

Tesis doctoral

Cloud CEIB I+D  
Sistema de gestión y extracción de  
conocimiento de la imagen médica

José María Salinas Serrano

Dirigida por:

Dr. Miguel Ángel Cazorla Quevedo

Universidad de Alicante

Departamento de Ciencia de la Computación e Inteligencia Artificial



Junio, 2013







*Lo importante es no dejar de hacerse preguntas*

***Albert Einstein***



## AGRADECIMIENTOS

Al finalizar un trabajo complejo como una tesis doctoral, es inevitable que aflore un sentimiento humano de egocentrismo que te lleva a concentrar la mayor parte del mérito en ti mismo. Sin embargo, cuando echas la vista hacia atrás y analizas objetivamente el proceso, te das cuenta de que la magnitud de tu trabajo hubiese sido imposible sin la participación de personas que han aportado su ayuda para la realización del mismo.

Me gustaría agradecer de manera destacada a Miguel Angel Cazorla, por aceptar la dirección de esta tesis y por sus continuos consejos y ánimos. A la incansable Mariam, una verdadera profesional amante de la investigación, ya que sin tu ayuda este trabajo no podría haberse llevado a cabo. A Pablo y Alejandro por vuestra colaboración. A Santiago y Ángel, por abrir y sembrar el gusanillo de la curiosidad del mundo de la neuroimagen a un informático con mente inquieta, os debo mucho. A Alex Rovira y a su equipo: Elena, Déborah, Silvia, Juanfran y Cristina, por vuestra gran ayuda y colaboración en mi estancia formativa en Barcelona. A mis compañeros y amigos, os agradezco vuestro apoyo incondicional.

A mis padres, por inculcarme los valores del trabajo, el esfuerzo y el sacrificio diario, ya que sin ellos nada de esto hubiese sido posible, he aquí la cosecha de lo que sembrasteis. A mi hermano Pablo, al resto de mi familia y en especial a mi tío Manolo.

Y para finalizar, he querido dejar el último agradecimiento a las personas más especiales que tengo, las que más han sufrido el día a día de esta tesis, el pilar donde me he apoyado y sin el cual no hubiese llegado a la meta. Para ti Rebeca, para ti Lucía, mi agradecimiento de corazón y dedicatoria especial.





*A mi princesa, a mi reina.*



## INDICE DE CONTENIDOS





# INDICE DE CONTENIDOS

<b>Agradecimientos</b> .....	<b>7</b>
<b>Indice de contenidos</b> .....	<b>11</b>
<b>Índice de figuras</b> .....	<b>16</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>21</b>
<b>Resum</b> .....	<b>23</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>25</b>
<b>Capítulo 1. Introducción</b> .....	<b>27</b>
Motivación .....	29
Objetivos .....	30
Aportaciones .....	30
Organización de la tesis.....	31
<b>Capítulo 2. Estado del arte</b> .....	<b>33</b>
Introducción .....	35
Generalidades de la bioimagen.....	35
<i>Imagen por resonancia magnética nuclear</i> .....	38
<i>Biomarcadores</i> .....	44
<i>El estándar DICOM</i> .....	48
Postproceso de imagen médica .....	53
<i>Técnicas básicas de proceso de imagen médica</i> .....	54
<i>Tipos de postproceso de imágenes médicas para RM</i> .....	69
<i>Formatos de imagen utilizadas en postproceso con RM</i> .....	73
<i>Suites de Postproceso de imagen médica para neuroimagen</i> .....	74
Sistemas de información sanitarios. ....	81
<i>Generalidades</i> .....	81
<i>Modelo de sistema</i> .....	82
<i>Descripción de subsistemas HIS, RIS, PACS</i> .....	84
Sistemas de almacenamiento y comunicación de bioimagen (PACS).....	86
<i>Arquitectura PACS</i> .....	87
<i>Ventajas de los servidores PACS</i> .....	89
<i>Desarrollos recientes en los Servidores PACS</i> .....	90
Centro de Excelencia en Imagen Biomédica. ....	92
<i>Proyectos en marcha</i> .....	94

<b>Capítulo 3. Cloud CEIB I+D .....</b>	<b>97</b>
Visión general del sistema.....	99
Sistema de Información SANitaria: SISAN .....	102
<i>El SISAN de la AVS.....</i>	<i>103</i>
<i>Interacción de SISAN con Cloud CEIB I+D.....</i>	<i>105</i>
Banco de Imagen Médica de la AVS: GIMC-AVS .....	107
<i>Almacenamiento.....</i>	<i>108</i>
<i>Base de datos.....</i>	<i>108</i>
<i>Servidor de aplicaciones .....</i>	<i>109</i>
Comunidad Científica: CC.....	110
Motor de búsqueda: SE.....	111
Anonimizador: CEIBANON.....	113
Gestor de Ensayos y programas de investigación con Bioimagen para la I+D: GEBID.....	114
<i>Flujo de información en GEBID .....</i>	<i>117</i>
<i>Arquitectura de GEBID.....</i>	<i>120</i>
Motor de conocimiento: BIKE .....	122
<i>BIKE-Postproceso .....</i>	<i>124</i>
<i>BIKE-Cuantificador.....</i>	<i>128</i>
<i>BIKE-Datamining.....</i>	<i>130</i>
<i>BIKE-Clasificador.....</i>	<i>133</i>
Conclusiones .....	135
<b>Capítulo 4. NeuroBIM-MS.....</b>	<b>137</b>
Visión general del sistema.....	139
NeuroBIM-MS HIS .....	141
<i>Selección de estudios .....</i>	<i>142</i>
<i>Inclusión de informes en la historia clínica del paciente.....</i>	<i>144</i>
Sistema de enrutamiento y anonimización CEIBANON .....	145
Gestor de ensayo clínico GEBID NeuroBIM-MS .....	149
<i>Modelo de datos NeuroBIM-MS .....</i>	<i>150</i>
<i>Servicios web .....</i>	<i>153</i>
BIKE NeuroBIM-MS .....	154
<i>BIKE-Postproceso .....</i>	<i>155</i>
<i>BIKE-Cuantificación.....</i>	<i>155</i>
Conclusiones .....	156

<b>Capítulo 5. Caso de uso con NeuroBIM-MS.....</b>	<b>157</b>
Introducción.....	159
<i>Diagnóstico de la esclerosis múltiple.....</i>	<i>160</i>
<i>La imagen médica por RM aplicada al estudio de la esclerosis múltiple.....</i>	<i>161</i>
Casos de estudio.....	162
<i>Atrofia cerebral.....</i>	<i>165</i>
<i>Carga lesional en sustancia blanca.....</i>	<i>176</i>
Conclusiones.....	186
<b>Capítulo 6. Otras aplicaciones prácticas de Cloud CEIB I+D .....</b>	<b>189</b>
Introducción.....	191
NeuroBIM-MS.....	191
Dosis de radiación.....	192
RIACC.....	193
Oceanográfico.....	194
Encefalopatía Hepática.....	195
Microscopía confocal.....	196
<b>Capítulo 7. Conclusiones y trabajos futuros.....</b>	<b>197</b>
Conclusiones.....	199
Trabajos futuros.....	201
<b>Capítulo 8. Publicaciones.....</b>	<b>203</b>
Publicaciones en revistas.....	205
Comunicaciones en congresos.....	205
<i>Internacionales.....</i>	<i>205</i>
<i>Nacionales.....</i>	<i>205</i>
Proyectos de I+D.....	206
Actividad docente.....	206
<b>Capítulo 9. Bibliografía.....</b>	<b>207</b>
<b>Anexo 1 - Cartas de interés.....</b>	<b>219</b>
Internacionales.....	221
Nacionales.....	237



## ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1.1. Análisis inicial de la arquitectura Cloud CEIB I+D .....	30
Fig. 2.1. Esquema del proceso de obtención de imágenes y espectros de RM. ....	39
Fig. 2.2. Figura tridimensional constituida por unidades elementales de volumen o vóxels. ....	39
Fig. 2.3. Ejemplo de RM tomada según T1, T2 y DP.....	40
Fig. 2.4. Ejemplos de artefactos de RM. A) Artefacto de cuadratura. B) Ruido de inhomogeneidad. C) Artefacto de movimiento por pulsación de la vena sagital superior (ver flechas). D) Efecto de volumen parcial (obsérvese cómo cambian los contornos en función del tamaño del vóxel para cortes de 3 y de 10 mm de espesor). ....	42
Fig. 2.5. FDP de RICE para distintos SNR. Notar que para $SNR > 3$ la distribución de RICE es prácticamente Gaussiana. ....	43
Fig. 2.6. Diferentes contrastes del mismo objeto proporcionados por IRM. De izquierda a derecha: FLAIR, GraSE, DWI, rCBV, TPP. Estas dos últimas son imágenes paramétricas obtenidas de estudios dinámicos (cortesía de Philips Sistemas Médicos).....	44
Fig. 2.7. Definición de biomarcadores mediante imágenes paramétricas en color.....	45
Fig. 2.8. Mapa de procesos para el establecimiento y validación de un biomarcador de imagen. (Martí-Bonmatí et al., 2011) .....	47
Fig. 2.9. Capas del modelo DICOM .....	48
Fig. 2.10. Modelo de información y objetos del formato de archivo DICOM .....	49
Fig. 2.11. Modelo descriptivo de datos de la cabecera DICOM .....	50
Fig. 2.12. Ejemplo de cabecera DICOM .....	51
Fig. 2.13. Histograma de una imagen médica correspondiente a una angiografía .....	55
Fig. 2.14. Ejemplo de la modificación de la escala de grises: (a) Imagen de 4x4 píxeles, con cada píxel representado por 3 bits; (b) Función de transformación de los niveles de gris; (c).....	56
Fig. 2.15. Imagen 1.14 con un procesado de negativo.....	57
Fig. 2.16. Imagen 1.14 con un procesado de mayor brillo .....	57
Fig. 2.17. Imagen 1.14 binarizada con el umbral 128 de escala de grises .....	58
Fig. 2.18. Imagen 1.14 con el contraste realzado.....	59
Fig. 2.19. Imagen por resonancia magnética coloreada .....	60
Fig. 2.20. Esquema del proceso de convolución con una máscara. Cada píxel en la imagen de salida es el resultado de la suma de los productos entre los píxeles de la máscara y los píxeles incluidos en la vecindad correspondiente en la imagen de entrada.....	62



Fig. 2.21. Ejemplo de filtro paso-bajo. (a) imagen original, (b) imagen contaminada con ruido. (c) Imagen procesada con un filtro promediador.....	63
Fig. 2.22. Ejemplo de filtro paso-alto. a) imagen original b) imagen resultante de aplicar el filtro. ....	64
Fig. 2.23. Ejemplo de filtro de mediana (a) imagen original, (b) imagen contaminada con ruido impulsivo (c) Imagen procesada con un filtro de mediana. ....	65
Fig. 2.24. Sistema utilizado para la detección de contornos.....	66
Fig. 2.25. Ejemplo de un histograma bimodal, en este caso el umbral a utilizar en la segmentación debiera estar ubicado en el valle entre los dos picos del mismo.....	68
Fig. 2.26. Ejemplo de la segmentación (a) imagen original correspondiente a una ventriculografía (b) histograma (c) segmentación obtenida mediante un umbral (d) forma del ventrículo obtenida luego de eliminar de manera automática los píxeles ruidosos de la imagen (c). ....	68
Fig. 2.27. Resultado de segmentación por crecimiento de regiones. ....	69
Fig. 2.28. Reconstrucción multiplanar de un estudio de RM cerebral.....	71
Fig. 2.29. Reconstrucción volumétrica de un estudio de RM cerebral .....	72
Fig. 2.30. Segmentación cerebral, de izquierda a derecha, líquido cefalorraquídeo, sustancia gris y sustancia blanca. ....	73
Fig. 2.31. Pantalla de inicio de SPM .....	75
Fig. 2.32. Ejemplo de ejecución de secuencias de procesos dentro de SPM.....	77
Fig. 2.33. FSL.....	78
Fig. 2.34. FreeSurfer .....	80
Fig. 2.35. Modelo de sistema de información sanitario de la AVS.....	82
Fig. 2.36. Arquitectura de un sistema PACS.....	87
Fig. 2.37. Estación de trabajo (workstation) ejecutando el visor PACS.....	88
Fig. 2.38. Integración de los PACS .....	90
Fig. 2.39. Logotipo del Centro de Excelencia en Imagen Biomédica.....	92
Fig. 2.40. Esquema de áreas de estudio de CEIB.....	93
Fig. 2.41. Proyecto edad ósea .....	94
Fig. 2.42. Proyecto RIACC .....	94
Fig. 2.43. Proyecto dosis de radiación.....	95
Fig. 2.44. Proyecto Eurobioimaging .....	96
Fig. 2.45. Proyecto GITEM .....	96
Fig. 3.1. Modelo general del sistema de Cloud CEIB I+D.....	100
Fig. 3.2. Modelo de comunicación SISAN - Cloud CEIB I+D.....	102



Fig. 3.3. Portfolio de aplicaciones dentro del SISAN de la AVS .....	104
Fig. 3.4. Ejemplo de flujo de interacción entre SISAN y Cloud CEIB I+D .....	106
Fig. 3.5. Estructura general del GIMC.....	107
Fig. 3.6. Módulo de almacenamiento Hitachi para GIMC en la AVS .....	108
Fig. 3.7. Oracle Cluster RAC.....	109
Fig. 3.8. Tecnologías en la capa de aplicación.....	110
Fig. 3.9. Tipos de usuarios en la comunidad científica.....	110
Fig. 3.10. Estructura del proceso del motor de búsqueda .....	112
Fig. 3.11. Estructura general de CEIBANON .....	113
Fig. 3.12. Principales características de GEBID.....	114
Fig. 3.13. Entidad proyecto y sujeto en el modelo de GEBID.....	117
Fig. 3.14. Flujo de información dentro de GEBID.....	119
Fig. 3.15. Interfaz web del portal GEBID .....	120
Fig. 3.16. Arquitectura GEBID basada en XNAT.....	121
Fig. 3.17. Sistema de almacenamiento del CPD del CIPF .....	122
Fig. 3.18. Módulos base de BIKE .....	123
Fig. 3.19. Algunas instancias de la suite BIKE.....	123
Fig. 3.20. Ejemplo de entorno shell de BIKE-Postproceso .....	125
Fig. 3.21. BIKE-Postproceso se basa en el gestor LONI Pipeline .....	126
Fig. 3.22. Arquitectura base de BIKE-Postproceso .....	127
Fig. 3.23. Proceso de creación y validación de un biomarcador (Martí Bonmatí et al.,2011) .....	128
Fig. 3.24. Esquema gráfico de funcionamiento de BIKE-Cuantificador.....	130
Fig. 3.25. Ejemplo de contenido de cabecera DICOM en una RM .....	131
Fig. 3.26. Arquitectura base de BIKE-Datamining .....	132
Fig. 4.1. Arquitectura general y flujos identificados en NeuroBIM-MS .....	140
Fig. 4.2. Proyecto Orion-RIS.....	141
Fig. 4.3. Flujo de información por envío directo .....	142
Fig. 4.4. Flujo de información por envío a través de consulta al PACS .....	143
Fig. 4.5. Flujo de información para la inclusión de los informes de valor añadido en la historia clínica del paciente .....	144
Fig. 4.6. Arquitectura de CEIBANON dentro del proyecto NeuroBIM-MS .....	146
Fig. 4.7. Archivo config.xml de la instancia CEIBANON (CTP).....	147

Fig. 4.8. Proyecto GEBID NeuroBIM-MS.....	149
Fig. 4.9. Modelo de organización de carpetas en la entidad sesión .....	152
Fig. 4.10. Portal de documentación del REST API de XNAT.....	154
Fig. 5.1. Esquema visual de las lesiones desmielinizantes del nervio en pacientes con EM.....	159
Fig. 5.2. Ginkgo Cadx, visor DICOM con capacidad de envío a otro nodo DICOM.....	163
Fig. 5.3. Configuración de nodo DICOM CEIBANON en Ginkgo Cadx.....	163
Fig. 5.4. Pacientes y estudios dentro del proyecto NeuroBIM-MS .....	164
Fig. 5.5. Esquema general del algoritmo SIENAX (Smith, S.M. et al., 2002).....	169
Fig. 5.6. Ejemplo de ejecución del algoritmo SIENAX sobre un paciente determinado.....	170
Fig. 5.7. Resultado de la extracción del cerebro y máscara del cráneo mediante la herramienta BET.....	171
Fig. 5.8. Resultado del registro al espacio estándar de la plantilla MNI152 mediante la herramienta FLIRT .....	171
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.....	172
Fig. 5.10. Resultado de la segmentación completa del cerebro .....	172
Fig. 5.11. Resultado de la segmentación del cortex cerebral (PG).....	173
Fig. 5.12. Resultado de la segmentación de los ventrículos cerebrales (CSFV) .....	173
Fig. 5.13. Secuencias T2 (A) y FLAIR (B).....	177
Fig. 5.14. Postproceso de obtención de la carga lesional completa probabilística. ....	179
Fig. 5.15. Paciente 001. Mapa lesional probabilístico de dos cortes ejemplo .....	184
Fig. 5.16. Paciente 005. Mapa lesional probabilístico de dos cortes ejemplo .....	184
Fig. 6.1. NeuroBIM-MS.....	191
Fig. 6.2. Estudio de la dosis de radiación en pacientes .....	192
Fig. 6.3. RIACC .....	193
Fig. 6.4. Oceanográfico - Ecografía de delfines .....	194
Fig. 6.5. Estudio en resting state .....	195
Fig. 6.6. Microscopía focal.....	196





En el siglo XXI, la imagen biomédica ha pasado a ser una de las disciplinas centrales de la medicina actual a medida que aumenta el número de enfermedades que se diagnostican y tratan con su ayuda, se desarrollan sistemas cada vez más sofisticados para obtener imágenes médicas.

La comunidad científica en el campo de la imagen biomédica está formada por profesionales multidisciplinares pertenecientes a multitud de centros de investigación, departamentos universitarios y miembros de la industria.

Uno de los problemas fundamentales con los que se encuentran los investigadores en el campo de las técnicas de imagen biomédica es la heterogeneidad de sistemas y la mala accesibilidad a las infraestructuras existentes o incluso el desconocimiento de su existencia. Se plantea entonces una necesidad de actuación en el ámbito de la I+D aplicada a la bioimagen.

El Sistema de Información Sanitario de la Agencia Valenciana de Salud (AVS), es un sistema de considerable envergadura que ofrece un surtido porfolio de soluciones informáticas altamente especializadas. El banco de imagen centralizado de la imagen médica de la AVS (GIMC), permitirá dar soporte para I+D a la comunidad científica a través de la implementación de servicios lógicos de consulta y recuperación de conjuntos de imágenes determinados.

El sistema de gestión y extracción de conocimiento de la imagen médica, Cloud CEIB I+D que se propone en esta tesis utilizará los servicios ofrecidos por el GIMC como base para gestionar y extraer conocimiento de la imagen almacenada en el banco, ofreciendo dicho conocimiento en forma de servicios de valor añadido y alta especialización al sistema de información de la Historia Electrónica del Paciente (HSE) para, de esta forma, trasladar los resultados de la I+D e innovación al paciente.

Cloud CEIB I+D consta de cuatro módulos generales: Sistema de información sanitario (SISAN), motor de búsqueda (SE), anonimizador (CEIBANON), gestor de ensayos clínicos y proyectos de investigación de bioimagen para la I+D (GEBID) y motor de conocimiento (BIKE).

BIKE es el módulo central y a través de sus sistemas base analizará y generará el conocimiento para alimentar a HSE a través de estos servicios. La tecnología utilizada en Cloud CEIB I+D está basada principalmente en el paradigma open source.

Cloud CEIB I+D es un proyecto real, en fase de desarrollo continuo, que ha servido de base para la implementación de instancias como NeuroBIM-MS, un sistema de gestión y extracción de conocimiento de imágenes de pacientes con esclerosis múltiple. Por lo tanto, la

arquitectura de Cloud CEIB I+D no se trata sólo de una propuesta teórica, sino que se ha conseguido desarrollar y poner en marcha una instancia real para un caso concreto demostrando su validez para los objetivos perseguidos.

En el segle XXI, la imatge biomèdica ha passat a ser una de les disciplines centrals de la medicina actual. A mesura que augmenta el nombre de malalties que es diagnostiquen i tracten amb la seva ajuda, els sistemes d'adquisició d'imatge mèdica són cada vegada més sofisticats.

La comunitat científica en el camp de la imatge biomèdica està formada per professionals multidisciplinars pertanyents a multitud de centres d'investigació, departaments universitaris i membres de la indústria.

Un dels problemes fonamentals amb els quals es troben els investigadors en el camp de les tècniques d'imatge biomèdica és l'heterogeneïtat de sistemes i la dolenta accessibilitat a les infraestructures existents o fins i tot el desconeixement de la seva existència. Es planteja llavors una necessitat d'actuació en l'àmbit de la I+D aplicada a la bioimagen.

El Sistema d'Informació Sanitari de l'Agència Valenciana de Salut (AVS), és un sistema de considerable envergadura que ofereix un assortiment porfolio de solucions informàtiques altament especialitzades. El banc d'imatge centralitzat de la imatge mèdica de la AVS (GIMC), permetrà donar suport per a I+D a la comunitat científica a través de la implementació de serveis lògics de consulta i recuperació de conjunts d'imatges determinats.

El sistema de gestió i extracció de coneixement de la imatge mèdica, Cloud CEIB I+D que es proposa en aquesta tesi utilitzarà els serveis oferits pel GIMC com a base per a gestionar i extraure coneixement de la imatge emmagatzemada en el banc, oferint aquest coneixement en forma de serveis de valor afegit i alta especialització al sistema d'informació de la Història Electrònica del Pacient (HSE) per a, d'aquesta forma, traslladar els resultats de l'I+D i innovació al pacient.

Cloud CEIB I+D consta de quatre mòduls generals: Sistema d'informació sanitari (SISAN), motor de recerca (Es), anonimizador (CEIBANON), gestor d'assajos clínics i projectes d'investigació de bioimagen per a la I+D (GEBID) i motor de coneixement (BIKE).

BIKE és el mòdul central i mitjançant els seus sistemes base analitzarà i generarà el coneixement per a alimentar a HSE a través d'aquests serveis. La tecnologia utilitzada en Cloud CEIB I+D està basada principalment en el paradigma open source.

Cloud CEIB I+D és un projecte real, en fase de desenvolupament continu, que ha servit de base per a la implementació d'instàncies com NeuroBIM-MS, un sistema de gestió i extracció de coneixement d'imatges de pacients amb esclerosi múltiple. Per tant, l'arquitectura de Cloud CEIB I+D no es tracta només d'una proposta teòrica, sinó que s'ha aconseguit

desenvolupar i engegar una instància real per a un cas concret demostrant la seva validesa per als objectius perseguits.



In the 21st century, biomedical imaging has become one of the core disciplines of modern medicine. As it increases the number of diseases that are diagnosed and treated with their help, medical image acquisition systems are increasingly sophisticated.

The scientific community in the field of biomedical imaging is formed by multidisciplinary professionals belonging to many research centers, university departments and industry members.

One of the fundamental problems encountered by researchers in the field of technical biomedical imaging is the heterogeneity of systems and poor accessibility to existing infrastructure or even ignorance of their existence. There is then a need for action in the field of research and development (R&D) applied to bioimaging.

Health Information System of the Valencia Health Agency (AVS) is a system of considerable size featuring an assortment portfolio of solutions highly specialized. The AVS centralized medical image bank (GIMC) will support for R & D to the scientific community through the implementation of logic services for query and retrieval of certain image sets.

The management system and knowledge extraction from medical imaging, R & D Cloud CEIB proposed in this thesis, uses services offered by the GIMC as a basis for managing and extracting knowledge from the images stored in the bank, providing that knowledge in form of value added and highly specialized services to the Patient Electronic Health Records (HSE) for, thus taking the results of R & D and innovation to the patient.

R & D Cloud CEIB consists of four general modules: Health Information System (SISAN), Search Engine (SE), Anonymizer (CEIBANON), R & D Bioimaging Clinical Trial and Research Projects Manager (GEBID) and Knowledge Engine (BIKE).

BIKE is the main module and through their subsystems analyze and generate knowledge to feed HSE through these services. The technology used in R & D Cloud CEIB is mainly based on the open source paradigm.

R & D Cloud CEIB is a real project under continuous development, which has been the basis for the implementation of instances as NeuroBIM-MS, a management system and knowledge extraction from images of patients with multiple sclerosis. The Architecture of R & D Cloud CEIB is not just a theoretical proposition, but it has been managed to develop and implement a current instance to a particular case to prove its worth to the objectives pursued.



# CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN





## MOTIVACIÓN

La imagen biomédica aparece en el campo de la ciencia hace 115 años con la primera radiografía obtenida por Wilhelm Conrad Roentgen. Por entonces, el descubrimiento fue aclamado como uno de los mayores logros tecnológicos de la humanidad, un invento que revolucionaría todos y cada uno de los aspectos de la existencia humana, lo que resultó ser cierto.

En el siglo XXI, la imagen biomédica ha pasado a ser una de las disciplinas centrales de la medicina actual a medida que aumenta el número de enfermedades que se diagnostican y tratan con su ayuda, se desarrollan sistemas cada vez más sofisticados para obtener imágenes médicas.

La comunidad científica en el campo de la imagen biomédica está formada por profesionales multidisciplinares pertenecientes a multitud de centros de investigación, departamentos universitarios y miembros de la industria.

Uno de los problemas fundamentales con los que se encuentran los investigadores en el campo de las técnicas de imagen biomédica es la heterogeneidad y la mala accesibilidad a las infraestructuras existentes o incluso el desconocimiento de su existencia.

Dentro de la Agencia Valenciana de Salud (AVS) existen multitud de profesionales de todas las áreas de trabajo que diariamente aportan todo su conocimiento a la gestión y atención sanitaria de pacientes y familiares.

Analizando la información y los procesos actuales dentro del área de I+D de la AVS, se plantea la necesidad de creación de un sistema general que permita explotar todo el conocimiento almacenado en los bancos de imagen biomédica y ofrecer a la comunidad científica una serie de servicios de I+D basados en tecnologías open source para la investigación.

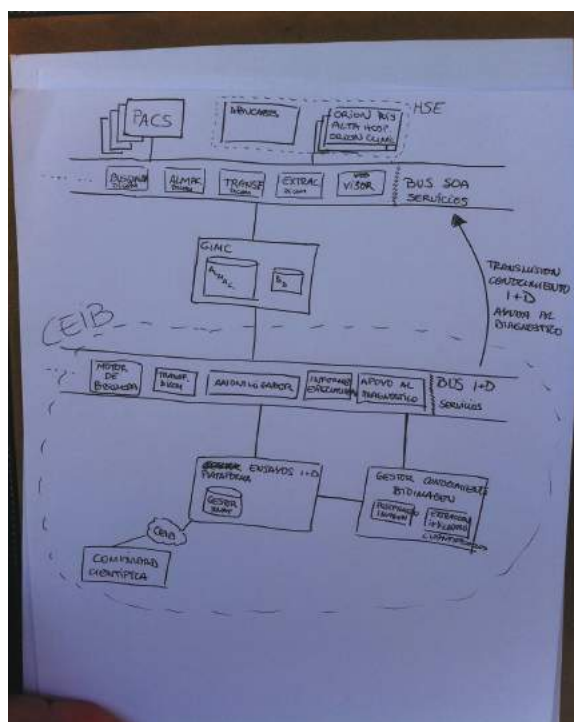


Fig. 1.1. Análisis inicial de la arquitectura Cloud CEIB I+D

## OBJETIVOS

El objetivo principal de esta tesis es definir una arquitectura escalable y modular que permita la explotación de la valiosa información contenida en los bancos de bioimagen a través de servicios de I+D y de esta forma poder ofrecer a la comunidad científica una plataforma para su gestión y aprovechamiento, y que de su estudio se pueda ofrecer al profesional asistencial, servicios específicos de alto valor añadido ofrecidos al sistema de información público sanitario para la mejora de la historia clínica electrónica del paciente.

## APORTACIONES

El sistema Cloud CEIB I+D, definido en esta tesis, ha servido como arquitectura base para la petición del Centro de Excelencia de Imagen Biomédica (CEIB) de la Agencia Valenciana de Salud de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Valenciana como nodo europeo del proyecto EuroBioImaging (<http://www.eurobioimaging.eu>), un referente dentro del marco estratégico de la Comunidad Europea que establece un plan en toda Europa para que las infraestructuras de gestión de la bioimagen se encuentren armonizadas y coordinadas entre todos los nodos implicados “Euro Bioimage, The Euro-BioImaging Vision “To provide a clear path of access to imaging technologies for every biomedical scientist in Europe, (Keppler et al., 2011)”. ”.

Son más de treinta los centros, públicos y privados a nivel nacional e internacional que, tras la presentación de la arquitectura Cloud CEIB I+D, han manifestado su interés en el uso de la misma. En el anexo 1 se muestran las cartas más representativas.

De esta tesis, además, se han realizado diferentes aportaciones a congresos tanto nacionales como internacionales así como a revistas JCR de prestigio, del ámbito de la medicina y de la informática, detalladas en el capítulo de publicaciones, así como varias actividades docentes en materia de postproceso de imagen en diversos centros de investigación .

## ORGANIZACIÓN DE LA TESIS

Esta tesis presenta el trabajo basándose en la definición de la arquitectura general sistema (Cloud CEIB I+D), definición de un subsistema implementado bajo dicho modelo (NeuroBIM-MS) y un caso de uso demostrativo de dicho subsistema.

Tras la introducción del Capítulo 1, donde se especifican la motivación, objetivos y aportaciones de esta tesis, el Capítulo 2, “Estado del arte”, describe la evolución y estudio de cada uno de los elementos más importantes del mundo de la bioimagen: Generalidades de la bioimagen, el postproceso de imagen médica y los sistemas de información sanitarios.

El Capítulo 3, “Cloud CEIB I+D”, define la arquitectura general del sistema propuesto para la gestión y extracción de conocimiento de la bioimagen, detallando el diseño de cada uno de sus módulos.

El Capítulo 4, “NeuroBIM-MS”, define la construcción de un sistema de gestión y extracción de conocimiento aplicado a la esclerosis múltiple basado en la arquitectura Cloud CEIB I+D, donde se detalla la implementación real de cada uno de sus módulos.

El Capítulo 5, “Caso de uso de NeuroBIM-MS”, define paso a paso el uso del sistema NeuroBIM-MS aplicado al cálculo de dos biomarcadores relacionados con la enfermedad de esclerosis múltiple (Atrofia cerebral y carga lesional de sustancia blanca). Para cada uno de estos biomarcadores se define una introducción, material y métodos, resultados y discusión.

El Capítulo 6, “Otras aplicaciones prácticas de Cloud CEIB I+D”, detalla otros ejemplos de casos de uso de la plataforma para diferentes proyectos relacionados con la bioimagen.

El Capítulo 7, “Conclusiones y trabajos futuros”, realiza un resumen general de todo lo visto en la tesis y detalla las líneas de trabajo a seguir en el desarrollo e implantación de los sistemas Cloud CEIB I+D.

El Capítulo 8, “Publicaciones”, detalla las publicaciones realizadas a partir de la información de esta tesis en congresos, revistas, proyectos I+D y actividades docentes relacionadas.

La tesis termina con el Capítulo 9, “Bibliografía”, con las referencias bibliográficas utilizadas para la redacción y diseño del trabajo, y con un anexo en donde se adjuntan las cartas de interés más relevantes sobre el uso del sistema por parte de la comunidad científica.

Esta tesis se ha llevado a cabo bajo la supervisión de Miguel Ángel Cazorla Quevedo, profesor titular del Departamento de Ciencia de la Computación e Inteligencia Artificial de la Universidad de Alicante y María de la Iglesia Vayá, responsable del laboratorio de conectividad cerebral del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia (CIPF).

El trabajo se ha realizado principalmente en la Universidad de Alicante (UA) y en el Centro de Investigación Príncipe Felipe. Parte del trabajo, reflejado en el Capítulo V se ha realizado en el Hospital Vega Baja de Orihuela bajo la dirección del Dr. Santiago Mola y en el Instituto de Diagnóstico por la Imagen (IDI) del Hospital Vall D’Hebrón de Barcelona bajo la dirección del Dr. Alex Rovira.



## CAPÍTULO 2. ESTADO DEL ARTE





## INTRODUCCIÓN

En este apartado se exponen las generalidades y los trabajos más importantes de todos los temas relacionados con el sistema que se propone en esta tesis doctoral.

En el segundo apartado hablaremos del concepto de bioimagen en el ámbito sanitario, exponiendo las generalidades más importantes, así como una evolución de las principales modalidades de imagen. A continuación nos centraremos en el tipo de imagen por resonancia magnética nuclear, modalidad en el que basaremos el caso práctico NeuroBIM-MS del sistema propuesto en Cloud CEIB I+D. Tras este subapartado, expondremos el concepto de biomarcador aplicado a la imagen médica y la importancia que tienen en el ámbito del diagnóstico de enfermedades. Finalizamos este primer punto sobre generalidades de la bioimagen, definiendo el formato de imagen médica más utilizado, el formato DICOM, analizando sus características y protocolos más importantes.

En el tercer apartado hablaremos del postproceso de la imagen médica, punto fundamental de cualquier estudio basado en imagen. Se analizarán los conceptos y técnicas generales más importantes así como de la evolución que estos sistemas han tenido en los últimos años. Finalizamos este subapartado con la descripción de los formatos de imagen más comunes y de las suites de postproceso de imagen neurológica por resonancia magnética más importantes.

En el cuarto apartado hablaremos de los sistemas de gestión para la historia clínica electrónica del paciente, viendo sus generalidades y planteando los pilares básicos de su estructura. Se definirán algunos subsistemas como HIS, RIS, SIL y PACS.

En el quinto apartado hablaremos más en detalle de uno de los subsistemas anteriores, los sistemas de almacenamiento y comunicación de imagen médica, conocidos por sus iniciales en inglés como PACS, encargados de la gestión de toda la imagen médica generada por las diferentes modalidades de adquisición y captura.

Para terminar el capítulo, en el sexto apartado hablaremos sobre el Centro de Excelencia para la Imagen Biomédica (CEIB), exponiendo sus principales líneas de investigación en el ámbito de la bioimagen.

## GENERALIDADES DE LA BIOIMAGEN

Entendemos por bioimagen, o imagen médica, al conjunto de técnicas y procesos usados para generar imágenes completas o parciales del cuerpo humano con el propósito de aplicar procedimientos clínicos (procedimientos médicos que buscan revelar, diagnosticar o examinar enfermedades) o para la investigación médica (incluyendo el estudio de la anatomía normal y función). (Ródenas, J. et al., 2006)

La imagen médica aplicada al propósito clínico ha revolucionado el diagnóstico de muchas enfermedades desde su inicio a finales del siglo XIX cuando Wilhelm C. Roentgen, físico alemán, descubrió en 1895 que los rayos X podían penetrar objetos opacos y proporcionar una imagen de su estructura interna. Desde entonces ésta ha sido la herramienta más importante y más ampliamente usada en medicina clínica, tanto como instrumento de diagnóstico como con propósitos terapéuticos.

En la actualidad existen numerosas modalidades de imagen médica como son las placas de rayos X, la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía axial computarizada (CT o TAC), la ecografía, la endoscopia y la resonancia magnética entre otras muchas. En el siguiente subapartado detallaremos la modalidad de resonancia magnética, detallando los fundamentos técnicos y físicos de esta modalidad.

La aplicación de las tecnologías de la información y de las comunicaciones (TIC) está transformando día a día todos los escenarios de trabajo cotidiano. El avance en la digitalización de la imagen médica conlleva día a día una serie de ventajas sustanciales:

- Posibilidad de procesamiento digital (brillo, contraste diferenciado en tejidos blandos, filtros, ampliaciones, medidas geométricas, técnicas de postproceso avanzado, etc. )
- Inalterabilidad de la información
- Facilidad de acceso y difusión
- Menor costo económico

El formato de datos que se utiliza en el mundo de la imagen médica es el formato DICOM, el cual analizaremos más adelante y que nos permite adjuntar a la imagen información demográfica y clínica del paciente.

Podemos realizar dos tipos de clasificaciones de bioimagen, dependiendo de la energía que se utiliza en la adquisición junto con sus adjetivos de funcional o tomográfica y dependiendo del número de dimensiones que permiten generar dichas imágenes. En la siguiente tabla podemos ver ambas clasificaciones.

MODALIDAD	TÉCNICA	ENERGÍA	IONIZANTE	FUNCIONAL	TOMOGRÁFICA
Radiología	radiografía	rayos X	SI	NO	NO
	radioscopia	rayos X	SI	NO	NO
	TC	rayos X	SI	NO	SI
Medicina Nuclear	SPECT	rayos $\gamma$	SI	SI	SI
	PET	rayos $\gamma$	SI	SI	SI
Ecografía	ecografía	ultrasonidos	NO	NO	SI
Resonancia magnética	ROM	radiofrecuencia	NO	NO	SI
	fRM	radiofrecuencia	NO	SI	SI
Endoscopia	endoscopia	luz	NO	NO	NO
Microscopía	microscopía	luz	NO	NO	NO

Clasificación por la energía que se utiliza en la adquisición junto con sus adjetivos de funcional o tomográfica.

UNIDIMENSIONALES	BIDIMENSIONALES (2D)	TRIDIMENSIONALES (3D)
Recuentos celulares Electrocardiografía Capnografía Pulsioximetría Temperatura Electroencefalografía Electromiografía Espectroscopia por Resonancia Magnética Magnetoencefalografía	Cámara fotográfica Microscopio Endoscopia Radiografía Radioscopia Tomografía computerizada (TC) Ecografía Ecocardiografía Resonancia Magnética (RM)	TC Ecografía Ecocardiografía RM Otras vía software 4D: 3D en función del tiempo 5D: 4D de diferentes pacientes

Clasificación por el número de dimensiones que permiten generar la adquisición

Como campo de investigación científica, la imagen médica constituye una subdisciplina de la ingeniería biomédica, la física médica o medicina, dependiendo del contexto: investigación y desarrollo en el área de instrumentación, adquisición de imágenes (e.g. radiografía), el modelado y la cuantificación son normalmente reservadas para la ingeniería biomédica, física médica y ciencias de la computación; la investigación en la aplicación e interpretación de las imágenes médicas se reserva normalmente a la radiología y a las disciplinas médicas relevantes en la enfermedad médica o área de ciencia médica (neurociencia, cardiología, psiquiatría, psicología, etc) bajo investigación.

Muchas de las técnicas desarrolladas para la imagen médica son también aplicaciones científicas e industriales.

#### IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La resonancia magnética es actualmente una técnica de radiodiagnóstico profusamente utilizada en la praxis médica clínica. Fundamentada en la resonancia magnética nuclear (principalmente del núcleo de hidrógeno), la RM provee información morfológica tisular (resonancia magnética estructural), información sobre la composición química tisular (espectroscopia por resonancia magnética) e información orgánica funcional (resonancia magnética funcional) (Manjón J.V., 2006).

El fenómeno de resonancia magnética nuclear (RMN) fue descubierto en 1946 independientemente por Felix Block en Stanford y por Edward Purcell en Harvard, hecho que les fue reconocido con el Premio Nóbel de Física en 1952.

El efecto de la RNM consiste en la posibilidad que tienen algunas partículas de absorber energía en forma de radiofrecuencia cuando la frecuencia de esta onda coincide con la frecuencia natural de precesión de dichas partículas. Esta característica puede utilizarse para excitar de forma selectiva el protón de los átomos de hidrógeno de un cuerpo y así poder recoger posteriormente su señal inducida en el proceso de relajación. Esta señal inducida puede utilizarse para obtener la distribución de estas partículas en el cuerpo (imagen de RM) o la concentración de distintas sustancias usando para ello su desplazamiento químico respecto a la frecuencia de resonancia o frecuencia de Larmor (espectro de RM).

Entre 1950 y 1970 se desarrollaron las primeras aplicaciones de la RM para análisis físico y químico de moléculas. En 1971 Raymond Damadian mostraba cómo los tiempos de relajación nuclear magnética (T1 y T2) de los tejidos normales y los tumores eran diferentes, lo que motivó la aplicación de la RM a la detección de enfermedades. En la década de los 70 se obtuvieron las primeras imágenes de RM.

En líneas generales, el fenómeno de la RM consiste en que determinados núcleos atómicos (por ejemplo, el del Hidrógeno) cuando se someten a la acción de un campo magnético estático  $B_0$  intenso pueden absorber energía selectivamente en forma de radiación electromagnética de radiofrecuencia (RF), (fenómeno de resonancia), que devuelven al retornar al estado de equilibrio, induciendo una señal eléctrica en una antena o bobina de recepción que analizada y procesada proporciona las imágenes de RM (IRM) o los espectros de RM (ERM).

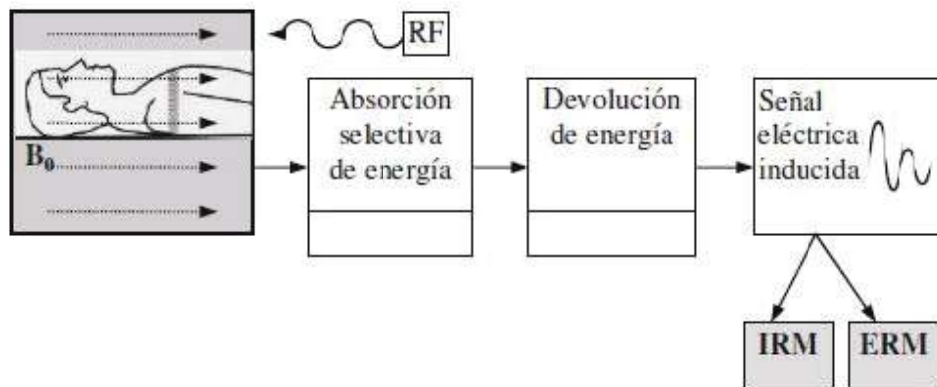


Fig. 2.1. Esquema del proceso de obtención de imágenes y espectros de RM.

El análisis de las señales inducidas en la antena de recepción nos proporciona información sobre el contenido de los distintos elementos de volumen o vóxeles que forman el objeto de estudio.

El vocablo anglicista vóxel proviene de la composición entre los términos VOLume y píXEL. Un vóxel es un elemento de volumen que contiene información gráfica asociada a un punto en un espacio tridimensional. Al igual que sucede con un píxel en un espacio con dos dimensiones, el vóxel es la mínima unidad de volumen que constituye un objeto en 3D. En una imagen de RM cada píxel de la imagen representa la información contenida en el vóxel al que representa.

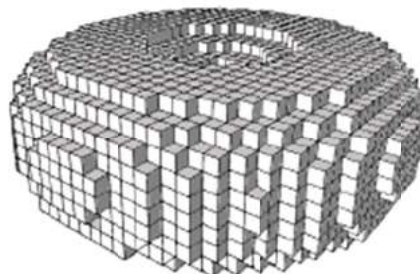


Fig. 2.2. Figura tridimensional constituida por unidades elementales de volumen o vóxeles.

### Tipos de RM

Existen distintos tipos de imágenes de RM según el fenómeno que domine en su formación. A estas adquisiciones diferenciadas se las denomina potenciaciones, y se consiguen mediante la aplicación de distintos pulsos de radiofrecuencia, gradientes de campo magnético y modificación de los parámetros de contraste para potenciar o ponderar un determinado efecto a fin de maximizar el contraste entre tejidos específicos (Ver Fig. 1.3). Las potenciaciones básicas son las siguientes:

- DP: Densidad Protónica. La intensidad del píxel de la imagen resultante es proporcional a la concentración de protones de hidrógeno del vóxel.
- T1: Tiempo de relajación longitudinal. La intensidad del píxel de la imagen resultante es proporcional a la concentración de protones de hidrógeno y además depende del tiempo de relajación longitudinal propio de cada tejido.
- T2: Tiempo de relajación transversal. La intensidad del píxel de la imagen resultante es proporcional a la concentración de protones de hidrógeno y depende del tiempo de relajación transversal propio de cada tejido

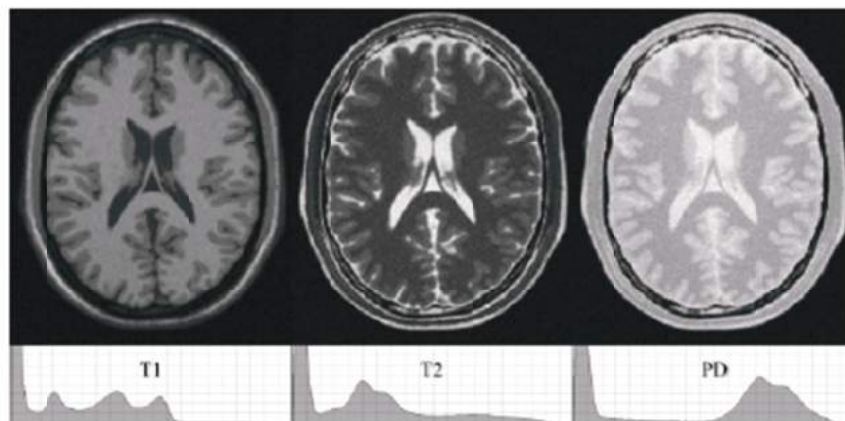


Fig. 2.3. Ejemplo de RM tomada según T1, T2 y DP.

En RM, se conoce como secuencia una combinación ordenada temporalmente de pulsos de radiofrecuencia, aplicación de gradientes y señales de RM. Los principales parámetros que definen una secuencia son el tiempo de repetición (TR) y el tiempo de eco (TE). El tiempo de repetición es el tiempo que media entre la aplicación de dos pulsos de radiofrecuencia consecutivos. El TR determina la magnitud de la recuperación de la magnitud longitudinal (recuperación T1). El tiempo de eco es el tiempo desde la aplicación de un pulso de radiofrecuencia y el pico de la señal de RM. El TE determina la magnitud del decrecimiento de la magnetización transversal (cada T2).



De un modo simplificado, la ponderación de una imagen de RM en T1, DP o T2 (esto es, el hecho que la imagen expresa primordialmente un contraste T1, DP o T2) depende del TR y el TE de la secuencia.

## Artefactos en RM

Las imágenes de RM presentan ruidos específicos de este tipo de técnica, entre los que se encuentran los comúnmente llamados artefactos. A continuación, presentamos algunos de los más frecuentes.

### **Cuadratura**

Son debidos a problemas en el circuito de la antena de detección. Específicamente por un mal funcionamiento de los canales del detector. Este artefacto es debido a un fallo del hardware y para solucionarlo el aparato debe ser revisado (Fig. 1.4).

### **Inhomogeneidad**

La inhomogeneidad de la imagen es una variación lenta de la intensidad a lo largo de la imagen. La causa puede ser una no uniformidad del campo de radiofrecuencia B1 o una no uniformidad de la sensibilidad de la antena de recepción entre otras razones. Algunas antenas, como las superficiales, tienen variaciones en su sensibilidad e incorporarán siempre este artefacto inherente a su diseño (Fig. 1.4 B)).

### **Movimiento**

Son causados por el movimiento de los objetos dentro del campo de visión durante la adquisición de la imagen. El movimiento del objeto entero produce un emborronamiento de la imagen y un efecto de imágenes fantasma (ecos en la imagen) en la dirección de la codificación de fase.

La solución es inmovilizar al paciente tanto como sea posible. A menudo el movimiento es causado por los latidos del corazón o por la respiración. En esos casos la solución es sincronizar la adquisición con estos procesos. Aumentar el número de veces que se repite el experimento, o número de adquisiciones, minimiza este artefacto mediante el promediado de las señales. En la Figura 1.4 C) se puede observar un artefacto de movimiento pulsátil causado por una vena.

### **Volumen parcial**

Es un artefacto causado por la resolución limitada del dispositivo de medida. Si el tamaño del vóxel es muy grande para el objeto, la mezcla de distintos tejidos en un mismo vóxel produce un emborronamiento de las regiones límite entre tejidos.

En el ejemplo de la figura 1.4 D) se puede observar la diferencia entre dos cortes del mismo cerebro con distintos espesores de corte (3 mm y 10 mm). Hay que tener en cuenta también que a menor tamaño de vóxel menor relación señal/ruido (en inglés, Signal to Noise-Ratio, SNR).

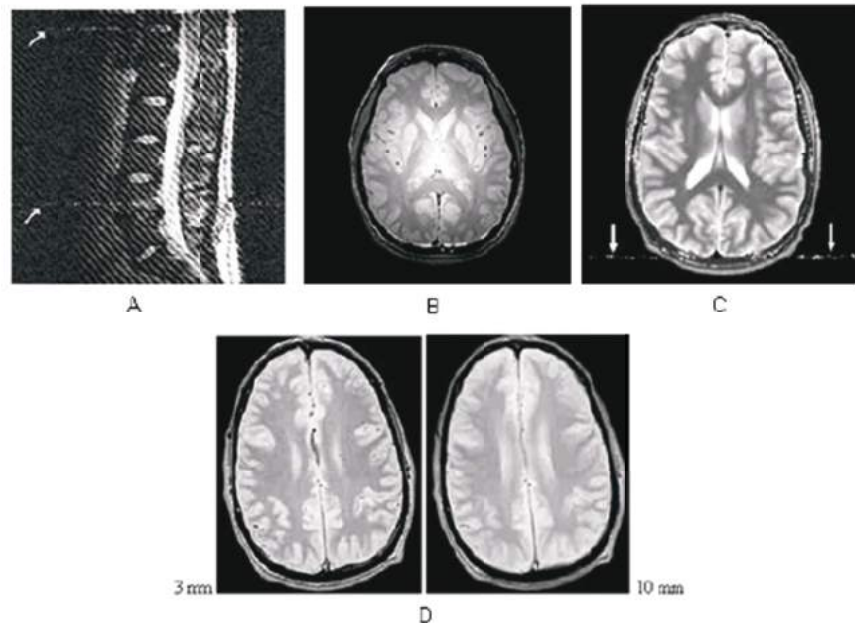


Fig. 2.4. Ejemplos de artefactos de RM. A) Artefacto de cuadratura. B) Ruido de inhomogeneidad. C) Artefacto de movimiento por pulsación de la vena sagital superior (ver flechas). D) Efecto de volumen parcial (obsérvese cómo cambian los contornos en función del tamaño del vóxel para cortes de 3 y de 10 mm de espesor).

### Señal de RM

Normalmente, tras el relleno del espacio k (espacio bidimensional de Fourier) con los datos de RM provenientes de las antenas de recepción, los datos complejos son transformados usando la transformada de Fourier para obtener la distribución de la magnetización de cada vóxel.

Aunque toda la información está contenida en las partes real e imaginaria de la señal, normalmente se utiliza la información de módulo debido a su mayor utilidad clínica.

Tanto la parte real como la imaginaria siguen una Función de Densidad de Probabilidad (FDP) Gaussiana (Sijbers J., 1998) pero la transformación no lineal de los datos en el cómputo de las imágenes de módulo hace que los datos resultantes sigan una distribución de RICE (Rice O.K., 1944).

Para SNR bajos la distribución de RICE equivale a una distribución de Rayleigh. Sin embargo, para SNR típicos en la práctica clínica (SNR>3) dicha distribución puede aproximarse a una distribución Gaussiana (ver fig. 1.5).

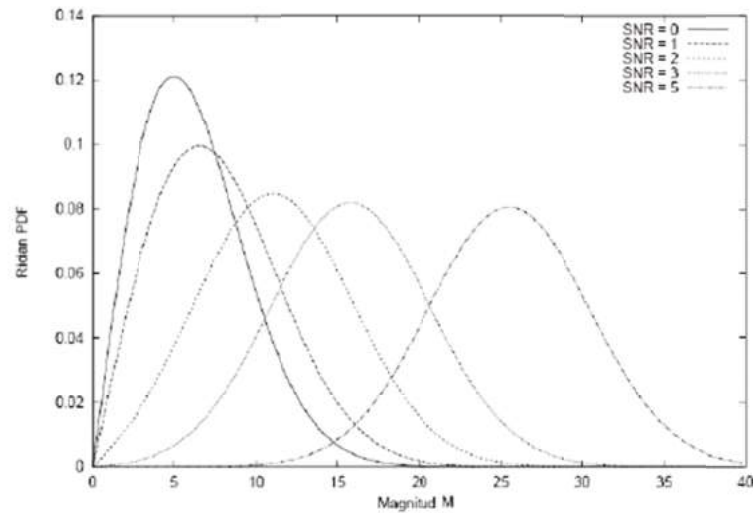


Fig. 2.5. FDP de RICE para distintos SNR. Notar que para SNR>3 la distribución de RICE es prácticamente Gaussiana.

