes, realizándose siguiendo un método transversal en donde la volumetría de cada paciente es normalizada y comparada contra un atlas normalizado.

Para el cálculo de la volumetría se ha utilizado el entorno BIKE-Postproceso, aplicando el algoritmo de SIENAX de la librería FSL en su versión 5.1 de octubre de 2012 a las secuencias T1 de los pacientes, previamente cargadas desde GEBID NeuroBIM-MS. La ejecución de este algoritmo genera unos informes, que tras su conversión a formato PDF son incluidos en la plataforma GEBID para su posterior donación al SISAN.

El análisis de los datos obtenidos sobre los treinta y nueve estudios entre pacientes sanos y enfermos, sobre la volumetría normalizada, responden a los datos bibliográficos sobre atrofia en pacientes de esclerosis múltiple por lo que se demuestra que el uso de la plataforma NeuroBIM-MS es válido.

El segundo caso de estudio planteado, carga lesional de sustancia blanca, comienza con una breve introducción sobre el concepto de lesión de la sustancia blanca y métodos generales de cálculo utilizados en la bibliografía existente.

A continuación se realiza una descripción de los pacientes seleccionados para el estudio. Dicha selección de los pacientes ha sido realizada por el equipo del Instituto de Diagnóstico por la imagen del Hospital Vall D'Hebrón en Barcelona, dirigidos por el Dr. Alex Rovira. Todos estos pacientes se incluyen en la plataforma GEBID NeuroBIM-MS de la misma manera que el caso de estudio de atrofia cerebral. De cada uno de los estudios se dispone de la marca manual de carga lesional realizada por expertos.

Para el cálculo de la carga lesional se implementó en BIKE-Cuantificador un algoritmo que, utilizando las librerías de FSL 5.0 proporcionadas por BIKE-Postproceso, realiza un aislamiento de la posible carga lesional del estudio a partir de diferentes secuencias y umbrales de muestreo probabilísticos definidos. La salida del algoritmo proporciona una imagen probabilística con la carga lesional detectada.

Para la validación del algoritmo y su calibración se ha diseñado un módulo que permite, utilizando librerías de FSL y Matlab, obtener diferentes índices de validez de la muestra obtenida con respecto a la muestra calculada manualmente. Con dicho módulo se consigue calibrar los parámetros del algoritmo para mejorar los resultados. Se han conseguido tasas de detección de carga en la zona supratentorial de un 80% de media.

Toda la experimentación realizada con la plataforma en el cálculo de biomarcadores demuestra la validez del sistema propuesto como base para la gestión y extracción del conocimiento de imagen médica.