La evolución de la tecnología facilita un avance rapidísimo de la IRM. La resolución se incrementa día a día, ya que, a diferencia de otras modalidades de imagen médica, no hay límite por dosis de radiación ionizante al paciente (que es nula en la IRM) y sólo la tecnología limita la calidad de la imagen obtenida. Se pueden obtener imágenes de microscopía por resonancia magnética, con resoluciones en el orden de las decenas de micras. La velocidad de adquisición de imagen (resolución temporal), algo lenta en los primeros equipos, también ha crecido espectacularmente hasta el punto de producir imagen cardíaca en movimiento.

Los avances más interesantes en IRM se están produciendo por la posibilidad de obtener diferentes imágenes a partir de aplicar diferentes mecanismos de contrastes así como a partir de estudios parametrizados dinámicos.

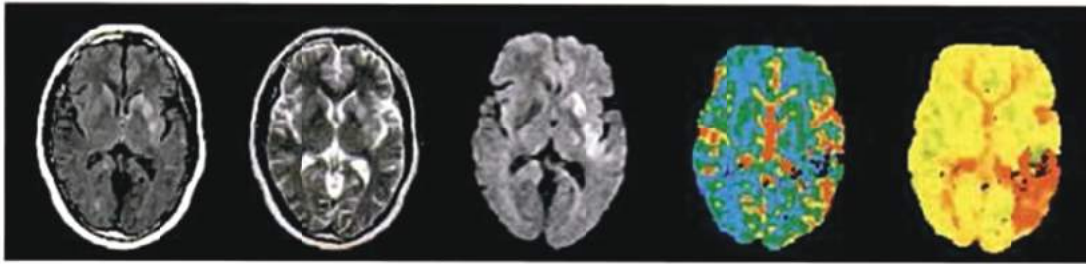


Fig. 2.6. Diferentes contrastes del mismo objeto proporcionados por IRM. De izquierda a derecha: FLAIR, GraSE, DWI, rCBV, TPP. Estas dos últimas son imágenes paramétricas obtenidas de estudios dinámicos (cortesía de Philips Sistemas Médicos)

Para imagen morfológica o estructural se pueden generar diferentes contrastes, capaces de realzar o atenuar diferentes estructuras o tejidos (líquido, grasa, etc.), y capaces también de estudiar el flujo sanguíneo (angiografía por resonancia magnética, MRA) incluso sin utilizar medios de contraste. Aún más importante es la posibilidad de obtener también imágenes funcionales de diversos tipos, por ejemplo de activación cerebral (Functional MRI o fIRM).

El desarrollo práctico de esta tesis se fundamenta en la neuroimagen por resonancia magnética. La resonancia magnética frente a las otras técnicas de neuroimagen destaca, como hemos expuesto anteriormente por la excelente resolución de contraste tisular, la alta resolución espacial, el carácter tomógrafo multiplanar y por la ausencia de radiaciones ionizantes. Estos factores han contribuido a que se haya convertido en la técnica de elección para los estudios de neuroimagen que requieren un detalle anatómico óptimo.

## BIOMARCADORES

No es lo mismo que un radiólogo informe una tomografía computarizada (TC) con un diagnóstico de atrofia que afirmar que ha perdido el 24% del volumen cerebral, ajustado a su edad, y de forma más significativa en la región del surco temporal medio derecho. No es lo mismo asegurar que existe una lesión tumoral en el hígado, que saber que su grado de agresividad biológica es muy alto y su respuesta al tratamiento muy limitada. No es lo mismo afirmar que no se ven alteraciones al ver una resonancia magnética (RM) de hueso, que asegurar que el índice de elasticidad de la esponjosa está disminuido en un 34% y que el paciente tiene osteoporosis con un alto riesgo de fractura ósea. Todas estas afirmaciones introducen y dan valor al concepto de biomarcador.

El avance de las tecnologías en el ámbito de la adquisición y procesamiento de la bioimagen digital permite generar imágenes de alta calidad y acceder a una amplia diversidad de información adicional utilizada hoy en día para diagnosticar y guiar el tratamiento de numerosas enfermedades.

Podemos definir pues los biomarcadores de imagen como una característica extraída de las imágenes adquiridas de un sujeto, que puede medirse de forma objetiva y que se comporta como un indicador de un proceso biológico normal, una enfermedad o una respuesta a una intervención terapéutica (Martí-Bonmatí et al., 2011).

El cálculo de biomarcadores puede ir desde simples mediciones de tamaño o forma hasta la aplicación de complejos modelos computacionales. 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.

En principio se pueden extraer biomarcadores a partir de cualquier modalidad de imagen para diagnóstico, pero entre todas las existentes, la IRM destaca por su gran versatilidad para estudiar distintos tejidos y procesos.

Los biomarcadores de imagen presentan una doble ventaja. Por un lado representan variables numéricas que caracterizan y cuantifican diferentes parámetros, extraídos de las imágenes médicas, relevantes para una enfermedad específica. Por otro, las imágenes paramétricas permiten analizar la distribución espacial del biomarcador en la muestra observada mediante su representación visual. Estas imágenes se generan para representar gráficamente los valores de cada uno de los biomarcadores o parámetros que se calculan a partir del postproceso de las imágenes originales adquiridas.

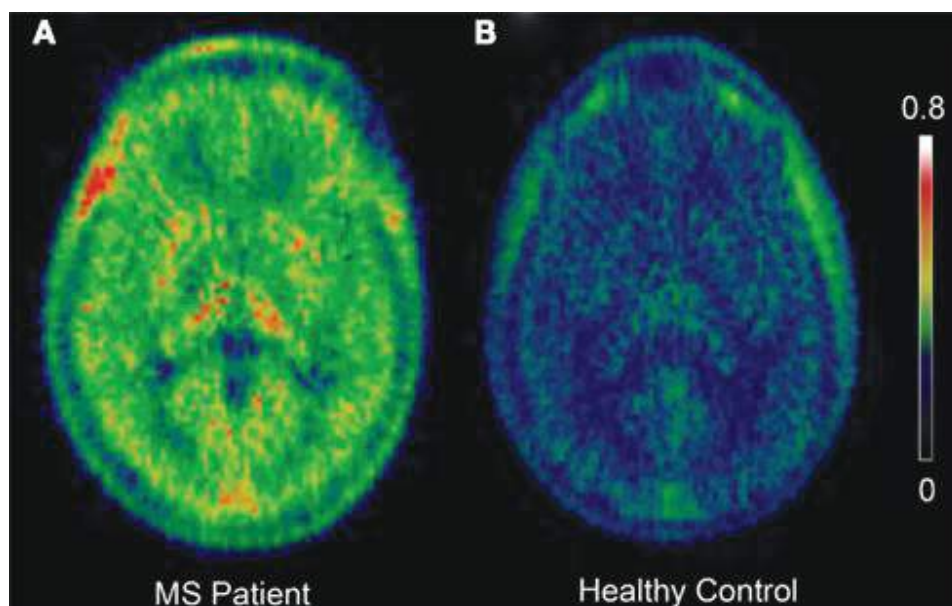


Fig. 2.7. Definición de biomarcadores mediante imágenes paramétricas en color

El desarrollo y validación de los biomarcadores de imagen implica realizar una serie de pasos necesarios: desarrollo inicial, adquisición y análisis, medición y valoración.

En el desarrollo inicial, se definen los objetivos por los que se quiere medir un aspecto determinado de la imagen médica, definiendo la relación existente entre el biomarcador calculado y la enfermedad.

La siguiente fase, la adquisición de la imagen, es una de las más importantes. Independientemente de la técnica de adquisición elegida, la calidad de la imagen, medida como la relación señal-ruido (RSR) y la relación contraste-ruido (RCR) deben de optimizarse y corregirse para poder analizar de forma adecuada la señal generada. Una vez obtenidas estas imágenes, y mediante procesamiento digital de las mismas se procede a obtener las imágenes paramétricas del biomarcador representadas en escala de grises o de color (tanto convencional como multivariante).

La fase de medición consiste en la cuantificación de las imágenes paramétricas convencionales o multivariantes a partir del histograma de los valores obtenidos. Cuenta, valor medio, desviación, etc. con algunas aproximaciones que se utilizan la la medición.

Cuando ya se dispone de un objetivo, de imágenes adecuadas y de la metodología de medición, es necesario realizar una experiencia piloto que valide los resultados obtenidos en el proceso en un grupo de sujetos heterogéneos que tengan la enfermedad para la que se calcula el biomarcador y un grupo de sujetos sin dicha enfermedad. Tras este estudio se puede pasar a trabajar con series de tamaño muestral adecuado para obtener conclusiones estadísticas.

Con pruebas de eficacia se permite valorar la capacidad de un biomarcador de medir adecuadamente, ya que únicamente los biomarcadores validados pueden utilizarse como sustitutos para definir una enfermedad, su situación y su respuesta a un tratamiento.

El biomarcador ideal debe de ser clínicamente útil y medible, tener una alta sensibilidad y especificidad y un alto porcentaje de acierto, estando muy vinculado al proceso biológico o enfermedad con el que se relaciona. Además, el coste económico-temporal debe de ser razonable.

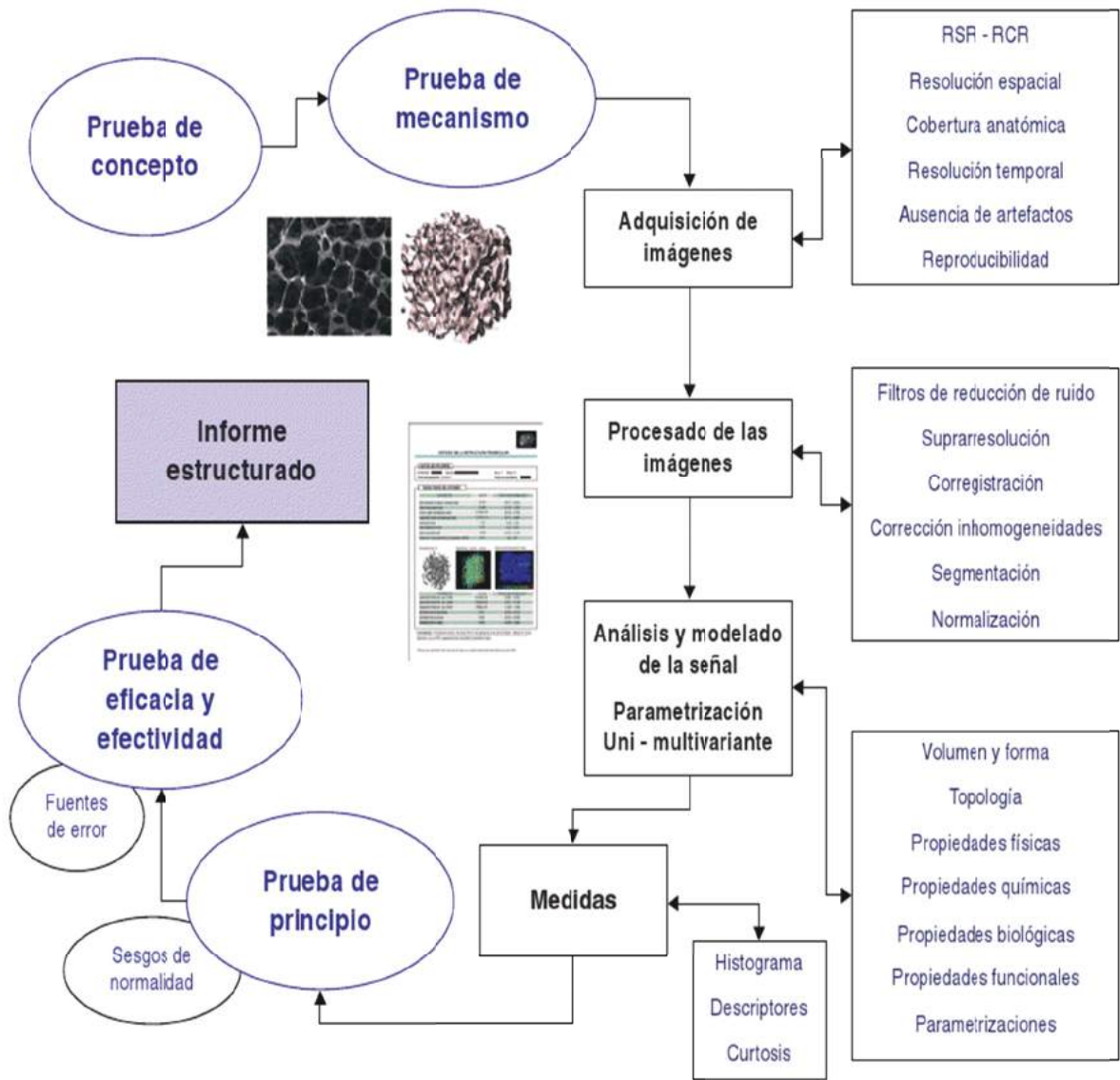


Fig. 2.8. Mapa de procesos para el establecimiento y validación de un biomarcador de imagen. (Martí-Bonmatí et al., 2011)

EL ESTÁNDAR DICOM

El formato de archivo DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) es el estándar reconocido internacionalmente para el intercambio de imágenes médicas, pensado para el manejo, almacenamiento, impresión y transmisión de imágenes. Fue creado a partir de 1983 por el ACR (American College of Radiology) y NEMA (National Electrical Manufacturers Association). Las primeras versiones (1.0 y 2.0) se desarrollaron entre 1985 y 1988 y no tuvieron demasiado éxito, debido a que no constituían un estándar reconocido. Fue a partir de 1993 cuando se desarrolló (y sigue desarrollándose) la versión actual del formato DICOM, la versión 3.0, tomándose como protocolo estándar dentro de la imagen médica. En 1995 se desarrolla en conjunto con HL7, (Health Level Seven:conjunto de estándares para facilitar el intercambio electrónico de información clínica). (NEMA, 2012)

El estándar DICOM Incluye tanto la definición de un formato estructurado de fichero como del protocolo de comunicación de red del mismo. El protocolo de comunicación está basado en TCP/IP para la comunicación entre sistemas. Los ficheros DICOM pueden intercambiarse entre dos entidades, llamadas nodos, que tengan capacidad de recibir imágenes y datos de pacientes en formato DICOM.

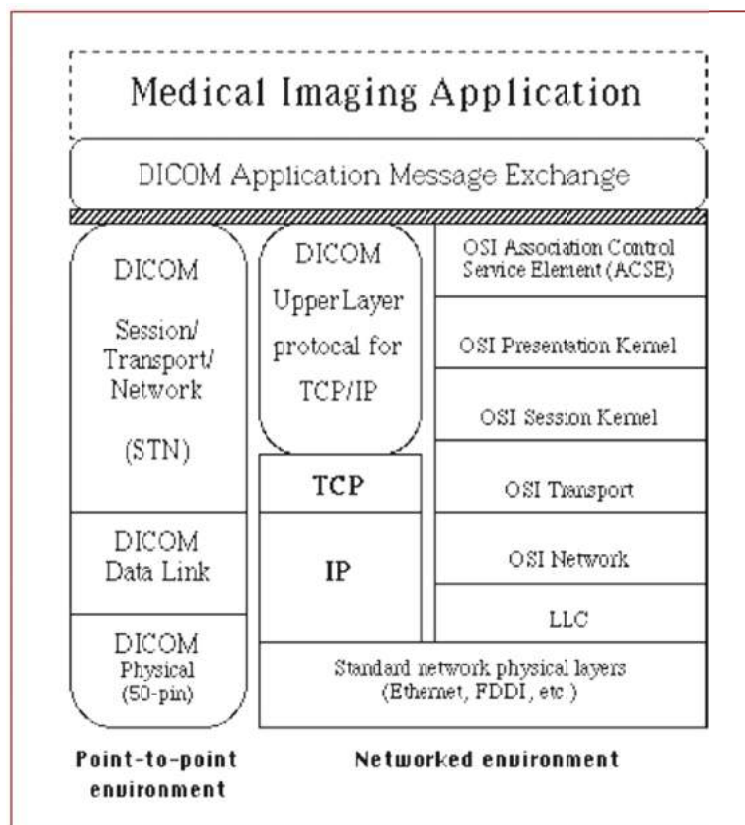


Fig. 2.9. Capas del modelo DICOM



DICOM permite la integración de diferentes tipos de dispositivos: escáneres, servidores, estaciones de trabajo, impresoras y hardware de red de múltiples proveedores dentro de un sistema de almacenamiento y comunicación de imágenes. Estos dispositivos deben de disponer de la declaración de conformidad DICOM (conformance statements), que establece claramente las clases DICOM que soportan.

### El formato DICOM

El formato DICOM se diferencia de otros ficheros de datos en que agrupa la información dentro de un conjunto de datos. Es decir, una radiografía de pecho contiene además de la imagen generada por el dispositivo de captura, el identificador del paciente que se realizó dicha prueba, información sobre la captura realizada, parámetros clínicos, etc. de manera que la imagen no puede ser separada por error de su información clínica.

La estructura de un fichero DICOM consiste en una cabecera con campos estandarizados y de forma libre, y un cuerpo con datos de imagen. Un objeto DICOM simple puede contener solamente una imagen, pero esta imagen puede tener múltiples "fotogramas" (frames), permitiendo el almacenamiento de bloques de cine o cualquier otros datos con varios fotogramas. Los datos de imagen puede estar comprimidos usando gran variedad de estándares, incluidos JPEG, JPEG Lossless, JPEG 2000, LZW y Run-length encoding (RLE).

El formato DICOM establece un modelo de información y de objetos que se muestran en la Figura 1.10: (Barberis, L.S., 2009)

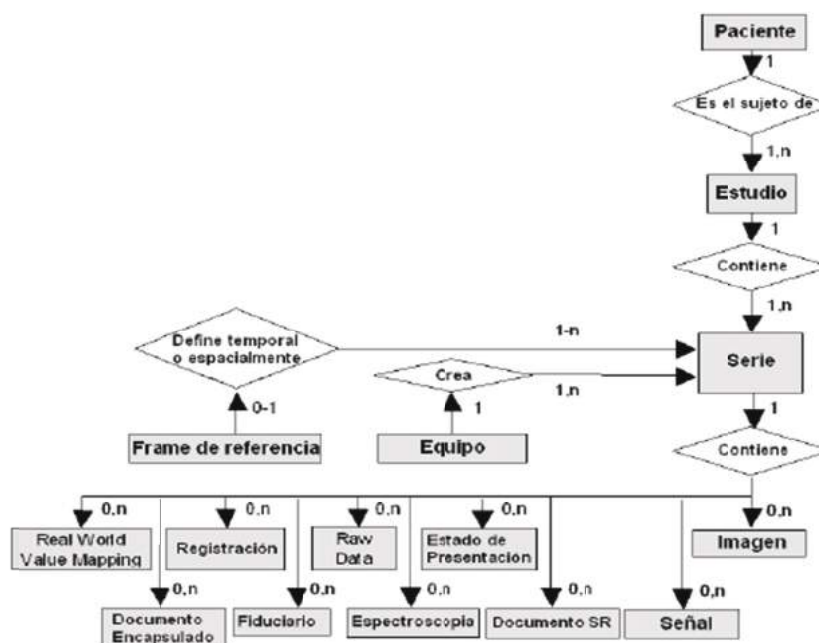


Fig. 2.10. Modelo de información y objetos del formato de archivo DICOM

Dentro de los atributos que se almacenan dentro de la imagen DICOM podemos destacar varios tipos, como la información demográfica del paciente (ID, nombre, género, edad, peso, diagnóstico sospecha, etc.), información sobre la captura de la imagen (técnica, contraste, brillo, posición, marca, modelo, radiación, etc.) y sobre la imagen (tipo, tamaño, datos del píxel, etc.). Toda esta información se estructura en posiciones determinadas por el estándar.

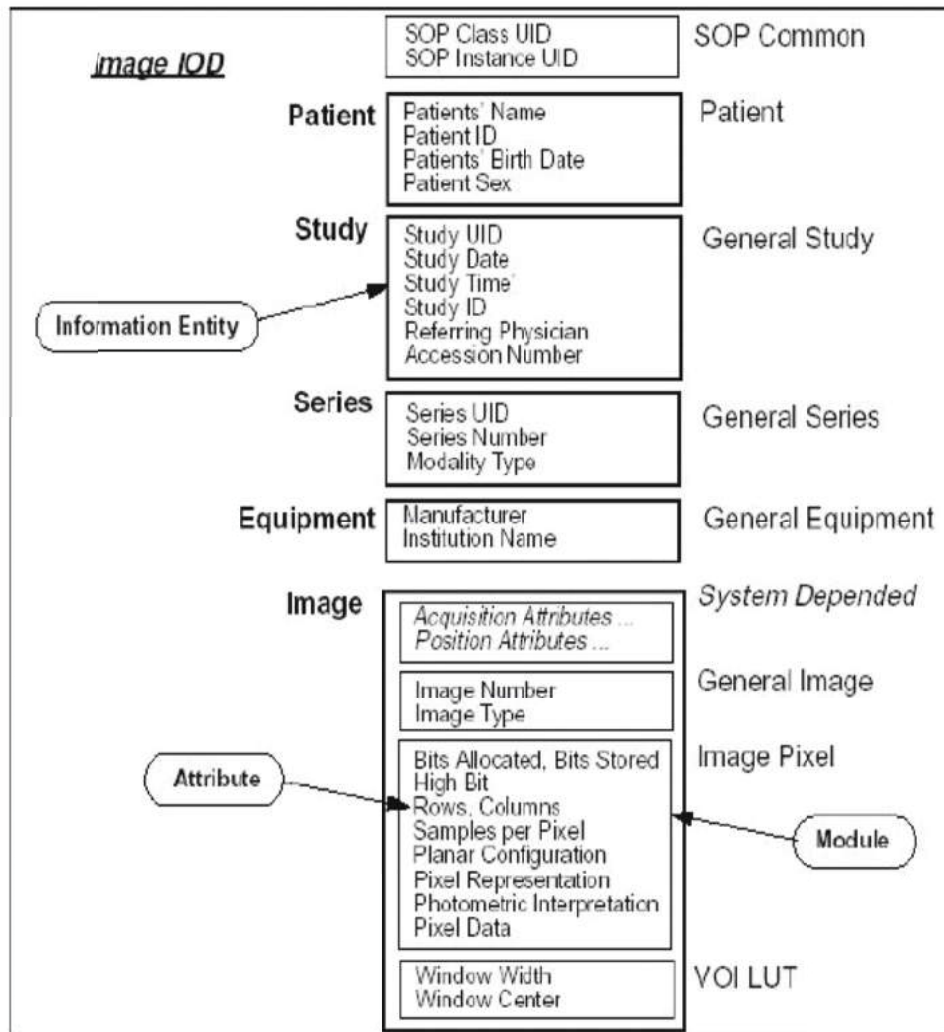


Fig. 2.11. Modelo descriptivo de datos de la cabecera DICOM

First 128 bytes: unused by DICOM format  
 Followed by the characters 'D','I','C','M'  
 This preamble is followed by extra information e.g.:

```

0002,0000,File Meta Elements Group Len: 132
0002,0001,File Meta Info Version: 256
0002,0010,Transfer Syntax UID: 1.2.840.10008.1.2.1.
0008,0000,Identifying Group Length: 152
0008,0060,Modality: MR
0008,0070,Manufacturer: MRIcro
0018,0000,Acquisition Group Length: 28
0018,0050,Slice Thickness: 2.00
0018,1020,Software Version: 46\64\37
0028,0000,Image Presentation Group Length: 148
0028,0002,Samples Per Pixel: 1
0028,0004,Photometric Interpretation: MONOCHROME2.
0028,0008,Number of Frames: 2
0028,0010,Rows: 109
0028,0011,Columns: 91
0028,0030,Pixel Spacing: 2.00\2.00
0028,0100,Bits Allocated: 8
0028,0101,Bits Stored: 8
0028,0102,High Bit: 7
0028,0103,Pixel Representation: 0
0028,1052,Rescale Intercept: 0.00
0028,1053,Rescale Slope: 0.00392157
7FE0,0000,Pixel Data Group Length: 19850
7FE0,0010,Pixel Data: 19838
  
```

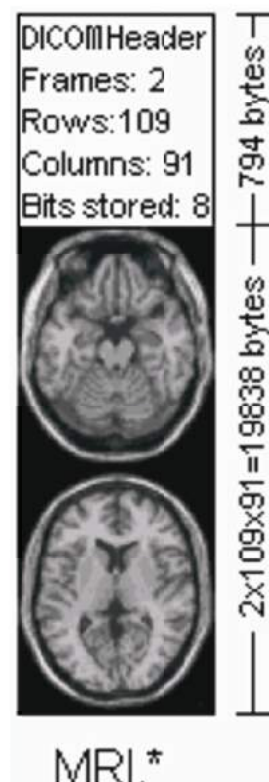


Fig. 2.12. Ejemplo de cabecera DICOM

## Servicios DICOM

El estándar DICOM tiene un conjunto muy amplio de servicios, la mayoría de los cuales implica transmisión de datos sobre la red, y el formato de fichero en que se sustenta es en realidad una ampliación posterior y de menor importancia del estándar. A continuación se exponen los principales:

- Dicom Store: El servicio DICOM Store es usado para mandar imágenes u otros objetos persistentes (informes estructurados, etc.) a un PACS o a una estación de trabajo.
- Storage Commitment: El servicio DICOM storage commitment es usado para confirmar que una imagen ha sido almacenada permanentemente por un dispositivo. El usuario de la clase de servicio (modalidad, estación de trabajo, etc.) utiliza la confirmación de la clase de servicio proveedor (estación de almacenamiento) para asegurarse de que puede borrar la imagen localmente.

- Query/Retrieve: Permite a una estación de trabajo hacer búsquedas de imágenes en un PACS y recuperarlas.
- Dicom Worklist: Permite a un equipo de imagen que incluya esta funcionalidad o Servicio DICOM leer la "Lista de Pacientes citados", obtener detalles de los pacientes y exámenes médicos solicitados electrónicamente, evitando la necesidad de introducir esa información varias veces y sus consiguientes errores.
- Modality Performed Procedure Step: Un servicio complementario al Modality Worklist, que permite a la modalidad mandar un informe sobre los exámenes médicos realizados incluyendo datos sobre las imágenes adquiridas, las dosis dispensadas, etc. Consta de tres estados:
  - En progreso: significa que la realización del estudio ha comenzado.
  - Terminado: significa que la realización del estudio fue terminada satisfactoriamente.
  - Descontinuado: significa que la realización del estudio fue cancelado o no pudo ser terminada.
- DicomPrint: Este servicio es usado para mandar imágenes a una impresora DICOM, normalmente para imprimir una placa de rayos-x. Hay una calibración estándar para ayudar a asegurar la consistencia entre distintos dispositivos de pantalla.
- Ficheros DICOM: Los ficheros DICOM corresponden a la parte 10 del estándar DICOM. Describe cómo almacenar información de imágenes médicas en un medio extraíble. Generalmente es obligatorio incluir también los metadatos de la imagen. DICOM restringe los nombres de los ficheros a nombres de 8 caracteres (mucha gente utiliza erróneamente 8.3, pero esto no es legal). Del nombre del fichero no debe extraerse ninguna información.

El procesado digital de los datos obtenidos (postproceso) por las máquinas que adquieren las imágenes médicas es un campo que permite extraer una información que se sitúa más allá de la simple observación de las imágenes en las placas radiográficas o en los monitores diagnósticos de los servicios de radiología (Manjón J.V et al., 2012).

Los avances en el procesamiento digital de las imágenes médicas permite llegar a precisar la anatomía del área estudiada y obtener una información funcional e, incluso, molecular.

Las imágenes digitales representan información visual asociada con una escena ambiental real que corresponde a lo que observamos con el sentido de la vista o bien información no visible pero que puede ser medida utilizando sensores apropiados tales como radiación infrarroja, ultravioleta, rayos X ultrasonidos, etc. El proceso de adquisición de la imagen involucra un sensor apropiado para detectar el tipo de fuente de información visual o emisión y convertirla en una señal eléctrica. Esta señal eléctrica se convierte en un arreglo de cantidades binarias las cuales se pueden almacenar y procesar.

La imagen digital corresponde a un arreglo de dos dimensiones (2D) que se podría denotar como  $f(x, y)$  en donde cada punto se denomina píxel y tiene asociadas las coordenadas espaciales definidas por  $x$  e  $y$ . La imagen tiene un tamaño de  $N \times M$  píxels donde  $N$  corresponde al ancho de la imagen y  $M$  corresponde al largo de la imagen. Cada píxel corresponde a un valor de intensidad representativa de la información visual o emisión que se ha adquirido. Tal valor binario requiere un determinado número de bits para representar la información (8, 16, 32 bits, etc).

Las imágenes tridimensionales (3D) se denotan como  $f(x, y, z)$  en donde cada punto se denomina voxel y tiene asociadas tres coordenadas espaciales definidas por  $x$ ,  $y$  y  $z$ . En este caso el tamaño total sería  $N \times M \times P$  voxels y es equivalente a manejar  $P$  imágenes bidimensionales cada una de tamaño  $N \times M$  píxels. Una vez adquirida la imagen se puede procesar y/o almacenar en cualquier tipo de dispositivo habilitado para ello.

## TÉCNICAS BÁSICAS DE PROCESO DE IMAGEN MÉDICA

Dentro de las técnicas de proceso de imagen médica podemos hacer una clasificación entre las que se basan en puntos de la imagen y las que se basan en regiones. A continuación expondremos cada una de ellas.

### Técnicas de procesamiento basadas en puntos de la imagen

Estas técnicas consisten en algoritmos que modifican el valor de un píxel sin tener en cuenta nada más que el valor previo de tal píxel o su localización. Ningún otro valor de píxel se involucra en la transformación. El procesamiento se genera a través de barrido píxel a píxel dentro de la imagen a procesar. Si la transformación a aplicar, depende únicamente del valor original del píxel, en su implantación, puede resultar de utilidad el uso de tablas de búsqueda (LUT/Look-Up Table). Si por el contrario, se considera además del valor previo del píxel, la posición del mismo, puede resultar necesario utilizar fórmulas o una combinación de las mismas con tablas de búsqueda. (Medina R. et al., 2008)

De manera general estas técnicas basadas en el procesamiento píxel a píxel, no modifican las relaciones espaciales dentro de la imagen y en consecuencia no pueden modificar el grado de detalle contenido en las mismas. Estas técnicas son simples y pueden resultar útiles individualmente o en conjunto con otras técnicas más complejas.

A continuación exponemos algunas de estas técnicas de procesamiento basadas en píxeles.

### Histograma de una imagen

---

El histograma de una imagen es ampliamente utilizado como herramienta tanto cualitativa como cuantitativa. Este corresponde a un gráfico de la distribución de valores de intensidad de los píxeles de una imagen (niveles de gris) o de una porción de la misma.

Podemos denotar como  $h(i)$ , el número de píxeles que dentro de la región de interés tiene el valor de intensidad  $i$ , donde  $i = 0, 1, 2, \dots, L-1$  es el número posible de niveles de gris para la imagen. Los valores  $h(i)$ , corresponderán entonces a los valores del histograma. El gráfico del histograma es bidimensional y en él se representa  $h(i)$  en función de  $i$ . Dicha gráfica proporciona información valiosa acerca del brillo y contraste de una imagen así como de su rango dinámico de valores.

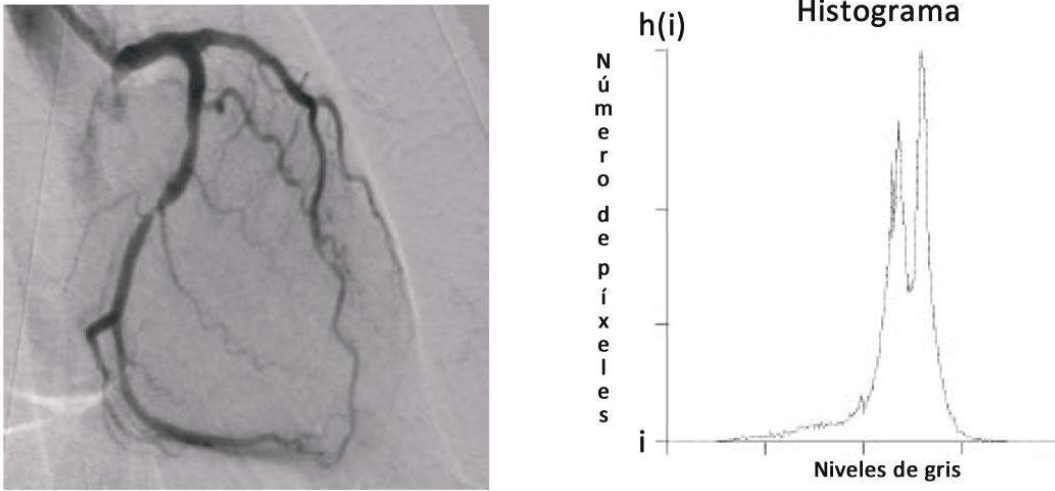


Fig. 2.13. Histograma de una imagen médica correspondiente a una angiografía

#### Realce de imágenes por modificación del contraste

Una de las imperfecciones más comunes de las imágenes digitales es el pobre contraste resultante de un rango de intensidad reducido en comparación al rango disponible de niveles de gris (por ejemplo de 0 a 255 niveles). El contraste de una imagen, puede mejorarse mediante el escalamiento de la intensidad de cada píxel. Según este método, el nivel de gris correspondiente a un píxel en la imagen de entrada y que denotaremos por  $i$ , se modifica de acuerdo a una transformación específica. Tal transformación  $g=T(i)$ , relaciona la intensidad de entrada  $i$ , con la intensidad de salida  $g$  y usualmente se representa mediante un dibujo o una tabla. A manera de ejemplo, la figura 1.14 (a) muestra una imagen de 4 x 4 píxeles, donde cada píxel se ha representado con 3 bits, de modo que en total sería posible representar 8 niveles de gris.

La transformación que relaciona la intensidad de entrada con la intensidad de salida, se muestra en la figura 1.14 (b). De acuerdo a tal transformación, para cada píxel de la imagen de entrada, se obtiene la correspondiente intensidad en la imagen de salida. El resultado obtenido en este caso particular se muestra en la figura 1.14 (c), en donde podemos observar que el contraste entre las zonas oscuras y claras dentro de la imagen, se incrementa apreciablemente. Eligiendo apropiadamente la transformación específica, puede modificarse de manera casi arbitraria el contraste y rango dinámico de la imagen. En general, los programas de procesamiento de imágenes permiten al usuario definir de manera interactiva la función de transformación, operando sobre un gráfico como el de la figura 1.14 (b) para establecer tal función.

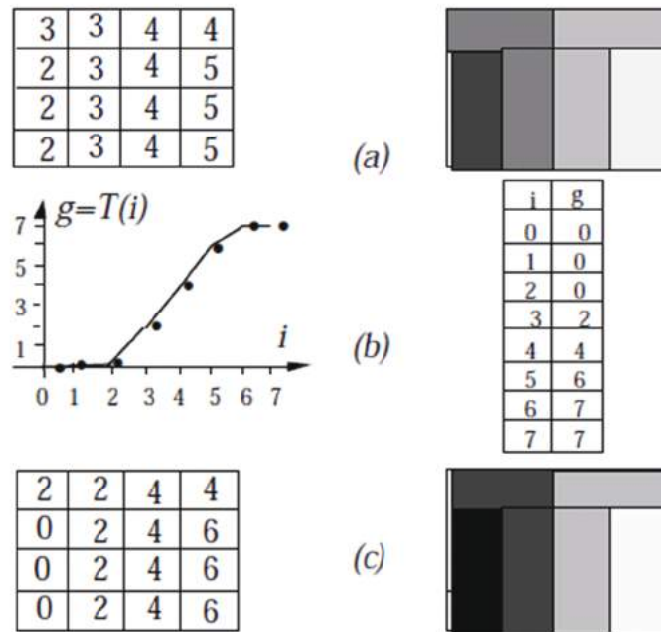


Fig. 2.14. Ejemplo de la modificación de la escala de grises: (a) Imagen de 4x4 píxeles, con cada píxel representado por 3 bits; (b) Función de transformación de los niveles de gris; (c)

A continuación comentaremos las transformaciones más comunes de uso frecuente en este tipo de procesamiento:

- *Negativo de imagen*

Las imágenes en negativo son parecidas a los negativos fotográficos y son muy fáciles de producir mediante el uso de tablas de búsqueda. La idea es convertir aquellas porciones de la imagen que son claras en oscuras y las que son oscuras en claras. La negación de la imagen puede resultar de utilidad cuando se quiere apreciar los detalles en las porciones brillantes de una imagen, pues el ojo humano, es más capaz de discernir los detalles en áreas oscuras de una imagen que en las áreas más brillantes.



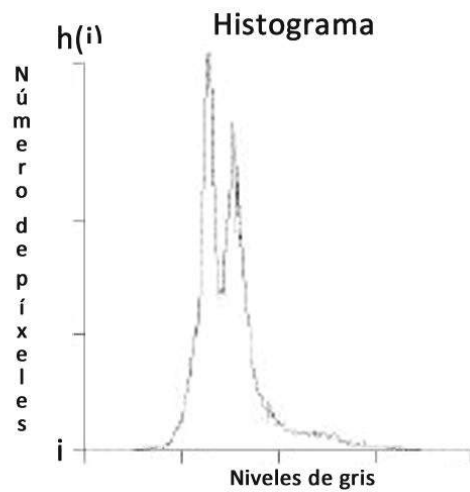


Fig. 2.15. Imagen 1.14 con un procesado de negativo

- *Control del brillo de una imagen*

En ciertas ocasiones una imagen puede realizarse visualmente ajustando el brillo de la misma. Esto se logra sumando o restando un valor constante a cada píxel de la imagen de entrada. El efecto de tal transformación sobre el histograma de la imagen consiste en el desplazamiento hacia la derecha (zona más brillante) o hacia la izquierda (zona más oscura). En la figura 6 se muestra un ejemplo de esta técnica, al modificar la imagen angiográfica de la figura 6a aumentando su brillo, lo cual se traduce en una imagen con tonalidades más claras mostrada en la figura 6c. Por su parte su histograma se desplaza hacia los valores de mayor intensidad.

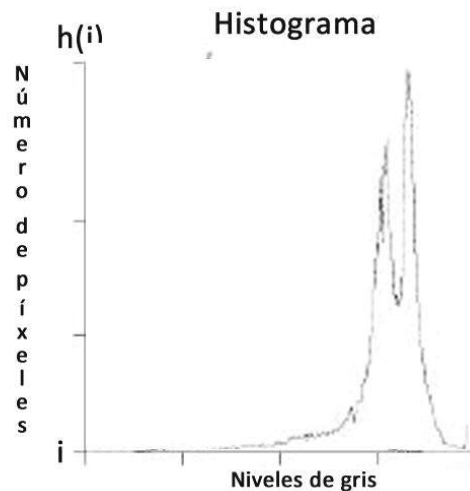


Fig. 2.16. Imagen 1.14 con un procesado de mayor brillo

- *Binarización de imágenes*

La binarización es una técnica que permite convertir imágenes con niveles de gris, en una imagen binaria (blanco y negro). De acuerdo a esta técnica, los valores de píxel en la imagen de entrada que son menores a un cierto umbral establecido, son convertidos a negro, mientras que los píxeles con valores mayores al umbral, son convertidos a blanco. En algunas ocasiones se desea realizar una binarización tal que a una banda especificada por dos umbrales, se les asigna el color blanco, mientras que los píxeles de la imagen de entrada cuyos valores están fuera de la banda especificada, se les asigna el color negro.

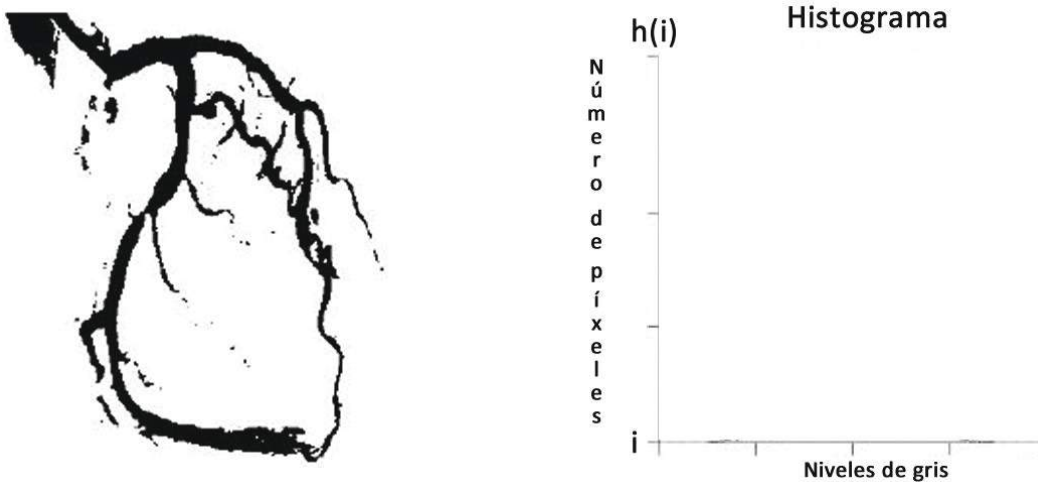


Fig. 2.17. Imagen 1.14 binarizada con el umbral 128 de escala de grises

- *Ampliación de contraste*

A esta técnica también se le conoce como dilatación del histograma (histogram stretching).

Para ampliar el contraste, se realiza en el histograma una búsqueda desde los valores más pequeños de niveles de gris, hacia el máximo valor. Cuando se consigue que el número de píxeles correspondiente a un nivel de gris dado, supera un cierto umbral establecido, se habrá determinado el umbral inferior, que estará especificado por el nivel de gris para el cual ocurre el evento mencionado. A continuación, se realiza una búsqueda en el histograma desde el valor más elevado de nivel de gris, hacia los valores más pequeños. Cuando el número de píxeles para un nivel de gris dado, supere el umbral establecido, se habrá determinado el umbral superior en la escala de niveles de gris.

Una vez determinados los umbrales inferior y superior, se procesa la imagen mediante una transformación tal que a los píxeles de la imagen cuyo valor es inferior al umbral inferior, se les asigna el valor de cero, por otra parte, si los píxeles de la imagen de entrada son superiores al valor del umbral superior, entonces se les asigna el máximo valor de gris. Por su parte, los píxeles comprendidos entre los dos umbrales se escalan de manera lineal.

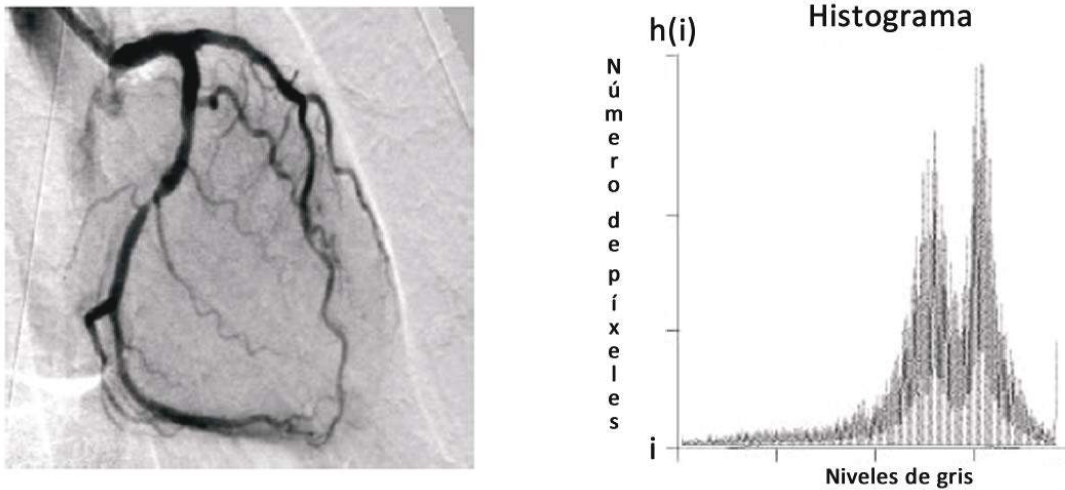


Fig. 2.18. Imagen 1.14 con el contraste realzado

## Coloreado

---

Es bien conocido que el ojo humano, es bastante sensible al color, así el número de niveles de gris que puede discriminarse como tal, es bastante más pequeño que el número de colores. Por otra parte, las imágenes a color, son más agradables a la vista que las imágenes en blanco y negro.

La técnica de coloreado consiste en transformar una imagen monocromática (en niveles de gris) en una imagen a color, al asignar a cada píxel un color basado por ejemplo en su intensidad. Un método pudiera ser el siguiente: se procesa la imagen monocromática con tres filtros, uno pasa bajo, uno pasa banda y uno pasa alto. La imagen procesada con el filtro pasa bajo se asigna al color azul, la imagen procesada con el filtro pasa banda se asocia al verde y la procesada con el filtro pasa alto se asocia al rojo; luego estas tres imágenes se combinan para producir una imagen a color.



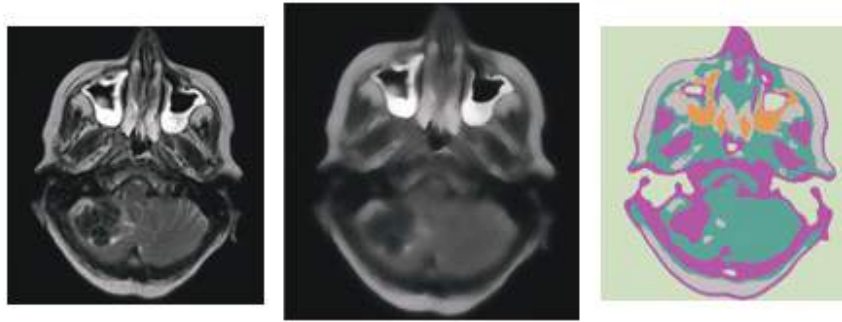


Fig. 2.19. Imagen por resonancia magnética coloreada

### Técnicas de procesamiento basadas en regiones

Las técnicas de procesamiento basadas en una región tienen muchas aplicaciones en la obtención de características de la imagen como por ejemplo la extracción de contornos, para suavizar una imagen, para introducir borrosidad dentro de la misma, para atenuar el ruido aleatorio, etc.

Se basan en el uso de un grupo de píxeles dentro de la imagen a procesar con el propósito de extraer información acerca de la misma. El grupo de píxeles que se estudia en este caso, se denomina vecindad. Por lo general la vecindad es una matriz bidimensional de valores de píxeles con un número impar de filas y columnas. El píxel de interés que normalmente es reemplazado por un nuevo valor, producto de la aplicación de un algoritmo, se ubica por lo general, en el centro de la vecindad.

Al utilizar una vecindad en el procesamiento, se puede aprovechar la información acerca del comportamiento regional de la imagen en cuestión, mejor conocida como frecuencia espacial, la cual podría definirse como la tasa de cambio de la intensidad de los píxeles dividido por la distancia sobre la cual ocurre el cambio. La frecuencia espacial tiene componentes en las direcciones horizontal y vertical dentro de la imagen. Por ejemplo, la imagen de un patrón tipo tablero de ajedrez presenta un alto contenido de frecuencia espacial, el cual aumentará en la medida que el tamaño de los cuadros disminuya. Por su parte una imagen con un bajo contenido de frecuencia espacial por lo general tiene amplias áreas con valores casi constantes de los píxeles.

Muchas de las técnicas de procesamiento basadas en una región de la imagen, al tener acceso a la información referente a la frecuencia espacial, pueden actuar como filtros que atenúan o realzan ciertas componentes de la frecuencia espacial contenidas dentro de la imagen.

En la implantación de estas técnicas de procesamiento regional, se utilizan métodos lineales tales como la convolución o no lineales como el filtrado de mediana. En todo caso, el procedimiento que se sigue es el siguiente:

- a) Se realiza una sola pasada sobre la imagen de entrada realizando un barrido píxel por píxel, según las filas y columnas.
- b) Cada píxel de la imagen de entrada es procesado, considerando una vecindad del mismo y utilizando un algoritmo apropiado.
- c) El nuevo valor del píxel, obtenido de acuerdo a lo especificado en b), es ubicado en la imagen de salida, ocupando la misma posición que ocupaba en la imagen de entrada.

El hecho de considerar los píxeles de una vecindad, hace que las técnicas de procesamiento basadas en una región tengan un mayor coste de cálculo numérico que las técnicas basadas en un solo punto. Este coste computacional dependerá del tamaño de la vecindad a considerar, así como del tipo de representación numérica utilizada. Sin embargo, para la mayoría de las aplicaciones y con la potencia de cálculo disponible hoy día, se pueden obtener muy buenos resultados en términos de tiempo de cálculo, al procesar imágenes de un tamaño mediano (256 x 256 ó 512 x 512), tamaño medio de la imagen que se suele obtener en resonancia magnética, imagen tipo en la que nos centraremos en el desarrollo de los estudios posteriores.

A continuación, comentaremos las diferentes técnicas de procesamiento digital de imágenes por regiones.

### Convolución

---

En procesamiento de imágenes, la convolución corresponde a la extensión del caso unidimensional, mediante la cual una señal cualquiera podía ser procesada con un filtro arbitrario, al que llamaremos también máscara, con una respuesta impulsiva conocida.

Si consideramos una imagen como un arreglo bidimensional denotado por  $x(i,j)$  y el filtro (núcleo o máscara de convolución) con respuesta impulsiva  $h(i,j)$ , su convolución produce una imagen de salida  $y(i,j)$ , de acuerdo a la siguiente ecuación, en donde  $m,n$  definen la vecindad a considerar de acuerdo al tamaño del núcleo de convolución  $h(i,j)$ .

$$y(i, j) = \sum_{m=-K}^{K} \sum_{n=-L}^{L} h(m, n) x(i - m, j - n)$$

La implantación de esta ecuación de convolución se hace de manera directa cuando el tamaño del filtro o máscara de convolución es pequeño (usualmente menor a 9 x 9 píxeles), pues en tales casos el costo computacional no es exagerado, sin embargo, cuando se tienen filtros de mayor tamaño, lo más recomendable es implantar esta ecuación de convolución mediante la utilización de la transformada rápida de Fourier.

Para la implantación directa de la ecuación de convolución, asumimos que la máscara de convolución es una matriz de tamaño (N1 x N2), usualmente de 3 x 3 píxeles, la cual adicionalmente define el tamaño de la vecindad dentro de la imagen de manera que sea del mismo tamaño que la máscara. En la Figura 1.20 se ilustra el proceso de convolución, según el cual, para un píxel dado dentro de la imagen de entrada  $x(i,j)$ , cada píxel de la vecindad es multiplicado por el píxel correspondiente en la máscara de convolución, así mismo cada uno de estos productos es sumado, de manera que el nuevo valor del píxel en la imagen de salida  $y(i,j)$  estará dado por la suma de todos estos productos.

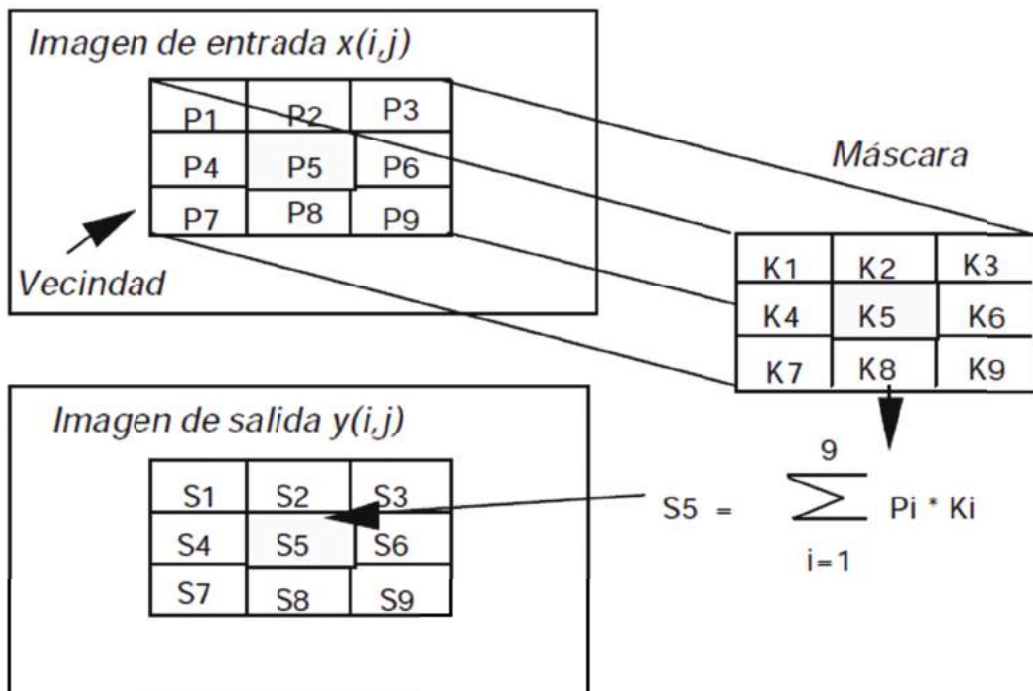


Fig. 2.20. Esquema del proceso de convolución con una máscara. Cada píxel en la imagen de salida es el resultado de la suma de los productos entre los píxeles de la máscara y los píxeles incluidos en la vecindad correspondiente en la imagen de entrada.

El procesamiento de toda la imagen se realiza desplazando la máscara y repitiendo para cada punto el mismo procedimiento. La máscara de convolución tiene por lo general un número impar de filas y columnas.

A continuación mostramos algunos de los filtros más utilizados:

- a) **Filtro pasa-bajo.** Los filtros espaciales pasa bajo, dejan el contenido de baja frecuencia inalterado mientras que atenúan los contenidos de alta frecuencia, este tipo de filtros resulta adecuado para atenuar ruido aditivo aleatorio presente en la imagen.

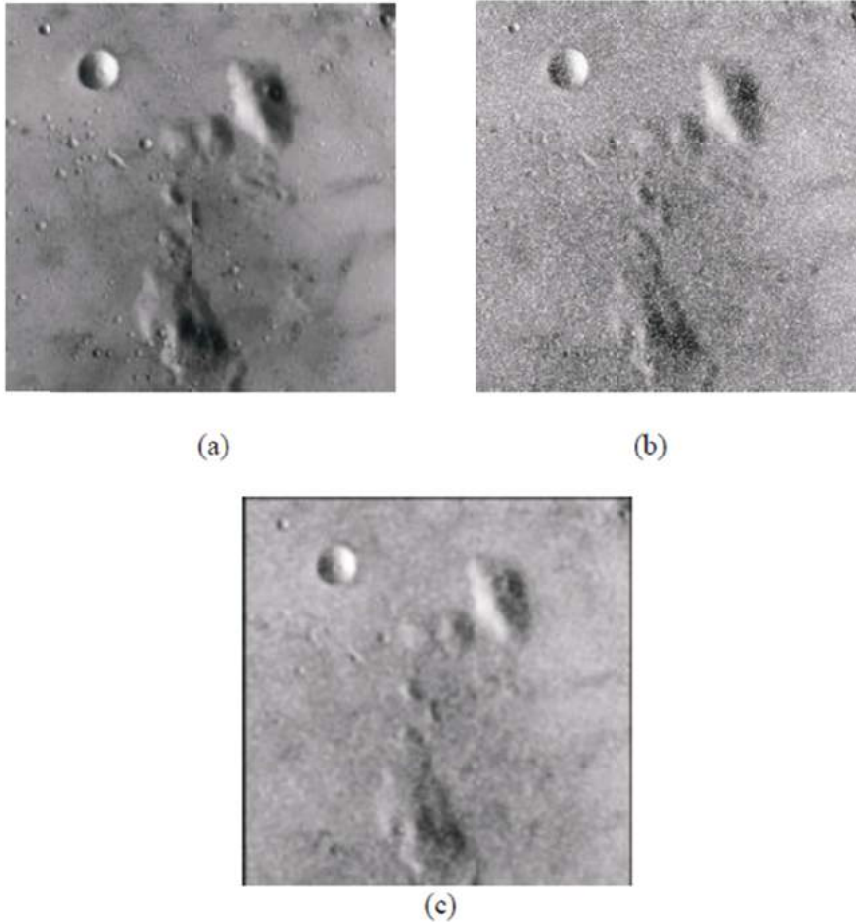


Fig. 2.21. Ejemplo de filtro paso-bajo. (a) imagen original, (b) imagen contaminada con ruido. (c) Imagen procesada con un filtro promediador.

- b) **Filtro paso-alto.** Los filtros pasa alto, tienen la propiedad de acentuar los detalles de alta frecuencia de una imagen, normalmente los filtros pasa alto se utilizan cuando se quiere examinar objetos con alto contenido de frecuencia espacial, como consecuencia de tal procesamiento, las porciones de una imagen que presentan componentes de alta frecuencia, serán resaltadas mediante la utilización de niveles de gris más claros, mientras que aquellas con componentes de baja frecuencia serán más oscuras, en este sentido, este tipo de filtro puede ser utilizado para reforzar los bordes presentes en la imagen. Uno de los efectos indeseados de estos filtros es que pueden acentuar el ruido de la imagen.

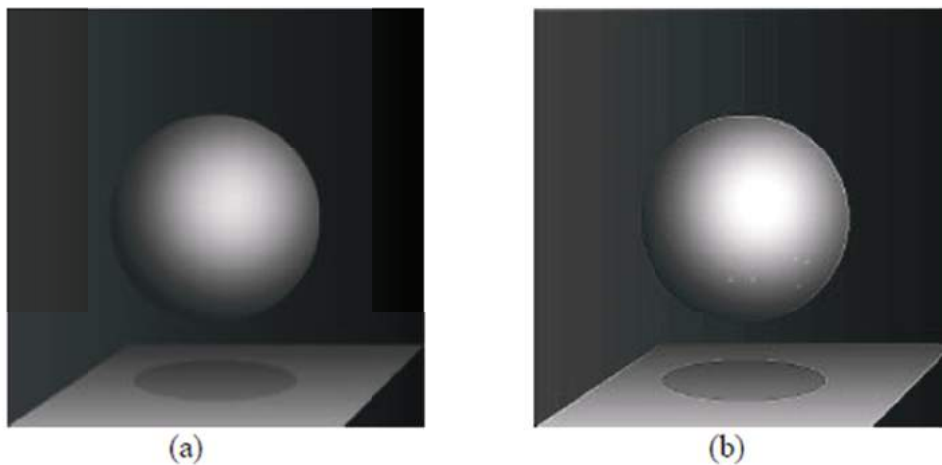
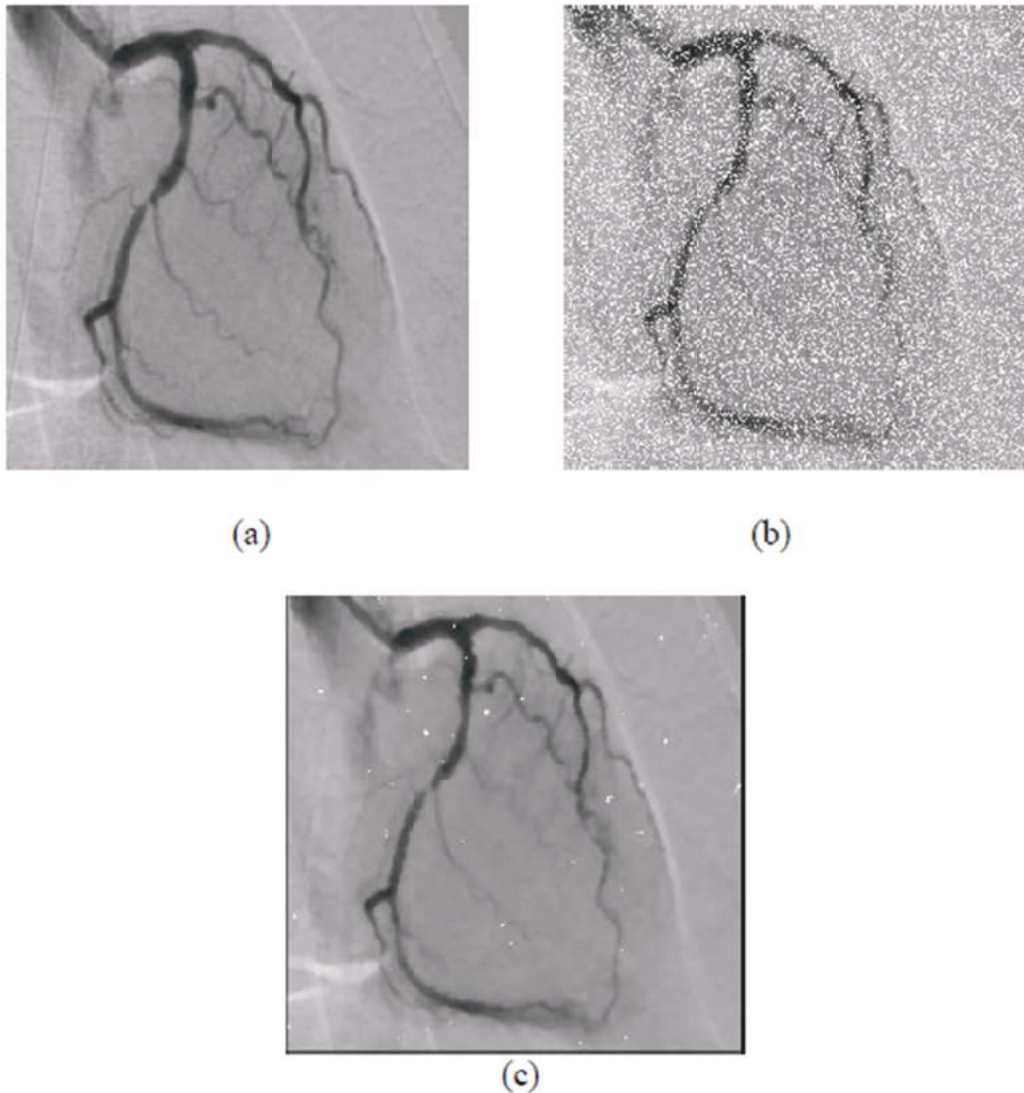


Fig. 2.22. Ejemplo de filtro paso-alto. a) imagen original b) imagen resultante de aplicar el filtro.

- c) **Filtro promedio.** Según esta técnica, se examina secuencialmente cada píxel, y si la magnitud del mismo, es mayor que el nivel de gris promedio de sus vecinos más un cierto umbral  $\epsilon$ , tal píxel se sustituye por el valor promedio, en caso contrario, se deja tal valor inalterado. El tamaño de la vecindad a considerar, debe elegirse cuidadosamente, pues en caso de ser muy grande puede introducir borrosidad apreciable. El valor del umbral puede determinarse a partir de información del ruido que contamina a la imagen tal como su varianza. El efecto que se consigue es el suavizado de la imagen.
- d) **Filtro mediana.** Procedimiento no-lineal, útil para reducir el ruido impulsivo y del tipo "sal y pimienta", muchas veces presente en las imágenes. El filtro de mediana utiliza los valores de los píxeles contenidos en una vecindad de tamaño impar, para determinar el nuevo valor del píxel de interés. El procedimiento para ello, consiste en clasificar todos los píxeles incluidos en la ventana en orden creciente y sustituir el píxel ubicado en el centro de la vecindad por el píxel mediano luego de la clasificación, es decir, si tenemos una secuencia discreta de tamaño  $N$  impar, entonces la mediana de tal secuencia, es aquel miembro de la secuencia, para el cual,  $(N-1)/2$  elementos son más pequeños o a lo sumo iguales y  $(N-1)/2$  elementos son más grandes.





*Fig. 2.23. Ejemplo de filtro de mediana (a) imagen original, (b) imagen contaminada con ruido impulsivo (c) imagen procesada con un filtro de mediana.*

### Detección de contornos

Dentro del procesamiento de imagen médica, las técnicas de detección de contornos son muy útiles. La detección de contornos es una de las etapas del proceso de segmentación, que analizaremos más en detalle más adelante, cuyo objeto es particionar la imagen en regiones asociadas a los diferentes elementos que componen la imagen, y que puede ser utilizada posteriormente para el análisis automático de los mismos mediante algoritmos de reconocimiento de formas.

Un borde en una imagen, es un límite o contorno en el cual ocurren cambios significativos en algún parámetro físico de la imagen, tal como la reflectancia superficial, la iluminación o la distancia de la superficie visible al observador.

Los cambios en los parámetros físicos de la imagen se manifiestan de diversas formas, incluyendo cambios en intensidad, color y textura. En el ámbito de la imagen médica nos centraremos en los cambios en la intensidad de la imagen para la detección de bordes.

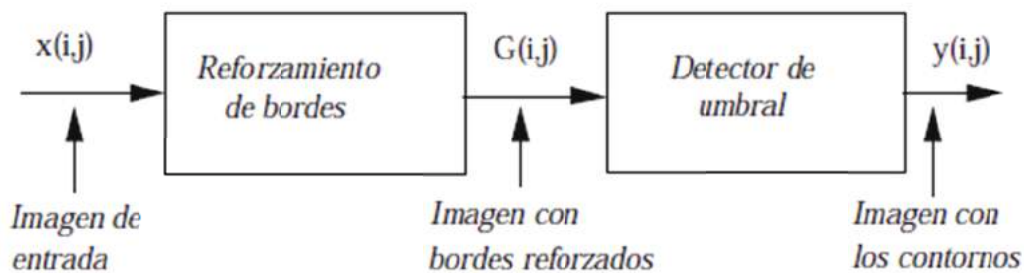


Fig. 2.24. Sistema utilizado para la detección de contornos.

### Segmentación

---

Para realizar la identificación de estructuras anatómicas presentes en la imagen, se utilizan las técnicas de segmentación, las cuales permiten particionar la imagen en un conjunto no solapado de regiones, cuya unión es la imagen completa. En muchas ocasiones, dependiendo de la aplicación específica, el proceso de segmentación es uno de los pasos difíciles y críticos para determinar la geometría de las diversas estructuras que componen la imagen. En general las técnicas de segmentación tienden a ajustarse a las siguientes reglas:

- Las regiones resultantes del proceso de segmentación deben ser uniformes y homogéneas respecto a alguna característica, tal como el nivel de gris o la textura.
- Las regiones interiores debieran ser simples y no incluir abundantes huecos o estructuras ruidosas.
- Las regiones adyacentes en una segmentación debieran tener valores diferentes con respecto a la característica según la cual son uniformes.
- Los límites de cada segmento debieran ser lo más simple posibles.

Lograr que se cumplan todas esas propiedades resulta a menudo difícil y por lo general lo que logra la mayor parte de métodos, son regiones en las que a menudo se observa la presencia de huecos y adicionalmente los límites o bordes de las mismas no son simples.

Uno de los métodos que usualmente se sigue para implantar la segmentación consiste en primero determinar los bordes del objeto, determinar el interior del objeto y clasificar los píxeles incluidos en tal borde como pertenecientes al objeto.

A continuación exponemos otras técnicas comúnmente utilizadas en segmentación es la segmentación basada en el uso de un umbral y la segmentación por crecimiento de regiones.

### Segmentación basada en el uso de un umbral

---

Este tipo de segmentación, permite separar un objeto dentro de la imagen del fondo que lo circunda, la técnica se basa en comparar alguna propiedad de una imagen con un umbral fijo o variable, realizando tal comparación para cada uno de los píxeles que conforman la imagen, si el valor de la propiedad de un píxel supera el valor del umbral, entonces el píxel pertenece al objeto, en caso contrario, el píxel pertenece al fondo.

Cuando la segmentación se realiza basada en el nivel de gris de la imagen, el valor del nivel de gris de cada píxel debe ser comparado con el umbral, para decidir si tal píxel pertenece al objeto o al fondo. La imagen de salida, es una imagen binaria en la cual aquellos píxeles cuyo valor es 1, pertenecen al objeto y los píxeles cuyo valor es cero, pertenecen al fondo.

La selección del valor del umbral, se realiza generalmente a partir del histograma de la imagen. Así si una imagen está compuesta de un objeto que aparece en la escena sobre un fondo, entonces es de esperar que el histograma sea bimodal, es decir, si por ejemplo el objeto es más claro que el fondo, pues en el histograma aparecerán dos picos, el ubicado en los valores de gris más elevados correspondiente al objeto y otro pico para niveles de gris más bajos, correspondientes al fondo. En la figura 1.25 se muestra un histograma bimodal, en el cual el umbral se ubica entre los dos picos del histograma.

La selección automática del umbral, es un problema difícil, debido a que el histograma no siempre es bimodal, en cuyo caso resulta necesario combinar la información espacial presente en la imagen, con la información referente al nivel de gris.



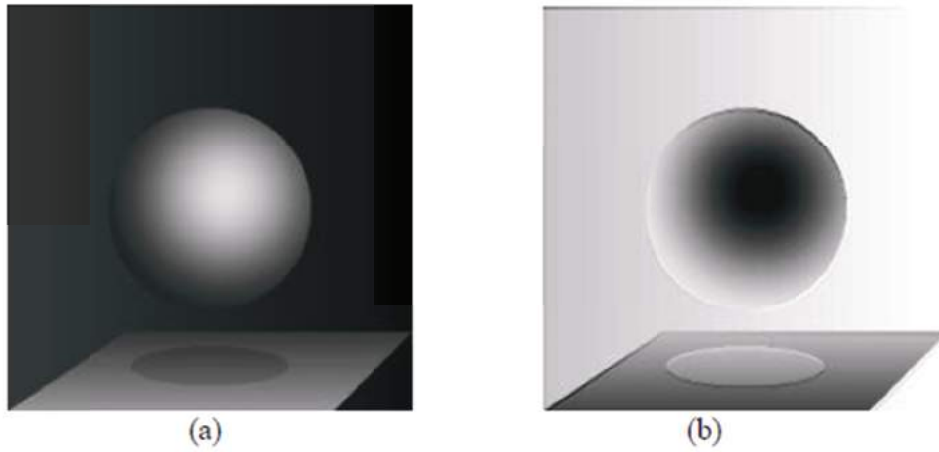


Fig. 2.25. Ejemplo de un histograma bimodal, en este caso el umbral a utilizar en la segmentación debiera estar ubicado en el valle entre los dos picos del mismo.

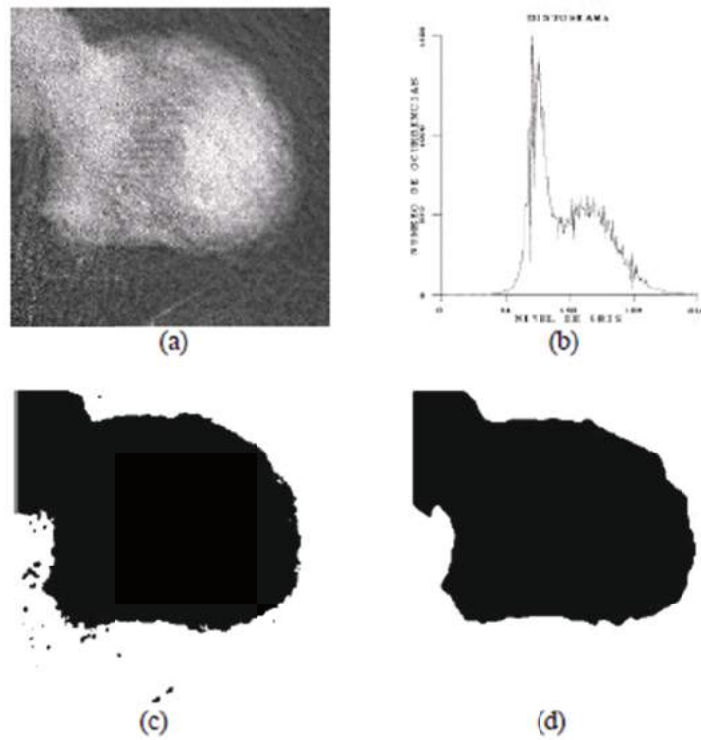


Fig. 2.26. Ejemplo de la segmentación (a) imagen original correspondiente a una ventriculografía (b) histograma (c) segmentación obtenida mediante un umbral (d) forma del ventrículo obtenida luego de eliminar de manera automática los píxeles ruidosos de la imagen (c).

## Segmentación por crecimiento de regiones

---

De acuerdo a esta técnica, se buscan píxeles que tengan características similares (por ejemplo niveles de gris similares) y que adicionalmente sean vecinos. El método comienza con un píxel (semilla), el cual es seleccionado automáticamente o proporcionado por el usuario y a continuación examina los píxeles vecinos para decidir si tienen características similares. De ser así, el píxel vecino que cumpla con tal condición de similaridad, es agrupado junto con los anteriores para conformar así una región.

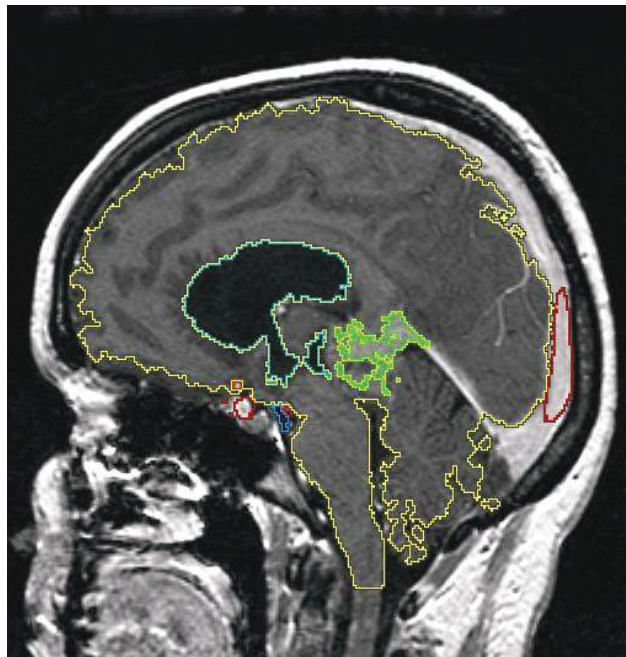


Fig. 2.27. Resultado de segmentación por crecimiento de regiones.

## TIPOS DE POSTPROCESO DE IMÁGENES MÉDICAS PARA RM

Hoy en día, gracias al avance en los sistemas de captura y sistemas de computación, el postproceso de la resonancia magnética permite la extracción de una gran cantidad de información de interés. En la resonancia magnética, la calidad de la imagen origen es fundamental y debe de cuidarse desde el inicio debido a que si realizamos estudios de estructuras morfológicas, el espesor de las particiones del volumen de datos adquiridos con los que trabajamos debe ser pequeño y cualquier pequeño error en la adquisición puede condicionar el resultado obtenido. Para el estudio de fenómenos funcionales las imágenes adquiridas deben observarse con una resolución temporal de muestreo inferior al hecho observado (Manjón J.V. et al., 2012).

En los estudios de imagen por resonancia magnética, casi todas las herramientas de postproceso requieren además de una coherencia espacial de los datos, ya que se suele trabajar con series de imágenes adquiridas en múltiples tiempos y que pueden contener diferentes posicionamientos del paciente. Por ello, cuando se realiza postprocesamiento de este tipo de imágenes, hay que asegurarse de la concordancia espacial de los vóxeles mediante técnicas de corrección (Manjón J.V. et al., 2002).

Dentro del postproceso de imagen de resonancia magnética podemos agrupar las técnicas en dos grandes grupos, las que trabajan a nivel morfológico y las que trabajan a nivel funcional. Nos centraremos en el primer grupo.

#### Postproceso morfológico

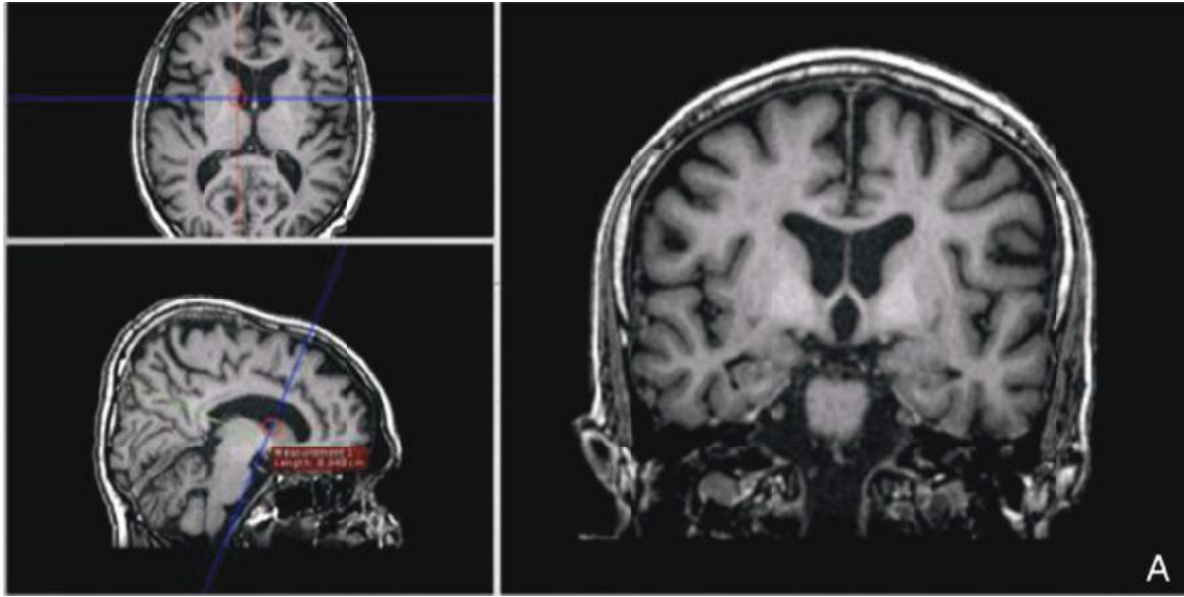
El postproceso morfológico abarca las técnicas en las que la información se visualiza de forma distinta a como se adquiere, con especial énfasis en la visualización de un volumen de datos.

#### Reconstrucción multiplanar

---

La reconstrucción multiplanar de la imagen de resonancia magnética, nos permite obtener imágenes con una orientación distinta a la original con la que se adquirieron los datos.

Para que estas imágenes reconstruidas tengan alta calidad, el tamaño del vóxel debe ser de unas dimensiones muy pequeñas. Sólo el uso de adquisiciones volumétricas tridimensionales (3D) en RM y otras modalidades como el TC, han permitido explotar adecuadamente esta técnica sencilla que permite reconstruir de una adquisición con particiones transversales imágenes con una orientación sagital, coronal, oblicua e incluso curva o de trayecto libre.



*Fig. 2.28. Reconstrucción multiplanar de un estudio de RM cerebral*

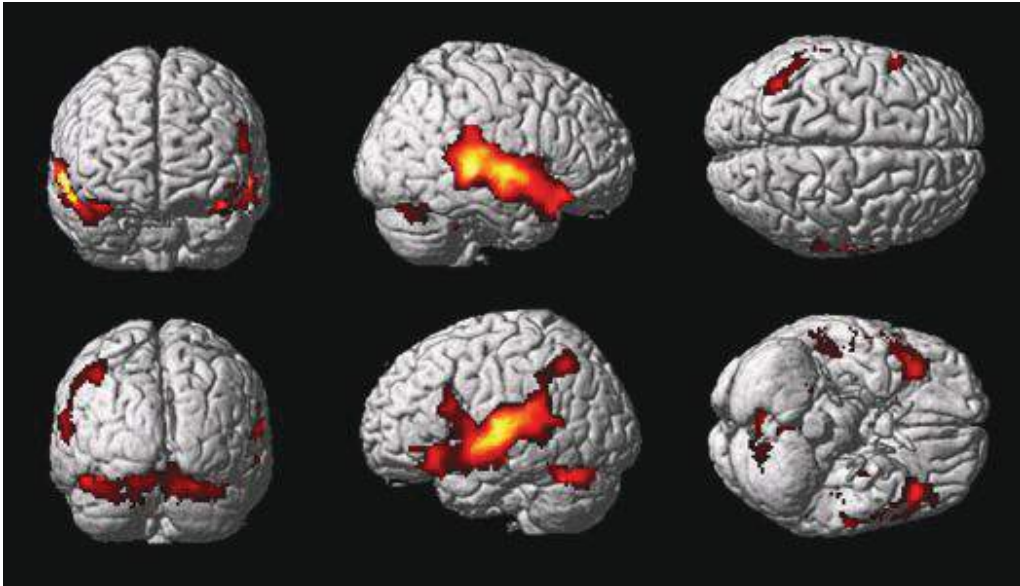
Las imágenes reconstruidas resultantes pueden tener un espesor variable, facilitando así la visualización y el cálculo de biomarcadores.

#### Visualización volumétrica (Volumen rendering)

---

Con esta técnica, se consigue procesar la imagen obtenida como un volumen de datos 3D y obtener representaciones de alta calidad. La visualización se produce con todos los datos obtenidos tras un proceso de clasificación por paralelepípedos basados en el brillo. Las clases definidas se representan con un color, opacidad, brillo y porcentaje de clasificación, definidos como modelos. Estos modelos establecidos se definen en base a situaciones diagnósticas concretas.





*Fig. 2.29. Reconstrucción volumétrica de un estudio de RM cerebral*

Aunque esta técnica de postproceso está siendo más utilizado en modalidades como TC helicoidal, sus aplicaciones dentro de la RM volumétrica también son muy interesantes. La visualización volumétrica usa la totalidad de los datos de la imagen frente a las reconstrucciones de superficie y las de máxima intensidad de proyección, que sólo emplean cerca del 10-15% de la información contenida.

### Segmentación

---

La segmentación de una imagen médica, o de series de imágenes como el caso de la RM, proporciona medidas cuantitativas de la extensión o el volumen de distintas estructuras anatómicas o patológicas. Permite además extraer información paramétrica de una clase (lesión, tejido, órgano) de interés al eliminar los vóxeles correspondientes a las otras clases.

En el ámbito de la RM, existen multitud de técnicas de segmentación dirigidas a la selección semiautomática de un tejido determinado. Aunque el cerebro ha sido tradicionalmente una de las áreas de investigación más extendida, existen métodos para segmentar casi todas las partes del cuerpo humano. Anteriormente analizamos las técnicas generales utilizadas en la segmentación general de imagen médica.



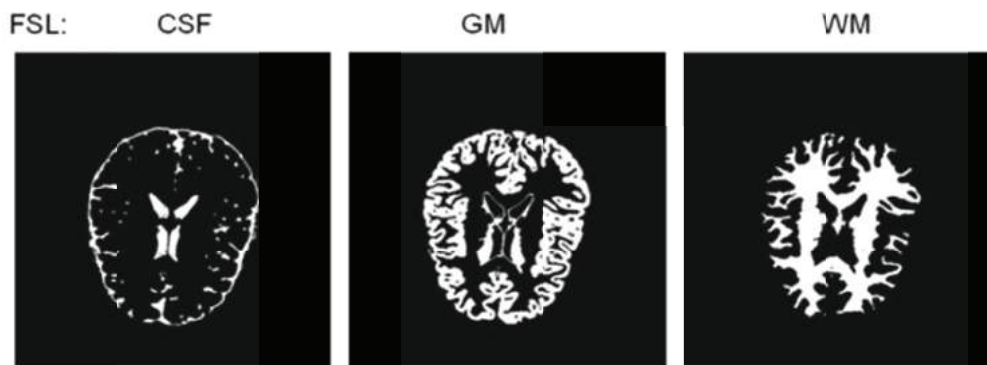


Fig. 2.30. Segmentación cerebral, de izquierda a derecha, líquido cefalorraquídeo, sustancia gris y sustancia blanca.

Generalmente tras esta técnica de postprocesado de la imagen, podemos obtener de una manera rápida información cuantitativa sobre volumetría de las estructuras segmentadas que nos permiten calcular diferentes biomarcadores como cargas lesionales, atrofas, etc.

#### FORMATOS DE IMAGEN UTILIZADAS EN POSTPROCESO CON RM

Además del formato DICOM (comentado en apartados anteriores), existen una serie de formatos de imagen aceptados por las suites de postprocesado de imagen que facilitan la gestión de los estudios ya que en la mayoría de casos agrupan estudios de muchos ficheros en formato DICOM en un único archivo con información adicional. A continuación vemos alguno de ellos (Whitcher B. et al., 2011).

##### ECAT7

El formato ECAT7 encapsula la información nativa obtenida de los escáneres PET de la marca Siemens/CTI. Utiliza el sistema tradicional binario para la codificación de la información de cabecera en estructuras. Tanto la cabecera como la imagen se encuentran en único fichero.

Los datos de la cabecera se encuentran al inicio del fichero y pueden formar bloques en forma de directorios que encapsulen varios estudios. No ofrece información sobre el sistema de coordenadas utilizado ni permite el introducir comentarios en los archivos, siendo la información almacenada del paciente muy limitada.

##### Analyze

El formato de archivo Analyze es uno de los más utilizados a nivel de postproceso de imagen PET y RM a través de las suites de postproceso tales como SPM, FSL, etc., que veremos más adelante. El formato de la cabecera, al igual que el ECAT7 también es binario y de tamaño fijo. Puede incluir imágenes en multiframe.

Este tipo de archivo puede incorporar más información del paciente pero no incluye información sobre orientación de la imagen. La extensión por defecto del archivo es hdr.

### NIfTI

El formato NIFTI-1 se define como ampliación del formato Analyze, pudiendo en este caso almacenar información referente a la posición del paciente. Al igual que el formato Analyze, el formato NIFTI-1 se utiliza en suites de procesamiento de imágenes tales como SMP, FSL, Freesurfer, etc.

El formato NIFTI-1 se puede comprimir con gzip, teniendo la posibilidad de trabajar con el formato comprimido. La extensión de este formato es nii, siendo la forma comprimida .nii.gz

### Flat Image Format

El término Flat Image suele referirse a ficheros binarios que contienen la información en bruto o “raw” de todos los vóxeles que conforman la imagen, sin incluir ningún tipo de información o cabecera embebida. La meta-información básica de la imagen (dimensiones, formato, tamaño en píxeles, etc.) se proporciona en un fichero separado.

Hoy en día, el análisis de imagen por RM se realiza mayormente con los dos tipos de ficheros comentados anteriormente (Analyze y Nifti)

## SUITES DE POSTPROCESO DE IMAGEN MÉDICA PARA NEUROIMAGEN

Hoy día existen multitud de herramientas para el procesado y visualización de imagen médica. En este apartado nos centraremos en las tres suites más conocidas en el ámbito del estudio de la neuroimagen por resonancia magnética: SPM, FSL y FreeSurfer.

Hemos de mencionar otros paquetes como Jim, MiPav, BrainSuite, etc., basados la mayoría en tecnología Java, con los que también trabajaremos en los desarrollos posteriores del trabajo presentado pero que por extensión no desarrollaremos.

Otro concepto de suite de postproceso corresponde a herramientas que permiten la definición de procesos complejos para la obtención de biomarcadores de imagen. Como ejemplo citaremos las LONI Pipeline, herramienta que comentaremos en apartados posteriores del desarrollo, que permite utilizar módulos implementados con cualquiera de las suites que vamos a comentar para construir procesos complejos de postprocesamiento como por ejemplo cálculo del volumen de la carga lesional de la sustancia blanca.

## SPM

SPM (Statistical Parametric Mapping) se refiere a la construcción y evaluación de los procesos espacialmente extendidos estadísticos que se utilizan para comprobar hipótesis sobre los datos de imagen funcional. Estas ideas se han volcado en el software que se llama SPM. (Penny W. et al., 2006)

El paquete de software SPM ha sido diseñado para el análisis de secuencias de datos de imágenes cerebrales. Las secuencias pueden ser una serie de imágenes pertenecientes a diferentes cohortes, o de series de tiempo del mismo sujeto.

La versión actual está diseñada para el análisis de resonancia magnética funcional, PET, SPECT, EEG y MEG.

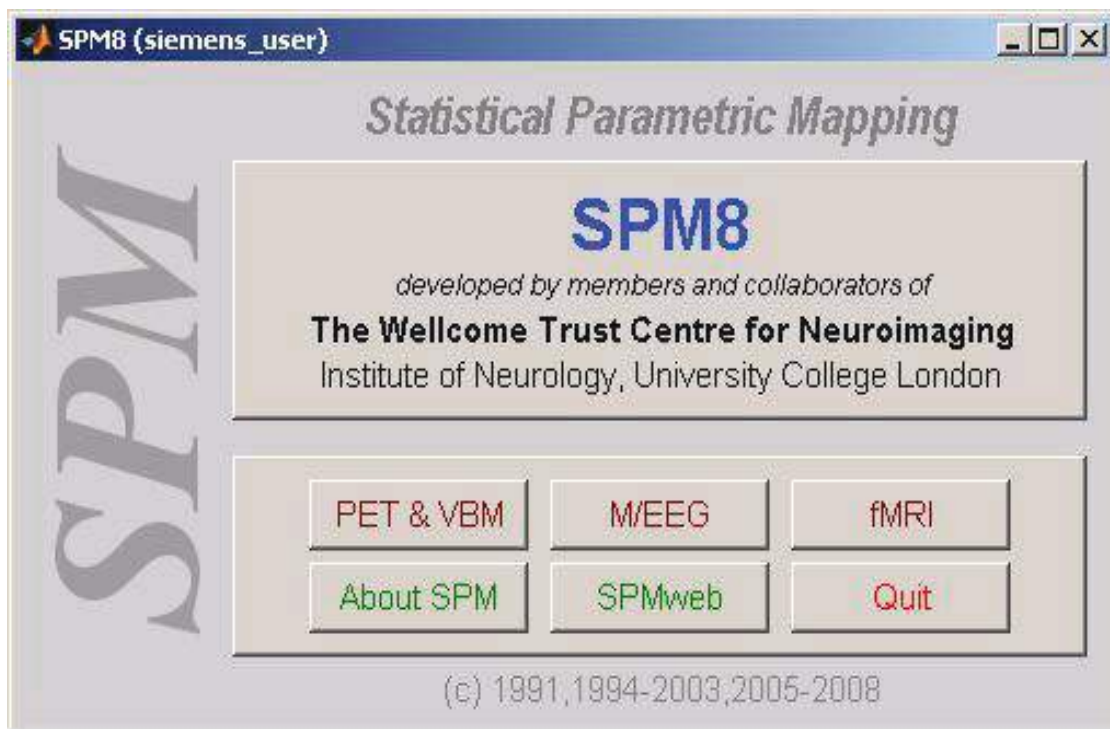


Fig. 2.31. Pantalla de inicio de SPM

SPM está a libre disposición de la comunidad, para promover la colaboración y un esquema de análisis común a través de los laboratorios. El software representa la aplicación de los conceptos teóricos de mapeo paramétrico estadístico en un paquete de análisis completo, como un conjunto de MATLAB (The MathWorks, Inc.) funciones y subrutinas con algunas rutinas externas precompiladas en C.

SPM dispone de un portal web (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) donde el usuario puede descargarse la aplicación para Matlab, así como acceder a una serie de materiales de apoyo (documentación, ejemplos, datos de prueba, etc.). También dispone de una Wiki en <http://en.wikibooks.org/wiki/SPM>

El enfoque del Statistical Parametric Mapping se realiza a nivel de vóxel. A continuación exponemos algunas de las funciones y propiedades de SPM.

- Las imágenes se reajustan, normalizan espacialmente en un espacio estándar, y se suavizan.
- Se asumen modelos estadísticos paramétricos en cada voxel, utilizando el Modelo lineal general GLM para describir los datos en términos de efectos experimentales y confusión, y la variabilidad residual.
- Para fMRI (resonancia magnética funcional) el GLM se utiliza en combinación con un modelo de convolución temporal.
- La inferencia estadística clásica se utiliza para probar las hipótesis que se expresan en términos de parámetros de GLM. Esta utiliza una imagen cuyos valores de los vóxeles son las estadísticas: una imagen estadística o Mapa Paramétrico Estadístico (SPM t, Z SPM, SPM F).
- Para este tipo de inferencias clásicas, el problema de comparaciones múltiples se aborda utilizando continua RFT teoría de campo aleatorio asumiendo que la imagen estadística es una representación reticular buena de un campo aleatorio subyacente continuo estacionario. Esto da como resultado inferencia basado en los valores corregidos.
- La inferencia bayesiana puede ser utilizada en lugar de la inferencia clásica resultando en mapas de probabilidad a posteriori PMP.
- Para fMRI, el análisis de la conectividad efectiva se puede implementar utilizando Modelado dinámico Causal (DCM).

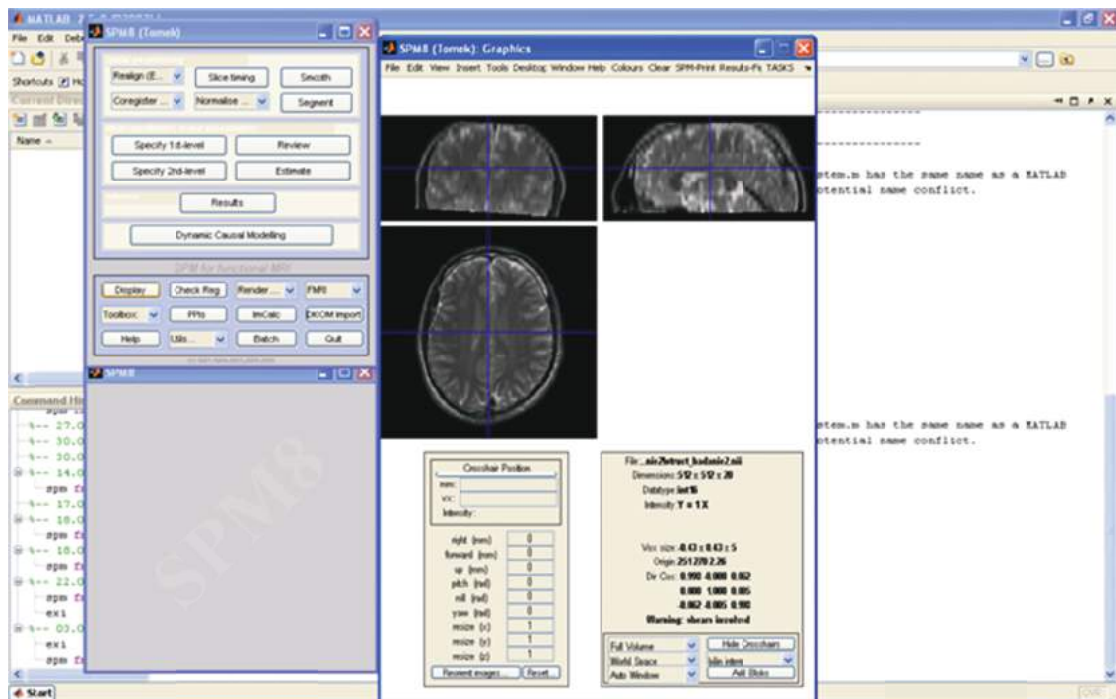


Fig. 2.32. Ejemplo de ejecución de secuencias de procesos dentro de SPM

## FSL

La biblioteca de software FMRIB (FSL) es una biblioteca de software que contiene herramientas estadísticas y de análisis de imágenes y para datos de resonancia magnética funcional, estructural y de difusión del cerebro (Jenkinson M. et al., 2012).

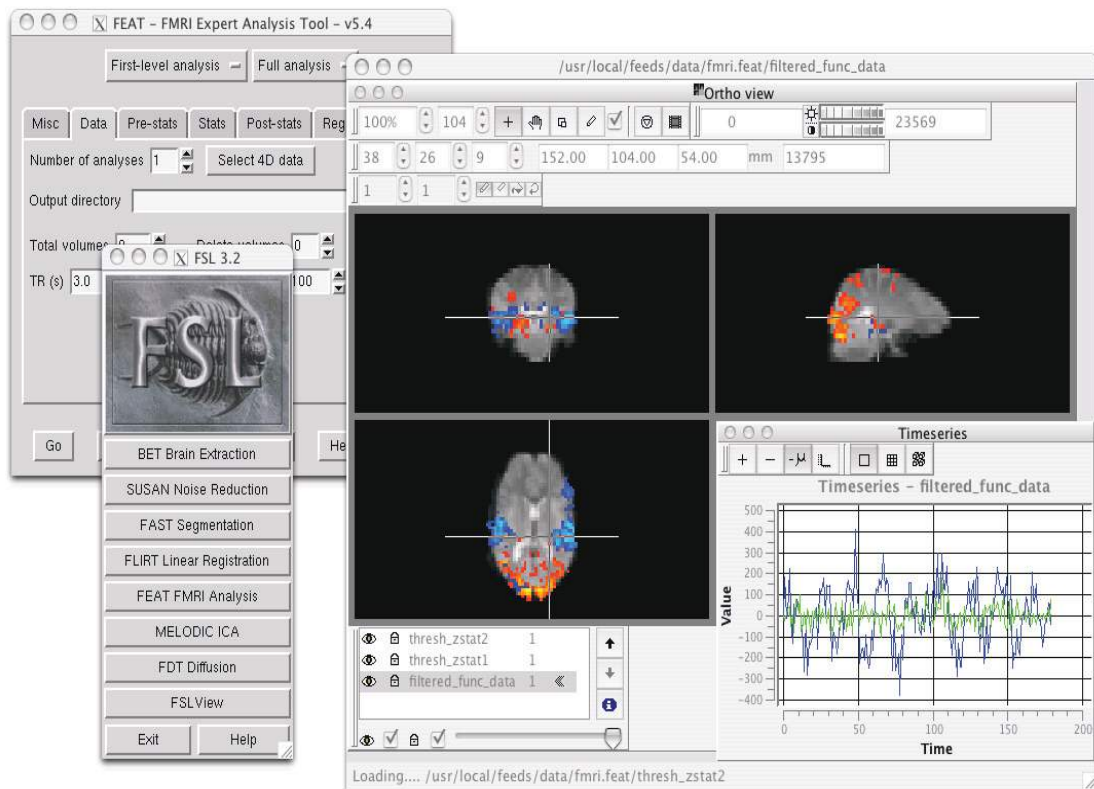


Fig. 2.33. FSL

FSL está disponible como binarios precompilados y código fuente para ordenadores Apple y PC (Linux y Windows). Está disponible gratuitamente para uso no comercial y dispone de wiki en <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>

La suite FSL incorpora de serie una serie de funcionalidades que parametrizadas permiten realizar un postproceso sencillo. FSL trabaja con el formato Analyze (.hdr) y NIFTI (.nii) en su versión simple y comprimida.

A continuación mostramos algunas de las funcionalidades básicas de FSL:

- **MRI Funcional**

- FEAT. Modelos basado en Análisis de FMRI, con interfaz gráfica de usuario sencilla, pero poderosa: pre-procesamiento de datos (incluida la corrección de corte de tiempo, corrección de movimiento y unwarping); Análisis de series de tiempo FILM GLM con prewhitening, el registro a imágenes estructurales o a espacios estándares, y análisis de grupo generalizado de efectos mixtos utilizando avanzadas técnicas bayesianas.

- MELODIC. Análisis sin Modelos de FMRI mediante el Análisis Probabilístico de Componentes Independientes (PICA). MELODIC automáticamente calcula la cantidad de ruido interesante y fuentes de señal en los datos y debido al "modelo de ruido asociado, es capaz de asignar significaciones ("los valores de p") para los mapas de salida espaciales.
- FLOBS. La generación de funciones de base óptimas de HRF y la estimación bayesiana de activación.
- SMM. Modelado de la mezcla espacial - prueba de hipótesis alternativas mediante un modelo mezcla de histograma con regularización espacial de la clasificación voxel en activación y no activación.

- **MRI Estructural**

- BET / BET2. Herramienta de extracción del cerebro. Segmenta cerebro de no-cerebro en datos estructurales y funcionales, modelando el cráneo y las superficies del cuero cabelludo.
- SUSAN. Reducción de ruido no lineal.
- FAST. Herramienta de segmentación automatizada. Segmentación del cerebro (en diferentes tipos de tejidos) y corrección de inhomogeneidad de campo.
- FLIRT. Herramienta de registro de imagen lineal.
- FNIRT. Herramienta de registro de imagen no lineal.
- FUGUE. Deshace la distorsión geométrica en las imágenes EPI con mapas de campo B0.
- SIENA. Análisis de los cambios estructurales del cerebro, para la estimación de la atrofia cerebral.

- **MRI por Difusión**

- FDT. Librería de Difusión - herramientas de bajo nivel para la reconstrucción de los parámetros de difusión y tractografía probabilística.
- TBSS. Tract-Based Spatial Statistics - análisis vóxel a vóxel de los datos de difusión de varios sujetos.

- **Otras herramientas**

- FSLView. Herramienta de visualización interactiva de datos en 3D y 4D.
- AVWUTILS. Otras utilidades para convertir y procesar imágenes.



FreeSurfer

FreeSurfer es una suite de herramientas para el análisis de neuroimagen que proporciona un conjunto de algoritmos para el estudio de propiedades funcionales, conexas y estructurales del cerebro humano (Fischl B., 2012).

El uso principal de esta suite se basa en la representación de las macroestructuras de la superficie del córtex cerebral a partir de imágenes de RM en T1, etiquetar su localización y el análisis de su volumen.

FreeSurfer permite su interconexión con FSL para complementar el uso de esta librería con las herramientas de representación y análisis morfológico que ofrece esta suite.

FreeSurfer trabaja con diferentes formatos propios para el procesamiento y almacenamiento de la imagen (mgh, mgz, gca, bshort, bfloat, COR, surface, curv, w, annot, patch, gcs, dat, xfm, m3d y Ita.). Como formatos externos estándar, FreeSurfer trabaja con los formatos DICOM y Analyze.

FreeSurfer está disponible para Mac y Linux, siendo su desarrollo open source. Se puede obtener toda la información en <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>

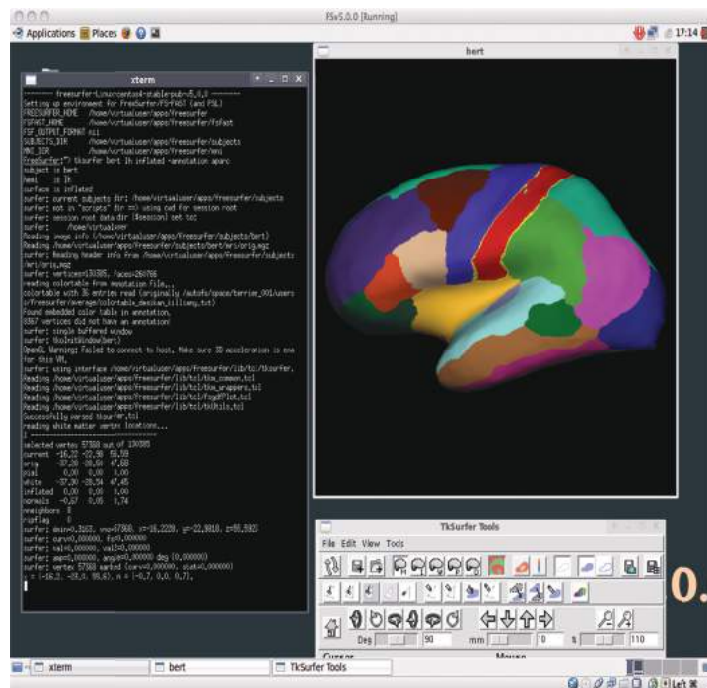


Fig. 2.34. FreeSurfer



## SISTEMAS DE INFORMACIÓN SANITARIOS.

### GENERALIDADES

La asistencia sanitaria consiste esencialmente en tomar decisiones y proporcionar cuidados. Los profesionales sanitarios toman decisiones en base a sus conocimientos, su experiencia y la información de la que disponen. Por ello, los sistemas de información no son un mero elemento auxiliar de la asistencia y la gestión sanitaria, sino un componente esencial del núcleo de la actividad asistencial, sin el cual no se puede concebir una asistencia sanitaria de calidad, segura y eficiente (Gómez G. et al., 2011).

Los sistemas de información sanitarios persiguen principalmente dos objetivos estratégicos: Potenciar la integración global de los sistemas y garantizar la sostenibilidad de los mismos.

Para potenciar la integración global de los sistemas, deben proporcionar soporte a tres niveles:

- Soporte a la asistencia sanitaria, mediante la integración de sistemas y la coordinación de todos los recursos para la mejora de los procesos, culminando la ejecución de los proyectos existentes e impulsando nuevas iniciativas (Historia Clínica, Receta Electrónica, etc.).
- Soporte a la gestión, evolucionando hacia un sistema corporativo de gestión integrado, que permita un uso eficiente de los recursos y orientándose a la mejora de la calidad del servicio.
- Soporte a la toma de decisiones basada en conocimiento, asegurando la calidad de la información a través de un dato único, accesible y fiable, mediante políticas de seguridad y ofreciendo una herramienta útil y versátil, que dé respuesta a las necesidades de los diferentes gestores.

Para garantizar la sostenibilidad del sistema deben de:

- Mejora de la eficiencia, aprovechando sinergias entre sistemas y beneficiándose de las economías de escala, a la vez que se eliminan duplicidades funcionales y se ponen en marcha metodologías normalizadas y contrastadas de gestión de proyectos.
- Mejora de la integración y normalización, homogeneizando arquitecturas y herramientas y normalizando catálogos.
- Mejora de la calidad del servicio, orientándose al cliente interno a través de la definición de una cartera de servicios y los procesos que los articulan; centralizando la gestión informática e incorporando metodologías que garanticen el nivel de servicio.
- Mejora de la función informática, definiendo el modelo de relación del Área de Informática con el resto de departamentos y organismos.

MODELO DE SISTEMA



Fig. 2.35. Modelo de sistema de información sanitario de la AVS

Un modelo de sistema de información sanitario debe de distinguir entre tres ámbitos principales:

- Soporte a la actividad asistencial.

Los sistemas asistenciales deben evolucionar e interconectarse entre ellos, particularmente a nivel de acceso al dato para permitir una visión unificada de la historia clínica del paciente. El proyecto de Historia Clínica Electrónica, en la que se integra toda la información clínica del paciente, combina la información de los dos grandes subsistemas existentes en la actividad asistencial: el sistema de información ambulatoria y el sistema de información hospitalario.

- Soporte a la gestión

El modelo de gestión integrado es necesario en todo sistema de información sanitaria, así pues los sistemas de gestión logística y de gestión de recursos humanos son base del modelo.

- Soporte a la inteligencia de negocio.

Se hace necesario en el modelo abordar actuaciones encaminadas a facilitar la gestión, la calidad de la información y a aunar iniciativas en materia de Business Intelligence, asegurando la calidad de la información en tres aspectos fundamentales: dato único que evita inconsistencias y disparidades, dato accesible para todo el personal autorizado desde cualquier punto del sistema y dato fiable aplicando políticas de seguridad y calidad.

Aprovechando los beneficios del modelo en estos tres ámbitos se definen una serie de capas: accesibilidad, arquitectura, soporte, seguridad e I+D+i.

- Accesibilidad del ciudadano a los servicios sanitarios: a través de un sistema multicanal (sms, móvil, email, web, etc.) que acerque el sistema de información sanitario a los ciudadanos, proporcionando una mayor comodidad para los pacientes y aumentando la eficiencia a través de la automatización de procesos administrativos.
- Arquitecturas corporativas: Toda la arquitectura del sistema de información sanitaria debe adecuarse a una arquitectura corporativa, adecuándose al modelo diseñado. Cualquier módulo adicional que se implante deberá de adecuarse a lo establecido.
- Infraestructuras y centros de soporte: El modelo proporciona los medios materiales y humanos necesarios para asegurar en todo momento el acceso a todas las herramientas puestas al servicio de los profesionales y ciudadanos.
- Seguridad: El modelo debe de ofrecer al ciudadano las máximas garantías de confidencialidad de sus datos y proporcionar a los profesionales y gestores una información fiable para el eficaz desempeño de sus funciones.
- I+D+i : El modelo debe de poner en marcha mecanismos formales de dinamización, estructuración documentación y gestión para el fomento de la innovación y las actividades de investigación y desarrollo.



## DESCRIPCIÓN DE SUBSISTEMAS HIS, RIS, PACS

En este apartado se definirán a grandes rasgos los módulos más importantes del modelo de soporte a la actividad asistencial y relacionados con la temática de esta tesis. Así pues se definirá HIS como módulo de gestión de información hospitalaria, RIS como módulo de informe de pruebas radiológicas y PACS como módulo de gestión de imagen médica.

### HIS

Un HIS (siglas en inglés de Hospital Information System) es un sistema de gestión sanitaria dedicado al control de la actividad asistencial y de los datos clínicos del paciente.

Son sistemas orientados a satisfacer las necesidades de generación de información, almacenaje, procesamiento e interpretación de los datos clínico-administrativos de cualquier institución sanitaria.

Toda la información demográfica y asistencial del paciente que gestionan este tipo de sistemas, es compartida con el resto de subsistemas del sistema de información sanitario (RIS, SIL, PACS, etc.).

Las principales características de los actuales sistemas HIS son:

- Arquitectura Cliente / Servidor
- Sistemas Operativos (multiplataforma): GNU/Linux/Unix, Windows ...
- Definición de usuarios y perfiles de usuario.
- Disponen de herramientas de explotación de información
- Cumplen con la normativa de LOPD de alto nivel
- Módulos de comunicación HL7 con otros subsistemas (SIL/RIS/etc.)

### RIS

RIS son las siglas en inglés de Sistema de información radiológica, que es el sistema encargado de la gestión de la información referente a las pruebas radiológicas (citación, visualización de las imágenes, informado y diagnóstico del estudio, etc. ).

Las principales características de los actuales sistemas RIS son:

- Arquitectura Cliente / Servidor
- Sistemas Operativos (multiplataforma): GNU/Linux, MacOSX, Windows, etc.
- Facilidad de uso: navegación rápida e intuitiva.

- Sistema basado en estándares (HL7, XML, HTTP, DICOM, SMTP...) que permite una sencilla conexión con los Sistemas de Información Hospitalarios (HIS).
- Flexibilidad documental: Permite a los usuarios crear sus propias plantillas de documentos para, posteriormente, aplicarlas en la elaboración de los informes radiológicos.
- Definición de usuarios y perfiles de usuario.
- Acceso web: diseñado para el acceso mediante el uso de un navegador estándar, y optimizado para dispositivos móviles.
- Módulos del HIS/RIS para la conexión del sistema RIS al sistema de información hospitalario HIS.

## PACS

El sistema PACS (siglas en inglés de Picture Archiving and Communication System) es el sistema encargado de la gestión de la imagen médica generada por las diferentes modalidades para su almacenamiento y difusión a los diferentes subsistemas de informado e historia clínica.

Dada la importancia de este subsistema en el desarrollo de la tesis se desarrollará más en profundidad en el siguiente apartado.

## SISTEMAS DE ALMACENAMIENTO Y COMUNICACIÓN DE BIOIMAGEN (PACS)

Un servidor PACS es un sistema de almacenamiento, transmisión y descarga de imágenes radiológicas. El origen del nombre PACS corresponde a las siglas en inglés de Picture Archiving and Communication System (Liu, B. J. et al., 2003).

Dentro del sistema PACS podemos distinguir entre elementos hardware y elementos software, que directamente se comunican con las diferentes modalidades y obtienen las imágenes generadas por éstas.

El proceso general de trabajo de un sistema PACS es el siguiente: Tras una petición al sistema, la modalidad requerida para el estudio del paciente (TC, RM, RX, etc.) genera la imagen. Dichas imágenes son transferidas usando el protocolo DICOM al servidor de almacenamiento del PACS, el cual recoge la información del estudio recibido, la indexa en su base de datos y guarda las imágenes en los repositorios habilitados. Una vez la imagen está almacenada y catalogada en el servidor PACS, el radiólogo puede realizar una petición con el protocolo DICOM a través del visor PACS instalado en la estación de trabajo (workstation) para su descarga, visualización y análisis diagnóstico para la emisión de informes radiológicos. Dicho informe se almacenará en los sistemas de información hospitalarios, los cuales desarrollaremos más adelante.

Los departamentos de radiología han estado restringidos tradicionalmente en términos de eficiencia y coste por el proceso de procesado de las placas radiológicas en habitaciones oscuras, almacenamiento de las placas radiológicas (físicamente), etc. Hoy, los servidores PACS eliminan todas estas barreras. La digitalización de la imagen radiológica ha permitido que ahora las tradicionales placas radiológicas sean digitalizadas y distribuidas en un formato digital. Este hecho junto con el uso de los servidores PACS ha proporcionado a los radiólogos y técnicos de la imagen la posibilidad de acceder a las mismas desde cualquier lugar en cualquier momento.

Con el objetivo de que los sistemas PACS funcionen correctamente con modalidades y estaciones de trabajo de diferentes fabricantes, existen una serie de estándares de imagen digital que se han definido para ello. Todos los sistemas PACS, modalidades y estaciones de trabajo que se comuniquen entre sí, deben hacerlo bajo el estándar DICOM. DICOM es el estándar para imagen médica digital, y el formato universal para el intercambio de imagen médica digital (Digital Imaging and Communications in Medicine).

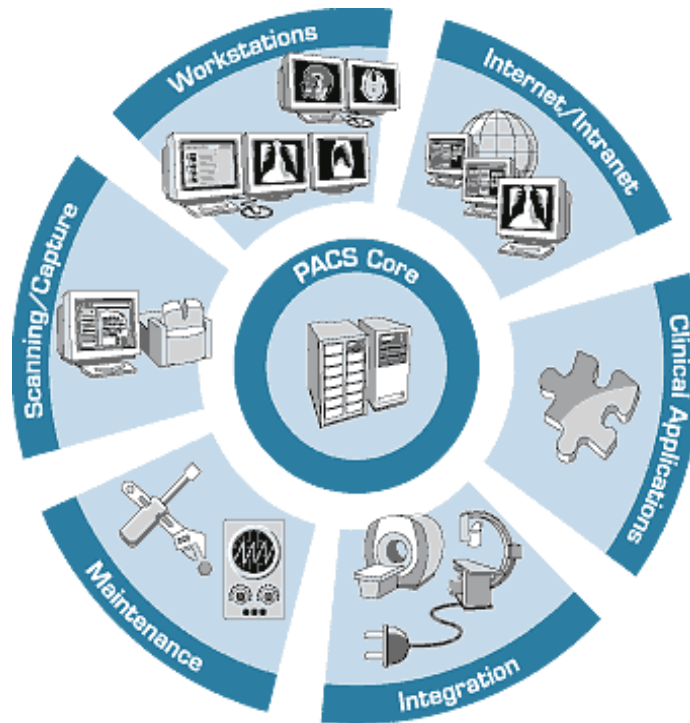


Fig. 2.36. Arquitectura de un sistema PACS

Los componentes básicos de un sistema PACS son:

- **Servidor Central PACS.** Se compone del hardware principal del sistema con el motor de integración del resto de componentes.
- **Estación de trabajo PACS.** Permite a los radiólogos la visualización y análisis de las imágenes digitales posibilitando el postproceso básico de los estudios. Por ello, este tipo de estaciones suele ser más potentes que el resto de equipos médicos.
- **Sistema de Base de Datos.** Se encarga de gestionar el almacén de toda la información e imágenes del sistema PACS. Como se ha comentado anteriormente, la imagen DICOM incorpora información específica sobre el tipo de estudio, paciente, etc. Toda esta información debe de ser tratada e indexada en un potente gestor de base de datos para su posterior explotación.
- **Servidor DICOM.** Responsable de la gestión de toda la comunicación DICOM con las modalidades de imagen (como por ejemplo TC o RM), otros servidores PACS y estaciones de trabajo.

- **Sistema de almacenamiento.** Es el soporte físico requerido para almacenar las imágenes DICOM del sistema PACS. Debido al aumento de la calidad de los estudios, así como la digitalización completa en los entornos hospitalarios, este sistema de almacenamiento debe de ser potente y escalable, ya que incluso en entornos pequeños hablamos de teras (tb) de información.
- **Sistema de red.** Debido a la gran cantidad de información que se gestiona en un entorno PACS, la definición de un buen sistema de red es la base del rendimiento que se obtendrá. La electrónica de red debe de permitir el balanceo de carga, redundancia, etc.
- **Interfaces a RIS/HIS.** Consolida toda la información del paciente desde diferentes fuentes, lo que permite un flujo de trabajo idóneo. Sin una buena integración entre el sistema PACS y el sistema de información radiológica (RIS) y sistema de información hospitalaria (HIS), toda la información que se obtiene del estudio de la imagen médica no podría ser analizado por el facultativo.
- **Servidor Web para Acceso Remoto.** La movilidad es un hecho hoy día. Debido a la cantidad de información que se deriva de un estudio de imagen, el acceso a ella en entornos externos al servidor PACS tal y como se realiza por una estación de trabajo ubicada en la misma red es complicado. Por ello, los sistemas PACS incorporan el acceso mediante navegadores web a los estudios de manera comprimida, aunque los avances actuales permiten la visualización web dinámica del estudio sin pérdida por compresión. El visor PACS web es una realidad hoy día y es la tendencia actual, eliminando la dependencia de plataforma existente en los programas binarios.



Fig. 2.37. Estación de trabajo (workstation) ejecutando el visor PACS



## VENTAJAS DE LOS SERVIDORES PACS

Los servidores PACS ofrecen una serie de ventajas sobre los sistemas tradicionales de informado basados en placas radiológicas:

- Reducen el coste operacional eliminando la necesidad de disponer de soportes físicos para cada estudio, con el consecuente espacio requerido para almacenarlos. El coste del almacenamiento digital se ha visto reducido drásticamente durante los últimos años.
- Reduce el coste radiológico, eliminando la necesidad de disponer y almacenar las tradicionales y altamente contaminantes placas radiológicas.
- Proporcionan una manera más rápida y confiable de acceder a los históricos de imágenes de un paciente.
- Posibilita el acceso remoto a las imágenes, ayudando al radiólogo a optimizar su tiempo disponible.
- Proveen de un sencillo método de integración de las imágenes con el sistema de información hospitalario (HIS). Este hecho posibilita el acceso a toda la información del paciente desde un único punto, lo que redundará en una mejor y más efectiva atención al paciente. Puesto que las imágenes y los informes asociados son transmitidos digitalmente, cuando son combinados con un flujo de trabajo efectivo, suponen un excelente sistema de informado. Esto permite realizar un diagnóstico más rápido y mejora la atención al paciente.
- Es posible realizar revisión de los informes (e imágenes) por terceros, obteniendo así segundas opiniones de una manera mucho más efectiva, hecho que redundará en una mejor atención al paciente. Se obtiene una mejoría sustancial en la precisión con la elaboración de los informes, así como la posibilidad de que el departamento radiológico mejore su efectividad.
- Es mucho más sencillo cumplir con los requisitos legales vigentes, tales como requisitos de seguridad y Ley Orgánica de Protección de Datos, bastante rigurosos en entornos clínicos.

DESARROLLOS RECIENTES EN LOS SERVIDORES PACS

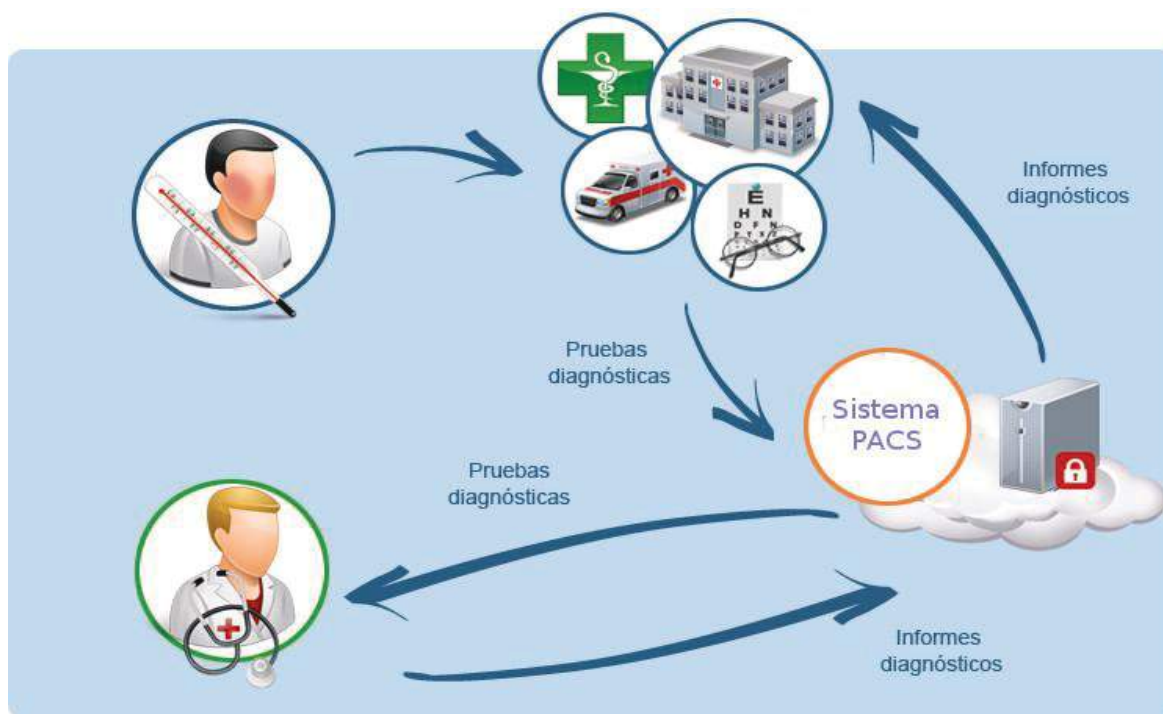


Fig. 2.38. Integración de los PACS

Integración del Flujo de Trabajo Radiológico con los servidores PACS

Debido a dependencias inherentes al sistema, un flujo de trabajo radiológico eficiente requiere un método eficiente, sincronizado y eficiente de trabajo que se integre con el sistema PACS. En lugar de destinarse únicamente a almacén de imágenes, necesitan ser integrados con el sistema de informado para mejorar la eficiencia del sistema radiológico.

La información de la imagen radiológica necesita ser integrada con los datos del paciente y la infraestructura de informado para asegurar la eficiencia y exactitud de todo el proceso. Estos sistemas integrados necesitan disponer de sistemas de chequeo y monitorización para asegurar la compatibilidad de las imágenes, órdenes e informes y también para permitir el acceso únicamente a las personas requeridas.

Las últimas tendencias incluyen plataformas completamente integradas para RIS y PACS, incorporando funciones de citación y facturación en una base de datos unificada. Estos sistemas también eliminan la necesidad de tener que mapear manualmente los diferentes sistemas, permitiendo la comunicación entre ellos, lo que asegura una alta calidad en el proceso.

### Sistema PACS basado en Web para Teleradiología

En los últimos años, la Teleradiología se ha convertido en una tendencia creciente. Este hecho tiene relación con la ratio decreciente entre radiólogos y población que requiere cada vez más en aspectos de eficiencia y disponibilidad.

Los sistemas de Teleradiología han crecido desde un único centro que provee lecturas a unos cuantos hospitales que se comunican entre sí, hasta centros multisitio de teleradiología distribuidos a lo largo de la geografía, proporcionando servicios a través del mundo entero. Este tipo de configuración requiere soporte para flujos de trabajo multisitios y distribuidos geográficamente, con sistemas automatizados y coordinados que permitan la secuenciación de las tareas descritas anteriormente.

### Herramientas de Comunicación y Colaborativas

Una configuración de Teleradiología como la descrita anteriormente requiere una comunicación y colaboración constante entre los diferentes usuarios del sistema.

La comunicación puede ser entre diferentes radiólogos discutiendo un estudio, un médico referente que ordena el estudio, un radiólogo que emite el informe, una persona encargada de la transcripción del informe, o el administrador del hospital corrigiendo una discrepancia entre la imagen y una orden. Actualmente existen sistemas PACS que proveen soluciones integradas de colaboración para permitir la colaboración en tiempo real, compartiendo las imágenes y sesión de trabajo, tanto audio como texto. Esta colaboración mejora la eficiencia del sistema radiológico sustancialmente.

CENTRO DE EXCELENCIA EN IMAGEN BIOMÉDICA.



Fig. 2.39. Logotipo del Centro de Excelencia en Imagen Biomédica

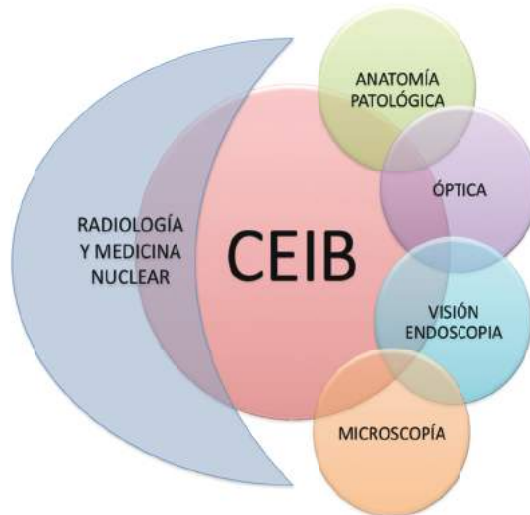
Según el Decreto 25/2005, de 4 de febrero, del Consell de la Generalitat, de Estatutos reguladores de la Agencia Valenciana de Salud, desarrolla lo establecido en la Ley 3/2003, estableciendo que la Agencia Valenciana de Salud (AVS) es el eje de la organización de los servicios sanitarios públicos, que tiene como finalidad coordinar todas las entidades administrativas con responsabilidades en el campo de la salud. La AVS nace por tanto con el deber de buscar prioritariamente la mayor eficiencia en la gestión de sus recursos y la satisfacción de los ciudadanos, beneficiarios del sistema. Para ello la Agencia está capacitada para proponer criterios de actuación a los servicios y centros adscritos funcionalmente a la AVS en todo lo relativo a la coordinación con el dispositivo sanitario público y realizar propuestas de instrucciones, circulares y órdenes de servicio, en las materias de su competencia.

El CEIB está vinculado a la investigación y el desarrollo de los aspectos cualitativos y cuantitativos de la imagen biomédica, contemplando tanto la gestión, desarrollo de nuevos programas y proyectos tecnológicos de innovación, así como la traslación de los resultados provenientes de la innovación tecnológica a los centros sanitarios para mejorar los procesos y la calidad asistencial. La creación del CEIB se enmarca, dentro de la estrategia de la Conselleria de Sanitat para fomentar el desarrollo de las Tecnologías de la Información y la Comunicación y ponerlas al servicio del bienestar y la calidad de vida de los ciudadanos, con el objetivo de mejorar la eficacia, la eficiencia y la calidad de la atención médica.

El CEIB nace como fruto de la colaboración y sinergias entre las siguientes entidades:

- La Conselleria de Sanitat, a través de la AVS, proporciona respaldo institucional al CEIB y la explotación de los repositorios de imagen médica del sistema sanitario público valenciano.
- El Hospital Universitario y Politécnico la Fe (HUPLF) a través del Área de Imagen Médica, dirigida por el Dr. Luis Martí-Bonmatí, cuyo Grupo de Investigación Biomédica de Imagen (GIBI2<sup>30</sup>) proporciona la experiencia clínica y científica sobre imagen médica y sus biomarcadores asociados.
- El Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) como entidad de apoyo de las actividades que surgen de las iniciativas en investigación e innovación del CEIB.

El CEIB está abierto a la colaboración con otras entidades y grupos de investigación. El sistema que propone esta tesis es la base tecnológica en la que se basará CEIB.



*Fig. 2.40. Esquema de áreas de estudio de CEIB*

PROYECTOS EN MARCHA

Dentro del CEIB existen diferentes líneas de investigación, siendo a fecha de creación de este documento alguna de ellas las siguientes:



Fig. 2.41. Proyecto edad ósea

El cálculo de la edad ósea es un procedimiento habitual en la práctica clínica en el cual, a partir de una radiografía convencional de la mano, es posible estimar la edad de maduración ósea de un sujeto, y contrastar con su edad cronológica para detectar posibles trastornos del crecimiento. Tradicionalmente, el especialista debe realizar una comparativa de los huesos de la mano, a partir de la radiografía, con una serie de imágenes de los correspondientes huesos clasificados en un atlas y anotar las puntuaciones asociadas a las imágenes seleccionadas.

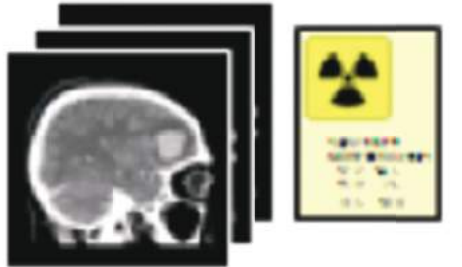
El objetivo de este proyecto es llevar a la práctica clínica diaria del entorno hospitalario una aplicación que automatice el cálculo de la edad ósea mediante tratamiento y procesado de imagen, dotando de objetividad al resultado obtenido y, paralelamente, poniendo a disposición del facultativo una interfaz intuitiva para realizar la selección manualmente, permitiendo adicionalmente llevar a cabo el cálculo mediante el método tradicional.



Fig. 2.42. Proyecto RIACC

RIACC, son las siglas correspondientes a la "Red iberoamericana de conectividad cerebral". Se trata de una estructura de cooperación entre distintos grupos de investigación en neurociencias pertenecientes a países de habla hispana.

El propósito principal es la creación de un foro para compartir datos y conocimiento en el estudio de las conexiones intrínsecas cerebrales que se observan a través de los cambios de baja frecuencia en la señal dependiente del nivel de oxigenación en sangre (BOLD) en personas que no están realizando ninguna tarea.



*Fig. 2.43. Proyecto dosis de radiación*

Desde su introducción en la década de los 1970, la tomografía computerizada (TC) se ha convertido en una de las técnicas más importantes utilizadas en el campo del diagnóstico por imagen. La frecuencia de los exámenes realizados con esta técnica ha aumentado enormemente a través del paso de los años, siendo actualmente una herramienta prácticamente indispensable y ampliamente extendida en los centros hospitalarios.

Como consecuencia, la exposición de la población a las radiaciones ionizantes ha crecido sustancialmente, y por tanto, el riesgo asociado a esta tecnología, que se traduce en los efectos cancerígenos que puede provocar. En este sentido, existen numerosos estudios que indican que parte de los cánceres sufridos por la población en el futuro serán atribuibles a la exposición a sufrida durante exámenes por TC.

En este contexto, y en base a estas estimaciones alarmantes, se hace totalmente necesario establecer tecnologías que permitan reducir al mínimo la dosis de radiación recibida por el paciente y que al mismo tiempo, ayuden a los especialistas médicos a evaluar la conveniencia de realizar nuevas exploraciones, en función de las cantidades de dosis de radiación acumulada.

El proyecto Dosis de Radiación (BIKE-CONRAD) emprendido por el CEIB, pretende implantar en el ámbito de los centros hospitalarios, un entorno tecnológico donde se aglutinan estas tecnologías preventivas, las cuales sean de uso común por los especialistas médicos y repercutan directamente en beneficio de la salud de los pacientes a través de su Historia Clínica Electrónica.





Fig. 2.44. Proyecto Eurobioimaging

Euro-Bioimagen (Keppler et al., 2011) es un proyecto para la dotación de infraestructuras de investigación a gran escala dentro del Foro Estratégico Europeo sobre Infraestructuras de Investigación.

Euro-Bioimagen pretende desplegar una infraestructura de distribución de imagen biológica y biomédica en Europa de una forma coordinada y armonizada. ¿Cómo? proporcionando acceso y capacitación en tecnologías de imagen, y mediante el intercambio de mejores prácticas sobre los datos de imagen, Euro-Bioimagen se convertirá en un motor para impulsar la innovación en la investigación europea en el ámbito de tecnologías de la imagen.



Fig. 2.45. Proyecto GITEM

GITEM es un proyecto integrado de asistencia e investigación de esclerosis múltiple y otras enfermedades neuro inmunológicas del sistema nervioso central, que pretende, mediante las nuevas tecnologías, facilitar el acceso a los pacientes a los mejores recursos asistenciales disponibles independientemente de su lugar de residencia, además de facilitar a los neurólogos las herramientas para disminuir la variabilidad asistencial, investigación clínica, radiológica, epidemiológica y de seguimiento de tratamientos.

GITEM pretende generar una herramienta útil para la valoración de la imagen así como de disponer en tiempo real de las pruebas de laboratorio más avanzadas, integrado todo en una misma plataforma que posibilite el seguimiento adecuado, la elaboración del pronóstico del paciente y la individualización del tratamiento en base a sus características clínicas, radiológicas y biológicas.



## CAPÍTULO 3. CLOUD CEIB I+D





## VISIÓN GENERAL DEL SISTEMA

En el ámbito de la bioimagen, los sistemas de almacenamiento centralizado de imágenes son un referente dentro del marco estratégico de las instituciones sanitarias y en especial en el marco institucional de la Comunidad Europea creando un plan en toda Europa para que este tipo de infraestructuras se encuentren armonizadas y coordinadas entre todos los nodos implicados “Euro Bioimage, The Euro-BioImaging Vision “To provide a clear path of access to imaging technologies for every biomedical scientist in Europe, (Keppler et al., 2011)”, .

Es por ello que a resultas de la creación de un banco centralizado de imágenes médicas, imágenes procedentes de la muestra de pacientes de toda la población de la Comunidad Valenciana a través de los sistemas de archivo y transmisión de imágenes departamentales (PACS), se ofrece una muestra de gran valor que va a constituir la base de conocimiento de la futura comunidad científica en nuestra sociedad a través servicios de I+D.

La comunidad científica global y en particular EEUU y EU empiezan a difundir bases de datos que incorporan imagen médica alentando a los investigadores a su explotación para alcanzar con mayor rapidez subproductos que aporten luz a determinadas patologías. Un claro exponente es el proyecto “The Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative”, ADNI (Wyman et al., 2012), se trata de un estudio longitudinal y multicéntrico diseñado para desarrollar biomarcadores tanto de imagen, genéticos y clínicos para la detección temprana y el seguimiento de la enfermedad de Alzheimer.

Cada vez los bancos de imagen se posicionan como un claro exponente de repositorios abiertos de datos a escala global; recientemente ha surgido una corriente entre los investigadores para crear bases de datos de imagen de resonancia magnética a gran escala en los que se compartan esta información entre los diversos grupos a nivel mundial, dejando estas bases de datos abiertas para que sean analizadas por quien tenga el interés y el conocimiento ampliando el intercambio a información fenotípica en muestras tanto clínicas como no clínicas (Malone et al., 2012).

La abrumadora respuesta a la liberación de este tipo de conjuntos de datos ha demostrado la sed de materia prima de los investigadores y el potencial de este movimiento. Son los proyectos colaborativos los que hoy en día abren una nueva perspectiva que anticipa avances acelerados en la ciencia y mayor especificidad en las anomalías cerebrales que están detrás de cualquier enfermedad especialmente las mentales.

Un claro exponente del éxito de estas iniciativas es el proyecto 1000 functional connectome que agrupa bases de datos de imagen de resonancia magnética funcional de más de 30 países proporcionando una muestra de características cuantitativas en estudios de genética molecular y biomarcadores de procesos de desarrollo y patológicos en el cerebro (Biswal et al., 2011).

El conjunto de datos del 1000 Functional Connectome es de libre acceso a través de este enlace [http://www.nitrc.org/projects/fcon\\_1000/](http://www.nitrc.org/projects/fcon_1000/).

Cloud CEIB I+D se ha diseñado como un sistema modular y distribuido, en el que se definen a continuación los siguientes elementos base: Sistema de información sanitario (SISAN), banco de imágenes (GIMC), comunidad científica (CC), motor de búsqueda (SE), anonimizador (CEIBANON), gestor de ensayos y programas de investigación (GEBID) y motor de conocimiento (BIKE).

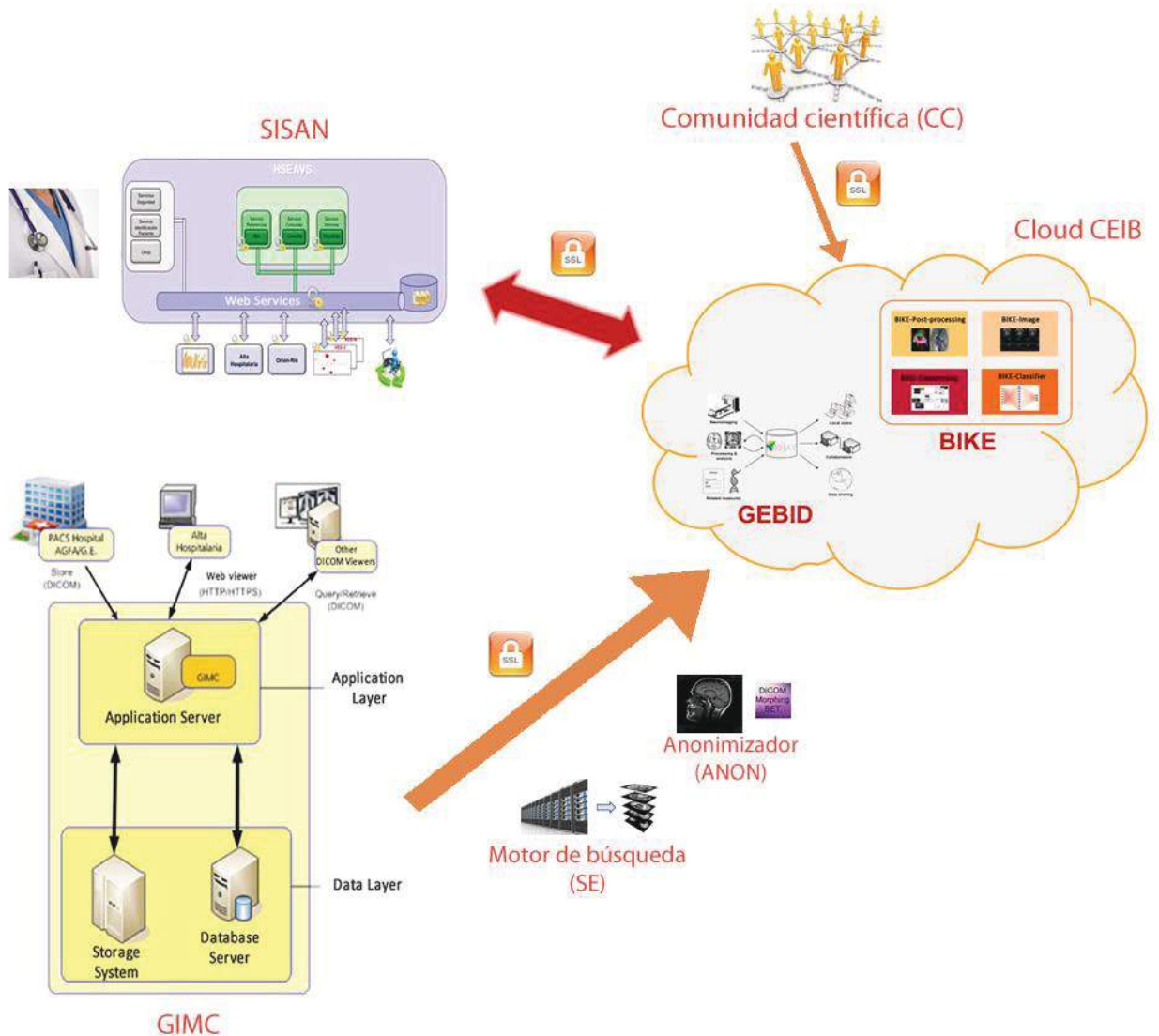


Fig. 3.1. Modelo general del sistema de Cloud CEIB I+D

Antes de empezar a describir todos los elementos que componen Cloud CEIB I+D tenemos que introducir el conjunto de sistemas de información sanitario que componen la AVS englobados en SISAN. SISAN es el módulo representativo del sistema de información sanitario, en general SISAN dentro del contexto de Cloud CEIB I+D, realizará peticiones al catálogo de servicios ofrecido por cloud CEIB e incorporará la información obtenida al sistema, ampliando así el catálogo en la información de los sistemas sanitarios que permitirá mejorar la atención al paciente y complementará con información de calidad a la Historia electrónica del Paciente (HSE).

El Banco de Imágenes Médicas de la AVS (**GIMC-AVS**) es el sistema encargado del almacenamiento centralizado de toda la imagen médica de la Agencia Valenciana de Salud, teniendo como fuente de información toda la imagen generada en los diferentes centros sanitarios de la Comunidad Valenciana, a través de la copia sincronizada de sus PACS internos. Básicamente y dentro de este entramado GIMC ofrece a Cloud CEIB servicios de consulta y transferencia anonimizada de imágenes.

Definimos a continuación las partes que constituyen el Cloud CEIB I+D:

La **comunidad científica (CC)** Se trata del conjunto profesionales y/o actores que gestionan el sistema que obtendrán, a través de peticiones estructuradas y protocolizadas a GIMC, la información necesaria para su posterior estudio y aportación de conocimiento.

El **motor de búsqueda (SE, Search Engine)** es el sistema encargado de la extracción de casos de interés desde GIMC a partir de la información solicitada por parte de la comunidad científica (CC) para la realización de ensayos clínicos o proyectos de investigación protocolizados.

Es de suma importancia que estos datos tan sensibles (imagen médica suministrada proveniente del GIMC) sean tratados de forma anonimizada para el cumplimiento estricto de la Ley de protección de datos, preservando en todo momento el anonimato del paciente al llevarlo a un contexto de investigación. Para ello el módulo de **Anonimización (CEIBANON)** permitirá al sistema anonimizar y/o de-identificar a diferentes niveles las imágenes obtenidas del GIMC.

Uno de los subsistemas más importantes del proyecto es el **Gestor de Ensayos y programas de investigación con Bioimagen para la I+D (GEBID)** se encarga de proporcionar a la comunidad científica una plataforma y herramientas que ayuden a la gestión de la información obtenida del GIMC para su ensayo clínico.

GEBID se basa en la implantación de una instancia personalizada de XNAT (eXtensible Neuroimaging Archive Toolkit). XNAT es una plataforma opensource diseñada para facilitar la gestión de conjuntos de imágenes y datos asociados ([Marcus et al., 2006-2007](#)).

El último bloque que configura el sistema global es el **motor de conocimiento (BIKE)**. Es el módulo más importante del Cloud CEIB I+D ya que es el encargado de la extracción de conocimiento del GIMC a través de análisis y postprocesado de las imágenes.

BIKE está formado por cuatro módulos principales: BIKE-Postproceso, BIKE-Cuantificador, BIKE-Datamining y BIKE-Clasificador. Estos módulos dotan al sistema BIKE de una serie de herramientas muy completas para el análisis y postprocesado de las imágenes con el fin de obtener una serie de resultados que se utilizarán en el resto de módulos del sistema.

En los apartados siguientes se especifican con más detalle cada uno de los módulos comentados del sistema Cloud CEIB I+D.

### SISTEMA DE INFORMACIÓN SANITARIA: SISAN

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.

La interoperabilidad de SISAN con CEIB I+D se centra básicamente en la parte clínica, sobre todo en aquellos aspectos que aportan información de valor a su historia de imagen. En este caso se trata como un servicio global de I+D en el que SISAN actúa como peticionario y receptor de conocimiento, incorporando la información recibida a su historia electrónica del paciente.

El módulo SISAN dentro CEIB I+D es un módulo general al cual se pueden incorporar cualquier sistema de información sanitaria que permita la interacción vía servicios web con otros sistemas.

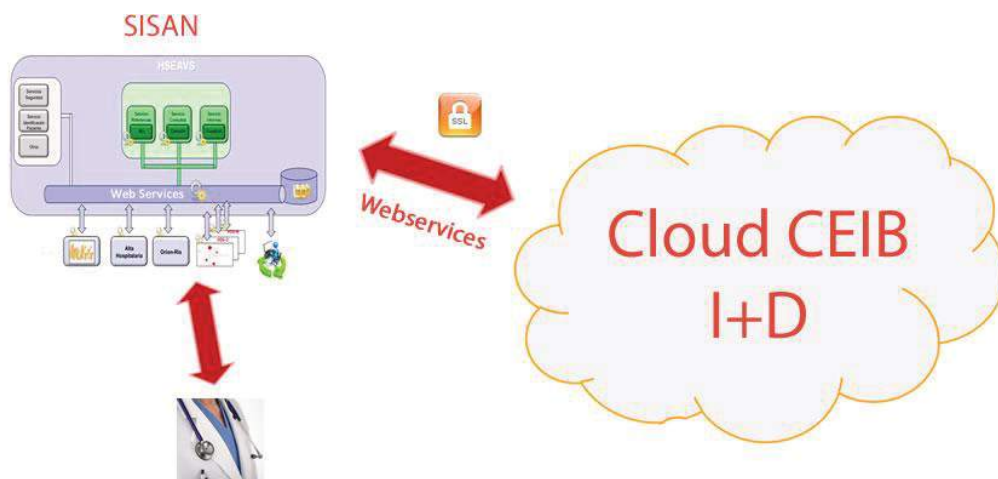


Fig. 3.2. Modelo de comunicación SISAN - Cloud CEIB I+D

En el ámbito de esta tesis el SISAN utilizado para la descripción general del sistema es el de la Agencia Valenciana de Salud.

#### EL SISAN DE LA AVS

El SISAN de la Agencia Valenciana de Salud incluye un amplio portfolio de sistemas que permiten gestionar de manera eficiente toda la información generada en el entorno asistencial del paciente así como toda la logística asociada al proceso. (Gómez et al., 2011)

Dentro de SISAN encontramos 5 tipos de sistemas: accesibilidad, soporte, información, operación y seguridad.

Dentro de los **sistemas de accesibilidad** se engloban todos los sistemas que la AVS pone a disposición de los ciudadanos para la interacción con los servicios de salud que ofrece. Estos servicios conforman el **Front-end** del SISAN de la AVS.

Algunos ejemplos de estos sistemas de accesibilidad son el portal de cita previa en atención primaria, por el cual un usuario puede, a través de internet y usando diferentes plataformas (SMS, navegador, etc), solicitar cita previa con su médico de cabecera en su centro de salud asignado, consultar a través de su certificado digital su historia clínica en el sistema nacional de salud, servicios de documentación, etc.

El resto de sistemas se consideran **Back-end**, ya que son sistemas a los que únicamente tiene acceso el profesional de la AVS.

Los **sistemas de soporte** se encargan de gestionar toda la información logística que se genera en el ámbito de la AVS: Información económica (SIE), gestión de personal (Orion-Perso - Ciro), Identificación de usuarios (SIP), gestión económica, gestión de almacenes, conciertos, etc. (Orion Logis).

Los **sistemas de información** de la AVS permiten analizar en forma de indicadores (CCBI - Sido22), sistemas de alertas (Red Miva), y otros sistemas de consulta de la información generada en el conjunto de sistemas de la AVS, ofreciendo a los profesionales gestores de la AVS herramientas útiles y muy necesarias en la toma de decisiones.

Los **sistemas de seguridad** se encargan de velar de que el resto de subsistemas que conforman SISAN cumplan con la normativa tan estricta en materia de protección de datos, velando para que el acceso a dicha información sea en todo momento el correcto y el usuario plenamente identificado (Identificat).

Los **sistemas operacionales** engloban aquellos módulos que tratan con la información clínica del paciente (HIS, RIS, SIL, etc.) y que gestionan toda la actividad asistencial, tanto en el ámbito de atención primaria (Abucasis) como en el ámbito hospitalario y de atención especializada (Orion Clinic - Alta Hospitalaria, IRIS, etc.).

Estos sistemas son, a grandes rasgos, los que, vía servicios web, se comunican con Cloud CEIB I+D, actuando como peticionarios y receptores de información de valor añadido, la cual pasa a formar parte de la historia clínica electrónica del paciente.

A continuación se muestra un esquema del conjunto de sistemas que conforman el SISAN de la AVS:

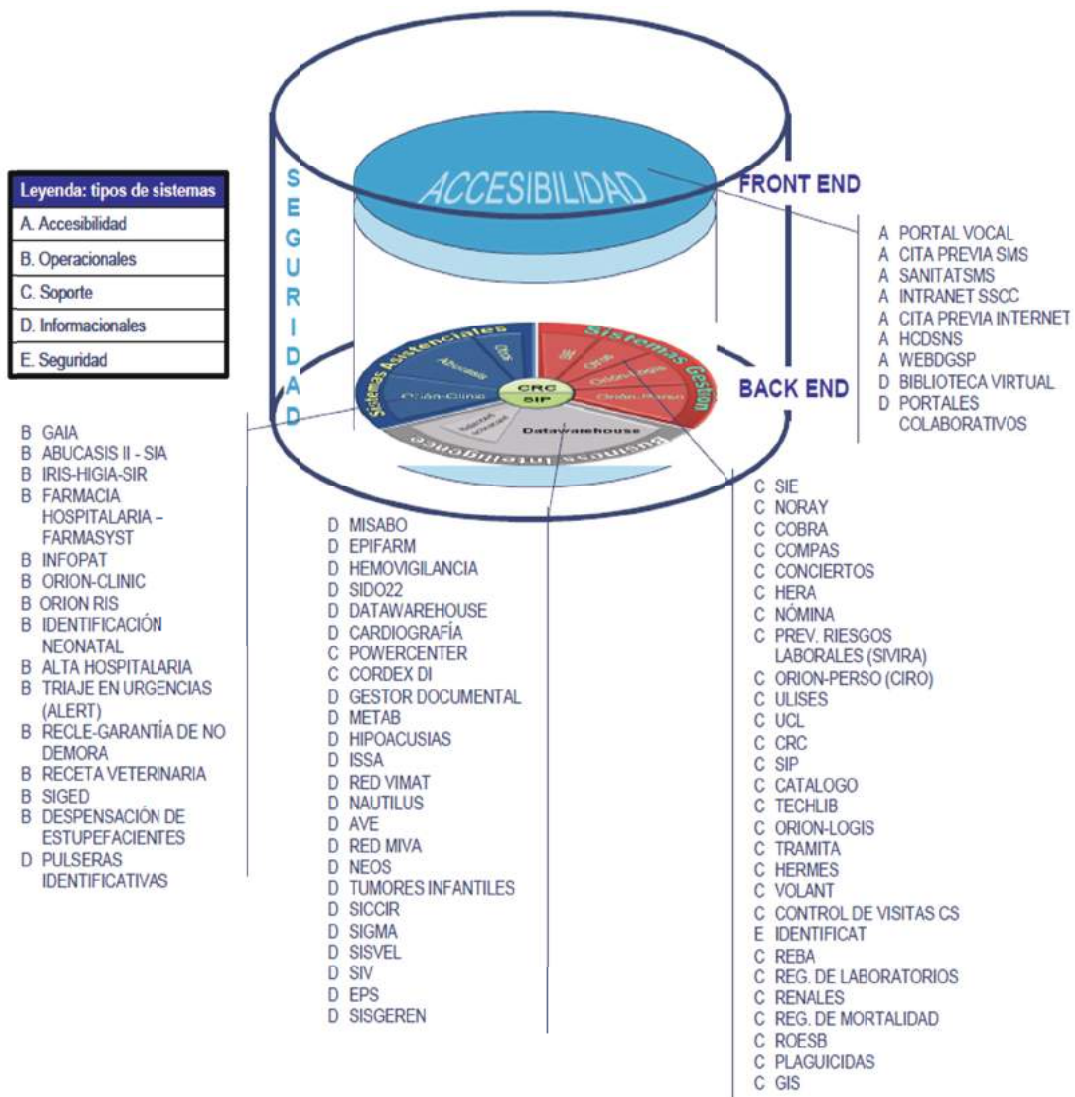


Fig. 3.3. Portafolio de aplicaciones dentro del SISAN de la AVS



## INTERACCIÓN DE SISAN CON CLOUD CEIB I+D

A continuación exponemos un caso de uso genérico de flujo de trabajo en el cual intervienen los sistemas de ámbito clínico del SISAN y cómo estos hacen uso de los servicios de Cloud CEIB I+D.

El paciente **P** acude a su centro de atención primaria (previamente ha generado la cita a través de internet) y su médico de cabecera **M**, tras analizar los síntomas y consulta la historia clínica del paciente a través de Abucasis decidiendo derivar al paciente al especialista **E** para un análisis más exhaustivo.

El facultativo especialista **F**, al recibir al paciente **P**, con sospechas clínicas de cierta enfermedad **E**, consulta su historia clínica a través de Orion Clinic (Alta Hospitalaria) y decide para avanzar en el diagnóstico definitivo y comenzar su tratamiento, solicitar cierta prueba especializada de **imagen** a través de Orion RIS. Tras solicitar a CEIB I+D a través de Orion Clinic (Alta Hospitalaria) una consulta de la ficha de dosis de radiación del paciente, decide sustituir la prueba de TAC por una equivalente en RM. En dicha petición, el facultativo solicita una serie de técnicas de postproceso y extracción de biomarcadores de dicha imagen al laboratorio avanzado de postproceso de imagen.

La petición llega a un buzón o lista de trabajo y una vez que el paciente se ha realizado la prueba de resonancia magnética, dicha imagen es enviada, de forma paralela, al sistema PACS y a Cloud CEIB I+D, donde es postprocesada. El radiólogo que informa dicha prueba recupera la imagen del PACS y al informar incorpora la información que obtiene del postprocesado de Cloud CEIB I+D (biomarcadores específicos, con su correspondiente comparativa con estudios e información normalizados) a su informe clínico.

El facultativo **F**, al consultar dicho informe de imagen y postprocesado, realiza una valoración global del paciente **P** teniendo en su poder la información de valor añadido (biomarcadores de imagen) que le permiten dar un diagnóstico complementario sobre la enfermedad **E**.

El facultativo **F** actualiza la información en la historia clínica del paciente y a través del sistema de prescripción farmacológica, prescribe el tratamiento más adecuado.

En la siguiente visita al centro de salud por parte del paciente **P**, su médico de cabecera **M** a través del acceso a la Historia clínica electrónica del paciente puede consultar toda la información incorporada del proceso anterior y tenerla en cuenta para valoraciones posteriores de seguimiento.

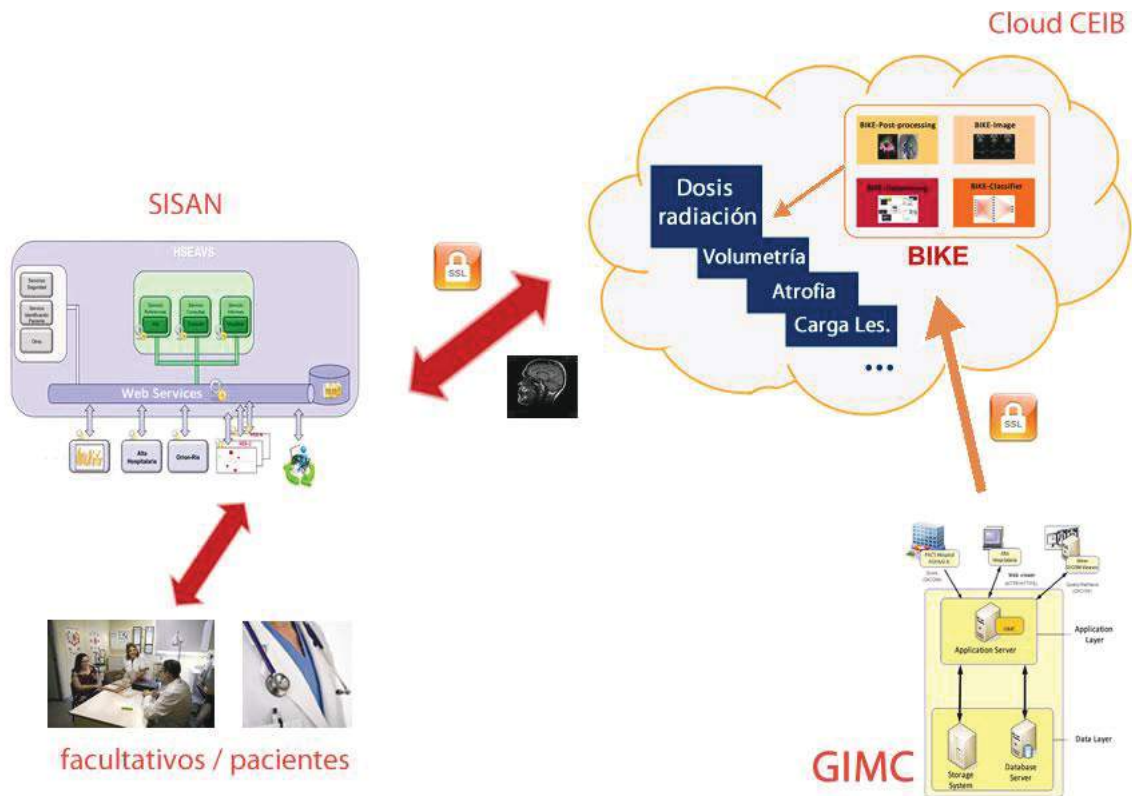


Fig. 3.4. Ejemplo de flujo de interacción entre SISAN y Cloud CEIB I+D

En este ejemplo de flujo hemos visto como uno de los módulos del sistema de información SISAN consultaba a través de un servicio web proporcionado por CEIB I+D la ficha con la dosis de radiación del paciente, que ayuda al facultativo a seleccionar el tipo de prueba que realiza para no perjudicar al paciente, y como, tras la realización de la prueba de imagen, el radiólogo puede consultar información de valor añadido resultante del postproceso y extracción de conocimiento del banco de imágenes. También hemos visto cómo toda esta información es incorporada a la historia clínica del paciente para su posterior consulta.

BANCO DE IMAGEN MÉDICA DE LA AVS: GIMC-AVS

El Banco de Imagen Médica (GIMC) es el sistema encargado del almacenamiento centralizado de toda la bioimagen de la Agencia Valenciana de Salud, teniendo como fuente de información toda la imagen generada en los diferentes centros sanitarios de toda la Comunidad Valenciana, a través de la copia sincronizada de sus PACS locales.

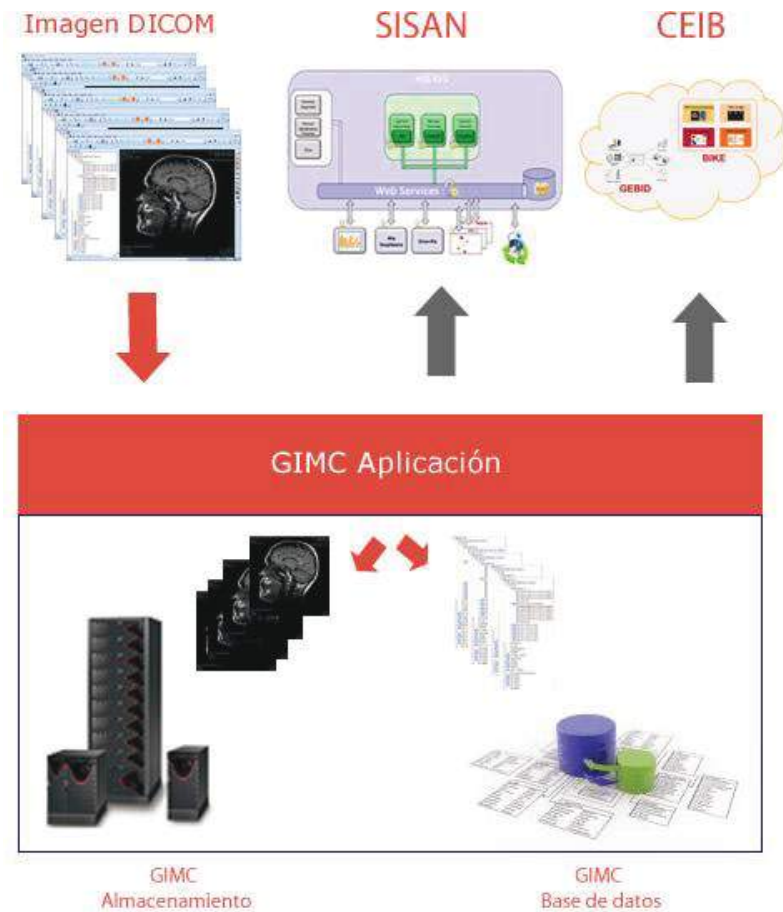


Fig. 3.5. Estructura general del GIMC

GIMC está compuesto de tres grandes bloques: Almacenamiento, base de datos y aplicación.

## ALMACENAMIENTO

El **bloque de almacenamiento** es el encargado de gestionar el almacenamiento de forma optimizada de todas las imágenes que se recogen del conjunto de PACS locales de los centros de la AVS de manera sincronizada.

A través de la infraestructura optimizada de red Arterias de la AVS (Ripoll et al., 2003), el GIMC recoge la copia de las imágenes en formato DICOM.

El GIMC se ubica físicamente en el centro de proceso de datos (CPD) del centro de informática de la AVS, quien le proporciona los servicios de gestión, soporte y administración.

La solución de almacenamiento tiene actualmente un dimensionamiento de 1 Petabyte bruto de capacidad y 700 Gigabytes netos, en tecnología RAID 5 con discos de tipología SATA/SAS y es ampliable. Es accesible desde una red de almacenamiento compartido que proporciona un canal de alta disponibilidad para la transmisión de imágenes.



Fig. 3.6. Módulo de almacenamiento Hitachi para GIMC en la AVS

## BASE DE DATOS

La imagen que se genera en las distintas modalidades se compone de la imagen propiamente dicha así como de un conjunto estructurado de información almacenada en la cabecera de la misma.

Para la gestión de esta información se ha diseñado el **bloque de base de datos** el cual se encarga de la extracción de toda la información almacenada en las cabeceras de las imágenes DICOM recibidas y su posterior almacenamiento e indexación en base de datos relacional.

Con este bloque, GIMC consigue una mejor organización de los archivos almacenados, y permite ofrecer servicios a capas superiores de consulta de imágenes que cumplan una serie de criterios.

El sistema de base de datos garantiza la alta disponibilidad gracias al sistema de base de datos en cluster, utilizando ORACLE Cluster RAC. Este cluster está formado por dos servidores (con entorno de PRO y PRE) 4x2,4GHz SPARC64 VII Quad Core, 64 GB RAM, 2 x 146GB y está ubicado también en el CPD del centro de informática de la AVS.

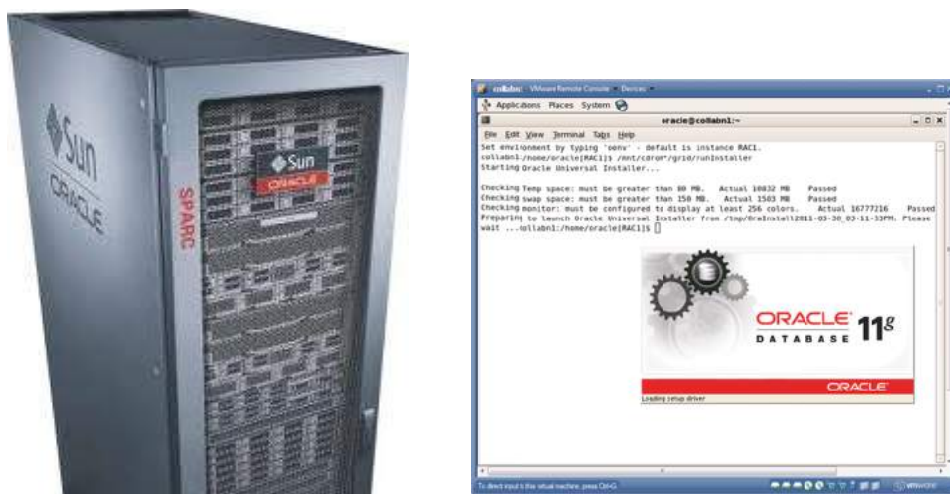


Fig. 3.7. Oracle Cluster RAC

### SERVIDOR DE APLICACIONES

El **bloque de servidor de aplicaciones** es una capa a alto nivel que permite abstraer al sistema de los dos bloques anteriores (almacenamiento y base de datos) a partir de una capa de aplicación que facilita la gestión de la información del banco de imagen médica.

Desde esta capa, la imagen DICOM que se recibe en GIMC es procesada para su indexación en base de datos y optimizada para su almacenaje.

A través de este bloque, GIMC pone a disposición de todas las aplicaciones corporativas de la AVS, tales como Orion Clinic (gestión atención especializada), Abucasis (gestión de atención primaria) y otras aplicaciones, un catálogo de servicios web para la consulta optimizada de imágenes. Todo el proceso se realiza bajo directivas del estándar DICOM.

Dado el gran valor que alcanza en materia de conocimiento las imágenes centralizadas que gestiona GIMC, ésta se convierte en la base ideal de la materia prima para Cloud CEIB I+D.

Físicamente está ubicado en el CPD del Centro de Informática de la AVS y está formado por una arquitectura de cluster J2EE, con tecnología Oracle Containers for J2EE con Apache HTTP Server 2.2 sobre un conjunto de servidores constituidos en 'granja' (64 CPU (1x 8 cores de 1,4 Mhz) con 64 GB RAM y dos discos de 300 GB en tecnología Raid 1) que garantizan el balanceo y disponibilidad.



Fig. 3.8. Tecnologías en la capa de aplicación

### COMUNIDAD CIENTÍFICA: CC

Dentro del sistema definido en Cloud CEIB I+D la comunidad científica representa al conjunto de profesionales que interactúa con todos los módulos del sistema para poder generar y gestionar el conocimiento extraído a partir de las imágenes del GIMC.

Podemos distinguir tres tipos de usuarios dentro de la comunidad científica: Profesionales sanitarios en ensayos clínicos, profesionales ingenieros de visión y cuantificación además de administradores del sistema.

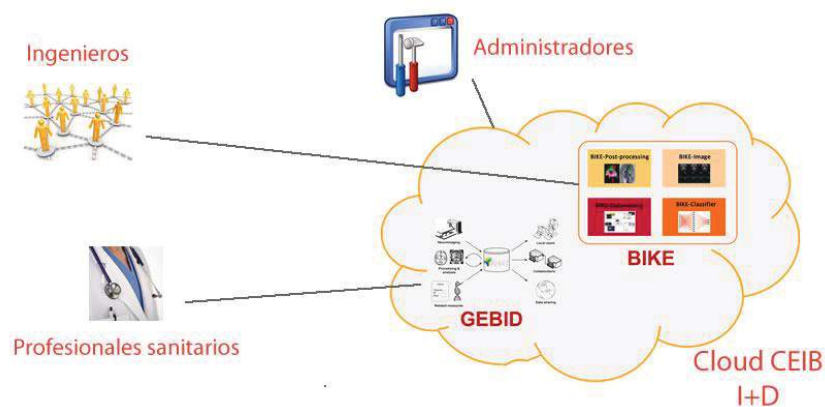


Fig. 3.9. Tipos de usuarios en la comunidad científica

Los profesionales sanitarios son los encargados de generar conocimiento a través de la realización de ensayos clínicos y/o trabajos de investigación con universidades y centros de investigación, en los que interviene de algún modo la imagen médica. Para ello, el sistema Cloud CEIB I+D pone a su disposición un catálogo de servicios de alto nivel como GEBID para la gestión de la información del ensayo clínico (demográficos, imágenes, resultados, etc.) o como BIKE, con una serie de herramientas para cálculo de biomarcadores, normalización, post proceso avanzado, etc.

Los ingenieros, otro de los tipos de usuarios dentro de la comunidad científica CEIB, son profesionales multidisciplinares en materia de visión, cuantificación, informática, etc., que centran su trabajo en el estudio y diseño de nuevos servicios que permiten, a través del postproceso de bioimagen, la extracción de información de valor.

Todos estos servicios, antes de ponerse a disposición en CEIB I+D deben de pasar una serie de procesos rigurosos de validación, estandarización y aceptación por la comunidad científica y los profesionales sanitarios (Martí-Bonmatí, L. et al., 2011). Es importante que los hallazgos encontrados estén relacionados con la población estudiada (niveles de normalidad extraídos del banco de imágenes), hay que tomar como referencia estos niveles de normalidad y evaluarlos con cautela, porque se pueden encontrar deterioros estructurales importantes en pacientes asintomáticos o con síntomas iniciales e inespecíficos que hayan sido clasificados como normales.

El último de los grupos de usuarios corresponde a los administradores de los sistemas CEIB I+D, encargados de velar por el buen funcionamiento de todos los bloques que lo conforman: software, sistemas, comunicaciones, etc.

#### MOTOR DE BÚSQUEDA: SE

Dentro de Cloud CEIB I+D, el motor de búsqueda es la herramienta que interactúa con la capa de aplicación de GIMC para la extracción de casos de interés a partir de la información solicitada por parte de la comunidad científica (CC) para la realización de ensayos clínicos y proyectos de investigación.

El motor de búsqueda ofrece una interfaz al usuario que permite la generación de consultas personalizadas de estudios con una serie de características (demográficos, modalidad, etc.). Una vez establecidos los criterios, el motor de búsqueda modeliza esta petición a través de archivos XML definidos y mediante servicios web se comunica con la capa de aplicación del GIMC.

El GIMC, tras la recepción de la petición de servicio, genera los procesos internos necesarios (consulta de base de datos, consulta de archivos, validación de estudios, etc.) para la creación de un subconjunto de imágenes que cumplen los criterios establecidos (edad, sexo, modalidad, patología, etc.).

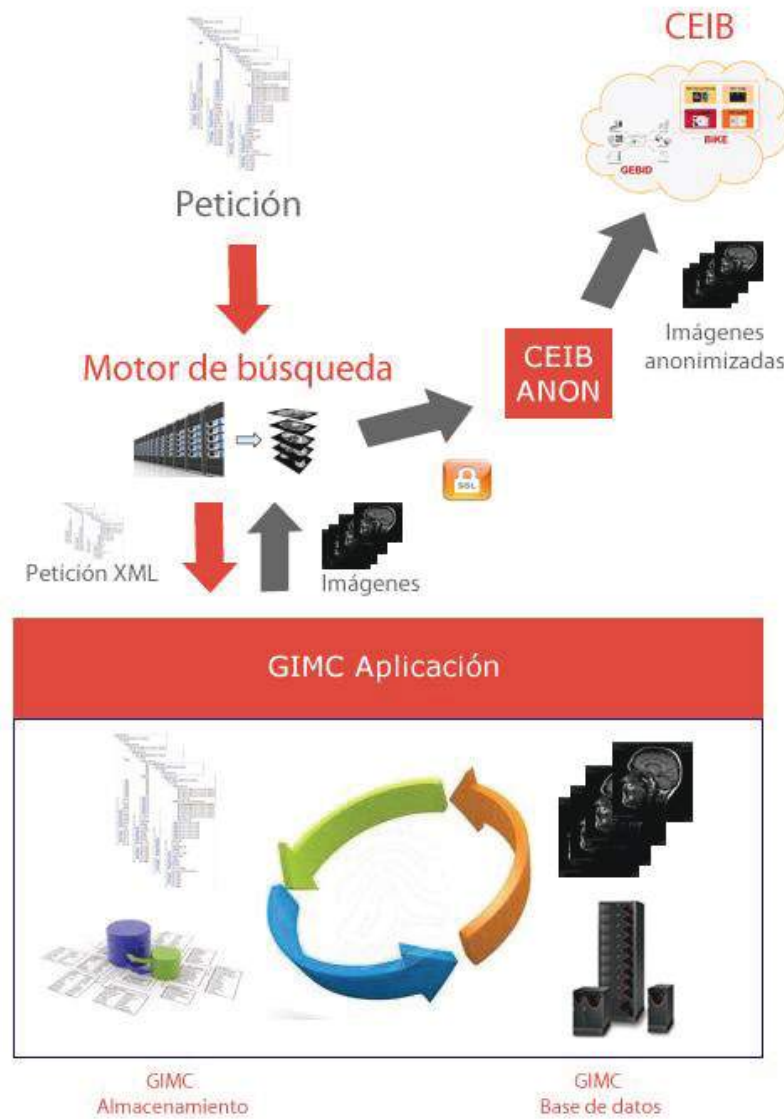


Fig. 3.10. Estructura del proceso del motor de búsqueda

Este subconjunto de imágenes obtenido es enviado, utilizando el protocolo estándar DICOM a través del canal de comunicación establecido (CEIBANON) de forma segura, hacia Cloud CEIB I+D, donde se almacenará en el gestor de ensayos clínicos (GEBID) para proseguir con los protocolos establecidos en el ensayo.



**ANONIMIZADOR: CEIBANON**

En base al estricto cumplimiento de la Ley de protección de datos, toda imagen suministrada proveniente del almacenamiento de GIMC para uso en procesos de ensayos clínicos o trabajo de investigación, debe ofrecerse generalmente de forma anonimizada, preservando en todo momento el anonimato del paciente. La pieza clave para este subsistema es el CEIBANON.

CEIBANON es por tanto, el módulo del sistema que permite recibir imágenes en formato DICOM, realizar un procesamiento de sus cabeceras, y enviarlas a otro nodo DICOM (GEBID) para su posterior análisis.

El sistema permite diferentes tipos de anonimización, desde la alteración de la información de texto existente en las cabeceras DICOM hasta la deformación a nivel de imagen de partes que puedan identificar al paciente (sobre todo en imagen cerebral obtenida mediante resonancia magnética). Todas las transacciones realizadas en el proceso de anonimización de cabeceras DICOM son almacenadas en una base de datos.

Dentro del sistema de anonimización se ha definido un módulo restringido de desanonimización, en el cual se almacena la información necesaria para invertir el proceso de anonimización, para que, dado el caso de que por necesidades específicas del ensayo o también en el caso de hallazgos inesperados, sea necesario obtener más información del paciente en estudio, el sistema sea capaz de identificarlo y solicitar más información al SISAN.

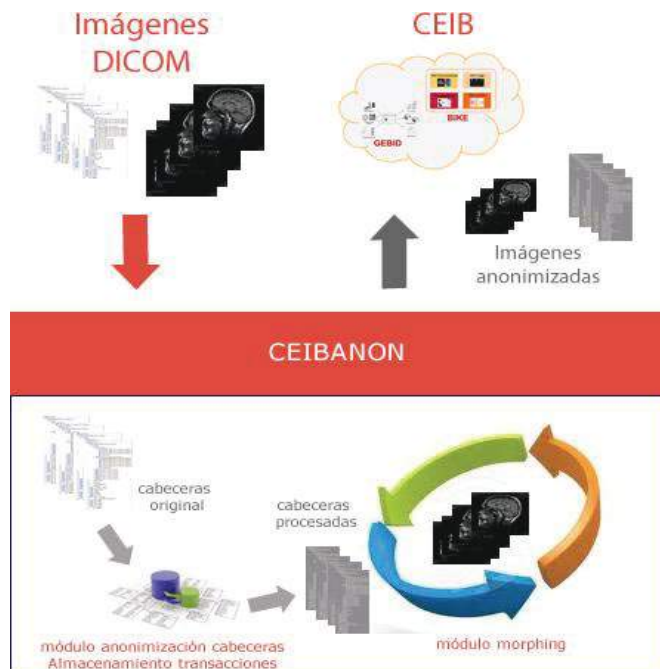


Fig. 3.11. Estructura general de CEIBANON

## GESTOR DE ENSAYOS Y PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN CON BIOIMAGEN PARA LA I+D: GEBID

Dentro de Cloud CEIB I+D se ha definido un módulo encargado de gestionar la información obtenida desde el GIMC u otras fuentes adicionales, y que proporciona a la comunidad científica una herramienta sencilla y potente para poder organizar su ensayo clínico definido con los protocolos asociados.

A este módulo se le ha denominado GEBID y se ha construido mediante 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).

Esta plataforma facilita la gestión común, la productividad y la realización de tareas de control de calidad sobre imágenes y datos asociados. Gracias a su flexibilidad, GEBID se puede utilizar para apoyar una amplia gama de ensayos clínicos y proyectos de investigación basados en bioimagen.

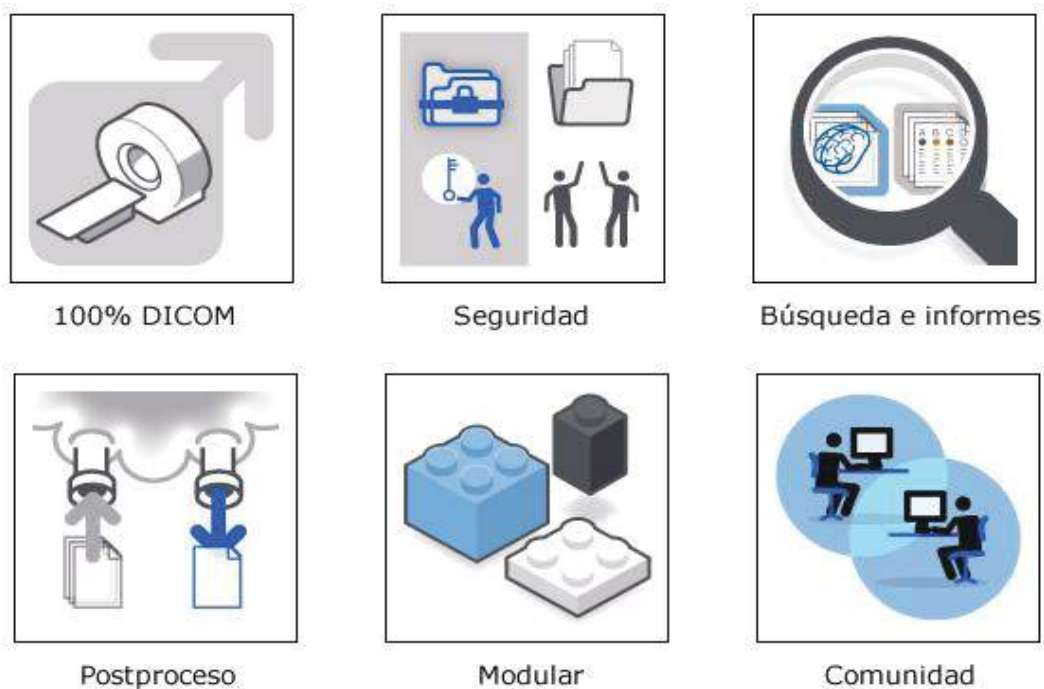


Fig. 3.12. Principales características de GEBID

Entre las principales características de GEBID, encontramos las siguientes:

- **Integración con DICOM**

GEBID se integra 100% con el estándar DICOM con lo que puede comunicarse con cualquier modalidad que siga este protocolo al estar basado una instancia del dcm4chee (Zeilinger G., 2009; Warnock MJ. et al., 2007)

- **Anonimización**

GEBID permite, mediante sus scripts de anonimización eliminar de manera automática los datos de filiación deseados de los estudios recibidos desde cualquier fuente. En el sistema que se especifica en esta tesis, el módulo anonimizador de GEBID se utilizará únicamente para tratar los datos externos que se incorporen al ensayo clínico o proyecto de investigación desde otras fuentes diferentes a DICOM.

- **Seguridad y acceso**

GEBID incorpora un sistema avanzado de control de acceso a la información contenida en sus proyectos, permitiendo al administrador dar visibilidad individualizada a cada usuario, decidiendo quién accede a qué información. Otra de las posibilidades que permite GEBID la capacidad de compartir datos entre diferentes proyectos, dando una visibilidad horizontal a la información.

Además, para facilitar auditorías de seguridad GEBID incorpora un sistema de logs en donde se puede rastrear toda acción realizada en el entorno.

- **Búsqueda e informes**

GEBID incorpora una serie de potentes servicios de consulta que permiten al usuario construir filtros avanzados que consultan y extraen la información deseada del proyecto, presentando la información en pantalla o descargándola en formato csv (texto) y/o DICOM (imagen) para su análisis o uso externo.

Estos filtros pueden generarse a través de formularios web desde la interfaz de GEBID o bien utilizando el REST API (Hadley, M. et al., 2009) que incorpora la plataforma con la cual se puede extraer información a través de servicios web.

GEBID incorpora también herramientas de construcción de informes avanzadas que permiten utilizar tanto el texto como la imagen almacenada en esta plataforma, permitiendo de esta forma obtener informes gráficos con los resultados obtenidos del ensayo clínico o proyecto de investigación.

- **Postproceso**

Aunque no es su principal funcionalidad, GEBID incorpora una serie de herramientas que permiten planificar pipelines de post proceso en entornos de computación intensa, interna y/o externa.

De esta forma GEBID puede planificar diferentes tareas de una manera automatizada asociadas a un evento determinado dentro de una fase, como por ejemplo generar un snapshot de la serie cuando ésta es archivada en la plataforma, generar archivos NIFTI y almacenarlos en la estructura del estudio, verificar controles de calidad cuando el archivo se recibe, etc.

- **Modular**

GEBID se basa en la nueva versión de la plataforma XNAT (actualmente la 1.6.1), e incorpora la posibilidad de extensión de sus funcionalidades a través de plugins. GEBID por lo tanto puede ampliarse con innumerables nuevas funcionalidades (gestor de citas, nuevos formatos de exportación de datos, etc. ) de una manera sencilla y escalable.

- **Comunidad**

GEBID está basado en tecnologías open source (XNAT), y dispone de una amplia comunidad de desarrolladores y administradores que día a día aportan más valor a la herramienta.

A su vez, GEBID permite compartir la información de sus proyectos, siempre bajo un entorno seguro y controlado, con otros gestores basados en XNAT o similares, lo que permite que la comunidad científica pueda colaborar entre sí y compartir datos de diferentes fuentes de una manera rápida y sencilla.

FLUJO DE INFORMACIÓN EN GEBID

Dentro de GEBID, la información se gestiona siguiendo un modelo flexible de fases, en donde en cada una de ellas se trabaja con la información recibida (estudios de imagen) para adaptarla al ensayo clínico particular. Estas fases o estados definidos en GEBID son: prearchivo, clasificación, validación, archivo, postproceso y publicación.

Prearchivo

GEBID es capaz de gestionar la entrada de datos a través de diversas vías como nodo DICOM, importación desde un archivo comprimido, importación desde su asistente de estudios, etc.

Una vez que GEBID recibe la información, ésta se almacena en un archivo privado para que un administrador compruebe su correcta recepción y proceda a gestionar las siguientes fases. En esta fase el administrador del ensayo puede eliminar la información recibida si comprueba que no pertenece a ningún estudio en curso.

Clasificación

Dentro del modelo de datos de GEBID, el proyecto es la entidad que agrupa los diferentes pacientes, estudios y series pertenecientes a cada ensayo clínico. Por lo tanto, la siguiente fase que sigue la información es la clasificación en uno de estos proyectos.

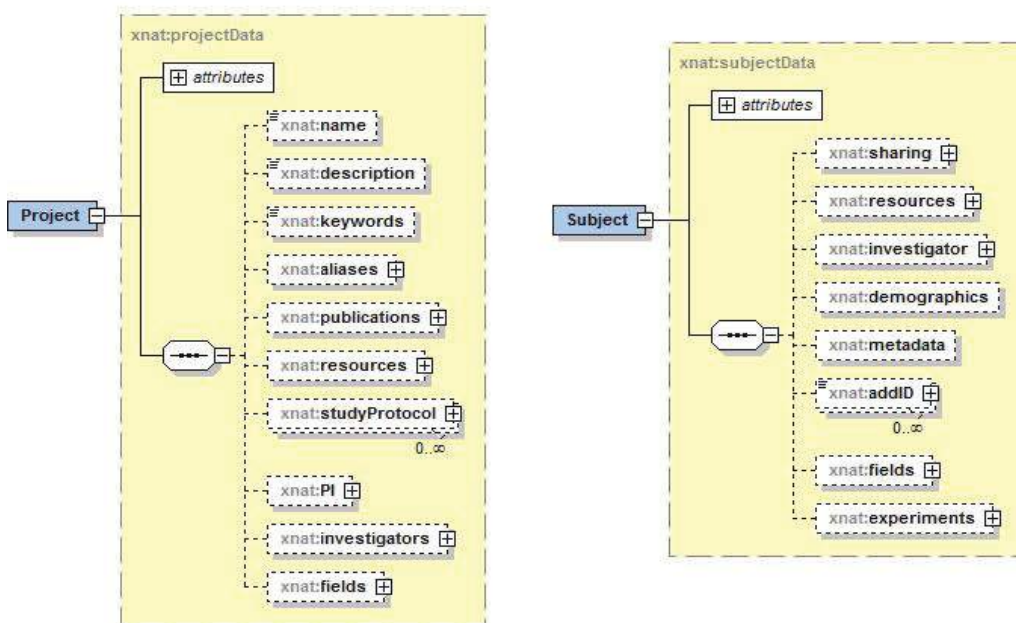


Fig. 3.13. Entidad proyecto y sujeto en el modelo de GEBID

Es el administrador quien tras recibir el estudio en el prearchivo lo clasifica siguiendo los criterios establecidos.

#### Validación

No todas las imágenes que se reciben y se clasifican son válidas para el estudio definido. En esta fase un miembro del proyecto se encarga de revisar la calidad de los parámetros básicos de las imágenes recibidas así como su validación.

Para ello GEBID proporciona una serie de herramientas a los miembros revisores del proyecto (algunas automáticas y otras manuales) mediante las cuales por ejemplo comprueban que para un estudio de RM todas las imágenes han sido tomadas con una serie de parámetros establecidos (número mínimo de cortes, grosor,...), y que van a permitir decidir su inclusión o no con el resto de estudios del ensayo. Si la imagen no cumple estos requerimientos establecidos por el proyecto, puede eliminarse o bien marcarse como no usable, formando parte así del repositorio de imágenes del proyecto pero no utilizándose para los procesos de estudio.

#### Archivo

Una vez que el estudio ha sido recibido, clasificado y validado para su uso por los técnicos asignados al proyecto, el siguiente paso es publicar las imágenes en un entorno privado, visible únicamente para los miembros del proyecto, para poder realizar el trabajo deseado con ellas.

GEBID proporciona la interfaz gráfica y REST API (Hadley, M. et al., 2009) necesarias para poder realizar dicho proceso. El archivado de las imágenes suele llevar consigo la ejecución de diferentes rutinas de postproceso básico (generación de snapshots, conversión de las imágenes a otros formatos propios de postproceso, procesos de anonimización avanzados, etc.). En este proceso, el técnico debe escoger o crear en el caso de que no exista, el paciente destino del estudio procesado, así como incluir algunos datos básicos del estudio.

Una vez archivadas, las imágenes son eliminadas del estado de cuarentena en el que se encontraban en el prearchivo.

Postproceso

Una vez las imágenes se encuentran en el archivo de GEBID, asociadas al proyecto principal al que pertenecen, la comunidad científica que tiene acceso al mismo puede trabajar con los datos. Para ello, la plataforma permite la ejecución de ciertas tareas definidas de postproceso a través de la llamada a pipelines locales que utilizan como fuente de entrada de datos el estudio seleccionado y que permiten guardar en la estructura de datos los resultados obtenidos del proceso de una manera automática, semiautomática o manual. Además, GEBID puede exportar dinámicamente las imágenes de los estudios seleccionados a otras fuentes de postproceso más avanzadas como por ejemplo el sistema de LONI Pipeline y recoger vía REST API los resultados obtenidos e incluirlos en el modelo de datos.

Publicación

Una vez que se termina el proyecto o durante el ensayo clínico, los datos introducidos en la plataforma pueden compartirse de una manera muy sencilla mediante varios métodos: exportación de datos hacia otros entornos de análisis (excel, spss, etc.), generación de informes con texto e imágenes asociadas, compartición de datos con otros proyectos de GEBID, otras instancias basadas en XNAT, etc.

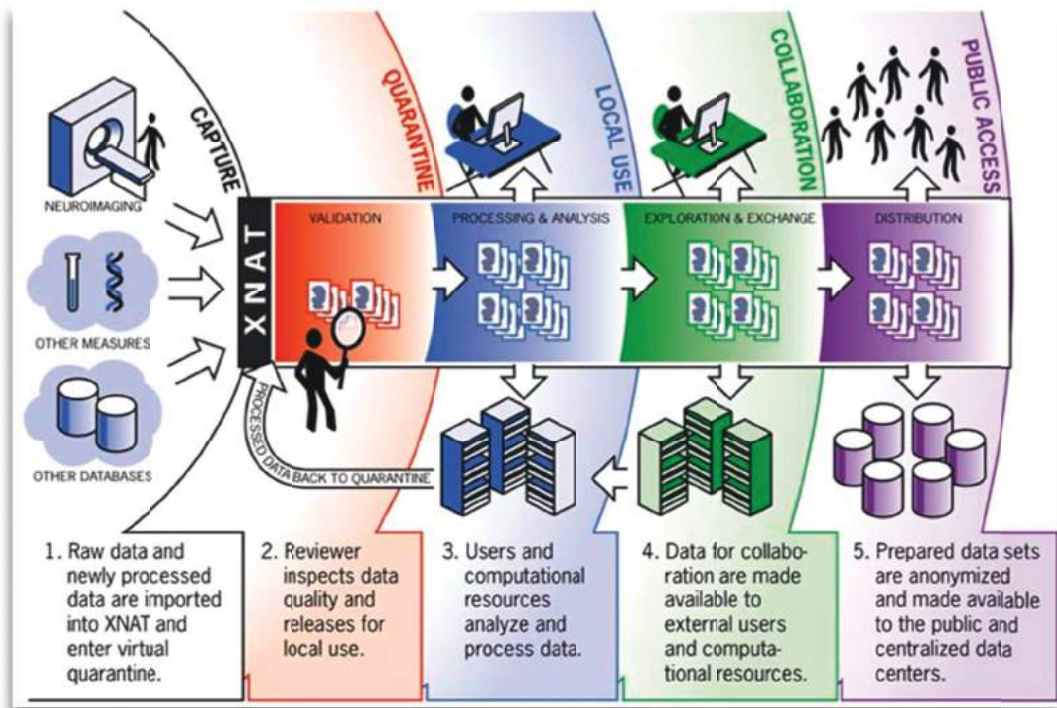


Fig. 3.14. Flujo de información dentro de GEBID

## ARQUITECTURA DE GEBID

Todos los módulos que forman GEBID han sido diseñados a través de proyectos open source. GEBID basa su interfaz web en los proyectos Apache Turbine y Apache Velocity, con los cuales se generan servlets java que gestionan la creación y ejecución de las aplicaciones web incluidas en servidores de aplicaciones Apache Tomcat.

Para la gestión de los datos, GEBID se ha diseñado atendiendo a un modelo relacional utilizando como gestor de base de datos el motor de postgresql.

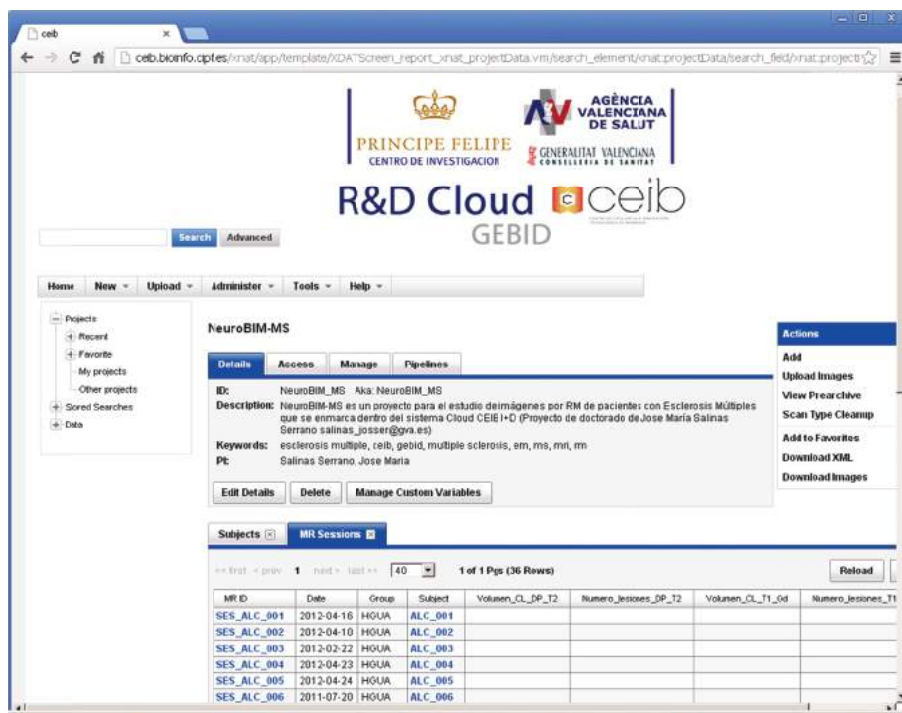


Fig. 3.15. Interfaz web del portal GEBID

GEBID se encuentra ubicado físicamente en el CPD del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), en Valencia. Se dispone de un entorno de test y un entorno de producción. Las arquitecturas de ambos entornos son similares.



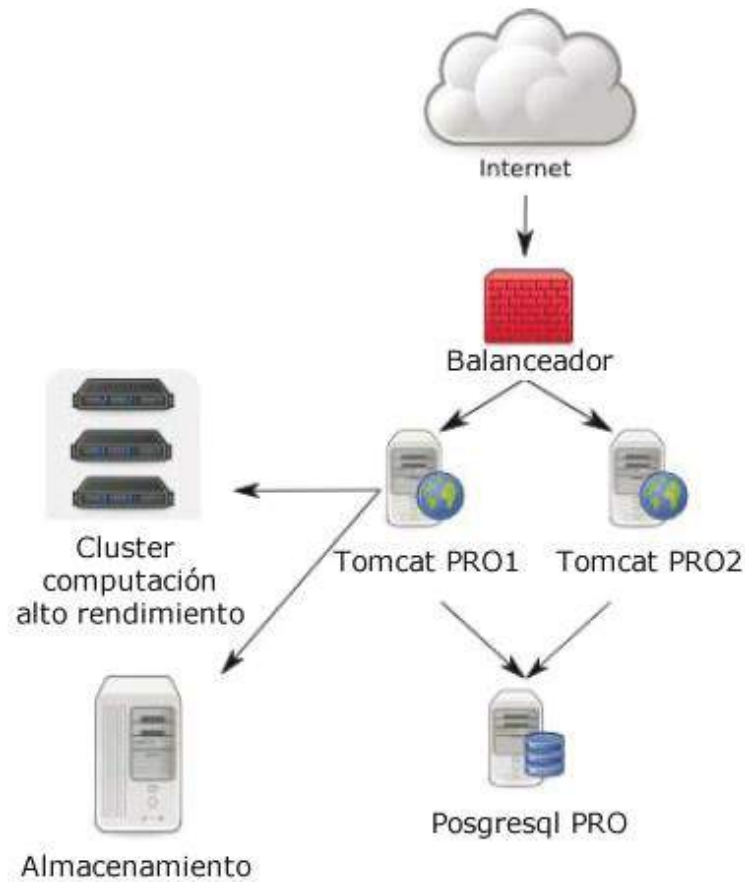


Fig. 3.16. Arquitectura GEBID basada en XNAT

Para gestionar las peticiones web se han dispuesto dos servidores linux debian con la versión 6.0 de tomcat que responden las peticiones que le llegan desde Internet, balanceadas previamente por un sistema de balanceo de carga. Ambos servidores tomcat atacan a un servidor de base de datos postgresql instalado en un linux debian.

Para el almacenamiento GEBID se conecta al entorno de almacenamiento avanzado que se disponible en las instalaciones del CPD del Centro de Investigación Príncipe Felipe, dotando al sistema de una gran capacidad de almacenamiento y un canal de acceso a datos muy rápido.

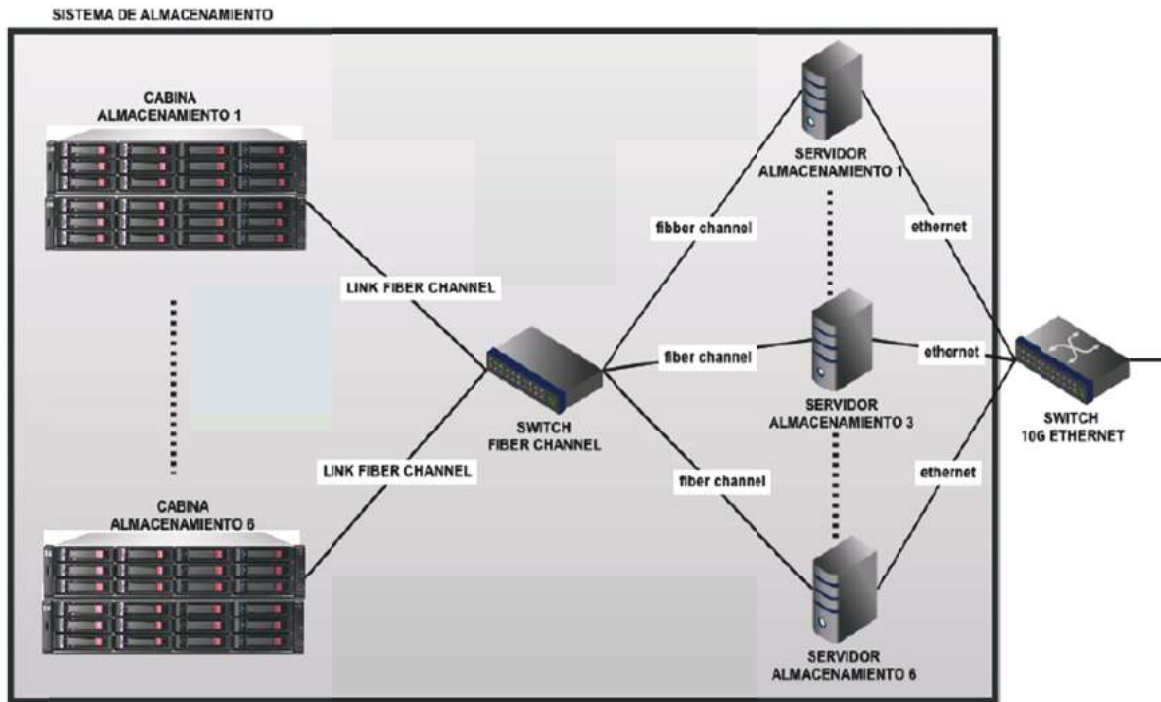


Fig. 3.17. Sistema de almacenamiento del CPD del CIPF

La parte de postproceso realizada en GEBID se lanza contra un entorno de computación en cluster de alto rendimiento ubicado en el CIPF (Escobar P., 2012) y que definiremos en el módulo de Motor de conocimiento (BIKE).

#### MOTOR DE CONOCIMIENTO: BIKE

Dentro del sistema de Cloud CEIB I+D, el motor de conocimiento, BIKE, del inglés **B**ioimaging **K**nowledge **E**ngine, es el subsistema encargado de proporcionar las herramientas necesarias para poder extraer el conocimiento de la bioimagen.

BIKE está formado por una serie de módulos que permiten ofrecer servicios al resto de subsistemas comentados anteriormente para poder extraer y generar conocimiento de la bioimagen, conocimiento que debe ser incorporado a los sistemas de información sanitarios para facilitar el trabajo de los facultativos especialistas o a la propia historia clínica electrónica. Los servicios de BIKE también son consumidores de recursos obtenidos del resto de subsistemas (como por ejemplo GEBID).

Los servicios ofrecidos por BIKE se categorizan en modalidades base: postproceso de bioimagen, ayuda a la definición de biomarcadores y cuantificación, estudio de cabeceras DICOM y clasificación de bioimagen. Partiendo de estas categorías base se pueden desarrollar nuevas instancias personalizadas de BIKE para cada tipo de estudio (neurología, cardiología, prótesis, etc.).

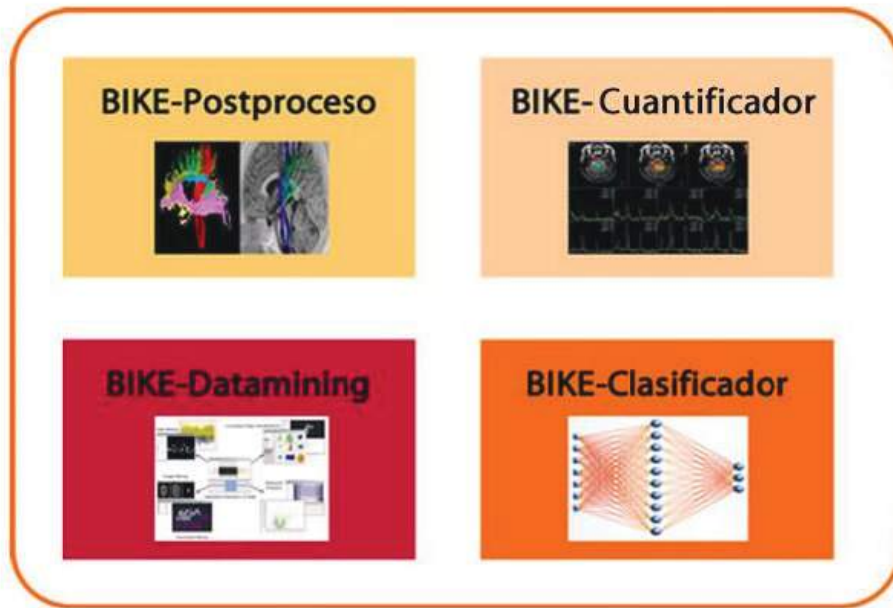


Fig. 3.18. Módulos base de BIKE

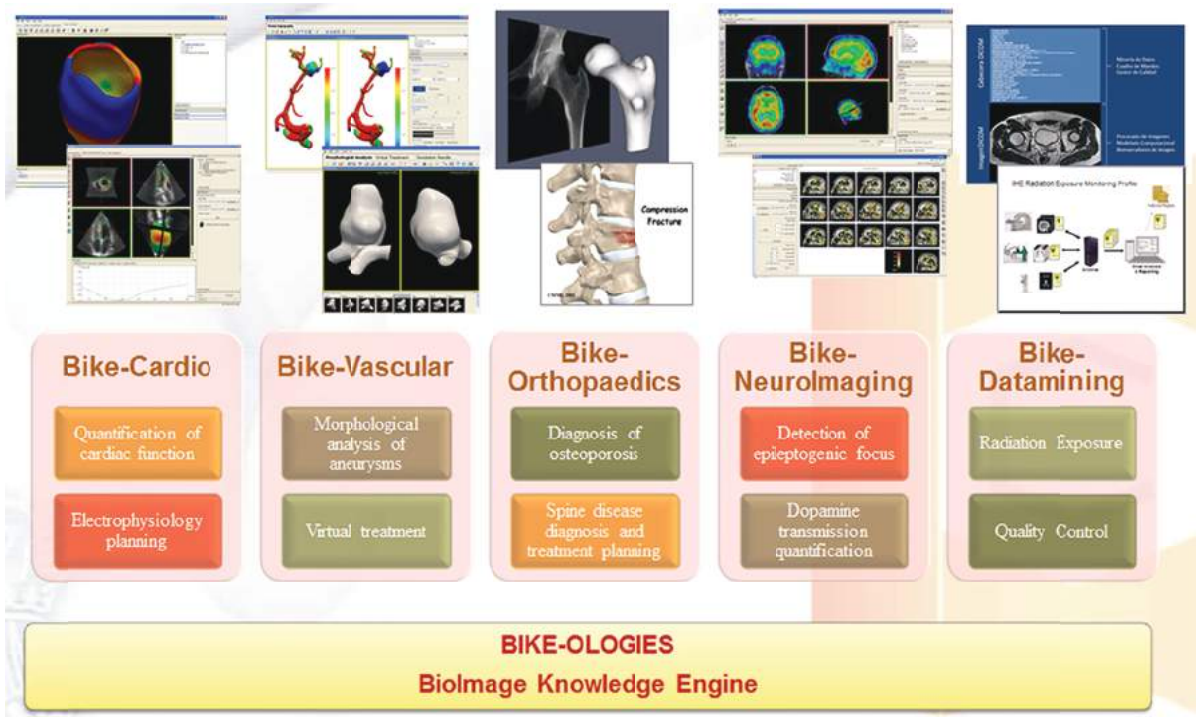


Fig. 3.19. Algunas instancias de la suite BIKE

Las categorías base en BIKE siguen un modelo de servicios por el cual cada categoría sirve de base para la siguiente. Así la categoría BIKE-Postproceso por ejemplo sirve de base para que las aplicaciones de BIKE-Datamining y las aplicaciones de BIKE-Cuantificador dispongan, entre otras muchas posibles de otras fuentes, de un conjunto de herramientas básicas para poder realizar su proceso. A su vez, las aplicaciones de la categoría de BIKE-Clasificador se basan en el conocimiento adquirido por las aplicaciones de otras categorías.

Este modelo definido permite dotar al sistema de una modularidad, rendimiento y capacidad de expansión a demanda de las necesidades de los especialistas o de la propia organización.

A continuación se describen más en detalle cada una de las categorías base de las que está compuesto el sistema BIKE.

#### BIKE-POSTPROCESO

El procesado digital de los datos obtenidos por las modalidades que adquieren las imágenes médicas es un campo de estudio en continua expansión ya que permite extraer una información que se sitúa más allá de la simple observación de las imágenes en las placas radiográficas o en los monitores diagnósticos de los servicios de radiología. El procesamiento digital de las bioimágenes permite precisar la anatomía del área estudiada y obtener una información funcional e incluso, molecular, dependiendo del entorno en el que se haya capturado de señal.

Con esta capa básica, BIKE aporta al sistema de una serie de servicios basados en herramientas y librerías gráficas open source que ayudaran al postprocesado de la bioimagen. Dichas herramientas se pueden utilizar de manera directa o bien agrupadas secuencialmente a través de la aplicación de gestión de flujo de procesos que se incorpora.

Como se ha mencionado anteriormente, BIKE-Postproceso permite la ejecución directa vía shell de las herramientas de postproceso de las suites open source más conocidas para procesamiento de cada tipo de bioimagen, así como las librerías propias definidas por el usuario. Por ejemplo, para el análisis de neuroimagen, se ofrece un entorno shell con suites como FSL, MIPAV, FreeSurfer, BrainSuite, Measure, DTIQuery, 3D Slicer, etc.

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.

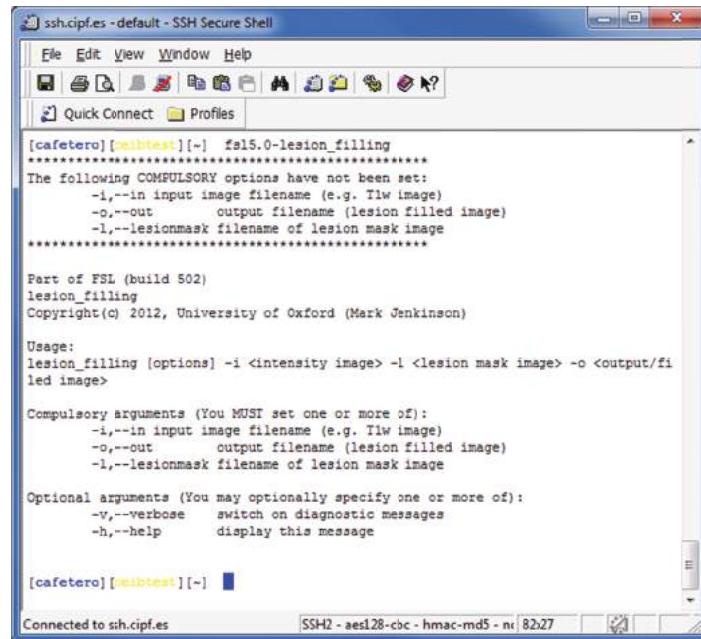


Fig. 3.20. Ejemplo de entorno shell de BIKE-Postproceso

Para poner a disposición del resto del sistema todo este conjunto de suites y de herramientas propias desarrolladas por los ingenieros de visión, BIKE-Postproceso ofrece mediante una instancia personalizada del entorno gestor de procesos LONI Pipeline (MacKenzie-Graham et al., 2008), desarrollado por el Laboratorio de Neuroimagen del Departamento de Neurología de la Escuela de Medicina de la Universidad de UCLA en California, una interfaz donde poder modelar procesos más complejos abstrayendo al usuario de tediosas líneas de scripting.

A través de esta plataforma, tanto el ingeniero como el usuario de otros módulos de BIKE, pueden usar de manera visual cada una de las herramientas disponibles y enlazarlas para poder generar flujos de proceso más complejos.

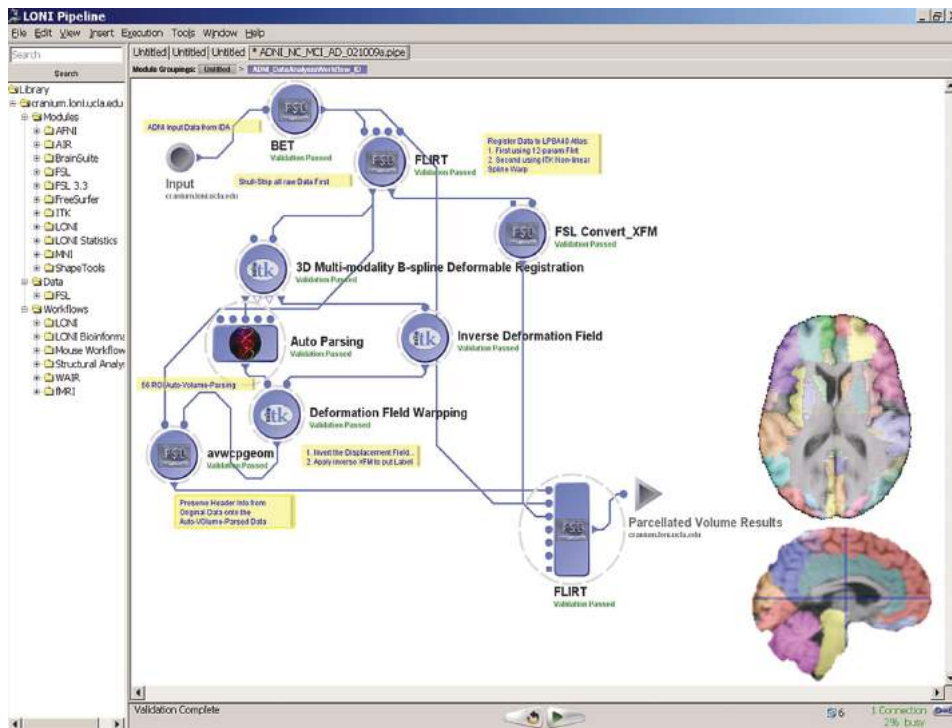


Fig. 3.21. BIKE-Postproceso se basa en el gestor LONI Pipeline

Muchas de las técnicas de postprocesado de imagen requieren de un alto coste computacional debido a su gran complejidad de cálculo. BIKE-Postproceso se ha diseñado teniendo en cuenta los paradigmas de HPC (High-performance Computing), dotando al sistema de la capacidad de ejecución de procesos en este tipo de entornos. Esto permite al ingeniero acelerar las cargas de trabajo y obtener resultados en un menor tiempo.

Para la ejecución de herramientas propias y las suites básicas BIKE-Postproceso dispone actualmente de dos servidores linux (preproducción y producción) con procesador Xeon de arquitectura x86\_64bits con 8GB de RAM y conectividad ethernet 10Gbps con el sistema de almacenamiento (compartido con GEBID).

Para el entorno de ejecución de procesos, BIKE-Postproceso se ejecuta en un entorno HPC que sigue el modelo de colas “Sun Grid Engine”. Este sistema está formado por un servidor que realiza las tareas de gestión de colas de trabajo y un cluster de servidores de cómputo de altas prestaciones para la ejecución de procesos que le permite obtener un rendimiento general de computación muy alto (HPG, 2013).

Para el almacenamiento se utiliza el entorno de almacenamiento de alto rendimiento que se especificó con GEBID.

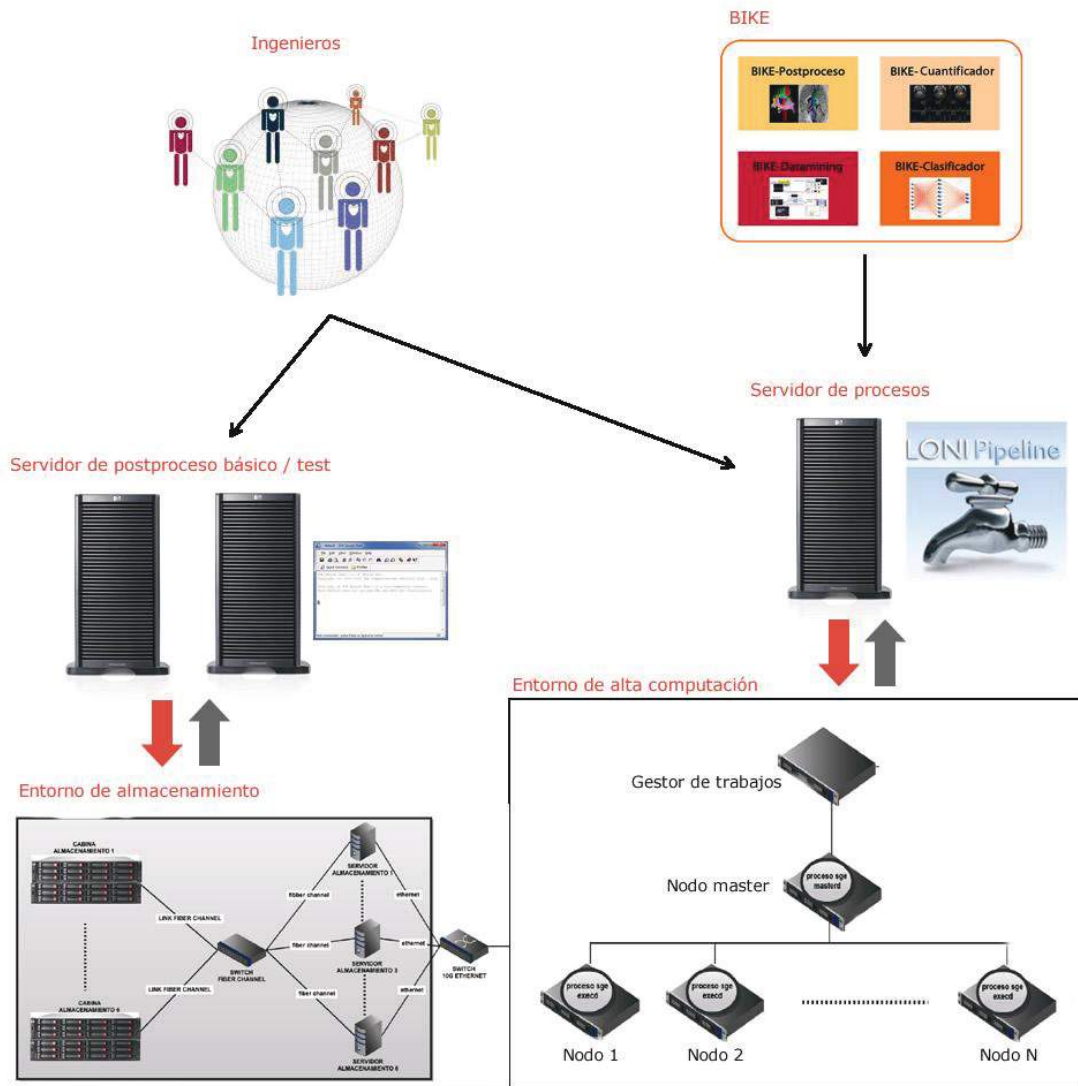


Fig. 3.22. Arquitectura base de BIKE-Postproceso

BIKE-CUANTIFICADOR

Los biomarcadores de imagen definen características objetivas extraídas de las imágenes médicas, relacionadas con procesos biológicos normales, patológicos o respuestas terapéuticas.

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.

Para desarrollar un biomarcador de imagen es necesario realizar una serie de pasos destinados a validar su relación con la realidad estudiada y controlar su validez, tanto clínica como técnica (Martí-Bonmatí et al., 2011).

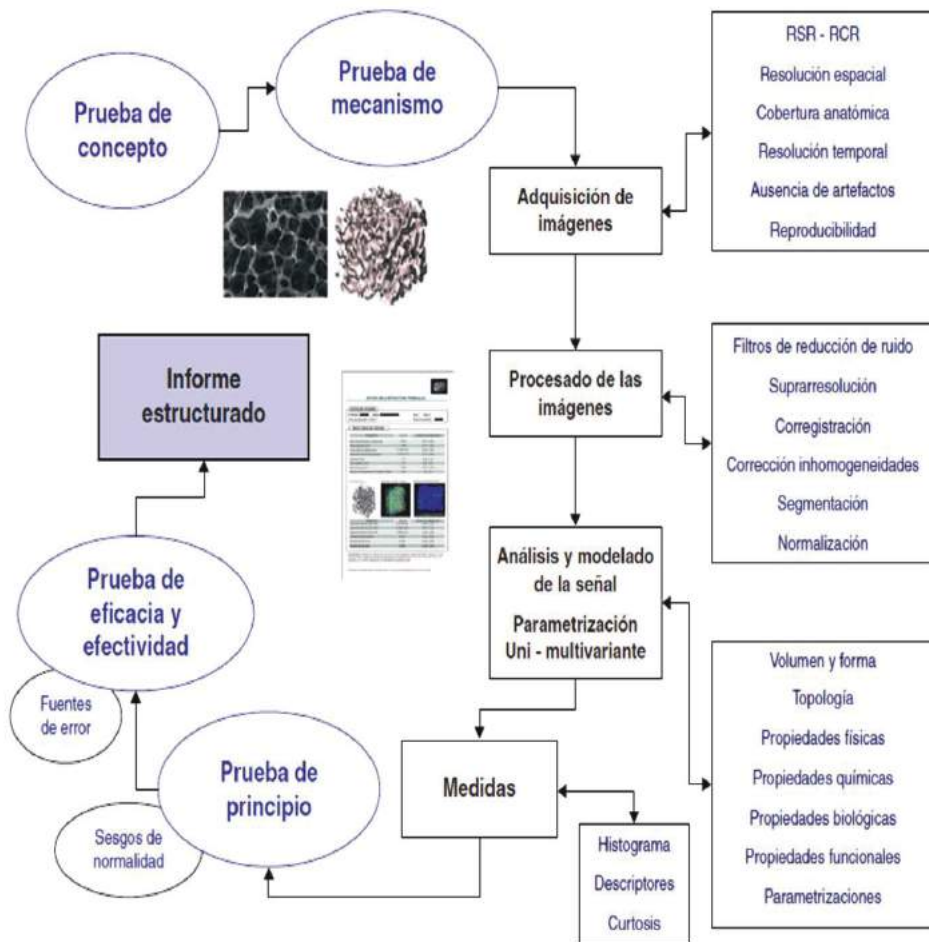


Fig. 3.23. Proceso de creación y validación de un biomarcador (Martí Bonmatí et al.,2011)



BIKE-Cuantificador proporciona todas las herramientas necesarias para poder llevar a cabo de manera efectiva todos los procesos necesarios para la generación de cualquier biomarcador.

Estas herramientas facilitan la definición de pruebas de concepto y de mecanismo; la adquisición estandarizada y optimizada de imágenes anatómicas, funcionales y moleculares; el análisis de los datos mediante modelos computacionales; la visualización adecuada de los resultados; la obtención de medidas estadísticas apropiadas; y la realización de pruebas de principio, eficacia y efectividad.

Para la adquisición de imágenes, BIKE-Cuantificador utiliza como fuente principal el sistema gestor de ensayos clínicos GEBID. Los procesos de estandarización e indicadores de calidad analizados en el proceso de carga en GEBID 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. Este gestor de procesos incluye herramientas de análisis estadístico para el estudio de la imagen parametrizada univariante y multivariante y la realización de las pruebas de eficacia y efectividad del mismo.

Para la visualización de resultados, BIKE-Cuantificador ofrece el acceso a clientes web con tecnologías estándar HTML5 que permiten tanto la visualización avanzada de imágenes 2D/3D/4D para el análisis de resultados visuales como la generación de informes estructurados de manera colaborativa con los resultados.

Estos resultados cuantitativos obtenidos retornan al gestor de ensayos clínicos donde se incluyen en el modelo de datos definido para el ensayo en cuestión de donde se obtuvieron las imágenes.

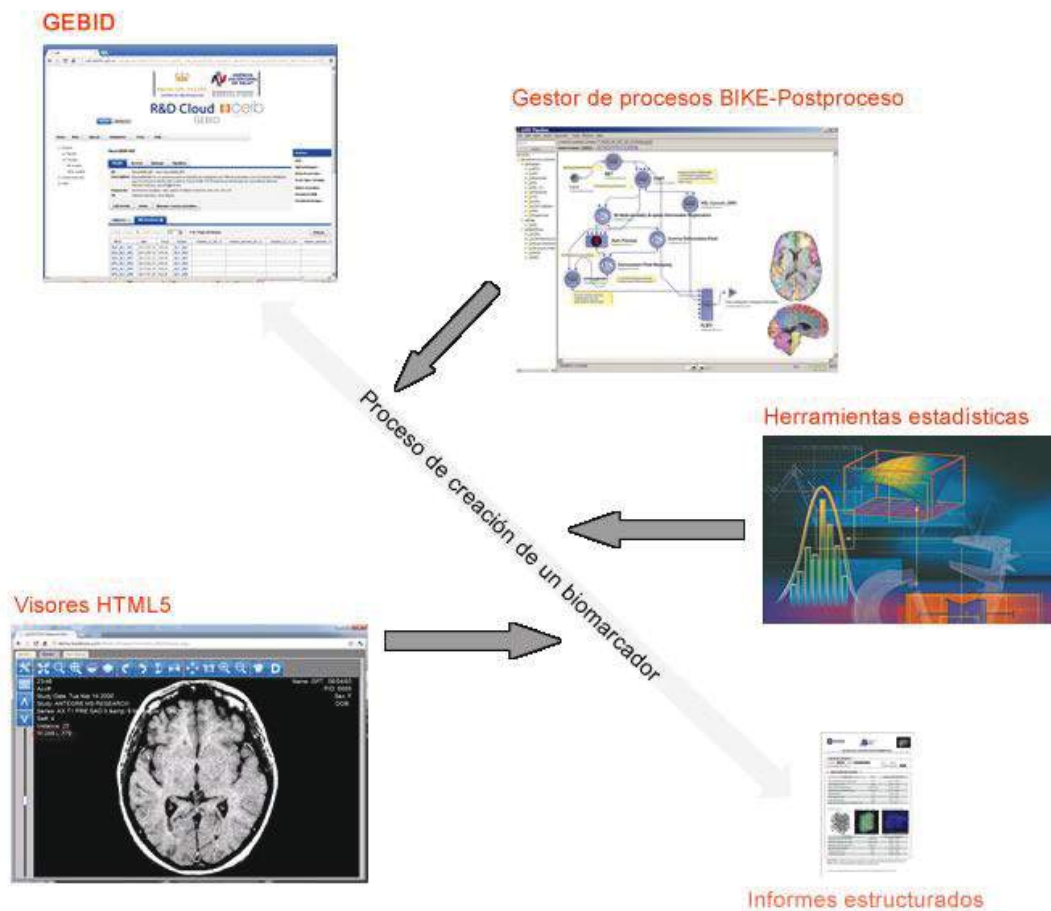


Fig. 3.24. Esquema gráfico de funcionamiento de BIKE-Cuantificador

### BIKE-DATAMINING

Dentro del mundo de la imagen médica, DICOM es el formato estándar utilizado. Dicho formato, a nivel de contenido, incorpora además de la información de la imagen obtenida en el proceso de adquisición, información adicional en formato texto. Esta información contiene datos demográficos del paciente, información clínica, datos de control de calidad de la imagen, datos técnicos sobre el dispositivo de captura y tipo de imagen, y otras muchas más características.

El análisis de toda esta información permitiría obtener muchas métricas de control, calidad, normalidad, etc. (Akil H. et al., 2011). Para este fin el sistema define el módulo BIKE-Datamining para proporcionar herramientas y servicios que permiten el análisis detallado de estas cabeceras estructuradas y la extracción de conocimiento.

Los ficheros DICOM constan de una cabecera con campos estandarizados y campos de forma libre, y un cuerpo con la imagen propiamente dicha. Las “etiquetas” o “tags” que contienen esta información se identifican mediante dos valores u octetos. Uno de ellos corresponde al grupo y otro al elemento.



Fig. 3.25. Ejemplo de contenido de cabecera DICOM en una RM

Los grupos más importantes del estándar DICOM son:

- Metadatos
- Identificación de la prueba
- Información del paciente
- Información sobre la adquisición
- Información de referencias
- Información de presentación
- Otros

Cada grupo incluye una serie de elementos y valores alfanuméricos donde se almacena la información.

Para la explotación de toda esta información BIKE-Datamining se basa en una arquitectura que contiene un servidor que proporciona servicios para el manejo de cabeceras DICOM, un gestor de base de datos que contiene un modelo relacional que recoge toda la información y relaciones existentes en el estándar DICOM y un entorno de generación de consultas SQL e informes que permite extraer y modelar el conocimiento obtenido de dicha base de datos.

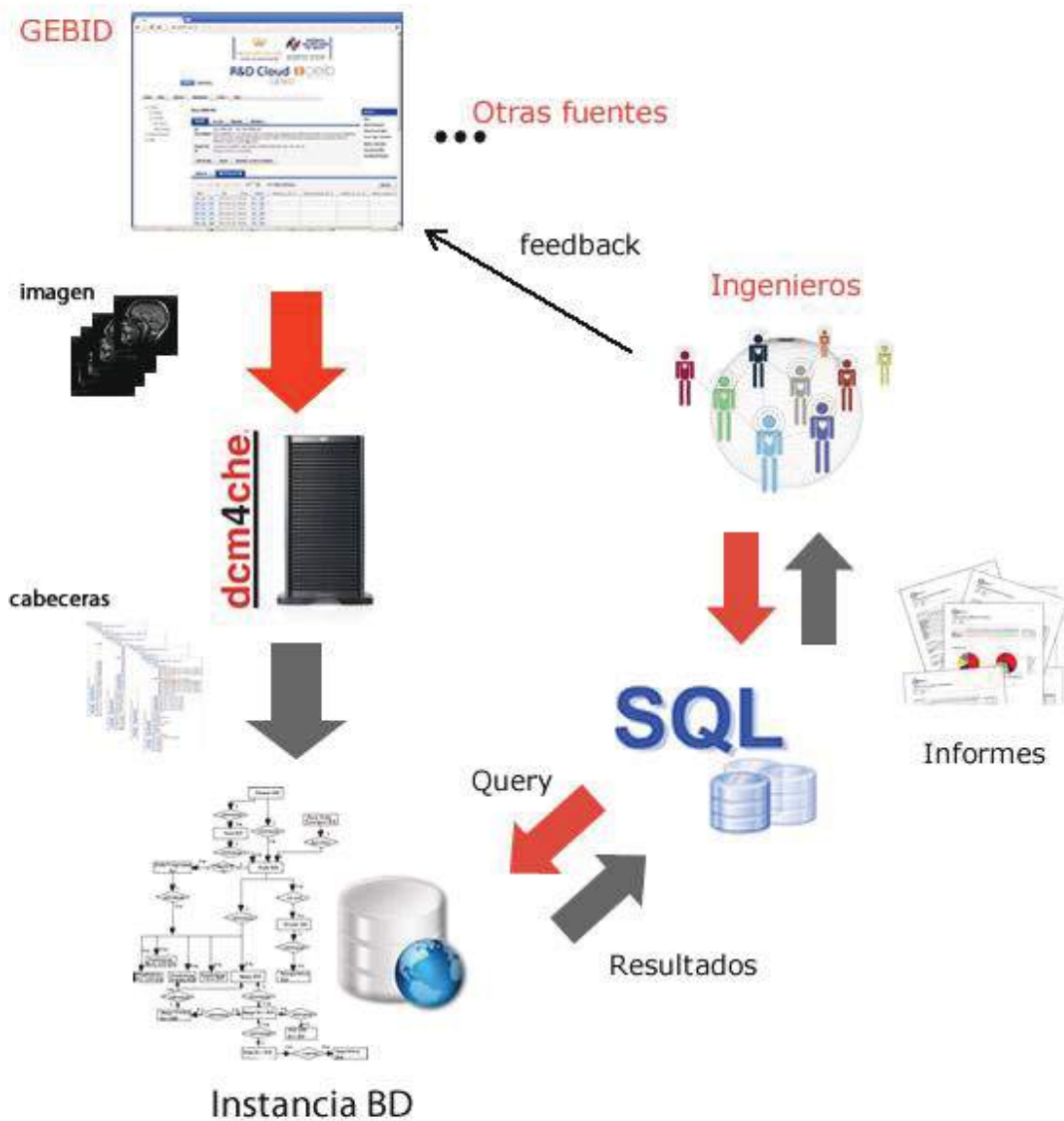


Fig. 3.26. Arquitectura base de BIKE-Datamining

Para el manejo de las cabeceras DICOM, BIKE-Datamining utiliza un conjunto de herramientas open source basadas en la implementación java del estándar DICOM, **dcm4chee** (Zeilinger G., 2009). Así mediante procesos automatizados se pueden extraer los campos requeridos de los conjuntos de imágenes origen recibidos desde GEBID u otras fuentes y enviarlos a la base de datos.

BIKE-Datamining define un modelo de datos relacional mediante el cual se recogen todos los grupos y elementos del estándar DICOM así como sus relaciones. Para cada ensayo clínico, el sistema genera una instancia de dicha base de datos que permite recibir y almacenar, siguiendo una serie de reglas de validación, estandarización, calidad, etc. para asegurar una calidad de la información aceptable, toda la información de cabeceras DICOM que se envían desde GEBID (u otras fuentes) procesadas por el servidor dcm4chee.

Una vez almacenada toda la información en dicha base de datos, BIKE-Datamining ofrece al ingeniero un entorno de trabajo desde donde puede generar y ejecutar de manera óptima las consultas necesarias contra la instancia de base de datos así como modelar los resultados obtenidos para generar informes cuantitativos de los indicadores deseados. Dichos resultados se almacenan en GEBID dentro del ensayo clínico origen.

#### BIKE-CLASIFICADOR

Partiendo de la definición de sistema de ayuda a la decisión médica, un sistema de ayuda a la decisión por la imagen (SADI) es un sistema computacional que aporta conocimiento específico para la interpretación de la imagen médica con el propósito de realizar el diagnóstico, pronóstico, tratamiento o administración en los procesos asistenciales. Las funcionalidades de los SADI pueden incluir la búsqueda de hallazgos asociados al diagnóstico o al pronóstico del paciente, planificación o control de terapias e intervenciones quirúrgicas, control de calidad en las señales biomédicas y bancos multicéntricos y búsqueda de patrones anómalos.

El uso de estos sistemas pueden potenciar las habilidades médicas en el manejo de múltiples variables biomédicas en los procesos asistenciales y ayudar a alcanzar el equilibrio en el servicio sanitario mediante el uso óptimo de los recursos y conocimiento disponible.

Por ejemplo, los proyectos europeos como HEALTHAGENTS (González-Vélez, H. et al., 2009) y E-Tumour (Julià-Sapè, M. et al., 2012) del 6º programa marco centraron su esfuerzo en el desarrollo de sistemas de ayuda a la decisión médica para tumores cerebrales mediante modelos predictivos para el diagnóstico no invasivo mediante espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear.

Como experiencias en otras comunidades, se dispone de un sistema de diagnóstico asistido por ordenador (CAD) para mamografía, ya implantado en algunos hospitales de Castilla-La Mancha que procesa las imágenes procedentes de los mamógrafos generando un análisis de las mismas en las que se señalan las posibles lesiones que puedan existir, ayudando de esta forma al radiólogo en su diagnóstico.

BIKE incluye entre sus módulos el BIKE-Clasificador, una herramienta SADI que permite la clasificación múltiple supervisada de la bioimagen dentro de una serie de agrupaciones diagnósticas existentes.

BIKE-Clasificador puede utilizar el resto de módulos base de BIKE (BIKE-Postproceso, BIKE-Cuantificador y BIKE-Datamining) para obtener las características por las cuales realizar la clasificación supervisada de la imagen.

En la clasificación supervisada se aplican modelos o algoritmos capaces de aprender a partir de un conjunto de instancias o casos. Cada instancia pasa a ser un vector de características etiquetado con una variable de clase. Formalmente el problema de clasificación supervisada consiste en asignar un valor del conjunto de la variable clase a una nueva instancia.

Un clasificador puede verse como una asignación de una clase a cada una de las instancias. En la primera fase tenemos un conjunto de entrenamiento o de aprendizaje (para el diseño del clasificador) y otro llamado de test o de validación (para clasificación), estos nos servirán para construir un modelo o regla general para la clasificación. En la segunda fase es el proceso en sí de clasificar los objetos o muestras de las que se desconoce la clase a las que pertenecen.

BIKE-Clasificador se define como un entorno en el cual el ingeniero de conocimiento puede obtener características desde el resto de módulos del sistema: biomarcadores cuantitativos de BIKE-Cuantificador, indicadores visuales básicos del postproceso (BIKE-Postproceso) o datos extraídos de las cabeceras DICOM (BIKE-Datamining) y aplicarles diferentes técnicas de aprendizaje supervisado de una manera sencilla a partir del API Java que incorpora con la implementación de diferentes algoritmos (adaboost, svm, redes neuronales, etc.).

El API utilizado por BIKE-Clasificador es open source y se basa en el paquete Weka desarrollado por el Machine Learning Group de la Universidad de Waikato, Nueva Zelanda (Kaufmann M., 2011) . Weka contiene una serie de herramientas para el preproceso, clasificación, regresión, clustering, reglas de asociación, visualización, etc. que puede utilizarse con cualquier aplicación Java.

## CONCLUSIONES

En este capítulo se ha definido 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 informes de valor añadido a los sistemas de información sanitarios.

La arquitectura general se basa en la definición de un sistema modular y distribuido, lo que la dota de una gran flexibilidad y escalabilidad. Como elementos base del sistema se han definido los siguientes: Sistema de información sanitario (SISAN), banco de imágenes (GIMC), comunidad científica (CC), motor de búsqueda (SE), anonimizador (CEIBANON), gestor de ensayos y programas de investigación (GEBID) y motor de conocimiento (BIKE).

En el apartado del sistema de información sanitario (SISAN) se han definido las características fundamentales de este tipo de sistemas. Como sistema referencia se ha elegido el de la Agencia Valenciana de Salud (AVS), del cual se han definido sus principales módulos. A continuación se ha definido la interacción de estos sistemas con el general Cloud CEIB I+D a través de un caso de uso genérico.

En el apartado de banco de imágenes (GIMC) se ha tomado como referencia el banco de imagen médica de la AVS, comentando las generalidades de este sistema y detallando su arquitectura general definida en capas: almacenamiento, base de datos y aplicación.

En el apartado de comunidad científica, se han definido los tipos de actores (profesionales sanitarios, ingenieros de visión y cuantificación y administradores de sistemas) y el rol que desempeña cada uno de ellos en el sistema global Cloud CEIB I+D.

En el apartado de motor de búsqueda se ha definido su funcionalidad general así como su conexión principal con el GIMC y el resto de módulos generales.

En el apartado de anonimizador (CEIBANON) se comenta la importancia de la anonimización en el mundo de imagen médica y se define la arquitectura del sistema de anonimización diseñado para el Cloud CEIB I+D que garantiza el cumplimiento de las normativas de privacidad.

En el apartado de gestor de ensayos y proyectos de investigación con bioimagen (GEBID) se ha definido un sistema basado en la plataforma open source XNAT que permite recoger y organizar toda la información que se envía del GIMC u otras fuentes (de manera anonimizada a través de CEIBANON) y ofrecer a los diferentes profesionales herramientas y servicios para poder gestionar su ensayo clínico o proyecto de investigación.

En el apartado de motor de conocimiento (BIKE) se define la arquitectura definida para este módulo, el más importante del sistema global ya que es el encargado de proporcionar herramientas y servicios para la extracción de conocimiento y su posterior traslación al sistema GEBID o al SISAN de los informes de valor añadido generados a partir del estudio de las imágenes.

BIKE, a partir de los cuatro módulos base de los que consta, permite la creación de instancias específicas para cada tipo de imagen analizada. En diferentes subapartados se definen estos cuatro módulos base: BIKE-Postproceso, BIKE-Cuantificador, BIKE-Datamining y BIKE-Clasificador.

El primero de ellos, BIKE-Postproceso, se encarga de ofrecer una herramienta modular que facilita la utilización y creación de rutinas de postproceso de imagen. BIKE-Cuantificador, basándose en protocolos establecidos y utilizando como herramienta de trabajo BIKE-Postproceso se facilita la definición de biomarcadores de imagen. BIKE-Datamining define una serie de herramientas que permiten analizar y extraer conocimiento de las cabeceras de texto existentes en las imágenes DICOM. Por último BIKE-Clasificador proporciona herramientas para, utilizando información obtenida en los módulos anteriores, poder generar modelos de clasificación de patrones y ofrecer servicios de SADI al SISAN.



## 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.

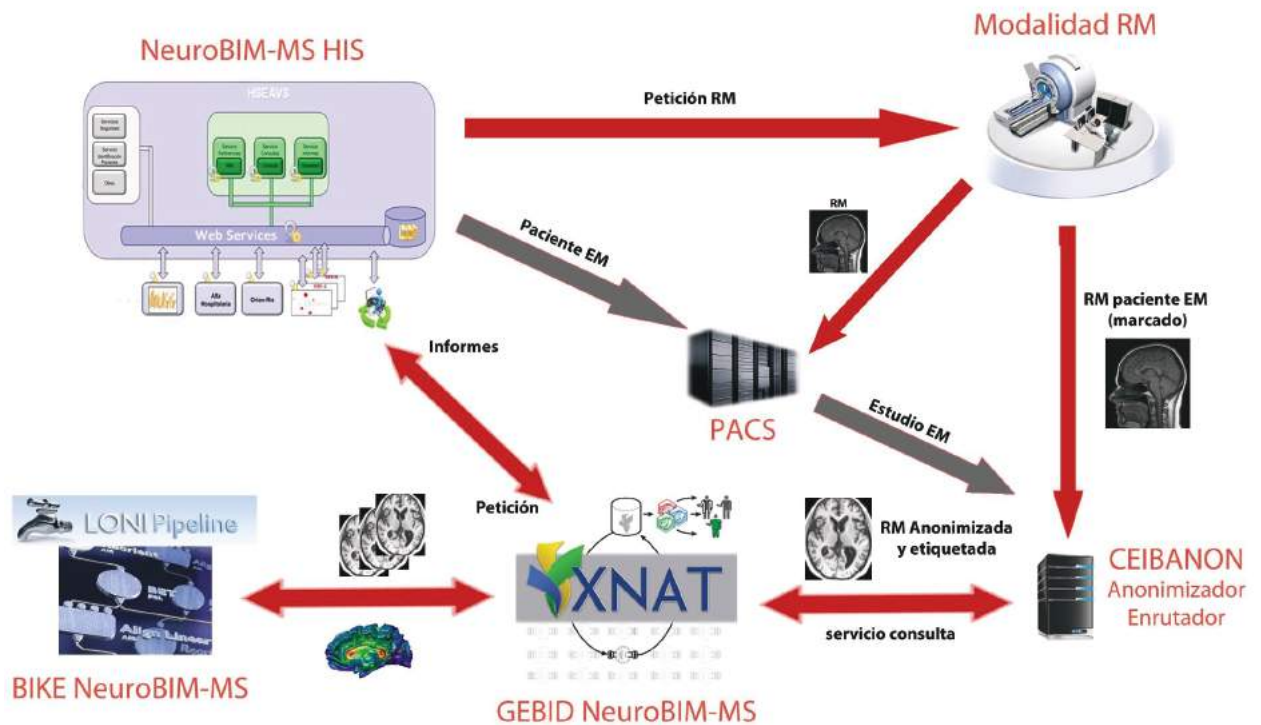


Fig. 4.1. Arquitectura general y flujos identificados en NeuroBIM-MS

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.

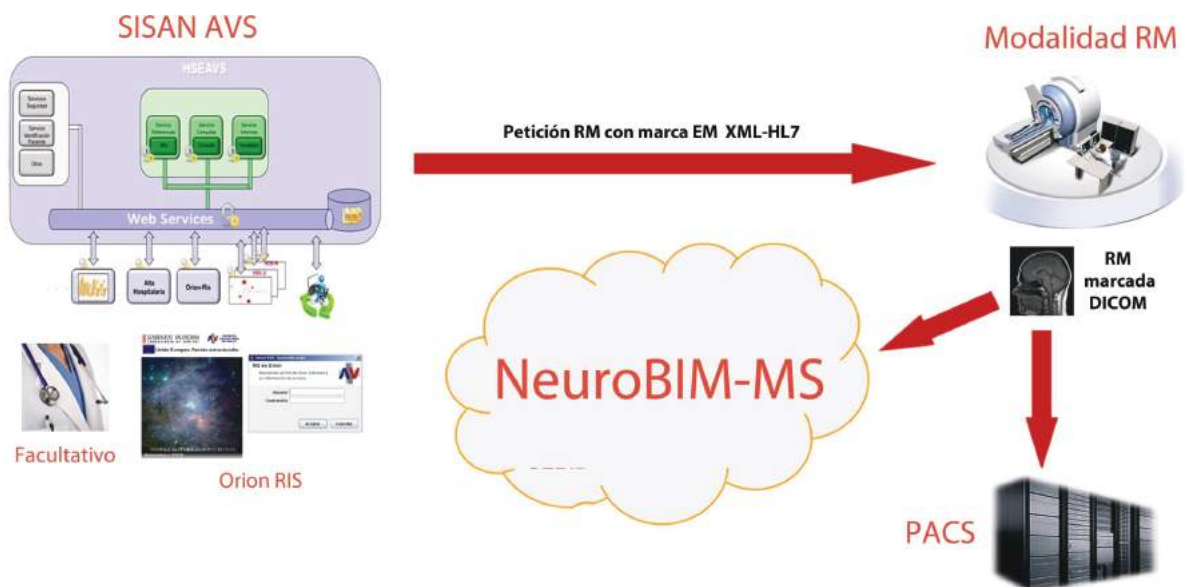


Fig. 4.3. Flujo de información por envío directo

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 rellorando 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.

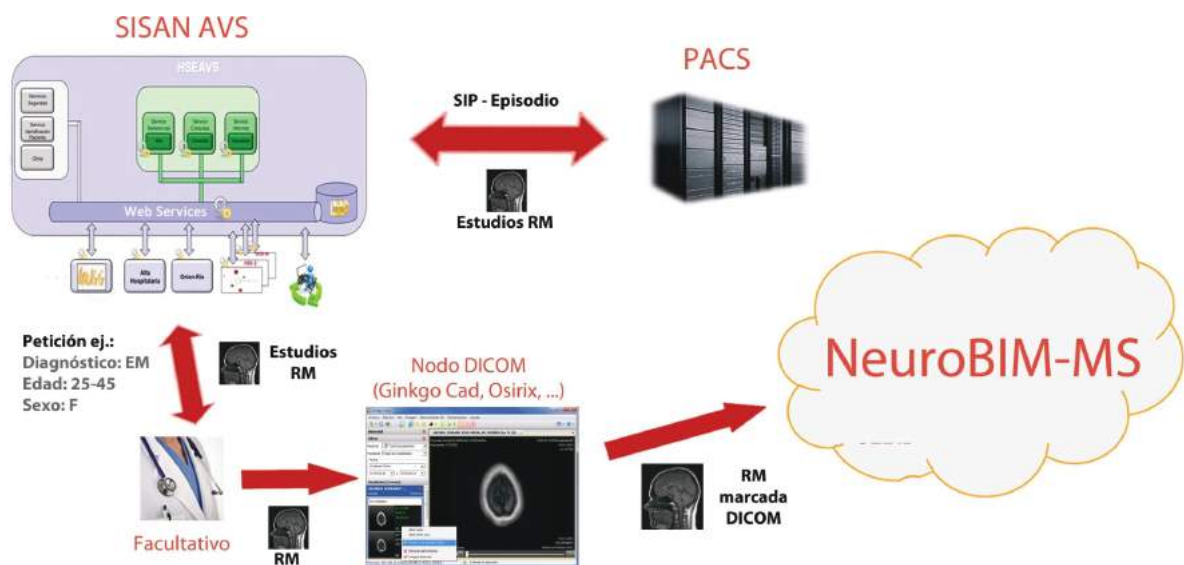


Fig. 4.4. Flujo de información por envío a través de consulta al PACS

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.

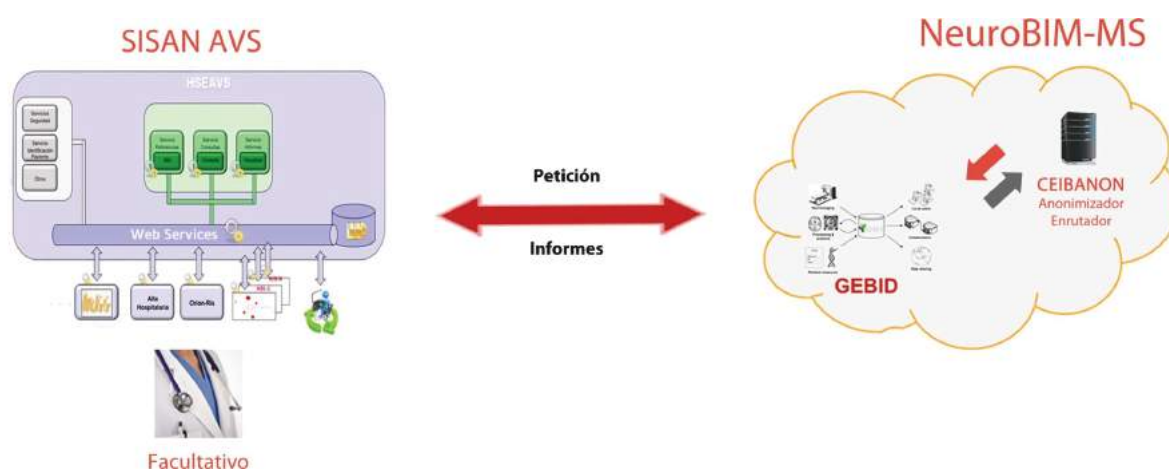


Fig. 4.5. Flujo de información para la inclusión de los informes de valor añadido en la historia clínica del paciente

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.

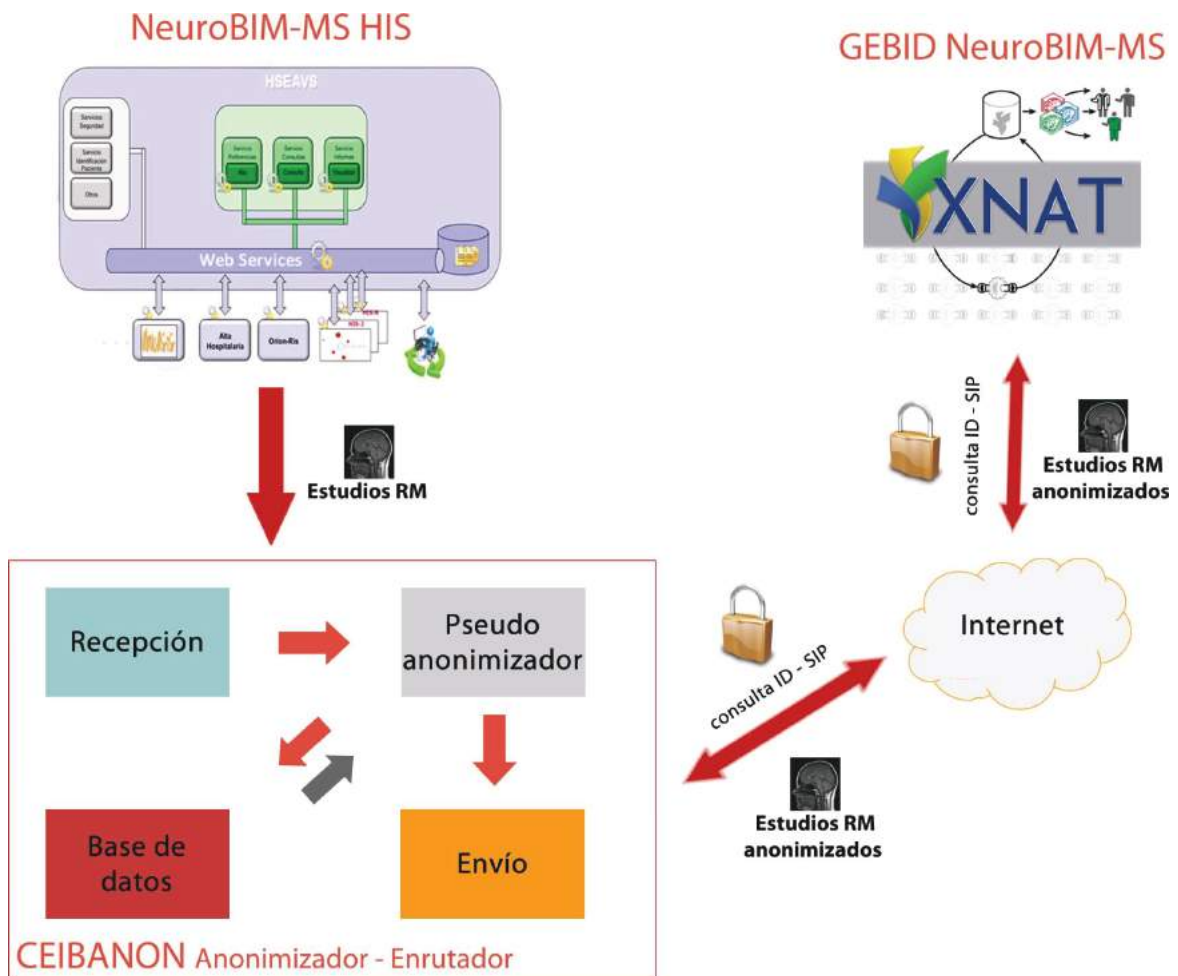


Fig. 4.6. Arquitectura de CEIBANON dentro del proyecto NeuroBIM-MS

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).

The screenshot displays the NeuroBIM-MS interface. At the top, there are logos for PRINCIPE FELIPE CENTRO DE INVESTIGACION, AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT, and GENERALITAT VALENCIANA CONSELLERIA DE SANITAT. Below these is the R&D Cloud GEBID logo. The interface includes a search bar, a navigation menu (Home, New, Upload, Administer, Tools, Help), and a sidebar with project navigation options (Recent, Favorite, My projects, Other projects, Stored Searches, Data). The main content area shows the details for the 'NeuroBIM-MS' project, including tabs for Details, Access, Manage, and Pipelines. The Details tab is active, showing the project ID, description, keywords, PI, and investigators. An 'Actions' menu is visible on the right, containing options like Add, Upload Images, View Prearchive, Scan Type Cleanup, Add to Favorites, Download XML, and Download Images. Below the project details, there is a 'Subjects' section with a table of MR Sessions. The table has columns for Subject, MR Sessions, Group, M/F, fecha\_diagnostico, edad\_diagnostico, and observaciones. The table shows 13 rows of data for subjects ALC\_001 through ALC\_013.

Subject	MR Sessions	Group	M/F	fecha_diagnostico	edad_diagnostico	observaciones
ALC_001	1	HGUA	F			
ALC_002	1	HGUA	F			
ALC_003	1	HGUA	F			
ALC_004	1	HGUA	M			
ALC_005	1	HGUA	F			
ALC_006	1	HGUA	F			
ALC_007	1	HGUA	F			
ALC_008	1	HGUA	F			
ALC_009	1	HGUA	M			
ALC_010	1	HGUA	M			
ALC_011	1	HGUA	F			
ALC_012	1	HGUA	F			
ALC_013	1	HGUA	F			

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.

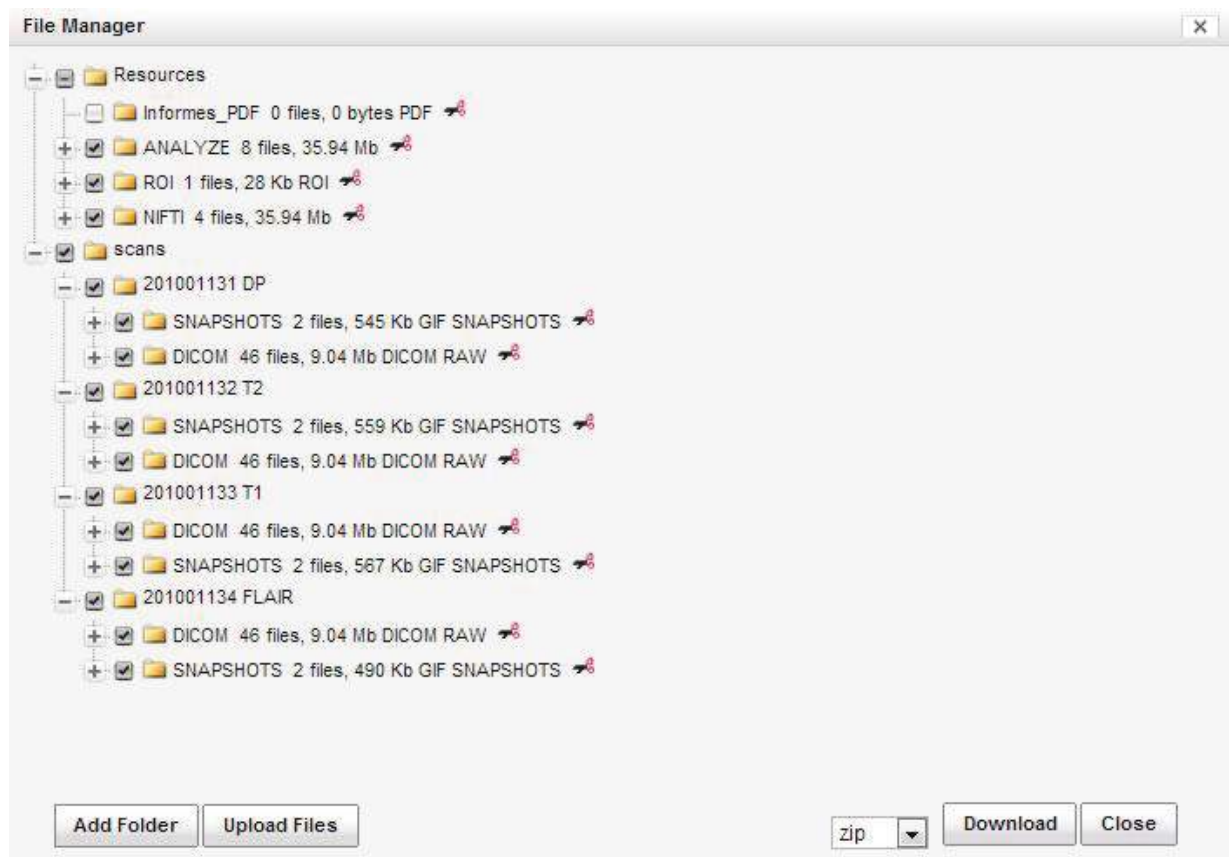


Fig. 4.9. Modelo de organización de carpetas en la entidad sesión



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.

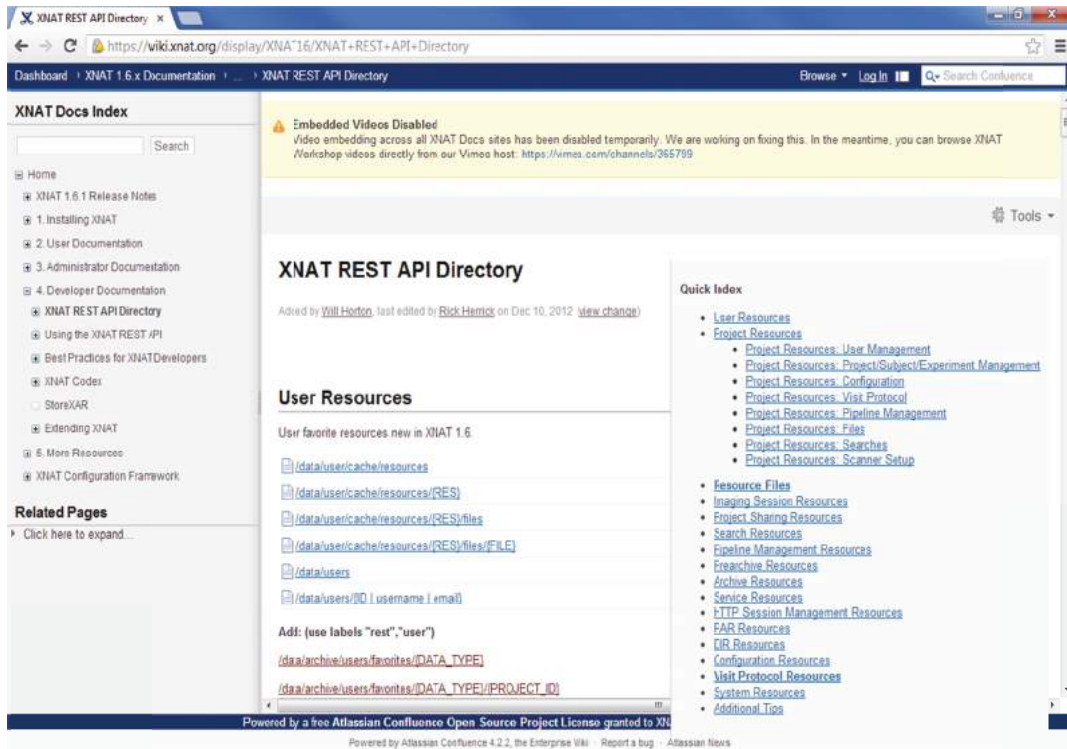


Fig. 4.10. Portal de documentación del REST API de XNAT

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).

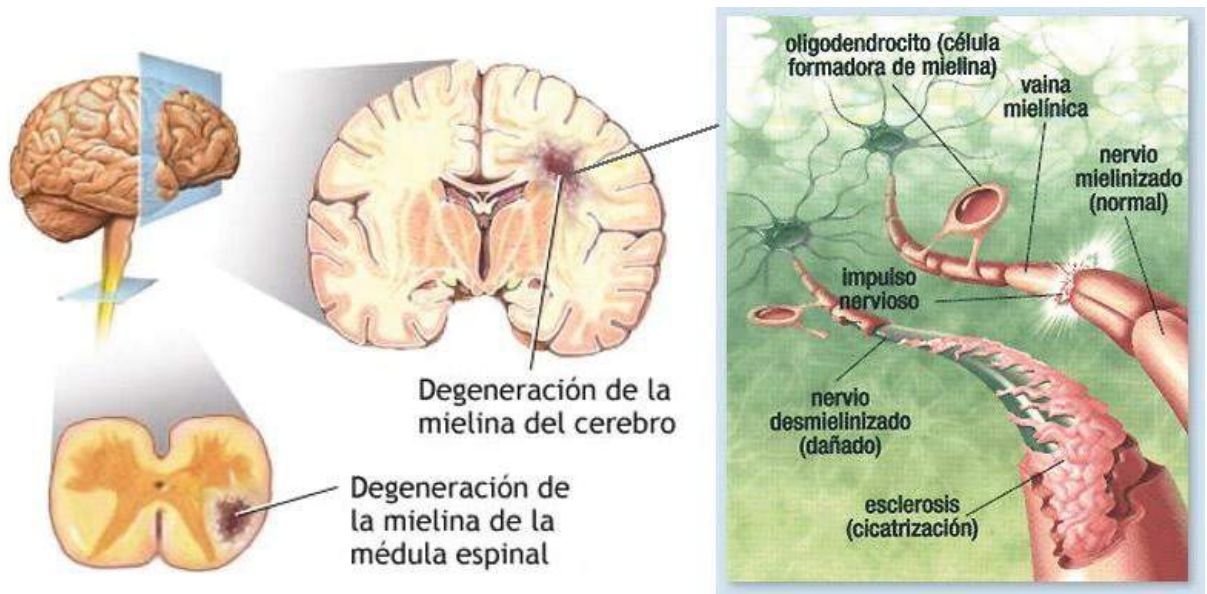


Fig. 5.1. Esquema visual de las lesiones desmielinizantes del nervio en pacientes con EM

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.

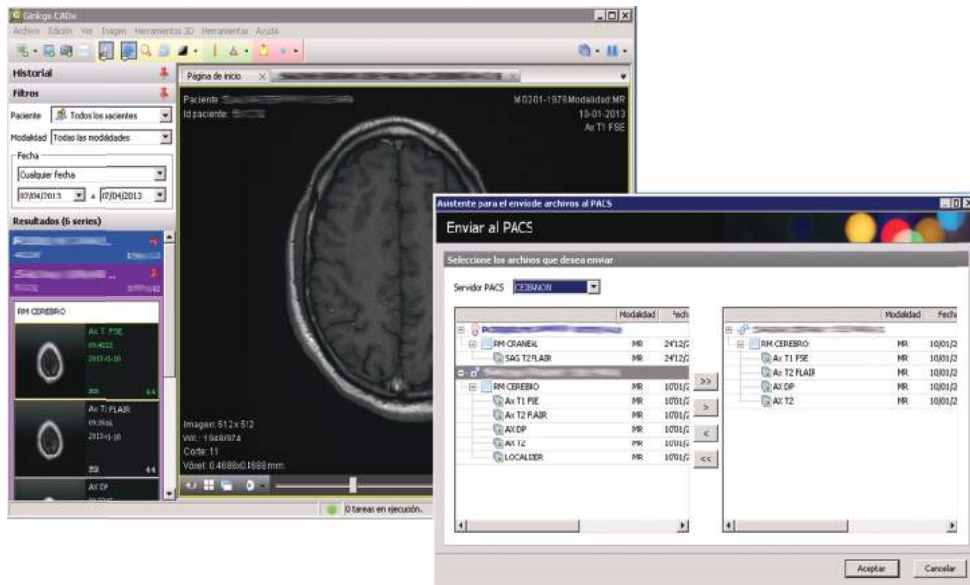


Fig. 5.2. Ginkgo Cadx, visor DICOM con capacidad de envío a otro nodo DICOM

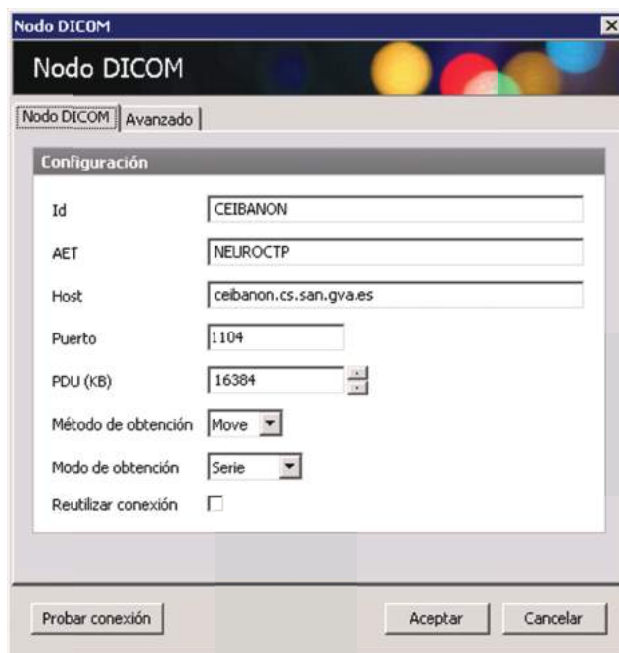


Fig. 5.3. Configuración de nodo DICOM CEIBANON en Ginkgo Cadx

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.

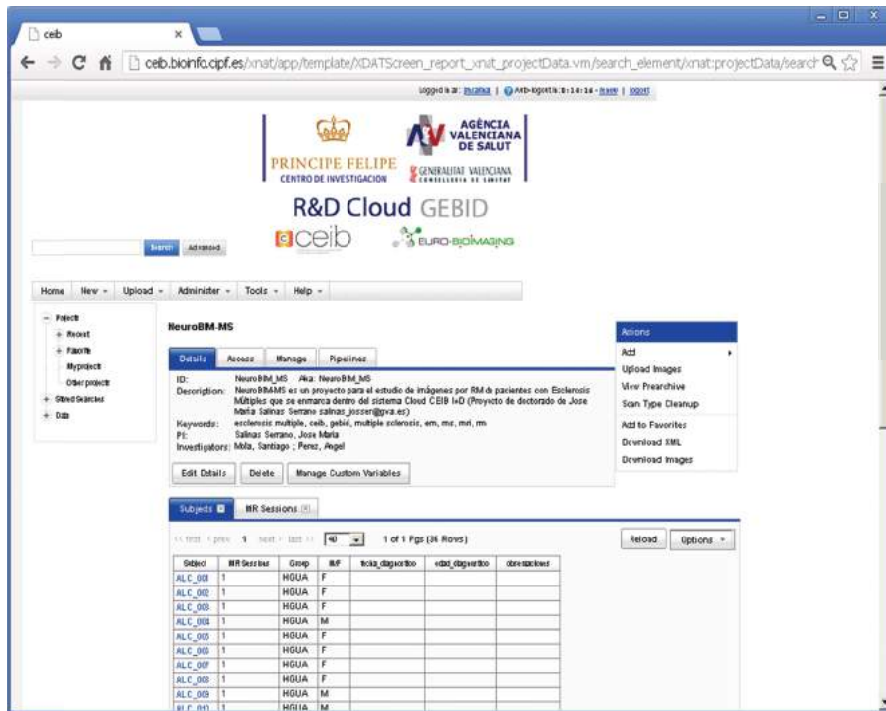


Fig. 5.4. Pacientes y estudios dentro del proyecto NeuroBIM-MS

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.



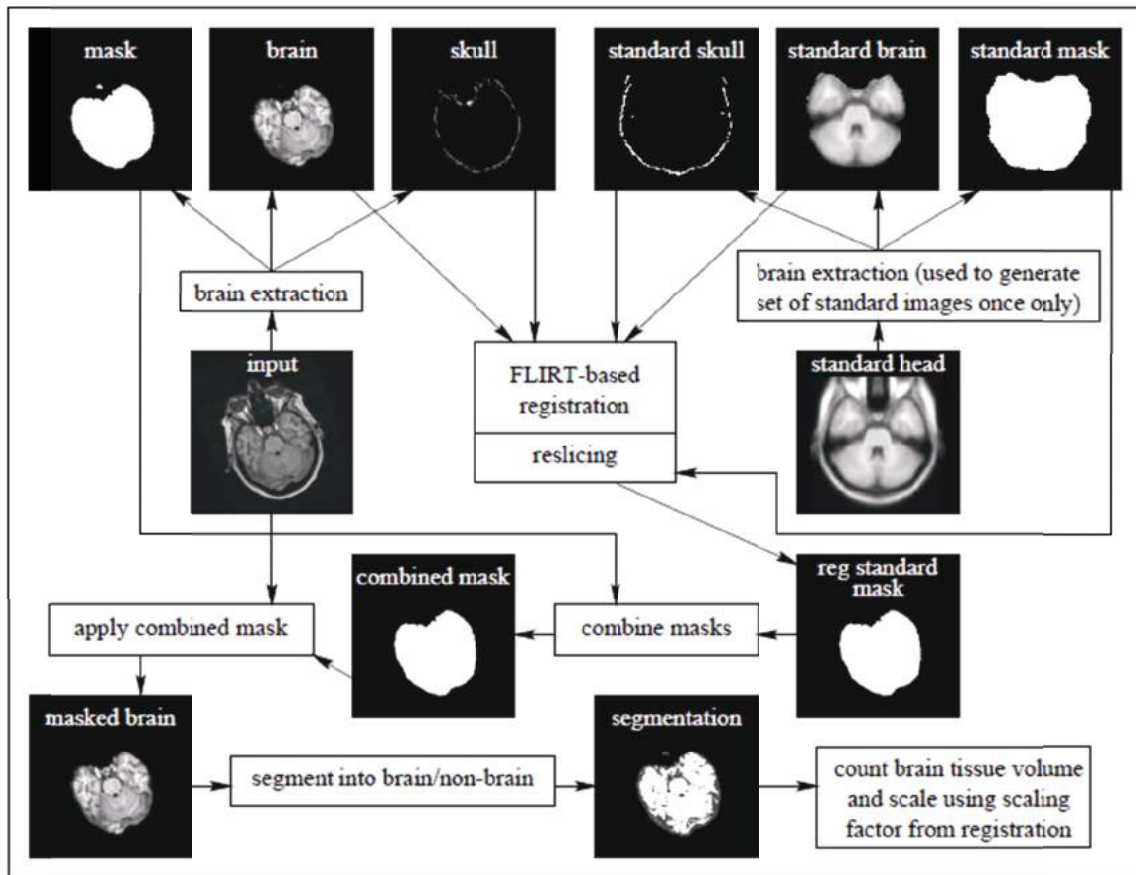


Fig. 5.5. Esquema general del algoritmo SIENAX (Smith, S.M. et al., 2002)

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.

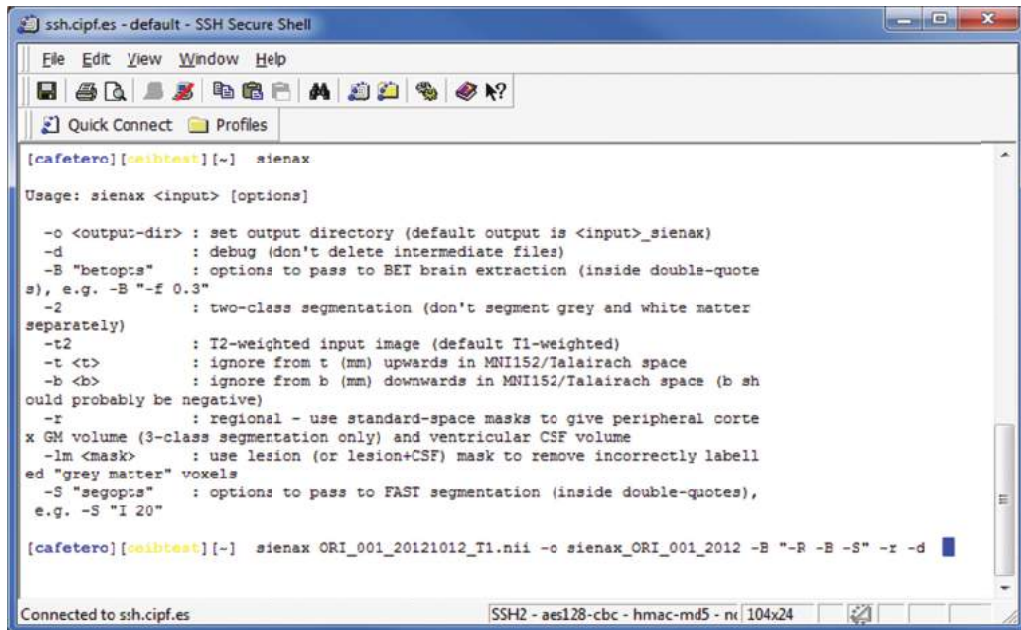


Fig. 5.6. Ejemplo de ejecución del algoritmo SIENAX sobre un paciente determinado

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).

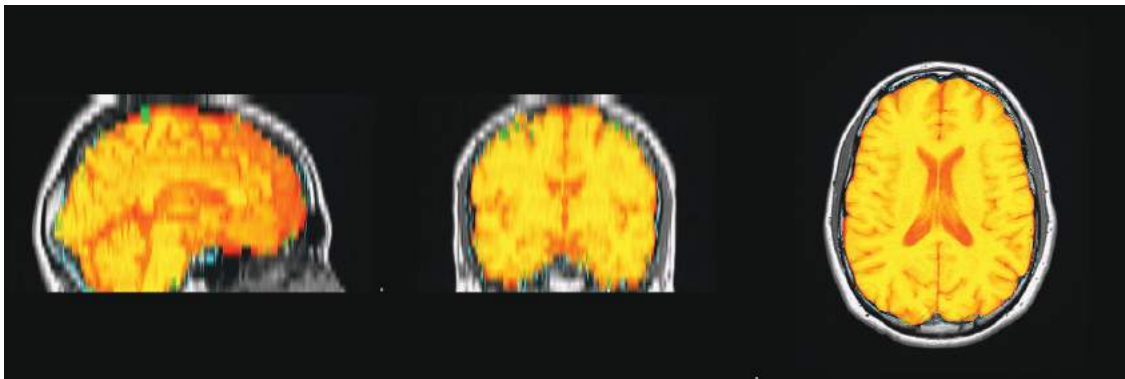


Fig. 5.7. Resultado de la extracción del cerebro y máscara del cráneo mediante la herramienta BET

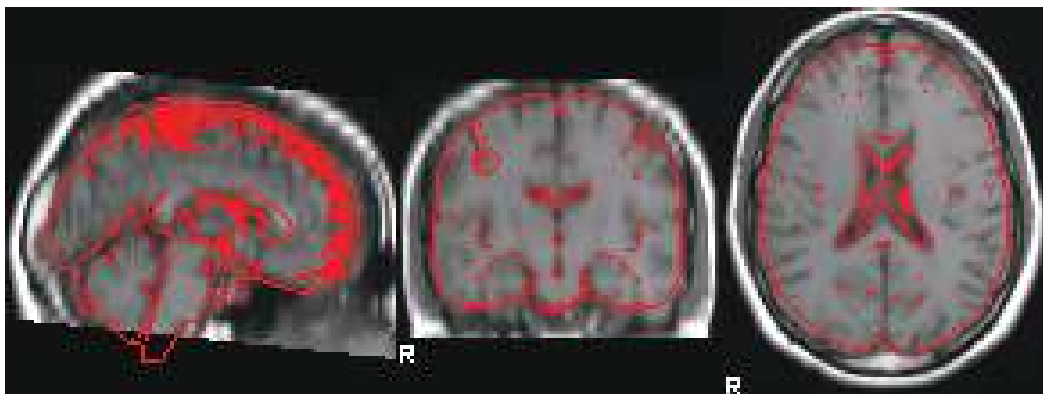


Fig. 5.8. Resultado del registro al espacio estándar de la plantilla MNI152 mediante la herramienta FLIRT

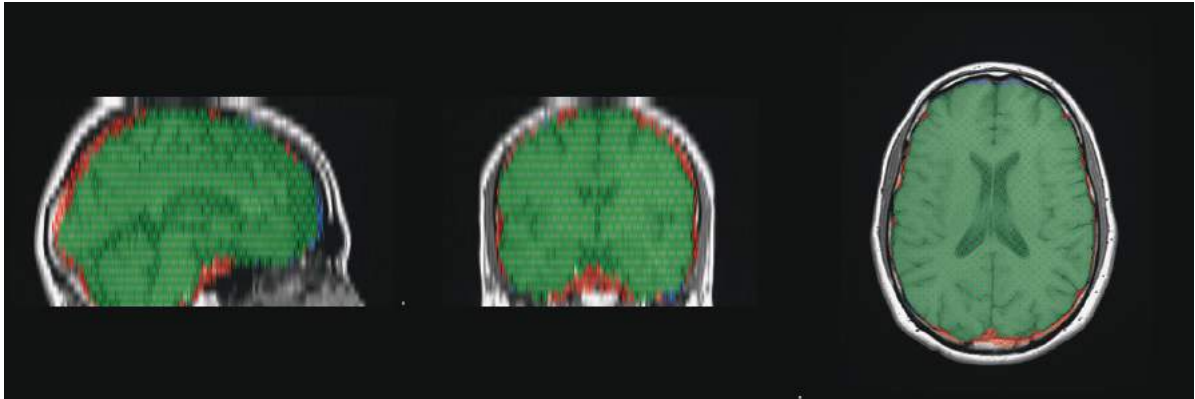


Fig. 5.9. Resultado de la superposición del cerebro del paciente contra la máscara de la plantilla registrada. Los valores en rojo muestran los píxeles de la plantilla del cerebro estándar, los valores azules los del cerebro del paciente y los valores verdes la intersección entre ambas máscaras.

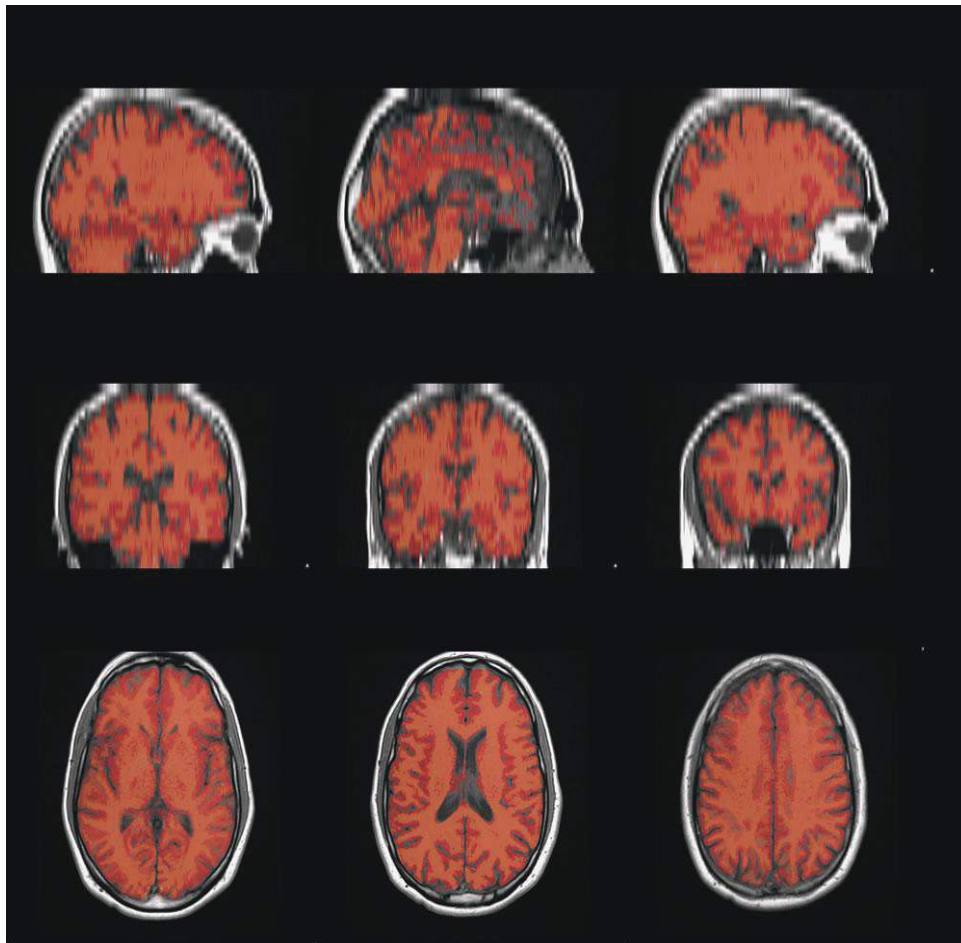


Fig. 5.10. Resultado de la segmentación completa del cerebro

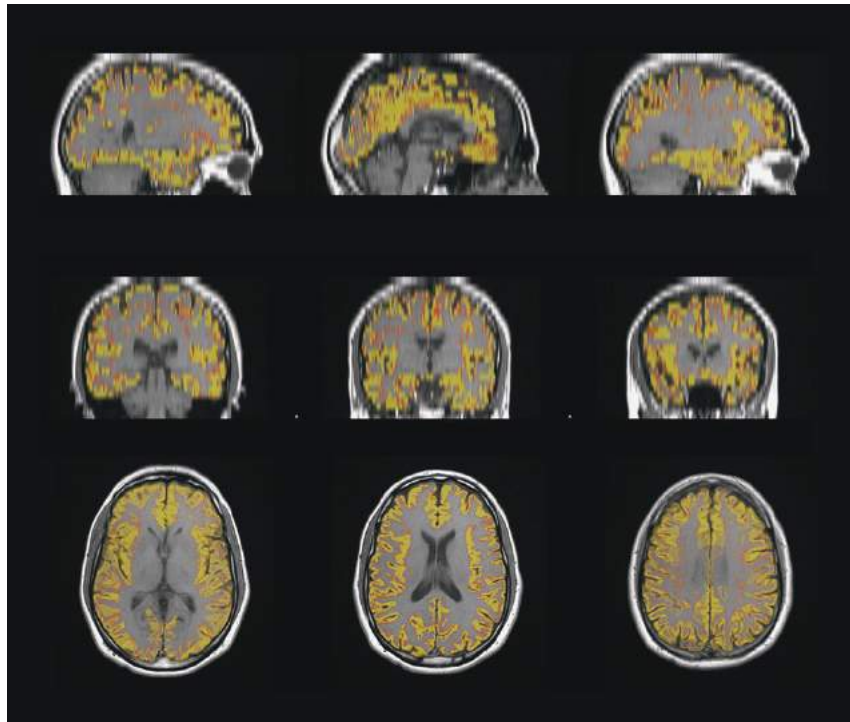


Fig. 5.11. Resultado de la segmentación del cortex cerebral (PG)

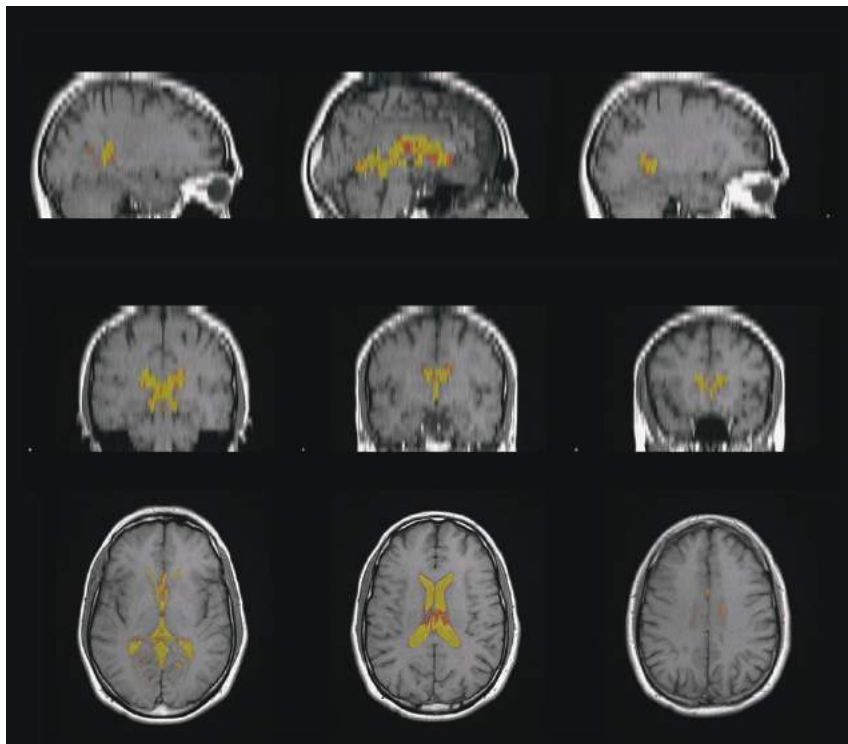


Fig. 5.12. Resultado de la segmentación de los ventrículos cerebrales (CSFV)



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).

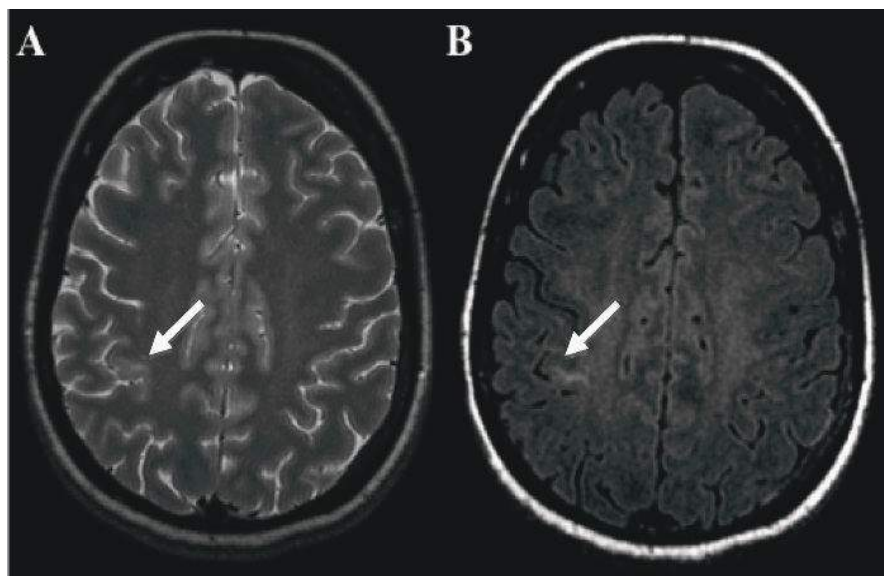


Fig. 5.13. Secuencias T2 (A) y FLAIR (B)

### 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.

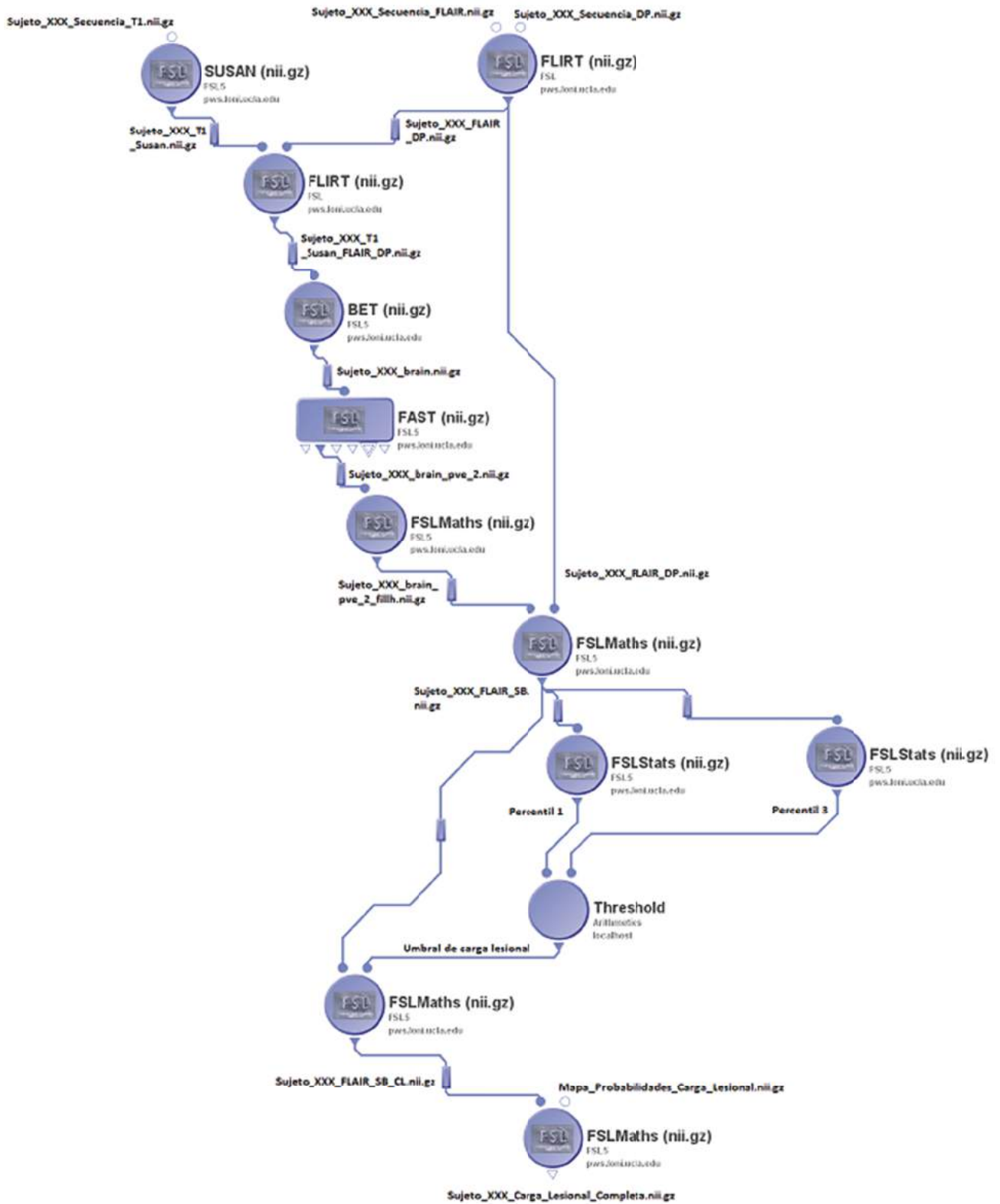


Fig. 5.14. Postproceso de obtención de la carga lesional completa probabilística.

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 corrige 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.

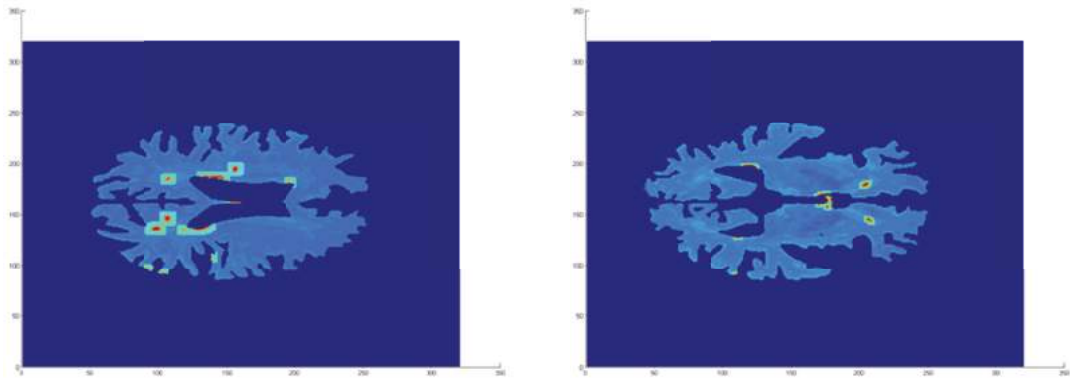


Fig. 5.15. Paciente 001. Mapa lesional probabilístico de dos cortes ejemplo

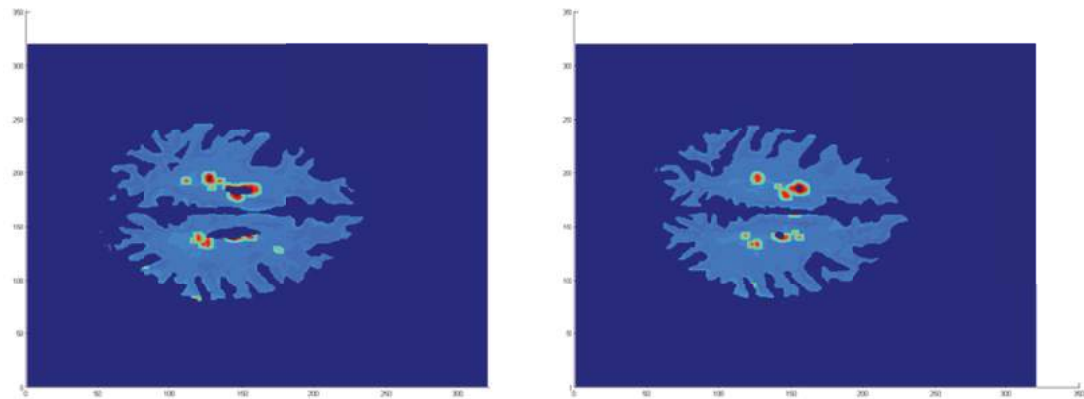


Fig. 5.16. Paciente 005. Mapa lesional probabilístico de dos cortes ejemplo

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.



## CAPÍTULO 6. OTRAS APLICACIONES PRÁCTICAS DE CLOUD CEIB I+D





## INTRODUCCIÓN

Cloud CEIB I+D es un sistema de gestión y extracción de conocimiento que sienta las bases para la I+D en el ámbito de la imagen médica.

El sistema puede ser implementado de diferentes formas siguiendo las líneas generales definidas en esta tesis mediante la instanciación de los módulos base definidos o mediante la creación de otros específicos para cada campo de estudio.

En este apartado se describen brevemente algunos de los proyectos que se están llevando a cabo mediante la aplicación de este sistema.

## NEUROBIM-MS



Fig. 6.1. NeuroBIM-MS

NeuroBIM-MS es un proyecto para el estudio de imágenes por RM de pacientes con Esclerosis Múltiples liderado por profesionales sanitarios del mundo de la neurología del Hospital Vega Baja de Orihuela (Dr. Santiago Mola), Hospital General Universitario de Alicante (Dr. Ángel Pérez) y colaboradores como el Departamento de Ciencia de la Computación e Inteligencia Artificial de la Universidad de Alicante y el Hospital Vall D'Hebrón (Dr. Alex Rovira y equipo de investigación del CARM).

La arquitectura, funcionalidades y recursos de NeuroBIM-MS se describen en el Capítulo 4 de esta tesis. En el Capítulo 5 se describe un ensayo clínico realizado con esta plataforma.

Más información: <http://www.neurobim.es>

## DOSIS DE RADIACIÓN



*Fig. 6.2. Estudio de la dosis de radiación en pacientes*

Bajo la arquitectura de Cloud CEIB I+D, diferentes investigadores, entre los que se encuentra el Dr. Luis Martí Bonmatí, llevan a cabo el estudio de las dosis de radiación recibida por cada paciente en la Agencia Valenciana de Salud.

El proyecto Dosis de Radiación pretende implantar en el ámbito de los centros hospitalarios, un entorno tecnológico donde se ofrezcan servicios de consultas que favorezcan las técnicas de prevención, de uso común por los especialistas médicos, y que repercutan directamente en beneficio de la salud de los pacientes a través de su Historia Clínica Electrónica.



RIACC



Fig. 6.3. RIACC

RIACC, son las siglas correspondientes a la "Red IberoAmericana de Conectividad Cerebral". Se trata de una estructura de cooperación entre distintos grupos de investigación en neurociencias pertenecientes a países de habla hispana (Proal E., et al., 2011).

El propósito principal es la creación de un foro para compartir datos y conocimiento en el estudio de las conexiones intrínsecas cerebrales que se observan a través de los cambios de baja frecuencia en la señal dependiente del nivel de oxigenación en sangre (BOLD) en personas que no están realizando ninguna tarea.

Más información: <http://riacc.san.gva.es>

## OCEANOGRÁFIC

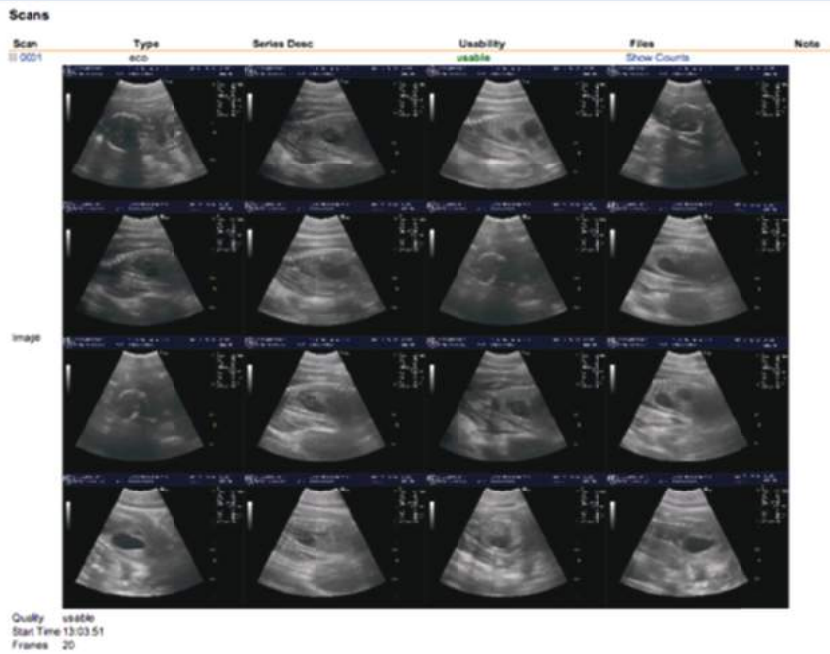


Fig. 6.4. Oceanográfico - Ecografía de delfines

Oceanográfico es un proyecto colaborativo entre el Centro de Investigación Príncipe Felipe y Grupo de Parques Reunidos para el estudio de imagen de animales del Oceanogràfic (Ciudad de las Artes y las Ciencias de Valencia).

Cuenta con un grupo de investigadores liderados por Daniel García Párraga y actualmente se centra en el estudio de ecografías en delfines.

## ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

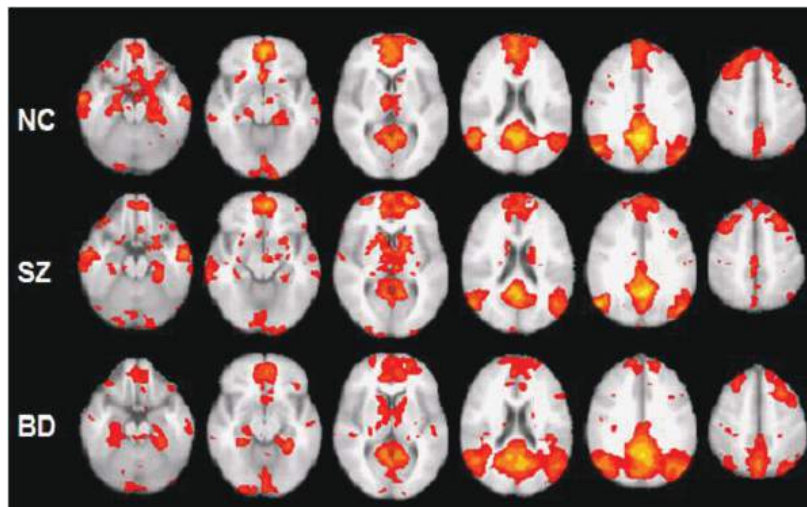


Fig. 6.5. Estudio en resting state

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico que se desarrolla en pacientes con enfermedades hepáticas graves y/o cirugía de derivación portosistémica como resultado de una complicación grave de la insuficiencia hepática aguda y crónica.

Actualmente se está desarrollando un estudio de conectividad cerebral en “resting state” con pacientes con este síndrome.

El equipo de investigadores de este proyecto está liderado por el Dr. Vicente Felipo.

## MICROSCOPIA CONFOCAL

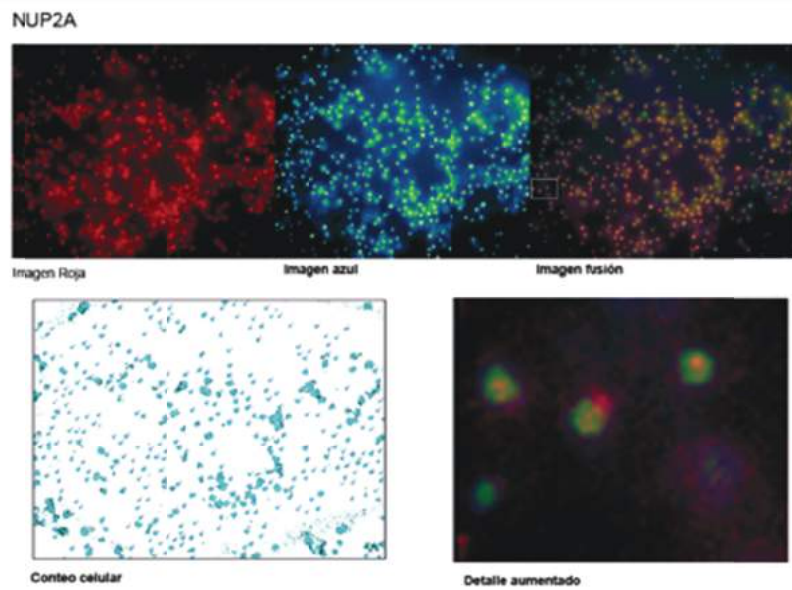


Fig. 6.6. Microscopía focal

La Microscopía Confocal permite el estudio de muestras con marcaje fluorescente, haciendo secciones ópticas de las mismas. Se excita la muestra punto a punto por medio de un láser. La longitud de onda de emisión de esa muestra es mayor a la de excitación, y es esta última la que al pasar por un pequeño diafragma (pinhole) permite la detección de un solo plano focal.

Este avance en el campo de la microscopía posibilita el estudio tridimensional de las muestras, incluyendo su interior, y en determinados materiales permite la obtención de imágenes de su superficie mediante reflexión. La Microscopía Confocal también se aplica para el estudio de muestras in vivo a lo largo de una secuencia temporal o para la colocalización de distintos marcadores en una región concreta.

En el Centro de Investigación Príncipe Felipe se lleva a cabo un proyecto de estudio en el postproceso de este tipo de imagen que utiliza como base la arquitectura Cloud CEIB I+D.

## CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS





## CONCLUSIONES

En esta tesis se ha descrito un sistema de gestión y extracción de conocimiento de la imagen médica, denominado Cloud CEIB I+D que tiene como objetivo principal el poder explotar el conocimiento albergado en los bancos de imágenes médicas (GIMC) y trasladar dicho conocimiento en forma de servicios de valor añadido y alta especialización al sistema de información de la Historia Electrónica del Paciente (HSE) para, de esta forma, llevar los resultados de la I+D e innovación al paciente, mejorando la calidad de la información del mismo.

Cloud CEIB I+D, definido en detalle en el Capítulo 3, consta de cuatro módulos generales: Sistema de información sanitario (SISAN), motor de búsqueda (SE), anonimizador (CEIBANON), gestor de ensayos clínicos y proyectos de investigación de bioimagen para la I+D (GEBID) y motor de conocimiento (BIKE).

BIKE es el módulo central y a través de sus sistemas base analizará y generará el conocimiento para alimentar a HSE a través de estos servicios. La tecnología que utiliza Cloud CEIB I+D está basada principalmente en tecnología open source.

Dentro de BIKE, eje fundamental del sistema, se definen los siguientes módulos: BIKE-Postproceso, encargado de ofrecer al ingeniero de visión de un conjunto de herramientas de postproceso de imagen avanzado dentro de un entorno de alta computación; BIKE-Cuantificador, sistema de creación y validación de biomarcadores; BIKE-Datamining, sistema que facilita la explotación de la información almacenada en la imagen DICOM a partir de herramientas de la minería de datos; BIKE-Clasificador, sistema de clasificación de imagen a partir de la extracción de biomarcadores para la generación de sistemas de ayuda al diagnóstico (SADI).

Cloud CEIB I+D es un proyecto real, en fase de desarrollo continuo, que ha servido de base para la implementación de instancias como NeuroBIM-MS, un sistema de gestión y extracción de conocimiento de imágenes de pacientes con esclerosis múltiple, definido en detalle en el Capítulo 4.

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.

Para ello se define un proyecto dentro de GEBID al que se envían a través de CEIBANON de manera anonimizada, las imágenes de los estudios seleccionados, directamente desde la modalidad de resonancia magnética o a partir de búsquedas en el PACS local, y los datos necesarios para el estudio (modelo de datos de NeuroBIM-MS). Una vez allí, el ingeniero de visión, en colaboración con facultativos especialistas, analiza la información a través de la

extracción de biomarcadores de imagen usando las herramientas definidas en BIKE-NeuroBIM-MS.

En el Capítulo 5 se detalla un caso de uso de la plataforma NeuroBIM-MS a partir de dos ejemplos de cálculo de biomarcadores relacionados con la esclerosis múltiple. Estos biomarcadores son el cálculo de atrofia cerebral y el cálculo de las lesiones en la sustancia blanca.

Para cada biomarcador, se introdujeron los fundamentos médicos en los que se definen y se detallaron las características de los estudios de pacientes seleccionados para, a continuación, proceder a su cálculo a partir del postproceso de las imágenes y almacenar los resultados obtenidos en forma de informes PDF en GEBID para ponerlos a disposición del SISAN a través de servicios web.

Los resultados que se obtuvieron en el cálculo de ambos biomarcadores concuerdan con los aportados en la literatura relacionada por lo que se demuestra que el uso de este sistema, y por lo tanto de la arquitectura Cloud CEIB I+D, es válido para la realización de investigación a través de ensayos clínicos con imagen médica obtenida de la práctica común que permitan obtener informes de valor añadido que repercutan positivamente en la calidad de la información de la historia clínica electrónica del paciente.

El sistema Cloud CEIB I+D ha servido como arquitectura base para la petición del Centro de Excelencia de Imagen Biomédica (CEIB) de la Agencia Valenciana de Salud de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Valenciana como nodo europeo del proyecto EuroBioImaging (<http://www.eurobioimaging.eu>), un referente dentro del marco estratégico de la Comunidad Europea que establece un plan en toda Europa para que las infraestructuras de gestión de la bioimagen se encuentren armonizadas y coordinadas entre todos los nodos implicados “Euro Bioimage, The Euro-BioImaging Vision “To provide a clear path of access to imaging technologies for every biomedical scientist in Europe.

Son más de treinta los centros, públicos y privados a nivel nacional e internacional que, tras la presentación de la arquitectura Cloud CEIB I+D, han manifestado su interés en el uso de la misma.



## TRABAJOS FUTUROS

Cloud CEIB I+D se ha definido como una arquitectura general para el desarrollo de un sistema de gestión y extracción de conocimiento a partir del estudio de la imagen médica.

Cada uno de los módulos definidos en el sistema tiene capacidad de mejora y optimización debido en gran parte al ritmo con el que la tecnología avanza en general y en el mundo de la sanidad en particular.

Como fuente más dinámica e inicial y final de los procesos de generación de las peticiones, imágenes e informes, SISAN se convierte en uno de los puntos principales en los cuales establecer las líneas de mejora. En este sentido, se debe seguir trabajando en la línea de estandarización de procesos de comunicación con sistemas externos vía web services.

La unificación de la identificación de pacientes mediante un sistema único universal es fundamental, ya que actualmente existen muchos problemas para poder identificar de manera única a un paciente al estar identificado mediante números de historia clínica, identificaciones en sistemas nacionales diferentes (como por ejemplo el SIP), el dni, etc. Esto facilitaría la comunicación entre el SISAN y los sistemas externos.

A nivel de generación de imagen, hasta ahora existían diferentes protocolos a la hora de adquirir las imágenes. Así, un estudio orientado a esclerosis múltiple obtenía unas imágenes determinadas con unas características (secuencias, cortes, etc.) diferentes en un sitio que en otro. Actualmente todos estos protocolos se están estandarizando, lo que permitirá obtener estudios con mayor calidad a la hora de comparativas entre diferentes poblaciones.

De cara a su explotación, el enriquecimiento de las cabeceras DICOM es una línea de trabajo fundamental. Se deben estandarizar y ampliar los tags DICOM rellenos desde las modalidades para poder disponer de más información para su explotación. Un ejemplo de esto lo tendríamos en la estandarización e incorporación de la información de dosis de radiación de cada estudio a la cabecera DICOM para su posterior análisis y cálculo.

Dentro de CEIBANON se debe seguir trabajando para cumplir las modificaciones que puedan surgir en la normativa de información sanitaria y trabajar en la incorporación de las nuevas funcionalidades de anonimización, como por ejemplo la detección y eliminación de información de datos del paciente grabadas por la modalidad a nivel gráfico, mejora en los algoritmos de deformación de las partes identificativas no necesarias para el estudio (neuroimagen), etc.

En la línea del gestor de ensayos clínicos y proyectos de investigación (GEBID) se debe trabajar en la incorporación de nuevas funcionalidades específicas para cada tipo de imagen a partir del desarrollo de nuevos plugins para la plataforma XNAT, base open source en la que se basa la solución GEBID.

Dentro de los módulos propios de la arquitectura, el motor de conocimiento (BIKE) es el módulo en el cual se pueden establecer más líneas de futuro.

En BIKE-Postproceso se debe trabajar en la mejora continua de las herramientas existentes, incorporando las actualizaciones correspondientes y nuevas librerías con funcionalidades para los diferentes tipos de imagen médica. Además, se debe seguir trabajando en la adecuación de estas librerías a los entornos de alta computación definidos en el sistema.

En el módulo de BIKE-Cuantificador se debe trabajar en el análisis prueba y cuantificación de nuevos algoritmos y técnicas de cálculo de biomarcadores.

En el módulo de explotación BIKE-Datamining trabajar en la extracción de nuevos indicadores de la mano de la mejora planteada en el SISAN para el enriquecimiento de las cabeceras DICOM.

Como línea de trabajo en el módulo de BIKE-Clasificador centrar el estudio de aplicación de las técnicas de aprendizaje y clasificación para el diseño de sistemas de ayuda al diagnóstico que permitan el desarrollo de nuevas herramientas de interés para el usuario Cloud CEIB I+D.

Todas estas líneas de actuación inciden en la calidad del conocimiento extraído y por lo tanto en el valor de la información proporcionada a los sistemas de información sanitarios para su uso e incorporación en historia clínica electrónica del paciente

La difusión del proyecto entre los profesionales del sector es una tarea fundamental para poder llevar a cabo la implantación de esta arquitectura y obtener rendimiento de la misma. La colaboración por parte de los órganos de gobierno es importante para la puesta en marcha del sistema y su evolución con las líneas de trabajo propuestas anteriormente.

La Agencia Valenciana de Salud ha apostado firmemente por esta arquitectura de I+D y Cloud CEIB I+D se ha definido como plataforma base en la petición de la AVS de ser nodo del proyecto EuroBioImaging en el marco del trabajo con la imagen médica a nivel europeo.

## CAPÍTULO 8. PUBLICACIONES





## PUBLICACIONES EN REVISTAS

- **Salinas, J.M;** de la Iglesia-Vaya, M.; Marti Bonmati, L.; Valenzuela, R.; Cazorla, M. - R & D Cloud CEIB: Management System and Knowledge Extraction for Bioimaging in the Cloud. 1867-5662 - Advances in Intelligent and Soft Computing. 10.1007/978-3-642-28765-7.

## COMUNICACIONES EN CONGRESOS

### INTERNACIONALES

- **Salinas, J. M.;** de la Iglesia-Vaya, M.; Cazorla, M. - R & D Cloud CEIB. 2012 International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology (iCBEB) - Macau, China.
- **Salinas, JM;** de la Iglesia-Vaya, M.;; Marti Bonmati, L.; Cazorla, M. - R & D Cloud CEIB. Management System and Knowledge Extraction for Bioimaging in the cloud. 9th International Symposium on Distributed Computing and Artificial Intelligence 2012 - Salamanca, Spain.
- **Salinas, JM;** de la Iglesia-Vaya, M.;; Marti Bonmati, L.; Cazorla, M. - R & D Cloud CEIB. Management System and Knowledge Extraction for Bioimaging in the cloud. 2012 IEEE 9th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI) - Barcelona, Spain.
- M. de la Iglesia-Vaya, L. Marti-Bonmati, **J. M. Salinas-Serrano**, J. Molina-Mateo, R. Valenzuela - CEIB experience: a R&D services bus in bioimaging oriented to integration of environments with EHR. European Society of Radiology 2012 - Vienna, Austria.
- M. de la Iglesia-Vaya, **José María Salinas**, Rosa Valenzuela, Luis Marti-Bonmati - CEIB: R&D services in bioimaging oriented to integration of environments with EHR on Cloud Computing. III Workshop on Technology for Healthcare and Healthy Lifestyle 2011 - Valencia, Spain.

### NACIONALES

- Maria de La Iglesia, **José María Salinas**, Pedro de La Fuente, Jose Miguel Puig, Rosario Rodriguez, Marisa Correcher, Jose Vilar, Luis Marti Bonmati - Cloud CEIB I+D. Sistema de gestión y extracción de conocimiento de la imagen médica. XVI Congreso nacional de informática de la salud 2013 - Madrid, España.

- **José María Salinas**, María de la Iglesia, Rosario López, Juan Miguel Puig - V Jornada Técnica de la Asociación Valenciana de Informáticos de SANidad (AVISA), 2013 - Alicante, España.
- Brenda Arguelles, Isabel González-Álvarez, **José María Salinas**, María Asunción Pastor, Luis Arrabal, Ildfonso Hernández, Blanca Lumbreras - Tendencia temporal del uso de pruebas de imagen y factores asociados, 2007-2012. Congreso Iberoamericano de epidemiología y salud pública, 2013 - Granada, España.

#### PROYECTOS DE I+D

- José María Salinas, Miguel Angel Cazorla, Santiago Mola, Ángel Pérez - Creación de un banco de imágenes para la investigación biomédica. Proyecto de transferencia de tecnología entre la Universidad de Alicante y la Asociación para la Promoción de la Docencia e Investigación Vega Baja - Universidad de Alicante. 2012-2013.

#### ACTIVIDAD DOCENTE

- Conferencia “La imagen médica dentro del sistema de información de la Agencia Valenciana de Salud”. Máster de Ingeniería en Informática de la Universidad de Alicante. Febrero 2013.
- Curso de postproceso de imagen médica aplicada a la neuroimagen. Hospital Universitario San Juan de Alicante, Marzo 2013.

## CAPÍTULO 9. BIBLIOGRAFÍA







A continuación se referencian todas las publicaciones y recursos consultados para la realización de esta tesis. Las referencias siguen el formato estándar APA.

- Akil H., Martone M.E., Van Essen D.C. (2011). Challenges and opportunities in mining neuroscience data. *Science* 2011, 331:708-712.
- Amanullah, A., Justen, P., Davies, A., Paul, G. C., Nienow, A. W., & Thomas, C. R. (2012). Osirix imaging software: Advanced open-source pacs workstation dicom viewer.
- Avrin, D. (2008). Hipaa privacy and dicom anonymization for research. *Academic radiology*, 15(3), 273-273.
- Barberis L.S. (2009). Aplicación de un sistema automático de procesamiento de imágenes médicas basado en estándares. Tesis Doctoral. CNEA Argentina.
- Barkhof, F. (2012). Making better use of our brain MRI research data. *European radiology*, 22(7), 1395-1396.
- Biswal, B.B., Mennes M., Zuo X.N., et al. (2010). Toward discovery science of human brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107: 4734–4739
- Bosc, M., Heitz, F., Armpach, J. P., Namer, I., Gounot, D., & Rumbach, L. (2003). Automatic change detection in multimodal serial MRI: application to multiple sclerosis lesion evolution. *NeuroImage*, 20(2), 643-656.
- Calabrese, M., Atzori, M., Bernardi, V., Morra, A., & Perini, P. (2007). Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. *Journal of neurology*, 254(9), 1212-1220.
- Calabrese, M., Battaglini, M., Giorgio, A., Atzori, M., Bernardi, V., Mattisi, I., ... & De Stefano, N. (2010). Imaging distribution and frequency of cortical lesions in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 75(14), 1234-1240.
- Carone, D. A., Benedict, R. H. B., Dwyer, M. G., Cookfair, D. L., Srinivasaraghavan, B., Tjoa, C. W., & Zivadinov, R. (2006). Semi-automatic brain region extraction (SABRE) reveals superior cortical and deep gray matter atrophy in MS. *Neuroimage*, 29(2), 505-514.
- Casanova, B., Bungal, M., Coret, F., La Fe, H. U., de Neurologia, S., & Campanar, A. (1999). Revisión crítica de la patogenia actual de la esclerosis múltiple y futuras direcciones posibles. *Rev. Neurol*, 28(9), 909-915.

- Chard, D. T., Griffin, C. M., Parker, G. J. M., Kapoor, R., Thompson, A. J., & Miller, D. H. (2002). Brain atrophy in clinically early relapsing–remitting multiple sclerosis. *Brain*, 125(2), 327-337.
- Cline, H. E., Lorensen, W. E., Kikinis, R., & Jolesz, F. (1990). Three-dimensional segmentation of MR images of the head using probability and connectivity. *Journal of computer assisted tomography*, 14(6), 1037-1045.
- Dalton, C. M., Brex, P. A., Jenkins, R., Fox, N. C., Miszkiel, K. A., Crum, W. R., ... & Miller, D. H. (2002). Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(2), 141-147.
- De Stefano, N., Matthews, P. M., Filippi, M., Agosta, F., De Luca, M., Bartolozzi, M. L., ... & Smith, S. M. (2003). Evidence of early cortical atrophy in MS: Relevance to white matter changes and disability. *Neurology*, 60(7), 1157-1162.
- Dickie D., Job D., Poole I., Ahearn T., Staff R., Murray A., Wardlaw J. (2012). Do brain image databanks support understanding of normal ageing brain structure? A systematic review. *Eur Radiol*. doi:10.1007/s00330-012-2392-7
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K., & Zilles, K. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, 25(4), 1325-1335.
- Escobar P., (2012). Infraestructura computacional para el análisis de datos de secuenciación genómica. Máster de computación paralela y distribuida. Universidad Politécnica de Valencia.
- Fazekas, F., Barkhof, F., Filippi, M., Grossman, R. I., Li, D. K. B., McDonald, W. I., ... & Miller, D. H. (1999). The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*, 53(3), 448-448.
- Fernández, Ó., Arroyo-González, R., Rodríguez-Antigüedad, A., García-Merino, J. A., Comabella, M., Villar, L. M., ... & Montalban, X. (2013). Biomarcadores en esclerosis múltiple.
- Fernández, Ó., Fernández, V. E., & Guerrero, M. (2003). *Esclerosis múltiple*. McGraw Hill.

- Filippi, M., Baratti, C., Yousry, T., Horsfield, M. A., Mammi, S., Becker, C., ... & Comi, G. (1996). Quantitative assessment of MRI lesion load in multiple sclerosis A comparison of conventional spin-echo with fast fluidattenuated inversion recovery. *Brain*, 119(4), 1349-1355.
- Filippi, M., Bozzali, M., Rovaris, M., Gonen, O., Kesavadas, C., Ghezzi, A., ... & Falini, A. (2003). Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain*, 126(2), 433-437.
- Filippi, M., Dousset, V., McFarland, H. F., Miller, D. H., & Grossman, R. I. (2002). Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: consensus report of the White Matter Study Group. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 15(5), 499-504.
- Fischl B. (2012). Freesurfer
- Fisniku, L. K., Chard, D. T., Jackson, J. S., Anderson, V. M., Altmann, D. R., Miszkiel, K. A., ... & Miller, D. H. (2008). Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 64(3), 247-254.
- Foster, I., Zhao, Y., Raicu, I., & Lu, S. (2008, November). Cloud computing and grid computing 360-degree compared. In *Grid Computing Environments Workshop, 2008. GCE'08* (pp. 1-10). Ieee.
- Fox, N. C., Jenkins, R., Leary, S. M., Stevenson, V. L., Losseff, N. A., Crum, W. R., ... & Thompson, A. J. (2000). Progressive cerebral atrophy in MS A serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology*, 54(4), 807-812.
- Fuentes D. (2012). Análisis y diseño de la aplicación Orión-Ris. Castro Bleda, MJ. dir. 58 p.
- Gentili, A., Chung, C. B., & Hughes, T. (2007). Use of the MIRC DICOM Service for Clinical Trials to Automatically Create Teaching File Cases from PACS1. *Radiographics*, 27(1), 269-275.
- Giorgio, A., Battaglini, M., Rocca, M. A., De Leucio, A., Absinta, M., van Schijndel, R., Rovira, A., Barkhof, F. (2013). Location of brain lesions predicts conversion of clinically isolated syndromes to multiple sclerosis. *Neurology*, 80(3), 234-241.
- Gómez G., López J., Valenzuela R. (2011). Sistema de Información Sanitario de la Agencia Valenciana de Salud. *Revista I+S de la Sociedad Española de Informática de la Salud*. Febrero 2011.

- González-Vélez, H., Mier M., Julià-Sapè M., García-Gómez T.N., Robles J.M., Peet A., Arus C., Celda B., Huffel S.V., Lewis P., Dupplaw D., Dasmahapatra, S. (2009). HealthAgents: Distributed Multi-Agent Brain Tumor Diagnosis and Prognosis. *Journal of Applied Intelligence*, 30, (3), 191-202.
- Guttmann, C. R., Jolesz, F. A., Kikinis, R., Killiany, R. J., Moss, M. B., Sandor, T., & Albert, M. S. (1998). White matter changes with normal aging. *Neurology*, 50(4), 972-978.
- Hadley, M., Sandoz P., (2009). JSR-311 - JAX-RS: Java API for RESTful WebServices (version 1.1)
- Hashemi, R. H., Bradley, W. G., Chen, D. Y., Jordan, J. E., Queralt, J. A., Cheng, A. E., & Henrie, J. N. (1995). Suspected multiple sclerosis: MR imaging with a thin-section fast FLAIR pulse sequence. *Radiology*, 196(2), 505-510.
- Held, K., Kops, E. R., Krause, B. J., Wells III, W. M., Kikinis, R., & Muller-Gartner, H. W. (1997). Markov random field segmentation of brain MR images. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 16(6), 878-886.
- High-Performance Genomics project (2013). Computational Biology Lab at Institute for Computational Medicine. Centro de Investigación Príncipe Felipe. <http://www.opencb.org/projects/hpg/doku.php?id=start>
- Jaccard, P. (1901). Étude comparative de la distribution florale dans une portion des Alpes et des Jura. *Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles*, 37, 547-579.
- Jenkinson M., Beckmann F., Behrens T., Woolrich M., Smith S. (2012). FSL
- Jenkinson, M., & Smith, S. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical image analysis*, 5(2), 143-156.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17(2), 825-841.
- Julià-Sapè, M., Lurgi M, et al. (2012). SapeStrategies for annotation and curation of translational databases: the eTUMOUR project.
- Kamber, M., Shinghal, R., Collins, D. L., Francis, G. S., & Evans, A. C. (1995). Model-based 3-D segmentation of multiple sclerosis lesions in magnetic resonance brain images. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 14(3), 442-453.

- Kaufmann M. (2011). *Datamining: Practical Machine Learning Tools and Technique* (ISBN: 978-0-12-374856-0)
- Keppler et al. - EURO-BIOIMAGING. Vision Paper 2011.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1444.
- Liu C, Edwards S, Gong Q, Roberts N, Blumhardt LD. (1999). Three dimensional MRI estimates of brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 323–30.
- MacKenzie-Graham A.J., Arash P., Dinov I., Van Horn J.D., Toga A.W. . (2008). *Neuroimaging Data Provenance Using the LONI Pipeline Workflow Environment*.
- Malone I.B., Cash D., Ridgway G.R., Macmanus D.G., Ourselin S., Fox N.C., Schott J.M. (2012). Public release of a multiple time point Alzheimer's MR imaging dataset. *Neuroimage*. 2012 Dec 28;70C:33-36 doi:10.1016/j.neuroimage.2012.12.044.
- Manjón J.V. (2006). *Segmentación robusta de imágenes de RM cerebral*. Tesis Doctoral. UPV.
- Manjón J.V., Egea I., de la Iglesia M., Martí-Bonmatí L, Robles M. Segmentación automática del cerebro: un nuevo enfoque en imágenes de RM potenciadas en T1. XXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología. *Radiología* 2002; 44:240.
- Manjón J.V., Martí-Bonmatí L., Robles M., Celda B. (2012). *Postproceso en Imagen Médica: morfología, funcional y molecular*.
- Marcus D.S., Olsen T., Ramaratnam M., Buckner R. L. (2006). "XNAT: a software framework for managing neuroimaging laboratory data," *Proceedings of the 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping Held in Florence*, ed Corbetta M., editor. , (Italy: ), June 11–15.
- Marcus D.S., Olsen T.R., Ramaratnam M., Buckner R.L. (2007). The extensible neuroimaging archive toolkit: an informatics platform for managing, exploring, and sharing neuroimaging data. *Neuroinformatics* 5, 11–34.
- Marcus, D. S., Wang, T. H., Parker, J., Csernansky, J. G., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2007). Open Access Series of Imaging Studies (OASIS): cross-sectional MRI data in young, middle aged, nondemented, and demented older adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(9), 1498-1507.

- Martí Bonmatí L., et al. (2011). Biomarcadores de imagen, imagen cuantitativa y bioingeniería. Radiología. 2011. doi:10.1016/j.rx.2010.12.013.
- Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Rawles, J. M., & Pfefferbaum, A. (1993). Correction for head size in brain-imaging measurements. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 50(2), 121-139.
- Matlab (2012). MATLAB versión R2012a. <http://www.mathworks.es/index.html>
- Mazziotta, J.C., Toga, A.W., Evans, A.C., Fox, P., Lancaster, J., (1995). A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. *NeuroImage* 2, 89–101. Mazziotta, J.A., Toga, A.W.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., ... & Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 50(1), 121-127.
- Medina R., Bellera J. (2008). Bases del Procesamiento de Imágenes Médicas. Universidad de Los Andes, Facultad de Ingeniería, Grupo de Ingeniería Biomédica de la ULA (GIBULA), Venezuela.
- MetaEmotions Healthcare (2013). Ginkgo CADx - <http://ginkgo-cadx.com/es/>
- Miller, D. H., Barkhof, F., Frank, J. A., Parker, G. J., & Thompson, A. J. (2002). Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain*, 125(8), 1676-1695.
- Molyneux PD, Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Barkhof F, Filippi M, et al. (2000). The effect of interferon beta-1 b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123: 2256–63.
- Nagy, P. (2007). Open source in imaging informatics. *Journal of Digital Imaging*, 20(1), 1-10.
- NEMA (2012). DICOM Strategy Document. <http://medical.nema.org>
- Oliver, S. R., Garí, P. H., Llull, F. T., & Montserrat, P. F. (2006) Proyecto de integración de sistemas de información sanitaria mediante un motor de integración y el estándar HL7. In XXIV Congreso Anual de Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (pp. 257-260).

- Penny W., Friston K., Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., ... & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 69(2), 292-302.
- Proal E., Álvarez-Segura M., de la Iglesia-Vayá M., Martí-Bonmatí L., Castellanos L.X (2011). Actividad funcional cerebral en estado de reposo: redes en conexión.
- Reiner, B. I. (2010). Customization of medical report data. *Journal of Digital Imaging*, 23(4), 363-373.
- Rice, O. K. (1944). On the statistical mechanics of liquids, and the gas of hard elastic spheres. *The Journal of Chemical Physics*, 12, 1.
- Riley C., Azevedo C., Bailey M., Pelletier D. (2012). Clinical Applications of Imaging Disease Burden in Multiple Sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(3):323-333.
- Ripoll M., Sánchez I., Dobón M., De la Iglesia M., Simón J.M. (2003) - Red Arterias: Servicio de acceso remoto. *Sociedad Española de Informática de la Salud*
- Ródenas J., Rieta J.J. . (2006). *Ingeniería biomédica: Imágenes médicas*. ISBN 84-8427-426-8.
- Rodríguez González, D., Carpenter, T., van Hemert, J. I., & Wardlaw, J. (2010). An open source toolkit for medical imaging de-identification. *European radiology*, 20(8), 1896-1904.
- Rojas, J. I., Patrucco, L., Besada, C., Bengolea, L., & Cristiano, E. (2010). Atrofia cerebral en pacientes con síndrome desmielinizante aislado. *Neurología*,25(7), 430-434.
- Rovira Cañellas, A., Alonso Farré, J., & Río Izquierdo, J. (2000). Resonancia magnética en el seguimiento clínico y terapéutico de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*, 30, 980-5.
- Rovira, À., Auger, C., Tintoré, M., Cermeño, J. C. Á., Bravo-Rodríguez, F., Brea, B., ... & Villanúa, J. (2010). Recomendaciones para la utilización e interpretación de la RM en la esclerosis múltiple.
- Rudick, R. A., Fisher, E., Lee, J. C., Simon, J., & Jacobs, L. (1999). Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology*, 53(8), 1698-1698.

- Schumacher, G. A., Beebe, G., Kibler, R. F., Kurland, L. T., Kurtzke, J. F., McDowell, F., ... & Willmon, T. L. (1965). Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 122(1), 552-568.
- Schwartz, Y., Barbot, A., Thyreau, B., Frouin, V., Varoquaux, G., Siram, A., ... & Poline, J. B. (2012). PyXNAT: XNAT in Python. *Frontiers in Neuroinformatics*, 6.
- Sepulcre, J., Goni, J., Masdeu, J. C., Bejarano, B., Velez de Mendizabal, N., Toledo, J. B., & Villoslada, P. (2009). Contribution of white matter lesions to gray matter atrophy in multiple sclerosis: evidence from voxel-based analysis of T1 lesions in the visual pathway. *Archives of neurology*, 66(2), 173.
- Sijbers, J., Den Dekker, A. J., Van Audekerke, J., Verhoye, M., & Van Dyck, D. (1998). Estimation of the noise in magnitude MR images. *Magnetic resonance imaging*, 16(1), 87-90.
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping*, 17(3), 143-155.
- Smith, S. M., De Stefano, N., Jenkinson, M., & Matthews, P. M. (2001). Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *Journal of computer assisted tomography*, 25(3), 466-475.
- Smith, S. M., Zhang, Y., Jenkinson, M., Chen, J., Matthews, P. M., Federico, A., & De Stefano, N. (2002). Brain Atrophy Analysis Using Single-and Multiple-Time-Point Data.
- Sombekke, M. H., Vellinga, M. M., Uitdehaag, B. M. J., Barkhof, F., Polman, C. H., Arteta, D., ... & Vrenken, H. (2011). Genetic correlations of brain lesion distribution in multiple sclerosis: an exploratory study. *American Journal of Neuroradiology*, 32(4), 695-703.
- Sormani, M. P., Rovaris, M., Valsasina, P., Wolinsky, J. S., Comi, G., & Filippi, M. (2004). Measurement error of two different techniques for brain atrophy assessment in multiple sclerosis. *Neurology*, 62(8), 1432-1434.
- Tabelow, K., & Polzehl, J. (2011). Statistical parametric maps for functional MRI experiments in R: The package fmri. *Journal of Statistical Software*, 44(11), 1-21.
- Tchoyoson Lim, C. C., Yang, G. L., Nowinski, W., & Hui, F. (2003). Medical Image Resource Center—making electronic teaching files from PACS. *Journal of Digital Imaging*, 16(4), 331-336.



- Udupa, J. K., & Samarasekera, S. (1996). Fuzzy connectedness and object definition: theory, algorithms, and applications in image segmentation. *Graphical models and image processing*, 58(3), 246-261.
- Valenciana, G. (2006). Conselleria de Sanitat. Informe de Salud, (109).
- Van Leemput, K., Maes, F., Vandermeulen, D., Colchester, A., & Suetens, P. (2001). Automated segmentation of multiple sclerosis lesions by model outlier detection. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 20(8), 677-688.
- Viejo, M. R., Roig, J. M., Pérez, D. M., Martí-Bonmatí, L., García, V. H., & Muñoz, B. C. Imagen médica y molecular, compartición de información, entorno Grid y búsqueda de conocimiento.
- Warnock M.J., Toland C., Evans D., Wallace B., Nagy (2007). P. Benefits of Using the DCM4CHE DICOM Archive. *Journal of Digital Imaging*, vol. 20, 2007:125–129.
- Whitcher B., Schmid V., Thornton A. (2011) - R package version 0.2. <http://cran.csdb.cn>
- Whitcher, B., Schmid, V. J., & Thornton, A. (2011). Working with the DICOM and NIfTI Data Standards in R. *Journal of Statistical Software*, 44(6), 1-28.
- Whitwell, J. L., Crum, W. R., Watt, H. C., & Fox, N. C. (2001). Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 22(8), 1483-1489.
- Wyman B.T., Harvey DJ, Crawford K., Bernstein M.A., Carmichael O., et al. (2012). Standardization of analysis sets for reporting results from ADNI MRI data. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. <http://adni.loni.ucla.edu/about/>
- Yousry, T. A., Filippi, M., Becker, C., Horsfield, M. A., & Voltz, R. (1997). Comparison of MR pulse sequences in the detection of multiple sclerosis lesions. *American journal of neuroradiology*, 18(5), 959-963.
- Zeilinger G. (2009). Open Source Clinical Image and Object Management. <http://www.dcm4che.org/> accessed sept 2009.
- Zhang, Y., Brady, M., & Smith, S. (2001). Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 20(1), 45-57.



## ANEXO 1 - CARTAS DE INTERÉS





A continuación se muestran las cartas de interés más relevantes recibidas para el uso de la arquitectura Cloud CEIB I+D acompañadas a la petición del Centro de Excelencia de Imagen Biomédica de la Agencia Valenciana de Salud de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Valenciana como nodo europeo dentro del proyecto EuroBioimaging (<http://www.eurobioimaging.eu>).

## INTERNACIONALES

- PhD. Daniel Margulies, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences - Leipzig - Germany.
- MD PhD. Emilio Fernández-Egea, Associate Clinical Director & Behavioural and Clinical Neuroscience Institute Senior Research Associate. Department of Psychiatry. University of Cambridge - UK.
- PhD. Maxime Sermesant, INRIA. Asclepios Team. Sophia Antipolis Méditerranée - France.
- Professor Rod Hose, Department of Cardiovascular Science. University of Sheffield - UK.
- PhD. Maarten Mennes, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour. Radboud University Nijmegen - The Netherlands.
- PhD. Matthias Günther. Fraunhofer MEVIS. Institute for Medical Image Computing. Bremen - Germany.
- Johan Montagnat. Researcher of CNRS (French National for Scientific Research). I3S Laboratory - France.
- MD PhD. Regina Beets Tan. Division leader in Maastricht University and Oncology Center. AZM Diagnostic Imaging. Maastricht - The Netherlands.
- MD PhD. Andrea Laghi. Dept. of Radiological Sciences, Oncology and Pathology. Sapienza - Università di Roma. Italy.
- D. Miguel Castelo-Branco. Scientific Coordinator of Instituto Biomédico de Investigação da Luz e Imagem (IBILI). Universidade de Coimbra. Portugal.
- PhD. Dagmar Krefting. University of Applied Sciences in Berlin. Germany.
- PhD. G.P. Krestin. Head of Radiology Department of Erasmus MC. Rotterdam – The Netherlands.

- MD PhD. Hans-Ulrich Kauczor. Chairman of Radiology and Medical Director of Dept. Diagnostic and Interventional Radiology in University of Heidelberg- Germany.
- Tristan Glatard. Researcher at CREATIS CNRS UMR 5220. Lyon – France.



MPI for Human Cognitive and Brain Sciences • PO BOX 50 03 55 • 04303 Leipzig, Germany

Euro-BioImaging  
European Molecular Biology Laboratory  
MeyerhofstraSe 1  
69117 Heidelberg  
Germany

Leipzig, 10 April 2013

**Letter-of-Intent  
Future User of Euro-BioImaging Node**

To Whom It May Concern:

I would like to offer my full support to the Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/ *Valencia Healthcare Agency, Conselleria de Sanidad in Valencia, Spain*, to become a Euro-BioImaging Node. The services it would offer to the neuroimaging community, and more specifically my research interests in large-scale investigation of human brain connectivity, would provide a much needed databasing and processing resource.

If the Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency were to be upgraded, my research group, Neuroanatomy & Connectivity, would have full intention of applying for the purpose of addressing relationships between large-scale datasets of phenotypic information and brain connectivity. To be adequately powered, such studies requires thousands of datasets. This Euro-BioImaging Node would have the potential to collate such data across sites, and also provide the analytic infrastructure necessary for this order of high-throughput processing.

If I could provide any additional information, please do not hesitate to contact me.

Yours sincerely,

  
Daniel Margulies, Ph.D.

Dr Daniel S. Margulies  
Group Leader

Stephanstrasse 1A  
04103 Leipzig, Germany

Tel. +49 (0) 341 9940-2612  
Fax +49 (0) 341 9940-2221

[margulies@cbs.mpg.de](mailto:margulies@cbs.mpg.de)  
[www.cbs.mpg.de/~margulies](http://www.cbs.mpg.de/~margulies)



MAX-PLANCK-GESellschaft

To  
Euro-BioImaging  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstraße 1  
69117 Heidelberg  
Germany



**Department of Psychiatry**

Brain and Mind Sciences

3<sup>rd</sup> April 2013

Dear Maria de la Iglesia

I'm truly delighted that you put this application through for the Euro-bioimaging. I believe you and your team are in an excellent position to lead this project and become a Euro-bioimaging node submitted by Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB), *Valencia Healthcare Agency, Conselleria de Sanidad in Valencia, Spain.*

Take for granted that, should you be awarded, we will be using your expertise and resources. We are now starting a few neuroimaging project and your help in modelling the results will be greatly appreciated.

Please, do not hesitate contacting me in you need further information.

Sincerely yours,

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'E' followed by a horizontal line and a small flourish.

Emilio Fernandez-Egea MD PhD  
Associate Clinical Director | Behavioural and Clinical Neuroscience Institute  
Senior Research Associate | Department of Psychiatry | University of Cambridge  
Consultant Psychiatrist | Cambridgeshire and Peterborough NHS Foundation Trust

Herchel Smith Building for Brain and Mind Sciences  
Forvie Site Robinson Way  
Cambridge Biomedical Campus  
CB2 0SZ UK  
Telephone: 44(0)1223 336961  
Fax: 44(0)1223 336968





To: Euro-Biolmaging  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstraße 1  
69117 Heidelberg  
Germany

[CARDIO-ARRYTHMIAS]  
[01/04/2013]

**Letter of Support**

Dear Sir/Madam,

This letter confirms my full support to the Expression of Interest of the Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/*Valencia Healthcare Agency, Conselleria de Sanidad in Valencia, Spain*, to become a Euro-Biolmaging Node. As a member of Euro-Biolmaging, Inria is highly interested in further developing the cardiac activities of the consortium, and such partner would be of great value for this goal.

I definitely express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future. If Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/*Valencia Healthcare Agency* is upgraded and can provide open access to Euro-Biolmaging users, Inria intends to apply with our research projects on machine-learning and biophysical modelling because access to such a large database would be of tremendous help in improving and validating such approaches.

Would you need any additional information, please do not hesitate to contact me.

Sincerely yours,

Maxime Sermesant, PhD

Research Scientist  
Inria - Asclepios Team  
+33 (0)4 92 38 78 11  
[maxime.sermesant@inria.fr](mailto:maxime.sermesant@inria.fr)  
<http://team.inria.fr/asclepios/team/maxime-sermesant>

**RESEARCH CENTRE  
SOPHIA ANTIPOLIS - MÉDITERRANÉE**  
2004 route des Lucioles - BP 93  
06902 Sophia Antipolis Cedex France  
Phone: +33 (0)4 92 38 77 77  
Fax: +33 (0)4 92 38 77 65

[www.inria.fr](http://www.inria.fr)



Department  
Of  
Cardiovascular  
Science.

Euro-Biolmaging  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerohofstraße 1  
69117 Heidelberg  
Germany

Faculty of Medicine Dentistry & Health  
Professor AP Weetman - *Pro-Vice-Chancellor*

Professor Rod Hose  
Department of Cardiovascular Science  
Medical School  
Beech Hill Road  
Sheffield  
S10 2RX

**Telephone:** +44 (0) 114 271 3147

**Fax:** +44 (0) 114 271 1863

**Email:** [d.r.hose@sheffield.ac.uk](mailto:d.r.hose@sheffield.ac.uk)

[www.sheffield.ac.uk/cardiovascularscience](http://www.sheffield.ac.uk/cardiovascularscience)

8<sup>th</sup> April 2013

Our Reference:

**Letter of Intent**  
**Future User of Euro-Biolmaging Node**

Dear Sir/Madam,

Regarding the Expression of Interest to become a Euro-Biolmaging Node submitted by Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency, Consellería de Sanidad in Valencia, Spain, I, Rod Hose, Scientific Coordinator of VPH-Share, University of Sheffield, express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future.

If Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency is upgraded and can provide open access to Euro-Biolmaging users VPH-Share intends to apply on behalf of the VPH research projects that it supports and the VPH community in general to access this facility because VPH-Share (Virtual Physiological Human: Sharing for Healthcare – A Research Environment) is a FP7 Integrated Project that provides a cloud infrastructure for the sharing data and tools to support the development and operation of scientific workflows of human organ systems and diseases. As such, one of VPH-Share's objectives is to facilitate the sharing of data, or information about data through its semantic metadata, to the VPH community of researchers. Developing links with the Valencia Healthcare Agency as a Euro-Biolmaging node, will enhance the availability of data and its discovery for the VPH-Share community.

A brief outline of the intended research project(s) that would be enabled by this Euro-Biolmaging Node is attached.

Yours sincerely

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'R. Hose'.

**Professor Rod Hose**  
**Professor of Computational Biomechanics**

2011  
**THE AWARDS**  
AWARD WINNER  
UNIVERSITY OF THE YEAR

**Donders Institute**  
for Brain, Cognition and Behaviour



Centre for  
Cognitive Neuroimaging

Kapittelweg 29  
6525 EN Nijmegen  
P.O. Box 9101  
6500 HB Nijmegen  
The Netherlands

Telephone (+31) (0)24 3610750  
Fax (+31) (0)24 3610989

[www.ru.nl/donders](http://www.ru.nl/donders)

To  
Euro-BioImaging  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstraße 1  
69117 Heidelberg  
Germany

Date 08/04/2013

Subject

**Letter of Intent**  
**Future User of Euro-BioImaging Node**

Dear Madam, Sir,

With this letter I want to express my full support for the interest of the Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/*Valencia Healthcare Agency, Conselleria de Sanidad in Valencia, Spain*, to become a Euro-BioImaging Node. I also express my interest in accessing the services offered by CEIB/*Valencia Healthcare Agency* in the future.

As a supporter of open access datasharing initiatives within the neuroimaging community, I fully endorse the candidacy of the CEIB/*Valencia Healthcare Agency* to become a Euro-BioImaging Node. Importantly, members of this future Node have already shown their capacity and willingness to provide high-quality data for open access datasharing initiatives by providing resting state fMRI data through the International Neuroimaging Datasharing Initiative (see [http://feon\\_1000.projects.nitrc.org](http://feon_1000.projects.nitrc.org) and [http://feon\\_1000.projects.nitrc.org/indi/pro/Quiron-Valencia.html](http://feon_1000.projects.nitrc.org/indi/pro/Quiron-Valencia.html)).

When the data of this node would become available we could readily use them as out-of-sample validation data for currently being developed algorithms aimed at augmenting the (child) psychiatric diagnostic process. For these algorithms to succeed high quality structural and functional MRI data of the brain are needed in large quantities.

Yours sincerely,

Maarten Mennes, Ph.D.  
Post-doctoral Researcher  
Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour  
Nijmegen  
The Netherlands

**Radboud University Nijmegen**





Fraunhofer MEVIS Universitätsallee 29 28359 Bremen

Euro-BioImaging  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerohofstraße 1  
69117 Heidelberg  
Germany

Address

**Fraunhofer MEVIS**  
Universitätsallee 29  
28359 Bremen  
Germany

Phone +49 421 218-59112  
Fax +49 421 218-59277  
www.mevis.fraunhofer.de

Prof. Dr. Matthias Günther  
Direct Dial +49 421 218-59006  
Fax +49 421 218-98-59006  
Matthias.Guenther@mevis.fraunhofer.de

Bremen, March 7th, 2013

**Letter of Intent**  
**Future User of Euro-BioImaging Node**

Dear Sir/Madam,

Regarding the Expression of Interest to become a Euro-BioImaging Node submitted by the Excellence Centre of Biomedical Imaging in the Valencia region I, Matthias Günther, head of MR-Physics at Fraunhofer MEVIS and Professor for MR-Physics at University Bremen, express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future.

If the Excellence Centre of Biomedical Imaging is upgraded and can provide open access to Euro-BioImaging users Matthias Günther (Fraunhofer MEVIS, Bremen; University Bremen) intends to apply with the described research project to access this facility because of the unique opportunity to assess an unique treasure of data currently not available from other sources. We develop automated quality assurance tools, which we want to validate using this data.

A brief outline of the intended research project(s) that would be enabled by this Euro-BioImaging Node is attached.

Fraunhofer MEVIS  
INSTITUTE FOR MEDICAL IMAGE COMPUTING  
Institute Director  
Prof. Dr. rer. nat. Heinz-Otto Potlgen  
Deputy Institute Director  
Prof. Dr.-Ing. Hans Hahn  
Head of Administration  
Thomas Forstmann

Executive Board of the Fraunhofer-Gesellschaft

Univ.-Prof. Dr.-Ing. habil. Prof. e.h. mult. Dr. h.c. mult.  
Hans-Joerg Bullinger, President  
Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Buller  
Dr. rer. pol. Alfred Gossner  
Fraunhofer-Gesellschaft zur Foerderung  
der angewandten Forschung e.V., Muenchen

Cheques and transfers payable to

Deutsche Bank, Muenchen  
Account 752193300 BLZ 700 700 10  
IBAN DE66 7007 0010 0752 1933 00,  
BIC (SWIFT-Code) DEUTDE33  
V.A.T.Ident No DE129515665  
Tax Number 143/215/20392



To: Euro-Biolmaging  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstraße 1  
69117 Heidelberg  
Germany

Johan Montagnat  
*Researcher*  
CNRS (French National Center for Scientific Research), I3S laboratory  
2000 route des Lucioles  
F-06903 Sophia Antipolis  
France  
email : [johan@i3s.unice.fr](mailto:johan@i3s.unice.fr)  
tél : +33 492 96 51 03

Sophia Antipolis, April 12, 2013

Letter of Intent  
Future User of Euro-Biolmaging Node

Dear Sir/Madam,

Regarding the Expression of Interest to become a Euro-Biolmaging Node submitted by CEIB in Valencia, Spain, I, Johan Montagnat, from the French National Centre of Scientific Research, hereby express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future.

If CEIB is upgraded and can provide open access to Euro-Biolmaging users from CNRS intends to apply with the described research project to access the medical image biobank collected in the Valencia region in Spain.

Indeed, CNRS is currently involved in the federation of multiple medical image repositories at a large scale, especially neuroinformatics data for studying neurodegenerative diseases. A brief outline of the intended research project that would be enabled by this Euro-Biolmaging Node is attached.

Yours sincerely,

Johan Montagnat  
CNRS Researcher

academisch ziekenhuis  
Maastricht

P. Debyelaan 25  
P.O. Box 5800  
6202 AZ Maastricht  
The Netherlands

telephone +31 43 387 65 43  
telefax +31 43 387 69 09



---

To: Euro-Biolmaging  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstrasse 1  
69117 Heidelberg  
Germany

your ref.  
our ref. RBT/eb  
phone 76910  
date 10 april 2013

### Letter of Support

Dear Sir/Madam,

This letter is to express my full support to the Expression of Interest of the Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/*Valencia Healthcare Agency, Consellería de Sanidad in Valencia, Spain*, to become a Euro-Biolmaging Node. If Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/*Valencia Healthcare Agency* is upgraded and can provide open access to Euro-Biolmaging users - as a leader of the Oncologic Imaging Research Program at the University of Maastricht and division leader of Oncologic Imaging at the Maastricht University Medical and Oncology Center - I am highly interested to apply with our Cancer Imaging Research Program in biomarker and quantitative imaging technology and have access to such a large database, because this would give opportunities for us to large patient scale validation studies. This will not only be relevant for optimization and standardization of validated new imaging technology, but also essential and crucial for understanding how these biomarkers can be used in predictive models for cancer treatment response.

If you need further information, please do not hesitate to contact me.

Yours sincerely,

  
Regina Beets-Tan

Prof. dr. R. Beets-Tan, MD, PhD  
Division Leader  
Maastricht University Medical and Oncology Center  
Program leader Cancer Imaging Research University Maastricht

---

e-mail: [r.beets.tan@mumc.nl](mailto:r.beets.tan@mumc.nl)  
tel. secretary: 00 31 43 387 6910

DIPARTIMENTO DI SCIENZE  
RADIOLOGICHE ONCOLOGICHE  
E ANATOMO PATOLOGICHE



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**To**  
**Euro-Biolmaging**  
**European Molecular Biology Laboratory**  
**Meyerhofstraße 1**  
**69117 Heidelberg**  
**Germany**

Prof. Andrea Laghi  
Dept. of Radiological Sciences, Oncology and Pathology  
Sapienza - Università di Roma, sede di Latina

*April 18, 2013*

**Letter of Intent**  
**Future User of Euro-Biolmaging Node**

Dear Sir/Madam,

Regarding the Expression of Interest to become a Euro-Biolmaging Node submitted by Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency, Consellería de Sanidad in Valencia, Spain, I, Prof. Andrea Laghi, Associate Professor of Radiology of Sapienza - Università di Roma and Director of the Institute of Radiology at ICOT Hospital in Latina, Italy, express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future.

If Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency, Consellería de Sanidad in Valencia, Spain is upgraded and can provide open access to Euro-Biolmaging users, Prof. Andrea Laghi, Associate Professor of Radiology of Sapienza - Università di Roma intends to apply with research project on "MR Imaging biomarkers in Oncology" to access this facility because a large database of oncologic Patients scanned with state-of-the-art technologies and follow-up will be necessary to validate different biomarkers.

Further information about the intended research project that would be enabled by this Euro-Biolmaging Node will be provided at your request.

Yours sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Laghi'.

Prof. Andrea Laghi, MD



Instituto Biomédico de Investigação da Luz e Imagem  
Instituto Multidisciplinar de Investigação da Faculdade de Medicina  
da Universidade de Coimbra

To  
Euro-Biolmaging  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstraße 1  
69117 Heidelberg  
Germany

Miguel Castelo-Branco  
Scientific Coordinator of IBILI  
Azinhaga Santa Comba, Celas  
3000-548 Coimbra  
Portugal

April 23<sup>rd</sup>, 2013

**Letter of Intent**  
**Future User of Euro-Biolmaging Node**

Dear Sir/Madam,

Regarding the Expression of Interest to become a Euro-Biolmaging Node submitted by (CEIB)/*Valencia Healthcare Agency* express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future.

If (CEIB)/*Valencia Healthcare Agency* is upgraded and can provide open access to Euro-Biolmaging users Miguel Castelo-Branco intends to apply to access this facility because I definitely express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future. If Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/*Valencia Healthcare Agency* is upgraded and can provide open access to Euro-Biolmaging users, IBILI intends to apply with our research projects on sharing of machine-learning and data mining tools because access to such sorts of tools and databases would be of tremendous help in improving and validating such approaches.

A brief outline of the intended research project(s) that would be enabled by this Euro-Biolmaging Node is attached.

Yours sincerely,

Coimbra, April 23<sup>rd</sup>, 2013

A handwritten signature in black ink that reads 'Miguel Castelo Branco'.

Miguel Castelo-Branco, MD, PhD  
Scientific Coordinator of IBILI  
[mcbranco@fmed.uc.pt](mailto:mcbranco@fmed.uc.pt)



HTW · Prof. Dr. Dagmar Krefting · 10313 Berlin (Postanschrift)

Euro-Bioluming  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstraße 1  
69117 Heidelberg  
Germany



Berlin, 19.4.2013

**Letter of Intent  
Future User of Euro-Bioluming Node**

Dear Sir/Madam,

Regarding the Expression of Interest to become a Euro-Bioluming Node submitted by the Excellence Centre of Biomedical Imaging (CEIB)

in Valencia, Spain, I, Dagmar Krefting, University of Applied Science s Berlin, express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future.

If the CEIB is upgraded and can provide open access to Euro-Bioluming users, me and my group intend to apply with the described research project to access this facility because the collection of medical images from different locations is of very high interest for the success of our research.

In cooperation with the Charité, the university clinics from Berlin, we facilitate and develop medical image processing methods for clinical studies, diagnosis and therapy. A crucial point for medical image processing is the robustness of the algorithms on images taken from different subjects as well as resulting from different devices. Therefore quality assessment of both medical images and medical image processing methods gains importance.

The large collection of a wide variety of images is in general very difficult to be found. Using the data from the Euro-Bioluming Node provided by CEIB would enable new studies on reliability and robustness of such algorithms, in particular, as the CEIB not only provides data but also compute and storage resources. Being able to use the CEIB resources as a reference for existing and upcoming medical imaging algorithms would be of invaluable benefit for increasing the quality of image-based analysis methods.

A brief outline of the intended research project(s) that would be enabled by this Euro-Bioluming Node is attached.

Yours sincerely,



(Prof. Dr. Dagmar Krefting)

**Prof. Dr.  
Dagmar Krefting**  
Studienfachberatung  
BAföG-Beauftragte

**Fachbereich 4**  
Wirtschaftswissenschaften II  
Informatik und Wirtschaft

Wilhelminenhofstr. 75A  
12459 Berlin  
Gebäude C, Raum 648

Telefon +49 30 5019-3379  
Telefax +49 30 5019-48-3379

krefting@htw-berlin.de  
<http://fiw.htw-berlin.de>

Zentrale:  
Telefon +49 30 5019-0  
Telefax +49 30 509 01 34

Verkehrsverbindungen:  
Tram 27, 63, 67  
Rathenaustraße/HTW

Seite 1/1



Radiology

Euro-Biolmaging  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstraße 1  
69117 Heidelberg  
Germany

Direct dial +31 (0) 10 70 35987  
Fax number +31 (0) 10 70 34033  
Internal postal address Hs-218  
E-mail g.p.krestin@erasmusmc.nl  
Our reference APF201337  
Date April 22, 2013

**Concerning** Letter of intent – Future user of Euro-Biolmaging Node

**Postal address**  
P.O. box 2040  
3000 CA Rotterdam, NL

Dear Sir, Madam,

**Street address**  
's Gravendijkwal 230  
3015 CE Rotterdam, NL

Regarding the Expression of Interest to become a Euro-Biolmaging Node submitted by Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency, Consellería de Sanidad in Valencia, Spain, I, Gabriel P. Krestin M.D. PhD, Chairman of the Department of Radiology of the Erasmus Medical Center in Rotterdam, express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future.

Car Park  
Westzeedijk 361  
3015 AA Rotterdam

If Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency is upgraded and can provide open access to Euro-Biolmaging users, Erasmus Medical Center intends to apply for access to this facility because the information in the Imaging Bank would be very useful for several of our research projects. The focus on Population Imaging is particularly of interest to us.

If you need any additional information, please do not hesitate to contact me.

Sincerely,

Prof. Dr. G.P. Krestin  
Head of Radiology Department of Erasmus MC



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Universitätsklinikum Heidelberg - Abt. Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Im Neuenheimer Feld 110 - 69120 Heidelberg

To  
Euro-Bioluming  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstraße 1  
69117 Heidelberg  
Germany

**DIR** Diagnostic  
Interventional  
Radiology

Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor  
Chairman of Radiology  
Medical Director  
Dept. Diagnostic and Interventional  
Radiology  
University of Heidelberg

Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor  
Chairman of Radiology  
Medical Director  
Dept. Diagnostic and Interventional Radiology  
University of Heidelberg

23. April 2013/MGT

**Letter of Intent  
Future User of Euro-Bioluming Node**

Dear Sir/Madam,

Regarding the Expression of Interest to become a Euro-Bioluming Node submitted by the Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency, Consellería de Sanidad in Valencia, Spain, I, Prof. Hans-Ulrich Kauczor, Chair of Radiology, University of Heidelberg, Germany, express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future.

If the node Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency is implemented, upgraded and can provide open access to Euro-Bioluming users, Prof. Kauczor intends to apply with the described research project to access this facility because of the outstanding expertise in medical imaging and the expectedly excellent support of the involved node applicants.

A brief outline of the intended research project that would be enabled by this Euro-Bioluming Node is attached.

Yours sincerely,

Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor

Secretary  
Maria Gaetana Tarallo  
Im Neuenheimer Feld 110  
69120 Heidelberg  
Tel +49 6 221 56-6410/11  
Fax +49 6 221 56-5730

hu.kauczor@med.uni-heidelberg.de

www.klinikum.uni-heidelberg.de/radiodiagnostik

To  
Euro-Biolmaging  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstraße 1  
69117 Heidelberg  
Germany



Tristan Glatard  
CREATIS, INSA, Bâtiment Blaise Pascal  
7 avenue Jean Capelle  
69621 Villeurbanne cedex  
FRANCE

15 April 2013

**Letter of Intent  
Future User of Euro-Biolmaging Node**

Dear Sir/Madam,

Regarding the Expression of Interest to become a Euro-Biolmaging Node submitted by the Excellence Centre of Biomedical Imaging - CEIB in Valencia, Spain, I Tristan Glatard, researcher at CREATIS CNRS UMR 5220 in Lyon, France, and coordinator of the Life-Science Grid Community<sup>1</sup> express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future.

If CEIB is upgraded and can provide open access to Euro-Biolmaging users, the Life-Science Grid Community intends to apply with the described research project to access this facility. The Life-Science Grid Community is a federation of virtual organizations (VO) enabling users of more than 50 countries to access computing and storage resources for their research. The biomed VO, in particular, is an international initiative providing access to more than 100 computing sites of the European Grid Infrastructure. About 1500 CPU years are consumed each year by a few hundreds of researchers in bioinformatics, medical imaging, and drug discovery. Based on the EGI infrastructure, the Life-Science Grid Community provides the monitoring and application-level services required by its users to access a world-class computing infrastructure with a minimal technical investment. Although a few clusters are contributed by Life-Science groups, computing resources remain mostly scavenged from idle resource pools belonging to other communities, mainly high-energy physics. To ensure its sustainability, LSGC has to develop collaborations with resource providers willing to support specifically Life-Science communities. Accessing resources provided by the CEIB would therefore be of high interest in this perspective.

A brief outline of the intended project that would be enabled by this Euro-Biolmaging Node is attached.

Yours sincerely,

April 15<sup>th</sup> 2013

## NACIONALES

- Dr. Bart Bijmens, ICREA Research Professor. Departamento de tecnologías de la información y de las comunicaciones. Universidad Pompeu Fabra de Barcelona.
- Monserrat Robles Viejo, Director del Instituto ITACA. Grupo de Informática Biomédica, Universidad Politécnica de Valencia.
- Vicente Felipo, Director del laboratorio de neurobiología. Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia.
- Prof. Rafael Carmena. Director general del Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Valencia.
- Eduardo Fraile Moreno. Director técnico de la Unidad Central de Radiodiagnóstico de la Comunidad de Madrid.
- PhD. Lluís Donoso. Director del Departamento de Imagen del Centro de Diagnóstico por la Imagen del Hospital Clínico de Barcelona.
- MD Àlex Rovira. Director de la Unidad de RM y Centro de Análisis RM del Departamento de Radiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.
- Angel Alberich Bayarri, Coordinador del departamento de ingeniería biomédica del grupo de hospitales Quirón. Valencia.

To  
**Euro-Biolmaging**  
**European Molecular Biology Laboratory**  
**Meyerhofstraße 1**  
**69117 Heidelberg**  
**Germany**

April 4, 2013

**Subject: Letter of Intent - Future User of Euro-Biolmaging Node**

Dear Sir/Madam,

Regarding the Expression of Interest to become a Euro-Biolmaging Node submitted by Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency, Conselleria de Sanidad in Valencia, Spain, I, Bart Bijmens, ICREA Research Professor at *Physense*, a research group at the *Departament de Tecnologies de la Informació i les Comunicacions* of the *Universitat Pompeu Fabra*, Barcelona, express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future.

If the Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency is upgraded and can provide open access through Euro-Biolmaging, researchers at *Physense* intend to apply to access this facility because it will provide a unique source of rich information on which we can base our research and test our developed algorithms for image analysis and computational modelling.

Access to rich and clinical routine-based medical images is of utmost importance to be able to develop and test novel approaches to extract clinically relevant information from medical imaging modalities. Usually, biomedical engineering researchers only get access to a few cases, provided by clinical collaborators. However, these are often very limited in quantity, quality and validation and regularly come from a single scanner. This prohibits a rigorous testing of image analysis algorithms and often results in methods, which are very difficult to scale up to large clinical or pathophysiological studies. Additionally, mostly only very selected data is available to explore images in order to find clinically relevant biomarkers that help in either explaining the disease processes or extracting patient-specific information that can make a difference in clinical practice. Because of this, access to a large collection of routine clinical imaging data would provide major benefits to both develop and use image analysis algorithms that might have an impact in current healthcare. Additionally, to develop computational models that can be complementary to measurements from imaging data, relevant test and input data could be extracted from this facility.

A brief outline of our research interests that would benefit from this Euro-Biolmaging Node is attached.

Yours sincerely,



Dr. Bart Bijmens  
ICREA Research Professor

**Bart Bijmens**  
**bart.bijmens@upf.edu**

Departament de Tecnologies de la Informació i les Comunicacions  
Universitat Pompeu Fabra  
Carrer Tàrrer, 122-140  
E08003 Barcelona - España

<http://physense.upf.edu>    <http://www.icrea.oat>



To  
Euro-BioImaging  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerohofstraße 1  
69117 Heidelberg  
Germany

Montserrat Robles Viejo  
*Director of Instituto ITACA*  
*Biomedical Informatics Group*  
*Universitat Politècnica de València, Camino de Vera s/n, 46022 Valencia, Spain*

[03/04/2013]

**Letter of Intent Future User of Euro-BioImaging Node**

Dear Sir/Madam,

Regarding the Expression of Interest to become a Euro-BioImaging Node submitted by Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/*Valencia Healthcare Agency, Conselleria de Sanidad* in *Valencia, Spain*, I, Montserrat Robles from Instituto Itaca, express my full support to this EoI. The Instituto Itaca is highly interested to access the services offered by this Node applicant in the future.

If Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/*Valencia Healthcare Agency* is upgraded and can provide open access to Euro-BioImaging users Instituto Itaca intends to apply with our research projects on medical image analysis, biomedical data quality, biomedical data mining and semantic interoperability, for which to access this database will help to develop and validate models.

A brief outline of the intended research project(s) that would be enabled by this Euro-BioImaging Node is attached.

Yours sincerely,

Montserrat Robles, PhD  
[mrobles@itaca.upv.es](mailto:mrobles@itaca.upv.es)  
[www.itaca.upv.es](http://www.itaca.upv.es)







*To Euro-BioImaging*  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstraße 1  
69117 Heidelberg  
Germany

**INCLIVA Biomedical Research Institute**  
10/04/2013

**Letter of Intent**  
**Future User of Euro-BioImaging Node**

Dear Sir/Madam,

Regarding the Expression of Interest to become a Euro-Bio Imaging Node submitted by Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency, Consellería de Sanidad in Valencia, Spain, I express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future.

If Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency is upgraded and can provide open access to Euro-Bio Imaging users, INCLIVA Biomedical Research Institute intends to apply with our research projects focused on neurological impairments, myocardial ischemia disease and oncology to access this facility because access to such a large database would be of tremendous help in improving and validating the expected outcomes.

Would you need any additional information, please do not hesitate to contact me.

Yours sincerely,



+34 963 862 894  
[incliva@incliva.es](mailto:incliva@incliva.es)  
[www.incliva.es](http://www.incliva.es)



To  
Euro-BioImaging  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstraße 1  
69117 Heidelberg  
Germany

From  
Eduardo Fraile Moreno  
Technical Director  
Unidad Central de Radiodiagnóstico

Madrid, April 15<sup>th</sup>, 2013

**Letter of Intent . Future User of Euro-BioImaging Node**

Dear Sir/Madam,

Regarding the Expression of Interest to become a Euro-BioImaging Node submitted by Unidad Central de Radiodiagnóstico in Madrid - Spain, I, Eduardo Fraile Moreno express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future.

If Unidad Central de Radiodiagnóstico is upgraded and can provide open access to Euro-BioImaging users Eduardo Fraile Moreno intends to apply with our research project on medical image analysis, biomedical data quality, biomedical data mining and semantic interoperability, because to access this database will help us improving and validating models

A brief outline of the intended research project(s) that would be enabled by this Euro-BioImaging Node is attached.

Yours sincerely,



Eduardo Fraile Moreno, MD  
Director Técnico  
Unidad Central Radiodiagnostico, Madrid  
Tlf. +34 91 1915282;  
[eduardo.fraile@salud.madrid.org](mailto:eduardo.fraile@salud.madrid.org)

Pº Europa, 34  
28702 San Sebastián de los Reyes (Madrid)  
ESPAÑA

To  
Euro-BiImaging  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstraße 1  
69117 Heidelberg, Germany

April, 15<sup>th</sup> 2013

Lluís Donoso-Bach MD, PhD  
Director Imaging Department  
Hospital Clínic of Barcelona. University of Barcelona  
Villarroel, 170.  
08036 Barcelona, Spain

**Letter of Intent Future User of Euro-BiImaging Node**

Dear Sir/Madam,

This letter confirms my full support to the Expression of Interest of the Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency, Conselleria de Sanidad in Valencia, Spain, to become a Euro-BiImaging Node.

I express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future. If Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency is upgraded and can provide open access to Euro-BiImaging users. Hospital Clínic of Barcelona has a strong track record of working in European projects, especially within the Framework programme. As Eurobiomaging partner our interest is to set up and develop a European infrastructure for Clinical Trials & HealthTechnology Assessment in Imaging. In our research projects the access to such a large database would be of tremendous help in improving and validating such approaches.

Would you need any additional information, please do not hesitate to contact me.

Yours sincerely,



Lluís Donoso-Bach MD, PhD



Euro-Biolmaging  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstraße 1  
69117 Heidelberg, Germany

Barcelona, 17<sup>th</sup> April 2013

Àlex Rovira MD  
Director MR Unit and MR Analysis Center  
Department of Radiology  
University Hospital Vall d'Hebron  
Autonomous University of Barcelona. Spain  
e-mail: alex.rovira@idi-cat.org

**Letter of Intent**  
**Future User of Euro-Biolmaging Node**

Dear Sir/Madam,

This letter confirms my full support to the Expression of Interest of the Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency, Conselleria de Sanidad in Valencia, Spain, to become a Euro-Biolmaging Node.

I express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future. If Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/Valencia Healthcare Agency is upgraded and can provide open access to external users.

The MR Unit at Hospital Vall d'Hebron has a large experience in imaging research projects mainly in the field of multiple sclerosis and, through our Image Analysis Center, in the analysis of several national and International multicenter studies. Moreover, our center belongs to MAGNIMS; (**M**agnetic Resonance **N**etwork in **MS**) a European network of clinical academics that share a common interest in the study of multiple sclerosis using magnetic resonance techniques. Such a group has collaborated actively since 1990 and has collectively made a major contribution to defining the role of MRI in diagnosis and monitoring treatments in MS. As one of most active European centers in MR research in multiple sclerosis, one of our major areas of interest is developing automated and robust tools to quantitatively assess the neurodegenerative component of multiple sclerosis assessed with different MR techniques. All these necessary efforts are especially important nowadays, when there is a growing interest in developing neuroprotective agents in multiple sclerosis, which consequently demands new imaging strategies for achieving and monitoring myelin repair and axonal loss. The possibility of performing collaborative studies with other centers such as the CEIB will improve the results of this type of research studies.

Would you need any additional information, please do not hesitate to contact me.

Sincerely yours,



Àlex Rovira MD

To  
Euro-BioImaging  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstraße 1  
69117 Heidelberg  
Germany



[IMAGING BIOMARKERS]

[01/04/2013]

**Letter of Intent**  
**Future User of Euro-BioImaging Node**

Dear Sir/Madam,

Regarding the Expression of Interest to become a Euro-BioImaging Node submitted by Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/*Valencia Healthcare Agency, Conselleria de Sanidad in Valencia, Spain*, I Angel Alberich-Bayarri, Biomedical Engineering Coordinator at Quiron Hospitals Group (QUIRON), express my interest to access the services offered by this Node applicant in the future.

If Centre of Excellence in Biomedical Imaging (CEIB)/*Valencia Healthcare Agency* is upgraded and can provide open access to Euro-BioImaging users Angel Alberich-Bayarri, Gracian Garcia-Marti and Roberto Sanz-Requena. (QUIRON), from the intends to apply with the described research project to access this facility because the main research line of our group is the development and implementation of new imaging biomarkers either for diagnostic or therapeutic response evaluation.

Our group is focused in the extraction of parameters and characteristics from medical images that are quantified by the use of advanced techniques in image processing and analysis. These imaging biomarkers improve the radiological report by measuring differences at biochemical, cellular and structural levels and help to determine the presence and magnitude of different conditions and diseases.

Since its creation in 2006, this group joins the work of different engineers and physicians in the radiological environment with the aim of making research a professional advantage.

The main research lines include imaging biomarkers in neuroimaging, pharmacokinetics modeling, organs and tissues structural/mechanical simulations, cardiovascular remodeling characterization, liver focal and diffuse alterations. In all these developments, a huge amount of data needs to be processed for the establishment and standardization of a new imaging biomarker. Consequently, our group would largely benefit from this EuroBioImaging Node and actively make use of it.

A brief outline of the intended research project(s) that would be enabled by this Euro-BioImaging Node is attached.

Yours sincerely,

In Valencia, 24<sup>th</sup> april, 2013  
Angel Alberich-Bayarri  
Quiron Hospitals Group